

ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

© Коллектив авторов, 2012

А.Н. КУЛИЧЕНКО, О.В. МАЛЕЦКАЯ, Н.Ф. ВАСИЛЕНКО, А.П. БЕЙЕР,
И.В. САННИКОВА, В.Д. ПАСЕЧНИКОВ, И.В. КОВАЛЬЧУК, А.В. ЕРМАКОВ, Т.М. БУТАЕВ,
С.Е. СМИРНОВА, Л.С. КАРАНЬ, В.В. МАЛЕЕВ, А.Е. ПЛАТОНОВ

**КРЫМСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА В ЕВРАЗИИ В XXI ВЕКЕ:
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора;
ГОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия Минздрава России;
Управление Роспотребнадзора по Ставропольскому краю;
Управление Роспотребнадзора по Республике Северная Осетия-Алания, Владикавказ;
ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва;
ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

В обзоре рассмотрены молекулярная эпидемиология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ), различия и распространенность генотипов вируса ККГЛ, и классическая эпидемиология ККГЛ, клещи-переносчики и хозяева, позвоночные хозяева, пути передачи инфекции человеку и группы риска. Анализ эпидемической ситуации в Евразии и, особенно, в России в XXI веке демонстрирует как рост клинической заболеваемости ККГЛ, так и расширение ареала инфекции на новые географические и экологические зоны. Разработанные и внедренные российскими специалистами меры профилактики ККГЛ могут быть рекомендованы для применения в мировом масштабе и способствовать борьбе с этой тяжелой арбовирусной инфекцией.

Ключевые слова: Крымская-Конго геморрагическая лихорадка, Евразия, эпидемиология.

A.N. KULICHENKO, O.V. MALETSKAYA, N.F. VASILENKO, A.P. BEYER,
I.V. SANNIKOVA, V.D. PASECHNIKOV, I.V. KOVALCHUK, A.V. ERMAKOV, T.M. BUTAYEV,
S.E. SMIRNOVA, L.S. KARAN, V.V. MALEEV, A.E. PLATONOV

**CRIMEAN-CONGO HEMORRHAGIC FEVER IN EURASIA IN THE 21ST CENTURY:
EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS**

Stavropol Anti-Plague Research Institute, Russian Inspectorate for Protection of Consumer Right and Human Welfare;
Stavropol State Medical Academy, Ministry of Health and Social Development of Russia;
Board for the Stavropol Territory, Russian Inspectorate for Protection of Consumer Right and Human Welfare, Stavropol;
Board for the Republic of North Osetia-Alania, Russian Inspectorate for Protection of Consumer Right and Human Welfare, Vladikavkaz;
M.P. Chumakov Institute of Poliomyelitis and Viral Encephalitis, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow;
Central Research Institute of Epidemiology, Russian Inspectorate for Protection of Consumer Right and Human Welfare, Moscow

The review considers the molecular epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus, the differences and prevalence of its genotypes, the classical epidemiology of CCHF, its tick vectors and hosts, vertebrate hosts, routes of transmission of the infection to human beings, and risk groups. The analysis of the epidemic situation in Eurasia, and in Russia in particular, in the 21st century demonstrates that both the number of CCHF clinical cases increases and CCHF infection expands to new geographic and ecological areas. The CCHF-controlling measures developed and implemented by Russian specialists, may be recommended worldwide and may promote control of this severe arbovirus infection.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, Eurasia, epidemiology.

Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) — зоонозная природно-очаговая инфекционная болезнь (код по МКБ-10 — A98.0), вызываемая вирусом Крымской-Конго геморрагической лихорадки (ККГЛ).

Вирусология и молекулярно-генетические аспекты эпидемиологии КГЛ

Вирус ККГЛ принадлежит роду *Nairovirus* семейства *Bunyaviridae*. Вирион ККГЛ — сферический, 90–100 нм в диаметре. Геном вируса ККГЛ представляет собой одноцепочечную РНК отрицательной полярности и состоит из 3 сегментов: малого S (кодирует нуклеокапсидный белок N), среднего M (кодирует белок-предшественник, впоследствии расщепляемый SK1-1 и S1P субтилазами и фурин-подобными протеазами на гликопротеины оболочки (Gn и Gc), неструктурный белок GP38 и муцино-подобный белок) и большого L (кодирует полипротеин, включающий РНК-зависимую РНК-полимеразу RdRp). Каждый сегмент имеет только одну транскрипционную единицу, окруженную нетранслируемыми 5' и 3' участками, которые необходимы для успешной транскрипции вирусной РНК, формирования вирусных частиц и репликации вируса в целом [1–4]. В конкретный момент времени с РНК вируса ККГЛ осуществляется либо транскрипция мРНК, либо репликация копии генома. Белок N не только участвует в упаковке сегментированной РНК, но и способствует распознаванию ее полимеразой RdRp. Гликопротеин G расщепляется в эндоплазматическом ретикулуме зараженной клетки, затем в виде гетеродимера Gn-Gc связывается с аппаратом Гольджи, в котором накапливаются также рибонуклеопротеиновые комплексы (РНП) [5]. РНП найровирусов производятся в трубкообразных «вирусных фабриках», состоящих из вирусных и клеточных компонентов и соединенных с эндоплазматическим ретикулумом, митохондриями и аппаратом Гольджи. Окончательная сборка вирионов осуществляется в аппарате Гольджи и завершается их экзоцитозом [2, 4].

На основании нуклеотидной последовательности S-сегмента выделяют несколько генотипов вируса ККГЛ: генотип I или «Африка-1», II или «Африка-2», III или «Африка-3», IVa или «Азия-1», IVb или «Азия-2», V или «Европа-1», VI или «Европа-2» (рис. 1). «Европа-1» является генотипом, ответственным за 99,9% случаев заболевания КГЛ в России, Турции и на Балканском полуострове, изоляты генотипа «Европа-2» обнаружены только у 3 больных и у 3 экземпляров клещей в Турции в 2007–2008 гг. и у клеща *Rhipicephalus bursa* в Греции в 1975 г. Генотип «Азия-1» являет-

ся типичным для Ближнего Востока и юга Азии, генотип «Азия-2» распространен в Китае и среднеазиатских странах СНГ (см. рис. 1). Впрочем, генотип не жестко связан с географическим местом изоляции вируса: разные африканские генотипы выявляются в одном и том же регионе; в Иране и в 2010 г. в Испании выявлены штаммы, принадлежащие генотипу «Африка-1» [6]. Напротив, штаммы, принадлежащие генотипу «Азия-1», изолированы на Мадагаскаре. Генетические деревья, построенные на основании нуклеотидной последовательности L-сегмента, в целом подтверждают существование этих 7 генотипов. Однако анализ имеющихся в настоящее время последовательностей M-сегмента дает несколько иную классификацию. Штаммы «Европа-1» по-прежнему четко выделяются в одну группу (M4), в то время как изоляты генотипов «Африка-3» (типичного для ЮАР), «Азия-1» и часть изолятов «Азия-2» объединяются в группу M2, и напротив, генотип «Азия-2» разбивается на группы M2, M1 и M3 [7].

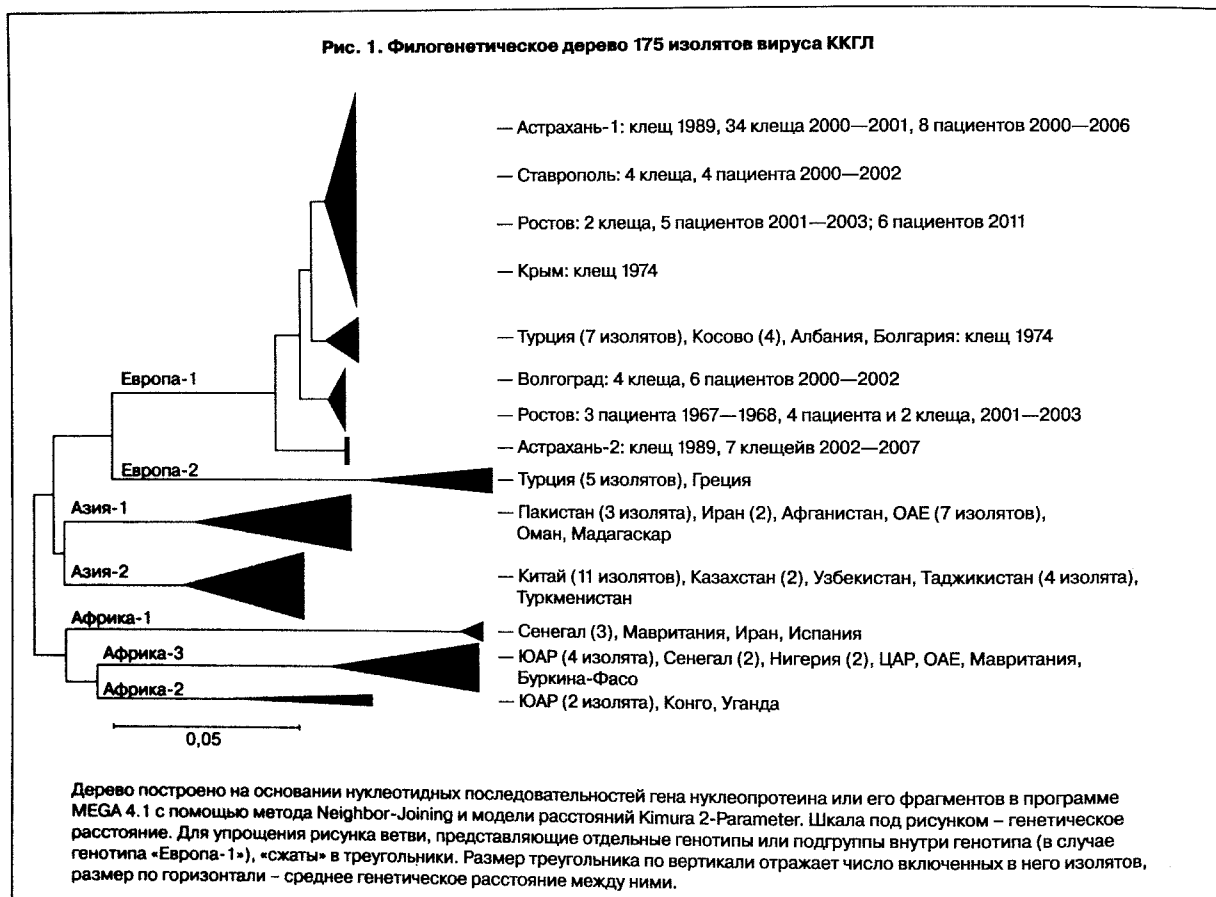
Характерно, что большинство несинонимичных, ведущих к изменениям аминокислотной последовательности мутаций сосредоточено именно в M-сегменте, особенно в так называемом O-гликозилированном муциноподобном варибельном участке гликопротеина [8]. Предположительно, частота мутаций в этом участке в 2,3 раза выше, чем в консервативном участке M-сегмента [9]. Изоляты генотипа «Азия-2» наиболее гетерогенны с точки зрения наличия «значимых» аминокислотных замен в нуклеопротеине, то есть замен, меняющих заряд, гидрофобность и плотность упаковки участков аминокислотной последовательности [10]. В целом в популяции изученных штаммов вируса ККГЛ варибельность по нуклеотидной последовательности для S-, M- и L-сегментов достигает соответственно 20, 31 и 22%; варибельность по аминокислотной последовательности для этих сегментов составляет соответственно 8, 27 и 10% [11]. Частота мутаций для S-, M- и L-сегментов оценивается приблизительно в $1,1 \cdot 10^{-4}$, $1,5 \cdot 10^{-4}$ и $0,6 \cdot 10^{-4}$ на нуклеотид в год соответственно. Исходя из этого, можно предположить, что общий предок известных генотипов вируса ККГЛ существовал 3000–3500 лет назад [12]. В другой работе [9] авторы дают близкие оценки: $0,3 \cdot 10^{-4}$, $1,2 \cdot 10^{-4}$ и $1,0 \cdot 10^{-4}$ мутаций на нуклеотид в год для S-, M- и L-сегментов, но утверждают, что в генотипе «Африка-3» скорость мутаций выше. Для одноцепочечных вирусов с их несовершенными механизмами репарации вообще характерен активный мутационный процесс, однако у «комариных» арбовирусов обычно скорость мутаций выше, чем у клещевых. Например, у флавивируса Западного Нила скорость мутаций оценивается в $0,3–1,5 \cdot 10^{-3}$ на нуклеотид в год [13].

Вероятно, генетическая однородность и географическая привязка генотипов вируса ККГЛ размываются в результате как миграции вируса (с инфицированными домашними животными или в клещах на перелетных птицах), так и наблюдающихся у найровирусов процессов реассортации

Для корреспонденции:

Платонов Александр Евгеньевич, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д. 3а
Телефон: (7-495) 974-96-46
E-mail: platonov@pcr.ru

Рис. 1. Филогенетическое дерево 175 изолятов вируса ККГЛ



и рекомбинации (при заражении одного и того же клеща несколькими штаммами вируса) [14]. При этом скорость рекомбинационных изменений невысока и уступает скорости мутационных изменений, но реассортационный обмен М-сегментом, кодирующим гликопротеины, отвечающие за антигенные свойства вируса и его связывание с клетками хозяина, может привести к возникновению штамма с измененной вирулентностью.

Секвенирование полной нуклеотидной последовательности S-сегмента нескольких штаммов вируса ККГЛ, выделенных в России в 1967 и 2000 гг., позволило отнести их к генотипу «Европа-1» [15]. Нами путем секвенирования короткого фрагмента (225 оснований) были охарактеризованы более 90 клинических изолятов вируса ККГЛ и изолятов от клещей *Hyalomma marginatum*, собранных в Ставропольском крае, Волгоградской, Астраханской и Ростовской областях с 2000 по 2011 г. [16]. Также были частично секвенированы штаммы из Крыма и Болгарии, предоставленные ФГБУ Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН. Последовательности сопоставлены с имеющимися в международной базе GenBank. Анализ подтвердил, что все изоляты вируса ККГЛ с юга России образуют четкую генетическую группу, отличную от штаммов из разных регионов Африки и Азии. Штаммы, изолированные на Балканском полуострове (Албания, Косово, Болгария) и в Турции, сходны с российскими.

В то же время среди южноевропейских изолятов можно выделить определенные топоварианты (см. рис. 1). Все волгоградские и часть ростовских изолятов объединяются в один кластер, а большинство астраханских, ставропольские и другая часть ростовских изолятов – в другой (верхняя ветвь на рис. 1). Выделяются также «балканская» группа и астраханская группа 2, максимально генетически удаленная от прочих.

Полученные данные и сформулированные на их основе методические подходы позволяют, с одной стороны, с помощью генетических методов следить за циркуляцией старых и возможной интродукцией новых штаммов вируса ККГЛ на юге России, с другой – поставить вопрос о возможных эпидемиологических и клинических отличиях КГЛ в России и Европе от эпидемиологических и клинических характеристик КГЛ в соседних среднеазиатских республиках, Китае, на Ближнем Востоке и в Африке.

Эпидемиология

Вирус ККГЛ был найден более чем в 30 видах клещей родов *Hyalomma*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Haemaphysalis*, *Boophilus*, *Ixodes*, *Amblyomma*, *Argas* [1, 17, 18]. Однако это не означает, что все эти виды являются переносчиками вируса ККГЛ. Во-первых, в напитавшемся инфицированной кровью клеще и в его потомках (см. ниже) долж-

на развиваться и поддерживаться достаточная вирусемия и, в первую очередь, высокая концентрация вируса ККГЛ в слюнных железах, чтобы клещ был способен заразить следующего позвоночного хозяина после присасывания («компетентность переносчика») [19]. Во-вторых, должен сложиться комплекс экологических условий (обилие клещей и чувствительных к вирусу ККГЛ позвоночных хозяев, в крови которых достигается необходимый для заражения уровень вирусемии; 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 [2, 17].

Поскольку иксодовые клещи питаются только один раз на каждой из стадий развития (личинка, нимфа, взрослая особь), инфицирование следующего позвоночного хозяина предполагает и требует трансстадийную передачу вируса ККГЛ [19]. При этом полный цикл развития большинства иксодовых клещей длится не менее двух лет, то есть они фактически могут выступать и в роли резервуарного хозяина — «хранителя» вируса ККГЛ в природных очагах, в том числе в зимний период [1, 2]. Показано, что клещи *H. marginatum* остаются инфицированными компетентными переносчиками вируса ККГЛ после года искусственной зимовки при температуре 4°C [1, 17].

Кроме трансстадийной передачи для ряда видов клещей (*H. marginatum marginatum*, *H. marginatum rufipes*, *H. truncatum*, *D. marginatus*, *Rh. rossicus* и др.) выявлена и возможность трансвариальной передачи вируса ККГЛ (от инфицированной взрослой самки к яйцам) [1]. Более того, в эксперименте наблюдаются и «венерическое» заражение неинфицированных самок инфицированными самцами *H. truncatum*, и передача вируса ККГЛ от зараженного к незараженному клещу в процессе их одновременного питания на позвоночном хозяине (без развития у него заметной вирусемии). Все эти дополнительные механизмы могут потенциально усиливать эффективность и устойчивость циркуляции вируса ККГЛ в природе [2, 17].

Хозяевами и резервуаром вируса ККГЛ в природе являются зайцы, ежи, суслики, тушканчики, некоторые виды грызунов и копытных. Все они являются и прокормителями клещей рода *Hyalomma*: личинки и нимфы питаются, как правило, на мелких животных, взрослые особи — на копытных, включая домашний скот. Антитела к вирусу ККГЛ выявляются в сыворотках крови у коров, лошадей, коз, овец, верблюдов, ослов. Доля сероположительных проб варьирует в широких пределах: от 0,5 до 60% в зависимости от напряженности эпизоотической обстановки в очаге КГЛ. При экспериментальном заражении у этих животных развивается кратковременная вирусемия [1]. Птицы (например, грачи) также являются важными прокормителями

иксодовых клещей, но ККГЛ-вирусемия у них, как правило, не развивается (за исключением страусов). Ни один из известных штаммов вируса ККГЛ не был изолирован от птиц в Евразии, тысячи исследованных на наличие антител к вирусу ККГЛ проб крови птиц были отрицательны [1, 2, 18].

В экспериментальных условиях кормление инфицированных клещей *H. marginatum* на неиммунных кроликах-реципиентах приводит к развитию у них вирусемии. В свою очередь, после кормления неинфицированных личинок *H. marginatum* на кроликах и зайцах, в крови которых титр вируса ККГЛ превышал 2,5 lgЛД₅₀/мл, вирус обнаруживался в выведшихся из личинок нимфах [1].

Возможны различные пути и источники заражения человека вирусом ККГЛ: присасывание клеща, контакт с содержащими вирус ККГЛ тканями раздавленного клеща, с кровью и другими тканями инфицированных животных или человека, а также лабораторное заражение. Относительная значимость этих путей в разных странах варьирует [20]. Упоминаются единичные случаи заражения вирусом ККГЛ при грудном вскармливании [21] и сексуальном контакте [22]. Недавно было показано, что РНК вируса ККГЛ выявляется также в слюне и моче больных КГЛ в количестве, сопоставимом с плазмой, однако возможность заражения при контакте с этими жидкостями нуждается в изучении [23].

В связи с этим к группам риска по заболеваемости КГЛ относятся животноводы, пастухи и другие сельскохозяйственные работники, мясники, медицинский персонал [1, 2, 24–27].

На основании характеристик эпидемиологического процесса при КГЛ российские специалисты считают возможным выделить несколько эпидемиологических типов заболеваемости: сельскохозяйственный, бытовой (приусадебный и жилищный), рекреационный (природный), промысловый (охотничий) и госпитальный [28].

Заболеваемость и региональные эпидемиологические особенности КГЛ

Ареал распространения вируса ККГЛ, по всей видимости, практически совпадает с ареалом распространения иксодовых клещей рода *Hyalomma*, охватывающим Африку и южную часть Евразии (приблизительно южнее 50° с. ш.). Более чем в 30 странах этого региона выявлена заболеваемость КГЛ или как минимум показано присутствие вируса ККГЛ в клещах. По условиям увлажнения это, чаще всего, зона, переходная между степью и пустыней; сумма эффективных температур варьирует от 3000 до 5000 °С и выше. На северной границе ареала длительность периода с температурой воздуха выше 10 °С составляет 150–160 дней, с температурой ниже 0 °С — около 120 дней; средние температуры зимой — не ниже -10 °С. Характерны фрагментация, мозаичность распределения очагов КГЛ, располагающихся обычно на территориях, непригодных для распахивания и используемых для выпаса сельскохозяйственных животных [1].

Случаи заболевания КГЛ выявляются на Балканском полуострове с 1953 г. [29]. Крупнейшей считается вспышка 2001 г. в *Косово* (155 предполагаемых и 31 лабораторно подтвержденный случай, из них 7 летальных). До 16% клещей *H. marginatum*, собранных с крупного рогатого скота в этом регионе, были инфицированы вирусом ККГЛ. Впоследствии ежегодно диагностировали от 2 до 16 случаев КГЛ в *Косово* (всего с 2000 по 2009 г. 102 случая) и от 2 до 33 больных КГЛ в *Албании* (всего с 2000 по 2010 г. 61 случай) [30, 31].

В *Болгарии* с 1953 г. по 1974 г. ежегодно заболело около 50 человек, после 2000 г. — около 15 (всего с 2000 г. по 2010 г. 161 больной). Летальность составляла в среднем 20%. Не исключено, что снижение заболеваемости могло быть связано с созданием, вслед за советскими специалистами, инактивированной мозговой вакцины против вируса ККГЛ и введением в 1975 г. вакцинации военнослужащих, работников здравоохранения и сельского хозяйства против КГЛ, а также с применением человеческого иммуноглобулина (внутримышечно, позже и реже — внутривенно) для профилактики КГЛ среди контактных лиц [1]. Однако в доступной литературе отсутствуют убедительные данные эпидемиологических и клинических наблюдений, свидетельствующие в пользу этого предположения [32]. Основным путем заражения было присасывание клеща, хотя наблюдались и нозокомиальные инфекции. Случаев заражения при забое инфицированных животных не было выявлено.

В *Греции* первый случай заболевания человека КГЛ был диагностирован только в 2008 г. Согласно исследованию, проведенному в 2008—2010 гг., доля здоровых доноров, имеющих IgG-антитела к вирусу ККГЛ, составляла в различных областях страны от 0 до 27% (в среднем 4,2%). Доля серопозитивных лиц была выше среди проживающих в северных и центральных областях страны, среди работников сельского хозяйства, особенно контактирующих с коровами и овцами. Серологические исследования сывороток крови людей и домашнего скота свидетельствовали о присутствии возбудителя на этой территории и ранее (в 1981—1988 гг.) [26, 30].

В *Иране* спорадические случаи и отдельные вспышки КГЛ регистрируются с 1999 г., преимущественно в апреле—сентябре в провинциях Систан и Балушистан (засушливый регион на юго-востоке страны), а также в центральной провинции Исфahan. В год лабораторно подтверждается более 50 случаев КГЛ (с 2000 по 2010 г. 738 случаев), при этом летальность составляет около 15% [33, 34]. Наиболее распространенный переносчик — *H. detritum*, однако основным фактором риска в Иране является не присасывание клеща, а контакт с кровью и тканями зараженных домашних животных, особенно у забойщиков скота и мясников [24]. В *Пакистане* наибольшая заболеваемость регистрируется на северной границе с Ираном в марте—мае и в августе—сентябре, нередко нозокомиальные вспышки КГЛ [30]. В Иране и Пакистане преимущественно выявляются штаммы генотипа «Азия-1» [35].

КГЛ регистрируется в западной части *Китая* (южный Синьцзян, Уйгурский автономный район на границе с Пакистаном, Афганистаном, Таджикистаном и Киргизией) с 1965 г. В XXI веке официально диагностировано только несколько десятков случаев КГЛ, но реальная заболеваемость должна быть высока, поскольку до 30% взрослых, проживающих в эндемичном регионе Синьцзяна, имеют в крови IgG-антитела к вирусу ККГЛ, а инфицированность переносчиков — клещей *H. asiaticum asiaticum* и *H. asiaticum kozlovi* — достигает 0,5—5% [36]. Более того, область, у населения которой в пробах крови выявляются антитела к вирусу ККГЛ, простирается далеко на юго-восток, охватывая Внутреннюю Монголию и провинции Цинхай, Хайнань, Сычуань, Юньнань, Аньхой [37]. В частности в провинции Юньнань, граничащей с Мьянмой и Лаосом и покрытой тропическими лесами, доля серопозитивных лиц среди сельского населения старше 30 лет достигает 4,5%, а зараженность клещей *H. asiaticum*, собранных с крупного и мелкого рогатого скота, — 0,5% (по данным ПЦР) [27]. Китайские изоляты вируса ККГЛ принадлежат генотипу «Азия-2», как и штаммы из Узбекистана, Таджикистана, Казахстана [36, 38].

Исследования, проведенные в среднеазиатских республиках во времена СССР, выявили эпидемическое значение клещей *H. asiaticum* (преимущественно в Туркменистане и Казахстане), *H. anatolicum* (в Таджикистане и Туркменистане) и *H. detritum* (в Казахстане) [1, 18, 39]. Заболевания, клинически схожие с КГЛ, известны в этом регионе со средних веков. Первые лабораторно подтвержденные случаи заболевания КГЛ были выявлены в 1967 г. Подробнее эпидемиологические и клинические особенности КГЛ в Центральной Азии в XX веке описаны С.Е. Смирновой [1]. Сведения о заболеваемости в этих республиках в XXI веке весьма неполны, но имеются сообщения о десятках случаев КГЛ, в том числе о нозокомиальных вспышках в Казахстане и Таджикистане в 2009 г. [31, 38, 40].

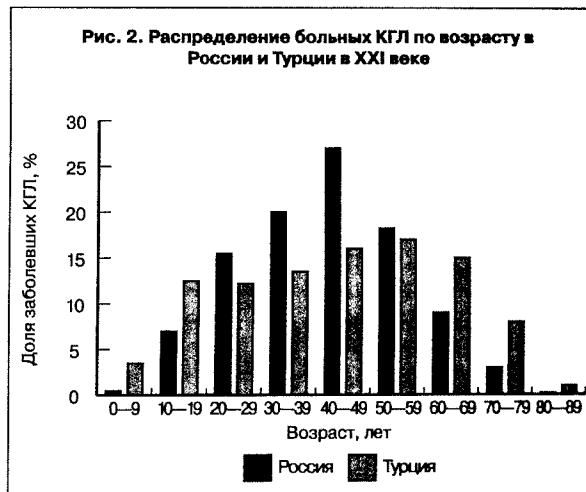
Кроме вышеперечисленных случаев, заболеваемость КГЛ или, как минимум, присутствие вируса ККГЛ отмечено в Афганистане, Ираке, Индии, ОАЕ, Кувейте, Киргизии, Туркменистане, Украине, Азербайджане, Армении, Грузии, Франции, Португалии, Испании.

Наиболее драматично в XXI веке развивалась эпидемическая ситуация по КГЛ в *Турции*. Хотя нейтрализующие антитела к вирусу ККГЛ выявлялись среди населения этой страны еще в 70-е годы, до 2002 г. клинических случаев КГЛ зарегистрировано не было. С 2002 г. заболеваемость КГЛ неуклонно и быстро нарастает (см. таблицу), преимущественно в долинах между Центральным Анатолийским плато и горами на северном побережье Турции, где до 13% лиц из групп риска (работники сельского хозяйства старше 40 лет) являлись IgG-серопозитивными к вирусу ККГЛ [30]. Среди больных КГЛ с 2004 по 2007 г. было приблизительно равное число мужчин и женщин, в эпидемический процесс были вовле-

чены все возрастные группы, за исключением детей моложе 10 лет и пожилых лиц старше 80 лет (рис. 2). Заболевания регистрировались с марта по октябрь, 77% случаев КГЛ пришлось на июнь–июль. 90% больных жили в селах или небольших городах, около 75% были заняты на сельскохозяйственных работах, в том числе 60% ухаживали за домашними животными. До 70% больных КГЛ имели в анамнезе присасывание клеща или контакт с клещами, 10% отмечали контакт с кровью или тканями животных. В 2004–2007 гг. было выявлено всего 3 случая нозокомиальной инфекции (0,2% от общего числа больных КГЛ) у медицинских работников [21].

Преобладающим видом клещей является *H. marginatum* (от 20 до 60% клещей, собираемых в различных условиях), уровень их инфицированности составляет 1–3% [41]. На азиатской части Турции циркулируют 2 генотипа вируса ККГЛ – «Европа-1» и «Европа-2». В последние годы было показано, что и на европейской части присутствуют оба генотипа вируса ККГЛ, регистрируются спорадические клинические случаи заболевания КГЛ, доля IgG-серопозитивных варьирует от 4 до 25%, а зараженность клещей *H. marginatum* и *Rh. bursa* составляет около 1–1,5% [25].

Заболеваемость КГЛ на территории СССР в XX веке была подробно описана ранее [18, 28, 42]. В XXI веке заболеваемость КГЛ регистрировалась в 7 субъектах юга Российской Федерации (рис. 3). По данным официальной отчетности, собранным и проанализированным в Референс-центре по мониторингу за возбудителем КГЛ, больше всего случаев КГЛ выявлено в Ставропольском крае. Однако заболеваемость на 100 тыс. населения устойчиво и существенно выше в Республике Калмыкия (см. таблицу).



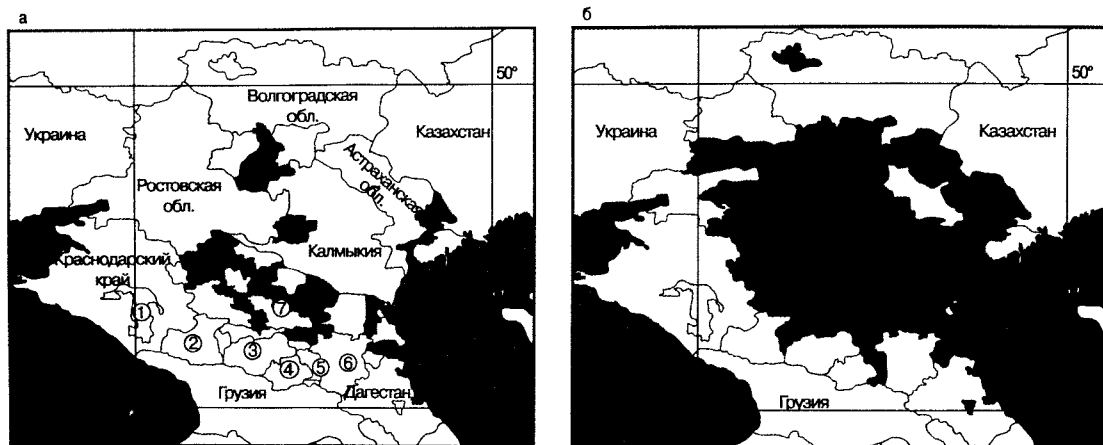
Заболеваемость КГЛ регистрируется с 1-й декады апреля по 1-ю декаду октября включительно, 80% случаев КГЛ имели место со 2-й декады мая по 1-ю декаду июля (рис. 4). В отличие от Турции, в Российской Федерации среди больных преобладали мужчины (66%). Возрастное распределение имело выраженный максимум в диапазоне от 40 до 49 лет, доля лиц трудоспособного возраста (20–60 лет) составила 81%, средний возраст больных – 43 года (см. рис. 2). 90% больных были жителями сельской местности, деятельность которых так или иначе связана с животноводством, полевыми работами или работами на личных подворьях. Формально лица, занятые в сельскохозяйственном секторе, составили 37%, неработающие – 35%, пенсионеры – 12%. 60% больных сообщили о при-

Таблица. Характеристики заболеваемости КГЛ в субъектах Российской Федерации и в Турции

Регион	Число заболевших КГЛ (по годам)												Всего больных	На 100 тыс. населения, в среднем	Всего умерших	Летальность, %	
	до 2000	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010					2011
Астраханская область	260*	5	11	13	9	4	37	16	20	5	3	7	10	140	1,15	10	7,1
Волгоградская область	0	18	9	3	3	2	6	16	30	15	2	3	2	109	0,35	9	8,3
Карачаево-Черкесская Республика	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2**	0,03	0	0
Республика Дагестан	0	6	10	7	3	1	3	3	1	3	1	3	2	43	0,12	2	4,7
Республика Ингушетия	0	0	0	0	0	4	0	0	1	1	0	0	0	6	0,12	5	83
Республика Калмыкия	0	8	3	13	23	15	38	69	64	27	17	10	11	298	8,59	8	2,7
Ростовская область	346**	0	5	7	9	9	16	55	53	81	27	16	48	326	0,63	6	1,8
Ставропольский край	38***	48	21	54	30	41	38	41	63	80	66	30	26	538	1,61	16	3,0
Всего (ЮФО и СКФО)	664	85	59	97	77	76	138	200	233	213	116	69	99	1462	0,82	56	3,8
Турция		0	0	17	133	249	266	438	717	1315	1318	868	586	5907	0,925*	298	5,0

* 1953–1999 гг.; ** 1963–1970 гг.; *** 1955–1999 гг.; ** – заносные случаи (из Ставропольского края); * 2003–2011 гг.

Рис. 3. Административные территории Российской Федерации с эпидемическими проявлениями КГЛ



а – 2000 г., территории, закрашенные черным; б – 2010 г., территории, закрашенные черным или серым.
 1 – Республика Адыгея; 2 – Карачаево-Черкесская Республика; 3 – Кабардино-Балкарская Республика;
 4 – Республика Северная Осетия-Алания; 5 – Республика Ингушетия; 6 – Чеченская Республика; 7 – Ставропольский край

сасывании клеща, 11% – о его снятии и раздавливании, 5% упомянули «наползание» клеща. (Ранее высказывалось предположение, что как «наползание» трактуется прерывистое питание самцов *H. marginatum*, меняющих место прикрепления [1]). В 24% случаев путь передачи инфекции не был установлен [43, 44]. Примечательно, что от 6 до 12% больных отрицают контакт с клещом и пребывание в природных биотопах и не могут предположить источник инфекции [43].

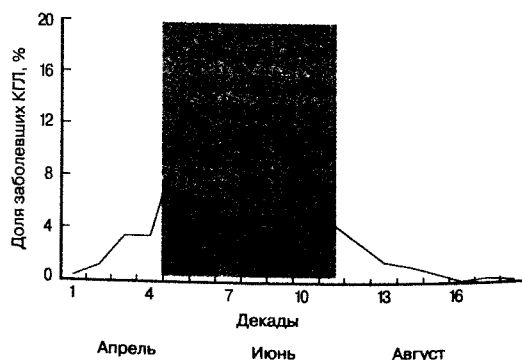
Анализ территориального распределения больных КГЛ в Российской Федерации в XXI веке свидетельствует о последовательном значительном расширении нозоареала КГЛ. Эпидемически активная территория природного очага КГЛ, расположенного на юге Европейской части России, к настоящему времени занимает площадь около 290,8 тыс. км², что составляет 49,4% территории ЮФО и СКФО, и охватывает всю территорию Астраханской области, 25 административных районов Ставропольского края, 10 районов Волгоградской области, 24 района Ростовской области, 11 районов Республики Калмыкия, 11 районов Республики Дагестан и 2 района Республики Ингушетия (см. рис. 3) [45]. Вероятно, это связано с соответствующим расширением ареала распространения иксодовых клещей, причем роль того или иного вида клещей может отличаться в разных регионах.

H. marginatum преобладает в ежегодных сборах в Астраханской области. При индивидуальном исследовании слюнных желез клещей установлена их спонтанная инфицированность вирусом ККГЛ, то есть возможность передачи вируса млекопитающим. Вирус ККГЛ был выявлен также у голодных имаго *H. marginatum* и в яйцекладках клещей этого вида, что указывает на наличие как транстадийной, так и трансвариальной передачи вируса [1, 46].

Среди клещей, собранных в Ставропольском крае с 2001 по 2004 г., также преобладал вид *H. marginatum*. Среди пулов, содержащих антиген вируса ККГЛ, клещи *H. marginatum* составляли в разные годы от 80 до 100%. Минимальный уровень инфицированности (Minimal Infection Rate, MIR) имаго и нимфы был от 2 до 8 вирусифорных клещей на 1000, уровень инфицированности личинок – более чем на порядок ниже. Были также обнаружены антигенположительные пулы клещей видов *Hyalomma scupense*, *H. anatolicum*, *Dermacentor marginatus*, *Rhipicephalus rossicus*, *Ixodes ricinus*, что свидетельствует об интенсивности эпизоотического процесса в природном очаге КГЛ [47]. Поскольку такие находки были единичными и исключительно в напитавшихся имаго, роль этих видов клещей в циркуляции вируса ККГЛ нуждается в дальнейшем изучении.

Особенностью фауны членистоногих в Волгоградской области является широкое представительство клещей видов *H. scupense*, *D. marginatus* и *D. reticulatus*. Клещи вида *H. marginatum* выявлялись в 1999 г. только в юго-западных районах

Рис. 4. Динамика заболеваемости КГЛ в России по декадам месяцев



(Котельниковском и Октябрьском), к 2006 г. они существенно продвинулись на север и заселили 10 районов области. Среди вирусифорных клещей преобладали *H. marginatum*, собранные в юго-западных районах области, где и были зарегистрированы более 75% клинических случаев КГЛ [48].

В Ростовской области в сборах с крупного рогатого скота приблизительно в равных долях присутствуют *H. marginatum* и *D. marginatus*, в сборах в открытых стациях доминирует *D. marginatus*. При этом среди зараженных вирусом ККГЛ клещей преобладает вид *H. marginatum* (70–90%), ареал которого с 2000 по 2008 г. расширился на север, вплоть до 50° с. ш., равно как и зона, охваченная заболеваемостью КГЛ [49].

В Республике Ингушетия с 2004 по 2008 г. было диагностировано 6 случаев заболевания КГЛ, из которых 5 закончились летальным исходом. Выявление IgG-антител к вирусу ККГЛ в крови здоровых доноров (3%), крупного (4%) и мелкого рогатого скота (13%) позволило отнести предгорные степи Северного Кавказа к ареалу распространения КГЛ. В сборах с 2005 по 2008 г. преобладали клещи вида *Boophilus annulatus*, в меньшей степени присутствовали *D. marginatum*, *D. reticulatus*, *Rh. rossicus*. 70% вирусифорных проб состояли из пивших имаго *B. annulatus* [50, 51]. Поскольку клещи данного вида не питаются на человеке, можно предположить, что основными путями заражения были раздавливание клещей и, в нескольких случаях, прямой контакт с больными КГЛ. Примечательно, что обилие клещей *Boophilus annulatus* и их зараженность вирусом ККГЛ выявляли в 70-е годы в соседнем Азербайджане [1].

В 2005 г. впервые за последние 57 лет случай заболевания КГЛ был лабораторно подтвержден в Краснодарском крае [52].

Многие специалисты связывают активизацию старых и появление новых природных очагов КГЛ в Европе с потеплением климата, наиболее ярко проявившимся с 1998 по 2011 г. [21, 29, 39, 43, 53]. Поскольку продолжительность отдельных стадий и полного цикла развития *H. marginatum* температурно-зависима и в среднем требует температур выше 14°C, это предположение представляется логичным [54]. Однако следует заметить, что связь заболеваемости с погодными условиями и климатом наиболее четко прослеживается в случае «комариных» трансмиссивных инфекций [55]. В случае клещевых инфекций не меньшую роль могут играть социально-экономические факторы и рост численности прокормителей клещей [53, 56].

Профилактика КГЛ

Зарубежный опыт целенаправленной профилактики КГЛ минимален [2]. В экономически развитых странах заболеваемость КГЛ отсутствует или низка, поэтому проблема профилактики не актуальна. 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 [32]. Определенные надежды возлагаются на разрабатываемые «антиклещевые вакцины», угнетающие питание самок клещей на привитых млекопитающих и последующую кладку яиц [57]. Подобные вакцины уже десятилетия 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 [58]. Упомянутое, 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 [30, 34].

Многие авторы обращают внимание на необходимость защиты медицинского персонала, среди которого в странах Евразии с 1976 по 2005 г. было выявлено не менее 30 случаев КГЛ. В развивающихся странах заболевают от 1 до 25% работников здравоохранения, контактирующих с больными КГЛ в ходе оказания медицинской помощи [1, 59]. Поскольку аспирационный механизм передачи КГЛ не документирован, утверждается, что достаточно стандартных мер, предотвращающих прямой контакт с кровью и тканевыми жидкостями больного [2]. Такие меры должны предусматривать защиту конъюнктивы и слизистых (защитные очки или экран, маска), поскольку возможно заражение при попадании брызг кровавой рвоты, капель крови, возможно, слюны при кашле и т.п. [22].

В России также наблюдались случаи внутрибольничного инфицирования медицинских работников, имевших непосредственный контакт с кровью или выделениями больных КГЛ в период геморрагических проявлений. Обращает на себя внимание тот факт, что в Ставропольском крае в 1999–2002 гг. на 133 заболевания КГЛ пришлось 6 (4,5%) случаев внутрибольничного инфицирования, а в 2003–2009 гг. на 359 больных – всего 2 (0,6%) случая [60]. Таким образом, ранняя клиническая и лабораторная диагностика КГЛ, надлежащее соблюдение медицинским персоналом требований противоэпидемического режима позволяют избежать внутрибольничного заражения. С другой стороны, нарушение санитарно-эпидемиологических правил в ЦРБ Сальского района Ростовской области привело в 2011 г. к возникновению внутрибольничного очага КГЛ (4 врача, 3 медицинские сестры, санитарка).

В Российской Федерации профилактике КГЛ уделяется существенно большее внимание [61]. 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 стациональное размещение и численность, результаты исследования клещей на вирусоносительство, 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 3 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 неблагоприятные по КГЛ районы и время проведения интенсивных профилактических мероприятий [54, 56].

Борьба с переносчиками предусматривает меры экологического, хозяйственного и химического воздействия на популяцию клещей на всех стадиях развития с целью снижения численности популяции *H. marginatum* ниже порога эпидемической опасности (средний индекс обилия клещей на животных не должен превышать двух особей). В создании неблагоприятных условий для обитания иксодовых клещей важным моментом является трансформация естественных или несельскохозяйственных угодий в пашни, культурные сенокосы и пастбища посредством комплекса агротехнических мероприятий, проводимых в феврале–апреле. Акарицидными обработкам предшествует энтомологическое обследование природных биотопов (пастбищ). Для обработок пастбищ рекомендованы ранневесенний период со второй половины марта по апрель в зависимости от климатических условий (до начала выпаса поголовья сельскохозяйственных животных, но после активизации иксодовых клещей) и весенне-летний период (май–июнь). Барьерные обработки по периметру зон отдыха, детских лагерей и т.п. проводятся с мая по июль, но не чаще трех раз за сезон. Полевые испытания показали, что снижение численности клещей при минимальном влиянии на экологическую обстановку обеспечивают синтетические пиретроиды и фентион. Ветеринарной службой проводится уничтожение клещей на сельскохозяйственных животных – крупном и мелком рогатом скоте, лошадях, домашней птице. Разорение колоний врановых (грачи, вороны и др.), расположенных в непосредственной близости от населенных пунктов, уменьшает число прокормителей личинок и нимф и тем самым способствует снижению численности имаго в эпидемический сезон следующего года [54, 56, 62].

Систематические энтомологические обследования позволяют дать краткосрочный и среднесроч-

ный прогноз развития эпидемической ситуации по КГЛ, являющийся основой планирования профилактических мероприятий. С этой целью уже в 2000 г. на территории Ставропольского края были организованы стационарные участки наблюдения в различных ландшафтных зонах: полупустынях, сухих степях, лесостепях. Мониторинг осуществлялся специалистами ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора ежемесячно. В конце марта уточнялись начало выхода первых имаго *H. marginatum* из зимней диапаузы и их численность. В апреле–мае осуществляли сбор имаго клещей и оценку их зараженности вирусом ККГЛ. Третье обследование выполняли в конце июня – начале июля, при этом проводили выявление и учет количества личинок и нимф на врановых. Заключительный выезд зоопаразитологических бригад для обследования участка природного очага КГЛ осуществляли в конце августа или в начале сентября в зависимости от погодных условий. Проводили учет числа пивших нимф и голодных имаго, уходящих в зимнюю диапаузу.

Исследования показали, что коэффициент смертности нимф иксодовых клещей в зимний период (отношение индекса обилия нимф *H. marginatum* к индексу обилия имаго *H. marginatum* в следующем календарном году) является достаточно стабильной величиной, зависящей от климатических условий, и может быть использован для среднесрочного прогноза численности имаго. Для районов центральной части Ставропольского края коэффициент можно принять равным 11, для северо-восточных районов – 22. Ошибка прогноза в 2001–2008 гг. при этом составила для центральных районов края от -8 до 13% (по абсолютной величине в среднем 6%), для северо-восточных районов от -18 до 7% (по абсолютной величине также 6%). Исключением явилась аномально холодная зима 2002–2003 гг., когда коэффициент смертности нимф превысил ожидаемый в 4 раза в центральных районах и в 2 раза в северо-восточных районах.

Другой стороной профилактики являются общемедицинские мероприятия, включающие информационно-разъяснительную работу среди населения, особенно среди групп риска, таких как владельцы скота; пропаганду средств и методов индивидуальной защиты от нападения иксодовых клещей в природных биотопах; обеспечение готовности лабораторной службы и общей медицинской сети к своевременному выявлению и лечению больных; специальную подготовку медицинских и ветеринарных работников на энзоотичной по КГЛ территории. Одним из показателей эффективности гигиенического обучения населения является количество лиц, обратившихся в лечебно-профилактические учреждения по поводу укуса клеща. С 2003 по 2011 г. их число превышало число больных КГЛ в 100–250 раз, что свидетельствует о достаточно высокой степени информированности и настороженности населения. Число провизорно госпитализированных превышало число больных КГЛ в 3–6 раз.

В целом для российского здравоохранения характерен комплексный подход к профилактике природно-очаговых инфекций, включая КГЛ, предусматривающий объединение и координацию усилий заинтересованных служб и ведомств Министерства здравоохранения и социального развития, Министерства сельского хозяйства, органов исполнительной власти в субъектах федерации в рамках программ, основанных на фундаментальных научных исследованиях и повседневном эпидемиологическом надзоре. В настоящий момент трудно судить, насколько удалось переломить тенденцию к росту заболеваемости КГЛ, отмечающуюся с 2000 по 2008 г. не только в Российской Федерации, но и в Турции и балканских странах. Однако накопленный за эти годы опыт, разработанные и зарегистрированные диагностические препараты, принятые нормативные документы должны послужить борьбе с этим инфекционным заболеванием.

Литература

1. Смирнова С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика). М.: АТиСО, 2007.
2. Whitehouse C.A. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 2004; 64: 145–160.
3. Flick R. Molecular biology of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. In: Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective/Eds. Ergonul O., Whitehouse C.A. Dordrecht (NL): Springer, 2007: 35–44.
4. Walter C.T., Barr J.N. Recent advances in the molecular and cellular biology of bunyaviruses. *J. Gen. Virol.* 2011; 92: 2467–2484.
5. Bertolotti-Ciarlet A., Smith J., Strecker K. et al. Cellular localization and antigenic characterization of Crimean-congo hemorrhagic fever virus glycoproteins. *J. Virol.* 2005; 79: 6152–6161.
6. Estrada-Pena A., Palomar A.M., Santibanez P. et al. Crimean-congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010. *Emerg. Infect. Dis.* 2012; 18: 179–180.
7. Hewson R. Molecular epidemiology, genomics, and phylogeny of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. In: Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective/Eds. Ergonul O., Whitehouse C.A. Dordrecht (NL): Springer, 2007: 45–55.
8. 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. *J. Virol.* 2008; 5: 7.
9. Anagnostou V., Papa A. Evolution of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Infect. Genet. Evol.* 2009; 9: 948–954.
10. Han N., Rayner S. Epidemiology and mutational analysis of global strains of Crimean-congo haemorrhagic fever virus. *Virol. Sin.* 2011; 26: 229–244.
11. Deyde V.M., Khristova M.L., Rollin P.E., et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genomics and global diversity. *J. Virol.* 2006; 80: 8834–8842.
12. Carroll S.A., Bird B.H., Rollin P.E., Nichol S.T. Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *Mol. Phylogenet. Evol.* 2010; 55: 1103–1110.
13. Zehender G., Ebranati E., Bernini F. et al. Phylogeography and epidemiological history of West Nile virus genotype Ia in Europe and the Mediterranean basin. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11: 646–653.
14. Mild M., Simon M., Albert J., Mirazimi A. Towards an understanding of the migration of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. *J. Gen. Virol.* 2010; 91: 199–207.
15. Серегин С.В., Туманова И.Ю., Петрова И.Д. и др. Особенности S-сегмента генома вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки, циркулирующего в России и Болгарии. *Вопр. вирусол.* 2006; 3: 25–32.
16. Карань Л.С., Платонов А.Е., Смирнова С.Е. и др. Генетические исследования при КГЛ: от диагностики до молекулярной эпидемиологии. В кн.: Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: ЗАО «Гриф и К», 2007: 57–61.
17. Turell M.J. Role of ticks in the transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus. In: Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective/Eds. Ergonul O., Whitehouse C.A. Dordrecht (NL): Springer, 2007: 143–154.
18. Аристова В.А., Колобухина Л.В., Шелканов М.Ю., Львов Д.К. Экология вируса Крымской-Конго геморрагической лихорадки и особенности ее клиники на территории России и сопредельных стран. *Вопр. вирусол.* 2001; 4: 7–15.
19. Logan T.M., Linthicum K.J., Bailey C.L. et al. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by *Hyalomma truncatum* Koch. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1989; 40: 207–212.
20. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. *J. Med. Entomol.* 1979; 15: 307–417.
21. Yilmaz G.R., Buzgan T., Irmak H. et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *Int. J. Infect. Dis.* 2009; 13: 380–386.
22. Mardani M., Keshikar-Jahromi M., Ataie B., Adibi P. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus as a nosocomial pathogen in Iran. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2009; 81: 675–678.
23. Bodur H., Akinci E., Onguru P. et al. Detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genome in saliva and urine. *Int. J. Infect. Dis.* 2010; 14: e247–e249.
24. Chinikar S., Ghiasi S.M., Naddaf S. et al. Serological evaluation of Crimean-Congo hemorrhagic fever in humans with high-risk professions living in enzootic regions of Isfahan province of Iran and genetic analysis of circulating strains. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012; (Epub ahead of print)
25. 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 Zoonotic Dis.* 2011; 11: 747–752.
26. Sidira P., Maltezou H.C., Haidich A.B., Papa A. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009–2010. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012; 18: e16–e19.
27. Xia H., Li P., Yang J. et al. Epidemiological survey of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in Yunnan, China, 2008. *Int. J. Infect. Dis.* 2011; 15: e459–e463.
28. Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Водяницкая С.Ю. Крымская геморрагическая лихорадка: эпидемиологические типы заболеваемости. *Журн. микробиол.* 2005; 4: 17–23.
29. Maltezou H.C., Andonova L., Andraghetti R. et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Europe: current situation calls for preparedness. *Euro Surveill.* 2010; 15(10): pii=19504.

30. *Leblebicioglu H.* Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2010; 36 (suppl. 1): S43–S46.
31. World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever number of cases, European Union, and Central Asia Republics and Kazakhstan. <http://data.euro.who.int/cisid/TabID=282715> просмотрено 14.03.2012.
32. *Keshkar-Jahromi M., Kuhn J.H., Christova I. et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever: current and future prospects of vaccines and therapies. *Antiviral Res.* 2011; 90: 85–92.
33. *Chinikar S., Ghiasi S.M., Moradi M. et al.* Geographical distribution and surveillance of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Iran. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2010; 10: 705–708.
34. *Mardani M., Keshkar-Jahromi M.* Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch. Iran Med.* 2007; 10: 204–214.
35. *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; 15(47): pii=19720.
36. *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; 47: 2536–2543.
37. *Gao X., Nasci R., Liang G.* The neglected arboviral infections in mainland China. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2010; 4: e624.
38. *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. *Мол. генетика, микробиол. вирусол.* 2006; 2: 36–41.
39. *Атшабар Б.Б., Айкимбаев А.М., Матаков М.И. и др.* Экологические аспекты существования эндемии Конго-Крымской геморрагической лихорадки на юге Республики Казахстан. В сб. науч. трудов: Проблемы особо опасных инфекций. Саратов, 2002: 48–53.
40. *Tishkova F.H., Belobrova E.A., Valikhodzhaeva M., et al.* Crimean-Congo hemorrhagic fever in Tajikistan. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2012; (Epub ahead of print).
41. *Gunes T., Poyraz O., Vatanserver Z.* Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks collected from humans, livestock, and picnic sites in the hyperendemic region of Turkey. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011; 11: 1411–1416.
42. *Бутенко А.М.* Крымская геморрагическая лихорадка. РЭТ-ИНФО 2005; 3: 45–48.
43. *Малецкая О.В., Бейер А.П., Агапитов Д.С. и др.* Эпидемическая ситуация по Крымской геморрагической лихорадке в Южном федеральном округе. *Журн. микробиол.* 2009; 6: 51–54.
44. *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 опасных инф.* 2011; 1: 13–15.
45. *Малецкая О.В., Шербакова С.А., Бейер А.П. и др.* Принципы стандартизации диагностики и современные особенности Крымской геморрагической лихорадки на территории Российской Федерации. *Пробл. особо опасных инф.* 2012; 2: 52–55.
46. *Смирнова С.Е.* Мониторинг очага Крымской-Конго геморрагической лихорадки на территории Астраханской области в межэпидемические годы. *Эпидемиол. и вакцинопрофилактика* 2006; 1(26): 31–36.
47. *Василенко Н.Ф.* Изучение распространения возбудителя Крымской геморрагической лихорадки в отдельных регионах юга России. *Журн. микробиол.* 2005; 4: 23–27.
48. *Мананков В.В., Алексеев В.В., Смелянский В.П. и др.* Эпидемиологический мониторинг природного очага Крымской геморрагической лихорадки в Волгоградской области за период с 2000 по 2009 год. *Пробл. особо опасных инф.* 2010; 4: 19–22.
49. *Кормиленко И.В., Москвитина Э.А.* Клещевые природно-очаговые инфекции в Ростовской области. Сообщение I. Фауна иксодовых клещей: распространение и численность. *Пробл. особо опасных инф.* 2009; 1: 23–27.
50. *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: 9–15.
51. *Картоев А.А., Василенко Н.Ф., Малецкая О.В. и др.* Изучение природной очаговости Крымской геморрагической лихорадки в Республике Ингушетия. *Пробл. особо опасных инф.* 2009; 2: 14–16.
52. *Ларичев В.Ф., Пуликова О.М., Юничева Ю.В. и др.* Случай Крымской-Конго геморрагической лихорадки в Анапском районе Краснодарского края. *Вопр. вирусол.* 2010; 4: 39–40.
53. *Randolph S.E., Rogers D.J.* The arrival, establishment and spread of exotic diseases: patterns and predictions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010; 8: 361–371.
54. Организация и проведение профилактических и противоэпидемических мероприятий против Крымской геморрагической лихорадки: Метод. указания МУ 3.1.1.2488-09. М., 2009. – 44 с.
55. *Platonov A.E., Fedorova M.V., Karan L.S. et al.* Epidemiology of West Nile infection in Volgograd, Russia, in relation to climate change and mosquito (Diptera: Culicidae) bionomics. *Parasitol. Res.* 2008; 103 (suppl 1): 45–53.
56. *Ефременко В.И., Брюханова Г.Д., Бейер А.П. и др.* Актуальные проблемы профилактики Крымской геморрагической лихорадки. *Журн. микробиол.* 2005; 4: 34–38.
57. *Azhahianambi P., Ray D.D., Chaudhuri P. et al.* Vaccine efficacy of Bm86 ortholog of H. a. anatolicum, rHaa86 expressed in prokaryotic expression system. *J. Parasitol. Res.* 2009; doi:10.1155/2009/165812.
58. *Labuda M., Trimnell A.R., Lickova M. et al.* An antivector vaccine protects against a lethal vector-borne pathogen. *PLoS Pathog.* 2006; 2: e27.
59. *Tarantola A., Ergonul O., Tattevin P.* Estimates and prevention of Crimean-Congo hemorrhagic fever risks for health-care workers. In: *Crimean-Congo hemorrhagic fever: a global perspective*/Eds. Ergonul O., Whitehouse C.A. Dordrecht (NL): Springer, 2007: 281–294.
60. *Санникова И.В.* Внутрибольничное инфицирование Крымской геморрагической лихорадкой. *Журн. микробиол.* 2005; 4: 38–42.
61. *Онищенко Г.Г., Ефременко В.И., Бейер А.П.* Крымская геморрагическая лихорадка. М.: ГОУ ВУНМЦ, 2005.
62. *Малецкая О.В., Куличенко А.Н., Бейер А.П. и др.* Современные особенности эпиднадзора за крымской геморрагической лихорадкой. *Дезинф. дело* 2009; 2: 40–44.

Сведения об авторах:

Куличенко Александр Николаевич, д-р мед. наук, проф., дир. ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Малецкая Ольга Викторовна, д-р мед. наук, ст. науч. сотр., зам. дир. по науке и противоэпидемической работе, зав. лаб. эпидемиологии ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Василенко Надежда Филипповна, д-р биол. наук, ст. науч. сотр., зав. лаб. вирусологии ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Бейер Алла Петровна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. эпидемиологии ФКУЗ Ставропольский научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора

Санникова Ирина Викторовна, д-р мед. наук, проф. каф. инфекционных болезней с эпидемиологией ГОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия

Пасечников Виктор Дмитриевич, д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии Института последипломного и дополни-

тельного образования ГОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия

Ковальчук Ирина Васильевна, канд. мед. наук, доц., зав. каф. гигиены, эпидемиологии и организации государственной санитарно-эпидемиологической службы с курсом основ лабораторного дела ГОУ ВПО Ставропольская государственная медицинская академия

Ермаков Александр Викторович, руководитель Управления Роспотребнадзора по Ставропольскому краю, гл. государственный санитарный врач по Ставропольскому краю

Бутаев Теймураз Майрамович, канд. мед. наук, руководитель Управления Роспотребнадзора по Республике Северная Осетия-Алания

Смирнова Светлана Евгеньевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. геморрагических лихорадок Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН

Карань Людмила Станиславовна, науч. сотр. лаб. эпидемиологии природно-очаговых инфекций ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора

Малеев Виктор Васильевич, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, зам. дир. по научно-исследовательской работе ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора