

Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna – 80 lat badań

Zdzisław Gliński, Andrzej Żmuda

z Katedry Epizootologii i Kliniki Chorób Zakaźnych Zwierząt Wydziału Medycyny Weterynaryjnej Uniwersytetu Przyrodniczego w Lublinie

Chociaż od wykrycia krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej (CCHF, Crimean–Congo hemorrhagic fever) w 1944 r. minęło 80 lat (1), choroba występuje endemicznie w ponad 30 krajach, a sporadyczne zachorowania mają miejsce w większości krajów, to nadal brakuje efektywnych leków i szczepionki (2). Ze względu na istotne zagrożenie dla zdrowia Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznaje za priorytetowe badania nad CCHF w kontekście zagrożeń zdrowia publicznego (3). CCHF znajduje się w wykazie chorób notyfikowanych do Światowej Organizacji Zdrowia Zwierząt (WOAH; 4). Rozporządzenie Komisji EU 206/2010 zobowiązuje do badania importowanych zwierząt w kierunku CCHF. Gorączki krwotoczne są też ujęte w wykazie chorób i zatruc człowieka w Polsce (5).

W pełni poznano właściwości i rezerwuary wirusa CCHF, wektory, a także drogi szerzenia się zakażenia, objawy oraz zmiany chorobowe i wprowadzono efektywne metody diagnostyczne (6, 7). Mimo tych osiągnięć, które są wynikiem 80-letnich badań prowadzonych w wielu krajach, brak sukcesów w leczeniu, a zwłaszcza w swoistej profilaktyce choroby (8).

Epidemiologia

Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna (CCHF) to najbardziej rozpowszechniona przenoszona przez kleszcze infekcja wirusowa u ludzi występująca na rozległym obszarze od zachodnich Chin, przez południową Azję i Bliski Wschód, po południowo-wschodnią Europę i większą część Afryki (6). Kilka rodzajów kleszczy przenosi wirusa krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej (CCHFV) na różne gatunki ssaków udomowionych i dzikich, u których rozwija się przejściowa wiremia bez klinicznych objawów choroby. Człowiek zakaża się w wyniku ukąszenia przez kleszcza lub przez kontakt z krwią albo innymi płynami ustrojowymi pacjenta z CCHF lub zakażonego zwierzęcia (9). Pierwsza epidemia CCHF miała miejsce w ZSRR latem 1944 r., kiedy wojska radzieckie wyzwoliły Półwysep Krymski spod okupacji niemieckiej. Na skutek wzrostu populacji zajęcy, żywciele kleszczy *Hyalomma*, żołnierze i pracownicy rolni byli ofiarami dużej liczby ukąszeń kleszczy. Pojawiła się ostra choroba gorączkowa z dużą częstością krwawień i wstrząsem. Około 200 żołnierzy było hospitalizowanych, przy czym ok. 10% zmarło (10). Przez kolejne dziesięciolecia choroba występowała głównie w południowych republikach ZSRR, Bułgarii i Republice Południowej Afryki. W Kongo Belgijskim wystąpiły zachorowania przebiegające z objawami gorączki krwotocznej (11). Okazało się, że wirus wywołujący chorobę wyizolowany w 1956 r.

Crimean–Congo hemorrhagic fever – 80 years of investigations

Gliński Z., Żmuda A., Department of Epizootiology and Clinic of Infectious Animal Diseases, Faculty of Veterinary Medicine, University of Life Sciences in Lublin

Crimean–Congo haemorrhagic fever (CCHF), is the most prevalent tick-borne viral infection of humans, occurring across a vast area from western China through southern Asia and the Middle East to south-eastern Europe and throughout most of Africa. The causative agent (*Orthonairovirus*; *Nairoviridae*), a negative-sense RNA virus, can be efficiently transmitted by common ticks of the *Hyalomma* spp., that also act as its reservoir. *Hyalomma* ticks infest a wide spectrum of different wildlife species, and free-ranging livestock animals. CCHF virus is also maintained through vertical and horizontal transmission cycle in several genera of *Ixodes* spp. ticks, which spread it to a variety of wild and domestic mammals. Human infections occur through the tick bite or the exposure to blood or body fluids of an infected animal or CCHF patient, since the virus can be isolated from serum or plasma during the febrile and viremic stage. CCHF shows a spectrum of severity, from a mild, nonspecific febrile syndrome through vascular leakage, that results from the damage of endothelial cells, then multi-organ failure, haemorrhages and shock. Specific antibodies are demonstrable by indirect immunofluorescence test or by IgG-sandwich and IgM-capture ELISA. Presently, no efficient treatment or vaccine is available and intense efforts are needed to develop successful countermeasures. Our article presents summary of 80 years of studies and current knowledge on diagnostic and adequate strategies against CCHF.

Keywords: Crimean–Congo haemorrhagic fever, CCHF virus, ticks, diagnostic methods.

jest identyczny z CCHFV wywołującym chorobę na Krymie (12). Prawdopodobnie jednak już w XII wieku opisano ciężką chorobę krwotoczną w Tadżykistanie wywołaną ukąszeniem kleszcza lub wszy. Podobne choroby były znane również w innych częściach Azji Środkowej (13).

CCHFV jest szeroko rozpowszechnionym endemicznym wirusem w Afryce, na Bliskim Wschodzie, w Azji Południowo-Wschodniej oraz w Europie Południowej i Wschodniej (14). Chociaż wektorami CCHFV jest wiele różnych gatunków kleszczy, to tylko dwa są szeroko rozpowszechnione w Europie (15), a mianowicie kleszcz wędrowny *Hyalomma marginatum*, który występuje w Europie Południowej, na Środkowym Wschodzie, w Afryce Północnej i Indiach Wschodnich oraz *H. lusitanicum* obecny w Europie Południowo-Zachodniej i Afryce Północnej. Należy zauważyć, że oba te kleszcze są przystosowane do gorących i suchych lub półsuchych środowisk (16). Matematyczne modele opracowane przez zespół Messina i wsp. (17) sugerują, że ryzyko choroby obejmuje znaczną część Europy Południowej i Środkowej.

Uzyskane przez nich dane będzie można wykorzystać do skuteczniejszego ukierunkowania nadzoru i monitorowania choroby. Istotną rolę w szerzeniu się CCHF odgrywają przenoszenie zakażonych kleszczy na duże odległości na wędrujących ptakach (18), globalizacja handlu prowadząca do introdukcji kleszczy wektorów na nowe kontynenty (19) oraz zmiany klimatyczne prowadzące do rozszerzenia granic zasięgu kleszcza *Hyalomma marginatum* na północ, aż do Szwecji (20), przyczyniając się do zwiększenia terytorium występowania CCHF. Analiza filogenetyczna wykazała reasortację i rekombinację genomu CCHFV podczas koinfekcji pojedynczego gospodarza, tym samym wskazując na możliwość pojawienia się w przyszłości nowych wariantów wirusa różniących się patogennością (21).

Po 2000 r. częstość występowania i zasięg geograficzny przypadków CCHF znacznie wzrosły, przy czym po raz pierwszy choroba wystąpiła w Turcji, Iranie, Indiach, Grecji, Gruzji i niektórych krajach bałkańskich, RNA wirusa CCHF wykryto u kleszczy *H. lusitanicum* pasożytujących na jeleniach w Hiszpanii (22). W 2020 r. w europejskim regionie WHO odnotowano przypadki zakażenia człowieka CCHFV w Albanii, Armenii, Bułgarii, Gruzji, Grecji, Hiszpanii, Kosowie, Rosji, Serbii, Turcji, Ukrainie, Kazachstanie, Tadżykistanie, Turkmenistanie i Uzbekistanie, przy czym najwięcej przypadków choroby stwierdzono w Turcji (23).

Wirus

Wirus CCHF, rodzaj *Orthonairovirus* (rząd *Bunyavirales*, *Nairoviridae*), posiada kulisty wirion o średnicy ok. 80–100 nm i genom zbudowany z 3 segmentów (S, M, L) jednopasmowego linearnego RNA o ładunku ujemnym. Segment S (small) koduje białko nukleokapsydu (N) wirusa, segment M (medium) koduje prekursor glikoproteiny (GPC), który jest przetwarzany przez proteazy gospodarza na domenę GP160/85, która jest dalej przetwarzana na domenę mucynopodobnej (MLD) i GP38 oraz koduje dwie transmembranowe glikoproteiny Gn i Gc (24), zaś segment L (large) koduje polimerazę zależną od RNA (25). Białko nukleokapsydu (N) CCHFV oddziałuje z komórkowym czynnikiem obrony przeciw-wirusowej MxA i działa jako substrat dla mediatora apoptozy, kaspazy-3 (26). Wirus zakaża komórki gospodarza na drodze endocytozy zależnej od klatryny (27). W każdym z trzech segmentów genomu zachodzi ok. 10^4 zmian/nukleotyd i rok, czyli na rok przypada ok. dwie zmiany zasad dla całego genomu. Obecnie istniejące wirusy CCHF wyewoluowały z przodka, który istniał ok. 3000 lat temu. Wydaje się, że rozwój i upowszechnienie hodowli zwierząt mogły przyczynić się do geograficznego rozprzestrzenienia wirusa (28). Na podstawie sekwencji segmentu S wśród szczepów CCHFV wyróżniono siedem genotypów (genotypy I–VII), przy czym genotyp IV dzieli się dalej na dwa podgenotypy IVf i IVg. Różnorodność genetyczna jest silnie skorelowana z położeniem geograficznym i segregacja kładów CCHFV odbywa się na podstawie położenia geograficznego

(29). Decyzją Międzynarodowego Komitetu Taksonomii Wirusów w 2021 r. genogrupę VI CCHFV zaliczono do nowego gatunku z rodzaju *Orthonairovirus* o nazwie *Congoïd Orthonairovirus* (wirus Agai), który obejmuje prototypowy szczep AP-92 wyizolowany w 1975 r. z kleszczy *Rhipicephalus bursa* pobranych w Vergina (starożytne Aigai) w północnej Grecji (30).

CCHFV replikuje się w hodowlach linii komórkowych kleszczy naturalnego wektora (*Hyalomma anatolicum*), jak i innych gatunków kleszczy, które nie biorą udziału w naturalnym przenoszeniu wirusa i w hodowlach komórkowych Vero-E6, BHK-21, LLC-MK2 oraz SW-13 (31). Zakaźność CCHFV niszcza gotowanie i autoklawowanie, niskie stężenia formaliny lub β -propiolaktanu. Wirus jest wrażliwy na rozpuszczalniki lipidowe. Zakaźność jest stabilna w temperaturach poniżej -60°C , w 4°C utrzymuje się do trzech tygodni (4).

Patogeneza

CCHFV replikuje się w wysokich mianach we wrotach zakażenia w komórkach nabłonka naczyniowego, komórkach dendrytycznych i makrofagach tkankowych, zakaża lokalne węzły chłonne i monocyty krwi obwodowej, w końcu osiąga narządy wewnętrzne, zwłaszcza wątrobę i śledzionę. Wirus wiąże się z receptorami docelowych komórek za pośrednictwem glikoproteiny Gc. Składniki cytoszkieletu, w tym włókna mikrotubuliny i aktyny, są niezbędne do internalizacji, replikacji i produkcji potomnego wirusa. Uszkodzenie komórek śródbłonka naczyń krwionośnych powoduje wynaczenie (32). Replikacja CCHFV, oprócz uszkodzenia śródbłonka naczyń, opóźnia produkcję IFN, który odgrywa kluczową rolę w kontrolowaniu replikacji wirusa (33, 34), prawdopodobnie poprzez zakłócanie szlaku aktywacji IRF-3. Efekty to wtórna replikacja CCHFV w narządach wewnętrznych (35) i szybkie rozprzestrzenienie się wirusa całym organizmie, niewydolność hemostatyczna poprzez stymulację agregacji płytek krwi oraz aktywację wewnętrznej kaskady krzepnięcia (35). Podczas zakażenia wzrasta liczba aktywowanych makrofagów, komórek NK i limfocytów T CD3+ CD8+, dochodzi do indukcji apoptozy poprzez uwalnianie cytokin prozapalnych z zakażonych komórek, zwłaszcza w ostrym przebiegu choroby (36, 37). W miarę postępu choroby niekontrolowana apoptoza limfocytów przyczynia się do limfopenii (38). W ciężkich przypadkach nadmierne uwalnianie cytokin prozapalnych, któremu towarzyszy zwiększona przepuszczalność i rozszerzenie naczyń krwionośnych, prowadzi do niedociśnienia, niewydolności wielonarządowej, wstrząsu i śmierci. CCHFV może upośledzać naturalny układ odpornościowy i powodować opóźnienie nabytej odporności immunologicznej, która ma kluczowe znaczenie dla eliminacji wirusa.

Objawy zakażenia

Do czynników ryzyka zakażeniem należą ukąszenie przez kleszcza lub kontakt z kleszczem, hodowla

zwierząt, kontakt z płynami ustrojowymi pacjenta chorego na CCHF lub praca w laboratorium, w którym jest materiał podejrzany o obecność CCHFV, praca w rzeźni oraz kontakty z osobami chorymi lub podejrzany o zakażenie CCHF (39). Mieszkanie na obszarach wiejskich naraża na ukąszenie przez kleszcza wektora i zakażenia CCHFV. Serokonwersja na CCHFV u osób ukąszonych przez kleszcze na terenach endemicznych może sięgać nawet 20% (40).

W typowym przebiegu choroby wyróżnia się cztery stadia: inkubacji, przedkrwotoczne, krwotoczne i zdrowienia. Okres inkubacji zwykle wynosi od 3 do 7 dni i zależy od drogi zakażenia, liczby kopii wirusa w dawce zakaźnej i nasilenia wirerii. Po ukąszeniu przez kleszcza trwa on od 1 do 5 dni, podczas gdy dla kontaktu z zakażoną krwią lub tkankami wynosi 5–7 dni, maksymalnie do 13 dni. Sugerowano, że działanie substancji znajdujących się w ślinie kleszczy odgrywa rolę w przyspieszaniu rozprzestrzeniania się wirusa w organizmie (41). Dawka zakaźna musi wynieść co najmniej 1–10 kopii CCHFV. Objawy pojawiają się w fazie przedkrwotocznej, która trwa 4–5 dni. Początek choroby jest nagły z bólem głowy, wysoką gorączką, bólem pleców i stawów, bólem brzucha, nudnościami i wymiotami. Często występują zaczerwienienie spojówek, gardła i twarzy oraz wybroczyny na podniebieniu. Może też wystąpić żółtaczka, a w ciężkich przypadkach zmiany nastroju i percepcji zmysłowej, niedociśnienie ze względną bradykardią. W większości przypadków stadium przedwybroczynowe przechodzi w trwające krótko stadium wybroczynowe, charakteryzujące się wylewami krwi do spojówek, krwawymi wymiotami i smolistymi stolcami, krwawieniem z pochwy i mięśni brzucha. W miarę postępu choroby mogą pojawiać się duże obszary ciężkich siniaków, obrzęk wątroby i śledziony, obfite krwawienia z nosa i niekontrolowane krwawienie w miejscu iniekcji, które zaczynają się ok. czwartego dnia choroby i trwają ok. dwóch tygodni. U części chorych pojawia się wysypka plamisto-grudkowa (13). Występuje trombocytopenia, leukopenia, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej, dehydrogenazy mleczanowej i fosfokinazy kreatynowej (42). Okres rekonwalescencji następuje po 10–20 dniach po rozpoczęciu choroby, a pełny powrót do zdrowia może trwać nawet rok. Niekiedy w tym okresie występują u ozdowieńców osłabienie, wypadanie włosów, brak apetytu, zapalenia wielonarwowe, utrata słuchu, zaburzenia pamięci i wzroku oraz niewydolność wątroby i nerek.

Wysokość miana wirusa może być wskaźnikiem nasilenia choroby i ma znaczenie prognostyczne. W sumiarykowanych przypadkach miano wirusa w surowicy wynosi początkowo 10^2 – 10^4 kopii/ml, podczas gdy w ciężkich przypadkach początkowe miano wirusa wynosi zazwyczaj 10^4 – 10^7 kopii/ml, przy czym miano 10^8 – 10^{10} kopii/ml najczęściej oznacza ryzyko zgonu (43). W ogniskach choroby śmiertelność wśród hospitalizowanych pacjentów wahała się od 5 do nawet 80% (6). W ciężkich przypadkach przyczyną śmierci są niewydolność wielonarządowa, rozsiane

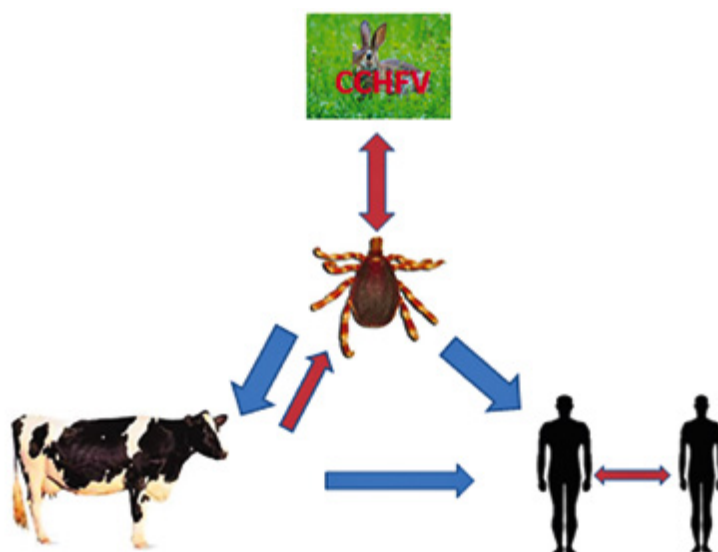
krzepnięcie wewnątrznaczyniowe i wstrząs krążeniowy (44). U niektórych osób zakażenia CCHFV mogą przebiegać subklinicznie lub bezobjawowo, np. wysoki poziom serokonwersji stwierdza się w pewnych regionach Turcji i Grecji (45).

Zakażenie zwierząt

Wirus CCHF replikuje się u koni, osłów, owiec, bydła na obszarach endemicznych CCHF, nasilenie wirerii jest niewielkie, a zwierzęta nie chorują (ryc. 1). Tylko w niektórych przypadkach zakażeniu ulegają kleszcze żerujące na owcach, cielętach, zającach i strusiach (10, 46, 47).

Rozpoznanie

Gorączka krwotoczna krymsko-kongijska (CCHF) jest jedną z groźnych chorób ze względu na wysoki wskaźnik śmiertelności, możliwość wystąpienia ognisk szpitalnych oraz trudności w leczeniu i zapobieganiu. W diagnostyce stosuje się test IgG ELISA i IgA ELISA, RT-PCR, test immunofluorescencji pośredniej i izolację wirusa. Diagnostyka laboratoryjna łącznie z wywiadem klinicznym daje efekty w ostrej fazie choroby. Materiał do badania stanowią krew lub tkanki pobrane od przypadku śmiertelnego. Barwienie immunohistochemiczne może również wykazać obecność antygeny wirusowego w tkankach utrwalonych w formalinie. W późniejszym okresie choroby u osób, które przeżyły, we krwi można wykryć przeciwciała (48). Ponieważ testy RT-PCR są zwykle specyficzne dla krążących regionalnie szczepów z danego rodu (lineage), istnieje potrzeba diagnostyki obejmującej szczepu tego rodu (49). U pacjentów podejrzanych o zakażenie CCHF w diagnostyce stosuje się przede wszystkim metodę RT-PCR, ponieważ cechuje się najwyższą czułością, jak i możliwością najwcześniejszego wykrycia infekcji (48). Najwięcej RNA CCHFV występuje we krwi w pierwszym tygodniu po wystąpieniu objawów i można go wykryć do 3 tygodni (50). Czynną



Ryc. 1. Transfer wirusa krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej

infekcję CCHFV można wykryć na podstawie wzrostu miana przeciwciał w klasie IgM lub znacznego wzrostu miana przeciwciał w klasie IgG po ostrej fazie infekcji 4–9 dni od wystąpienia objawów. W ciężkich i śmiertelnych przypadkach często brak serokonwersji. Serokonwersja IgG anty-CCHFV świadczy o trwającym lub wyleczonym zakażeniu i jest wykorzystywana w monitoringu i badaniach epidemiologicznych. Okazało się przy tym, że test cELISA jest bardziej czuły niż test immunofluorescencji pośredniej lub test seroneutralizacji wirusa. Wirus indukują niskie miano przeciwciał neutralizujących (51).

Rozpoznanie zakażenia CCHFV u zwierząt

Identyfikacja obszarów endemicznych przez badanie serologiczne przeżuwaczy ma kluczowe znaczenie dla profilaktyki i zwalczania choroby u ludzi. Serokonwersja u zwierząt jest dobrym wskaźnikiem lokalnego krążenia CCHFV na określonym obszarze. Wirusa izoluje się na hodowli komórek Vero-E6, BHK-21, LLC-MK2 i SW-13 z surowicy albo osocza pobranego w fazie gorączkowej lub wiremicznej zakażenia czy z wątroby zwierząt i identyfikuje się testem RT-PCR (52, 53). Serokonwersję ocenia się testem immunofluorescencji pośredniej lub testem ELISA z wychwytem IgG (sandwich IgG lub pośrednim testem ELISA) i wychwytem IgM, a przeciwciała występujące w obydwu klasach Ig można wykryć metodą cELISA. Światowa Organizacja Zdrowia Zwierząt (WOAH) zaleca badanie zwierząt przed eksportem i w celu potwierdzenia przypadku klinicznego choroby testem RT-PCR oraz izolację wirusa w celu potwierdzenia przypadku klinicznej choroby. IgG ELISA i cELISA stosuje się do stwierdzenia, że zwierzęta są wolne od infekcji oraz do monitoringu infekcji. Natomiast IgM ELISA zaleca się do potwierdzenia klinicznej choroby oraz do badania zwierząt przed eksportem (4).

Profilaktyka i leczenie

Szczególną uwagę zwraca się na równowagę płynów i korekcję zaburzeń elektrolitowych, natlenienie i wsparcie hemodynamiczne i leczenie wtórnych zakażeń. Stosuje się paracetamol jako lek przeciwgorączkowy i unika użycia niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na ich wpływ na układ krzepnięcia krwi. Inhibitory pompy protonowej są stosowane w celu zapobiegania krwawieniom z przewodu pokarmowego, które mogą wystąpić na skutek powikłań chorobowych lub stresu (6). W terapii przyczynowej stosuje się fawipirawir, który jest inhibitorem RNA o szerokim spektrum działania, tetracykliny, kationowe leki amfifilowe (49), interferon, przeciwciała monoklonalne (54). Powszechnie stosowana jest rybawiryna (24).

Podejmowane są próby otrzymania szczepionki z użyciem szczepu wirusa CCHF Kelkit06 namnażanego w ssących myszach oraz w hodowli komórek Vero E6 inaktywowanej formaliną i z adiuwantem ałunowym. Myszy BALB/c szczepiono trzykrotnie w odstępach 3-tygodniowych. Szczepionka

indukuje silną odporność u myszy w zależności od dawki (55). Są prowadzone badania z ochotnikami nad szczepionką ChAdOx2. Ahata i wsp. (56) szeroko przedstawił badania nad uzyskaniem efektywnych szczepionek antyCCHF: szczepionki z ekspresją na roślinach, szczepionki wektorowe, inaktywowane, podjednostkowe, mRNA, DNA i VLPs (wirusopodobne cząstki replikonu). Adiuwanty genetyczne, które są stosowane w szczepionkach opracowywanych przeciwko wirusom, mogą odegrać kluczową rolę w zwiększeniu działania ochronnego szczepionki przeciwko CCHF.

Do grup ryzyka na obszarach endemicznych należą osoby spędzające czas na świeżym powietrzu, rolnicy, hodowcy zwierząt, lekarze weterynarii, osoby dokonujące uboju, myśliwi i pracownicy służby zdrowia. Osoby z grup ryzyka powinny stosować środki ochrony osobistej, aby uniknąć ukąszeń kleszczy – nosić odzież ochronną i stosować chemiczne środki odstraszające kleszcze. Profilaktyka nieswoista obejmuje też zwalczanie kleszczy (57).

Piśmiennictwo

- Whitehouse C.A.: Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Antivir. Res.* 2004, **64**, 145–160.
- Bente D.A., Forrester N.L., Watts D.M., McAuley A.J., Whitehouse C.A., Bray M.: Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity, *Antivir. Res.* 2013, **100**, 159–189.
- WHO: Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts. Geneva: WHO, 2022, <https://www.who.int/activities/prioritizing-diseases-for-research-and-development-in-emergency-contexts>
- WOAH: Crimean-Congo haemorrhagic fever, *WOAH Terrestrial Manual* 2023, chapt. 3.1.5.
- Ustawa z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, *Dz.U. z 2023 r. poz. 1284, 909, 1938*.
- Ergönül Ö.: Crimean-Congo haemorrhagic fever, *Lancet Infect. Dis.* 2006, **6**, 203–214.
- Gargili A., Estrada-Peña A., Spengler J.R., Lukashev A., Nuttall P.A., Bente D.A.: The role of ticks in the maintenance and transmission of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: A review of published field and laboratory studies, *Antivir. Res.* 2017, **144**, 93–119.
- Zivcec M., Guerrero L.I.W., Albariño C.G., Bergeron É., Nichol S.T., Spiropoulou C.F.: Identification of broadly neutralizing monoclonal antibodies against Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, *Antivir. Res.* 2017, **146**, 112–120.
- Hawman D.W., Feldmann H.: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, *Nature Rev. Microbiol.* 2023, **21**, 463–477.
- Hoogstraal H.: The epidemiology of tick-borne Crimean-Congo hemorrhagic fever in Asia, Europe, and Africa, *J. Med. Entomol.* 1979, **15**, 307–417.
- Simpson D.I., Knight E.M., Courtois G., Williams M.C., Weinbren M.P., Kibukamusoke J.W.: Congo virus: A hitherto undescribed virus occurring in Africa. I. Human isolations—clinical notes, *East Afr. Med. J.* 1967, **44**, 86–92.
- Casals J.: Antigenic similarity between the virus causing Crimean hemorrhagic fever and Congo virus, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1969, **131**, 233–236.
- Bente D.A., Forrester M.L., Watts D.M. i in.: Crimean-Congo hemorrhagic fever: History, epidemiology, pathogenesis, clinical syndrome and genetic diversity, *Antiviral Res.* 2013, **100**, 1559–189.
- Messina J.P., Pigott D.M., Golding N. i in.: The global distribution of Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2015, **109**, 503–513.
- Maltezou H.C., Papa A.: Crimean-Congo hemorrhagic fever: Risk for emergence of new endemic foci in Europe?, *Travel Med. Infect. Dis.* 2010, **8**, 139–143.
- Wint G.W., Balenghien T., Berriatua E. i in.: Collaborative mapping of standardized distributions and surveillance for arthropod disease vectors in Europe and neighboring countries, *Eurosurveill.* 2023, **28**, 22006666, DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2023.28.26.22006666.
- Messina J.P., Win G.R.W.: The spatial distribution of Crimean-Congo haemorrhagic fever and its potential vectors in Europe and beyond, *Insects* 2023, **14**, 771, DOI: 10.3390/insects14090771.

18. Lindeborg M., Barboutis C., Ehrenborg C. i in.: Migratory birds, ticks, and Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, *Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18, 2095–2097.
19. Rainey T., Occhi J. L., Robbins R. G., Egizi, A.: Discovery of *Haemaphysalis longicornis* (Ixodida: Ixodidae) parasitizing a sheep in New Jersey, United States, *J. Med. Entomol.* 2018, 55, 757–759.
20. Grandi G., Chitimia-Dobler L., Chokikittumnuay P. i in.: First records of adult *Hyalomma marginatum* and *H. rufipes* ticks (Acari: Ixodidae) in Sweden, *Ticks Tick. Borne Dis.* 2020, 11, 10140, DOI: 10.1016/j.ttbdis.2020.101403.
21. Hewson R., Gmyl A., Gmyl L., Smirnova S.E. i in.: Evidence of segment reassortment in Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, *J. Gen. Virol.* 2004, 85, 3059–3070.
22. Estrada-Pena A., Palomar A.M., Santibanez P. i in.: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in ticks, Southwestern Europe, 2010, *Emerg. Infect. Dis.* 2012, 18, 179–180.
23. ECDC: Crimean-Congo Haemorrhagic fever, *Annu. Epidemiol. Rep.* 2020, <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/AER-Crimean-Congo-haemorrhagic-fever-2020>
24. Hawman D.W., Feldmann H.: Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, *Nat. Rev. Microbiol.* 2023, 21, 463–477.
25. Carter S.D., Surtees R., Walter C.T. i in.: Structure, function, and evolution of the Crimean-Congo hemorrhagic fever virus nucleocapsid protein, *J. Virol.* 2012, 86, 10914–10923.
26. Karlberg H., Tan Y.J., Mirazimi A.: Induction of caspase activation and cleavage of the viral nucleocapsid protein in different cell types during Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection, *J. Biol. Chem.* 2011, 286, 3227–3234.
27. Simon M., Johansson C., Mirazimi A.: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus entry and replication is clathrin-, pH- and cholesterol-dependent, *J. Gen. Virol.* 2009, 90, 210–215.
28. Carroll S.A., Bird B.H., Rollin P.E., Nichol S.T.: Ancient common ancestry of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, *Mol. Phylogenet. Evol.* 2019, 55, 1103–1110.
29. Zhou Z., Deng F., Han N. i in.: Reassortment and migration analysis of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus, *J. Gen. Virol.* 2013, 94, 2536–2548.
30. Papa A., Marklewitz M., Paraskevopoulou S. i in.: History and classification of Aigai virus (Formerly Crimean-Congo hemorrhagic fever virus genotype VI), *J. Gen. Virol.* 2022, 103, DOI: 10.1099/jgv.0.001734.
31. Bell-Sakyi L., Kohl D., Bente D.A., Fazakerley J.F.: Tick cell lines for study of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus and other arboviruses, *Vector Borne Zoon. Dis.* 2012, 12, 769–781.
32. Connolly-Andersen A.M., Magnusson K.E., Mirazimi A.: Basolateral entry and release of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in polarized MDCK-1 cells, *J. Virol.* 2007, 81, 2158–2164.
33. Andersson I., Lundkvist A., Haller O., Mirazimi A.: Type I interferon inhibits Crimean-Congo hemorrhagic fever virus in human target cells, *J. Med. Virol.* 2006, 78, 216–222.
34. Bereczky S., Lindegren G., Karlberg H. i in.: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus infection is lethal for adult type I interferon receptor-knockout mice, *J. Gen. Virol.* 2010, 91, 1473–1477.
35. Akinci E., Bodur H., Leblebicioglu H.: Pathogenesis of Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Vector Borne Zoon. Dis.* 2013, 13, 429–437.
36. Karlberg H., Tan Y.J., Mirazimi A.: Crimean-Congo haemorrhagic fever replication interplays with regulation mechanisms of apoptosis, *J. Gen. Virol.* 2015, 96, 538–546.
37. Papa A., Tsergouli K., Caglayik D.Y. i in.: Cytokines as biomarkers of Crimean-Congo hemorrhagic fever, *J. Med. Virol.* 2016, 88, 21–27.
38. Munir F., Shakoor A., ud Din Sindhu Z., Aleem M.T.: Crimean-Congo hemorrhagic fever: Immunopathogenesis and recent advances in the development of vaccines, *Microb. Pathogen.* 2023, 177, <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106054>
39. Chinikar S., Goya M.M., Shirzadi M.R. i in.: Surveillance and laboratory detection system of Crimean-Congo haemorrhagic fever in Iran, *Transbound. Emerg. Dis.* 2008, 55, 200–204.
40. Shayan S., Bokacan M., Svahrivar M.R., Chinikar S.: Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Lab. Med.* 2015, 46, 180–189.
41. Nuttall P.A., Labuda M.: Tick-host interactions: saliva-activated transmission, *Parasitology* 2004, 129, 177–189.
42. Duran A., Küçükbayrak A., Ocak T. i in.: Evaluation of patients with Crimean-Congo hemorrhagic fever in Bolu, Turkey, *Afr. Health Scien.* 2013, 13, 233–242.
43. Akinci E., Bodur H., Sunbul M., Leblebicioglu H.: Prognostic factors, pathophysiology and novel biomarkers in Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Antiviral Res.* 2016, 132, 233–243.
44. Mardani M., Keshkar-Jahromi M.: Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Arch. Iran Med.* 2007, 10, 204–214.
45. Papa A., Sidira P., Tsatsaris A.: Spatial cluster analysis of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus seroprevalence in humans, Greece, *Parasite Epidemiol. Control* 2016, 1, 211–218.
46. Shepherd A.J., Swanepoel R., Shepherd S.P., Leman P.A., Mathe O.: Viremic transmission of Crimean-Congo haemorrhagic fever virus to ticks, *Epidemiol. Infect.* 1991, 106, 373–382.
47. Gonzalez J.P., Camicas J.L., Cornet J.P., Wilson M.L.: Biological and clinical responses of West African sheep to Crimean-Congo haemorrhagic fever virus experimental infection, *Res. Virol.* 1998, 149, 445–455.
48. Tezer H., Polat M.: Diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever, *Expert Rev. Anti. Infect. Ther.* 2015, 13, 555–566.
49. Mazzola L.T.C.: Kelly-Cirino diagnostic tests for Crimean-Congo haemorrhagic fever: a widespread tick borne disease, *BMJ Glob. Health* 2019, 4, (Suppl 2), DOI: 10.1136/bmjgh-2018-001114.
50. Duh D., Saksida A., Petrovec M., Dedushaj I., Avsic-Zupanc T.: Novel one-step real-time RT-PCR assay for rapid and specific diagnosis of Crimean-Congo hemorrhagic fever encountered in the Balkans, *J. Virol. Methods* 2006, 133, 175–179.
51. Burt F.J., Leman P.A., Abbott J.C., Swanepoel R.: Serodiagnosis of Crimean-Congo haemorrhagic fever, *Epidemiol. Infect.* 1994, 113, 551–562.
52. Drosten C., Kummerer B.M., Schmitz H., Gunter S.: Molecular diagnosis of viral hemorrhagic fevers, *Antiviral Res.* 2003, 57, 61–87.
53. Wolfel R., Paweska J.T., Petersen N. i in.: Virus detection and monitoring of viral load in Crimean-Congo hemorrhagic fever virus patients, *Emerg. Infect. Dis.* 2007, 13, 1097–1100.
54. Spengler J.R., Bente D.A.: Therapeutic intervention in Crimean-Congo hemorrhagic fever: where are we now?, *Future Virol.* 2015, 10, 203–206.
55. Berber E., Canakoglu N., Tonbak S., Ozdarendeli A.: Development of a protective inactivated vaccine against Crimean-Congo hemorrhagic fever infection, *Heliyon* 2021, 7, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34703927>
56. Ahata B., Akçapınar G.B.: CCHFV vaccine development, current challenges, limitations, and future directions. *Front. Immunol.* 2023, 14, DOI: 10.3389/fimmu.2023.1238882.
57. Przygodzka M., Mikulak E., Chmielewski T., Gliniewicz S.: Repellents as a major element in the context of prevention of tick-borne diseases, *Przegl. Epidemiol.* 2019, 73, 269–280.

Prof. zw. dr hab. mgr mikrobiol. Z. Gliński,
e-mail zgliński@o2.pl