

BIOLOGICAL THREAT REDUCTION PROGRAM



Віруси геморагічних гарячок(ВГГ): оцінка загрози / історія / епідеміологія 1

Курс №

TRNHUM-00344

Rev.01

Document prepared by: **WRAIR/S. Thomas**

Updated AUG 2009 by: **USAMRIID/R.**

Mody

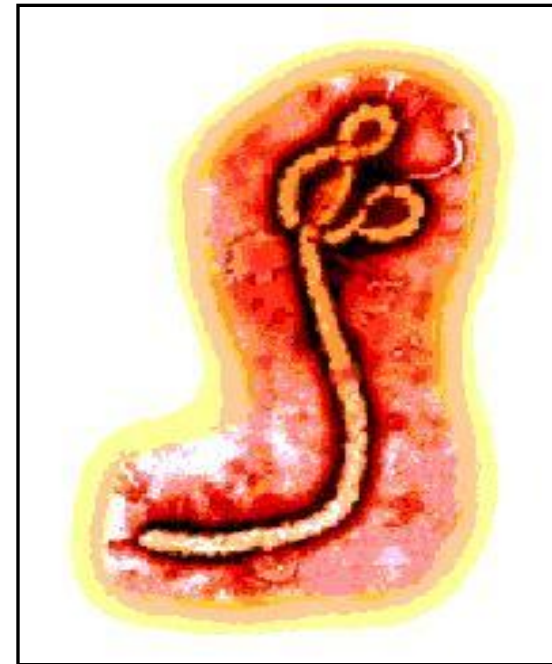
Activated **AUG 2009**





План

- Presenting the Threat
- Історія
- Епідеміологія
- Вірусологія
- Патофізіологія/імунологія
- Клінічна картина
- Діагноз
- Контроль/терапія
- Профілактика/вакцини





Вірусні геморагічні гарячки (ВГГ): вступ

- Тяжкі гарячкові синдроми, що вражають багато систем
- Етіологія – віруси РНК (декілька родин)
- Клінічний синдром
 - гарячка, слабкість, блювання
 - кишково-шлункові кровотечі, кровотечі із слизових оболонок
 - набряк, гіпотензія
- Високо контагіозна
- Встановлено декілька варіантів лікування
- Можливі агенти біологічної зброї





Віруси геморагічних гарячок як біологічна зброя (BW)*

- США і Росія/Радянський Союз: віруси геморагічних гарячок використані як біологічна зброя
- Північна Корея: жовта гарячка як біологічна зброя(?)
- Росія/Радянський Союз (до 1992 р.)
 - Виготовлення вірусу Марбург, Ебола, Ласа, хуніні мачупо
- США: розробка вірусу жовтої гарячки і гарячки долини Рифт як біологічної зброї до 1969 року
- Приготування аерозолів, що здатні інфікувати не людських приматів
 - Віруси Ебола, Марбург, Ласа, аденовіруси Нового Світу
- 1999 р.: Центр профілактики і контролю захворювань
 - Віруси гарячок класифікують як агенти біологічної зброї категорії А

*Alibek K. *Biohazard: Страшна правдива історія найбільшої таємниці програми біологічної зброї у світі, яку розповіла людина, що керувала такою програмою*, Нью-Йорк, NY: Random House; 1999.;

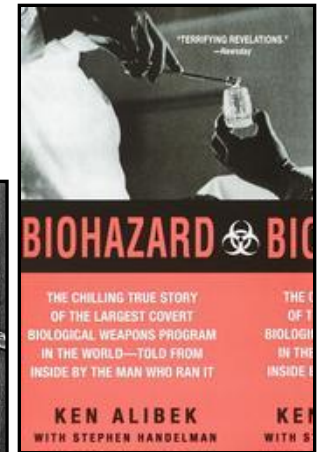
Центр дослідження нерозповсюдження. Хімічна і біологічна зброя: програми минулого і сьогодення. Листопад 2000.; Miller J. *Germ: Біологічна зброя і американський секрет війни*. Waterville, ME: GK Hall; 2002.



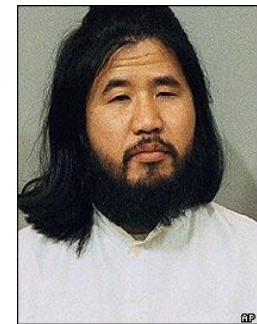


Віруси геморагічних гарячок як біологічна зброя (БЗ)

- Не існує підтвердження використання вірусу геморагічної гарячки як біологічної зброї
- Біопрепарат (лікар Кен Алібек)
 - Радянська програма біологічної зброї



- Аум Шинріко (Шоко Асахара)
 - 22 ЖОВТНЯ 1992 р.
 - >40 послідовників поїхали в Заїр
 - причина: надання медичної допомоги (?)
 - припущення: отримання ізолятів вірусу Ебола для біологічної зброї





Родини ВГГ

Arenaviridae	Bunyaviridae	Filoviridae	Flaviviridae
Аргентинська ГГ	Рід хантавіруси	Ебола	Денге
Болівійська ГГ	Конго-Кримська ГГ	Маргбург	Жовта гарячка
Венесуельська ГГ	Гарячка долини Рифт		Кайясанурська
Бразильська ГГ*			Омська
Гарячка Ласа			



*дуже мало повідомлених випадків, резервуар невідомий





Геморагічна гарячка (ГГ) - огляд

Таблиця 1. Віруси геморагічних гарячок*

Родина	Рід	Вірус	Хвороба	Переносник у природі	Географічне поширення
Filoviridae	філовірус	Ебола+	Геморагічна гарячка Ебола	невідомий	Африка
		Марбург	Геморагічна гарячка Марбург	невідомий	Африка
Arenaviridae	аренавірус	Ласа	Гарячка Ласа	гризун	Західна Африка
		Arenaviridae Нового Світу+	Геморагічна гарячка Нового Світу	гризун	Америка
Bunyaviridae	Найравірус	Конго-Кримська геморагічна гарячка	Конго-Кримська геморагічна гарячка	кліщ	Африка, центральна Азія, Європа, Середній Схід
	Філебовірус	Гарячка долини Рифт	Гарячка долини Рифт	комар	Африка, Саудівська Аравія, Йемен
	хантавірус	Агенти геморагічної гарячки з нирковим синдромом	Геморагічна гарячка з нирковим синдромом	гризун	Азія, Балкани, Європа, Євразія
Flaviviridae	Флавівірус	Денге	Гарячка Денге, геморагічна гарячка Денге, синдром Денге	комар	Азія, африка, тихоокеанські країни, Америка
		Жовта гарячка	Жовта гарячка	комар	Африка, тропічна Америка
		Омська геморагічна гарячка	Омська геморагічна гарячка	кліщ	Центральна Азія
		Кайясанурська лісова хвороба	Кайясанурська лісова хвороба	кліщ	Індія

*Виділене жирним шрифтом включає віруси гарячки, що спричиняють серйозний ризик як біологічна зброя

+ Існує 4 підтипи вірусу Ебола: Заїр, Судан, коуср та рестон

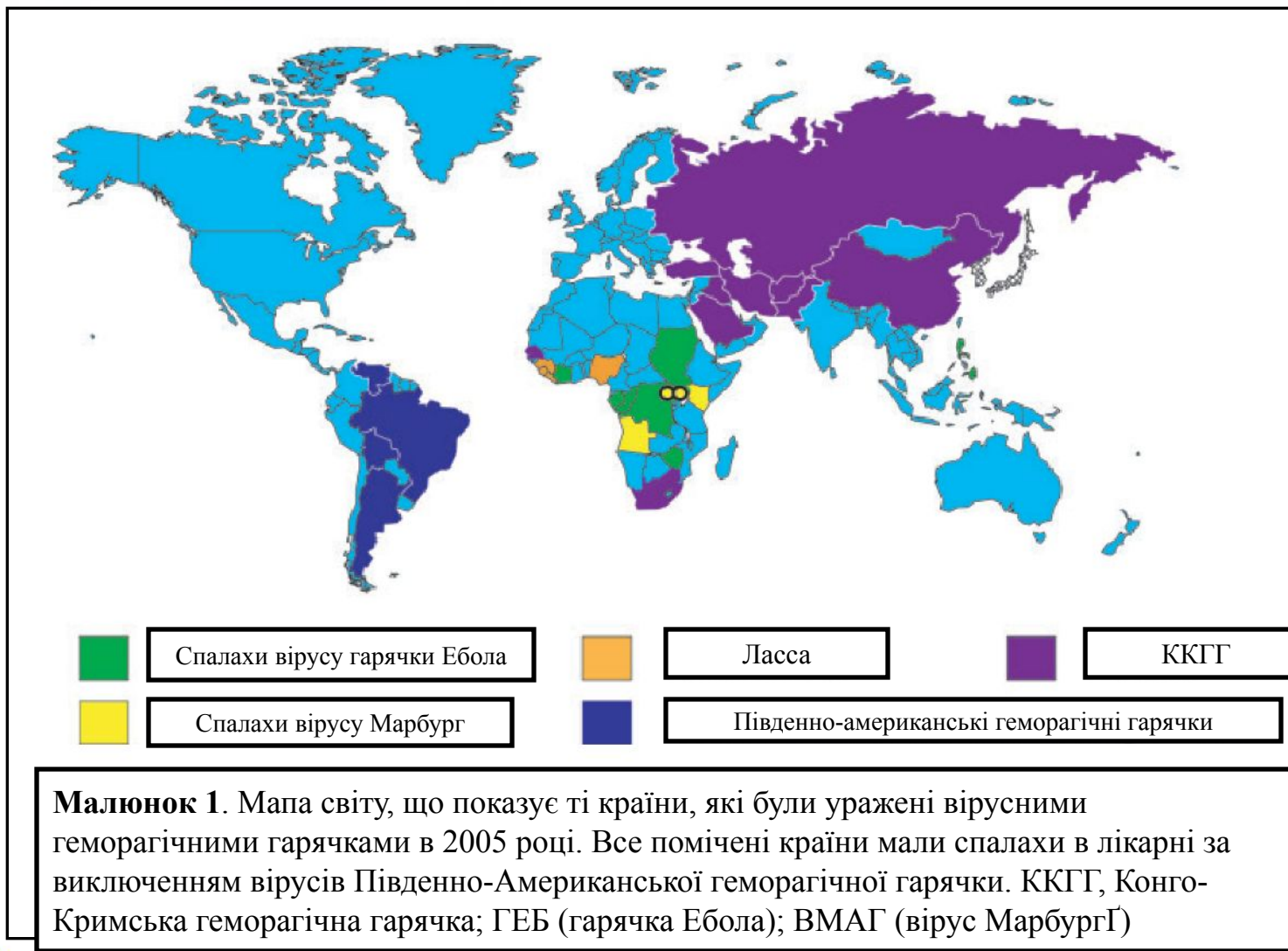
+ Arenaviridae Нового Світу включають віруси: мачупо, що спричиняє Болівійську ГГ, хунін, що викликає Аргентинську ГГ, гунарето – Венесуельську ГГ, сабія викликає Бразильську ГГ і додатковий аренавірус був ізольований після 3 летальних випадків ГГ в Каліфорнії в 1999-2000ж

& Додатково були ізольовані агенти хантавірусу у Північній Америці





ВГГ: Загальна епідеміологія



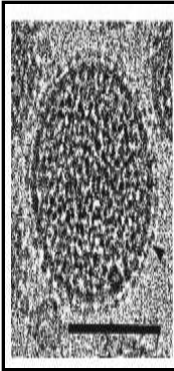
British Medical Bulletin 2005; 73 and 74: 123–137





Arenaviridae: історія

- *Arenaviridae*
 - З латинської мови “*arenosus*” означає “пісчаний”
 - Описує вигляд рибосом
- Загальні характеристики родини
- Однакові морфологічні, серологічні та біохімічні особливості
 - Однакові вимоги до хронічної інфекції у хазяїнів-гризунів
- Проживання людина і гризунів співпадають, тому екскременти можуть бути інфіковані
- Вірус лімфоцитного хориоменінгіту (1933)
 - Ізольований перший аренавірус
 - Виявлений під час розслідувань епідемії енцефаліту в Сент Луїсі
 - Причина асептичного менінгіту
 - Ідентичний до інфікованого агенту мишей





Arenaviridae: історія ізоляції

Вірус	Походження	Рік	Поширення
LCMV	клінічне	1933	В усьому світі
Хунін*	Аргентина	1957/ 1958	Південна Америка
Мачупо	Болівія	1962-1965	Південна Америка
Ласа*	Нігерія	1969/ 1970	Західна Африка
Гуанаріто	Венесуела	1989	Південна Америка
Сабія	Бразилія	1990	Південна Америка





Гарячка Ласа: епідеміологія

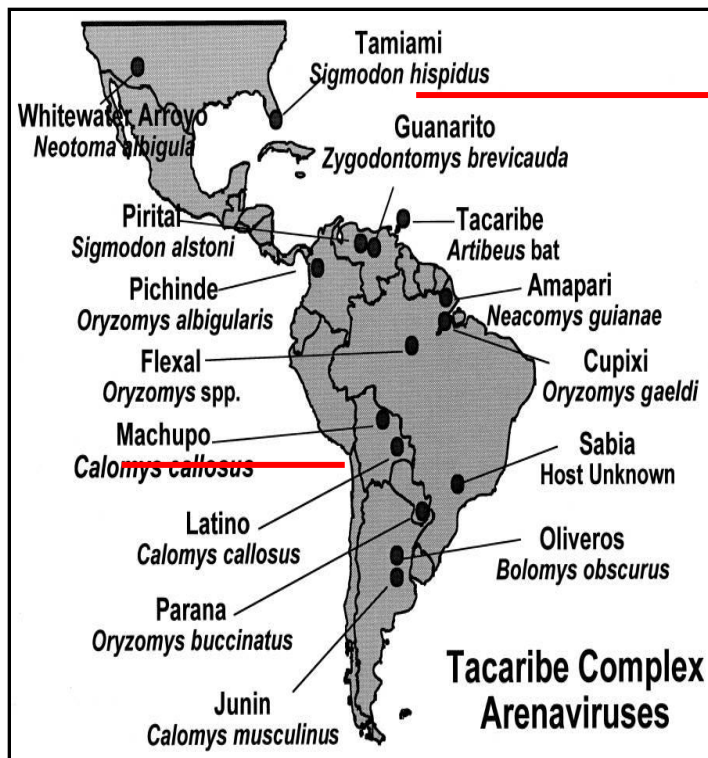
- Резервуар: *Mastomys natalensis* (щур)
- Механізм передачі
 - Від гризуна до людини:
 - Вдихання аерозольної форми вірусу з сечі і калу гризуна
 - Вживання їжі або матеріалів забруднених інфікованими конкрементами
 - Ловля щурів *Mastomys* та їх приготування для їжі
 - від людини до людини:
 - Прямий контакт з кров'ю, тканинами, виділеннями чи екскрементами
 - Укол голкою чи поріз
 - Підозра на вдихання аерозольної форми вірусу
- Захворюваність зростає
 - Громадські безпорядки у Мано Рівер Юніон
 - Гвінея, Ліберія та С'єра-Леоне





Аренавірус геморагічних гарячок: епідеміологія

Американські геморагічні гарячки
Нового Світу



Геморагічні гарячки Нового і
Старого світу



Клінічна мікробіологія інфекцій 2009; 15: 504-9.





Аргентинська геморагічна гарячка: епідеміологія

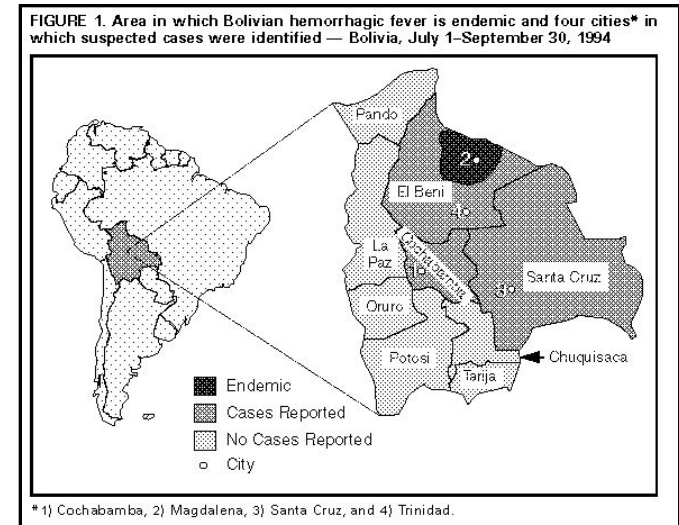
- **Вірус: хунін**
- Головний резервуар - гризун: *Calomys musculus*
- Механізм передачі: аерозолі (повітряно-крапельний), прямий контакт
- Локалізація
 - північ Буенос-Айресу, південь Санта Фе
 - південний схід Кордоба, північний схід провінції Ла Пампа
- Пік передачі вірусу: з лютого по травень
- Випадки: 100-4000 випадків на рік
- Демографічні дані
 - чоловіки, що збирають кукурудзу
 - хвороба серед дружин працівників ферми
- Інкубаційний період припускає передачу після виділення вірусу
- Ендемічна зона значно збільшилася





Болівійська геморагічна гарячка: епідеміологія

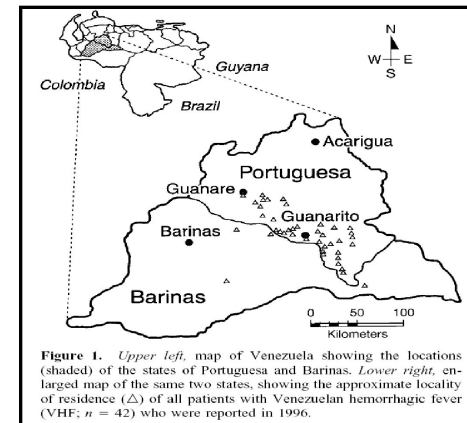
- Вірус: Машуро
- Резервуар - гризун: *Calomys callosus*
- Спосіб передачі: аерозолі (повітряно-крапельний, їжа забруднена сечею гризуна)
- Локалізація: Бені Департамент, північно-східна Болівія
- Пік передачі вірусу: з квітня по липень
- Демографічні дані
 - ферми: дорослі чоловіки
 - епідемії: всі вікові групи і статьd sexes
- Епідемія
 - Сан Джокуан (1963–1964 р.)
 - 637 випадків / 113 смертей / 3,000
 - Кочабамба, Західна Болівія (1971 р.)
 - Штам вірусу Машуро
 - Передача від людини до людини
 - Випадки відсутні з 1976 – 1992 р.
 - Область Бені (1993-1994 р.)
 - Передача хвороби серед членів сім'ї (6 з 8 членів сім'ї померли)





Венесуельська геморагічна гарячка: епідеміологія

- Вірус: Guanarito
- Резервуар - гризун: *Zygodontomys brevicauda*
- Механізм передачі: контакт з екскрементами гризуну
- Локалізація: штати Портогеуса та Барінас
- Демографічні дані
 - гризун дуже добре адаптується на відкритих полях
 - люди, які чистять ліс для потреб сільського господарства
 - Головним чином, вражає чоловіків, які працюють у сільському господарстві



Acta Cient Venez. 1998;49 Suppl
1:46-51.

CID. 1998;26:308-13.





Інші піденно-американські аренавіруси геморагічних гарячок: епідеміологія

- Вірус чапаре
 - невеликий спалах у 2003-2004 рр.
 - Кочабамба, Болівія
 - гризун – хазяїн - не визначений
- Вірус сабія
 - Відомо, що він спричинив тільки один випадок гемогарічної хвороби, що виник природно в Сао Паоло, Бразилія
 - 2 випадки інфекції, набутої в лабораторії
 - гризун – хазяїн - невизначений





Нова геморагічна гарячка-схожий аренавірус з Південної Африки

- 5 випадків геморагічної гарячки виникли у вересні/жовтні 2008 року у південній Африці
 - 4 випадки були летальними, 1 пацієнт вижив після лікування рібавіріном
 - Перший випадок виник у Замбії
 - 4 випадки серед медичних працівників
 - Вірус Lujo(LUJV) ізольований
 - Інші африканські ареновіруси не патогенні
 - Віруси IPPY (Іппі), MOV (Мобала), MOP (Мопея)

Поширення африканських аренавірусів:
новий вірус Луджо

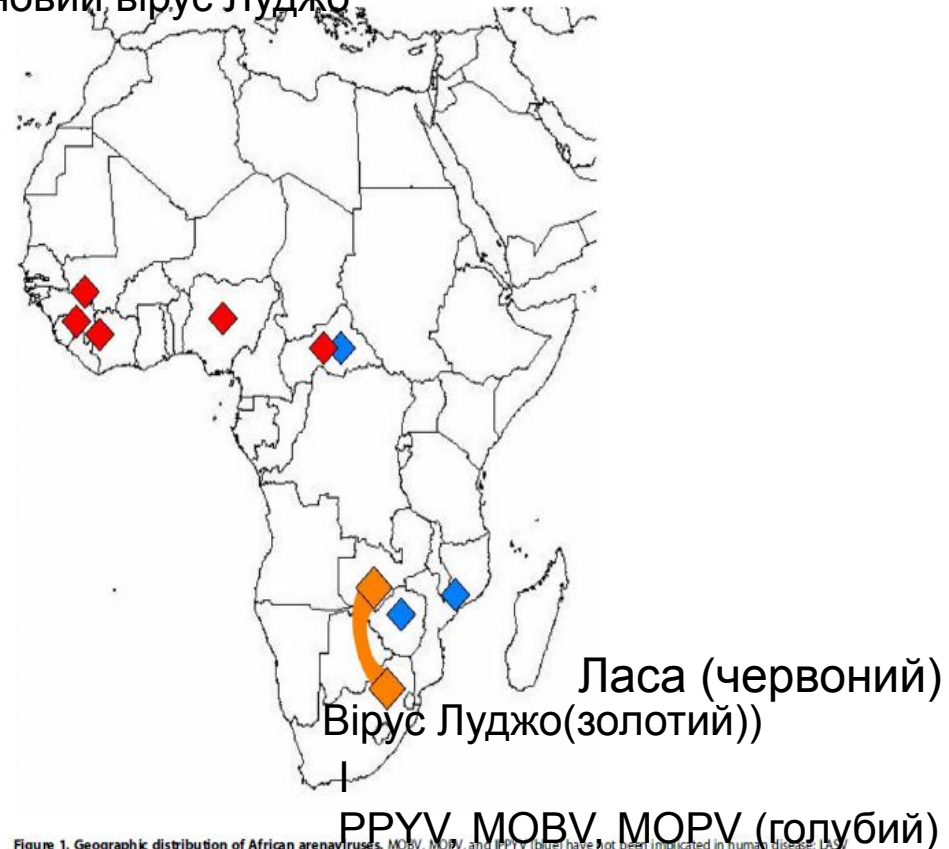




Figure 1. Geographic distribution of African arenaviruses. MOV, MOP, and IPPY (blue) have not been implicated in human disease. LUJV (red) can cause hemorrhagic fever. The origin of the LUJV index and secondary and tertiary cases linked in the 2008 outbreak are indicated in gold. doi:10.1371/journal.ppat.1000455.g001

PLoS Pathogens 2009; 4(5):
e1000455.





Родини ВГГ

Arenaviridae	Bunyaviridae	Filoviridae	Flaviviridae
Аргентинська ГГ	Рід хантавіруси	Ебола	Денге
Болівійська ГГ	Конго-Кримська ГГ	Маргбург	Жовта гарячка
Венесуельська ГГ	Гарячка долини Рифт		Кайясанурська
Бразильська ГГ*			Омська
Гарячка Ласа			



*дуже мало повідомлених випадків, резервуар невідомий





Bunyaviridae: історія

- Сімю утворили в 1975 році
- Включає велику групу вірусів, що переносяться членистоногими
 - Однакові морфологічні, морфогенетичні і антигенні властивості
- Рід / вірус
 - *Hantavirus*: ханта, добрава, сеул, пумала
 - *Nairovirus*: Конго-Кримська ГГ
 - *Phlebovirus*: Гарячка долини Рифт
- *Найровіруси і флебовіруси*
 - Передаються членистоногими
- *Хантавіруси*
 - передаються гризунами, в аерозолях, що утворюються від екскрементів гризунів





Гарячка долини Рифт (ГДР): епідеміологія

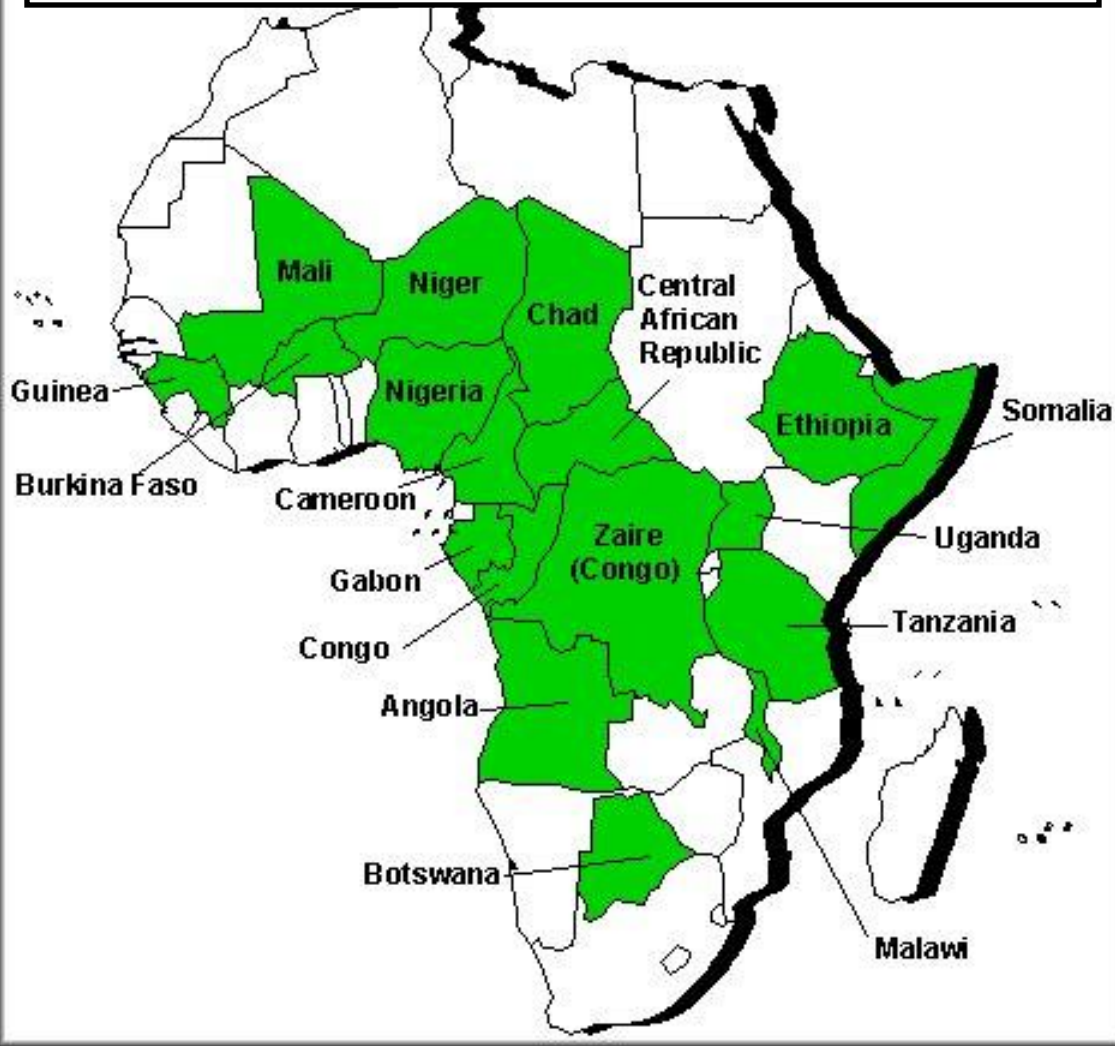
- Вірус: вірус ГДР
- Резервуар – домашні копитні тварини; вівці, кози, велика рогата худоба та верблюди
- Переносник: *Aedes комари (mcintoshii)*
- Механізм передачі
 - Про передачу від людини до людини не повідомляють
 - Годування комара
 - Через аерозолі чи контакт з мертвими тваринами
- Поширення:
 - Африканська Сахара, Саудівська Аравія, Йемен
 - Пік передачі: дощовий сезон
- Випадки: сотні
- Демографічні дані
 - фермери, ветеринари та робітники скотобійні





Гарячка долини Рифт: епідеміологія

Африканські країни з меншою кількістю спалахів гарячки долини Рифт, періодичними ізоляціями вірусу чи серологічним підтвердженням гарячки долини Рифт





Гарячка долини Рифт: епідеміологія

- Долина Рифт: 1930 рік
 - Вірус гарячки долини Рифт був ізольований від новонародженого ягня
- Кенія: 1950-1951 рр.
 - смерть 100 000 овець
- Єгипет: 1977-78 рр.
 - 200 000 випадків серед людей, 600 смертей
- Західна Африка: 1987 рік
 - Проект річки Сенегал спричинив повінь в низині річки Сенегал
- Кенія та Сомалі: 1997-98 рр.
 - 27 500 випадків серед людей
- Саудівська Аравія та Йемен: вересень 2000р.
 - Перші випадки гарячки долини Рифт виникли за межами Африки
 - Йемен: 653 підозрілих випадки і 80 смертних випадків
 - Саудівська Аравія: 443 випадки з 85 смертних випадків





ККГГ: історія

- 12те століття: Таджикистан
 - Синдром ГГ: кров у сечі, прямій кишці, кров з ясен та у блювоті
 - етіологія: щільний, маленький, схожий на кліща чи мокрицю організм
- 1944-45 рр.: перший опис хвороби
 - Радянська влада (кількість =200, показник летальності = 10%) допомагали селянам в Криму
- 1956 р.: пацієнт з гарячкою в Бельгійському Конго
- Загальна антигенна структура: кримський та Конго віруси = ККГГ
- 1965 р.: спалах в Китаї
- 1967 р.: ізоляція вірусу від пацієнтів





ККГГ: епідеміологія

- Вірус: вірус ККГГ
- Резервуар – зайці, домашні тварини
- Переносник: кліщі *Hyalomma*
- Механізм передачі
 - годування кліщів
 - контакт з кров'ю людини чи мертвими тваринами
- Поширення: південно-східна Європа, Азія, Африка, Середній Схід
- Пік передачі інфекції
 - підвищені температури весною = > популяцію кліщів
 - зміни довкілля = збільшеному резервуару популяції
- Демографічні дані
 - фермери, ветеринари, працівники скотобійні
 - медичний персонал





ККГГ: епідеміологія



Малюнок 1. Географічне поширення ізолятів вірусу ККГГ і хвороби у людей по всьому світу



Arch Iranian Med 2007; 10(2): 204-14.





ККГГ: епідеміологія

Місцевість	Роки	Кількість випадків	Показник летальності (%)	Рід занять
Південно-східна Європа				
Крим	1944-19945	200	10	військові
Астрахань	1953-1963	104	17	працівники сільського господарства
Ростов	1963-1969	323	15	Працівники сільського господарства
Болгарія	1953-1974	1105	17	Працівники сільського господарства, медичні працівники
	1975-1996	279	11	Працівники сільського господарства
	1997-2003	138	21	Працівники сільського господарства
Албанія	2001	7	0	Працівники сільського господарства, медичні працівники
Косово	2001	18	33	працівники сільського господарства
Турція	2002-2005	500	5	працівники сільського господарства
Азія				
Китай	1965-1994	260	21	працівники сільського господарства
Китай	1997	26	24	працівники сільського господарства
Казахстан	1948-1968	75	50	працівники сільського господарства
Таджикистан	1943-1970	97	23	працівники сільського господарства, лабораторний персонал
Пакистан	1976	14	24	Пастухи, медичні працівники
	1994	3	Не відомо	Працівники сільського господарства, медичні працівники
	2000	9	55	Працівники сільського господарства, медичні працівники

<http://infection.theancet.com> vol 6 April 2006





ККГГ: епідеміологія

Місцевість	Роки	Кількість випадків*	Показник летальності (%)	Рід занять
Середній Схід				
Об'єднані Арабські Емірати (ОАЕ)	1979	6	50	Медичні працівники
	1994-1995	11	73	Працівники сільського господарства
Шарджа, (ОАЕ)	1980	1	0	Хазяїн магазину
Ірак	1979-1980	55	64	Працівники сільського господарства
Саудівська Аравія	1990	7		Працівники сільського господарства
Оман	1995-1996	4	Не відомий	Працівники сільського господарства
Іран	2003	81	18	Працівники сільського господарства
Африка				
Заїр	1956	2	0	Лікар
Уганда	1958-1977	12	8	Персонал лабораторії
Мавританія	1983	1	0	Власник верблюдів
	2004	38	29	Працівники сільського господарства, медичний персонал
Буркіна Фасо Південна Африка	1983	1	0	---
	1981-1986	32	31	Фермери, медичні працівники
Танзанія	1986	1	0	Студент
Південно-західна Африка	1986	1	0	---
Кенія	2000	1	100	Працівники сільського господарства

-- - не повідомляли

*Кількість випадків, якщо повідомляли і про підозрілий і про підтверджений

Таблиця 1. Повідомлені спалахи ККГГ з 1945 р.





ККГГ: епідеміологія

Місцевість і посилання	Рік спалаху	Кількість випадків	Летальні випадки
Болгарія 2	1953-1965	42	17
Пакистан 20	1976	11	3
Ірак 25	1979	2	2
Дубай 23	1979	5	2
Південна Африка 38	1984	8	2
Пакистан 21	1994	3	Не відомо
Пакистан 48	2002	2	1
Албанія 50	2002	1	0
Мавританія	2003	5	5
Турція (дані не опубліковані)	2005	2	0

Таблиця 2. Інфекція серед медичного персоналу в лікарні під час спалаху ККГГ





Геморагічна гарячка з нирковим синдромом(ГГНС):епідеміологія

- Вірус

- хантавірус: ГГРС (Корея, Китай, східна Росія)
- вірус Добрава-Белград: ГГРС (Балкани)
- вірус сеул: ГГРС (поширений по всьому світу, особливо в Азії)
- вірус Пумала: легка форма ГГРС (Скандинавія, західна Росія, Європа)
 - Nephropathia epidemica
- вірус Сангасу: ізольований у 2006 році в Гвінеї, Західна Африка, патогенний?

- Резервуар

- *Apodemus agrarius* : польова миша (ханта вірус)
- *Aedes flavicollis* : жовтогорла миша (Dobrava)
- *Myodes glareolus* : водяна полівка (Puumala)
- *Rattus norvegicus* , *Rattus rattus*: щур (Seoul)





ГГРС: епідеміологія

- Механізм передачі: повітряно-крапельним від екскрементів гризунів
- Випадки
 - 150 000 випадків/рік, летальність- 15%
 - >90% випадків у Китаї, далекосхідних частинах Росії, Кореї
- Пік передачі інфекції
 - хантавірус: осінь
 - Вірус Сеул та Добрава: весна і раннє літо
 - Вірус Пумала: серпень, з листопада до січня
- Демографічні дані
 - фермери, лісники, солдати на полі
 - Вікова група – від 20 до 50 років
 - Чоловіків > жінок

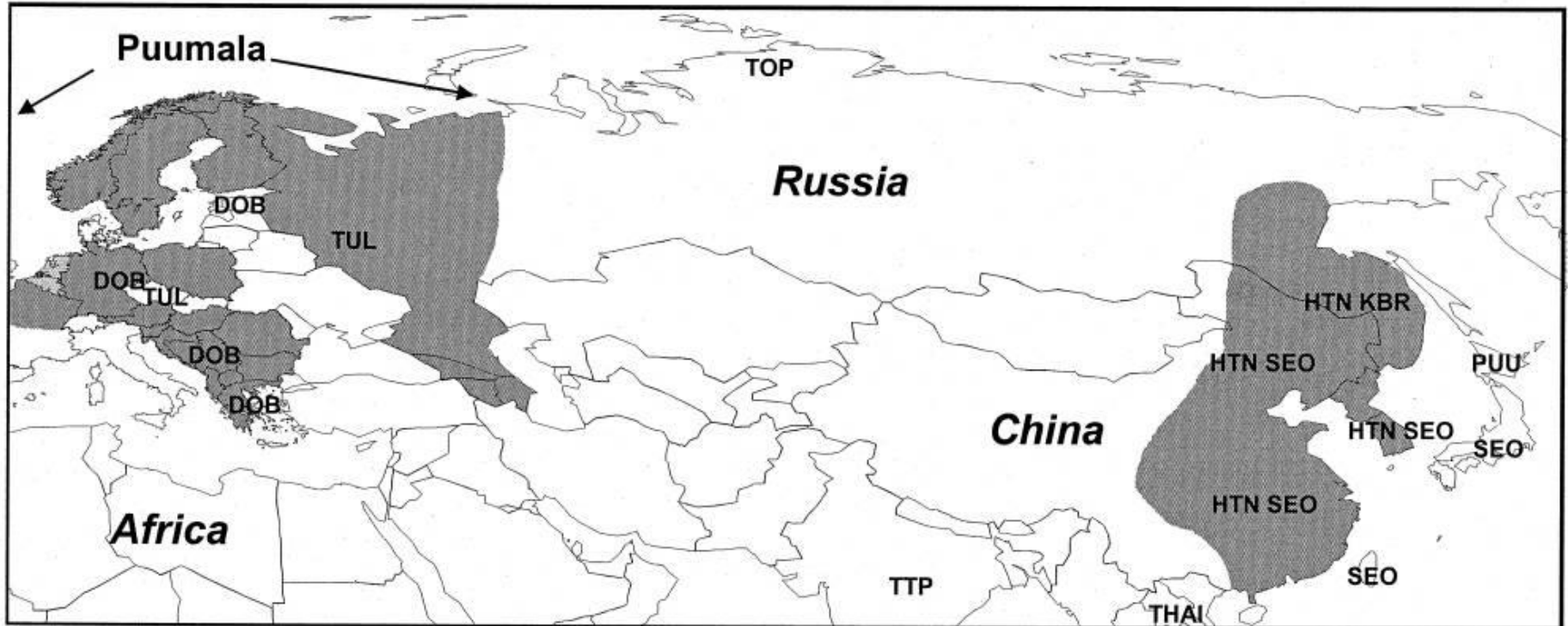


Apodemus agrarius, reservoir for Hantaan virus.





ГГРС: епідеміологія



Приблизне поширення хантавірусів і геморагічна гарячка з нирковим синдромом (ГГРС) у Старому Світі. **(А)** Азія. **(Б)** Європа. HTN, Ханта; SEO, Сеул; PUU, Пумала; THAI, Таїлан; TTP, Тотапалаум; KBR, Хабаровськ; TOP, Топографов; DOB, Добрава; VLD, Владівосток





ГГРС: історія

- 1934 р.: перший опублікований випадок ГГРС
- 1951-1953 рр.
 - війська Об'єднаних Націй в Корейській війні
 - 3000 випадків гарячки + крововилив у 33% випадків
 - багато випадків виникли біля річки Хантаан
- 1978 р.: вірус ізольований
- 1986 р.: Спільні Американсько-Корейські навчання
 - 14 випадків ГГРС серед 3 754 моряків США
 - 10 хворих були госпіталізовані і 2 померли (показник летальності = 14%)
 - Випадки підтверджені серологічним методом
 - Тестування сироватки на 2053 осіб персоналу





Родини ВГГ

Arenaviridae	Bunyaviridae	Filoviridae	Flaviviridae
Аргентинська ГГ	Рід хантавіруси	Ебола	Денге
Болівійська ГГ	Конго-Кримська ГГ	Маргбург	Жовта гарячка
Венесуельська ГГ	Гарячка долини Рифт		Кайясанурська
Бразильська ГГ*			Омська
Гарячка Ласа			



*дуже мало повідомлених випадків, резервуар невідомий

