

Postęp w rozpoznawaniu i zwalczaniu choroby Ebola

Agnieszka Woźniak-Kosek¹, Jarosław Kosek², Jerzy Mierzejewski^{3,4} Jancy Jaax⁵

z Ośrodka Badań Alergenów Środowiskowych w Warszawie¹, Kliniki Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej z Klinicznym Oddziałem Chirurgii Czaszkowo-Szczękowo-Twarzowej, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie², Wojskowego Instytutu Higieny i Epidemiologii, Oddział w Puławach³, Uniwersytetu Technologiczno-Humanistycznego w Radomiu⁴ oraz The U.S. Army Medical Research Institute of Infectious Disease (USAMRIID), Camp Detrick (MD), USA⁵

Choroba Ebola jest to gorączka krwotoczna o śmiertelności sięgającej do 90%. Wywołuje ją wirus o tej samej nazwie, należący do rodziny *Filoviridae*. W klasyfikacji grup ryzyka organizmów praca nad tymi wirusami wymaga warunków, jakie zapewnia laboratorium czwartej klasy bezpieczeństwa (BSL-4; 1). Do tej grupy należą mikroorganizmy, dla których, w przypadku zakażenia, nie ma skutecznego zabezpieczenia profilaktycznego i terapii. Wirusy te zaliczane są także do grupy A broni biologicznej (2).

Wyróżnia się 5 typów tych wirusów, nazwanych od miejsc, w których po raz pierwszy były wyizolowane. Są to typy:

1. Ebola-Sudan (SEBOV),
2. Ebola Zair (ZEBOV),
3. Ebola Cote d'Ivoire (Wybrzeża Kości Słoniowej; CIEBOV),
4. Ebola Reston (REBOV),
5. Ebola Bundibugyo (BEV).

W artykule tym omówiono rys historyczny choroby Ebola, poznane dotychczas drogi zakażeń wraz z określeniem sposobów profilaktyki i prób leczenia. Podkreślono znaczenie uświadomienia wzrastającego ryzyka zachorowań wśród osób, które nie zamieszkują regionów endemicznych. Ryzyko to związane jest zwłaszcza ze wzrostem popularności turystyki do krajów Afryki, nawet tam, gdzie choroba Ebola występuje endemicznie. Z doniesień napływających w tym roku wynika, że w Afryce Zachodniej wystąpiła ponownie, nienotowana od kilkunastu lat, epidemia gorączki krwotocznej Ebola. Pierwsze przypadki zachorowań zanotowano w Gwinei, a w niedługim czasie i krajach sąsiednich. Do 17 lipca 2014 r. odnotowano przynajmniej 1048 zakażeń (745 potwierdzonych laboratoryjnie) i 632 zgonów. Jest to największa dotychczas epidemia, zarówno pod względem liczby zachorowań, jak i zgonów.

Aby zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się epidemii wiele organizacji humanitarnych oraz amerykańskie Centrum Zapobiegania i Zwalczania Chorób Zakaźnych, Komisja Europejska oraz Wspólnota Gospodarcza Państw Afryki

Zachodniej przekazały wsparcie finansowe i medyczne.

Rys historyczny

Gorączki krwotoczne prawdopodobnie występowały już w starożytności. Historyk grecki Tukidydes, żyjący w latach 460–396 r. p.n.e., opisał występujące u Ateńczyków zachorowania rozpoczynające się nagłym pogorszeniem stanu zdrowia, z gorączką i silnymi dreszczami, kaszlem, zaczerwienieniami jamy ustnej. Objawom tym towarzyszyła intensywna czerwona wysypka, przechodząca w pęcherze oraz wrzody (3). Całość obrazu opisanej choroby odpowiada zmianom, jakie opisywane dzisiaj występują przy gorączkach krwotocznych.

Wirus Ebola został wyizolowany i opisany w 1976 r., w czasie epidemii w południowym Sudanie (miejscowości Nzara, Maridi i Ambuku) oraz w Zairze (okolice rzeki Ebola, stąd nazwa wirusa i choroby). Zanotowano także przypadki zakażeń w laboratoriach. Groza takiego zakażenia laboratoryjnego została opisana przed kilku laty w Życiu Weterynaryjnym (4).

W tabeli 1 przedstawiono chronologiczne zestawienie występowania dotychczasowych przypadków gorączki krwotocznej Ebola na świecie. Według informacji uzyskanych z Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny w Polsce dotychczas nie odnotowano zachorowań na gorączkę krwotoczną wywołaną wirusem Ebola u ludzi.

Epidemiologia

Dotychczas poznany rezerwuarem wirusa Ebola są makaki, szympansy i nietoperze. Badania prowadzone od lat wykazują, że 3 gatunki owocożernych nietoperzy mogą ulegać zakażeniu wirusem Ebola, ale zakażenie przebiega u nich bezobjawowo. Uważa się, że ślina tych ssaków oraz inne płyny ustrojowe mogą stanowić dla małp naczelnych i człowieka potencjalne

Progress in the diagnosis and control of Ebola disease

Woźniak-Kosek A.¹, Kosek J.², Mierzejewski J.^{3,4}, Jaax J.⁵, Allergen Research Center in Warsaw¹, Otolaryngology Clinic, Military Institute of Medicine in Warsaw², Military Institute of Hygiene and Epidemiology in Puławy³, University of Technology and Humanities in Radom⁴, USAMRIID, Camp Detrick, USA⁵

We aimed at the presentation of extremely contagious viral hemorrhagic disease which is a rapidly growing threat for humans worldwide. In this review we described history of Ebola disease, already recognized routes of infection together with prevention methods and treatment trials. The importance of increasing awareness of the risk of disease among people who do not inhabit endemic regions is emphasized. This risk is directly associated with the increasing popularity of tourism to African countries, even to those where the virus is endemic. So far, the main recognized reservoirs of Ebola virus are macaques, chimpanzees and fruit bats. The research conducted over the years shows that three species of frugivorous bats are harbouring Ebola virus but infection is asymptomatic. The virus is transmitted to humans with bats' saliva and body fluids. Since mortality in humans may reach 90%, rigorous preventive and control measures have to be observed.

Keywords: Ebola virus, epidemiology, diagnosis, prevention.

źródło zakażenia. U ludzi zakażenie szerzy się głównie poprzez kontakt bezpośredni, drogą pokarmową oraz poprzez wdychanie powietrza zawierającego aerozol cząstek wirusa. Wrotami zakażenia mogą być także małe uszkodzenia skóry. Uważa się, że możliwe jest także zakażenie w czasie rytualnych obrządków pogrzebowych (całowanie ciał zmarłych na gorączkę krwotoczną).

Przebieg zakażenia

Na podstawie badań i obserwacji ludzi zakażonych oraz doświadczeń przeprowadzonych na małpach możliwe było opracowanie modelu przebiegu zakażenia.

Okres inkubacji choroby trwa od 2 do ponad 20 dni. Często początkowe objawy gorączki krwotocznej mogą być mylone z malarią lub chorobami wywołanymi przez bakterie, np. z dżumą brzusznią, shigelozą, cholera lub kolibakteriozą. Choroba rozpoczyna się zazwyczaj: wysoką gorączką z dreszczami, bólami stawów, mięśni oraz bólami brzucha i łatkami piersiowej. Mogą występować nudności i utrata apetytu. Po około 5 dniach pojawia się na skórze grudkowata wysypka, która po dobie przekształca się w duże, ograniczone, złane zmiany

Tabela 1. Chronologia występowania ognisk choroby Ebola w latach 1976–2012

Rok	Miejsce występowania zakażenia	Szczep wirusa Ebola	Liczba przypadków ogółem	Liczba przypadków śmiertelnych	Procent przypadków śmiertelnych
2012	Demokratyczna Republika Konga	Bundibugyo	57	29	51
2012	Uganda	Sudan	7	4	57
2012	Uganda	Sudan	24	17	71
2011	Uganda	Sudan	1	1	100
2008	Demokratyczna Republika Konga	Zair	32	14	44
2007	Uganda	Bundibugyo	149	37	25
2007	Demokratyczna Republika Konga	Zair	264	187	71
2005	Kongo	Zair	12	10	83
2004	Rosja	Zair	1	1	100
2004	USA	Zair	1	0	0
2004	Sudan	Sudan	17	7	41
2003 (listopad–grudzień)	Kongo	Zair	35	29	83
2003 (styczeń–kwiecień)	Kongo	Zair	143	128	90
2001–2002	Kongo	Zair	59	44	75
2001–2002	Gabon	Zair	65	53	82
2000	Uganda	Sudan	425	224	53
1996	Republika Południowej Afryki	Zair	1	1	100
1996 (lipiec–grudzień)	Gabon	Zair	60	45	75
1996	Gabon	Zair	31	21	68
1995	Liberia	Tai Forest	1	0	0
1995	Demokratyczna Republika Konga	Zair	315	254	81
1994	Wybrzeże Kości Słoniowej	Tai Forest	1	0	0
1994	Gabon	Zair	52	31	60
1979	Sudan	Sudan	34	22	65
1977	Demokratyczna Republika Konga	Zair	1	1	100
1976	Wielka Brytania	Sudan	1	0	0
1976	Sudan	Sudan	284	151	53
1976	Demokratyczna Republika Konga	Zair	318	280	88

o charakterze plamisto-grudkowym. Mogą one przybierać formę krwotoczną. Na skutek uszkodzenia naczyń krwionośnych występują krwawienia z nosa, pochwy, dziąseł, krwiste wymioty, krwiopłucie oraz smoliste stolce. W dalszym rozwoju choroby wirus Ebola atakuje układ nerwowy, wywołując ból głowy, nadmierne pobudzenie lub zmęczenie, może dochodzić do splątania, a nawet śpiączki. W nielicznych przypadkach udaje się opanować dalszy rozwój choroby, a proces zdrowienia rozpoczyna się po około 2 tygodniach od pierwszych objawów (4). Znaczna większość zakażonych wirusem Ebola umiera w 7–16 dniu klinicznie rozwiniętej choroby. Bezpośrednią przyczyną zgonu jest niewydolność wielonarządowa, związana ze spadkiem ciśnienia tętniczego krwi i postępującą martwicą tkanek (5, 6).

Diagnostyka

Podstawą diagnostyki jest prawidłowo zebrany wywiad, ze szczególnym zwróceniem uwagi na podróże odbywane w ostatnim czasie oraz kontakt z dzikimi zwierzętami (nietoperze, ssaki naczelne). Potwierdzeniem rozpoznania jest izolacja wirusa z materiału klinicznego pobranego od pacjenta. Znanych jest kilka metod wykrywania wirusa Ebola. Obecność wirusa w badanym materiale potwierdza występowanie efektu cytopatycznego w hodowli komórkowej raka nadnercza. Takie badanie daje stuprocentową pewność, jednak hodowla, a następnie serotypowanie nie jest szeroko stosowane ze względu na wysoki ryzyko zakażenia pracowników laboratoriów i wymaga posiadania laboratorium 4 klasy bezpieczeństwa (BSL4) (7,

8). Inną metodą pozwalającą na wykrycie cząstek wirusa we krwi i płynach ustrojowych pacjenta oraz nukleokapsydów (powstających w wyniku namnażania się wirusa w cytoplazmie zakażonych komórek) jest transmisyjna mikroskopia elektronowa. Stosowanie jej wiąże się z koniecznością posiadania bardzo dobrze wyposażonego laboratorium, co czyni tę metodę, podobnie jak klasyczną metodę hodowlaną, niedostępną w ubogich krajach afrykańskich, gdzie choroba występuje endemicznie (9). Metodą czułą, swoistą i bezpieczną jest immunohistochemiczny test skórny. Ma on zastosowanie do badania próbek skóry pobranych od osób zmarłych. Przy zastosowaniu przeciwciał monoklonalnych wykrywane są w skórze antygeny wirusa. Badanie można przeprowadzać nawet na skórze konserwowanej formaliną (10).

Innymi metodami dostępnymi są testy immunoenzymatyczne ELISA oparte na wykrywaniu antygeny wirusa oraz przeciwciał przeciwko EBOV. Testami potwierdzającymi obecność przeciwciał mogą być testy pośredniej immunofluorescencji bądź radioimmunoprecypitacji oraz test oparty na metodzie Western-Blot [11]. Obecnie jednak najlepszym sposobem potwierdzenia zakażenia jest zastosowanie techniki biologii molekularnej z zastosowaniem różnych modyfikacji reakcji PCR, pozwalającej na wykrycie kwasu nukleinowego wirusa Ebola. Przy zastosowaniu tych metod możliwe jest wykrycie RNA wirusa w komórkach jednojądrzastych krwi nawet u osób zakażonych bezobjawowo. Metody te mogą być stosowane również tylko w dobrze wyposażonym i bezpiecznym laboratorium.

W tabeli 2 przedstawiono zestawienie laboratoriów, które prowadzą diagnostykę wirusa Ebola.

Profilaktyka i leczenie

Ze względu na dużą zakaźność wirusa oraz brak skutecznych szczepionek i leków konieczne jest przestrzeganie zasad profilaktyki nieswoistej, tj. izolowanie chorych, blokowanie dróg szerzenia się zakażenia, sterylizacja sprzętu, bezwzględne używanie okularów ochronnych, rękawiczek, fartuchów oraz masek z filtrami HEPA.

Dotychczas nie jest znana żadna skuteczna metoda leczenia przyczynowego gorączki krwotocznej wywołanej wirusem Ebola. W leczeniu objawowym stosuje się środki przeciwbólowe i obniżające gorączkę. Przy wystąpieniu szczy krwotocznej uzupełnia się straty płynów, elektrolitów, krwi i osoczowych czynników krzepnięcia. W przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia wszystkie opisane metody są jednak nieskuteczne, a jedynie mogą o kilka dni opóźnić zgon (12, 13). Podejmowano próby leczenia eksperymentalnego z wykorzystaniem osocza ozdrowieńców lub ludzkiego interferonu w połączeniu z IgG koni, kóz lub hiperimmunizowanych owiec. Metody te, testowane na różnych zwierzętach, okazały się skuteczne tylko w odniesieniu do świń morskich i myszy (13, 14, 15). Trudno mówić o skuteczności tych metod w leczeniu ludzi, ponieważ obiecujące wyniki uzyskano na niewielkiej liczbie osób chorych. Najnowsze badania donoszą o właściwościach cyjanowiryn, spowalniających rozwój wirusów. Łączą się one z powierzchnią błony komórkowej i hamują wnikanie wirusa do wnętrza komórki (16). Inną obiecującą metodą wydaje się być terapia z zastosowaniem małego interferującego RNA (small interfering RNA – siRNA), który odpowiada za

Tabela 2. Światowa sieć laboratoriów prowadzących badania nad niebezpiecznymi patogenami typu wirus Ebola

Typ sieci laboratoriów	Kraj	Nazwa laboratorium
Globalna sieć laboratoriów wspierających badania w kierunku wirusa Ebola	Francja	Institut Pasteur Lion et Paris
	USA	Centers for Disease Control and Infection
	Kanada	National Microbiology Laboratory Public Health Agency of Canada
Afrykańska sieć laboratoriów prowadzących badania w kierunku wirusa Ebola	Senegal	Institut Pasteur de Dakar
	Gabon	Centre Internationale de Recherches Medicales de Franceville
	Republika Południowej Afryki	National Institute for Communicable Diseases
	Uganda	Uganda Virology Research Institute
	Kenia	Kenya Medical Research Institute

wyciszenie aktywności polimerazy RNA. Jednak korzystny efekt terapeutyczny uzyskano tylko u ssaków innych niż naczelnice (17).

Szczepionki eksperymentalne

Przeprowadzone eksperymenty na zwierzętach pozwalają mieć nadzieję, że w przyszłości takowe szczepionki będą mogły być stosowane. W badaniach testowano następujące typy szczepionek:

- 1) szczepionka, w której występuje naga nici DNA zawierająca geny kodujące białka wirusa NP, GP, sGP sklonowane na plazmidach (18);
- 2) szczepionka skonstruowaną na bazie innych wirusów zawierających geny kodujące białka EBOV. Używano do tego celu adenowirusy, atenuowanego wirusa końskiego zapalenia mózgu i wirusa krowianki (19);
- 3) szczepionka podjednostkowa, która zawiera białka wirusa Ebola: VP24, VP30, VP35, VP40 (20);
- 4) szczepionka zawierająca wirus Ebola inaktywowany formaliną;
- 5) szczepionka zawierająca liposomy z wirusem Ebola inaktywowanym przez napromieniowanie. Duże znaczenie w powstaniu trwałej odporności ma tu mieć obecność w liposomach lipidu A (21).

Informacje o epidemii choroby Ebola, jakie napłynęły w pierwszej dekadzie sierpnia 2014 r.

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) przeznaczyła do tej pory na walkę z epidemią choroby Ebola już 100 mln dolarów i oceniła sytuację jako nadzwyczajną dla zdrowia publicznego o zasięgu międzynarodowym. W porozumieniu z ministerstwami zdrowia Gwinei, Sierra Leone i Nigerii ustaliła, że do 14 sierpnia 2014 r. na gorączkę krwotoczną wywołaną wirusem Ebola zachorowało 2127 osób, z których 1145 zmarło.

Epidemia stawia WHO w sytuacji, na którą trzeba reagować nadzwyczajnymi środkami. Jednym z przedsięwzięć, jakie będą podejmowane, będzie darmowe przekazywanie krajom objętym epidemią leków, które są jeszcze we wczesnej fazie eksperymentalnej. Jednym z nich mogłaby być szczepionka ZMapp (produkowana przez Mapp Biopharmaceutical Inc.). Wiadomo, że ta szczepionka jest połączeniem trzech różnych przeciwciał monoklonalnych, które wiążą się z białkami wirusa Ebola. Nie wiadomo jednak, jak skuteczne jest jej działanie, ponieważ jest dopiero na etapie testowania na małpach. Podano ją już dwójgu Amerykanom, którzy zarazili się wirusem Ebola w Liberii i zostali przetransportowani do USA na leczenie. Stan ich zdrowia poprawił się, ale nie wiadomo, czy zdecydowało o tym podanie szczepionki. Nieznane są też ewentualne skutki uboczne jej działania.

Zwołany na 11 sierpnia 2014 r. panel ekspertów, w tym etyków medycyny, będzie miał za zadanie ustalenie szybkiej i bezpiecznej drogi podawania szczepionki. Dwa dni później władze Liberii otrzymały dawki eksperymentalnego leku przeciw chorobie Ebola. W tym czasie pojawiła się informacja, że w ciągu najbliższych tygodni może wejść w fazę testów na ludziach taka szczepionka. O tym fakcie poinformowała firma NewLink Genetics Corp, która opracuje tę szczepionkę na licencji kanadyjskiej. Na zgodę na testy oczekuje także koncern GlaxoSmithKline.

WHO zaleciła też, by poszczególne państwa przygotowały się na rozpoznawanie choroby i ustaliły postępowanie w przypadku pojawienia się zachorowań, a także określili procedury ewakuacyjne swoich obywateli. Dotyczy to zwłaszcza personelu medycznego pracującego w krajach objętych epidemią.

Zdaniem epidemiologów i wirusologów ryzyko przeniesienia wirusa przez osoby podróżujące z Afryki na inne kontynenty

jest znikome, ponieważ w końcowych fazach choroby, kiedy wirus jest najbardziej zakaźny, nikt nie jest w stanie podróżować. Ponadto w krajach dotkniętych epidemią stosuje się różne środki ostrożności, np. na lotniskach dokonuje się skanowania temperatury ciała pasażerów (termowizja), tworzenie wojskowych kordonów sanitarnych wokół miejsc objętych epidemią. W wyjątkowych sytuacjach możliwe też jest objęcie kwarantanną całych obszarów dotkniętych chorobą. Reuters, powołując się na opinie epidemiologów, podaje, że przedmiotem najpilniejszych analiz jest obecnie poznanie sposobu, jak wirus mógłby być przenoszony w środkach lokomocji (samolot, pociąg, taksówka itp.).

CDC wysunęło propozycję, aby krajom dotkniętym epidemią dostarczyć sprzęt komputerowy wraz z oprogramowaniem, dzięki którym możliwe będzie raportowanie w czasie rzeczywistym nowych przypadków zachorowań, co pozwoli na analizę trendu zachorowalności.

Miarą rosnącego zaniepokojenia na całym świecie jest fakt, że rządy różnych państw dostrzegają ten poważny problem i starają się przygotowywać na ewentualne zagrożenie. Francuskie Ministerstwo Zdrowia ogłosiło 6 sierpnia br. stan alertu dla pracowników sektora medycznego. W tym samym czasie w Wielkiej Brytanii odbyło się specjalne spotkanie gabinetu premiera Davida Camerona poświęcone zagrożeniom związanym z epidemią choroby Ebola. Amerykański Departament Stanu poinformował, że rozprzestrzenianie się epidemii będzie przedmiotem dyskusji w Waszyngtonie w połowie sierpnia br. Prewencyjne kroki są podejmowane także w Tajlandii, Japonii i Australii. W gęsto zaludnionym Hongkongu, władze sanitarne przygotowują się, aby obejmować kwarantanną wszystkie osoby z gorączką przylatujące z obszarów Afryki objętych epidemią.

Polska również nie lekceważy zagrożenia. Już w przeszłości u osób powracających z Afryki wykrywano wielokrotnie Dengę, ale nigdy Ebolę. Gdyby jednak pojawił się taki pacjent, to kilka krajowych ośrodków ma odpowiednie warunki do zapewnienia mu opieki lekarskiej. Rzecznik Głównego Inspektoratu Sanitarnego uspokaja i zapewnia, że obecnie w naszym kraju nie ma zagrożenia, ale gdyby nawet pojawiły się pojedyncze przypadki zaleczenia tej choroby z Afryki, jesteśmy przygotowani na taką ewentualność. Rzecznik podał przykład, że epidemia trwa od pół roku i co tydzień dwa samoloty z Konakry (stolicy Gwinei) lądują w Paryżu, a mimo to poza Afryką nie odnotowano żadnego przypadku zachorowania.

Wirus Ebola pokonał także ducha sportowej rywalizacji. Sportowców z Liberii, Sierra Leone i Nigerii wykluczono z udziału

w Letnich Igrzyskach Olimpijskich Młodzieży, które rozpoczynają się w połowie sierpnia br. w chińskim Nankinie.

W *The New England Journal of Medicine* opublikowano artykuł, który opisuje szczegółowe dochodzenie epidemiologiczne. Pierwszą ofiarą zakażenia wirusem Ebola w grudniu 2013 r. było dwuletnie dziecko z niewielkiej wioski na pograniczu Sierra Leone, Liberii i Gwinei. Nie wiadomo, jak doszło do zakażenia, naukowcy sugerują, że mogło ono spożyć zakażoną żywność bądź do zakażenia mogło dojść poprzez niestosowanie się do reguł sanitarnych (wielokrotne używanie igieł jednorazowych).

Szefowa organizacji Lekarzy bez Granic, Joanne Liu, podczas konferencji prasowej w Genewie po 10-dniowej podróży po ogarniętym epidemią regionie stwierdziła, że na opanowanie rozprzestrzeniania się wirusa potrzeba co najmniej pół roku.

Podsumowanie

Mimo postępu w rozpoznawaniu i zwalczaniu choroby Ebola, nadal istnieje stałe niebezpieczeństwo przypadkowego zaleczenia jej do krajów rozwiniętych lub użycia jako broni bioterrorystycznej. Z tego względu prowadzone są dalsze badania, głównie nad poznaniem budowy wirusa, a zwłaszcza jego białek, które prawdopodobnie mogą być pierwszoplanowymi celami działania potencjalnych leków. Wprawdzie poszerzono też wiedzę z zakresu diagnostyki i immunologii choroby, ale nadal wiele pozostaje do wyjaśnienia. Pomimo dotychczasowych osiągnięć, medycyna nie posiada skutecznych środków zaradczych i w żadnym wypadku nie można lekceważyć groźby nowych zakażeń i epidemii, o czym przemawiają cytowane dane statystyczne z 2014 r. zebrane z terenu Afryki. Nawet tysiące kilometrów od terytorium endemicznego nie dają nam pewności, że choroba Ebola nie może nam zagrażać.

Piśmiennictwo

- Bente D., Gren J., Strong J.E., Feldmann H.: Disease modeling for Ebola and Marburg viruses. *Dis. Model Mech.* 2009, 2, 12–17.
- Daniszewski P.: Bioterrorism – threat to regional security and global. *International Letters of Social and Humanistic Sciences* 2013, 1, 28–34.
- Olson P.E., Hames C.S., Benenson A.S., Genovese E.N.: The Thucydides syndrome: Ebola deja vu? (or Ebola re-emergent?). *Emerg Infect Dis.* 1996, 2, 155–156.
- Mierzejewski J.: Dzień grozy badań nad wirusem Ebola. *Życie Wet.* 1995, 70, 416–419.
- Janowska M., Polz-Dacewicz M., Prystupa A.: Wirus Ebola – przeciwnik stale nieodkryty. *Medycyna Ogólna i Nauki o Zdrowiu* 2012, 18, 379–382.
- Feldmann H., Geisbert T.W.: Ebola hemorrhagic fever. *Lancet* 2011, 377, 849–862.
- Gonzalez J.P., Pourrut X., Leroy E.: Ebola virus and other filoviruses. *Curr Top Microbiol. Immunol.* 2007, 315, 363–387.

- Plusa T.: Nowe trendy diagnostyki i terapii w sytuacjach zagrożenia bioterroryzmem. *Przew Lek.* 2008, 1, 247–249.
- Gear J.H., Ryan J., Rossouw E.: A consideration of the diagnosis of dangerous infectious fevers in South Africa. *SAMJ* 1978, 53, 235–237.
- Bwaka, M. A., Bonnet M.J., Calain P., Colebunders R., De Roo A., Guimard Y., Katwiri K.R., Kibadi K., Kipasa M.A., Kuvula K.J., Mapanda B.B., Massamba M., Mupapa K.D., Muyembe-Tamfum J.J., Ndaberey E., Peters C.J., Rollin P.E., Van den Enden E.: Ebola hemorrhagic fever in Kikwit, Democratic Republic of Congo: clinical observation in 103 patients. *J Infect. Dis.* 1999, 179, suppl. 1–7.
- Ksiazek T.G., Rollin P.E., Jahrling P.B., Johnson E., Dalgard D.W., Peters C.J.: Enzyme immunoassay for Ebola virus antigens in tissues of infected primates. *J. Clin. Microbiol.* 1992, 30, 947–950.
- Ksiazek T.G., Rollin P.E., Williams A.J., Bressler D.S., Martin M.L., Swanepoel R., Burt F.J., Leman P.A., Khan A.S., Rowe A.K., Mukunu R., Satchell A., Peters C.J.: Clinical virology of Ebola hemorrhagic fever (EHF): virus, virus antigen, and IgG and IgM antibody findings among EHF patients in Kikwit, Democratic Republic of the Congo. *J. Infect. Dis.* 1999, 179, 177–187.
- Zaki S.R., Shieh W.J., Greer P.W., Goldsmith C.S., Ferebee T., Katshitschi J., Tshioko F.K., Bwaka M.A., Swanepoel R., Calain P., Khan A.S., Lloyd A.S., Rollin P.E., Ksiazek T.G., L Peters C.J.: A novel immunohistochemical assay for the detection of Ebola virus in skin: implications for diagnosis, spread, and surveillance of Ebola hemorrhagic fever. *Commission de Lutte contre les Epidemies a Kikwit. J. Infect. Dis.* 1999, 179, 36–47.
- Luczkiewicz M., Flaga M.J.: Gorączka krwotoczna Ebola. Immunologiczne i molekularne mechanizmy patogenez, diagnostyka, eksperymentalne metody leczenia i uodporniania. *Post. Mikrobiol.* 2007, 46, 189–202.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreak of Ebola hemorrhagic fever Uganda, August 2000–January 2001. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2001, 9, 73–77
- World Health Organization. Ebola hemorrhagic fever in Zaire. *Bull. WHO* 1978, 56, 271–293.
- Mupapa K., Massamba M., Kibadi K., Kuvula K., Bwaka A., Kipasa M., Colebunders R., Muyembe-Tamfum J.J.: On behalf of the International Scientific and Technical Committee: Treatment of Ebola hemorrhagic fever with blood transfusions from convalescent patients. *International Scientific and Technical Committee. J. Infect. Dis.* 1999, 179, 18–23.
- Jahrling P.B., Geisbert T.W., Geisbert J.B., Swearingen J.R., Bray M., Jaax N.K., Huggins J.W., LeDuc J.W., Peters C.J.: Evaluation of immune globulin and recombinant interferon-alpha2b for treatment of experimental Ebola virus infections. *J. Infect. Dis.* 1999, 179, 224–234.
- Kudoyarova-Zubavichene N.M., Sergeev N.N., Chepuronov A.A., Netesov S.V.: Preparation and use of hyperimmune serum for prophylaxis ant therapy of Ebola virus infections. *J. Infect. Dis.* 1999, 179, 218–223.
- Barrientos L.G., O'Keefe B.R., Bray M., Sanchez A., Groenborn A.M., Boyd M.R.: Cyanovirin-N binds to the viral surface glycoprotein, GP 1,2 and inhibits infectivity of Ebola. *Antiviral Res.* 2003, 58, 47–56.
- Feldmann H.: Are we any closer to combating Ebola infections? *Lancet* 2010, 375, 1850–1852.

Dr n. med. Agnieszka Woźniak-Kosek,
e-mail: kaj12@poczta.fm