
ANNALS
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN – POLONIA

VOL. LXIII (4)

SECTIO DD

2008

Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie
ul. Głęboka 30, 20-612 Lublin
e-mail: kkostro@wp.pl

KRZYSZTOF KOSTRO, DOROTA LUFT-DEPTUŁA, ZDZISŁAW GLIŃSKI

**Krwotoczna gorączka krymsko-kongijska
– nowo zagrażająca choroba przenoszona
przez wektory biologiczne**

Crimean-Congo haemorrhagic fever – the emerging vector-borne disease

Streszczenie. Wzrost liczby nowo zagrażających chorób jest spowodowany wieloma czynnikami, takimi jak ewolucja lub modyfikacja patogenu, wynikającymi ze zmiany gospodarza, wektora, patogenności lub szczepu. Czynniki ekologiczne, klimatyczne, środowiskowe i demograficzne są również zaangażowane w pojawieniu się nowej choroby. Gorączka krwotoczna krymsko-kongijska (CCHF, Crimean Congo haemorrhagic fever) jest nowo zagrażającą chorobą wirusową przenoszoną przez kleszcze, na którą choruje wiele gatunków zwierząt i człowiek. Najczęstszym przenosicielem wirusa CCHF są kleszcze z rodzaju *Hyalomma*. Człowiek zakaża się najczęściej za pośrednictwem kleszczy lub przez kontakt bezpośredni z krwią i tkankami zakażonych zwierząt domowych. U udomowionych zwierząt kopytnych następstwem zakażenia jest umiarkowana wiremia, której niekiedy towarzyszy niewielka gorączka. U ludzi CCHF ma ciężki przebieg przy śmiertelności od 30 do 50%. CCHF znajduje się na liście chorób zakaźnych Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (OIE).

Słowa kluczowe: gorączka krwotoczna krymsko-kongijska, wektory, zoonoza

WSTĘP

Nowo pojawiające się zoonozy (emerging zoonoses) obejmują trzy grupy chorób. Należą do nich choroby wywołane przez czynniki zoonotyczne, które pojawiły się na terenach, na których uprzednio nie występowały, choroby wywołane przez znane zoonotyczne czynniki zakaźne lub ściśle z nim spokrewnione, wywołujące zachorowania u gatunków zwierząt dotychczas niepodatnych na zakażenie, a także choroby spowodowane przez dotychczas nieznanne czynniki zakaźne, które zostały po raz pierwszy zidentyfikowane jako przyczyna chorób odzwierzęcych [Toma i Thiry 1999].

W większości przypadków udaje się ustalić przyczyny pojawienia się nowych zoonoz oraz mechanizmy ich szerzenia się w populacji zwierząt i ludzi. Mechanizmy te mają charakter złożony i często ich efekt uwidacznia się dopiero po pewnym czasie. Istotne znaczenie wśród tych mechanizmów ma przekroczenie barier międzygatunkowych i zakażenie nowego gatunku gospodarza oraz rozprzestrzenianie się patogenu w populacji nowego gospodarza. Z reguły większość nowych zoonoz wywołują zarazki, które istniały uprzednio w środowisku w rezerwuarach i uzyskały możliwość zakażenia nowych gatunków, łącznie z człowiekiem [Morse 1995].

Nowo zagrażające choroby przenoszone przez wektory biologiczne takie jak: gorączką Zachodniego Nilu (WNF), gorączka Doliny Rift (RVF), japońskie zapalenie mózgu (JE) [Chevalier i in. 2004] ze względu na charakter zoonotyczny czynnika etiologicznego, szerzenie się w skali międzynarodowej i w obrębie wrażliwych populacji oraz duży potencjał zoonotyczny należą do chorób notyfikowanych przez Światową Organizację Zdrowia Zwierząt (OIE) [OIE 2005, Wijaszka i Truszczyński 2006].

Ostatnio na liście chorób zakaźnych zwierząt OIE znalazła się krwotoczna gorączka krymsko-kongijska (CCHF, Crimean-Congo haemorrhagic fever), zarówno ze względu na zoonotyczny charakter czynnika etiologicznego, stale rosnący zasięg choroby, ciężki przebieg i dużą śmiertelność wśród ludzi, dużą liczbę różnych wektorów, różnorodność źródeł zakażenia i rezerwuarów wirusa, oraz fakt, że głównym źródłem zakażenia i rezerwuarem wirusa są zainfekowane zwierzęta, także domowe, i niektóre gatunki ptaków [CCDN 2000].

Krwotoczna gorączka krymsko-kongijska jest zakaźną chorobą zwierząt domowych i nieudomowionych wywołaną przez wirus z grupy Nairovirus (Bunyaviridae) i typową zoonozą. Jej wektorem są kleszcze głównie z rodzaju *Hyalomma*, lokalnie też *Amblyomma*, *Boophilus*, *Dermacentor*, *Ixodes*. U człowieka rozwija się ostra choroba, przebiegająca z wysoką gorączką, syndromem krwotocznym i martwicą wątroby, niekiedy ze skutkiem śmiertelnym [Swanepoel i in. 1987, Ergonul 2006].

EPIDEMIOLOGIA

Zmiany ekologiczne, jakie nastąpiły na Krymie podczas II wojny światowej spowodowały przeskok wirusa CCHF, którego głównym gospodarzem są zające, na człowieka i pojawienie się nowej choroby. Przyczyną tych zmian było gwałtowne zmniejszenie się zasięgu upraw, zwiększenie populacji zającej, będących źródłem zakażenia, i liczby kleszczy *Hyalomma marginatum*, które były wektorem zarazki podczas okupacji Krymu przez wojska niemieckie. Po wycofaniu się Niemców, pierwsze przypadki zachorowań na CCHF stwierdzono u żołnierzy radzieckich na Krymie w 1944 r. [Hoogstraal 1979]. Uprzednio nie kontaktowali się oni z wirusem CCHF.

Obecnie CCHF występuje endemicznie w około 40 krajach Afryki, Europy i Azji, mimo że różnią się one pod względem ekologicznym. W ostatnich dziesięcioleciach wystąpiły zachorowania na CCHF u ludzi w Kosowie, Albanii, Turcji, Grecji, Iranie, Pakistanie, Afryce Południowej, wielu krajach Azji Środkowej i na Bałkanach. Pozytywny wynik badania serologicznego świadczy o zakażeniu ludzi CCHF we Francji, Portugalii i na Węgrzech [Whitehouse 2004].

ŹRÓŁA I DROGI ZAKAŻENIA

Wirus CCHF wyosobniono z 28 gatunków i podgatunków kleszczy należących do 7 rodzajów. Liczba potencjalnych gospodarzy zwiększa się, ponieważ kleszcze będące wektorami wirusa CCHF mogą pasożytować na różnych gatunkach zwierząt [Hoogstraal 1979]. Serokonwersję dla wirusa CCHF notuje się u zwierząt domowych i dzikich, włączając zające, jeże, gryzonie, nietoperze, duże ssaki, takie jak żyrafy i nosorożce, oraz różne gatunki ptaków, na których pasożytują postacie rozwojowe kleszczy. Dzięki zdolności replikowania się wirusa CCHF w organizmie ptaków, zasięg terenów zasiedlonych przez zarażone kleszcze szybko się powiększa [Zeller 1994]. Ważną rolę w szerzeniu się choroby na nowe tereny odgrywa transport zainfekowanych zwierząt domowych pochodzących z terenów endemicznych oraz zakażone gryzonie, a wśród nich zające, które stanowią rezerwuariusz zarazki oraz źródło zakażenia dla kleszczy [Camicas 1994, Chevalier 2004]. Endemicznemu występowaniu CCHF sprzyja krążenie wirusa w okresach międzyepizootycznych w populacji kleszczy oraz fakt, że na zakażonym wirusem zwierzęciu może pasożytować dużo kleszczy [Wilson i in. 1991].

ETIOLOGIA

Wirus wywołujący CCHF (Bunyviridae), kształtu pleomorficznego lub sferycznego (80–100 × 120 nm), ma jednowarstwową otoczkę wyposażoną w wypustki glikoproteinowe (G1 i G2), która zamyka jednoniciowy RNA o polaryzacji ujemnej zbudowany z 10 500–22 700 nukleotydów. Wirus nie traci zakaźności w 40°C przez 10 dni, ginie w 56°C po 30 min i jest wrażliwy na działanie 1% roztworu podchlorynu i 2% aldehydu glutarowego. Izolaty wirusa z różnych regionów geograficznych są antygenowo jednorodne [Ergonul 2006]. Wyróżniono trzy grupy i 7 podtypów genetycznych wirusa [Yashina i in. 2003, Flik 2006]. W grupie A występują izolaty afrykańskie i azjatyckie z Pakistanu, Chin, Iranu, Rosji i Madagaskaru, w grupie B izolaty z południowej i zachodniej Afryki i Iranu, w grupie C jest jeden izolat z Grecji [Burt i Swanepoel 2005, Morikawa i in. 2007].

REZERWUARY I WEKTORY WIRUSA

Na zakażenie wirusem CCHF jest podatnych dużo gatunków zwierząt domowych i dzikich kręgowców oraz niektóre gatunki ptaków, w tym strusie [Swanepoel 1998]. Kleszcze, które są wektorem wirusa CCHF podczas odżywiania się krwią zwierząt lub ludzi wprowadzają wirus do krwiobiegu. Wirus dzięki namnożeniu się w organizmie kleszcza osiąga dawkę infekcyjną. Fakt, że kleszcze z rodzaju *Hyalomma* mają więcej aniżeli jednego gospodarza poszerza zakres gatunków zwierząt, od których mogą zakażać się wirusem CCHF [Hoogstraal 1979]. Ważną rolę w utrzymywaniu się wirusa CCHF w środowisku odgrywa jego transmisja: tranowarialna, transstadialna i drogą płciową [Wilson i in. 1991, Gonzalez 1992]. Dzięki niej stadia rozwojowe kleszcza *Hyalomma* podczas żerowania na drobnych kręgowcach stają się wektorem zakażenia przez cały okres rozwoju. Za pośrednictwem dojrzałych zainfekowanych wirusem kleszczy zakażają się duże kręgowce, łącznie z bydłem, owcami i kozami. Wiremia występuje

po około tygodnia po zakażeniu i wtedy zwierzęta, stają się źródłem zakażenia dla kleszczy i dla człowieka.

ŹRÓDŁA ZAKAŻENIA

Głównym źródłem zakażenia są zakażone zwierzęta nosiciele wirusa, wektorem zakażenia są kleszcze zainfekowane przez wirus CCHF. Ludzie zakażają się też przez kontakt bezpośredni z krwią i tkankami zwierząt w okresie wiremii. Znane są przypadki zakażeń szpitalnych wśród lekarzy wykonujących zabiegi krwawe u pacjentów z CCHF oraz u szpitalnego personelu pomocniczego [Ergonul 2006], a także lekarzy weterynarii podczas wykonywania zabiegów krwawych na zwierzętach i u pracowników rzeźni.

PATOGENEZA

U zwierząt zakażenie CCHF ma przebieg bezobjawowy lub objawia się przejściowym podniesieniem temperatury ciała. Komórkami docelowego działania i miejscem namnożenia się wirusa CCHF są jednojądrzaste fagocyty i komórki śródbłonna naczyń. Po uwolnieniu z nich do krwi występuje wiremia i rozprzestrzenienie wirusa w organizmie. Następstwem działania wirusa w monocytach i makrofagach jest uwolnienie cytokin, co prowadzi do uszkodzenia naczyń krwionośnych i objawów przypominających wstrząs septyczny. Występuje gorączka, wybroczynowość, szok, leukopenia, hemoglobinemia, często zejście śmiertelne. Istnieje pogląd, że hemofagocytoza bierze udział w rozwoju pancytopenii w CCHF [Swanepoel 1987].

OBJAWY CCHF ZWIERZĄT

Przeciwciała dla wirusa CCHF zidentyfikowano m.in. u koni, osłów, świń, nosorożców, żyraf i bawołów, srok i szpaków, w jednym przypadku u żółwia. Wirus izolowano od bydła, owiec, kóz, zajęcy, jeży, psów, myszy (*Mastomys* sp.) Przeciwciała dla wirusa CCHF pojawiają się po ustąpieniu wiremii i można je wykryć w teście IgG ELISA przez całe życie zwierząt. Odczyn wiązania dopełniacza pozwala na wykrycie przeciwciał przez krótszy okres po zakażeniu. Na terenach endemicznego występowania choroby ponad 50% populacji dorosłego bydła jest seropozytywna [Merck 2005]. Jedynym objawem u zakażonego doświadczalnie bydła, owiec i kóz, a także strusi [Capua 1998] jest przejściowa wiremia i nieznaczny wzrost temperatury. Izolacja wirusa na hodowlach tkankowych, test RT-PCR umożliwiają stwierdzenie wiremii [WHO 2001]. Profilaktyka obejmuje niszczenie kleszczy oraz stosowanie repelentów. Odnosi się to także do zwierząt przed eksportem.

CCHF JAKO ZOONOZA

U ludzi CCHF ma charakter sezonowy, co wiąże się z sezonowym występowaniem kleszczy. Człowiek może się też zakażyć przez kontakt z krwią i tkankami zwierząt w

okresie wirerii, za pośrednictwem picia niepasteryzowanego mleka i na drodze aerozolowej od zainfekowanych zwierząt. Chore matki mogą zakażać płody [WHO 2001, Whitehouse 2004].

Okres wylegania choroby jest ściśle uzależniony od wrót zakażenia. W zakażeniach przeczyszczenia wynosi 1–3 dni, maksymalnie 9 dni, a przy innych wrotach zakażenia średnio 5–6 dni, ale może też wydłużyć się nawet 13 dni [WHO 2001]. Wyróżnia się 2 fazy choroby: przedkrwotoczną i krwotoczną. Pierwszą fazę cechuje nagłe wystąpienie wysokiej gorączki, dreszcze, bóle i zawroty głowy, fotofobia, bóle karku, mięśni i stawów. U dużej liczby pacjentów występują nudności, wymioty, biegunka, bóle brzucha, obrzęk śledziony. Po 5 dniach może pojawić się zmiana nastroju, dezorientacja i agresja, bradykardia i spadek ciśnienia krwi.

Po około 7 dniach rozwija się druga faza choroby trwająca średnio 2–3 dni, którą cechują wybroczyny na skórze i błonach śluzowych, krwawe wymioty, hematuria, krwawienia z nosa, smoliste stolce. U części chorych rozwija się zapalenie wątroby, krwotoczne zapalenie płuc, zaburzenia krążenia. Pacjenci, którzy przeżyli powracają do zdrowia po 10–20 dniach od wystąpienia pierwszych objawów choroby. Badanie laboratoryjne wykazuje anemię, leukopenię, trombocytopenię, wzrost aktywności transgierazy asparaginianowej, transferazy alaninowej, przedłużenie czasu protrombinowego.

Hepatocyty ulegają martwicy, dochodzi do rozrostu komórek Kupffera i nacieku komórek jednojądrzastych, zaniku tkanki limfoidalnej śledziony i pojawienia się ognisk martwicy, zaś w płucach do wybroczyn i uszkodzenia pęcherzyków, tworzenia błon hialinowych, nacieku miąższu komórkami jednojądrzastymi. Serce jest przekrwione i obrzękłe [Whitehouse 2004, Mordani i Keshtkar-Jahromi 2007].

Choroba może mieć skutek śmiertelny. Śmiertelność wynosi 30–50%, a niekiedy osiąga nawet 80% [Casals 1969, Swanepoel i in. 1987, Ergonul i in. 2004, Ergonul 2006]. W niektórych ogniskach choroby w Zjednoczonych Emiratach Arabskich wynosiła 73%, a w Chinach 80% [Ergonul 2004, Whitehouse 2004, Bakir i in. 2005, Mordani i Keshtkar-Jahromi 2007]. W prognozowaniu zejścia choroby zwraca się uwagę na obecność przeciwciał dla wirusa CCHF w klasie IgM i IgG. W przypadkach śmiertelnych przeciwciała w klasie IgM występowały u 25% chorych, w klasie IgG nie było ich [Ergonul i in. 2006, Cevik i in. 2007].

W diagnostyce choroby stosuje się metody serologiczne, izolację wirusa oraz wykrywanie genomu wirusowego. Przeciwciała pojawiają się w 7–9 dniu choroby i wykrywa się je testem IgM ELISA i IgG ELISA. Przeciwciała występujące w klasie IgM utrzymują się przez 4 miesiące, a przeciwciała z klasy IgG przez 5 lat. Wirus CCHF występuje w dużym stężeniu w płucach, wątrobie, śledzionie, szpiku kostnym, nerkach i mózgu. Te narządy służą do izolacji wirusa na hodowlach komórkowych (linia SW-13, Vero, LLC-MK2, BHL-21) i do wykrycia antygeny wirusowego testem immunofluorescencji oraz genomu wirusa testem RT-PCR. Lekiem z wyboru jest rybawiryna. Leczenie objawowe łagodzi objawy kliniczne [Ergonul i in. 2004].

PROFILAKTYKA

Na terenach endemicznego występowania choroby profilaktyka polega na ochronie przed kleszczami i bezpośrednim kontaktem z krwią i tkankami zakażonych zwierząt.

W tym celu zaleca się stosowanie repelentów, niszczenie kleszczy na zwierzętach domowych, noszenie odzieży ochronnej. Nie należy spożywać niepasteryzowanego mleka pochodzącego od zakażonych zwierząt. W szpitalach obowiązuje szczególna ostrożność przy kontaktach z pacjentami podejrzanymi i chorymi na CCHF. W niektórych krajach (np. Rosja, Bułgaria) istnieje możliwość szczepienia ludzi przeciwko CCHF.

PIŚMIENNICTWO

- Bakir M., Ugurlu M., Dokuzoguz B., Bodur H., Tasyaran M.A., Vahaboglu N. 2005. Crimean-Congo haemorrhagic fever outbreak in Middle Anatolia: a multicentre study of clinical features and outcome measures. *J. Med. Microbiol.*, 54, 385–389.
- Burt F.J., Swanepoel R. 2005. Molecular epidemiology of African and Asian Crimean-Congo haemorrhagic fever isolates. *Epidemiol. Infect.*, 133, 659–666.
- Camicas J.L., Cornet J.P., Gonzalez J.P., Wilson M.L., Adam F., Zeller H.G. 1994. La fièvre hémorragique de Crimée-Congo Au Sénégal: dernières données écologiques du virus CCFH. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 87, 11–16.
- Capua I. 1998. Crimean-Congo haemorrhagic fever in ostriches: A public health risk for the European Union? *Avian Pathol.*, 27, 117–120.
- Casals J. 1969. Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 131, 233–236.
- CCDM – Control of communicable diseases manual. 2000. 17th ed. American Public Health Ass.
- Cevik MA, Erbay A, Bodur H, Eren SS, Akinci E, Sener K, Onguru P, Kubar A . 2007. Viral load as a predictor of outcome in Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Clin. Infect. Dis.*, 45, 96–100.
- Chevalier V., de la Rocque S., Balet T., Vial L., Roger F. 2004. Epidemiological processes involved in the emergence vector-borne diseases: West Nile fever, Rift Valley fever, Japanese encephalitis and Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* 23, 535–555.
- Ergonul O. 2006. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Lancet Infect. Dis.*, 6, 203–214.
- Ergonul O., Celikbas A., Dokuzoguz B., Eren S., Baykam N., Esener H. 2004. Characteristics of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever outbreak in a recent outbreak in Turkey and impact of oral ribavirin therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 39, 284–287.
- Ergonul O, Celikbas A, Baykam N, Eren S, Dokuzoguz B. 2006. Analysis of risk-factors among patients with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus infection: severity criteria revisited. *Clin. Microbiol. Infect.*, 12, 551–554.
- Flik R., Whitehouse C.A. 2005. Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Curr. Mol. Med.*, 5, 753–760.
- Gonzalez J.P., Camicas J.L., Cornet J.P., Faye O., Wilson M.L. 1992. Sexual and transovarial transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in *Hyalomma truncatum* ticks. *Res. Virol.*, 143, 23–28
- Hoogstraal H. 1979. The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo haemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa. *J. Med. Entomol.*, 15, 307–417.
- Merck Veterinary Manual. Merck and Co. 9th ed. 2005.
- Mordani M., Keshtkar-Jahromi M. 2007. Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Arch. Iranian Med.*, 10, 204–21.
- Morikawa S, Saijo M, Kurane I. 2007. Recent progress in molecular biology of Crimean-Congo hemorrhagic fever. *Comp. Immunol. Microbiol. Infect. Dis.*, 30, 375–89.
- Morse S.S. 1995. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg. Infect. Dis.* 1, 7–15.
- OIE International Animal Health Code. Mammals, birds, bees. 2005. OIE Paris.

- Swanepoel R., Shepherd A., Leman P.A., Shepherd S.P., Mc Gillivray G.M., Erasmus M.J., Searle L.A., Gill D.E. 1987. Epidemiology and clinical features of Crimean-Congo hemorrhagic fever in southern Africa. *Am. J. trop. Med. Hyg.* 36, 120–132.
- Swanepoel R., Leman P.A., Burt F.J., Jardine J., Verwoerd D.J., Capua I., Brückner G.K., Burger W.P. 1998. Experimental infection of ostriches with Crimean-Congo haemorrhagic fever virus. *Epidemiol. Infect.*, 121, 427–432.
- Toma B., Thiry E. 1999. Qu` est-ce qu`une maladie emergente? *Epidemiol. Sante Anim.* 44, 1–11.
- Whitehouse C.A. 2004. Crimean-Congo haemorrhagic fever. *Antiviral Res.* 64, 145–160.
- Wijaszka T., Truszczyński M. 2006. Nowa lista chorób zgłaszanych do OIE. *Medycyna Wet.* 62, 1433.
- Wilson M.L., Gonzalez J.P., Cornet J.P., Camicas J.L. 1991. Transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus from experimentally infected sheep to *Hyalomma truncatum* ticks. *Res. Virol.*, 142, 395–404.
- World Health Organization. Crimean-Congo haemorrhagic fever. 2001. WHO information sheet fact no 208. WHO.
- Yashina L., Petrova I., Seregin S., Vyshemirskii O., Lvov D., Aristova V., Kuhn J., Morzunov S., Gutorov V., Kuzina I., Tyunnikov G., Netesov S., Petrov V. 2003. Genetic variability of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus in Russia and Central Asia. *Gen. Virol.*, 84, 1199–1206.
- Zeller H.G., Cornet J.P., Camicas J.L. 1994. 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.*, 50, 676–681.

Summary. The increase of emerging diseases is due to several factors, such as the evolution or modification of a pathogenic agent, which results in a change of host, vector, pathogenicity or strain. Specific ecological, climatic, environmental and demographic factors participate in the emergence of a disease. Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF) is an emerging tick-borne viral disease affecting a wide range of animals and humans. The most efficient and common vectors for CCHF appear to be the members of the *Hyalomma* species. Humans acquire the CCHF virus mostly from a tick bite or from a direct contact with blood and tissues of infected livestock. The domestic ungulates suffer a moderate viremia occasionally characterized by a mild fever. CCHF is severe in infected humans with a 30–50% mortality rate. CCHF is classified in the World Organization for Animal Health (OIE) list of contagious disease.

Key words: Crimean-Congo haemorrhagic fever (CCHF), vectors, zoonose