

*На правах рукописи*



**Зарва Иван Дмитриевич**

**ОСОБЕННОСТИ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННОГО  
РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПОСТЭКСПОЗИЦИОННОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ БЕШЕНСТВА  
В ГОРНЫХ РАЙОНАХ ЮЖНОЙ СИБИРИ**

3.2.2. Эпидемиология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Омск - 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Ботвинкин Александр Дмитриевич** - доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Симонова Елена Геннадиевна** – доктор медицинских наук, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

**Лукьяненко Наталья Валентиновна** – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры эпидемиологии, микробиологии и вирусологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Ведущая организация** – Федеральное казенное учреждение здравоохранения Российский научно-исследовательский противочумный институт "Микроб" Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.2.048.02 при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте <https://omsk-osma.ru/> Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (644099, г. Омск, ул. Ленина, 12).

Автореферат разослан « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 года.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

**Ширлина Наталья Геннадьевна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Из-за абсолютной летальности и глобального распространения бешенство относится к числу экономически наиболее значимых зоонозов (Hampson K., et al., 2015). Всемирной организацией здравоохранения поставлена задача глобальной ликвидации к 2030 г. бешенства, ассоциированного с собаками (WHO, 2018). Однако бешенство широко распространено среди диких животных, и угроза восстановления очагов городского типа сохраняется до тех пор, пока существуют природные очаги. В начале 21-го века в Российской Федерации (РФ) и ежегодно регистрировалось 13,5 тыс. случаев бешенства у животных, от 2 до 22 заболеваний людей, обращалось за антирабической помощью около 400 тыс. человек (Полещук Е.М., и др., 2016; Онищенко Г.Г., и др., 2018; Shulpin M.I., et al., 2018).

Исследования в области природной очаговости бешенства активизировались в середине прошлого века в связи с интенсивными эпизоотиями среди лисиц (*Vulpes vulpes*) в Европе. В течение нескольких лет «лисье» бешенство поразило многие ранее благополучные по этой инфекции страны Европы (Канторович Р.А., 1965; Winkler W. G., 1975; Steck F., Wandeler A., 1980). Стойкие природные очаги сформировались в европейской части РФ и Республиках бывшего СССР (Канторович Р.А., 1965; Селимов М.А., 1978). В дальнейшем, благодаря успешной реализации кампаний оральной вакцинации лисиц, бешенство удалось ликвидировать в западной и центральной Европе (Bourhy P., et al., 1999). В последние годы внимание сконцентрировано на решении этой проблемы в странах восточной Европы – в Украине, Республике Беларусь, западных и центральных регионах РФ. При поддержке Евросоюза проводится барьерная оральная вакцинация лисиц на границе с Финляндией и в Калининградской области (Метлин А. Е., 2008; Freuling C. M., et al., 2013; Shulpin M.I., et al., 2018). Во многих других регионах РФ, в том числе в Сибири, оральная вакцина также применялась, однако в силу ряда причин не оказала существенного влияния на распространение бешенства (Кузьмин И.В., и др., 2002; Сухарьков А. Ю., и др., Шабейкин, А.А., и др., 2015). Основная часть европейской части РФ и юг Западной Сибири остаются энзоотичными по бешенству.

В Западной Сибири и Казахстане эпизоотии среди лисиц впервые описаны в 1960-е годы и не прекращаются до настоящего времени (Шатько П.Д., и др., 1967; Рудаков Н.В., Штучная А.А., 1970; Сансызбаев Б.К., 1981; Сидоров Г.Н., и др., 2004; Sultanov A.A., et al., 2016). Наиболее характерным маркером «лисьего» бешенства служат изоляты вируса «степной» генетической линии (Kuzmin I.V., et al., 2005; Девяткин, и др., 2017). В Восточной Сибири и на Дальнем Востоке эпизоотии бешенства и заболевания людей регистрировались преимущественно в южной, наиболее освоенной человеком части региона. Основным резервуаром и вектором

вируса до середины прошлого столетия служили собаки; из диких животных наиболее опасным источником инфекции был волк. До начала текущего столетия эпизоотии «лисьего» бешенства не имели здесь существенного значения. Единичные случаи выделения «степного» варианта вируса бешенства были известны в 1987 г. только в Республике Тыва (Kuzmin I.V., et al., 2005).

Для бешенства характерна выраженная пространственно-временная динамика эпизоотий. Периодически отмечаются значительные подъемы и спады заболеваемости, сопровождающиеся изменением границ неблагополучных по бешенству территорий. Расширение границ очаговых территорий закономерно наблюдалось при смене основного резервуара вируса бешенства. Северную границу нозоарела «лисьего» бешенства в РФ ориентировочно проводили по 56° с.ш., но в разные периоды времени она существенно смещалась (Селимов М.А., 1978; Мальков Г.Б., 1981; Shulpin M.I., et al., 2018; Полещук Е.М., и др, 2019).

Периферийные участки нозоарела (фронт эпизоотии) неизменно привлекают внимание. При выявлении бешенства на территории, где оно длительное время не регистрировалась, возникает целый ряд проблем. Требуется дополнительные ресурсы для проведения противоэпизоотических мероприятий, изменяется отношение к постэкспозиционной профилактике бешенства и предпринимаются попытки остановить дальнейшее распространение инфекции.

Горные районы Южной Сибири, в силу своего географического положения, отличаются непостоянством проявлений бешенства (Сидоров Г.Н., и др., 2004; Полещук Е.М., и др., 2013, 2019). Однако все соседние страны Азии неблагополучны по бешенству. В Азии ежегодно умирает от бешенства более 30 тысяч человек, более 10 миллионов людей вынуждены получать прививки после укусов животными. Известно, что это наиболее неблагополучная по бешенству часть мира (Hampson K., et al., 2015). Здесь по-прежнему широко распространено бешенство собак, и установлено значительно разнообразие вариантов вируса бешенства (Nagarajan K., et al., 2006; Wang L., et al., 2014; Devleeschauwer B., et al., 2016). Это определяет актуальность проблемы трансграничного заноса бешенства и санитарной охраны территории для юга Сибири и Дальнего Востока.

### **Степень разработанности темы исследования**

Из анализа опубликованных работ следует, что бешенство, связанное со «степным» вариантом вируса, – эмерджентный зооноз для Южной Сибири и сопредельных территорий Монголии и Китая. После 2002 г. «лисье» бешенство впервые за историю наблюдений проникло на юг Красноярского края и в Хакасию (Botvinkin A. D., et al., 2006; Сидорова Д. Г., и др., 2007; Полещук Е.М., и др., 2010), в 2011 г. – на юг Бурятии, в 2014 г. бешенство «вернулось» в Забайкальский край (Adelshin R.V., et al., 2015). Распространение «лисьего» бешенства на восток

прослеживается на сопредельных территориях Монголии и Китая (Внутренняя Монголия) (Botvinkin, et al., 2008; Odontsetseg N., et al., 2009; Liu Y., et al., 2014).

По эпидемиологии и природной очаговости бешенства в горных районах Южной Сибири защищено несколько диссертационных работ (Савицкий В.П., 1981; Ботвинкин А.Д., 1983; Сидоров Г.Н., 1986; Сидорова Д.Г., 2009) и опубликовано большое количество статей. Однако за последние годы ситуация существенно изменилась, и многие вопросы пространственно-временной динамики заболеваемости требуют уточнения и более основательной доказательной базы.

В разных районах мира для пространственно-временного анализа эпизоотий бешенства успешно используются ГИС-технологии (Biek R., et al., 2007; Lin Y.C., et al., 2014; Bruncker K., et al., 2018). В том числе получены новые научные данные для территорий с горным рельефом (Wheeler D.C., et al., 2008; Mulatti P., et al., 2012; Giannakoroulos A., et al., 2016). Конечной целью этих исследований является повышение эффективности программ борьбы с бешенством в конкретных экологических условиях. При изучении бешенства в азиатской части России эти методы не применялись.

**Цель исследования** – научное обоснование корректировки эпидемиологического надзора и профилактики бешенства в горных районах Южной Сибири на периферии центрально-азиатской части нозоареала.

#### **Задачи исследования:**

1. Провести ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости бешенством и факторов, оказывающих влияние на вероятность заражения людей вирусом бешенства в Южной Сибири.
2. Дать сравнительную характеристику территорий риска заражения людей вирусом бешенства в периоды с различной эпизоотической ситуации на основе использования современных картографических технологий.
3. Дать характеристику антирабической помощи населению на изучаемой территории при изменении эпизоотической ситуации
4. Разработать рекомендации по коррекции эпидемиологического надзора и профилактики бешенства с учётом региональных особенностей Южной Сибири.

#### **Научная новизна исследования**

Впервые с использованием ГИС-технологий подготовлены картограммы, характеризующие распространение бешенства в Южной Сибири в динамике по годам, с учетом рельефа, растительного покрова и степени антропогенной трансформации ландшафтов. Выявлены основные экологические русла и барьеры для трансграничного заноса и распространения бешенства в условиях мозаичного расположения вовлекаемых в эпизоотии участков территории. Установлено, что при «возвращении» бешенства на территорию после многолетнего перерыва случаи

болезни регистрируются преимущественно там же, где в прошлом были зарегистрированы проявления этой инфекции. Отмечены значительные различия эпидемического потенциала эпизоотий на одних и тех же территориях, но в разные периоды времени. Показано, что рост показателей обращаемости населения за медицинской помощью после укусов животными на территориях, недавно вовлеченных в эпизоотию, происходит за счет контактов с домашними животными, у которых диагноз бешенства не был подтвержден.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Расширены научные представления о пространственно-временной вариабельности очагов бешенства на периферии центрально-азиатского очагового региона. Сформулирована гипотеза о том, что важным фактором изменения показателей заболеваемости людей в этом регионе является смена варианта вируса и типа очагов в результате заноса инфекции с сопредельных территорий. Сведения о пространственно-временной динамике эпизоотий бешенства на ограниченных по площади лесостепных участках и зависимости очагов на периферии нозоареала от активности очагов в энзоотичных районах за пределами России имеют важное прикладное значение для организации территориально дифференцированных мероприятий, направленных на источник инфекции. Эти сведения позволяют рассчитывать на эффективность барьерной оральной вакцинации лисиц в этом регионе и указывают на необходимость международной кооперации в сфере надзора и контроля очагов бешенства.

Результаты исследования использованы при разработке лекционного цикла профессионального усовершенствования для медицинских работников «Эпидемиология и профилактика бешенства», размещенного на федеральном портале непрерывного медицинского образования (<https://moodle.ismu.baikal.ru/course/view.php?id=37>; <https://a.edu.rosminzdrav.ru>). По этой программе подготовлено 59 медицинских работников. Информационно-аналитическое письмо «Распространение и профилактика бешенства на юге Сибири», направлено руководителям Роспотребнадзора Иркутской области, Красноярского и Забайкальского краев, Республик Алтай, Бурятия и Хакасия и используется в оперативной работе. Материалы по применению ГИС-технологий для анализа пространственной динамики инфекционных заболеваний используются в Управлении Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Бурятия (Акт внедрения от 15.06.2021 г.); ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Забайкальском крае» (Акт внедрения от 10.06.2021 г.); на кафедре эпидемиологии ИГМУ при подготовке студентов и ординаторов (Акт внедрения от 22.03.2021 г.).

## **Методология и методы исследования**

Методологическую основу работы составляют учение о природной очаговости болезней и теоретические разработки по эпидемиологии зоонозов (Павловский Е.Н., 1939; Беляков В.С., Яфаев Р.И., 1989). В работе использован комплекс описательно-оценочных эпидемиологических методов (Зуева Л.П., Яфаев Р.И., 2009; Брико Н.И. и др., 2019). Основное внимание уделено картографическому анализу распространения бешенства на основе ГИС-технологий и данных дистанционного зондирования Земли (Palaniyandy M., 2012; Malone J.V., et al., 2014; Beard R. et al., 2018; Asrar G.R., 2019).

### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Для горных районов Южной Сибири характерна дискретность заболеваемости бешенством во времени. Снижение риска заболеваемости людей в начале текущего столетия связано с изменением биоценотической структуры очагов бешенства.

2. Формирование территорий риска заражения бешенством в начале 21 века после продолжительного межэпизоотического периода, происходило под влиянием трансграничных заносов вируса и его распространения с запада на восток и северо-восток по лесостепным межгорным котловинам. Во второй половине 20 века наиболее высоким риском заражения отличались территории на востоке региона, и лесостепная приуроченность эпидемических проявлений была менее выражена.

3. Обращаемость населения за антирабической помощью в значительной степени зависела от наличия или отсутствия заболеваний бешенством на территории. Рост показателей постэкспозиционной профилактики бешенства после выявления эпизоотии обусловлен увеличением числа обращений после укусов собак и кошек с неустановленным диагнозом, частота контактов с дикими и бешеными животными остается низкой.

### **Степень достоверности результатов исследования**

Достоверность результатов исследования, выводов и положений диссертации основана на использовании репрезентативного материала и современных эпидемиологических, геоинформационных и статистических методов.

### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», г. Иркутск (2017); научно-практической конференции «Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за особо опасными и природно-очаговыми инфекционными болезнями», г. Иркутск (2019); Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней», г. Москва (2019) и

«Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности», г. Уфа (2021); международной конференции «The Belt and Road Initiative International Conference on the Prevention and Control of Infectious Diseases», г. Харбин, КНР (2018). Стендовое сообщение о выполняемом проекте представлено на информационно-конгрессных мероприятиях в области науки и техники на базе Российских центров науки и культуры за рубежом, г. Париж, Франция (2019). Обсуждение работы по месту ее выполнения проведено на заседании профильной проблемной комиссии «Инфекционные болезни, микробиология, эпидемиология» Иркутского государственного медицинского университета, протокол № 2 от 03.09.2021 г.

По результатам исследования опубликовано 11 работ, в том числе 7 – в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки, из них – 1 индексируется в Web of Science, 3 – в Scopus.

### **Личный вклад автора**

Дизайн исследования разработан совместно с научным руководителем. В выполнении исследования на этапе сбора материала участвовали специалисты, санитарно-эпидемиологической, ветеринарной служб и природоохранных организаций (соавторство отражено в публикациях). Картографирование на основе ГИС, систематизация и статистическая обработка данных по заболеваемости людей и животных бешенством, оказанию антирабической помощи населению, филогенетический анализ изолятов вируса по последовательностям из GenBank выполнены лично автором. Фрагменты работы по картографированию распространения генетических вариантов вируса бешенства выполнены и опубликованы в соавторстве со специалистами Иркутского научно-исследовательского противочумного института Сибири и Дальнего Востока и Федерального Центра охраны здоровья животных (г. Владимир). Освоение компьютерных программ для картографического анализа осуществлялось на базе Института географии им. И.Б. Сочавы (г. Иркутск). Доля личного участия в сборе и первичной обработке информации составляет около 80%, в обобщении, анализе и интерпретации результатов – более 90%.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 185 страницах текста, состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов исследования, трех глав собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы и приложения. Диссертация иллюстрирована 18 таблицами, 50 рисунками. Библиографический указатель включает 248 источников, из которых 124 опубликованы в отечественных и 124 - в зарубежных изданиях.

Исследование выполнено по плану очной аспирантуры. Тема утверждена Ученым советом ИГМУ, протокол № 3 от 30.11.2017 г., название скорректировано по решению Ученого совета ИГМУ, протокол № 7 от 01.04.2021 г. Обсуждение



работы по месту ее выполнения проведено на заседании профильной проблемной комиссии «Инфекционные болезни, микробиология, эпидемиология» Иркутского государственного медицинского университета, протокол № 2 от 03.09.2021 г.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ, проект № 19-315-90004 (конкурс «Аспиранты», 2019 г.); номер государственного учета НИОКР в Единой государственной информационной системе учета НИОКР гражданского назначения АААА-А20-120020490006-2-0.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

В главе 1 (обзор литературы) рассмотрены особенности глобального распространения бешенства, пространственно-временная динамика заболеваемости бешенством в РФ, современные методы анализа пространственно-временной динамики и основные направления борьбы с бешенством в современных условиях. Из обзора следует, что бешенство в РФ в обозримом будущем не может быть ликвидировано, но имеются возможности поддерживать спорадический уровень заболеваемости людей и сократить площади энзоотичных территорий. Для этого необходимы надежные данные об особенностях пространственно-временной динамики бешенства на конкретных территориях. Для анализа территориального распространения бешенства наиболее перспективны ГИС-технологии.

### **Материалы и методы исследования**

Южная Сибирь - горная страна, протянувшаяся широкой полосой с запада на восток вдоль государственной границы более чем на 3000 км от Республики Алтай до Забайкальского края (Южной Сибири горы, БРЭ, 2017). Исследование выполнено по материалам семи субъектов РФ, расположенных в этом регионе (Республики Алтай, Тыва, Хакасия, Бурятия, Красноярский, Забайкальский края, Иркутская область). В работе использованы первичные и обработанные данные, характеризующие заболеваемость людей и животных бешенством, обращаемость населения за медицинской помощью после контактов с животными и др. (Таблица 1).

Проведено ретроспективное описательное эпидемиологическое исследование глубиной от 20 до 70 лет. Для анализа многолетней динамики заболеваемости людей и животных, структуры источников инфекции для человека и показателей антирабической помощи населению использовали описательные эпидемиологические методы (Зуева Л.П., Яфаев Р.Х., 2009; Брико Н.И. и др., 2019).

Картографирование распространения бешенства выполнено с помощью программ QGIS 3.16.3, ArcMap 10.8.1, ArcScene 10.8.1, открытых электронных ландшафтно-географических карт мира «Natural Earth», «Open street map»,

Таблица 1 - Характеристика собранного материала

Характер материала	Источник получения данных	Объем и период сбора данных
Сведения о заболевании людей и животных бешенством	Оперативные данные об очагах бешенства и статистические отчеты, полученные от специалистов Роспотребнадзора и ветеринарной службы Архивные данные, ранее опубликованные статьи, информационные бюллетени.	Случаи бешенства животных n=4142, случаи бешенства людей n = 115 (1950 – 2000 гг.) Случаи бешенства животных n=1648 (2001 – 2020 гг.)
Показатели обращаемости населения за антирабической помощью	Первичная медицинская документация травмпунктов г. Улан-Удэ, г. Иркутска, г. Абакана (форма 045-у, годовые отчеты) Форма 2 (годовая) семи субъектов Восточной Сибири; информационные бюллетени, научные публикации	Карты обратившихся в травмпункты n = 3014 (2015-2019 гг.) Случаи обращения за медицинской помощью после укусов животными n>350 000 (2001-2019 гг.)
Характер материала	Источник получения данных	Объем и период сбора данных
Сведения о численности хищных млекопитающих	Данные зимних маршрутных учетов лисицы и волка, полученные в природоохранных организациях Иркутской области и Республики Бурятия; анкетирование	Численность лисицы и волка по районам Бурятии и Иркутской области за 2001-2019 гг.
Нуклеотидные последовательности гена N вируса бешенства	Международная база данных GenBank	36 последовательностей по 1353 нуклеотидных основания
Информация в СМИ о бешенстве и его профилактике	Официальные сайты местных органов самоуправления и ведомств субъектов РФ	50 информационных сообщений, семь субъектов РФ

разработанных с использованием открытых данных глобальной космической фотосъемки. Картограммы с точками регистрации случаев заболевания людей бешенством составлены по географическим координатам места заражения. При картографировании бешенства у животных точки привязывали к месту обнаружения случая. Локализацию точек сопоставляли с элементами ландшафта - рельефом, характером растительного покрова, гидрографической сетью, населенными пунктами и землями сельскохозяйственного назначения. Картографирование результатов зимних маршрутных учетов лисицы и волка проведено значковым методом.

Филогенетический анализ изолятов вируса бешенства выполнен самостоятельно по опубликованным в GenBank нуклеотидным последовательностям с помощью программы MEGA X. Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей было выполнено методом neighbor-joining.

Статистическая обработка включала расчет параметров выборочных данных и динамических рядов: средней арифметической ( $M$ ), ошибки средней ( $m$ ) и др. Доверительные интервалы с уровнем значимости 95% (95% ДИ) рассчитаны по методу Вальда (Гржибовский А.М., 2008). Для оценки связи и различий между переменными использовали таблицы сопряженности, критерий  $\chi^2$ , коэффициенты корреляции Спирмена и Пирсона (Реброва О.Ю., 2002; Власов В.В., 2005). Расчеты и графическая обработка данных выполнены с помощью программ Epiinfo, Медстатистика и пакета программ Microsoft Office.

### **Характеристика пространственно-временной динамики заболеваемости бешенством в Южной Сибири и некоторых связанных с ней факторов**

За последние 70 лет в Южной Сибири имели место два периода эпизоотического неблагополучия, разделенных продолжительным межэпизоотическим периодом (рис.1). Прерывистый характер эпизоотий наблюдался на всех административных территориях (рис. 2). Индекс эпизоотичности колебался от 0,17 до 0,54. В начале периода (с 1950 по 1983 гг.) зарегистрировано 115 заболеваний людей бешенством с корреляцией числа случаев среди людей и животных по годам ( $r = 0,418$ ,  $p=0,014$ ). Из общего числа заболевших людей 50,4% приходилось на Забайкальский край, 31,4% - на Иркутскую область. После подъема заболеваемости животных в начале текущего столетия заболевания людей не зарегистрированы. Таким образом, продолжительные межэпизоотические периоды характерны для горных районов Южной Сибири и отличают этот регион от энзоотичных по бешенству территорий Западной Сибири, Казахстана и Монголии. Распространение бешенства после длительного периода благополучия сопровождалось изменением структуры заболеваемости животных. На всех вовлеченных в эпизоотию территориях возросло значение диких и сельскохозяйственных животных. В современный период структура заболеваемости типична для эпизоотий природного типа, и основная роль в распространении бешенства принадлежит лисице.

Наиболее ранние проявления «лисыего» бешенства отмечены в западной части региона - в Тыве (1979-1980, 1987 гг.) и Горном Алтае (1983 г.); позже всего бешенство лисиц выявлено в Забайкальском крае (2014 г.). Материалы по Забайкальскому краю наиболее наглядно демонстрируют изменения структуры заболеваемости и эпидемического потенциала очага (Таблица 2). Преимущественное вовлечение в циркуляцию вируса бешенства лисиц подтверждается результатами активного вирусологического мониторинга на соседней территории в Республике Бурятия (Таблица 3).

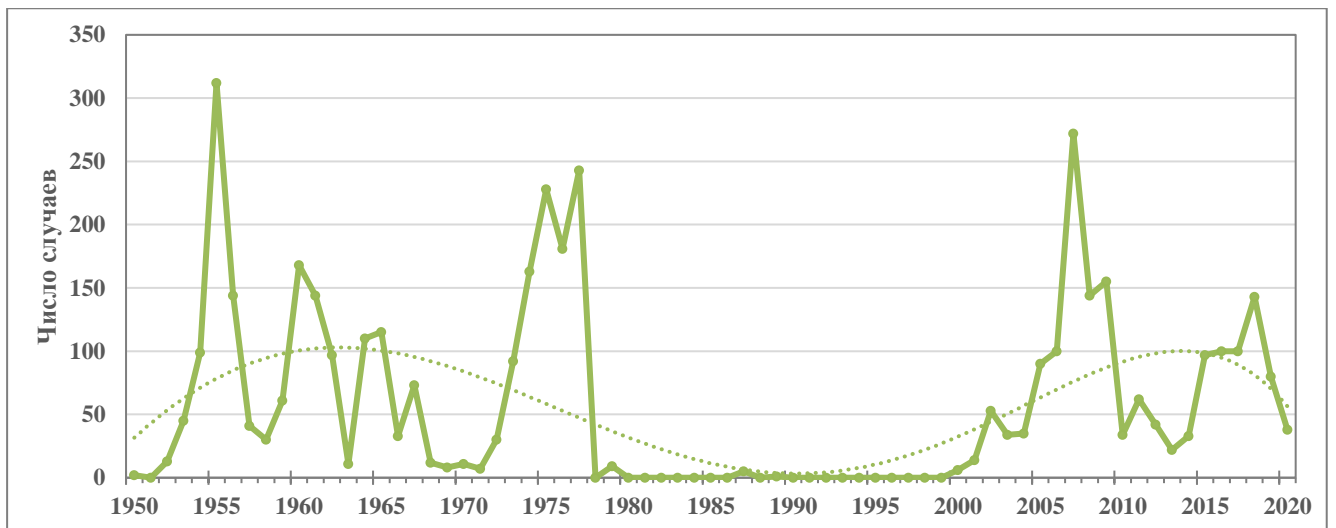


Рис. 1 - Многолетняя динамика заболеваемости животных бешенством животных в Южной Сибири за период 1950-2020 гг. (число случаев)

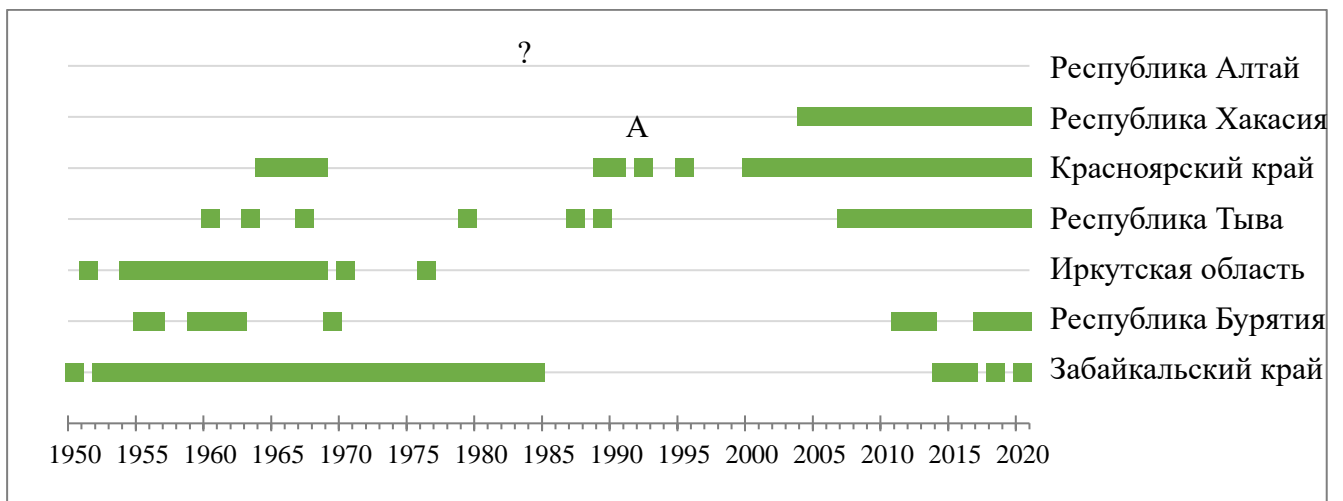


Рис. 2 - Прерывистый характер многолетней динамики заболеваемости животных бешенством по административным территориям Южной Сибири за 1950-2020 гг. (? – лабораторно неподтвержденные данные; А – случаи только в зоне распространения арктического бешенства)

Секвенирование и филогенетический анализ современных изолятов вируса бешенства из Южной Сибири свидетельствует об их принадлежности к «степной» генетической линии или группе С (Kuzmin I.V., et al., 2005; Botvinkin A.D., et al., 2006; Adelshin R.V., et al., 2015). Нами по данным GenBank проведен филогенетический анализ изолятов из Южной Сибири и с окружающих ее территорий в ретроспективе (рис. 3). Результаты демонстрируют разделение изолятов на две линии, имеющих разное географическое происхождение: группа В («Arctic-like») распространена на востоке и юго-востоке Азии, вирусы группы С выделялись в Западной Сибири, Казахстане, а также в Монголии и на севере Китая. Таким образом, Южная Сибирь расположена на стыке ареалов этих генетических линий вируса бешенства. Группа современных изолятов вируса из Южной Сибири

Таблица 2 - Число случаев бешенства и структура заболеваемости по группам животных в годы максимальных подъемов заболеваемости в прошлом и во время текущей эпизоотии в Забайкальском крае (в скобках 95% ДИ)

Показатели	Сравниваемые периоды		
	1953-1957 гг.	1973-1977 гг.	2014-2020 гг.
Число случаев у людей	19	18	0
Число случаев у животных	493	768	99
Собаки и кошки, доля (%)	53,6 (49,2 – 58,0)	47,0 (43,5 – 50,5)	4,0 (0,2 – 7,9)
Сельскохозяйственные животные, доля (%)	46,2 (41,8 – 50,6)	49,5 (46,0 – 53,0)	69,7 (60,6 – 78,7)
Дикие животные, доля (%)	0,2 (0,12 – 0,28) *	3,5 (2,2 – 4,7) **	26,3 (17,6 – 34,9) **

\* - волк; \*\* – в основном лисицы, редко – корсак, волк и другие виды.

Таблица 3 - Вовлечение различных видов диких хищных животных в эпизоотию бешенства в Бурятии по данным активного мониторинга (2017-2018 г.)

Сведения о сборе материала и результатах исследования	Лисица <i>Vulpes vulpes</i>	Корсак <i>Vulpes corsac</i>	Волк <i>Canis lupus</i>
Отстреляно в порядке промысла и с целью регулирования численности	894	5	1076
Подобрано трупов	84	3	0
Обследовано на бешенство	298	9	93
Бешенство лабораторно подтверждено	57*	1	2*
Частота подтверждения бешенства (%**)	19,1 (14,6-23,6)	11,1 (4,6-17,6)	2,2 (0-5,2)

\*Хи-квадрат 15,9 p<0,001; \*\* 95%ДИ

наиболее близка к изолятам из Монголии и Китая (Yakovchits N., et al., 2020). Изоляты от лисиц и корсаков из Забайкалья, полученные в 1977 г. принадлежали к группе В.

Таким образом, для горных районов Южной Сибири характерны продолжительные перерывы в регистрации бешенства у животных и отсутствие заболеваний людей за последние 35 лет. Значительно изменилась структура заболеваемости по группам животных. В Южной Сибири соприкасались ареалы двух разных генетических линий вируса, и в начале текущего столетия преобладает вариант, связанный с лисицами. Показано также, что на длительно благополучной территории (Иркутская область) численность лисицы достаточна для распространения вируса бешенства, следовательно, существуют препятствия для его проникновения с соседних неблагополучных территорий.

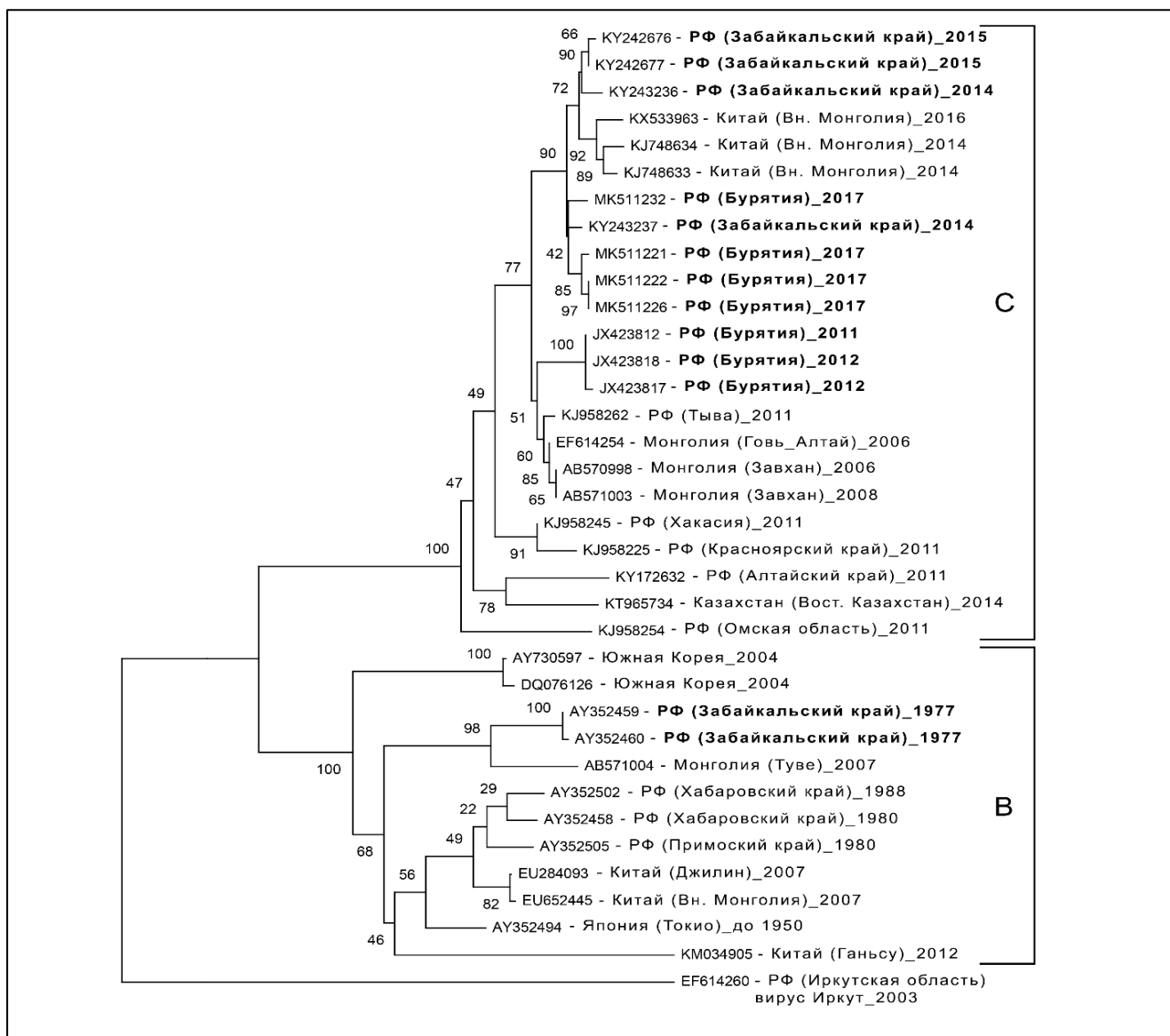


Рис. 3 - Филогенетическое древо изолятов вируса бешенства из Южной Сибири (выделены шрифтом) и соседних территорий. На ветвях обозначены номера изолятов в GenBank, место и годы выделения; в узлах – значения бутстрап-поддержки. С – группа изолятов, принадлежащих к «степной» линии; В – группа изолятов, принадлежащих к линии «Arctic-like». В качестве out group использован лиссавирус Иркут.

### Характеристика пространственного распространения бешенства на отдельных территориях Южной Сибири с использованием ГИС-технологий и данных дистанционного зондирования Земли

На первом этапе пространственное распространение бешенства оценивали по отдельным субъектам РФ в сопоставлении с особенностями рельефа, гидрографической сети, растительного покрова и хозяйственного использования территории. На следующем этапе подготовлена серия картограмм, на основе которых составлены карты более мелкого масштаба в целом по региону, демонстрирующие особенности распределения заболеваний людей, животных по

территории и основные направления продвижения эпизоотий бешенства. На заключительном этапе проведено сравнение особенностей распространения очагов бешенства в разные исторические отрезки на примере Забайкальского края.

Горный рельеф Южной Сибири оказывает существенное влияние на распространение бешенства. Крупные горные преграды (Алтай, Западный и Восточный Саяны, Танну-Ола, горы Байкальской рифтовой системы) а также оз. Байкал являются важными физико-географическими рубежами для распространения вируса бешенства, связанного с лисицами. Распространение бешенства в этом регионе России связано с межгорными котловинами, которые в разной степени изолированы друг от друга и от зональной степи центральной Азии. Эти участки территории занимают менее четверти площади региона. Вся северная часть региона и горные хребты на юге покрыты таежными лесами. Случаи выявления бешенства в лесной зоне в современный период единичны и, как правило, связаны с речной сетью. Эти особенности определяют мозаичность проявлений бешенства в пространстве и дискретность во времени. Так, например, благополучие Иркутской области определяется географической изолированностью лесостепных участков, благоприятных для распространения бешенства среди диких животных.

Основная часть зарегистрированных случаев бешенства у животных в современный период приходится на безлесные территории и земли сельскохозяйственного назначения в межгорных депрессиях и долинах рек (рис. 4). В период широкого распространения бешенства среди собак связь с указанными ландшафтными особенностями была менее выраженной, о чем свидетельствует картограмма случаев заболевания людей (рис. 5). Судя по ней, 40-50 лет назад бешенство проникало в таежную зону значительно дальше и в большей степени было связано с крупными населенными пунктами (Чита, Улан-Удэ, Иркутск, Братск и др.).

Для количественного анализа и статистической обработки распространения эпизоотий в Забайкальском крае на картах выделены сектора равной площади, привязанные к градусной сетке (Рис. 6). В 2014-2020 гг. 88,0 % (75,3-100) секторов, в которых выявлены заболевания бешенством, были неблагополучными и в прошлом, но только 41,1% (38,2-54,0) секторов, неблагополучных в 1970-е годы, оказались вовлеченными в эпизоотию после 2014 г. Отмечена прямая заметная корреляционная связь распределения случаев по секторам в разные периоды времени ( $r=0,57$ ;  $p=0,0001$ ). В 1970-е годы на периферии нозоареала за пределами лесостепей бешенство регистрировалось в основном среди собак. В 2014-2020 гг. большая часть случаев бешенства зарегистрирована в секторах, в пределах которых имеются земли сельскохозяйственного назначения. В отличие от эпизоотии 1970-х

годов, заболевания животных были крайне редки на степных участках с монотонным плоским рельефом.

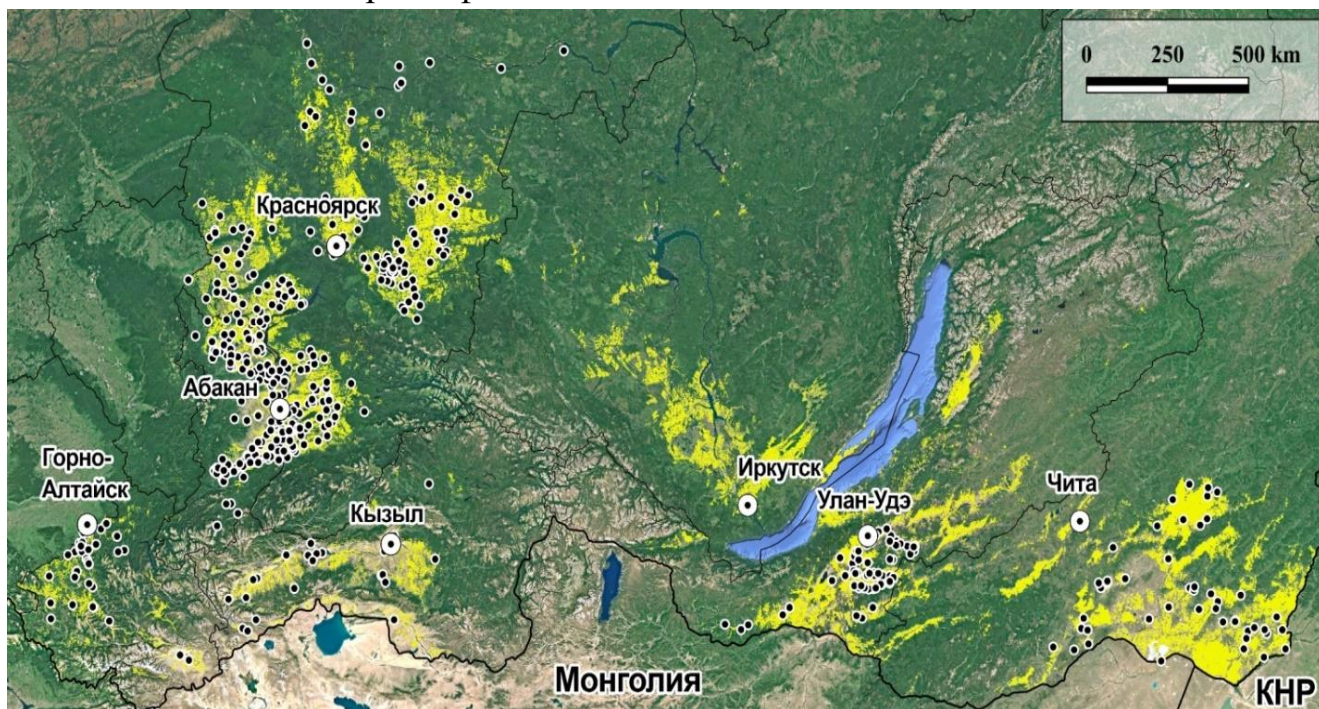


Рис. 4 - Распространение бешенства животных в Южной Сибири в 2000-2020 гг. Легенда: ландшафтная основа приведена по снимку из космоса, желтым выделены земли сельскохозяйственного назначения

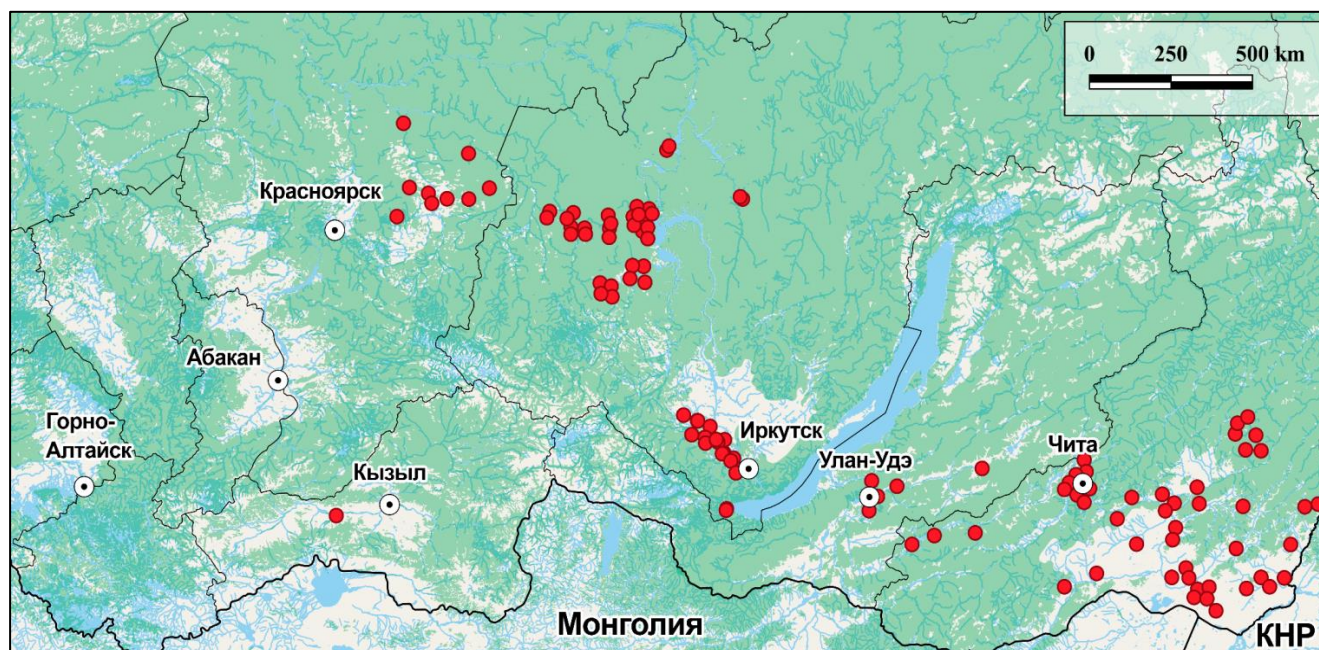


Рис. 5 - Распространение случаев бешенства у людей в Южной Сибири в 1950-1983 гг. Случаи в Западной Сибири (Кемеровская область, Алтайский край) не показаны. Зеленым закрашены покрытые лесом территории, не закрашены безлесные участки (лесостепные котловины и высокогорья)



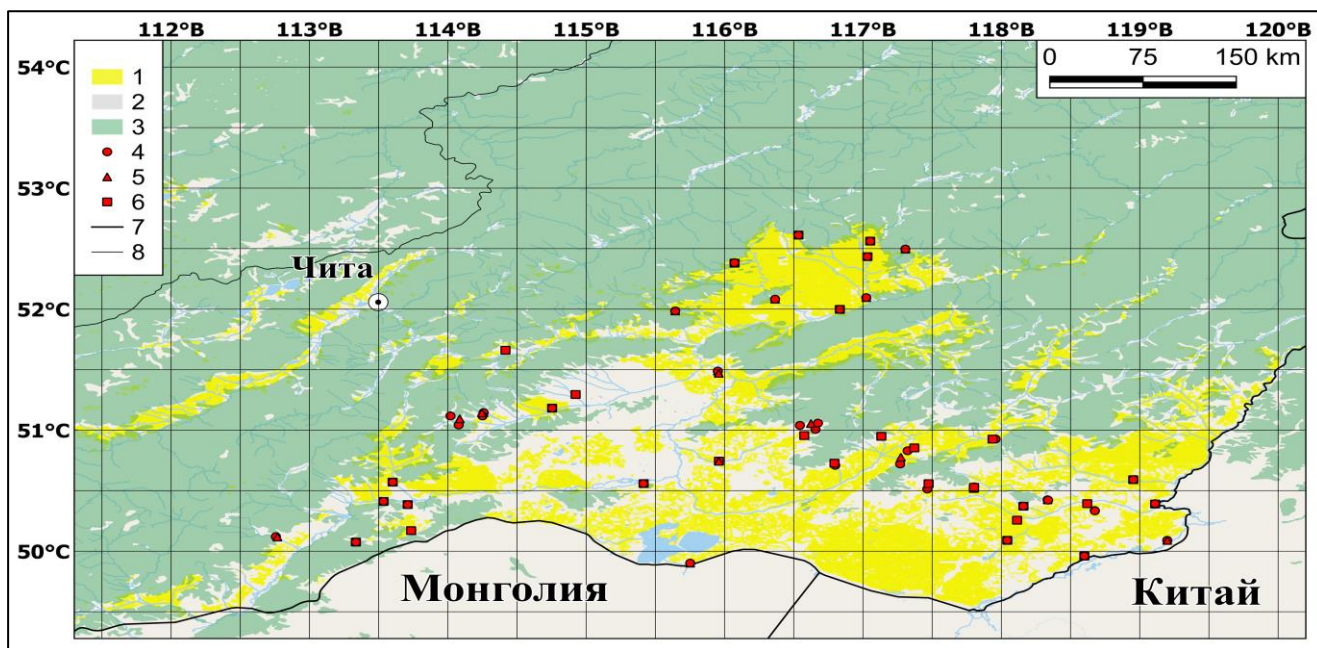


Рис. 6 - Пространственное распространение бешенства в Восточном Забайкалье в 2014-2020 гг. Легенда: 1 – земли сельскохозяйственного назначения, 2 - степные и лесостепные участки, 3 - лесные угодья, 4 - собаки, 5 - дикие животные, 6 - сельскохозяйственные животные, 7 - государственная граница, 8 - граница субъектов РФ

При увеличении масштаба картограмм и использовании данных дистанционного зондирования Земли выявлена связь современной эпизоотии «лишьего» бешенства с периферийными участками степи, стыками безлесных и лесных, равнинных и горных участков. Для неблагоприятных по бешенству участков территории установлено более выраженное разнообразие топологических выделов. Установлены значимые различия благополучных и неблагоприятных по бешенству участков по представленности таких элементов ландшафта, как пересеченный рельеф, лесные угодья, земли сельскохозяйственного назначения, количество населенных пунктов и рек ( $\chi^2$  от 4,2 до 13,8 при  $p < 0,05$ ).

Важной особенностью региона является большая протяженность границы с Казахстаном, Монголией и Китаем (более 4000 км). Последовательность возникновения и локализация случаев бешенства в первые годы после выявления заболеваний среди животных в Тыве, Горном Алтае и Забайкалье подтверждает возможность трансграничного заноса бешенства. Эти данные согласуются с результатами генотипирования вируса бешенства (Adelshin, et al., 2015; Yakovchits, et al., 2020). На основе сходства ландшафтов по обе стороны границы и локализации случаев бешенства выявлены и обозначены на карте участки, на которых трансграничные заносы наиболее вероятны.

С помощью ГИС визуализированы возможные пути распространения бешенства между отдельными межгорными котловинами на территории Южной Сибири.

Использование данных дистанционного зондирования Земли и ГИС позволило повысить информативность картограмм и визуализировать накопленные за многолетний период сведения о пространственном распространении бешенства. Показана перспективность использования участков равной площади, привязанных к градусной сетке, для накопления и анализа сведений об активности очагов. Это позволило статистически подтвердить связи проявлений бешенства с элементами ландшафта и выявить различия в пространственной динамике эпизоотий городского и природного типов, вызванных разными вариантами вируса бешенства.

### **Эпидемиология укусов животными и показатели, характеризующие оказание антирабической помощи населению на территориях с продолжительными межэпизоотическими периодами**

Показатели антирабической помощи, сравнивали по трем пятилетним периодам. Как частота обращений за медицинской помощью после укусов животными, так и доля обратившихся, которым прививки назначены, оказались минимальными в 1990-е годы, когда в бешенство в Южной Сибири не регистрировалось. В настоящее время эти показатели статистически значимо возросли во всех субъектах этого региона, кроме Иркутской области (Таблица 3). Отмечены существенные различия от динамики показателей обращаемости в РФ в целом, особенно в 1990-е годы. Более подробно проанализированы данные по длительно благополучной Иркутской области в сравнении с Республиками Хакасия и Бурятия, где бешенство выявлено в разное время. В 2000-2001 г. показатели обращаемости на всех трех территориях находились примерно на одном уровне. В Иркутской области показатели обращаемости оставались низкими на протяжении всего периода наблюдения, но в Хакасии и Бурятии они резко возросли сразу после выявления эпизоотий бешенства (Рис. 7).

Аналогичным образом развивалась ситуация в других регионах. В Республике Алтай с 2007 (начало эпизоотии) по 2019 гг. число обратившихся за медицинской помощью после укусов животными выросло в 1,7 раза. Установлена прямая заметная корреляционная связь между числом случаев бешенства у животных и среднегодовыми показателями обращаемости населения после укусов животными ( $r=0,65$ ,  $p=0,03$ ). Доля людей, назначенных на прививки от числа обратившихся, возросла с 62,8 до 100%.

Распределение пациентов, обратившихся за медицинской помощью, по локализации повреждений категориям животных, которые наносили травмы, проанализировано по отчетам региональных Центров оказания антирабической

Таблица 3 - Изменение показателей постэкспозиционной профилактики бешенства в Южной Сибири в разные периоды времени

Административные территории	Показатели в разные периоды времени					
	1982-1986*		1992-1996*		2013-2018*	
	1	2	1	2	1	2
Республика Алтай	н.д.	н.д.	69	4,8	322	72,9
Республика Хакасия	н.д.	н.д.	125	32,5	405	100
Красноярский край	73	33,9	82	30,6	221	86,7
Республика Тыва	205	97,6	158	89,2	362	100
Иркутская область	106	34,7	124	35,2	184	77
Республика Бурятия	130	42,8	136	26,0	356	82,4
Забайкальский край	193	66,0	169	52,5	290	94,2
Средние показатели, вся Южная Сибирь	141 (86-296)	55,0 (28,3-81,7)	123 (94-152)	31,6 (10,4-52,8)	306 (242-380)	87,6 (69,0-96,2)
Российская Федерация	125,6	49,9	247,3	нет данных	267,4	90,3

\*Средние показатели за период; 1- обращаемость на 100 тыс. населения; 2 – доля назначенных на прививки от числа обратившихся (%); выделена территория, благополучная по бешенству на протяжении всех периодов; по последнему периоду данные в столбце 2 только за 2013 г.

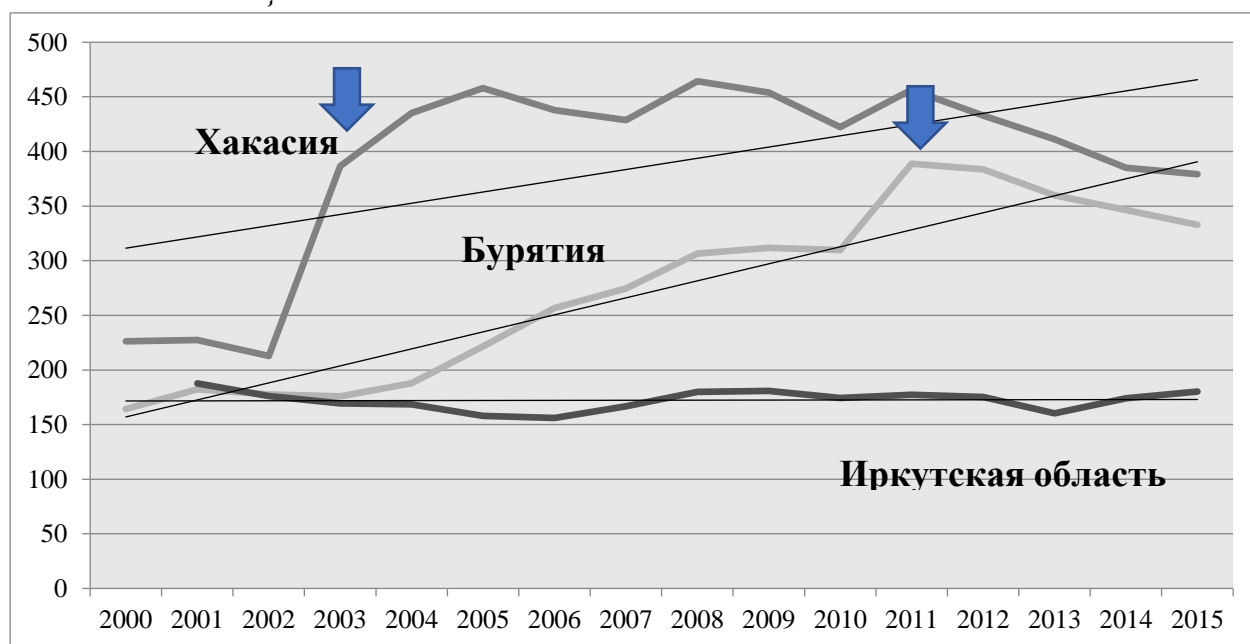


Рис. 7 - Динамика обращаемости населения (на 100 тыс.) за антирабической помощью в субъектах РФ при изменении эпизоотической обстановки (стрелками показаны годы выявления первых случаев бешенства после многолетнего благополучия)

помощи - в г. Улан-Удэ (неблагополучная территория) и г. Иркутске (благополучная территория). В эти медицинские учреждения обращались почти исключительно жители административных центров, так как сельскому населению

антирабическая помощь оказывалась по месту жительства. Число обращений в 2015 г. было в 2,9 раза больше в Улан-Удэ (743 против 2171) несмотря на то, что численность населения в два раза меньше, чем в Иркутске. Число обращений по поводу травм опасной локализации (голова, пальцы и кисти рук) было выше в Иркутске ( $\chi^2=72,526$ ,  $p < 0,001$ ). Следовательно, частота обращений на неблагополучной территории возросла за счет пациентов с менее серьезными травмами, которые не вызывали опасений до распространения информации о возникновении заболевания бешенством в субъекте РФ. В обоих городах все травмы связаны с животными, у которых диагноз бешенства не был подтвержден; 97,5 - 98% пациентов пострадали от укусов собак и кошек. Контакты с другими животными, регистрировались с частотой не более 2,5 %. В целом по Республике Бурятия частота обращений после контактов с дикими животными за 2001-2015 гг. составила 0,13 на 100 тыс. совокупного населения или 0,0005% от общего числа обращений.

Эпидемиологическое значение диких животных становится более заметным при анализе антирабических прививок, назначенных после контактов с животными, у которых бешенство подтверждено лабораторно. В 2017-2018 гг. при обследовании 97 эпизоотических очагов в Республике Бурятия выявлено и направлено на прививки 100 человек, у которых установлен контакт с бешеными животными, что составило 1,27% от числа всех обратившихся. Среди них преобладали сельские жители (96%). Чаще всего прививки назначались после контакта с крупным рогатым скотом во время ухода или вынужденного забоя заболевших животных (64%), контакты с бешеными лисицами составили - 25%, с бешеными собаками - 9%, с бешеными волками - 2%. За 2007-2019 гг. в Республике Алтай зарегистрировано 55 контактов людей с бешеными животными, из них 49,9% связаны с лисицами, 27,7% - с собаками, 18,2% - с крупным рогатым скотом и единично - с волком, барсуком и кошкой. По данным этих двух территорий, из числа направленных на прививки после контакта с бешеными лисицами, менее 10% были покусаны, в остальных случаях люди прикасались руками к трупам лисиц или предметам, которые могли быть контаминированы.

Таким образом, на неблагополучной по бешенству территории увеличивается не частота укусов животными, а отношение населения к профилактике бешенства. Люди, имевшие контакты с бешеными животными, составляют менее 5% от общего числа обратившихся за медицинской помощью. Наряду с редкостью случаев бешенства среди собак в условиях текущей эпизоотии, это обстоятельство служит одной из причин относительно низкого риска заражения заболевания людей в Южной Сибири и объясняет различия в статистике случаев бешенства у людей в этом регионе в разные периоды времени.

## **ВЫВОДЫ**

1. В Южной Сибири с 1950 по 1983 гг. зарегистрировано 115 случаев бешенства у людей, но за последние 25 лет заболеваний людей не было, несмотря на эпизоотии природного типа на всех административных территориях, кроме Иркутской области.

2. Период снижения риска заболеваемости людей характеризуется уменьшением доли собак в структуре заболеваемости бешенством, относительно низкой интенсивностью эпизоотий и заменой доминирующего генетического варианта вируса.

3. В начале 21 века территории риска заражения бешенством ограничены межгорными лесостепными котловинами. Формирование современного нозоареала связано трансграничными заносами вируса бешенства, особенностями горного рельефа и географического положения Южной Сибири на периферии эндемичной по бешенству территории.

4. Рост показателей постэкспозиционной профилактики бешенства при выявлении эпизоотий после многолетнего отсутствия заболеваемости связан с увеличением числа обращений после контактов с домашними животными с неустановленным диагнозом. Обращения за медицинской помощью после контактов с бешеными животными составляют менее 1% от общего числа зарегистрированных контактов.

5. Особенности пространственно-временной динамики заболеваемости бешенством в горных районах Южной Сибири определяют актуальность таких направлений эпидемиологического надзора, как мониторинг генетического разнообразия вируса, межгосударственное сотрудничество и координация комплексных планов профилактики бешенства между соседними субъектами РФ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Сведения об особенностях пространственно-временной динамики бешенства рекомендуется использовать при проведении очно-заочных и дистанционных циклов профессионального усовершенствования врачей травматологов, ответственных за проведение постэкспозиционной профилактики бешенства, а также врачей эпидемиологов, осуществляющих эпидемиологический надзор за зоонозами.

2. Картографические материалы, демонстрирующие наиболее вероятные пути и естественные барьеры для распространения бешенства на юге Сибири, рекомендуется использовать при составлении комплексных планов борьбы с бешенством совместно со специалистами ветеринарной службы и природоохранных организаций, в том числе при корректировке программ барьерной оральная вакцинации диких плотоядных в приграничных районах и на

участках наиболее вероятного распространения бешенства между отдельными субъектами внутри страны.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Опыт применения ГИС и данных дистанционного зондирования Земли при проведении ретроспективного анализа заболеваемости бешенством в Южной Сибири предлагается использовать для паспортизации и мониторинга очагов бешенства в других регионах России. В ближайшей перспективе аналогичные исследования планируется провести в приграничных районах Дальнего Востока.

### **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

В научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Ботвинкин, А.Д. Постэкспозиционная профилактика бешенства на территориях с различной эпизоотической обстановкой / А.Д. Ботвинкин, **И.Д. Зарва**, Т.П. Баландина и др. // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2017. - №3 (20). – С. 139-144.

2. Ботвинкин, А.Д. Эпидемиологический анализ вспышек бешенства в Забайкалье после трансграничного заноса инфекции / А.Д. Ботвинкин, **И.Д. Зарва**, Н.В. Яковчиц и др. // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2019. – Т. 9. - № 3. – С. 15-24.

3. Ботвинкин, А.Д. Ретроспективная оценка реализации долгосрочного прогноза пространственного распространения бешенства в азиатской части России / А.Д. Ботвинкин, Г.Н. Сидоров, **И.Д. Зарва** и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. - №2. – 13-21.

4. Yakovchits, N.V. Fox rabies outbreaks in the republic of Buryatia: Connections with neighbouring areas of Russia, Mongolia and China / N.V. Yakovchits, R.V. Adelshin, **I.D. Zarva**, et al. // Transboundary and Emerging Diseases. – 2021. – Vol. 68. – №. 2. – P. 427-434.

5. **Зарва, И.Д.** Особенности пространственного распространения бешенства в условиях горного рельефа Южной Сибири (Республика Алтай) / **И.Д. Зарва**, Л.Д. Щучинова, Ш.А. Чалчиков, А.Д. Ботвинкин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2021. - №2. – С. 18-27.

6. **Зарва, И.Д.** Применение ГИС-технологий и данных дистанционного зондирования Земли для оценки пространственно-временного распространения бешенства в Восточном Забайкалье / **И.Д. Зарва**, А.А. Сороковой, А.Д. Ботвинкин и др. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2021. – №2. – С. 100-107.

7. **Зарва, И.Д.** Региональный подход к профилактике бешенства (Южная Сибирь) / **И.Д. Зарва**, А.Д. Ботвинкин // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2021. - №2. – С. 8-15.

#### Публикации в других изданиях

8. **Зарва, И.Д.** Анализ распространенности бешенства в островных лесостепях Восточной Сибири на основе ГИС-технологий / И.Д. Зарва, А.Д. Ботвинкин, Д.В. Горяев и др. // *Фундаментальная и клиническая медицина*. – 2019. - №4 (2). – С. 48-57.

9. **Зарва, И.Д.** Сравнительный анализ работы центров антирабической помощи в регионах с различной эпизоотологической обстановкой по бешенству / И.Д. Зарва, Л.Г. Аюшеева // *Материалы 85-ой Всероссийской Байкальской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицины», посвященной 110-летию со дня рождения профессора А.И. Никитина*. – 2018. – С. 414-415.

10. Мельцов, И.В. Опыт мероприятий по предупреждению заноса и распространения бешенства на длительно благополучной территории (по материалам Иркутской области) / И.В. Мельцов, А.М. Аблов, **И.Д. Зарва** и др. // *Ветеринария сегодня*. – 2020. - №3(34). – С.154-161.

11. Щепин, С.Г. Оценка численности и особенностей распределения лисицы и волка до и после выявления эпизоотий бешенства в Республике Бурятия / С.Г. Щепин, Ю.Г. Андриевская, **И.Д. Зарва** и др. // *Байкальский зоологический журнал*. – 2019. - №3(26). – С.119-127.

#### СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БРЭ – Большая Российская энциклопедия

ГИС – геоинформационные системы

ДИ – доверительный интервалы

ИГМУ – Иркутский государственный медицинский университет

НИОКР – научно-исследовательские и опытно-конструкторские работы

РФ – Российская Федерация

РФФИ – Российский фонд фундаментальных исследований

Подписано в печать 16.11.21.

Формат 60x90/16.

Тираж 100 экз.

Заказ № 1459 Гарнитура Times New Roman.

Бумага офсетная. Печать ризография. Усл. печ. л.1,0

Отпечатано в типографии ИГМУ.

г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1