

©Borgis

*Beata U. Orzechowska

Patomechanizm wirusowych gorączek krwotocznych w świetle epidemii Ebola

Pathomechanism of viral hemorrhagic fevers in the context of the Ebola outbreak

Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych Laboratorium Wirusologii Instytut Immunologii i Terapii Doświadczalnej
Polska Akademia Nauk, Wrocław
Kierownik Zakładu: prof. dr hab. Andrzej Gamian

Słowa kluczowe

wirusowe gorączki krwotoczne,
epidemiologia, etiologia, patogenezę,
leczenie, szczepionki

Key words

viral hemorrhagic fevers-VHFs,
epidemiology, etiology, pathogenesis,
treatment, vaccines

Streszczenie

Wirusowe gorączki krwotoczne (ang. *viral hemorrhagic fevers* – VHFs) obejmują grupę chorób o podobnych objawach klinicznych, wywołanych przez wirusy należące do czterech różnych rodzin wirusów RNA: *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Arenaviridae* i *Bunyaviridae*. Choroby te charakteryzują się odmienną patogenezą, a wirusy je wywołujące różnią się replikacją, epidemiologią i interakcjami z komórkami gospodarza. W wyniku przeniesienia patogennych wirusów z naturalnego gospodarza lub wektora dochodzi do ostrego zakażenia, charakteryzującego się wysoką gorączką i uszkodzeniem układu naczyniowego, co prowadzi do wynaczynienia krwi i zaburzeń hemostazy organizmu. Patomechanizm gorączek krwotocznych o wirusowej etiologii jest bardzo zróżnicowany i dotyczy zwiększonej przepuszczalności naczyń krwionośnych, stymulowanej przez czynnik wzrostu śródbłonna naczyń, niedoboru czynników krzepnięcia, wydzielania prozapalnych cytokin, aktywacji układu dopełniacza i rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC). Nasilenie objawów zależy od typu wirusa. Szczególnie wysokimi wskaźnikami śmiertelności charakteryzuje się gorączka krwotoczna wywołana przez wirus Ebola. Wirusowe gorączki krwotoczne najczęściej występują w tropikalnych i subtropikalnych częściach świata, chociaż gorączka krwotoczna krymsko-kongijska (CCHF) i rodzime przypadki gorączki denga rozpoznano również w Europie, a epidemie gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym (HFRS) spowodowane przez hantawirusy stwierdzono także w Polsce.

W artykule przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat gorączki krwotocznej Ebola, która jest obecnie przyczyną największej w historii epidemii w Afryce Zachodniej, krwotocznej gorączki denga, gorączek hantawirusowych oraz krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej, z uwzględnieniem epidemiologii, czynników etiologicznych, patogenezy i leczenia.

S u m m a r y

Viral hemorrhagic fevers (VHFs) comprise of a group of similar clinical entities caused by viruses from 4 different families of enveloped RNA viruses: *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Arenaviridae* and *Bunyaviridae*. These diseases differ in their pathogenesis, and their causative viruses vary in their replication, epidemiology, and host interactions. After transmission from their reservoir host or vector to humans, these viruses cause an acute infection characterized by high fever, microvascular instability with capillary leak and impaired haemostasis. The pathogenic mechanisms vary greatly and include increased vascular permeability by vascular endothelial growth factor, deficiency of hepatic synthesis of coagulation factors, cytokine storm, complement activation, and disseminated intravascular coagulation (DIC). The severity of symptoms varies with the type of virus, with particularly high fatality rates in Ebola hemorrhagic fever. VHFs most commonly occur in tropical and subtropical areas of the world although outbreaks of hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) caused by hantavirus have been found in Poland. Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) and cases of indigenous dengue fever have also been diagnosed in Europe.

The article presents an overview of current knowledge on the largest in history Ebola hemorrhagic fever (EHF) outbreak in West Africa, dengue hemorrhagic fever, hantavirus fever and Crimean-Congo hemorrhagic fever, their epidemiology, etiological factors, pathogenesis, symptoms and clinical management.

Adres/address:

*Beata U. Orzechowska
Zakład Immunologii Chorób Zakaźnych
Laboratorium Wirusologii
Instytut Immunologii i Terapii,
Doświadczalnej PAN
ul. Rudolfa Weigla 12, 53-114 Wrocław
tel. +48 (71) 370-99-29
orzecchow@iitd.pan.wroc.pl

WSTĘP

Wirusowe gorączki krwotoczne (ang. *viral hemorrhagic fevers* – VHF) to niejednorodna grupa chorób zakaźnych, często o ciężkim przebiegu, charakteryzująca się początkowo nieswoistymi objawami grypopodobnymi, do których dołączają uogólnione objawy krwotoczne (liczne krwawienia wewnętrzne i zewnętrzne), wynikające z uszkodzenia układu naczyniowego i prowadzące do zaburzenia homeostazy, wstrząsu i niewydolności wielonarządowej. Czynniki etiologicznymi gorączek krwotocznych są niespokrewnione ze sobą wirusy RNA należące do rodzin: *Filoviridae*, *Flaviviridae*, *Arenaviridae* i *Bunyaviridae*. Warto jednak podkreślić, że nie wszystkie wirusy z tych rodzin powodują gorączki krwotoczne (tab. 1). Wirusowe gorączki krwotoczne są zoonozami (z wyjątkiem dengi), a rezerwuar zakażenia znajduje się w środowisku naturalnym dziko żyjącej fauny lub wśród zwierząt udomowionych. Ich nazewnictwo zwykle wywodzi się od pochodzenia geograficznego pierwszego uznanego przypadku. Wstępny obraz kliniczny wirusowej gorączki krwotocznej bardzo często nie pozwala na rozstrzygające wnioski co do charakteru czynnika etiologicznego. Niemniej jednak istnieją znaczne różnice w epidemiologii, przenoszeniu, patogenezie i obrazie klinicznym, charakterystyczne dla poszczególnych wirusów (tab. 1, 2) (1, 2).

Wirusowe gorączki krwotoczne występują przede wszystkim w strefie klimatu tropikalnego, jednak coraz częściej są diagnozowane w Europie. W Polsce w ciągu ostatnich lat rozpoznano tylko przypadki dengi zawlezionej oraz choroby wywołanej przez hantawirusy, jednak liczne podróże zagraniczne naszych obywateli stwarzają coraz większą możliwość zawleczenia innych wirusów wywołujących gorączki krwotoczne. Na szczególną uwagę zasługuje wirus Ebola (*Zaire*), który od końca 2013 roku zbiera śmiertelne żniwo w Zachodniej Afryce (Gwinea, Sierra Leone i Liberia), a pojedyncze przypadki zawleczenia odnotowano już w sąsiadujących krajach afrykańskich oraz w Europie i USA. Obecna epidemia wywołana wirusem Ebola dotknęła już ponad 22 tys. osób (3). To jest więcej niż wszystkie epidemie wywołane tym wirusem począwszy od pierwszej odnotowanej w Zairze (teraz Demokratycznej Republice Kongo) w 1976 roku. W sierpniu 2014 r. Dyrektor Generalny Światowej Organizacji Zdrowia ogłosił, że epidemia stanowi sytuację zagrożenia zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym (Public Health Emergency of International Concern – PHEIC). Stwierdzono, że możliwe konsekwencje dalszego, międzynarodowego rozprzestrzeniania się wirusa są szczególnie poważne w świetle wirulencji wirusa (epidemia ta cechuje się dość wysoką śmiertelnością – około 35%), wyjątkowo intensywnej transmisji w społecznościach i szpitalach oraz słabych systemach ochrony zdrowia w najbardziej zagrożonych krajach (4, 5). Pojawiły się zatem nurtujące wielu ludzi pytania: Czym jest gorączka krwotoczna i jakie inne wirusy mogą powodować podobne objawy? Czy epidemia wywołana wirusem

Ebola stanowi realne zagrożenie dla Europy/Polski? Jakie inne gorączki krwotoczne występują obecnie w Polsce bądź w Europie? W odpowiedzi na te pytania najpierw scharakteryzujemy cechy wspólne dla wszystkich gorączek wirusowych, a następnie skupimy się na szczegółowych opisach czterech najważniejszych, które mogą stanowić zagrożenie na terenie Europy. Oprócz wyżej wspomnianego wirusa Ebola na uwagę zasługuje wirus dengi (DENV), hantawirusy i wirus krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej (ang. *Cri-mean-Congo haemorrhagic fever* – CCHF). Denga jest najszerzej rozpowszechnioną wśród wirusowych gorączek krwotocznych, a pierwsze przypadki rodzimych zachorowań odnotowano już w Europie; epidemie hantawirusowej gorączki krwotocznej są także coraz częściej notowane na terenie Polski, a przypadki wysoce zaraźliwej i cechującej się wysoką śmiertelnością krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej występują na Bałkanach.

ROZPOZNANIE I OBRAZ KLINICZNY WIRUSOWYCH GORĄCZEK KRWOTOCZNYCH

W rozpoznaniu wirusowych gorączek krwotocznych, oprócz wywiadu i obrazu klinicznego ważna jest znajomość geograficznego rozmieszczenia wywołujących je wirusów (tab. 1). Informacje o podróżach pacjenta do rejonów endemicznego występowania gorączek krwotocznych lub o kontaktach z osobami chorymi ułatwiają postawienie wstępnej diagnozy, która następnie musi być ostatecznie potwierdzona w wyniku badań laboratoryjnych poprzez oznaczenie przeciwwirusowych, swoistych przeciwciał w klasie IgM i IgG lub poprzez izolację patogenu z krwi chorego przy użyciu metod biologii molekularnej. Wczesne rozpoznanie jest kluczowe, bowiem osoba zakażona może stanowić poważne zagrożenie dla osób, z którymi się kontaktuje, a szczególnie dla personelu medycznego, dopóki nie zostanie postawiona ostateczna diagnoza.

Okres wylegania gorączek krwotocznych wynosi zazwyczaj 3-21 dni z początkowo nieswoistymi objawami takimi jak wysoka gorączka (40°C), bóle głowy i mięśni, wysypka lub zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego i oddechowego. W zależności od rodzaju wirusa zakażenie dotyczy różnych narządów, prowadząc do zróżnicowanego obrazu klinicznego (tab. 3).

W późniejszym okresie choroby pojawiają się objawy skazy krwotocznej z krwawieniami z różnych narządów i układów, związane z uszkodzeniem i wzrostem przepuszczalności ścian drobnych naczyń krwionośnych. Dodatkowo mogą wystąpić objawy uszkodzenia szpiku i niewydolności nerek (zespół nerkowy), prowadzące do zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, spadku ciśnienia tętniczego i wstrząsu włącznie. Na podłożu martwicy wątroby mogą wystąpić zaburzenia krzepliwości, a w niektórych przypadkach występuje zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (ang. *disseminated intravascular coagulation* – DIC). W badaniach laboratoryjnych typowo stwierdza się limfopenię, trombocytopenię i podwyższone wartości ami-

Tabela 1. Klasyfikacja i rozmieszczenie geograficzne wirusów wywołujących gorączki krwotoczne.

Czynnik etiologiczny		Jednostka chorobowa	Główny rezerwuar/Wektor	Rejon występowania
Filoviridae				
Wirus Ebola	Zaire	Gorączka krwotoczna Ebola	Nietoperze owocożerne z rodziny rudawkowatych (<i>Pteropodidae</i> : <i>Hypsignathus monstrosus</i> , <i>Myonycteris torquata Epomops franqueti</i>), możliwe inne gatunki	Demokratyczna Republika Kongo, Republika Kongo, Gabon, Gwinea, Sierra Leone, Liberia
	Sudan		Niezidentyfikowany rezerwuar	Sudan, Uganda
	Tai Forest		Niezidentyfikowany rezerwuar	Wybrzeże Kości Słoniowej
	Bundibugyo		Niezidentyfikowany rezerwuar	Uganda, Demokratyczna Republika Kongo
	Reston	Zakażenie bezobjawowe	Niezidentyfikowany rezerwuar	Filipiny
Wirus Marburg		Gorączka krwotoczna Marburg	Nietoperze owocożerne z rodziny rudawkowatych (<i>Pteropodidae</i> : <i>Rousettus aegypticus</i>), możliwe inne gatunki	Afryka Subsaharyjska
Flaviviridae				
Wirus YFV (<i>Yellow fever virus</i>)		Żółta gorączka	Człowiek (postać miejska), małpy (postać leśna)/Komar <i>Aedes aegypti</i> , inne z rodzaju <i>Aedes</i> i <i>Haemagogus</i>	Ameryka Płd., Afryka Subsaharyjska
Wirus dengi (<i>Dengue virus – DENV</i>)		Gorączka krwotoczna denga	Człowiek, małpy/ <i>Aedes aegypti</i> <i>Phlebotomus papatasi</i>	Tereny tropikalne i subtropikalne na całym świecie
Wirus OHFV (<i>Omsk hemorrhagic fever virus</i>)		Omska gorączka krwotoczna	Gryzonie/Kleszcze (głównie z rodzaju <i>Ixodes</i> i <i>Dermacentor</i>)	Zachodnia Syberia
Wirus KFDV (<i>Kyasanur forest disease virus</i>)		Choroba lasu Kyasanur	Kręgowce (gryzonie, nietoperze, ptaki, małpy)/Kleszcze (głównie z rodzaju <i>Haemaphysalis</i>)	Indie, Chiny, Arabia Saudyjska
Wirus WNV (<i>West Nile virus</i>)		Gorączka Zachodniego Nilu	Ptaki/Komary (głównie z rodzaju <i>Culex</i>)	Stany Zjednoczone, Afryka Płn. i Środkowa, Bliski Wschód
Arenaviridae				
Starego Świata				
Wirus Lassa (LASV)		Gorączka Lassa	Gryzonie (<i>Mastomys natalensis</i>)	Afryka Subsaharyjska, głównie Afryka Zachodnia
Wirus Lujo (LUJV)		Gorączka Lujo	Niezidentyfikowany rezerwuar, prawdopodobnie gryzonie	Zambia
Nowego Świata				
Wirus Junin (JUNV)		Argentyńska gorączka krwotoczna	Gryzonie (<i>Calomys musculinus</i>)	Argentyna
Wirus Machupo (MACV)		Boliwijska gorączka krwotoczna	Gryzonie (<i>Calomys callosus</i>)	Boliwia
Wirus Guanarito (GTOV)		Wenezuelska gorączka krwotoczna	Gryzonie (<i>Zygodontomys brevicauda</i>)	Wenezuela
Wirus Sabia (SABV)		Brazylijska gorączka krwotoczna	Niezidentyfikowany rezerwuar, prawdopodobnie gryzonie	Brazylia, okolice São Paulo
Wirus Chapare (CHHF)		Gorączka krwotoczna Chapare	Niezidentyfikowany rezerwuar, prawdopodobnie gryzonie	Boliwia
Bunyaviridae				
Hantawirusy Starego Świata: Hantaan, Seoul, Puumala, Saaremaa, Dobrava-Belgrade, inne		Gorączka krwotoczna Hanta z zespołem nerkowym	Gryzonie	Azja, Europa Wsch., choroba kosmopolityczna
Hantawirusy Nowego Świata: Sin Nombre, Andes, Laguna Negra, Choclo i inne		Hantawirusowy zespół płucny	Gryzonie	Ameryka
Wirus CCHF (<i>Criean-Congo hemorrhagic fever</i>)		Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna	Dzikie i udomowione kręgowce/Kleszcze (głównie z rodzaju <i>Hyalomma</i>)	Afryka, Bałkany, Rosja Płd., Azja Centralna, Indie, Pakistan, Afganistan, Chiny
Wirus RVF (<i>Rift Valley fever</i>)		Gorączka doliny Rift	Owce, bydło/Komary z rodzaju <i>Aedes</i> i innych	Afryka Subsaharyjska, Madagaskar, Jemen, Arabia Saudyjska

nottransferaz wątrobowych, z AST > ALT. Limfocytoza i trombocytoza obserwowane są w późnych stadiach. Wirusy gorączek krwotocznych wykazują szczególne powinowactwo do śródbłonna naczyń krwionośnych, uszkadzając go podczas namnażania się. Inne zaka-

żone komórki, takie jak monocyty i makrofagi uwalniają różne mediatory procesu zapalnego, które również przyczyniają się do upośledzenia funkcji barierowych śródbłonna naczyń. W związku z bardzo intensywną replikacją wirusów obserwuje się także nieadekwatną

Tabela 2. Dane epidemiologiczne wirusowych gorączek krwotocznych.

Jednostka chorobowa	Liczba przypadków rocznie	Ryzyko transmisji wirusa z człowieka na człowieka	Odsetek przypadków śmiertelnych
Filoviridae			
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Zaire</i>)	a	Wysokie	44-100%
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Sudan</i>)	a	Wysokie	36-65%
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Tai Forest</i>)	a	Wysokie	0
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Bundibugyo</i>)	a	Wysokie	25-36%
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Reston</i>)	a	Nieznane	0
Gorączka krwotoczna Marburg	1-500	Wysokie	22-88%
Flaviviridae			
Żółta gorączka	5000-200 000	Nie	20-50% ^b
Gorączka krwotoczna denga	50 mln ^c	Nie	Nieleczona choroba: 10-15% Leczona choroba: < 1%
Omska gorączka krwotoczna	100-200	Nie obserwowano	1-3%
Choroba lasu Kyasanur	Okolo 500	Nie obserwowano, odnotowano zakażenia laboratoryjne	3-5%
Gorączka Zachodniego Nilu	20-10 000	Nie obserwowano, odnotowano zakażenia laboratoryjne	5-15% ^d
Arenaviridae			
Gorączka Lassa	200 000-500 000	Umiarkowane	25%
Gorączka Lujo	Nieznana	Umiarkowane/Wysokie	80%
Argentyńska gorączka krwotoczna	< 50	Niskie	15-30%
Boliwijska gorączka krwotoczna	< 50	Niskie	15-30%
Wenezuelska gorączka krwotoczna	< 50	Niskie	30-40%
Brazylijska gorączka krwotoczna	e	Nieznane	33%
Gorączka krwotoczna Chapare	Nieznana	Nieznane	Nieznany
Bunyviridae			
Gorączka krwotoczna Hanta z zespołem nerkowym	150 000-200 000	Nie	1-15% w zależności od wirusa
Hantawirusowy zespół płucny	50 000-150 000	Nie (z wyjątkiem wirusa Andes)	20-56% w zależności od wirusa
Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna	500	Wysokie	15-40%
Gorączka doliny Rift	100-100 000	Nie	50% w przypadku ostrych objawów zakażenia

^aDo 2014 r. epidemie wywołane przez filowirusy ograniczały się zwykle do maksymalnie 500 przypadków. Obecna epidemia EBOV przekroczyła 13 000 potwierdzonych przypadków (30.10.2014, WHO).

^b90% przypadków śmiertelnych odnotowuje się w Afryce.

^cPrzypadki raportowane; szacuje się, że liczba wszystkich może przekraczać 100 mln.

^dZakażenie WNV pozostaje bezobjawowe w większości przypadków albo prowadzi do gorączki Zachodniego Nilu u 20 do 30% zakażonych.

^eChoroba opisana w 1990 roku (tylko trzy przypadki, w tym jeden śmiertelny, zostały odnotowane; dwa z nich to zakażenia laboratoryjne).

i opóźnioną odpowiedź immunologiczną. Etapem końcowym wspólnym dla wszystkich gorączek krwotocznych jest uszkodzenie śródbłonna, wyrażone nasiloną przepuszczalnością naczyń krwionośnych, wynaczynienie krwi z utratą białka do przestrzeni międzykomórkowej, prowadzące do ogólnej niewydolności wielonarządowej, a ostatecznie do wstrząsu i zapaści (1, 2, 6, 7). Trzeba również dodać, że wiele chorób zakaźnych, a nawet niezakaźnych może przypominać wirusowe gorączki krwotoczne, szczególnie we wczesnych stadiach. Nieprawidłowe wartości w wynikach laboratoryjnych są często niecharakterystyczne. Obecność lub brak pewnych cech klinicznych może pomóc w prawidłowej diagnozie. Na przykład krwawienia i skaza krwotoczna prawie nigdy nie są obserwowane w ciągu kilku pierwszych dni choroby. Obecność krwawień na tym wczesnym etapie sugeruje alternatywne diagnozy takie jak na

przykład posocznica meningokokowa. Krwotocznemu zapaleniu spojówek, częstemu w przebiegu gorączek krwotocznych, nie towarzyszą świąd, wydzielina lub nieżyt nosa. Obecność tych objawów świadczy raczej o powszechnym adenowirusowym zakażeniu górnych dróg oddechowych lub bakteryjnym zapaleniu spojówek. Również żółtaczka (z wyjątkiem żółtej gorączki) nie jest typowa dla przebiegu gorączek krwotocznych i sugeruje raczej inną diagnozę, jak np. zespół Gilberta czy malarię. Wśród jednostek chorobowych, z którymi należy różnicować wirusowe gorączki krwotoczne, wymienić trzeba dur brzuszny, leptospirozę, gorączkę Q, tularię i postać septyczną dżumy. W różnicowaniu należy również uwzględnić zespół hemolityczno-mocznicowy, a krwiste biegunki u chorych gorączkujących wymagają różnicowania z zakażeniami pałeczkami *Salmonella* lub *Shigella* (1, 7).

Tabela 3. Kliniczne aspekty wirusowych gorączek krwotocznych (1).

Jednostka chorobowa	Okres inkubacji	Początek choroby	Krwawienie	Wysypka	Żółtaczką	Serce	Płuca	Nerki	Ośrodkowy układ nerwowy	Oczy
Filoviridae										
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Zaire</i>)	3-21	Gwałtowny	++	+++	+	++?	+	+	+	+
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Sudan</i>)										
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Tai Forest</i>)										
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Bundibugyo</i>)										
Gorączka krwotoczna Ebola (<i>Reston</i>) ^a		Bezobjawowy	0	0	0	0	0	0	0	0
Gorączka krwotoczna Marburg	3-21	Gwałtowny	++	+++	+	++?	+	+	+	+
Flaviviridae										
Żółta gorączka	3-6	Gwałtowny	+++	0	+++	++	+	++	++	0
Gorączka krwotoczna Denga	3-15	Gwałtowny	++	+++	+	++	+	0	+	0
Omska gorączka krwotoczna	3-8	Gwałtowny	++	0	0	+	++	0	+++	+
Choroba lasu Kyasanur	3-8	Gwałtowny	++	0	0	+	++	0	+++	+
Gorączka Zachodniego Nilu ^b	3-15	Gwałtowny	+	+	+	+	+	+	+++	+
Arenaviridae										
Gorączka Lassa	5-16	Stopniowy	+	+	0	++	+	0	+	0
Gorączka Lujo	9-13	Gwałtowny	++	0	?	+	+	+	+	0
Południowoamerykańskie gorączki krwotoczne ^c	4-14	Gwałtowny	+++	+	0	++	+	0	+++	0
Bunyviridae										
Gorączka krwotoczna Hanta z zespołem nerkowym	9-35	Gwałtowny	+++	+ ^d	0	++	+	+++	+	+
Hantawirusowy zespół płucny	7-35	Stopniowy	0	0	0	+++	+++	+	+	0
Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna	3-12	Gwałtowny	+++	0	++	+?	+	0	+	+
Gorączka doliny Rift	2-5	Gwałtowny	++	+	++	+?	0	+	++	++

^aNie odnotowano objawowych zakażeń Ebola-*Reston* u ludzi, chociaż wykryto u nich swoiste przeciwciała.

^bWiększość zakażeń jest bezobjawowa, wirus wykazuje tropizm do układu nerwowego, przypadki gorączki krwotocznej są bardzo rzadkie.

^cNiewystarczające dane, aby odróżnić obraz kliniczny powodowany przez poszczególne arenawirusy Nowego Świata.

^dW zależności od typu wirusa. Obserwowano wybroczyny na skórze górnej części klatki piersiowej i charakterystyczne zaczerwienienie policzków i górnej części tułowia.

GORĄCZKA KRWOTOCZNA EBOLA

Gorączka krwotoczna Ebola (ang. *Ebola Haemorrhagic Fever* – EHV) jest to szczególnie niebezpieczna wirusowa choroba występująca w Afryce Subsaharyjskiej. Do 2013 roku odnotowano 19 ognisk epidemii gorączki krwotocznej Ebola (8). Czynnikiem etiologicznym jest wirus Ebola, należący do rodziny *Filoviridae*. Chociaż odnotowano łagodne oraz bezobjawowe przypadki zakażenia wirusem Ebola, to jednak przeważnie zakażenie tym wirusem prowadzi do ciężkiej choroby, często kończącej się zgonem (9, 10). Znanych jest 5 podtypów wirusa: *Zaire*, *Sudan*, *Bundibugyo*, *Tai Forest* oraz *Reston* różniących się między sobą zjadliwością. Gatunek Ebola-*Zaire* jest najbardziej niebezpieczny pod względem liczby zakażeń i śmiertelności oscylującej między 44 a 100%. Śmiertelność wśród

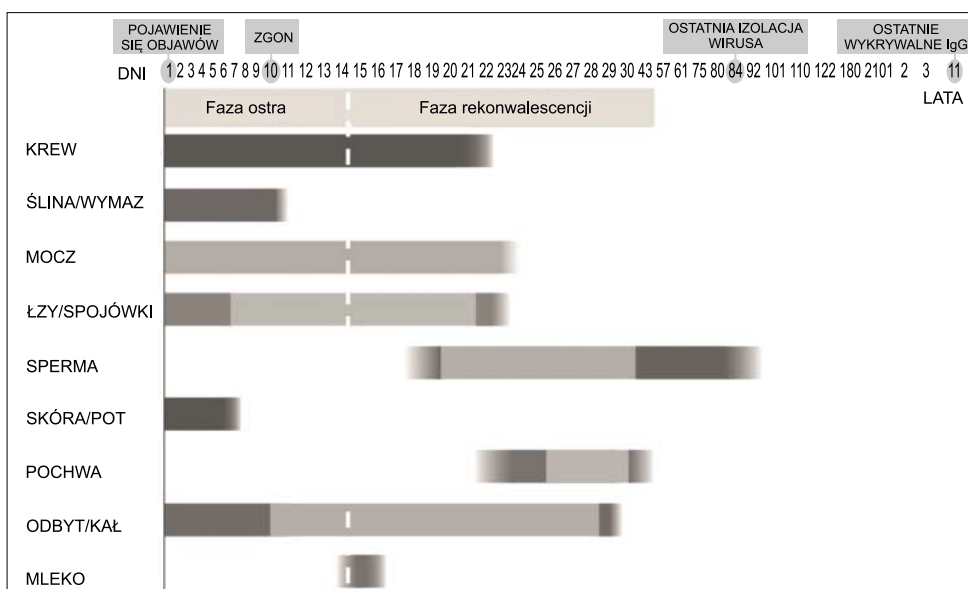
zakażonych Ebola-*Sudan* osiąga 53%, a Ebola-*Bundibugyo* – 25-36%. Pojedynczy przypadek zakażenia Ebola *Tai Forest* nie okazał się śmiertelny, a Ebola-*Reston* nigdy nie został zidentyfikowany jako patogenny dla ludzi (tab. 2). Rezerwuarem wirusów Ebola mogą być niektóre gatunki małp i inne dzikie zwierzęta. Zakażenie przenosi się na człowieka podczas polowania i oprawiania zabitych zwierząt, poprzez kontakt z ich krwią i płynami ustrojowymi, dając początek endemicznemu ognisku choroby. Małpy prawdopodobnie ulegają zakażeniu poprzez kontakt z bezobjawowymi nosicielami wirusów Ebola – nietoperzami lub innymi niezidentyfikowanym zwierzętami (1, 2). W 1998 roku RNA gatunku *Zair* wykryto u sześciu myszy (*Mus setulosus* i *Praomys* sp.) i ryjówki (*Sylvisorex ollula*). Inne badania pokazały, że także świnię mogą być rezerwu-

arem dla gatunków *Reston* i *Zaire* (11, 12), a przeciwciała swoiste dla Ebola wykryto także u psów, które nie wykazywały objawów choroby (13). Natomiast niektóre naczelnne mogą rozwijać poważną i zwykle śmiertelną chorobę podobną do ludzkiej gorączki krwotocznej Ebola, powodując duże straty w populacji szympansov i goryli (14). Wśród ludzi gorączka Ebola szerzy się na drodze kontaktu bezpośredniego z krwią, płynami ustrojowymi, wydzielinami i wydaliniami chorego (szczególnie w ostrej fazie choroby) (15), kontaktu ze skażonymi wirusem przedmiotami, a także sprzętem medycznym (zakażenie szpitalne). Gorączki krwotoczne Ebola charakteryzują się wyjątkowo ciężkim przebiegiem. Do grypopodobnych objawów z wysoką temperaturą powyżej 40°C, bólami głowy, mięśni i stawów, zapaleniem gardła, plamisto-grudkowałą wysypką na tułowiu i twarzy, owrzodzeniami przełyku szybko dołączają się objawy skazy krwotocznej (ok. 50% chorych) i zespołu wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC). Obserwuje się także krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, krwawą biegunkę oraz obfite krwawienie zewnętrzne z błon śluzowych i z miejsc nakłucia skóry (1, 2, 7). Wirus Ebola wnika do komórek gospodarza przez makropinocytózę i klatryno-zależną endocytozę, wykorzystując podjednostkę wirusowej glikoproteiny (GP1) i niezidentyfikowane receptory na powierzchni komórek (16). Przypuszcza się, że głównym celem wirusa są komórki endotelialne, makrofagi i komórki dendrytyczne, niemniej jednak wirus szybko rozprzestrzenia się we wszystkich narządach i powoduje rozległe uszkodzenia tkanek. Wieloogniskowa martwica jest najsilniej wyrażona w wątrobie, śledzionie, nerkach i gonadach, korelując z wysoką wirëmią w tych narządach. U chorego bardzo szybko dochodzi do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej i białkowej, a w konsekwencji do skrajnego wyczerpania, gwałtownej utraty masy ciała i śpiączki. Z niewyjaśnionych powodów niektórzy chorzy ulega-

ją samoistnemu powrotowi do zdrowia, podczas gdy dla większości zachorowanie kończy się zgonem, szczególnie jeśli pozbawieni są właściwej opieki medycznej. Wirus można wykryć w spermie i odchodach nawet do dwóch miesięcy od ustąpienia objawów (1). Poziomy wirëmii w płynach ustrojowych pacjentów w ostrej fazie choroby i rekonwalescencji są przedstawione na rycinie 1. Dokładniejsze badania wykazały, że patogenezę zakażenia wirusem Ebola jest związana z rozregulowaniem wrodzonej i nabytej odpowiedzi immunologicznej. W ciężkich i śmiertelnych przypadkach stwierdzono nadmierne wydzielanie wielu prozapalnych cytokin (IL-1β, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-15 i IL-16), chemokin, i czynników wzrostu (MIP-1α, MIP 1β, MCP-1, M-CSF, MIF, IP-10, GRO-α i eotaksyny) oraz niski poziom IFN-α2. Oprócz tego dochodzi do apoptozy limfocytów T i w konsekwencji niskich poziomów produkowanych przez nie cytokin takich jak: IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 (17).

GORĄCZKA KRWOTOCZNA DENGA

Wśród wirusowych gorączek krwotocznych najszerzej rozpowszechniona jest denga wywoływana przez wirus dengi (DENV), należący do rodziny *Flaviviridae*. Istnieją cztery serotypy wirusa: DENV-1, DENV-2, DENV-3 i DENV-4, co ma znaczenie dla przebiegu choroby. Rezerwuarem wirusów jest człowiek, sporadycznie w łańcuchu epidemicznym biorą udział małpy, zwłaszcza w Azji Południowo-Wschodniej i w Afryce Zachodniej. DENV przenoszony jest przez komary *Aedes aegypti* lub coraz częściej przez *Aedes albopictus*, który wypiera *Aedes aegypti* w państwach członkowskich UE. Pojawienie się tego gatunku potwierdzono też na Bałkanach, w Monako, San Marino, Szwajcarii i Watykanie (7, 18). Według Światowej Organizacji Zdrowia rocznie na świecie obserwuje się 50 mln przypadków dengi i 500 tys. gorączki krwotocznej denga oraz około 22-30 tys. przypadków śmiertelnych, prze-



Ryc. 1. Obecność wirusa Ebola w różnych płynach ustrojowych człowieka w czasie (5).

ważnie wśród dzieci (19). Choroba występuje w regionach tropikalnych i subtropikalnych na całym świecie, zwłaszcza w Azji Południowo-Wschodniej, skąd zawleczona jest do Europy (20, 21). W ciągu ostatnich 50 lat liczba przypadków wzrosła 30-krotnie i wciąż rośnie. Pojawienie się nowego wektora *Aedes albopictus* oraz znacznie cieplejsze okresy letnie w Europie stwarzają zagrożenie przesunięcia się granic występowania gorączki krwotocznej denga jeszcze bardziej na północ. Zakażenie dengą w Europie należy do rzadkości, jednak we wrześniu 2010 roku opisano rodzime przypadki zakażenia we Francji i w Chorwacji (22, 23). Zakażenia wirusami dengi w większości przypadków przebiegają dość łagodnie, a pierwotna infekcja u dzieci i niemowląt w 80% przypadków przebiega bezobjawowo. Czasem jednak występuje z takimi objawami jak gorączka, wzmożona drażliwość, zaczerwienienie gardła i wysypka podobna jak w płonicy. Denga jest trudna do odróżnienia od innych chorób zakaźnych u dzieci. Dorośli przechodzą chorobę nieco ciężiej od dzieci, z silniej zaznaczonymi objawami ogólnymi, powiększeniem węzłów chłonnych i wątroby oraz grypopodobnymi objawami z wysoką temperaturą, bólami głowy, bólami kostno-stawowymi. Zespół krwotoczny (DHF) występuje w przypadku kolejnej infekcji wirusem dengi i zależy od obecności przeciwciał (ang. *antibody-dependent enhancement*) wzmacniających możliwość zakażenia komórek i namnażania wirusa. Do objawów dołączają się krwawe wymioty, bóle brzucha, powiększenie wątroby i objawy skazy krwotocznej, z wybroczynami i podbiegnięciami krwawymi na kończynach, okolicy łędźwiowo-krzyżowej i twarzy. Najcięższą postacią wstrząsowa (ang. *dengue shock syndrome* – DSS) charakteryzuje się tym, że wśród objawów gorączki dochodzi do gwałtownego pogorszenia stanu chorego, ze spadkiem ciśnienia tętniczego, utratą przytomności, wstrząsem, zespołem DIC i hipoalbuminemią. Nieleczona DHF/DSS jest obciążona 50% śmiertelnością (6, 18, 24). Wystąpienie zespołu krwotocznego w przypadku ponownego zakażenia wirusem dengi zachodzi prawdopodobnie na drodze dodatkowego pobudzenia odporności humoralnej. Wykazano, że przeciwciała generowane podczas pierwotnej infekcji są skierowane głównie przeciwko białku E (*envelope*), które jest swoiste dla serotypu. Prawdopodobnie podczas infekcji pierwotnej powstaje też mniejsza populacja limfocytów B, o krzyżowej swoistości i większej awidności do innych serotypów. Taka populacja preferencyjnie rozrasta się w czasie ponownego zakażenia DENV, a tworzące się kompleksy wirus-przeciwciała wiążąc się z receptorem Fc na powierzchni komórki, ułatwiają wniknięcie wirusa do komórek, zwłaszcza do komórek śródbłonka, fagocytów jednojądrzastych, komórek Kupffera i w ciężkich przypadkach – hepatocytów, gdzie dochodzi do szybkiego namnażania wirusa (2, 25). W patogenezie DHF istotna jest również odpowiedź komórkowa.

Wykazano, że w DHF spowodowanym ponownym zakażeniem innym serotypem wirusa dengi pojawia

się większa liczba komórek T wytwarzających TNF- α i IFN- γ niż w przebiegu infekcji pierwotnej.

Ponadto stężenia cytokin i czynników takich jak: IFN- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-10, CXCL9, CXCL10, CXCL11, TNF- α , MIF, VEGF, sCD4, sCD8, TNFR, sIL-2R, IL-1RA, TGF- β są zwiększone w osoczu i bezpośrednio korelują z nasileniem objawów klinicznych (26, 27). Dodatkowo u pacjentów z DHF stwierdzono zaburzenia regulacji w alternatywnej i klasycznej drodze aktywacji kompleksu. W osoczu chorych wykazano zmniejszenie stężenia C3 i czynnika H oraz wzrost stężenia C3a, C4a, C5a i czynnika D, a także wzmożoną aktywność konwertazy C3. Zaburzenia te skorelowane są z ciężkością objawów i trombocytopenią (28).

GORĄCZKA KRWOTOCZNA HANTA Z ZESPOŁEM NERKOWYM

Zakażenia hantawirusowe, wywołujące gorączki krwotoczne z zespołem nerkowym (ang. *haemorrhagic fever with renal syndrome* – HFRS) są narastającym problemem epidemiologicznym na świecie, również w Europie. Rocznie notowanych jest na świecie około 200 tysięcy przypadków tej choroby. Choroba wywoływana jest przez kilka serotypów wirusów z rodzaju *Hantavirus* (rodziny *Bunyviridae*). Dotychczas stwierdzono, że z wirusów krążących na terenie Europy patogenne dla człowieka są wirusy *Puumala*, *Dobrava* i *Saaremaa*. W Europie przeważają zachorowania o lekkim i średnio ciężkim przebiegu, głównie epidemiczna nefropatia (ang. *nephropathia epidemica* – NE). Jej czynnikiem etiologicznym jest wirus *Puumala*. Zachorowania wywołane wirusem *Puumala* mają zwykle łagodny przebieg, ze śmiertelnością około 0,1%, natomiast wywoływane wirusem *Dobrava* związane są z cięższą postacią HFRS (śmiertelność do 15%) i występują przede wszystkim na Bałkanach (29). W przeciwieństwie do innych gatunków rodziny *Bunyviridae*, wirusy z rodzaju *Hantavirus* nie są przenoszone na ludzi przez stawonogi. Rezerwuarem hantawirusów są gryzonie, głównie z rodziny *Muridae* (myszowate), u których zakażenie przebiega bezobjawowo. Wirusy są wydalane z odchodami i ze śliną. Ludzie zakażają się drogą wziewną, najczęściej poprzez inhalację skażonych wirusem aerozoli z domieszką wydaliny gryzoni. Na terenie Polski występują wszystkie gatunki drobnych ssaków, będących gospodarzami europejskich hantawirusów (7, 30). W Polsce pierwszy przypadek HFRS został wykryty w 2004 r. w województwie podkarpackim, które jest uznawane obecnie za teren endemiczny tych zakażeń (do kilku do kilkunastu przypadków rocznie) (31). Dane serologiczne (wykrywanie przeciwciał u pracowników leśnych) sugerują występowanie na terenie Polski prawdopodobnie bezobjawowych lub skąpoobjawowych zakażeń u ludzi. Szczególnie narażeni na zakażenia mogą być pracownicy leśni, rolnicy, żołnierze i turyści. W 2007 roku wybuchła w województwie podkarpackim epidemia HFRS (13 zachorowań) (32). W grudniu 2013 r. odnotowano 1 przypadek HFRS o łagodnym przebiegu

w powiecie wieluńskim w województwie łódzkim. Chory miał kontakt z gryzoniami i ich odchodami (33). Choroba rozpoczyna się nagle, wysoką gorączką z nieswoistymi, grypopodobnymi objawami. W badaniu przedmiotowym stwierdzić można charakterystyczny rumień na twarzy, zapalenie spojówek, wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia oraz na skórze górnej części klatki piersiowej. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się białkomocz, krwinkomocz przechodzący w krwiomocz, leukopenię i trombocytopenię, wzrost wartości hematokrytu i stężenia kreatyniny we krwi. Objaw Goldflama jest zwykle dodatni. Aktywność aminotransferaz w surowicy krwi może wzrastać kilkakrotnie. W kolejnej fazie choroby (3 do 7 dni) pojawia się okres niedociśnienia i wstrząsu, nasilają się nudności i wymioty oraz występują zaburzenia widzenia; dochodzi do nasilenia skazy krwotocznej. Szacuje się, że 1/3 zgonów w HFRS przypada na ten właśnie okres choroby. Następnie pojawiają się objawy uszkodzenia i niewydolności nerek, które przejawiają się oligurią lub anurią. Część pacjentów może wymagać dializy. W tym okresie dochodzi również do wystąpienia objawów skazy krwotocznej, z krwotokami o różnej lokalizacji, a u części chorych dochodzi do powikłań ze strony układu oddechowego, tj. zapalenia i obrzęku płuc. Ostatnia faza choroby, która trwa do kilku tygodni, charakteryzuje się wielomoczem, który doprowadzić może do zaburzeń równowagi wodnej i elektrolitowej. Pełna rekonwalescencja trwa kilka miesięcy, a w niektórych przypadkach niedokrwistość może się utrzymywać nawet do kilku lat (1, 30, 34).

Patogeneza zakażenia hantawirusami u ludzi nie została do końca poznana. Wirusy zakażają komórki śródbłonka naczyń włosowatych różnych organów, głównie płuc (hantawirusowy zespół płucny – HPS) i nerek (w przypadku HFRS), jednakże infekcja obejmuje wiele innych narządów i typów komórek (komórki śródbłonka i nabłonka, makrofagi, pęcherzykowe komórki dendrytyczne, limfocyty, neutrofile i płytki krwi). Uznaje się, że głównym receptorem dla patogennych hantawirusów w komórkach śródbłonka jest β_3 -integryna. Zakażenie powoduje upośledzenie funkcji barierowej komórek śródbłonka i wynaczynianie krwi z naczyń włosowatych. Chociaż obecność przeciwciał neutralizujących wydaje się osłabiać rozwój choroby, mechanizmy wynaczyniania są w dużej mierze nieznanne (35). Początkowo postulowano, że za uszkodzenie śródbłonka odpowiedzialna jest cytotoksyczna odpowiedź limfocytów T CD8+, bowiem zakażenie wirusem prowadzi do ich silnej aktywacji, podobnie jak i komórek NK. Z drugiej jednak strony, nie obserwuje się niszczenia zakażonych komórek śródbłonka zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Przekonujące badania na modelu zwierzęcym z hantawirusem ANDV wykazały, że deplecja komórek T (przed zakażeniem lub 6-8 dni po zakażeniu ANDV) nie ma wpływu na postać choroby (36). Co więcej, okazało się, że białko nukleokapsydu hantawirusów hamuje aktywność enzymatyczną zarówno granzymu B, jak i kaspazy 3, co

chroni śródbłonek przed cytotoksyczną aktywnością limfocytów T (37). Kolejne badania skupiły się zatem na bezpośredniej interakcji hantawirusów z komórkami. Doświadczenia *in vitro* wykazały, że niepatogenne hantawirusy wykorzystują inny receptor ($\alpha_v\beta_1$) niż wirusy wywołujące HFRS, które wiążą się do integryny $\alpha_v\beta_3$ regulującej przepuszczalność naczyń w odpowiedzi na VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego) (38). VEGF stymuluje neowaskularyzację i jest czynnikiem zwiększającym przepuszczalność naczyń krwionośnych (39). Po związaniu się VEGF z receptorem o aktywności kinazy tyrozynowej (VEGFR2) dochodzi do aktywacji szlaku VEGFR2-Src i fosforylacji określonych reszt tyrozynowych w obrębie VE-kadheryny (ang. *vascular endothelial cadherin* – VE-cadherin), której skutkiem jest zmiana konformacyjna białka powodująca odłączenie się zewnątrzkomórkowych fragmentów sąsiadujących dimerów VE-kadheryny i pojawienie się międzykomórkowych szczelin (40-42). Dodatkowo inaktywacja integryny $\alpha_v\beta_3$ spowodowana wiązaniem się patogennych hantawirusów przyczynia się do deregulacji receptora dla VEGF (VEGFR2) i znacząco zwiększa przepuszczalność komórek śródbłonka w odpowiedzi na VEGF (43, 44). W patogenezie gorączek krwotocznych wywołanych przez hantawirusy duże znaczenie odgrywają mechanizmy wrodzonej odporności. Wykazano, że patogenne hantawirusy hamują wczesną indukcję ISGs (ang. *interferon-stimulated genes*), unikając tym samym wrodzonych mechanizmów obronnych gospodarza. IFN- β pełni istotną funkcję w homeostazie naczyniowej poprzez zwiększenie ekspresji i aktywności CD73 na komórkach endotelialnych, co prowadzi do wzmocnienia funkcji barierowych komórek śródbłonka (45, 46).

KRYMSKO-KONGIJSKA GORĄCZKA KRWOTOCZNA

Do rodziny *Bunyaviridae* należy także wirus z rodzaju *Nairovirus*, wywołujący krymsko-kongijską gorączkę krwotoczną (ang. *Crimean-Congo haemorrhagic fever* – CCHF). Rezerwuarem są udomowione kręgowce, a wektorem kleszcze z rodzaju *Hyalomma*, jednak do zakażenia może także dojść podczas kontaktu z zakażonymi zwierzętami lub skażonym mięsem, krwią lub skórą. CCHF należy do gorączek krwotocznych o wyjątkowo szerokim zasięgu. Występowanie wirusa CCHF stwierdzono u kleszczy w Afryce, Azji, na Bliskim Wschodzie, w środkowej i wschodniej Europie. W Europie przypadki choroby u ludzi zostały potwierdzone w Albanii, Bułgarii, Kosowie, Rosji, Serbii, Turcji i na Ukrainie. W czerwcu 2008 r. pierwszy przypadek potwierdzono w Grecji (47). Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna jest chorobą o ciężkim przebiegu i charakteryzuje się wysoką śmiertelnością (około 40%) (1). Rozpoczyna się szybko, również niespecyficznymi objawami, narastającą gorączką z dreszczami, bólami mięśniowymi oraz bólami głowy. Silnie wyrażone są objawy ze strony przewodu pokarmowego, niekiedy z żółtaczką, odwodnieniem i znaczącym spadkiem masy ciała. Obserwuje się powiększenie wątroby

i węzłów chłonnych. Po kilku dniach od pierwszych objawów pojawia się wybroczynowa wysypka i sińce na skórze tułowia i kończyn; w drugim tygodniu choroby może pojawić się żółtaczką i liczne krwawienia wewnętrzne. W badaniach laboratoryjnych charakterystyczne są: nasilona trombocytopenia, leukopenia oraz wysokie wskaźniki transaminaz, świadczące o ciężkim uszkodzeniu wątroby (48). Zmiany patologiczne wykazują martwicę komórek wątroby i zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC). Patogeneza krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej i przyczyny śmierci nie są dobrze poznane. Głównymi komórkami docelowymi wirusa są fagocyty jednojądrzaste, komórki śródbłonna i hepatocyty. Martwica mięszu wątroby sugeruje, że uszkodzenie komórek może być wynikiem bezpośredniego efektu cytopatycznego wirusa (49, 50).

ROKOWANIE I LECZENIE WIRUSOWYCH GORĄCZEK KRWOTOCZNYCH

Rokowanie w przebiegu wirusowych gorączek krwotocznych zależy od stopnia nasilenia objawów krwotocznych i jest zazwyczaj pomyślne, jeśli chory przeżyje pierwsze 12 dni choroby. Szanse chorych na przeżycie wzrastają, jeśli mają oni dostęp do dobrej opieki medycznej, a leczenie wdrożone jest szybko. Lekarze i epidemiolodzy w dużej mierze polegają na reakcji PCR (łańcuchowa reakcja polimerazy) przy wykrywaniu wirusa Ebola. Badanie jest wiarygodne i dokładne, lecz wymaga pobrania krwi przez igłę, bezpiecznego transportu do laboratorium z zapewnioną energią elektryczną. Dlatego ważne jest opracowanie szybkich, jednorazowych testów, zużywających tylko kilka kropli krwi z palca i których można użyć w odległych miejscach bez dostępu do prądu. Wstępne badania z użyciem takich właśnie testów do wykrywania wirusa Ebola już trwają w Gwinei (51). Leczenie wirusowych gorączek krwotocznych jest głównie objawowe i sprowadza się do kontroli i wyrównywania bilansu płynów ustrojowych, gospodarki wodno-elektrolitowej, utrzymywania właściwego ciśnienia krwi oraz postępowania przeciwwstrząsowego. Transfuzje powinny być stosowane w celu utrzymania hematokrytu powyżej 30%. Przy długo utrzymującym się krwawieniu i trombocytopenii jest zalecana transfuzja płytek krwi i/lub świeżo mrożonego osocza. Sugeruje się podawanie witaminy K, zwłaszcza w przypadku niedożywienia lub choroby wątroby. W kontroli bólu i profilaktyki owrzodzeń należy stosować acetaminofen, tramadol lub opioidy, natomiast należy unikać salicylanów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych ze względu na ryzyko krwotoku. Aktualnie dostępnym lekiem przeciwwirusowym stosowanym w leczeniu wirusowych gorączek krwotocznych jest dożylnie stosowana rybawiryna. Dane z kilku randomizowanych badań klinicznych sugerują, że rybawiryna jest skuteczna w leczeniu gorączki Lassa, wirusowych gorączek krwotocznych z Ameryki Południowej oraz gorączek krwotocznych z zespołem nerkowym (52),

natomiast jej skuteczność w leczeniu krymsko-kongijskiej i omskiej gorączki krwotocznej wymaga szerszego potwierdzenia klinicznego. Rybawiryna nie jest skuteczna i nie powinna być wykorzystywana do leczenia zakażenia wirusem Ebola lub Marburg. Obecnie nie ma oficjalnie zatwierdzonych leków lub szczepionek skutecznych w leczeniu zakażenia wirusem Ebola. W krytycznych przypadkach gorączki krwotocznej Ebola stosuje się transfuzję krwi lub osocza od pacjentów ozdrowieńców (53). Ponadto trwają prace nad ZMapp, czyli kombinacją trzech humanizowanych przeciwciał monoklonalnych, produkowanych w genetycznie zmodyfikowanym tytoniu, o swoistości dla trzech epitopów glikoproteiny wirusa. Lek okazał się mieć korzystny wpływ na przeżycie naczelników, eksperymentalnie zakażonych wirusem (54). Pomimo że nie przeprowadzono badań klinicznych na ludziach, lek podawano w trybie awaryjnym wielu pacjentom zakażonym wirusem Ebola w ostatnich tygodniach (październik 2014). Pięciu z tych pacjentów przeżyło, a dwie osoby zmarły (55).

SZCZEPIONKI PRZECIWKO WIRUSOWYM GORĄCZKOM KRWOTOCZNYM

Obecnie jedyną zarejestrowaną i powszechnie zalecaną jest szczepionka przeciwko żółtej gorączce. Drugą podawaną ludziom w Argentynie jest Candid No.1 chroniąca przed argentyńską i boliwijską gorączką krwotoczną (56). Oprócz tego w części Azji jest dostępna szczepionka chroniąca przed zakażeniem hantawirusami i gorączką krwotoczną z zespołem nerkowym (*HFRS*), ale jej skuteczność nie została dokładnie zbadana (57). Przeciwno pozostałym wirusom wywołującym gorączki krwotoczne u ludzi nie istnieją jeszcze szczepionki, chociaż trwają intensywne prace badawcze nad ich powstaniem. Szczepionka przeciwko dendze jest obecnie w zaawansowanej II fazie badań wśród dzieci, w Tajlandii. Co więcej, szczepionka jest dobrze tolerowana i immunogenna wobec wszystkich czterech serotypów wirusa dengi (58). Trwają liczne badania nad szczepionką przeciwko gorączce Lassa. Najbardziej obiecującą wydaje się być szczepionka oparta na rekombinowanym wirusie pęcherzykowego zapalenia jamy ustnej (ang. *vesicular stomatitis virus* – VSV) zapewniająca 100% ochrony po podaniu pojedynczej dawki w małpim modelu (59).

Ekspertki podkreślają także potrzebę szybkiego opracowania i wdrożenia szczepionki przeciwko wirusowi Ebola, ponieważ liczba ofiar śmiertelnych w Afryce Zachodniej wciąż rośnie. Postępowanie Parlamentu Europejskiego uznali, że zagrożenie związane z wybuchem obecnej epidemii jest niedoszacowane i stanowi wyzwanie dla bezpieczeństwa na skalę światową (60). Szczepionka przeciwko wirusowi Ebola, której konstrukcja również opiera się na rekombinowanym VSV, wykazała skuteczność w modelach zwierzęcych (61) i ma być gotowa do testów klinicznych w najbliższych miesiącach, a po pomyślnych wynikach trafić do szerszego zastosowania wiosną 2015 roku (62).

PODSUMOWANIE

Gorączki krwotoczne nie stanowiły do tej pory znaczącego problemu dla zdrowia publicznego w Europie/Polsce. W ocenie Państwowej Inspekcji Sanitarnej obecne ryzyko zawleczenia wirusa Ebola do Polski jest niezwykle niskie, ale nie może być jednak całkowicie wykluczone. W związku z powyższym zdecydowanie odradza się podróżowanie do krajów objętych epidemią gorączki Ebola (Gwinea, Sierra Leone i Liberia) do czasu jej ustania (47). Powołany przez Wojewodę Mazowieckiego Zespół Konsultacyjny ds. Zagrożenia Chorobami Szczególnie Niebezpiecznymi i Wysoce Zakaźnymi opracował schematy postępowania dla lekarzy: podstawowej opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, nocnej i świątecznej opieki lekarskiej oraz izb przyjęć i szpitalnych oddziałów ratunkowych (63). Komisja Europejska przygotowuje rekomendacje dla konkretnych krajów, w celu określenia zapotrzebowania i rozdysponowania pomocy w postaci wykwalifikowanego personelu medycznego, przenośnych laboratoriów, sprzętu laboratoryjnego oraz placówek medycznych w Afryce Zachodniej, aby zatrzymać epidemię wywołaną wirusem Ebola (60). Pomimo ogromnego spadku ilości przypadków gorączki Ebola w ciągu ostatnich kilku miesięcy, nadal odnotowuje się nowe zachorowania (150 przypadków w lutym 2015 roku) (64). Ekspert ostrzegają o możliwości ponownego wybuchu epidemii gorączki Ebola

w Afryce Zachodniej w przypadku braku wymaganych funduszy i zaniechania profilaktyki (64).

Zachodzące w ostatnich latach zmiany w środowisku naturalnym, ocieplenie klimatu sprzyjają przesuwaniu na północ granic występowania wielu chorób, które do niedawna były uznane za tropikalne. Należy mieć to na uwadze przy diagnozowaniu chorób o nietypowym przebiegu, przypominających objawami wirusowe gorączki krwotoczne. Diagnostyka powinna być dość szybka, biorąc pod uwagę piorunujący przebieg wielu wirusowych gorączek krwotocznych. W przypadku pojawienia się endemicznego ogniska gorączek krwotocznych przenoszonych przez stawonogi, jak na przykład denga, zaleca się stosować repelenty, odpowiednio ubranie (długie rękawy i spodnie), moskitiery i środki owadobójcze. W przypadku pojawienia się zakażeń hantawirusami, najważniejszym kierunkiem działań jest kontrola populacji gryzoni, a zwłaszcza unikanie narażenia człowieka na ich odchody. Nie wolno bagatelizować przypadków zawleczonych gorączek krwotocznych, należy bezwzględnie stosować się do opracowanych protokołów i schematów postępowania. Dotyczy to zarówno personelu medycznego, jak również osób podejrzanych o zakażenie. Stąd też wyjątkowo istotne jest uświadamianie społeczeństwa na temat ryzyka zakażenia, profilaktyki oraz budowanie odpowiedzialnych postaw społecznych na wypadek pojawienia się gorączek krwotocznych na terenie kraju.

PIŚMIENNICTWO

- Farrar J, Horte P, Junghans T: Manson's Tropical Diseases. 23rd ed., t. Viral Haemorrhagic Fevers 2014; <http://www.us.elsevierhealth.com/infectious-disease/manson-tropical-diseases-expert-consult/9780702051012/> (dostęp z dnia 25 października 2014)
- Paessler S, Walker DH: Pathogenesis of the Viral Hemorrhagic Fevers. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease 2013; 8: 411-440.
- WHO: <http://apps.who.int/ebola/en/ebola-situation-report/situation-reports/ebola-situation-report-4-february-2015> (dostęp z dnia 4 lutego 2015).
- WHO: WHO Statement on the Meeting of the International Health Regulations Emergency Committee Regarding the 2014 Ebola Outbreak in West Africa, <http://www.who.int/mediacentre/news/statements/2014/ebola-20140808/en/> (dostęp z dnia 2 listopada 2014).
- CDC: Ebola Virus Disease Distribution Map | Ebola Hemorrhagic Fever, <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/distribution-map.html>; <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/healthcare-us/> (dostęp z dnia 27 października 2014).
- Zieliński A, Rosińska M, Gut W: Gorączka krwotoczna – epidemiologia i klinika. Przegląd Epidemiologiczny 2003; 57: 639-654.
- Korzeniowski K: Wirusowe gorączki krwotoczne. Forum Medycyny Rodzinnej 2012; 6: 205-221.
- CDC: Outbreaks Chronology: Ebola Virus Disease Ebola Hemorrhagic Fever, <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/history/chronology.html> (dostęp z dnia 31 października 2014).
- Bellan SE, Pulliam JRC, Dushoff J et al.: Ebola control: effect of asymptomatic infection and acquired immunity. The Lancet 2014; 384: 1499-1500.
- Leroy EM, Baize S, Volchov VE et al.: Human Asymptomatic Ebola Infection and Strong Inflammatory Response. Lancet 2000; 355: 2210-2215.
- Marsh GA, Haining J, Robinson R et al.: Ebola Reston Virus Infection of Pigs: Clinical Significance and Transmission Potential. Journal of Infectious Diseases 2011; 204: S804-809.
- Spickler AR: Ebolavirus and Marburgvirus Infections. Iowa State University: The Center for Food Security & Public Health, wrzesień 2014, http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/viral_hemorrhagic_fever_filovirus.pdf (dostęp z dnia 02 listopada 2014)
- Lois A, Bourry O, Pouillo R et al.: Ebola Virus Antibody Prevalence in Dogs and Human Risk. Emerging Infectious Diseases 2005; 11: 385-390.
- Leroy EM, Rouquet P, Formenty P et al.: Multiple Ebola Virus Transmission Events and Rapid Decline of Central African Wildlife. Science (New York, N.Y.) 2004; 303: 387-390.
- Bausch DG, Townner JS, Dowell SF et al.: Assessment of the Risk of Ebola Virus Transmission from Bodily Fluids and Fomites. The Journal of Infectious Diseases 2007; 196: 142-147.
- Aleksandrowicz P, Marzi A, Biedenkopf N et al.: Ebola Virus Enters Host Cells by Macropinocytosis and Clathrin-Mediated Endocytosis. The Journal of Infectious Diseases 2011; 204: S957-967.
- Wauquier N, Becquart P, Padilla C et al.: Human Fatal Zaire Ebola Virus Infection Is Associated with an Aberrant Innate Immunity and with Massive Lymphocyte Apoptosis. PLoS Neglected Tropical Diseases 2010; 4: e837.
- Guzman MG, Halstead SB, Artsob H et al.: Dengue: A Continuing Global Threat. Nature Reviews Microbiology 2010; 8: S7-16.
- WHO: Impact of Dengue, <http://www.who.int/csr/disease/dengue/impact/en/> (dostęp z dnia 30 października 2014).
- Gautret P, Simon F, Hervius Asking H et al.: Dengue Type 3 Virus Infections in European Travellers Returning from the Comoros and Zanzibar, February-April 2010. Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 15 2010; 15: 19541.
- Vainio K, Noraas S, Holmberg MK et al.: Fatal and Mild Primary Dengue Virus Infections Imported to Norway from Africa and South-East Asia, 2008-2010. Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 15 2010; 38.
- La Roche G, Souarès Y, Armengaud A et al.: First Two Autochthonous Dengue Virus Infections in Metropolitan France, September 2010. Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 15 2010; 39: 19676.
- Schmidt-Chanasit J, Haditsch M, Schoneberg I et al.: Dengue Virus Infection in a Traveller Returning from Croatia to Germany, Euro Surveillance:

- Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin 15 2010; 40.
24. Olszyńska-Krowicka M, Świtaj K: Denga u pacjentów hospitalizowanych w klinice chorób odzwierzęcych i tropikalnych w Warszawie w ostatnim dziesięcioleciu (2002-2011). *Przegląd Epidemiologiczny* 2011; 65: 571-575.
 25. Mathew A, West K, Kalayanarooj S et al.: B-Cell Responses during Primary and Secondary Dengue Virus Infections in Humans. *The Journal of Infectious Diseases* 2011; 204: 1514-1522.
 26. Duangchinda T, Dejnirattisai W, Vasanawathana S et al.: Immunodominant T-Cell Responses to Dengue Virus NS3 Are Associated with DHF. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107: 16922-16927.
 27. Rothman Alan L: Cellular Immunology of Sequential Dengue Virus Infection and Its Role in Disease Pathogenesis. *Current Topics in Microbiology and Immunology* 2010; 338: 83-98.
 28. Nascimento EJ, Silva AM, Cordeiro MT et al.: Alternative Complement Pathway Deregulation Is Correlated with Dengue Severity. *PLoS One* 2009; 4: e6782.
 29. Sackowska-Todys M, Gut W, Baumann A: Ocena problemu występowania zakażeń ludzi hantawirusami na terenie Polski, ze szczególnym uwzględnieniem wirusa *Puumala*. *Przegląd Epidemiologiczny* 2007; 61: 497-503.
 30. Majda-Stanisławska E, Krzemieński Z: Choroby wywołane przez hantawirusy. *Przegląd Epidemiologiczny* 1998; 52: 245-253.
 31. Bi Z, Formenty PBH, Roth CE: Hantavirus Infection: A Review and Global Update. *Journal of Infection in Developing Countries* 2008; 2: 3-23.
 32. Knapp JP, Nowkowska A, Dutkiewicz J: Obecność przeciwciał antyhantawirusowych u leśników roztoczańskiego parku narodowego i nadleśnictwa Puławy (makroregion lubelski) – doniesienie wstępne. *Medycyna Ogólna* 2010; 16: 201-216.
 33. „WSSE w Łodzi”, http://www.pis.lodz.pl/akt_140207.htm (dostęp z dnia 28 października 2014).
 34. Plusa T: Współczesne zagrożenia zakażeniami wirusowymi. *Nowa Medycyna* 2009; 3: 178-184.
 35. Manigold T, Vial P: Human Hantavirus Infections: Epidemiology, Clinical Features, Pathogenesis and Immunology 2014 *Swiss Medical Weekly*, 20 marzec, 2014 doi:10.4414/smw.2014.13937.
 36. Hammerbeck CD, Hooper JW: T Cells Are Not Required for Pathogenesis in the Syrian Hamster Model of Hantavirus Pulmonary Syndrome. *Journal of Virology* 2011; 85: 9929-9944.
 37. Gupta S, Braun M, Tischler ND et al.: Hantavirus-infection Confers Resistance to Cytotoxic Lymphocyte-Mediated Apoptosis. *PLoS Pathogens* 2013; 9: e1003272.
 38. Robinson SD, Reynolds LE, Wyder L et al.: β 3-Integrin Regulates Vascular Endothelial Growth Factor-A-Dependent Permeability. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2004; 24: 2108-2114.
 39. Bates DO: Vascular endothelial growth factors and vascular permeability. *Cardiovascular Research* 2010; 87: 262-271.
 40. Dejana E, Orsenigo F, Lampugnani MG: The Role of Adherens Junctions and VE-Cadherin in the Control of Vascular Permeability. *Journal of Cell Science* 2008; 121: 2115-2122.
 41. Gorbunova E, Gavrilovskaya IN, Pepini T, Mackow ER: VEGFR2 and Src Kinase Inhibitors Suppress Andes Virus-Induced Endothelial Cell Permeability. *Journal of Virology* 2011; 85: 2296-2303.
 42. Xiao K, Garner J, Buckley KM et al.: p120-Catenin Regulates Clathrin-Dependent Endocytosis of VE-Cadherin. *Molecular Biology of the Cell* 2005; 16: 5141-5151.
 43. Gavrilovskaya IN, Brown EJ, Ginsberg MH, Mackow ER: Cellular Entry of Hantaviruses Which Cause Hemorrhagic Fever with Renal Syndrome Is Mediated by β 3 Integrins. *Journal of Virology* 1999; 73: 3951-3959.
 44. Gavrilovskaya IN, Gorbunova EE, Mackow NA, Mackow ER: Hantaviruses Direct Endothelial Cell Permeability by Sensitizing Cells to the Vascular Permeability Factor VEGF, While Angiotensin 1 and Sphingosine 1-Phosphate Inhibit Hantavirus-Directed Permeability. *Journal of Virology* 2008; 82: 5797-5806.
 45. Kiss J, Yegutkin GG, Koskine K et al.: IFN-Beta Protects from Vascular Leakage via up-Regulation of CD73. *European Journal of Immunology* 2007; 37: 3334-3338.
 46. Matthys V, Mackow ER: Hantavirus Regulation of Type I Interferon Responses. *Advances in Virology* 2012. doi:10.1155/2012/524024.
 47. „Państwowa Inspekcja Sanitarna”, <http://gistest.pis.gov.pl/dep/?dep=13&id=19> (dostęp z dnia 30 października 2014).
 48. Bente DA, Forrester NL, Douglas DM et al.: Crimean-Congo Hemorrhagic Fever: History, Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Syndrome and Genetic Diversity. *Antiviral Research* 2013; 100: 159-189.
 49. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh W et al.: Immunohistochemical and in Situ Localization of Crimean-Congo Hemorrhagic Fever (CCHF) Virus in Human Tissues and Implications for CCHF Pathogenesis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 1997; 121: 839-846.
 50. Ergonul O: Crimean-Congo hemorrhagic fever virus: new outbreaks, new discoveries. *Current Opinion in Virology. Virus structure and function/ Emerging viruses* 2012; 2: 215-220.
 51. Vogel G: Testing new Ebola tests Identifying infections more quickly and easily could help slow the epidemic. *Science* 2014; 345: 1549-1550.
 52. Bausch DG, Haidi ChM, Khan SH, Lertora JLL: Review of the Literature and Proposed Guidelines for the Use of Oral Ribavirin as Postexposure Prophylaxis for Lassa Fever. *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51: 1435-1441.
 53. Mupapa K, Massamba M, Kibadi K et al.: Treatment of Ebola Hemorrhagic Fever with Blood Transfusions from Convalescent Patients. *J Infectious Diseases* 1999; 179 (suppl. 1): S18-23.
 54. Qiu X, Wong G, Audet J et al.: Reversion of Advanced Ebola Virus Disease in Nonhuman Primates with ZMapp. *Nature* 2014; 514: 47-53.
 55. McCarthy M: US signs contract with ZMapp maker to accelerate development of the Ebola drug. *BMJ* 2014; 349: 5488.
 56. Ambrosio A, Saavedra M, Mariani M et al.: Argentine hemorrhagic fever vaccines. *Human Vaccines* 2011; 7: 694-700.
 57. Schmaljohn C: Vaccines for hantaviruses. *Vaccine, Vaccines for Biodefense* 2009; 27: D61-64.
 58. Morrison D, Legg TJ, Billings ChW et al.: A Novel Tetravalent Dengue Vaccine Is Well Tolerated and Immunogenic against All 4 Serotypes in Flavivirus-Naive Adults. *The Journal of Infectious Diseases* 2010; 201: 370-377.
 59. Geisbert TW, Jones S, Fritz EA et al.: Development of a New Vaccine for the Prevention of Lassa Fever. *PLoS Med* 2005; 2: e183.
 60. „Parlament: Wybuch epidemii Ebola to globalne zagrożenie dla bezpieczeństwa”, *Komunikat Prasowy (Dział Prasowy Dyrekcja ds. Kontaktów z Mediami Jaime DUCH GUILLOT, 2014)*, http://www.europarl.europa.eu/pdfs/news/expert/infopress/20140915IPR62603/20140915IPR62603_pl.pdf (dostęp z dnia 3 listopada 2014).
 61. Hoenen T, Groseth A, Feldmann H: Current ebola vaccines. *Expert Opinion on Biological Therapy* 2012; 12: 859-872.
 62. Cohen J: The Ebola vaccine underdog. *Science* 2014; 246: 534.
 63. „Informacje na temat postępowania w związku z zagrożeniem gorączki krwotocznej Ebola”, http://www.oil.org/xml/oil/oil68/tematy/aktual/wirus_ebola (dostęp z dnia 3 listopada 2014).
 64. Bruce Aylward, World Health Organization, Special Representative for the Ebola Response https://ebolaresponse.un.org/sites/default/files/ebolaoutlook_full.pdf (dostęp z dnia 12 lutego 2015 i 20 stycznia 2015).

otrzymano/received: 17.02.2015
zaakceptowano/accepted: 11.03.2015