

КЛИНИКО–ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ КРЫМ–КОНГО ГЕМОРРАГИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ В УЗБЕКИСТАНЕ

С.С. Сайдалиев^{1,2}, Р.И. Касимова^{1,2}, У.Х. Мирзаев¹, Э.И. Мусабаев^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, Ташкент, Узбекистан

² Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан

Clinical and laboratory features of the course of the Crimean-Congo hemorrhagic fever in Uzbekistan

S.S. Saydaliev^{1,2}, R.I. Kasimova^{1,2}, U.Kh. Mirzaev¹, E.I. Musabaev^{1,2}

¹ The Research institute of virology of the Republican specialized scientific practical medical center of epidemiology, microbiology, infectious and parasitic diseases, Tashkent, Uzbekistan

² Center for the development of professional qualification of medical workers, Tashkent, Uzbekistan

Резюме

Цель: изучение клинических и лабораторных особенностей Крым-Конго геморрагической лихорадки в Узбекистане, которые могут быть полезны для профилактики и выявления случаев, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Материалы и методы: это исследование было направлено на изучение клинических и лабораторных характеристик 81 подтверждённого случая Крым-Конго геморрагической лихорадки среди пациентов, которые были госпитализированы в инфекционные стационары Узбекистана с июня 2011 г. по июнь 2018 г. Результаты настоящего исследования основаны на ретроспективном анализе всех подтверждённых пациентов.

Результаты: обследован 81 пациент с Крым-Конго геморрагической лихорадкой, подтверждённой методами иммуноферментного анализа и полимеразно-цепной реакции. Участниками исследования, в основном, были сельские жители – 73 человека (90%), 7 человек из городов (8,5%), 1 человек (1,5%) – житель столицы, Ташкента. Возраст пациентов колебался от 14 до 66 лет, в среднем $35,9 \pm 12,4$ года. 39,5% (32 человека) больных составляли женщины, остальные 60,5% (49 человек) – мужчины. Летальность составила 23% (19 пациентов) с негостовой разницей между мужчинами и женщинами ($p = 0,8$). Большинство случаев были зарегистрированы в период с июня по сентябрь.

Выводы: Встречаемость Крым-Конго геморрагической лихорадки среди сельских жителей еще раз подтверждает географические особенности и очаговый характер инфекции. Высокая контагиозность заболевания продемонстрирована инфицированием медицинских работников в связи с плотным контактом персонала с больными.

Мы не отметили зависимость смертности от срока от начала заболевания до госпитализации. Однако имелась строгая корреляция смертности с днями пребывания в стационаре, со временем свёртываемости крови и с уровнем сознания пациентов.

Ключевые слова: Крым-Конго геморрагическая лихорадка, клинические проявления, лабораторные показатели.

Abstract

Objective: In this research, the clinical and laboratory characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) in Uzbekistan were studied. The study is considered useful for prevention and case detection, especially in condition of limited sources.

Materials and Methods: This study was aimed to determine the clinical and laboratory characteristics of 81 confirmed cases of CCHF among patients who were admitted to infectious diseases hospitals in Uzbekistan from June 2011 to June 2018. The results of this study are based on a retrospective analysis of all confirmed patients.

Results: 81 patients with CCHF confirmed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and polymerase chain reaction (PCR) methods were examined. The research participants were mainly rural residents – 73 people (90%), 7 people from cities (8.5%), 1 person (1.5%) – a resident of the capital – Tashkent. The age of the patients ranged from 14 to 66 years, with an average of 35.9 ± 12.4 years. 39.5% (32 people) of the participants were women, the remaining 60.5% (49 people) were men. Mortality was 23% (19 patients) with an insignificant difference between men and women ($p = 0.8$). Most cases were reported from June to September.

Conclusion: The occurrence of CCHF among rural residents once again confirms the geographical features and focal nature of the infection. The high contagiousness of the disease is demonstrated by the infection of medical workers, due to the close contact of staff with patients.

We did not note the significant relationship between mortality and the period from the onset of the disease to hospitalization. However, there was a strong correlation of mortality with the days of hospital stay, with the blood clotting time and with the level of consciousness of patients.

Key words: Crimean-Congo hemorrhagic fever, clinical manifestations, laboratory parameters.

Введение

Крым-Конго геморрагическая лихорадка (ККГЛ) вызывает особую региональную озабоченность в Узбекистане и многих соседних странах. Множество исторических и современных авторов указывают на наличие ККГЛ в Средней Азии, в частности, в Узбекистане. Актуальность вопроса ККГЛ для Узбекистана до сих пор является высокой в связи с наличием естественных очагов заболевания, а также широкой распространённостью переносчиков — клещей [1–3]. Вышеуказанное обстоятельство усугубляется тем, что нет профилактической вакцинации или этиотропной терапии с доказанной эффективностью.

Вирус Крым-Конго геморрагической лихорадки вызывает острую и тяжёлую трансмиссивную вирусную геморрагическую лихорадку с таким же названием [4, 5]. Большинство случаев заражения людей происходит через укусы клещей-переносчиков, прямой контакт со свежим мясом или кровью домашнего скота. Медицинские работники считаются группой высокого риска по заболеваемости и смертности во время вспышек ККГЛ [6–9]. ККГЛ является эндемическим заболеванием Южной Европы, Африки, Ближнего Востока и Азии [10, 11]. Узбекистан является одним из эндемичных по вирусу регионом [13]. Ведущими симптомами при ККГЛ являются лихорадка ($T > 38,5$, 85%), головная боль (80%) и миалгия (75%). Носовое кровотечение является доминирующим проявлением геморрагии, а низкое количество тромбоцитов в плазме подтверждает, что тромбоцитопения является доминирующим гематологическим признаком ККГЛ в мире [6]. ККГЛ, в основном, заражает продуктивную возрастную группу (средний возраст 27–35 лет) с высоким до 43,3% показателем летальности, что вызывает опасения на будущее [15]. Поскольку нет эффективной вакцины, а также не разработано специфическое лечение против ККГЛ [16], необходимы хорошо спланированные исследования для обзора клинических характеристик ККГЛ с целью организации раннего выявления подозреваемых случаев и своевременного принятия стратегий профилактики и контроля для ограничения распространения инфекции. Раннее выявление случаев особенно важно в странах с ограниченными ресурсами.

Цель исследования — изучение клинических и лабораторных особенностей ККГЛ в Узбекистане, которые могут быть полезны для профилактики и выявления случаев, особенно в условиях ограниченных ресурсов.

Материалы и методы исследования

Это исследование было направлено на выявление клинических и лабораторных характеристик 81 подтверждённого случая ККГЛ среди пациентов,

которые были госпитализированы в инфекционные стационары Узбекистана с июня 2011 г. по июнь 2018 г. Результаты настоящего исследования основаны на ретроспективном анализе всех подтверждённых иммуноферментным анализом (ИФА) и полимеразно-цепной реакцией (ПЦР) пациентов по отчётам центров государственного санитарно-эпидемиологического надзора. Данные были внесены в заранее разработанные стандартизированные формы из письменных медицинских документов.

Определение случая ККГЛ

Для диагностики ККГЛ применяли стандартные определения случая, приведенные в приказе № 631 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 27 декабря 2005 г. «О внедрении стандартных определений случая в систему учета и регистрации отдельных инфекционных заболеваний».

При этом выделены:

Предположительный случай — острое тяжелое заболевание, сопровождающееся высокой лихорадкой и геморрагическим синдромом, характеризующимся по крайней мере 1 из следующих признаков:

- петехиальная сыпь;
- кровоизлияния;
- кровотечения (носовые, маточные, желудочно-кишечные, кровотечения из десен, режее — другие);
- тромбоцитопения ($< 100\ 000$ кл/мм³).

Вероятный случай — случай, соответствующий определению предположительного случая и как минимум с добавлением еще одного признака: пребывание в течение 2 недель до заболевания или проживание на территории природного очага (где регистрируются случаи заболевания людей или животных Крым-Конго геморрагической лихорадкой), а также при наличии одного из нижеследующих факторов:

- укуса клеща;
- контакта с клещом или с кровью из клеща при раздавливании;
- контакта с кровью больного ККГЛ;
- контакта с кровью животных, возможных носителей вируса (зайцы и другие);
- эпидемиологической связи с подтвержденным случаем Крым-Конго геморрагической лихорадки.

Подтвержденный случай как минимум включает одно из нижеследующего:

- выявление антител к вирусу ККГЛ класса IgM или IgG методом ИФА;
- положительный результат ПЦР, работающей в режиме реального времени;
- изоляция вируса из крови больного;
- выявление антигена в патолого-анатомическом материале иммуногистохимическим методом.

Мы оценили все данные по историям болезни и результаты лабораторных исследований любого пациента с положительным тестом на наличие антител или РНК вируса. Поскольку медицинские записи ведутся на двух языковых системах, используемых в Узбекистане (т.е. узбекский и русский), все эпидемиологические, клинические и лабораторные данные, а также терапевтические характеристики были переведены в формы для сбора данных на одном языке. После этого формы для сбора данных были повторно оценены тремя исследователями отдельно для двойной проверки полученной информации.

Категориальные и непрерывные переменные были описаны как n [%] и среднее стандартное отклонение соответственно. После этого мы использовали U -критерий Манна – Уитни, критерий χ^2 или точный критерий Фишера, чтобы сопоставить различия между умершими и выздоровевшими. Для исследования факторов риска, связанных со смертностью в больнице, использовались одно- и многомерные модели логистической регрессии. Двустороннее значение α менее 0,05 считалось статистически значимым. Тщательная статистическая экспертиза была проведена с помощью статистического пакета SPSS Statistics (версия: 26.0.0.0).

Результаты исследования

В инфекционные стационары с июня 2011 г. по июнь 2018 г. был госпитализирован 81 пациент с подтвержденными случаями ККГЛ. Участниками исследования в основном были сельские жители – 73 человека (90%), 7 человек из городов (8,5%), 1 человек (1,5%) – житель столицы, Ташкента. Возраст пациентов колебался от 14 до

66 лет, в среднем $35,9 \pm 12,4$ года. 39,5% (32 человека) участников составляли женщины, остальные 60,5% (49 человек) – мужчины (табл. 1).

При анализе передачи инфекции мы обратили внимание на то, что большинство инфицированных (60 человек – 74%) не были тесно связаны с животноводством, но имели свои собственные дворовые хозяйства. Пастухи и лица, связанные с животноводством, составили 11% (9 человек), а 12 (14,8%) участников исследования были медицинскими работниками.

Все летальные исходы (19 больных – 23%) были отмечены до 7-го дня госпитализации, при этом наибольшее количество летальных исходов было зафиксировано в первые 4 дня (90% всех случаев смерти).

Практически все случаи заболеваний проявлялись лихорадкой, кровотечениями и миалгией. В нашем исследовании нарушение свёртываемости крови было основной причиной поступления в стационар и/или медицинские центры. Среднее время между появлением симптомов и госпитализацией составляло 4 дня и варьировало от 1 до 11 дней, а в случаях со смертельным исходом среднее время между появлением симптомов и госпитализацией составляло 3,7 дня, что позволяет предположить, что пациенты с плохим прогнозом обращаются за медицинской помощью раньше, чем пациенты с благоприятным исходом, но это не является статистически значимым ($p=0,4$). Средние диапазоны систолического/диастолического артериального давления составляли 105/60; частота дыхательных движений – 21; 81 ударов/минуту для частоты пульса; $37,7^\circ\text{C}$ для температуры в под-

Таблица 1

Эпидемиологические показатели больных ККГЛ

Группы	Исход	
	Выздоровление	Смерть
<i>Демографические особенности</i>		
Мужчина	38 (46,9%)	11 (13,6%)
Женщина	24 (29,7%)	8 (9,8%)
Возраст	$36,2 \pm 12,9$	$34,8 \pm 10,8$
Городское население	5 (6%)	2 (2,5%)
Сельское население	57 (70%)	17 (21,5%)
<i>Эпидемиологический анамнез</i>		
Укус клеща	29	3
Раздавливание пальцами	8	5
Контакт с кровью животного	1	1
Уход за животным	8	4
Контактирование с больным (не медицинский работник)	5	2
Контактирование с больным (медицинский работник)	8	4
Остальные	3	0

мышечной области во время первого посещения. Наблюдались симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), включая тошноту, рвоту, диарею и кровотечение из разных участков, включая участки слизистой оболочки и кожи. Тяжесть нарушения сознания и носовое кровотечение были значительно выше у тех, кто умер от ККГЛ. Клинические признаки, в основном, связанные с различием летальных исходов, показаны в таблице 2.

Лабораторные признаки, такие как лейкоцитоз, тромбоцитопения, повышение скорости оседания эритроцитов, показателей аспартатаминотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ), билирубина и мочевины на 3 день госпитализации не имели сильную корреляцию со смертностью. Показателями, которые сильно коррелировали со смертельным исходом, были время свёртываемости крови и уровень сознания пациентов при поступлении (табл. 3).

Таблица 2

Характеристика клинических форм и зарегистрированных симптомов у больных ККГЛ в исследовании

Показатели	Выздоровление n (%)	Смерть n (%)
<i>Состояние</i>		
Средней тяжести	23 (37%)	—
Тяжёлое	39 (63%)	10 (53%)
Критическое	—	9 (47%)
<i>Клинические симптомы</i>		
Лихорадка	62 (100%)	19 (100%)
Геморрагии	46 (74%)	19 (100%)
Миалгия	44 (71%)	12 (63%)
<i>Уровень сознания при поступлении</i>		
Ясное	58 (91,5%)	11 (58%)
Оглушение	3 (5%)	1 (5%)
Сопор	1 (3,5%)	2 (10%)
Кома	—	5 (27%)
<i>Неспецифические клинические симптомы</i>		
Тошнота, рвота	36 (62%)	16 (84%)
Боль в животе	26 (42%)	13 (68,5%)
<i>Тип кровотечения</i>		
Носовое кровотечение	20 (32%)	3 (16%)
Мелена	12 (19%)	14 (73,5%)
Петехиальная сыпь	40 (64,5%)	19 (100%)
Экхимоз	25 (40%)	19 (100%)
Кровотечение из десен	16 (26%)	10 (52,5%)
Гематемезис	9 (14,5%)	14 (73,5%)
Гематурия	8 (13%)	12 (63%)
Вагинальное кровотечение	7 (11%)	5 (26,5%)

Таблица 3

Лабораторные показатели больных ККГЛ на 3-й день госпитализации

Показатель на 3-день госпитализации	Единица измерения	Выздоровевшие (средние показатели ± колебания)	Умершие (средние показатели ± колебания)	Коэффициент корреляции Пирсона	Достоверность (P)
Лейкоциты	*10 ⁹ /л	5,1±2,5	7±2,6	-,294	<0,01
Тромбоциты	*10 ⁹ /л	155±46	120±40	+,363	<0,01
СОЭ	мм/час	10±6	18±15	-,354	<0,01
АЛТ	Ед/л	74,6±118	144±112	-,305	<0,01
АСТ	Ед/л	71,3±124	222±157	-,439	<0,01

Показатель на 3-день госпитализации	Единица измерения	Выздоровевшие (средние показатели \pm колебания)	Умершие (средние показатели \pm колебания)	Коэффициент корреляции Пирсона	Достоверность (P)
Билирубин	мкмоль/л	27,5 \pm 30,4	38 \pm 27,5	-,151	0,177
Мочевина сыворотки крови	ммоль/л	8,4 \pm 2,7	10,6 \pm 2,6	-,344	<0,01
Время свертывания крови (начало)	секунд	234 \pm 94	412 \pm 245	-,614	<0,01
Время свертывания крови (конец)	секунд	300 \pm 104	636 \pm 274		

Обсуждение

Широкое распространение арбовирусов по всему миру и вызываемые ими тяжёлые заболевания выдвигают перед медицинской наукой и здравоохранением приоритетные задачи по борьбе с ними [17]. Среди арбовирусных инфекций по инфекционному потенциалу, разнообразию клинических форм и тяжести течения, а также высокой летальности наибольшее значение имеет Крым-Конго геморрагическая лихорадка. Многие советские и современные исследования свидетельствуют о важности ККГЛ в Узбекистане. С 1947 г., когда началась клиническая отчетность, было зарегистрировано более 1000 случаев заболевания. Сообщалось, что спорадические случаи ККГЛ в Таджикистане ошибочно диагностировались как геморрагический диатез, капиллярный токсикоз или болезнь Верльгофа и т.д. [18]. Из-за высокой смертности, связанной с передачей болезни через укусы клещей, и чрезвычайно высокой смертности, связанной с внутрибольничной передачей/прямым контактом с кровью, очень важно, чтобы заболевание было незамедлительно и точно обнаружено [19]. Вышесказанное обстоятельство, в первую очередь, позволит принять соответствующие медицинские и эпидемиологические меры для предотвращения дальнейшего распространения, а также будет способствовать раннему началу специфической терапии, позволяющей сохранить жизни пациентов. Постоянное обнаружение вируса ККГЛ в популяции клещей в сочетании с нечастыми, но регулярными случаями заболевания людей еще раз доказывает, что ККГЛ остаётся эндемическим заболеванием в Узбекистане и представляет собой проблему здравоохранения, требующую решения.

Общеизвестно, что заболеваемость вирусом ККГЛ встречается, в основном, среди сельских жителей [20, 21]. Участники нашего исследования, в основном, также относились к вышеуказанной категории. Учитывая особенности менталитета и образ жизни узбекистанцев, не удивителен тот факт, что большое количество больных были представлены мужским полом.

Обычно наиболее часто заражаемым ККГЛ контингентом лиц являются люди, тесно контак-

тирующие с рогатым скотом, то есть фермеры [32, 33]. Однако проведенное нами исследование выявило огромное количество профессионально не связанных с фермерством лиц. Такую встречаемость ККГЛ можно объяснить наличием мелкого и крупного рогатого скота почти в каждом хозяйстве заболевших. Возраст основной массы пациентов также подтверждает, что они социально активны, в связи с чем увеличивает вероятность контакта с вирусом ККГЛ [22]. Удручающей в этом отношении остаётся высокая заболеваемость медицинского персонала, что указывает на недостаточную настороженность и позднюю диагностику заболевания. 12 пациентов-медицинских работников из общего числа (81) — довольно печальная статистика, что вынуждает нас отнестись более серьезно к внутригоспитальной передаче ККГЛ. Подобного рода статистика приводится и в работах турецкой группы учёных Celikbas et al., среди 7000 пациентов с ККГЛ инфекция зарегистрирована только у 8 медицинских работников в 2011 — 2014 гг. [23]. Схожие по номенклатуре данные описывали иранские учёные, проводившие серологические исследования у 223 медицинских работников, бывших в контакте с больными ККГЛ. Однако только 5 человек из медицинского персонала были серопозитивными к вирусу ККГЛ [24].

По клиническому течению более 70% пациентов перенесли тяжёлую или крайне тяжёлую форму заболевания. Это обстоятельство может явиться подтверждением особой опасности заболевания, а также недостаточной диагностикой лёгких или инapparантных форм заболевания [17, 22]. В нашем исследовании лихорадка явилась лидирующим симптомом, встречаясь у всех пациентов, в отличие от Ozkurt et al. [25] с лихорадкой у 65,3% подтверждённых случаев и Kazancioglu et al. у 87% [26]. Геморрагии были зарегистрированы у $\frac{3}{4}$ выздоровевших пациентов, тогда как все пациенты с летальным исходом имели геморрагические признаки. Это обстоятельство совпадает с результатами многих авторов [17, 26, 27, 28, 29]. В.М. Семенов и др. в своем труде упоминали о поражении нервной системы у 10 — 25% пациентов с ККГЛ [31], но наше исследование говорит о том, что данный симптомокомплекс в виде нарушения сознания может

иметь прогностическое значение, определяя будущую тяжесть заболевания. Нужно отметить, что у всех пациентов в исследовании, поступивших в стационар в коматозном состоянии, отмечился летальный исход.

Анамнестически каждый пациент точно указывал на время начала заболевания. Несмотря на это, длительность инкубационного периода, рассчитанного с момента предполагаемого контакта до появления симптомов, не имела достоверного значения в прогнозировании течения заболевания. Клиническими значимыми, так же, как в большом обзоре Akinci et al., были такие лабораторные показатели, как подъем уровня АЛТ, АСТ, низкие уровни тромбоцитов и время свёртываемости крови по методу Сухарева [30]. Примечательно, что за 5 лет было зарегистрировано более 80 подтверждённых случаев ККГЛ в Узбекистане, с регистрацией смертности у 19 пациентов, почти половина которого — 10 (53%) умерли в 2013 г., с последующим уменьшением их по годам: 2014 г. — 2 (10,5%); 2015 г. — 5 (26,5%) и по 1 случаю (5%) в 2017–2018 гг. Хотя невозможно оценить все факторы, способствующие этому явлению, вполне вероятно, что увеличение внимания общенациональной диагностики ККГЛ в сочетании с внедрением более чувствительных молекулярных и серологических методов играет значительную роль в увеличении числа выживаемости пациентов с ККГЛ.

Заключение

Встречаемость ККГЛ среди сельских жителей еще раз подтверждает географические особенности и очаговый характер инфекции. Высокая контактируемость заболевания продемонстрирована инфицированием медицинских работников в связи с плотным контактом персонала с больными.

Мы не отметили зависимость смертности от срока от начала заболевания до госпитализации. Однако имелась строгая корреляция смертности с днями пребывания в стационаре, со временем свёртываемости крови и с уровнем сознания пациентов.

Литература

1. Бутенко, А.М. Материалы по изучению, лабораторной диагностике и иммунологии крымской геморрагической лихорадки; вопросы экологии вируса — возбудителя : автореф. докт. дисс. / А.М. Бутенко. — М., 1971.
2. Бутенко, А. М. Влияние климата на активность и распространение очагов крымской геморрагической лихорадки (КГЛ) в северной части ареала вируса КГЛ / А.М. Бутенко, В.Ф. Ларичев // Изменение климата и здоровье России в XXI веке : сб. материалов междунар. семинара. — М.: Изд. Тов-во «АдамантЪ», 2004. — С. 134–138.
3. Бутенко, А.М. Выделение и изучение астраханского штамма «Дроздов» вируса крымской геморрагической лихорадки и материалы по серодиагностике этой инфекции / А.М. Бутенко [и др.] // Матер. 15 науч. сесс. Ин-та полиоми-
4. елита и вирусных энцефалитов АМН СССР. — М., 1968. — Вып. 3. — С. 88–90.
5. Jabbari A, Tabasi S, Abbasi A, Alijanpour E. Crimean-congo hemorrhagic fever: treatment and control strategy in admitted patients // *Caspian J Intern Med.* — 2012. — Vol. 3. — №2. — P. 443-444.
6. Ekici-Günay N, Koyuncu S. An overview of procalcitonin in Crimean-Congo hemorrhagic fever: clinical diagnosis, follow-up, prognosis and survival rates // *Turk J Biochem.* — 2020. — Vol. 45. — №5. — P. 593-600.
7. Смирнова, С.Е. Крымская-Конго геморрагическая лихорадка (этиология, эпидемиология, лабораторная диагностика) / С.Е. Смирнова. — М.: АТиСО, 2007.
8. Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The Role of Ticks in the Maintenance and Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic Fever Virus: a Review of Published Field and Laboratory Studies // *Elsevier B.V.* — 2017.
9. Gonzalez J-P, LeGuennou B, Guillaud M, Wilson ML. 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. — Issue 4. — P. 573–576.
10. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, Bashir N, Baqai HZ, Ahmad M, et al. Crimean- Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment // *Am J Trop Med Hyg.* — 2005. — Vol. 72. — №4. — P. 471–473.
11. Chinikar S, Shayesteh M, Khakifirooz S, Jalali T, Rasi Varaie FS, Rafiq M, et al. Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: case report // *Travel Med Infect Dis.* — 2013. — Vol. 11. — Issue 4. — P. 252–255.
12. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa // *J Med Entomol.* — 1979. — Vol. 15. — Issue 4. — P.307–417.
13. Al-Abri SS, Al Abaidani I, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions // *Int J Infect Dis.* — 2017. — Vol. 58. — P. 82–89.
14. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Arch Iran Med.* — 2007. — Vol. 10. — №2. — P. 204–214.
15. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2010. — Vol. 36. — (Suppl. 1). — P. S43–S46.
16. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.
17. Fisgin NT, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in tpy therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2009. — Vol. 28. — №8. — P. 929–933.
18. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.
19. Pak, TP. Epidemiological zonation of Crimean hemorrhagic fever in Tadzhik SSR // *Zh Mikrobiol.* — 1972. — Vol. 19. — P. 112–114.
20. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update // *Med Mal Infect.* — 2019. — Vol. 49, Nov. — №8. — P. 574-585.
21. Spengler JR, Bergeron É, Spiropoulou CF. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions // *Curr Opin Virol.* — 2019. — Vol. 34, Feb. — P. 70-78.
22. Ahmeti S, Berisha L, Halili B, Ahmeti F, von Possel R, Thomé-Bolduan C, Michel A, Priesnitz S, Reisinger EC, Günther S, Krüger A, Sherifi K, Jakupi X, Hemmer CJ, Emmerich

P. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Kosovo, 2013-2016 // *Emerg Infect Dis.* — 2019. Vol. 25, Feb. — №2. — P. 321-324.

22. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // *Antiviral Res.* — 2013. — Vol. 100, Oct. — P. 159-189.

23. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, Zeller H, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey // *Emerg Infect Dis.* — 2014. — Vol. 20. — № 3. — P. 477-479.

24. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, Rostami M, Shahri MH. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions // *Am J Trop Med Hyg.* — 2007. — Vol. 76, Mar. — P. 443-445.

25. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy // *J Infect.* — 2006. — Vol. 52, Mar. — P. 207-215.

26. Kazancioglu S, Akinci E, Baştug A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, Eren SS, Yetkin MA, Bodur H. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? // *Turk J Med Sci.* — 2016. — Vol. 46, Feb. — P. 328-334.

27. Bastug, A., Kayaaslan, B., Kazancioglu, S., Aslaner, H., But, A., Akinci, E., Yetkin, M.A., Eren, S., Bodur, H. Prognostic factors in Crimean-Congo hemorrhagic fever and the effect of leukocyte counts on mortality // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 69. — P. 51-55.

28. Hasanoglu, I., Guner, R., Carhan, A., Kocak Tufan, Z., Yagci-Caglayik, D., Guven, T., Yilmaz, G.R., Tasyaran, M.A., 2016. Crucial parameter of the outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever: viral load. // *J. Clin. Virol.* — 2016. — Vol. 75. — P. 42-46.

29. Hatipoglu, C.A., Bulut, C., Yetkin, M.A., Ertem, G.T., Erdinc, F.S., Kilic, E.K., Sari, T., Kinikli, S., Oral, B., Demiroz, A.P. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 42, Feb. — P. 516-521.

30. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Antiviral Res.* — 2016. — Vol. 132, Aug. — P. 233-243.

31. Руководство по инфекционным болезням / под ред. В.М. Семенова. — М.: МИА, 2008. — 645 с.

32. Волюнкина, А.С. Обзор эпидемической ситуации по Крымской геморрагической лихорадке в Российской Федерации в 2015 г. и прогноз на 2016 г. / А.С. Волюнкина [и др.] // *Проблемы особо опасных инфекций.* — 2016. — № 1. — URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-epidemicheskoy-situatsii-po-krymskoy-gemorragicheskoy-lihoradke-v-rossiyskoy-federatsii-v-2015-g-i-prognoz-na-2016-g>.

33. Лукин, Е.П. Принципы предупреждения трансмиссивных инфекций человека на базе современных знаний / Е.П. Лукин, П.И. Мельниченко, В.В. Худобин // *Военно-медицинский журнал.* — 2008. — Т. 329, №. 11. — С. 56—61.

References

1. A.M. Butenko, Materialy po izucheniyu, laboratornoy diagnostike i immunologii krymskoy gemorragicheskoy likhoradki; voprosy ekologii virusa — vzbuditelya. Avtoref. dokt. diss., M., 1971.

2. Butenko A. M., Larichev V. F. Vliyaniye klimata na aktivnost' i rasprostraneniye ochagov krymskoy gemorragicheskoy

likhoradki (KGL) v severnoy chasti areala virusa KGL // *Izmeneniye klimata i zdorov'ye Rossii v XXI veke. Sb. materialov mezhdun. seminarov. M.: Izd. Tov-vo «Adamant»*. 1341138. — 2004.

3. A.M. Butenko, M.P. Chumakov, V.N. Bashkirtsev i soavt. Vydeleniye i izuchenie astrakhanskogo shtamma «Drozdov» virusa krymskoy gemorragicheskoy likhoradki i materialy po serodiagnostike etoy infektsii. Mater. 15 nauch. sess. In-ta poliomielita i virusnykh entsefalitov AMN SSSR, M., 1968, v.3, s.88-90.

4. Jabbari A, Tabasi S, Abbasi A, Alijanpour E. Crimean-congo hemorrhagic fever: treatment and control strategy in admitted patients // *Caspian J Intern Med.* — 2012. — Vol. 3. — №2. — P. 443-444.

5. Ekici-Günay N, Koyuncu S. An overview of procalcitonin in Crimean-Congo hemorrhagic fever: clinical diagnosis, follow-up, prognosis and survival rates // *Turk J Biochem.* — 2020. — Vol. 45. — №5. — P. 593-600.

6. Smirnova S.E. Krymskaya-Kongo gemorragicheskaya likhoradka (etiologiya, epidemiologiya, laboratornaya diagnostika). M.: ATISO, 2007.

7. Gargili A, Estrada-Peña A, Spengler JR, Lukashev A, Nuttall PA, Bente DA. The Role of Ticks in the Maintenance and Transmission of Crimean-Congo hemorrhagic Fever Virus: a Review of Published Field and Laboratory Studies // *Elsevier B.V.* — 2017.

8. Gonzalez J-P, LeGuenna B, Guillaud M, Wilson ML. 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. — Issue 4. — P. 573—576.

9. Athar MN, Khalid MA, Ahmad AM, Bashir N, Baqai HZ, Ahmad M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in Rawalpindi, Pakistan, February 2002: contact tracing and risk assessment // *Am J Trop Med Hyg.* — 2005. — Vol. 72. — №4. — P. 471—473.

10. Chinikar S, Shayesteh M, Khakifrouz S, Jalali T, Rasi Varaie FS, Rafigh M, et al. Nosocomial infection of Crimean-Congo haemorrhagic fever in eastern Iran: case report // *Travel Med Infect Dis.* — 2013. — Vol. 11. — Issue 4. — P. 252—255.

11. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa // *J Med Entomol.* — 1979. — Vol. 15. — Issue 4. — P.307—417.

12. Al-Abri SS, Al Abaidani I, Fazlalipour M, Mostafavi E, Leblebicioglu H, Pshenichnaya N, et al. Current status of Crimean-Congo haemorrhagic fever in the World Health Organization Eastern Mediterranean Region: issues, challenges, and future directions // *Int J Infect Dis.* — 2017. — Vol. 58. — P. 82—89.

13. Mardani M, Keshtkar-Jahromi M. Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Arch Iran Med.* — 2007. — Vol. 10. — №2. — P. 204—214.

14. Leblebicioglu H. Crimean-Congo haemorrhagic fever in Eurasia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2010. — Vol. 36. — (Suppl. 1). — P. S43—S46.

15. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.

16. Fisgin NT, Ergonul O, Doganci L, Tulek N. The role of ribavirin in tpy therapy of Crimean-Congo hemorrhagic fever: early use is promising // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* — 2009. — Vol. 28. — №8. — P. 929—933.

17. Ergönül O. Crimean-Congo haemorrhagic fever // *Lancet Infect Dis.* — 2006. — Vol. 6, Apr. — P. 203-214.

18. Pak, TP. Epidemiological zonation of Crimean hemorrhagic fever in Tadzhik SSR // *Zh Mikrobiol.* — 1972. — Vol. 19. — P. 112—114.

19. Fillâtre P, Revest M, Tattevin P. Crimean-Congo hemorrhagic fever: An update // *Med Mal Infect.* — 2019. — Vol. 49, Nov. — №8. — P. 574-585.
20. Spengler JR, Bergeron É, Spiropoulou CF. Crimean-Congo hemorrhagic fever and expansion from endemic regions // *Curr Opin Virol.* — 2019. — Vol. 34, Feb. — P. 70-78.
21. Ahmeti S, Berisha L, Halili B, Ahmeti F, von Possel R, Thomé-Bolduan C, Michel A, Priesnitz S, Reisinger EC, Günther S, Krüger A, Sherifi K, Jakupi X, Hemmer CJ, Emmerich P. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever, Kosovo, 2013-2016 // *Emerg Infect Dis.* — 2019. Vol. 25, Feb. — №2. — P. 321-324.
22. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, Whitehouse CA, Bray M. Crimean-Congo hemorrhagic fever: history, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity // *Antiviral Res.* — 2013. — Vol. 100, Oct. — P. 159-189.
23. Celikbas AK, Dokuzoğuz B, Baykam N, Gok SE, Eroğlu MN, Midilli K, Zeller H, Ergonul O. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers, Turkey // *Emerg Infect Dis.* — 2014. — Vol. 20. — № 3. — P. 477-479.
24. Mardani M, Rahnavardi M, Rajaeinejad M, Naini KH, Chinikar S, Pourmalek F, Rostami M, Shahri MH. Crimean-Congo hemorrhagic fever among health care workers in Iran: a seroprevalence study in two endemic regions // *Am J Trop Med Hyg.* — 2007. — Vol. 76, Mar. — P. 443-445.
25. Ozkurt Z, Kiki I, Erol S, Erdem F, Yilmaz N, Parlak M, Gundogdu M, Tasyaran MA. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Eastern Turkey: clinical features, risk factors and efficacy of ribavirin therapy // *J Infect.* — 2006. — Vol. 52, Mar. — P. 207-215.
26. Kazancıoğlu S, Akinci E, Baştuğ A, Kayaaslan B, But A, Aslaner H, Eren SS, Yetkin MA, Bodur H. Does the course of laboratory parameters help us to predict the outcome of CCHF? // *Turk J Med Sci.* — 2016. — Vol. 46, Feb. — P. 328-334.
27. Bastug, A., Kayaaslan, B., Kazancıoğlu, S., Aslaner, H., But, A., Akinci, E., Yetkin, M.A., Eren, S., Bodur, H. Prognostic factors in Crimean-Congo hemorrhagic fever and the effect of leukocyte counts on mortality // *Jpn. J. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 69. — P. 51-55.
28. Hasanoglu, I., Guner, R., Carhan, A., Kocak Tufan, Z., Yagci-Caglayik, D., Guven, T., Yilmaz, G.R., Tasyaran, M.A., 2016. Crucial parameter of the outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever: viral load. // *J. Clin. Virol.* — 2016. — Vol. 75. — P. 42-46.
29. Hatipoglu, C.A., Bulut, C., Yetkin, M.A., Ertem, G.T., Erdinc, F.S., Kilic, E.K., Sari, T., Kinikli, S., Oral, B., Demiroz, A.P. Evaluation of clinical and laboratory predictors of fatality in patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever in a tertiary care hospital in Turkey // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2010. — Vol. 42, Feb. — P. 516-521.
30. Akinci E, Bodur H, Sunbul M, Leblebicioglu H. Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever // *Antiviral Res.* — 2016. — Vol. 132, Aug. — P. 233-243.
31. Rukovodstvo po infektsionnym boleznyam / Pod red. V. M. Semenova. — M.: MIA, 2008. — 645 s.
32. Volynkina A.S., Kotenev E.S., Lisitskaya Ya.V., Maletskaya O.V., Shaposhnikova L.I., Kulichenko A.N. Obzor epidemicheskoy situatsii po Krymskoy gemorragicheskoy likhoradke v Rossiyskoy Federatsii v 2015 g. I prognoz na 2016 g // *Problemy osobo opasnykh infektsiy.* 2016. №1. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/obzor-epidemicheskoy-situatsii-pokrymskoy-gemorragicheskoy-lihoradke-v-rossiyskoy-federatsii-v-2015-g-i-prognoz-na-2016-g>.
33. Lukin E. P., Mel'nichenko P. I., Khudobin V. V. Printsipy preduprezhdeniya transmissivnykh infektsiy cheloveka na baze sovremennykh znaniy // *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* — 2008. — T. 329. — №. 11. — S. 56-61.

Авторский коллектив:

Сайдалиев Саудагиз Сагдумратович — врач-инфекционист Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний; ассистент кафедры инфекционных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, магистр инфекционных заболеваний; тел.: +998(93)520-84-14, e-mail: saydusha@gmail.com

Касимова Раъно Ибрахимовна — научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, доцент кафедры инфекционных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н.; тел.: +998(94)608-51-88, e-mail: rano_k@list.ru

Мирзаев Улугбек Худайбергевич — старший научный сотрудник Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, магистр инфекционных заболеваний, магистр общественного здравоохранения; тел.: +998(90)350-80-26, e-mail: dr.mirzaev.icu@gmail.com

Мусабаев Эркин Исакович — профессор, директор Научно-исследовательского института вирусологии Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, заведующий кафедрой инфекционных болезней Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, д.м.н.; тел.: +998(71)224-83-26, e-mail: drmusabaev@rambler.ru