

# Крымская геморрагическая лихорадка\*

Бутенко А.М., Институт вирусологии им. Д.И.Ивановского РАМН, Москва

*Крымская геморрагическая лихорадка (КГЛ) – это природно-очаговая тяжелая острая вирусная инфекция человека, протекающая с лихорадочной реакцией, общей интоксикацией и геморрагическим синдромом, выраженным в виде кожных кровоизлияний и разнообразных полостных кровотечений.*

## Переносчики вируса КГЛ

Список иксодовых клещей, экологически связанных с вирусом КГЛ, насчитывает около 30 видов и подвидов, относящихся к родам *Hyalomma*, *Haemaphysalis*, *Rhipicephalus*, *Dermacentor*, *Amblyomma* и *Voophilus*. Во всех эндемичных регионах преобладающее значение в качестве переносчиков имеют клещи рода *Hyalomma* в стадии имаго (самки), хотя укусы личинок и нимф, очевидно, могут приводить к инфицированию человека. В европейских очагах основная роль в передаче вируса принадлежит клещам *H.marginatum*, в средне-азиатских – *H.anatolicum*, *H.asiaticum*, *H.turanicum* и *H.detrutum*.

Данные о выделении вируса КГЛ от многих видов иксодовых клещей свидетельствуют о высокой экологической пластичности этого возбудителя и поливекторном характере природных очагов. Участвуя в передаче вируса человеку и чувствительным хозяевам, иксодовые клещи являются и его резервуарами в природе, так как у них наблюдается феномен эффективной трансвариальной (от самки – личинкам) и трансфазовой передачи вируса в процессе метаморфоза. Особи, инфицированные на стадиях преимаго и имаго при питании на хозяине, сохраняют вирус на протяжении всей жизни и передают его большей части своего потомства.

Во время вспышки КГЛ в 1944-1945 гг. в Крыму наивысшая численность клещей *H.plumbeum* (современное название *H.marginatum*) наблюдалась в загонах для коров. На человека, сидящего на земле в загоне, в течение 30 минут нападало 120 взрослых клещей. На одной из ферм в Астраханской области с 10 коров в течение трех летних сезонов (1962-1965) было собрано 2227 экземпляров клещей. Из них 1386 приходилось на *H.marginatum*, 615 на *H.scupense*, 185 на *H.daghestanicus* и 23 на *Rh.schulzei*. Продолжительность активности имаго *H.marginatum* в 1963 г. составляла 113 дней.

Сезон паразитирования этого вида в Астраханской области начинается, как правило, в 1-й половине апреля и заканчивается в начале августа.

К концу апреля численность составляла 17,2 экземпляра на одну корову; в мае – от 12,7 до 14,8; в 1-й декаде – 12,3; во 2-й – 7,5; в 3-й – 6,5. В июле: в 1,2 и 3-й декадах, соответственно, 1,9; 0,5 и 0,1.

В Ростовской области по данным наблюдений, выполненных в 1964 году, первые клещи появились 20 апреля. В конце месяца их численность составляла (в среднем, на 1 корову) – около 1, в 1-й декаде мая – 4, во 2-й – 4,5, в 3-й – 6,7; в 1,2, 3-й декадах июня соответственно 5, 4,4 и 2,8. В 1,2, 3-й декадах июля – 2,1; 1,5 и 0,8. В течение августа на животных встречались единичные экземпляры.

Численность имаго *H.marginatum* достигла максимума (3,4) в первую декаду мая, так же как и численность *Haem.punctata* (7,4). При учете на флаг в степи, на 1 км встречалось: *H.marginatus* – 0,04 экз., *H.marginatus* – 0,04 экз., *Haem.punctata* – 0,1 экз. и *Rh.rossicus* – 3,8.

В Гиссарской долине Таджикистана число имаго *H.anatolicum* встречавшихся, в среднем на одной корове в третьей декаде каждого месяца, составляло: в мае – 0,06, в июне – 1, в июле – 4,1, в августе – 0,7, в сентябре – 0,4.

Динамика численности другого переносчика КГЛ – *H.turanicum* выражалась следующими цифрами: в июне – (1,2 и 3-я декады) – 0,75; 0,3; 4,05; в июле – 4,3; 1,4; 1,5; в августе – 1,2; 0,9; 8,6; в сентябре – 0,2; 0,1; 0,3.

В Казахстане в Сары-Агачском районе, проводились сборы клещей с 23 коров в течение 5 лет. При этом установлено, что сезонные кривые численности клещей рода *Hyalomma* совпадают с сезонными кривыми динамики заболеваемости КГЛ

---

\* Начало статьи опубликовано в «РЭТ-ИНФО» №2 2005 г.

В Астраханской области в 1967, 1968 и 1969 гг. вирусологически было обследовано, соответственно, 221, 446 и 150 экземпляров взрослых клещей *H.marginatum* и выделен один штамм вируса КГЛ.

В 1969 г. в Ростовской области было обследовано 1429 клещей, объединенных в 111 проб: *H.marginatum* – 862 клеща; 56 проб), *R.rossicus* (531 клещ, 47 проб) и *D.marginatus* (38 клещей, 8 проб). Вирус КГЛ был выделен из 4 проб *H.marginatum* (из нимф, двух самок и одной яйцекладки), из 9 проб *R.rossicus* (во всех случаях от имаго) и одной пробы (яйцекладка *D.marginatus*). В Болгарии, при высоком уровне заболеваемости КГЛ, из 65 проб обследованных клещей было изолировано 11 штаммов (16,9%) .

В Таджикистане за период с 1968 по 1975 г. в результате обследования 39582 иксодовых клещей 10 видов выделено 45 штамма вируса КГЛ: 39 из *H.anatolicum*, 9 из *H.detrutum* и 1 из *H.turanicum*. В Казахстане в 1975 г. обследование 846 экземпляров (213 проб) клещей трех видов (*H.asiaticum*, *H.anatolicum* и *H.detrutum*) привело к выделению двух штаммов (0.9%) (2,5,8).

### Теплокровные хозяева вируса

Хозяевами-резервуарами вируса КГЛ в природе являются ежи, зайцы, суслики, тушканчики, возможно, некоторые виды мышевидных грызунов и молодые особи копытных животных, у которых при первичном инфицировании развивается вирусемия, достаточная по напряженности для заражения питающихся на них иксодовых клещей. Взрослые копытные, приобретая иммунитет, в результате первой встречи с вирусом становятся тупиком инфекции.

Известны данные о выделении штаммов вируса из африканских ежей (*Atelerix spiculus*) в Нигерии. Личинки клещей *H.marginatum* при кормлении на экспериментально зараженных ушастых (азиатских) ежах. *Hemiechinus auritis* оказались способными воспринимать вирус и передавать его по ходу метаморфоза. Титр вируса в крови *H.ungritis* составлял  $10^4$ .

У зайцев-русаков в Астраханской области обнаруживались различные типы специфических антител к вирусу КГЛ с частотой от 17,9 до 70 % (14). Сходные результаты были получены в Ростовской области и Болгарии. Экспериментально установлено, что зайцы-русаки в период вирусемии могут служить источником заражения кормящихся на них личинок клещей *H.marginatum*. В результате подкожного инфицирования у этих животных не наблюдалось клинически выраженных симптомов болезни, но вирусемия была длительной (с 1-го по 10-й день) и напряженной (до  $10^4$ ). У пустынного зайца-талая антитела к вирусу КГЛ обнаружены в Туркмении.

У малых сусликов (*Citellus pygmaeus*), зараженных подкожно в возрасте 4-6 недель, вирус КГЛ-Конго, при отсутствии выраженных симптомов болезни, удавалось регулярно обнаруживать в крови и паренхиматозных органах на 2-7-й дни после инокуляции. У некоторых особей вирус выделялся, кроме того, из почек (на 2,3 и 4-е сутки) и мозга (на 2 и 4-е сутки). Инфицирующая доза, достаточная для развития вирусемии у этих животных, составляла 10 мышиных  $LD_{50}$ .

В одном из исследований на экспериментально зараженных малых сусликах были успешно заражены питающиеся на них личинки и нимфы иксодовых клещей трех видов.

Штаммы вируса КГЛ были выделены в Нигерии из крови четырех здоровых коров. У двух телят, зараженных местным штаммом вируса, наблюдали тяжелое заболевание, характеризующееся слабостью, снижением аппетита и наличием вирусемии с 1-го по 5-й день после инокуляции. Самка *H.marginatum rufipes* после кормления на инфицированном теленке оказалась зараженной вирусом КГЛ. В другом эксперименте вирусемия была обнаружена у теленка на 2 и 7-й дни после кормления на нем вирусиферных клещей того же вида (8).

В Ростовской области вирусом КГЛ было заражено 4 теленка: 2 – в возрасте 2 месяца и 2 – в возрасте 4 месяца. Клинически выраженные признаки заболевания у них не наблюдались. Вирус был выделен из крови только двухмесячных телят на 3 и 7-й дни после заражения. Наряду с экспериментальными данными, указывающими на значение коров в качестве резервуаров в качестве вируса КГЛ, в странах Средней Азии и в Южной Африке известны случаи заражения людей КГЛ через кровь коров при их забое и разделке туш.

У двух взрослых лошадей, доставленных в лабораторию Ростова-на-Дону из района, не эндемичного по КГЛ, после заражения вирусом отсутствовали клинически выраженные признаки заболевания, не определялась вирусемия, но длительное время выявлялись высокие титры специфических антител. У двух ослов (в возрасте 4 и 5 лет) вирус КГЛ в минимальной концентрации обнаруживался в крови через 4-7 дней после заражения (2,6,8).

### **Клиника**

В соответствии с описанием Е.В.Лещинской (3,4), инкубационный период при КГЛ колеблется от 2 до 7 дней. При трансмиссивном пути заражения он несколько длиннее, чем при контактном –  $4,4 \pm 0,7$  дня и  $3,2 \pm 0,7$  дня соответственно.

КГЛ представляет собой острое лихорадочное заболевание, при котором основными клиническими синдромами являются общая интоксикация, геморрагический синдром (кровоизлияния, кровотечения) и изменения периферической крови в виде лейкопении и тромбоцитопении.

КГЛ может протекать в легкой, средней и тяжелой форме, что определяется, главным образом, степенью выраженности геморрагического синдрома. У небольшой части больных (8-10%) клинические проявления геморрагического синдрома могут полностью отсутствовать, но сохраняются лихорадка, общая интоксикация и типичные изменения периферической крови, которые в этих случаях приобретают решающую роль при постановке диагноза.

Заболевание начинается остро. Температура быстро поднимается до высоких ( $39-40^{\circ}$ ) цифр, имеет постоянный или ремиттирующий характер и снижается кризо-литически в среднем через 7-8 дней. К типичному признаку, который отмечается у 40-50% больных, относится кратковременное (1-2 дня) снижение температуры на 2-5-й дни болезни, что придает температурной кривой "двухгорбый" вид.

Начальный период болезни, до появления геморрагического синдрома (предгеморрагический), длится от 1 до 7 дней (в среднем 3 дня) и характеризуется интоксикацией с такими симптомами, как головная боль, озноб, мышечные боли. На 2-3-й день болезни присоединяются боли в эпигастральной области, в пояснице, иногда рвота. При осмотре выявляется гиперемия лица и склер, иногда шеи и груди, брадикардия, гипотония, иногда пятнистая энантема. На 3-5-й день болезни развивается геморрагический синдром, который у подавляющего числа больных (более 80%) выражается, не только кровоизлияниями на коже и слизистых, но и часто профузными кровотечениями разной локализации. Наиболее опасны желудочно-кишечные и маточные кровотечения. Состояние больных в этот период ухудшается, гиперемия лица сменяется бледностью, брадикардия – тахикардией, углубляется гипотония. Увеличение селезенки наблюдается довольно редко (у 3-4% больных), а увеличение печени – у 30% больных. В единичных случаях с летальным исходом увеличение печени сочетается с субиктеричностью склер, что является абсолютно плохим прогностическим симптомом. Воспалительных изменений со стороны центральной нервной системы не наблюдается.

Длительность геморрагического периода составляет от 1 до 10 дней (в среднем 4,3 дня). Окончание его обычно совпадает с 7-11-м днями болезни, иногда несколько затягиваясь (15-16-й дни болезни).

Наиболее постоянным симптомом болезни является лейкопения с падением числа лейкоцитов ниже 4000, часто ниже 1000. Лейкопения сопровождается задержкой созревания нейтрофилов, что приводит к увеличению количества палочкоядерных форм и появлению в периферической крови незрелых форм – юных, миелоцитов, миелобластов. Типичным является также резкое снижение количества тромбоцитов – до 10000-12000. При массивных кровотечениях развивается анемия. СОЭ, сохраняясь на нормальных цифрах в начале болезни, значительно ускоряется на фоне геморрагического синдрома. При исследовании мочи обычно выявляются альбуминурия и гематурия.

В период реконвалесценции, который отличается значительной длительностью (до 3-12 месяцев), наблюдается резкая астения, выпадение волос, импотенция, иногда развивается полирадикулонейропатия. Весь этот период больные должны находиться под диспансерным наблюдением. Рецидивов и обострений болезни, так же, как стойких резидуальных явлений, не наблюдается.

Учитывая тяжесть течения КГЛ и возможность контактной передачи инфекции, все больные с подозрением на это заболевание должны быть, госпитализированы в боксовые отделения.

### **Специфическая диагностика**

Вирус КГЛ легко выделяется из крови больных людей и из трупных материалов (а также из клещей и других источников) методом внутримозгового заражения новорожденных мышей и крыс. Эффективность выделения приближается к 100%, если обследуются свежие пробы крови или плазма, взятые в острый период болезни (до 7-го дня). В сроки от 8-го до 12-14-го дня от начала заболевания выделение возможно (с меньшим постоянством) при продолжающейся лихорадке. У погибших людей вирус обнаруживается в различных отделах головного мозга, в

костном мозге, лимфатических железах, печени, селезенке и других органах (1,7). Для индикации РНК или антигенов вируса КГЛ с успехом используют ПЦР и ИФА.

Для серологической диагностики КГЛ могут применяться такие методы, как РСК, реакция диффузной преципитации в агаре (РДПА), РТГА, РТНГА, РИА, МФА и ИФА. Такие "старые" методы, как РСК и РДПА, обеспечивают достаточно высокую эффективность обследования: подтверждение клинического диагноза при их использовании достигает, по разным данным, от 84 до 96% (1). Комплексы связывающие и преципитирующие антитела появляются у больных КГЛ между 6 и 10-м днями заболевания и обнаруживаются, как правило, у всех серопозитивных больных, начиная с 21-го дня. РТГА, РТНГА и РИА не нашли широкого применения в серодиагностике КГЛ. В настоящее время наилучшие результаты обеспечивает использование ИФА для выявления специфических иммуноглобулинов М и G. Ранние антитела (IgM) в диагностических титрах обнаруживаются уже в самые первые дни заболевания. На антитела IgG обследуют парные сыворотки крови, взятые в острый период болезни и спустя 1,5-3 недели. Диагностическое значение при этом имеет обнаружение антител во второй пробе, при отсутствии их в первой пробе, или четырехкратное (и более значительное) нарастание титров IgG во второй пробе, по сравнению с первой.

### **Эпидемиологический надзор. Эпидемиологическое обследование очагов**

Важными компонентами эпиднадзора за КГЛ на эндемичных территориях, как при ГЛПС, являются обязательная регистрация и анализ заболеваемости, а также сбор сведений, характеризующих эпидемиологические особенности отдельных случаев и вспышек. Ценную информацию обеспечивают исследования по определению видового состава и численности иксодовых клещей, данные по их зараженности вирусом КГЛ, сведения о контактах населения с переносчиками. Представление о географических границах очагов и динамике их эпизоотологической активности может быть получено при серологическом обследовании домашних животных (лошадей, коров, овец и коз), которые служат основными прокормителями имаго пастбищных клещей и являются хорошими индикаторами циркуляции вируса КГЛ в природе.

В проведении эпиднадзора по КГЛ участвуют научно-исследовательские институты вирусологического и эпидемиологического профиля, Центры Госсанэпиднадзора, противочумные институты и станции, учреждения ветеринарной службы.

На основании полученных данных могут быть сделаны выводы о распространении вируса КГЛ, о структуре и динамике напряженности очагов, о путях передачи инфекции; можно определить группы риска заражения людей, составить прогноз заболеваемости и обосновать систему профилактических мероприятий.

Органы здравоохранения в обязательном порядке извещают о каждом случае заболевания, подозрительном на КГЛ. Меры изоляции и строгого противоэпидемического режима для больных КГЛ и контактных с ними лиц также обязательны. Эпидемиологическое обследование очага проводится с целью определения времени и источников заражения, путей передачи инфекции и выявления групп людей, подверженных риску заболевания. Наиболее актуальные мероприятия при эпидемиологическом обследовании очагов включают: 1) определение частоты нападения и укусов клещами (опрос населения); 2) выявление, изоляция и наблюдение за лицами, имевшими контакт с больными КГЛ; 3) определение видового состава, численности и зараженности клещей на окружающей территории, а также возможных хозяйственных резервуаров вируса; 4) определение напряженности гуморального иммунитета у популяций крупного и мелкого рогатого скота.

### **Профилактика**

Неспецифическая профилактика, направленная на снижение эпизоотологической и эпидемиологической напряженности очагов КГЛ предусматривает: противоклещевые обработки территории и скота с целью снижения численности переносчиков, регулирование численности основных прокормителей преимаго пастбищных клещей и резервуаров вируса (зайцы, грачи, ежи), отказ от выпаса домашних животных на территории очага и переход на стойловое содержание, проведение крупномасштабных агрокультурных мероприятий (вспашка степных участков, посев на их площадях бахчевых культур, хлопчатника и т.п.) с целью нарушения экологических условий, поддерживающих циркуляцию вируса КГЛ.

Для защиты от нападения клещей и снижения возможности заражения людей при раздавливании клещей руками рекомендуется: выбор наиболее безопасных мест отдыха и ночлега, использование специальной защитной одежды, само- и взаимоосмотры во время пребывания в очаге и по возвращении домой, использование пинцетов и резиновых перчаток

при удалении клещей с животных, а также применение дезинфицирующих растворов для уничтожения клещей.

Для исключения случаев заражения людей от больных КГЛ проводится дезинфекция их одежды, постельного белья, посуды и инструментария, используемого при лечении (иглы, шприцы, капельницы, перчатки и т.п.), дезинфекция экскрементов и предметов туалета. Снятое с больного белье и одежду собирают в клеенчатый или пластиковый мешок и подвергают обработке в паровой камере при температуре +110-120<sup>0</sup>С и давлении 0,5-0,6 атмосфер в течение 45 минут. Постельные принадлежности и полотенца обрабатывают в камере по мере загрязнения и при выписке больного в 2% содовом растворе. Кровянистые выделения (фекалии, моча, слюна, рвотные массы) засыпают сухой хлорной известью и заливают двойным объемом 10% раствора хлорной извести, перемешивают и оставляют для контакта на 2 часа. Белье и предметы, загрязненные выделениями больных, обрабатывают 3% раствором хлорамина. Посуда обеззараживается кипячением в течение 30 минут. В палатах проводится ежедневная 3-4-кратная обработка пола, стен и дверей 3% раствором хлорамина. Остатки пищи больного заливают двойным количеством 10% раствора хлорной извести с экспозицией 1 час.

В конце 60-х годов в Институте полиомиелита и вирусных энцефалитов были разработаны инактивированные формалином или хлороформом вакцины против КГЛ. В качестве субстрата для их получения использовали вирусосодержащие суспензии мозга новорожденных белых мышей, очищенные протаминсульфатом. С.М. Василенко в Болгарии организовал коммерческое производство вакцины, инактивированной хлороформом, и внедрил ее для иммунизации населения. Профилактический эффект при этом оказался высоким.

При подозрении на заражении вирусом КГЛ рекомендуется немедленное введение плазмы или гамма-глобулина, полученных из крови реконвалесцентов КГЛ.

#### **Литература**

1. А.М. Бутенко, Материалы по изучению, лабораторной диагностики и иммунологии крымской геморрагической лихорадки; вопросы экологии вируса – возбудителя. Автореф. докт. дисс., М., 1971
2. А.Д. Лебедев, Т.П. Пак, Н.Б. Бируля и соавт. Экология вируса крымской геморрагической лихорадки. ВИНТИ, Мед. география, т.8, М., 1977, с.122-168.
3. Е.В. Лещинская. Клиника крымской геморрагической лихорадки и сравнение ее с геморрагическими лихорадками других типов. Автореф. докт. дисс., М., 1967.
4. Е.В. Лещинская, М.П. Чумаков. Сравнительное изучение крымской геморрагической лихорадки в разных эндемических очагах и сходных с ней заболеваний в Средней Азии. Эндемические вирусные инфекции. Тр. Ин-та полиомиелита и вирусных энцефалитов АМН СССР, М., 1965, с.315-323.
5. М.П. Чумаков. Крымская геморрагическая лихорадка. Вирусные геморрагические лихорадки. Науч. обзор. Медицина и здравоохран., Серия: «Эпидемиол. и инфекц. болезни.», М., 1977, с. 10-33.
6. М.П. Чумаков, А.М. Бутенко, С.Г. Рубин и соавт. Вопросы экологии вируса крымской геморрагической лихорадки. Трансконтинентальные связи перелетных птиц и их роль в распространении арбовирусов. Издательство «Наука», Сибирское отделение, Новосибирск, 1972, с.222-229.
7. А.М. Butenko, М.П. Chumakov. Isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus from patients and autopsy specimens. Arch. Viral (1990){Suppl}: 295-301
8. H. Hoogstraal. The epidemiology of tick – borne Crimean – Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe and Africa. J. Med. Entomology, 1979, v.15, № 4, 307 – 417.