О.В.Мельникова¹, А.М.Титенко², Е.И.Андаев¹

САНИТАРНАЯ ОХРАНА ТЕРРИТОРИИ ОТ ЗАВОЗА И РАСПРОСТРАНЕНИЯ ОСОБО ОПАСНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ. СООБЩЕНИЕ 6. АРГЕНТИНСКАЯ И БОЛИВИЙСКАЯ ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ ЛИХОРАДКИ

¹ФГУЗ «Иркутский ордена Трудового Красного Знамени научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока»; ²Всероссийский центр мониторинга и прогнозирования чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера «Центр Антистихия» МЧС, Москва

Приведены результаты анализа Аргентинской (АГЛ) и Боливийской (БГЛ) геморрагических лихорадок в соответствии с предложенными ранее признаками, критериями и категориями актуальных для санитарной охраны территории особо опасных вирусных инфекций (ООВИ). АГЛ и БГЛ являются контагиозными ООВИ I группы патогенности, способными к эпидемическому распространению. В случае завоза АГЛ и БГЛ на эндемичную территорию в отношении этих инфекций необходимо проведение противоэпидемических мероприятий для предупреждения эпидосложнений.

Ключевые слова: Аргентинская геморрагическая лихорадка, Боливийская геморрагическая лихорадка, санитарная охрана территории.

Возбудители особо опасных инфекций – Аргентинской и Боливийской геморрагических лихорадок – вирусы Хунин и Мачупо (семейство *Arenaviridae*) входят в антигенный комплекс Такарибе наряду с другими высокопатогенными вирусами Нового Света, разделенными, по данным последних исследований, на три линии. Линия А включает в себя три североамериканских вируса (Whitewater Arroyo, Tamiami и Bear Canyon) и пять южноамериканских, линия В – семь южноамериканских вирусов (Сабиа, Хунин, Мачупо, Гуанарито, Такарибе, Амарари, Сурихи), линия С – три южноамериканских [29]. Вирус Хунин выделен впервые в 1958 г. A.S.Pagody и соавт. от больного в г. Хунин (провинция Буэнос-Айрес, Аргентина), вирус Мачупо – К. Johnson от больных людей в Сан-Хоакине в Боливии [9].

В данной работе приведены результаты рассмотрения этих инфекций на соответствие предложенным ранее категориям, признакам и критериям актуальности для санитарной охраны территории (СОТ) от особо опасных вирусных инфекций (ООВИ) [1, 2, 10–15].

Рассмотрим соответствующие признаки.

Тяжесть заболевания и летальность. Вирус Хунин вызывает Аргентинскую геморрагическую лихорадку (АГЛ) – системное заболевание с летальностью 15–30 % при отсутствии лечения [36]. Лечение снижает смертность до 1% и менее [44]. Вирус Мачупо ответственен за Боливийскую геморрагическую лихорадку (БГЛ) с летальностью, достигающей 15–20 %. Клинические проявления обеих лихорадок схожи: боль в мышцах, суставах, головная боль, относительная брадикардия, конъюнктивит, тошнота, рвота, диарея, геморрагические расстройства, а также неврологические признаки, включая тремор, припадки и кому [47, 70]. Неврологические симптомы и признаки присутствуют в 10 % клинических случаев; летальность при нервных формах достигает 50 % [17]. Летальный исход при АГЛ чаще наблюдается у

беременных женщин в последнем триместре, а высокая внутриутробная смертность характерна для этих лихорадок [29]. Геморрагии при АГЛ связаны с наличием циркулирующего в крови ингибитора агрегации тромбоцитов [33]. Исследование селезенки и лимфатических узлов умерших от АГЛ людей показало, что лимфатическая ткань – одно из основных мест репликации данного вируса и что мишенями его являются макрофаги [42]. Частота хромосомных aberrаций в клетках костного мозга морских свинок, зараженных патогенным штаммом вируса Хунин, значительно возрастала на 6, 9-й и 11-й день после инфицирования [34]. При экспериментальном заражении отмечена зависимость тяжести заболевания от штамма вируса, а также вида и возраста подопытного животного [52, 56]. Имеются сведения о преобладании клинических или инapparантных случаев в разных частях ареала [75]. В то же время анализ генетического разнообразия 39 штаммов вируса Хунин из центральной Аргентины не позволил связать какие-либо генетические маркеры с изменением тяжести или клинической формы болезни у людей [38].

Контагиозность и способность к эпидемическому распространению. Сотни случаев аргентинской и боливийской геморрагических лихорадок, имевших место в эндемичных районах, не давали никаких оснований подозревать вторичное заражение среди медперсонала, несмотря на обычное наличие геморрагий. Однако описано несколько внутрибольничных вспышек БГЛ, характеризующихся высокой летальностью. Особую опасность представляет аутопсия, в результате которой при одной из внутрибольничных вспышек произошло четыре вторичных и один третичный случай заражения. Выжил только один из заболевших. Общими чертами для зарегистрированных внутрибольничных вспышек были следующие: при первичном случае пациент был тяжело болен и скончался; наиболее вероятным объяснением хотя бы некоторых вторичных случаев заражения было аэро-

зольное распространение инфекции; высокая летальность; прекращение передачи после вторичных или третичных случаев. Наибольший риск представляют недостаточная стерилизация игл, инциденты при аутопсии и другие ошибки [29].

М.С. Weissenbacher и соавт. [74] разделили группу из 107 сотрудников лабораторий, работавших с вирусом Хуни, на две подгруппы в соответствии со степенью риска заражения АГЛ. Исследование показало, что у трех человек из группы высокого риска образовались нейтрализующие антитела к вирусу Хуни, у одного из них затем развилось заболевание средней тяжести, двое других не проявили признаков болезни. Ни у кого из группы низкого риска антител к данному вирусу не выявлено. S.R. Samoilovich и соавт. [67] нашли нейтрализующие антитела к вирусу Хуни у 19 % лабораторного персонала, не вакцинированного против АГЛ. Все случаи заражения работников лабораторий были связаны с распылением аэрозоля [29].

Необходимый уровень защиты – в зависимости от группы патогенности. Требуется уровень биологической защиты Р4 [3, 29].

Ареал инфекции, наличие очагов на территории России. Вирус Хуни эндемичен для пампасов центральной Аргентины, охватывая богатейшие сельскохозяйственные земли. Ареал АГЛ включает в себя провинции Буэнос-Айрес, юг Кордовы, запад Ла-Пампы и юг Санта-Фе [17], где подвергаются риску примерно 1,2 млн человек [30]. БГЛ, которой в 60-е годы XX века в Сан-Хоакине переболело 30 % населения, затем долгое время не проявляла себя, пока в 1994 г. не появились сообщения о вспышке на северо-востоке Боливии, в департаменте Эль-Бени [60].

Механизмы, пути и факторы передачи, устойчивость возбудителя во внешней среде. Наиболее важный механизм передачи вирусов АГЛ и БГЛ – аспирационный (воздушно-капельный и воздушно-пылевой) – от инфицированных экскрементов грызунов [29]. АГЛ обычно поражает сельскохозяйственных рабочих во время сбора урожая, особенно кукурузы [17]. Вирус проникает в организм человека через эпителиальные клетки дыхательных путей и пищеварительного тракта [32]. Экспериментально доказана возможность аэрозольного инфицирования макак вирусом Хуни, при этом животные болели так же, как зараженные парентерально, со 100 % летальным исходом [47]. Главная роль в передаче инфекции человеку принадлежит грызунам [30], живущим либо по соседству с жилищем человека, либо на полях, где возделываются культурные растения [58]. Важнейшим механизмом поддержания вируса среди естественных хозяев является горизонтальный путь передачи [26]. На морских свинках доказана передача вируса Хуни от матери плоду, а лактация рассматривается как альтернативный путь перинатальной инфекции [68].

Как и все представители семейства, вирусы Хуни и Мачупо быстро инактивируются при 56 °С, рН ниже 5,5 или выше 8,5, а также при облучении

ультрафиолетом или гамма-излучением [29].

Вирус Мачупо инактивируется гамма-лучами и формалином [6]. На новорожденных белых мышах и в культуре клеток Vero показана инактивация вируса Хуни формалином при сохранении антигенности [72]. Фиксация ацетоном не полностью инактивирует антиген вируса Мачупо на слайд-антигенах [39].

Исследования J.L. Sagripanti [65] показали, что глутаральдегид – наиболее эффективное вещество среди всех рекомендуемых на сегодняшний день для дезинфекции и стерилизации медицинского оборудования. Ионы меди и железа сами по себе по эффективности инактивации вируса Хуни примерно соответствовали веществам, обычно используемым для дезинфекции, но при добавлении к ним перекиси водорода инактивировали вирусы и бактерии еще лучше, чем глутаральдегид [65]. Актиномицин D ингибирует репродукцию вируса Мачупо не только на ранних, но и на поздних стадиях инфекции [8]. При добавлении 15 мМ нашатырного спирта в культуру клеток Vero, зараженных вирусом Хуни, репликация вируса полностью ингибировалась в первые часы после заражения культуры и в значительной степени (97,8 %) – при добавлении через восемь часов [28].

Длительность вирусемии, носительство (человек). Острая инфекция у человека ассоциируется с вирусемией [62], но уровень ее невысок и трудно определяется [18]. У экспериментально зараженных крыс инфекционный вирус Хуни присутствовал в крови с 5-го по 15-й день [21].

Природный резервуар вируса на эндемичной территории (хозяева и переносчики). Исследование распространенности инфекции в популяциях грызунов в области распространения АГЛ показало, что основным природным резервуаром вируса Хуни являются грызуны из рода вечерних хомячков – *Calomys musculinus* [59]. Есть мнение, что широкому распространению этого оппортунистического вида благоприятствовало развитие сельского хозяйства. До сих пор неясно, один ли биологический вид существует под названием *C. musculinus* [66]. В пределах каждой популяции очень велико генетическое разнообразие. То же касается и второго по значимости естественного хозяина вируса Хуни – *C. laucha* [37]. В настоящее время дрейф генов оказывается основной силой, влияющей на случайные расхождения в популяциях *C. musculinus*, которые, в свою очередь, приведут к случайному дифференцированию штаммов вируса Хуни и редукции вирулентности патогена в «исторических» (т.е. провинции Буэнос-Айрес) областях распространения АГЛ [40]. Кластерный анализ клонов вакцинного штамма Candid 1 показал гетерогенность штаммовой популяции, которая состоит из субпопуляций с более высокой и более низкой, по сравнению с родительским штаммом, вирулентностью. При этом один-два пассажира через мышей или *C. musculinus* вызывают изменение вирулентности [31]. Оба вышеназванных вида, к тому же, являются и естественным резервуаром хантавируса [49, 77].

Инфекция вирусом Хунин в природе зафиксирована еще у южноамериканских полевых хомячков *Acodon azarae*, хомячков *Bolomys obscurus*, домашней мыши *Mus musculus*, копающего хомяка *Oryzomys rufus*, желтоватого хомяка *Oryzomys (Oligoryzomys) flavescens*, а также у хищника малого гризона *Galictis cuja*. Приблизительно у половины из исследованных животных были одновременно обнаружены антитела в сыворотке и антиген в крови и слюне. Факты говорят о том, что ареал АГЛ может продолжить свою экспансию на север [57, 59].

За исключением *C. laucha*, обитающего в посевах сельскохозяйственных культур, биотопом серопозитивных животных в основном были придорожные сельские живые изгороди. Серопозитивные *C. musculinus* являлись, как правило, взрослыми самцами, и у них было, по меньшей мере, в два раза больше шрамов, чем у серонегативных особей. Эти наблюдения наводят на мысль, что инфицирование происходит, главным образом, путем горизонтального переноса, и что агрессивные взрослые самцы *C. musculinus*, довольно плотно населяющие придорожные кустарники, являются важным механизмом передачи вируса Хунин в природных популяциях [59].

В эксперименте при интраназальном инфицировании взрослых *C. musculinus* в течение 150 дней не наблюдали ни заболевания, ни летальности зверьков. С 21-го по 150-й день после инфицирования у половины животных выявлялась персистенция вируса и его выделение с мочой и слюной. Другая половина животных становилась серопозитивной, инфекционный вирус не выделялся. Несмотря на то, что плоды в процессе беременности не инфицировались, 50 % сосунков, кормящихся у зараженных матерей, были заражены. Инфицирование вирусом Хунин новорожденных *C. musculinus* вызывает либо гибель зверьков, либо развитие персистентной инфекции у большей части выживших. Вирус можно изолировать из перитонеальных макрофагов на ранних стадиях инфекции и из мозга и слюнных желез в хронической ее фазе. Вирусемия чаще регистрировалась в острый период заболевания, а примерно через 20 дней после инфицирования – в единичных случаях [16]. Ненарушенная репродуктивная способность хозяев и эффективность постнатального переноса вируса Хунин указывают на вероятный вклад вертикальной передачи в поддержание вируса во времени [74]. G.Carballal и соавт. [26] показали, что еще по одному виду из родов *Calomys* и *Acodon* – *C. callidus* и *A. molinae* – чувствительны к вирусу Хунин, способны длительно распространять вирус через слюну, и у них развивается хроническая инфекция. Этот факт, а также то, что данные виды делят свой ареал с *C. musculinus* и *Acodon azarae* делают их потенциальным альтернативным резервуаром вируса.

Сведения о естественном хозяине БГЛ минимальны. Известно только, что вирус Мачупо изолирован из органов полусинантропных грызунов *Calomys callosus*, которые могут выделять его с мо-

чай до трех месяцев и более [9]. Таксономическое положение данного вида остается не вполне ясным [66]. Распространен этот зверек в равнинных саваннах, лежащих к востоку от Анд в бассейне Амазонки не выше 200 м над уровнем моря. Часто встречается по соседству с человеческим жильем, составляя до 96 % в отловах грызунов в сельской местности [66].

Естественный занос инфекции (миграции природных хозяев и переносчиков). Как уже говорилось в предыдущем разделе, ареал данных инфекций расширяется, с одной стороны, благодаря развитию сельского хозяйства (и, отсюда, распространению видов-хозяев), с другой – потенциальному расширению круга естественных хозяев этих вирусов [57]. Сохраняется также вероятность заноса возбудителей этих инфекций в неэндемичные области [7].

Преднамеренный занос (диверсии, биотерроризм). Вирусы Хунин и Мачупо ассоциируются с потенциальной биологической угрозой [22]. По классификации CDC они относятся к категории А, куда включены патогены человека, которые могут применяться террористами в качестве биологического оружия и представляющие собой наибольшую опасность для здоровья людей [29].

Условия для формирования вторичных очагов на неэндемичных территориях. Одно из необходимых условий – наличие чувствительных животных, которые могут стать резервуаром вируса. В эксперименте через две недели после внутрибрюшинного заражения вирусом Хунин, у новорожденных крысят развивалось неврологическое заболевание с летальностью, достигающей к 30-м суткам 84 % [21], а при заражении в подушечку лапы – 100 % [49]. В других работах этой же группой авторов показана возможность развития у крыс хронической инфекции [76]. Внутримозговое инфицирование 10-дневных крысят индуцирует энцефалит со 100 % смертностью [63]. При заражении белых мышей и морских свинок нейроинвазивность имела место почти во всех случаях, без выявляемой вирусемии; авторы обращают внимание на зависимость нейроинвазивности от штамма, вида-хозяина и возраста животного [55]. У морских свинок возможна трансплацентарная передача [23]. Заражение сосунков белых мышей приводит к развитию летального менингоэнцефалита, в то время как взрослые мыши BALB/c устойчивы к инфекции [24].

В качестве модели для заражения АГЛ были использованы обыкновенные игрунки (*Callithrix jacchus*) [20], трехполосый дурукуль (*Aotes trivirgatus*), беличий саймири (*Saimiri sciureus*) и черный ревуи (*Alouatta caraya*) [67]. Показана возможность аэрозольного заражения вирусом Хунин макак-резусов [46]. Попытка использования для изучения нейровирулентности вируса Хунин бурых черноголовых капуцинов (*Cebus apella*) показала, что эти обезьяны не являются достаточно чувствительной моделью [25].

Внутримозговое заражение мышью BALB/c вирусом Мачупо приводило к 100 % их гибели через 8–9 дней [6]. Экспериментальное инфицирование

макак-резусов (*Macaca mulatta*) тем же вирусом вызывает геморрагическое заболевание, похожее на БГЛ у людей [69]. Африканскую зеленую мартышку также использовали в качестве модели для изучения данной инфекции [54].

В природе может происходить рекомбинация между аренавирусами различных линий, что, вкуче с ко-эволюционной адаптацией между вирусами и грызунами-хозяевами, может приводить к возникновению новых вирусов и риску возникновения новых патогенов для человека [41].

Целесообразность изоляции больных и контактировавших, введения карантина (сроки инкубационного периода, носительство вируса). Все больные должны быть изолированы [22]. Длительность инкубационного периода при АГЛ не превышает 12 дней [17]. Носительство не выявлено.

Наличие лечебно-профилактических средств. Своевременно начатое лечение иммунной плазмой бывает эффективным и снижает летальность до 1 %. Принципиально важным моментом при этом является доза нейтрализующих антител [36]. Однако вероятность передачи через кровь таких заболеваний, как ВИЧ и гепатит заметно снижает ценность этого подхода [45]. Кроме того, у каждого десятого пациента, подвергнутого иммунотерапии, вторично развиваются неврологические осложнения [29].

Рибавирин рекомендуется как для лечения, так и для профилактики аренавирусных инфекций [22, 47], но побочными эффектами могут быть тромбоцитоз и тяжелая анемия [53]. С.А.Калиберов и соавт. [7] на мышцах показали возможность экстренной профилактики экспериментальной лихорадки, вызываемой вирусом Мачупо, при введении ридостина в ворота инфекции.

Постоянно апробируется действие как синтетических, так и природных ингибиторов на вирусы [8, 27, 35].

Живая аттенуированная вакцина против АГЛ из штамма Candid 1 до сих пор находится в стадии доклинических испытаний [19], хотя, по мере необходимости, и используется для вакцинации сельскохозяйственных рабочих [51]. Вакцины против БГЛ – как аттенуированные, так и инактивированные – до настоящего времени находятся на стадии разработки [6].

Возможности клинической и лабораторной диагностики, включая субвидовое типирование вирусов для установления происхождения и уровня патогенности занесенного возбудителя ООВИ. В эндемичном по АГЛ ареале вирус Хунин сосуществует с хантавирусами (имея общих хозяев). Отсюда – важность дифференциального диагноза геморрагических лихорадок и респираторных дистресс-синдромов неизвестной этиологии. Выявляемое клиническое разнообразие связано, в том числе, с наличием на территории Аргентины более чем одного серотипа хантавирусов [61]. Экспресс-диагностика АГЛ необходима, поскольку единственно эффективной те-

рапией до сих пор остается раннее лечение иммунной плазмой. Диагноз основывается на клинических и лабораторных критериях. Как случай заболевания классифицируется четырехкратный рост титров антител. Комбинированный подсчет тромбоцитов и белых кровяных клеток дает 87–88 % чувствительности и специфичности [44].

Диагностические возможности ограничены. Доступных коммерческих наборов ни для серологических, ни для молекулярных тестов нет. Для дифференциации вирусных штаммов тестом выбора является реакция нейтрализации [29]. Иммуноферментный анализ используется для детекции специфических антител наряду с реакцией нейтрализации бляшек в культуре ткани. Быстрая диагностика базируется на иммунофлуоресценции или ELISA. Простота и безопасность постановки делают ELISA подходящей методикой для выявления инфекции, обусловленной вирусом Хунин у больных [64]. С помощью ELISA на антиген и непрямого метода флуоресцирующих антител ведется мониторинг природных очагов АГЛ [58, 59]. В Российской Федерации иммуноферментные тест-системы для выявления антигена вируса Мачупо и антител к нему внедрены в практику на ведомственном уровне [4].

М.Е.Lozano и соавт. [50] показали высокую диагностическую специфичность ОТ-ПЦР, которая оказалась достаточно чувствительной для выявления низкой вирусемии в период, когда еще может быть эффективно лечение иммунной плазмой. При этом удалось снизить летальность с 30 до 1 % и менее. С помощью ОТ-ПЦР также изучали генетическое разнообразие штаммов вируса Хунин различного происхождения. Авторы указывают на то, что анализ соответствующих аминокислотных последовательностей не позволил соотнести какой-либо генетический маркер с изменением тяжести или клинической формы заболевания у человека [38]. Секвенирование белка нуклеокапсида вируса Мачупо показало его близость к вирусам Хунин и Такарибе [43].

Таким образом, имеются активные, расширяющиеся и недостаточно контролируемые (в случае БГЛ) природные очаги контагиозных вирусных геморрагических лихорадок – аргентинской и боливийской – и возможен занос инфекции на эндемичные территории больными людьми. Установлено, что, как минимум, крысы могут быть хронически инфицированы вирусом АГЛ. Возможна контаминация продуктов сельского хозяйства инфицированными экскрементами грызунов. В связи с этим необходимо проводить информационный мониторинг состояния природных очагов и осуществлять контроль перемещения людей и грузов, прибывающих из эндемичных районов. При рассмотрении на предмет соответствия критериям и категориям СОТ [13, 15] становится очевидной необходимость включения их в перечень инфекций, на которые распространяются Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.4.2318-08.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Андаев Е.И., Мельникова О.В., Тютенко А.М. Санитарная охрана территории от завоза и распространения особо опасных вирусных инфекций. Сообщение 5. Лихорадка Ласса. Пробл. особо опасных инф. 2008; 95(1):17–22.
2. Андаев Е.И., Тютенко А.М., Мельникова О.В. Санитарная охрана территории от завоза и распространения особо опасных вирусных инфекций. Сообщение 4. Желтая лихорадка. Пробл. особо опасных инф. 2007; 94:11–5.
3. Безопасность работы с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности): Санитарно-эпидемиологические правила СП 1.3.1285-03. М.:2003. 84 с.
4. Борисевич И.В., Маркин В.А., Фирсова И.В. и др. Эпидемиология, профилактика, клиника и лечение геморрагических лихорадок (Марбург, Эбола, Ласса и Боливийской). Вopr. вирусол. 2006; 5:8–16.
5. Игнатъев Г.М., Твердохлебов А.В., Калиберов С.А. Индекс иммунитета мышей VALB/c, иммунизированных инактивированным антигеном вируса Мачупо. Вopr. вирусол. 1993; 5:227–30.
6. Игнатъев Г.М., Блинов В.М., Романовски В. Изучение протективных свойств аттенуированного штамма аргентинской геморрагической лихорадки. Вopr. вирусол. 1996; 4:158–61.
7. Калиберов С.А., Игнатъев Г.М., Перебоева Л.А., Кашенцева Е.А. Экспериментальное изучение возможности экстренной профилактики боливийской геморрагической лихорадки. Вopr. вирусол. 1995; 5:211–15.
8. Лукашевич И.С., Лемешко Н.Н., Школина Т.В. Влияние актиномицина D на репродукцию вируса Мачупо. Вopr. вирусол. 1984; 5:569–72.
9. Львов Д.К., Клименко С.М., Гайдамович С.Я. Арбовирусы и арбовирусные инфекции. М.: Медицина; 1989. 335 с.
10. Онищенко Г.Г., Тютенко А.М. Актуальные направления совершенствования санитарно-эпидемиологической охраны территории от завоза и распространения особо опасных вирусных инфекций. Бюл. ВСНЦ СО РАМН. 2004; 4(1):110–6.
11. Тютенко А.М. Санитарная охрана территории от завоза и распространения вирусных инфекций. Сообщение 1. Современные подходы. Пробл. особо опасных инф. 2002; 84:144–50.
12. Тютенко А.М. Факторы, способствующие появлению и обнаружению новых вирусных инфекций. Эпидемиол. и инф. болезни. 2004; 1:51–5.
13. Тютенко А.М. Санитарная охрана территории от завоза и распространения вирусных инфекций. Сообщение 3. Дифференциация инфекций по категориям значимости. Пробл. особо опасных инф. 2004; 86:48–53.
14. Тютенко А.М., Андаев Е.И. Актуальные проблемы санитарной охраны территории от завоза и распространения новых и вновь возникающих вирусных инфекций человека. Журн. инфекцион. патол. Иркутск; 2001; 8(2–3):32–43.
15. Тютенко А.М., Ботвинкин А.Д., Андаев Е.И. Санитарная охрана территории от завоза и распространения вирусных инфекций. Сообщение 2. Критерии для анализа нозологических форм. Пробл. особо опасных инф. 2003; 85:41–9.
16. Alche L.E., Coulombie F.C., Coto C.E. Isolation of Junin virus from blood and peripheral lymphocytes of infected *Calomys musculinus*. Rev. Argent. Microbiol. 1985; 17(3):177–81.
17. Alvarez F.A., Biquard C., Figini H.A. et al. Neurological complications of Argentinian hemorrhagic fever. Neurol. Neurocir. Psiquiatr. 1977; 18(2–3 Suppl.):357–73.
18. Ambrosio A.M., Enria D.A., Maiztegui J.I. Junin virus isolation from lympho-mononuclear cells of patients with Argentine hemorrhagic fever. Intervirology. 1986; 25(2):97–102.
19. Ambrosio A.M., Riera L.M., Saavedra Mdel C., Sottosanti M.J. Preclinical assay of Candid 1 vaccine against Argentine hemorrhagic fever made in Argentina. Medicina (B. Aires). 2005; 65(4):329–32.
20. Avila M.M., Samoiloich S.R., Laguens R.P. et al. Protection of Junin virus-infected marmosets by passive administration of immune serum: association with late neurologist signs. J. Med. Virol. 1987; 21(1):67–74.
21. Berría M.I., Caccuri R.L., Blejer J.L., Iacono R.F. Neural spread of Junin virus in intraperitoneally inoculated rats. Medicina (B. Aires). 1994; 54(4):331–9.
22. Bossi P., Tegnell A., Baka A. et al. Bichat guidelines for the clinical management of haemorrhagic fever viruses and bioterrorism-related haemorrhagic fever viruses. Euro Surveill. 2004; 9(12):11–2.
23. Boxaca M.C., Gomez M.M., Malumbres E., de Guerrero L.B. Congenital guinea pig infection with attenuated Junin virus strains. Intervirology. 1985; 23(4):190–8.
24. Campetella O.E., Galassi N.V., Barrios H.A. Correlation between cyclophosphamide-induced viral susceptibility and depletion of Junin virus-induced suppressor populations. J. Med. Virol. 1992; 36(1):32–8.
25. Carballal G., Oubina J.R., Molinas F.C., Nagle C., de la Vega M.T., Videla C. et al. Intracerebral infection of *Cebus apella* with the XJ-Clone 3 strain of Junin virus. J. Med. Virol. 1987; 21(3):257–68.
26. Carballal G., Videla C.M., Merani M.S. Epidemiology of Argentine hemorrhagic fever. Eur. J. Epidemiol. 1988; 4(2):259–74.
27. Castilla V., Larzabal M., Sgalippa N.A. et al. Antiviral mode of action of a synthetic brassinosteroid against Junin virus replication. Antiviral Res. 2005; 68(2):88–95.
28. Castilla V., Mersich S.E., Damonte E.V. Lysosomotropic compounds inhibiting the multiplication of Junin virus. Rev. Argent. Microbiol. 1991; 23(2):86–9.
29. Charrel R.N., de Lamballerie X. Arenaviruses other than Lassa virus. Antiviral Res. 2003; 57(1–2):89–100.
30. Chastel C. Present status of zoonotic hemorrhagic fevers of South America. Bull. Soc. Pathol. Exot. 1993; 86(5 Pt. 2):455–9.
31. Contigiani M., Medeiros S., Diaz G. Heterogeneity and stability characteristics of Candid 1 attenuated strain of Junin virus. Acta Virol. 1993; 37(1):41–6.
32. Cordo S.M., Cesio y Acuna M., Candurra N.A. Polarized entry and release of Junin virus, a new World arenavirus. J. Gen. Virol. 2005; 86(Pt. 5):1475–9.
33. Cummins D., Molinas F.C., Lerer G. et al. A plasma inhibitor of platelet aggregation in patients with Argentine hemorrhagic fever. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1990; 42(5):470–5.
34. Dulout F.N., Panisse H.E., Carballal G., von Guradze H.N., De Luca J.C., Oubina J.R. et al. Junin virus-induced chromosomal aberrations in the guinea pig. Synergism between the attenuated strain XJ-clone 3 and caffeine. Intervirology. 1985; 24(4):193–8.
35. Duschatzky C.B., Posseto M.L., Talarico L.B. et al. Evaluation of chemical and antiviral properties of essential oils from South American plants. Antivir. Chem. Chemother. 2005; 16(4):247–51.
36. Enria D.A., Briggiler A.M., Sánchez Z. Treatment of Argentine hemorrhagic fever. Antiviral Res. 2008; 78(1):132–9.
37. Garcia B.A., Gardenal C.N., Blanco A. Microgeographic distribution of allele frequencies in populations of *Calomys laucha* (Rodentia, Cricetidae). Heredity. 1991; 66(Pt. 3):411–7.
38. Garcia J.B., Morzunov S.P., Levis S. et al. Genetic diversity of the Junin virus in Argentina: geographic and temporal patterns. Virology. 2000; 272(1):127–36.
39. Gonder E., Eddy G. Indirect immunofluorescence, serum neutralization, and viremia responses of rhesus monkeys (*Macaca mulatta*) to Machupo virus. J. Med. Virol. 1986; 19(2):187–92.
40. Gonzalez Ittig R.E., Gardenal C.N. Recent range expansion and low levels of contemporary gene flow in *Calomys musculinus*: its relationship with the emergence and spread of Argentine hemorrhagic fever. Heredity. 2004; 93(6):535–41.
41. Gonzalez J.P., Emonet S., de Lamballerie X., Charrel R. Arenaviruses. Curr. Top. Microbiol. Immunol. 2007; 315:253–88.
42. Gonzalez P.H., Cossio P.M., Arana R. et al. Lymphatic tissue in Argentine hemorrhagic fever. Pathologic features. Arch. Pathol. Lab. Med. 1980; 104(5):250–4.
43. Griffiths C.M., Wilson S.M., Clegg J.C. Sequence of the nucleocapsid protein gene of Machupo virus: close relationship with another South American pathogenic arenavirus, Junin. Arch. Virol. 1992; 124(3–4):371–7.
44. Harrison L.H., Halsey N.A., McKee K.T., Peters C.J., Barera Oro J.G., Briggiler A.M. et al. Clinical case definitions for Argentine hemorrhagic fever. Clin. Infect. Dis. 1999; 28(5):1091–4.
45. Kenyon R.H., Condie R.M., Jahrling P.B., Peters C.J. Protection of guinea pigs against experimental Argentine hemorrhagic fever by purified human IgG: importance of elimination of infected cells. Microb. Pathol. 1990; 9(4):219–26.
46. Kenyon R.H., McKee K.T., Zack P.M. et al. Aerosol infection of rhesus macaques with Junin virus. Intervirology. 1992; 33(1):23–31.
47. Kilgore P.E., Ksiazek T.G., Rollin P.E. et al. Treatment of Bolivian hemorrhagic fever with intravenous ribavirin. Clin. Infect. Dis. 1997; 24(4):718–22.
48. Lascano E.F., Lerman G.D., Blejer J.L. et al. Immunoperoxidase tracing of Junin virus neural route after footpad inoculation. Arch. Virol. 1992; 122(1–2):13–22.
49. Lassere A., Cebral E., Vitullo A.D. Superrevolution in vesper mice, *Calomys laucha* – an important biomedical model for hantavirus and arenavirus (Rodentia – Sigmodontinae). Lab. Anim. 1999; 33(4):372–9.
50. Lozano M.E., Enria D., Maiztegui J.I. et al. Rapid diagnosis of Argentine hemorrhagic fever by reverse transcriptase PCR-based assay. J. Clin. Microbiol. 1995; 33(5):1327–32.
51. Maiztegui J.I., McKee K.T., Barrera Oro J.G. et al. Protective efficacy of a live attenuated vaccine against Argentine hemorrhagic fever. J. Infect. Dis. 1998; 177(2):277–83.
52. McKee K.T., Mahlandt B.G., Maiztegui J.I. et al. Virus-specific factors in experimental Argentine hemorrhagic fever in rhesus macaques. J. Med. Virol. 1987; 22(2):99–111.
53. McKee K.T., Huggins J.W., Trahan C.J., Mahlandt B.G. Ribavirin prophylaxis and therapy for experimental Argentine hemorrhagic fever. Antimicrob Agents Chemother. 1988; 32(9):1304–9.

54. McLeod C.G., Stookey J.L., White J.D. et al. Pathology of Bolivian Hemorrhagic fever in the African green monkey. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1978; 27 (4):822–6.
55. Medeot S.I., Contigiani M.S., Sabbatini M.S., Diaz G. Experimental neuroinvasiveness of wild and laboratory Junin virus strains. *Res. Virol.* 1992; 143(4):259–67.
56. Medeot S.I., Contigiani M.S., Sabbatini M.S., Camara A. The role of mononuclear blood cells in experimental Junin virus spread to the central nervous system. *Viral Immunol.* 1995; 8(2):101–8.
57. Mills J.N., Ellis B.A., McKee K.T. et al. Junin virus activity in rodents from endemic and nonendemic loci in central Argentina. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1991; 44(6):589–97.
58. Mills J.N., Ellis B.A., McKee K.T. et al. A longitudinal study of Junin virus activity in the rodent reservoir of Argentine hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1992; 47(6):749–63.
59. Mills J.N., Ellis B.A., Childs J.E. et al. Prevalence of infection with Junin virus in rodent populations in the epidemic area of Argentine hemorrhagic fever. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1994; 51(5):554–62.
60. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 1994; 43(50):943–6.
61. Nieves Parisi M.D., Enria D.A., Pini N.C., Sabbatini M.C. Retrospective detection of hantavirus clinical infections in Argentina. *Medicina (B. Aires).* 1996; 56(1):1–13.
62. Peters C.J. Human infection with Arenaviruses in the Americas. *Curr. Trop. Microbiol. Immunol.* 2002; 262:65–74.
63. Remesar M.C., Blejer J.L., Nejamkis M.R. Immunopathology induced in the rat by Junin virus. *Rev. Argent. Microbiol.* 1990; 22(4):208–11.
64. Riera L.M., Feuillade M.R., Saavedra M.C., Ambrosio A.M. Evaluation of an enzyme immunosorbent assay for the diagnosis of Argentine hemorrhagic fever. *Acta virol.* 1997; 41(6):305–10.
65. Sagripanti J.L. Metal-based formulations with high microbicidal activity. *Appl. Environ. Microbiol.* 1992; 58 (9):3157–62.
66. Salazar-Bravo J., Ruedas L.A., Yates T.L. Mammalian Reservoirs of Arenaviruses. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2002; 262:25–63.
67. Samoilovich S.R., Rondinone S.N., Laguens R.P. et al. Infection of New World primates with Junin virus. IV. *Aotus trivirgatus*. *Rev. Argent. Microbiol.* 1983; 15(4):219–22.
68. Sangiorgio P., Weissenbacher M.C. Congenital and perinatal infection with Junin virus in guinea pigs. *J. Med. Virol.* 1983; 11(2):161–5.
69. Scott S.K., Hickman R.L., Lang C.M. et al. Studies of the coagulation system and blood pressure during experimental Bolivian hemorrhagic fever in rhesus monkeys. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1978; 27(6):1232–9.
70. Vainrub B., Salas R. Latin American hemorrhagic fever. *Infect Dis. Clin. North. Am.* 1994; 8(1):47–59.
71. Videla C., Carballal G., Remorini P., La Torre J. Formalin inactivated Junin virus: immunogenicity and protection assays. *J. Med. Virol.* 1989; 29(3):215–20.
72. Videla C., Kajon A., Carballal G., Weissenbacher M. *Calomys callidus* as a potential Junin virus reservoir. *J. Med. Virol.* 1989; 27(3):238–43.
73. Vitullo A.D., Merani M.S. Vertical transmission of Junin virus in experimentally infected adult *Calomys musculinus*. *Intervirology.* 1990; 31(6):339–44.
74. Weissenbacher M.C., Edelmuth E., Frigerio M.J. et al.

Serological survey to detect subclinical Junin virus infection in laboratory personnel. *J. Med. Virol.* 1980; 6(3):223–6.

75. Weissenbacher M.C., Sabbatini M.S., Avila M.M. et al. Junin virus activity in two rural populations of the Argentine hemorrhagic fever endemic area. *J. Med. Virol.* 1983; 12(4):273–80.

76. Weissenbacher M.C., Lascano E.F., Avila M.M., Berria M.I. Chronic neurologic disease in Junin virus-infected rats. *J. Med. Virol.* 1986; 20 (1):57–65.

77. Weissenbacher M.C., Merani M.S., Hodara V.L. et al. Hantavirus infection in laboratory and wild rodents in Argentina. *Medicina (B. Aires).* 1990; 50(1):43–6.

O.V.Melnikova, A.M.Titenko, E.I.Andaev

Sanitary Protection of the Territory from Importation and Spread of Particularly Dangerous Infections. Communication 6. Argentine and Bolivian Hemorrhagic Fevers

Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East; All-Russian Center of Monitoring and Prognosis of Emergency Situations of Natural and Anthropogenic Character of the Ministry of Civil Defense and Emergency Response, "Antistikhia Center", Moscow

Presented are the results of examination of Argentine and Bolivian hemorrhagic fevers in accordance with previously proposed categories, signs and criteria of particularly dangerous viral infections (PDVI), actual for sanitary protection of the territory. Argentine and Bolivian hemorrhagic fevers are contagious PDVI of pathogenicity group I, capable of epidemic spread. Anti-epidemic measures are necessary in case of Argentine and Bolivian hemorrhagic fevers importation onto non-endemic territory to prevent the epidemiologic complications.

Key words: Argentine hemorrhagic fever, Bolivian hemorrhagic fever, sanitary protection of the territory.

Об авторах:

Мельникова О.В., Андаев Е.И. Иркутский научно-исследовательский противочумный институт Сибири и Дальнего Востока. 664047, Иркутск, ул. Трилиссера, 78, E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Титенко А.М. Всероссийский центр мониторинга и прогнозирования чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера МЧС России, «Центр Антистихия». Москва, ул. Веселая, 33, кор. 3. E-mail: antistihia@mchs.gov.ru

Authors:

Melnikova O.V., Andaev E.I. Irkutsk Research Anti-Plague Institute of Siberia and Far East. 664047, Irkutsk, Trilissera St., 78. E-mail: adm@chumin.irkutsk.ru

Titenko A.M. All-Russian Center of Monitoring and Prognosis of Emergency Situations of Natural and Anthropogenic Character of the Ministry of Civil Defense and Emergency Response, "Antistikhia Center". Moscow, Veselaya St., 33, B. 3. E-mail: antistihia@mchs.gov.ru

Поступила 15.12.10.