

©Borgis

*Marta Wróblewska^{1, 2, 3, 4}, Katarzyna Pancer⁵

Wirus Ebola – aktualne zagrożenia i perspektywy kontroli zakażeń

Ebola virus – current threats and perspectives for control of infections

¹Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

P.o. Kierownika Zakładu: dr hab. n. med. Marta Wróblewska

²Zakład Mikrobiologii, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, Warszawa

P.o. Kierownika Zakładu: dr hab. n. med. Marta Wróblewska

³Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Przewodniczący Zespołu: dr hab. n. med. Marta Wróblewska

⁴Zespół Kontroli Zakażeń Szpitalnych, Samodzielny Publiczny Kliniczny Szpital Okulistyczny, Warszawa

Przewodniczący Zespołu: dr hab. n. med. Marta Wróblewska

⁵Laboratorium BSL3, Zakład Wirusologii, Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Warszawa

Kierownik Laboratorium: dr n. med. Katarzyna Pancer

Słowa kluczowe

wirus Ebola, inaktywacja wirusa, kontrola zakażeń, szczepienie

Key words

Ebola virus, virus inactivation, infection control, vaccination

Adres/address:

*Marta Wróblewska

Zakład Mikrobiologii Stomatologicznej WUM

ul. Banacha 1a, 02-097 Warszawa

tel. +48 (22) 599-17-77

marta.wroblewska@wum.edu.pl

Streszczenie

W Afryce Zachodniej wirus Ebola wywołuje aktualnie epidemię trwającą już ponad rok. Przypadki choroby wywołanej przez wirus Ebola (ang. *Ebola virus disease* – EVD) ciągle notowane są w Gwinei, Sierra Leone i Liberii. W dniu 17.10.2014 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła wygaszenie epidemii w Senegalu, a 19.10.2014 r. – w Nigerii. Niestety, w tym samym czasie zanotowano przypadki EVD w kolejnym kraju w tym regionie – w Mali. Zachorowania zarejestrowano też w Europie i w USA. Jednocześnie w Demokratycznej Republice Konga miała miejsce kolejna, odrębna epidemia EVD, której wygaszenie ogłoszono 21.11.2014 r.

Aktualnie liczba przypadków EVD w Afryce Zachodniej wynosi ponad 25 500, w tym ponad 10 600 zgonów (śmiertelność 41,4%). Liczba nowych zachorowań spada w Sierra Leone i Liberii, lecz w Gwinei w marcu b.r. ponownie zanotowano tendencję wzrostową. W walce z epidemią konieczna jest znajomość patogenezы i epidemiologii tych infekcji, właściwych metod postępowania z osobami, u których zakażenie jest podejrzewane lub potwierdzone, jak również skuteczna dekontaminacja ich otoczenia. W trakcie opracowania są leki i szczepionki przeciw wirusowi Ebola.

Summary

At present the Ebola virus in West Africa is causing an epidemic lasting for over a year. Ebola virus disease (EVD) cases are being recorded in Guinea, Sierra Leone and Liberia. On October 17, 2014 the World Health Organization (WHO) declared the end of an epidemic in Senegal and on October 19, 2014 – in Nigeria. Unfortunately, at the same time cases of EVD were reported in yet another country in the region – Mali. Several cases have been reported also in Europe and the USA. In the Democratic Republic of Congo another, separate EVD epidemic took place, but ended on November 21, 2014.

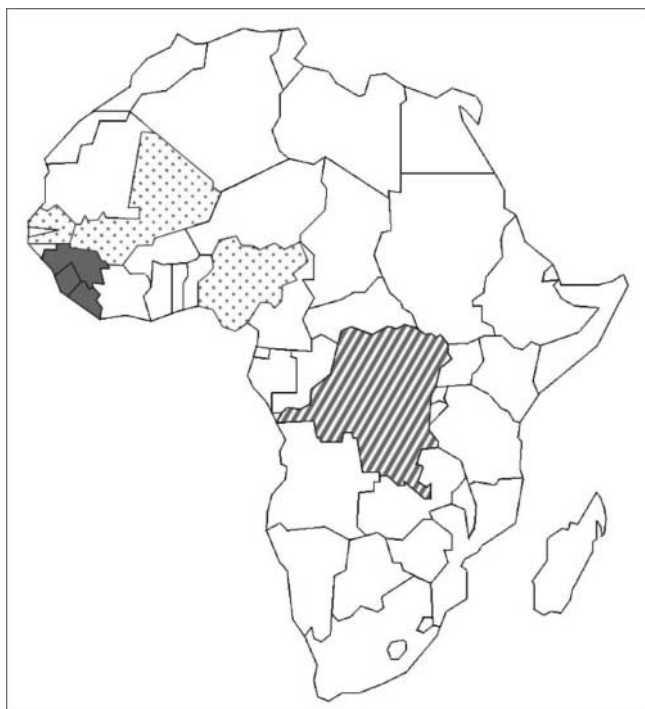
At present the number of EVD cases reported in West Africa exceeds 25 500, including over 10 600 deaths (mortality rate 41.4%). To contain the epidemic it is necessary to understand the pathogenesis and epidemiology of these infections, proper methods of management of patients suspected of or diagnosed with EVD, as well as effective decontamination of their environment. Antiviral agents and vaccines against the Ebola virus are under development.

WSTĘP

Od grudnia 2013 r. w Afryce Zachodniej trwa epidemia zakażeń wywoływanych przez wirus Ebola – początkowo w Gwinei, a następnie w Sierra Leone i Liberii (ryc. 1) (1). W dniu 17.10.2014 r. Światowa Organizacja Zdrowia ogłosiła wygaszenie epidemii w Senegalu, a 19.10.2014 r. – w Nigerii. Niestety, w tym samym

czasie (23.10.2014 r.) zanotowano pierwszy przypadek choroby wywołanej przez wirus Ebola (ang. *Ebola virus disease* – EVD) w kolejnym kraju w tym regionie – w Mali (1). Zachorowania zarejestrowano też w Europie i w USA. Jednocześnie w Demokratycznej Republice Konga miała miejsce kolejna, odrębna epidemia EVD (2).

Ryzyko wystąpienia zachorowania na EVD w Polsce jest znikome, jednak nie niemożliwe (3). W czasie zbierania wywiadu od chorego lub jego rodziny konieczne jest więc ustalenie, czy pacjent nie przebywał w regionie epidemii w okresie 21 dni przed wystąpieniem objawów chorobowych. Zasady postępowania z pacjentem podejrzanym o taką infekcję oraz diagnostyka laboratoryjna tego zakażenia zostały szczegółowo omówione w odrębnej publikacji (4).



Ryc. 1. Epidemia zakażeń wirusem Ebola w 2014 r. i w 2015 r. w Afryce Zachodniej (lity kolor – ogniska zakażeń, kropki – epidemia wygaszona) i w Demokratycznej Republice Konga (paski) – epidemia wygaszona.

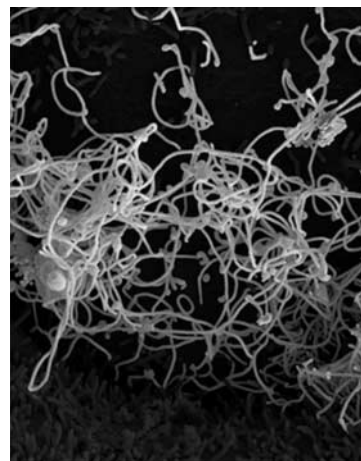
Źródło: opracowanie własne

KLASYFIKACJA WIRUSA EBOLA

Wirus Ebola sklasyfikowany jest w obrębie rodziny *Filoviridae*, której nazwa pochodzi od łacińskiego słowa *filus* oznaczającego nić lub włókno. Wirusy te charakteryzują się unikatowym wydłużonym, „nitkowatym” kształtem cząstki o wymiarach 80 x 800-1400 nm (ryc. 2). Ich genom stanowi pojedyncza nić RNA (ssRNA) o ujemnej polarności, a nukleokapsyd otoczony jest osłonką.

Do rodziny *Filoviridae* zaliczane są wirusy sklasyfikowane w 3 rodzajach: *Ebolavirus* – EBOV, *Marburgvirus* – MARV (także wywołujący zakażenia u ludzi) oraz *Cuevavirus* (wirus Lloviu – LLOV – wyizolowany od nietoperzy w Hiszpanii, niepatogenny dla człowieka).

Pierwsza opisana epidemia wywołana przez wirus Ebola miała miejsce w 1976 r. w Zairze (obecnie: Demokratyczna Republika Konga), w pobliżu rzeki o tej nazwie. Obecnie wyróżnia się 5 gatunków wirusa Ebola: wirus Ebola-Zair (ZEBOV), wirus Ebola-Sudan (SUDV), wirus Ebola-Bundibugyo (BDBV), wirus Ebola-Taï Forest (TAFV) – poprzednio zwany wirusem Ebola-Wybrzeże Kości Słoniowej, a także wirus Ebo-



Ryc. 2. Wirus Ebola wyizolowany w listopadzie 2014 r. w laboratorium BSL-4 NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) z próbki krwi pobranej od pacjenta w Mali.

Źródło: NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases)

la-Reston (RESTV) (5). W przeciwieństwie do wirusa Ebola-Reston, który występuje w Azji i nie wywołuje objawów chorobowych u ludzi, pozostałe gatunki wirusa Ebola są chorobotwórcze dla ludzi i występowały dotąd wyłącznie w Afryce (6, 7).

CHOROBA WYWOŁANA PRZEZ WIRUS EBOLA (EVD) – OBRAZ KLINICZNY I EPIDEMIOLOGIA

Choroba wywołana przez wirus Ebola, podobnie jak inne wirusowe gorączki krwotoczne (ang. *viral haemorrhagic fever* – VHF), cechuje się okresem wylęgania od 2 do 21 dni. W ubiegłym roku pojawiło się doniesienie o tym, że u niektórych pacjentów okres ten może być dłuższy niż 21 dni, jednak wymaga to potwierdzenia (8). Nie zmienia to zasady, że ognisko zakażeń wirusem Ebola uznaje się za wygaszone, gdy od ostatniego przypadku minie okres 42 dni (równy podwójnemu najdłuższemu okresowi wylęgania tej choroby).

Objawy chorobowe EVD najczęściej pojawiają się po upływie około 4-8 dni (9-11). Początkowo są one nieswoiste i mogą przypominać grypę, grypopodobne zakażenie górnych dróg oddechowych lub malarię powszechnie występującą na tym terenie (tab. 1) (9, 10). Choroba ma często przebieg dwufazowy – po kilku dniach pacjent może poczuć się lepiej, jednak wkrótce potem mogą dołączyć się objawy zajęcia wielu narządów wewnętrznych, a także krwawienia wewnętrzne i zewnętrzne (tab. 2).

Wirus Ebola należy do wirusów pantropowych, zakażających śródbłonek naczyń krwionośnych oraz wiele narządów wewnętrznych. W przebiegu infekcji mogą pojawić się: zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, niewydolność wielonarządowa, wstrząs i zgon pacjenta. Śmiertelność w dotychczasowych 24 epidemiach zakażeń wirusem Ebola wahała się od 25 do 90% (7, 12).

Należy podkreślić, iż zakaźność pacjenta wzrasta w miarę trwania choroby i jest największa w terminalnej fazie oraz po śmierci chorego (13, 14). W czasie

Tabela 1. Występowanie RNA wirusa Ebola w materiałach klinicznych.

<ul style="list-style-type: none"> – krew – mocza – kał, wymaz z odbytu – wymiociny – ślina, płwocina – skóra – sperma – pot – wymaz ze spojówek – łzy – mleko kobiece – wymaz z pochwy

Źródło: opracowanie własne

Tabela 2. Objawy kliniczne choroby wywołanej przez wirus Ebola (EVD).

Objawy wczesne	<ul style="list-style-type: none"> – podwyższona ciepłota ciała – bóle głowy – bóle mięśni – znaczne osłabienie – wymioty – biegunka – bóle brzucha
Objawy późne	<ul style="list-style-type: none"> – krwawienia z nosa – krwotoczne zapalenie spojówek – wymioty z krwią – krew w kale – krwawienia z miejsc wkłuc – krwawienia z dróg rodnych – <i>petechie</i> lub wynaczynienia na skórze – wysypka skórna – zaburzenia świadomości – nadal trwające wymioty i biegunka

Źródło: opracowanie własne

epidemii w Afryce wiele osób ulega zakażeniu w trakcie opieki nad chorym, a także w czasie rytuałów pogrzebowych osób zmarłych na EVD. Wykazano, iż miano wirusa u osób, które przeżyły, było około 100 razy niższe niż u pacjentów, którzy zmarli (15).

Uważa się, że naturalnym rezerwuarem wirusa Ebola są owocożerne nietoperze, gdyż ulegają one zakażeniu, nie wykazując objawów chorobowych (16). Od nich zakażają się zwierzęta – antylopy, małpy i gryzonie. Ludzie mogą ulec zakażeniu wskutek kontaktu z chorymi lub padłymi zwierzętami, a także w trakcie przygotowywania ich mięsa do spożycia (ang. *bush meat*). W warunkach epidemii dominują zakażenia człowiek-człowiek (17). Głównymi drogami szerzenia się infekcji jest kontakt błon śluzowych lub uszkodzonej skóry z krwią (np. zakłucie igłą) lub innymi płynami ustrojowymi pacjenta, jego wydalaminami lub wydzielinami (13, 18, 19). Obecnie podkreśla się, że droga oddechowa (np. inhalacja skażonego aerozolu) jest w pewnych warunkach możliwa (zależy od wilgotności względnej, temperatury powietrza oraz czasu ekspozycji), szczególnie w warunkach szpitalnych (20, 21). Kontakt z przedmiotami w otoczeniu pacjenta (pościel, sprzęt) odgrywa mniejszą rolę w transmisji wirusa niż opisane wyżej główne drogi szerzenia się infekcji (19).

Wielkość dawki zakaźnej wirusa Ebola jest niska – choć nie została do tej pory jednoznacznie określona. Jedni badacze (22, 23) uważają, że wynosi ona tylko 1-10 cząstek wirusa, inni w badaniach na zwierzętach wykazali, że do zakażenia wymaganych jest co najmniej 400 zakaźnych cząstek wirusa (ang. *plaque forming unit* – PFU) (24). Jest to nadal bardzo niska dawka zakaźna. Obecność wirusa w płynach ustrojowych i wydalinach, a tym samym zakaźność pacjenta dla innych osób pojawiają się wraz z wystąpieniem objawów chorobowych EVD. W miarę rozwoju choroby wzrasta miano wirusa. W celu ograniczenia szerzenia się zakażeń należy dążyć do jak najszybszej hospitalizacji pacjenta i izolacji w sali z własnym węzłem sanitarnym. Wskazane jest umieszczenie chorego w izolatce z podciśnieniem oraz z filtrami, tak aby skażone powietrze nie wydostawało się do innych pomieszczeń na oddziale.

Obecność RNA wirusa Ebola wykazano w wielu materiałach klinicznych pobranych od osób chorych lub rekonwalescentów (tab. 1) (20). Należy podkreślić, że tak jak w przypadku wirusa Marburg, wirus Ebola może być obecny w spermie ozdrowiciela nawet 1,5-3 miesiące po zachorowaniu na EVD, choć jak dotąd nie wykazano przeniesienia wirusa Ebola na inną osobę przez kontakt płciowy (19, 20).

Za pierwszy przypadek, który zapoczątkował obecna – już 25. epidemię zakażeń wirusem Ebola – uważa się zachorowanie 2-letniego dziecka w Gwinei w grudniu 2013 r. (25). Aktualnie (08.04.2015 r.) liczba przypadków wynosi 25 591, w tym 10 602 zgony (1, 26). W miarę trwania epidemii zaobserwowano jednak stopniowe obniżanie się śmiertelności – z ponad 60 do 41%. **Niepokojącym zjawiskiem jest notowanie dużej liczby zakażeń wśród pracowników medycznych. Do 15.03.2015 r. zarejestrowano zakażenie 852 pracowników medycznych, z których 492 zmarło (57,7%).**

Spośród trzech najbardziej dotkniętych obecną epidemią krajów Afryki Zachodniej najwięcej zakażeń i zgonów zarejestrowano w Liberii (26). Ostatnio zaobserwowano w tym kraju i w Sierra Leone zmniejszenie się liczby nowych zachorowań i przypadków potwierdzanych laboratoryjnie, jednak w Gwinei liczba ta ma tendencję wzrostową. W ostatnim tygodniu (dane: 18.03.2015 r.) najwięcej nowych przypadków zachorowań (95 spośród 150) zgłoszono właśnie w tym kraju. Obecnie za kraje wolne od epidemii EVD uznano Nigerię, Senegal, Mali, a także USA, Hiszpanię i Wielką Brytanię.

W Demokratycznej Republice Konga (DRK) bilans tej odrębnej epidemii EVD w dniu 20.11.2014 r. wynosił 66 przypadków, w tym 49 zgonów (śmiertelność 74,2%). Liczba ta obejmuje 8 pracowników medycznych (wszyscy zmarli) (26). W dniu 21.11.2014 r., gdy minęły 42 dni od drugiego ujemnego testu RT-PCR ostatniego pacjenta wypisanego ze szpitala, ogłoszono wygaszenie epidemii EVD w DRK.

JEDNOCZESNE WYSTĘPOWANIE OGNISK EVD

Wystąpienie dwóch różnych ognisk EVD w tym samym lub zbliżonym okresie, ale w różnych regionach, nie jest nowym zjawiskiem. Analiza danych z poprzednich epidemii EVD wskazuje na dwa istotne zagadnienia epidemiologiczne dotyczące tej choroby:

1. rozprzestrzenianie się zachorowań wywołanych przez ten sam wirus, nawet na odległość wielu kilometrów,
2. równoległe występowanie zachorowań wywołanych przez różne gatunki lub typy wirusa Ebola.

W 1976 r., gdy po raz pierwszy opisano wirus Ebola, stwierdzono 2 ogniska EVD – jedno wywołane przez gatunek Zair wirusa Ebola, które miało miejsce nad rzeką Ebola w dawnym Zairze (318 przypadków, śmiertelność 88%), oraz drugie – wywołane przez gatunek Sudan wirusa Ebola w Sudanie (284 zachorowania, śmiertelność 53%) (6). Dwa ogniska EVD, wywołane przez gatunek Zair wirusa Ebola, obserwowano także w Gabonie w 1996 roku. W 2007 r. zgłoszono do WHO 2 ogniska EVD – w Demokratycznej Republice Konga wywołane przez gatunek Zair wirusa Ebola (264 zachorowania, śmiertelność 71%) oraz w Ugandzie przypadki EVD wywołane przez nowy gatunek wirusa Ebola – Bundibugyo (149 zachorowań, śmiertelność 25%).

W roku 2012 do WHO zgłoszono 3 ogniska EVD: pierwsze wywołane przez Sudan *Ebolavirus* w Ugandzie w regionie Kibaale (11 chorych, 4 zgony); drugie w DRK wywołane przez gatunek Bundibugyo (36 chorych, 13 zgonów) oraz trzecie w Ugandzie w regionie Luweero – także wywołane przez Sudan *Ebolavirus* (3 spośród 6 pacjentów zmarło) (6).

Oznacza to, że diagnostyka zakażeń EVD powinna uwzględniać także możliwość różnicowania gatunków *Ebolavirus*. Ze względu na wysokie koszty finansowe oraz społeczne każdego podejrzenia o zachorowanie EVD, WHO i ECDC wydały zalecenia, aby każdy wynik dodatni testu w kierunku zakażenia wirusem Ebola był obligatoryjnie potwierdzony dodatnim wynikiem innego badania. Ze względu na szerokie zastosowanie, szczególnie poza Afryką, testów PCR z etapem odwrotnej transkrypcji (ang. *reverse transcription polymerase chain reaction* – RT-PCR), każdy wynik dodatni musi być potwierdzony dodatnim wynikiem RT-PCR ukierunkowanego na inny target lub metodą sekwencjonowania (27-29). Niektóre z obecnie dostępnych zestawów komercyjnych oraz sekwencjonowanie genomu wirusa pozwalają na jednoczesne różnicowanie/typowanie szczepów wirusa Ebola, niestety wymagają one specjalistycznego wyposażenia oraz znacznych nakładów (np. jeden zestaw RT-PCR do typowania Ebola kosztuje > 9000 zł). Ponadto, badania z zastosowaniem technik epidemiologii molekularnej, które pozwalają na śledzenie występowania i dróg szerzenia się tego wirusa, związane są z koniecznością pobierania próbek od wielu chorych, co zwiększa ryzyko zakażenia pracowników medycznych. Spośród 50 badaczy biorących udział w takich badaniach w Afryce Zachodniej w 2014 r. zmarło 5 osób (29). Wykazano jednak,

że zachorowania w Gwinei, Sierra Leone oraz Liberii są częścią jednego, dużego ogniska.

Problem rozprzestrzeniania się zakażeń wirusem Ebola obserwowany był już wcześniej. Wydaje się, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za szerzenie zakażeń jest aktywność człowieka, a szczególnie jego migracja oraz coraz intensywniejsza ingerencja w dziką przyrodę. Do 1994 r. ogniska EVD obserwowane były przede wszystkim w dawnym Zairze oraz Sudanie, w regionach o niewielkim zaludnieniu, w małych wioskach. W 1994 r. zakażenia wystąpiły w Gabonie w kopalni złota zlokalizowanej na terenach leśnych. Źródłem zakażenia najprawdopodobniej były występujące w niej owocożerne nietoperze. Rok później liczne zakażenia wystąpiły w większym mieście, jakim jest Kikwit w DRK (30).

Granice stworzone przez człowieka nie stanowią istotnej bariery dla EVD. Zakażenia ZEBOV zgłoszono w latach 2000-2001 w Gabonie w regionie granicznym między Gabonem i Kongo, a w następnych 2 latach głównie w Kongo. W 2000 r. po raz pierwszy zaobserwowano zakażenia wirusem Ebola w Ugandzie (SUDV) i było to największe ognisko EVD do 2014 roku. Analizując przebieg tej epidemii, można stwierdzić istotne opóźnienie w wykryciu ogniska EVD. Uważa się, że pierwsze potwierdzone retrospektywnie zakażenie wystąpiło 30 sierpnia 2000 r., natomiast w dniu 8 września stwierdzono w dwóch szpitalach wzrost liczby chorych z nietypowymi objawami, w dniu 15 września postawiono podejrzenie wirusowej gorączki krwotocznej (ang. *viral haemorrhagic virus* – VHF), a 16 września zgłoszono do WHO ognisko EVD: 71 prawdopodobnych przypadków i 35 zgonów. W dniu 9 lutego 2001 r. ogłoszono wygaśnięcie ogniska wywołanego przez wirus Ebola-Sudan, w trakcie którego zachorowało 425 osób i zmarło 224 chorych (6). Niestety, tego typu opóźnienia w rozpoznaniu zakażeń wirusem Ebola nie są wyjątkiem, szczególnie na terenach, na których do tej pory nie obserwowano takich zachorowań. Należy zauważyć, że podczas tego ogniska tylko u ok. 20% chorych występowało krwawienie, u innych chorych przebieg bardziej przypominał czerwonkę, dur brzuszny lub malarię. Co więcej, w krajach najbardziej dotkniętych obecną epidemią, endemicznie występuje także gorączka Lassa (31).

Tak więc opóźnienie w rozpoznaniu ogniska EVD w Gwinei w 2014 r. nie jest wyjątkowe w historii zakażeń wirusem Ebola. Nowe ognisko wystąpiło bowiem na terenie, gdzie do tej pory nie występowały infekcje wirusem Ebola, natomiast dur brzuszny, czerwonka oraz malaria są powszechne. Tym, co wyróżnia obecną epidemię w Afryce Zachodniej, jest jej wielkość oraz zasięg. Jest to prawdopodobnie wynik zawleczenia zachorowań EVD do znacznie zaludnionego, ale biednego regionu Afryki, gdzie świadomość i wiedza nt. tych zakażeń dopiero jest budowana.

PATOGENEZA ZAKAŻEŃ WIRUSEM EBOLA

Wirus Ebola najczęściej zakaża organizm gospodarza poprzez nienaruszone błony śluzowe lub uszkodzoną skórę. Patogen ten należy do wirusów

pantropowych, zakażających wiele różnych rodzajów komórek, takich jak monocyty i makrofagi, komórki dendrytyczne, śródbłonek naczyń krwionośnych, fibroblasty, hepatocyty, komórki kory nadnercza i komórki nabłonkowe (32, 33). Podobnie jak w przypadku innych zakażeń wirusowych, wirus Ebola namnaża się początkowo we wrotach zakażenia (głównie w makrofachach i komórkach dendrytycznych). Szczególnie intensywna replikacja wirusa Ebola ma miejsce w makrofachach. Uważa się, że w patogenezie zakażeń wirusem Ebola duże znaczenie ma glikoproteina (ang. *secretory glycoprotein* – sGP) kodowana przez ten wirus i wytwarzana w dużych ilościach już we wczesnej fazie zakażenia (np. wpływa na funkcję barierową śródbłonna naczyń krwionośnych, wspomaga namnażanie się wirusa w organizmie gospodarza i ułatwia wirusowi unikanie odpowiedzi immunologicznej makroorganizmu, a także może hamować funkcję granulocytów neutrofilnych oraz nasilać apoptozę limfocytów) (34). Białko VP35 wirusa hamuje aktywację interferonu.

Wirus Ebola namnaża się w lokalnych węzłach chłonnych, skąd drogą limfy i krwi dostaje się do różnych narządów (szczególnie śledziony, wątroby i nadnerczy), gdzie nadal się replikuje (32, 35-37). W dalszym etapie zakażenia obejmuje kolejne organy i układy, czemu towarzyszy rozległa martwica zajętych tkanek i wzrost miana wirusa wraz z postępem choroby.

Rozsiew wirusa w różnych narządach i tkankach jest wspomagany przez ogólnoustrojowe zaburzenia odpowiedzi immunologicznej w zakresie aktywności interferonu oraz nadprodukcji cytokin prozapalnych (35, 38, 39). Makrofagi zakażone wirusem Ebola wytwarzają duże ilości TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, MCP-1 (ang. *macrophage chemotactic protein*) i innych cytokin oraz tlenek azotu (NO) (38-41). Martwica tkanek pobudza z kolei dalsze wytwarzanie mediatorów prozapalnych, co nasila objawy takie jak: gorączka, zwiększona przepuszczalność naczyń krwionośnych, spadek ciśnienia tętniczego i wstrząs (32). Procesom tym towarzyszy upośledzenie funkcji układu odpornościowego, m.in. wskutek apoptozy limfocytów i zaburzeń wytwarzania przeciwciał (32, 42, 43).

Zaburzenia krzepnięcia i krwawienia obserwowane w przebiegu EVD są wynikiem kilku czynników – zakażone wirusem makrofagi stymulują krzepnięcie drogą zewnątrzpochodną (ang. *extrinsic coagulation pathway*) przez wytwarzanie czynnika tkankowego (ang. *tissue factor* – TF). Proces ten nasilają wytwarzane w trakcie zakażenia cytokiny prozapalne, stymulując dalszą produkcję TF przez makrofagi (44, 45). Rozsiane wykrzepianie wewnątrznacyniowe w przebiegu zakażenia wirusem Ebola jest prawdopodobnie uwarunkowane wtórnymi mechanizmami immunologicznymi, jednak nie można wykluczyć roli zakażenia i zniszczenia komórek śródbłonna naczyń krwionośnych przez ten wirus. Postępujące uszkodzenie komórek wątroby powoduje z kolei pogłębienie tego procesu wskutek zmniejszenia wytwarzania czynników krzepnięcia przez ten narząd (32, 43).

PRZEŻYWALNOŚĆ WIRUSA EBOLA W ŚRODOWISKU ZEWNĘTRZNYM I DEKONTAMINACJA OTOCZENIA PACJENTA

Wirus Ebola należy do wirusów osłonkowych, które – w porównaniu do wirusów bezosłonkowych, a także bakterii i grzybów – cechują się największą wrażliwością na środki dezynfekcyjne. Aby zwiększyć margines bezpieczeństwa, do inaktywacji wirusa Ebola zaleca się jednak stosowanie środków działających nawet na wirusy bezosłonkowe. Wirus ten jest inaktywowany przez wszystkie atestowane środki dezynfekcyjne o spektrum wirusobójczym, np. 70% alkohol etylowy, podchloryn sodu (> 0,5%) lub związki fenolu (> 0,5%), pod warunkiem zachowania odpowiedniego stężenia i czasu działania danego środka.

Według doniesień w literaturze wirus Ebola ulega inaktywacji w temperaturze 60°C w ciągu 30-60 minut, a w 100°C – po 5 minutach (46). We krwi wirus zachowuje zakaźność nawet przez kilka tygodni (46). W druku jest doniesienie o badaniach na naczelnym wykazujące, że w zwłokach wirus zachowuje żywotność do 7 dni, a RNA jest wykrywane w tkankach do 10 tygodni od zgonu (47). Uważa się, że w temperaturze pokojowej wirus Ebola może przeżyć kilka-kilkanaście godzin, jednak są też doniesienia o tym, że pozostaje żywotny na tkaninach i sprzęcie nawet do 2 tygodni (46, 48). I dlatego pościel, ubrania chorego, narzędzia itp., które zostały skażone krwią, płynami ustrojowymi wydalnymi chorego są potencjalnie niebezpieczne. Materiał biologiczny, w którym znajduje się wirus (komórki krwi, białka płynów ustrojowych itp.), stanowi istotną barierę chroniącą go przed działaniem promieniowania słonecznego lub gamma, wysuszeniem, środkami dezynfekcyjnymi. Dlatego poleca się stosowanie atestowanych środków dezynfekcyjnych zawierających także detergenty. Wytyczne dotyczące opieki nad chorym izolowanym z powodu choroby zakaźnej wskazują na konieczność mycia i dezynfekcji powierzchni w jego otoczeniu co najmniej 1-2 razy dziennie, a także po wypisaniu pacjenta (49, 50). Wirus Ebola jest wrażliwy na promieniowanie UV, jednak należy pamiętać, że w warunkach szpitalnych jest to metoda dodatkowa, która nie może zastąpić dekontaminacji powierzchni za pomocą środków dezynfekcyjnych i detergentów (49, 51).

IMMUNOPROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM EBOLA

W związku z alarmującym rozwojem sytuacji epidemiologicznej w Afryce Zachodniej wzrosło zainteresowanie szczepionką przeciw wirusowi Ebola przeznaczoną do użytku klinicznego. Wobec tak dużego zagrożenia, WHO uznała za etyczne zastosowanie preparatów eksperymentalnych dla ratowania życia pacjentów. Niektóre szczepionki są obecnie w I fazie badań klinicznych (32). Nie można wykluczyć, że do zapewnienia odporności przeciw wirusowi Ebola konieczne będzie podanie dwóch dawek szczepionki, co znacznie zwiększyłoby koszty immunizacji (21).

W Kanadzie opracowano eksperymentalną szczepionkę opartą na rekombinowanym wirusie VSV (ang. *vesicular stomatitis virus*). Do genomu VSV wprowadzono gen kodujący glikoproteinę gatunku Zair wirusa Ebola (VSV-GP) oraz w innych wariantach glikoproteiny różnych gatunków *Ebolavirus* i *Marburgvirus* (52). Badania na małpach wykazały skuteczność tego preparatu, zarówno po podawaniu pojedynczej dawki VSV-GB-ZEBOV domięśniowo, jak również po podaniu mieszaniny VSV zawierającej glikoproteiny różnych gatunków (ZEBOV-GP, SUDV-GP i MARV-GP) (53). U makaków, którym podano mieszaninę VSV-GPs, wykazano także odporność na pozostałe gatunki, np. TAFV. Badania kliniczne u ludzi rozpoczęto w NIAID (National Institute of Allergy and Infectious Diseases) w USA na początku września 2014 r. (54). W październiku NIAID ogłosił rozpoczęcie badań nad drugą szczepionką przeciw wirusowi Ebola. W tym samym miesiącu Kanada przekazała do dyspozycji WHO 800 dawek prototypowej szczepionki wytworzonej w tym kraju. Pod koniec listopada 2014 r. opublikowano pomyślne wyniki 1 fazy badań 20 ochotników, a w lutym 2015 r. NIAID potwierdził brak niebezpieczeństwa szerzenia się tego szczepionkowego VSV na zwierzęta hodowlane. Obecnie (luty-marzec 2015 r.) rozpoczęto fazę 2/3 badań klinicznych 2 szczepionek przeciw wirusowi Ebola, które mają objąć 27 000 zdrowych osób dorosłych.

Innym wektorem, który może zostać wykorzystany do przygotowania szczepionki przeciw wirusowi Ebola, są adenowirusy. W NIAID Vaccine Research Center (USA) trwają prace nad rekombinowaną szczepionką, w której do genomu adenowirusa szympansov wstawiono dwa geny EBOV (55). W listopadzie 2014 r. opublikowano doniesienie o uzyskaniu odporności u naczelnych po zastosowaniu jednej dawki donosowej rekombinowanej szczepionki przeciw wirusowi Ebola (56).

W październiku 2014 r. rosyjska Minister Zdrowia ogłosiła, iż kraj ten posiada szczepionkę przeciw wirusowi Ebola (Triazoverin) o skuteczności 70-90%, która miała być wysłana do Afryki Zachodniej, a kolejne szczepionki są w trakcie opracowania (57).

Dodatkową opcją może być uodpornienie bierne za pomocą plazmy ozdrowieńców (58). Ostatnio pojawiły się doniesienia o skuteczności takiego postępowania (59).

NOWE MOŻLIWOŚCI TERAPII ZAKAŻEŃ WIRUSEM EBOLA

Mimo ogromnego rozmiaru aktualnej epidemii brak jest swoistego leku przeciwwirusowego, który mógłby być zastosowany w zagrożonych regionach. Należy zaznaczyć, że rybawiryna nie hamuje replikacji wirusa Ebola. Leczenie ogranicza się więc do terapii podtrzymującej, np. przetaczania krwi, uzupełniania płynów i elektrolitów, a także zwalczania nadkażeń, np. bakteryjnych (32).

W poszukiwaniu leków przeciw temu wirusowi został opracowany preparat ZMapp, zawierający w swoim

składzie trzy humanizowane przeciwciała o działaniu neutralizującym wirus (60). Lek ten został eksperymentalnie podany jak dotąd kilku osobom zakażonym wirusem Ebola, jednak określenie skuteczności tego preparatu wymaga przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych. Głównym problemem są ograniczone możliwości produkcji tego leku.

Innym lekiem o działaniu hamującym replikację wirusa Ebola jest preparat TKM-Ebola, zawierający małe cząsteczki interferujące RNA (ang. *small interfering RNAs* – siRNAs) (61, 62). Został on warunkowo dopuszczony do leczenia osób zakażonych wirusem Ebola, mimo że badania I fazy klinicznej są częściowo zawieszono (62).

W Nigerii w sierpniu 2014 r. Narodowy Komitet Etyki Badań Klinicznych zablokował stosowanie leku Nano-Silver ze względu na niewystarczający stan wiedzy na temat tego preparatu.

W opracowaniu są kolejne leki. Ostatnio wykazano, że brincidofovir (CMX001) – prolek cidofoviru – może mieć działanie hamujące replikację wirusa Ebola (63). Agencja FDA (Food and Drug Administration) wydała pozwolenie na badania kliniczne II fazy tego leku, jednak w styczniu 2015 r. producent wstrzymał je ze względu na spadek liczby zachorowań na EVD.

Obiecującym preparatem jest także analog nukleozydowy BCX4430, który może mieć zastosowanie w profilaktyce poekspozycyjnej zakażeń wirusem Ebola (52, 64). Wykazuje on także szerokie spektrum działania na wiele innych wirusów RNA (65).

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że przeciwnowotworowy lek 3-deazaneplanocin A (DZNep) może być stosowany jako lek przeciw wirusowi Ebola (66). Działanie tego preparatu polega prawdopodobnie na uniemożliwianiu blokowania przez wirus Ebola syntezy interferonu, co pozwala mu uniknąć odpowiedzi układu immunologicznego.

Favipiravir – inny lek o szerokim spektrum działania przeciw wirusom RNA – wykazuje w badaniach na zwierzętach działanie na wirus Ebola (67). Preparat ten podano kilku osobom z dobrym skutkiem, jednak podkreśla się konieczność wczesnego zastosowania tego leku w trakcie zakażenia.

FGI-106, -103 i -104 to grupa nowych leków przeciwwirusowych, wykazujących w badaniach na zwierzętach działanie m.in. na filowirusy (68, 69).

Lek JK-05 został opracowany przez chińską firmę i aktualnie władze tego kraju wydały pozwolenie na użycie tego preparatu w przypadku zakażenia wirusem Ebola (70). Firma ta zamierza wkrótce rozpocząć badania kliniczne tego leku w Afryce.

Ostatnio pojawiły się też doniesienia o sukcesie terapeutycznym stosowania lamiwudyny u pacjentów zakażonych wirusem Ebola w Liberii (54).

Ze względu na brak możliwości stosowania specyficznych leków przeciwwirusowych oraz brak immunoprofilaktyki czynnej przeciw wirusowi Ebola, w zapobieganiu szerzeniu się tego wirusa w populacji szczególnie ważne jest jak najwcześniejsze izo-

lowanie pacjenta z podejrzeniem lub rozpoznaniem tej choroby oraz ściśle stosowanie procedur kontroli zakażeń szpitalnych w opiece nad nim (17).

Osoby podróżujące do regionów epidemii muszą być poinformowane o konieczności przestrzegania

takich zasad profilaktyki zakażenia wirusem Ebola, jak: unikanie kontaktu z chorymi na EVD lub zwłokami zmarłych osób, unikanie kontaktu z chorymi lub padłymi zwierzętami, jak również przestrzegania zasad higieny rąk (71).

PIŚMIENNICTWO

- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 Ebola Outbreak in West Africa. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/2014-west-africa/index.html>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). 2014 Ebola Outbreak in Democratic Republic of the Congo. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/outbreaks/drc/2014-august.html>.
- Główny Inspektorat Sanitarny (GIS). Komunikat w sprawie epidemii gorączki krwotocznej Ebola w Gwinei i krajach sąsiadujących. <http://www.gis.gov.pl/?go=news&id=155>.
- Wróblewska M, Pancer K: Zakażenia wirusem Ebola – epidemiologia, postępowanie z pacjentem i diagnostyka laboratoryjna zakażeń. *Zakażenia* 2014; 4: 19-29.
- International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV). Virus taxonomy: 2013 Release. <http://ictvonline.org/virusTaxonomy.asp>.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks chronology: Ebola hemorrhagic fever. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/resources/outbreak-table.html>.
- Leroy EM, Gonzalez JP, Baize S: Ebola and Marburg haemorrhagic fever viruses: major scientific advances, but a relatively minor public health threat for Africa. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 964-976.
- Haas CN: On the quarantine period of Ebola. *PLoS Current Outbreaks* 2014; Oct 14.
- Bah EI, Lamah M-C, Fletcher T et al.: Clinical presentation of patients with Ebola virus disease in Conakry, Guinea. *New Eng J Med* 2014; Nov 5.
- Schieffelin JS, Shaffer JG, Goba A et al.: Clinical illness and outcomes in patients with Ebola in Sierra Leone. *N Eng J Med* 2014; Oct 29.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Interim guidance for Emergency Medical Services (EMS) systems and 9-1-1 Public Safety Answering Points (PSAPs) for management of patients with known or suspected Ebola virus disease in the United States. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/interim-guidance-emergency-medical-services-systems-911-public-safety-answering-points-management-patients-known-suspected-united-states.html>.
- World Health Organization (WHO). Ebola virus disease. Fact sheet No 103. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs103/en>.
- Dowell SF, Mukunu R, Ksiazek TG et al.: Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995. *Commission de Lutte contre les Epidémies à Kikwit. J Infect Dis* 1999; 179 (suppl. 1): S87-S91.
- World Health Organization (WHO). Practical guidelines for infection control in health care facilities, 2004. www.wpro.who.int/.../docs/practical_guidelines_infection_control.pdf.
- Towner JS, Rollin PE, Bausch DG et al.: Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription-PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. *J Virol* 2004; 78(8): 4330-4341.
- Leroy EM, Kumulungui B, Pourrut X et al.: Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. *Nature* 2005; 438: 575-576.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola hemorrhagic fever. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola>.
- World Health Organization (WHO). WHO risk assessment. Human infections with Zaire Ebolavirus in West Africa, 24 June 2014. www.who.int/.../ebola/EVD_WestAfrica_WHO_RiskAssessment_201406.
- Bausch DG, Towner JS, Dowell SF et al.: Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. *J Infect Dis* 2007; 196 (suppl. 2): S142-S147.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Review of human-to-human transmission of Ebola virus. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/transmission/human-transmission.html>.
- Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP). Commentary: Health workers need optimal respiratory protection for Ebola. <http://www.cidrap.umn.edu>.
- Franz DR, Jahrling PB, McClain DJ et al.: Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. *Clin Lab Med* 2001; 21(3): 435-473.
- Bray M, Davis K, Geisbert T et al.: A mouse model for evaluation of prophylaxis and therapy of Ebola hemorrhagic fever. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl. 1): S248-258.
- Johnson E, Jaax N, White J, Jahring P: Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolised Ebola virus. *Int J Exp Pathol* 1995; 76: 227-236.
- Baize S, Pannetier D, Oestereich L et al.: Emergence of Zaire Ebola virus disease in Guinea – preliminary report. *New Eng J Med* 2014; 371: 1418-1425.
- World Health Organization (WHO). Situation Reports: Ebola response roadmap. <http://www.who.int/csr/disease/ebola/situation-reports/en>.
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Algorithm for laboratory diagnosis of Ebola virus disease. http://www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/ebola_marburg_fever/algorithm-evd-diagnosis/Pages/default.aspx.
- Wang Y-P, Zhang X-E, Wei H-P: Laboratory detection and diagnosis of filoviruses. *Virol Sin* 2011; 26: 73-80.
- Gire SK, Goba A, Andersen KG et al.: Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. *Science* 2014; 14: 1369-1372.
- Muyembe-Tamfum JJ, Kipasa M, Kiyungu C, Colebunders R: Ebola outbreak in Kikwit, Democratic Republic of the Congo: discovery and control measures. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl. 1): S259-S262.
- World Health Organization (WHO). Lassa fever. Fact sheet. http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/spb/mnpages/dispages/Fact_Sheets/Lassa_Fever_Fact_Sheet.pdf.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Ebola virus disease information for clinicians in U.S. healthcare settings. <http://www.cdc.gov/vhf/ebola/hcp/clinician-information-us-healthcare-settings.html>.
- Bray M, Geisbert TW: Ebola virus: the role of macrophages and dendritic cells in the pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37:1560-1566.
- de La Vega MA, Wong G, Kobinger GP, Qiu X: The multiple roles of sGP in Ebola pathogenesis. *Viral Immunol* 2014; 28: 1-7.
- Mahanty S, Bray M: Pathogenesis of filoviral haemorrhagic fevers. *Lancet Infect Dis* 2004; 4: 487-498.
- Geisbert TW, Hensley LE, Larsen T et al.: Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in cynomolgus macaques: evidence that dendritic cells are early and sustained targets of infection. *Am J Pathol* 2003; 163: 2347-2370.
- Bray M: Epidemiology, pathogenesis, and clinical manifestations of Ebola and Marburg virus disease. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-clinical-manifestations-of-ebola-and-marburg-virus-disease>.
- Hensley LE, Young HA, Jahrling PB, Geisbert TW: Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Lett* 2002; 80: 169-179.
- Hutchinson KL, Rollin PE: Cytokine and chemokine expression in humans infected with Sudan Ebola virus. *J Infect Dis* 2007; 196 (suppl. 2): S357-S363.
- Villinger F, Rollin PE, Brar SS et al.: Markedly elevated levels of interferon (IFN)-gamma, IFN-alpha, interleukin (IL)-2, IL-10, and tumor necrosis factor-alpha associated with fatal Ebola virus infection. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl. 1): S188-S199.
- Sanchez A, Lukwiya M, Bausch D et al.: Analysis of human peripheral blood samples from fatal and nonfatal cases of Ebola (Sudan) hemorrhagic fever: cellular responses, virus load, and nitric oxide levels. *J Virol* 2004; 78: 10370-10377.
- Baize S, Leroy EM, Georges-Courbot MC et al.: Defective humoral responses and extensive intravascular apoptosis are associated with fatal outcome in Ebola virus-infected patients. *Nat Med* 1999; 5: 423-426.
- Bradfute SB, Swanson PE, Smith MA et al.: Mechanisms and consequences of Ebolavirus-induced lymphocyte apoptosis. *J Immunol* 2010; 184: 327-335.
- Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB et al.: Pathogenesis of Ebola hemorrhagic fever in primate models: evidence that hemorrhage is not a direct effect of virus-induced cytolysis of endothelial cells. *Am J Pathol* 2003; 163: 2371-2382.
- Geisbert TW, Young HA, Jahrling PB et al.: Mechanisms underlying coagulation abnormalities in Ebola hemorrhagic fever: overexpression of

- tissue factor in primate monocytes/macrophages is a key event. *J Infect Dis* 2003; 188: 1618-1629.
46. Public Health Agency of Canada (PHAC). Ebolavirus. Pathogen safety data sheet – infectious substances. <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/ebola-eng.php>.
 47. Prescott J, Bushmaker T, Fischer R, et al.: Postmortem stability of Ebola virus. *Emerg Infect Dis* 2015; 21(5): [In print].
 48. Advisory Committee on Dangerous Pathogens (ACDP), Department of Health (UK). Management of Hazard Group 4 viral haemorrhagic fevers and similar human infectious diseases of high consequence – Appendix 10. August 2014. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1194947382005.
 49. World Health Organization (WHO) Infection Prevention and Control (IPC) guidance summary. Ebola guidance package. August 2014. WHO_EVD_Guidance_IPC_14.1_eng.pdf.
 50. Centre for Health Protection (CHP). Interim recommendations on infection control for Ebola virus disease (EVD) in healthcare settings. 24 Oct 2014. www.chp.gov.hk/files/pdf/ic_recommendations_for_evd.pdf.
 51. Sagripanti JL, Lytle CD: Sensitivity to ultraviolet radiation of Lassa, vaccinia, and Ebola viruses dried on surfaces. *Arch Virol* 2011; 156(3): 489-494.
 52. Feldmann H: Ebola – a growing threat? *N Engl J Med* 2014; 371: 1375-1378.
 53. Geisbert TW, Daddario-DiCaprio KM, Williams KJ et al.: Recombinant vesicular stomatitis virus vector mediates postexposure protection against Sudan Ebola hemorrhagic fever in nonhuman primates. *J Virol* 2008; 82(11): 5664-5668.
 54. Fauci AS, Collins FS: NIH Ebola update: working toward treatments and vaccines. <http://directorsblog.nih.gov/2014/10/14/nih-ebola-update-working-toward-treatments-and-vaccines>.
 55. Richardson JS, Yao MK, Tran KN et al.: Enhanced protection against Ebola virus mediated by an improved adenovirus-based vaccine. *PLoS ONE* 2009; 4(4): e5308.
 56. Choi JH, Jonsson-Schmunk K, Qiu X et al.: A single dose respiratory recombinant adenovirus-based vaccine provides long-term protection for non-human primates from lethal Ebola infection. *Mol Pharm* 2014; Nov 1.
 57. Triazoverin. <http://ebolavaccine.com/vaccine6.htm>.
 58. Mupapa K, Massamba K, Kibadi K et al.: Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *J Infect Dis* 1999; 179 (suppl. 1): S18-S23.
 59. WHO. Use of convalescent whole blood or plasma collected from patients recovered from Ebola virus disease for transfusion, as an empirical treatment during outbreaks. Interim guidance for National Health Authorities and Blood Transfusion Services. September 2014. WHO_HIS_SDS_2014.8_eng.pdf.
 60. Qiu X, Wong G, Audet J et al.: Reversion of advanced Ebola virus disease in nonhuman primates with ZMapp. *Nature* 2014; 514(7520): 47-53.
 61. Geisbert TW, Lee ACH, Robbins M et al.: Postexposure protection of non-human primates against a lethal Ebola virus challenge with RNA interference: a proof-of-concept study. *Lancet* 2010; 375(9729): 1896-1905.
 62. Tekmira. TKM-Ebola: about investigational TKM-Ebola therapeutic. <http://www.tekmira.com/pipeline/tkm-ebola.php>.
 63. Chimerix. Chimerix announces emergency investigational new drug applications for brincidofovir authorized by FDA for patients with Ebola virus disease. <http://ir.chimerix.com/releasedetail.cfm?releaseid=874647>.
 64. Wong G, Qiu X, Olinger GG, Kobinger GP: Post-exposure therapy of filovirus infections. *Trends Microbiol* 2014; 22(8): 456-463.
 65. Warren TK, Wells J, Panchal RG et al.: Protection against filovirus diseases by a novel broad-spectrum nucleoside analogue BCX4430. *Nature* 2014; 508(7496): 402-405.
 66. Huggins J, Zhang ZX, Bray M: Antiviral drug therapy of filovirus infections: S adenosylhomocysteine hydrolase inhibitors inhibit Ebola virus *in vitro* and in lethal mouse model. *J Infect Dis* 1999; 179: S240-S247.
 67. Oestereich L, Lütke A, Wurr S et al.: Successful treatment of advanced Ebola virus infection with T-705 (favipiravir) in a small animal model. *Antiviral Res* 2014; 105: 17-21.
 68. Basu A, Li B, Mills D et al.: Identification of a small-molecule entry inhibitor for filoviruses. *J Virol* 2011; 85(7): 3106-3119.
 69. Warren TK, Warfield KL, Wells J et al.: Antiviral activity of a small-molecule inhibitor of filovirus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(5): 2152-2159.
 70. Sihuan Pharma Company. Collaboration agreement with Academy of Military Medical Sciences for development of anti-Ebola drug jk-05. <http://www.sihuanpharm.com/index.php?a=index&m=Page&id=102&l=en>.
 71. World Health Organization (WHO). Interim infection prevention and control guidance for care of patients with suspected or confirmed filovirus haemorrhagic fever in health-care settings, with focus on Ebola August 2014. http://www.who.int/csr/bioriskreduction/filovirus_infection_control/en/.

otrzymano/received: 17.02.2015
zaakceptowano/accepted: 11.03.2015