Российская академия наук

Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
Федеральное казенное учреждение здравоохранения
«Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт»

КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Под редакцией
академика РАН Г. Г. Онищенко,
чл.-корр. РАН А. Н. Куличенко

2018

УДК 616.61-002-151-036.21
ББК 55.144.4

Авторы:

Г. Г. Онищенко (Российская академия наук);
А. Н. Куличенко (ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора);
О. В. Малецкая, Н. Ф. Василенко, Е. А. Манин, А. С. Волынкина, Д. А. Прислегина, О. В. Семенко
(ФКУЗ Ставропольский противочумный институт Роспотребнадзора).

Рецензенты:

М. И. Михайлов, чл.-корр. РАН, д-р мед. наук, профессор,
Н. В. Рудаков, д-р мед. наук, профессор.

Крымская геморрагическая лихорадка / под ред. Г. Г. Онищенко, А. Н. Куличенко. — Воронеж: Фаворит, 2018. — 288 с.

ISBN



Монография представляет собой обобщение и анализ актуальных проблем Крымской геморрагической лихорадки: аспекты эпизоотологии, эпидемиологии, клиники, диагностики, лечения и профилактики. В работе подробно рассмотрены современные данные о генетическом разнообразии, эволюции и филогеографии вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ). На основе совокупности эпизоотолого-эпидемиологических наблюдений представлены сведения об ареале обитания основного переносчика и резервуара вируса ККГЛ, границах природного очага, дана его характеристика. Актуализирована информация об основных клинических синдромах Крымской геморрагической лихорадки, алгоритме диагностических исследований и принципах ведения больных. Представлены подходы к лечению больных на разных этапах инфекционного процесса.

В монографии обозначены современные подходы к проведению организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий, осуществляемых на территории природного очага Крымской геморрагической лихорадки на юге России, в том числе основанные на использовании современных информационных технологий.

Монография рассчитана на широкий круг специалистов учреждений Роспотребнадзора (эпидемиологов, бактериологов, зоологов, паразитологов), медицинского профиля (инфекционистов, терапевтов), а также научных работников, занимающихся изучением проблемы Крымской геморрагической лихорадки.

UDC 616.61-002-151-036.21
LBC, Library Bibliographic Classification **55.144.4**

Authors:
G. G. Onischenko (Russian Academy of Sciences);
A. N. Kulichenko (Stavropol Plague Control Research Institute);
O. V. Maletskaya, N. F. Vasilenko, E. A. Manin, A. S. Volynkina,
D. A. Prislegina, O. V. Semenko
(Stavropol Plague Control Research Institute).

Reviewers:
M. I. Mikhailov, Corresponding Member of RAS, Ph.D in Medicine, Professor,
N. V. Rudakov, Ph.D in Medicine, Professor.

Crimean-Congo Hemorrhagic Fever / Edited by G. G. Onishchenko, A. N. Kulichenko. — ?????????????, 2018

ISBN ISBN 978-5-6041333-2-3



The monograph is a synthesis and analysis of the actual problems of the Crimean-Congo hemorrhagic fever: aspects of epizootology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention. In the work the modern data about genetic variability, evolution and phylogeography of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) are discussed in detail. Based on a set of observations on epizootic situation and epidemiology of CCHF, information about the distribution area of the main vector and the reservoir of the CCHFV, the boundaries and characteristic of the natural foci are given. The knowledge about the basic clinical syndromes of the Crimean-Congo hemorrhagic fever, algorithm of diagnostic and principles of patients care are updated. Approaches to the treatment of CCHF patients at the different stages of the infectious process are presented.

In the monograph the modern approaches to the organization of preventive and anti-epidemic activities in the territory of the natural focus of the Crimean-Congo hemorrhagic fever in the south of Russia are indicated, including measures based on the use of modern information technologies.

The monograph will be of interest to a wide range of specialists of the Rospotrebnadzor institutions (epidemiologists, bacteriologists, zoologists, parasitologists), medical workers (infectious disease specialists, therapists), as well as research workers involved in the study of the Crimean-Congo hemorrhagic fever problem.

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....7

ВВЕДЕНИЕ.....9

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В МИРЕ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....12

1.1. История изучения Крымской геморрагической лихорадки.....12
1.2. Распространение Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации.....21
1.2.1. Вспышка Крымской геморрагической лихорадки в Обливском районе Ростовской области как пример «возвращающейся» инфекции.....21
1.2.2. Распространение Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации на современном этапе.....26
1.3. Природные очаги Крымской геморрагической лихорадки за рубежом.....30

ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ.....36

2.1. Таксономическое положение вируса ККГЛ.....36
2.2. Строение вириона вируса ККГЛ.....36
2.3. Организация генома вируса ККГЛ.....37

ГЛАВА 3. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ЭВОЛЮЦИЯ И ФИЛОГЕОГРАФИЯ ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ.....43

3.1. Генетическое разнообразие вируса ККГЛ в мире.....43
3.2. Механизмы эволюции вируса ККГЛ.....47
3.3. Генетическая гетерогенность вируса ККГЛ в Российской Федерации.....50
3.4. Эволюция и филогеография вируса ККГЛ в популяции юга России.....60

ГЛАВА 4. СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИРОДНОГО ОЧАГА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....75

4.1. Общая характеристика.....78
4.2. Ландшафтно-географическая характеристика.....80
4.3. Иксодовые клещи — переносчики и резервуар вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки.....86
4.4. Роль теплокровных животных в поддержании циркуляции вируса ККГЛ в природе.....97
4.5. Эколого-эпизоотологическое значение птиц в расширении границ природного очага КГЛ (на примере Ставропольского края).....102

ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ.....107

5.1. Степной ландшафт.....114
5.2. Полупустынный ландшафт.....114
5.3. Пустынный ландшафт.....115

ГЛАВА 6. КЛИНИКА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ.....117

6.1. Патогенез.....117
6.2. Клинические формы и течение болезни.....121
6.3. Диагностика КГЛ.....131
6.4. Дифференциальная диагностика.....133
6.5. Лечение больных Крымской геморрагической лихорадкой.....149

ГЛАВА 7. ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ.....154

7.1. Случаи внутрибольничного инфицирования вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки за рубежом.....155
7.2. Случаи внутрибольничного инфицирования вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Российской Федерации.....163

ГЛАВА 8. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ.....178

8.1. Лабораторная диагностика, выявление специфических маркеров КГЛ.....178
8.2. Клиническая лабораторная диагностика.....181
8.2.1. Правила забора материала для исследования.....183
8.2.2. Оценка результатов специфической лабораторной диагностики КГЛ.....186
8.2.3. Выделение и идентификация вируса ККГЛ.....186
8.2.4. Лабораторное исследование полевого материала.....187

ГЛАВА 9. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ.....190

9.1. Организация санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий.....193
9.2. Противоэпидемические мероприятия в очаге.....199
9.3. Требования биологической безопасности в клинической и лабораторной практике.....201
9.4. Медицинское наблюдение за населением и активное выявление больных.....204
9.5. Ограничительные мероприятия в очаге.....206
9.6. Организация и проведение эпизоотологического мониторинга на энзоотичной по КГЛ территории.....206
9.7. Организация и проведение противоклещевых мероприятий.....215
9.8. Риск-ориентированная методика прогнозирования заболеваемости КГЛ.....224
9.8.1. Многофакторный анализ рисков осложнения эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке.....224
9.8.2. Риск-ориентированная прогнозно-моделирующая система профилактики Крымской геморрагической лихорадки. Назначение, цели и задачи системы.....233

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....243

ЛИТЕРАТУРА.....252

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CDC	Центр по контролю и предупреждению заболеваний в США
IgG	антитела класса G
IgM	антитела класса M
MCC	maximum clade credibility (филогенетическое дерево с максимальной байесовской надежностью клад)
NP	нуклеопротеин
ORF	открытая рамка считывания
RdRp	РНК-зависимая РНК-полимераза
АД	артериальное давление
АЛТ	аланинаминотрансфераза
АСТ	аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	активированное частичное тромбопластиновое время
ВГЛ	вирусные геморрагические лихорадки
вирус ККГЛ	вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки
ВСК	время свертывания крови по Ли — Уайту
ГЛ	геморрагические лихорадки
ГЛПС	геморрагическая лихорадка с почечным синдромом
ГС	геморрагический синдром
ГФС	гемофагоцитарный синдром
ДВС-синдром	диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови
ИПВЭ	Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов
ИТШ	инфекционно-токсический шок
ИФА	иммуноферментный анализ
КБР	Кабардино-Балкарская Республика
КГЛ	Крымская геморрагическая лихорадка
КРС	крупный рогатый скот
КЧР	Карачаево-Черкесская Республика
ЛПО	лечебно-профилактическая организация
МРС	мелкий рогатый скот
МФА	метод флуоресцирующих антител
ОАЭ	Объединенные Арабские Эмираты

ОБЖ	основы безопасности жизнедеятельности
ОГЛ	омская геморрагическая лихорадка
ОПН	острая почечная недостаточность
ОППН	острая почечно-печеночная недостаточность
ОТ-ПЦР	полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией
ПВ	протромбиновое время
ПДФ	продукты деградации фибриногена/фибрина
ПОН	полиорганная недостаточность
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЦР	полимеразная цепная реакция
РАЛ	реакция агглютинации латекса
РДПА	реакция диффузной преципитации в агаре
РКФМ	растворимые комплексы фибрина мономерного
РНГА	реакция непрямой гемагглютинации
РНК	рибонуклеиновая кислота
РНП	рибонуклеопротеиновые комплексы
РСК	реакции связывания комплемента
РСК	реакция склеивания комплемента
РТПГА	реакция торможения пассивной гемагглютинации
СКФО	Северо-Кавказский федеральный округ
СОЭ	скорость оседания эритроцитов
СПЭК	санитарно-противоэпидемическая комиссия
ТАП	тканевой активатор плазминогена
ТВ	тромбиновое время
Тр	тромбоциты
Фг	фибриноген
ХЛС	хантавирусный легочный синдром
ЦНС	центральная нервная система
ЦПЭ	цитопатический эффект
ЦРБ	центральная районная больница
ЮАР	Южно-Африканская Республика
ЮФО	Южный федеральный округ

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на успехи, достигнутые мировой и отечественной наукой в разработке и внедрении средств диагностики, лечения и профилактики актуальных инфекционных болезней, угроза неожиданного возникновения событий, ассоциированных с чрезвычайными ситуациями биолого-социального характера, сохраняется и остается в ряду приоритетных медицинских и социально-экономических проблем. К разряду чрезвычайных ситуаций в настоящее время относят не только экстремальные происшествия природного генеза, но и другие события, в том числе эпидемии и эпизоотии, представляющие потенциальную опасность для населения. К современным факторам риска, ответственным за внезапное обострение эпидемиологической обстановки, отнесены вариабельность биологических характеристик известных возбудителей болезней и появление так называемых «новых» и «возвращающихся» инфекционных болезней.

Проблема «новых» и «возвращающихся» инфекционных болезней (emerging infectious diseases), к которым относятся вирусные геморрагические лихорадки, за последние годы приобрела особую актуальность для национальных и международных систем здравоохранения в связи с регистрацией новых очагов инфекций, активными миграционными процессами населения с высоким риском заноса возбудителя на неэндемичные территории, а также с возможностью использования вирусов в качестве биологического оружия [99, 100].

Одной из таких инфекций является Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) — острая трансмиссивная природноочаговая болезнь человека, для которой характерна спорадическая заболеваемость с возникновением через непредвиденные временные периоды внезапных вспышек, сопровождающихся, как правило, высокой летальностью (до 30—50%) [142].

Ареал распространения вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) охватывает обширную территорию

Африки, Азии, Юго-Восточной Европы и юга европейской части России [22, 23, 74, 143]. Условная северная граница (приблизительно 50° северной широты) мирового ареала возбудителя ККГЛ определяется температурными показателями, ограничивающими распространение клещей — переносчиков вируса в северные районы, и соответствует территориям Португалии, юга Франции, Греции, Венгрии, Албании, Косово, Югославии, Македонии, Болгарии, Молдовы, Украины, России, среднеазиатских республик бывшего Советского Союза, Китая и Монголии. Южнее этой границы простираются эндемичные по КГЛ зоны вплоть до юга Африканского континента [296, 331, 332].

В Российской Федерации КГЛ регистрируется только на юге страны. Первые случаи заболевания людей отмечались с середины 40-х гг. прошлого века. После длительного перерыва природный очаг КГЛ на юге европейской части России активизировался в 1999 г. В настоящее время эпидемически активная территория природного очага КГЛ охватывает пять субъектов Северо-Кавказского федерального округа (Ставропольский край, республики Дагестан и Ингушетия, Карачаево-Черкесская и Кабардино-Балкарская республики) и пять субъектов Южного федерального округа (Ростовская, Астраханская, Волгоградская области, республики Калмыкия и Крым).

В последние годы по эпидемическим проявлениям КГЛ стала одной из наиболее актуальных инфекций юга европейской части России. Возникшие эпидемические осложнения по КГЛ обусловили значительный интерес исследователей к этой проблеме [19, 70, 105, 144]. В условиях сохраняющегося эпидемического неблагополучия по КГЛ в данном регионе и высокой степени вероятности регистрации заносных случаев вирусной инфекции актуальными продолжают оставаться вопросы углубленного изучения ряда аспектов природной очаговости этой болезни, а также выяснение причин активизации и расширения границ природного очага КГЛ.

Обширный географический ареал распространения вируса ККГЛ в мире, возможность заноса инфекции с других эндемич-

ных территорий, резкие подъемы уровня заболеваемости, возникающие через различные периоды времени, постепенное расширение ареала инфекции на юге России, а также возможность использования вируса ККГЛ в качестве агента для биотерроризма повышают требования к эффективности эпидемиологического надзора за КГЛ.

Для совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий в субъектах Российской Федерации, расположенных в зоне природной очаговости КГЛ, требуются проведение сравнительного анализа эпидемической ситуации по динамике заболеваемости и территориальному распределению больных КГЛ и изучение пространственно-генетической структуры популяций вируса ККГЛ, филогеографии, филодинамики вариантов вируса ККГЛ, циркулирующих на юге России. Важным является обобщение данных по видовому составу и вирусофорности иксодовых клещей на территории отдельных субъектов Российской Федерации, а также выявление и изучение факторов риска заболеваемости людей.

Накопленный обширный материал эпидемиолого-эпизоотологического мониторинга и молекулярно-генетического анализа вариантов вируса ККГЛ, циркулирующих в мире и Российской Федерации, нашел отражение в данной монографии, которая представляет научный и практический интерес для специалистов органов и учреждений Роспотребнадзора, а также лечебно-профилактических организаций и специалистов ветеринарной службы.

ГЛАВА 1. ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЕ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В МИРЕ И РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

1.1. История изучения Крымской геморрагической лихорадки

Крымская геморрагическая лихорадка (Crimean hemorrhagic fever) — арбовирусное трансмиссивное природно-очаговое инфекционное заболевание, вызываемое вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки, преимущественно с трансмиссивным и контактным механизмами передачи возбудителя [4, 27].

В соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ-10) КГЛ (вызванная вирусом Крым-Конго) кодируется как А.98.0.

Первое упоминание о клинически сходной болезни в Средней Азии встречается в XII в. в научном трактате таджикского врача и философа Джурджани «Сокровище Хорезмшаха». В нем он описывает лихорадочное заболевание, сопровождавшееся обильными носовыми, желудочно-кишечными, легочными кровотечениями и связанное с укусом членистоногим, паразитирующим на черном грифе. В узбекской народной медицине аналогичное заболевание известно под названием «карахалак» («черная смерть»). На существование КГЛ в Средней Азии в исторически отдаленные времена указывали многие современные авторы. На протяжении веков это заболевание было известно в Таджикистане и Узбекистане под различными названиями [3, 163].

В истории изучения Крымской геморрагической лихорадки С. Е. Смирнова [142] выделяет три этапа. Исследования, проведенные в Крыму в 1944—1946 гг., явились первым этапом изучения КГЛ, в ходе которого были получены основополагающие сведения об этой инфекции.

Научное обоснование КГЛ как самостоятельной вирусной природно-очаговой болезни человека впервые было получено в 1945 г. на основании совместных исследований, проведенных в Крыму врачами санитарной службы Отдельной Приморской Армии и сотрудниками Всесоюзного института экспериментальной медицины им. М. Горького АМН СССР под руководством М. П. Чумакова [168, 169, 170]. В степных районах Крыма весной и летом 1944 г., сразу после освобождения этой территории от немецких войск, было зарегистрировано свыше 200 случаев острого лихорадочного заболевания среди солдат Красной (Советской) армии и сельского населения. Заболевание характеризовалось спорадичностью случаев, рассредоточенных на большой территории степных районов, приуроченных к периоду полевых работ (май — август). Были отмечены небывалое ранее увеличение численности клещей *Hyalomma plumbeum plumbeum* Panz. (современное название — *Hyalomma marginatum marginatum* Koch. 1844) и частые указания больных на укус клеща. Летальность КГЛ в 1944 г. составила 8% [164, 168]. В период первой эпидемической вспышки клещевой лихорадки с геморрагическим синдромом в 1944 г. были предприняты попытки решить вопрос этиологии этого заболевания. Исследования на взрослых белых мышах, морских свинках, кроликах, обезьянах и кошках оказались неудачными. Трудности обнаружения возбудителя геморрагической лихорадки были преодолены в определенной степени во время второй и третьей комплексных экспедиций. Летом 1945 и 1946 гг. при появлении в Крыму новых случаев заболевания в результате проведенных исследований были выделены штаммы вируса из клещей *H. marginatum* [167, 170]. М. П. Чумаковым и сотрудниками были получены доказательства иммунологического единства штаммов, изолированных из крови больных людей и из клещей. В результате работы трех комплексных экспедиций в Крым (1944—1946 гг.) впервые были установлены вирусная этиология и природная очаговость нового заболевания человека, получившего название «Крымская геморрагическая лихорадка».



Чумаков Михаил Петрович (1909—1993) — советский вирусолог, академик АМН СССР, основатель и первый директор Института полиомиелита и вирусных энцефалитов РАМН.

Организатор первого в России производства и клинических испытаний оральной полиовакцины. Совместно со своими сотрудниками им были разработаны и внедрены инактивированная вакцина против клещевого энцефалита, вакцина против чумы и многие другие иммунологические препараты. Опубликовано более 960 научных статей и книг, автор многочисленных патентов.

Лауреат почетной докторской степени Honoris Causa Академии Леопольдина в Германии, почетный член Венгерской академии наук, почетный член многочисленных медицинских обществ и зарубежных академий.

Лауреат Сталинской премии I степени, Ленинской премии, Герой Социалистического Труда.

В 1944 г. П. В. Сиповским в журнале «Клиническая медицина» была опубликована статья о патологоанатомической картине 18 случаев своеобразного заболевания с выраженным геморрагическим синдромом, названного им Hemorrhagia gastrointestinalis acuta — острым инфекционным капиллярным токсикозом. М. П. Чумаков использовал данные этого сообщения при обсуждении результатов изучения нового заболевания в Крыму [168]. В бывших советских республиках Средней Азии в конце 1940-х и в последующие годы наблюдали острые сезонные лихорадочные заболевания, привлекавшие внимание врачей своими внутрисемейными и внутрибольничными за-

ражениями и высокой летальностью. Эти заболевания по клинико-эпидемиологическим характеристикам соответствовали КГЛ, но отличались от нее преобладанием тяжелого течения болезни, резко выраженным геморрагическим синдромом, частотой заражения от больных людей, высокой летальностью, что позволило считать их самостоятельными нозологическими формами с местными названиями: узбекская геморрагическая лихорадка, среднеазиатская геморрагическая лихорадка [50, 62, 93, 157, 158, 177]. В 1946 г. в Туркмении были описаны семь подобных случаев инфекционной геморрагической болезни, шесть из них закончились летальным исходом [96].

Второй этап в изучении КГЛ начался с активного поиска подходящей лабораторной модели для изоляции и поддержания в пассажах возбудителя этой инфекции. В 1949—1952 гг. ученые Узбекистана при проведении вирусологических исследований на белых мышах, морских свинках, больших песчанках, кроликах, кошках, куриных эмбрионах выделили четыре штамма вируса «узбекской геморрагической лихорадки» из крови больных людей, один из которых прошел 30 пассажей на кроликах. Проведенные исследования подтвердили наличие значительных трудностей адаптации возбудителя к организму лабораторных животных, а на основании данных патологоанатомических изменений в органах больных людей было отмечено несомненное сходство «узбекской геморрагической лихорадки» и КГЛ [157].

Регистрация случаев КГЛ в Астраханской области (с 1953 г.), в Ставропольском (с 1955 г.) и Краснодарском (с 1958 г.) краях, в Ростовской области (с 1963 г.) и ежегодных случаев клещевой геморрагической лихорадки в Таджикистане, Узбекистане и Казахстане способствовала интенсивным поискам адекватной биологической модели для изоляции и изучения возбудителя этого заболевания.

В России велись активные исследования по определению оптимальных условий культивирования возбудителя КГЛ на клеточных культурах. Для выделения возбудителя КГЛ из крови больных людей были использованы первичные, полуперевиваемые

и перевиваемые культуры клеток, для идентификации вируса в инфицированных клетках — метод флуоресцирующих антител (МФА) [165]. Впервые возбудитель КГЛ был выделен из крови больной (Ростовская область) в культуре клеток почек эмбриона свиньи с последующей идентификацией с помощью МФА, при изучении проб сывороток крови реконвалесцентов из Ростовской и Астраханской областей также был использован МФА [10]. В связи с отсутствием в клеточных культурах четкого цитопатогенного действия возбудителя КГЛ были применены дополнительные методы обнаружения вируса в инфицированных клетках. Наряду с МФА для этих целей использовали феномен интерференции возбудителя КГЛ против цитопатогенного вируса везикулярного стоматита или вируса чикунгунья. Этот феномен позволил определять возбудитель КГЛ в клетках, инфицированных кровью больных людей [172, 176]. Кроме того, была разработана индикация возбудителя КГЛ в монослое культуры клеток под агаровым покрытием методом «негативных колоний» по бляшкообразованию [179]. Однако на данном этапе на имеющихся культурах клеток не удалось осуществить непрерывное пассирование возбудителя КГЛ.

Третий этап изучения КГЛ связан с применением новорожденных белых мышей для изоляции вируса из материалов от больного человека и из проб, собранных в природных очагах этой инфекции. Исследования, выполненные в лаборатории геморрагических лихорадок Института полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР (в настоящее время — ИПВЭ им. М. П. Чумакова РАН) под руководством М. П. Чумакова, открыли дальнейшие перспективы в изучении этой трансмиссивной природно-очаговой болезни, случаи которой продолжали регистрироваться в европейской и азиатской частях бывшего Советского Союза. Использование новой лабораторной модели позволило в эпидемический сезон 1967 г. выделить из крови больных людей первые штаммы возбудителя КГЛ, закрепленные в непрерывных пассажах: штамм «Дроздов» (Астраханская область), штамм Каш (Ростовская область) и штамм

Ходжа (Узбекистан) [174]. На основании возможности обнаружения антигенов возбудителя КГЛ в головном мозге инфицированных мышей, а также выявления антител в сыворотках крови реконвалесцентов из Астраханской и Ростовской областей в декабре 1967 г. ретроспективно КГЛ была диагностирована на территории Таджикистана [175]. Масштабные исследования были развернуты как на территориях, эндемичных по КГЛ, так и на новых территориях, ранее не обследованных на циркуляцию этого возбудителя. Огромный организаторский талант ученого-исследователя М. П. Чумакова способствовал выполнению обширных программ по изучению этой природноочаговой инфекции как на территории Советского Союза, так и за его пределами (например, в Болгарии) [171].

В 1956 г. на Африканском континенте (в Заире) была зарегистрирована геморрагическая лихорадка, сходная по клинике с КГЛ [345]. Штамм вируса Конго был выделен C. Courtois в медицинской лаборатории г. Стенлевиль (Заир, Бельгийское Конго) из крови больного ребенка. По мере изучения свойств возбудителей, вызывавших КГЛ, среднеазиатскую геморрагическую лихорадку и лихорадку Конго, были получены доказательства идентичности этих возбудителей, вирус получил международное название — вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), или Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus.

Интересные факты по изучению идентичности возбудителей КГЛ и лихорадки Конго представлены в работе известного российского вирусолога А. М. Бутенко [22]. Только в 1967 г., когда советские авторы впервые использовали метод заражения новорожденных белых мышей для выделения вируса ККГЛ, возникла возможность охарактеризовать его антигенные, физико-химические и морфологические свойства [272]. В середине 1968 г. вирус ККГЛ (штамм «Дроздов») был передан в арбовирусную лабораторию (YARU) Йельского университета, США. В письме М. П. Чумакову от 10 октября 1968 г. J. Casals сообщил: «Как видно из результатов реакции связывания комплемента (РСК), Ваш штамм «Дроздов» не отличается от трех штаммов

вируса Конго. Тот факт, что пул сывороток от больных КГЛ, который Вы прислали мне ранее, реагирует в равном титре с антигеном штамма «Дроздов» и антигеном вируса Конго (штамм 3010), является исключительно важным и значительным. Если Ваши штаммы вируса будут неотличимыми или близкородственными вирусу Конго, последний агент станет патогеном, представляющим интерес не только для Вас в Советском Союзе, <…> но также для других регионов мира, где он встречается» [22]. Вскоре американскими и советскими исследователями были получены дополнительные сведения об идентичности возбудителей КГЛ и лихорадки Конго.

По поводу таксономии вируса ККГЛ H. Hoogstraal [272] высказывал мнение о том, что штамм «Дроздов» вируса ККГЛ, выделенный в Астраханской области методом заражения новорожденных белых мышей, стал известным прототипным штаммом вируса ККГЛ для многих экспериментальных исследований в СССР и за границей. Название арбовируса становится официальным, или ратифицированным, после регистрации в Каталоге арбовирусов мира. Однако М. П. Чумаков и его коллеги не зарегистрировали штамм «Дроздов» или какой-нибудь другой родственный штамм, несмотря на впервые сделанные в 1967—1968 гг. открытия, характеризующие свойства вируса. Таксономический статус вируса был установлен 10 июня 1969 г., когда B. G. Kirya и G. M. Kafuko из Восточно-Африканского Института вирусных исследований в Энтеббе (Уганда) официально зарегистрировали штамм V3011 вируса Конго.

Название «вирус Крымской-Конго геморрагической лихорадки», предложенное J. Casals et al., было принято в международном научном сообществе и является достаточно обоснованным. Однако название заболевания «Крымская геморрагическая лихорадка» как обозначение нозологической формы болезни, получившей свое название еще в 1944 г., по мнению А. М. Бутенко, не нуждается в каком-либо дополнении [22].

Главными итогами изучения КГЛ в 1967 г. и за несколько последующих лет исследований стали: создание чувствительной

модели для выделения штаммов; доказательство этиологического единства этой инфекции в эндемических регионах Европы, Азии и Африки; определение биологических и морфологических характеристик вируса, что позволило установить его принадлежность к семейству *Bunyaviridae*. Также были установлены гемагглютинирующая, бляшкообразующая и интерферирующая способности вируса, изучены особенности его культивирования в клеточных культурах, установлен спектр патогенности для лабораторных и домашних животных, определены возможности серологических реакций для диагностики заболевания и проведения исследований. Была определена принадлежность вируса ККГЛ к роду *Nairovirus* (прототипный вирус болезни овец Найроби) и сформирована антигенная группа вируса ККГЛ, включающая, помимо него, вирус Хазара, выделенный из клещей в Пакистане [166].

Прогресс в изучении возбудителя КГЛ, достигнутый в 1967 г., послужил мощным стимулом для дальнейших исследований в ИПВЭ им. М. П. Чумакова РАН. Для окончательного решения вопроса об идентичности клещевых геморрагических лихорадок были изучены известные природные очаги КГЛ в европейской и азиатской частях ареала возбудителя этой инфекции. Были выявлены новые территории, эндемичные по КГЛ, на которых установлены ареалы возбудителя инфекции. Для получения доказательств этиологического единства заболеваний проведено сравнительное изучение европейских, азиатских и африканских штаммов вируса ККГЛ. С целью определения показателей, характеризующих европейский очаг КГЛ на территории Астраханской области, в межэпидемический период (1979—1991 гг.) осуществлен долгосрочный мониторинг этого очага. Усовершенствована лабораторная диагностика КГЛ: на основе полученного С. Е. Смирновой штамма вируса ККГЛ, адаптированного к культуре клеток, разработаны диагностические тест-системы для выявления антигена вируса и антител к нему [142].

В эпидсезоны 1999—2002 гг., когда на территории субъектов юга европейской части Российской Федерации был зарегистрирован подъем уровня заболеваемости КГЛ, для ранней диагностики инфекции использовали полимеразную цепную реакцию с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР). С этого периода можно начать отсчет времени четвертого этапа в изучении КГЛ — этапа широкого использования молекулярно-генетических и молекулярно-иммунологических методов, позволяющих не только проникнуть в глубь инфекционного процесса, но и решать вопросы эволюции вируса ККГЛ в пространстве и времени.

Накопление сведений о молекулярно-генетическом разнообразии вируса ККГЛ в мире способствовало разработке генотип-специфичных зондов, использующихся для выявления в исследуемом образце РНК вируса определенного генотипа при исследовании методом ПЦР и гибридизации на микрочипах [275, 290, 368]. Применение ПЦР тест-систем, содержащих генотип-специфичные зонды, для детекции РНК вируса ККГЛ в полевом и клиническом материале также позволило повысить качество лабораторной диагностики и свести к минимуму риск получения ложноотрицательных результатов анализа [275].

Современные методы молекулярно-генетического анализа вируса ККГЛ являются важными инструментами для определения происхождения и генетического родства вирусных изолятов, оценки генетического разнообразия вируса, динамики и механизмов эволюционных изменений вирусной популяции, особенностей пространственно-временного распределения генетических вариантов вируса ККГЛ.

В результате исследований, проведенных в ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора, получены новые сведения о генетическом разнообразии и особенностях географического распространения геновариантов вируса ККГЛ в Российской Федерации, которые представлены в данной монографии.

1.2. Распространение Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации

В период с 1944 по 1998 г. на территории Российской Федерации в отдельные годы регистрировались единичные случаи заболевания КГЛ в Ставропольском и Краснодарском краях, Ростовской и Астраханской областях (*табл. 1*) [102, 142].

1.2.1. Вспышка Крымской геморрагической лихорадки в Обливском районе Ростовской области как пример «возвращающейся» инфекции

Первые случаи заболевания людей Крымской геморрагической лихорадкой на территории Ростовской области были зарегистрированы в 1963 г., когда диагноз был поставлен по совокупности клинических, патологоанатомических и эпидемиологических данных. Этиологическая роль вируса ККГЛ была установлена в 1964 г.

Таблица 1

Число зарегистрированных случаев заболевания КГЛ в период с 1944 по 1998 г.

Территория	Годы	Число случаев
Республика Крым	1944—1945	200
	1962—1964	7
	1970—1983	1
Краснодарский край	1948	18
Ставропольский край	1953—1968	25
	1970—1972	2
Астраханская область	1953—1967	230
	1970—1983	9
	1984—1998	1
Ростовская область	1963—1970	338
Итого (1944—1998 гг.)		831

Эпидемические проявления КГЛ были различными по интенсивности: от вспышек (1963—1969 гг.) до регистрации спорадических случаев в 14 районах и 6 городах области (1970—1997 гг.). При анализе многолетней динамики заболеваемости установлено, что пик ее, когда относительный показатель заболеваемости составил 3,34 на 100 тыс. населения, приходился на 1968 г. Отдельные исследователи отмечали, что, предположительно, это было связано с улучшением серодиагностики КГЛ. В период с 1963 по 1993 г. 90,21% больных КГЛ было зарегистрировано в пределах степного мезоочага [101].

С 1999 г. в Российской Федерации произошла активизация природного очага КГЛ, первые проявления которой были отмечены в Обливском районе Ростовской области. Обливский район относится к северной степной зоне, находясь на северо-востоке области, и характеризуется тремя типами местности: пойменными лугами, ивовыми лесами и кустарниками, которые приурочены к главной водной артерии — реке Чир (приток реки Дон), а также песчаными разнотравно-ковыльными и типчаково-ковыльными степями.

По данным Г. Г. Онищенко и соавт. [101, 104], за период с 3 по 19 июля 1999 г. в Обливском районе Ростовской области было зарегистрировано 27 больных КГЛ с лабораторно подтвержденным диагнозом, летальность составила 22,2%. Случаи заболевания были выявлены в станице Обливской, хуторах Нестеркине, Солонецком и Зерносовхозе, поселке Каштановском. Показатели заболеваемости КГЛ на 100 тыс. населения в Обливском районе составили 123,9, а по Ростовской области — 0,63.

Начало вспышки характеризовалось повышенной обращаемостью за медицинской помощью населения с клиникой инфекционного заболевания, протекающего без геморрагических проявлений, с различной тяжестью течения (от тяжелого, с летальным исходом, до легкого). При эпидемиологическом расследовании возникло несколько версий этиологии вспышки: энтеровирусная инфекция, воздействие «экзогенного» токсического фактора за счет использования населением препаратов для борьбы с колорадским жуком или воздействия пре-

парата «Вирион-дипвирион», применяемого аэрозольно для борьбы с вредителями леса. Также предполагалась арбовирусная этиология, в том числе возбудителем I группы патогенности (вирус Эбола). Указанные версии оказались ошибочными и были исключены ввиду отрицательных результатов лабораторной диагностики и заключения токсикологов.

Диагноз «КГЛ» был подтвержден при исследовании парных сывороток крови в реакции непрямой иммунофлуоресценции. Дополнительно в трех случаях была выявлена РНК вируса ККГЛ в ОТ-ПЦР, в двух случаях из исследуемого материала (от трупа и от больного) выделен и идентифицирован вирус.

При анализе динамики заболеваемости в период вспышки установлен острый характер эпидемического процесса с наиболее высокими показателями заболеваемости с 10 по 13 июля (активное выявление больных).

Вспышка Крымской геморрагической лихорадки в Ростовской области возникла на территории, где ранее эту инфекцию не регистрировали. Отличительными особенностями ее эпидемического проявления были: нетипичное время для начала заболевания, острый характер, вовлечение в эпидемический процесс населения, в том числе не относящегося к группам риска по КГЛ, формирование семейных очагов, трансмиссивный механизм заражения за счет основных и подтвержденных переносчиков вируса — клещей *H. marginatum*, *Dermacentor marginatus* и *Rhipicephalus rossicus* (согласно критериям ВОЗ по оценке роли членистоногих как биологических переносчиков, от которых выделен вирус ККГЛ) [34, 86], а также высокий удельный вес (76%) больных без геморрагического синдрома.

В. Ф. Кондратенко [68] установлено, что ареал клеща *H. marginatum* проходит по северной границе очагов КГЛ, на широте которых находится Обливский район, удаленный, в свою очередь, от эндемичных районов территориями, сходными по ландшафту, пространственной и биоценотической структуре с природным очагом КГЛ. Поэтому не исключалась возможность возникновения микроочага в годы, предшествовавшие вспышке. Это могло произойти в результате расширения

территории природного очага КГЛ в Ростовской области за счет расширения ареала основного переносчика и долговременного хранителя вируса ККГЛ — клеща *H. marginatum*. Механизмом распространения данного вида мог быть перенос клещей их основными прокормителями — крупным рогатым скотом. Во время возникновения вспышки КГЛ в Обливском районе насчитывалось 14 коллективных хозяйств, в которых содержалось 8744 головы КРС, в том числе 3251 корова. В индивидуальном секторе состояло 5177 голов КРС, в том числе 2577 коров — основных прокормителей имагинальных стадий клеща *H. marginatum*. При анализе взаимосвязи сезонной динамики численности иксодовых клещей, температуры воздуха и заболеваемости КГЛ было установлено, что индекс обилия *H. marginatum* в период возможного инфицирования больных был на уровне 1,2—1,9 (20—25 июля), а численность на один флагокилометр — 1,9 экземпляра. В период активизации эпидпроцесса этот показатель составил 0,1. Ветеринарной службой района 20 июля был проведен забор крови в гуртах от 268 голов КРС. Результаты серологических исследований сывороток крови на наличие антител к вирусу ККГЛ были отрицательными.

Существование очага в станице Обливской и других населенных пунктах района могло поддерживаться также за счет широкого спектра мелких млекопитающих, который включает 19 видов (мышевидные грызуны, насекомоядные, зайцеобразные и др.). В период вспышки процент попадаемости мышевидных грызунов, одних из возможных прокормителей имагинальных и преимагинальных стадий иксодовых клещей, составлял 11,6%. Во второй половине сезона (июль, август), в период снижения численности клещей *H. marginatum*, наблюдался рост численности клещей *R. rossicus* на мышевидных грызунах. Следовательно, не исключено, что прокормителем для данного вида клеща, являющегося также резервуаром вируса ККГЛ в природе, были мышевидные грызуны.

По мнению Г. Г. Онищенко и соавт. [101], другой версией возникновения вспышки КГЛ в Обливском районе Ростовской области явилось расширение границ природного очага

за счет заноса зараженных клещей птицами, принципиальная возможность заноса клещей птицами показана в научных трудах ряда отечественных ученых [86]. Возникновение данной версии связано с тем, что Обливский район находится в зоне трансконтинентального перелета птиц и сравнительно недалеко от эндемичных по КГЛ территорий. Кроме того, нельзя исключить занос возбудителя-арбовируса перелетными и кочующими птицами, инфицированными переносчиками вируса ККГЛ (*H. marginatum, D. marginatus, R. rossicus* и др.).

В 1999 г. было отмечено обострение эпидемиологической обстановки по КГЛ и в Ставропольском крае. Первый больной КГЛ был зарегистрирован 8 июня в Нефтекумском районе. Больная поступила в хирургическое отделение с первичным диагнозом «острый холецистит». В период с 8 июня по 27 июля было выявлено десять больных, девять из них — в шести населенных пунктах Нефтекумского района и один — в Ипатовском районе. Три случая заболевания закончились летальным исходом (летальность составила 30%). Диагноз был поставлен на основании клинических, патологоанатомических и эпидемиологических данных. Показатель заболеваемости в целом по краю в 1999 г. составил 0,4 на 100 тыс. населения, при этом среди сельского населения — 0,8 [102].

По мнению Г. М. Грижебовского и соавт. [46], возврат КГЛ после длительного периода благополучия обусловлен комплексом причин. К ним можно отнести изменение природно-климатических факторов. Так, благодаря глобальному потеплению сформировались оптимальные условия для размножения клещей *H. marginatum* и для сохранения возбудителя КГЛ во всех формах их метаморфоза. Огромное значение в 1990-е гг. для активизации природного очага КГЛ значила социально-экономическая обстановка на юге России, в том числе в Ставропольском крае. Это заключалось в следующих моментах:

— сокращение площадей, используемых под пропашные культуры, способствовало сохранению зимующих фаз клеща, перераспределению и увеличению численности в отдельных районах теплокровных животных — прокормителей юных форм метаморфоза *H. marginatum*;

— резкое снижение поголовья овец привело к восстановлению дернины и степной растительности, что способствовало распространению диких животных — прокормителей клещей;

— рост численности врановых — прокормителей преимагинальных форм метаморфоза клещей во многом обусловлен расширением их кормовой базы в связи с организацией населением многочисленных стихийных свалок пищевых отходов;

— сокращение поголовья скота в коллективных хозяйствах и увеличение его доли в частном секторе существенно затруднили проведение медико-ветеринарных профилактических мероприятий.

В условиях возросшей активности природного очага КГЛ произошло его распространение в населенных пунктах сельского типа, что в значительной степени усилило эпидемичность очага и повысило его валентность.

В Астраханской области в 1999 г. был зарегистрирован один больной КГЛ [1].

Таким образом, в 1999 г. в результате активизации природного очага было зарегистрировано 38 больных КГЛ в трех субъектах юга Российской Федерации, летальность составила 23,7%.

1.2.2. Распространение Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации на современном этапе

В настоящее время природный очаг КГЛ занимает обширную территорию Южного и Северо-Кавказского федеральных округов, за исключением Республики Адыгея, Республики Северная Осетия — Алания и Чеченской Республики. В Крыму вспышечная заболеваемость регистрировалась в конце 40-х гг. XX в., затем отмечались только спорадические заболевания.

Заболеваемость КГЛ в Российской Федерации нарастала с 1999 г., наибольшее количество больных выявлено в 2006—2008 гг. В 2009—2010 гг. уровень заболеваемости снизился, а с 2013 г. вновь отмечен ее рост (*рис. 1*).

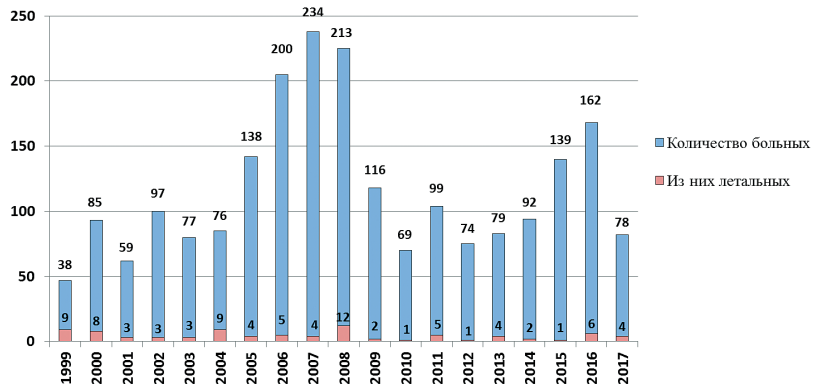


Рис. 1. Динамика заболеваемости КГЛ в Российской Федерации с 1999 по 2017 г.

В период с 1999 по 2017 г. в десяти субъектах юга европейской части России выявлено 2125 больных, у 86 (4,0%) из них заболевание закончилось летальным исходом [25, 32, 33, 37, 38, 39, 40, 89, 90].

Наибольшее количество больных в период с 2013 по 2017 г. зарегистрировано в Ростовской области — 265 (9 летальных) и в Ставропольском крае — 181 (1 летальный). Кроме того, 33 случая заболевания (2 летальных) зафиксировано в Волгоградской области, 50 — в Республике Калмыкия (2 летальных), 7 (1 летальный) — в Республике Дагестан, 9 (1 летальный) — в Астраханской области. По одному случаю заболевания КГЛ также зарегистрировано в Карачаево-Черкесской Республике в 2015 г. и в Кабардино-Балкарской Республике в 2016 г. (с летальным исходом) [75, 76, 77]. Было зарегистрировано два заносных случая заболевания из Республики Крым — в г. Москву (2013 г.) и в Воронежскую область (2015 г.), а в 2017 г. выявлен случай заражения вирусом ККГЛ местного жителя в Ленинском районе Республики Крым. Анализ территориального распределения больных КГЛ представлен в *табл. 2*.

В настоящее время, кроме расширения ареала возбудителя КГЛ с вовлечением в эпидемический процесс новых

административных районов, четко прослеживается выраженная тенденция смещения его границ в северном направлении. Так, установлено смещение границы ареала распространения клещей *H. marginatum* в Ростовской области на 45 км (с 49° 26′ с. ш. в 2003 г. до 49° 52′ с. ш. в 2015 г.) с выявлением больных КГЛ в административных районах, где ранее случаи заболевания не регистрировались (Морозовский, Белокалитвинский, Аксайский и Каменский).

Циркуляция вируса ККГЛ подтверждена положительными результатами находок маркеров возбудителя в пробах полевого материала на указанных территориях. Кроме того, в течение последних лет вирусофорные иксодовые клещи выявлены в северных районах Волгоградской области, граничащих с Приволжским федеральным округом (Саратовской областью), — Жирновском и Камышинском (*рис. 2*).

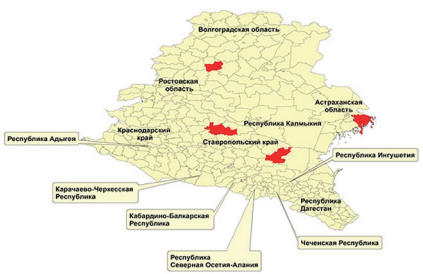
Таблица 2

Число зарегистрированных случаев заболевания КГЛ в субъектах Российской Федерации с 2013 по 2017 г.

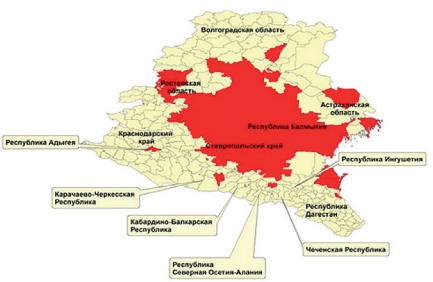
Субъект РФ	Количество больных КГЛ											
	2013		2014		2015		2016		2017		1999—2017	
	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.
Ставропольский край	32	0	27	0	43	0	60	1	19	0	753	24
Ростовская область	38	2	54	2	79	1	57	2	37	2	659	26
Республика Калмыкия	0	0	2	0	9	0	25	1	14	1	351	10
Астраханская область	1	0	0	0	1	0	5	0	2	1	156	6
Республика Дагестан	2	1	2	0	2	0	0	0	1	0	50	4
Волгоградская область	6	1	6	0	3	0	14	1	4	0	143	10
Республика Ингушетия	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	5
Карачаево-Черкесская Республика	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3	0

Субъект РФ	Количество больных КГЛ											
	2013		2014		2015		2016		2017		1999—2017	
	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.
Кабардино-Балкарская Республика	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	1	1
Республика Крым	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Заносные случаи из Республики Крым	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	0
ИТОГО:	80	4	91	2	139	1	162	6	78	4	2125	86

1999 г.



1999—2008 гг.



1999—2016 гг.

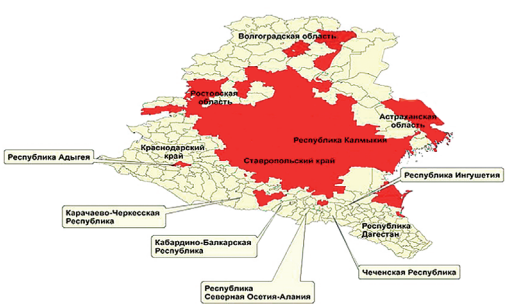


Рис. 2. Расширение и смещение границ ареала распространения возбудителя КГЛ в северном направлении

Наблюдаемое расширение границ распространения возбудителя КГЛ может быть обусловлено прежде всего современными тенденциями изменения климата. Так, согласно Второму оценочному докладу Росгидромета об изменениях климата и их последствиях на территории Российской Федерации (2014 г.), скорость продолжающегося потепления в России в целом более чем в 2,5 раза выше средней по планете — температура повышается на 0,41 °С за десять лет. При этом наблюдаемая некоторая тенденция к снижению темпов всемирного потепления для территории нашей страны не прослеживается. Кроме того, изменение климата в России не сводится лишь к повышению средней температуры воздуха у поверхности земли, но проявляется во всех компонентах климатической системы, в том числе в изменениях гидрологического режима и экстремальности климата. Повышение среднегодовой температуры приземного воздуха и изменение характера увлажнения территорий, создавая благоприятные условия для развития клещей *H. marginatum*, закономерно приводят к увеличению количества заболевших КГЛ.

Таким образом, анализ эпидемиологической ситуации последних лет свидетельствует об активизации природного очага КГЛ на юге европейской части Российской Федерации и расширении его границ. Кроме того, наблюдаемое смещение границы ареала возбудителя КГЛ в северном направлении создает риск распространения инфекции за пределы южных регионов страны с вовлечением в эпидемический процесс новых территорий.

1.3. Природные очаги Крымской геморрагической лихорадки за рубежом

Условная граница мирового ареала распространения вируса ККГЛ определяется температурными критериями, подходящими для вегетации основных переносчиков — клещей рода *Hyalomma*, и простирается до 50° северной широты. В послед-

ние годы возбудитель ККГЛ выявляется в более чем 40 странах Европы, Азии и Африки.

Так, евро-азиатские эпидемические очаги этой инфекции обнаружены в Казахстане, Болгарии, Греции, Венгрии, Югославии, Франции, Португалии, Турции, Молдове, Азербайджане, Армении, Пакистане, Афганистане, Китае, Иране, Ираке, Индии, Объединенных Арабских Эмиратах (ОАЭ) и в большинстве стран Африки, расположенных к югу от Сахары (Конго, Кения, Уганда, Нигерия, Гвинея и др.) (*рис. 3*) [302, 333].

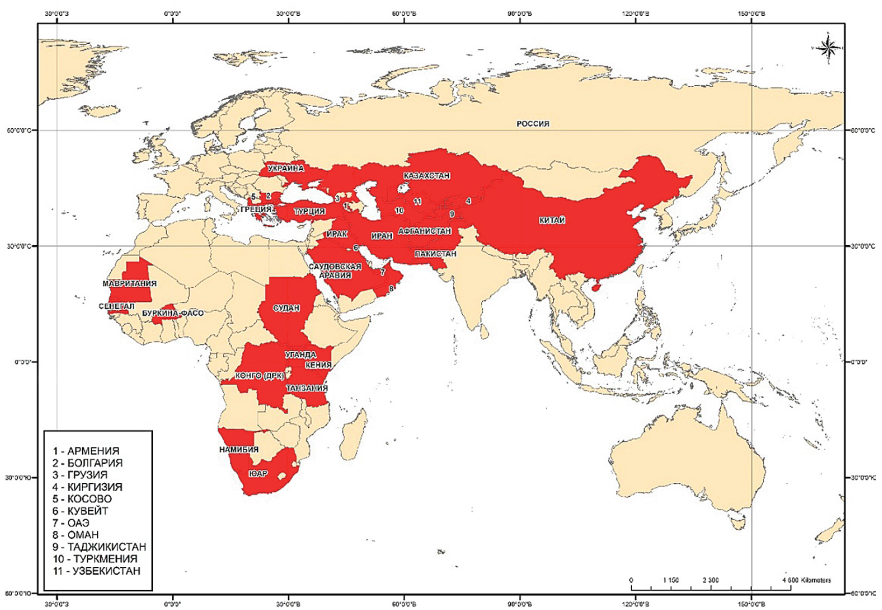


Рис. 3. Распределение природных очагов КГЛ в мире до 2012 г.

Общее число заболевших КГЛ в мире в настоящее время превышает 9 тысяч, из них более 2 тысяч — в Российской Федерации.

С середины 1990-х гг. отмечена явная активизация природных очагов заболевания в Афганистане, Пакистане, Южно-Африканской Республике (ЮАР), Косово, Мавритании. Появились новые очаги инфекции в Турции и Греции (ранее здесь заболевания не регистрировались) [324]. В 1999—2006 гг.

зарегистрированы вспышки КГЛ в Албании и Болгарии, Иране, Ираке, Омане, Саудовской Аравии, Турции, Сенегале и ЮАР [315].

В Афганистане первый случай заболевания КГЛ выявлен в 1998 г. Самая крупная вспышка была зарегистрирована в 2008 г. с 10 июля по 22 октября в г. Герат, где выявлено 30 случаев заболевания, в том числе 9 летальных [274].

В Иране впервые антитела к вирусу ККГЛ в образцах сывороток крови овец и КРС были обнаружены в 1970 г. Однако первый случай заболевания у человека выявлен в августе 1999 г. (с летальным исходом) [305]. Больные были зарегистрированы на территории 26 из 31 провинции Ирана с наибольшим уровнем заболеваемости в провинциях Систан и Балухестан, Исфахан, Фарс, Тегеран, Хорасан и Хузестан. Только в пяти провинциях (Мазандаран, Ардебиль, Илам, Кохгилуй и Бойер-Ахмад Альборз) больные КГЛ не были выявлены, но не исключена возможность невыявленных случаев инфицирования [231, 232].

Первый случай заболевания КГЛ в Пакистане был зарегистрирован в 1976 г. [342]. В настоящее время Пакистан по уровню заболеваемости КГЛ находится на четвертом месте после Турции, России и Ирана. Наиболее эпидемически неблагополучными по КГЛ являются регионы Белуджистан, Карачи и Равалпинди [190, 195, 336].

Полные сведения о заболеваемости КГЛ в Ираке на сегодняшний день отсутствуют. Известно, что первые больные были выявлены в 1979 г. в Багдаде (7 из 10 случаев окончились летально). Также в 1980 г. больные были зарегистрированы в г. Халабджа и провинции Сулеймани [274, 305]. Согласно опубликованным данным, количество подтвержденных случаев КГЛ в период 1998—2009 гг. варьировало от 0 до 6; однако 11 подтвержденных и 28 подозреваемых случаев были выявлены в течение 2010 г. в одной провинции в течение трех недель, при этом смертность составила 36% [301].

Первая вспышка КГЛ в Судане была зарегистрирована в 2008 г. среди медицинских работников больницы в регионе Кордофан. Всего было выявлено 10 больных. Кроме того, были

обнаружены антитела IgG к вирусу ККГЛ в образцах сывороток крови КРС (показатель инфицирования составил 7%) [189].

О регистрации случаев заболевания КГЛ среди жителей стран Персидского залива не сообщалось, но при этом 4% образцов сывороток крови госпитализированных больных в Кувейте за период с декабря 1979 г. по октябрь 1982 г. были серопозитивными [194].

Больные КГЛ в Омане впервые были зарегистрированы в 1995 г. (3 не связанных между собой случая заболевания). В августе 1996 г. был зарегистрирован 1 больной КГЛ [367].

В Мекке в 1989—1990 гг. были лабораторно подтверждены 40 случаев заболевания КГЛ (12 из них — летальные) [246]. Инфицирование всех пострадавших произошло во время убоя скота и не было связано с укусом клещами.

Первые случаи заболевания КГЛ в ОАЭ были зарегистрированы в 1979 г. — заболели 6 медицинских работников в Дубае [202]. В 1994—1995 гг. были выявлены 35 больных КГЛ. Установлено, что инфицирование произошло в результате контакта с сельскохозяйственными животными, импортированными из Пакистана, Мадагаскара и Сомали [334]. Затем 35 больных КГЛ были зарегистрированы в 1994 г. [286], и 5 случаев заболевания выявлено за период с января 1998 г. по октябрь 2013 г., 2 из которых закончились летальным исходом.

Регистрация больных КГЛ в странах Ближнего Востока обычно совпадает с мусульманским ежегодным праздником Курбан-байрам. Инфицирование людей возбудителем КГЛ происходит во время убоя сельскохозяйственных животных при совершении обряда жертвоприношения.

На протяжении последних лет, в период с 2012 по 2017 г., заболеваемость КГЛ регистрировалась в 16 странах мира (*рис. 4*): Болгарии (с 2005 по 2014 г. — 70 случаев, 15% летальных), Косово (с 2010 по 2012 г. — 11 случаев, 2 летальных, в 2013 г. — 26 случаев, 11 летальных, в 2014 г. — 50 случаев), Испании (в 2016 г. — 2 случая, 1 летальный), Омане (в 2012 г. — 1 летальный, в 2013 г. — 10 случаев, 6 летальных, в 2014 г. — 18 случаев, 3 летальных, в 2015 г. — 16 случаев, 3 летальных,

в 2016 г. — 8 летальных), ЮАР (в 2013 г. — 4 случая), Уганде (в 2013 г. — 7 случаев), Намибии (в 2014 г. — 1 летальный), Сенегале (в 2015 г. — 1 случай), Пакистане (в 2012 г. — 38 случаев, из них 14 летальных, в 2013 г. — 19 случаев, 9 летальных, в 2014 г. — 50 случаев, 6 летальных, в 2015 г. — 48 случаев, 24 летальных, в 2016 г. — 240 больных, 25 летальных), Афганистане (в 2013 г. — 4 летальных случая, в 2016 г. — 71 случай), Индии (в 2012 г. — 18 случаев, 7 летальных, в 2013 г. — 10 случаев, 7 летальных, в 2014 г. — 2 случая, в 2015 г. — 4 случая, 2 летальных, в 2016 г. — 5 случаев, 3 летальных), Грузии (в 2014 г. — 13 случаев, 2 летальных), Казахстане (в 2014 г. — 24 случая, в 2016 г. — 8 случаев, 2 летальных), заносные случаи в Великобритании (в 2012 г. — из Афганистана с летальным исходом и в 2014 г. — из Болгарии), а также в России, Турции и Иране, где отмечается наиболее высокий уровень заболеваемости КГЛ, ежегодно выявляется более 50 больных КГЛ.

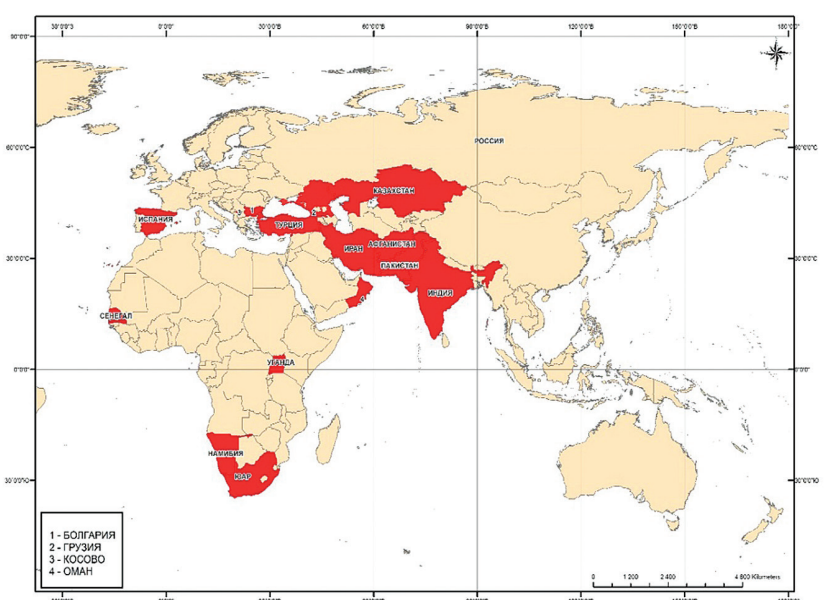


Рис. 4. Современное состояние природных очагов КГЛ в мире

Таким образом, анализ эпидемиологической обстановки по КГЛ в мире показал, что в последние пять лет эпидемиологически неблагополучная ситуация отмечалась в шестнадцати странах мира в пределах эндемичной по КГЛ территории, в шести из которых — ежегодно, а наиболее сложная обстановка сложилась в Омане, Пакистане и особенно в Иране и Турции.

ГЛАВА 2. МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

2.1. Таксономическое положение вируса ККГЛ

Согласно X докладу Международного комитета по таксономии вирусов, вирус ККГЛ (Crimean-Congo hemorrhagic fever orthonairovirus) относится к роду *Orthonairovirus* семейства *Nairoviridae* порядка *Bunyavirales*. Семейство *Nairoviridae* представлено единственным родом *Orthonairovirus*, включающим 12 видов: вирусы Дера-Гхази-Кхан, Бурана, Дугбе, Хазара, Хьюз, Касокеро, Кетерах, болезни Найроби овец, Кальюб, Сахалин, Тиафора и вирус ККГЛ [273]. Наибольшее медицинское значение среди вирусов рода *Orthonairovirus* имеет вирус ККГЛ, заболевание человека также могут вызывать вирусы Дугбе и болезни Найроби овец [291, 365].

2.2. Строение вириона вируса ККГЛ

Вирион вируса ККГЛ сферический, около 80—100 нм в диаметре. Вирион состоит из геномных рибонуклеопротеиновых комплексов (РНП), покрытых суперкапсидом, то есть липидной оболочкой, толщиной 5—7 нм с включенными в него поверхностными гликопротеинами Gn и Gc (шипами) высотой 510 нм, ответственными за проникновение вируса в клетку [41, 203, 365]. Геномные РНП образованы S-, M- и L-сегментами геномной вирусной РНК, связанными с молекулами белков нуклепротеина (NP) и РНК-зависимой РНК-полимеразы (RdRp) (*рис. 5*) [257, 376].

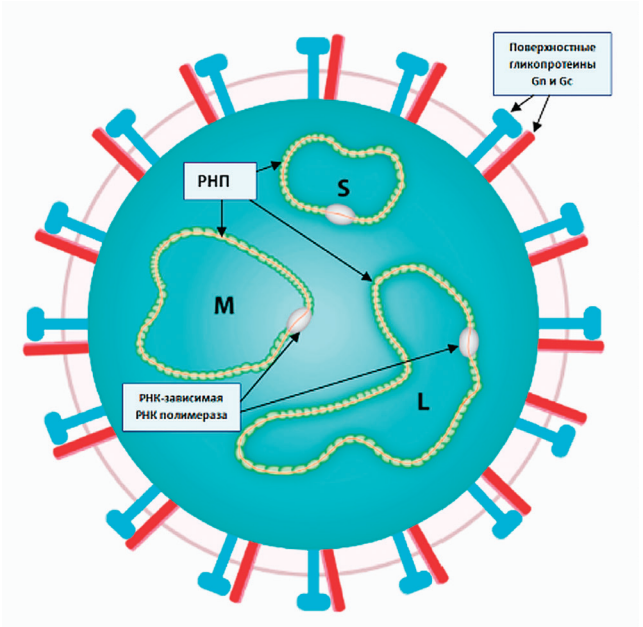


Рис. 5. Схема строения вириона вируса ККГЛ (по: Zivcec et al., 2016)

2.3. Организация генома вируса ККГЛ

Геном вируса ККГЛ представлен одноцепочечной РНК негативной полярности, состоит из трех сегментов: малого (S), среднего (M) и большого (L) (*рис. 6*). Все три сегмента генома вируса ККГЛ содержат одну открытую рамку считывания (ORF), фланкируемую 5′- и 3′-некодирующими областями (NCRs), содержащими терминальные комплементарные участки 5′-UCUCAAAGA и 3′-AGAGUUUCU. Комплементарные взаимодействия между концевыми нуклеотидами приводят к формированию ковалентно замкнутых кольцевых молекул РНК с выступом, образованным терминальными комплементарными участками, выполняющим функцию промоторного региона, с которым связывается РНК-зависимая РНК-полимераза и инициирует транскрипцию и репликацию вирусного генома, а также формирование вирусных частиц [203, 257, 358, 376].

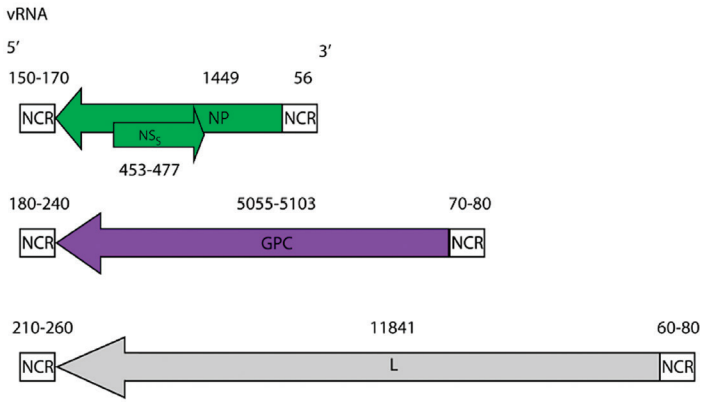


Рис. 6. Строение генома вируса ККГЛ (по: Zivcec et al., 2016)

Малый (S) сегмент генома размером около 1,6 кб содержит открытую рамку считывания (1449 п. н.), ограниченную 5′- и 3′-некодирующими областями (150—170 и 56 п. н. соответственно). S-сегмент кодирует структурный белок — нуклеопротеин NP (482 аа) с расчетной молекулярной массой 53 кДа [294] и неструктурный белок NSs (151—159 аа), рамка считывания которого находится в противоположной ориентации относительно белка NP, что указывает на наличие амбисенс-стратегии кодирования в геноме вируса ККГЛ [201, 312, 376].

Основной функцией белка NP является связывание с сегментами вирусной РНК и формирование РНП, этот процесс необходим для завершения цикла репликации вируса и формирования вирусных частиц [238, 257]. Нуклеопротеин состоит из большого глобулярного домена, образованного N- и C-терминальными участками пептида, и выступающей «руки», образованной центральными участками пептида [203, 219, 220, 294, 359, 360]. Глобулярный домен содержит сайты связывания с молекулами РНК, домен «руки» содержит консервативный сайт расщепления каспазой-3 DEVD [203, 294, 360]. При образовании рибонуклеопротеиновых комплексов происходит оли-

гомеризация молекул белка NP, вызванная взаимодействиями между глобулярными доменами и выступающими «руками» соседних молекул NP, что приводит к образованию двухслойной, антипараллельной спиральной структуры [359, 360, 376]. Отмечена роль нуклеопротеина вируса ККГЛ в патогенезе инфекции. Белок NP — высокоиммуногенный белок, он является основной мишенью для действия B- и T-лимфоцитов [214, 376] и других механизмов противовирусной иммунной защиты человека. Показано, что белок MxA, являющийся основным компонентом интерферон-индуцированного противовирусного иммунитета человека, способен взаимодействовать с белком NP и ингибировать репликацию РНК вируса ККГЛ и продукцию вирусных частиц [198]. Нуклеопротеин некоторых штаммов вируса ККГЛ (штамм Hoti) является антагонистом интерферона и способен подавлять действие интерферона I типа [252]. В экспериментах *in vitro* белок NP обладает эндонуклеазной активностью в отношении одноцепочечной и двухцепочечной ДНК [265, 294]. Отмечена роль нуклеопротеина в ингибировании апоптоза инфицированных клеток на ранней стадии инфекции, что приводит к увеличению выхода вирусных частиц на 80—90% [279, 280, 360].

Функции неструктурного белка NSs, кодируемого S-сегментом генома вируса ККГЛ, полностью не изучены. Исследования экспрессии белка NSs в клеточных линиях VeroE6, Hela и 293FT показали, что белок NSs локализуется в митохондриях, повышение уровня экспрессии белка NSs приводит к нарушению потенциала митохондриальной мембраны и индуцирует клеточный апоптоз [201, 376].

Средний (M) сегмент генома размером около 5,4 кб содержит рамку считывания (5055—5103 п. н.), ограниченную 5′- и 3′-некодирующими областями (180—240 и 70—80 п. н. соответственно). M-сегмент кодирует полипротеин GPC (1688 аа) — предшественник поверхностных гликопротеинов с расчетной молекулярной массой 187,3 кДа [42], из которого в результате посттрансляционного процессинга формируются два

структурных белка — поверхностные гликопротеины Gn и Gc, неструктурный белок NSm и секреторные неструктурные белки GP160, GP85 и GP38 (*рис. 7*) [294, 312, 376].

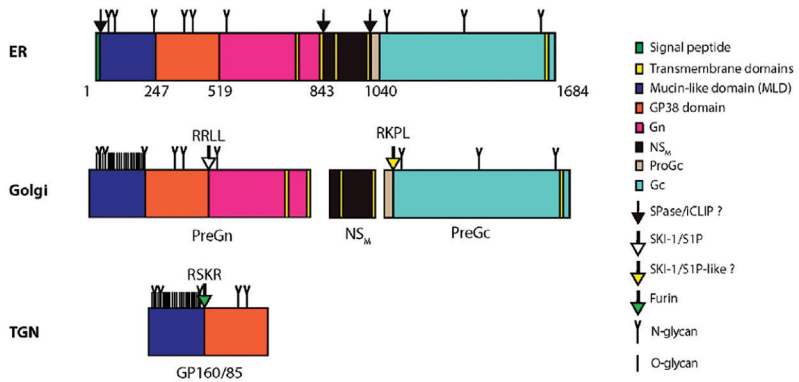


Рис. 7. Схема посттрансляционных модификаций М-полипротеина (по: Zivcec et al., 2016)

Аминокислотная последовательность полипротеина GPC содержит шесть гидрофобных регионов (TM0 — TM5), выполняющих функцию сигнальных пептидов (TM0, TM2, TM4) и трансмембранных доменов (TM1—5) [42, 196, 294, 339]. N-терминальный сигнальный пептид (TM0) полипротеина GPC направляет синтез по секреторному пути [196, 294, 339], в процессе трансляции полипротеина и перемещения его в эндоплазматическую сеть сигнальный пептид удаляется, происходит N-гликолизирование полипротеина и формирование внутримолекулярных дисульфидных связей [376].

Полипротеин GPC в эндоплазматической сети под действием сигнальных пептидаз в области сигнальных пептидов TM2 и TM4 и интрамембранной протеазы (I-CliPs) разрезается на первичные белки PreGn (140 кДа), PreGc (85 кДа) и нестуктурный белок NSm. Первичный белок PreGn содержит муциноподобный домен, домен GP38 и Gn [196, 207, 266, 330, 338, 339]. Белок PreGn в эндоплазматической сети и комплексе Гольджи под

действием субтилазы SKI-1/S1P расщепляется по сайту RRLL на поверхностный гликопротеин Gn (37 кДа) и N-терминальный фрагмент GP160/GP85, состоящий из О-гликолизированного муциноподобного домена и домена GP38. Фрагмент GP160/GP85 в транс-отделе комплекса Гольджи под действием фурин-подобной протеазы расщепляется по сайту RSKR, что приводит к формированию белка GP38. Однако не все фрагменты GP160/GP85 подвергаются расщеплению, образуются также неструктурные белки GP160 и GP85, содержащие как муциноподобный домен, так и домен GP38 [294, 338, 339, 357]. От белка PreGc в эндоплазматической сети и цис-отделе комплекса Гольджи под действием субтилазы, подобной SKI-1/S1P, по сайту RKPL отщепляется N-терминальный фрагмент, что приводит к формированию поверхностного гликопротеина Gc (75 кДа) [338, 339, 357, 376]. Сформированный гликопротеин Gn взаимодействует с Gc и в виде гетеродимера перемещается в комплексе Гольджи к месту сборки вирусных частиц [207, 248, 266, 338].

Основная функция поверхностных гликопротеинов Gn и Gc, встроенных в липидную мембрану вириона, — взаимодействие с поверхностными рецепторами клеток и способствование проникновению вируса в клетку [369, 376]. С-терминальный участок гликопротеина Gn содержит домен «цинковый палец» (zinc-finger domain), способный связываться с РНК и, вероятно, участвующий в сборке вирусных частиц [249, 294]. Биологические функции неструктурного белка NSm и секреторных белков GP160, GP 85, GP35 вируса ККГЛ не описаны [244, 330, 376]. Муциноподобный домен вируса ККГЛ входит в состав секреторных неструктурных белков GP160 и GP85, его биологическая роль не изучена [376], однако у филовирусов муциноподобный домен, входящий в состав структурного белка, является одним из факторов вирулентности, предотвращая связывание нейтрализующих антител с поверхностным гликопротеином GP2 [364, 376].

Процессы посттрансляционных модификаций М-полипротеина играют важную роль в формировании инфекционных

вирусных частиц. Так, процесс расщепления белка PreGN субтилазами SKI-1/S1P играет критическую роль в репликации вируса и формировании инфекционных вирусных частиц, нарушение процесса расщепления белка PreGN препятствует формированию поверхностных гликопротеинов и включению их в липидную оболочку вириона [205, 294]. Нарушение процесса расщепления фрагмента GP160/GP85 под действием фурин-подобной протеазы не имеет критического значения для репликации вируса, но приводит к снижению титра продуцируемых вирусных частиц [206]. Мутация в сайте гликолизации белка PreGn (N577) приводит к нарушению локализации и транспортировки в инфицированной клетке поверхностного гликопротеина Gn и связанного с ним гликопротеина Gc [248].

Большой (L) сегмент размером около 12,1 кб содержит рамку считывания размером 11841 п. н., ограниченную 5′- и 3′-некодирующими областями размером 210—260 и 60—80 п. н. соответственно, кодирует L-протеин — РНК-зависимую РНК-полимеразу (3946 аа) с расчетной молекулярной массой 448 кДа [294, 376]. L-протеин содержит домен OTU (ovarian-tumor), домены «лейциновая молния» (leucine zipper) и «цинковый палец» (zinc finger), эндонуклеазный и RdRp каталитический домен [271, 288, 376]. Домен OTU связывает убиквитин (Ub) и убиквитин-подобный протеин ISG15 (IFN-stimulated gene-15) в инфицированных клетках, что может противодействовать механизмам интерферонового иммунного ответа клетки [203, 217, 258, 289]. Мутации в области домена OTU L-протеина, приводящие к инактивации OTU-протеазы, не влияют на активность РНК-зависимой РНК-полимеразы вируса и процессы репликации вирусного генома [204]. Эндонуклеазный домен L-протеина расщепляет мРНК хозяина и использует полученные в результате 5′-кэпированные олигонуклеотиды в качестве праймеров для инициации трансляции генома вируса [239, 376]. Домены «лейциновая молния» (leucine zipper) и «цинковый палец» (zinc finger) участвуют в связывании N-терминального региона L-протеина с белком нуклеопротеина вируса ККГЛ [271, 376].

ГЛАВА 3. ГЕНЕТИЧЕСКОЕ РАЗНООБРАЗИЕ, ЭВОЛЮЦИЯ И ФИЛОГЕОГРАФИЯ ВИРУСА КРЫМСКОЙ-КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

3.1. Генетическое разнообразие вируса ККГЛ в мире

Изучение генетического разнообразия вируса ККГЛ основано на проведении филогенетического анализа частичных и полноразмерных нуклеотидных последовательностей S-, M- и L-сегментов генома вируса ККГЛ.

В настоящее время на основании филогенетического анализа частичных и полноразмерных нуклеотидных последовательностей S-сегмента генома вируса ККГЛ выделяют семь основных генетических линий (генотипов) вируса, имеющих корреляцию с географическим местом выделения: «Африка-1» (I), «Африка-2» (II), «Африка-3» (III), «Азия-1» (IVa), «Азия-2» (IVb), «Европа-1» (V), «Европа-2» (VI) [203, 218, 240, 268, 269, 366].

Генотип «Африка-1» (I) распространен в странах Западной и Южной Африки (в Сенегале, Мавритании, Южно-Африканской Республике) [211, 212, 263, 310], встречается на территории Юго-Западной Азии (в Иране) [229, 233, 235, 285]. Штаммы генотипа «Африка-2» (II) выделены в Центральной, Восточной и Южной Африке (Демократическая Республика Конго, Уганда, Намибия, ЮАР) [213, 263, 310]. Генотип «Африка-3» (III) широко распространен на территории Африканского континента, является преобладающим генетическим вариантом в странах Южной Африки (в ЮАР, Намибии) [211, 212, 213, 263], встречается также в Западной Африке (Мавритания, Сенегал, Нигерия, Буркина-Фасо, Мали) [263, 310, 375] и Центральной Африке (Центрально-Африканская Республика, Судан) [199, 245, 310], единичные штаммы, относящиеся к генотипу «Африка-3», выделены в Юго-Западной Азии и Центральной Азии (ОАЭ, Казахстан) [154, 334, 340]. Генотип «Азия-1» (IVa) характерен для стран Юго-Западной, Центральной и Южной Азии: Ирана [228, 230, 233, 234, 253, 254, 278, 283, 285, 348], Афганистана,

Пакистана [192, 193, 287, 317], Ирака, Омана, ОАЭ [310, 334], встречается в Таджикистане [115], единичные изоляты этого генотипа выделены на Мадагаскаре [310] и в Китае [347]. Генотип «Азия-2» (IVb) выявлен в странах Восточной, Центральной, Юго-Западной и Южной Азии, является доминирующим генетическим вариантом в Китае [335, 347], Индии [314, 370], Таджикистане, Узбекистане, Казахстане, Туркменистане [115, 138, 154, 187, 188, 371, 372], встречается в Пакистане [192, 193] и Иране [285]. Штаммы генотипа «Европа-1» (V) циркулируют в странах Юго-Восточной Европы (в Болгарии [236, 326, 327, 329], Албании [324], Республике Косово [191, 241, 242, 250, 251, 324, 344], Греции [322, 353]), Юго-Западной Азии (в Турции [259, 277, 281, 300, 320, 321, 351, 356] и Иране [229, 231, 285]) и регионах юга европейской части России [57, 114, 116, 135, 136, 187, 216, 307, 308, 371, 372]. Генотип «Европа-1» (V) является типичным для юга России, Турции и стран Балканского полуострова и вызывает 99,9% случаев заболевания людей КГЛ в этих регионах [74]. Штаммы вируса ККГЛ генотипа «Европа-2» (VI) обнаружены на территории стран Южной Европы (Греции [325], Косово [344]), Юго-Западной Азии (Турции [247, 309], Ирана [337]) и Северной Африки (Алжира [282]).

На основании данных молекулярно-генетического анализа полноразмерных последовательностей M-сегмента выделено восемь генетических линий (I, II, III, IV, V, VI, «Мавритания», «Азия-3»), частично совпадающих с генотипами, определенными при анализе по S-сегменту, однако не имеющих строгой географической корреляции с местом выделения [203, 218, 264]. Генетические линии I, II, V и VI совпадают с генотипами, выделяющимися при анализе по S-сегменту. Линия I включает в себя штаммы, относящиеся к генотипу «Африка-1» (I), линия II — штаммы генотипа «Африка-2» (II), линия V — штаммы генотипа «Европа-1» (V), линия VI — штаммы генотипа «Европа-2» (VI) [203, 240, 292, 319, 328, 341, 371]. Генетические линии III и IV образованы штаммами, относящимися к генотипам «Африка-3» (III), «Азия-1» (IVa) и «Азия-2» (IVb) при анализе по S-сегменту [203, 240, 260, 311, 327, 373, 374]. В отдельную генетическую ли-

нию на филогенетическом дереве по M-сегменту выделяется штамм ArD39554, изолированный в Мавритании, относящийся к генотипу «Африка-3» (III) при анализе по S-сегменту [203, 218]. Штаммы из Китая: 7912M18, YL04057, 7001, YL070-16, относящиеся к генотипу «Азия-2» (IVb) при анализе по S-сегменту, на филогенетическом дереве по M-сегменту также формируют отдельный кластер «Азия-3» [264].

В результате анализа полноразмерных последовательностей L-сегмента выделено шесть генетических линий (II, III, IV, V, VI, «Азия-3») [203, 264]. Генотипы II, III, V, VI, выявляющиеся на филогенетическом дереве по L-сегменту, совпадают с генетическими линиями, описанными на основе анализа последовательностей S-сегмента [225, 306, 307, 373]. Штаммы генотипа «Африка-1» (I) при анализе по L-сегменту не выделяются в отдельную линию и входят в состав линии III, включающей также все штаммы генотипа «Африка-3» (III) [203]. Штаммы генотипов «Азия-1» (IVa), «Азия-2» (IVb) на филогенетическом дереве по L-сегменту объединяются в один кластер IV [373]. Китайские штаммы 7912M18, YL04057 и YL070-16, относящиеся к генотипу «Азия-2» (IVb) при анализе по S-сегменту и линии «Азия-3» при анализе по M-сегменту, на филогенетическом дереве по L-сегменту формируют отдельную генетическую линию, обозначаемую различными исследователями как «Азия-2» или «Азия-3» [264, 373].

В связи с совпадением большинства генетических линий, выделяющихся на филогенетических деревьях, построенных по последовательностям S- и L-сегментов, было выдвинуто предположение о коэволюции S- и L-сегментов генома вируса ККГЛ [225].

Различия нуклеотидных последовательностей между штаммами основных генетических линий вируса ККГЛ, выделяющихся на основании анализа S-, M- и L-сегментов, составляют 20, 31 и 22% соответственно, аминокислотные различия N, GPC и L-протеинов штаммов, относящихся к разным генотипам, составляют 7, 27 и 10% соответственно [240].

Генетический анализ большой выборки штаммов и изолятов

РНК вируса ККГЛ из отдельных регионов мира на основании секвенирования фрагментов S-сегмента генома позволил выявить в пределах основных генотипов генетические варианты вируса (подгруппы), характерные для определенных территорий, и получить более точную информацию об особенностях географического распространения вируса ККГЛ в мире. Выделяют разные генетические подгруппы в пределах большинства генотипов вируса: «Европа-1» (V), «Европа-2» (VI), «Азия-1» (IVa), «Азия-2» (IVb), «Африка-1» (I), «Африка-3» (III) [57, 252, 277, 287, 321, 325, 344]. Российские штаммы вируса ККГЛ на филогенетических деревьях по фрагменту S-сегмента генома вируса ККГЛ формируют три субтипа, имеющие географическую корреляцию с местом выделения штамма: «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1», «Волгоград-Ростов-Ставрополь» и «Астрахань-2» [57]. Анализ 577 депонированных в GenBank нуклеотидных последовательностей фрагмента S-сегмента (293 bp) штаммов вируса ККГЛ позволил выявить разделение штаммов на подгруппы Va, Vb, Vc, Vd и Ve в пределах генотипа «Европа-1» (V), отдельные генетические подгруппы формировали изоляты вируса из разных стран: России, Турции и Ирана (Va), Албании (Vb), Болгарии (Vc), Турции (Vd), Косово (Ve). Выделены подгруппы VIa, VIb и VIc в пределах генотипа «Европа-2» (VI), образованные изолятами вируса из Греции и Косово (VIc), Турции (VIa, VIb). Также были выделены подгруппы Ia и Ib в пределах генотипа «Африка-1» (I), подгруппы IIIa и IIIb в пределах генотипа «Африка-3» (III), подгруппы A и B в пределах генотипа «Азия-2» (IVb), подгруппы A, B, C и D в пределах генотипа «Азия-1» (IVa) [287, 344].

Территориальное распространение генетических вариантов вируса ККГЛ в мире свидетельствует о существовании локальных популяций вируса ККГЛ с преобладанием одного генетического варианта вируса. Границы популяций могут перекрываться и изменяться со временем, важную роль при этом играют перемещения крупного и мелкого рогатого скота, а также миграция перелетных птиц, способствующая переносу клещей, инфицированных вирусом, на дальние расстояния, что подтверждается фактами обнаружения африканских штам-

мов вируса — генотипы «Африка-1» (I) и «Африка-3» (III) — в Европе и Средней Азии, азиатских штаммов — генотип «Азия-1» (IVa) — на Мадагаскаре [154, 285, 310].

3.2. Механизмы эволюции вируса ККГЛ

Основными механизмами эволюции вируса ККГЛ являются генетический дрейф, рекомбинационные изменения и реассортации сегментов генома [203, 268]. Нуклеотидные замены геномной последовательности, вызванные ошибками РНК-зависимой РНК-полимеразы, со временем накапливаются, подвергаются естественному отбору и приводят к формированию генетических линий вируса. Частота мутаций S-, M- и L-сегментов, по оценкам исследователей, составляет 0,34—1,16×10^{-4}, 1,0—1,5×10^{-4}, 0,58—1,01×10^{-4} нуклеотидных замен на сайт в год [197, 218, 227, 299]. Сравнение скорости эволюции штаммов, относящихся к разным генетическим линиям, показало, что частота нуклеотидных замен S-сегмента генома у штаммов генотипа «Африка-3» (III) выше, чем у штаммов остальных генетических линий (соответственно 4,95×10^{-4} и 0,11—0,28×10^{-4} нуклеотидных замен на сайт в год). Различий в скорости эволюции M- и L-сегментов штаммов разных генотипов не выявлено [197].

Несоответствие топологии филогенетических деревьев, построенных на основе нуклеотидных последовательностей S-, M- и L-сегментов, свидетельствует о процессах реассортационного обмена сегментами генома между штаммами вируса ККГЛ, относящимися к разным генетическим линиям [240, 270]. Наиболее часто происходит реассортационный обмен M-сегментом генома, также выявлены реассортации S- и L-сегментов, возможен обмен сегментами между штаммами разных субтипов в пределах одного генотипа [204, 240].

Описаны реассортации M-сегмента между азиатскими штаммами генотипов «Азия-1» (IVa)/«Азия-2» (IVb) и африканскими штаммами генотипа «Африка-3» (III). На территории ЮАР выявлены 10 реассортантных штаммов вируса ККГЛ (SPU415/85,

SPU97/85, SPU45/88, SPU130/89 и др.) варианта S-III; M-IV; L-III, нуклеотидные последовательности S- и L-сегментов которых входят в состав генетической линии «Африка-3» (III), а последовательности M-сегмента относятся к генетической линии IV, включающей штаммы из Средней Азии [213, 240, 260]. Среди штаммов, изолированных на территории Средней Азии и Ближнего Востока, выявлены реассортантные: Baghdad-12, Afg09-2990 варианта S-IVb; M-III; L-IV и штаммы K128-76, K168-125 варианта S-IVb; M-III; L-IV [299, 374].

Выявлены реассортации M- и L-сегментов между африканскими штаммами, относящимися к разным генетическим линиям. На территории ЮАР выделены реассортантные штаммы SPU281/89 и SPU247/85, нуклеотидные последовательности S- и L-сегментов которых входят в состав генетической линии «Африка-2» (II), а последовательности M-сегмента относятся к генетической линии III (S-II; M-III; L-II) [213]. В Сенегале изолированы штаммы ArD8194 и ArD15786, содержащие S- и M-сегменты генома, кластеризующиеся со штаммами генотипа «Африка-1» (I), и L-сегмент генома, относящийся к генотипу «Африка-3» (III) (S-I; M-I; L-III) [240].

Реассортантными являются штаммы из Китая: 79121M18, YL04057, YL070-16, нуклеотидные последовательности S-сегмента которых относятся к линии «Азия-2» (IVb), а последовательности M- и L-сегментов относятся к линии «Азия-3» [264], а также штамм ArD39554, выделенный в Мавритании, содержащий S- и L-сегменты генома, относящиеся к генотипу «Африка-3» (III), и M-сегмент генома, выделяющийся в отдельную линию «Мавритания» [240].

Реассортационный обмен сегментами генома вируса ККГЛ наиболее вероятно происходит при одновременном инфицировании переносчиков вируса (клещей рода *Hyalomma*) или их прокормителей (КРС, МРС, зайцы, ежи) штаммами вируса, относящимися к разным генотипам. Реассортации сегментов генома приводят к формированию новых генетических вариантов вируса и могут способствовать возникновению штаммов с измененными биологическими свойствами, в том числе со

способностью более активно распространяться между переносчиками вируса, а также более вирулентных для человека [203]. Реассортантные штаммы из Южной Африки варианта S-III; M-IV; L-III, содержащие M-сегмент, характерный для азиатских штаммов, вызывали случаи заболевания КГЛ, протекающие более тяжело по сравнению с заболеванием, вызванным нереассортантными штаммами вируса генотипа «Африка-3» (III) [213, 290].

Для генома вируса ККГЛ характерны рекомбинационные процессы, приводящие к формированию новых «химерных» молекул геномной РНК. Рекомбинационные изменения встречаются реже, чем реассортации, и выявлены в S- и L-сегментах генома вируса [240, 298]. Рекомбинации S-сегмента обнаружены у штаммов: Zahedan_19 (содержит участки S-сегмента штаммов Dubai_616 и NIV 112143), Kerman_43 и Tehran_65 (содержат последовательности штаммов Matin и SR3), Gilan_69 (содержит участки генома российских штаммов Kashmanov и Drosdov и турецких штаммов 200310849 и Kelkit 06), Khorasan-e-Razavi 72 (содержит SR3, Oman, Baghdad 12 и ex-Afghanistan), Isfahan 78 (включает участки генома штаммов из Косово — 1917, России — Drosdov и Турции — 200310849), Gaib (содержит участки генома штаммов NIV112143 и 10200), SR3 (содержит участки генома штаммов Afg09-2990 и 10200), Dak8194 (включает участки генома штаммов 10200 и Drosdov), Drosdov (содержит фрагменты S-сегмента штаммов Ch8816 и 10200) и Ch88166 (включает фрагменты S-сегмента штаммов 10200, Drosdov и AP92) [229, 298, 299]. Рекомбинации L-сегмента обнаружены у штамма Semunya, изолированного в Уганде в 1958 г. (содержит участки генома штаммов Nakiwogo_67 и UG3010) [299].

Влияние геномных рекомбинаций на изменение фенотипических и биологических свойств вируса не изучено. Рекомбинационные изменения генома вируса, как и реассортации сегментов, происходят, вероятно, при одновременном инфицировании носителей и переносчиков разными штаммами вируса [298].

3.3. Генетическая гетерогенность вируса ККГЛ в Российской Федерации

Исследование генетического разнообразия вариантов вируса ККГЛ, циркулирующих на юге европейской части России, проводили на основе анализа нуклеотидной последовательности фрагментов S-, M-, и L-сегментов генома вируса размером 538, 435 и 437 п. н. соответственно.

Выполнено секвенирование фрагментов S-, M- и L-сегментов генома вируса, выявленного в 500 пробах клинического материала от больных КГЛ и 100 пробах суспензий клещей из Ставропольского края, Ростовской, Астраханской, Волгоградской областей, республик Дагестан, Калмыкия, Крым, Кабардино-Балкарской Республики, Краснодарского края. Секвенированные последовательности депонированы в базу данных GenBank под номерами: KR814895-KR818338, KR821171-KR821604, KR821607-KR822021, KU161576-KU161581.

Филогенетические деревья, построенные на основе секвенированных фрагментов S-, M- и L-сегментов генома, полученных в данном исследовании, и референсных геномных последовательностей штаммов вируса ККГЛ, относящихся к разным генотипам, депонированным в GenBank, представлены на *рис. 8А, 8Б, 8В*. При проведении филогенетического анализа по фрагментам S-, M- и L-сегментов генома вируса установлено, что 593 изолята вируса ККГЛ, выявленные в исследуемых образцах (497 изолятов из образцов сыворотки крови и 96 из образцов суспензий клещей), относились к генотипу «Европа-1» (V). Один изолят 73-STV/HU-2013 из сыворотки крови больной КГЛ в Ставропольском крае в 2013 г. принадлежал к генотипу «Африка-3» (III). Минимальные различия нуклеотидной последовательности изолята 73-STV/HU-2013 от штаммов генотипа «Африка-3» (III) составили 2% по фрагменту S-сегмента, 4% по фрагменту M-сегмента и 5% по фрагменту L-сегмента.

Изоляты вируса ККГЛ из двух образцов сыворотки крови от больных из Ставропольского края в 2009 и 2016 гг. 4637-STV/HU-2009, 130-STV/HU-2016 и из четырех проб суспен-

зий клещей *H. marginatum*, собранных в 2012 г. в Республике Калмыкия, 59-KALM/TI-2012, 67-KALM/TI-2016, 128-KALM/TI-2016, 144-KALM/TI-2016 при анализе по фрагментам S- и M-сегментов генома образовывали новую ветвь «Европа-3» (VII). Различия нуклеотидной последовательности изолятов генотипа «Европа-3» (VII) со штаммами других генотипов вируса составили 13—15% по фрагменту S-сегмента и 24—25% по фрагменту M-сегмента. Нуклеотидную последовательность фрагмента L-сегмента генома изолятов генотипа «Европа-3» (VII) амплифицировать не удалось.

На филогенетическом дереве по фрагменту S-сегмента в пределах генотипа «Европа-1» (V) штаммы и РНК-изоляты вируса, циркулирующие в РФ, формировали четыре генетические подгруппы: «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va), «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb), «Астрахань-2» (Vc) и «Крым» (Vd) (*рис. 8А*). В отдельные группы выделялись также штаммы из Турции и стран Балканского полуострова. Нуклеотидные различия по фрагменту S-сегмента в пределах подгрупп Va, Vb, Vc, Vd составили 0—0,8%. Средние нуклеотидные различия между субтипами Va — Vd, группой штаммов из Турции и стран Балканского полуострова составили 1,5—3,1%, наибольший процент нуклеотидных различий со штаммами генотипа «Европа-1» (V) имеют изоляты подгруппы Vc — от 2,6 до 3,1%. На филогенетических деревьях по фрагментам M- и L-сегментов в пределах генотипа «Европа-1» (V) изоляты вируса ККГЛ из России относились к трем подгруппам: Va, Vb, Vd (*рис. 8Б, 8В*). Подгруппа Vc при проведении анализа по фрагменту M-сегмента не выделялась, при анализе по фрагменту L-сегмента представлена единственным штаммом K229-243, выделенным в Астраханской области в 1984 г. Исследуемые изоляты вируса, формирующие генетическую подгруппу Vc на филогенетическом дереве на основе фрагмента S-сегмента, при анализе по M-сегменту относились к подгруппам Va (изоляты 44-STV/HU-2010 и 36-STV/HU-2014) и Vb (изоляты 5185-ASTR/HU-2011, 16-ASTR/TI-2016, 26-ASTR/TI-2016), а при анализе по L-сегменту входили в генетическую подгруппу Va.

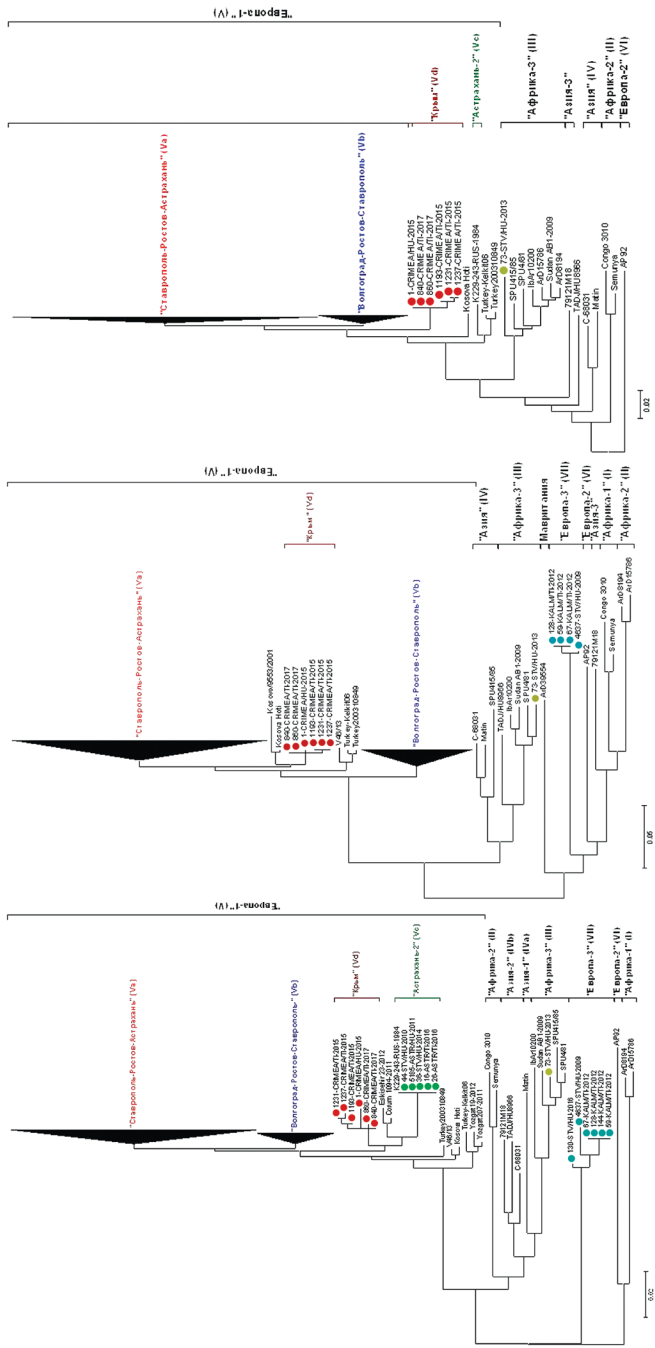


Рис. 8. Филогенетическое дерево:
А — по фрагменту S-сегмента (538 bp),
Б — по фрагменту M-сегмента (435 bp),
В — по фрагменту L-сегмента (437 bp),
построенное методом Neighbor joining по алгоритму Кітига-2 (маркерами отмечены образцы, исследованные в рамках данной работы)

Нуклеотидные различия изолятов в пределах генетических подгрупп Va, Vb, Vd при анализе по фрагменту M-сегмента составили 0,2—1,7%, средние нуклеотидные различия между изолятами подгрупп Va — Vd, штаммами из Турции и Косово — 2,8—5,7%. Нуклеотидные различия по фрагменту L-сегмента в пределах подгрупп Va, Vb, Vd составили 0,4—0,8%, средние нуклеотидные различия между изолятами подгрупп Va — Vd, штаммами из Турции и Косово — 1,6—4,7%.

Сравнение топологии филогенетических деревьев показало, что большинство исследуемых изолятов на дендрограммах по фрагментам S-, M- и L-сегментов входят в состав одной и той же генетической подгруппы. Среди исследуемых изолятов вируса ККГЛ выявлены следующие генетические варианты: «Европа-1» S:Va-M:Va-L:Va (403 изолята), «Европа-1» S:Vb-M:Vb-L:Vb (131 изолят), «Европа-1» S:Vd-M:Vd-L:Vd (4 изолята), «Африка-3» S:III-M:III-L:III (1 изолят).

Кроме того, в пределах генотипа «Европа-1» (V) выявлены изоляты вируса, нуклеотидные последовательности фрагментов S-, M- и L-сегментов которых кластеризуются с последовательностями разных подгрупп, являющиеся, вероятно, реассортантными: S:Va-M:Vb-L:Va (40 изолятов), S:Vb-M:Va-L:Va (5 изолятов), S:Vc-M:Vb-L:Va (3 изолята), S:Vc-M:Va-L:Va (2 изолята), S:Va-M:Vb-L:Vb (2 образца), S:Vb-M:Vb-L:Va (2 образца), S:Vb-M:Va-L:Vb (1 образец).

Выполнено полногеномное секвенирование 20 изолятов вируса ККГЛ, относящихся к разным генетическим вариантам генотипа «Европа-1» (V), в том числе 7 изолятов субтипа Vb (52-ROS/HU-2014, 24-ROS/HU-2012, 75-ROS/HU-2012, 37-ROS/HU-2013, 5180-ROS/HU-2011, 75-STV/HU-2010, 4574-STV/HU-2008), 6 изолятов субтипа Va (47-STV/HU-2013, 5170-ROS/HU-2011, 4691-STV/HU-2009, 4501-STV/HU-2009, 20-STV/HU-2007, 94-STV/HU-2007), 2 изолятов субтипа Vd (1-CRIMEA/HU-2015, 1231-CRIMEA/TI-2015), 3 изолятов геновариант S:Va-M:Vb-L:Va (81-ROS/HU-2014, 46-STV/HU-2012, 68-STV/HU-2007), 2 изолятов геновариант S:Vc-M:Va-L:Va (36-STV/HU-2014, 44-STV/HU-2010).

Для 3 изолятов генотипа «Европа-3» (VII) (4637-STV/HU-2009, 59-KALM/TI-2012, 128-KALM/TI-2012) и 1 изолята генетической линии «Африка-3» (III) (73-STV/HU-2013) выполнено секвенирование полноразмерного S-сегмента генома. Секвенированные последовательности депонированы в базу данных GenBank (номера доступа: KR814833-KR814836, KR814837-KR814893, KU161582-KU161587).

Секвенированные полноразмерные последовательности S-, M- и L-сегментов генома РНК-изолятов вируса ККГЛ из России использовались для проведения филогенетического анализа. Топология филогенетических деревьев, построенных на основе полноразмерных кодирующих областей (ORF) и частичных последовательностей S-, M- и L-сегментов, была сходной. Филогенетический анализ на основе полноразмерных геномных последовательностей подтвердил выделение генетических подгрупп Va — Vd в пределах генотипа «Европа-1» (V), наличие реассортаций сегментов между штаммами подгрупп Va, Vb и Vc, а также формирование отдельной генетической линии «Европа-3» (VII) (*рис. 9А, 9Б, 9В*).

Проведен анализ географического распространения генетических вариантов вируса ККГЛ на юге России. Выполнена привязка координат точек сбора клещей и предполагаемых мест заражения больных КГЛ, установленных при проведении эпидемиологического анализа случаев заболевания, к топографической карте юга европейской части России.

Анализ географического распространения генетических вариантов вируса ККГЛ на юге России показал наличие локальных, частично перекрывающихся популяций вируса.

Изоляты вируса ККГЛ генетического варианта S:Va-M:Va-L:Va распространены на территории Ставропольского края, юге Ростовской и Волгоградской областей, западе Республики Калмыкия. Представители данного субтипа также формируют локальную популяцию на юге Астраханской области, выявлены единичные изоляты на территории Республики Дагестан и Краснодарского края (*рис. 10А*). Изоляты геновариантa

S:Vb-M:Vb-L:Vb циркулируют на территории Ростовской области, в северо-западной части Республики Калмыкия, на юге Волгоградской области, в северных районах Ставропольского края и на западе Краснодарского края (*рис. 10Б*).

Реассортантные варианты вируса ККГЛ наиболее часто выявляются в районе перекрытия ареалов распространения геновариантов S:Va-M:Va-L:Va и S:Vb-M:Vb-L:Vb. Ареал распространения реассортантных вариантов между штаммами генетических подгрупп Va и Vb генотипа «Европа-1» (V) (S:Va-M:Vb-L:Va, S:Vb-M:Va-L:Va, S:Va-M:Vb-L:Vb, S:Vb-M:Vb-L:Va и S:Vb-M:Va-L:Vb) охватывает северо-восточные и северные районы Ставропольского края, центральную часть Ростовской области (*рис. 10В*). Реассортантные изоляты вируса ККГЛ геновариант S:Vc-M:Vb-L:Va выявлены лишь на территории Астраханской области, два изолята геновариант S:Vc-M:Va-L:Va обнаружены в образцах материала из Ставропольского края (*рис. 10Г*). Изоляты вируса ККГЛ, субтипа Vd (S:Vd-M:Vd-L:Vd), выявлены только на территории Республики Крым (*рис. 10Д*).

Изоляты вируса ККГЛ, принадлежащие к генетической линии «Европа-3» (VII), циркулируют на территории Республики Калмыкия, также выявлены два изолята в материале из Ставропольского края (*рис. 10Е*). Вирус ККГЛ генотипа «Африка-3» (III) выявлен на востоке Ставропольского края, в Нефтекумском районе (*рис. 10Ж)*.

Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ на административных территориях юга европейской части России представлено на *рис. 11*.

В северной части природного очага КГЛ преобладают изоляты геновариант S:Vb-M:Vb-L:Vb генотипа «Европа-1» (V), в южной — изоляты геновариант S:Va-M:Va-L:Va генотипа «Европа-1» (V), в области перекрытия ареалов данных субтипов наиболее распространены реассортантные геновариант. Значительную долю в популяции вируса ККГЛ на территории Астраханской области составляют реассортантные изоляты S:Vc-M:Vb-L:Va.

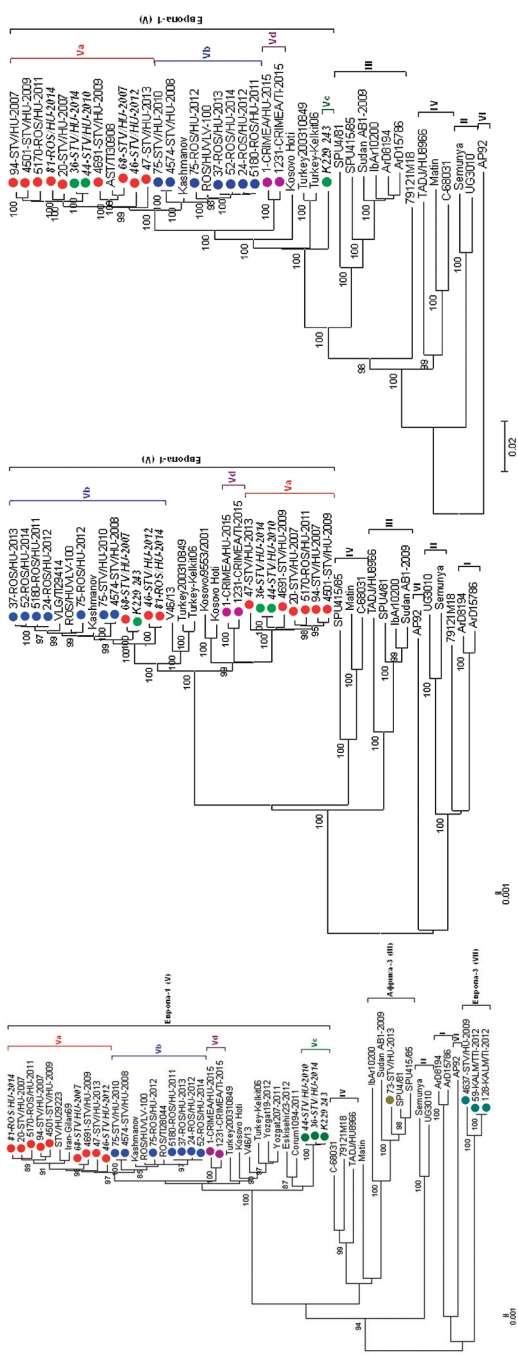


Рис. 9. Филогенетическое дерево, построенное:
А — по нуклеотидной последовательности полноразмерной кодирующей области S-сегмента (1449 bp),
Б — по нуклеотидной последовательности полноразмерной кодирующей области M-сегмента (5124 bp),
В — по нуклеотидной последовательности полноразмерной кодирующей области L-сегмента (11838 bp) — методом Neighbor joining по алгоритму Kimura-2; указаны индексы поддержки bootstrap >85, рассчитанные для 1000 повторов.
Маркерами отмечены образцы, исследованные в рамках данной работы.
Цвет маркера соответствует генетической подгруппе, к которой относится образец при анализе по нуклеотидной последовательности кодирующей области S-сегмента.
Жирным шрифтом выделены реассортантные РНК-изоляты/штаммы вируса

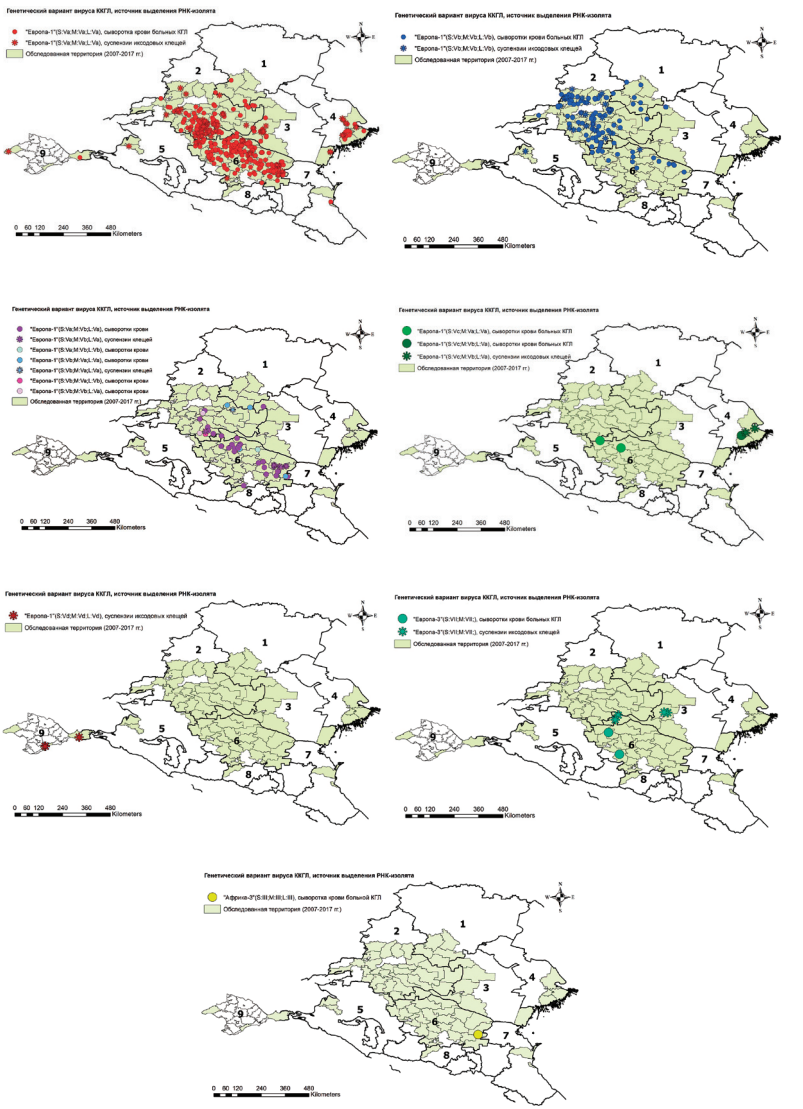


Рис. 10. Точки выделения РНК-изолятов вируса ККГЛ, относящихся к разным генетическим вариантам: 1 — Волгоградская область; 2 — Ростовская область; 3 — Республика Калмыкия; 4 — Астраханская область; 5 — Краснодарский край; 6 — Ставропольский край; 7 — Республика Дагестан; 8 — Кабардино-Балкарская Республика; 9 — Республика Крым

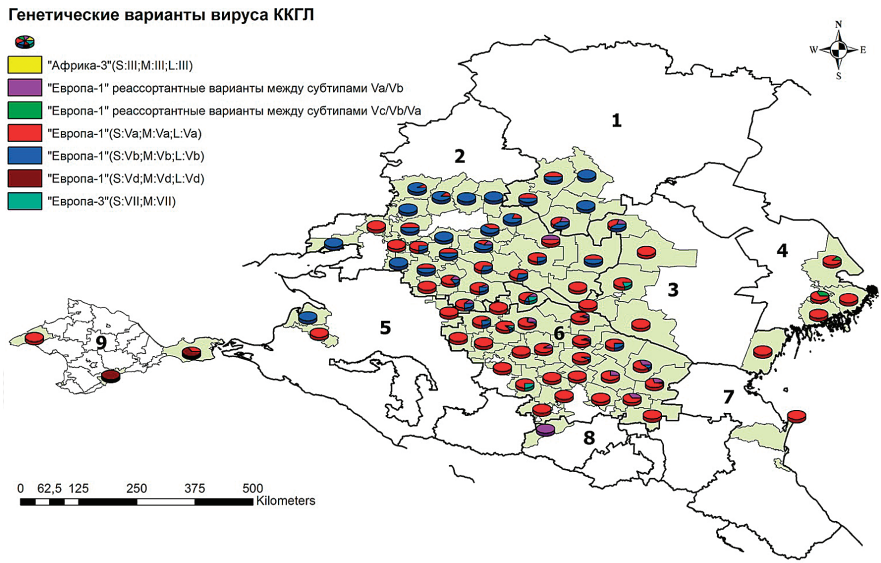


Рис. 11. Соотношение генетических вариантов вируса ККГЛ, циркулирующих на территории юга России: 1 — Волгоградская область; 2 — Ростовская область; 3 — Республика Калмыкия; 4 — Астраханская область; 5 — Краснодарский край; 6 — Ставропольский край; 7 — Республика Дагестан; 8 — Кабардино-Балкарская Республика; 9 — Республика Крым

Таким образом, в популяции вируса ККГЛ на юге европейской части России преобладают штаммы генотипа «Европа-1» (V), характерные для этого региона. Штаммы и РНК-изоляты вируса ККГЛ, выделенные на территории РФ в пределах генотипа «Европа-1» (V), формируют четыре генетические подгруппы, коррелирующие с географическим местом выделения образца. Выявлены процессы реассортационного обмена сегментами между штаммами различных подгрупп генотипа «Европа-1» (V). Интересен факт, что все штаммы вируса ККГЛ, относящиеся к подгруппе Vc при анализе по S-сегменту, описанные в данной монографии и депонированные в базу данных GenBank, являются реас-

сортантными. Выделение штаммов из различных регионов России, Европы и Турции в отдельные подгруппы в пределах генетической линии «Европа-1» (V) свидетельствует о независимо протекающей эволюции генетических вариантов вируса ККГЛ в циркулирующих локальных популяциях вируса, формирующихся на географически удаленных и изолированных территориях, с последующим постепенным распространением вариантов вируса на новые территории благодаря миграциям клещей — переносчиков вируса ККГЛ на перелетных птицах. Циркуляция в регионе нескольких генетических вариантов может приводить к формированию реассортантных штаммов вируса ККГЛ.

Впервые в изучаемом регионе выявлены изоляты генотипа «Африка-3» (III) и новой генетической линии «Европа-3» (VII). Выявление в пробе клинического материала от больной КГЛ из Ставропольского края, зарегистрированной в 2013 г., изолята вируса ККГЛ генотипа «Африка-3» (III) подтверждает возможность заноса вируса ККГЛ с удаленных территорий. По данным эпидемиологического анамнеза, больная КГЛ не выезжала за пределы региона проживания (Нефтекумский район), инфицирование больной произошло при укусе клеща при выполнении сельскохозяйственных работ на приусадебном участке. Занос вируса ККГЛ генотипа «Африка-3» на территорию Российской Федерации мог произойти посредством транспортировки инфицированных клещей — переносчиков вируса ККГЛ на перелетных птицах и сельскохозяйственных животных. Однако при исследовании клещей, собранных на флаг с птиц, КРС и МРС при проведении эпизоотологического обследования территории Нефтекумского района, не было выявлено изолятов вируса ККГЛ генотипа «Африка-3».

Обнаружение штаммов новой генетической линии

«Европа-3» (VII) пополняет сведения о мировом генетическом разнообразии вируса ККГЛ. Требуется дальнейшее изучение штаммов вируса ККГЛ, принадлежащих к этой генетической линии, в том числе получение сведений о географическом распространении штаммов этой генетической линии в России и других регионах мира, выполнение секвенирования полноразмерных нуклеотидных последовательностей M- и L-сегментов генома, что позволит оценить генетическую изменчивость и направленность эволюции линии «Европа-3», а также усовершенствовать диагностические наборы для детекции вируса ККГЛ в клиническом и полевом материале.

Анализ генетической структуры популяций вируса ККГЛ позволил выявить различия в соотношении генетических вариантов, циркулирующих в регионах ЮФО и СКФО. В результате многолетнего мониторинга генетической структуры популяции вируса ККГЛ в России, проводившегося в период с 2007 по 2017 г., не выявлено существенных изменений в соотношении циркулирующих геновариантов вируса в субъектах юга России, что свидетельствует об относительной стабильности популяции вируса ККГЛ на территории Российской Федерации.

3.4. Эволюция и филогеография вируса ККГЛ в популяции юга России

Филогеография вируса ККГЛ (генетические линии «Европа-1» и «Европа-3»)

С целью реконструкции эволюционной истории штаммов вируса ККГЛ генотипа «Европа-3», определения наиболее вероятного географического региона и времени происхождения штаммов генотипа «Европа-3», построения модели их

пространственно-временного распространения выполнен анализ молекулярных часов и дискретной филогеографии на основании полноразмерных нуклеотидных последовательностей кодирующей области S-сегмента генома вируса ККГЛ. В анализ включены нуклеотидные последовательности 100 штаммов вируса ККГЛ, для которых известны год и регион выделения, относящихся ко всем известным генотипам вируса ККГЛ. Набор данных для анализа молекулярных часов и дискретной филогеографии включал штаммы, изолированные в 1956—2015 гг. в Африке (в т. ч. Мавритании — 1 штамм, Намибии — 1, Нигерии — 2, Республике Конго — 1, Сенегале — 2, Судане — 2, Уганде — 2, ЦАР — 1, ЮАР — 12), Западной Азии (Турции — 6, Иране — 6, Омане — 2), Центральной Азии (Таджикистане — 3, Туркменистане — 1, Казахстане — 1, Узбекистане — 1), Восточной Азии (Китае — 8), Южной Азии (Индии — 3, Афганистане — 2, Пакистане — 1), Восточной Европе (России — 36), Юго-Восточной Европе (Болгарии — 2, Греции — 2, Косово — 2).

Филогенетическое дерево с максимальной надежностью клад (maximum clade credibility — MCC), построенное на основании анализа полноразмерных последовательностей ORF S-сегмента генома вируса ККГЛ, представлено на *рис. 12*.

На филогенетическом дереве штаммы вируса ККГЛ формировали девять генетических линий, таких как: «Африка-1», «Африка-2», «Африка-3», «Азия-1», «Азия-2», «Европа-1», «Европа-2», «Европа-3», отдельная генетическая линия, сформированная штаммами BT958 (изолирован на территории ЦАР в 1975 г.) и IbAn7620 (изолирован на территории ЦАР в 1975 г.). Значения апостериорных вероятностей (posterior probabilities, pp) для всех генетических линий были равны 1, что свидетельствует о статистической достоверности выделения клад.

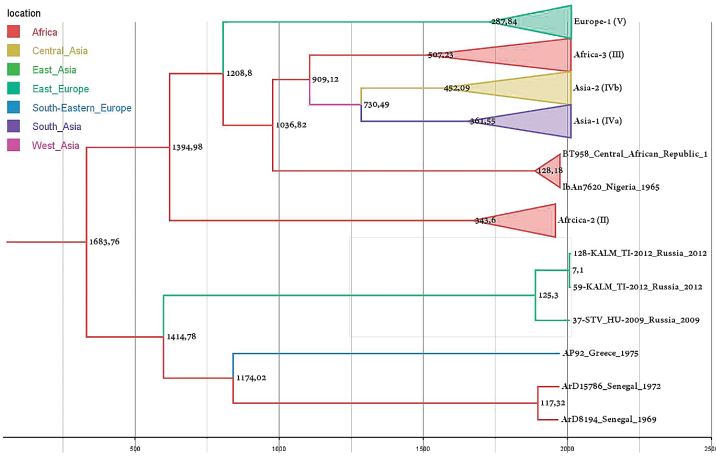


Рис. 12. Байесовское датированное филогенетическое дерево (MCC) для штаммов вируса ККГЛ, построенное на основании анализа полноразмерных последовательностей ORF S-сегмента генома вируса (цветом указаны наиболее вероятные регионы происхождения клад и кластеров; у основания узла указан возраст клады)

Скорость эволюции вируса ККГЛ, рассчитанная на основании анализа нуклеотидной последовательности кодирующей области S-сегмента, составила $8{,}9\times10^{-5}$ нуклеотидных замен на сайт в год [HPD 95% интервал $5{,}0\times10^{-5}$—$1{,}3\times10^{-4}$]. Рассчитанное значение скорости эволюции S-сегмента генома вируса ККГЛ ниже значений, приведенных в более ранних исследованиях уровня молекулярной эволюции вируса ККГЛ, выполнявшихся с использованием методов Байесовой филогении ($1{,}09\times10^{-4}$ (HPD 95% интервал 0,17—$2{,}09\times10^{-4}$), $1{,}3\times10^{-4}$ (HPD 95% интервал 0,62—$2{,}0\times10^{-4}$), $2{,}96\times10^{-4}$ (HPD 95% интервал 1,6—$4{,}7\times10^{-4}$) нуклеотидных замен на сайт в год) [218, 299]. Более низкие значения скорости эволюции, полученные в данном исследовании, можно объяснить включением в анализ большего количества нуклеотидных последовательностей генетически близких штаммов.

Возраст (tMRCA) вируса ККГЛ составил 1683 года (HPD 95%

интервал 990—2569), возраст генотипа «Европа-3» — 125 лет (HPD 95% интервал 47—213 лет).

При анализе нуклеотидных последовательностей ORF S-сегмента установлено, что штаммы генетических линий «Европа-3», «Европа-2» и «Африка-1» произошли от общего предка (most recent common ancestor — MRCA), циркулировавшего, наиболее вероятно, на территории Африки (pp = 0,65). Выделение генетической линии «Европа-3» в отдельную ветвь произошло 1414 лет назад (HPD 95% интервал 769—2243 года назад), в 600 г. н. э. Общий предок штаммов генотипа «Европа-3» был занесен с территории Африки и в дальнейшем циркулировал и эволюционировал на территории Восточной Европы (юга европейской части России) (pp = 0,98).

В 840 г. н. э. (1174 года назад, HPD 95% интервал 538—1891 год назад) произошло разделение генетических линий «Европа-2» и «Африка-1». Последний общий предок генетической линии «Европа-2» был занесен с территории Африки на территорию Юго-Восточной Европы, общий предок генетической линии «Африка-1» циркулировал и эволюционировал на территории Африки (pp = 1).

Таким образом, в результате анализа молекулярных часов и дискретной филогеографии установлено, что штаммы генетической линии «Европа-3» распространились с территории Африки на территорию юга европейской части России, где циркулируют с 1889 г.

С целью определения времени формирования генетических подгрупп в пределах генотипа «Европа-1», построения модели пространственно-временного распространения геновариантов вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» в процессе эволюции выполнен анализ молекулярных часов и дискретной филогеографии на основании полноразмерных нуклеотидных последовательностей кодирующих областей S-, M- и L-сегментов генома штаммов вируса ККГЛ, относящихся к генотипу «Европа-1».

В анализ включены нуклеотидные последовательности

сегментов генома 56 штаммов вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» с известными временем и регионом выделения: 50 нуклеотидных последовательностей ORF S-сегмента, 41 нуклеотидная последовательность ORF M-сегмента, 38 нуклеотидных последовательностей OFR L-сегмента. Штаммы, включенные в анализ, были выделены в 1967—2015 гг. в Турции (7 штаммов), Болгарии (4), Косово (3), Иране (2), Греции (1) и России, в том числе в Астраханской области (7), Ставропольском крае (16), Ростовской области (13), Волгоградской области (1), Республике Крым (2).

MCC филогенетические деревья, построенные на основе анализа полноразмерных нуклеотидных последовательностей кодирующих областей S-, M- и L-сегментов генома вируса ККГЛ генотипа «Европа-1», представлены на *рис. 13, 14* и *15* соответственно.

На филогенетическом дереве по S-сегменту штаммы вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» формировали шесть генетических подгрупп: «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) (pp = 0,61), «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb) (pp = 0,97), «Крым» (Vd) (pp = 1), «Астрахань-2» (Vc) (pp = 1), группу турецких, балканских и иранских штаммов (pp = 0,98), группу «Турция-2» (pp = 0,98).

На филогенетическом дереве по M-сегменту штаммы вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» формировали шесть генетических подгрупп: «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) (pp = 1), «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb) (pp = 1), «Крым» (Vd) (pp = 1), «Астрахань-2» (Vc) (pp = 1), группу штаммов из Косово (pp = 1), группу турецких и балканских штаммов (pp = 1), в отдельную ветвь выделялся штамм из Турции 200406546-Turkey.

На филогенетическом дереве по L-сегменту штаммы вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» формировали генетические подгруппы: «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) (pp = 1), «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb) (pp = 1), «Крым» (Vd) (pp = 1), группу турецких штаммов (pp = 1), отдельную ветвь «Астрахань-2» (Vc) формировал штамм K229-243, в отдельные ветви выделялись штаммы Kosovo-Hoti и Drosdov.

В результате анализа молекулярных часов и дискретной филогеографии по нуклеотидным последовательностям S-, M- и L-сегментов были получены разнящиеся результаты.

Скорость эволюции штаммов вируса ККГЛ генетической линии «Европа-1» составила $4{,}7\times10^{-5}$ нуклеотидных замен на сайт в год (HPD 95% интервал $1{,}5\times10^{-5}$—$8{,}2\times10^{-5}$) при анализе нуклеотидной последовательности ORF S-сегмента, $9{,}5\times10^{-5}$ нуклеотидных замен на сайт в год (HPD 95% интервал $6{,}5\times10^{-5}$—$1{,}2\times10^{-4}$) при анализе нуклеотидной последовательности ORF M-сегмента и $6{,}6\times10^{-5}$ нуклеотидных замен на сайт в год (HPD 95% интервал $4{,}9\times10^{-5}$—$8{,}3\times10^{-5}$) при анализе нуклеотидной последовательности ORF L-сегмента.

Возраст генотипа «Европа-1» составил 562 года (HPD 95% интервал 201—1086 лет), 384 года (HPD 95% интервал 268—510 лет) и 389 лет (HPD 95% интервал 296—490 лет) в результате анализа последовательностей S-, M- и L-сегментов соответственно.

Возраст штаммов генетической подгруппы Va при анализе по S-, M- и L-сегментам составил 190 лет (HPD 95% интервал 95—341), 144 года (HPD 95% интервал 104—489), 112 лет (HPD 95% интервал 87—134), генетической подгруппы Vb — 156 лет (HPD 95% интервал 70—284), 142 года (HPD 95% интервал 99—186), 80 лет (HPD 95% интервал 67—95) лет, генетической подгруппы Vd — 83 года (HPD 95% интервал 14—185), 48 лет (HPD 95% интервал 26—72), 54 года (HPD 95% интервал 37—73) года. Возраст субтипа Vc определен на основании анализа последовательности S-сегмента — 46 лет (HPD 95% интервал 37—75 лет). В результате анализа дискретной филогеографии по нуклеотидным последовательностям S-сегмента не удалось достоверно определить регион циркуляции ближайшего общего предка штаммов генотипа «Европа-1», так как получены практически одинаковые вероятности его нахождения в Турции (pp = 0,26) и Иране (pp = 0,23). Общий предок штаммов генетических подгрупп «Астрахань-2» (Vc) и «Турция-2» распространился в 1591 г. в Турцию (pp = 0,3), где в 1751 г. сформировались штаммы генетической подгруппы «Турция-2» (pp = 0,54).

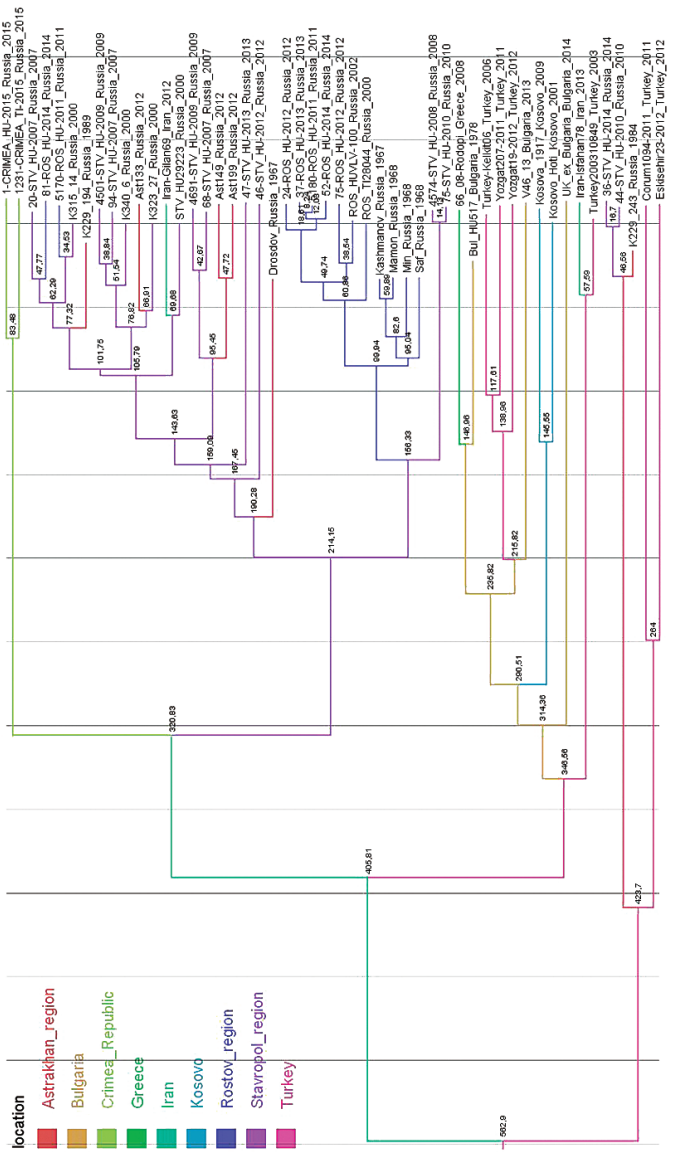


Рис. 13. Байесовское датированное филогенетическое дерево (MCC), построенное на основании анализа полноразмерных последовательностей ORF S-сегмента генома штаммов вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» (цветом указаны наиболее вероятные регионы происхождения клад и кластеров; у основания узла указан возраст клады)

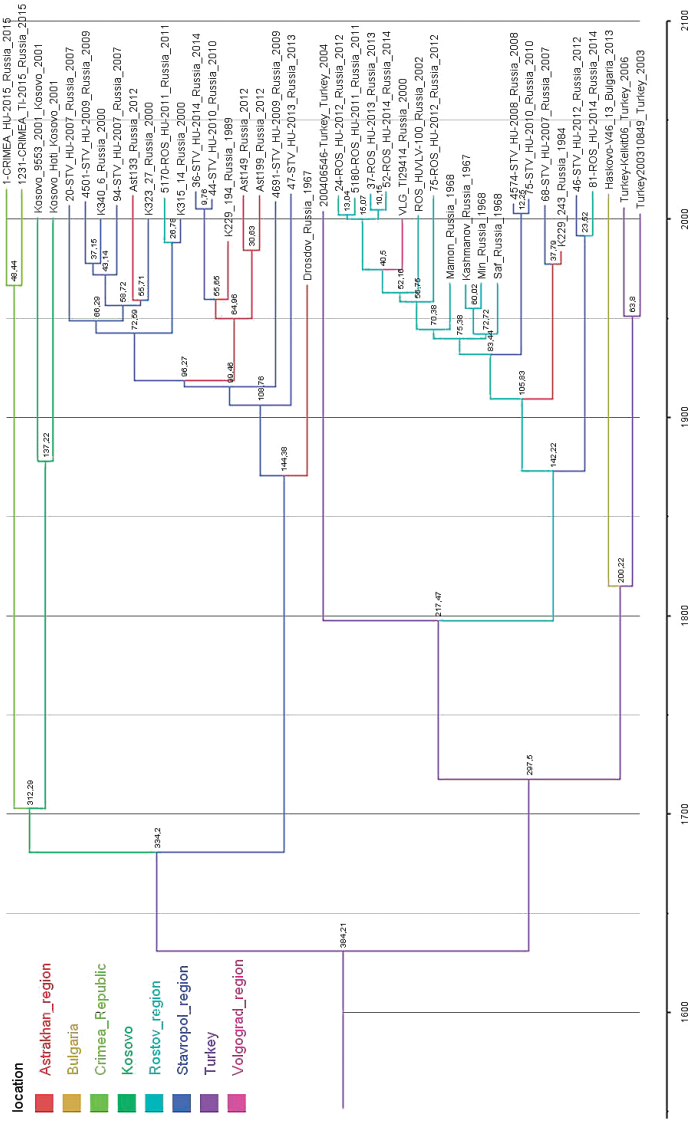


Рис. 14. Байесовское датированное филогенетическое дерево (MCC), построенное на основании анализа полноразмерных последовательностей ORF M-сегмента генома штаммов вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» (цветом указаны наиболее вероятные регионы происхождения клад и кластеров; у основания узла указан возраст клады)

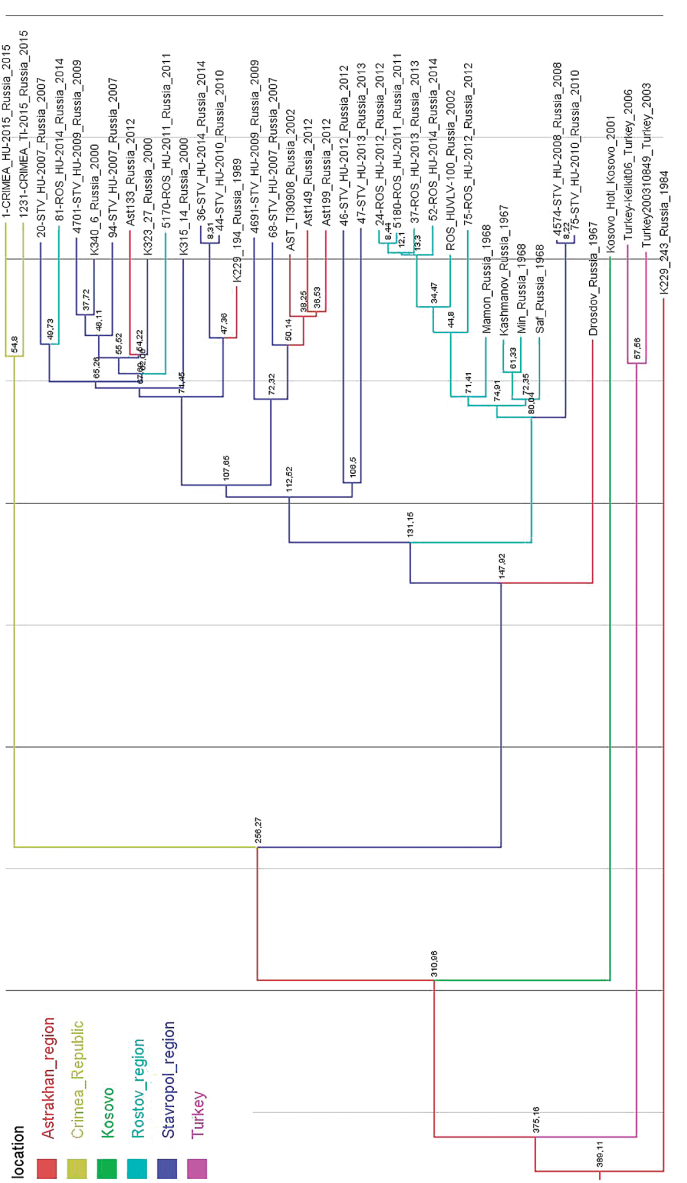


Рис. 15. Байесовское датированное филогенетическое дерево (MCC), построенное на основании анализа полноразмерных последовательностей ORF L-сегмента генома штаммов вируса ККЛ генотипа «Европа-1» (цветом указаны наиболее вероятные регионы происхождения клад и кластеров; у основания узла указан возраст клады)

Из Турции вирус проник на территорию Астраханской области (pp = 0,72), где в 1968 г. сформировались штаммы генетической подгруппы «Астрахань-2» (Vc). Штаммы генетической подгруппы «Астрахань-2» (Vc) в 1998 г. из Астраханской области распространились на территорию Ставропольского края (pp = 0,94).

Распространение штаммов генетических подгрупп «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va), «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb), «Крым» (Vd) и группы турецких, балканских и иранских штаммов происходило через территорию Ирана и Турции, общий предок штаммов этих подгрупп находился на территории Ирана (pp = 0,26) или Турции (pp = 0,23). Регион нахождения последнего общего предка подгруппы турецких, балканских и иранских штаммов достоверно не установлен, вероятно, он циркулировал на территории Турции (pp = 0,28), Ирана (pp = 0,23) или Болгарии (pp = 0,23), откуда в период с 1668 по 1957 г. штаммы вируса распространились на территорию Турции, Болгарии, Косово и Ирана.

Распространение штаммов генетических подгрупп «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va), «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb) и «Крым» (Vd) на территории Российской Федерации происходило с территории Ирана (pp = 0,26), откуда вирус в 1800 г. был занесен на территорию Ставропольского края (pp = 0,62), где сформировались штаммы генетических подгрупп «Ставрополь-Ростов-Астрахань» (Va) и «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb), и в 1931 г. проник на территорию Крымского полуострова, где сформировались штаммы подгруппы «Крым» (Vd) (pp = 0,85). Штаммы генетической подгруппы «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) распространились в период с 1800 по 1980 г. по территории Ростовской и Астраханской областей. Штаммы генетической подгруппы «Волгоград-Ростов-Астрахань» (Vb) в 1915 г. были занесены на территорию Ростовской области из Ставропольского края.

Филогеографическая интерпретация результатов анализа нуклеотидных последовательностей по M-сегменту показала, что последний общий предок штаммов генотипа «Европа-1», наиболее вероятно, циркулировал в Турции (pp = 0,2), однако значения вероятностей нахождения MRCA в других регионах были приблизительно равны и находились в диапазоне от 0,09 до 0,13.

С территории Турции общий предок штаммов генетической подгруппы «Крым» (Vd) и группы штаммов из Косово распространился в Косово (pp = 0,19) или Крым (pp = 0,15). В дальнейшем, в 1877 г., в Косово (pp = 0,74) сформировались штаммы подгруппы «Косово», и в 1966 г. в Крыму (pp = 0,9) сформировались штаммы подгруппы «Крым» (Vd).

Из Турции общий предок штаммов генетической подгруппы «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) был занесен на территорию Ставропольского края (pp = 0,5), откуда штаммы подгруппы Va в период с 1870 по 1988 г. распространились по территории Астраханской и Ростовской областей.

Общий предок штаммов генетической подгруппы «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb) и группы турецких и балканских штаммов циркулировал на территории Турции (pp = 0,29), откуда вирус распространился в 1814 г. в Болгарию и в 1872 г. проник на территорию Ростовской области (pp = 0,41), где сформировались штаммы подгруппы «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb), проникшие в период с 1872 по 2002 г. на территорию Ставропольского края, Астраханской и Волгоградской областей.

При анализе по L-сегменту установлено, что распространение генетических вариантов вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» происходило через территорию Астраханской области. Ближайший общий предок штаммов генотипа «Европа-1» был занесен на территорию Астраханской области (pp = 0,25), откуда после 1704 г. распространился на территорию Косово, где образовалась группа балканских штаммов, в 1957 г. проник на

территорию Турции (pp = 0,94), где сформировалась группа турецких штаммов, в 1960 г. был занесен на территорию Крымского полуострова (pp = 0,91), где сформировались штаммы генетической подгруппы «Крым» (Vd), и Ставропольского края (в 1867 г.) (pp = 0,82), где в 1902 и 1934 гг. соответственно сформировались штаммы подгрупп «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) и «Волгоград-Ростов-Ставрополь» (Vb). Штаммы генетической подгруппы «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1» (Va) распространились в период с 1902 по 1978 г. по территории Ростовской и Астраханской областей. Штаммы генетической подгруппы «Волгоград-Ростов-Астрахань» (Vb) в 2006 г. были занесены на территорию Ставропольского края из Ростовской области.

Несоответствие результатов анализа молекулярных часов и дискретной филогеографии вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» на основе полноразмерной нуклеотидной последовательности S-, M- и L-сегментов генома связано с включением в анализ нуклеотидных последовательностей разных наборов штаммов, так как для многих штаммов генотипа «Европа-1» отсутствуют полноразмерные последовательности всех трех сегментов генома и в базе данных GenBank депонированы лишь последовательности S-сегмента. Наиболее репрезентативная выборка штаммов проанализирована на основе нуклеотидной последовательности S-сегмента, что, таким образом, позволяет получить наиболее достоверную модель пространственно-временной эволюционной истории вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» (V), в соответствии с которой штаммы вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» проникли на территорию России с территории Западной Азии (Ирана или Турции). Распространение вируса ККГЛ с территории Западной Азии на территорию Астраханской области, Крымского полуострова, Ставропольского края и Ростовской области происходило независимо. В перечисленных регионах сформировались локальные популяции вируса

ККГЛ с преобладанием одного генетического варианта, в дальнейшем генетические варианты более широко распространились на территории юга европейской части России, что привело к изменению границ локальных популяций вируса ККГЛ.

Различия в результатах анализа дискретной филогеографии на основе последовательностей S-, M- и L-сегментов генома свидетельствуют о различном происхождении сегментов генома вируса ККГЛ, а также о возможном существовании в прошлом перекрывающихся популяций вируса ККГЛ в Европе и происходившем процессе генетического обмена между южнороссийскими и турецкими штаммами, крымскими и балканскими штаммами.

Таким образом, на основании моделирования процесса пространственно-временного распространения вируса ККГЛ показано, что проникновение вируса ККГЛ на территорию России происходило в два этапа: из Африки был занесен вирус генотипа «Европа-3», из Западной Азии (Турция, Иран) — вирус генотипа «Европа-1».

Реконструкция динамики изменения размера популяции вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» в России

С целью реконструкции демографической истории популяции вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» на территории России, выявления изменений размера популяции с течением времени выполнен Bayesian Skyline Plot (BSP) — анализ объединенных нуклеотидных последовательностей фрагментов S-, M- и L-сегментов генома штаммов и РНК-изолятов вируса генотипа «Европа-1».

Для проведения BSP-анализа был сформирован набор нуклеотидных последовательностей 193 штаммов и РНК-изолятов вируса нереассортантных генетических вариантов вируса (Va-Va-Va, Vb-Vb-Vb и Vd-Vd-Vd) генетической линии

«Европа-1», изолированных в период с 1967 по 2017 г. на территории Астраханской, Ростовской, Волгоградской областей, республик Крым, Калмыкия, Краснодарского и Ставропольского краев.

График изменения «эффективного размера» популяции вируса ККГЛ в течение времени, построенный на основе анализа нуклеотидных последовательностей нереассортантных геновариантов вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» в России, представлен на *рис. 16*.

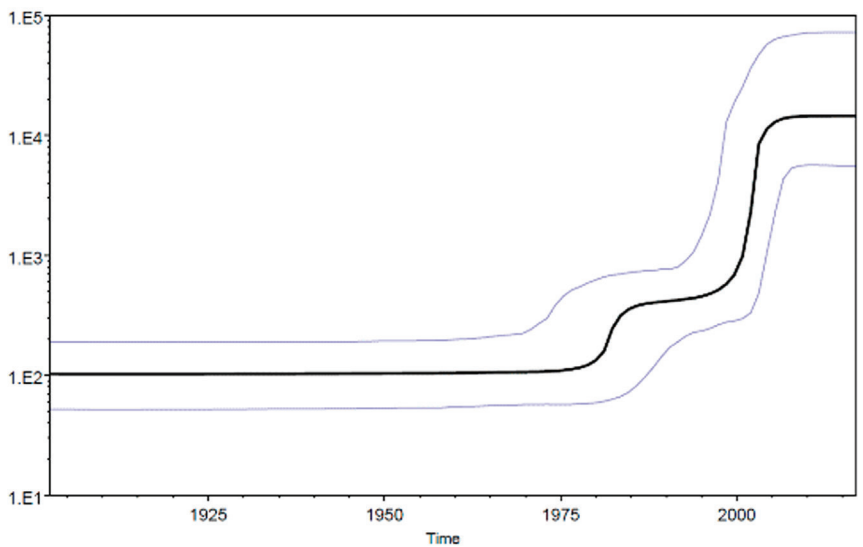


Рис. 16. Эволюционная динамика популяции вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» в РФ (черная линия отображает среднее значение «эффективного размера» популяции вируса, синие линии — границы HPD 95% интервала значений)

Как показано на графике, размер популяции вируса ККГЛ генотипа «Европа-1» на территории России не изменялся до 1975 г., с 1980 г. отмечено увеличение «эффективного размера» популяции вируса, на графике отображен довольно резкий рост вирусной популяции в период с 1980 по 1985 г. с дальнейшим сохранением достигнутого размера популяции до 2000 г.

Второе резкое увеличение «эффективного размера» популяции произошло в 2000 г., к 2005 г. размер популяции достиг пика, и в период с 2005 по 2017 г. не изменялся, что в целом соответствует данным по заболеваемости КГЛ в России: с 1999 г. произошла активизация природного очага КГЛ, уровень заболеваемости достиг пиковых значений в 2007—2008 гг., в последующие годы ежегодно регистрировалось более 60 больных.

Таким образом, с 2005 г. популяция вируса ККГЛ относительно стабильна, изменений «эффективного размера» популяции не наблюдается.

ГЛАВА 4. СТРУКТУРНАЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПРИРОДНОГО ОЧАГА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Возникшие эпидемические осложнения по Крымской геморрагической лихорадке в конце XX — начале XXI в. обусловили необходимость углубленного изучения ряда вопросов природной очаговости этой болезни, выяснения причин активизации и расширения границ природного очага КГЛ, совершенствования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

Природная очаговость трансмиссивных болезней — это явление, когда возбудитель, специфический его переносчик и животные (резервуары возбудителя) в течение смены своих поколений неограниченно долгое время существуют в природных условиях в составе биоценозов независимо от человека как по своей уже прошедшей эволюции, так и в настоящий период [108]. В соответствии с теорией саморегуляции паразитарных систем, сформулированной В. Д. Беляковым с соавт. [12], существование природного очага обеспечивается непрерывностью эпизоотического процесса, основными движущими силами которого являются взаимодействующие и взаимозависимые популяции возбудителя болезни, носителей и переносчиков. Паразитарная система природного очага в совокупности с природной средой ее обитания образует эпизоотическую экосистему, которая представляет одну из подсистем, обеспечивающих существование, воспроизведение и распространение паразитических видов микроорганизмов среди восприимчивых организмов [161].

Организация паразитарной системы, как и любой другой, имеет структурный и функциональный аспекты. Классификация структурной организации паразитарных систем предложена В. Н. Беклемишевым [8]. В соответствии с этой классификацией паразитарные системы могут быть двучленными

(возбудитель — носитель) и трехчленными (возбудитель — переносчик — носитель). Первые характерны для нетрансмиссивных путей циркуляции возбудителя, а вторые — для трансмиссивных. По количеству видов носителей и переносчиков, задействованных в циркуляции возбудителя, паразитарные системы делятся на простые и сложные. В сложных паразитарных системах носители и переносчики возбудителя инфекции представлены несколькими видами.

Анализ функциональной организации паразитарных систем, проведенный на основе типов паразитизма и закономерностей экологии возбудителя, позволил выделить три типа систем, таких как замкнутая, полузамкнутая и открытая [84, 145]. Замкнутая система характерна для облигатных паразитов, общими свойствами которых являются обязательная связь с организмом хозяина (теплокровные животные и членистоногие кровососы) и принципиальная невозможность длительно сохраняться и размножаться в окружающей среде. При этом распространение, численность, структура и свойства возбудителя определяются популяциями хозяев. Факторы окружающей среды оказывают на популяцию возбудителя косвенное влияние, опосредованное через популяции хозяев. Фаза резервации происходит в организме того или иного хозяина.

В структурном отношении замкнутая паразитарная система может быть трехчленной и реже — двучленной. Первая типична для облигатно-трансмиссивных инфекций, вторая — для некоторых инфекций с нетрансмиссивной передачей возбудителя, осуществляемой непосредственно от особи к особи (например, через укус при бешенстве, при различных формах «вертикальной» передачи у хозяев).

Полузамкнутая паразитарная система характерна для факультативных паразитов, когда имеет место сочетание двух типов циркуляции возбудителя. Один из них связан с трансмиссивным путем передачи, другой характеризуется периодическим выходом возбудителя в окружающую среду и передачей его новому хозяину нетрансмиссивным путем. Примером служит туляремийный микроб, в отдельных типах природных

очагов его циркуляция обеспечивается трансмиссивным и нетрансмиссивным путями.

Открытая паразитарная система свойственна только случайным паразитам теплокровных животных, поскольку они являются нормальными обитателями почв и водоемов. Данная структура является весьма сложной и включает значительное число видов вероятных хозяев, при этом для нее характерна длительная персистенция микроорганизмов в окружающей среде.

Исходя из вышеперечисленного, общие положения природной очаговости Крымской геморрагической лихорадки представляются следующим образом. Природный очаг КГЛ существует благодаря функционированию паразитарной системы возбудителя КГЛ в определенных ландшафтно-географических зонах. Она относится к паразитарным системам сложного трехчленного типа: возбудитель — переносчик (ряд видов иксодовых клещей) — организм теплокровного животного (дикие и домашние животные). В функциональном отношении паразитарная система природного очага КГЛ должна быть отнесена к системам замкнутого типа. Передача вируса от одного теплокровного животного к другому осуществляется трансмиссивным путем без этапа пребывания вируса в окружающей среде. Заражение людей не влияет на функционирование паразитарной системы вируса ККГЛ в природном очаге. Это биологический тупик в естественной циркуляции вируса.

На территории юга европейской части России и Средней Азии существуют два природных очага КГЛ, где основным переносчиком и резервуаром вируса являются клещи рода *Hyalomma*. Эти очаги различаются по видовому составу клещей и их прокормителей, а также по структуре генома вируса ККГЛ. В подтверждение ключевой роли клещей рода *Hyalomma* В. А. Аристова с соавт. [3] приводят следующие доказательства: 1) все известные природные очаги КГЛ территориально расположены внутри ареалов клещей этого рода; 2) наибольшее число штаммов вируса ККГЛ выделено от этих клещей; 3) все вспышки КГЛ на юге России связаны с резко возросшей

численностью *H. marginatum* (несмотря на традиционно высокую численность клещей *D. marginatus*, ранее заболеваний не наблюдалось).

На юге европейской части Российской Федерации природный очаг КГЛ расположен в полупустынных и степных типах ландшафтов, и роль основного переносчика выполняют клещи *H. marginatum*. Имаго питаются на крупном рогатом скоте, овцах, лошадях, реже — на свиньях, верблюдах. Преимагинальные фазы кормятся в основном на птицах семейств врановых (грачи, вороны) и куриных (фазаны, перепелки и др.).

Таким образом, по расположению природного очага КГЛ, а также по видовому составу основных переносчиков и их прокормителей, обитающих в определенных ландшафтных зонах, представляется возможным определить тип природного очага КГЛ, расположенного на территории юга европейской части России, — полупустынно-степной природный очаг Крымской геморрагической лихорадки. При этом территориальное распределение случаев заболеваний среди населения характеризуется чаще всего приуроченностью именно к этим типам ландшафтов. Однако такое совпадение может быть и неполным, так как на частоту заражения человека огромное влияние могут оказывать и социальные факторы, такие, в частности, как формы хозяйственной деятельности, условия работы в животноводческих хозяйствах и т. п.

4.1. Общая характеристика

Полупустынно-степной природный очаг КГЛ занимает обширную территорию юга европейской части России, объединяющую различные ландшафтно-географические зоны, имеющие определенные климатические отличия, и охватывает территорию шести субъектов Южного федерального округа (ЮФО) (Ростовская, Волгоградская, Астраханская области, Краснодарский край, республики Калмыкия и Крым) и пяти субъектов Северо-Кавказского федерального округа (СКФО) (Ставропольский край, Кабардино-Балкарская и Карачаево-Черкесская республики, республики Дагестан и Ингушетия).

Общая площадь очага составляет порядка 643 тыс. км^2. Граница очага на севере проходит в пределах северных районов Краснодарского края и Ростовской области, а также южных районов Волгоградской и Астраханской областей. На юге она не выходит за пределы Ставропольского края, Чеченской, Кабардино-Балкарской, Карачаево-Черкесской республик, Дагестана и Ингушетии (*рис. 17*).



Рис. 17. Границы полупустынно-степного природного очага Крымской геморрагической лихорадки на юге России

Европейский юг — это самый южный район на территории России, который делится на горную и равнинную части и имеет приморское положение: на востоке омывается Каспийским морем, а на западе — Черным и Азовским. Северный Кавказ граничит на севере с Украиной, Центрально-Черноземным районом и Поволжьем, а на юге — с Грузией, Азербайджаном, Абхазией и Южной Осетией. Транспортная сеть хорошо развита на равнинной части, в горах железные дороги отсутствуют,

они проходят только вдоль побережья: Туапсе, Сочи, Сухум, Махачкала, Дербент, Баку. Через главный хребет проложена автодорога в Тбилиси (бывшая Военно-Грузинская дорога).

Средняя плотность населения на юге европейской части России более чем в четыре раза превышает средний российский показатель. Однако размещается население по территории региона неравномерно. Наибольшая его плотность отмечается в бассейне реки Кубани, наименее заселены территории Калмыкии и Дагестана. По доле сельского населения юг России занимает лидирующую позицию.

Одной из важнейших особенностей географического положения описываемой территории является ее относительная компактность — расстояние с запада на восток примерно равно протяженности с севера на юг. Не менее важно и ее расположение в южных широтах Российской Федерации, что создает более благоприятные условия для развития сельского хозяйства и рекреационной деятельности, чем в других регионах России [155].

4.2. Ландшафтно-географическая характеристика

Природные условия на территории юга европейской части России весьма разнообразны. Это объясняется географическим положением и особенностями рельефа, что, в свою очередь, влияет на расселение людей и их хозяйственную деятельность. В соответствии со структурно-генетической классификацией ландшафтов, предложенной В. А. Николаевым [98], на территории юга европейской части России по морфологической структуре мегарельефа можно выделить два класса ландшафтов: равнинные и горные. Бóльшая часть территории (вся равнинная часть) преимущественно относится к степной и расположена между рекой Дон и долинами рек Кубани и Терека. Несмотря на ряд общих черт, субъекты ЮФО и СКФО отличаются значительным разнообразием в ландшафтно-географическом и климатическом отношении (*рис. 18*).

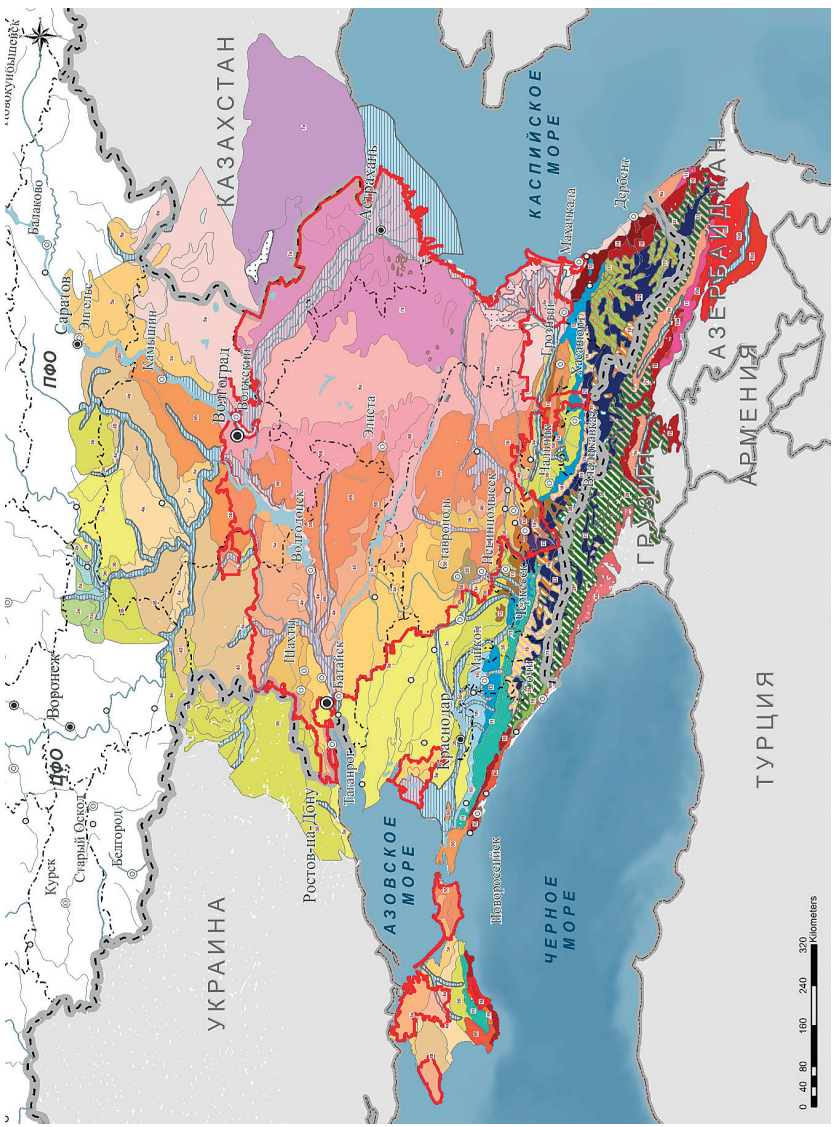


Рис. 18. Ландшафтно-географическая структура очага КГЛ



Волгоградская область расположена на юго-востоке Русской платформы, по обоим берегам нижнего течения рек Волги и Среднего Дона, в зоне сухих степей и полупустынь. Северо-западная часть Волгоградской области находится в зоне степей, восточная — полупустынь, приближаясь к настоящим пустыням [49].

По мере продвижения на восток на территории Астраханской области полупустыни сменяются основным ландшафтом —

низменной пустынной равниной, осложненной огромным массивом бугров, песков, сухими ложбинами, озерами, карстовыми формами рельефа и др. Равнинная поверхность области по своему внешнему облику полого наклонена в сторону Каспийского моря. Исключением здесь являются Волго-Ахтубинская пойма и дельта реки Волги, характеризующиеся большим количеством водной поверхности, луговой растительностью и ленточными лесами. Таким образом, уникальные природные условия Астраханской области определили формирование на ее территории двух крупных групп ландшафтов: зональной (полупустынная и пустынная зоны) и интразональной (Волго-Ахтубинская пойма и дельта реки Волги) [43, 71].

Все ландшафты Республики Калмыкия относятся к равнинным [98]. Территория Калмыкии расположена в зонах степей, полупустынь и пустынь [146]. Характерной особенностью большей части территории является однообразный тип рельефа — равнина с очень небольшими колебаниями высоты. Почти вся территория Республики Калмыкия находится в зоне аридного климата, а территория Прикаспийской части республики является так называемым аванпостом азиатских пустынь, внедрившихся на юго-восток Русской равнины. Она представляет собой эталонный участок пустыни.

Ростовская область расположена западнее Республики Калмыкия. В пределах области распространены три зональных типа природных ландшафтов: степной, сухостепной и полупустынный, которые сменяют друг друга по направлению с запада на восток. Степной тип занимает почти всю территорию области, кроме ее юго-восточной части. В связи с уменьшением степени увлажнения он подразделяется на три подтипа: умеренно-засушливый, засушливый и очень засушливый [139].

Дальше по направлению к югу расположена территория Ставропольского края, находящаяся в зоне степей. Ставропольские степи — часть южнорусских степей. Однако целинные степи мало где сохранились, они распаханы, изменены под

действием выпаса скота. В настоящее время они представлены культурными полями и пастбищами. Около 1,3% площади Ставропольского края занимают лесные полосы. Их широкая сеть создана в связи с интенсивной распашкой целинных земель. Территория края характеризуется широким разнообразием почвенно-климатических условий, что определяет наличие сложной ландшафтной структуры. Среди ландшафтно-географических зон края В. А. Шальнев [180] выделяет зоны полупустынных, степных, лесостепных и предгорных ландшафтов.

К востоку от Ставропольского края расположена Республика Дагестан. Ее территория с востока омывается водами Каспийского моря. По характеру рельефа, почвенно-климатическим и природно-экономическим условиям территория республики делится на три зоны: равнинную, предгорную и горную. Равнинная часть занимает весь север республики. На Северо-Дагестанской и Приморской низменностях находится пояс полупустынных ландшафтов [56].

Самым южным регионом европейской части России является Краснодарский край, занимающий юго-западную часть Северного Кавказа. Расположенный на границе умеренных и субтропических широт, на стыке равнин и гор край является уникальным регионом Российской Федерации по своеобразию его географического положения, исключительному разнообразию природных ландшафтов, почвенных и климатических ресурсов, поверхностных и подземных вод, растительного и животного мира.

Бóльшая часть территории края представлена степными низменными и возвышенными равнинными ландшафтами. По мере продвижения на юг происходит постепенная смена ландшафтов: степные ландшафты переходят в горные, включающие широколиственные и влажнолесные низкогорные, среднегорные и высокогорные ландшафты.

С 2016 г. Указом Президента Российской Федерации в состав Южного федерального округа включены Республика Крым и го-

род федерального значения Севастополь. Крым — уникальная территория в плане сочетания на незначительном пространстве равнинных полупустынных, типичных степных, предгорных лесостепных и лесных, горных лесных ландшафтов [120].

Карачаево-Черкесская Республика (КЧР) расположена на юге европейской территории Российской Федерации, на северном склоне Большого Кавказа, западнее и севернее горы Эльбрус. На территории республики выделяют два класса ландшафтов: равнинные и горные. Равнинная часть представлена степными возвышенными ландшафтами, расположенными преимущественно по границе со Ставропольским краем. Несколько южнее, в горной зоне, находятся степные низкогорные ландшафты [19].

Территория Кабардино-Балкарской Республики (КБР) расположена на северных склонах и в предгорьях центральной части Большого Кавказа. В ландшафтном отношении КБР является преимущественно горной республикой (51% ее территории занимают горы). Северо-восточная часть республики представлена равниной, постепенно понижающейся с юго-запада на северо-восток. Северо-западная и северная части равнины несколько возвышаются. Равнина расположена в степной и лесостепной зонах и почти полностью распахана [156].

Республика Ингушетия расположена на северных склонах предгорья Большого Кавказского хребта, в центральной его части. На севере Республики Ингушетия располагаются сухостепные низменные ландшафты, сменяющиеся сначала сухостепными возвышенными, а затем степными низкогорными. Центральную часть республики занимают степные возвышенные ландшафтные комплексы, а южную часть — лесостепные низкогорные, широколиственные среднегорные и влажнолесные высокогорные ландшафты с участками степных среднегорных [60].

Таким образом, территория юга России представлена сочетанием равнин, предгорий и гор. К началу нынешнего

столетия регион приобрел монофункциональную направленность, природные ландшафты в значительной степени превратились в агроландшафты, где компоненты природного комплекса стали зависеть прежде всего от деятельности человека. Большая протяженность территории региона и сложность рельефа в его южной части обусловили сильное разнообразие и быструю сменяемость природных процессов, вызывающих изменения погоды. Антропогенное воздействие на природные ландшафты юга России привело к их модификации. Так, вследствие снижения поголовья крупного и мелкого рогатого скота, а также проводимых мероприятий по борьбе с опустыниванием и наблюдающейся в настоящее время смены аридного климатического цикла на гумидный происходит восстановление растительного покрова пастбищ, наблюдается тенденция к уменьшению опустынивания [178]. В результате происходящих изменений на территории юга России сформировался комплекс условий, обеспечивающих благоприятный фон для функционирования и дальнейшего расширения территорий природных очагов инфекционных болезней, в том числе природного очага КГЛ.

Природные условия в сочетании с хозяйственной деятельностью человека (развитое животноводство) и недостаточно эффективные меры по истреблению клещей создают благоприятную обстановку для существования популяции переносчиков и, следовательно, для циркуляции вируса КГЛ.

4.3. Иксодовые клещи — переносчики и резервуар вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки

Носителями и переносчиками простейших и целого ряда возбудителей бактериальных и вирусных болезней человека и животных являются клещи. Особенности их экологии и взаимоотношения с возбудителями болезней являются определяющими в формировании природных очагов инфекций, одним из

которых является природный очаг Крымской геморрагической лихорадки на юге России [102].

Районы эпидемического проявления КГЛ и конкретные места заражения людей совпадают с оптимальными ландшафтно-географическими зонами, где отмечаются высокая численность и зараженность вирусом ККГЛ клещей рода *Hyalomma* — основного переносчика инфекции. В пределах Волго-Донского междуречья такими ландшафтными зонами являются полупустыня и сухая степь [15]. Именно этим определяются границы ареала клещей *H. marginatum*, доминирующих здесь среди других видов клещей. Ландшафтно-климатические условия, особенности экологии клещей, зараженность их вирусом ККГЛ дают основание считать эту территорию единым природным очагом КГЛ на юге европейской части России.

Имаго *H. marginatum* питаются на крупном рогатом скоте, овцах, лошадях, реже — на свиньях, верблюдах. Преимагинальные фазы кормятся в основном на птицах семейств врановых (грачи, вороны) и куриных (фазаны, перепелки и др.). В качестве сочленов паразитарной системы КГЛ в нее вовлекаются и другие виды иксодовых клещей: *Hyalomma scupense*, *Dermacentor niveus, D. marginatus, Haemaphysalis punctata, R. pumilio, R. rossicus, R. bursa, R. sanguineus, R. turanicus, Ixodes ricinus* и др. Эти виды являются второстепенными переносчиками, на их долю в сборах вирусофорных клещей приходится не более 3% [102].

Вирус ККГЛ был найден более чем в 30 видах клещей родов *Hyalomma, Rhipicephalus, Dermacentor, Haemaphysalis, Boophilus, Ixodes, Amblyomma, Argas* [3, 142, 352]. Однако это не означает, что все эти виды являются переносчиками вируса ККГЛ.

Во-первых, в напитавшемся инфицированной кровью клеще и в его потомках должна развиваться и поддерживаться достаточная виремия, и в первую очередь высокая концентрация вируса ККГЛ в слюнных железах, чтобы клещ был способен заразить следующего позвоночного хозяина после присасывания («компетентность переносчика») [297].

Во-вторых, должен сложиться комплекс экологических условий (обилие клещей и чувствительных к вирусу ККГЛ позвоночных хозяев, в крови которых достигается необходимый для заражения уровень виремии; возможность их контакта; пищевые предпочтения членистоногих; благоприятные климатические условия и т. п.), позволяющий определенному виду клещей выступать в роли реального переносчика в природе. Показано, что переносчиками вируса ККГЛ являются многие виды иксодовых (*Ixodidae*) клещей рода *Hyalomma*. Напротив, аргасовые (*Argasidae*) клещи не являются компетентными переносчиками вируса ККГЛ [352, 365].

На большей части обширной территории, освоенной под сельскохозяйственные культуры, типичный степной ландшафт представлен отдельными сравнительно небольшими целинными участками в окрестностях сел, во впадинах и балках, а также на склонах возвышенностей. Эти участки используются под выпасы крупного и мелкого рогатого скота общественных и частных хозяйств.

Такая расчлененность ландшафта определяет мозаичное распространение клещей в отдельных стациях, различие показателей их численности и зараженности возбудителем КГЛ с доминированием некоторых видов в зависимости от погодно-климатических условий и ландшафтно-географических особенностей тех территорий, которые они населяют [142, 153]. И только на северо-западе Республики Дагестан (в Ногайском районе), на востоке и юго-востоке Ставропольского края (в Нефтекумском, Курском, Степновском и прилежащих к ним районах), практически во всех районах Республики Калмыкия, восточных районах Астраханской области полупустынный ландшафт представлен обширной территорией, используемой под зимние и летние пастбища, но и здесь клещи распространены мозаично [117].

В пределах границ природного очага КГЛ выделяются две типологические зоны, в которых обитают как минимум две популяции основного переносчика возбудителя КГЛ *H. marginatum* [55].

Одна из зон занимает территорию северных районов республик Дагестан и Калмыкия и восточных районов Ставропольского края, другая — южные районы Волгоградской области, северные районы Краснодарского края и Ростовской области, северо-западные районы Ставропольского края и прилежащие к ним предгорные районы Карачаево-Черкесской Республики. При этом очевидно, что первая зона вполне соответствует реализации жизненной схемы *H. marginatum* в силу ряда причин, среди которых следует упомянуть такие, как подходящие климатические условия, пестрота и комплексность ландшафта, разнообразие видового состава прокормителей преимагинальных фаз клещей (зайцы, ежи, пернатые, мышевидные).

Перечисленные факторы обеспечивают необходимый комплекс условий для поддержания высокой численности клещей, создают оптимальные предпосылки для паразитарного контакта между теплокровными, а следовательно, и для циркуляции возбудителя (если учесть резервуарную функцию *H. marginatum*).

В отличие от первой, вторая типологическая зона характеризуется большей разнородностью ландшафтно-фаунистических особенностей, неоптимальными для *H. marginatum* климатическими параметрами.

Относительная изолированность оптимальных мест обитания *H. marginatum*, показатели численности вида на разных участках обитания даже в пределах одного и того же района, одногодичный жизненный цикл [5] характеризуют наименьшие структурные единицы популяции *H. marginatum* — микропопуляции.

Размеры таких участков, характерных для обеих типологических зон, определяются расчлененностью ландшафта, типом ведения животноводства на их территориях, наличием и набором видов прокормителей имаго и преимагинальных фаз клещей. Микропопуляции являются основной структурной единицей, определяющей устойчивость жизненной схемы *H. marginatum* на основе авторегуляции (*рис. 19*).

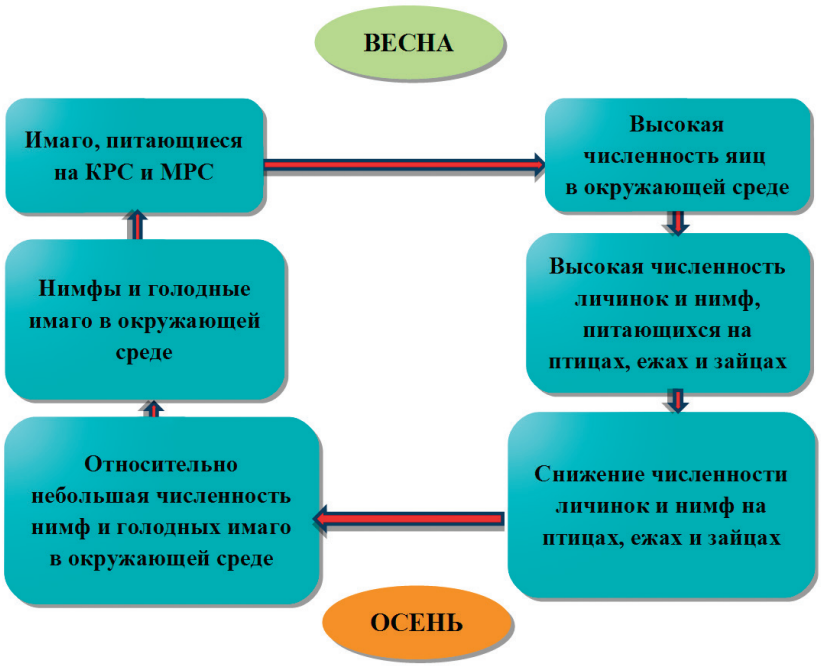


Рис. 19. Схема механизма авторегуляции численности микропопуляций H. marginatum

Весной, с наступлением оптимальных температур, с нарастанием физиологической активности и питания клещей начинается их размножение. Имаго *H. marginatum* откладывают в окружающую среду большое количество яиц (до 6—8 тыс. на 1 самку) [318], и к концу первого летнего месяца имаго отмирают. В летние месяцы численность микропопуляции резко возрастает за счет выхода личинок. После питания на ежах, лисицах, зайцах и птицах личинки превращаются в нимф. Этот период характеризуется более высокой численностью *H. marginatum* за счет преимагинальных фаз развития. В дальнейшем она снижается из-за естественной гибели личинок и нимф. Зимующая популяция *H. marginatum* представлена пившими нимфами и голодными имаго нового поколения, ко-

торые при резком снижении метаболических процессов в организме до весны следующего года находятся в состоянии длительной диапаузы.

В результате нарастание численности клещей осенью сдерживается обратной отрицательной связью, проявляющейся в естественной смертности и снижении метаболических процессов. Весной она сменяется положительной обратной связью в период выхода клещей из диапаузы с восстановлением физиологической активности, что обеспечивает существование популяции за счет самовоспроизводства. Таким образом, микропопуляция *H. marginatum* в пределах участков сходного благоприятствования среды функционирует как относительно автономная биологическая система по типу обратной связи.

Взаимосвязь между микропопуляциями клещей в пределах популяций осуществляется их пассивной миграцией с помощью прокормителей, особенно птиц [85]. Пившие нимфы представляют собой потомство особей, как живших в пределах данного участка, так и внесенных сюда прокормителями с других аналогичных участков. С другой стороны, происходит вынос напившихся на хозяевах личинок и нимф на другие участки, в том числе на такие, где условия неблагоприятны для дальнейшего осуществления жизненного цикла развития клещей. Микропопуляции клещей под воздействием природных и антропогенных факторов разрушаются и формируются вновь, пульсируя во времени на территории очага в пределах популяций.

Известно, что возбудитель КГЛ не проявляет патогенности в отношении организма клещей и по существу является комменсалом [5, 68]. При подкормке клещей на незараженных лабораторных животных установлено, что от зараженных половозрелых особей клещей вирус передается новому поколению трансовариально и трансфазово до второго поколения [67]. Следовательно, дополнительное подзаражение клещей на животных для сохранения вируса в их микропопуляции является необязательным. В период активного питания имаго

происходит накопление вируса, и нарастает вирусофорность микропопуляции клещей. В зараженных личинках и нимфах продолжается накопление вируса, но с затуханием метаболических процессов к зиме в голодных имаго размножение вируса снижается, и вирусофорность микропопуляций клещей резко сокращается и нарастает вновь только с наступлением весны (*рис. 20*).

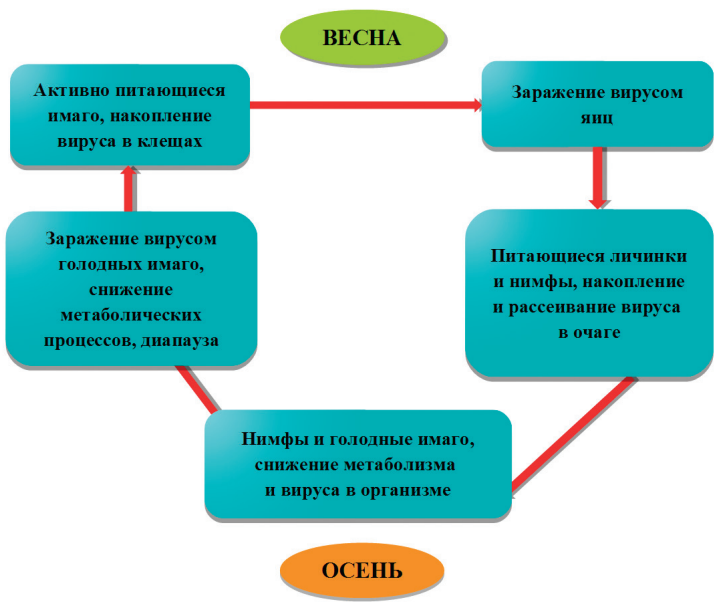


Рис. 20. Схема механизма авторегуляции циркуляции вируса в микропопуляции H. marginatum

В этом случае дополнительное подзаражение микропопуляции при единовременном питании на зараженных животных инфицированных и неинфицированных личинок и нимф в жизненной схеме вируса имеет лишь второстепенное значение.

Отсюда следует, что адаптация вируса к организму и фенологии *H. marginatum* может обеспечивать его существование на уровне микропопуляций клещей вне зависимости от проявления вирусом патогенных свойств в организме теплокровных

животных. Это означает, что биологическая система возбудителя КГЛ также функционирует на уровне микропопуляции клещей по типу обратной связи, обеспечивая его сосуществование как комменсала. Сохранение возбудителя КГЛ в природном очаге в отдельных микропопуляциях клещей поддерживается его заносами из одной микропопуляции в другую личинками, нимфами и имаго при пассивной миграции. Вероятно, на участках стойкой очаговости инфекции сохранение вируса обеспечивается и за счет других, еще не изученных механизмов, определяющих жизненную схему возбудителя.

Основываясь на жизненной схеме клещей *H. marginatum* и адаптировавшейся к ней жизненной схеме возбудителя КГЛ, можно считать, что названный вид клещей является основным резервуаром (носителем) вируса и источником заражения людей и животных. При питании на них (трансмиссивный механизм) эти клещи выполняют роль распространителей вируса среди домашних и диких животных, птиц и людей. Результатом такой жизненной схемы вируса являются спорадические случаи заболевания людей и животных — главным образом в пределах конкретных энзоотичных участков очаговости [102].

Проявление эпидемической активности независимого функционирования системы «возбудитель КГЛ — популяция клещей» определяется особенностями экологии клещей и воздействием природных и антропогенных факторов. Это характеризует стойкость природного очага КГЛ в Российской Федерации, который периодически переходит из латентного состояния в валентное по отношению к человеку.

При этом территориальное распределение случаев заболеваний КГЛ среди населения характеризуется чаще всего приуроченностью к полупустынному, степному и пустынному ландшафтам (в большей части в поймах рек), хотя на активность очагов и характер эпидемических проявлений на их территории самое непосредственное и определяющее

влияние оказывает сельскохозяйственное производство [112, 162]. При этом могут иметь место как ликвидация природных очагов, так и их активизация, а также образование смешанных и хозяйственных эпизоотических очагов, которые формируются в непосредственной близости от мест проживания человека либо даже включают жилые постройки. Смешанные и хозяйственные очаги во многих случаях даже более опасны для человека ввиду тесного его контакта с домашними животными и синантропными грызунами и обитающими на них переносчиками возбудителей природно-очаговых заболеваний, являющимися нередко резервуарами инфекции.

На современном этапе изучения факторов природной очаговости КГЛ на юге России основная роль в качестве резервуара и переносчика возбудителя признается за пастбищным клещом *H. marginatum* [26, 28]. Теплокровными хозяевами возбудителя КГЛ являются зайцы, ежи и мелкие мышевидные грызуны. На птицах из семейства врановых (грачи, вороны и др.) прокармливаются преимагинальные формы метаморфоза клещей (личинки и нимфы). Крупный и мелкий рогатый скот является прокормителем имаго. Домашняя птица (в основном индейка), выпасаемая в окрестностях населенных пунктов, является прокормителем личинок и нимф (*рис. 21*).

На большей части территории, освоенной под посевы сельскохозяйственных культур, типичный степной ландшафт представлен целинными участками в окрестностях поселений человека. Эти участки используются под выпасы крупного и мелкого рогатого скота коллективных и частных хозяйств. Являясь прокормителями взрослых клещей, эти животные транспортируют их в населенные пункты, в том числе в личные хозяйства. На домашней птице в подворья личных хозяйств мигрируют преимагиальные формы развития клещей, не представляющие, однако, эпидемиологической опасности населению.

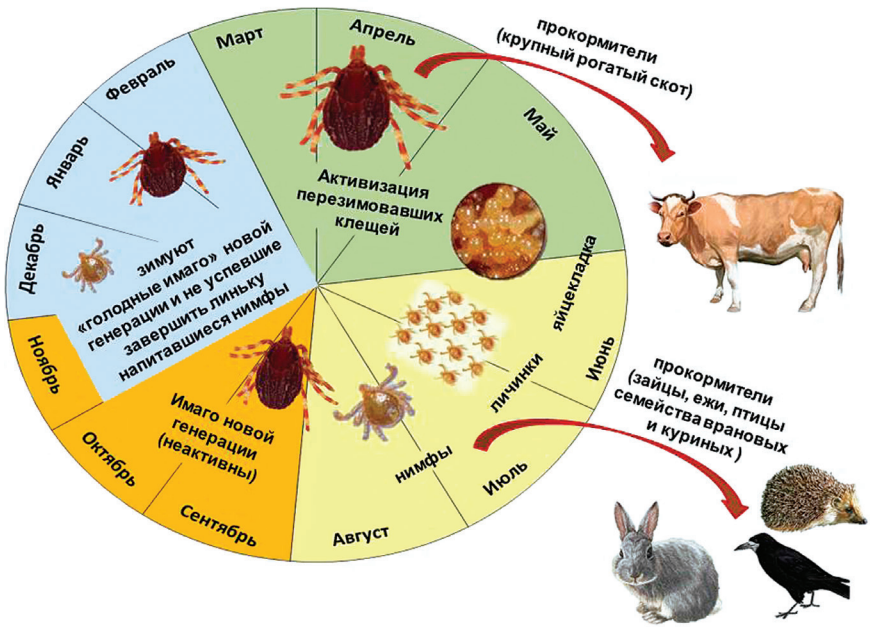


Рис. 21. Жизненный цикл пастбищного клеща H. marginatum

Последовательная смена морфологических стадий жизненного цикла *H. marginatum* в значительной мере зависит от влияния погодно-климатических факторов соответствующего сезонного периода.

Для начала и завершения цикла своего развития клещам требуется определенное количество тепловой энергии (сумма эффективных температур). Значение данного показателя для начала кладки самкой *H. marginatum* яиц составляет 57,1 °С, для завершения эмбриогенеза — 364,62 °С. Для полного развития одного поколения *H. marginatum* (с учетом периода питания и метаморфоза) необходима сумма эффективных температур 870,52 °С [184].

Активизация перезимовавших особей *H. marginatum* и их питание на сельскохозяйственных животных начинаются весной при достижении значений дневной температуры воздуха +9 °С и ночной не ниже +2 °С при солнечной маловетреной погоде — обычно с апреля (несколько позже к этой популя-

ции присоединяются имаго, перелинявшие из перезимовавших нимф). Среднемесячное количество выпавших осадков при этом должно составлять около 47 мм. Пик паразитирования отмечается при среднемесячной температуре воздуха +16,9 °С, сумме осадков около 34,7 мм и обычно приходится на май. Длительность питания самок клещей составляет 6—15 суток (максимум 22), после отпадения через 3—22 дня начинается процесс яйцекладки. Период созревания яиц при оптимальной температуре +25 °С составляет 3 дня, при более низких значениях (+17…+19 °С) — 22 дня, причем их эмбриональное развитие при этой температуре практически приостанавливается [1]. При снижении температуры воздуха ниже 16 °С отложенные самками клещей яйца не развиваются [2, 3]. Эмбриогенез при оптимальной температуре +26…+28 °С проходит за 23—28 суток, то есть от отпадения сытой самки до появления в природе личинок новой генерации проходит от 28 до 40 дней.

Повышенные значения температуры в весенний период, напротив, способствуют более ранней активизации перезимовавших особей *H. marginatum*, удлинению периода их активной жизнедеятельности и, как следствие, увеличению численности клещей последующей генерации. Губительно на преимагинальные фазы клещей действуют как обильные осадки, так и их недостаток, вызывающий сухость почвы. Личинки появляются в природе во второй половине июня — начале июля. Переход личинок в нимфы занимает около 23 дней при оптимальной температуре +20…+22 °С. Появление нимф отмечается с первой половины июля. Холодная погода оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость личинок. Питание преимагинальных форм клещей на хозяине продолжается от 14 до 28 дней. Переход нимф в имаго длится около 25 суток при оптимальных значениях температуры воздуха +26…+27 °С. В сентябре на птицах обнаруживаются лишь единичные личинки и нимфы. Напитавшиеся нимфы, отпавшие от прокормителей осенью и не успевшие перелинять в имаго, зимуют в природе и линяют в имаго весной следующего года. Появившиеся осенью взрослые особи не представляют ни эпизоотической,

ни эпидемиологической опасности, так как большинство из них до весны находятся в неактивном состоянии, не обладают агрессивностью и не нападают на животных.

Затяжная, теплая, с умеренным режимом увлажнения осень оказывает благоприятное влияние на жизнедеятельность клещей и может увеличить продолжительность эпидемического сезона. Важный фактор сохранения жизнеспособности зимующих форм *H. marginatum* — отсутствие низких температур в декабре — феврале. При длительных отрицательных температурах воздуха (-20…-30 °С) имеет место промерзание почвы и отмечается гибель клещей.

Таким образом, погодно-климатические факторы (особенно температура воздуха и количество выпавших осадков) оказывают непосредственное влияние на смену стадий жизненного цикла клещей *H. marginatum* и численность их популяций.

Как показали результаты эпидемиологического расследования очагов КГЛ, заражение человека происходит как при работе в полевых условиях или же во время отдыха на природе, так и в условиях хозяйственной деятельности в населенных пунктах (преимущественно в частных хозяйствах). В первом случае чаще реализуется инокуляционный путь передачи инфекции (при укусах человека зараженными клещами), во втором случае — контаминационный (раздавливание клещей во время снятия их с сельскохозяйственных животных).

В последние годы отмечается рост лоймопотенциала природного очага КГЛ в Российской Федерации, что обусловлено рядом причин природного и антропогенного характера, способствовавших активизации горизонтальной схемы циркуляции возбудителя КГЛ в природных биотопах с вовлечением в эпизоотический процесс сельскохозяйственных животных [55, 76].

4.4. Роль теплокровных животных в поддержании циркуляции вируса ККГЛ в природе

Изучение роли теплокровных животных в распространении вируса ККГЛ начато еще в период первых исследований

в Крыму. Впервые антитела к вирусу ККГЛ были обнаружены у домашних животных из Сенегала и Уганды [140]. При обследовании домашних животных из Евро-Азиатского и Африканского регионов антитела к вирусу ККГЛ были выявлены у овец, коров, лошадей, ослов и верблюдов. Отрицательные ответы получены при обследовании свиней. В европейских очагах состав иммунных животных был представлен пятью видами (лошади, коровы, овцы, козы и верблюды). Антитела к вирусу ККГЛ чаще определяли в аридных зонах азиатских стран (Иран, Туркменистан, Казахстан, Индия и Афганистан) у МРС, в долинах рек — у КРС; в европейских странах — у КРС и лошадей, в африканских — у КРС.

В Южной Мавритании антитела класса G обнаружены в сыворотках крови овец (от 4,9 до 43,6%) в разных кошарах, расположенных на большом расстоянии друг от друга [261, 262]. В Ираке при изучении распространения вируса ККГЛ были исследованы сыворотки крови 2205 животных. При этом наличие антител к возбудителю ККГЛ выявили у 57,6% овец, 49,6% коз, 29,2% КРС, 58,7% лошадей, 22,2% верблюдов и 14,2% грызунов [349]. В Египте определяли антитела к возбудителю ККГЛ в сыворотках крови верблюдов, завезенных из Судана и Кении. При этом антитела чаще определялись в крови верблюдов из Кении (26%), чем у верблюдов, завезенных из Судана (12%) [313].

Многочисленными исследованиями показана возможность заражения домашних животных — основного прокормителя имаго многих видов клещей, в том числе *H. marginatum*, вирусом ККГЛ от инфицированных клещей [14, 15, 44, 91, 92, 168]. Известны случаи заражения людей возбудителем ККГЛ при разделке туш домашнего скота, что также свидетельствует о наличии вирусемии у КРС [110]. Исследования проб крови МРС показали, что при инфицировании овец вирус ККГЛ в крови сохраняется в течение 5—8 суток, при этом со вторых по четвертые сутки титры достаточны для заражения клещей [141].

Исследование 299 сывороток крови крупного рогатого скота в Астраханской области на наличие антител выявило 44 (14,7%) положительные пробы, причем в тех же районах, где был обнаружен антиген вируса ККГЛ в пулах иксодовых клещей.

На территории Республики Калмыкия в сыворотках крови КРС обнаружены антитела к возбудителю ККГЛ у 20% обследованных животных [127].

В 1987 г. в Ростовской области были обнаружены комплементсвязывающие антитела в титрах 1:10—1:80 в сыворотках крови сельскохозяйственных животных в 10,7% исследуемых проб. Территория, на которой выявлены серопозитивные пробы, расположена в потенциально опасной зоне по КГЛ [70].

В Ставропольском крае антитела к вирусу ККГЛ выявлены в сыворотках крови сельскохозяйственных животных в реакции диффузной преципитации в агаре (РДПА) в лесостепном ландшафте в 1,2% проб, а в степном — в 0,2%; в реакции торможения пассивной гемагглютинации (РТПГА) в полупустынном ландшафте в 2%, в степном — в 8,8%, в лесостепном — в 38,7%, в предгорном — в 5,5% проб [186]. В 2002 г. антитела класса G выявлены в 13 пробах сывороток крови крупного рогатого скота в титрах 1:40—1:80, что составило 20,9% от общего количества обследованных коров. Однако в суспензиях имаго *H. marginatum*, собранных с тех же коров, антиген вируса ККГЛ не обнаружен [27]. В 2003 г. антитела к возбудителю ККГЛ выявлены в сыворотках крови у 8% обследованных коров, выпасавшихся на общественных пастбищах в июле — августе в трех районах Ставропольского края: Благодарненском, Грачевском и Изобильненском. В 2004 г. антитела к вирусу ККГЛ обнаружены в сыворотках крови у 27,4% обследованных коров из четырех районов края: Андроповского, Грачевского, Изобильненского, Ипатовского.

Систематическое определение антител к вирусу ККГЛ у домашних животных, а также выделение штаммов этого возбудителя из крови коров и коз [221] указывают на важную роль теплокровных животных в поддержании очагов этой инфекции.

Также следует учитывать значительную роль диких мелких и средних млекопитающих — прокормителей преимагинальных фаз развития многих клещей. Так, в Африке антитела к вирусу ККГЛ выявлены у трех видов зайцев, ежей, мелких грызунов [221, 343]. Обследование диких млекопитающих из евразийских очагов свидетельствовало о выявлении антител к вирусу ККГЛ

в европейских регионах в 0,7% случаев, в азиатских — в 0,8% [141].

Результаты выделения вируса ККГЛ из крови и суспензий печени зайцев-русаков, добытых в Крыму и имевших на себе имаго, личинки и нимфы *H. marginatum* и *R. bursa*, явились прямым доказательством участия данного млекопитающего в циркуляции вируса ККГЛ в природных очагах этой инфекции [167]. В условиях эксперимента зайцы переносили инфекцию бессимптомно и давали длительную вирусемию с высоким титром вируса в крови, при которой происходило инфицирование клещей *H. marginatum* в фазе нимфы с последующей передачей вируса КРС и МРС [14, 81], что, возможно, способствует длительной персистенции возбудителя ККГЛ в природе. На основании этих данных была выдвинута версия о том, что сочленами триады природного очага КГЛ являются преимагинальные фазы клещей *H. marginatum* и зайцы как основной резервуар вируса [3]. Длительная вирусемия (сроком до 10 дней) отмечена также у малого суслика, ушастого ежа и лесной мыши. От этих же грызунов и обыкновенной полевки изолирован вирус ККГЛ [16].

В 1944 г. возник вопрос о возможном участии некоторых видов птиц в циркуляции вируса ККГЛ [51]. В 1987 г. было зарегистрировано участие некоторых африканских видов птиц в циркуляции вируса ККГЛ в очагах этой инфекции [343].

В настоящее время имеются факты, свидетельствующие об активной роли птиц в передаче вируса ККГЛ: нахождение преципитирующих антител в сыворотках крови домашних птиц и сорок, изоляция вируса от преимагинальных фаз *H. marginatum*, снятых с грачей [173], а также с хохлатого жаворонка и полевого воробья [58, 75, 76, 77].

За период с 2006 по 2011 г. в Ставропольском крае при исследовании 868 проб головного мозга птиц в 39 обнаружен антиген вируса ККГЛ, что составило в среднем 4,5%. Положительные результаты регистрировались у восьми видов птиц: грача, сороки, вороны, сойки, лысухи, голубя сизого, ходулочника и золотистой щурки [182]. Также антиген вируса ККГЛ был выявлен в суспензиях органов диких голубей, добытых в окрестностях г. Элисты [118, 119]. Вместе с тем значительный объем вирусологических

и серологических исследований проб органов птиц с негативными результатами и отсутствием вирусемии у птиц в эксперименте свидетельствует об их невосприимчивости к вирусу ККГЛ [14, 15, 58, 81]. Бесспорным остается тот факт, что птицы являются основными прокормителями преимагинальных фаз иксодовых клещей. Личинки и нимфы питаются более чем на 40 видах птиц, особенно на грачах, обитающих на территории очагов КГЛ в огромных количествах [24]. Кроме того, человек, «создав» многообразие антропогенных модификаций биотопов, спровоцировал распространение этого экологически пластичного вида в несвойственные ему ландшафты. Большое количество лесополос и богатая кормовая база обусловливают увеличение численности и распространение грачей.

В последние годы на территории полупустынно-степного природного очага КГЛ при проведении эпизоотологического мониторинга положительные находки у животных и птиц регистрировались в Волгоградской и Ростовской областях, Ставропольском крае, Республике Калмыкия и Кабардино-Балкарской Республике. Маркеры вируса ККГЛ обнаружены в пробах органов млекопитающих (полуденная песчанка, малый суслик, домовая мышь, гребенщиковая и общественная полевка, лесная мышь, заяц-русак, еж южный, землеройка, полевка рыжая), а также в пробах органов птиц (скворец обыкновенный, грач, воробей полевой, галка) [30, 31].

Частота положительных находок антител к возбудителю КГЛ у животных неодинакова в разные годы и зависит от численности и вирусофорности клещей, а также от степени контакта с последними. Сельскохозяйственные животные, в частности крупный рогатый скот, являются хорошим индикатором для установления факта циркуляции вируса. По данным В. В. Кучина (1972), наилучшим временем для забора крови у скота являются третья-четвертая недели после пика численности клещей *H. marginatum*. В эти сроки у животных отмечаются наибольший процент положительных проб и максимальные титры антител, обусловленные недавней инфекцией или реинфекцией в результате контакта с вирусофорными клещами.

По результатам серологического исследования сывороток крови сельскохозяйственных животных можно судить об интенсивности циркуляции вируса, его ареале, степени напряженности очагов и зонах их возможного эпидемического проявления [78].

4.5. Эколого-эпизоотологическое значение птиц в расширении границ природного очага КГЛ (на примере Ставропольского края)

Одним из наиболее важных процессов, обеспечивающих устойчивость природных очагов возбудителя КГЛ, является наличие подходящих условий для питания преимагинальных фаз клещей *H. marginatum*. Вышедшие из яиц личинки клеща в какой-либо норе, в трещине, в земле или в другом укрытии нуждаются в питании и достаточно широком распространении по территории, что обеспечивает жизнеспособность вида. Для этого необходим прокормитель, сам обладающий высокой численностью и повсеместным пребыванием. В большом ряду прокормителей личинок и нимф, претендующих на функцию основного прокормителя, числятся грачи, вороны, куропатки, перепела, мелкие воробьиные, ежи, зайцы и др. Наибольшее значение в этом перечне имеют грачи, так как по численности и повсеместности распространения они находятся вне конкуренции [52]. Грач *Corvus frugilegus* является доминирующим видом в лесополосах степных и полупустынных ландшафтов края, что и определяет его роль как основного прокормителя преимагинальных фаз иксодового клеща *H. marginatum* [182].

Результаты исследований последних лет свидетельствуют об увеличении численности этого вида в г. Ставрополе и Ставропольском крае как в зимнее время (особенно на свалках), так и в гнездовой период. Все это происходит на фоне активного заселения грачом населенных пунктов Предкавказья в последние два десятилетия и подчеркивает известную общую характерную синантропную особенность вида в средней полосе европейской части России [69, 159, 160].

На северо-западе Ставропольского края грачевники расположены почти исключительно в лесополосах, хотя высота этих насаждений неоптимальна: гнезда расположены на высоте 1—2 м над землей, причем чаще на высоте 3—6 м. При этом в местном ареале грачей нередко встречаются более солидные древесные насаждения, но грачи их не используют под гнездовья.

К ремонту гнезд и откладке яиц грачи приступают только в конце марта. С этого времени они держатся у грачевников более или менее постоянно, отлетая, однако, за кормом на значительные расстояния. Почти на всем протяжении гнездового периода на грачах преимагинальные фазы клещей не обнаруживаются.

В конце июня — в июле после периода выкармливания уже оперившихся и летающих птенцов грачи собираются в крупные стаи. Пасутся на громадных пространствах степей, поедая всю животную и растительную пищу, перемещаются по степи в поисках более кормовых участков. При этом происходит встреча грачей с локально расположенными скоплениями личинок. Они быстро внедряются в перья грачей, продвигаются к шее и голове, где и присасываются. Наибольшее количество личинок отмечается в июле, и их число резко снижается к августу. В июле личинки на грачах или на других прокормителях линяют в нимф. Нимфы наиболее многочисленны в первой половине августа (индекс обилия достигает 59,7), а в сентябре их количественные показатели минимальны. Вероятно, в октябре на птицах еще могут встречаться единичные нимфы (*табл. 3*).

Таким образом, грачи, как и другие возможные прокормители преимагинальных фаз клещей, имеют паразитарный контакт с личинками и нимфами с середины июня по октябрь, всего три-четыре месяца. К этому времени взрослые и молодые грачи уже покидают грачевники, образуют многотысячные стаи и перемещаются на большие расстояния в поисках пищи. Только суточные перемещения грачей от мест ночевки до мест кормежки в июле — августе, в сезон массового паразитирования клещей, составляют 15—25 км в один конец. Такое поведение грачей в это время способствует широкому рассеву личинок и нимф по всей территории степи, в местах ночевок, на участках с крупными деревьями,

в населенных пунктах или на их окраинах. Численность сходящих с грачей нимф *H. marginatum* может быть весьма значительной.

Суточные перемещения грачей способствуют обмену возбудителями между мигрирующими и местными видами, которые могут включаться в циркуляцию возбудителей, совершенно несвойственных данной местности. Значение в круговороте вируса грачей в период их оседлой жизни соизмеримо со значением всех остальных позвоночных хозяев и зависит от специфических взаимоотношений с вирусом и кровососущими эктопаразитами. С другой стороны, врановые — типичные синантропы, контактирующие с человеком посредством переносчиков (клещей, мокрецов и др.), что создает предпосылки для заноса возбудителей в синантропные биоценозы и развития эпизоотий, а затем и эпидемических вспышек КГЛ [35].

В этом процессе рассева нимф по территории можно предполагать некоторую упорядоченность, определяемую продолжительностью пребывания пораженных клещами грачей в определенных местах. Так, наиболее вероятны находки нимф на почве в местах ночевок грачей, в лесополосах в июле и августе.

Таблица 3

Численность неполовозрелых форм H. marginatum на грачах в Ставропольском крае

Месяц	Число птиц	Индекс обилия *H. marginatum*	
		личинки	нимфы
Апрель	100	0	0
Май	18	0	0
Июнь I*	52	0	0
Июль I	12	10,7	2,3
II	46	14,1	21,9
Август I	29	5,9	30,2
II	43	7,9	11,9
Сентябрь I	44	0,1	1,3
II	91	0,4	1,5
Всего:	435		

Примечание: I — первая половина месяца; II — вторая половина месяца.

Повышенное количество нимф, а затем и взрослых клещей можно ожидать на посещаемых грачами свалках пищевых отходов, у зернохранилищ, но в конце сентября из-за пониженных температур клещи прячутся в любых укрытиях и не нападают ни на животных, ни на человека.

К октябрю все грачи Ставрополья численностью свыше 2 млн особей разбиваются на несколько стай, каждая из которых базируется на свалках крупных населенных пунктов. Численность таких стай соответствует кормности конкретных свалок. В это время клещи на них не обнаруживаются.

По данным Г. П. Шкарлет и соавт. [182], при исследовании проб головного мозга птиц, добытых на территории Ставропольского края, на наличие антигена вируса ККГЛ положительные пробы составили 4,5%. Положительные результаты регистрировались у восьми видов птиц, таких как *Corvus frugilegus*, сорока *Pica pica*, ворона серая *Corvus cornix*, сойка *Garrulus glandarius*, лысуха *Fulica atra*, голубь сизый *Columba livia*, ходулочник *Himantopus himantopus* и золотистая щурка *Merops apiaster*. Наибольшее количество положительных проб выявлено в полупустынной зоне, что связано с ареалом распространения основного переносчика возбудителя ККГЛ — клеща *H. marginatum* и массовым обитанием *Corvus frugilegus*. Большинство видов птиц (63,5%) кормятся на земле и могут, как и *Corvus frugilegus*, вовлекаться в эпизоотии.

Обнаружение антигена вируса ККГЛ в мозге объясняется нейротропностью вируса, также имеет значение присасывание инфицированных вирусом клещей вокруг глаз птицы, что, по мнению С. Ю. Водяницкой и соавт. [35], подобно «прямому внутримозговому заражению в естественных условиях».

Обнаружение антигена вируса ККГЛ в сгустках крови грачей свидетельствует об инфекционном процессе, протекающем в инаппарантной форме. Персистенция вируса в форме носительства или латентной хронической инфекции сводится к длительному поддержанию инфекционного процесса в чувствительных к данному вирусу клетках и может способствовать

заражению кровососущих преимаго переносчиков, определяя роль врановых как доноров вируса ККГЛ. Подтверждением этому является длительность обнаружения антигена вируса ККГЛ (май — ноябрь) [35].

Значение семейства врановых в генезе эпидемических проявлений заключается в рассеивании вируса ККГЛ, расширении уже имеющихся природных очагов КГЛ и формировании новых, что необходимо учитывать при проведении эпидемиологического надзора.

Эпидемическая опасность заносов инфицированных клещей существенно возрастает в связи с усиливающимся антропогенным воздействием на ландшафтную обстановку. Так, в Волгоградской области в 90-е гг. XX в. произошло расширение площадей заброшенных пахотных земель. Использование высвободившихся земель под экстенсивный выпас скота, в свою очередь, способствовало прокормлению и росту численности преимагинальных фаз клещей, чему благоприятствовали климатические условия. В конечном итоге это определило сдвиг границы ареала *H. marginatum* в северном направлении и возникновение очага КГЛ в Волгоградской области [3]. Одной из версий возникновения вспышки КГЛ в Обливском районе Ростовской области является возможное расширение границ природного очага за счет заноса зараженных клещей птицами [101].

ГЛАВА 5. ЭПИДЕМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой в Российской Федерации нарастала с 1999 г., когда активизировался природный очаг КГЛ. Наибольшее количество больных было выявлено в 2006—2008 гг. В 2009—2010 гг. уровень заболеваемости снизился, а с 2013 г. вновь отмечен ее рост (*гл. 1.2, рис. 1*). Так, в 2013 г. количество больных КГЛ по сравнению с 2012 г. возросло на 6,7%, а в 2014 г. — на 16,4% по сравнению с 2013 г. Самый резкий подъем заболеваемости за последние пять лет отмечен в 2015 г., когда количество больных возросло на 51,1%. В 2016 г. также наблюдался рост заболеваемости на 16,5%, когда было зарегистрировано самое высокое число (162) больных за последние пять лет [29, 37, 38, 40, 123].

С 2014 по 2016 г. (в период подъема заболеваемости) КГЛ регистрировалась в восьми субъектах ЮФО и СКФО, был выявлен 391 случай заболевания с 9 летальными исходами, 1 случай заражения человека вирусом ККГЛ отмечен в Воронежской области (занос из Республики Крым).

Больных КГЛ регистрировали преимущественно в Ростовской области (190 случаев, 5 летальных), Ставропольском крае (130 случаев, 1 летальный) и Республике Калмыкия (36 случаев, 1 летальный). Кроме того, 23 случая КГЛ (1 летальный) выявлено в Волгоградской области, 6 — в Астраханской области, 4 — в Республике Дагестан. По 1 случаю заболевания зарегистрировано в Карачаево-Черкесской Республике и впервые в Кабардино-Балкарской Республике (с летальным исходом). Кроме того, в Воронежской области выявлен заносный случай КГЛ из Республики Крым (заражение произошло в результате укуса клеща во время туристического похода по маршруту следования: г. Судак — г. Ай-Петри — п. Форос) (*табл. 4*).

Таблица 4

Число зарегистрированных больных КГЛ в Российской Федерации в 2014—2016 гг.

Субъект РФ	Количество больных КГЛ					
	2014		2015		2016	
	всего	лет.	всего	лет.	всего	лет.
Ставропольский край	27	0	43	0	60	1
Ростовская область	54	2	79	1	57	2
Республика Калмыкия	2	0	9	0	25	1
Астраханская область	0	0	1	0	5	0
Республика Дагестан	2	0	2	0	0	0
Волгоградская область	6	0	3	0	14	1
Республика Ингушетия	0	0	0	0	0	0
Карачаево-Черкесская Республика	0	0	1	0	0	0
Кабардино-Балкарская Республика	0	0	0	0	1	1
Воронежская область (заносный из Республики Крым)	0	0	1	0	0	0
ИТОГО:	91	2	139	1	162	6

Больные КГЛ начинали регистрироваться с апреля (4,6%). Наиболее раннее выявление первого случая заболевания КГЛ отмечено в 2014 г. (в первой декаде апреля у жителя г. Сальска Ростовской области). Заболеваемость нарастала с мая (29,7% от всех больных), пик пришелся на июнь (43,0%), спад — на июль — август (16,9 и 5,4% соответственно), единичные случаи заболевания отмечались в сентябре 2016 г. (4,6%). Наиболее поздний случай заболевания КГЛ отмечен во второй декаде сентября в с. Воздвиженском Ставропольского края в 2016 г.

Заболеваемость регистрировалась во всех возрастных группах, большинство больных составили лица активного трудоспособного возраста (30—59 лет) — 65,7%. На долю лиц пенсионного возраста (60 лет и старше) пришлось 19,9% случаев заболевания. Выявлено 6 случаев заболевания детей до 14 лет (1,5%).

В профессиональном составе больных КГЛ традиционно преобладали официально неработающие (36,3%) и лица пенсионного возраста (16,9%), являющиеся, как правило, владельцами индивидуального поголовья сельскохозяйственных животных, также отмечались случаи заболевания КГЛ работников фермерских хозяйств: фермеров и полеводов (11,5%), скотников (5,9%) и механизаторов (5,4%).

Инфицирование людей происходило при реализации трансмиссивного и контактного механизмов передачи вируса ККГЛ. В 56,8% случаев инфицирование произошло при укусе клеща. Контакт с клещом отмечался в 24,6% случаев при уходе за сельскохозяйственными животными, в 5,9% — при выполнении полевых работ и 4,9% — во время отдыха в природных биотопах. Выявлен случай инфицирования при убое скота. В 7,2% случаев механизм заражения не установлен. В 2016 г. в Ставропольском крае зарегистрировано заражение медицинского работника в результате биологической аварии при проведении медицинских манипуляций пациентке, находящейся на стационарном лечении с лабораторно подтвержденным диагнозом «КГЛ».

Кроме того, в 2016 г. в Республике Калмыкия отмечен случай заболевания КГЛ роженицы и впервые инфицирование новорожденного при реализации контактного (в родах) механизма передачи возбудителя инфекции.

Анализ клинических проявлений КГЛ показал, что у 74,9% больных наблюдалась клиническая форма без геморрагических проявлений. Преобладающей была среднетяжелая форма течения болезни (73,4% от всех случаев заболевания), в 3,8% случаев отмечалась легкая клиническая форма заболевания,

доля случаев тяжелого течения болезни составила 22,8%.

В 2016 г. наряду с ростом заболеваемости отмечалось увеличение доли заболеваний с наличием геморрагического синдрома — с 16,5% в 2013 г. до 27,2% в 2016 г., а также увеличение доли заболеваний с тяжелым клиническим течением — с 7,6% в 2013 г. до 22,2% в 2016 г.

Основными причинами обострения эпидемиологической обстановки по КГЛ в Российской Федерации на современном этапе стали увеличение периода активности и численности клещей *H. marginatum* в эпидсезон в связи с благоприятными погодно-климатическими условиями и несоблюдение сроков проведения противоклещевых обработок крупного и мелкого рогатого скота всех форм собственности и природных биотопов, а также недостаточный охват поголовья и площадей [28].

С целью стабилизации эпидемиологической обстановки по КГЛ в Российской Федерации специалистами референс-центра по мониторингу за возбудителем ККГЛ были разработаны первоочередные задачи по подготовке к эпидсезону КГЛ, заключающиеся в следующем:

— своевременное проведение в ранневесенний период 2017 г. (март — апрель) акарицидных обработок скота и природных биотопов (пастбищ). Особое внимание уделить противоклещевым обработкам пастбищ с их сменой и обеспечением ввода обработанных от клещей сельскохозяйственных животных на освобожденные от клещей пастбища и приоритетной обработкой пастбищ в населенных пунктах, относящихся к зонам высокого риска заражения КГЛ (регистрация случаев заболевания людей, выявления вируса ККГЛ у клещей и мелких млекопитающих);

— проведение эпизоотологического обследования территории природного очага КГЛ в установленные сроки в соответствии с рекомендациями референс-центра по мониторингу за возбудителем ККГЛ и контроль за заклещевленностью сельскохозяйственных животных;

— обеспечение необходимого количества и резерва эффективных противоклещевых препаратов для проведения акарицидных обработок;

— в течение всего эпидсезона проведение динамической оценки потенциала природного очага с целью прогнозирования эпидемиологической обстановки по КГЛ, включая энтомологическое обследование пастбищ с оценкой эффективности проводимых акарицидных обработок компетентными специалистами (энтомологами);

— подготовка специалистов по вопросам диагностики и лечения КГЛ;

— проведение широкомасштабной информационно-разъяснительной работы с населением до начала эпидсезона и в течение всего эпидемического периода, осуществление контроля за инструктажами групп риска;

— при подготовке к эпидсезону должно быть четкое взаимодействие всех заинтересованных служб и ведомств по вопросам профилактики КГЛ.

В 2017 г. в Российской Федерации отмечено снижение заболеваемости КГЛ по сравнению с 2016 г. на 51,9%. КГЛ регистрировалась в семи субъектах ЮФО и СКФО, где выявлено 78 случаев заболевания, из них 4 закончились летальным исходом. Заболевания регистрировали преимущественно в Ростовской области (37 случаев, 2 летальных), Ставропольском крае (19 случаев) и Республике Калмыкия (14 случаев, 1 летальный). Кроме того, 4 случая КГЛ выявлено в Волгоградской области, 2 (1 летальный) — в Астраханской области, 1 — в Республике Дагестан, 1 — в Республике Крым (последний случай заболевания КГЛ в Республике Крым был зарегистрирован в 1965 г.) [38].

Снижение уровня заболеваемости КГЛ отмечено практически на всей территории природного очага КГЛ. Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения в 2017 г. наиболее высоким был в Республике Калмыкия (4,99), Ростовской области (0,87), Ставропольском крае (0,68).

Снизилось количество лиц, обратившихся в ЛПО по поводу укусов клещами, на 9,8%, но в то же время отмечено увеличение доли заболеваний с наличием геморрагического синдрома (на 4,9%).

Наряду со значительным снижением числа больных КГЛ в Российской Федерации впервые после 1965 г. в Республике Крым в 2017 г. зарегистрирован случай заболевания местного жителя в Ленинском районе (в 2013 и 2015 гг. имели место 2 случая заражения туристов, отдыхающих в Крыму).

При проведении эпидемиологического расследования было установлено, что в июне 2017 г. в с. Вулкановка Ленинского района Республики Крым за медицинской помощью в ЛПО обратился больной (31 год, безработный, имеющий подсобное хозяйство (мелкий и крупный рогатый скот), заболел 30 мая 2017 г.) с жалобами на резкую головную боль, повышение температуры тела до 39 °С, боль в горле, мышцах, крупных суставах, выраженную слабость. Больной был госпитализирован в инфекционное отделение центральной районной больницы с диагнозом «катаральная ангина, гипертермический синдром». На пятый день болезни был поставлен диагноз «лихорадка неясной этиологии», с целью его уточнения осуществлен забор крови. В результате лабораторного исследования методом ПЦР в пробе плазмы крови больного выявлена РНК вируса ККГЛ, поставлен диагноз «КГЛ», среднетяжелое течение, без выраженного геморрагического синдрома. На шестой день болезни состояние больного оставалось стабильным, выраженный геморрагический синдром отсутствовал, от начала лечения отмечалась положительная динамика.

По данным эпидемиологического анамнеза было установлено, что на личном подворье заболевшего содержится: 500 голов овец, 20 голов коров, 20 кур, 3 собаки. Со слов больного, самостоятельно весной 2017 г. была проведена акарицидная обработка коров (сибацилом), овец и собак не обрабатывали. Больной связывал заболевание с раздавливанием клещей

незащищенными руками при стрижке овец 23—28 мая 2017 г. Укусы клещами и контакт с лихорадящими больными отрицал.

По факту регистрации подтвержденного случая КГЛ в с. Вулкановка Ленинского района 5 июня 2017 г. было проведено экстренное эпизоотологическое расследование. При проведении эпизоотологического обследования осуществлен учет и сбор иксодовых клещей со скота на домашнем подворье и пастбище и на флаг с близлежащей территории, установлено наличие клещей *H. marginatum, H. punctata, R. sanguineus, R. bursa* на КРС и МРС и *R. sanguineus* на собаках. В результате исследования методом ПЦР 42 пулов (233 особей) клещей, собранных в Ленинском районе Республики Крым, РНК вируса ККГЛ выявлена в 21 пробе суспензий клещей видов *H. marginatum, H. punctata, R. sanguineus* и *R. bursa*.

В результате секвенирования фрагментов генома вариантов вируса ККГЛ, детектированных в образцах клинического и полевого материала, установлено, что в 2017 г. в Республике Крым одновременно циркулировали изоляты вируса ККГЛ генотипа «Европа-1», принадлежащие к субтипам Va (S-Va; M-Va; L-Va) — «Ставрополь-Ростов-Астрахань» и Vd (S-Vd; M-Vd; L-Vd) — «Крым». В 2015 г. в Крыму была установлена циркуляция только штаммов субтипа Vd.

Для оценки генетической гетерогенности популяции вируса ККГЛ в Республике Крым и определения закономерностей распределения генетических вариантов необходимы системное проведение эпизоотологического мониторинга на всей территории природного очага КГЛ и дальнейшее проведение молекулярно-генетических исследований штаммов и РНК-изолятов вируса ККГЛ, циркулирующих на территории Республики Крым.

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация по КГЛ, что требует совершенствования тактики эпидемиологического надзора за данной инфекцией.

При проведении анализа территориального распределения больных КГЛ, проживающих в населенных пунктах, расположенных в различных ландшафтно-географических зонах (*рис. 22*), выявлены следующие закономерности.

5.1. Степной ландшафт

Большая часть (юго-западная, северо-западная и часть центральной) полупустынно-степного природного очага КГЛ находится в зоне степей. К числу территорий, находящихся в этой зоне, относятся северная часть территории Краснодарского края, практически вся Ростовская область, за исключением ее юго-восточной части (Заветинский район), Волгоградская область (более 80% территории области), Ставропольский край (более 70%), северные части КЧР, КБР и Республики Ингушетия.

С 1999 по 2017 г. наибольшая часть зарегистрированных случаев КГЛ (60%) приходится на регионы юга России, находящиеся в зоне степей (*рис. 23А*). Связано это прежде всего с обилием прокормителей (мышевидные грызуны, ежи, лисы, зайцы, грачи и т. д.), основного переносчика и резервуара вируса ККГЛ — клеща *H. marginatum*. Также немаловажной особенностью является развитое сельское хозяйство (земледелие и скотоводство), а в этой связи и большая плотность населения на единицу площади земли.

5.2. Полупустынный ландшафт

Зоной полупустынь в большей части охвачены территории восточной части природного очага КГЛ: восточная часть Волгоградской области, центральная и западная части Республики Калмыкия, небольшая часть на северо-западе Астраханской области, восточная часть Ставропольского края, северо-западная и северо-восточная части Республики Дагестан.

Заболеваемость КГЛ в данной ландшафтной зоне характеризуется как умеренная (*рис. 23Б*). На долю больных КГЛ прихо-

дится 26%. Связано это с более неблагоприятными условиями. Земли полупустынь в меньшей мере охвачены хозяйственной деятельностью, что, в свою очередь, снижает риск контакта человека с клещами, хотя прокормителей и переносчиков *H. marginatum* здесь обитает в достаточном количестве.

5.3. Пустынный ландшафт

Зона пустынь охватывает незначительную часть природного очага КГЛ — это практически вся территория Астраханской области, а также восточная часть Республики Калмыкия.

На зону пустынь приходится примерно 14% от общего количества больных КГЛ на юге России в период с 1999 по 2017 г. (*рис. 23В*).

Скудная растительность не позволяет в достаточном объеме обеспечивать пищей мелких млекопитающих, что ведет к уменьшению количества основных прокормителей клещей — лисиц, ежей, зайцев.

Практически полное отсутствие хозяйственной деятельности исключает возможность контакта человека с клещами. Лишь в благополучных для размножения клещей и обитания человека районах (поймы рек) регистрируются случаи заболевания КГЛ (Астраханская область).

Таким образом, отмечается неоднозначность проявления КГЛ в различных ландшафтных зонах полупустынно-степного природного очага КГЛ. Основными факторами высокой заболеваемости являются:

— благоприятные условия для обитания прокормителей и переносчиков клещей (млекопитающие, птицы);

— тесный контакт людей с природными биотопами за счет ведения хозяйственной деятельности (земледелие и скотоводство);

— плотность населения степной зоны намного выше плотности населения пустынной зоны, что также оказывает большое влияние на количество случаев заболевания КГЛ.

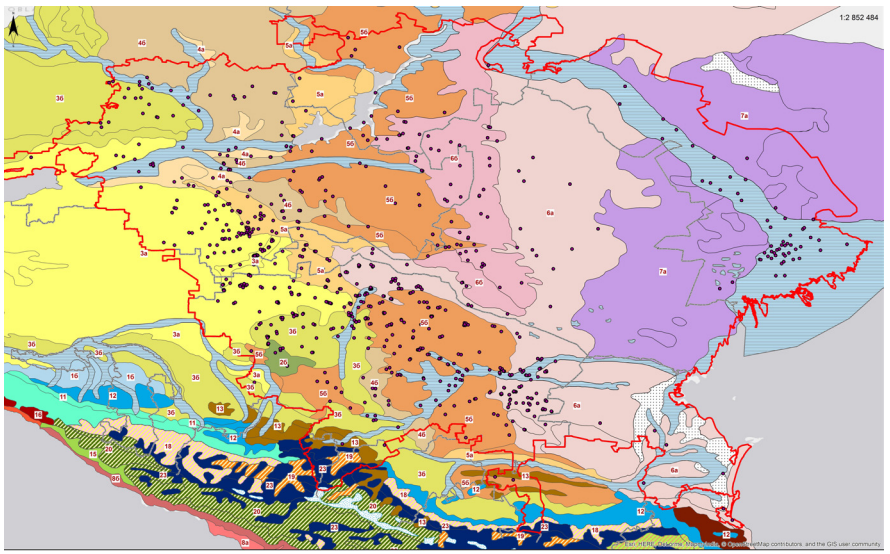


Рис. 22. Случаи регистрации КГЛ в различных ландшафтах полупустынно-степного природного очага КГЛ

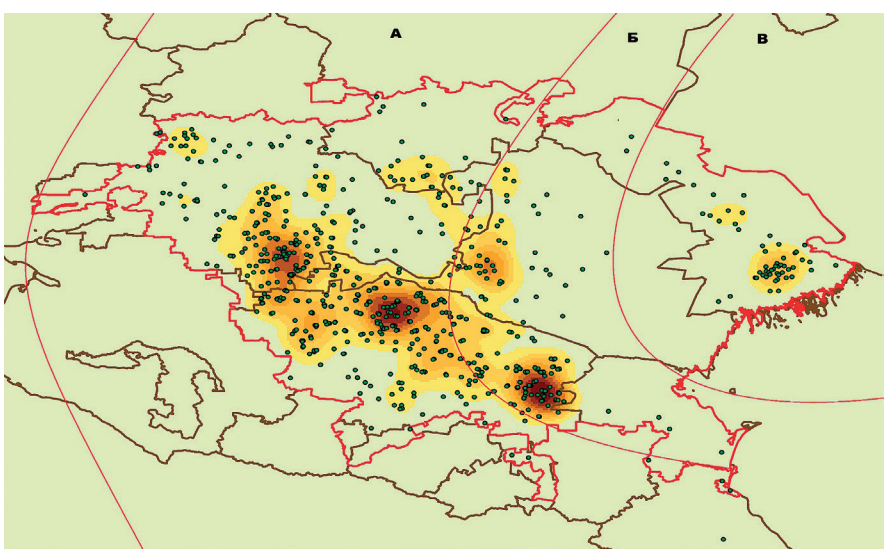


Рис. 23. Плотность распределения случаев заболевания КГЛ в различных ландшафтных зонах: А — степи, Б — полупустыни, В — пустыни

ГЛАВА 6. КЛИНИКА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

6.1. Патогенез

Вопросы патогенеза вирусных геморрагических лихорадок (ВГЛ) в целом и КГЛ в частности остаются до конца неизученными. Все вирусы, вызывающие геморрагические лихорадки (ГЛ), обладают способностью к репликации в высоких титрах в макрофагах, в местах их внедрения в организм человека, вызывая виремию и инфекционный процесс в лимфоидных органах и других тканях организма. Вирусы ГЛ не адаптированы к человеческому организму; их высокая вирулентность, возможно, связана с наличием в структуре вируса белков — антагонистов интерферона, которые супрессируют ответ человеческого интерферона, что обусловливает тяжелое течение инфекции [87, 133].

Вирулентность вирусов ГЛ проявляется в высокой способности внедряться и реплицироваться в различных клеточных типах. Известно, что основными клетками-мишенями для вирусов ГЛ являются моноциты, эндотелиальные клетки и гепатоциты [215], поражение которых во многом определяет формирование клинических и лабораторных проявлений заболевания. Происходит высвобождение растворимых факторов из вирусинфицированных моноцитов и макрофагов, которые действуют как местно, так и системно. Высвобождение хемокинов из вирусинфицированных клеток обусловливает дополнительное привлечение макрофагов в места инфекции, что делает клетки-мишени доступными для последующей репликации вируса в них и последующего увеличения нарушений регуляции ответа хозяина. Вирусы ГЛ не инфицируют лимфоциты. Гибель лимфоцитов происходит посредством апоптоза, что является характерным проявлением ВГЛ, а также за счет прямого разрушительного действия медиаторов, продуцируемых инфицированными моноцитами и макрофагами. После накопления

вируса возникает вирусемия, которая и обусловливает начальные клинические проявления инфекционного заболевания (лихорадка, интоксикация). Сосудистые расстройства в гипоталамической области определяют развитие вегетативных нарушений (брадикардия, гипотония). Предполагается, что развитие цитопенического синдрома при КГЛ связано со значительным снижением количества и уменьшением функциональных свойств эритроцитов, тромбоцитов и лейкоцитов [130]. Вирусы ГЛ, в том числе ККГЛ, воздействуя на гемостатические и иммунокомпетентные клетки, запускают иммунный и воспалительный ответ организма. Нарушения гемостаза обусловлены либо прямым действием вируса на клетки, непосредственно участвующие в гемостазе (тромбоциты и эндотелиальные клетки), либо иммунологически опосредованным воздействием на свертывающую систему [209, 226].

Гемодинамические и коагуляционные расстройства усиливаются за счет инфицирования вирусами гепатоцитов и кортикальных адреналовых клеток. Инфицирование гепатоцитов приводит к нарушению синтеза важных факторов свертывания. В то же время снижение синтеза альбумина гепатоцитами обусловливает снижение осмотического давления плазмы и развитие отека. Нарушение секреции стероидпродуцирующих ферментов адреналовыми клетками, инфицированными вирусом ККГЛ, приводит к гипотензии и потере натрия с последующим развитием гиповолемии. Повреждение гепатоцитов вирусом ККГЛ может проявляться развитием некрозов печеночных клеток и, соответственно, печеночной недостаточностью той или иной степени выраженности.

Развивающиеся гемостазиологические нарушения определяют клинические проявления основного синдрома ККГЛ — геморрагического. В последующем каскад патологических реакций, обусловленный развитием параллельно идущих и взаимосвязанных нарушений со стороны гемостаза и иммунной системы, приводит к развитию диссеминированного вну-

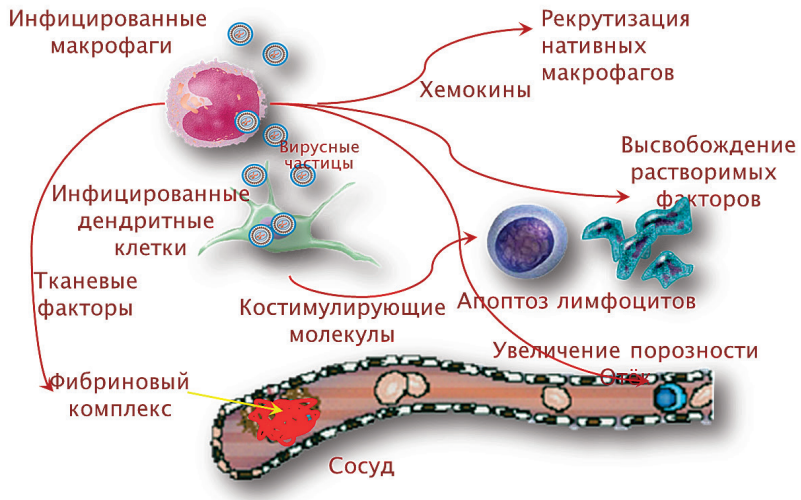
трисосудистого свертывания крови (ДВС-синдрома) и полиорганной недостаточности [113, 362] (*рис. 24*).



Рис. 24. Патогенез КГЛ

Одной из причин развития цитопенического синдрома при КГЛ является приобретенный гемофагоцитарный синдром (ГФС), который относится к «вирус-ассоциированным ГФС», имеющим отличительные признаки самостоятельного клинического синдрома [256].

Таким образом, основными клетками-мишенями для вируса ККГЛ являются эндотелиальные клетки, мононуклеарные фагоциты и, возможно, дендритные клетки [208], участвующие в фагоцитозе и иммунном ответе, а также гепатоциты. Прямое цитопатическое действие вируса ККГЛ и вторичное развитие иммунных воспалительных реакций при высокой персистирующей циркуляции в крови провоспалительных цитокинов являются взаимосвязанным процессом, обусловливающим развитие болезни, синдром системного воспалительного ответа и клинические проявления заболевания на ранних этапах развития инфекции КГЛ [130] (*рис. 25*).



Адаптировано *Thomas W Geisbert, Peter B Jahrling, 2004*

Рис. 25. Основные патогенетические механизмы Крымской геморрагической лихорадки

Дисфункции тромбоцитов и эндотелия, вероятно, объясняют причину развития геморрагий при КГЛ вследствие прогрессирования ДВС-синдрома. Поражение эндотелия вирусом ККГЛ или вирус-опосредованными факторами хозяина вызывает его активацию и дисфункцию, а изменение количества и морфофункциональных свойств тромбоцитов (стимулированная агрегация и дегрануляция) является ключевым событием в активации внутреннего каскада свертывания и ДВС-синдрома. Поражение печени с развитием дисфункции усугубляет и обеспечивает прогрессирование ДВС-синдрома. Развитие ДВС-синдрома является определяющим фактором тяжести заболевания. Вовлечение в патологический процесс печени, легких и почек является критическим событием в течении болезни, обусловливая развитие полиорганной недостаточности и неблагоприятный исход [130].

6.2. Клинические формы и течение болезни

Клиника Крымской геморрагической лихорадки подробно описана М. П. Чумаковым [83], Е. В. Лещинской [82], В. Н. Лазаревым [79] и др. Общепринятой клинической классификации КГЛ нет. Наиболее удобной в клинической практике является клиническая классификация КГЛ, предложенная Е. В. Лещинской [82]:

1. КГЛ с геморрагическим синдромом:
— тяжелая форма:
а) без полостных кровотечений;
б) с полостными кровотечениями;
— среднетяжелая форма:
а) без полостных кровотечений;
б) с полостными кровотечениями.
2. КГЛ без геморрагического синдрома:
— среднетяжелая форма;
— легкая форма.

По мнению В. Н. Лазарева, целесообразно выделение инаппарантной (субклинической) формы заболевания [79]. Диагностика данной клинической формы возможна при активном наблюдении и обследовании пациентов, обратившихся по поводу укуса клеща, а также контактных лиц из групп риска. Больные легкими формами КГЛ без геморрагического синдрома, как правило, остаются невыявленными, так как не обращаются за медицинской помощью, либо наблюдаются с ошибочными диагнозами.

В типичном клиническом течении болезни выделяют четыре последовательно сменяющихся периода: инкубационный, начальный (предгеморрагический), период разгара (геморрагический) и выздоровления (реконвалесценции) [102, 130]. В. Н. Лазарев предлагал выделить также период отдаленных последствий перенесенного заболевания [79].

Инкубационный период продолжается от 1 до 14 дней. В среднем он составляет 4—6 дней, но может быть как более коротким, так и более продолжительным. При заражении

от больного КГЛ период инкубации длится 3—7 дней [82].

Предгеморрагический период заболевания. Заболевание начинается без продромального периода остро, внезапным подъемом температуры, часто (у 70%) предшествует озноб. Больные указывают дату и нередко час заболевания. С первых же часов заболевания появляются интенсивная головная боль, ломота, боль в поясничной области. Часто бывают тошнота и рвота. Высокая температура, как правило, держится от 2 до 4 дней, а затем снижается иногда до нормальных значений. Однако в течение этих же суток (или через 24—36 часов) она повышается вновь, а затем на 6—7-е сутки болезни начинает литически снижаться. Такая «двугорбая» температурная кривая отмечается у большинства больных. Примерно у 30% больных наблюдается одноволновая лихорадочная реакция [132]. В целом лихорадочный период может продолжаться до 11—12 дней. Иногда после снижения температуры до нормальных значений в течение некоторого времени сохраняются ее подъемы до субфебрильных цифр.

Внешний вид больного характеризуется гиперемией и одутловатостью лица, гиперемией верхней части шеи и плечевого пояса («симптом капюшона»). Отмечается инъекция сосудов склер, умеренная гиперемия зева. Характерно отсутствие первичного аффекта в области укуса клеща и регионарного лимфаденита. В этот период можно выявить первые проявления поражения эндотелия сосудов в виде положительных симптомов щипка, жгута, манжеты, формирования постинъекционных гематом. Выявление данных проявлений возможно при тщательных неоднократных клинических осмотрах пациента в динамике заболевания.

При отсутствии эпидемиологической настороженности или в случаях спорадической заболеваемости именно первые дни болезни являются наиболее сложными в диагностике КГЛ. Ошибочными диагнозами в данных случаях являются ОРВИ, пневмония, энтеровирусная инфекция и др.

Уже в первые 2 дня могут возникать носовые кровотечения, кровоточивость десен, определяется мелкоточечная пете-

хиальная сыпь на коже туловища и передней стенки живота. Иногда в предгеморрагический период у больных отмечаются носовые кровотечения, кровянистые выделения из половых путей, кровоточивость геморроидальных узлов, что может послужить причиной постановки ошибочного диагноза при поступлении больных в стационар [63, 132]. У некоторых больных могут быть увеличены паховые, шейные и подмышечные лимфатические узлы, умеренно болезненные при пальпации, что, возможно, обусловлено геморрагическим воспалением [132].

Наблюдаются относительная брадикардия, пониженное артериальное давление, тоны сердца приглушены. В периферической крови определяются высокий гемоглобин, увеличение количества эритроцитов, лейкопения с нейтрофильным сдвигом влево. В анализах мочи преобладают незначительная альбуминурия и микрогематурия.

Таким образом, предгеморрагический период заболевания характеризуется острым началом, высокой температурой, симптомами интоксикации, брадикардией и гипотонией, гиперемией кожи лица, шеи и верхней половины туловища, гиперемией слизистых и в ряде случаев первыми признаками геморрагического синдрома, тенденцией к сгущению крови.

Геморрагический период болезни наиболее тяжелый, а геморрагический синдром — одно из наиболее постоянных проявлений болезни. Он начинается со второго подъема температуры, которая держится на высоких цифрах в течение 3—4 дней, затем литически снижается. Продолжительность второго периода составляет от 3—5 до 9 дней [82, 130]. В этом периоде у подавляющего большинства больных появляется геморрагический синдром — от петехий на коже до массивных кровотечений.

Появление (усиление) геморрагического синдрома после температурного вреза является характерным симптомом при Крымской геморрагической лихорадке. Мелкоточечная петехиальная сыпь локализуется на коже туловища и боковых поверхностях живота, на верхних и нижних конечностях. В ряде случаев сыпь может быть розеолёзной. Часто отмечаются гематомы в местах инъекций (*рис. 26, 27, 28*).



Рис. 26. Геморрагии в области подключичного катетера

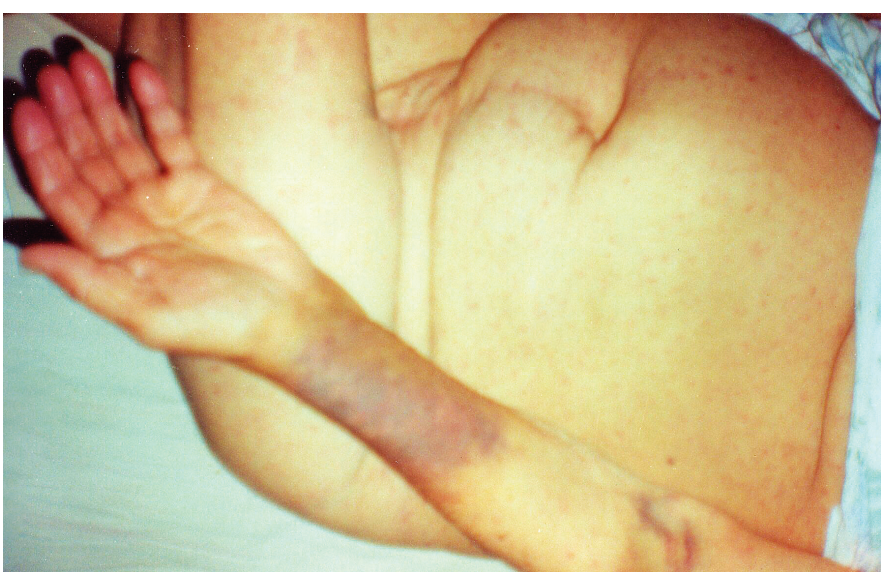


Рис. 27. Геморрагическая сыпь на коже туловища и конечностей, гематомы в местах инъекций

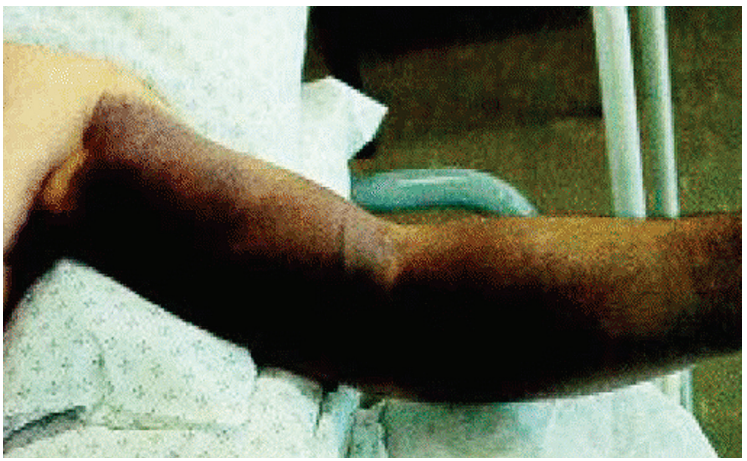


Рис. 28. Массивные подкожные геморрагии у больного КГЛ

Одновременно с сыпью развиваются и другие проявления геморрагического синдрома: носовые, желудочно-кишечные и маточные кровотечения, кровохарканье, кровянистые выделения из глаз и ушей, гематурия (*рис. 29*).



Рис. 29. Геморрагические проявления КГЛ

Продолжительность периода кровотечений варьирует, но, как правило, составляет 3—4 дня. Интенсивность и продолжительность геморрагического синдрома, степень нарушения гемостаза, выраженность ДВС-синдрома определяют тяжесть течения КГЛ и степень нарушений функции печени, почек, легких. Чаще геморрагический синдром наблюдается с 4—5-го дня болезни или несколько позже.

В периоде разгара болезни нарастают симптомы интоксикации: усиливаются головная боль, головокружение, отмечаются тошнота и мучительная повторная рвота, нарастает слабость. Со стороны сердечно-сосудистой системы брадикардия становится особенно выраженной, артериальное давление еще более снижается. Появление тахикардии свидетельствует о развитии осложнений. В легких прослушиваются сухие, рассеянные хрипы. В этом периоде возможно развитие геморрагических бронхитов, плевритов и пневмонии вследствие возникновения гемоаспирационных ателектазов.

Аппетит снижен, больных беспокоит жажда, довольно часто возникают боли в животе разлитого характера, дисфункция кишечника. Развитие абдоминального синдрома с картиной перитонита может привести к ошибочному оперативному вмешательству, еще более отягощающему состояние больного.

Характерно поражение печени, гепатомегалия отмечается с 3—5-го дня болезни, сопровождается повышением активности трансаминаз крови, гипербилирубинемией. Проявление желтухи наблюдается очень редко. Она может быть обусловлена как гемолизом эритроцитов, так, возможно, и гепатотропным действием вируса. Желтушность в разгаре болезни в сочетании с другими признаками поражения печени является плохим прогностическим признаком. Возможно развитие зонального или субмассивного некроза. Гепатит может доминировать в клинической картине и привести к летальному исходу.

Поражение почек при КГЛ не является ведущим. Наблюдаются боли в поясничной области, часто сильные, напоминающие приступ почечнокаменной болезни, возможен положительный симптом Пастернацкого. Количество мочи в остром периоде уменьшается, появляются альбуминурия, гематурия

в основном за счет свежих эритроцитов, цилиндрурия. Однако эти симптомы, как правило, исчезают быстро. Анурия и уремия представляют редкость. Следует подчеркнуть, что степень поражения почек при КГЛ пропорциональна тяжести течения основного заболевания. Чем тяжелее протекает заболевание, тем выраженнее бывают поражения мочевыделительной системы.

Симптомы со стороны центральной нервной системы в виде вялости, сонливости появляются рано и отмечаются практически у всех больных. В тяжелых случаях в периоде разгара болезни описаны потеря сознания, бред и галлюцинации. Сухожильные рефлексы у одних больных бывают повышенными, у других — пониженными. Могут наблюдаться быстро проходящая анизокария, нарушение конвергенции, пирамидные патологические рефлексы, понижение брюшных рефлексов. Возможны кровоизлияния в мозг или субарахноидальные кровоизлияния с соответствующей клинической симптоматикой. Такие клинические симптомы, как гиперемия лица и шеи, слизистых оболочек, их сухость, брадикардия, гипотония, возникают вследствие поражения вегетативной нервной системы, которое является наиболее ранним и преобладающим в клинической картине заболевания.

В крови наблюдаются анемия, лейкопения с лимфоцитозом и выраженная тромбоцитопения. Наибольшее диагностическое значение имеет лейкопения с резким сдвигом влево. Количество лейкоцитов падает до 800—1000, что в сочетании с появлением юных форм, миелоцитов, миелобластов дает основание для дифференциации КГЛ с болезнями крови. В абсолютном большинстве случаев начало геморрагического синдрома совпадает с критическим снижением температуры и развитием второй лихорадочной волны (5—8-е сутки болезни). Именно в этот период тромбоцитопения достигает критических значений, количество тромбоцитов быстро и резко падает, иногда до нуля.

Показатели СОЭ в среднем составляют 6—8 мм/ч, однако у некоторых больных наблюдается ускоренная СОЭ (от 20—30 до 50—60 мм/ч). Изменения в свертывающей и антисвертывающей системах крови при КГЛ носят вторичный характер.

В зависимости от компенсаторных возможностей организма наступает активация или свертывающей (повышение уровня фибриногена, понижение фибринолитической активности, повышение протромбинового индекса), или антисвертывающей системы (повышение фибринолитической активности, понижение уровня фибриногена).

Наиболее характерные проявления геморрагического синдрома при КГЛ [87, 133]:

1. Геморрагическая сыпь на коже и слизистых в виде петехий с наиболее частой локализацией на верхних и нижних конечностях, в аксиллярных областях, в местах давления одеждой и реже — на боковых поверхностях туловища.

2. Гематомы в местах инъекций или спонтанные в других местах.

3. Кровоточивость десен или слизистых полости рта, носовые кровотечения.

4. Маточные, желудочно-кишечные, почечные, легочные кровотечения.

Интенсивность кровотечений может быть различной: от кратковременных и незначимых для изменений гемодинамики до обильных, профузных, с развитием ДВС-синдрома. Наиболее типичным у умерших от КГЛ людей являются обширные кровоизлияния в просвет желудка и кишечника, геморрагическая сыпь на коже и кровоизлияния в легких.

Таким образом, период разгара КГЛ характеризуется интоксикацией и геморрагическим синдромом, степень выраженности которых в значительной мере обусловливает тяжесть течения болезни.

Период реконвалесценции начинается с нормализации температуры и протекает медленно. Заболевание длится 21—30 дней и более. После окончания лихорадки прекращаются свежие геморрагические высыпания и другие проявления гемосиндрома, но в течение не менее 2—3 недель остаются слабость, головные боли, головокружение, лабильность пульса, боли в области сердца, сохраняются инъекция сосудов склер и гиперемия слизистой оболочки ротоглотки. Артериальное давление длительное время (даже после выписки больных из

стационара) понижено. В крови нормализуется число лейкоцитов и тромбоцитов, может наблюдаться значительный рост ретикулоцитов. Восстановительный период протекает от 3—6 до 12 месяцев. Больные длительное время остаются нетрудоспособными или ограниченно трудоспособными.

КГЛ у детей протекает так же, как у взрослых, с лихорадкой, геморрагическими проявлениями, поражением различных органов и систем и характерными для этого заболевания изменениями крови и мочи.

В клинической картине КГЛ без геморрагического синдрома преобладают проявления общего инфекционного синдрома. Все симптомы заболевания соответствуют симптомам предгеморрагического периода. Температурная кривая в большинстве случаев одноволновая, реже — двухволновая. Несмотря на отсутствие ГС при лабораторном исследовании свертывающей системы может наблюдаться гипокоагуляция, свидетельствующая о готовности организма к кровотечениям.

КГЛ без геморрагического синдрома чаще протекает в легкой и реже — в среднетяжелой форме. В клинической картине у всех больных на первый план выступают явления общей интоксикации. Все проявления заболевания соответствуют симптомам предгеморрагического периода обычной формы. Температурная кривая в большинстве случаев одноволновая, реже — двухволновая. В периферической крови, моче регистрируются такие же изменения, как при геморрагических формах, только менее выраженные. Клинические формы без геморрагических проявлений представляют значительные трудности для диагностики. Большую диагностическую ценность в этих случаях имеют изменения периферической крови (лейкопения, тромбоцитопения).

Среднетяжелые формы КГЛ характеризуются небольшой кожной петехиальной сыпью и необильными кровотечениями. При легкой форме менее выражены интоксикационный и геморрагический синдромы, лихорадка недлительная и чаще субфебрильная, но лейкопения остается одним из постоянных симптомов.

Основные осложнения КГЛ. Ведущее место среди осложнений по частоте проявления занимают инфекционно-токсический шок и очаговая пневмония, которая, как правило, развивается в период разгара болезни, и первыми ее признаками следует считать новое повышение температуры, смену брадикардии на тахикардию, лейкопении на лейкоцитоз, а также появление кровохарканья, кашля, боли в грудной клетке при дыхании. Тяжелые формы КГЛ могут осложняться отеком легких, острой сердечно-сосудистой, почечной и печеночной недостаточностью, геморрагическим шоком, постгеморрагической анемией.

Изредка наблюдаются другие осложнения, обусловленные присоединением вторичной инфекции: перитонит, сепсис, паротит, острый отит, гнойные инфильтраты, абсцессы мягких тканей в месте инъекций, миокардит, флебит нижних конечностей [82].

Рецидивы заболевания не отмечаются.

Летальность при КГЛ в различных регионах колеблется от 5 до 60—80%. Как правило, больные умирают при несвоевременной диагностике заболевания, при поздней госпитализации и лечении, а иногда при неправильной (даже противопоказанной) транспортировке больных с выраженными кровотечениями.

Непосредственной причиной смерти чаще является острая сердечно-сосудистая недостаточность, которая развивается на фоне профузных кровотечений, резкой анемии, инфекционного шока. Летальность при КГЛ увеличивается при гемоконтактном заражении от больных. При дву- и трехкратных последовательных заражениях от больных летальность достигает наивысших показателей (до 100%), что может быть связано с повышением вирулентности возбудителя в результате пассажей через организм [167].

В Российской Федерации за время активизации природного очага КГЛ (с 1999 по 2017 г.) показатели летальности в разные годы колебались от 24% в 1999 г. до 5,1% в 2017 г. Самая высокая летальность отмечена в 1999 г. (30%) в Ставропольском крае [102].

6.3. Диагностика КГЛ

Своевременная диагностика КГЛ, прогнозирование геморрагического синдрома и адекватная терапия во многом определяют благоприятный исход заболевания. Лабораторная оценка клинических проявлений КГЛ проводится гематологическими, биохимическими, гемостазиологическими лабораторными тестами. Подтверждение диагноза осуществляется иммунологическими, молекулярно-генетическими и вирусологическими методами [87].

Определение случая и критерии диагноза. Основные критерии диагноза «КГЛ» (*табл. 5*):

1. Эпидемиологические:

— сезонность (апрель — август);

— место пребывания или проживания больного в эпидемиологически неблагополучном регионе;

— укус клеща или возможный контакт с клещами;

— профессиональная принадлежность (чабаны, доярки, сельскохозяйственные работники, заготовщики мяса, владельцы частного поголовья скота и др.).

2. Клинические:

— острое начало заболевания с выраженной лихорадки (>38,5 °С);

— общеинфекционные проявления в виде интенсивных головных болей, тошноты, рвоты, анорексии, миалгий;

— в первые дни от начала заболевания — одутловатость и гиперемия лица и шейно-воротниковой зоны, инъекция сосудов склер, умеренная гиперемия зева, гепатомегалия с 3—5-го дня от начала заболевания;

— зона укуса клеща (первичный аффект) — без патологических особенностей;

— апирексия (промежуток между двумя приступами перемежающейся лихорадки) на 4—6-й день болезни с последующим развитием геморрагического синдрома.

3. Лабораторные:

— лейкопения, тромбоцитопения, нормальная или замедленная СОЭ;

— РНК вируса ККГЛ, специфические IgM, IgG.

Вирусологический метод, как правило, имеет ретроспективное значение в диагностике КГЛ.

Таблица 5

Определение случая и варианты формулировки диагноза «КГЛ»

Диагноз	Критерии
Вероятный	— острое начало заболевания, лихорадка >38 °С; — весенне-летний период; — укус клеща или возможный контакт при пребывании больного в зоне природного биотопа; — контакт с больным КГЛ при уходе, оказании ему медицинской помощи; — профессиональная деятельность больного (чабан, скотник, полевые работы и т. д.)
Подозрение на КГЛ	— весенне-летний период; — острое начало заболевания, лихорадка >38 °С; — наличие как минимум двух из следующих геморрагических проявлений: петехии, геморрагии, геморрагическая пурпура, рвота кровью, носовое кровотечение, кровохарканье; — отсутствие предрасполагающих факторов к развитию геморрагического синдрома; — отсутствие других причин развития геморрагического синдрома; — в гемограмме — лейкопения, тромбоцитопения
Окончательный диагноз	— характерные клинико-эпидемиологические данные; — IgM в титре 1:800 и более, IgG в любом титре, обнаружение РНК вируса ККГЛ

Своевременная диагностика заболевания, особенно в спорадических случаях в условиях эпидемического благополучия, может вызвать значительные затруднения. Лихорадка и общеинфекционный синдром характерны для многих инфекционных заболеваний различной этиологии. Геморрагический синдром также возникает при ряде заболеваний: инфекционных, иммунных, онкологических, системных заболеваниях соеди-

нительной ткани, а также сопутствует травмам, осложняет лекарственную и трансфузионную терапию и занимает ведущее место в клинике большинства видов шоков и терминальных состояний. Геморрагический синдром может быть обусловлен разными патогенетическими механизмами, а именно: изменениями количества и функциональных свойств тромбоцитов, расстройствами свертывания крови в результате наследственного или приобретенного дефицита прокоагулянтов или повышенного содержания антикоагулянтов и нарушениями сосудистой системы. В клинической картине чаще наблюдается сочетание различных патогенетических факторов развития геморрагического синдрома. Лечебная тактика определяется выявлением ведущего патогенетического механизма.

Таким образом, построение алгоритма дифференциальной диагностики при подозрении на КГЛ определяется ведущими клиническими синдромами, такими как лихорадка и геморрагический синдром [87].

6.4. Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика КГЛ проводится:

1. С другими вирусными геморрагическими лихорадками (ВГЛ).

ВГЛ характеризуются острым лихорадочным состоянием и развитием геморрагического синдрома (ГС) разной степени выраженности. Большинство ВГЛ характеризуются общими стадиями развития инфекционного процесса, обусловленными тропностью возбудителя к эндотелию сосудов и схожими звеньями патогенеза. В то же время при каждой нозологической форме может быть выделен определенный органоспецифический симптомокомплекс с ведущим поражением того или иного органа — почек, печени, желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы (ЦНС). Особые трудности в диагностике ВГЛ отмечаются в начальном периоде болезни, характеризующемся лихорадкой, головной болью, миалгией, артралгией, начальными признаками капилляротоксикоза в виде гиперемии лица, шеи, инъекции сосудов склер. Для

территории России эндемичными являются геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) и омская геморрагическая лихорадка (ОГЛ).

ГЛПС. Возбудитель ГЛПС — РНК-содержащий вирус, относящийся к семейству *Bunyaviridae*, род *Hantavirus*, включающий ряд сероваров, из которых четыре (*Hantaan, Puumala, Seoul* и *Belgrade*) вызывают данное заболевание. Один из сероваров является этиологическим фактором хантавирусного легочного синдрома. Вирус Хантаан циркулирует на Дальнем Востоке, в Корее, Китае, Японии. Вирус Пуумала распространен на европейской части территории России, в Швеции, Финляндии, Франции и других странах Европы. ГЛПС характеризуется тяжелым течением с ярко выраженной патологией сосудов и почек, картиной ОПН, высокой смертностью, значительной распространенностью в виде спорадических случаев и вспышек в различных регионах России. Резервуар возбудителя — мышевидные грызуны. Передача инфекции человеку осуществляется аспирационным, контактным и алиментарным путями.

ГЛПС чаще всего наблюдается в сельской местности в летне-осенний период (июнь — ноябрь). Инкубационный период — от 7 до 46 дней, чаще от 2 до 3 недель. Выделяют следующие периоды болезни: начальный (лихорадочный), олигурический, полиурический и реконвалесценции. Болезнь начинается остро с повышения температуры тела до 38—40 °С. В дальнейшем лихорадка принимает ремиттирующий характер. Лицо, шея, верхняя часть грудной клетки, склеры, конъюнктивы, слизистая оболочка ротоглотки гиперемированы с первых дней. Нередко появляются рвота, жажда, одутловатость лица, боли в области живота и поясницы. Поражение почек (олигурический период) развивается с конца первой недели и продолжается до конца второй недели болезни. В этот период снижается температура тела, состояние больных резко ухудшается, нарастают тяжелые проявления почечного синдрома. Больных беспокоят различной интенсивности боли в пояснице, моча приобретает красноватый оттенок, иногда — цвет мясных помоев, развивается олигурия, нередко — анурия. Прогрессирующая почечная недостаточность сопровождается азотемией,

что клинически проявляется тошнотой, рвотой, головной болью. Одновременно с ОПН нарастает ГС. Одним из его проявлений является мелкоточечная геморрагическая сыпь на коже груди, в области передней и средней подмышечных линий, больших грудных мышц, на внутренней поверхности плеч. Нередко она имеет линейное расположение в виде полос — «ссадин от удара плетью». Другим проявлением ГС могут быть кровоизлияния на конъюнктивах и склерах глаз. Локализуются они обычно в наружном углу глаза, у тяжелых больных могут занимать все глазное яблоко — симптом «красной вишни». Могут быть кровоизлияния на местах бывших инъекций.

С конца второй — начала третьей недели болезни постепенно уменьшается почечная недостаточность, исчезают боли в пояснице, прекращается рвота. Наступает полиурический период, при котором суточный диурез увеличивается до 3—4 л и более, что может привести к тяжелым дисэлектролитным расстройствам. Период ранней реконвалесценции начинается с начала четвертой недели болезни.

К основным осложнениям ГЛПС относятся инфекционно-токсический шок (ИТШ), ОПН, разрыв почки. Основанием для постановки диагноза «ГЛПС» служат характерное сочетание острого лихорадочного заболевания, протекающего с поражением почек и ГС, а также эпидемиологические данные. При лабораторном обследовании в начальном периоде выявляют лейкопению, а затем лейкоцитоз, увеличение количества плазматических клеток, повышение СОЭ. При исследовании мочи отмечаются снижение относительной плотности, высокое содержание белка, наличие свежих и выщелоченных эритроцитов, гиалиновых, зернистых и фибринных цилиндров, клеток круглого вакуолизированного почечного эпителия.

ОГЛ — острое инфекционное заболевание вирусной природы, характеризующееся лихорадкой, геморрагическим диатезом, скоропреходящим поражением почек, ЦНС и легких, а также относительно благоприятным течением. Возбудитель, РНК-содержащий вирус, относится к семейству *Togaviridae*. Резервуаром вируса в природе являются ондатры, водяные крысы и другие грызуны, а также некоторые виды клещей.

Заражение человека происходит при обработке тушек ондатр, через укусы клещей, иногда — в лабораторных условиях (при аспирации аэрозоля, содержащего вирус). Чаще болеют жители сельскохозяйственных районов. ОГЛ регистрируют в виде редких случаев заболевания в Омской, Новосибирской, Курганской областях, а также на севере Казахстана. Заболеваемость имеет весенне-летнюю сезонность. Инкубационный период — от 2 до 10 дней. По клиническим проявлениям ОГЛ напоминает КГЛ, но имеет отличительные признаки — редко возникающий и менее выраженный ГС, более частое поражение нервной (менингоэнцефалит) и бронхолегочной (атипичная пневмония) систем. Болезнь протекает относительно благоприятно, летальность не превышает 3%. Поражение почек не сопровождается существенным нарушением их функции. С первого дня болезни в крови наблюдаются лейкопения, умеренный нейтрофилез со сдвигом влево, тромбоцитопения, нормальная или замедленная СОЭ. Диагноз ставится на основании лихорадки, геморрагического диатеза в сочетании с катаральными явлениями дыхательных путей, гиперемией лица, инъекцией склер, стойкой гипотонией, брадикардией. Следует учитывать пребывание в эпидемиологически неблагополучном очаге.

2. С острыми инфекционными заболеваниями другой этиологии, протекающими со схожей клинической симптоматикой: гриппом, лептоспирозом, менингококцемией, брюшным тифом, малярией и др.

Лептоспироз — природно-очаговое, острое инфекционное заболевание, чаще всего регистрируется в летне-осенний период. Большинство заболевших отмечает накануне заболевания купание в водоемах, ловлю рыбы, употребление воды из неизвестных источников. Заболевание протекает с преимущественным поражением почек, печени, сосудистой системы и характеризуется острым началом, выраженным лихорадочным синдромом, миалгиями, преимущественно в икроножных мышцах, склеритом, гепатолиенальным и геморрагическим синдромами. Для лептоспироза характерны развитие выраженной почечно-печеночной недостаточности, поражение ЦНС, развитие инфекционно-токсического шока, ОПН, ОППН

и ДВС-синдрома. В периферической крови отмечаются высокий лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, резко ускоренная СОЭ, анемия, тромбоцитопения. Лабораторная диагностика основывается на бактериологических анализах крови, мочи, выявлении специфических антител при постановке реакции агглютинации латекса (РАЛ), реакции связывания комплемента (РСК) с лептоспирами.

Грипп в тяжелых случаях может протекать с ГС в виде петехиальной сыпи, геморрагического трахеита, пневмонии, паренхиматозных кровоизлияний. Заболевание характеризуется высоким подъемом температуры, болью преимущественно в лобной области головы и глазных яблоках, ломотой в теле. Респираторный синдром проявляется в виде ринита, трахеита. Для гриппа характерны эпидемические вспышки и эпидемии в зимневесенний период. В крови — лейкопения, лимфоцитоз, нормальная или замедленная СОЭ. Как правило, диагноз не вызывает затруднений, окончательная верификация диагноза устанавливается с помощью вирусологического метода, РСК, МФА.

Сыпной тиф характеризуется появлением на 5—7-й день болезни розеолёзно-петехиальной сыпи на боковых поверхностях туловища, спине, груди, сгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. Инфекция относится к антропонозам и переносится вшами. Клинически заболевание характеризуется острым началом, циклическим течением с лихорадкой, тифозным состоянием, экзантемным синдромом в виде петехий, а также острым поражением нервной и сердечно-сосудистой систем. В начальном периоде заболевания (предэкзантемный лихорадочный период) характерен внешний вид больного — гиперемия лица, верхней части туловища, выраженный склерит. С третьего дня болезни отмечаются увеличение печени и селезенки, положительный симптом Говорова — Годелье, общий тремор. Характерно поведение больного: эйфория, возбуждение, говорливость, бессонница. Большое значение имеет правильно собранный анамнез (завшивленность, контакт с инфекционным больным, миграционные процессы населения, сопровождающиеся плохими санитарными условиями и т. д.). Серологическая диагностика возможна

на 8—10-й день болезни с помощью РСК, реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) в динамике нарастания титра антител.

Бактериальный эндокардит характеризуется развитием ГС и тромбоцитопении. Красно-коричневые высыпания, не бледнеющие при надавливании, обычно локализуются на нижних конечностях, стопах, на переходной складке конъюнктивы (пятна Либмана), также могут выявляться кровоизлияния на сетчатке глаза (пятна Ротта). Реже петехии могут быть локализованы на слизистой оболочке полости рта, барабанной перепонке. Сочетание лихорадки с патологией сердца достаточно определенно подтверждает диагноз «бактериальный эндокардит».

Менингококковая инфекция. Экзантема представлена в виде пятен с неровными краями («звездчатая сыпь»), иногда имеющих пустулезный характер, локализующихся чаще всего на нижних конечностях, ягодицах, часто очень болезненных. Отдельные элементы сыпи могут сливаться, образуя некротические гангренозные формирования. Молниеносное развитие заболевания, развитие менингита, подъем заболеваемости в зимне-весенний период указывают на менингококковую природу заболевания. Бактериологический и бактериоскопический методы просты и доступны на ранних этапах заболевания.

Диссеминированная гонококковая инфекция. Экзантемы начинаются как эритематозные макулы или папулы, далее проходят стадию везикуло-пустулезных образований на розовом основании, со временем превращающихся в геморрагическую сыпь. В мазках содержимого таких образований обнаруживаются грамотрицательные образования.

Стафилококковая и стрептококковая бактериемия. Часто на фоне первичного очага инфекции появляются разбросанные по всему телу метастатические пустулы, а в некоторых случаях и петехии. Для дифференциального диагноза решающее значение имеют результаты посевов крови и содержимого кожных образований.

Болезнь Содоку (болезнь укуса крысы). На фоне лихорадки характерны макулопапулезные высыпания на животе, похожие на розеолёзную сыпь при брюшном тифе, в последующем сыпь распространяется на конечности с поражением ладоней и по-

дошв и развитием петехий. Практически всегда при данной болезни отмечаются поражения суставов.

Тромбоцитопения может развиваться при многих инфекционных заболеваниях вирусной или бактериальной этиологии (грипп, инфекционный мононуклеоз, малярия, сыпной тиф, дифтерия и др.). Тромбоциты разрушаются антителами, направленными против возбудителя, фиксированными на тромбоцитах, или же вследствие изменения антигенной структуры тромбоцитов под воздействием возбудителя. Иногда тромбоцитопения возникает через некоторое время после перенесенного заболевания.

3. С неинфекционными заболеваниями, протекающими с лихорадкой и тромбоцитопенией: хирургическими заболеваниями, протекающими с синдромом «острого живота», тромбоцитопенической пурпурой (болезнь Верльгофа), геморрагическим васкулитом (болезнь Шёнлейна — Геноха), лейкозами.

Идиопатическая тромбоцитопения (болезнь Верльгофа) начинается в детском возрасте, в период полового созревания, носит хронический, рецидивирующий характер. Страдают преимущественно женщины. Лимфатические узлы, печень, селезенка не увеличены. Возможны острые формы с внезапным началом, с бурным развитием тромбоцитопении. Сыпь геморрагического характера от петехий до крупных экхимозов может располагаться на туловище, сгибательных поверхностях конечностей. Возможны и другие проявления ГС в виде носовых, желудочно-кишечных кровотечений. При исследовании костного мозга отмечается гиперплазия или нормальное содержание мегакариоцитов, особенно увеличено содержание молодых форм (мегакариобластов и промегакариоцитов), отсутствует отшнуровка тромбоцитов.

При таких *аутоагрессивных заболеваниях*, как системная красная волчанка, ревматоидный полиартрит, ревматизм, аутоиммунный тиреоидит, гломерулонефрит и др., также может наблюдаться тромбоцитопения. При системной красной волчанке тромбоцитопения может быть единственным ранним проявлением, иногда за несколько лет до начала заболевания.

На фоне *приобретенной гемолитической анемии (синдром*

Эванса — Фишера) иногда тромбоцитопения предшествует гемолизу. Заболевание протекает в хронической и острой формах. Острая форма в большинстве случаев обусловлена приемом некоторых лекарственных препаратов, вирусными и бактериальными инфекциями. На первый план выступает тромбоцитопения, затем присоединяются симптомы, характерные для гемолитической анемии. В анализе крови отмечаются нормохромная анемия, ретикулоцитоз, выраженная тромбоцитопения, лейкопения.

Тромбоцитопения возникает на ранних стадиях или в стадии развернутых клинических проявлений лимфопролиферативных процессов (лимфомы, хронический лимфолейкоз). Диагноз устанавливается на основании характерной клинической картины, анализа крови, стернальной пункции.

При приеме лекарственных препаратов, таких как хинин, хинидин, сульфаниламидные препараты, салицилаты, барбитураты, рифампицин, ПАСК, дигитоксин и др., в результате развития реакции «антиген — антитело» развивается разрушение тромбоцитов. Роль антигена выполняет лекарственный препарат (гаптен) в соединении с белком. Клинические проявления наблюдаются через 2—3 суток после приема лекарств. Трудности при проведении дифференциальной диагностики в данном случае обусловлены наличием у больного лихорадки, вызванной бактериальной или протозойной инфекцией, по поводу которой пациент получал лекарственную терапию. В костномозговом пунктате отмечается нормальное или повышенное количество мегакариоцитов.

Токсические тромбоцитопении возникают при отравлении некоторыми ядами, эндогенной интоксикации (уремия, печеночная недостаточность), глистной инвазии.

Развитие тромбоцитопении и ГС наблюдается при геморрагических васкулитах.

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Мошковица) характеризуется острым началом: повышением температуры, возможным развитием продромы в виде слабости, тошноты, головной боли. ГС протекает в виде петехий, синяков, кровоточивости слизистых оболочек. Характерно

поражение нервной системы: беспокойство, затемнение сознания, сонливость, реже — судороги, парезы, кома. В крови — нормохромная анемия, ретикулоцитоз, шизоцитоз, тромбоцитопения, нейтрофильный лейкоцитоз. Отмечается увеличение времени свертывания крови. При биопсии пораженного участка сосудов характерно наличие тромбоцитарно-гиалиновых тромбов в мелких артериях и артериолах без признаков воспаления.

Геморрагический васкулит (болезнь Шёнлейна — Геноха) может начинаться с повышения температуры. Развитию заболевания часто предшествует вирусная, стрептококковая инфекция, возможна связь с медикаментозной и пищевой аллергией. Кроме классической формы геморрагического васкулита, выделяют вторичные формы при коллагенозах, заболеваниях печени и т. д. Характерна папулезная геморрагическая сыпь мономорфного характера, возвышающаяся над поверхностью кожи, с четкими краями красно-багрового цвета, не исчезающая при надавливании, оставляющая после себя пигментацию. Сыпь симметрично располагается чаще на нижних конечностях, в основном около суставов, реже — на ягодицах, туловище, лице. Различают кожную, кожно-суставную, абдоминальную, абдоминально-кожную, почечную, кожно-почечную и смешанную формы болезни.

Во всех случаях дифференциальной диагностики прежде всего надо исключить острые хирургические и гинекологические заболевания. Тошнота, рвота, боли в животе, желудочно-кишечные кровотечения могут имитировать картину «острого живота». Маточные кровотечения у некоторых женщин, больных КГЛ, можно ошибочно расценивать как следствие различных гинекологических заболеваний. Ошибочная диагностика этих заболеваний приводит к немедленному оперативному вмешательству без соблюдения мер предосторожности. При гинекологических заболеваниях симптомы общей интоксикации обычно проявляются через несколько часов после начала маточного кровотечения в результате присоединения вторичной инфекции, а при КГЛ они предшествуют менорагии и более ярко выражены. В данном случае значительную

помощь может оказать правильно собранный эпидемиологический анамнез. Кроме того, в периферической крови у таких больных отмечается только анемия. В отличие от КГЛ, синдром «острого живота» характеризуется внезапным появлением болей, причем очень сильных, почти постоянных. Боли чаще начинаются при нормальной температуре и являются ведущим симптомом, а через 12—24 часа присоединяются типичные клинические проявления перитонита. В начале болевого приступа кровь может быть без изменений, а затем развивается нейтрофильный лейкоцитоз. Желудочно-кишечные кровотечения при хирургических заболеваниях появляются внезапно, температура тела остается нормальной или даже пониженной.

При дифференциальной диагностике КГЛ с кровотечениями при острой хирургической и гинекологической патологии большое значение имеет правильно собранный эпидемиологический анамнез.

Таким образом, в диагностическом поиске геморрагического синдрома необходимо учитывать ряд основополагающих моментов:

1. Данные эпидемиологического анамнеза — пребывание в эпидемиологически неблагополучном регионе, эндемичность территории по ВГЛ, сезонность, профессиональная принадлежность заболевшего, контакты с грызунами, укусы клещами и т. д.

2. Клинические проявления — продолжительность инкубационного периода, острота процесса, определение ведущих клинических синдромов, специфичность органных поражений.

3. Проявления геморрагического синдрома — характер сыпи, ее локализация, лабораторные критерии нарушения гемостаза.

4. Лабораторное подтверждение клинической версии, этиологическая верификация диагноза.

Дифференциальная диагностика КГЛ с ВГЛ представлена в *табл. 6*; с ВГЛ, регистрируемыми на территории России, — в *табл. 7*, с некоторыми другими болезнями — в *табл. 8*.

Таблица 6

Дифференциальная диагностика ВГЛ [133]

Нозологическая форма	Начало заболевания	Клинические проявления	Выраженность ГС	Лечение
Желтая лихорадка	Внезапное начало, высокая лихорадка, головная боль, боли в пояснице, конечностях, озноб. Гиперемия лица, шеи, верхней части туловища, инъекция сосудов склер, конъюнктив, одутловатость лица, отечность век. Жажда, тошнота, многократная рвота	На 4—5-й день ГС, брадикардия, ИТШ, ОПН, острая почечно-печеночная недостаточность (ОППН). В крови лейкопения, нейтропения. В моче белок, цилиндры	Кровавая рвота, полостные кровотечения, петехии, обширные гематомы. ДВС-синдром	Поддерживающая терапия
Денге — лихорадка	Внезапное начало. Возможна продрома. Высокая лихорадка. Резкая адинамия, боли в спине, позвоночнике, коленных суставах. Чаще благоприятное течение	Гиперемия, пастозность лица, склерит, гиперемия зева. Сыпь полиморфная обильная на туловище, конечностях. Увеличение шейных лимфоузлов, гепатомегалия. В крови лейкопения, тромбоцитопения	ГС редко — только у 1—2% больных	Поддерживающая терапия
Денге — ГЛ	Внезапное начало, тошнота, рвота, боли в животе, кашель. Лихорадка от 2 до 7 дней. Артралгии, оссалгии, миалгии — редко		Выраженный ГС. Петехии чаще на лбу и дистальных отделах конечностей	Поддерживающая терапия

Продолжение таблицы 6

Нозологическая форма	Начало заболевания	Клинические проявления	Выраженность ГС	Лечение
Денге — шоковый синдром	3—4 степени тяжести Денге — ГЛ	Бледность, цианоз, падение АД, тахикардия. В крови лейкопения, тромбоцитопения	Петехии, макулопапулезная сыпь	Поддерживающая терапия
Болезнь леса Киассанур	Внезапное начало. Потрясающий озноб, сильная головная боль, слабость, мышечные боли	Ретроорбитальные боли, кашель, боли в животе. Гиперстезия кожи. Фотофобия. С 3—4 го дня папуловезикулезные элементы на слизистой мягкого неба. Увеличение шейных и подмышечных лимфоузлов. Возможна генерализованная лимфоаденопатия. Гепатоспленомегалия. Лейкопения, тромбоцитопения	Кровотечения из носа, десен, кровохарканье, желудочно-кишечные кровотечения. Геморрагическая пурпура	Поддерживающая терапия
Лихорадка Ласса	Постепенное начало. Высокая лихорадка до 2—3 недель	Гиперемия, одутловатость лица, гиперемия зева. Склерит. С 3-го дня болезни язвенно-некротические поражения зева. Боли в животе, жидкий стул. Увеличение шейных лимфатических узлов. Экзантема. Гепатомегалия. Лейкоцитоз, тромбоцитопения. В моче протеинурия, цилиндрурия	Выраженный ГС	Рибавирин

Окончание таблицы 6

Нозологическая форма	Начало заболевания	Клинические проявления	Выраженность ГС	Лечение
Лихорадка Эбола	Острое начало. Высокая лихорадка, головная боль, миалгии, боли в животе, диарея и рвота	Обильная макулопапулезная или геморрагическая сыпь. На 5-й день от начала болезни гепатоспленомегалия, признаки поражения почек, ЦНС	Выраженный ГС, ДВС-синдром	Поддерживающая терапия
Лихорадка Марбург	Острое начало. Озноб, высокая лихорадка, быстро нарастающая интоксикация	На 4—5-й день болезни экзантема кореподобного (макулопапулезная) или геморрагического характера	Выраженный ГС, ДВС-синдром	Поддерживающая терапия
Хантавирусный легочный синдром (ХЛС)	Острое начало. Лихорадка. Быстро нарастающие признаки интоксикации, головная боль, миалгии, тошнота, рвота, боли в животе, пояснице, одышка, тахикардия	Признаки отека легких и гипоксии. При рентгенологическом обследовании выявляют двусторонние интерстициальные инфильтраты, иногда — плевральный выпот	Нет	Рибавирин

Таблица 7

Дифференциальная диагностика ВГЛ, регистрируемых на территории России

Клинические симптомы	КГЛ	ОГЛ	ГЛПС	Москитные лихорадки
Начало	Острое	Острое	Острое	Острое
Продромальный период	Отсутствует	Редко	Редко	Резко
Температура	39—40 °С, двухволновая, с врезом на 3—4-й день	39—40 °С, кратковременное понижение на 3—4-й день, характерна вторая температурная волна на 2—3-й неделе периода реконвалесценции	39—40 °С, длительность — от 4 до 7 дней, снижение быстрым лизисом	39 °С, в течение 2—3 дней, продолжительность от 2 до 7 дней
Кожа	Гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища	Гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища	Гиперемия кожи лица, шеи, верхней половины туловища	Гиперемия лица
Слизистые оболочки	Гиперемия слизистой ротоглотки, инъекция сосудов склер и конъюнктив	Инъекция сосудов склер и конъюнктив	Инъекция сосудов склер и конъюнктив	Симптом Пика
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия, гипотония	Брадикардия, гипотония	Нередко умеренная брадикардия, АД нормальное или повышенное	Брадикардия, гипотония

Окончание таблицы 7

Клинические симптомы	КГЛ	ОГЛ	ГЛПС	Москитные лихорадки
Сыпь на коже	Петехиальная, необильная на коже туловища, живота. Нередко — розеолёзная	Петехиальная, необильная у 20—25% больных	Мелкоточечная, петехиальная в области паховых складок, локтевых сгибов, боковых поверхностей туловища	Как правило, не бывает
Кровотечения	Наблюдаются, как правило	Редко, необильные, непродолжительные	Редко	Не наблюдаются
Почки	Выраженных дизурических нарушений нет	Нарушений диуреза нет	Нарушения диуреза типичны: олигурия, анурия, полиурия — в стадии реконвалесценции, гипоизостенурия	Нарушений диуреза нет
Печень, селезенка	Умеренная гепатоспленомегалия у трети больных	Увеличение селезенки нехарактерно, гепатомегалия	Умеренная гепатомегалия, увеличение селезенки нехарактерно	Увеличение печени редко
Изменения в периферической крови	Сгущение крови, лейкопения, палочкоядерный сдвиг влево, тромбоцитопения	Лейкопения, умеренный нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом	Сгущение крови, лейкоцитоз, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом	Лейкопения, лимфопения, нейтрофилез с палочкоядерным сдвигом

Таблица 8

Дифференциальная диагностика КГЛ с другими болезнями

Клинические симптомы	КГЛ	Менингококцемия	Грипп	Тромбоцитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа)	Геморрагический васкулит (болезнь Шёнлейна — Геноха)
Начало	Острое	Острое	Острое	Подострое	Острое
Температура	39—40 °С	39—40 °С в течение первых часов	38—40 °С с максимумом в первые сутки	Не характерна	Редко
Характер сыпи	Петехиальная, необильная, иногда розеолёзная	Звездчатая, геморрагическая, возвышается над кожей, возможны некрозы	Единичные петехии редко	Геморрагическая, от мелких петехий до крупных экхимозов	Эритематозная, округлой формы, геморрагическая
Локализация сыпи	Боковые поверхности туловища и живота	Конечности, ягодицы, в тяжелых случаях — лицо, туловище	Верхний плечевой пояс, туловище	Туловище, сгибательная поверхность конечностей	Разгибательная поверхность конечностей, около суставов, симметричная
Носовые кровотечения	Характерны	Редко	Характерны	Наблюдаются часто	Не наблюдаются
Другие геморрагические проявления	Характерны	Возможны, но наблюдаются редко	Возможны	Часто, нередко профузные	Геморрагический нефрит, кишечные кровотечения
Сердечно-сосудистая система	Брадикардия, гипотония	Тахикардия, гипотония, коллапс	Склонность к брадикардии, гипотония	Изменения не характерны	Возможна тахикардия
Периферическая кровь	Сгущение крови, лейкопения, нейтрофильный сдвиг, тромбоцитопения	Гиперлейкоцитоз, в тяжелых случаях тромбоцитопения	Умеренная лейкопения, лимфоцитоз	Гипохромная анемия, возможен лейкоцитоз, выраженная тромбоцитопения	Не изменена, тромбоцитопения не характерна

6.5. Лечение больных Крымской геморрагической лихорадкой

Лечение больных КГЛ осуществляется только в условиях стационара с учетом тяжести, формы болезни и периода заболевания, наличия осложнений и сопутствующей патологии. Выбор препаратов и объем терапии определяются данными лабораторного мониторинга за показателями крови.

В клинических рекомендациях «Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых» [87] предложена следующая схема лечения.

Основные направления лечения больных КГЛ:

1. Эрадикация вируса с использованием противовирусных средств.

2. Синдромальная патогенетически обусловленная терапия.

3. Коррекция нарушений гемостаза — заместительная терапия дефицита клеток крови и факторов свертывания (терапия ДВС-синдрома).

Необходимо строгое соблюдение постельного режима, круглосуточный медицинский мониторинг. Рекомендовано щадящее питание. В период кровотечений следует принимать жидкую прохладную пищу (суп-пюре, кисель, мясной отвар). Соки вводятся в рацион питания после купирования кровотечений. В период реконвалесценции показана высокобелковая диета. Инвазивные медицинские вмешательства проводятся строго по жизненным показаниям.

Противовирусная терапия. В настоящее время противовирусных препаратов, прошедших клинические испытания, для лечения больных вирусными геморрагическими лихорадками нет. В связи с этим длительное время лечение больных было ограничено применением синдромальной терапии, корригирующей основные клинические проявления. К препаратам прямого противовирусного действия относится рибавирин. Имеются данные об эффективности рибавирина *in vivo* и *in vitro* к вирусу ККГЛ [350, 361]. Доказана активность рибавирина *in vivo* и *in vitro* против вирусов семейств *Arenaviridae* и *Bunyaviridae*

(включая вирус ККГЛ) [255, 304, 354, 355]. Поэтому для лечения больных с подозрением на ВГЛ до идентификации возбудителя или в случаях, вызванных вирусами семейств *Arenaviridae* и *Bunyaviridae*, Центром по контролю и предупреждению заболеваний в США (CDC) определены рекомендации по выбору дозы рибавирина при лечении больных ВГЛ (*табл. 9*).

В Ставропольском крае в соответствии с рекомендациями CDC обоснована и внедрена в клиническую практику схема лечения рибавирином больных КГЛ [88].

Таблица 9

Рекомендации CDC по терапии рибавирином больных ВГЛ неизвестной этиологии или вызванных вирусами рода Arenaviridae и Bunyaviridae

Категория больных	Спорадические случаи	В случае вспышки
Взрослые	В/в рибавирин: ударная доза 30 мг/кг (максимально 2 г), затем 16 мг/кг (макс. однократная доза 1 г) каждые 6 часов в первые 4 дня. Последующие 6 дней — 8 мг/кг (макс. 500 мг) каждые 8 часов. Курс лечения — 10 дней	Оральная форма рибавирина: ударная доза 2000 мг однократно, затем 1200 мг в день в 2 приема (если вес больного более 75 кг) в течение 10 дней. При весе больного менее 75 кг применяется следующая схема: 1000 мг в день в 2 приема (400 мг утром и 600 мг вечером). Продолжительность терапии — 10 дней
Беременные женщины	Дозы такие же, как для взрослых	Дозы такие же, как для взрослых
Дети	Дозы такие же, как для взрослых, с учетом массы тела	Ударная доза однократно 30 мг/кг, затем 15 мг/кг 2 раза в день. Продолжительность терапии — 10 дней

Рибавирин противопоказан при беременности, детям и подросткам до 18 лет, так как обладает тератогенным и эмбриотоксическим действием. Однако с учетом высокого риска

летального исхода при ВГЛ преимущества использования рибавирина превышают риск побочных эффектов и оправдывают назначение рибавирина у данной категории больных. Исследования по изучению иммунного ответа при КГЛ и других ВГЛ в определенной степени указывают на подавление индукции интерферона 1-го типа, оказывающего, как известно, иммунологически опосредованное подавление репликации вирусов. Однако иммунные механизмы ответной воспалительной реакции требуют дополнительного изучения. Соответственно, терапия иммунологически опосредованного противовирусного действия в настоящее время находится только на стадии изучения.

Основные направления синдромальной (поддерживающей) терапии направлены на коррекцию нарушений гемостаза и основных синдромов и включают регуляцию объема циркулирующей крови, коррекцию параметров гемостаза (водно-солевой баланс и кислотно-щелочное равновесие, осмолярное и онкотическое давление), восполнение дефицита факторов свертывания и компонентов крови.

Лечебная программа должна быть составлена с учетом периода заболевания (предгеморрагический, геморрагический), тяжести течения, осложнений, возраста больного, сопутствующей патологии. Объем и направленность терапии определяются динамикой показателей крови и гемостаза в режиме суточного мониторинга. На всех этапах проведения терапии проводится клинический мониторинг изменений системных функциональных показателей: уровень сознания, контроль параметров центральной гемодинамики и внешнего дыхания, работы желудочно-кишечного тракта, почасовой диурез, температура тела и др.

Для проведения базовой инфузионно-трансфузионной программы необходимо обеспечить сосудистый доступ путем катетеризации центральной вены. Альтернативой является катетеризация периферической вены катетером наибольшего диаметра. Категорически запрещены «гепариновые замки».

Коррекция гемостазиологических нарушений у больных

КГЛ — одна из основных задач интенсивной терапии. Очень важно в период геморрагических проявлений проводить мониторинг гемостазиологических параметров не реже 2—4 раз в сутки в зависимости от клинической ситуации.

Необходимыми условиями успешного лечения ДВС-синдрома являются адекватная этиотропная и синдромальная терапия с коррекцией нарушений водно-электролитного обмена, газообмена, гемодинамических нарушений, анемии и гипопротеинемии, нутритивного статуса. Выбор препаратов для коррекции нарушений гемостаза зависит от стадии ДВС-синдрома.

Нутритивная поддержка больных относится к важной составляющей интенсивной терапии, направленной на поддержание гемостаза и восстановление функций жизненно важных органов. Осуществляется путем энтерального питания, при необходимости искусственными питательными смесями. В случае невозможности энтерального питания проводится парентеральное питание.

Антибактериальная терапия показана только при развитии бактериальных осложнений.

В период реконвалесценции назначают общеукрепляющие лекарственные средства, витамины, проводят коррекцию анемии.

Критериями выздоровления/улучшения являются: стойкая нормализация температуры, отсутствие интоксикации, нормализация реологических свойств крови.

Прогноз зависит от тяжести течения заболевания, а также от соблюдения принципов госпитализации, ухода за больными, проведения своевременного и комплексного медикаментозного лечения, профилактики развития осложнений. Поздняя госпитализация и диагностика, поздно начатое лечение, неправильная или противопоказанная транспортировка больных в период выраженных кровотечений могут привести к летальному исходу. При своевременной медицинской помощи прогноз благоприятен — инфекция заканчивается выздоровлением.

Восприимчивость и иммунитет. Естественная восприимчивость людей высокая, случаи заболевания КГЛ регистрируются во всех возрастных группах. Исследования, проведенные С. Е. Смирновой [142], показали, что к концу первого года регистрируется двукратное снижение титра специфических антител, а через 3—5 лет отмечалось статистически достоверное снижение титра антител к вирусу ККГЛ.

Сохранение антител более 5—10 лет (срок наблюдений) отмечено у жителей Астраханской области, Таджикистана и Болгарии. Через 20 лет антитела к вирусу ККГЛ обнаруживались у жителей Астраханской области и Таджикистана. В этих случаях не исключена возможность повторного инфицирования (иммунизации) в условиях постоянного проживания на эндемичной территории.

Таким образом, как в европейских, так и в азиатских очагах КГЛ после перенесенного заболевания в организме человека довольно продолжительное время сохраняются специфические антитела к этому возбудителю, которые защищают от повторных заболеваний.

ГЛАВА 7. ВНУТРИБОЛЬНИЧНОЕ ЗАРАЖЕНИЕ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

Ведущим механизмом передачи человеку возбудителя КГЛ является трансмиссивный. При работе в полевых условиях или же во время отдыха в природных биотопах чаще реализуется инокуляционный путь передачи инфекции (укусы зараженными клещами). В условиях хозяйственной деятельности в населенных пунктах (преимущественно в частных хозяйствах) отмечается контаминационный путь (раздавливание клещей незащищенными руками во время снятия их с сельскохозяйственных животных). Однако заражение человека в отдельных случаях может происходить при прямом контакте с больным, минуя переносчика. Больные КГЛ наиболее опасны для окружающих в течение первых дней болезни, особенно с момента появления кровотечений. При контакте с кровью больного происходит заражение членов семьи, медицинских работников, больных, находящихся в палате, эпидемиологов, участвующих в обследовании, водителей санитарного транспорта и т. д. Медицинские работники обычно заражаются в процессе оказания первой помощи больным (переливание крови, инъекции, тампонада при кровотечениях, во время уборки вещей, запачканных кровью, и т. д.), а также при проведении медицинских манипуляций в хирургических, гинекологических и инфекционных учреждениях [80, 102, 210, 223]. На определенных стадиях заболевания (при развитии легочного синдрома) возможна аэрозольная передача возбудителя КГЛ [33].

Работа в лаборатории с вирусинфицированным материалом также связана с серьезным риском заражения. Отмечены случаи внутрилабораторного заражения персонала во время аварий при центрифугировании вируссодержащего материала [4, 17, 59, 101, 111], при этом не исключен воздушно-капельный механизм заражения [4].

Определение внутрибольничной инфекции, предложенное Европейским бюро ВОЗ в 1979 г. [21], позволяет все случаи КГЛ у медицинских работников расценивать как внутрибольничные заражения.

Анализ литературных данных свидетельствует о тяжести течения и высокой летальности у больных КГЛ, заразившихся при контакте с больными [185, 276, 346, 354, 355], что связано с усилением патогенного действия вируса после пассажа через живой организм [164].

Случаи внутрибольничного инфицирования КГЛ зарегистрированы как в нашей стране, так и за рубежом, в том числе в ЮАР, Мавритании, Судане, Албании, Косово, Болгарии, Турции, Иране, Пакистане, ОАЭ, Индии, Таджикистане, Казахстане и Германии. Отмечены как отдельные внутрибольничные случаи заражения возбудителем КГЛ медицинских работников, так и внутрибольничные вспышки (внутрибольничные очаги) [363].

7.1. Случаи внутрибольничного инфицирования вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки за рубежом

Болгария. В период с 1953 по 1974 г. в Болгарии выявлено 1105 случаев заболевания КГЛ, из них 20 случаев внутрибольничного инфицирования. Уровень летальности при нозокомиальном заражении КГЛ составил 52%, в связи с чем была разработана программа вакцинации против КГЛ медицинских работников и военнослужащих с применением инактивированной вакцины, которую готовят из мозга новорожденных белых мышей и новорожденных белых крыс, зараженных вирусом ККГЛ.

ОАЭ. В 1979 г. зарегистрирована госпитальная вспышка КГЛ — в результате контакта с больным КГЛ с тяжелым течением заразились пять медицинских сотрудников госпиталя, двое из которых умерли. Впоследствии были усилены требования режима биологической безопасности при проведении манипуляций больным геморрагическими лихорадками, в том числе КГЛ.

ЮАР. В сентябре 1984 г. в госпитале региона Тайгерберг было выявлено 8 больных КГЛ, 7 из них — медицинский персонал госпиталя. Инфицирование сотрудников госпиталя произошло при уходе за лихорадящим больным, у которого позднее был лабораторно подтвержден диагноз «КГЛ». Два случая закончились летально (первый больной и сотрудник госпиталя),

у четырех больных отмечено тяжелое течение болезни [276].

Иран. В 1999 г. отмечен случай заражения двух врачей, осуществлявших уход за больными КГЛ. Инфицирование врачей произошло, предположительно, при контакте с кровью больного КГЛ с тяжелой формой течения болезни во время проведения интубации и других манипуляций. Позднее заразилась жена сотрудника [305].

Описан случай нозокомиального заражения КГЛ студента-медика и двух медицинских сестер, контактировавших с больным КГЛ. Данный случай интересен в связи с коротким инкубационным периодом заболевания. Студент-медик, контактировавший с больным КГЛ при посещении госпиталя, заболел через 20 часов после контакта с больным КГЛ, заболевание протекало в тяжелой форме и закончилось летальным исходом. Первая медсестра отмечала попадание крови больного на конъюнктиву, вторая медсестра — укол иглой шприца при проведении манипуляций больному [316].

Албания. В мае 2001 г. выявлен нозокомиальный случай заражения КГЛ медицинской сестры, контактировавшей с инфицированной кровью больной КГЛ [323].

Косово. В июне 2001 г. зафиксирован случай заболевания КГЛ врача, проводившего интубацию больной с тяжелым течением КГЛ (отмечалось желудочное кровотечение, летальный исход). Для лечения врача успешно использовали рибавирин, заболевание окончилось выздоровлением [323].

Мавритания. В феврале — марте 2003 г. зафиксирована нозокомиальная вспышка КГЛ в госпитале г. Нуакшот, когда 22 человека заразились при контакте с больным КГЛ, в том числе члены семьи больного, медицинский персонал (два дежурных сотрудника госпиталя, доставивших больного в медицинское учреждение, лечащий врач, медсестра, студент медицинского училища, осуществлявшие уход за больным, а также 10 пациентов, находившихся на лечении в госпитале). Во всех случаях инфицирование произошло при контакте с кровью больного. У пяти медицинских работников и одного пациента

госпиталя заболевание закончилось летальным исходом [315].

Германия. В 2009 г. зафиксирован случай внутрибольничного заражения КГЛ двух медицинских сотрудников госпиталя в Германии, участвовавших в лечении солдата армии США, служившего в Афганистане и доставленного самолетом в Германию на 6-й день болезни с неустановленным диагнозом. На 7-й день от начала заболевания после исследования образцов крови методом ПЦР на наличие РНК вируса ККГЛ был поставлен диагноз «КГЛ». Больному проводили бронхоскопию для контроля тяжелого легочного кровотечения и гемодиализ в связи с нарушениями функций печени и почек. Больной умер на 11-й день болезни. Из 16 сотрудников госпиталя, контактировавших с пациентом и получавших профилактически рибавирин, КГЛ заразились двое. Заболевание протекало в легкой форме без ГС. Фактором, способствующим инфицированию медицинских сотрудников КГЛ, явилось проведение бронхоскопии, что привело к образованию инфицированного аэрозоля [237].

Судан. В феврале 2010 г. отмечен случай заражения КГЛ врача, контактировавшего с больным тяжелой формой КГЛ с ГС (желудочное, кишечное кровотечение). Оба случая закончились выздоровлением больных [245].

Турция. В 2004—2011 гг. зарегистрировано 9 случаев внутрибольничного заражения медицинских работников, в том числе 1 летальный случай, 2 — с бессимптомным течением болезни. В 4 случаях причиной заражения был укол иглой шприца, контаминированной кровью больного, также заражение происходило при проведении интубации, остановки носового кровотечения (тампонада), при контакте с инфицированными вирусом ККГЛ мебелью, постельным бельем, одеждой в палате больного КГЛ [222].

Пакистан. В сентябре 2011 г. зарегистрирован случай нозокомиального заражения хирурга, инфицирование произошло вследствие контакта с биологическими жидкостями больной КГЛ при проведении медицинских манипуляций. У медицинского работника на момент заражения КГЛ был диагностирован

хронический гепатит B и D, была проведена трансплантация печени и назначена иммуносупрессивная терапия, что негативно повлияло на формирование иммунного ответа против КГЛ. Заболевание закончилось летальным исходом [267].

Индия. В январе 2015 г. в провинции Раджастан зарегистрирована внутрибольничная вспышка КГЛ в частном госпитале. При уходе за лихорадящей больной с тяжелым течением болезни (заболевание окончилось летальным исходом) заразились четыре медицинские сестры отделения интенсивной терапии, одна из них умерла. Исследование образцов крови, взятых от медицинского персонала, позволило поставить диагноз «КГЛ», после чего всем медицинским сотрудникам госпиталя, контактировавшим с лихорадящей больной, был назначен профилактический курс рибавирина [370].

Таджикистан. В 1967 г. была зарегистрирована внутрибольничная вспышка КГЛ в Регарском районе Таджикской ССР [142]. Источником заражения был больной полевод, госпитализированный в участковую больницу 7 июня 1967 г. на 3-й день болезни с жалобами на головную боль, высокую температуру, общую слабость, рвоту. На следующий день у больного появились носовое кровотечение и геморрагическая сыпь на коже туловища. Носовое кровотечение усиливалось, его не удавалось остановить в течение 2 часов. 10 июня больной был переведен в Регарскую районную больницу, где ему дважды проводили заднюю тампонаду носа, но остановить кровотечение не удалось, больной умер. В течение 13-часового пребывания пациента в стационаре за ним вели уход 7 медицинских работников, 5 из которых заболели КГЛ: операционная сестра, отоларинголог и терапевт, проводившие заднюю тампонаду носа и искусственное дыхание рот в рот, и 2 медицинские сестры, осуществлявшие смену тампонов и инъекции. Из числа заболевших медицинских работников умер один (терапевт), четверо выздоровели. Этиология внутрибольничной вспышки в Таджикистане была установлена в январе 1968 г. ретроспективно по результатам серологических исследований. У пере-

болевших медицинских работников были выявлены антитела к вирусу ККГЛ [142].

Казахстан. В 2002 г. в Южно-Казахстанской области зарегистрирован внутрибольничный очаг КГЛ, когда заболели 6 медицинских работников (4 врача (3 хирурга, 1 эндоскопист) и 2 медицинские сестры), оказывавших медицинскую помощь двум больным КГЛ с ГС [53]. Все заболевшие медицинские работники имели непосредственный контакт с кровью больных КГЛ, у которых болезнь протекала крайне тяжело и у одного из них закончилась летальным исходом.

Внутрибольничное инфицирование зарегистрировано у двух врачей и медицинской сестры, оперировавших больную с желудочно-кишечным кровотечением, которая на следующий день после операции скончалась. Заражение врача-эндоскописта и еще одной медсестры произошло во время эндоскопического исследования данной больной. Заражение врача-хирурга произошло во время промывания желудка больной, у которой в последующем была диагностирована КГЛ.

Заболевшие медицинские работники поступали в инфекционный стационар со 2-го по 9-й день от начала болезни. Первоначально четверо больных наблюдались с диагнозами «острая респираторная вирусная инфекция», «хронический пиелонефрит, обострение», «хронический холецистит, хронический панкреатит, обострение». В результате прогрессирующей лейкопении, тромбоцитопении, развития ГС диагноз был изменен на «КГЛ». У всех шестерых больных удалось достоверно установить продолжительность инкубационного периода от момента контакта с кровью больных, которая составила от 5 до 8 дней. Болезнь протекала в тяжелой форме у четырех больных, в среднетяжелой — у двух. В одном случае со среднетяжелым течением заболевание протекало без геморрагических проявлений. У всех медицинских работников болезнь закончилась выздоровлением. Тяжесть заболевания определялась преимущественно интоксикационным синдромом. ГС проявлялся носовым кровотечением (у пяти больных), кровоточивостью

десен (у двух больных), петехиальной сыпью (у двух больных), кровоизлияниями в местах инъекций (у четырех больных). У одной больной отмечалось маточное кровотечение. Наиболее тяжелая клиническая картина наблюдалась у медсестры операционного блока (33 года). Заболевание началось 16.11.2002 с появления лихорадки до 39 °С, озноба, слабости, головной боли, тошноты, болей в животе, рвоты. За 5 дней до начала заболевания (11.11.2002) принимала участие в проведении хирургической операции больной КГЛ. На 2-й день болезни, когда отмечались нарастание слабости, боли в пояснице, в мышцах, особенно в икроножных, однократное носовое кровотечение, госпитализирована в хирургическое отделение центральной районной больницы с диагнозом «хронический пиелонефрит, почечная колика». На 9-й день болезни больная переведена в городскую инфекционную больницу с диагнозом «КГЛ». Появление ГС в виде носового кровотечения, обильных mensis, кровоточивости десен отмечено на 2-е сутки. Так как адекватное лечение не проводилось, ГС прогрессировал: на 9-й день болезни появилась обильная геморрагическая сыпь на коже, постинъекционные гематомы, кровоизлияние в склеру. Кровянистые выделения из половых путей продолжались до 12-го дня болезни, кровоточивость десен — до 10-го дня болезни. С 9-го дня болезни отмечалось увеличение печени — на 1—1,5 см ниже края реберной дуги. Продолжительность лихорадки составила 14 дней. Оценить картину периферической крови стало возможно только с 9-го дня болезни, когда больная поступила в инфекционный стационар. Отмечалась анемия, минимальный уровень гемоглобина (59 г/л) был на 10-й день болезни. На 9—10-й день болезни отмечался лейкоцитоз (10,7—11,8 тыс.), тромбоцитопения (45 тыс.). На 9-й день болезни при постановке РНГА выявлены IgM к возбудителю КГЛ в титре 1:8.

Диагноз лабораторно подтвержден в пяти случаях, антитела к вирусу ККГЛ были обнаружены методом РНГА на 8—12-й дни болезни. В одном случае диагноз был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и характерных

изменений периферической крови. Период выздоровления у всех заболевших медицинских работников характеризовался длительным астеническим синдромом. Все переболевшие вернулись к трудовой деятельности [53].

Во всех случаях инфицирования медицинских работников входными воротами послужили незащищенные кожные покровы и слизистые, что свидетельствует об отсутствии использования индивидуальных средств защиты (перчатки, маски, очки) как наиболее надежного способа предотвращения внутрибольничного инфицирования при отсутствии специфической профилактики КГЛ.

В 2009 г. в родильном доме г. Туркестана Южно-Казахстанской области зарегистрирована госпитальная вспышка КГЛ, связанная с нарушением инфекционного контроля, нарушением санитарно-гигиенических и дезинфекционных режимов, а также отсутствием настороженности врачей [97].

После возбуждения уголовного дела прокуратурой Южно-Казахстанской области по факту внутрибольничной вспышки КГЛ бригадой специалистов областного управления санитарно-эпидемиологического надзора и управления здравоохранения области проведено эпидемиологическое расследование. Было установлено, что 24 июня 2009 г. в акушерское отделение роддома поступила 23-летняя роженица. В этот же день она родила здорового ребенка, и через 3 дня мать с новорожденным выписали из роддома под наблюдение участкового врача. Однако 29 июня женщина снова была доставлена в роддом с признаками маточного кровотечения, по поводу которого ее прооперировали 1 июля, но ход операции был осложнен новыми кровотечениями. На следующий день больной провели еще две операции с участием врача-хирурга центральной городской больницы (ЦГБ) г. Туркестана и сосудистого хирурга из областной больницы г. Шымкента. Несмотря на все усилия медицинских работников, 3 июля умер новорожденный ребенок, а на следующий день умерла его мать.

В г. Шымкенте 9 июля умер сосудистый хирург, оперировав-

ший больную. 10 июля в инфекционное отделение ЦГБ г. Туркестана поступил хирург ЦГБ, который проводил операцию. По клиническим симптомам ему был поставлен предварительный диагноз «КГЛ, тяжелое течение». Несмотря на проводимое лечение, больной скончался 11 июля.

В тот же день (10 июля) в инфекционное отделение ЦГБ г. Туркестана поступила врач-неонатолог родильного дома, наблюдавшая за ребенком и роженицей, с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция, тяжелое течение, осложненная геморрагическим синдромом, носовое кровотечение». Затем был поставлен диагноз «КГЛ». В ночь с 12 на 13 июля женщина скончалась.

В инфекционное отделение продолжали поступать медицинские работники, контактировавшие с умершей роженицей. 10 июля с диагнозом «ОРВИ средней тяжести» госпитализирован акушер-гинеколог родильного дома г. Туркестана, неоднократно осматривавший роженицу. 11 июля с таким же диагнозом в стационар поступила санитарка родильного дома, ухаживавшая за ней. Кроме того, диагноз «КГЛ» был поставлен жителю пригородного села г. Туркестана, госпитализированному в инфекционное отделение ЦГБ.

Таким образом, с 24 июня по 13 июля 2009 г. в результате внутрибольничной вспышки КГЛ в родильном доме г. Туркестана Южно-Казахстанской области заболели пять медицинских работников, трое из которых скончались. Летальность среди медицинских работников составила 60%.

Источником заражения явилась больная КГЛ роженица, умершая через 10 дней после родов, за день до этого умер ее новорожденный ребенок. Механизм передачи инфекции — контактный, путь передачи — гемоконтактный. Вероятные факторы передачи — кровь и биологические жидкости больной КГЛ роженицы (маточные и влагалищные выделения). Следует отметить отсутствие настороженности врачей, несвоевременно поставленный диагноз «КГЛ» и грубейшие нарушения санитарно-эпидемиологического и дезинфекционного режимов.

Кроме того, после серии смертельных случаев при очевидной их взаимосвязи медицинские работники не приняли меры по своевременному информированию уполномоченных органов о внутрибольничном очаге заболевания.

7.2. Случаи внутрибольничного инфицирования вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Российской Федерации

Астраханская область. В Астраханской области имел место случай внутрибольничного заражения КГЛ медицинской сестры, которая страдала хронической экземой рук и без перчаток проводила переливание крови больному КГЛ [147].

Ставропольский край. В период с 2000 по 2002 г. в Ставропольском крае зарегистрировано 6 внутрибольничных случаев КГЛ, при этом заболели 5 врачей (реаниматолог, хирург, акушер-гинеколог, инфекционист, врач-лаборант) и медицинская сестра [129]. Все заразившиеся медицинские работники имели непосредственный контакт с кровью больных КГЛ, заболевание у которых протекало крайне тяжело. В пяти случаях входными воротами для вируса явились незащищенные кожные покровы рук и лица с микроповреждениями, а в одном случае — слизистая оболочка глаза.

Первый случай госпитального заражения КГЛ в Ставропольском крае зарегистрирован в 2000 г., когда с момента активизации природного очага КГЛ в 1999 г. и регистрации больных в Ростовской области и Ставропольском крае не было надлежащей настороженности медицинских работников в отношении этой особо опасной инфекции. Врач-гинеколог заболела остро 9 мая 2000 г. За 4 дня до заболевания во время операции по поводу внематочной беременности (диагноз оказался ошибочным) кровь больной попала на слизистую оболочку глаза врача. В этот же день прооперированной больной на основании клинико-эпидемиологических данных был постановлен диагноз «КГЛ», подтвержденный лабораторно. Заболевание врача-гинеколога началось остро с подъема температуры

до 40 °С, с появления озноба, выраженной головной боли и слабости. На 3-и сутки после начала болезни она поступила в стационар с диагнозом «острая респираторная вирусная инфекция», поставленным на основании выявленной гиперемии зева. Появление ГС в виде умеренного носового кровотечения и постинъекционных гематом в области ягодиц отмечено на 3-и сутки после характерного среза температурной кривой до нормальных значений. С 4-го дня болезни отмечалось увеличение печени на 2 см ниже края реберной дуги. На 5-е сутки диагностированы маточное и кишечное кровотечения продолжительностью до двух суток. Продолжительность лихорадки составила 8 дней. В периферической крови максимальное снижение лейкоцитов до 1,7 тыс. и тромбоцитов до 112 тыс. наблюдалось на 5-е сутки болезни. Диагноз верифицирован определением специфической РНК вируса ККГЛ методом ОТ-ПЦР на 5-й день болезни. На 23-й день болезни при постановке ИФА выявлены IgG к возбудителю КГЛ в титре 1:800 с нарастанием титра до 1:3200 к 47-му дню от начала болезни.

В 2000 г. диагноз «КГЛ» был поставлен также врачу-лаборанту, определявшему гемостазиограммы у больных КГЛ. Из крови заразившегося врача-лаборанта на 5-й день болезни был выделен вирус ККГЛ, кодированный в GenBank как штамм LEIV 29219 Ст., а в сыворотке крови, взятой на 10—13-й день болезни, обнаружены IgM в титре 1:12800 и IgG в титре 1:100 [64].

В 2002 г. заболели одновременно врач-инфекционист и врач-реаниматолог. Их заболевания начались остро 7 мая 2002 г. с появлением лихорадки до 40 °С, потрясающего озноба, ломоты в теле, головной боли, резкой слабости. С 29 апреля по 3 мая у этих врачей был контакт с кровью больного КГЛ ребенка с ГС. Оба врача поступили к концу первых суток болезни в инфекционное отделение краевой клинической инфекционной больницы г. Ставрополя. С 1-го дня пребывания в стационаре больные получали 2 млн ЕД реаферона в сутки, аскорбиновую кислоту, дицинон, глюконат кальция, дезинтоксикационную терапию. Со 2-х суток болезни при проведении мониторинга гемостазиограммы были выявлены гипокоагу-

ляционные нарушения со сниженной агрегационной способностью тромбоцитов. Максимальное снижение тромбоцитов (100—109 тыс.) и лейкоцитов (2,6—2,8 тыс.) отмечалось на 3-и сутки болезни в период виремии. Клинические проявления ГС отмечены только у одного заболевшего врача и проявлялись в виде положительного симптома щипка и незначительных кровянистых выделений из носа. Продолжительность лихорадочного периода составила 4 и 5 суток соответственно. На 7-е сутки болезни отмечалась нормализация общего самочувствия и клинических проявлений [129, 131].

Инфицирование зарегистрировано также у хирурга, проводившего холецистэктомию больной, у которой в последующем была диагностирована КГЛ.

Все заболевшие медицинские работники поступали в инфекционный стационар с 1-го по 5-й день от начала болезни. В основном первоначальный диагноз был «острая респираторная вирусная инфекция», и только прогрессирующие лейкопения и тромбоцитопения позволяли заподозрить КГЛ и изолировать больных. Достоверно определить длительность инкубационного периода удалось только у трех больных, когда была точно установлена дата их контакта с кровью больных КГЛ. Во всех случаях он составлял 4 дня. Инфекция протекала в тяжелой форме у двух больных, у трех имела среднетяжелое течение. Тяжесть болезни определялась преимущественно интоксикационным синдромом. ГС проявлялся преимущественно в виде петехий, постинъекционных гематом, кровянистых выделений из носа. У одной больной отмечались непродолжительные маточное и кишечное кровотечения.

При госпитальном заражении медицинских работников только в одном случае диагноз «КГЛ» был поставлен на основании клинико-эпидемиологических данных и характерных изменений периферической крови. У остальных лабораторная верификация диагноза «КГЛ» проведена методами ОТ-ПЦР и ИФА. Методом ИФА специфические IgM и IgG выявлялись в титрах от 1:100 до 1:12800 с 6-го по 21-й день болезни. Следует отметить, что более благоприятное течение болезни

(незначительные проявления или полное отсутствие ГС) было отмечено у больных, получавших с первых суток этиотропную (реаферон, рибавирин) и патогенетически обусловленную терапию на основе суточного мониторинга гемостазиограмм [129, 130].

У всех медицинских работников заболевание закончилось выздоровлением. Период выздоровления у всех характеризовался длительным астеническим синдромом. Все переболевшие вернулись к трудовой деятельности [129, 130].

В 2016 г. в Ставропольском крае вновь зарегистрирован нозокомиальный случай КГЛ [124]. Медицинская сестра 22 июля была госпитализирована в инфекционное отделение с диагнозом «ОРВИ, контакт с больным КГЛ?». Из эпидемиологического анамнеза установлено, что 18 июля заболевшая уколола иглой от катетера кисть левой руки с повреждением кожных покровов и мягких тканей после проведения внутривенной инъекции больной, находящейся на стационарном лечении с лабораторно подтвержденным диагнозом «КГЛ». Биологическая авария была зарегистрирована в журнале регистраций биологических аварий, пострадавшей назначено медицинское наблюдение с проведением термометрии.

Из анамнеза болезни известно, что первые симптомы заболевания (повышение температуры до 38,5 °С, боли в мышцах, выраженная общая слабость) возникли 21 июля, но за медицинской помощью больная обратилась только 22 июля и сразу была госпитализирована. При поступлении в стационар состояние пациентки оценивалось как среднетяжелое, обусловленное проявлениями общеинфекционного синдрома. В общем анализе крови была выявлена тромбоцитопения (снижение тромбоцитов с 191 тыс. до 64 тыс.). Этиотропная терапия рибавирином в соответствующей дозировке больной была назначена немедленно после госпитализации.

Клинический диагноз «КГЛ средней степени тяжести, без проявлений геморрагического синдрома» был подтвержден лабораторно обнаружением РНК вируса ККГЛ в сыворотке крови при исследовании методом ПЦР и иммуноглобулинов класса М

в титре >1:800 методом ИФА. Пациентка в удовлетворительном состоянии выписана на 14-е сутки болезни (4 августа 2016 г.).

Ростовская область. С 1963 по 1999 г. зарегистрировано 9 случаев внутрибольничного заражения КГЛ: в 1963 и 1966 гг. — по 1 случаю, в 1993 г. — 3, в 1999 г. — 4 случая. Среди больных были 2 хирурга, 2 реаниматолога, 2 медсестры и 1 санитарка инфекционного отделения, 1 лаборант клинической лаборатории, 1 родственник, ухаживающий за больным КГЛ. Все заболевшие, кроме санитарки, у которой не удалось установить путь передачи, имели непосредственный контакт с больными КГЛ (с биологическими жидкостями при оказании помощи тяжелобольным и уходе за ними, при заборе крови и проведении ее исследований). Более чем в половине случаев заражений достоверно выявлены нарушения противоэпидемического режима [2].

Серологическими методами диагноз был подтвержден у 7 (77,8%) больных. Манифестные формы зарегистрированы у 8 больных, из них 5 — с ГС. Инаппарантная форма выявлена у 1 медицинского работника при серологическом обследовании персонала инфекционного отделения. Все случаи заболевания медицинских работников закончились выздоровлением.

В 1999 г. во время вспышки КГЛ в Обливском районе сформировался очаг из 4 случаев в медицинском учреждении и рассматривался как внутрибольничный. Первые 2 случая зарегистрированы 10 июля (врачи-реаниматологи), затем 16 июля заболели медицинская сестра инфекционного отделения и лаборант клинико-диагностической лаборатории центральной районной больницы. Все заболевшие имели контакт с больными КГЛ и непосредственно с биологическими жидкостями при оказании помощи тяжелобольным, а также при заборе крови и проведении исследований в клинической лаборатории [101].

С 14 по 31 мая 2011 г. в Ростовской области в инфекционном отделении МУЗ «ЦРБ» Сальского района зарегистрирован очаг внутрибольничного инфицирования медицинских работников инфекционного, гинекологического и реанимационного отделений в количестве 8 человек. Это самая крупная

внутрибольничная вспышка КГЛ в период последней активизации природного очага данной инфекции (1999—2017 гг.) [33].

В результате проведенного эпидемиологического расследования было установлено, что все 8 заболевших КГЛ медицинских работников оказывали медицинскую помощь и осуществляли уход за тяжелобольной КГЛ, поступившей в инфекционное отделение 6 мая 2011 г. с предварительным диагнозом «ОРВИ? Лихорадка неясного генеза, осложнения: интоксикация, сопутствующие: беременность 22 недели. Пиелонефрит беременной?». Заключительный клинический диагноз — «основное заболевание: КГЛ, тяжелое течение с геморрагическим синдромом (геморрагии в местах инъекций, желудочно-кишечное кровотечение); осложнения: двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность 3-й степени. Отек легких. ИВЛ. Полиорганная недостаточность. Сопутствующие: беременность 22 недели. Анемия беременности средней тяжести. Гестационный пиелонефрит». 11 мая 2011 г. зафиксирована биологическая смерть.

Заболели КГЛ 4 медицинских работника инфекционного отделения (врач-инфекционист, 2 медицинские сестры, санитарка), отделения реанимации — 3 (врач-анестезиолог, 2 медицинские сестры), заведующий родильным отделением. Были госпитализированы в инфекционное отделение 14 и 15 мая 2011 г. с предварительным диагнозом «ОРВИ, лихорадка неясного генеза». У всех заболевших отмечалось общее состояние средней тяжести, у трех — геморрагии в местах инъекций. У шести больных методом ПЦР в пробах крови обнаружена РНК вируса ККГЛ, методом ИФА — IgM. Двум больным поставлен диагноз «КГЛ» клинико-эпидемиологически. Всем проводилось лечение с назначением рибавирина. Выписаны 31 мая 2011 г. в удовлетворительном состоянии.

В результате проведения эпидемиологического расследования по вопросу контроля противоэпидемических мероприятий в МУЗ «ЦРБ» Сальского района, а также уточнения обстоятельств внутрибольничного инфицирования КГЛ медицинских работников установлено следующее.

В связи с появлением у больной КГЛ 10 мая 2011 г. кашля с мокротой с прожилками крови для лечения был применен компрессорный ингалятор-небулайзер NEBULFLAEM, предназначенный для проведения аэрозольтерапии с назначенными медикаментами. Использовался ингалятор с загубником с фильтром и без него (только трубка). Ингалятор применяли вначале через 1 час, затем каждые 30 минут.

Периодическое включение и выключение ингалятора создало аэрозоль в палате. В промежутках между использованием ингалятора больная кашляла, что способствовало попаданию мокроты, содержащей вирус, в аэрозоль.

Создавшиеся условия в непроветриваемой небольшой палате способствовали возможности реализации воздушно-капельного пути передачи возбудителя КГЛ и инфицированию медицинских работников, работающих в смене 10 мая 2011 г.

При сборе эпиданамнеза установлено, что большинство медицинского персонала работали без очков, в масках типа «одноразовая хирургическая», не предохраняющих от попадания аэрозоля с мокротой, содержащей примеси крови с вирусом, на кожу (с возможными повреждениями), в верхние дыхательные пути и на конъюнктиву глаз.

Условиями, способствующими инфицированию медицинских работников, явились:

1. Развитие ГС у больной КГЛ с кровоизлиянием в легкие и выделение мокроты, содержащей инфицированную кровь.

2. Период максимальной виремии — пятый день болезни (при отсутствии противовирусного лечения в связи с беременностью больной).

3. Применение ингалятора-небулайзера NEBULFLAEM для лечения 10 мая 2011 г. явилось непреднамеренным фактором риска в создании аэрозоля. Заболели медицинские работники, не только осуществляющие лечение и уход за больной, но и пребывающие в палате непродолжительное время.

4. Использование неполного комплекта противочумного костюма и возможность попадания возбудителя через кожу лица с повреждениями, верхние дыхательные пути и конъюнктиву глаз.

Заболели 8 медицинских работников, находившихся в определенных условиях по риску инфицирования (воздушно-капельным, при этом у 6 из них высок риск сочетанного инфицирования и гемоконтактным путем).

Подтверждением указанного механизма передачи возбудителя КГЛ послужило отрицание всеми (восемью) больными контакта с кровью и биологическими выделениями больной КГЛ в дни, предшествующие 10 мая 2011 г., отрицание укусов клещами или снятия их с себя в течение 14 дней, предшествующих заболеванию.

Вероятными факторами передачи инфекции явились кровь, отделяемые биологические жидкости больной КГЛ (мокрота с прожилками крови, рвотные массы с кровью, маточные и влагалищные выделения) и воздух палаты с высокой концентрацией вируса ККГЛ в составе аэрозоля ввиду отсутствия проведения специфического лечения (противовирусным препаратом «Рибавирин»), нарушения дезинфекционного режима и правил биологической безопасности при оказании реанимационной помощи больной с использованием аппаратуры (небулайзер NEBULFLAEM, отсутствие проведения бактерицидного облучения воздуха палаты больной КГЛ в течение 5 дней).

В связи с возникновением внутрибольничной вспышки КГЛ и в целях недопущения формирования внутрибольничных очагов указанной инфекции специалистами референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ (ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора) были разработаны санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3198-13 «Профилактика Крымской геморрагической лихорадки», утвержденные Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 декабря 2013 г. № 67 [126]. Совместно со специалистами Управления Роспотребнадзора по Ростовской области разработаны изменения и дополнения к действующим методическим указаниям «Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки» [106].

Республика Ингушетия. В сентябре — октябре 2004 г.

в Малгобекском районе впервые были зарегистрированы случаи заболевания людей Крымской геморрагической лихорадкой [60, 61, 103, 183]. Причем это был внутрисемейный очаг: заболели 3 члена одной семьи — мать и 2 ее дочери, ухаживающие за больной матерью. Все 3 случая закончились летальным исходом. Кроме того, зарегистрировано внутрибольничное заражение медицинского работника.

В связи с этим специалистами Ставропольского научно-исследовательского противочумного института и санитарно-эпидемиологической службы Республики Ингушетия было проведено эпидемиологическое расследование и эпизоотологическое обследование очага, в результате чего установлено следующее [103].

Центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора (ЦГСЭН) в Республике Ингушетия (РИ) 5 октября 2004 г. получил экстренное извещение о случае заболевания с диагнозом «гастроэнтероколит неясной этиологии» на больную (Ц3), жительницу с. Новый Редант Малгобекского района. Она заболела 2 октября 2004 г., госпитализирована 4 октября 2004 г. в инфекционное отделение Ингушской республиканской клинической больницы (ИРКБ). Жалобы при поступлении на высокую температуру (38—38,5 °С), резкую слабость, рвоту, жидкий стул. 6 октября у больной появились признаки геморрагического синдрома, после чего на консилиуме инфекционистов ИРКБ, главного санитарного врача по РИ и эпидемиологов ЦГСЭН в РИ был поставлен диагноз «КГЛ?» и вызвана группа консультантов из Ставропольского края. Главным инфекционистом края на основании клинических проявлений, данных анализа крови и эпидемиологического анамнеза был поставлен диагноз «КГЛ» и назначена интенсивная гемостатическая терапия. Образцы крови для лабораторного исследования переданы в Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт. В сыворотке крови методом ОТ-ПЦР обнаружена РНК вируса ККГЛ, методом ИФА выявлены IgM в титре 1:100, IgG — 1:100 к вирусу ККГЛ. Состояние больной 8 октября, несмотря на активно проводимую патогенетическую терапию,

резко ухудшилось. Число лейкоцитов снизилось с 2,5×109/л на момент госпитализации до 0,7×109/л, тромбоцитов — с 110×109/л до 14×109/л (утро 8 октября 2004 г.) и 11,2×109/л (вечер 8 октября 2004 г.). Утром 9 октября больная скончалась.

При сборе эпидемиологического анамнеза было установлено, что это уже третий случай заболевания с геморрагическим синдромом и летальным исходом в семье Ц. Первой заболела 16 сентября 2004 г. мать (Ц1) 1929 г. р. Она была госпитализирована в инфекционное отделение центральной районной больницы (ЦРБ) г. Малгобека 17 сентября 2004 г. с диагнозом «гастроэнтероколит». Имела жалобы на частый жидкий стул и боли в эпигастрии. В этот же день медицинский работник (лаборант Т.) осуществляла забор крови из локтевой вены у пациентки Ц1 и имела контакт с этой кровью в условиях клинической лаборатории. На следующий день после появления симптомов желудочно-кишечного кровотечения больная переведена в хирургическое отделение, где был поставлен диагноз «язвенная болезнь желудка, желудочно-кишечное кровотечение». Несмотря на проводимое симптоматическое лечение, больная Ц1 скончалась на 5-й день болезни (20 сентября 2004 г.) от острой геморрагической анемии на фоне массивного желудочно-кишечного кровотечения.

Следующей в семье Ц. 21 сентября 2004 г. заболела дочь Ц2, ухаживавшая за больной матерью Ц1 и имевшая контакт с ее кровяными выделениями. Заболевание началось остро с повышения температуры до 39—40 °С. Лечилась самостоятельно, принимая большое количество аспирина и анальгетиков. 27 сентября 2004 г. была госпитализирована в хирургическое отделение ИРКБ г. Назрани с жалобами на кровотечение из полости рта, кровянистые выделения из влагалища, головокружение, тошноту, рвоту и слабость. Пациентке Ц2 при поступлении был поставлен диагноз «острый промиелоцитарный лейкоз». Состояние больной прогрессивно ухудшалось, смерть наступила 29 сентября 2004 г. Заключительный диагноз — «острый промиелоцитарный лейкоз».

В день смерти больной Ц1, 20 сентября 2004 г., остро забо-

лела медицинский работник Т. У нее повысилась температура до 39—40 °С и держалась в течение четырех дней. Больную беспокоили выраженная слабость, отсутствие аппетита, жажда, кашель, боли в животе и рвота. Связывая причину патологического состояния с осложнением протекания беременности у пациентки Т. (17—18-я неделя), вечером 23 сентября 2004 г. ее госпитализировали в гинекологическое отделение ЦРБ г. Малгобека с диагнозом «угроза прерывания беременности».

29 сентября 2004 г. (на 10-й день болезни) больную Т. перевели в инфекционное отделение ИРКБ г. Назрани с диагнозом «вирусный гепатит». При осмотре определялись множественные гематомы и кровоточивость в местах инъекций, мелкоточечная геморрагическая сыпь, желтушность кожных покровов, болезненность при пальпации в эпигастральной области. При рентгенографии грудной клетки были выявлены правосторонняя пневмония, плеврит. 1 октября 2004 г. по настоянию родственников больную Т. выписали из ИРКБ г. Назрани и доставили санавиацией в отделение реанимации Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии (НЦАГП) РАМН г. Москвы. При поступлении отмечалось тяжелое состояние, но больная находилась в сознании: «температура тела 36,4 °С; кожа и слизистые оболочки желтушные; одышка до 30 в минуту, живот вздут, резко болезненный в правом подреберье и эпигастральной области; печень выступает из-под края реберной дуги на 3 см; над всей поверхностью легких прослушиваются сухие и влажные хрипы, шум трения плевры». Анализ крови: Hb 60 г/л, тромбоциты 400×109/л, лейкоциты 10,7×109/л; СОЭ 40 мм/ч, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) 58 сек.

5 октября 2004 г. больная Т. была переведена в реанимационное отделение Государственного научного гематологического центра (ГНГЦ) РАМН в крайне тяжелом состоянии с подозрением на гематологическое заболевание. Пациентка находилась в коме, температура тела высокая, имели место выраженная желтуха и геморрагический синдром. После перевода у больной развилась фибрилляция желудочков с ослаблением

сердечной деятельности. После дефибрилляции сердечный ритм восстановился. На гемостазиограмме — хронометрическая гипокоагуляция, снижение концентрации протеина С.

5 октября 2004 г. специалисты инфекционной клинической больницы № 1 г. Москвы и ГУ НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского РАМН на основании острого начала болезни, высокой лихорадки, наличия геморрагического синдрома, развившегося на 2—3-й день болезни, и поражения печени у больной Т. поставили диагноз «КГЛ». Этот диагноз был подтвержден путем обнаружения специфических антител в сыворотках крови пациентки Т. в нарастающем титре. Следует отметить, что материал для лабораторного исследования поступил достаточно поздно — после 15-го дня болезни, когда период вирусемии уже закончился. Поэтому результаты изоляции вируса ККГЛ методом биопробы и выявления РНК вируса методом ОТ-ПЦР, проведенные в ГУ НИИ им. Д. И. Ивановского РАМН, оказались отрицательными, в то время как концентрация вирус-специфических IgM достигла максимума (1:3200), а титр IgG начал возрастать с 1:1600 на 15-й день болезни до 1:6400 на 23—29-й дни болезни [183].

6 октября 2004 г. больная Т. была переведена в реанимационное отделение ИКБ № 1 г. Москвы в крайне тяжелом состоянии. Диагноз при поступлении — «КГЛ с геморрагическим синдромом без полостных кровотечений (тяжелая форма), беременность 17—18 недель, сепсис, антенатальная гибель плода, двусторонняя пневмония, миокардит, печеночная недостаточность, отек мозга, ДВС-синдром». Анализ крови: Hb 48 г/л, эритроциты 1,6×1012/л, тромбоциты 660×109/л, лейкоциты 6,7×109/л; СОЭ 46 мм/ч, АЧТВ 47 сек.

7 октября 2004 г. (на 18-й день болезни) в отделении реанимации по экстренным показаниям было проведено малое кесарево сечение. При вскрытии брюшной полости обнаружено около 400 мл грязно-желтоватой жидкости; матка, петли кишечника, брюшина окрашены желтым цветом, околоплодные воды — грязно-геморрагического цвета. Извлечен мертвый плод с явлениями аутолиза без геморрагических проявлений

массой 200 г (*рис. 30*).



Рис. 30. Вид плода после малого кесарева сечения больной Т. на 18-й день болезни. Видны признаки аутолиза без геморрагических проявлений

В дальнейшем больная длительное время находилась на искусственной вентиляции легких в связи с полиорганной недостаточностью, вентиляционными расстройствами, выраженной интоксикацией, гемодинамическими расстройствами. На фоне проводимой терапии стабилизировались показатели внешнего и паренхиматозного дыхания, и 21 октября 2004 г. больная была экстубирована. Гемодинамические показатели были стабильными.

Больной проводили антибактериальную, гемостатическую, иммуномодулирующую, патогенетическую и симптоматическую терапию. 17 ноября 2004 г. больная была выписана в удовлетворительном состоянии. При этом сохранялся астеновегетативный синдром с характерным для периода реконвалесценции КГЛ выпадением волос.

Таким образом, в сентябре — октябре 2004 г. в с. Новый Редант Малгобекского района Республики Ингушетия впервые была зарегистрирована КГЛ на территории этой республики.

Впервые с 1999 г. (начало активизации природного очага КГЛ) зарегистрированы случаи заболевания людей КГЛ в осенний период. Это был внутрисемейный очаг КГЛ, когда заболели 3 человека, летальность составила 100%. Кроме того, имел место внутрибольничный случай заражения медицинского работника. Поскольку никогда ранее КГЛ в республике не регистрировалась, эпизоотологическое обследование территории не проводилось, да и сезонность заболеваний, характерная для КГЛ, уже закончилась, у медицинских работников учреждений здравоохранения республики не было настороженности в отношении этой инфекции. И только благодаря тому, что родственники доставили больную Т. в Москву, а специалисты НИИ вирусологии им. Д. И. Ивановского лабораторно подтвердили диагноз «КГЛ», были предприняты все меры для спасения ее жизни.

Окончательно диагноз «КГЛ» поставлен четверым больным, из них два подтверждено лабораторно (умершая Ц3 и медицинский работник).

Заражение больной Ц1 произошло, вероятнее всего, при раздавливании вирусофорных клещей видов *Boophilus annulatus* и *Haemaphysalis otophila*, так как женщина регулярно уничтожала их таким способом, снимая с крупного рогатого скота. Однако нельзя полностью исключить и инокуляционный путь заражения, поскольку присасывание клеща часто остается незамеченным, тем более что клещи рода *Haemaphysalis*, обнаруженные на подворье больной Ц1, имеют сравнительно небольшие размеры [5, 66]. Кроме того, в начале осени паразитируют нимфы *H. marginatum*, также имеющие небольшие размеры [13, 65, 121]. Последующие заражения членов семьи Ц. произошли последовательно гемоконтактным путем при уходе за больными и обмывании тел умерших. Внутрибольничное заражение медработника стало возможным из-за несоблюдения мер индивидуальной безопасности при работе с кровью больной КГЛ [103].

Таким образом, рассмотренные нами внутрибольничные случаи КГЛ подтверждают, что медицинские работники представляют особую группу повышенного риска заражения. Анализ случаев нозокомиального заражения вирусом ККГЛ ме-

дицинского персонала показывает, что максимально высокий риск инфицирования имеет место в начальном периоде болезни пациента до лабораторного подтверждения диагноза «КГЛ». Это связано с отсутствием настороженности медицинского персонала в отношении КГЛ, несоблюдением режима биологической безопасности и ненадлежащим использованием средств индивидуальной защиты при осуществлении медицинских манипуляций.

В случае установленного диагноза «КГЛ» инфицирование медицинского персонала, как правило, происходит при контакте с больными, заболевание которых протекает в тяжелой форме с геморрагическими проявлениями, что связано с высокой вирусной нагрузкой в крови пациентов (в тяжелых случаях течения заболевания концентрация вируса в крови больного достигает 108 геном-эквивалентов в 1 мл, дальнейшее увеличение вирусной нагрузки является предиктором летального исхода заболевания) [224, 243, 363].

Для предотвращения нозокомиальных вспышек необходимо систематическое проведение среди персонала лечебно-профилактических организаций семинарских занятий по профилактике внутрибольничных случаев инфицирования КГЛ с целью формирования достаточной эпидемиологической настороженности, а также осуществление строгого контроля за соблюдением противоэпидемического режима в стационарах при оказании лечебной помощи, проведении медицинских манипуляций больным и выполнении лабораторных исследований.

Отсутствие специфической профилактики КГЛ определяет необходимость использования средств защиты (перчатки, маски, очки) как наиболее надежного способа предотвращения внутрибольничного инфицирования. Активное наблюдение за контактными лицами в очагах инфекции с обязательной термометрией, раннее назначение противовирусной и патогенетической терапии, направленной на предупреждение развития ГС, позволяют избежать тяжелого течения и летальных исходов болезни. Вышеперечисленные мероприятия дают возможность предотвратить случаи нозокомиального инфицирования, а также тяжелое течение заболевания и неблагоприятный исход.

ГЛАВА 8. ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Лабораторная диагностика КГЛ включает:

— проведение диагностических исследований клинического материала от людей с подозрением на заболевание КГЛ, умерших с подозрением на заболевание КГЛ и от лихорадки неясного генеза на эндемичных по КГЛ территориях;

— проведение лабораторных исследований полевого материала, собранного в природных биотопах КГЛ (клещи, мышевидные грызуны, птицы семейства врановых, сыворотка крови сельскохозяйственных животных) для изучения циркуляции вируса ККГЛ на данной территории [122].

8.1. Лабораторная диагностика, выявление специфических маркеров КГЛ

Лабораторная диагностика КГЛ основана на специфической индикации возбудителя КГЛ или антител к нему. При исследовании материала от больных КГЛ используются следующие методы:

1. Молекулярно-генетический — полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР).
2. Иммунологический — иммуноферментный анализ (ИФА).
3. Вирусологический метод.

Лабораторные исследования проводят на территориальном уровне (лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» в субъекте Российской Федерации), региональном уровне (региональные центры по мониторингу за возбудителями инфекционных болезней I—II групп патогенности (противочумные станции, НИИ Роспотребнадзора) и центры индикации и диагностики возбудителей опасных инфекционных болезней (НИИ Роспотребнадзора) [122].

Перечень диагностических тест-систем, используемых для специфической лабораторной диагностики КГЛ, представлен в *табл. 10*.

Таблица 10

Диагностические тест-системы для проведения специфической лабораторной диагностики Крымской геморрагической лихорадки

№ п/п	Наименование препарата	Техническая документация	Производитель
1.	Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса М к вирусу Крымской-Конго геморрагической лихорадки «ВектоКрым-КГЛ-IgM»	Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07325	ЗАО «Вектор-Бест» Веб-сайт: http://www.vector-best.ru
2.	Набор реагентов для иммуноферментного выявления иммуноглобулинов класса G к вирусу Крымской-Конго геморрагической лихорадки «ВектоКрым-КГЛ-IgG»	Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07326	ЗАО «Вектор-Бест» Веб-сайт: http://www.vector-best.ru
3.	Набор реагентов для иммуноферментного выявления антигена вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки «ВектоКрым-КГЛ-антиген»	Регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07327	ЗАО «Вектор-Бест» Веб-сайт: http://www.vector-best.ru
4.	Тест-система иммуноферментная для ранней диагностики КГЛ (определения антител класса М) «БиоСкрин-ККГЛ» (IgM)	Набор реагентов предназначен только для научных исследований	Биотехнологическая компания «Биосервис» Веб-сайт: www.bioservice.ru
5.	Тест-система иммуноферментная для индикации антител класса G человека к вирусу ККГЛ «БиоСкрин-ККГЛ» (IgG)	Набор реагентов предназначен только для научных исследований	Биотехнологическая компания «Биосервис» Веб-сайт: www.bioservice.ru

Окончание таблицы 10

№ п/п	Наименование препарата	Техническая документация	Производитель
6.	Тест-система иммуноферментная для индикации антигена вируса ККГЛ «БиоСкрин-ККГЛ» (Ag)	Набор реагентов предназначен только для научных исследований	Биотехнологическая компания «Биосервис» Веб-сайт: www.bioservice.ru
7.	Набор реагентов для обратной транскрипции и амплификации к НК вируса Крымско-Конголезской геморрагической лихорадки в режиме реального времени «АмплиСенс® CCHFV-FL»	Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/12997	ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора Веб-сайт: www.interlabservice.ru
8.	Набор реагентов для выявления РНК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ) методом обратной транскрипции и полимеразной цепной реакции с электрофоретическим учетом результатов «ГенКонго-РЭФ»	Регистрационное удостоверение № ФСР 2012/13433	ФКУЗ «РосНИПЧИ «Микроб» Роспотребнадзора Веб-сайт: www.microbe.ru
9.	Набор реагентов для выявления и идентификации НК вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и возбудителя лихорадки Ку методом полимеразной цепной реакции в реальном времени «ОМ-Скрин-ККГЛ/Ку-РВ»	Регистрационное удостоверение № РЗН 2016/4302	ЗАО «Синтол» Веб-сайт: www.syntol.ru

8.2. Клиническая лабораторная диагностика

С целью оптимизации клинико-диагностических лабораторных исследований при КГЛ выбор лабораторных тестов и кратность их выполнения целесообразно определять в соответствии с периодами болезни (*табл. 11*).

Таблица 11

Перечень клинико-диагностических лабораторных исследований при КГЛ в соответствии с периодами болезни [87]

Период заболевания	Лабораторные исследования	Кратность выполнения
Предгеморрагический	определение группы крови и резус-фактора	незамедлительно при поступлении
	развернутый анализ крови с обязательным подсчетом Тр*	мониторинг 2 раза в сутки
	определение агрегационной способности Тр	1—2 раза в сутки
	общий анализ мочи	при поступлении
	билирубин фракции, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевина, общий белок, альбумин, глюкоза	при поступлении
	ВСК; Фг, АЧТВ; ПВ (ПТИ), ТВ D-димер, РКФМ	при поступлении, мониторинг (1—2 раза в сутки), кратность определяется уровнем Тр и нарушением их агрегационной способности

Окончание таблицы 11

Период заболевания	Лабораторные исследования	Кратность выполнения
Геморрагический	развернутый анализ крови, общий анализ мочи, билирубин фракции, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевина, общий белок, альбумин, глюкоза, антитромбин III, протеин С, протеин S, ТАП, XIIa зависимый фибринолиз, ПДФ	мониторинг 2—3 раза в сутки в зависимости от выраженности ГС и ПОН
Реконвалесценции	развернутый анализ крови, общий анализ мочи, билирубин фракции, АСТ, АЛТ, креатинин	1 раз в 3 дня до стойкой нормализации показателей

*Сокращения: Тр — тромбоциты; АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВСК — время свертывания крови по Ли — Уайту; Фг — фибриноген; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; ПВ — протромбиновое время; ПТИ — протромбиновый индекс; ТВ — тромбиновое время; РКФМ — растворимые комплексы фибрина мономерного; ТАП — тканевой активатор плазминогена; ПДФ — продукты деградации фибриногена/фибрина; ГС — геморрагический синдром; ПОН — полиорганная недостаточность.

Проведение гематологических и коагуляционных тестов в режиме суточного мониторинга необходимо для прогнозирования возможности развития геморрагического синдрома, оценки степени его выраженности, а также с целью подбора адекватных методов лечения.

Характерные для КГЛ клинические лабораторные изменения:

1. Лейкопения, тромбоцитопения, повышение количества нейтрофильных гранулоцитов, относительный лимфоцитоз, замедленные показатели СОЭ.

2. Умеренное повышение уровня билирубина; повышение активности АЛТ и АСТ (в 2—5 раз выше нормы).

3. Изменения состояния системы гемостаза проявляются прежде всего в виде нарушений сосудисто-тромбоцитарного звена (тромбоцитопения, угнетение агрегационной способности тромбоцитов), а в последующем — в виде лабораторных признаков развития ДВС-синдрома.

Перечисленные сдвиги зависят от тяжести болезни, наличия ГС и развития полиорганных поражений. Изменения в гемограмме в первые дни заболевания не дают возможности заподозрить КГЛ. В этот период болезни большое значение имеют данные эпидемиологического анамнеза и клинической картины. Однако данные лабораторных исследований, полученные в динамике заболевания, позволяют клиницисту выявить типичные для КГЛ изменения. Проведение гематологических и коагуляционных тестов в режиме суточного мониторинга необходимо для прогнозирования возможного развития геморрагического синдрома, оценки степени его выраженности, а также с целью подбора адекватных методов лечения.

8.2.1. Правила забора материала для исследования

Материалом для исследования на наличие вируса ККГЛ, его антигенов или антител к нему являются цельная кровь, сыворотка и плазма крови, сгусток крови, секционный материал (печень, легкие, селезенка, почки, головной мозг).

Для ПЦР-исследований материал от больных (кровь) забирают в ранние сроки от начала заболевания (до 7-го дня), в период вирусемии. Для иммунологического исследования кровь отбирают дважды: на 5—7-й день и на 10—14-й день от начала заболевания (парные сыворотки), в случае необходимости

забор крови может быть осуществлен и в более поздние сроки.

Забор проб для молекулярно-генетического исследования осуществляют в соответствии с действующими методическими указаниями «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I—IV групп патогенности» [107].

Хранят сыворотку крови при температуре от 2 до 8 °С не более 3 суток, при температуре не выше минус 16 °С — в течение 1 месяца, при температуре не выше минус 68 °С — в течение 1 года. Допускается только однократное замораживание-оттаивание материала. При замораживании клинического материала его транспортировка должна проводиться также в замороженном состоянии.

Отбор, упаковку и транспортировку проб клинического материала для лабораторного исследования на КГЛ осуществляют согласно действующим методическим указаниям по организации и проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий против КГЛ [106].

Материал с направлением доставляют специально выделенным транспортом в сопровождении медицинского работника.

Если материал для исследований может быть доставлен в лабораторию в течение 2—4 часов, то его транспортируют в термосе с сухим льдом или термоконтейнере с хладагентами. Если время доставки материала превышает 4 часа, его замораживают и доставляют в термоконтейнерах с сухим льдом. Биологический материал от больных (трупа) с подозрением на КГЛ отправляют в специализированную лабораторию не позднее 24 часов.

Отбор проб материала от людей (трупов) с подозрением на КГЛ осуществляет медицинский персонал с соблюдением требований противоэпидемического режима (во избежание внутрибольничного заражения) в соответствии с требованиями действующих санитарных правил по безопасности работы с микроорганизмами I—II групп патогенности (опасности). При заборе крови необходимо использование защитного костюма I типа [6].

Отбор, упаковку и транспортировку проб секционного материала для лабораторного исследования на КГЛ осуществляют согласно действующим методическим указаниям по организации и проведению профилактических и противоэпидемических мероприятий против КГЛ [106]. Проба сопровождается направлением.

В случае летального исхода при наличии анамнеза, клинических данных и результатов лабораторных исследований, подтверждающих КГЛ, труп с учетом высокого риска заражения персонала вскрытию не подлежит.

При наличии анамнестических и клинических признаков КГЛ без лабораторного подтверждения диагноза труп подлежит патологоанатомическому вскрытию с применением средств индивидуальной защиты (противочумный костюм I типа, дополненный фартуком, второй парой резиновых перчаток и нарукавниками) и соблюдением мер личной безопасности в соответствии с требованиями действующих методических указаний по организации и проведению первичных мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевание карантинными инфекциями, контагиозными вирусными геморрагическими лихорадками, малярией и инфекционными болезнями неясной этиологии, имеющими международное значение [94]. Забор секционного материала при вскрытии умерших от КГЛ (без лабораторного подтверждения диагноза), а также лиц с подозрением на данную инфекцию (умерших от лихорадки неясного генеза на эндемичных по КГЛ территориях) проводит патологоанатом или судмедэксперт в присутствии врача-эпидемиолога с соблюдением требований биологической безопасности. Секционный материал отбирают для исследования методом ПЦР, в случае необходимости — для вирусологического исследования.

Материал от больных КГЛ, впервые выявленных на неэнзоотичной по КГЛ территории Российской Федерации, материал из зарегистрированных эпидемических очагов, патологоанатомический материал подлежат передаче в научно-исследовательскую организацию, определенную в качестве

референс-центра, для подтверждения диагноза, проведения углубленных лабораторных исследований и депонирования.

8.2.2. Оценка результатов специфической лабораторной диагностики КГЛ

Клинический диагноз «КГЛ» считают подтвержденным в случаях:

— выявления РНК вируса ККГЛ в клиническом материале, взятом на ранних сроках заболевания (в первые 5—7 дней);

— обнаружения IgM в сыворотке крови в титре 1:800 и более (IgM появляются в крови на 5—7-й день болезни и достигают максимальных титров на 2—3-й неделе);

— четырехкратного нарастания титра IgG в парных сыворотках (IgG появляются на 7—10-й день болезни).

8.2.3. Выделение и идентификация вируса ККГЛ

Вирусологический метод (выделение вируса ККГЛ из крови больного) чаще имеет ретроспективное значение в диагностике КГЛ.

Выделение и идентификация вируса ККГЛ включают:

— культивирование вируса ККГЛ в перевиваемых клетках линий Vero-E6, SW-13 и др. Вирус культивируется в перевиваемых клетках Vero-E6 без ЦПЭ, на перевиваемой культуре клеток аденокарциномы человека SW-13 вызывает ЦПЭ, проявляющийся в виде разрежения монослоя и отслаивания клеток от поверхности. Вирусный антиген накапливается в цитоплазме клеток;

— исследование монослоя зараженных клеток с помощью МФА через 24—48 (72) ч. Вирусный антиген выявляется в цитоплазме клеток в виде светящихся мельчайших зернышек и гранул различной величины, сливающихся в диффузную массу;

— заражение белых мышей-сосунков в головной мозг. Инкубационный период при заражении мышей составляет 5—

12 дней. Через 24 и 48 ч часть мышей забивают и из мозга готовят мазки-отпечатки для МФА и суспензии — для РНГА, ПЦР. При получении отрицательных результатов исследования этого материала за оставшимися мышами наблюдают еще трое суток, после чего подвергают их мозг аналогичному исследованию. Модель новорожденных белых мышей более чувствительна, чем культуры клеток.

Материалом для исследования на наличие вируса ККГЛ являются цельная кровь, образцы сыворотки и плазмы крови, сгусток крови, секционный материал (печень, легкое, селезенка, почки, головной мозг).

Для вирусологического исследования материал от больных (кровь) забирают в ранние сроки от начала заболевания (до 7-го дня), в период вирусемии.

При необходимости изучения вируса ККГЛ, циркулирующего на данной территории, и появлении заболеваний КГЛ с атипичной клинической картиной проводят вирусологические исследования в учреждениях федерального уровня.

К учреждениям федерального уровня относятся референс-центр по мониторингу за возбудителем КГЛ, национальный центр верификации диагностической деятельности и национальный центр, осуществляющий функции государственной коллекции возбудителей вирусных инфекций, риккетсиозов, Роспотребнадзора.

Для проведения лабораторных исследований полевого материала используют аналогичный алгоритм.

8.2.4. Лабораторное исследование полевого материала

Методы исследования полевого материала на наличие вируса ККГЛ включают специфическую индикацию возбудителя в исследуемом материале и выделение штамма вируса ККГЛ при исследовании вирусологическими методами.

В сельскохозяйственных комплексах объектами наблюдения являются крупный и мелкий рогатый скот, индейки и клещи

на разных фазах развития, собранные с животных. В природных биотопах проводят отстрел врановых птиц, отлов мелких диких млекопитающих с целью получения от них материала для лабораторного исследования на наличие антител к вирусу ККГЛ, антигена или РНК возбудителя. Кроме того, с животных и птиц собирают клещей для последующего исследования.

Специфическая индикация вируса ККГЛ в полевом материале осуществляется методами:

— ОТ-ПЦР: выявление РНК вируса ККГЛ в суспензиях иксодовых клещей, органов птиц и мелких млекопитающих;

— ИФА: выявление антигена вируса ККГЛ в суспензиях иксодовых клещей, органов птиц и мелких млекопитающих и IgG к вирусу ККГЛ в сыворотке крови КРС, МРС, диких животных.

Материалом для исследования вирусологическими методами, а также методами ПЦР и ИФА на наличие антигена вируса ККГЛ служат суспензии иксодовых клещей на разных фазах развития, собранных с КРС/МРС, птиц, грызунов, мелких млекопитающих в природных биотопах (на флаг), суспензии органов (головного мозга и печени) птиц, грызунов и мелких млекопитающих.

Выявление положительных проб полевого материала при исследовании методом ПЦР, ИФА на наличие антигена вируса ККГЛ и IgG или вирусологическим методом свидетельствует о циркуляции возбудителя КГЛ в природном очаге.

Идентификация вируса ККГЛ включает в себя выделение штамма, характеристику его биологических свойств, проведение молекулярно-генетического типирования, расшифровку частичных и полных нуклеотидных последовательностей генома вируса.

Проведение молекулярно-генетического типирования вируса ККГЛ

Генетическое типирование позволяет дифференцировать штаммы, установить их происхождение, осуществлять мониторинг в процессе эпидемиологического анализа вспышки.

Определение генотипа вируса ККГЛ проводят методом пря-

мого секвенирования частичных последовательностей малого (S), среднего (M) и большого (L) сегментов генома вируса.

Полученные последовательности используют для проведения филогенетического анализа с депонированными в GenBank последовательностями референс-штаммов, относящихся к семи генотипам КГЛ: «Африка-1» (I), «Африка-2» (II), «Африка-3» (III), «Азия-1» (IVa), «Азия-2» (IVb), «Европа-1» (V), «Европа-2» (VI) [36, 137, 240, 268].

При подозрении на обнаружение нового генотипа проводят секвенирование полного генома вируса.

Для определения частичных последовательностей можно использовать изоляты РНК, выделенные из образцов клинического материала. Для определения нуклеотидной последовательности полного генома вируса необходимо использовать материал первого-второго пассажей штамма на культуре клеток или в организме лабораторных животных.

Алгоритм специфической лабораторной диагностики КГЛ представлен на *рис. 31*.

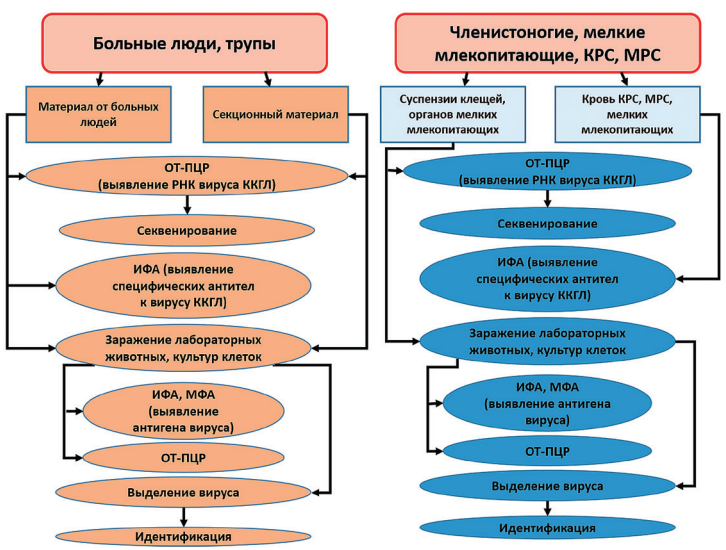


Рис. 31. Алгоритм специфической лабораторной диагностики КГЛ

ГЛАВА 9. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ КРЫМСКОЙ ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ

Зарубежный опыт целенаправленной профилактики КГЛ минимален [365]. В экономически развитых странах заболеваемость КГЛ отсутствует или низка, поэтому проблема профилактики неактуальна. В странах с невысоким национальным доходом, на территории которых находится большинство природных очагов КГЛ в Евразии и Африке, акарицидная обработка окружающей среды или домашних животных для профилактики КГЛ считается недостаточно экономически и эпидемиологически эффективной [284]. Определенные надежды возлагаются на разрабатываемые «антиклещевые вакцины», угнетающие питание самок клещей на привитых млекопитающих и последующую кладку яиц [200]. Подобные вакцины уже десятилетие используются для борьбы с паразитирующими на крупном рогатом скоте клещами рода *Boophilus*. В экспериментальных условиях «антиклещевая вакцина» способна также защитить животное от заражения арбовирусами (например, вирусом клещевого энцефалита) и тем самым прервать эпидемическую цепочку [293]. Упоминается, что лица из групп риска, проживающие в эндемичных по КГЛ регионах, должны быть обучены правилам пользования индивидуальными мерами защиты, но не приводятся свидетельства об особенностях и эффективности подобного обучения [295, 303].

В Российской Федерации профилактике КГЛ уделяется существенно большее внимание [102]. Планирование и проведение профилактических мероприятий основывается на эпизоотологическом и эпидемиологическом районировании территории природного очага КГЛ. При районировании учитываются: природно-климатическая характеристика очага, видовой состав и численность мелких млекопитающих и птиц, места их обитания, видовой состав иксодовых клещей, их стациальное

размещение и численность, результаты исследования клещей на вирусофорность, а также индексы обилия и встречаемости клещей на крупном и мелком рогатом скоте, птицах и мелких млекопитающих. К «реально опасным» относятся участки природного очага, где установлена циркуляция вируса и к началу эпидемического сезона индекс обилия имаго *H. marginatum* составляет три и более экземпляров на одну голову крупного рогатого скота. При эпидемиологическом районировании природного очага КГЛ принимаются во внимание род занятий и хозяйственной деятельности населения, численность постоянного и временного населения, наличие и мощность лечебных и санитарно-профилактических учреждений, их укомплектованность специалистами, места инфицирования человека, преобладающие пути передачи инфекции, условия и причины, способствующие заражению человека, сезон инфицирования, характер эпидемических проявлений инфекции в прошлом. Сочетание эпизоотологических и эпидемиологических факторов риска определяет неблагополучные по КГЛ районы и время проведения интенсивных профилактических мероприятий [54, 106].

Основой профилактических мероприятий в борьбе с Крымской геморрагической лихорадкой является неспецифическая профилактика. Государственной санитарно-эпидемиологической службой административных территорий совместно с органами здравоохранения, а также с ветеринарной службой и другими заинтересованными ведомствами определяется комплекс организационных мероприятий, направленных на снижение активности природного очага и улучшение эпидемиологической обстановки.

Основные задачи санитарно-эпидемиологической и профилактической работы:

— своевременное выявление больных КГЛ, источника инфекции, механизма и условий, способствующих заражению;

— осуществление своевременной лабораторной диагностики КГЛ;

— проведение эпизоотологического мониторинга территории с целью определения наиболее опасных в эпидемиологическом отношении участков, краткосрочного и долговременного прогнозирования эпизоотологической и эпидемиологической обстановки;

— усиление надзора за соблюдением санитарных правил в стационарах при оказании лечебной помощи больным КГЛ, при выполнении лабораторных исследований;

— формирование у населения гигиенических навыков поведения с целью предотвращения угрозы заражения КГЛ при пребывании в природных биотопах, при уходе за сельскохозяйственными животными;

— борьба с переносчиками инфекции путем проведения акарицидных обработок сельскохозяйственных животных и природных биотопов (*рис. 32*).



Рис. 32. Основные принципы и направления работы по профилактике КГЛ

9.1. Организация санитарно-противоэпидемических и профилактических мероприятий

На территориях, где имеются природные очаги КГЛ или угроза их возникновения, разрабатываются комплексные планы мероприятий по профилактике КГЛ территориальными центрами госсанэпиднадзора, учреждениями здравоохранения, территориальными противочумными учреждениями, учреждениями госветнадзора, унитарными дезинфекционными предприятиями и другими ведомствами. Планы согласовываются со службами, привлекаемыми к их реализации, утверждаются органами исполнительной власти. Планы предусматривают проведение всего комплекса основных профилактических, противоэпидемических, в том числе лечебно-профилактических и ветеринарных, мероприятий с введением целевого финансирования на их проведение.

На случай выявления больного (трупа) с подозрением на КГЛ разрабатываются оперативные планы проведения первичных противоэпидемических мероприятий, которые предусматривают:

— способ и порядок передачи информации (в рабочее и нерабочее время) вышестоящему руководству о выявлении больного (трупа) с подозрением на КГЛ;

— схему оповещения и сбора специалистов (в рабочее и нерабочее время);

— определение функциональных обязанностей и действий каждого специалиста при выявлении больного (трупа);

— госпитализацию больных в инфекционные стационары (отделения), материально-техническое оснащение и обеспечение средствами лечения, дезинфекции. Принятие мер противоэпидемической безопасности работы медицинского персонала стационаров, отделений, лабораторий;

— определение порядка передачи биологического материала от больного (трупа) для проведения лабораторной диагностики (молекулярно-генетических, иммунологических, вирусологических исследований);

— создание резерва кадров врачей и среднего медицинского персонала;

— определение источников пополнения автотранспорта для работы в очаге;

— проведение эпизоотологического обследования в очаге (по месту жительства, работы, отдыха) и в природном очаге, формирование бригад для его осуществления;

— организацию и проведение акарицидной обработки сельскохозяйственных животных (по эпидпоказаниям) независимо от форм собственности.

При неустойчивой санитарно-эпидемиологической обстановке, выявлении антигена возбудителя КГЛ, выделении вируса из полевого материала (переносчиков, диких животных), регистрации единичных случаев заболевания КГЛ вопросы организации и проведения санитарно-противоэпидемических и лечебных мероприятий заслушиваются на заседаниях санитарно-противоэпидемической комиссии (СПЭК) административной территории, которые проводятся не менее двух раз в год.

С целью координации работы всех задействованных министерств и ведомств при правительствах административных территорий создаются оперативные (краевые, областные, республиканские) штабы, возглавляемые, как правило, заместителем председателя правительства, курирующим социальную сферу. Заседания штаба проводятся с апреля по август практически еженедельно. На них определяется весь комплекс профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом эпидемической и эпизоотической ситуации по КГЛ.

Одновременно при министерствах здравоохранения формируется медицинский штаб в составе консультативной, противоэпидемической, госпитальной, лабораторной, патолого-анатомической групп, а также групп по проведению дезинфекционных, дератизационных, дезинсекционных и акарицидных мероприятий. На его заседаниях решаются вопросы организации профилактических, противоэпидемических и лечебных мероприятий, обеспечения лабораторного подтверждения

клинических диагнозов и т. п. При штабе из главных и ведущих специалистов министерства здравоохранения и центра госсанэпиднадзора создается группа по сбору и обработке информации о проводимых противоэпидемических и лечебных мероприятиях по КГЛ, которая ежедневно комиссионно оценивает сложившуюся эпидемическую ситуацию.

Вводится система межведомственного представления еженедельной оперативной информации, предусматривающей отчет с нарастающим итогом об объемах проводимых специальных медицинских и ветеринарных мероприятий, эпизоотологического обследования природного очага КГЛ.

Создаются консультативные группы по проблеме КГЛ в составе главных специалистов: инфекциониста, патологоанатома, судмедэксперта, терапевта, хирурга, педиатра и представителя центра гигиены и эпидемиологии (в крае, области, республике), которые ранее имели опыт работы в очагах арбовирусных инфекций.

Направляются бригады специалистов из центра гигиены и эпидемиологии и министерства здравоохранения (края, области, республики) в районы, где регистрируются больные КГЛ, для оказания консультативно-методической и практической помощи по выявлению, лечению больных и организации противоэпидемических мероприятий. Всем главам муниципальных образований и главным врачам лечебно-профилактических организаций (ЛПО) направляются телеграммы и информационно-методические письма о принятии неотложных мер по локализации эпидочагов КГЛ и предотвращению заражения населения.

Санитарно-противоэпидемические и профилактические мероприятия в очаге финансируются за счет средств эпидемиологического фонда в соответствии с положением о порядке расходования ассигнований на мероприятия по борьбе с эпидемиями.

На эндемичных по КГЛ территориях проводится специальная подготовка медицинских работников учреждений здравоохранения и центров гигиены и эпидемиологии, а также

работников ветеринарных учреждений независимо от их ведомственной принадлежности.

Подготовка медицинских работников осуществляется на семинарах, при проведении инструктажей и тренировочных занятий со сдачей зачетов. На семинарах и во время инструктажей подробно излагаются вопросы клиники, эпидемиологии, клинической и дифференциальной диагностики КГЛ, личной безопасности и проведения первичных противоэпидемических мероприятий при выявлении больного с подозрением на КГЛ. При этом особое внимание обращается на принципы ведения больных КГЛ, отбора, хранения и транспортировки биологического материала от больных с подозрением на КГЛ.

Тренировочные занятия с вводом условного больного КГЛ проводят в медицинских учреждениях, куда непосредственно обращаются больные люди: в поликлиниках, больницах, фельдшерско-акушерских, фельдшерских пунктах и др. Такие занятия должны быть направлены на практическую реализацию теоретической подготовки медицинских работников при проведении первичных противоэпидемических мероприятий от изоляции условного больного по месту его выявления до госпитализации в предусмотренный для этих целей стационар (бокс).

Ежегодно в течение апреля — мая проводятся комплексные проверки учреждений здравоохранения административных территорий с целью оценки и корректировки проводимых ими профилактических и противоэпидемических мероприятий, готовности лечебной сети к оказанию медицинской помощи больным КГЛ и специализированных лабораторий к выполнению диагностических исследований по КГЛ. С учетом высокой контагиозности вируса ККГЛ при прямом контакте с кровью больных пристальное внимание обращается на профилактику внутрибольничного инфицирования.

В инфекционных отделениях всех медицинских учреждений на неблагополучных по КГЛ территориях должны быть выделены палаты интенсивной терапии, а также быть в наличии планы перепрофилирования других отделений под стационары для

больных КГЛ и провизорных. Должны отрабатываться система оповещения, взаимной информации и взаимодействия, определяться источник пополнения автотранспортом для работы в очагах.

В учреждениях здравоохранения неблагополучных по КГЛ административных территорий в период подготовки к эпидсезону должны быть созданы резервы медицинских лекарственных препаратов для проведения патогенетической и этиотропной терапии, а лабораторная база обеспечена для диагностики КГЛ всеми необходимыми диагностическими тест-системами.

Подготовка всех ветеринарных работников независимо от должности осуществляется путем проведения семинаров и инструктажей, на которых подробно излагается информация о возможном ареале возбудителя инфекции, о носителях (прокормителях) и переносчиках возбудителя КГЛ, о механизмах заражения, путях распространения возбудителя среди людей, о мерах личной профилактики КГЛ, объектах для лабораторного исследования. Особое внимание при этом уделяется вопросам содержания сельскохозяйственных животных, проведения систематических противоклещевых обработок скота и пастбищ с целью недопущения их заклещевленности.

Информационно-разъяснительная работа, проводимая медицинской службой, включает гигиеническое обучение и воспитание населения по мерам личной профилактики в быту и при трудовой деятельности, рекомендации по гигиеническому поведению различных возрастных и профессиональных групп населения. При этом используются материалы эпизоотолого-эпидемиологических наблюдений. Работа с сельскими жителями проводится в виде индивидуальных бесед при подворных обходах в населенных пунктах, неблагополучных по КГЛ. При этом подчеркивается важность обязательного и своевременного обращения в медицинские учреждения в случае укуса клещами и при первых признаках заболевания, подозрительных на КГЛ. Организуются учет, регистрация и медицинское наблюдение за людьми с укусами клещами.

Гигиеническое воспитание и обучение должны быть

направлены на ознакомление населения с основными сведениями о носителях и переносчиках возбудителя болезни, возможных путях заражения, признаках проявления болезни, мерах личной и общественной профилактики. Во время стрижки овец, которая проводится в мае и совпадает с периодом высокой активности клещей, осуществляется контроль за работой стригальных пунктов. В животноводческих хозяйствах, полевых бригадах проводится постоянный инструктаж работников о мерах личной профилактики. Под особым контролем должна находиться работа летних оздоровительных учреждений, летних трудовых бригад детей и подростков, а также профилактика КГЛ среди групп риска — работников животноводства и полеводства. Открытие летних оздоровительных учреждений проводится только после барьерной обработки территории пунктов, неблагополучных по КГЛ.

Во всех общеобразовательных школах необходимо проводить занятия по клиническим признакам КГЛ и вопросам ее профилактики. Так, в Ставропольском крае с целью обеспечения безопасности детей и подростков вопросы личной профилактики КГЛ включены в уроки ОБЖ (основы безопасности жизнедеятельности), а также в форме изложения были предложены на уроках русского языка.

Ежегодно в эндемичных по КГЛ районах следует проводить специальные занятия — инструктажи с доярками, скотниками и другими работниками сельского хозяйства с отработкой мер по личной профилактике. От контакта с клещами работники должны быть защищены специальными костюмами, дезинфекционными средствами и репеллентами.

Информационно-разъяснительную работу осуществляют специалисты санитарно-эпидемиологических и лечебно-профилактических учреждений. Санитарное просвещение проводят в форме лекций, бесед, памяток, а также путем публикации актуальных материалов в местных газетах и специальных выпусках санитарных бюллетеней. Ежегодно выпускаются красочные наглядные плакаты о мерах по предупреждению КГЛ.

Отражением эффективности использования разных информационных каналов в целях санитарного просвещения населения является рост обращаемости в медицинские учреждения лиц в связи с укусами клещей.

9.2. Противоэпидемические мероприятия в очаге

Противоэпидемические мероприятия в очаге при выявлении больного КГЛ направлены на локализацию и ликвидацию очага и включают:

— определение времени возникновения и местонахождения очага, определение его границ;

— выявление больных с подозрением на КГЛ и контактных по совокупности клинических и эпидемиологических данных;

— выявление лиц, имевших укусы и контакты с клещами (снятие с себя, с животного, раздавливание клещей);

— изучение причин посещения (пребывания) населением природного очага КГЛ;

— эпизоотолого-эпидемиологическое обследование очага со случаем (случаями) заболевания КГЛ осуществляется с заполнением карты эпидемиологического обследования (учетная форма № 257);

— выявление источника возбудителя инфекции (больной человек, животное), факторов передачи (трансмиссия, контакт и др.), непосредственных причин возникновения очага и условий, способствующих заражению людей;

— забор крови от больного и лиц, имевших контакт с клещами, для молекулярно-генетического, иммунологического и вирусологического исследований (по показаниям);

— забор крови от сельскохозяйственных и домашних животных специалистами ветеринарной службы с целью установления иммунной прослойки среди поголовья;

— подворные обходы в очаге;

— составление эпидемиологического прогноза;

— заключение по эпидемиологическому обследованию в очаге.

Эпидемиологические данные, используемые для выявления больного с подозрением на заболевание КГЛ:

— пребывание в эндемичном, эпидемиологически неблагополучном районе (выезды в природный биотоп на отдых, рыбалку и т. п.) в период, предшествующий инкубационному;

— сезонность (жаркое время года, апрель — сентябрь);

— профессиональные группы риска (доярки, скотники, чабаны, ветеринарные работники; лица, участвующие в полеводческих работах, сенокосах; индивидуальные владельцы скота и птицы, медицинские работники);

— укус клеща или контакт с клещами (снятие, раздавливание);

— проведение инструментальных манипуляций у больных с подозрением на КГЛ, забор и исследование клинического материала;

— уход за больными с подозрением на КГЛ.

В условиях эпидемиологического неблагополучия в природных очагах КГЛ всеми медицинскими учреждениями независимо от профиля осуществляется раннее выявление больных на основании эпидемиологических и клинико-лабораторных данных, характерных для данной инфекции. При подозрении на КГЛ подается экстренное извещение в устной форме (по телефону) и по форме № 58 в центр гигиены и эпидемиологии (в крае, области, республике).

Все больные с подозрением на КГЛ подлежат провизорной госпитализации в инфекционное отделение ЛПУ, городские инфекционные больницы для наблюдения и проведения обследования.

Следует различать три категории больных, направляемых в инфекционный стационар:

— больные, нуждающиеся в провизорной госпитализации (вероятный диагноз «КГЛ»), а именно лица с укусом клеща и повышением температуры; больные с лихорадкой, прибывшие из неблагополучного региона по КГЛ; профессиональные группы риска;

— больные с подозрением на КГЛ на основании клинико-лабораторных данных;

— больные с подтвержденным диагнозом «КГЛ» (лабораторная верификация диагноза).

Всех больных с учетом принадлежности к определенной категории следует помещать в отдельные боксы, при этом в инфекционном стационаре следует организовать палату для проведения интенсивной терапии. В вирусологические лаборатории областных (краевых) центров гигиены и эпидемиологии с диагностической целью своевременно доставляются парные сыворотки крови, взятые у больных в острый период и затем через 7—10 дней.

В очагах КГЛ проводят заключительную дезинфекцию с акарицидной обработкой. В квартире (домовладении) проводят влажную дезинфекцию 3%-ным раствором хлорамина или 6%-ным раствором перекиси водорода, а также камерную обработку вещей.

Ветеринарные работники должны проводить акарицидную обработку общественного и частного поголовья животных 1 раз в 10 дней с апреля по ноябрь.

В том случае, если имеет место заклещевленность скота, жилых и нежилых зданий у других жителей поселка, такую обработку должны проводить во всех без исключения домовладениях.

9.3. Требования биологической безопасности в клинической и лабораторной практике

Больных с подозрением на КГЛ или с установленным диагнозом госпитализируют в инфекционную больницу в изолированные палаты и боксы, имеющие отдельный вход. Вход в них должен быть ограничен только необходимым персоналом; при этом следует вести учет всех лиц, посещающих больных. При тяжелом течении КГЛ у постели больного следует установить индивидуальный пост наблюдения.

Персонал инфекционных отделений и лаборанты должны соблюдать все правила предосторожности, исключающие возможность внутрибольничного инфицирования. Перед входом в палату больного в специальном шкафу или на столе должны

находиться защитная одежда (противочумный костюм I типа) и сосуды с дезинфицирующими средствами, обладающими вирулицидной активностью (3—5%-ный раствор хлорамина Б, 6%-ный раствор перекиси водорода, хлормисепт-Р, миродез спрей, миросептик и др.). Защитная одежда состоит из пижамы, хирургического (противочумного) халата, косынки, полнолицевой маски, резиновых перчаток, галош и чулок, а при обильных кровотечениях дополняется клеенчатым фартуком. После осмотра и оказания помощи больному КГЛ одежда медицинского персонала (кроме пижамы) подлежит обеззараживанию. К уходу за больными КГЛ не допускаются лица, имеющие кожные заболевания или травмы кожи рук.

Для исключения случаев заражения от больных КГЛ проводится дезинфекция их одежды, постельного белья, посуды, инструментария, экскрементов и предметов туалета. Белье и одежду больного собирают в клеенчатый мешок и подвергают дезинфекции в паровой камере (при температуре 120 °С в течение 30 минут).

За каждой палатой закрепляют свои инструменты и предметы ухода. Инструменты следует кипятить в 2%-ном содовом растворе в течение 30 минут.

Для обеззараживания выделений больного, содержащих кровь (рвотные массы, мокрота, кал, моча), белья, предметов, загрязненных выделениями больных, используют 3—5%-ные растворы карболовой кислоты, хлорамина Б. Выделения больного засыпают хлорной известью на 2 часа.

Остатки пищи больного заливают двойным количеством 10%-ного раствора хлорной извести с экспозицией 1 час. Посуда из-под выделений больного, медицинский инструментарий (шприцы, иглы, зонды, катетеры и др.) дезинфицируются в палате.

Посуду больного обеззараживают кипячением.

В палатах следует многократно проводить текущую обработку полов, стен, дверей 3%-ным раствором хлорамина или 6%-ным раствором перекиси водорода. Постельные принадлежности (одеяла, матрацы, подушки) подлежат камерной об-

работке после выписки больного. Вещи, не подлежащие обработке в камере, следует замачивать в 3—5%-ном растворе хлорамина на 2 часа.

За медицинским персоналом устанавливается медицинское наблюдение с ежедневным термометрированием.

Отбор проб биологического материала от больных и подозрительных на заболевание КГЛ осуществляет медицинский персонал с соблюдением требований противоэпидемического режима. Необходимо использование противочумного костюма I типа. Кровь, взятая у больных в острой стадии заболевания, может содержать вирус ККГЛ в высоких концентрациях, что диктует необходимость дезинфекции пробирок, шприцев, игл и другого лабораторного оборудования немедленно после использования путем погружения в раствор дезинфектанта (3%-ный раствор хлорамина или 6%-ный раствор перекиси водорода) на 1 час.

При исследовании биологического материала запрещается проводить центрифугирование, встряхивание, пипетирование ртом.

В лаборатории при исследовании сывороток крови и секционного материала необходимо соблюдать меры предосторожности и обращаться с ними как с материалом, подозрительным на зараженность микроорганизмами I—II групп патогенности. Работу с поступившими сыворотками крови проводят в блоке для работы с инфицированными животными в противочумном костюме I типа или в боксе биологической безопасности II класса в костюме IV типа, дополненном резиновыми перчатками, или в боксе биологической безопасности III класса в костюме IV типа [6]. Иммуносерологические исследования на обнаружение антигена или антител к вирусам II группы патогенности (в том числе вируса ККГЛ) в связи с отсутствием регламентированных методов инактивации вирусов проводят только в боксированном помещении или в боксе биологической безопасности [6].

Термоконтейнеры, в которых находились пробы, обрабатывают 3%-ным раствором хлорамина Б или 6%-ным раствором перекиси водорода.

9.4. Медицинское наблюдение за населением и активное выявление больных

Медицинское наблюдение за населением проводится с целью раннего выявления больных КГЛ и предотвращения дальнейшего распространения инфекции. Осуществляется оно специалистами территориальных лечебно-профилактических учреждений.

Для эффективного медицинского наблюдения за населением необходимо иметь основные сведения о его численности, плотности распределения по территории, о социально-профессиональном составе, поле и возрасте, особенностях местных обычаев. Особое внимание следует уделять контингентам постоянного и временного населения, относящимся к группам повышенного риска заражения возбудителем ККГЛ: дояркам, скотникам, чабанам, ветеринарным работникам, лицам, участвующим в полеводческих работах, сенокосах, индивидуальным владельцам скота и птицы.

Максимальное внимание медицинских работников (независимо от ведомственной принадлежности) должно быть направлено на раннее выявление больных с геморрагическими проявлениями в весенне-летний период (особенно с июня по август). Особого внимания заслуживают больные, поступающие с кровотечениями к отоларингологам, хирургам, гинекологам, в эпиданамнезе которых имели место укус клеща или контакт с клещами, а также привлекаемые к уходу за больными КГЛ. Лихорадящие больные в очаге инфекции, не имеющие в анамнезе указание на укус клеща, также направляются в инфекционный стационар для осмотра инфекционистом и проведения полного клинического исследования периферической крови с обязательным подсчетом числа тромбоцитов. Кроме того, необходима провизорная госпитализация всех не проживающих в данном населенном пункте с укусом клеща для раннего выявления больных и снижения затрат на лечение. При регистрации случаев скоропостижной смерти от неизвестных причин труп подлежит обязательному вскрытию с соблюдени-

ем мер противоэпидемической и биологической безопасности в присутствии специалиста центра гигиены и эпидемиологии или территориального противочумного учреждения, при этом необходимо обеспечить полную защиту кожных покровов и слизистых от попадания трупного материала.

Медицинское наблюдение за очагом и жителями этого населенного пункта осуществляется в течение 14 дней с момента изоляции больного КГЛ.

В населенных пунктах, где имели место случаи заболевания КГЛ, для раннего выявления больных и лиц, имевших контакты с клещами, проводятся подворные обходы. Медицинский персонал, проводящий подворные обходы в очагах Крымской геморрагической лихорадки, работает в защитном противочумном костюме IV типа, в котором тапочки заменены сапогами или ботинками.

При проведении подворных обходов устанавливают:

— места контакта населения с переносчиками возбудителя ККГЛ;

— причину посещения пастбищ и других мест обитания клещей;

— характер контакта с клещами (постоянный или эпизодический);

— возрастной и профессиональный состав контактировавших с переносчиком;

— длительность проживания в данной местности.

Лиц, бывших в контакте с больными, а также отмечавших присасывание клещей, берут на диспансерный учет. За ними организуется наблюдение в течение 14 дней с ежедневным двукратным термометрированием. При повышении температуры тела в период наблюдения больной госпитализируется в инфекционный стационар. Наряду с этим важно обязательно регистрировать больных с неспецифическими симптомами (сильная головная боль, боли в суставах, мышцах, в том числе икроножных, разбитость, быстрая утомляемость, головокружение, жажда, катаральные явления в верхних дыхательных путях, потеря сознания), которые встречаются и при других

заболеваниях, с целью своевременного выявления и направления пациентов в стационар.

К работе по выявлению подозрительных на КГЛ больных медицинские работники должны широко привлекать население, чтобы обо всех случаях появления больного с указанными выше признаками и контакта человека с клещами немедленно становилось известно санитарно-эпидемиологической и лечебно-профилактической службам.

9.5. Ограничительные мероприятия в очаге

В очаге при выявлении больных КГЛ вводятся ограничительные мероприятия:

— запрещается привлечение детей и подростков к уходу за животными и к полевым работам;

— запрещаются прогон и выпас скота около парков и других мест массового отдыха населения, летних оздоровительных учреждений;

— открытие летних оздоровительных учреждений проводится после проведения расчистки территории лагеря и акарицидной обработки (барьерной);

— временно ограничивается перемещение сельскохозяйственных животных (КРС, МРС) внутри очага и за его пределы;

— вводится ограничение хозяйственной деятельности человека в очаге и на прилегающей территории до проведения санитарной расчистки и акарицидной обработки (барьерной).

9.6. Организация и проведение эпизоотологического мониторинга на энзоотичной по КГЛ территории

Эпизоотологический мониторинг энзоотичных по КГЛ территорий направлен на изучение сложных явлений с биологической и экологической основой, развивающихся под влиянием природных и социальных факторов, и включает:

— плановое эпизоотологическое обследование территории очага;

— многолетние наблюдения на стационарах;

— экстренное обследование по эпидемиологическим показаниям.

Основными задачами эпизоотологического мониторинга являются:

— определение численности клеща *H. marginatum* и некоторых других видов клещей на различных прокормителях (диких и сельскохозяйственных животных, диких и домашних птицах) как основного показателя эпизоотического состояния данной территории;

— сбор и исследование полевого материала на зараженность вирусом ККГЛ;

— составление краткосрочного и долгосрочного прогнозов развития эпизоотологической обстановки;

— выдача рекомендаций по проведению акарицидных обработок скота и природных биотопов, контроль качества проводимых акарицидных обработок.

Эпизоотологическое обследование проводится планово или экстренно при эпидемических проявлениях в виде спорадических случаев или групповых заболеваний.

Плановое обследование проводится ежегодно на эпидемиологически значимых участках и стационарах с целью мониторинга эпизоотологического состояния территории. Полученные результаты экстраполируют на всю территорию, где имеет место общность структурной и пространственной функциональной организации паразитарной системы КГЛ.

Экстренное эпизоотологическое обследование проводится при эпидемических проявлениях в виде спорадических или групповых заболеваний с целью установления обстоятельств заражения больного КГЛ на участках местности, имеющих отношение к эпидемическому проявлению инфекции.

До начала проведения эпизоотологического обследования осуществляется подготовка ко всем видам полевых работ. На основе работы, проведенной в организационном периоде, намечаются конкретные участки для полевых обследований, сроки и объем необходимых мероприятий.

Эта подготовка включает такие этапы, как: составление планов, графика выездов на каждый сезон года, подготовка картографической основы карт ландшафтных зон и районов (масштаб 1:600000—1:750000); подготовка почвенных, климатических карт и картосхем районов (масштаб 1:100000), а также планов лесничеств и землепользования для использования во время работы в поле. На карты-основы заранее наносят населенные пункты, дороги, границы растительных и ландшафтных зон.

По результатам предшествующего изучения природного очага КГЛ на карты наносится зоолого-паразитологический материал (видовой состав, размещение и численность мелких млекопитающих и всех встречающихся видов иксодовых клещей на данной местности). В последующем эти карты-основы дополняются данными, полученными в результате эпизоотологического обследования.

На карту-основу наносят также эпидемиологические данные: заболеваемость людей КГЛ, факты выделения возбудителя КГЛ от людей, животных, клещей, результаты серологических исследований (положительные и отрицательные) сывороток крови людей и животных.

Готовятся бланки рабочих документов (полевых дневников, этикеток, отчетов).

Поскольку эпизоотологическое обследование по КГЛ проводится в непосредственном контакте с центрами гигиены и эпидемиологии, ветеринарами, охотниками, планы эпизоотологического обследования территорий должны быть согласованы с руководством соответствующих организаций.

Для экспедиционных выездов в очаги КГЛ рекомендуется создавать комплексные бригады в оптимальном составе: эпидемиолога, паразитолога, зоолога, ветврача, охотника, а также помощников эпидемиологов и лаборантов, однако на практике эпидгруппа, проводящая эпизоотологическое обследование, состоит из эпидемиолога, зоолога, паразитолога и водителя, остальные же специалисты привлекаются на местах по мере их необходимости.

В распоряжение бригады придаются автомашина (походная

лаборатория) и необходимый инвентарь для полевых работ, а также средства индивидуальной защиты (репелленты, пиретроиды).

Проведение эпизоотологического обследования территории природного очага КГЛ имеет свои особенности в различные сезоны года, обусловленные фенологией клещей *H. marginatum*. В соответствии с этим эпизоотологическое обследование по КГЛ проводится в два сезона: весенне-летний (апрель, май, первая декада июня) и летне-осенний (вторая-третья декады июня, июль — сентябрь).

Начало весенне-летнего сезона совпадает по времени с массовым нападением имаго клещей *H. marginatum* на крупный и мелкий рогатый скот. В зависимости от погодных условий начало массовой активности клещей может наблюдаться в период с середины апреля до первой декады мая. Регистрацию начала массовой активности *H. marginatum* осуществляют по данным, полученным от ветеринарной службы, и по результатам эпидразведки при обследовании скота на заклещевленность в наиболее неблагополучных (по данным прошлого года) хозяйствах, а также на стационарных пунктах. Эпизоотологическое обследование в весенне-летний период следует проводить по двум основным направлениям: обследование крупного и мелкого рогатого скота на заклещевленность и определение численности клещей *H. marginatum* в открытых биотопах.

Перед началом обследования скота в каждом хозяйстве берут данные о количестве крупного и мелкого рогатого скота в общественном и частном секторах. Отдельно для каждого сектора уточняют количество скота стойлового содержания и выпасаемого на пастбищах. Для выпасаемого скота определяют его разбивку на стада, дислокацию и площадь пастбищ для каждого стада. Выясняют на сельскохозяйственных предприятиях и ветеринарных участках последние сроки проведения акарицидных мероприятий и перечень использованных акарицидных препаратов.

В каждом стаде в зависимости от его численности и наличия загородок, расколов осматривают не менее 30—50 голов

обязательно в присутствии пастуха и ветеринара. Работник, собирающий клещей со скота, должен быть одет в комбинезон из плотной ткани, обут в резиновые сапоги с голенищами, плотно облегающими ноги, на руках иметь двойные резиновые перчатки, при этом костюм обрабатывается репеллентом. При сборе клещей для сохранения их живыми необходимо не допускать загрязнения перчаток акарицидными средствами.

Клещей снимают руками в перчатках (при использовании пинцета клещи часто либо соскальзывают, либо повреждаются) и помещают в пробирку с ватно-марлевой пробкой. Заранее в пробирку опускают небольшой зеленый лист растения из семейства злаковых для поддержания повышенной влажности (можно смочить дистиллированной водой). Клещей, снятых с каждой головы скота, помещают в отдельную пробирку. Пробирки с клещами, собранными с животных из одного стада, объединяют в одну пробу и снабжают этикеткой, в которой, помимо сведений, перечисленных выше, указывают номер или название стада и общее количество голов скота в нем.

Собранных клещей сохраняют живыми в прохладном месте не более двух-трех дней, после чего доставляют в лабораторию для дальнейшего исследования. Перевозка клещей в лабораторию осуществляется в пробирках, помещенных в закрытые металлические пеналы или ящики, исключающие их расползание.

Кроме сбора клещей со скота, в весенне-летний сезон проводятся определение численности и сбор клещей в открытых биотопах. Наиболее вероятно нападение клещей *H. marginatum* на пастбищах, краях лесополос, путях скотопрогона и прилегающих к этим стациям нераспаханных участках. На этих стациях в первую очередь проводят определение численности и сбор клещей *H. marginatum*.

В весенне-летний период проводят учет численности грачей как основных прокормителей преимагинальных фаз клещей *H. marginatum* [45]. В это время грачи концентрируются в гнездовьях (грачевниках) и относительно легко поддаются учету. Как правило, грачевники располагаются линейно в лесополосах и видны издали по наличию гнезд на деревьях и по

концентрации птиц, особенно в утренние и вечерние часы.

Для подсчета грачей в одной из лесополос определяют следующие параметры:

a — среднее количество жилых гнезд на одном дереве;

b — количество деревьев с гнездами на заселенном участке лесополосы (для этого подсчитывают количество деревьев с гнездами на небольшом отрезке (20—30 м) и пересчитывают на общую длину грачевника).

Численность взрослых грачей (P) будет приблизительно равна:

$$P = 2ab$$

Расположение всех обнаруженных грачевников наносят на рабочую карту.

Начало летне-осеннего сезона эпизоотологического обследования определяется следующей фазой цикла развития клеща *H. marginatum*. В сроки с середины июня до первой декады июля начинаются массовый выплод личинок клещей и последующая их линька в нимфу. Прокормителями преимагинальных фаз *H. marginatum* являются дикие животные — млекопитающие и птицы. Численность имаго на домашнем скоте при этом значительно уменьшается и в августе доходит до минимальных значений (единичные клещи на отдельных сельскохозяйственных и домашних животных).

Основное направление эпизоотологического обследования в этот период смещается в сторону обследования диких животных. Однако по-прежнему необходимы выборочный контроль заклещевленности скота в неблагополучных хозяйствах и контроль эффективности проведенных летом акарицидных мероприятий.

Как отмечалось выше, преимагинальные фазы *H. marginatum* обнаруживаются на млекопитающих (зайце-русаке, еже ушастом) и птицах (граче, серой вороне, куропатке). При обследовании домашних животных эти фазы цикла развития клещей наблюдаются на индейках.

Особенностью этого этапа обследования является необходимость организации охоты на диких животных и птиц.

В составе зоологической группы необходимо иметь опытного охотника с ружьем и документами, разрешающими охоту на перечисленных выше диких животных. Птиц и зайцев-русаков добывают отстрелом, грызунов — выставлением на ночь линий ловушек «Геро». Значительно затруднен отстрел грачей, так как после первого же выстрела их стая поднимается, отлетает на очень большое расстояние и длительное время (до нескольких дней) не возвращается на то место, где ее потревожили. Поэтому целесообразнее отстреливать грачей в июне, поскольку они в это время держатся грачевников (еще не весь молодняк стал на крыло), после отстрела возвращаются к гнездовьям, и на них уже обнаруживаются личинки и нимфы *H. marginatum*. Серая ворона добывается гораздо труднее из-за ее постоянно настороженного поведения. Также сложно (из-за сравнительно небольшой численности) добываются в достаточном количестве куриные (куропатки, перепелки). Ежей отлавливают живыми ночью при объезде на автомобиле проселочных дорог. Добытых животных очесывают, снятых клещей определяют до вида и подсчитывают индексы их обилия отдельно для каждого вида животных по формуле:

$$I = N/n,$$

где N — количество клещей,

n — количество осмотренных животных.

Для определения заклещевленности индеек посещают хозяйства, в которых эти птицы содержатся на свободном выпасе. У индейки осматривают голые участки шеи и ушные раковины. Обнаруженных клещей выбирают пинцетом и помещают в пробирку с ватно-марлевой пробкой и веточкой травы внутри, пробирку этикетируют.

В процессе проведения всех этапов эпизоотологического обследования руководитель зоогруппы ведет рабочий дневник и заполняет карту-основу. В дневнике регистрируются все сведения, полученные в результате эпизоотологического обследования.

Карта-основа к окончанию сезона обследования должна содержать в виде масштабных и немасштабных обозначений ин-

формацию об интенсивности эпизоотологического обследования; о распределении и численности диких прокормителей клещей *H. marginatum*; о размещении пастбищ, овощебахчевых культур, зон отдыха (как организованных, так и стихийных); об участках, обработанных акарицидными препаратами; о фактах выделения в текущем году возбудителя КГЛ от клещей и животных, а также о положительных находках при исследовании полевого материала методами ПЦР и ИФА.

Важной частью эпизоотологического обследования по КГЛ являются многолетние наблюдения на стационарах. Участок для организации стационара выбирают в районах, в которых зарегистрировано наибольшее число случаев заболевания КГЛ. Он должен включать по возможности все типы сельскохозяйственных и природных ландшафтов, характерных для очага в целом. Кроме того, на территории стационара должны быть населенные пункты, жители которых имеют обычный для очага в целом контакт с окружающей природной средой.

Основными задачами исследований на стационарах являются: изучение биоценотической структуры очага и его динамики, численности млекопитающих и птиц, являющихся элементами паразитарной системы КГЛ; изучение внешних и внутренних факторов, влияющих на эпидемические проявления очага; отработка комплекса профилактических мероприятий; изучение воздействия антропогенных и природных факторов на динамику эпизоотического процесса; составление эпидемиологических и эпизоотологических прогнозов.

Изучение биоценотической структуры очага и его динамики предполагает выявление видового состава, стациального распределения основных видов диких животных, предполагаемых носителей вируса ККГЛ и прокормителей различных фаз цикла развития пастбищных клещей; наблюдение за сезонными и многолетними изменениями численности животных; отлов, отстрел и доставку в лабораторию для вирусологического, серологического и паразитологического исследования диких млекопитающих и птиц; проведение совместно с паразитологом наблюдений за эффективностью противоклещевых мероприятий.

Все виды работ на стационарных участках проводят согласно методическим указаниям «Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней» [134]. При этом в зависимости от сезона года и фенологии клещей и позвоночных животных добывается разный материал для лабораторного исследования (сбор клещей со скота, в открытых стациях, добыча диких млекопитающих и птиц и т. д.).

Эпизоотологический мониторинг стационарных участков позволяет получить данные оперативного и научного характера, составить краткосрочные и долгосрочные эпидемиологические и эпизоотологические прогнозы.

Так, к примеру, проводимый в течение нескольких лет эпизоотологический мониторинг на стационарных участках в Ставропольском крае, расположенных в пустынном (Нефтекумский район, с. Каясула) и степном (Благодарненский район, с. Бурлацкое) типах ландшафтов, позволил повысить топографическую точность и информативность исследований по КГЛ, организовать систематический (по сезонам) сбор данных в конкретных ландшафтно-географических зонах края, обеспечить многократную повторяемость наблюдений на одних и тех же территориях. В результате был определен нозоареал КГЛ в крае, обнаружена тенденция к его расширению за счет распространения границ циркуляции вируса, выявлена зависимость активности основных эпизоотологических факторов (предикторов осложнения эпидемиологической обстановки по КГЛ) от климатогеографических условий, установлена связь напряженности эпидемиологической обстановки с характером хозяйственной деятельности населения. Установлено, что период активного питания имаго клеща *H. marginatum* на крупном рогатом скоте приходится на весенний сезон года, что определяет обострение эпидемиологической обстановки по КГЛ в регионе. В летние месяцы прокормителями преимагинальных фаз *H. marginatum* являются птицы (особенно врановые), ежи, лисы, зайцы, чем создаются оптимальные условия для поддержания высокой численности *H. marginatum*

и сохранения эпизоотического потенциала природного очага. По результатам мониторинга за активностью основных эпизоотологических факторов составляются ежегодные эпизоотолого-эпидемиологические прогнозы по КГЛ.

9.7. Организация и проведение противоклещевых мероприятий

Противоклещевые мероприятия включают санитарно-экологическое преобразование окружающей среды; дератизационные мероприятия; обработки акарицидными средствами природных и антропургических очагов. Мероприятия по уничтожению клещей проводятся в соответствии с общими требованиями к проведению дезинсекционных мероприятий [128].

Основными целями при организации и проведении противоклещевых мероприятий являются снижение численности клещей на территории природного очага (отдельных участков природной очаговости) до эпидемически безопасного уровня и проведение мероприятий, предупреждающих нападение клещей на человека. Это положение определяет решение следующих задач:

— ликвидация заклещевленности крупного и мелкого скота в общественных и индивидуальных хозяйствах;

— проведение акарицидных мероприятий по снижению численности клещей и преимагинальных фаз их развития в природных биотопах;

— проведение мероприятий по защите населения от нападения клещей, являющихся переносчиками возбудителя КГЛ.

В соответствии с характером паразито-хозяинных отношений клещей рода *Hyalomma* планирование и проведение акарицидных мероприятий должны основываться на особенностях экологии клещей и их прокормителей, ведения животноводства и ландшафтно-климатических условий на обслуживаемой территории [102].

Акарицидным обработкам подлежат наиболее посещаемые населением территории: места массового отдыха, территории

загородных предприятий общественного питания, детские образовательные организации, базы отдыха, пастбища и сельскохозяйственные животные; правильные сроки их проведения: пастбищ — за 30—40 дней до начала выпаса скота.

Проведению акарицидных обработок предшествует энтомологическое обследование с целью определения видового состава и численности иксодовых клещей. Показанием к проведению акарицидных обработок является обилие клещей в период их максимальной сезонной и суточной активности, равное или превышающее 0,5 особи на 1 учетный флаго/км или флаго/час. Эпидемиологическим показанием к обработкам является ежегодная регистрация в последние пять лет случаев присасывания клещей, обнаружения возбудителя и случаев заражения людей КГЛ на данной территории.

После проведения акарицидных обработок (через 3—5 дней) проводится контроль их эффективности с участием компетентных специалистов (энтомологов), который необходимо повторить через 15—20 дней. Обработка считается эффективной, если численность переносчиков не превышает 0,5 особи на 1 флаго/км [125].

Борьба с иксодовыми клещами должна носить комплексный характер и включать меры общехозяйственного и химического воздействия.

Общехозяйственные меры осуществляются руководителями муниципальной власти и местного самоуправления, руководителями хозяйств всех форм собственности и владельцами сельскохозяйственных животных.

В создании неблагоприятных условий для обитания иксодовых клещей в природных биотопах важными моментами являются коренное улучшение сельскохозяйственных угодий посредством распашки, окультуривание выпасов, пастбищ, повышение культуры земледелия, регулирование численности диких млекопитающих — прокормителей иксодид (контролируемые отстрелы, отловы) и т. д. Данные мероприятия будут способствовать снижению численности популяции переносчиков возбудителя КГЛ.

В лесополосах, расположенных в непосредственной близости от населенных пунктов, необходимо проводить борьбу с птицами семейства врановых всеми доступными средствами (разорение гнезд, применение биоакустических репеллентов и т. д.).

В осенний период (октябрь — ноябрь) следует проводить очистку территорий лесополос вблизи населенных пунктов и эпидзначимых объектов (детские оздоровительные учреждения загородного типа, школы, детские сады и др.) от валежника, старой листвы, мусора, где могут находиться зимующие фазы клещей. Такая мера в значительной степени позволит снизить численность взрослых особей клещей и степень инвазивности крупного и мелкого скота весной следующего года в данном биотопе.

Необходимо исключить возможность создания стихийных свалок, особенно в лесополосах и вблизи населенных пунктов, которые служат хорошим источником корма для врановых и животных — прокормителей иксодовых клещей.

Постоянно поддерживать должное санитарное состояние территории эпидзначимых объектов (летние детские оздоровительные учреждения загородного типа, школы, школы-интернаты, детские сады и др.). На фермах и частных подворьях убирать подстилку для скота, компостировать навоз и проводить дезакаризацию помещений ферм, скотных дворов.

Руководителям животноводческих хозяйств всех форм собственности, фермерских хозяйств, полеводческих бригад, летних оздоровительных лагерей необходимо обеспечивать запас средств индивидуальной защиты (акарицидных, инсектоакарицидных и инсектоакарицидно-репеллентных) для лиц, занятых на сельскохозяйственных работах и пребывающих в природных биотопах.

Наиболее доступно и экономически выгодно уничтожать клещей на сельскохозяйственных животных. Эта часть работы выполняется ветеринарной службой. Задача противоклещевых мероприятий в природных биотопах — снизить уровень численности иксодовых клещей ниже порога эпидемиологической значимости (количество клещей *H. marginatum* на скоте не должно превышать двух и более особей), так как уничтожить

популяцию клеща, имеющую многочисленных прокормителей, в том числе в дикой фауне, невозможно [95].

Наиболее эпидзначимыми природными биотопами являются пастбища, где сохраняется высокая численность иксодовых клещей, поэтому вопрос проведения акарицидной обработки пастбищ решается индивидуально в каждом конкретном случае.

Во время обработки пастбищ до момента его использования следует перевести скот на стойловое содержание или на другое пастбище.

Обработку пастбищ рекомендуется проводить в ранневесенний период, за 30—40 дней до их использования, с учетом погодных условий, при этом использовать препараты, не обладающие высокой аккумулятивной способностью и характеризующиеся быстрым разложением в природной среде (синтетические пиретроиды) [95]. Повторные акарицидные обработки рекомендуется проводить строго по показаниям (высокая заклещевленность животных).

Уничтожение клещей в природных биотопах проводят в течение эпидсезона в неблагополучных по КГЛ районах. Целесообразно проводить барьерные акарицидные обработки по периметру территории (летних оздоровительных учреждений загородного типа для детей и подростков, школ и других учреждений в сельской местности) с использованием высокоэффективных инсектоакарицидов, разрешенных для применения.

Противоклещевые обработки прилегающей территории летних детских оздоровительных учреждений, полевых станов, токов, оздоровительных зон отдыха в эпидсезон проводят с учетом индивидуального подхода и по предписаниям должностных лиц, осуществляющих государственный санитарно-эпидемиологический надзор, с энтомологическим обследованием территории для изучения видового состава и численности иксодовых клещей и рекомендацией по применению препаратов с оптимальной концентрацией и дозой для обработки территории.

Перед открытием летних оздоровительных учреждений для детей и подростков загородного типа за пять-семь дней до заезда рекомендуется проводить барьерные обработки

территории, создавая барьер по периметру ограждения, ширина которого не должна быть менее 50 м. При наличии эпидемиологических показаний (регистрация случаев присасывания клещей, случаи заболевания КГЛ на территории организации, наличие клещей на территории организации в ходе проведения зоолого-энтомологических обследований между сменами) обработки необходимо повторить с последующей оценкой эффективности проведенных работ [125].

Борьба с популяциями клещей в природных биотопах должна проводиться в зонах высокого риска заражения населения с помощью следующих дезинфекционных средств, прошедших процедуру государственной регистрации: «Цифокс», «Таран 10% в. к. э.», «Сипаз супер», «Байтекс 40% с. п.», «Самаровка-инсектицид», «Бриз 25% э. к.», «Акаритокс», «Форс-Сайт», «Альфатрин», «АКТОР», «Акароцид», «ЗАЩИТА-ВЕЛТ», «Эсланадез-инсектоакарицид», «Ципертрин», «Юракс 25% к. э.», «Акарифен», «МЕДИЛИС-ципер» [152, 181].

Способ применения, включающий нормы расхода, а также меры предосторожности при использовании этих средств изложены в инструкциях по их применению, разработанных в ходе государственной регистрации данных средств.

Все эти средства сохраняются в лесной подстилке на значимом для борьбы с клещами уровне около одного-полутора месяцев, то есть обладают коротким остаточным действием. Применение этих средств позволяет истребить активную часть популяции клещей и значительно снизить их численность, но требует ежегодной обработки территории, а в ряде случаев — нескольких обработок в течение сезона.

Применение акарицидов для обработки природных биотопов с целью уничтожения половозрелых клещей рода *Hyalomma* должно проводиться при выявлении локальных участков высокого риска нападения на людей клещей именно данного рода. Это обусловлено опасностью загрязнения окружающей среды пестицидами из-за высокой устойчивости клещей рода *Hyalomma* к акарицидам, большой рассеянностью их по территории [150].

При эпидемиологических показаниях в природных очагах КГЛ для обработок против клещей родов *Hyalomma*, *Rhipicephalus, Dermacentor, Haemaphysalis* рекомендуется применение для борьбы с клещами рода *Ixodes* вышеуказанных дезинфекционных средств с увеличением нормы расхода в 2,5—3 раза [152, 181].

Целесообразно координировать работу в этом направлении с организациями, проводящими работу по защите растений от сельскохозяйственных вредителей, так как некоторые препараты, применяемые в борьбе с вредителями сельскохозяйственных растений, являются эффективными и в отношении иксодовых клещей и могут быть направлены на снижение численности иксодид в сочетанных биотопах.

Для снижения обилия клещей в следующем сезоне во второй половине лета (середина июля — начало августа) необходимо обрабатывать акарицидами территории под грачевниками, в которых зарегистрирована высокая численность преимагинальных фаз клещей на птицах.

Для обработок пастбищ рекомендуется использовать аэрозольные генераторы холодного тумана, моторные ранцевые опрыскиватели, которые обеспечивают дальность подачи распыляемой струи 10 м и более. Если позволяют условия, возможно применение распыливающей аппаратуры, установленной на автомобилях. Основным условием проведения акарицидных обработок является обеспечение равномерного покрытия рабочим раствором всей заданной площади [95, 125].

Индивидуальная защита населения от нападения клещей должна осуществляться в первую очередь с помощью новых высокоэффективных акарицидных и акарицидно-репеллентных средств, разрешенных для применения. Средства индивидуальной защиты необходимо применять для обработки верхней одежды и снаряжения из тканей в соответствии с текстами этикеток, разработанными в ходе государственной регистрации этих средств. Через 3—5 минут после контакта с обработанной тканью клещи становятся неспособными к присасыванию и отпадают с одежды. При соблюдении правил поведения

на территории природных очагов клещевых инфекций и способа применения акарицидных и акарицидно-репеллентных средств обеспечивается практически полная защита от большинства видов иксодовых клещей.

Наряду с акарицидными средствами возможно использование репеллентных средств, которые не убивают, но отпугивают значительное количество клещей. Главное назначение этих средств — высокоэффективная защита от летающих кровососущих насекомых при их нанесении на кожу и одежду. Защита от клещей возможна при нанесении средств только на одежду способом, указанным на этикетках, разработанных в ходе государственной регистрации этих средств [149]. Репелленты обеспечивают менее надежную защиту людей от нападения клещей, чем перечисленные выше акарицидные и акарицидно-репеллентные средства.

С 2010 г. начат промышленный выпуск комплекта одежды, защищающей людей от нападения клещей и насекомых, «Одежда для защиты от кровососущих насекомых и клещей «Биостоп». Комплект производит ЗАО «ФПГ Энергоконтракт» (г. Москва, Россия). Защитный эффект костюма достигается на основе физических (специальная ткань и крой) и химических (обработка определенных элементов костюма акарицидами и репеллентами) факторов. Испытания этого костюма проведены ФГУН НИИ дезинфектологии Роспотребнадзора в Иркутской, Тюменской и Тверской областях, Республике Башкортостан и Ставропольском крае и показали, что он обеспечивает 100%-ную защиту людей от клещей и более чем 95%-ную защиту от летающих насекомых [149].

Для индивидуальной защиты людей от клещей — переносчиков возбудителей КГЛ рекомендовано применение только средства «Пикник Супер (Picnic Super) антиклещ». Это обусловлено тем, что клещи рода *Hyalomma* в два-три раза устойчивее к акарицидам, чем клещи рода *Ixodes*. Все репеллентные средства для защиты от клещей рода *Hyalomma* неэффективны [149].

Профилактические противоклещевые мероприятия на территории городов и районов координируют главы администраций

(проводят заседания СПЭК, заслушивают работу о профилактических мероприятиях исполнителей районных ведомств, муниципальных образований, решают вопрос о выделении финансовых средств, контролируют их поступление и использование).

Также существует необходимость разработки интегрированных программ с учетом конкретной энтомологической ситуации. Система контроля должна включать энтомологический надзор, выбор рациональной и экономически оправданной тактики профилактических и истребительных мероприятий, оценку их эффективности.

Важным при проведении мероприятий по уничтожению клещей является профессионализм сотрудников, в связи с чем следует повышать профессиональную подготовку специалистов, выполняющих эту работу.

Руководителям учреждений необходимо при формировании бюджета закладывать средства на противоклещевые мероприятия и в полном объеме финансировать их проведение.

Работодателям — обеспечивать своих работников, чья трудовая деятельность связана с пребыванием в открытых биотопах (скотники, чабаны, полеводы и др.), акарицидно-репеллентными средствами для индивидуальной защиты от иксодовых клещей.

Необходимо проводить широкомасштабную санитарно-просветительную работу среди населения, включающую предупреждение об опасности заболеваний, разъяснение особенностей биологии клещей-переносчиков, путей передачи возбудителей, правил поведения на территории природных очагов клещевых инфекций и возможностей неспецифической профилактики. Информационно-разъяснительную работу следует проводить всеми доступными методами через СМИ, листовки, плакаты, инструктажи среди групп риска, включая подворные обходы к началу эпидсезона и в течение всего эпидемического периода. Необходимо формировать экологическую культуру населения, проводить обучение мерам индивидуальной защиты от нападения клещей. Репеллентные и акарицидно-репеллентные средства должны быть доступны.

Чрезвычайно важной является личная профилактика лиц особого риска заражения. Лица, которые проводят эпизоотологическое обследование, должны быть одеты в противоклещевые комбинезоны с плотно затянутыми манжетами на рукавах и в нижней части брюк с застежкой-молнией. Для уменьшения заползания клещей под одежду рубашку заправляют в брюки, брюки — в сапоги, низ брюк, как и манжеты рукавов, плотно застегивают или завязывают тесьмой. Кроме того, рекомендуется обязательное проведение импрегнации одежды репеллентами. Препараты наносят на одежду из расчета 25 мл на один комплект (комбинезон, рубашка, брюки). Репелленты следует наносить и на открытые части кожи (запястья рук, шея, уши), хотя для защиты от нападения клещей они более эффективны при применении на одежде, чем на коже [73].

При проведении сельскохозяйственных работ, пребывании людей в зоне отдыха предусматривается проведение само- и взаимоосмотров. Их проводят без снятия одежды примерно через каждые 2—2,5 часа работы или нахождения в очагах массового распространения клещей. С этой же целью осуществляются и нательные осмотры 2—3 раза в течение рабочего дня для обнаружения клещей, успевших заползти под одежду или прикрепиться к коже под одеждой. Такие осмотры проводят на местности, где заведомо нет клещей, и в нежилых помещениях [148]. В случае присасывания клеща следует накапать на него растительное масло и через 3—5 минут осторожно удалить, поворачивая его из стороны в сторону для предотвращения отрыва хоботка. Место прикрепления смазывается йодом, спиртом или зеленкой.

При сборе клещей с животных следует пользоваться перчатками (резиновыми, матерчатыми и др.), не допускать раздавливания их руками во избежание заражения путем контаминации. Известны типичные случаи заражения доярок и домашних хозяек при сборе клещей с коров руками. Собранных клещей уничтожают в керосине, в банке с водой или сжигают. После сбора клещей необходимо тщательно вымыть руки [102].

Все вышеперечисленные мероприятия должны осущест-

вляться в соответствии с предварительно разработанными комплексными медико-ветеринарными и административными планами.

Таким образом, проведение эпизоотологического обследования территории природного очага КГЛ в установленные сроки в соответствии с рекомендациями референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ, контроль за заклещевленностью сельскохозяйственных животных, своевременное проведение в ранневесенний период (март — апрель) акарицидных обработок скота и природных биотопов (пастбищ), обеспечение наличия необходимого количества и резерва эффективных противоклещевых препаратов для проведения акарицидных обработок позволят стабилизировать эпидемиологическую обстановку по КГЛ в Российской Федерации [28].

Для снижения активности природного очага КГЛ и уровня заболеваемости людей необходимо совершенствовать тактику эпидемиологического надзора за данной инфекцией с применением современных научно обоснованных подходов, одним из которых является разработка информационно-аналитической и прогнозно-моделирующей системы, позволяющей достичь высокой степени оперативности в получении, анализе, передаче информации и принятии управленческих решений.

9.8. Риск-ориентированная методика прогнозирования заболеваемости КГЛ

9.8.1. Многофакторный анализ рисков осложнения эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке

Разработка методов выявления и оценки предикторов ухудшения эпидемиологической ситуации по различным инфекционным болезням является важным направлением развития современной эпидемиологии. Анализ факторов риска служит основой для составления прогноза вероятных направлений изменения эпидемиологической обстановки как под влияни-

ем на эпидемический процесс различных агентов или обстоятельств, так и при отсутствии какого-либо стихийного или целенаправленного воздействия. Итогом действия всей совокупности разнонаправленных предикторов является изменение динамики эпидемических проявлений инфекционных болезней. При этом факторы риска не являются непосредственной причиной заболеваний, а лишь способствуют их возникновению. Таким образом, согласно Б. Л. Черкасскому (2007), составление эпидемиологического прогноза представляет собой «научно обоснованное суждение о вероятном будущем состоянии эпидемиологической ситуации на конкретной территории и среди определенного населения, основанное на оценке существующей обстановки и вероятных тенденций и масштабах ее изменения под воздействием биологических, природных и социальных факторов». Основной задачей при этом является определение наиболее значимых приоритетных предикторов осложнения эпидемиологической обстановки с последующей оценкой вероятности ее ухудшения и расчетом возможных последствий для целенаправленного планирования профилактических мероприятий.

Таким образом, концептуальная схема выявления, изучения и оценки факторов рисков возникновения и распространения любого инфекционного заболевания всегда базируется на фундаментальных основах теории эпидемического процесса [9, 11, 20]. Все множество предикторов, определяющих изменение эпидемиологической ситуации, как уже отмечалось, можно разделить на три основные группы: биотические, абиотические и социальные.

К биотическим факторам относится численность специфических переносчиков и носителей возбудителей инфекционных заболеваний [109]. Паразитарная система природного очага КГЛ в функциональном отношении является замкнутой (возбудитель КГЛ — переносчик — восприимчивый организм). Основным резервуаром и переносчиком вируса ККГЛ на территории Российской Федерации являются иксодовые клещи вида *H. marginatum*. Кроме того, важная роль в поддержании

циркуляции возбудителя КГЛ в природе принадлежит мелким млекопитающим и птицам семейства врановых и куриных. Человек — биологический тупик в естественной циркуляции вируса. Инфицирование от больных КГЛ контактным путем в естественных условиях возникает достаточно редко, поэтому рост числа случаев заболевания людей не оказывает решающего влияния на развитие эпидемического процесса данной инфекции. Заражение населения вирусом ККГЛ в основном возникает при реализации трансмиссивного механизма передачи возбудителя. Следовательно, численность вирусофорных иксодовых клещей является одним из ведущих биотических предикторов, определяющих динамику эпидемических проявлений КГЛ. Также важна численность носителей возбудителя КГЛ, являющихся прокормителями преимагинальных фаз *H. Marginatum,* — мелких млекопитающих и птиц семейства врановых и куриных.

Таким образом, достоверность количественных показателей, получаемых при проведении эпизоотологического мониторинга и последующем лабораторном исследовании собранного полевого материала, является необходимым условием для составления прогноза эпидемиологической ситуации по КГЛ. В то же время действие объективных факторов (недостаточно эффективное проведение эпизоотологического обследования, малое число или даже отсутствие положительных результатов на наличие маркеров вируса ККГЛ при исследовании проб клещей, собранных на территории с высоким уровнем заболеваемости КГЛ) может затруднить точную оценку данного предиктора.

Общеизвестно, что на развитие иксодовых клещей значительное влияние оказывают абиотические (погодно-климатические) факторы [5, 72, 151]. Для анализа предикторов данной группы важно проанализировать действие условий окружающей среды на формирование популяций *H. marginatum*, в конечном итоге определяющее их численность и уровень инфицирования людей вирусом ККГЛ.

Для начала и завершения жизненного цикла своего развития иксодовым клещам требуется определенное количество тепловой энергии (сумма эффективных температур). Так, активизация перезимовавших особей *H. marginatum* и их питание на сельскохозяйственных животных начинаются весной при достижении значений дневной температуры воздуха +9 °С и ночной не ниже +2 °С при солнечной маловетреной погоде — обычно с апреля (несколько позже к этой популяции присоединяются имаго, перелинявшие из перезимовавших нимф). Пик паразитирования отмечается при среднемесячной температуре воздуха +16,9 °С и обычно приходится на май. Длительность питания самок клещей — 6—15 суток (максимум 22). После отпадения имаго от прокормителей через 3—22 дня начинается процесс яйцекладки. Эмбриогенез при оптимальной температуре (+26...+28 °С) проходит за 23—28 суток. Таким образом, от отпадения напитавшихся самок клещей до появления в природе личинок новой генерации проходит от 28 до 40 дней. При температуре воздуха ниже указанной развитие яиц задерживается. Повышенные значения температуры в весенний период, напротив, способствуют более ранней активизации перезимовавших особей *H. marginatum*, удлинению периода их активной жизнедеятельности и, как следствие, увеличению численности клещей последующей генерации. Появление личинок отмечается со второй половины июня, а нимф — с первой половины июля. Холодная погода оказывает неблагоприятное влияние на выживаемость личинок. Питание преимагинальных форм клещей на хозяине продолжается от 14 до 28 дней. В сентябре на птицах обнаруживаются единичные личинки и нимфы. Напитавшиеся нимфы, отпавшие от прокормителей осенью и не успевшие перелинять в имаго, зимуют в природе и линяют в имаго весной следующего года. Появившиеся осенью взрослые особи не представляют ни эпизоотической, ни эпидемиологической опасности, так как большинство из них до весны находятся в неактивном состоянии, не обладают агрессивностью и не нападают на животных. Таким образом, зимуют

напитавшиеся нимфы и голодные имаго. Затяжная теплая осень оказывает благоприятное влияние на жизнедеятельность клещей и может увеличить продолжительность эпидемического сезона. Важный фактор сохранения жизнеспособности зимующих форм иксодовых клещей — отсутствие низких температур с декабря по февраль. При длительных отрицательных температурах воздуха (-20...-30 °С) имеет место глубокое промерзание почвы и отмечается гибель клещей.

Таким образом, температура воздуха — один из важнейших факторов как для обеспечения активной жизнедеятельности имаго *H. marginatum*, так и для формирования популяций последующей генерации. Вместе с тем необходимо учитывать, что развитие иксодовых клещей всегда происходит при сложном одновременном и зачастую разнонаправленном воздействии множества различных климатических предикторов.

Так, количество выпавших осадков и влажность воздуха также оказывают значительное влияние на все стадии жизненного цикла *H. marginatum*. Действие данных факторов особенно выражено в весенне-летний период, когда в природе происходят процессы яйцекладки и эмбриогенеза. Чрезмерно низкая влажность воздуха во время внехозяинного периода жизни клещей вызывает высыхание их хитинового покрова и последующую гибель особей. Слишком обильные осадки или их выраженный дефицит (вызывающий сухость почвы) нарушают смену стадий метаморфоза и оказывают губительное влияние на преимагинальные фазы. Обильные дожди и раннее появление заморозков осенью неблагоприятно воздействуют на клещей, а дефицит осадков осеннего периода в сочетании с теплой погодой, напротив, увеличивают период их активности, способствуя удлинению эпидемического сезона.

Высокий снежный покров в сочетании с низкой скоростью ветра создает благоприятные микроклиматические условия для зимующих клещей, обеспечивая сохранение жизнеспособности большинства особей.

Показатели атмосферного давления, во многом зависящие

от рельефа территории, определяют возможность обитания клещей на определенной территории и наличие благоприятных условий для их жизнедеятельности.

Таким образом, для оценки абиотического фактора риска необходимо учитывать сложное многофакторное влияние на развитие и формирование популяций клещей *H. marginatum* всех его отдельных составляющих.

Роль социальных факторов в развитии эпидемического процесса инфекционных заболеваний неоднократно отмечалась ведущими учеными-эпидемиологами. Так, Л. В. Громашевский рассматривал социальные факторы как вторичные движущие силы эпидемического процесса, которые оказывают существенное влияние на все три его звена [47]. В. Д. Беляков отводил социальным предикторам и условиям регулирующую роль в фазовых преобразованиях эпидемического процесса [12].

На динамику эпидемических проявлений КГЛ социальные факторы также оказывают значительное влияние. Общеизвестно, что заражение людей возбудителями природно-очаговых заболеваний во многом определяется интенсивностью контактов населения с природным очагом инфекции. Поэтому при оценке данного фактора важно учитывать такие его составляющие, как площадь исследуемых субъектов или административных районов, численность и плотность населения в каждом из них.

Выполнение неспецифических профилактических мероприятий — важнейший социальный фактор риска, влияющий на численность иксодовых клещей *H. marginatum* и, как следствие, на уровень заболеваемости людей КГЛ.

Проведение в достаточных объемах противоклещевых обработок пастбищ, природных биотопов и эпидемически значимых объектов снижает риск инфицирования населения, препятствуя реализации трансмиссивного механизма передачи возбудителя КГЛ. Кроме того, с учетом высокой частоты заражения людей вирусом ККГЛ инокуляционным или контаминационным путем во время ухода за сельско-

хозяйственными животными особое внимание необходимо уделять оценке количественных показателей проводимых акарицидных обработок крупного и мелкого рогатого скота.

Количество лиц, обратившихся в лечебно-профилактические организации (ЛПО) по поводу укусов клещей в каждом исследуемом субъекте или административном районе, также может косвенно характеризовать численность и активность основных переносчиков возбудителей КГЛ на их территории. Поэтому с учетом доказанной трансфазовой и трансовариальной передачи вируса ККГЛ (от зараженной самки клеща через яйца к личинке, от личинки к нимфе, от нимфы к имаго) указанные эпидемиологические данные также можно использовать как предикторы возникновения случаев заболевания КГЛ при составлении прогноза эпидемиологической ситуации на предстоящий эпидемический сезон.

Кроме того, число больных КГЛ и количество населенных пунктов, в которых были зарегистрированы случаи заболевания КГЛ по каждому административному району в предшествующем году, являются подтверждением циркуляции вируса ККГЛ и наличия инфицированных клещей на данной территории. Если принять во внимание недостатки проводимого эпизоотологического мониторинга и частые отрицательные результаты лабораторного исследования клещей, собранных в административных районах с неблагополучной эпидемиологической обстановкой по КГЛ, данные предикторы имеют особую значимость и могут быть рассмотрены в качестве социальных факторов риска появления больных КГЛ.

Таким образом, при проведении эпидемиологического анализа рисков ухудшения эпидемиологической ситуации по КГЛ необходимо учитывать комплексное многофакторное влияние абиотических, биотических и социальных предикторов (*табл. 12*).

Таблица 12

Многофакторный анализ рисков ухудшения эпидемиологической ситуации по КГЛ

Факторы		
Биотические (результаты эпизоотологического мониторинга и лабораторного исследования полевого материала на наличие маркеров вируса ККГЛ)	**Абиотические (ежемесячные значения погодно-климатических показателей, влияющих на развитие основных переносчиков вируса ККГЛ)**	**Социальные**
– численность и инфицированность основных переносчиков — иксодовых клещей *H. marginatum*; — численность и инфицированность основных носителей — мелких млекопитающих, птиц семейства врановых и куриных	— температура воздуха; — относительная влажность воздуха; — количество выпавших осадков; — высота снежного покрова; — скорость ветра	— показатели выполнения акарицидных обработок (природные биотопы, барьерные обработки, обработки сельскохозяйственных животных); — количество лиц, обратившихся в ЛПО по поводу укусов клещей; — число выявленных случаев заболевания КГЛ в предыдущем эпидсезоне; — количество населенных пунктов, в которых были зарегистрированы случаи заболевания КГЛ; — численность и плотность населения

После определения основных рисков необходимо провести качественную или количественную оценку их влияния. Проведение количественного анализа предпочтительнее, так как позволяет оценить степень влияния каждого предиктора на изменение эпидемической ситуации и выбрать из них наиболее значимые. При этом следует учитывать, что выраженность действия каждого фактора на динамику эпидемического процесса не является постоянным показателем. Направление действия предикторов также может изменяться с течением времени в зависимости от их значений. Кроме того, наличие множества различных факторов риска на практике затрудняет оценку их степени и направления влияния на изменение эпидемической ситуации, поэтому выбор предикторов, оказывающих наиболее выраженное действие на эпидемический процесс, является одной из важнейших задач, стоящих перед исследователем.

Суть количественной оценки заключается в получаемой с ее помощью численной характеристики для каждого фактора риска для последующего анализа и выбора наиболее значимых из них.

Таким образом, для оценки факторов риска, объективного определения связей между их значениями и уровнем заболеваемости людей КГЛ целесообразно применять различные методы математической статистики [7, 18].

При этом выбранный метод должен обладать следующими основными характеристиками:

— возможностью применения при любой форме распределения признаков, определение которой на практике зачастую затруднительно ввиду искажения данных при сборе и обработке информации;

— относительной простотой вычислений;

— отсутствием необходимости использования сложных методов многомерной статистики;

— возможностью учета разнонаправленного влияния значений одних и тех же предикторов в различные годы и сезоны.

Всем вышеперечисленным критериям в наибольшей степени соответствуют непараметрические методы, в частности

непрерывная последовательная процедура распознавания [48]. В соответствии с данной методикой для каждого значения предиктора определяется степень или так называемый коэффициент информативности, отражающий степень влияния каждого фактора на развитие эпидемического процесса КГЛ. Кроме того, важным преимуществом использования данной методики является расчет прогностических коэффициентов для последующего составления прогноза заболеваемости.

Таким образом, только при изучении сочетанного влияния разнонаправленных факторов риска с их последующей количественной оценкой можно выяснить основные тенденции развития эпидемической ситуации по КГЛ. На основе полученных данных возможно составление прогноза заболеваемости для целенаправленного научно обоснованного планирования профилактических и противоэпидемических мероприятий.

9.8.2. Риск-ориентированная прогнозно-моделирующая система профилактики Крымской геморрагической лихорадки. Назначение, цели и задачи системы

Стабилизация напряженной эпидемиологической ситуации по КГЛ, сохраняющейся в течение последних лет на территории большинства субъектов юга европейской части Российской Федерации, с учетом отсутствия средств специфической профилактики возможна только при эффективной реализации неспецифических профилактических и противоэпидемических мероприятий. Важнейшими предпосылками научно обоснованного планирования и качественного проведения указанных мероприятий являются определение прогностического уровня заболеваемости КГЛ и выявление предикторов осложнения эпизоотолого-эпидемиологической обстановки на территории природного очага данной инфекции. Несмотря на значительное число зарубежных и отечественных работ, посвященных профилактике природно-очаговых инфекций, комплексная научно обоснованная система профилактики КГЛ, базирующаяся на основе результатов пространственного

эпидемиологического анализа и многофакторного прогнозирования эпидемиологической ситуации, на сегодняшний день не разработана.

Основное назначение системы — ежегодное составление прогноза заболеваемости населения КГЛ по каждому исследуемому субъекту юга Российской Федерации с использованием риск-ориентированной модели и современных геоинформационных технологий для целенаправленного планирования противоэпидемических и неспецифических профилактических мероприятий.

Основными целями создания системы являются:

— обеспечение единства хранения, обработки и анализа эпидемиологических, эпизоотологических, погодно-климатических данных — факторов, влияющих на эпидемический процесс КГЛ, а также результатов лабораторных (в том числе молекулярно-генетических) исследований;

— выявление тенденций изменения эпидемиологической ситуации по КГЛ на территории каждого субъекта юга Российской Федерации с учетом их административно-территориального деления;

— научно обоснованное целенаправленное планирование профилактических мероприятий на основе полученных результатов выполненного прогноза;

— совершенствование проводимого эпизоотологического мониторинга возбудителя КГЛ на территории природного очага;

— изучение причинно-следственных связей между изменением показателей окружающей среды, ареалом распространения возбудителя КГЛ и заболеваемостью населения.

Для достижения поставленных целей система должна выполнять следующие задачи.

Стратегические:

— проведение комплексного анализа факторов риска, влияющих на развитие эпидемического процесса КГЛ;

— составление количественного прогноза заболеваемости населения КГЛ для территории каждого административного

района исследуемых субъектов юга Российской Федерации;

— планирование проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий с учетом полученных результатов прогноза.

Тактические:

— выполнение комплексного анализа сведений по заболеваемости КГЛ;

— сбор, систематизация и анализ данных проводимого эпизоотологического мониторинга возбудителя КГЛ, а также результатов выполненных лабораторных исследований полевого материала (в том числе генетического типирования изолятов вируса ККГЛ);

— сбор и систематизация ежемесячных значений погодно-климатических факторов, влияющих на численность и активность основного переносчика вируса ККГЛ — иксодовых клещей *H. marginatum*;

— расчет предполагаемого числа случаев заболевания КГЛ для каждого административного района исследуемых субъектов с использованием риск-ориентированной прогностической модели;

— проведение ранжирования административно-территориальных образований по риску появления больных КГЛ и их прогнозируемому количеству с последующей визуализацией полученных данных на карте;

— составление плана профилактических и противоэпидемических мероприятий (создание резерва лекарственных препаратов для лечения больных КГЛ, обеспечение готовности лабораторной базы к проведению исследований клинического материала и проведение семинарских занятий по вопросам эпидемиологии и клинических симптомов КГЛ для повышения эпидемиологической настороженности у медицинского персонала) с учетом полученных результатов прогноза.

Оперативные:

— обеспечение оперативного взаимодействия между различными структурами (в том числе различных ведомств), участвующими в информационном обмене;

— осуществление текущего эпизоотологического обследования природных очагов КГЛ;

— ежегодное заблаговременное предоставление результатов прогноза заболеваемости КГЛ по каждому административному району субъектов юга Российской Федерации;

— контроль за проводимыми профилактическими и противоэпидемическими мероприятиями (уделяя особое внимание административным районам с высоким риском появления больных КГЛ) и их экстренная коррекция при необходимости.

Функционирование риск-ориентированной прогнозно-моделирующей системы профилактики КГЛ

Функционирование риск-ориентированной прогнозно-моделирующей системы профилактики КГЛ основано на полном всестороннем учете факторов риска, влияющих на эпидемический процесс КГЛ. Для успешного выполнения многофакторного анализа предикторов необходимо создание единой информационной базы эпидемиологических данных, погодно-климатических показателей, результатов эпизоотологического мониторинга возбудителя КГЛ и лабораторных исследований полевого материала. Ограниченность временных и материально-технических ресурсов при больших объемах разнородной информации оказывает существенное влияние на скорость и качество ее обработки, от которых, в свою очередь, зависят оперативность составления прогноза эпидемической ситуации и последующее планирование профилактических мероприятий. Эти аспекты обусловливают необходимость автоматизации указанных процессов с использованием современных информационных технологий. Процесс моделирования позволяет логическим путем прогнозировать возможные варианты развития событий под влиянием различных факторов. Поэтому риск-ориентированные модели, созданные на основе статистических методов, на сегодняшний день являются наиболее эффективным инструментом, который может использоваться для выполнения типовых математических рас-

четов, необходимых для составления научно обоснованного количественного прогноза заболеваемости.

Кроме того, важным фактором, облегчающим анализ результатов прогнозирования и оптимизирующим принятие управленческих решений, является форма представления полученных данных. Очевидно, что для эффективного составления плана профилактических мероприятий на основе массивов разнотипных количественных и качественных значений показателей необходимо гораздо больше времени, чем в том случае, когда информация наглядно визуализирована одновременно в текстовом и картографическом виде.

Таким образом, успешное решение системой поставленных перед ней задач предусматривает выполнение следующих этапов:

— подготовительный: сбор эпидемиологических, эпизоотологических, погодно-климатических данных, выполнение лабораторных исследований собранного полевого материала;

— оценочно-аналитический: проведение многофакторного анализа предикторов с последующим определением наиболее информативных из них (оказывающих наибольшее влияние на изменение эпидемической ситуации по КГЛ);

— прогностический: расчет предполагаемого числа больных КГЛ для каждого административного района исследуемых субъектов юга Российской Федерации и последующая визуализация полученных результатов на карте;

— организационно-управленческий: составление плана организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий (с учетом результатов выполненного прогнозирования) с последующим контролем эффективности их реализации.

Таким образом, архитектура данной системы должна быть многокомпонентной и включать следующие основные блоки:

1) блок сбора данных;

2) блок обработки и анализа данных;

3) прогнозно-моделирующий блок;

4) управленческий блок.

Блок сбора данных

Состав блока: управления Роспотребнадзора и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», противочумные институты и противочумные станции, министерства здравоохранения, управления ветеринарии и метеостанции в субъектах юга Российской Федерации.

Основные цели блока:

1) организация и проведение эпизоотологического мониторинга возбудителя КГЛ:

— плановое эпизоотологическое обследование территории природного очага;

— многолетние наблюдения на стационарах;

— экстренное обследование по эпидемиологическим показаниям;

2) организация и проведение эпидемиологического расследования случаев заболевания КГЛ;

3) непрерывное проведение метеорологических измерений как факторов, влияющих на динамику эпизоотического процесса.

Основные задачи блока:

1) определение численности основного переносчика возбудителя КГЛ (*H. marginatum*) и других видов клещей на различных прокормителях (сельскохозяйственных и диких животных, птицах);

2) сбор полевого материала для определения инфицированности вирусом ККГЛ;

3) выполнение лабораторных исследований методами ПЦР и ИФА для выявления РНК и антигенов возбудителя КГЛ соответственно;

4) мониторинг динамики уровня заболеваемости КГЛ и ее территориального распределения;

5) ежемесячный сбор погодно-климатических показателей по административным территориям.

Блок обработки и анализа данных

Состав блока: лаборатории ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора.

Основные цели блока:

1) оперативное получение эпидемиологических данных, результатов эпизоотологического мониторинга возбудителя КГЛ и лабораторных исследований полевого материала, а также погодно-климатических сведений;

2) систематизация факторов риска, влияющих на эпидемический процесс КГЛ;

3) анализ данных для последующего составления прогноза заболеваемости КГЛ.

Основные задачи блока:

1) создание единой информационной базы факторов риска ухудшения эпидемической обстановки по КГЛ;

2) проведение многофакторного анализа предикторов возникновения случаев заболевания КГЛ;

3) отбор наиболее прогностически значимых предикторов и исключение малоинформативных факторов риска.

Прогнозно-моделирующий блок

Состав блока: лаборатории ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора.

Основные цели блока:

1) составление риск-ориентированного прогноза эпидемической ситуации КГЛ для каждого административного района исследуемых субъектов юга Российской Федерации;

2) визуализация полученных данных с помощью геоинформационных технологий;

3) своевременное предоставление результатов прогнозирования для целенаправленного научно обоснованного планирования мероприятий, направленных на борьбу с КГЛ.

Основные задачи блока:

1) прогнозирование возникновения или отсутствия случаев заболевания КГЛ на территории каждого административного района исследуемых субъектов юга Российской Федерации;

2) расчет предполагаемого числа больных для районов, в которых прогнозируется появление хотя бы одного случая заболевания КГЛ;

3) ранжирование административных районов по риску

появления больных КГЛ и их предполагаемому количеству;

4) представление результатов прогнозирования заболеваемости КГЛ в текстовом, табличном и картографическом виде.

Управленческий блок

Состав блока: управления Роспотребнадзора, ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии», министерства здравоохранения и управления ветеринарии в субъектах юга Российской Федерации.

Основные цели блока:

1) обеспечение оперативного и непрерывного взаимодействия всех ведомств, участвующих в реализации мероприятий против КГЛ, и координация их деятельности;

2) анализ и оценка полученных результатов прогнозирования эпидемической ситуации по КГЛ;

3) принятие управленческих решений по планированию и организации профилактических и противоэпидемических мероприятий с последующим контролем эффективности их проведения по административным районам исследуемых субъектов на протяжении всего эпидемического сезона.

Основные задачи блока:

планирование и проведение с последующим контролем эффективности их реализации следующих мероприятий:

1) организационных:

— рассмотрение и утверждение территориальных комплексных планов по профилактике КГЛ с последующим их ежегодным корректированием;

— формирование территориальных медицинских штабов в составе консультативной, противоэпидемической, госпитальной, лабораторной, патологоанатомической групп, а также групп по проведению дезинфекционных, дератизационных, дезинсекционных и акарицидных мероприятий;

— специальная подготовка медицинских работников учреждений здравоохранения и центров госсанэпиднадзора путем проведения семинарских занятий по вопросам эпидемиологии, клинической и дифференциальной диагностики КГЛ, мер личной безопасности и проведения первичных про-

тивоэпидемических мероприятий при выявлении больного с подозрением на КГЛ;

— тренировочные занятия с вводом условного больного КГЛ в медицинских учреждениях, куда непосредственно может обратиться больной КГЛ;

— специальные занятия-инструктажи с отработкой мер личной профилактики КГЛ и семинары, объясняющие необходимость проведения систематических противоклещевых обработок скота и пастбищ с целью недопущения их заклещевленности, для работников ветеринарных и сельскохозяйственных учреждений независимо от их ведомственной принадлежности;

— семинарские занятия по профилактике КГЛ для персонала образовательных и летних оздоровительных учреждений для детей и подростков;

— информационно-разъяснительная работа среди населения (используя средства массовой информации и путем изготовления печатной продукции (листовок, памяток), посвященной клиническим признакам КГЛ и способам ее профилактики);

2) профилактических:

— осмотр крупного и мелкого рогатого скота общественных и индивидуальных хозяйств на наличие иксодовых клещей;

— акарицидные обработки сельскохозяйственных животных;

— барьерные противоклещевые обработки пастбищ, природных биотопов и эпидемически значимых объектов;

— ликвидация неорганизованных свалок, очистка оврагов и балок в черте населенных пунктов;

— уничтожение птиц семейства врановых и их колоний в лесополосах, расположенных в непосредственной близости от населенных пунктов;

— проведение эпизоотологического мониторинга КГЛ с последующим лабораторным исследованием собранного полевого материала;

3) противоэпидемических:

— обеспечение оснащения лечебно-профилактических

организаций для приема больных КГЛ, проведение лабораторной диагностики и своевременное оказание им адекватной медицинской помощи;

— готовность клинических лабораторий к проведению диагностических исследований материала от больных с подозрением на КГЛ;

— организация эпизоотолого-эпидемиологического обследования, локализация и ликвидация очага КГЛ и многократные подворные обходы в нем в течение 14 дней (при возникновении случаев заболевания);

— постоянный контроль неукоснительного соблюдения противоэпидемического режима работы и мероприятий по профилактике внутрибольничного инфицирования вирусом ККГЛ в лечебно-профилактических организациях;

— организация учета лиц, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения по поводу укусов клещей, и обеспечение в установленные нормативными документами сроки предоставления экстренных извещений о всех случаях подозрения заболевания КГЛ, их последующая регистрация и учет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крымская геморрагическая лихорадка остается одной из актуальных природно-очаговых инфекций вирусной этиологии, передающихся клещами, как в Российской Федерации, так и в ряде зарубежных стран. Эпидемическая значимость КГЛ определяется тяжестью клинического течения заболевания с выраженным геморрагическим синдромом, высоким удельным весом летальных исходов (в среднем от 2 до 14%), отсутствием средств специфического лечения и профилактики, расширением нозоареала инфекции в последние годы, высокой контагиозностью при оказании медицинской помощи больным КГЛ.

Анализ эпидемиологической обстановки по КГЛ в мире показал, что в последние три года неблагополучная эпидемическая ситуация отмечалась в 16 странах мира в пределах эндемичной по КГЛ территории, а наиболее сложная обстановка сложилась в Иране, Турции и Пакистане. В 2016 г. впервые выявлены два случая заболевания КГЛ в Испании, в том числе один летальный. Общее число заболевших КГЛ в мире превышает 8000, из них более 2000 — в России.

Первые вспышки КГЛ на территории Советского Союза зарегистрированы в степных районах Крыма в 1944—1945 гг., затем отмечались спорадические случаи заболевания, из них последние — в 80-х гг. В период с 1944 по 1998 г. на юге России регистрировались единичные случаи заболевания КГЛ в Ростовской и Астраханской областях, Ставропольском и Краснодарском краях.

Увеличение численности и расширение ареала основного переносчика инфекции, клеща *Hyalomma marginatum*, и других видов иксодовых клещей в степной и полупустынной ландшафтно-географических зонах, недостаточно эффективные меры по истреблению клещей и изменению условий труда людей, занятых животноводством, обусловили рецидив КГЛ после периода длительного благополучия. Изменение социальных, экономических и климатических факторов (глобальное

потепление климата, миграции населения, биотерроризм, нарушение экологии среды и др.) способствовало распространению возбудителя КГЛ в новые ареалы и увеличению заболеваемости в эндемичных районах.

В 1999 г. в Российской Федерации произошла активизация природного очага КГЛ, когда было зарегистрировано 38 больных КГЛ в трех субъектах юга Российской Федерации (Ставропольский край, Ростовская и Астраханская области), летальность составила 23,7%.

В настоящее время, кроме расширения ареала возбудителя КГЛ с вовлечением в эпидемический процесс новых административных районов, четко прослеживается выраженная тенденция смещения его границ в северном направлении. Так, в Ростовской области выявлены больные КГЛ в административных районах, где ранее случаи заболевания не регистрировались. Циркуляция вируса ККГЛ подтверждена результатами положительных находок маркеров возбудителя в пробах полевого материала на указанных территориях. Кроме того, в течение последних лет вирусофорные иксодовые клещи выявлены в северных районах Волгоградской области, граничащих с Приволжским федеральным округом (Саратовской областью).

Наблюдаемое расширение границ распространения возбудителя КГЛ может быть обусловлено прежде всего современными тенденциями изменения климата. Смещение границы ареала возбудителя КГЛ в северном направлении создает риск распространения инфекции за пределы южных регионов страны с вовлечением в эпидемический процесс новых территорий.

На современном этапе полупустынно-степной природный очаг КГЛ занимает обширную территорию Южного и Северо-Кавказского федеральных округов Российской Федерации, за исключением Республики Адыгея, Республики Северная Осетия — Алания.

Общая площадь очага составляет 643 тыс. км^2, граница которого на севере проходит в пределах северных районов Крас-

нодарского края и Ростовской области, а также южных районов Волгоградской и Астраханской областей. На юге она не выходит за пределы Ставропольского края, Кабардино-Балкарской, Карачаево-Черкесской, Чеченской республик, Дагестана и Ингушетии.

В период с 1999 по 2017 г. в 10 субъектах юга европейской части России выявлено 2125 больных, у 86 (4,0%) из них заболевание закончилось летальным исходом. Наибольшее количество больных было выявлено в 2006—2008 гг. В 2009—2010 гг. уровень заболеваемости снизился, а с 2013 г. вновь отмечен ее рост. Так, в 2013 г. количество больных КГЛ по сравнению с 2012 г. возросло на 6,7%, а в 2014 г. — на 16,4% по сравнению с 2013 г. Самый резкий подъем заболеваемости за последние пять лет отмечен в 2015 г., когда количество больных возросло на 51,1%. В 2016 г. также наблюдался рост заболеваемости на 16,5%, когда было зарегистрировано самое высокое число больных (162) за последние пять лет.

Основными причинами обострения эпидемиологической обстановки по КГЛ в Российской Федерации на современном этапе стали: увеличение периода активности и численности клещей *H. marginatum* в эпидсезон в связи с благоприятными погодно-климатическими условиями, несоблюдение сроков проведения противоклещевых обработок крупного и мелкого рогатого скота всех форм собственности и природных биотопов, а также недостаточный охват поголовья и площадей.

С целью стабилизации эпидемиологической обстановки по КГЛ в Российской Федерации специалистами референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ были разработаны первоочередные задачи по подготовке к эпидемическому сезону КГЛ.

В 2017 г. в Российской Федерации отмечено снижение заболеваемости КГЛ по сравнению с 2016 г. на 51,9%. Наряду со значительным снижением числа больных КГЛ в Российской Федерации впервые после 1965 г. в Республике Крым в 2017 г. зарегистрирован случай заболевания местного жителя

(в 2013 и 2015 гг. имели место два случая заражения туристов, отдыхающих в Крыму). До этого вспышечная заболеваемость регистрировалась в конце 40-х гг. XX в., затем отмечались только спорадические заболевания.

Возврат КГЛ после длительного благополучия, а также расширение границ ее природного очага на юге Российской Федерации, по-видимому, являются проявлением сложившейся общей неблагоприятной тенденции к повсеместной активизации очагов вирусных трансмиссивных инфекционных заболеваний.

Причины утяжеления течения инфекционных болезней, расширения их ареала, вовлечения в процесс новых хозяев связаны с изменением социальных условий, снижением уровня резистентности отдельных групп населения. Все более активизирующаяся в планетарном масштабе деятельность людей вносит существенную лепту в ускорение эволюционных преобразований инфекций, вызванных патогенными вирусами.

На основании изучения структурной и функциональной организации паразитарной системы, в которую входит возбудитель КГЛ, определен возможный тип ее функционирования на территории юга России. Выявлены закономерности структурной организации паразитарной системы. Показано, что в качестве основных практических задач выступают обнаружение стойких участков очаговости на основе ретроспективного анализа эпидемических проявлений инфекции и мест циркуляции возбудителя, изучение популяционной экологии основного резервуара и переносчика инфекции — пастбищного клеща *H. marginatum* и выявление оптимальных мест его обитания, изучение характера ведения животноводства, что позволяет определить участки различной эпизоотической активности и организовать адресное проведение профилактических мероприятий (проведение противоклещевых обработок (барьерных, в природных биотопах), направленный инструктаж медицинского персонала, населения из категорий риска и т. п.). В Ставропольском крае определены стационарные точки

по учету численности носителей и переносчиков возбудителя КГЛ для составления краткосрочного и долговременного прогнозов эпидемиологической обстановки с возможной последующей экстраполяцией полученных данных на другие территории юга России со сходными ландшафтно-географическими характеристиками.

На современном этапе изучения факторов природной очаговости КГЛ на юге России основная роль резервуара и переносчика возбудителя признается за пастбищным клещом *H. marginatum*. Теплокровными хозяевами возбудителя КГЛ являются зайцы, ежи и мелкие мышевидные грызуны. На птицах из семейства врановых (грачи, вороны и др.) прокармливаются преимагинальные формы метаморфоза клещей (личинки и нимфы). Крупный и мелкий рогатый скот является прокормителем имаго. Домашняя птица (в основном индейка), выпасаемая в окрестностях населенных пунктов, является прокормителем личинок и нимф.

Установлено, что последовательная смена морфологических стадий жизненного цикла *H. marginatum* в значительной мере зависит от влияния погодно-климатических факторов соответствующего сезонного периода.

Изучено эколого-эпизоотологическое значение птиц семейства врановых в расширении границ природного очага и генезе эпидемических проявлений КГЛ, заключающееся в рассеивании вируса ККГЛ, расширении уже имеющихся природных очагов КГЛ и формировании новых, что необходимо учитывать при проведении эпидемиологического надзора.

Таким образом, в последние годы отмечается рост лоймопотенциала природного очага КГЛ в Российской Федерации, что обусловлено рядом причин природного и антропогенного характера, способствовавших активизации горизонтальной схемы циркуляции возбудителя КГЛ в природных биотопах с вовлечением в эпизоотический процесс сельскохозяйственных животных.

Эпидемические проявления КГЛ на юге России в целом

характеризуются ранним (март — апрель) появлением первых случаев заболеваний. Основное число больных регистрируется в мае — июне. Случаи заболеваний регистрируются преимущественно среди жителей сельской местности. Характерна низкая очаговость с реализацией в основном трансмиссивного механизма передачи. Пик заболеваемости совпадает с высокой численностью клещей *H. marginatum* и интенсивной заклещевленностью сельскохозяйственных животных.

Установлена неоднозначность проявления КГЛ в различных ландшафтных зонах полупустынно-степного природного очага КГЛ. Основными факторами высокой заболеваемости являются: благоприятные условия для обитания прокормителей и переносчиков клещей (млекопитающие, птицы); тесный контакт людей с природными биотопами за счет ведения хозяйственной деятельности (земледелие и скотоводство), туризма и отдыха в природных биотопах; плотность населения степной зоны намного выше плотности населения пустынной зоны, что также оказывает большое влияние на количество случаев заболевания КГЛ.

Выявлены основные клинические синдромы КГЛ и разработаны схемы диагностического алгоритма, позволяющие врачу любой специальности своевременно заподозрить заболевание. Кроме того, разработаны принципы ведения больных и определены комплекс лабораторных исследований и алгоритм его применения. Внедрение перечисленного обеспечило высокую эффективность диагностики уже на ранних стадиях заболевания, что обусловило достаточно выраженное снижение летальности. По сравнению с 1999 г. (24%) летальность снизилась в 2017 г. (5,1%) в 4,7 раза.

Во всех неблагополучных по КГЛ субъектах юга России к настоящему времени организованы и функционируют вирусологические лаборатории, владеющие современными методами исследования. При этом разработаны правила отбора, хранения и транспортировки сывороток крови больных для исследования в лаборатории, положенные в основу соответ-

ствующего методического документа. Определены диагностическая значимость и рациональные сроки проведения различных методов диагностики КГЛ. Предложена оптимальная схема оценки клинических и лабораторных данных в целях ранней диагностики КГЛ и своевременного проведения адекватной состоянию больного терапии.

Проведенный анализ случаев внутрибольничного заражения КГЛ в широком масштабе (в России и за рубежом) показал, что наиболее высокий риск инфицирования медицинских работников существует в течение начального периода болезни пациента с КГЛ до лабораторного подтверждения диагноза, что связано с отсутствием настороженности медицинского персонала в отношении КГЛ, несоблюдением режима биологической безопасности и ненадлежащим использованием средств индивидуальной защиты при осуществлении медицинских манипуляций.

Для предотвращения нозокомиальных вспышек необходимо систематическое проведение среди персонала лечебно-профилактических организаций семинарских занятий по профилактике внутрибольничных случаев инфицирования КГЛ с целью формирования достаточной эпидемиологической настороженности, а также осуществление строгого контроля за соблюдением противоэпидемического режима в стационарах при оказании лечебной помощи, проведении медицинских манипуляций больным и выполнении лабораторных исследований.

На основании моделирования процесса пространственно-временного распространения вируса ККГЛ установлено, что проникновение вируса ККГЛ на территорию России происходило в два этапа: из Африки был занесен вирус генотипа «Европа-3», из Западной Азии (Турция, Иран) — вирус генотипа «Европа-1» (V).

С целью изучения генетического разнообразия вариантов вируса ККГЛ, циркулирующих на юге Российской Федерации, на базе референс-центра по мониторингу за возбудителем КГЛ

проведено генетическое типирование изолятов вируса, выявленных в образцах сывороток крови больных КГЛ в 2007—2016 гг. и суспензиях клещей, собранных в Ставропольском и Краснодарском краях, Ростовской, Волгоградской и Астраханской областях, республиках Крым, Дагестан, Калмыкия, Кабардино-Балкарской и Карачаево-Черкесской республиках в 2012—2016 гг. В результате молекулярно-генетических исследований изолятов вируса установлено, что на территории юга России циркулирует вирус ККГЛ, относящийся к трем генотипам: «Европа-1» (включает 4 субтипа: Va — «Ставрополь-Ростов-Астрахань-1», Vb — «Волгоград-Ростов-Ставрополь», Vc — «Астрахань-2», Vd — «Крым»), «Африка-3» и впервые описанному генотипу «Калмыкия». В пределах генотипа «Европа-1» выявлены реассортантные варианты вируса ККГЛ. Преобладающим генотипом является «Европа-1», характерный для юга России, изолят вируса ККГЛ генотипа «Африка-3» впервые выявлен на территории Российской Федерации в 2013 г. из сыворотки крови больной в Ставропольском крае, что свидетельствует о возможности заноса новых генетических вариантов вируса из других регионов мира.

Территориальный анализ структуры популяции вируса ККГЛ на юге России показал, что в северной части природного очага КГЛ преобладают изоляты субтипа Vb, в южной — изоляты субтипа Va, реассортантные варианты наиболее распространены в районе перекрытия ареалов распространения субтипов Va и Vb.

В результате проведения анализа географического распространения генетических вариантов вируса ККГЛ на юге России выполнена привязка координат точек сбора клещей и предполагаемых мест заражения больных КГЛ, установленных при проведении эпидемиологического анализа случаев заболевания, к топографической карте юга европейской части России.

Анализ географического распространения генетических вариантов вируса ККГЛ на юге России показал наличие локальных популяций вируса, границы которых частично перекрываются.

В связи с продолжающейся активизацией природного очага КГЛ в Российской Федерации учреждениями Роспотребнадзора административных территорий совместно с органами здравоохранения, а также с ветеринарной службой и другими заинтересованными ведомствами постоянно совершенствуется комплекс организационных и профилактических мероприятий, направленных на снижение активности очага и улучшение эпидемиологической обстановки.

Для снижения активности природного очага КГЛ и уровня заболеваемости людей необходимо совершенствовать тактику эпидемиологического надзора за данной инфекцией с применением современных научно обоснованных подходов, одним из которых является разработка автоматизированной информационно-аналитической и прогнозно-моделирующей системы на основе ГИС (ArcGIS), позволяющей достичь высокой степени оперативности в получении, анализе, передаче информации и принятии управленческих решений.

С этой целью специалистами ФКУЗ «Ставропольский противочумный институт» Роспотребнадзора разработана риск-ориентированная модель количественного прогнозирования заболеваемости Крымской геморрагической лихорадкой по каждому административному району (на примере Ставропольского края), которая будет способствовать повышению эффективности планирования и последующего целенаправленного проведения профилактических мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Азарян А. Р., Гришанова А. П., Бутенко А. М. и др. Серологическая диагностика арбовирусных инфекций в Астраханской области // Мат. расшир. пленума проблемной комиссии «Арбовирусы» и науч.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». Астрахань, 2007. С. 115—119.
2. Айдинов Г. Т., Швагер М. М., Рыжков В. Ю., Ковалев Е. В. Внутрибольничная заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой (КГЛ) в Ростовской области // Мат. VIII съезда Всероссийского общества эпидемиол., микробиол. и паразитол. М., 2002. Т. 1. С. 292—293.
3. Аристова В. А., Колобухина Л. В., Щелканов М. Ю., Львов Д. К. Экология вируса Крым-Конго геморрагической лихорадки и особенности ее клиники на территории России и сопредельных стран // Вопр. вирусол. 2001. Вып. 4. С. 7—15.
4. Бадалов М. Е., Лазарев В. Н., Коимчиди Е. К., Каринская Г. А. К вопросу о внутрибольничных и лабораторных заражениях Крымской геморрагической лихорадкой: сб. ст. Волгоград, 1977. С. 90—92.
5. Балашов Ю. С. Иксодовые клещи — паразиты и переносчики инфекций. СПб., 1998. 287 с.
6. Безопасность работы с микроорганизмами I—II группы патогенности (опасности): санитарные правила СП 1.3.3118-13.
7. Бейли Н. Математика в биологии и медицине. М., 1970. 326 с.
8. Беклемишев В. Н. Биоценологические основы сравнительной паразитологии. М., 1970. 210 с.
9. Белов А. Б., Корольков В. Ф. Основы учения об эпидемическом процессе. СПб., 1997. 86 с.
10. Беляева А. П., Кармышева В. Я., Чумаков М. П. Применение метода флуоресцирующих антител (МФА) для идентификации вируса Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в культуре клеток почек эмбриона свиньи (ПЭС) // Мат. XI науч. сессии ИПВЭ АМН СССР. М., 1964. С. 289.
11. Беляков В. Д. Эпидемический процесс (теория и метод изучения). Л., 1964. 244 с.

12. Беляков В. Д., Голубев В. Д., Каминский Г. Д., Тец В. В. Саморегуляция паразитарных систем (молекулярно-генетические механизмы). Л., 1987. 240 с.
13. Березин В. В., Лосев Г. И., Лисенков А. Н., Чумаков М. П. Изучение зависимости числа случаев Крымской геморрагической лихорадки от численности клещей *Hyalomma plumbeum* Panz. и метеорологических условий (по материалам Астраханской области) // Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1972. Т. 20. С. 139—149.
14. Березин В. В., Чумаков М. П., Столбов Д. Н., Бутенко А. М. К вопросу о естественных хозяевах вируса КГЛ в Астраханской области // Вирусные геморрагические лихорадки. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1971. Т. 19. С. 210—216.
15. Бируля Н. Б., Залуцкая Л. И., Перелатов В. Д. Ареал природных очагов КГЛ // Вирусные геморрагические лихорадки. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1971. Т. 19. С. 180—185.
16. Благовещенская Н. М., Гусарев А. Ф., Зарубина Л. В. и др. Источники инфекции Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) // Арбовирусные инфекции на юго-востоке Европейской части РСФСР (Крымская геморрагическая лихорадка). Л., 1973. С. 14—25.
17. Бляхер И. А., Пак Т. П., Ясинский А. В. О внутрибольничной вспышке КГЛ в Таджикистане // Вирусные геморрагические лихорадки. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1971. Т. 19. С. 130—133.
18. Боев Б. В. Современные этапы математического моделирования процессов развития и распространения инфекционных заболеваний // Эпидемиологическая кибернетика: модели, информация, эксперименты. М., 1991. С. 6—13.
19. Болатчиев К. Х. Актуальные вопросы обеспечения эпидемиологического благополучия населения Карачаево-Черкесской Республики: дис. … канд. мед. наук. Ставрополь, 2008. 160 с.
20. Брико Н. И., Зуева Л. П., Покровский В. И. и др. Эпидемиология: учебник: в 2 т. Т. 2. М., 2013. С. 222—241.
21. Бургинская Е. А. Основы инфекционного контроля // Американский международный союз здравоохранения. 1977. С. 1—4.
22. Бутенко А. М. Крымская геморрагическая лихорадка // Пест-Менеджмент (Pest Management). 2005. № 2. С. 52—56.

23. Бутенко А. М. Крымская геморрагическая лихорадка // РЭТ-инфо. 2005. № 3. С. 45—48.
24. Бутенко И. И., Соловьева В. В., Шалькова В. А. Физическая география Ставропольского края. Ставрополь, 2000. 176 с.
25. Варфоломеева Н. Г., Ермаков А. В., Василенко Н. Ф. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым вирусным инфекциям на территории Ставропольского края // Пробл. особо опасн. инф. 2011. Вып. 2 (108). С. 16—18.
26. Василенко Н. Ф. Изучение распространения возбудителя Крымской геморрагической лихорадки в отдельных регионах России // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 23—27.
27. Василенко Н. Ф., Емельянова И. Н., Афанасьев Е. Н. и др. Результаты исследования крови млекопитающих и птиц на Крымскую-Конго геморрагическую лихорадку // Актуальные проблемы эпидемиологической безопасности: мат. юбил. науч.-практ. конф. Ставрополь, 2002. С. 69—70.
28. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Манин Е. А. и др. Причины обострения эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2016 г. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2017. № 5. С. 17—23.
29. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Манин Е. А. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням на территории Северо-Кавказского федерального округа в 2015 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2016. Вып. 4. С. 15—19.
30. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Манин Е. А. и др. Эпизоотологический мониторинг природно-очаговых инфекций в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах // Здоровье населения и среда обитания. 2016. № 1 (274). С. 38—41.
31. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Манин Е. А. и др. Эпизоотологический мониторинг природно-очаговых инфекций на юге России в 2015 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2016. Вып. 4. С. 15—19.
32. Василенко Н. Ф., Малецкая О. В., Тохов Ю. М. и др. Эпидемиологическая обстановка по Крымской геморрагической лихорадке на юге России в 2010 г. и прогноз на 2011 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2011. Вып. 1 (107). С. 13—15.

33. Василенко Н. Ф., Смоленский В. Ю., Волынкина А. С. и др. Особенности эпидемиологической обстановки по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2011 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2012. Вып. 1 (111). С. 22—25.
34. Вирусные инфекции, передаваемые членистоногими и грызунами: доклад научной группы ВОЗ. Женева, 1986.
35. Водяницкая С. Ю., Москвитина Э. А., Пичурина Н. Л. и др. Крымская геморрагическая лихорадка: эколого-эпизоотологическое значение врановых // Пробл. особо опасн. инф. 2008. Вып. 96. С. 12—14.
36. Волынкина А. С., Куличенко А. Н. Современные методы молекулярно-генетического анализа Крымской геморрагической лихорадки в системе эпидемиологического надзора // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 53—60.
37. Волынкина А. С., Котенев Е. С., Лисицкая Я. В. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Российской Федерации в 2014 г., прогноз эпидемиологической обстановки на 2015 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2015. Вып. 1. С. 42—45.
38. Волынкина А. С., Котенев Е. С., Лисицкая Я. В. и др. Эпидемиологическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2016 г., прогноз на 2017 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2017. Вып. 1. С. 24—28.
39. Волынкина А. С., Котенев Е. С., Малецкая О. В. и др. Эпидемиологическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2012 г. и прогноз на 2013 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2013. Вып. 1. С. 30—33.
40. Волынкина А. С., Пакскина Н. Д., Яцменко Е. В. и др. Анализ эпидемиологической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2013 г. и прогноз на 2014 г. // Пробл. особо опасн. инф. 2014. Вып. 2. С. 40—43.
41. Гмыль Л. В. Молекулярно-биологическая характеристика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки: дис. … канд. биол. наук. М., 2003. 138 с.
42. Гмыль Л. В., Лукашев А. Н., Гмыль А. П. и др. Множественные формы белка нуклеокапсида, синтезирующиеся при репродукции вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки

в культуре клеток Vero E-6 // Мед. вирусол. Труды ИПВЭ им. М. П. Чумакова РАМН. 2008. Т. 25. С. 135—141.

43. Гольчикова Н. Н., Кудинов В. В. Техногенная трансформация геоэкологической системы Волго-Ахтубинской поймы // Актуальные проблемы современной науки: тр. 5-й Междунар. конф. мол. уч. и студ. Естественные науки. Ч. 13: Экология. Самара, 2004. С. 50—53.

44. Гордеева З. Е., Костюков М. А., Вышемирский О. И., Волкова Т. В. Выделение вируса Крымской геморрагической лихорадки из крови сельскохозяйственных животных // Здравоохранение Таджикистана. 1990. № 3. С. 21—22.

45. Григорьев М. П., Евченко Ю. М., Шапошникова Л. И. и др. Роль некоторых диких птиц и млекопитающих в природной очаговости Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 6 (прил.). С. 92—95.

46. Грижебовский Г. М., Брюханова Г. Д., Чумакова И. В. и др. Характер эпидемичности очага Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 42—44.

47. Громашевский Л. В. Общая эпидемиология. М., 1965. 290 с.

48. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. Л., 1973. 141 с.

49. Денисов А. А. Основные факторы оврагообразования на юге Приволжской возвышенности и Окско-Донской равнины: автореф. дис. … канд. с.-х. наук. Волгоград, 2010. 25 с.

50. Добрица П. Г. Эпидемиология и профилактика геморрагической лихорадки в Чимкентской области Южно-Казахстанского края // Эндемические вирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1965. Т. VII. С. 262—270.

51. Дробинский И. Р. Очерки по эпидемиологии Крымской геморрагической лихорадки (острого инфекционного капилляротоксикоза) // Журн. микробиол. 1948. № 5. С. 30—36.

52. Дятлов А. И., Котти Б. К. Теоретические аспекты природной очаговости Крымской-Конго геморрагической лихорадки на юге

России // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 98—102.
53. Егембердиева Р. А., Ермуханова Н. Т., Утепбергенова Г. А. и др. Внутрибольничное инфицирование Крымской геморрагической лихорадкой // Гигиена, эпидемиология и иммунобиология. 2009. № 1 (39). С. 82—85.
54. Ефременко В. И., Брюханова Г. Д., Бейер А. П. и др. Актуальные проблемы профилактики Крымской геморрагической лихорадки // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4. С. 34—38.
55. Ефременко В. И., Чумакова И. В., Брюханова Г. Д. и др. Функционирование паразитарной системы природного очага Крымской геморрагической лихорадки на юге России // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 64—66.
56. Идрисов И. А. Ландшафтно-геохимические особенности Приморской зоны Дагестана: дис. … канд. геогр. наук. М., 2006. 164 с.
57. Карань Л. С., Платонов А. Е., Смирнова С. Е. и др. Генетические исследования при Крымской геморрагической лихорадке: от диагностики до молекулярной эпидемиологии // Арбовирусы и арбовирусные инфекции: мат. расшир. пленума пробл. комиссии «Арбовирусы» и науч.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». М., 2007. С. 57—61.
58. Карась Ф. Р., Герштейн В. И., Чиров П. А., Варгина С. Т. Материалы изучения кровососущих клещей как переносчиков и хранителей арбовирусов в природных очагах Киргизии // Экология вирусов Казахстана и Средней Азии. Алма-Ата, 1980. С. 10—14.
59. Каримов С. К., Кирющенко Г. В., Реформацкая А. Ф. и др. Случай лабораторного заражения вирусом Крымской геморрагической лихорадки // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 1975. № 5. С. 136—137.
60. Картоев А. А. Эпидемиологические и эпизоотологические аспекты Крымской геморрагической лихорадки в Республике Ингушетия: дис. … канд. мед. наук. Ставрополь, 2011. 171 с.
61. Картоев А. А., Василенко Н. Ф., Малецкая О. В. и др. Изучение природной очаговости Крымской геморрагической лихорадки

в Республике Ингушетия // Пробл. особо опасн. инф. 2009. Вып. 3 (96). С. 14—16.

62. Каценович А. Л., Ицкович И. Д. К клинике геморрагических лихорадок // Клиническая медицина. 1950. № 4. С. 51—55.

63. Клюшников Ю. И., Санникова И. В., Савченко А. С., Попов П. Н. Крымская геморрагическая лихорадка в Ставропольском крае // Здоровье и болезнь как состояние человека. Ставрополь, 2000. С. 595—596.

64. Колобухина Л. В., Евченко Ю. М., Вышемирский О. И. и др. Изоляция трех штаммов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки от больных в Ставропольском крае во время эпидемической вспышки в 2000 г. // Вопр. вирусол. 2001. Т. 45. № 4. С. 15—18.

65. Колонин Г. В. Мировое распространение иксодовых клещей. Роды *Hyalomma, Aponomma, Amblyomma*. М., 1983.

66. Колонин Г. В. Распространение иксодовых клещей. М., 1984. 94 с.

67. Кондратенко В. Ф. Значение иксодовых клещей в переносе и хранении возбудителя Крымской геморрагической лихорадки в очагах инфекции // Паразитология. 1976. Т. X. № 4. С. 297—302.

68. Кондратенко В. Ф., Благовещенская Н. М., Колесников И. М. и др. Эколого-географические факторы очаговости геморрагической лихорадки в Ростовской области (сообщ. 1) // Мат. II объедин. науч. конф. Ростов н/Д, 1968. С. 3—12.

69. Константинов В. М. Врановые птицы как модель синантропизации и урбанизации // Экология врановых птиц в антропогенных ландшафтах: мат. междунар. конф. Саранск, 2002. С. 32—33.

70. Кормиленко И. В. Экологические и эпидемиологические аспекты Крымской геморрагической лихорадки, лихорадки Ку и иксодовых клещевых боррелиозов в Ростовской области: дис. … канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2008. 179 с.

71. Кочуров Б. И., Бабина Ю. В., Лобковский В. А. Комплексная оценка рекреационного потенциала региона (на примере Астраханской области) // Туризм и региональное развитие: мат. II Междунар. науч.-практ. конф. Смоленск, 2002. С. 257—264.

72. Кошкина Н. А., Горячая Е. В. Морфобиологическая характеристика клеща *Hyalomma marginatum marginatum* и меры борьбы с ним // Рос. паразитол. журн. 2013. № 2. С. 10—14.
73. Крашкевич К. В., Тарасов В. В. Медицинская паразитология. М., 1969. 389 с.
74. Куличенко А. Н., Малецкая О. В., Василенко Н. Ф. и др. Крымская геморрагическая лихорадка в Евразии в XXI в.: эпидемиологические аспекты // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2012. № 3. С. 42—53.
75. Куличенко А. Н., Малецкая О. В., Василенко Н. Ф. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах в 2014 г.: аналитический обзор. Ставрополь, 2015. 76 с.
76. Куличенко А. Н., Малецкая О. В., Василенко Н. Ф. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном, Северо-Кавказском и Крымском федеральных округах в 2015 г.: аналитический обзор. Ставрополь, 2016. 95 с.
77. Куличенко А. Н., Малецкая О. В., Василенко Н. Ф. и др. Эпидемиологическая обстановка по природно-очаговым инфекционным болезням в Южном и Северо-Кавказском федеральных округах в 2016 г.: аналитический обзор. Ставрополь, 2017. 104 с.
78. Кучин В. В. Эколого-эпидемиологические аспекты Крымской геморрагической лихорадки // Сб. науч. тр. Новороссийск, 1994. Вып. 1. С. 310—311.
79. Лазарев В. Н. Клиника Крым-Конго геморрагической лихорадки // Рос. мед. журн. 1997. № 3. С. 33—38.
80. Лазарев В. Н. Крымская геморрагическая лихорадка в Ростовской области: автореф. дис. … д-ра мед. наук. М., 1978.
81. Лебедев А. Д., Пак Т. П., Бируля Н. Б. Экологическая география вирусов Крымской геморрагической лихорадки // Итоги науки и техники. Сер. «Медицинская география». Т. 8. М., 1977. С. 122—169.
82. Лещинская Е. В. Клиника Крымской геморрагической лихорадки // Клиническая медицина. 1967. № 12. С. 74—78.

83. Лещинская Е. В., Чумаков М. П. Клиника Крымской геморрагической лихорадки // Эндемичные вирусные инфекции (геморрагические лихорадки). Труды ИПВЭ АМН СССР. 1965. Т. VII. С. 226—237.
84. Литвин В. Ю., Гинцбург А. Л., Пушкарева В. И. и др. Эпидемиологические аспекты экологии бактерий. М., 1997. 256 с.
85. Львов Д. К., Ильичев В. Д. Миграции птиц и перенос возбудителей инфекций. М., 1979. 270 с.
86. Львов Д. К., Клименко С. М., Гайдамович С. Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М., 1989. С. 236—239.
87. Малеев В. В., Санникова И. В., Пасечников В. Д. и др. Крымская геморрагическая лихорадка (вызванная вирусом Конго) у взрослых. Клинические рекомендации. М., 2014.
88. Малеев В. В., Санникова И. В., Юрьев Ю. П. Рибавирин Медуна в лечении больных Крым-Конго геморрагической лихорадкой. М., 2003. 7 с.
89. Малецкая О. В., Бейер А. П., Агапитов Д. С. и др. Эпидемическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Южном федеральном округе // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2009. № 6. С. 51—54.
90. Малецкая О. В., Харченко Т. В., Брюханова Г. Д. и др. Эпидемическая ситуация и заболеваемость Крымской геморрагической лихорадкой в Южном федеральном округе // Здоровье населения и среда обитания. 2010. № 5 (206). С. 35—37.
91. Матевосян К. Ш., Семашко И. В., Марутян Е. М. и др. Обнаружение в Армянской ССР вируса КГЛ в клещах *Hyalomma plumbeum plumbeum* // Мед. вирусол. Труды ИПВЭ АМН СССР. Т. 22. Вып. 2. М., 1974. С. 169—172.
92. Матевосян К. Ш., Семашко И. В., Рубин С. Т., Чумаков М. П. Антитела к вирусу КГЛ в сыворотках крови людей и крупного рогатого скота в Армянской ССР // Мед. вирусол. Труды ИПВЭ АМН СССР. Т. 22. Вып. 1. М., 1974. С. 173—175.
93. Мелиев А. М. Материалы по изучению геморрагической лихорадки в Узбекистане: автореф. дис. … канд. мед. наук. М., 1967. 19 с.
94. Методические указания по организации и проведению

первичных мероприятий в случаях выявления больного (трупа), подозрительного на заболевание карантинными инфекциями, контагиозными вирусными геморрагическими лихорадками, малярией и инфекционными болезнями неясной этиологии, имеющими международное значение: методические указания МУ 3.4.1028-2001.

95. Методы энтомологического обследования и проведения акарицидных обработок пастбищ в природном очаге Крымской геморрагической лихорадки на территории Ставропольского края: метод. рек. Ставрополь, 2009.

96. Михайлов Г. И. К эпидемиологии острой инфекционной геморрагической болезни // Клиническая медицина. 1946. Т. XXIV. Вып. 6. С. 67—69.

97. Мусаев К. И. Об эпидемиологической ситуации по Конго-крымской геморрагической лихорадке в Южно-Казахстанской области // Вестник АГИУВ. 2011. № 2. С. 9—10.

98. Николаев В. А. Ландшафтоведение: семинарские и практические занятия. М., 2000. 94 с.

99. Онищенко Г. Г. Об эпидемиологической ситуации и заболеваемости природно-очаговыми инфекциями в Российской Федерации и мерах по их профилактике // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 3. С. 22—28.

100. Онищенко Г. Г., Ефременко В. И. Прикладные проблемы Крымской-Конго геморрагической лихорадки на юге России и их решение // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 12—17.

101. Онищенко Г. Г., Айдинов Т. Г., Москвитина Э. А. и др. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка в Ростовской области: эпидемиологические особенности вспышки // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. № 2. С. 36—42.

102. Онищенко Г. Г., Ефременко В. И., Бейер А. П. Крымская геморрагическая лихорадка. М., 2005. 269 с.

103. Онищенко Г. Г., Ефременко В. И., Евченко Ю. М. и др. Вспышка Крымской геморрагической лихорадки в Республике Ингушетия // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 67—70.

104. Онищенко Г. Г., Ломов Ю. М., Марков В. И. и др. Лабораторная диагностика вспышки геморрагической лихорадки в станице Обливской Ростовской области: доказательства этиологической роли вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2000. № 2. С. 32—36.
105. Онищенко Г. Г., Москвитина Э. А., Водяницкая С. Ю. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологические типы заболеваемости // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 17—23.
106. Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки: методические указания МУ 3.1.1.2488-09.
107. Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I—IV групп патогенности: методические указания МУ 1.3.2569-09.
108. Павловский Е. Н. Природно-очаговые инфекции. М., 1960. 326 с.
109. Павловский Е. Н. Учение о природной очаговости трансмиссивных болезней человека // Журнал общей биологии. 1946. № 1 (7). С. 3—33.
110. Пак Т. П. Обзор контактных заражений Крымской геморрагической лихорадкой и лихорадкой Конго // Экология вирусов Казахстана и Средней Азии. Алма-Ата, 1980. С. 26—29.
111. Пак Т. П., Михайлова Л. И. Крымская геморрагическая лихорадка в Таджикистане. Душанбе, 1973. 154 с.
112. Перадзе Т. В., Вершинский Б. В., Облаженко Г. Т. Руководство по инфекционным и инвазионным болезням, общим для животных и человека. Л., 1981. 279 с.
113. Первушин Ю. В., Санникова И. В., Сивун И. М., Ковалевич Н. И. ДВС-синдром при Крымской-Конго геморрагической лихорадке // Клин. лаб. диагностика. 2008. № 9. С. 78—79.
114. Петрова И. Д. Исследование генетических особенностей вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего на юге России: дис. … канд. биол. наук. Кольцово, 2003. 125 с.

115. Петрова И. Д., Кононова Ю. В., Чаусов Е. В. и др. Генетические варианты вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулировавшие в 2009 г. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2013. № 3. С. 26—36.
116. Петрова И. Д., Серегин С. В., Петров В. С. и др. Генетическая характеристика S-сегмента РНК двух штаммов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, изолированных на юге России и в Узбекистане // Вопр. вирусол. 2003. Т. 48. № 2. С. 8—11.
117. Подсвиров А. В., Дмитриенко В. В., Подсвирова В. В., Санджиев В. Б.-Х. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости Крымской-Конго геморрагической лихорадкой на территории Республики Калмыкия // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 64—66.
118. Подсвиров А. В., Санджиев В. Б.-Х., Дмитриенко В. В. и др. Эпидемиологические особенности Крымско-Конголезской геморрагической лихорадки в Республике Калмыкия в 2000 г. // Природно-очаговые особо опасные инфекции на юге России, их профилактика и лабораторная диагностика: сб. науч. тр. Астрахань, 2001. С. 150—151.
119. Подсвиров А. В., Яшкулов К. Б., Оброткин В. В. и др. К вопросу об эпизоотической и эпидемиологической активности природного очага Крымской-Конго геморрагической лихорадки на территории Республики Калмыкия // Актуальные проблемы эпидемиологической безопасности. Ставрополь, 2002. С. 209—211.
120. Позаченюк Е. А. Ландшафтное разнообразие Крыма // Ученые записки Крымского федерального университета им. В. И. Вернадского. География. Геология. 2015. Т. 1 (67). № 4. С. 37—50.
121. Померанцев Б. И. Иксодовые клещи *(Ixodidae)*. М.-Л., 1950. 223 с.
122. Порядок организации и проведения лабораторной диагностики Крымской геморрагической лихорадки для лабораторий территориального, регионального и федерального уровней: методические указания МУК 4.2.3007-12.
123. Прислегина Д. А., Малецкая О. В., Василенко Н. Ф. и др. Эпидемиологические особенности природно-очаговых инфекционных болезней в Ставропольском крае в 2015 г. // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 1 (286). С. 52—55.

124. Прислегина Д. А., Малецкая О. В., Ковальчук И. В. Клинический случай внутрибольничного заражения Крымской геморрагической лихорадкой в Ставропольском крае // Мат. II Межрегион. науч.-практ. форума специалистов «Актуальные вопросы инфекционной патологии юга России» (22—24 мая 2017 г.). Краснодар, 2017. С. 110—111.
125. Профилактика инфекций, передающихся иксодовыми клещами: санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.3310-15.
126. Профилактика Крымской геморрагической лихорадки: санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.7.3148-13.
127. Рогаткин А. К., Андросова С. В., Козлова Т. А. и др. Особенности мониторинга за арбовирусами, проводимого Астраханской противочумной станцией за последние два года (2000—2001 гг.) // Актуальные проблемы эпидемиологической безопасности. Ставрополь, 2002. С. 218—220.
128. Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению дезинсекционных мероприятий против синантропных членистоногих: санитарные правила и нормы СанПиН 3.5.2.1376-03.
129. Санникова И. В. К вопросу о внутрибольничном инфицировании Крымской-Конго геморрагической лихорадкой // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 4 (прил.). С. 38—42.
130. Санникова И. В. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: клинико-патогенетические аспекты и оптимизация лечения: дис. … д-ра мед. наук. М., 2009.
131. Санникова И. В., Клюшников Ю. И., Ковалевич Н. И., Евченко Ю. М. Клинико-эпидемиологическая характеристика случаев внутрибольничного заражения Крымской-Конго геморрагической лихорадкой в Ставропольском крае // Актуальные проблемы эпидемиологической безопасности: мат. юбил. науч.-практ. конф. Ставрополь, 2002. С. 237—238.
132. Санникова И. В., Клюшников Ю. И., Попов П. Н. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика Крымской геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2001. № 6 (прил.). С. 89—92.

133. Санникова И. В., Титоренко М. В., Ртищева Л. В. и др. Крымская геморрагическая лихорадка (клиника, диагностика, лечение, организация медицинской помощи): учеб. пос. для врачей-инфекционистов и врачей общ. практики. Ставрополь, 2015. 86 с.
134. Сбор, учет и подготовка к лабораторному исследованию кровососущих членистоногих в природных очагах опасных инфекционных болезней: методические указания МУ 3.1.3012-12.
135. Серегин С. В., Туманова И. Ю. Особенности S-сегмента генома вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего в России и Болгарии // Вопр. вирусол. 2006. Т. 51. № 3. С. 25—32.
136. Серегин С. В., Петрова И. Д., Вышемирский О. И. и др. Изучение генетической вариабельности штаммов вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующих в России и странах Средней Азии // Арбовирусы и арбовирусные инфекции: мат. расшир. пленума пробл. комиссии «Арбовирусы» и науч.-практ. конф. «Арбовирусы и арбовирусные инфекции». М., 2007. С. 52—56.
137. Серегин С. В., Серегин С. С., Петров В. С. и др. Дифференциация генетических вариантов вирусов Крымской-Конго геморрагической лихорадки // Вопр. вирусол. 2011. Т. 56. № 1. С. 30—33.
138. Серегин С. В., Туманова И. Ю., Вышемирский О. И. и др. Изучение генетической вариабельности вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего в странах Средней Азии // Доклады Академии наук. 2004. Т. 398. № 5. С. 705—708.
139. Смагина Т. А., Кутилин В. В. Природно-территориальные комплексы // Природа, население и хозяйство Ростовской области. Ростов н/Д, 1994. С. 112—151.
140. Смирнова С. Е. К 60-летию изучения Крымской-Конго геморрагической лихорадки // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2005. № 6. С. 45—51.
141. Смирнова С. Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка: этиология, эпидемиология и лабораторная диагностика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
142. Смирнова С. Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика). М., 2007. 304 с.

143. Смирнова С. Е. Мировой ареал вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки // Бюллетень сибирской медицины. 2006. Т. 5. № 1. С. 79—86.
144. Смирнова С. Е. Циркуляция Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Ставропольском крае в сезоны 1999—2000 гг. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2005. № 3. С. 49—53.
145. Сомов Г. П., Литвин В. Ю. Сапрофитизм и паразитизм патогенных бактерий: экологические аспекты. Новосибирск, 1988. 207 с.
146. Староверкина Н. Н. Комплексная оценка туристско-рекреационного потенциала Республики Калмыкия: автореф. дис. … канд. геогр. наук. Волгоград, 2007.
147. Столбов Д. Н., Зимина Ю. В., Постников Р. В. Эпидемиология клещевой геморрагической лихорадки в Астраханской области // Мат. науч.-практ. конф. Астрахань, 1969. С. 3—6.
148. Тарасов В. В. Медицинская энтомология. М., 1996. 350 с.
149. Тохов Ю. М. К вопросу о неспецифической профилактике клещевых инфекций на территории Ставропольского края. Сообщ. 1. Индивидуальная защита // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: мат. II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Сочи, 2015.
150. Тохов Ю. М. К вопросу о неспецифической профилактике клещевых инфекций на территории Ставропольского края. Сообщ. 2. Коллективная защита // Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания: мат. II Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. Сочи, 2015.
151. Тохов Ю. М. Фаунистический комплекс *Ixodidae* Ставропольского края (распространение, эпизоотологическое и эпидемиологическое значение, меры борьбы): автореф. дис. … д-ра. биол. наук. М., 2009. 39 с.
152. Тохов Ю. М., Пугачева О. Н., Чумакова И. В. Опыт борьбы с иксодовыми клещами в Ставропольском крае // Дезинфекционное дело. 2008. № 1. С. 56—59.
153. Тохов Ю. М., Эльканова А. Р., Чумакова И. В. Особенности функционирования природного очага Крымской геморрагиче-

ской лихорадки на юге России // Научные ведомости. Сер. «Медицина. Фармация». 2011. № 16 (111). Вып. 15. С. 264—268.
154. Туманова И. Ю., Серегин С. В., Вышемирский О. И. и др. Генетический мониторинг вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Казахстане и Таджикистане в период 2001—2003 гг. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2006. № 2. С. 36—41.
155. Харченко Т. В. Современные эпидемиологические особенности Крымской геморрагической лихорадки в Российской Федерации: дис. … канд. мед. наук. Ставрополь, 2011. 176 с.
156. Хацуков К. Х. Научное обоснование системы эпидемиологического надзора за кишечными инфекциями в Кабардино-Балкарской Республике: дис. … канд. мед. наук. Ставрополь, 2011.
157. Ходукин Н. И., Хозинский В. И., Финогенова Е. В., Каменштейн И. С. Вирусологические исследования по геморрагической лихорадке в Узбекистане // Вопросы краевой патологии: сб. науч. тр. Ташкент, 1952. Вып. 2. С. 78—95.
158. Ходукин Н. И., Хозинский В. И., Финогенова Е. В., Каменштейн И. С. Эпидемиологические наблюдения над геморрагической лихорадкой в Узбекистане // Вопросы краевой патологии: сб. науч. тр. Ташкент, 1952. Вып. 2. С. 7—33.
159. Хохлов А. Н. Животный мир Ставрополья. Ставрополь, 2000. 200 с.
160. Хохлов Н. А. Зимующие птицы свалок городов Северного Кавказа: автореф. дис. … канд. биол. наук. Ставрополь, 2006. 17 с.
161. Черкасский Б. Л. Особо опасные инфекции. М., 1996. С. 123—125.
162. Черкасский Б. Л. Руководство по общей эпидемиологии. М., 2001. 558 с.
163. Чумаков М. П. Вирусные геморрагические лихорадки. М., 1979. С. 10—33.
164. Чумаков М. П. К 30-летию изучения в СССР Крымской геморрагической лихорадки // Мед. вирусол. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1974. Т. 22. Вып. 2. С. 5—18.
165. Чумаков М. П. Краткий очерк изучения вируса Крымской

геморрагической лихорадки // Эндемические вирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1965. Т. VII. С. 193—196.
166. Чумаков М. П. Крымская геморрагическая лихорадка // Вирусные геморрагические лихорадки: науч. обзор. Медицина и здравоохр. Сер. «Эпидемиол. и инфекц. болезни». М., 1977. С. 10—33.
167. Чумаков М. П. Медицинская вирусология. М., 1974. С. 5—18.
168. Чумаков М. П. Новая вирусная клещевая болезнь — геморрагическая лихорадка в Крыму // Крымская геморрагическая лихорадка. Ставрополь, 1945. С. 1—43.
169. Чумаков М. П. Новая вирусная клещевая болезнь — Крымская геморрагическая лихорадка // Бюллетень института неврологии. М., 1946. № 2. С. 1—3.
170. Чумаков М. П. Новая вирусная клещевая болезнь — Крымская геморрагическая лихорадка // Новости медицины. Вирусные болезни. 1947. Вып. IV. С. 1—3.
171. Чумаков М. П., Беляева А. П., Ворошилова М. К. и др. Прогресс в изучении этиологии, иммунологии, лабораторной диагностики Крымской геморрагической лихорадки в СССР и Болгарии // Мат. XV науч. сессии ИПВЭ АМН СССР. М., 1968. С. 100—103.
172. Чумаков М. П., Беляева А. П., Лещинская Е. В. Вирусная этиология заболеваний типа Крымской геморрагической лихорадки в Астраханской области // Эндемические вирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1965. Т. VII. С. 197—201.
173. Чумаков М. П., Бутенко А. М., Рубин С. Г. и др. Вопросы экологии вируса Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) // Трансконтинентальные связи перелетных птиц и их роль в распространении арбовирусов. Новосибирск, 1972. С. 222—229.
174. Чумаков М. П., Бутенко А. М., Шалунова Н. В. и др. Новые данные о вирусе — возбудителе Крымской геморрагической лихорадки // Вопр. вирусол. 1968. № 3. С. 377.
175. Чумаков М. П., Шалунова Н. В., Мартьянова Л. И. и др. Этиология вспышки геморрагической лихорадки в Таджикистане в 1967 г. (по серологическим данным) // Здравоохранение Таджикистана. 1968. № 3. С. 20—23.
176. Чумаков М. П., Шалунова Н. В., Семашко И. В., Беляева А. П.

Использование феномена интерференции в культуре ткани для обнаружения вируса Крымской геморрагической лихорадки // Эндемические вирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1965. Т. VII. С. 202—208.

177. Чун-сюн Ф., Генис Д. Е. Природный очаг клещевой геморрагической лихорадки в полупустынной зоне Южного Казахстана // Эндемические вирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1965. Т. VII. С. 312—314.

178. Шагин С. И. Пространственная структура потенциальных источников чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера на территории Южного федерального округа России: автореф. дис. … д-ра геогр. наук. Астрахань, 2010. 38 с.

179. Шалунова Н. В., Семашко И. В., Чумаков М. П. Бляшкообразование вируса Крымской геморрагической лихорадки в тканевых культурах // Эндемические вирусные инфекции. Труды ИПВЭ АМН СССР. М., 1965. Т. VII. С. 209—214.

180. Шальнев В. А. Ландшафты Северного Кавказа: эволюция и современность. Ставрополь, 2004. 256 с.

181. Шестопалов Н. В., Шашина Н. И., Германт О. М. и др. Информационное письмо «О неспецифической профилактике клещевого вирусного энцефалита, иксодовых клещевых боррелиозов, Крымской геморрагической лихорадки и других инфекций, возбудителей которых передают иксодовые клещи (по состоянию на 01.01.2013)» // Дезинфекционное дело. 2013. № 1. С. 18—24.

182. Шкарлет Г. П., Шкарлет К. Ю., Василенко Н. Ф., Григорьев М. П. Население птиц и мелких млекопитающих лесополос в природном очаге Крымской геморрагической лихорадки на территории Ставропольского края // Наука. Инновации. Технологии (Науч. журн. Северо-Кавказского фед. ун-та). 2016. Вып. 3. С. 233—242.

183. Щелканов М. Ю., Колобухина Л. В., Москвина Т. М. и др. Выявление циркуляции вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки в предгорных степях Северного Кавказа // Вопр. вирусол. 2005. № 5. С. 9—15.

184. Щур Л. Е. Экспериментальное исследование гигротермических и трофических зависимостей некоторых видов иксодовых клещей: автореф. дис. … канд. биол. наук. Киев, 1968. 25 с.

185. Яровая О. П., Яровой Л. В. Эпидемиология и клиника клещевой геморрагической лихорадки в Ставропольском крае // Актуальные вопросы инфекционной патологии. Ставрополь, 1971. С. 174—177.
186. Яровая О. П., Попова Е. В., Кондратенко В. Ф., Зарубинский В. Я. Распространение и ландшафтная приуроченность очагов Крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в Ставропольском крае // Профилактика природно-очаговых инфекций: тез. докл. Всесоюз. науч.-практ. конф. (6—8 дек. 1983 г.). Ставрополь, 1983. С. 59—60.
187. Яшина Л. Н., Петров В. С., Вышемирский О. И. и др. Характеристика вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего в России и республиках Средней Азии // Вопр. вирусол. 2002. Т. 47. № 3. С. 11—15.
188. Яшина Л. Н., Петров В. С., Петрова И. Д. и др. Генетическая идентификация вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки во время эпидемической вспышки в Казахстане в 2000 г. // Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2002. № 4. С. 31—35.
189. Adam I. A., Mahmoud M. A., Aradaib I. E. A seroepidemiological survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever among cattle in North Kordufan State, Sudan // Virology J. 2013. Vol. 10. P. 178.
190. Ahmad K. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Pakistan // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 1254.
191. Ahmeti S., Raka L. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Kosova: a fatal case report // Virology J. 2006. Vol. 3. № 85. P. 1—4.
192. Alam M. M. Crimean-Congo hemorrhagic fever Asia-2 genotype, Pakistan // Emerg. Infect. Dis. 2013. Vol. 19. № 6. P. 1017—1019.
193. Alam M. M., Khurshid A., Sharif S. et al. Genetic analysis and epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses in Baluchistan province of Pakistan // BMC Infect. Dis. 2013. Vol. 13. № 201. P. 1—8.
194. Al-Nakib W., Lloyd G., El-Mekki A., Platt G., Beeson A., Southee T. Preliminary report on arbovirus-antibody prevalence among patients in Kuwait: evidence of Congo Crimean virus infection // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1984. Vol. 78. P. 474—476.

195. Altaf A., Luby S., Jamil A. et al. Outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Quetta, Pakistan: contact tracing and risk assessment // Trop. Med. Int. Health. 1998. Vol. 3. P. 878—882.
196. Altamura L. A., Bertolotti-Ciarlet A., Teigler J. et al. Identification of a novel C-terminal cleavage of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus PreGN that leads to generation of an NSM protein // J. Virol. 2007. Vol. 81. № 12. P. 6632—6642.
197. Anagnostou V., Papa A. Evolution of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // Infection, genetics and evolution. 2009. Vol. 9. № 5. P. 948—954.
198. Andersson I., Bladh L., Mousavi-Jazi M. et al. Human MxA protein inhibits the replication of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Virol. 2004. Vol. 78. № 8. P. 4323—4329.
199. Aradaib I. E., Erickson B. R., Mustafa M. E. et al. Nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever, Sudan // Emerg. Infect. Dis. 2010. Vol. 16. № 5. P. 837—839.
200. Azhahianambi P., Ray D. D., Chaudhuri P. et al. Vaccine efficacy of Bm 86 ortholog of *H. anatolicum*, rHaa86 expressed in prokaryotic expression system // J. Parasitol. Res. 2009. DOI:10.1155/2009/165812
201. Barnwal B., Karlberg H., Mirazimi A. The Non-structural Protein of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Disrupts the Mitochondrial Membrane Potential and Induces Apoptosis // J. Biol. Chem. 2016. Vol. 291. № 2. P. 582—592.
202. Baskerville A., Satti A., Murphy F. A., Simpson D. I. Congo-Crimean haemorrhagic fever in Dubai: histopathological studies // J. Clin. Pathol. 1981. Vol. 9134. P. 871—874.
203. Bente D. A., Forrester N. L., Watts D. M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // Antiviral Res. 2013. Vol. 100. № 1. P. 159—189.
204. Bergeron E., Albarino C. G., Khristova M. L. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus-encoded ovarian tumor protease activity is dispensable for virus RNA polymerase function // J. Virol. 2010. Vol. 84. № 1. P. 216—226.
205. Bergeron E., Vincent M. J., Nichol S. T. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein processing by the endoprotease

SKI-1/S1P is critical for virus infectivity // J. Virol. 2007. Vol. 81. № 23. P. 13271—13276.
206. Bergeron E., Zivcec M., Chakrabarti A. K. et al. Recovery of recombinant Crimean-Congo hemorrhagic fever virus reveals a function for non-structural glycoproteins cleavage by furin // PLoS Pathog. 2015. Vol. 11. № 5. e1004879.
207. Bertolotti-Ciarlet A., Smith J., Strecker K. et al. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoproteins // J. Virol. 2005. Vol. 79. № 10. P. 6152—6161.
208. Bray M. Comparative pathogenesis of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever and Ebola Hemorrhagic Fever // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 6. P. 221—231.
209. Bray M. Pathogenesis of viral hemorrhagic fever // Curr. Opin. Immunol. 2005. Vol. 17. P. 399—403.
210. Burney M. J., Ghafoor A., Saleen M. et al. Nosocomial outbreak of viral haemorrhagic fever caused by Crimean haemorrhagic fever — Congo virus in Pakistan, January 1976 // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1980. Vol. 29. P. 941—947.
211. Burt F. J. Crimean-Congo hemorrhagic fever in South Africa // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 11. P. 131—141.
212. Burt F. J., Swanepoel R. Molecular epidemiology of African and Asian Crimean-Congo haemorrhagic fever isolates // Epidemiology and infection. 2005. Vol. 133. № 4. P. 659—666.
213. Burt F. J., Paweska J. T., Ashkettle B. Genetic relationship in southern African Crimean-Congo haemorrhagic fever virus isolates: evidence for occurrence of reassortment // Epidemiology and infection. 2009. Vol. 137. № 9. P. 1302—1308.
214. Burt F. J., Samudzi R. R., Randall C. et al. Human defined antigenic region on the nucleoprotein of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus identified using truncated proteins and a bioinformatics approach // J. Virol. Meth. 2013. Vol. 193. № 2. P. 706—712.

215. Burt F. J., Swanepoel R., Shieh W. J. et al. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis // Arch. Pathol. Lab. Med. 1997. Vol. 121. P. 839—846.
216. Butenko A. M., Karganova G. G. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Russia and other countries of the former Soviet Union // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 11. P. 131—141.
217. Capodagli G. C., McKercher M. A., Baker E. A. et al. Structural analysis of a viral ovarian tumor domain protease from the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in complex with covalently bonded ubiquitin // J. Virol. 2011. Vol. 85. № 7. P. 3621—3630.
218. Carroll S. A., Bird B. H., Rollin P. E. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // Molecular phylogenetics and evolution. 2010. Vol. 55. № 3. P. 1103—1110.
219. Carter S. D., Barr J. N., Edwards T. A. Expression, purification and crystallization of the Crimean-Congo haemorrhagic fever virus nucleocapsid protein // Acta crystallographica. Section F, Structural biology and crystallization communications. 2012. Vol. 68. № 5. P. 569—573.
220. Carter S. D., Surtees R., Walter C. T. et al. Structure, function, and evolution of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein // J. Virol. 2012. Vol. 86. № 20. P. 10914—10923.
221. Causey O. R., Kemp G. E., Madbouly M. H. et al. Congo virus from domestic livestock, African hedgehog and arthropods in Nigeria // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970. Vol. 19. № 5. P. 846—850.
222. Celikbas A. K., Dokuzo guz B., Baykam N. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey // Emerg. Infect. Dis. 2014. № 20. P. 477—479.
223. Centers for Disease Control and Prevention. Update: management of patients with viral haemorrhagic fever. United States // Morb. Mortal. Wkly. Rep. 1995. Vol. 44. P. 479.
224. Cevik M. A., Erbay A., Bodur H. et al. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever // Clin. Infect. Dis. 2007. № 45. P. 96—100.

225. Chamberlain J., Cook N., Lloyd G. et al. Co-evolutionary patterns of variation in small and large RNA segments of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. 2005. Vol. 86. № 12. P. 3337—3341.
226. Chen J. P., Cosgriff T. M. Hemorrhagic fever virus-induced changes in hemostasis and vascular biology // Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2000. Vol. 11. P. 461—483.
227. Chen S. Molecular evolution of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus based on complete genomes // J. Gen. Virol. 2013. Vol. 94. № 4. P. 843—850.
228. Chinikar S. Crimean-Congo hemorrhagic fever infection in Iran // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 8. P. 89—98.
229. Chinikar S., Bouzari S., Shokrgozar M. A. et al. Genetic diversity of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains from Iran // J. Arthropod-borne Dis. 2016. Vol. 10. № 2. P. 127—140.
230. Chinikar S., Ghiasi S. M., Moradi M. et al. Phylogenetic analysis in a recent controlled outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the south of Iran, December 2008 // Euro Surveill. 2010. Vol. 15. № 47. P. 1—4.
231. Chinikar S., Ghiasi S. M., Shah-Hosseini N. et al. Preliminary study of dengue virus infection in Iran // Travel Med. Infect. Dis. 2013. Vol. 11. P. 166—169.
232. Chinikar S., Moghadam A. H., Parizadeh S. J. et al. Seroepidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in slaughterhouse workers in north eastern Iran // Iran J. Public. Health. 2012. Vol. 41. P. 72—77.
233. Chinikar S., Persson S.-M., Johansson M. et al. Genetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran // J. Med. Virol. 2004. Vol. 73. № 3. P. 404—411.
234. Chinikar S., Shah-Hosseini N., Bouzari S. et al. Assessment of recombination in the S-segment genome of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran // J. Arthropod-borne Dis. 2016. Vol. 10. № 1. P. 12—23.

235. Chinikar S., Shah-Hosseini N., Bouzari S. et al. New circulating genomic variant of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran // Arch. Virol. 2013. Vol. 158. № 5. P. 1085—1088.
236. Christova I. Crimean-Congo hemorrhagic fever, southwestern Bulgaria // Emerg. Infect. Dis. 2009. Vol. 15. № 6. P. 983—985.
237. Conger N. G., Paolino K. M., Osborn E. C. et al. Health care response to CCHF in US soldier and nosocomial transmission to health care providers, Germany, 2009 // Emerg. Infect. Dis. 2015. № 21. P. 23—31.
238. Dayer M. R., Dayer M. S., Rezatofighi S. E. Mechanism of preferential packaging of negative sense genomic RNA by viral nucleoproteins in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // The protein journal. 2015. Vol. 34. № 2. P. 91—102.
239. Devignot S., Bergeron E., Nichol S. et al. A virus-like particle system identifies the endonuclease domain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Virol. 2015. Vol. 89. № 11. P. 5957—5967.
240. Deyde V. M., Khristova M. L., Rollin P. E., Ksiazek T. G. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity // J. Virol. 2006. Vol. 80 (17). P. 8834—8842.
241. Drosten C., Minnak D., Emmerich P. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Kosovo // J. Clin. Microbiol. 2002. Vol. 40. № 3. P. 1122—1123.
242. Duh D., Nichol S. T., Khristova M. L. et al. The complete genome sequence of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from an endemic region in Kosovo // Virol. J. 2008. Vol. 5. № 7. P. 1—6.
243. Duh D., Saksida A., Petrovec M. et al. Viral load as predictor of Crimean-Congo hemorrhagic fever outcome // Emerg. Infect. Dis. 2007. № 13. P. 1769—1772.
244. Eifan S., Schnettler E., Dietrich I. et al. Non-structural proteins of arthropod-borne bunyaviruses: roles and functions // Viruses. 2013. Vol. 5. P. 2447—2468.
245. Elata A. T., Karsany M. S., Elageb R. M. et al. A nosocomial transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever to an attending physician in North Kordufan, Sudan // Virol. J. 2011. Vol. 8. № 303. P. 1—7.

246. El-Azazy O. M., Scrimgeour E. M. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection in the western province of Saudi Arabia // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1997. Vol. 91. P. 275—278.
247. Elevli M., Ozkul A. A., Civilibal M. et al. A newly identified Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain in Turkey // Int. J. Infect. Dis. 2010. Vol. 14. Suppl. 3. P. 213—216.
248. Erickson B. R., Deyde V., Sanchez A. J. et al. N-linked glycosylation of Gn (but not Gc) is important for Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein localization and transport // Virology. 2007. Vol. 361. P. 348—355.
249. Estrada D. F., De Guzman R. N. Structural characterization of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus Gn tail provides insight into virus assembly // J. Biol. Chem. 2011. Vol. 286. P. 21678—21686.
250. Fajs L., Humolli I., Saksida A. et al. Prevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in healthy population, livestock and ticks in Kosovo // PloS One. 2014. Vol. 9. № 11. e110982.
251. Fajs L., Jakupi X., Ahmeti S. et al. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Kosovo // PLoS Negl. Trop. Dis. 2014. Vol. 8. № 1. e2647.
252. Fajs L., Resman K., Avsic-Zupanc T. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein suppresses IFN-beta-promoter-mediated gene expression // Arch. Virol. 2014. Vol. 159. P. 345—348.
253. Fakoorziba M. R., Naddaf-Sani A. A., Moemenbellah-Fard M. D. et al. First phylogenetic analysis of a Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in naturally infected *Rhipicephalus appendiculatus* ticks (*Acari: Ixodidae*) // Arch. Virol. 2015. Vol. 160. P. 1197—1209.
254. Farhadpour F., Telmadarraiy Z., Chinikar S. et al. Molecular detection of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in ticks collected from infested livestock populations in a New Endemic Area, South of Iran // Trop. Med. & Int. Health. 2016. Vol. 21. P. 340—347.
255. Fisher-Hoch S. P., Khan J. A., Rehman S. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever with oral ribavirin // Lancet. 1995. Vol. 346. № 8973. P. 472—475.
256. Fisman D. N. Hemophagocytic syndromes and infection // Emerg. Infect. Dis. 2000. Vol. 6. P. 601—608.
257. Flick R. Molecular biology of the Crimean-Congo hemorrhagic

fever virus // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 4. P. 35—44.
258. Frias-Staheli N., Giannakopoulos N. V., Kikkert M. et al. Ovarian tumor domain-containing viral proteases evade ubiquitin and ISG15-dependent innate immune responses // Cell host & microbe. 2007. Vol. 2. P. 404—416.
259. Gargili A., Midilli K., Ergonul O. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in European part of Turkey: genetic analysis of the virus strains from ticks and a seroepidemiological study in humans // Vector-Borne Zoon. Dis. 2011. Vol. 11. P. 747—752.
260. Goedhals D., Bester P. A., Paweska J. T. et al. Next-generation sequencing of southern African Crimean-Congo haemorrhagic fever virus isolates reveals a high frequency of M segment reassortment // Epidemiology and infection. 2014. Vol. 142. P. 1952—1962.
261. Gonzalez J. P., Camicas J. L., Cornet J. P. et al. Sexual and transovarian transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks // Res. Virol. 1992. Vol. 143. № 1. P. 23—28.
262. Gonzalez J. P., Le Guenno B., Guillaud M., Wilson M. L. A fatal case of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Mauritania: virological and serological evidence suggesting epidemic transmission // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1990. Vol. 84 (4). P. 573—576.
263. Grard G., Drexler J. F., Fair J. et al. Re-emergence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Central Africa // PLoS Negl. Trop. Dis. 2011. Vol. 5. № 10. e1350.
264. Guo R., Shen S., Zhang Y. A new strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated from Xinjiang, China // Virologica Sinica. 2017. Vol. 32. № 1. P. 80—88.
265. Guo Y., Wang W., Ji W. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein reveals endonuclease activity in bunyaviruses // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2012. Vol. 109. P. 5046—5051.
266. Haferkamp S., Fernando L., Schwarz T. F. et al. Intracellular localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus glycoproteins // Virol. J. 2005. Vol. 2. № 42. P. 1—14.

267. Hasan Z., Mahmood F., Jamil B. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever nosocomial infection in a immunosuppressed patient, Pakistan: case report and virological investigation // J. Med. Virol. 2013. № 85. P. 501—504.
268. Hewson R. Molecular Epidemiology, Genomics, and Phylogeny of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 6. P. 45—55.
269. Hewson R., Chamberlain J., Mioulet V. et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus: sequence analysis of the small RNA segments from a collection of viruses world wide // Virus Res. 2004. Vol. 102. № 2. P. 185—189.
270. Hewson R., Gmyl A., Gmyl L. et al. Evidence of segment reassortment in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. 2004. Vol. 85. № 10. P. 3059—3070.
271. Honig J. E., Osborne J. C., Nichol S. T. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome L RNA segment and encoded protein // Virology. 2004. Vol. 321. № 1. P. 29—35.
272. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa // J. Med. Entomol. 1979. Vol. 15. № 4. P. 307—417.
273. ICTV. Virus Taxonomy 2016 [Электронный ресурс]. URL: https://talk.ictvonline.org/ictv-reports/ictv_online_report/ (дата обращения: 13.05.2017).
274. Ince Y., Yasa C., Metin M. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever infections reported by ProMED // Int. J. Infect. Dis. 2014. Vol. 26. P. 44—46.
275. Jaaskelainen A. J., Kallio-Kokko H., Ozkul A. et al Development and evaluation of a real-time RT-qPCR for detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus representing different genotypes // Vector-Borne Zoon. Dis. 2014. Vol. 14. № 12. P. 870—872.
276. Joubert J. R., King J. B., Rossouw D. J., Cooper R. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Parrt III. Clinical pathology and pathogenesis // S. Afr. Med. J. 1985. Vol. 68. № 10. P. 722—728.

277. Kalaycioglu A. T., Durmaz R., Uyar Y. et al. Lack of genetic diversity in Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses in Turkey: assessment of present and future patterns of disease // J. Med. Virol. 2012. Vol. 84. № 3. P. 471—478.
278. Karlberg H., Sharifi-Mood B., Mousavi-Jazi M. et al. Molecular and serological findings in suspected patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Iran // J. Med. Virol. 2015. Vol. 87. № 4. P. 686—693.
279. Karlberg H., Tan Y.-J., Mirazimi A. Crimean-Congo haemorrhagic fever replication interplays with regulation mechanisms of apoptosis // J. Gen. Virol. 2015. Vol. 96. № 3. P. 538—546.
280. Karlberg H., Tan Y.-J., Mirazimi A. Induction of Caspase Activation and Cleavage of the Viral Nucleocapsid Protein in Different Cell Types during Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus Infection // J. Biol. Chem. 2011. Vol. 286. № 5. P. 3227—3234.
281. Karti S. S., Odabasi Z., Korten V. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey // Emerg. Infect. Dis. 2004. Vol. 10. № 8. P. 1379—1384.
282. Kautman M. AP92-like Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in *Hyalomma aegyptium* Ticks, Algeria // Emerg. Infect. Dis. 2016. Vol. 22. № 2. P. 354—356.
283. Kayedi M. H., Chinikar S., Mostafavi E. et al. Crimean-congo hemorrhagic fever virus clade IV (Asia 1) in ticks of Western Iran // J. Med. Entomol. 2015. Vol. 52. № 5. P. 1144—1149.
284. Keshtkar-Jahromi M., Kuhn J. H., Christova I. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies // Antiviral Res. 2011. Vol. 90. P. 85—92.
285. Keshtkar-Jahromi M., Sajadi M. M., Ansari H. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran // Antiviral Res. 2013. Vol. 100. № 1. P. 20—28.
286. Khan A. S., Maupin G. O., Rollin P. E. et al. An outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates, 1994—1995 // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1997. Vol. 57. P. 519—525.
287. Khurshid A., Hassan M., Alam M. M. et al. CCHF virus variants in Pakistan and Afghanistan: Emerging diversity and epidemiology // J. Clin. Virol. 2015. Vol. 67. P. 25—30.

288. Kinsella E., Martin S. G., Grolla A. et al. Sequence determination of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus L segment // Virology. 2004. Vol. 321. № 1. P. 23—28.
289. Kocabas F., Aslan G. S. Fluorometric CCHFV OTU protease assay with potent inhibitors // Virus genes. 2015. Vol. 51. № 2. P. 190—197.
290. Kondiah K., Swanepoel R., Paweska J. T., Burt F. J. A Simple-Probe real-time PCR assay for genotyping reassorted and non-reassorted isolates of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in southern Africa // J. Virol. Meth. 2010. Vol. 169. № 1. P. 34—38.
291. Kraus A. A., Mirazimi A. Molecular biology and pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // Future Virology. 2010. Vol. 5. № 4. P. 469—479.
292. Kuhn J. H., Seregin S. V., Morzunov S. P. et al. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains involved in the recent outbreaks in Russia // Arch. Virol. 2004. Vol. 149. № 11. P. 2199—2213.
293. Labuda M., Trimnell A. R., Lickova M. et al. An antivector vaccine protects against a lethal vector-borne pathogen // PLoS Pathog. 2006. № 2. P. e27.
294. Lasecka L., Baron M. D. The molecular biology of nairoviruses, an emerging group of tick-borne arboviruses // Arch. Virol. 2014. Vol. 159. № 6. P. 1249—1265.
295. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia // Int. J. Antimicrob. Agents. 2010. Vol. 36. Suppl. 1. P. 43—46.
296. Leblebicioglu H., Ozaras R., Irmak H., Sencan I. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey: current status and future challenges // Antivir. Res. 2016. Vol. 126. P. 21—34.
297. Logan T. M., Linthicum K. J., Bailey C. L. et al. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by *Hyalomma truncatum* Koch. // J. Trop. Med. Hyg. 1989. Vol. 40. P. 207—212.
298. Lukashev A. N. Evidence for recombination in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. 2005. Vol. 86. № 8. P. 2333—2338.
299. Lukashev A. N., Klimentov A. S., Smirnova S. E. et al. Phylogeography of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // PloS One. 2016. Vol. 11. № 11. P. 1—14.

300. Mahzounieh M., Dincer E., Faraji A. et al. Relationship between Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains circulating in Iran and Turkey: possibilities for transborder transmission // Vector-Borne Zoon. Dis. 2012. Vol. 12. № 9. P. 782—785.
301. Majeed B., Dicker R., Nawar A. et al. Morbidity and mortality of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iraq: cases reported to the National Surveillance System, 1990—2010 // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 2012. Vol. 106. P. 480—483.
302. Maltezou H. C., Andonova L., Andraghetti R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness // Euro Surveill. 2010. Vol. 15. P. 49—51.
303. Mardani M., Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever // Arch. Iran Med. 2007. Vol. 10. P. 204—214.
304. Mardani M., Jahromi M. K., Naieni K. H. et al. The efficacy of oral ribavirin in the treatment of Crimean-Conqo hemorrhaqic fever in Iran // Clin. Infect. Dis. 2003. Vol. 36. № 12. P. 1613—1618.
305. Mardani M., Keshtkar-Jahromi M., Atai B. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2009. № 81. P. 675—678.
306. Meissner J. D., Seregin S. S., Seregin S. V. et al. A variable region in the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus L segment distinguishes between strains isolated from different geographic regions // J. Med. Virol. 2006. Vol. 78. № 2. P. 223—228.
307. Meissner J. D., Seregin S. S., Seregin S. V. et al. Complete L segment coding-region sequences of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains from the Russian Federation and Tajikistan // Arch. Virol. 2006. Vol. 151. № 3. P. 465—475.
308. Meissner J. D., Seregin S. S., Seregin S. V. et al. The complete genomic sequence of strain ROS/HUVLV-100, are presentative Russian Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain // Virus genes. 2006. Vol. 33. № 1. P. 87—93.
309. Midilli K., Gargili A., Ergonul O. et al. The first clinical case due to AP92 like strain of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever virus and a field survey // BMC Infect. Dis. 2009. Vol. 9. № 90. P. 1—7.
310. Mild M., Simon M., Albert J. Towards an understanding of the

migration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. 2010. Vol. 91. № 1. P. 199—207.
311. Morikawa S., Qing T., Xinqin Z. et al. Genetic diversity of the M RNA segment among Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolates in China // Virology. 2002. Vol. 296. № 1. P. 159—164.
312. Morikawa S., Saijo M., Kurane I. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever // Comparative immunology, microbiology and infectious diseases. 2007. Vol. 30. № 5—6. P. 375—389.
313. Morrill J. C., Soliman A. K., Imam I. Z. et al. Serological evidence of Crimean-Congo haemorrhagic fever viral infection among camels imported into Egypt // J. Trop. Med. Hyg. 1990. Vol. 93. № 3. P. 201—204.
314. Mourya D. T., Yadav P. D., Shete A. M. et al. Detection, isolation and confirmation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human, ticks and animals in Ahmadabad, India, 2010—2011 // PLoS Negl. Trop. Dis. 2012. Vol. 6. № 5. e1653.
315. Nabeth P., Cheikh D. O., Lo B. Crimean-Congo hemorrhagic fever, Mauritania // Emerg. Infect. Dis. 2004. № 10. P. 2143—2149.
316. Naderi H. R., Sheybani F., Bojdi A. et al. Fatal nosocomial spread of Crimean-Congo hemorrhagic fever with very short incubation period // Am. J. Trop. Med. Hyg. 2013. № 88. P. 469—471.
317. Olschlager S. Complete sequence and phylogenetic characterisation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from Afghanistan // J. Clin. Virol. 2011. Vol. 50. № 1. P. 90—92.
318. Ouhelli H. Comparative development of *Hyalomma marginatum* (Koch, 1844), *H. detritum* (Schulze, 1919), *H. anatolicum, H. excavatum* (Koch, 1844), *H. lusitanicum* (Koch, 1844) and *H. dromedarii* (Koch, 1844) and laboratory conditions // Acta Parasitol. 1999. Vol. 39. № 3. P. 153—157.
319. Ozdarendeli A., Aydin K., Tonbak S. et al. Genetic analysis of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains in Turkey // Arch. Virol. 2008. Vol. 153. № 1. P. 37—44.
320. Ozdarendeli A., Canakoglu N., Berber E. et al. The complete genome analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus isolated in Turkey // Virus Res. 2010. Vol. 147. № 2. P. 288—293.
321. Ozkaya E., Dincer E., Carhan A. et al. Molecular epidemiology

of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Turkey: occurrence of local topotype // Virus Res. 2010. Vol. 149. № 1. P. 64—70.
322. Papa A. Meeting report: First International Conference on Crimean-Congo hemorrhagic fever // Antiviral Res. 2015. Vol. 120. P. 57—65.
323. Papa A., Bino S., Llagami A. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Albania, 2001 // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2002. Vol. 21. № 8. P. 603—606.
324. Papa A., Bozovi B., Pavlidou V. et al. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia // Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8. № 8. P. 852—854.
325. Papa A., Chaligiannis I., Kontana N. et al. A novel AP92-like Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain, Greece // Ticks and tick-borne diseases. 2014. Vol. 5. № 5. P. 590—593.
326. Papa A., Christova I., Papadimitriou E. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria // Emerg. Infect. Dis. 2004. Vol. 10. № 8. P. 1465—1467.
327. Papa A., Ma B., Kouidou S. et al. Genetic characterization of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains, China // Emerg. Infect. Dis. 2002. Vol. 8. № 1. P. 50—53.
328. Papa A., Papadimitriou E., Bozovic B. Genetic characterization of the M RNA segment of a Balkan Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strain // J. Med. Virol. 2005. Vol. 75. № 3. P. 466—469.
329. Papa A., Pappa S., Panayotova E. et al. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria-An update // J. Med. Virol. 2016. Vol. 88. № 5. P. 769—773.
330. Pasquato A., Ramosda Palma J., Galan C. et al. Viral envelope glycoprotein processing by proprotein convertases // Antiviral Res. 2013. Vol. 99. № 1. P. 49—60.
331. Qidwai W. Crimean-Congo Haemorrhagic Fever: An Emerging Public Health Care Challenge in Pakistan // J. College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2016. Vol. 26. № 2. P. 81—82.
332. Rapid risk assessment: Crimean-Congo haemorrhagic fever in Spain [Internet]. 9 Sep. 2016 [cited 11 Jan. 2017].
333. Report of a WHO Expert Committee. Viral hemorrhagic fevers // WHO technical report series № 721. Geneva, 1986. P. 42—47.

334. Rodriguez L. L., Maupin G. O., Ksiazek T. G. et al. Molecular investigation of a multisource outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates // J. Trop. Med. Hyg. 1997. Vol. 57. P. 512—518.
335. Saijo M. Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Xinjiang Uygur autonomous region of western China // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 10. P. 115—130.
336. Saleem J., Usman M., Nadeem A. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: a first case from Abbottabad, Pakistan // Int. J. Infect. Dis. 2009. Vol. 13. P. 121—123.
337. Salehi-Vaziri M., Baniasadi V., Jalali T. et al. The First Fatal Case of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Caused by the AP92-Like Strain of the Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus // Japan. J. Infect. Dis. 2016. Vol. 69. № 4. P. 344—346.
338. Sanchez A. J., Vincent M. J., Erickson B. R. Crimean-congo hemorrhagic fever virus glycoprotein precursor is cleaved by Furin-like and SKI-1 proteases to generate a novel 38-kilodalton glycoprotein // J. Virol. 2006. Vol. 80. № 1. P. 514—525.
339. Sanchez A. J., Vincent M. J., Nichol S. T. Characterization of the glycoproteins of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Virol. 2002. Vol. 76. № 14. P. 7263—7275.
340. Schwarz T. F., Nsanze H., Longson M. et al. Polymerase chain reaction for diagnosis and identification of distinct variants of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in the United Arab Emirates // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1996. Vol. 55. № 2. P. 190—196.
341. Seregin S. V., Samokhvalov E. I., Petrova I. D. et al. Genetic characterization of the M RNA segment of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus strains isolated in Russia and Tajikistan // Virus genes. 2004. Vol. 28. № 2. P. 187—193.
342. Sheikh A. S., Sheikh A. A., Sheikh N. S. et al. Bi-annual surge of Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF): a five-year experience // Int. J. Infect. Dis. 2005. Vol. 9. P. 37—42.
343. Shepherd A. J., Swanepoel R., Leman P. A. et al. Field and laboratory investigation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus

(*Nairovirus*, family *Bunyaviridae*) infection in birds // Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1997. № 6. P. 1004—1007.
344. Sherifi K., Cadar D., Muji S. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus clades V and VI (Europe 1 and 2) in ticks in Kosovo, 2012 // PLoS Negl. Trop. Dis. 2014. Vol. 8. № 9. e3168.
345. Simpson D. I. H., Knight E. M., Courtois Gh. et al. Congo virus: a hitherto undescribed virus occurring in Africa. Part I. Human isolation. Clinical notes // East Afr. Med. J. 1967. Vol. 44. № 2. P. 87—92.
346. Suleiman M. N., Muscat-Baron J. M., Harries J. R. et al. Congo-Crimean haemorrhagic fever in Dubai. An outbreak at the Rashid Hospital // Lancet. 1980. Vol. 1. № 2. P. 939—941.
347. Sun S., Dai X., Aishan M. et al. Epidemiology and phylogenetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses in Xinjiang, China // J. Clin. Microbiol. 2009. Vol. 47. № 8. P. 2536—2543.
348. Tahmasebi F., Ghiasi S.M., Mostafavi E. et al. Molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome isolated from ticks of Hamadan province of Iran // J. Vector-Borne Dis. 2010. Vol. 47. № 4. P. 211—216.
349. Tantawi H. H., Shony M. O., Al-Tikriti S. K. Antibodies to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus inn domestic animals in Iraq: a seroepidemiological survey // Int. J. Zoonoses. 1981. Vol. 8. № 2. P. 115—120.
350. Tignor G. H., Hanham C. A. Ribaverin efficacy in a vivo model of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHF) infection // Antiviral Res. 1993. Vol. 22. P. 309—325.
351. Tonbak S., Aktas M., Altay K. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: genetic analysis and tick survey in Turkey // J. Clin. Microbiol. 2006. Vol. 44. № 11. P. 4120—4124.
352. Turell M. J. Role of ticks in the transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 6. P. 143—154.
353. Uyar Y., Christova I., Papa A. Current situation of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Anatolia and Balkan Peninsula // Turkish bulletin of hygiene and experimental biology. 2011. Vol. 68. № 3. P. 139—151.

354. Van Eeden P. J., Jobert J. R., Van de Wall B. W. et al. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo haemorrhagic fever at Tygerberg Hospital. Part 1. Clinical features // South Afr. Med. J. 1985. Vol. 68. № 10. P. 711—717.
355. Van Eeden P. J., Van Eeden S. F., Joubert J. R. et al. A nosocomial outbreak of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tygerberg Hospital. Part II. Management of patients // South Afr. Med. J. 1985. Vol. 68. № 10. P. 718—721.
356. Vatansever Z., Uzun R., Estrada-Pena A. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever in Turkey // Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective Perspective / Eds. O. Ergonul, C. A. Whitehouse. Dordrecht: Springer Netherlands, 2007. Chapter 6. P. 59—74.
357. Vincent M. J., Sanchez A. J., Erickson B. R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus glycoprotein proteolytic processing by subtilase SKI-1 // J. Virol. 2003. Vol. 77. № 16. P. 8640—8649.
358. Walter C. T., Barr J. N. Recent advances in the molecular and cellular biology of Bunyaviruses // J. Gen. Virol. 2011. Vol. 92. № 11. P. 2467—2484.
359. Wang W., Liu X., Wang X. et al. Structural and functional diversity of Nairovirus-encoded nucleoproteins // J. Virol. 2015. Vol. 89. № 23. P. 11740—11749.
360. Wang Y., Dutta S., Karlberg H. et al. Structure of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleoprotein: superhelical homo-oligomers and the role of caspase-3 cleavage // J. Virol. 2012. Vol. 86. № 22. P. 12294—12303.
361. Watts D. M., Ussery M. A., Nash D., Peters C. J. Inhibition of Crimean-Congo hemorrhagic fever infection yields *in vitro* by ribavirin // Am. J. Trop. Med. Hyg. 1989. Vol. 41. № 5. P. 581—585.
362. Weber F., Mirazimi A. Interferon and cytokine responses to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus; an emerging and neglected viral zoonosis // Cytokine & Growth Factor Reviews. 2008. Vol. 19. P. 395—404.
363. Weidmann M., Avsic-Zupanc T., Bino S. et al. Biosafety standards for working with Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. 2016. Vol. 97. № 11. P. 2799—2808.
364. Wertheim J. O., Worobey M. Relaxed selection and the

evolution of RNA virus mucin-like pathogenicity factors // J. Virol. 2009. Vol. 83. № 9. P. 4690—4694.
365. Whitehouse C. A. Crimean-Congo hemorrhagic fever // Antiviral Res. 2004. Vol. 64. P. 145—160.
366. Wiemer D. The «Black Death» // Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz. 2015. Vol. 58. № 7. P. 714—720.
367. Williams R. J., Al-Busaidy S., Mehta F. R. et al. Crimean-Congo haemorrhagic fever: a seroepidemiological and tick survey in the Sultanate of Oman // Trop. Med. Int. Health. 2000. Vol. 5. P. 99—106.
368. Wolfel R., Paweska J. T., Petersen N. et al. Low-density macroarray for rapid detection and identification of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // J. Clin. Microbiol. 2009. Vol. 4. № 4. P. 1025—1030.
369. Xiao X., Feng Y., Zhu Z. Identification of a putative Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry factor // Biochemical and biophysical research communications. 2011. Vol. 411. № 2. P. 253—258.
370. Yadav P. D., Cherian S. S., Zawar D. et al. Genetic characterization and molecular clock analyses of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from human and ticks in India, 2010—2011 // Infect. Genet. Evol. 2013. № 14. P. 223—231.
371. Yashina L., Petrova I., Seregin S. et al. Genetic variability of Crimean-Congo hamorrhagic fever virus in Russia and Central Asia // J. Gen. Virol. 2003. Vol. 84. № 5. P. 1199—1206.
372. Yashina L., Vyshemirskii O., Seregin S. et al. Genetic analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Russia // J. Clin. Microbiol. 2003. Vol. 41. № 2. P. 860—862.
373. Zhou Z., Deng F., Han N. et al. Reassortment and migration analysis of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus // J. Gen. Virol. 2013. Vol. 94. № 11. P. 2536—2548.
374. Zhou Z., Meng W., Deng F. et al. Complete genome sequences of two Crimean-Congo hemorrhagic fever viruses isolated in China // Genome announcements. 2013. Vol. 1. № 4. P. e00571-13.
375. Zivcec M. Unique strain of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Mali // Emerg. Infect. Dis. 2014. Vol. 20. № 5. P. 911—913.
376. Zivcec M., Scholte F. E. M., Spiropoulou C. F. et al. Molecular Insights into Crimean-Congo hemorrhagic fever virus // Viruses. 2016. Vol. 8. № 4. P. 1—21.

КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА

Под редакцией
академика РАН Г. Г. Онищенко,
чл.-корр. РАН А. Н. Куличенко

Формат бумаги 70x100 1/16. Бумага офсетная
Гарнитура Myriad Pro. Печать офсетная. Усл. печ. л. ???.

ООО «Издательство «Волга-Пресс»??????????
400131, г. Волгоград, ул. Донецкая, 16?????????

Отпечатано в ООО «Издательство «Волга-Пресс»??????????