



DOI 10.5281/zenodo.5024688

НАУЧНО СТАНОВИЩЕ

за

ОЦЕНКА НА РИСКА ОТ ПОЯВА И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА КОНГО-КРИМСКАТА ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА, РИСКОВИ ФАКТОРИ И РЕГИОНИ ЗА ПОЯВА И РАЗПРОСТРАНЕНИЕ НА ЗАБОЛЯВАНЕТО В Р. БЪЛГАРИЯ

(РЕЗЮМЕ)

Конго-кримската хеморагична треска (ССНФ) е вирусно, зоонозно заболяване, което се предава чрез ухапвания от кърлежи. Хората също могат да бъдат заразени чрез контакт с вирусни животински тъкани по време на клане на заразени животни. Огнищата на ССНФ представляват заплаха за общественото здравеопазване, тъй като вирусът може да доведе до епидемии с висок коефициент на смъртност (10-40%). Причинява се от *Nairovirus* от семейство *Bunyaviridae*. Всички 32 членове на рода *Nairovirus* могат да се предават от кърлежи *Argas* или *Ixodes*, но най-ефективните вектори са членове на рода *Hyalomma*. Вирусът на ССНФ може да зарази широк кръг домашни и диви животни.

Разпространението на болестта в България е добре проучено и са идентифицирани шест еволюционно-исторически обособени природни (ендемични) зони. Повечето от тях са разположени в южната част на страната. Хората могат да бъдат заразени от ухапване от кърлеж, незащитен контакт с телесни течности и тъкани или кръв от вирусни животни или хора. Иксодидните кърлежи, особено видовете *Hyalomma marginatum*, са основният вектор и също естествен резервоар на ССНФV. Тези кърлежи се хранят с различни домашни (например говеда, овце, кози) и диви животни (например зайци и таралежи), които играят съществена роля в усилването и разпространението на вируса. Тъй като домашните преживни животни играят решаваща роля в жизнения цикъл на векторните кърлежи и предаването и усилването на вируса, разпространението на антителата при тези животни е добър показател за наличието на ССНФV в даден регион. Разпространението на специфичните за ССНФV антитела е изследвано при домашни преживни животни в различни региони на България и Турция. Тествани са серуми от 1165 преживни животни и е установено разпространение до 90%. Общото разпространение за България е 26%, а за Турция 57%. Резултатите подчертават риска от човешки инфекции в тези региони и важността на изследването на разпространението при животните за идентифициране на рискови области.

Целта на настоящото становище е да се направи научна оценка на риска за значимостта и разпространението на вируса ССНФ чрез определяне на рисковите фактори в различните региони на Република България.

Заразените продуктивни животни с ССНФV не показват клинични симптоми. Векторите се заразяват чрез смучене на кръв върху тях и след това могат да предадат вируса. За да се оцени вероятността от поява и разпространение на ССНФ в България, са идентифицирани девет групи потенциални рискови фактори (показатели), които могат да повлияят на появата и разпространението на болестта ССНФ. Проблемът е, че заразените с ССНФV продуктивни животни стават виремични за повече от 30 дни. Векторите за кръвосмучене се заразяват, когато се хранят с тях и след това могат да предават вируса както вертикално, така и хоризонтално, когато заразените и неинфектираните кърлежи споделят един и същ гостоприемник. За да се оцени вероятността от поява и разпространение на ССНФ в даден регион на България са идентифицирани девет групи потенциални рискови фактори (показатели), които биха могли да повлияят на появата и разпространението на болестта ССНФ.

Въведение:

Кримска-Конго хеморагична треска – *Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (ССНФ)* (синоними: *Кримско-конгоанска хеморагична треска, Кримска хеморагична треска, Конго хеморагична треска, Кримска треска, Узбекистанска хеморагична треска, Българска хеморагична треска, съкращавано като ККХТ*) е зоонозно заболяване, което се предава чрез ухапване от кърлежи, при контакт с разкъсани кърлежи, носещи вирус, чрез контакт с тъкани от виремични диви или домашни животни, непосредствено след клането им или между хора чрез инфектирана кръв или телесни течности. ССНФ е инфекция с изразена сезонност и професионална характеристика. Животновъдите, работниците в клиниците и здравните работници доминират в литературата като рискови групи към инфекции с вируса. Вътреболничното предаване на ССНФV чрез близък контакт с пациенти в острата фаза е документирано в ендемичните зони и често е свързано с нарушения на или несъществуващи протоколи за безопасност при работа с инфекциозен материал (липса на лични предпазни средства (ЛПС) за персонала) или посредством перкутанни наранявания с игли (*Tarantola et al., 2007*).

Предизвиква се от *Nairovirus* на семейство *Bunyaviridae*. Това е група от вируси, формиращи един от петте рода на сем. *Bunyaviridae*. Всичките 32 члена на рода *Nairovirus* се предават от аргасови или иксодови кърлежи. Вирусът на ССНФ може да инфектира широк кръг от домашни и диви животни. В природните огнища основна роля за поддържане на епизоотичния процес заемат резервоарите на инфекцията. Резервоар и източник на инфекцията са домашни и диви животни – говеда, овце, които прекарват инфекцията безсимптомно (изследванията са показали, че най-високи титри на специфичните антитела се откриват в тях). От тях се заразяват паразитиращите върху тях кърлежи – над 30 вида, основно *Hyalomma plumbeum*, като инфекцията се предава трансвариално и трансфазално. Кърлежите са постоянен резервоар на вируса на ССНФ. Много от птиците са резистентни, но щраусите са чувствителни и могат да показват висока превалентност в ендемичните райони. Животните се инфектират при ухапване от заразени кърлежи. Голям брой родове кърлежи могат да се инфектират с вируса на ССНФ, но най-ефективни вектори са представителите на рода *Hyalomma*. Транс-овариалното предаване е механизмът, осигуряващ поддържането на циркулацията и ендемичността на вируса в околната среда. **Разпространението на заболяването в България** е добре проучено и са констатирани шест еволюционно-исторически природно-огнищни зони. Повечето от тях се намират в южната част на България.

ССНФ е заболяване, което подлежи на обявяване пред *Световна организация за здраве на животните (World Organization for Animal Health (OIE)* съгласно глава 1.1.2. от *Кодекса за здравето на сухоземните животни на OIE (Terrestrial Animal Health Code)*. Това има отношение не толкова до разпространението на тази инфекция сред животните, колкото до съществуващият риск от неговия зоонозен потенциал за хората. Това заболяване е известно още като най-важната вирусна хеморагична треска (VHF) при хората, защото има висок процент на летален изход (*case fatality rate* от 10-40%), както и потенциал за предаване.

План на оценката:

- I. Цел на становището
- II. Европейско и национално законодателство;
- III. Описание на опасността – общи сведения за болестта *ССНФ*;
- IV. Определяне на специфичните рискови фактори свързани с *ССНФ*;
- V. Сравняване броя на случаите на *ССНФ* при хора и титър на специфични за *ССНФV* антитела при домашните преживни животни;
- VI. Епидемиологична обстановка в България по отношение на *ССНФ*;
- VII. Изводи и препоръки;
- VIII. Използвана литература

I. Цел на становището

Да бъде направена научна оценка на риска за значимостта и разпространението на Кримска-Конго хеморагичната треска, на реципиентите и разпространителите на вируса чрез дефиниране на рисковите фактори за проява на болестта в различните региони на Р. България.

II. Европейско и национално законодателство

Европейско, международно законодателство и норми

- *ССНФ* е заболяване, което подлежи на обявяване пред Световна организация за здраве на животните (World Organization for Animal Health (OIE), съгласно Глава 1.1.2. от Кодекса за здравето на сухоземните животни на OIE (*Terrestrial Animal Health Code*), тъй като отговаря на критериите за включване на болест, инфекция или заразяване в списъка на OIE: доказано е международно разпространение на патогенния агент (чрез живи животни или техните продукти, вектори или предмети); съществуват надеждни средства за откриване и диагностика и е налична точна дефиниция на случая, за да се идентифицират ясно случаите и да им се позволи да бъдат разграничени от други заболявания, инфекции или инвазии; доказано е естествено предаване на хора и инфекцията при хората е свързана с тежки последици.
- **Регламент (ЕО) № 178/2002** на Европейския парламент и на Съвета от 28 януари 2002 година за установяване на общите принципи и изисквания на законодателството в областта на храните, за създаване на Европейски орган за

безопасност на храните и за определяне на процедури относно безопасността на храните (OB L 31, 1.2.2002г., стр. 1 – 24);

- **Директива 2003/99/ЕО** на Европейския парламент и на Съвета от 17 ноември 2003 година относно мониторинга на зоонозите и заразните агенти, причиняващи зоонози, за изменение на Решение 90/424/ЕИО на Съвета и за отмяна на Директива 92/117/ЕИО на Съвета (OB L 325, 12.12.2003г., стр. 31 – 40);
- **Стратегията на ЕС срещу разпространението на оръжия за масово унищожение;**
- **Наръчник за лабораторна безопасност** (СЗО, 2020)¹,
- **Наръчник за биобезопасност в микробиологичните и биомедицински лаборатории** (Biosafety in Microbiological and Biomedical Laboratories 6th Edition 2020)² - Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health
- **Европейското споразумение за Управление на лабораторни биорискове** на страните от Европейския комитет по стандартизация с Ref. No.:CWA 15793:2011 D/E/F (CEN (WORKSHOP AGREEMENT Laboratory biorisk management)³;

Национално законодателство:

- **Закон за ветеринарномедицинската дейност** (в сила от 02.05.2006 г., Обн. ДВ. бр.87 от 1 Ноември 2005г., изм. и доп. ДВ. бр.71 от 11 Август 2020г.);
- **Закон за здравето** (В сила от 01.01.2005 г., Обн. ДВ. бр.70 от 10 Август 2004г., доп. ДВ. бр.21 от 12 Март 2021г.);
- **Наредба № 21 от 18 юли 2005 г. за реда за регистрация, съобщаване и отчет на заразните болести** (в сила от 01.01.2006 г., издадена от министъра на здравеопазването, Обн. ДВ. бр.62 от 29 Юли 2005г., изм. ДВ. бр.52 от 8 Юли 2011г., изм. и доп. ДВ. бр.56 от 8 Юли 2014г., изм. и доп. ДВ. бр.5 от 15 Януари 2019 г.) – Кримска-Конго хеморагичната треска е включена в списъка на заразните и паразитните болести, които подлежат на задължителна регистрация, съобщаване и отчет пред министерство на здравеопазването.
- **Наредба № 4 от 23 септември 2020 г. за надзор и мониторинг на зоонозите при профилактиката, ограничаването и ликвидирането им** (в сила от 06.10.2020 г., издадена от министъра на земеделието, храните и горите и министъра на здравеопазването, Обн. ДВ. бр.86 от 6 Октомври 2020 г.)
- **Национална програма за профилактика и контрол на векторно-предавани трансмисивни инфекции при хората в Република България 2014 – 2018 г.** (съвместна програма между министерство на здравеопазването и със стратегическа цел намаляване на заболяемостта и смъртността от векторно-предавани трансмисивни инфекции и свеждането им до единични случаи в страната. Сnižаване на смъртността и леталитета в страната. Очакваните резултати от изпълнението на програмата са: 1. Осигуряване на надеждна висококачествена лабораторна диагностика на ВПТИ чрез прилагане на съвременни диагностични методи и средства; 2. Постигане на пълна разкриваемост и реална регистрация на всички заболели. 3. Подобряване

¹ Laboratory biosafety manual, 4th edition; <https://www.who.int/publications/i/item/9789240011311>

² https://www.cdc.gov/labs/pdf/SF_19_308133-A_BMBL6_00-BOOK-WEB-final-3.pdf

³ <https://internationalbiosafety.org/wp-content/uploads/2019/08/CWA-15793-English.pdf>

качеството на епидемиологичния надзор и епидемиологичния контрол. 4. Своевременна хоспитализация и лечение на болните. 5. Намаляване числеността на векторите в населените места, а с това и възможността за предаване на този вид инфекции. 6. Осъвременяване на мерките за борба с гостоприемниците на векторите преносители на трансмисивни инфекции. 7. Поддържане на интензивно сътрудничество на медицинските и ветеринарни органи в Р. България. 8. Изясняване локализацията на природните огнища и тяхната активност. Изготвяне кадастър на природните огнища в България. 9. Повишаване здравната култура на населението.

- **Проект на Национална програма за профилактика и контрол на векторно-предавани трансмисивни инфекции при хората в Република България, 2019-2022 г.**, която обаче не е одобрена и финансирана от Министерски съвет;
- **План на дейностите на Националният референтен център (НРЦ)⁴ по предавани с вектори инфекции** – НРЦ обединява специалисти 1) от НЦЗПБ - Националната референтна лаборатория по предавани с кърлежи инфекции, Националната референтна лаборатория по рикетсии и тъканни култури, лабораторията по експериментална и приложна паразитология, Националният консултативен кабинет по паразитни и тропически болести, Секция епидемиология, надзор и ранно оповестяване на инфекциите, секция ДДД – лаборатория по медицинска арахноентомология и зоология и 2) от Националният диагностичен научноизследователски ветеринарно медицински институт.
- Основната цел на референтния център по предавани с вектори инфекции е осигуряване на интегриран подход при проучване на възникнали случаи от предавани с вектори инфекции в това число и Кримска-Конго хеморагичната треска, диагностично уточняване, анализ на резултатите от проучването, набелязване на профилактични мерки и насоки за етиологично лечение. Апробиране на подходи за секвениране на генома на вируса на Кримска-Конго хеморагичната треска (ККХТ); Продължаване на проучванията за изясняване разпространението на кърлежовия енцефалит и ККХТ сред гостоприемниците и пациентите с неясни фебрилни състояния или менингити/енцефалити.

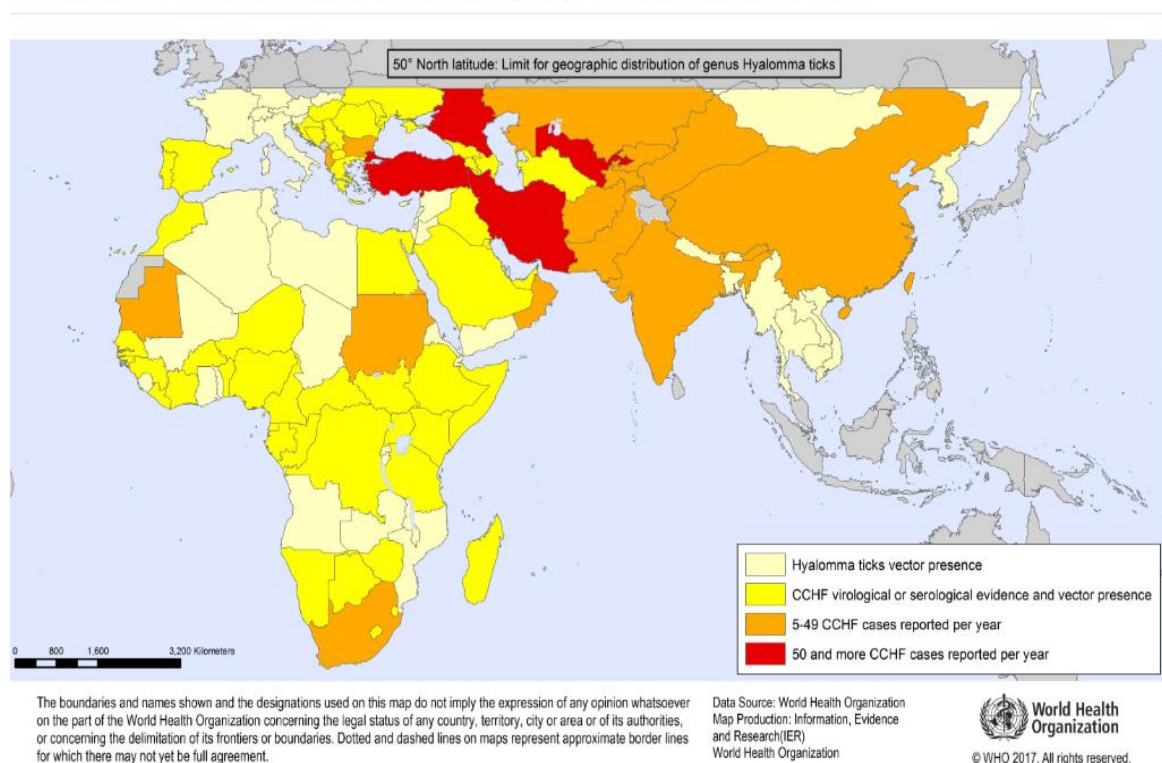
III. Описание на опасността

За първи път болестта е описана в Крим през 1944 г. и е получила името Кримска хеморагична треска. През 1969 г. беше признато, че патогенът, причиняващ кримската хеморагична треска е същият като този, отговорен за заболяване, идентифицирано през 1956 г. в Конго. Връзката между двете нозологични единици доведе до сегашното име на болестта. ***Кримска-Конго хеморагичната треска е ендемично векторно-преносимо заболяване в Африка, на Балканите, Близкият Изток, и Азия.*** Разпространено е на юг от 48-ия северен паралел, което кореспондира с лимита на разпространението на кърлежите от род *Hyalomma*. Лимитирани епидемични взривове от *СCHF* са установени в последните години в Афганистан (2001 - 2008), Армения (2006), Иран (2001 - 2009), Казахстан (2005 и 2009), Косово (2001 - 2008), България (1955 - 2008), Мавритания (2002 - 2003), Пакистан (2001 - 2009), Русия (1999 - 2009) Сенегал (2004) с един случай на внос на инфекция във Франция от Сенегал, Южна Африка (1989 - 2009), Судан (2004 и 2008), Таджикистан (2002 и 2004, 2009), Грузия (2009), Сърбия

⁴ Националният референтен център (НРЦ) е създаден със Заповед № 118/15.04.2013 г. на Директора на НЦЗПБ; https://ncipd.org/images/UserFiles/File/NRC_plans/6.VectornoPredavaniInfekcii2019.pdf

(2001, 2004, 2009), Гърция (2008), и Турция (2003 - 2009) (Фиг.1). **За България ССНФ е определена като ендемично заболяване.** За първи път болестта е описана в страната през 1952 г. Единствената голяма епидемия у нас при хората е регистрирана в периода 1954 – 1955 г. с над 300 заболели души на територията на трите административни области – Шуменска, Разградска и Търговишка. Оттогава е въведена задължителна система за докладването му пред Министерството на здравеопазването. По-голямата част от територията на България представлява екологично благоприятна среда за развитието на кърлежи от род *Hyalomma* - *H. marginatum*, *H. anatolicum* и *H. plumbeum*, *Rhipicephalus bursa* и *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus*, *Dermacentor marginatus* и за разпространение на вируса на ССНФ (ССНФV) в природата (Papa A. et al., 2004).

Geographic distribution of Crimean-Congo Haemorrhagic Fever

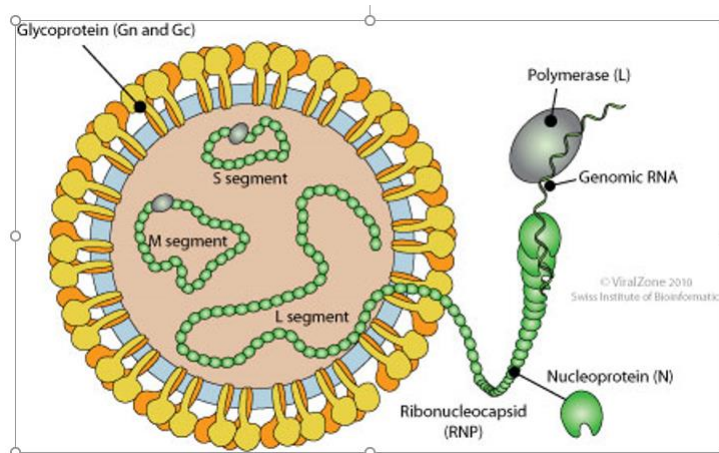


Фиг. 1. Географско разпространение на ССНФ в Света (по СЗО)

Етиология:

Вирусът на Кримска-Конго хеморагичната треска, съгласно Международният Комитет по таксономия и номенклатура на вирусите (МКНВ) (Фиг. 2), принадлежи към:

- **Family:** *Bunyaviridae*
- **Genus:** *Nairovirus*
- **Species:** *Crimean-Congo hemorrhagic fever virus*.



Фиг. 2. Схема на CCHFV сферичен вирион с обвивка и диаметър от 80 до 120 nm (по МКНВ)

Вирусът на Кримска-Конго хеморагичната треска (CCHFV) е със сферичен нуклеокапсид, който обвива рибонуклеинова киселина и е с диаметър приблизително 80 - 120 nm. Вирусът може да бъде разграничен от други членове на семейство *Bunyaviridae* посредством електронна микроскопия.

Геномът на вируса е сегментирана едноверижна отрицателно заредена РНК, разделена в три сегмента - L, M и S. Сегмент L е с големина между 6.8 и 12 kb, M сегмент - между 3.2 и 4.9 kb и S сегмент - между 1 и 3 kb. Има три структурни белтъка и един полимеразен ензим, кодиран от L сегмента. Гликопротеините GN и GC, обозначавани като G1 и G2, се кодират от M сегмента, а нуклеокапсидният протеин N се кодира от S сегмента на РНК. Вирусната РНК зависи от РНК полимеразата (L) се свързва посредством промотор за всеки капсулен сегмент и транскрибира иРНК. Транскрипцията се прекратява и иРНК се затваря от L протеин по време на синтеза.

Репликацията на вирусите се осъществява в цитоплазмата на клетката гостоприемник, а окомплектоването на вирионите и пъпкуването на вирусните частици се осъществява в апарата на Голджи. Стъпките на размножаване на вируса в клетките гостоприемник са както следва:

1. Вирусът се свързва с рецепторите на гостоприемниковите клетки чрез Gn-Gc гликопротеинов димер и претърпява везикулна ендоцитоза в клетката гостоприемник.

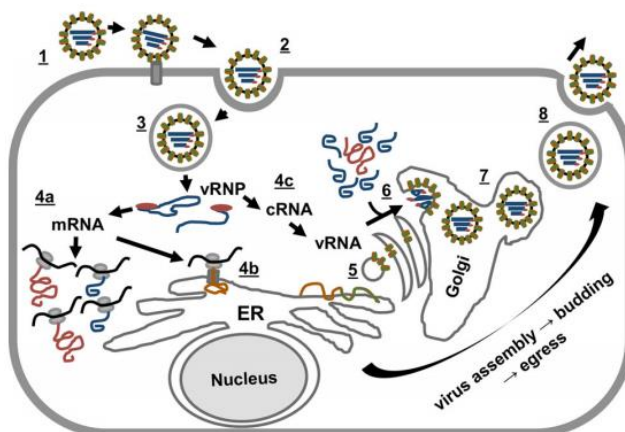
2. Следваща стъпка е сливане на вирусната мембрана с везикулите, след което рибонуклеокапсидните сегменти се освобождават в цитоплазмата.

3. Репликацията започва, когато има достатъчно нуклеопротеин, за да капсулира *de novo* синтезираните вирусни геноми. По време на вирусната репликация, геномните сегменти се използват като шаблон за синтез както на иРНК (транскрипция), така и на комплементарна РНК (сРНК) (репликация), където сРНК след това се използват като шаблон за синтез на геномна вирусна РНК на потомството (vRNA). Нетранслираните региони 5' и 3' (UTR) на сегментите S, M и L съдържат минимума цис-действащи елементи, необходими за транскрипция, репликация и опаковане на вирионите. Терминалните 5' и 3' некодиращи региони на всеки сегмент са взаимно допълващи се и силно конзервативни при различните *Nairovirus*. Първите девет нуклеотида обикновено са едни и същи в различните сегменти, което предполага, че тази последователност се разпознава от вирусната полимеразата, за да инициира вирусна транскрипция /

репликация. Този род вируси използват затворени праймери, извлечени от иРНК на гостоприемника, за започване на тяхната иРНК транскрипция.

4. Транскрипцията на вирусните иРНК се осъществява в цитоплазмата. Транскрипцията на вирусни иРНК използва къси фрагменти сРНК, с шапка (10-20 nt дължина), получени от гостоприемниковите клетки, които служат за праймери.

5. Рибонуклеокапсидите „пъпкуват“ и придобиват мембранните си структури в апарата на Голджи, след което вирионите се освобождават чрез екзоцитоза.

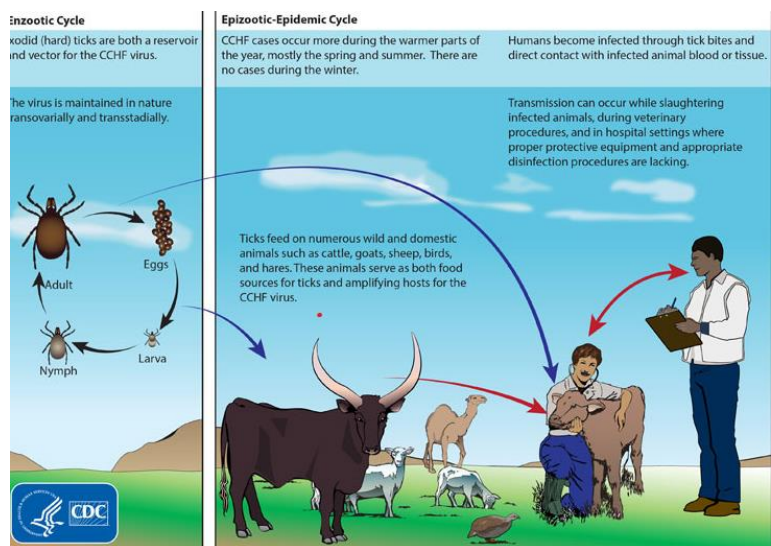


Фиг. 3. Схематично представяне на репликационния цикъл на *Nairovirus* (семейство *Bunyaviridae*)

Вирусът на Кримска-Конго хеморагичната треска се култивира успешно в клетъчните линии – *MK*, *VERO*, *BHK-21* и др. Цитопатичен ефект се наблюдава към 4-5 ден, а наличието на вирус в клетките може да се установи на 36-48-и час след експерименталното заразяване на клетъчните линии. В различни проучвания е провеждано успешно интрацеребрално заразяване с вирусът на *ССНФ* на новородени опитни мишки.

Екология:

ССНФV - има 7 генотипа - генотипове I, II и III са описани в Африка; генотип IV в Азия; и генотипове V и VI в Европа (Азия-1, Азия-2, Евро-1, Евро-2, Африка-1, Африка-2 и Африка-3) – според региона, в който са открити и циркулират. Повече от един генотип обаче може да бъде открит в множество страни. *ССНФ* вирусите еволюират сравнително бавно, поради което между щамовете в даден регион има минимални генетични различия. За първи път *ССНФ* е описан на Кримския полуостров през 1944 г. и по-късно в Демократичната република Конго през 1956г. **В момента *ССНФ* е широко разпространена в Африка, но през последните години огнищата в Азия и Близкия изток стават все по-чести. Значителното увеличение на разпространението на *ССНФV* се дължи на номадския тип на животновъдството и на особеностите на пасторализма при отглеждането на продуктивните животни за осигуряване на прехраната в някои страни, съчетано с климатичните фактори на околната среда, способстващи за разпространението и преживяването на компетентния вектор *Hyalomma marginatum*, изложен на вируса след контакт със заразени безсимптомни животни. Други кърлежи като *H. anatolicum*, *H. plumbeum*, *Rhipicephalus bursa*, *Rhipicephalus sanguineus*, *Ixodes ricinus* и *Dermacentor marginatus* също могат да изпълняват роля на природни резервоари на вируса.**



Фиг. 4. Екологичен и епидемиологичен цикъл на циркулация на CCHFV (по CDC)

Съгласно схемата за екологичната циркулация на вируса **възрастните кърлежи *Hyalomma marginatum* са едновременно резервоар и вектор на CCHFV**. Хората се заразяват чрез ухапвания от кърлежи и чрез директен контакт със заразена животинска кръв или тъкани. Кърлежите паразитират върху многобройни диви и домашни животни, като говеда, кози и зайци. Предаването на вируса може да се случи още и по време на клане на заразени животни, по време на ветеринарни процедури и в болнични условия от болни хора.

Чувствителни животни:

Голямо разнообразие от домашни и диви гръбначни животни, включително птици, може да бъдат субклинично инфектирани. Гостоприемниците за кърлежите, носещи CCHFV, варират в зависимост от етапа им на развитие – ларви, нимфи или имаго. **Предпочитани като гостоприемници от преимагиналните форми са малките бозайници и наземните птици**, докато възрастните е по-вероятно да паразитират върху големи бозайници, като домашните едри и дребни преживни животни.

Резервоари:

Резервоарите на CCHFV включват различни домашни и диви животни – говеда, овце и кози, зайци, таралежи и други малки гръбначни животни. **Вирусът на CCHF остава жизнеспособен в инфектираното животно до една седмица. Всички инфектирани животни не проявяват клинични признаци.**



Фиг. 5: Кърлеж от вида *Hyalomma marginatum*

Предаване и вектори:

СCHF е болест, пренасяна от кърлежи. Основните вектори са кърлежите от род *Hyalomma*. Основните начини на предаване на *СCHF* при хората са чрез ухапване от кърлежи, контакт със заразена кръв или тъкан от инфектирани животни и директен контакт с кръв или телесни течности на други заразени лица.

Вирусът се предава в рамките на популациите от кърлежи:

- **трансстадийно** предаване: от заразени ларви през нимфи към възрастни кърлежи по време на стадийното им развитие,
- **вертикално** предаване: възрастни женски до техните яйца,
- **венерическо** предаване: мъжки кърлежи на женски кърлежи по време на цикъла на размножаване, и
- **невременично** предаване: от инфектирани към неинфектирани кърлежи, паразитиращи върху един и същ гостоприемник.

Вирусът се реплицира в гостоприемника, през жизнения цикъл на кърлежите (от ларва през възрастни индивиди) (**трансстадийно предаване**) и може да се предава от едно поколение на следващото (**трансовариално предаване**). **По този начин, кърлежът е не само вектор, но също така изпълнява ролята на резервоар на вируса чрез вертикално предаване.** Малките гризачи, лагоморфите и птиците са инкриминирани като източници на инфекция на незрелите стадии на кърлежите, докато **повечето възрастни кърлежи *Hyalomma spp.* използват по-големи гръбначни като домакин за възрастния етап от жизнения си цикъл.**

Механични вектори:

Въпреки, че повечето птици (с изключение на щраусите) изглеждат устойчиви на инфекция с *СCHFV*, те имат потенциал да изпълняват ролята на механични вектори. Прелетните птици, заедно с копитните животни и добитъка, могат да носят прикрепени към тях кърлежи на големи разстояния в нови, по-рано неендемични региони. Освен това, върху добитъка могат да паразитират голям брой кърлежи; например наличието на 100 броя от кърлежите *Hyalomma marginatum* на едно животно, не се счита за необичайно.

Усилващи гостоприемници:

Дивите гръбначни животни, като **зайци** и **таралежи**, се считат за усилващи гостоприемници. Естествени резервоари на вируса са различни видове диви зайци, африкански таралежи, лалугери, степни костенурки, бабуини, газели, някои гризачи и др. При проучване с овце, инокулирани със заразени с *СCHFV* кърлежи, овцете стават виремични и след това те могат да заразяват други новоприкрепени, неинфектирани кърлежи 3–6 дни след инокулацията на животното гостоприемник. Този експеримент демонстрира факта, че овцете имат потенциал да реплицират вируса и да го предадат на други неинфектирани вектори, паразитиращи върху един и същ гостоприемник.

Персонал:

Персонал, който пряко е ангажиран в животновъдния и селскостопанския сектор, като месари, служители в кланици, болнични работници или лица, които практикуват ветеринарна медицина е най-високорисков за заразяване с *СCHFV*. Туризмът, къмпингуването и други дейности на открито също могат да увеличат риска от контакт с кърлежи.

При **трансмисивния механизъм** човек се заразява при ухапване от кърлеж, обикновено в природните огнища или при опит за отстраняване на кърлежа от човек или животно, при клане и обработка на диви животни, при консумация на дивечово месо. Вектор на предаване е кърлежът.

При **кръвно-капковия механизъм** заразяването на човека се осъществява при попадане на капчица или пръска кръв от болния в конюнктивата. При **аерозолния механизъм** заразяването се осъществява пак чрез конюнктивата. **И при двата механизма на предаване източник на заразата е болният човек.** Тези механизми на предаване обикновено се осъществяват в болнична среда: при оказване на помощ на болния, при кръвни манипулации, кръвопреливане, хирургически интервенции, аутопсия на болен, в лабораторни и експериментални условия. Смята се, че в семейна среда, болният от ККХТ може да зарази околните **при попадне на капчици кръв или пръски кръв върху наранена кожа и лигавици.**

Симптоми:

При пациентите, заразени с *СCHFV* се наблюдават четири етапа на развитие на болестта:

- инкубационен период,
- предхеморагичен,
- хеморагичен и
- възстановяване.

Инкубационният период трае 1 – 3 дни - максимум до 6 дни в зависимост от това какъв е бил начинът на заразяване. След контакт със заразена кръв или тъкани, инкубационният период обикновено е 5 до 6 дни, като максимумът е 13 дни. Появяват се грипоподобни симптоми (треска, студени тръпки, главоболие и миалгия). Когато симптомите се влошават, при пациентите могат да се наблюдават симптоми като обрив, повръщане, коремни болки и диария. Появата на симптомите е внезапна, с повишена температура, мускулни болки, световъртеж, болки във врата и гърба, главоболие, болки в очите и фотофобия (чувствителност към светлина). Възможно е като ранен симптом да се появи гадене, повръщане, диария, коремна болка и болки в гърлото, последвани от резки промени в настроението и объркване. След 2 до 4 дни възбудата може да бъде заменена от сънливост, депресия и отпадналост, а коремната болка може да се локализира в горния десен квадрант, с откриваема хепатомегалия (уголемяване на черния дроб).

Други клинични признаци включват тахикардия (ускорен сърдечен ритъм), лимфаденопатия (увеличени лимфни възли) и петехиални кръвоизливи (малки точковидни кръвоизливи с диаметър 1 – 2 мм, които се дължат на капярно кървене) по вътрешните лигавични повърхности, както в устата и гърлото, и върху кожата. Петехиите могат да отстъпят място на по-големи кръвоизливни петна, наречени

екхимози, и други хеморагични явления. Обикновено има данни за хепатит и тежко болните пациенти могат да получат бързо влошаване на функцията на бъбреците, внезапна чернодробна недостатъчност или белодробна недостатъчност след петия ден от заболяването.

Хеморагичният период обикновено е 2 - 3 дни, с от кървене от носа, стомашно-чревния тракт, матката и/или пикочните пътища. **Неврологичните симптоми** включват: намалена бдителност, възбуда, летаргично/апатично настроение и липса на ясно мислене или способност за концентрация.

Лечение:

Общото поддържащо симптоматично лечение е основният подход при лечението на *СCHF* при хората. Понякога се предписва антивирусното лекарство рибавирин, перорално и интравенозно, с подчертан успех и ефективност, но стандартизиран ефективен клиничен анализ и изпитване при хора никога не е публикуван. Оцелелите пациенти могат да очакват *възстановителният период* да започне 10 – 20 дни след първата поява на симптомите. В зависимост от хоспитализацията и лечението, смъртността може да варира от 5 – 80%. Смъртността от *СCHF* е средно около 30%, като смъртта настъпва през втората седмица от заболяването. При пациенти, които се възстановяват, подобрението обикновено започва на деветия или десетия ден след началото на заболяването.

Профилактика:

Трудно е да се предотврати или контролира инфекцията с *СCHFV* при животни и при кърлежи, тъй като цикълът кърлеж-животно-кърлеж обикновено остава незабелязан и инфекцията при домашни животни обикновено не е очевидна. Освен това векторните кърлежи са многобройни и широко разпространени, така че усилията следва да бъдат насочени към **контрол на кърлежовите популации с акарицидни средства** или репеленти. Мерките спрямо околната среда се извършват в съответната последователност. Определят се границите на природното огнище (ако не са определени) и то се регистрира. Провежда се изстребителна деакаризация. В епидемичното огнище се провеждат заключителна дезинфекция и изстребителна дератизация.

Няма широко достъпни **ваксини** за хора или животни. При липса на ваксина единственият начин за намаляване на инфекцията при хората е чрез повишаване на осведомеността за рисковите фактори и обучение на хората за мерките, които могат да предприемат за намаляване на излагането на ухапване от кърлежи. В страните, в които отсъства Кримска-Конго хеморагичната треска вирусът причинител – *СCHFV* – се класифицира като агент от група 4 на опасност и се обработва в ниво на биосигурност 4 (BSL-4).

За разлика от тях, повечето ендемични страни, поради необходимост, трябва да извършват диагностични тестове при ниво и условия на биобезопасност (BSL) -2 или -3. По-специално, Турция и няколко от балканските страни са обработили безопасно над 100 000 проби в продължение на много години в лаборатории с ниво на биосигурност BSL-2. Препоръчва се в засегнатите страни изискванията за биобезопасност при извършване на диагностичните процедури за *СCHFV* да бъдат преразгледани, за да се позволи извършването на необходимите тестове при засилени условия на BSL-2 с

подходящо лабораторно оборудване и лични предпазни средства, използвани съгласно стандартизирани протоколи.

Отчетени нива на смъртност и серопреваленс:

Наблюдаваните нива на летален изход (*Case fatality rate* - *CFR*) при *CCHF* варират от 2 до 30% и се влияят от ефективността на диагнозата, размера на извадката и скоростта на клиничните интервенции (*Bente et al., 2013; Ince et al., 2014*). Отчетените *CFR* са 25% в Южна Африка (*Burt, 2015*), 26% в Косово (*Humolli, 2015*) и 15% в Иран и България (*Sadegh, 2015; Christova, 2015*).

Структурирано епидемиологично проучване в Южна Африка разкрива, че всички или повечето инфекции в тази част на континента водят до клинично проявено заболяване (*Fisher-Hoch et al., 1992*). Анализът на записи на *ProMED*⁵ за *CCHF* от 1998 до 2013 г. разкрива *CFR* от 13% сред 3426 случая, съобщени от Турция, Русия, Иран, Пакистан и Афганистан (*Ince et al., 2014*). В Южна Русия *CFR* е намалял от 12 – 16% (1953 – 1967) до 1,5 – 2% (2006 – 2010) и до 3,6–5,1% (2011 – 2013). Това вероятно се дължи на засилената диагностика и осведомеността за *CCHF* сред медицинския персонал (*Ларичев, 2015*).

След регионалната епидемия в Турция през 2003 г. и последващото ѝ разпространение, до края на 2015 г. са регистрирани 9787 случая с *CFR* от 4,6%, което представлява най-голям брой регистрирани случаи (*Korukluoglu, 2015*). Проучванията в Турция разкриват серопреваленс от 10 – 15% в регионите с огнища, като 88% от инфекциите изглеждат субклинични (*Bodur et al., 2012; Gunes et al., 2009*). Болестта често е по-лека при деца, отколкото при възрастни (*Tezer et al., 2010*). Освен това циркулацията на *CCHFV* в ендемичните райони на Турция е подкрепена от серологични проучвания върху домашни и диви животни, като преваленса на антителата отразява предпочитанията на видовете кърлежи от рода *Hyalomma*, които са преносители на вируса, към даден гостоприемник⁶.

Предполага се, че щамът *CCHFV AP92* е по-малко вирулентен от други щамове *CCHFV* (*Elevli et al., 2010; Midilli et al., 2009; Ozkaya et al., 2010*). Първоначално е изолиран през 1975 г. (*Papadopoulos & Koptopoulos, 1980*) от *Rhipicephalus bursa*, от кози в Гърция, а подобни на *AP92* щамове последователности от генома са открити едва наскоро при кърлежи в Гърция, Косово и Албания. Щам, подобен на *CCHFV AP92*, също е описан при хора в Турция, но причинява само лека симптоматика на *CCHF* (*Midilli et al., 2009; Ozkaya et al., 2010*).

Последните данни показват висока серопревалентност на *CCHFV* до 15% в някои неендемични за *CCHF* области в Гърция (Кастория), вероятно свързани с предаването на *CCHFV-AP92* от *R. bursa*. Това изглежда се потвърждава от последните данни от Косово и Албания (*Bino, 2015; Humolli, 2015; Papa et al., 2014*). Серологичните и епидемиологичните данни подкрепят първоначалната хипотеза, че *CCHFV AP92* може да е по-малко патогенен; няма обаче лабораторни данни, които да потвърдят това. За разлика от това, след 13 години *CFR* в Турция остава около 5% въпреки големите усилия за прилагане на мерки за защита и превенция, както и програми за обучение в областта

⁵ ProMED е програма за мониторинг на възникващи заболявания на Международното общество по инфекциозни болести (ISID). ProMED стартира през 1994 г. като интернет услуга за идентифициране на необичайни здравни събития, свързани с възникващи и нововъзникващи инфекциозни заболявания и токсини, засягащи хора, животни и растения.; <https://promedmail.org/>

⁶ (*Burt et al., 1993; Fajs et al., 2014; Mertens et al., 2015; Mourya et al., 2014; Shepherd et al., 1987a, b*)

на общественото здраве и социална мобилизация (Bodur et al., 2012; Korukluoglu, 2015; Ozkaya et al., 2010; Uyar et al., 2010).

Вътреболнични (нозокомиални) ССНФ инфекции:

Вътреболничните инфекции са регистрирани по време на първите съобщени огнища на „кримска хеморагична треска“ през 1944 и 1945 г. и впоследствие в други части на бившия Съветски съюз и съседните страни (Hoogstraal, 1979).

По-скорошен подробен преглед на литературата за вътреболнично предаване на ССНФ изброява 44 инфекции в 12 държави (Tarantola et al., 2007). Вътреболнични инфекции са съобщени от Южна Африка (Joubert et al., 1985; Shepherd et al., 1985; Vandewal et al., 1985; Vaneeden et al., 1985a, b), Мавритания (Nabeth et al., 2004), Судан (Elata et al., 2011), Албания (Harxhi et al., 2005; Papa et al., 2001), Косово (Papa et al., 2002), България (Kunchev & Kojouharova, 2008; Papa et al., 2004), Турция (Celikbas et al., 2014; Gürbüz et al., 2009), Иран (Chinikar et al., 2013; Mardani et al., 2009; Naderi et al., 2013), Дубай (Suleiman et al., 1980), Пакистан (Burney et al., 1980; Hasan et al., 2013), Индия (Yadav et al., 2013), Таджикистан (ProMED-mail, 2009b), Казахстан (ProMED-mail, 2009a) и Германия (Conger et al., 2015).

Вътреболничното предаване често се случва по време на ранните фази на заболяването, преди ССНФV да бъде изолиран от пациента-източник на инфекцията или когато лабораторната диагностична подготвеност не е на ниво, и обикновено е свързано с липса или неправилна употреба на лични предпазни средства (ЛПС).

ССНФ вътреболничната инфекция има тенденция да се проявява най-често там, където пациентите-източник на инфекцията проявяват тежка симптоматика или тежко протичане на заболяването, вероятно защото имат най-високи нива на вируса. Последните проучвания потвърждават, че когато се превиши прагът от 108 вирусни генома на *ml* кръв, болестта прогресира до фатален изход (Cevik et al., 2007; Duh et al., 2007).

Като цяло има много ниска серопозитивност на ССНФV при работещи с пациенти лекари в Турция (Akinci et al., 2009; Ergonul et al., 2007), а данните за ССНФV в Турция описват до 33% риск от инфекция, свързана с наранявания с игла и 9% риск след контакт с телесни течности (Tuna, 2015). В Иран серологичните проучвания разкриват степен на сероконверсия от 3,8% при персонал, в контакт с пациенти с ССНФ. Сероконверсията е 9,3% при персонал, който е имал кожен контакт с телесни течности и 7,1% при този, който е претърпял перкутанни наранявания (Mardani et al., 2007). По-скорошно проучване, обхващащо девет болници, които обхващат 50% от пациентите с ССНФ в Турция от 2002 до 2014 г., е установило 51 експозиции на персонала чрез убождане с игла (62,7%), пръски от телесни течности (23,5%) и неидентифицирани причини (13,7%). Само 25 от тези 51 експозиции са довели до лабораторно потвърдени инфекции и четири смъртни случая (Leblebicioglu et al., 2016).

Високото ниво на диагностична подготвеност и правилното използване на ЛПС може да сведе до минимум риска от инфекция, както е документирано в проучване от Университетската болница Sıhhiye в Турция, където 1284 потвърдени пациенти с ССНФ са били излекувани между 2002 и 2012 г. Общата серопозитивност за ССНФV IgG е само 0,53% в инфекциозни отделения, които показват силна взаимовръзка с носенето на ЛПС съответно от 100%, 88,6% и 82,9% за престилки, ръкавици и маски (Gozel et al., 2013). Това се подкрепя от друго проучване на 90

служители от три болници в ендемичните региони, което установява ниска степен на серопозитивност от 1% (*Bulut et al., 2009*).

Лабораторно придобити инфекции по време на изпитвания:

При документиран инцидент в лабораторията в Ростов на Дон през 1970 г. един от четиримата служители, изложени на аерозоли от епруветка, съдържаща жив вирус, счупена при центрофугиране, се е разболял тежко и е починал от инфекция с *ССНФV*. В този случай основната хронична хепатохолецистит може да е допринесла за фаталния изход (*Gaidamovich et al., 2000*).

През 1973 г. в Института по епидемиология, микробиология и инфекциозни болести в Алма Ата (СССР, сега Казахстан) учен, приготвящ *ССНФV* антиген от миши мозък с помощта на екстракция с фреон, се разболява тежко и сероконвертира, но се възстановява. Направено е заключението, че смесването на летливия фреон с тъканната суспензия е причинило образуването на аерозоли, които могат да попаднат в дихателната система на оператора. В резултат на това, работата с летливи вещества, като фреон, е задължително да се извършва само в химически камини или боксове (*Karimov et al., 1975*).

През 1981 г. е документиран случай на вирусолог от Кайро, Египет, след пипетиране на култура от изолат на *ССНФV*, който е донесен от Ирак, с летален изход.

В Института Пастьор (гр. Дакар) две злополуки са свързани с инокулиране на опитни мишки с диагностична проба, съдържаща *ССНФV*. През 1998 г. техник претърпява инцидент с убождане с игла, а през 1993 г. служител, в нарушение на разпоредбите, борави със заразени миши клетки без ЛПС (не носи маска). И двамата оператори се разболяват, но имат лека, самоограничаваща се инфекция. През 1993 г. друг техник е бил изложен на аерозолни изпарения, докато е приготвял захарозо-ацетонен антиген от заражена клетъчна култура от миши мозък, тъй като оборудването не е било поставено в ламинарен бокс и не е работено в лаборатория с ниво на биосигурност BSL-3. Отново болестта се е самоограничила. Лаборатория BSL-3 е построена в Дакар през 1999 г. За това сега заразените клетъчни култури следва да се държат в специална лаборатория и тъканният материал да се третира с бета пропиолактон преди употреба като антиген в рутинната *ELISA* за откриване на *IgM/G* антитела.

През 1999 г. техник е получил абразия на ръката си с игла по време на процедура за интрацеребрално експериментално заразяване на мишки с *ССНФV* в Националния център по заразни и паразитни болести в София, България. Този служител е бил ваксиниран с българската ваксина срещу *ССНФV* и е развил само фебрилно състояние с доброкачествено протичане.

През 2010 г. турски лабораторен работник в университетската лаборатория неволно излива епруветка с 10-ти пасаж *ССНФV* по лабораторното си облекло, но не е бил заразен.

Инактивиране:

Няколко публикации показват, че хаотропният гуанидин-изотиоцианат в търговските буфери за екстракция на нуклеинова киселина ефективно инактивира повечето обвити вирусни агенти, включително тези на шарка, буня-, флави- и филовируси (*Blow et al., 2004; Smither et al., 2015; Vinner & Fomsgaard, 2007*).

За серологичен анализ диагностичните лаборатории в Турция и в страните на Югоизточна Европа използват термично инактивиране на серумите при 56° С за 30 минути или дори 45 минути, въпреки че в едно проучване е направено заключението, че 60° С за 60 минути е по-ефективно за инактивиране на *ССНФV* (*Mitchell & McCormick, 1984*).

В експерименти, проведени наскоро в южноафриканска лаборатория, за да се определят ясно условията, необходими за инактивиране на *ССНФV*, културална течност с *ССНФV* (щам SPU4/81) с титър $1 \times 107,6$ TCID 50 ml⁻¹ е инкубирана при 56 и 60° С за различни времеви интервали, а именно: 15, 30, 45 и 60 минути и след това е експериментално инокулирана в клетъчна линия *Vero E6*. Във всички случаи не се открива растеж на вируса. За да се покаже, че резултатите не се дължат на границата на откриване на TCID при $1 \times 101,5$ TCID 50 ml⁻¹, опитни мишки са подложени на интрацеребрално заразяване с инактивираните инокулуми (щам *NIH*) и всички мишки оцеляват, дори тези, инокулирани с инактивиран вирус при 56° С само за 15 минути. Експерименталните данни потвърждават, че топлинната инактивация при 56° С за 30 минути, използвана като стандарт в турските (национални насоки) и много други лаборатории в Югоизточна Европа, е подходяща за минимизиране на инфекциозния потенциал на вируса и обяснява защо лабораторно придобити инфекции (*Laboratory-Acquired Infection – LAI*) не са докладвани от тези диагностични лаборатории.

Устойчивост на ССНФ към физическо и химично действие:

ССНФ е податлив, както на топлина, така и на дезинфектанти. Температура при 56° С инактивира вируса в рамките на 30 минути, а при при 60° С – за 15 мин.

Като химикали/дезинфектанти за обезвреждане на вируса се използват: 1% хипохлорит и 2% глутаров алдехид.

Инактивиране на вируса се постига при рН по-ниско от 6.

Вирусът оцелява и е стабилен в кръвта до 10 дни при 40° С. При влага вирусът е стабилен за 7 часа при 37° С, 11 дни при 20° С и 15 дни при 4° С.

В сухи условия вирусът е стабилен до 24 часа за 90 минути.

IV. Определяне на специфичните рискови фактори на заболяването ССНФ:

Биосигурност и биобезопасност:

Конвенцията на Организацията на обединените нации (ООН) за забрана на разработването, производството и складирането на био- и токсични оръжия и за тяхното обезвреждане и унищожаване (*BTWC*), обнародвана през 1972 г., налага изисквания към ДЧ (страна по конвенцията) за придобиване, съхранение, складиране, работа с или изхвърляне на определени патогенни агенти и химични вещества (списъкът включва *ССНФV*) при определени нива на биобезопасност, но при *BTWC* липсва организация или механизми за наблюдение и спазване на прилагането на тези изисквания. Вследствие на това през 2004 г. е приета Резолюция №1540 на Съвета за сигурност на ООН, за да се осигури вътрешно наблюдение за спазване на изискванията от страна на ДЧ. В този документ са изключени чисто диагностични процедури и лабораторни изисквания. Трябва да се отбележи, че документи като Наръчник за лабораторна безопасност (СЗО, 2004), Наръчник за биобезопасност в микробиологичните и биомедицинските

лаборатории (*Service USDoHaHSPH, 2009*) и Европейското споразумение на работна среща *CEN 15793 (CWA 15793, 2011)* дават само препоръки относно биобезопасността и не налагат законови изисквания.

Всяка държава трябва да има собствено законодателство и разпоредби за биобезопасност, но много от тях все още не са го направили. Наблюдават се големи различия в нивата на биобезопасност, предписани за работа с *CCHFV*, тъй като някои страни се опитват да съчетаят ендемичността на заболяването с лабораторния капацитет.

В неотдавнашно проучване на лабораториите в 28-те държави членки на Европейската мрежа за диагностика на вносните вирусни болести (*ENIVD*), е установено, че седем държави изпращат диагностични проби за *CCHF* до референтни центрове, като пет от тестваните проби са в BSL-2 лаборатории, 10 – в лаборатории BSL-3 и 6 – в лаборатории BSL-4. От 11 лаборатории, извършващи диагностика на тези вируси, шест са с ниво на биосигурност BSL-4 и пет – с по-нисък клас на биосигурност (*Fernandez-Garcia et al., 2012*). Прегледът на научната литература и проведените проучвания, разкриват, че в Словения, Турция и Сенегал диагностичните *CCHFV* проби са работени в лаборатории с ниво на биосигурност BSL-2 в продължение на години, преди лабораторията с BSL-3 да бъде окончателно завършена.

В много други страни, включително Турция, Косово, Албания и **България**, **диагностиката все още се извършва в лаборатории с BSL-2**. Дори в САЩ диагностичните проби не се обработват в лаборатории с BSL-4, а в лаборатории BSL-2, докато не бъде потвърдено наличието на *CCHFV*.

В повечето страни, които не са ендемични, диагностиката обаче се провежда в лаборатории с BSL-4.

В неендемични страни, които разполагат с повече финансов ресурс и лабораторен капацитет, *CCHFV* се класифицира и с него се работи като агент от група 4 на опасност. Агентите от група 4 причиняват тежко заболяване, представляват сериозна опасност за персонала, има висока вероятност да се разпространят в общността и за тях няма ефективна профилактика или лечение. За разлика от тези страни, повечето ендемични страни извършват диагностични тестове при BSL-2 или BSL-3 условия, като се използват подходящи ЛПС и добри лабораторни практики.

Турция и няколко от балканските страни, по техни данни от вирусологичните и сероепидемиологични проучвания, са работили голям брой проби без да използват *LAI* в продължение на много години, което води до заключението че щамовете на вируса, циркулиращи в региона, могат да имат и намалена вирулентност. Настоящото проучване е проведено за събиране на информация за *LAI* в болници и диагностични и изследователски лаборатории, като са идентифицирани само няколко инфекции, установени в диагностични лаборатории BSL-2, които са в резултат от нарушения на практиките по биобезопасност. Работата с проби без ръкавици или пипетиране през устата, използвани при първоначалните изолации на *CCHFV* през 50-те години, вече е категорично неприемлива. Други поуки, извлечени от опита през годините, за лабораторната практика са свързани с: начина на центрофугиране на диагностичния вирусен материал, работата с вирусни материали да се извършва в ламинарни боксове клас BSL-2 или BSL-2A (*Weidmann, 2012*) и епруветките за култивиране на инокулумите с вируса да бъдат съхранявани и пренасяни в допълнителни кутии, когато се извършва ELISA е желателно на специално пригодената плака да се поставя капак или филм с цел превенция от аерозоли и пръскане, включително и при отчитане.

Серумите трябва да се инактивират топлинно при 56°C в продължение на 30 минути преди извършване на тестове за антителиа.

Безопасността може да бъде повишена чрез носене на ЛПС, често използвани в лабораториите BSL-3 (щит за лице вместо очила), без непременно да се налага наличие на респиратори с положително налягане. Случайното разливане на заразения материал за съжаление остава възможност, но не е задължително да доведе до сериозен или фатален резултат. Процедурите за инокулация на животни за предпочитане трябва да се избягват в диагностични лаборатории, които не разполагат с BSL-3 или -4. За лабораториите BSL-3 са препоръчителни допълнителни мерки, като тези, прилагани в Дакар.

Все още има **дебати относно аерозолното предаване на CCHFV в клинични условия**. Има само няколко доклада, описващи инфекцията на близки роднини на пациенти с CCHFV, и в тях липсват убедителни доказателства за аерозолно предаване (Saijo et al., 2004; Tezer et al., 2011). За пример, в университетската болница Cumhuriyet в Турция нито един от изследваните 132 роднини, отседнали или посещаващи 88 пациенти с CCHF, от които има двама пациенти починали, не е развил никакви симптоми, нито сероконвертира, въпреки факта, че повечето не са спазвали предпазни мерки (Gozel et al., 2014). Изследването показва, че CCHF не се разпространява лесно между хората и в общността.

Въпреки, че са докладвани множество случаи на вътреболнични инфекции (Mauretania, Судан, Пакистан; Tarantola et al., 2007), **няма доказателства за аерозолно предаване на CCHFV** и разпространението на инфекцията се предполага, че е резултат от директен контакт с телесни течности или капки кръв от тежко болни пациенти, кожни наранявания и неспазване на основните предпазни мерки за контрол на инфекциите.

Въпреки тези констатации и доказателствени проучвания, ако се генерират активно, аерозолите наистина е възможно да увеличат предаването на вируса, както е описано наскоро в клинично проучване в Русия с използване на инхалатор за прилагане на муколитици и бронхолитици върху пациенти с CCHF, като само здравните работници (HCW) са използвали предпазни маски (Natalia Pshenichnaya, Svetlana Nenadskaya, 2015). Двама здравни работници (HCW) са имали инфекцията, вероятно при използване на ЛПС – предпазна маска с клапа или при извършване на бронхоскопии на инфектиран пациент (Conger et al., 2015). Заключение от това проучване е да бъдат използвани N95 маски, особено когато се използват апарати за обдишване на пациентите или ако има активно образуване на аерозоли. От друга страна, трябва да се внимава при употребата на този тип маска, тъй като по непубликувани данни от Public Health England (N. Silman, UK, лична комуникация) филтърът на N95 маските се навлажнява след повече от 2 часа употреба и този тип маска става неефективен.

В заключение може да се каже, че диагностичните тестове за CCHF се извършват безопасно на ниво BSL-2 в продължение на много години в ендемични страни и не са довели до разрастване на разпространението на вируса или увеличение на заболяемостта сред персонала. Ето защо се препоръчва на регулаторните органи да преразгледат изискванията за биобезопасност при диагностиката на CCHF, за да позволят провеждането на по-широкомащабен надзор с използването на необходимите тестове при засилени условия на BSL-2, с подходящо лабораторно оборудване за биобезопасност и използването на лични предпазни средства (ЛПС) в съответствие със стандартизирани протоколи в засегнатите страни.

Специфични рискови фактори на заболяването *СCHF*:

Оценката на риска от *СCHF* се основава на оценката на вероятността от поява и разпространение на заболяването в рамките на територията на дадена страна.

ЦОРХВ извършва оценка на факторите, които могат да повлияят на разпространението на болестта и евентуално посоката на разпространение на вируса, с оценка дали някои региони от страната са изложени на по-висок риск от разпространение на *СCHFV* от други региони. Проблемът е, че инфектираните с вируса на *СCHF* домашни животни не показват никаква клиника и могат да останат виремични в продължение на 30 дни, а кръвосмучещите вектори се заразяват при паразитиране върху тях и след това могат да предават вируса, както вертикално, така и от заразени към неинфектирани кърлежи, хранещи се от един и същ гостоприемник (хоризонтално, невиремично).

За да се оцени вероятността от поява и разпространение на *СCHF* в даден регион на България, са идентифицирани **девет групи от потенциални рискови фактори (показатели)**, които биха могли да повлияят появата и разпространението на заболяването *СCHF*:

1. Заболяването *СCHF* се среща и е разпространено на юг от 48-ия северен паралел, което кореспондира с лимита на разпространението на кърлежите от род *Hyalomma*, срещани в страните с това географско разположение. Като векторно преносимо заболяване неговата ендемичност се определя от възможността в околната среда да има условия за биологично развитие на инфектирани с *СCHFV* кърлежи от род *Hyalomma*.
2. Резултатите от епидемиологичните проучвания подчертават риска от инфекции, при хората в тези региони **и важността от изследванията на разпространението на вируса сред домашните продуктивни видове**, както и други дребни животни, играещи определена роля на резервоари и усилващи вектори при циркулацията на вируса в природата.
3. *СCHF* е широко разпространена в Африка, но през последните години огнищата в Централна Азия и Близкият изток стават все по-чести. **Значителното увеличение на разпространението на *СCHF* се дължи на номадския тип животновъдство и на особеностите при отглеждането на продуктивните животни** за обезпечаване на населението с храна в тези страни (*food security*), съчетано с климатичните фактори на околната среда, способстващи за разпространението и преживяването на компетентния вектор – кърлежите *Hyalomma marginatum*, изложени на заразяване след контакт с безсимптомни инфектирани животни.
4. Цикълът на репликация на вируса протича в кърлежа гостоприемник, като преминава от ларвалния през възрастните етапи на развитие на кърлежите (**трансстадийно предаване**) и може да се предава от едно поколение на следващото (**трансовариално предаване**). **По този начин, кърлежът не само е вектор, но също така може да бъде резервоар на вируса чрез вертикално предаване.** Климатичните и екологичните фактори способстват за развитието и преживяването на компетентния вектор *Hyalomma marginatum*.
5. Предаването на вируса *СCHF* може да се случи още и по време на клане на заразени животни, по време на ветеринарни процедури, в болнични условия и в лаборатории условия при манипулиране с вируса, при **несъблюдаване на мерките за биосигурност или липсата на лични предпазни средства.**

6. В страни, които не са ендемични на заболяването, манипулирането с вируса на *СCHF* се класифицира като работа с агент, представляващ опасност от рисковата група 4. Агентите от тази група причиняват тежко заболяване, представляват сериозна опасност за хората, за това се изисква работа под негативно налягане и ниво на биобезопасност BSL-3 или BSL-4. Работа с вируса или вирусните продукти също носи риск от заразяване.
7. Диагностични серологични тестове за *СCHF* се извършват безопасно и при ниво BSL-2 и то в продължение на много години в ендемични страни. Това не е довело до разрастване и разпространение на вируса или увеличение на заболеваемостта сред компетентния персонал. Ето защо с цел извършване на по-широкомасшабен серологичен надзор на *СCHF* може да се препоръча използването на засилени мерки за биосигурност при условията на ниво на биобезопасност BSL-2 и задължително носене на лични предпазни средства.
8. През последните 10 години в България се регистрират годишно <10 случая на *СCHF*. Въпреки че броят на случаите е по-малък от преди, болестта се е регистрирала главно в Югозападния, Южен Централен и Югоизточен региони на страната. Тенденцията за постепенно намаляване на случаите до единични случаи изглежда е свързана с промените в структурата на животновъдния отрасъл, окрупняването на фермите, монокултурното земеделие и изтласкване на пасищното животновъдство в други региони на страната.
9. Вътрешболничното (нозокомиалното) предаване често се случва по време на раните стадии на заболяване, преди *СCHF* да бъде диагностицирана при пациента или когато лабораторната диагностична подготвеност е слаба, или е свързано с липса, или неправилна употреба на лични предпазни средства. Основните начини на предаване на *СCHF* на хората са чрез ухапване от кърлежи, експозиция на кръв или тъкан от заразени животни (персонал от кланични звена) и директен контакт с кръв или телесни течности от други заразени лица (болничен персонал, лабораторни работници).

V. Сравняване броя на случаите на *СCHF* при хора и наличието на специфични за *СCHFV* антитела при домашните преживни животни

Освен съобщените случаи на човешка *СCHF*, реалното разпространение и епизотичната ситуация при животните в Югоизточна Европа са почти неизвестни. Тъй като домашните преживни животни играят решаваща роля в жизнения цикъл на векторните кърлежи и предаването и усилването на вируса, нивото на антителата при тези животни е добър показател за наличието на *СCHFV* в даден регион.

Проучване за Турция и България

При тестване на серуми от 1165 преживни животни е установено разпространение до 90% на *СCHFV*. Общото разпространение за България е 26%, а за Турция 57% (*Mertens et. al. 2016*). Резултатите от това проучване подчертават риска от човешки инфекции в тези региони и важността на изследването за разпространението при животните и за идентифициране на рисковите области.

В Турция са съобщени 9069 случая на *СCHF* при хора в периода от 2002 до 2014 г. (Агенция за общественото здраве на Турция 2015 г.). Обобщавайки публикуваните

проучвания, насочени към животни в Турция, са отчетени високи нива на антитела от всички девет изследвани провинции (Балъкесир, Биледжик, Бурса, Елязъг, Самсун, Синоп, Сивас, Токат и Йозгат) сред 81-те провинции на Турция (*Kirbas et al. 2010, Albayrak et al. 2012, Tuncer et al. 2014*). За разлика от това, информацията за инфекциите при животните е много ограничена.

За **България**, в проучване проведено през 1968 г., са докладвани високи титри на специфични за *CCHFV* антитела при животни в ендемичния район, а проучване от 2011 г. докладва общо наличие на антитела от 72% при говеда и овце в област Бургас (*Hoogstraal 1979, Barthel et al., 2014*).

През 2011 г. са събрани серумни проби от 497 овце и говеда от седем провинции на **Турция**. Вземането на проби се извършва на случаен принцип на ниво област. В Ескишехир и Корум пробите са взети от преживни животни от животински пазари, но тези животни са с произход същата провинция (според техните ушни марки).

През 2011 и 2014 г. са събрани 619 серума от овце, кози и говеда от 11 области в **България**. Освен това 49 серума, събрани от овце в Бургас през 1974 г, са включени в това проучване. Всички серуми са събрани от животни на възраст над 18 месеца, които често са пасли на общи пасища. Според техните ушни марки всички животни са родени на едно и също място, където са взети пробите. В България пробите се събират като цяло в регионите, където е установявано заболяването.

Серумните проби са изследвани чрез видово специфичен ензим-свързан имуносорбентен анализ (*ELISA*) за наличие на *CCHFV*-специфични *IgG* антитела. *ELISA* се основава на рекомбинантния нуклеокапсиден (N-) протеин на щам *CCHFV Kosovo Hoti*. Подробни протоколи и данни за валидиране за всички анализи са публикувани по-рано от *Mertens et al. 2015, Schuster et al. 2016*. Всички проби, които са положителни или неубедителни на *ELISA*, са тествани с търговски *ELISA* китове (*Vector-Best*). Този *ELISA* кит се основава на инактивиран *CCHFV* (щам от Узбекистан) и първоначално е проектиран за тестване на човешки серуми. Тестът е адаптиран и валидиран за изследване на серумни проби от преживни животни (*Mertens et al. 2015, Schuster et al. 2016*). В случай че резултатът от вътрешнолабораторно проведената *ELISA* не е потвърден от търговския *ELISA* кит, съответната проба е тествана с търговски кит за имуофлуоресценция (*IFA*) като втори потвърдителен тест (*Euroimmun*). *IFA* открива реакцията на специфични антитела с гликопротеина С или N-протеина, експресирани от трансфектирани еукариотни клетки. Този *IFA* кит, предназначен за тестване на човешки серумни проби, е адаптиран и валидиран за тестване на серуми от говеда, овце и кози (*Mertens et al. 2015, Schuster et al. 2016*). Резултатът от *IFA* в комбинация с предишните резултати от *ELISA* води до следните крайни резултати: пробата се определя като положителна, ако резултатът от два от анализите е положителен; пробата е отрицателна, ако скрининговият *ELISA* тест е отрицателен (*Mertens et al. 2009*). В сероепидемиологичните проучвания разпространението е изчислено с доверителен интервал (CI) от 95%. Сравнението на разпространението се основава на точния тест на *Fisher*.

Резултатите за България показват висока серопревалентност на *CCHFV* за животни от южните райони (Благоевград 38%, Хасково 34%, Ямбол 24%, Сливен 57% и Бургас 50%), докато в централните и северните райони се наблюдава ниско разпространение (Пловдив 5 % и Габрово 13%) или изобщо не са открити специфични за *CCHFV* антитела – в областите Монтана, Ловеч, Шумен и Добрич – 0% при всички животни. Тестваните овчи серумни проби от Бургас (община Ахтопол), събрани през 1974 г., разкрива разпространение от 86% (95% CI 73–94%). Резултатите

от проучването в България корелират добре с обявяването на случаи на човешки *СCHF* в съответните региони (*Avsic-Zupanc 2007, Vescio et al. 2012, Christova et al. 2013, Edinakova et al. 2013*). Областите Бургас и Сливен съобщават за висок брой случаи на *СCHF*, докато само спорадични случаи при хора са съобщени от тези области, където не са открити специфични антитела в популацията животни.

В област Благоевград броят на случаите на *СCHF* при хора се е увеличил за периода 1998 – 2005г. и в периода 2008 – 2011г. (*Avsic-Zupanc 2007, Christova et al. 2013*), което отразява и корелира с високата серопревалентност при преживните животни (38%). Това може да е индикация, че има **нова зона с висок риск и тя трябва да бъде предупредителен знак за здравните власти.**

За разлика от другите райони в България, нито едно животно не е било положително за *СCHFV* антитела в Шумен, което е в съответствие с информацията, че почти всички случаи в този регион са били докладвани преди около 60 години по време на огнището в периода 1954/1955г. (*Edinakova et al. 2013*). **Разпространението *СCHF* сред овцете в Бургаска област е значително по-високо ($p < 0,05$) през 1974 г. (86%) в сравнение с 2014 г. (60%).** Това може да е артефакт, свързан с вземане на проби (две от находките са взети само през 1974 г.), но подчертава дълготрайния риск от *СCHF* за хората в този дългосрочен ендемичен район.

Обобщавайки резултатите от настоящото проучване и тези от научната литература, зоната с висок риск от инфекции с *СCHFV* в България е южната част на страната, по-специално югоизточната част на България.

Резултатите за Турция показват висока серопревалентност на *СCHFV* при животни от централните северни райони (*Corum 43%, Karabuğk 68%, Kastamonu 17%, Tokat 87% и Yozgat 85%*), докато в западните (*Eskisehir*) и източните (*Erzurum*) райони, при животни, не са открити специфични за *СCHFV* антитела.

Резултатите от настоящото проучване за Турция потвърждават изводите и резултатите от предишни проучвания и подчертават високия риск от инфекции с *СCHFV* в провинциите на Централен Анадол. *СCHFV*-специфични антитела са открити в изследваната популация животни в пет от седем изследвани провинции. Разпространението достига от 17% (*Kastamonu*) до 87% (*Tokat*) ($p < 0,05$). Нито едно животно не е тествано положително за *СCHFV*-специфични антитела в западната провинция Ескишехир и източната провинция Ерзурум (*Erzurum*). В Ескишехир това може да е артефакт при вземането на проби, произтичащ от малкия брой проби. Във всеки случай, особено за *Erzurum*, изглежда изненадващо, тъй като тази провинция е една от провинциите с най-голям брой случаи на човешки *СCHF* през последните години (*Yagci-Caglayik et al. 2014*). Отговорът може да бъде намерен в мястото за вземане на проби. Ерзурум се състои от 20 области. *СCHF* се съобщава само в осем области в северната част на провинцията и само за три от тези области (*Oltu, Senkaya и Olur*) се знае, че имат високо разпространение на *СCHF* сред хората. Други области нямат подходящи местообитания за постоянно преживяване на *H. marginatum*.

Сравнението на броя на случаите на човешки *СCHF* и наличието на специфични за *СCHFV* антитела при домашните преживни животни в съответните региони подчертава значението на сероепидемиологичните изследвания на животни за определянето на рискови зони за *СCHFV*. Високото разпространение при животните трябва да служи като предупреждение пред компетентните органи и властите да информират медицинския персонал и населението за риска и ключовите фактори за циркулация на *СCHFV*.

Във всеки случай, фокусирайки се върху България и Турция като цяло, обобщението на ситуацията с *СCHFV* при хората, както и при животните, показва липса на достатъчни знания и информация. Все още има региони с неизяснен статус.

Органите на общественото здравеопазване, лекарите и болничният персонал трябва да са наясно с рисковете от *СCHF* и следва да бъдат извършени допълнителни проучвания, особено в северните райони на България и южните провинции на Турция. Ендемичните райони на България и Турция са характеризирани най-добре в световен мащаб, но целият инфекциозен цикъл, особено ако води до ендемична ситуация, все още не е добре разбран и проучен.

VI. Епидемиологична обстановка в България по отношение на *СCHF*

За България *СCHF* е ендемично заболяване. За първи път болестта е описана в страната през 1952 г. (Papa A., et. al., 2004). Оттогава е въведена задължителна система за докладване пред министерство на здравеопазването. По-голямата част от България е екологично благоприятна среда за разпространение на вируса на *СCHF* (*СCHFV*) в природата.

През 70-те години на 20-век са проведени множество вирусологични и серологични проучвания, които показаха, че най-засегнатата възрастова група е 21-50 години и че повечето от заболелите от *СCHF* са мъже (65%). Генетичното проучване показва, че щамовете *СCHFV* в България са в генетичен клъстер с щамове/изолати от други балкански страни и Русия.



Фиг. 6. Серопревалентност и разпространение на вируса на Кримска-Конго хеморагичната треска в различни области на България (по Christova I., et. al., 2013)

През последните 10 години в България се регистрират годишно < 10 случая на *СCHF*. Въпреки че броят на случаите е по-малък от преди, болестта се е разпространила в нови области (югоизточна, североизточна, южно-централен регион), а случаите са както следва:

- 2013 г. - 8 случая
- 2014 г. – 8 случая
- 2015 г. – 4 случая
- 2016 г. – 4 случая
- 2017 г. – 2 случая

2018 г. – 6 случая
2019 г. – 3 случая
2020 г. – 1 случая
2021 г. – 0 случая.

През 2008 г. е наблюдаван клъстер от случаи в югозападна България (област Благоевград), зона с нисък риск от *CCHF*. От тогава в този район са регистрирани значителен брой случаи. През периода 2008 – 2011г. в България са регистрирани 30 случая на *CCHF*, 12 от област Благоевград, 8 от област Бургас, по 4 в областите Хасково и Сливен и по 1 в областите Кърджали и Шумен. От 2013 - 2021 г. – 31 случая при това с тенденция за намаляване (Фиг. 6). Трудно е да се даде категорично обяснение на този факт, но изглежда той е свързан с промените в структурата на животновъдния отрасъл, окрупняването на фермите, монокултурното земеделие и изтласкване на пасищното животновъдство в други региони на страната.

За да се оцени настоящата ситуация относно серопревалентността на *CCHFV* в ендемичните и не ендемичните области на България са тествани серумни проби за антитела срещу *CCHFV IgG*, използвайки наличен в търговската мрежа диагностичен кит ELISA (*Vector Best*, Новосибирск, Русия). През 2011г. пробите са събрани от 1018 здрави лица (50,2% мъже) от 13 области: София (n = 116), Благоевград (n = 100), Пазарджик (n = 52), Стара Загора (n = 36), Смолян (n = 46), Ямбол (n = 60), Хасково (n = 108), Кърджали (n = 50), Сливен (n = 50), Бургас (n = 200), Шумен (n = 50), Русе (n = 100) и Плевен (n = 50). Пробите са тествани за *CCHFV IgG* антитела с наличен в търговската мрежа диагностичен кит ELISA (*Vector Best*). Средната възраст на участниците е 48 години (диапазон 2–89 години). Лицата, предварително ваксинирани срещу *CCHFV* са изключени от проучването.

Двадесет и осем души (2,8%) са имали *IgG* антитела срещу *CCHFV*. Най-висок серопреваленс се наблюдава в: Бургас (7,6%), следван от областите Кърджали (6%), Пазарджик (5,8%) и Хасково (4,6%). Ниски нива на серопреваленс са открити в областите: Сливен (2%), Благоевград (1%) и Русе (1%). Като цяло тези резултати са в съответствие с броя на съобщените случаи в различните области. Забележително е, че областите Кърджали и Пазарджик показват висока серопревалентност на *CCHFV*, но през последните години са регистрирани единични случаи при хора. Тези региони обаче са сред основните ендемични огнища в миналото. За разлика от това, ниският процент на серопревалентност, установен в област Благоевград, противоречи на големия брой диагностицирани случаи на *CCHF*, но тази област е с нисък риск от много години (*Christova I., et. al. 2013*).

Ваксинация:

Руско-българската ваксина, разработена през 1970 г., се основава на *CCHFV*, култивиран върху миши мозъчни клетки. Впоследствие този вирус се инактивира в хлороформ, инактивира се при 58°C и се абсорбира върху Al(OH)₃. Тази е лицензирана в България и се използва в ендемични райони за военни, медицински и селскостопански работници от 1974 г.

Настоящата българска ваксина използва щам *CCHFV, V42/81*, който е човешки изолат от пациент през 1981 г. Данните от българското министерство на здравеопазването показват четирикратно намаляване на съобщените случаи на *CCHF* за период от 22 години (1953 – 1974 с 1105 случая; 1975 – 1996 с 279 случая). За съжаление обаче, това е бил обхватът на проучванията за ефикасност по онова време и макар че е имало драстичен спад в положителните докладвани случаи, данните не показват, че това задължително е резултат от ваксината, а поради множество фактори, като намаляване на

експозицията на кърлежи в региона. Освен това липсват данни относно честотата на *СCHF* в същата времева рамка в съседните страни, което също поставя под въпрос анализа на ефикасността на ваксините по това време.

През 2012 г. е извършен първият подробен анализ на клетъчния и хуморален имунен отговор при здрави индивиди след ваксинация с българската ваксина. Тези данни показват, че въпреки че ваксинираните индивиди развиват антитела срещу *СCHFV*, имунният отговор е нисък и изисква 3 бустер ваксинации за подобряване на имунния отговор (*Stuart D. Dowall, Miles W. Carroll, Roger Hewson, 2017*).

Докато фокусът на общественото здраве е върху ваксинацията при хора, вероятно е също така ветеринарните ваксини срещу *СCHFV* да играят важна роля за предотвратяване на разпространението на този вирус сред хората; контролирането на инфекцията при добитъка ще намали риска от излагане на хора на вiremична кръв от селскостопански животни по време на клане. Ветеринарните ваксини могат впоследствие да намалят честотата на кърлежите, които се заразяват с *СCHFV* по време на паразитиране върху вiremичен гостоприемник. Контролът на *СCHFV* обаче при дивите животни и популациите от кърлежи ще остане труден.

VII. Изводи и препоръки:

1. Кримска-Конго хеморагичната треска е ендемично, векторно преносимо вирусно и зоонотично заболяване **в Африка, на Балканите, Близкия Изток и Централна Азия**. Разпространено е на юг от 48-ия северен паралел, което кореспондира с лимита на разпространението на кърлежите от род *Hyalomma*, срещани в страните с това географско разположение.
2. Разпространението на инфекцията в околната среда се определя от наличието на ендемични зони или райони, в които има инфектирани кърлежи от род *Hyalomma*. Резултатите от епидемиологичните проучвания подчертават риска от инфекции, засягащи човешкото здраве в тези региони **и важноста от изследванията за разпространение на вируса сред животните за идентифициране на рисковите области**.
3. *СCHF* е широко разпространена в Африка, но през последните години огнищата в Централна Азия и Близкия изток стават все по-чести. **Значителното увеличение на разпространението на *СCHF* се дължи на номадския тип на животновъдство и на особеностите на пасторализма при отглеждането на продуктивните животни за осигуряване на прехраната в някои страни, съчетано с климатичните фактори на околната среда, способстващи за разпространението и преживяването на компетентния вектор - кърлежите от род *Hyalomma marginatum*, изложени на вируса след контакт с безсимптомни инфектирани животни**.
4. Съгласно схемата за екологичната циркулация на вируса **възрастните кърлежи са едновременно резервоар и вектор на *СCHFV***. Хората се заразяват чрез ухапвания от кърлежи или чрез директен контакт със заражена животинска кръв или тъкани. Кърлежите паразитират върху многобройни диви и домашни продуктивни животни, като говеда, овце, кози и зайци.
5. Вирусът се реплицира в кърлежа гостоприемник, когато преминава от ларва през възрастните етапи на развитие (**трансстадийно предаване**) и може да се предава от едно поколение на следващото (**трансвариално предаване**). **По този**

начин, кърлежът не само е вектор, но също така може да бъде резервоар на вируса чрез вертикалното предаване.

6. Няма проучвания, дали болните животни излъчват вируса с мляко, фекалии, урина. Вирусът на *СCHF* се намира във всички телесни течности на кърлежа, вкл. слюнката и течността от коксалните жлези. По време на кръвосмучене, кърлежът изпуска слюнка във входната рана на ухапването и вирусът прониква в гостоприемника. Заразяването може да се осъществи и при смачкване на кърлеж – чрез излизане на заразена хемолимфа или коксална течност, които проникват през микролезии по кожата и лигавиците.
7. Предаването на вируса може да се случи още и по време на клане на заразени животни, по време на ветеринарни процедури и в болнични условия (лаборатории) при манипулиране с вируса, при несъблюдаване на мерките за биосигурност.
8. Предпочитанията на кърлежите, носещи *СCHFV*, към вид гостоприемник варират в зависимост от етапа на развитие – ларви, нимфи или имаго. ***Предпочитането на преимагиналните форми е към дребните бозайници и птиците***, докато възрастните форми е по-вероятно да бъдат намерени върху едри бозайници, като домашни едри и дребни преживни животни.
9. Вирусът на *СCHF* остава жизнеспособен в инфектираното животно до една седмица. Домашните продуктивни животни, транзитно инфектирани с вируса на *СCHF* не развиват клинични признаци на заболяването. ***Всички инфектирани животни изглеждат клинично здрави и нямат симптоматика.***
10. За България, в проучване проведено през 1968 г. се наблюдава висок титър на специфични за *СCHFV* антитела при животни в ендемичния район на Бургаска област, а проучване от 2011 г. установява общо ниво на антитела от 72% при говеда и овце в същата област.
11. Резултатите за България показват още висока серопревалентност на *СCHFV* за животни от южните области (Благоевград 38%, Хасково 34%, Ямбол 24% и Сливен 57%), докато централните и северните области са с ниско разпространение (Пловдив 5 %, Габрово 13%) или не са открити специфични за *СCHFV* антитела в областите Монтана, Ловеч, Шумен и Добрич.
12. През последните 10 години в България се регистрират годишно <10 случая на *СCHF*. Въпреки че броят на случаите е по-малък от преди, болестта се е разпространила в областите: югоизточна, североизточна, южно-централен регион.
13. Епидемичния процес се проявява най-често като единични, разпръснати или спорадични случаи. Спорадичното разпространение е основна форма на епидемичния процес при *СCHF*. Ареалът на природните огнища се определя от ареала на разпространение на кърлежите преносители.
14. *СCHF* е разпространена в полски райони, пасбища и равнини, за разлика от хеморагичната треска с бърбечен синдром, която е разпространена в планинските райони. Съгласно кадастъра на *СCHF* в нашата страна се разграничават пет типа природни огнища: 1. Неманифестни (34,5%) 1.2. Единично-манифестни (38,4%), предимно в Югоизточна България. 1.3. Променливо-манифестни (14,7%), предимно в Югоизточна България. 1.4. Трайно-манифестни (2,1%), предимно в Западносредногорския регион. 1.5. Нови огнища (10,3%), предимно в Югоизточна България.

15. Наблюдаваните нива на летален изход при *CCHF* варират от 2 до 30% и се влияят от ефективността на диагностичните средства и методи, размера на извадката от изследвани проби и скоростта на клиничната интервенция.
16. Вътреболничното (нозокомиалното) предаване на инфекцията с *CCHFV* често се случва по време на ранните стадии на заболяване, преди *CCHF* да бъде диагностицирана при пациента или когато лабораторната диагностична подготвеност е ниска, или е свързано с липса, или неправилна употреба на лични предпазни средства. **При лекари в Турция е установен риск до 33% от вътреболнична инфекция с *CCHFV*, като рискът е свързан с наранявания с игла и 9% риск след контакт с контаминирани телесни течности.**
17. В Турция в периода 2003 – 2015г. са регистрирани 9787 случая на *CCHF* при хора, **корелиращи със серопреваленс от 10 – 15% при животните в съответните региони с циркулация на *CCHFV*, които са пряко свързани с наличието на кърлежи от рода *Hyalomma*.**
18. В страни, които не са ендемични за заболяването, манипулирането и работата с вируса на *CCHF* се класифицира като работа с агент от рискова група на опасност 4. Агентите от тази група причиняват тежко протичащо заболяване и представляват сериозна опасност за хората, затова се изисква работа под негативно налягане и ниво на биосигурност BSL-3 или BSL-4.
19. Диагностични серологични тестове за *CCHF* се извършват безопасно и на ниво BSL-2 и то в продължение на много години в ендемични страни. Това не е довело до разрастване разпространението на вируса или увеличение на заболеваемостта сред персонала. Ето защо с цел извършване на по-широкомащабен серологичен надзор на *CCHF* някои изследователи препоръчват използването на засилени мерки за биосигурност при условията на BSL-2 и задължително използване на лични предпазни средства.
20. В периода 2008 – 2021г. в България са регистрирани 61 случая на *CCHF*, от които за периода 2013 – 2021г. – само 31 случая. В последните 5 - 6 години се наблюдава тенденция за постепенното им намаляване до единични случаи. Трудно е да се даде категорично обяснение на този факт, но изглежда той е свързан с промените в структурата на животновъдния отрасъл, окрупняването на фермите, монокултурното земеделие и изместване на пасищното животновъдство в други региони на страната.

VIII. Използвана литература:

1. Papa A. Crimean-Congo hemorrhagic fever and hantavirus infections. In: Maltezos H, Gikas A, editors. Tropical and emerging infectious diseases. Kerala (India): Research Signpost; 2010. p. 49–73
2. Papa A, Christova I, Papadimitriou E, Antoniadis A. Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bulgaria. *Emerg Infect Dis*. 2004;10:1465–7 10.3201/eid1008.040162
3. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol*. 1979;15:307–417
4. Papa A, Papadimitriou E, Christova I. The Bulgarian vaccine Crimean-Congo haemorrhagic fever virus strain. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:225–9 10.3109/00365548.2010.540036

5. Christova I, Di Caro A, Papa A, Castilletti C, Andonova L, Kalvatchev N, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever, southwestern Bulgaria. *Emerg Infect Dis.* 2009;15:983–5 10.3201/eid1506.081567
6. Sidira P, Maltezou HC, Haidich AB, Papa A. Seroepidemiological study of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Greece, 2009–2010. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18:E16–9 10.1111/j.1469-0691.2011.03718.x
7. Papa A, Chaligiannis I, Xanthopoulou K, Papaioakim M, Papanastasiou S, Sotiraki S. Ticks parasitizing humans in Greece. *Vector Borne Zoonotic Dis.* 2011;11:539–42 10.1089/vbz.2010.0036
8. Gergova I, Kunchev M, Kamarinchev B. Crimean-Congo hemorrhagic fever virus–tick survey in endemic areas in Bulgaria. *J Med Virol.* 2012;84:608–14 10.1002/jmv.23214
9. Iva Christova, Teodora Gladnishka, Evgenia Taseva, Nikolay Kalvatchev, Katerina Tsergouli, and Anna Papa (2013) Seroprevalence of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus, Bulgaria, *Emerg Infect Dis.*, Jan; 19 (1): 177–179
10. Marc Mertens 1, Isolde Schuster 1, Miriam A Sas 1, Zati Vatansever 2, Zdenek Hubalek 3, Esin Güven 4, Ahmet Deniz 5, Georgi Georgiev 6, Raiko Peshev 7, Martin H Groschup (2016) Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in Bulgaria and Turkey, VECTOR-BORNE AND ZOONOTIC DISEASES, DOI: 10.1089/vbz.2016.1944
11. Albayrak H, Ozan E, Kurt M. Serosurvey and molecular detection of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (CCHFV) in northern Turkey. *Trop Anim Health Prod* 2012; 44:1667–1671
12. Avsic-Zupanc T. Epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in the Balkans. In: Ergonul O
13. Whitehouse CA, eds. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: A Global Perspective. Amsterdam: Springer, 2007:75–88
14. MERTENS ET AL. Barthel R, Mohareb E, Younan R, Gladnishka T, et al. Seroprevalance of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Bulgarian livestock. *Biotechnol Equip* 2014; 28: 540–542
15. Bente DA, Forrester NL, Watts DM, McAuley AJ, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity. *Antiviral Res* 2013; 100:159–189
16. Causey OR, Kemp GE, Madbouly MH, David-West TS. Congo virus from domestic livestock, African hedgehog, and arthropods in Nigeria. *Am J Trop Med Hyg* 1970; 19:846–850
17. Christova I, Gladnishka T, Taseva E, Kalvatchev N, et al. Seroprevalence of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Bulgaria. *Emerg Infect Dis* 2013; 19:177–179. Edinakova E, Doycheva V, Mitova J, Vulcheva M, et al. Crimean-Congo hemorrhagic fever-spread in Europe and Bulgaria. *Pediatr Infect Dis* 2013; 5:23–28
18. Gonzalez JP, Camicas JL, Cornet JP, Wilson ML. Biological and clinical responses of west African sheep to Crimean-- Congo haemorrhagic fever virus experimental infection. *Res Virol* 1998; 149:445–455
19. Hoogstraal H. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J Med Entomol* 1979; 15:307–417

20. Kirbas A, Ozdemir H, Aksozcek A. The investigation of Crimean- Congo Haemorrhagic fever virus infection seroprevalence in cattle and sheep in Elazig, Samsun, Sivas, Tokat and Yozgat provinces. *Firat Univ J Health Sci* 2010; 24:137–142
21. Mertens M, Schmidt K, Ozkul A, Groschup MH. The impact of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus on public health. *Antiviral Res* 2013; 98:248–260
22. Mertens M, Vatansever Z, Mrenoshki S, Krstevski K, et al. Circulation of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever Virus in the former Yugoslav Republic of Macedonia revealed by screening of cattle sera using a novel enzyme-linked immunosorbent assay. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003519
23. Mertens M, Wolfel R, Ullrich K, Yoshimatsu K, et al. Seroepidemiological study in a Puumala virus outbreak area in South-East Germany. *Med Microbiol Immunol* 2009; 198: 83–91. Public Health Agency of Turkey.
24. Kırım Kongo Kanamalı Ates xi Sunum. 2015. <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/zoonotikvektorel-kkka/detay.html>
25. Schuster I, Mertens M, Mrenoshki S, Staubach C, et al. Sheep and goats as indicator animals for the circulation of CCHFV in the environment. *Exp Appl Acarol* 2016; 68:337–346
26. Shepherd AJ, Lemana PA, Swanepoel R. Viremia and antibody response of small African and laboratory animals to Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection. *Am J Trop Med Hyg* 1989; 40:541–547
27. Tuncer P, Yesilbag K, Alpay G, Dincer E, et al. Crimean-Congo Hemorrhagic Fever infection in domestic animals in Marmara region, Western Turkey. *Ankara Universitesi Veteriner Fakultesi Dergisi* 2014; 61:49–53
28. Vescio FM, Busani L, Mughini-Gras L, Khoury C, et al. Environmental correlates of Crimean-Congo haemorrhagic fever incidence in Bulgaria. *BMC Public Health* 2012; 12:1116
29. Yagci-Caglayik D, Korukluoglu G, Uyar Y. Seroprevalence and risk factors of Crimean-Congo hemorrhagic fever in selected seven provinces in Turkey. *J Med Virol* 2014; 86:306–314.
30. Yen YC, Kong LX, Lee L, Zhang YQ, et al. Characteristics of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus (Xinjiang strain) in China. *Am J Trop Med Hyg* 1985; 34:1179–1182
31. Yilmaz GR, Buzgan T, Irmak H, Safran A, et al. The epidemiology of Crimean-Congo hemorrhagic fever in Turkey, 2002–2007. *Int J Infect Dis* 2009; 13:380–386
32. Zeller HG, Cornet JP, Camicas JL. Experimental transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus by west African wild ground-feeding birds to *Hyalomma marginatum rufipes* ticks. *Am J Trop Med Hyg* 1994; 50:676–681
33. Александров Е. И др. *Инфектология*, 32, 1995, 12-16.
34. Арбовирусни инфекции. Вирусни хеморагични трески и биотероризъм“, под редакцията на проф. д-р В. Сербезов, доц. д-р З. Кълвачев, София 2005
35. Василенко, С. М., Г. Кацаров, В. Леви и др. 1972. О некоторых эпидемиологических особенностях КГЛ в Болгарии. – В книгата: Актуальные проблемы, вирусологии и профилактики вирусных заболеваний. Тез. XVII научн. сес. Инст. полиомиел. и вирусн. энцеф., 24–27.X.1972. М. 338 с

36. Емилия Петрова (2015) Проучване върху епидемиологичните и екологични особености, превенцията и контрола на Кримска-Конго хеморагичната треска и Ку-треската в България. Дисертация за придобиване на образователна и научна степен „ДОКТОР“.

Изготвил:

Проф. Георги Георгиев, д.в.м.н.

Център за оценка на риска по хранителната верига