

Wirusowe gorączki krwotoczne

Viral haemorrhagic fevers

STRESZCZENIE

Wirusowe gorączki krwotoczne są ciężkimi ogólnoustrojowymi chorobami zakaźnymi, przebiegającymi z gorączką i uszkodzeniem układu naczyniowego prowadzącym do zaburzenia homeostazy organizmu, zazwyczaj z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Należą do chorób przenoszonych przez wektory zakażenia (ukąszenia komarów, kleszczy), drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt z materiałem zakaźnym (krew, pot, kał, mocz, wymiociny). Wywoływane są przez cztery różne rodziny wirusów RNA: *Flaviviridae*, *Bunyviridae*, *Arenaviridae* i *Filoviridae*. W 2009 roku w Zambii i w Republice Południowej Afryki wyizolowano kolejnego wirusa wywołującego gorączkę krwotoczną (wirus *Lujo* z rodziny *Arenaviridae*), co oznacza, że ostateczna klasyfikacja gorączek krwotocznych w dalszym ciągu wydaje się tematem otwartym. Człowiek jest naturalnym rezerwuarem wirusów w przypadku gorączki krwotocznej denga i żółtej gorączki (postaci miejskiej). Pozostałe wirusowe gorączki krwotoczne są chorobami odzwierzęcymi. W przebiegu gorączek krwotocznych Marburg, Ebola, Lassa, a także części gorączek południowoamerykańskich Nowego Świata (boliwijska gorączka krwotoczna), wirusy mogą przenosić się z człowieka na człowieka drogą kropelkową lub przez kontakt z materiałem zakaźnym. W przypadku innych gorączek krwotocznych chory człowiek nie jest zakaźny dla otoczenia. W pracy przedstawiono informacje na temat klasyfikacji wirusowych gorączek krwotocznych, ich obrazu klinicznego, rozpoznania, leczenia i zapobiegania.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, tom 6, nr 5, 205–221

słowa kluczowe: wirusowe gorączki krwotoczne, objawy, rozpoznanie, leczenie, zapobieganie

ABSTRACT

Viral hemorrhagic fevers (VHFs) represent a group of severe contagious constitutional diseases proceeding with fever and damage of the circulatory system leading to homeostasis disorders, commonly accompanied by symptoms of hemorrhagic diathesis. VHFs are typically transmitted through infection vectors (mosquito, tick bites), droplet contact or through direct physical contact with infectious material (blood, sweat, feces, urine, vomit). They are caused by four different types of RNA viruses: *Flaviviridae*, *Bunyviridae*, *Arenaviridae* and *Filoviridae*. In 2009, a new type of a virus causing hemorrhagic fever (*Lujo* virus from *Arenaviridae* family) was isolated in

Krzysztof Korzeniewski

Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej
Wojskowego Instytutu Medycznego, Gdynia

Adres do korespondencji:

plk dr hab. n. med. Krzysztof Korzeniewski,
prof. nadzw. WIM
Wojskowy Instytut Medyczny
Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej
ul. Grudzińskiego 4, 81–103 Gdynia 3
tel. (48) 665–707–396
e-mail: kktropmed@wp.pl

Copyright © 2012 Via Medica
ISSN 1897–3590

Człowiek jest naturalnym rezerwuarem wirusów gorączki krwotocznej denga i żółtej gorączki (postaci miejskiej)

Zambia and the Republic of South Africa, which means that the final classification of hemorrhagic fevers remains an open issue. A human body is a natural reservoir of the viruses inducing dengue fever and yellow fever (its urban type). Other types of VHF represent a group of enzootic diseases. In case of Marburg, Ebola and Lassa hemorrhagic fevers as well as some South American *New World* fevers (Bolivian hemorrhagic fever), the viruses can be transmitted from person to person through droplet contact or through a direct physical contact with infectious material. In case of other hemorrhagic fevers, an infected person is not contagious to other people. This paper presents information on the classification of viral hemorrhagic fevers, their clinical picture, diagnosis, treatment and prevention.

Forum Medycyny Rodzinnej 2012, vol 6, no 5, 205–221

key words: viral haemorrhagic fevers, symptoms, diagnosis, treatment, prophylaxis

WSTĘP

Wirusowe gorączki krwotoczne (VHFs, *viral haemorrhagic fevers*) są ciężkimi ogólnoustrojowymi chorobami zakaźnymi, przebiegającymi z gorączką i uszkodzeniem układu naczyniowego prowadzącym do zaburzenia homeostazy organizmu, zazwyczaj z towarzyszącymi objawami skazy krwotocznej. Należą do chorób przenoszonych przez wektory zakażenia (ukąszenia komarów, kleszczy), drogą kropelkową lub przez bezpośredni kontakt z materiałem zakaźnym (krew, pot, kał, mocz, wymiociny). Wywoływane są przez cztery różne rodziny wirusów RNA: *Flaviviridae*, *Bunyaviridae*, *Arenaviridae* i *Filoviridae*.

Człowiek jest naturalnym rezerwuarem wirusów w przypadku gorączki krwotocznej denga i żółtej gorączki (postaci miejskiej). Pozostałe wirusowe gorączki krwotoczne są chorobami odzwierzęcymi, gdzie rezerwuarem zakażenia znajduje się w środowisku naturalnym fauny dziko żyjącej (małpy, gryzonie, ptaki, kleszcze) lub wśród zwierząt udomowionych (owce, bydło). W przebiegu gorączek krwotocznych Marburg, Ebola, Lassa, a także części gorączek południowoamerykańskich Nowego Świata (boliwijska gorączka krwotoczna), wirusy mogą przenosić się z człowieka na człowieka drogą kropelkową lub przez kontakt z materiałem zakaźnym. W przypadku

innych VHFs chory człowiek nie jest zakaźny dla otoczenia.

OBRAZ KLINICZNY VHFS

Okres wylęgania gorączek krwotocznych wynosi zazwyczaj 3–21 dni (śr. 7 dni). Początek choroby jest nagły, z wysoką gorączką (39–41°C), dreszczami, bólami głowy, mięśni, niekiedy objawami ze strony układu oddechowego (kaszel) i/lub przewodu pokarmowego (ból brzucha, nudności, wymioty, biegunka). W ciężkich stanach mogą również wystąpić zaburzenia neurologiczne i objawy niewydolności nerek. Wysoka gorączka utrzymuje się przez około 4–5 dni. W kolejnej fazie choroby gorączka nieznacznie spada, pojawiają się objawy skazy krwotocznej z krwawieniami z różnych narządów i układów związane z uszkodzeniem i wzrostem przepuszczalności ścian drobnych naczyń krwionośnych. Skazie krwotocznej mogą również towarzyszyć objawy niewydolności nerek, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, spadek ciśnienia tętniczego, do wstrząsu włącznie. Niektóre z wirusowych gorączek krwotocznych mogą być przyczyną zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). Ryzyko wystąpienia krwawień wzrasta również w związku z obserwowanym uszkodzeniem struktury i upośle-

dzeniem funkcji niektórych narządów. W obrazie klinicznym obserwuje się wynaczynienia krwi do skóry, błon śluzowych, spojówek oraz w cięższych przypadkach do jam ciała. Rokowanie VHF jest uzależnione od lokalizacji i stopnia nasilenia skazy krwotocznej, wystąpienia powikłań ogólnoustrojowych (wstrząs, DIC) i narządowych (niewydolność nerek) oraz chorób pierwotnie współistniejących. Jeśli chory przeżyje pierwsze 12 dni choroby, rokowanie jest zazwyczaj pomyślne. Gorzej rokują gorączki afrykańskie (Marburg, Ebola, Lassa) oraz zakażenia wirusami Hanta. Śmiertelność w VHF jest wysoka i wynosi około 10–15%, w zakażeniach Ebola i Marburg osiąga 50–90%.

ROZPOZNANIE VHF

Rozpoznanie VHF opiera się na wywiadzie oraz obrazie klinicznym osób chorych, które przebywają lub powróciły z rejonów endemicznego występowania gorączek krwotocznych, a także na diagnostyce laboratoryjnej — izolacja patogenu z krwi chorego przy użyciu metod biologii molekularnej (PCR, *real-time polymerase chain reaction*) lub przez oznaczenie specyficznych przeciwciał przeciw wirusowi VHF w klasie IgM i IgG (ELISA, *enzyme-linked immunosorbent assay*). W większości gorączek krwotocznych znamienne jest występowanie trombocytopenii i leukopenii, podwyższenie wartości transaminaz. Nieprawidłowe wartości w wynikach laboratoryjnych mogą być jednak często niecharakterystyczne. W różnicowaniu wirusowych gorączek krwotocznych należy brać pod uwagę malarię, posocznicę meningokokową, dur brzuszny, leptospirozę, gorączkę Q, tularamię, postać septyczną dżumy, skazy krwotoczne z małopłytkowością, choroby przebiegające z wykrzepianiem wewnątrznaczyniowym.

LECZENIE VHF

Leczenie VHF jest objawowe i sprowadza się do kontroli i wyrównywania bilansu płynów ustrojowych, gospodarki wodno-elektrolito-

wej, postępowania przeciwwstrząsowego, leczenia licznych, zagrażających życiu powikłań, takich jak skaza krwotoczna, niewydolność nerek, niewydolność układu oddechowego, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego. W zespole wykrzepiania wewnątrznaczyniowego stosuje się pochodne heparyny (tylko u chorych z klinicznymi i laboratoryjnymi wykładnikami DIC). Przeciwwskazane jest stosowanie pochodnych kwasu acetylosalicylowego i innych leków upośledzających funkcję płytek krwi. Leczenie przeciwwirusowe jest ograniczone do dożylnego stosowania rybawiryny (analog nukleozydowy blokujący replikację wirusa) w przypadku gorączki Lassa, gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym oraz krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej (dawkowanie rybawiryny w gorączce Lassa i krymsko-kongijskiej — cykl 10-dniowy: dawka początkowa 30 mg/kg m.c., dalej 16 mg/kg m.c. co 6 godz. przez 4 dni, następnie 8 mg/kg m.c. co 8 godz. przez 6 dni). W zakażeniu hantawirusowym z zespołem nerkowym — cykl 7-dniowy: dawka początkowa 33 mg/kg m.c., dalej 16 mg/kg m.c. co 6 godzin przez 4 dni, następnie 8 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 3 dni (podanie leku do 6 dni od wystąpienia gorączki). Możliwe działania niepożądane podczas stosowania rybawiryny: niedokrwistość (odwracalna), ostre zapalenie trzustki, hemoliza, supresja szpiku kostnego, hiperbilirubinemia (odwracalna), hiperurykemia.

ZAPOBIEGANIE VHF

Osoby udające się w rejony endemicznego występowania żółtej gorączki (Afryka, Ameryka Południowa) powinny zostać zaszczepione przeciw tej chorobie (szczepienie obowiązkowe). Kolejnym działaniem profilaktycznym jest unikanie kontaktu z lokalną fauną będącą rezerwuarem patogenów (małpy, gryzonie, ptaki) oraz stosowanie repelentów, moskitier, siatek w oknach pomieszczeń. W przypadku VHF przenoszonych drogą kropelkową oraz przez kontakt z materiałem zakaźnym podsta-



Gorączki krwotoczne inne niż denga i żółta gorączka są chorobami odzwierzęcymi

”
**W przebiegu gorączek
krwotocznych
Marburg, Ebola, Lassa
i boliwijskiej wirusy
mogą przenosić się
z człowieka na człowieka**



Rycina 1. Łóżko-izolator dla pacjenta zakażonego wirusem gorączki krwotocznej Ebola. Źródło: Conrad L. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA 1976



Rycina 2. Komar z rodzaju *Culex*, przenoszący wirusa gorączki Zachodniego Nilu. Źródło: Gathany J. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA 2003

wowym działaniem jest unikanie styczności z chorymi, ich wydaliniami i płynami ustrojowymi; izolacja chorych, kwarantanna osób z kontaktu, przestrzeganie zasad ochrony osobistej podczas opieki nad chorymi, utylizacja materiału zakaźnego, w tym zużytego sprzętu jednorazowego użytku, właściwa dezynfekcja sprzętu wielokrotnego użytku. W przypadku ekspozycji na patogen VHF, zwłaszcza w zakażeniach wirusami z rodziny *Bunyviridae* i *Arenaviridae* (gorączka krymsko-kongijska, zakażenie hantawirusowe z zespołem nerkowym, gorączka Lassa) zalecana jest poekspozycyjna chemioprophylaktyka za pomocą rybawiryny przyjmowanej doustnie w dawce 500 mg co 6 godzin przez 7 dni. Podanie leku może być realizowane tylko pod auspicjami protokołu dotyczącego badań nad nowymi lekami (IND, *Investigational New Drug*), zatwierdzonego przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) [1–5].

WIRUSOWE GORĄCZKI KRWOTOCZNE PRZENOSZONE PRZEZ WEKTORY ZAKAŻENIA

W niektórych podziałach wirusowych gorączek krwotocznych używa się terminologii „zakażenia arbowirusowe”, czyli zakażenia wywoływane przez wirusy z rodziny *Flaviviridae* i *Bunyviridae*, których wspólną cechą jest ich przenoszenie przez stawonogi: komary lub kleszcze (ang. *arboviruses* = *arth-*

ropod-borne viruses). Zakażenie człowieka arbowirusami odbywa się podobnie jak w klasycznej chorobie transmisyjnej — poprzez ukąszenie i ssanie krwi człowieka przez zakażonego owada i wprowadzenie wirusów do układu krwionośnego. Biorąc pod uwagę obraz kliniczny, arbowirusy wywołują 3 rodzaje zespołów chorobowych: zapalenie mózgu i/lub opon mózgowo-rdzeniowych, chorobę gorączkową systemową i/lub narządową, wirusową gorączkę krwotoczną. Wyróżnia się kilkaset serotypów arbowirusów, z których nieliczne są chorobotwórcze dla człowieka, a tylko kilka jest czynnikiem etiologicznym zespołu o obrazie klinicznym wirusowej gorączki krwotocznej. Te ostatnie wywołują następujące rodzaje gorączek krwotocznych: żółta gorączka, gorączka krwotoczna denga, gorączka Zachodniego Nilu, omska gorączka krwotoczna, choroba lasu Kyasanur, krymsko-kongijska gorączka krwotoczna, gorączka doliny Riftu [6].

■ Żółta gorączka (żółta febra)

Choroba zakaźna wywołwana przez wirusa żółtej gorączki, należącego do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*. Wyróżnia się 2 postaci żółtej gorączki: miejską, w której rezerwuarem patogenów jest człowiek, a wektorem komar *Aedes aegypti* oraz postać leśną (klasyczną), w której rezerwuarem wirusów są małpy, a wektorami komary z rodzaju *Haema-*

Tabela 1

Klasyfikacja wirusowych gorączek krwotocznych

Czynnik etiologiczny		Jednostka chorobowa	Rejon występowania	Rezerwuuar	Droga/wektor zakażenia
Rodzina	Rodzaj				
Flaviviridae	Flavivirus	Żółta gorączka	Ameryka Pld., Afryka Subsaharyjska	Człowiek (postać miejska), małpy (postać leśna)	Komary
		Gorączka krwotoczna denga	Azja Pld.-Wsch., Afryka Subsaharyjska, Ameryka Środ. i Pld., wyspy Oceanii	Człowiek, małpy	Komary
		Gorączka Zachodniego Nilu	Stany Zjednoczone, Afryka Płn. i Środkowa, Bliski Wschód	Ptaki	Komary
		Omska gorączka krwotoczna	Syberia	Gryzonie	Kleszcze
		Choroba lasu Kyasanur	Indie	Gryzonie, małpy	Kleszcze
Bunyviridae	Nairovirus	Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna	Afryka, Azja Centralna, Europa Wsch.	Kleszcze	Kleszcze, droga kropelkowa lub kontakt z zakażonymi zwierzętami rzeźnymi
	Phlebovirus	Gorączka doliny Riftu	Afryka Subsaharyjska	Owce, bydło	Komary, droga kropelkowa lub kontakt z zakażonymi zwierzętami rzeźnymi
	Hantavirus	Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym, hantawirusowy zespół płucny	Azja, Europa Wsch., choroba kosmopolityczna	Gryzonie	Droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym
Arenaviridae	Arenavirus (Lassa)	Gorączka Lassa	Afryka Subsaharyjska	Gryzonie	Droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym
	Junin	Argentyńska gorączka krwotoczna	Ameryka Pld.	Gryzonie	Droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym
	Machupo	Boliwijska gorączka krwotoczna	Ameryka Pld.	Gryzonie	Droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym
	Guanarito	Wenezuelska gorączka krwotoczna	Ameryka Pld.	Gryzonie	Droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym
	Sabia	Brazylijska gorączka krwotoczna	Ameryka Pld.	Gryzonie	Droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym
Filoviridae	Marburg	Gorączka krwotoczna Marburg	Afryka Subsaharyjska	Prawdopodobny (małpy)	Prawdopodobna (kontakt z materiałem zakaźnym)
	Ebola	Gorączka krwotoczna Ebola	Afryka Subsaharyjska	Prawdopodobny (małpy)	Prawdopodobna (droga kropelkowa lub kontakt z materiałem zakaźnym)

Źródło: Korzeniewski K. Medycyna w podróży. e-PAGINA, Warszawa 2012; 119–139

gogus, Sabethes oraz inne gatunki *Aedes*. Żółta gorączka występuje w strefie tropiku i subtropiku Afryki Subsaharyjskiej oraz Ameryki Środkowej i Południowej.

Obraz kliniczny

Okres wylegania wynosi 3–6 dni. Początek choroby jest nagły i niespecyficzny (złe samopoczucie, stopniowo narastająca gorączka



**W przypadku gorączek
krwotocznych innych
niż Marburg, Ebola,
Lassa i boliwijska chory
człowiek nie jest zakaźny
dla otoczenia**

do 40°C, z towarzyszącymi dreszczami i bólami głowy). W cięższym przebiegu zakażenia wyróżnia się 3 okresy: początkowo okres objawów ogólnych (objawy jak wyżej, zwykle bardziej nasilone), następnie dochodzi do remisji (1–2 dni), kiedy temperatura ciała osiąga wartości prawidłowe. Trzeci okres to ponowny wzrost gorączki, zwykle z towarzyszącą żółtaczką, w ciężkich przypadkach z objawami skazy krwotocznej (krwawe wymioty, krwawienia do przewodu pokarmowego, wybroczyny i wylewy do błon śluzowych, narządów wewnętrznych) oraz z niewydolnością nerek, do śpiączki mocznicowej włącznie. Wystąpienie objawów skazy krwotocznej jest niepomysłne rokowniczo. W przypadkach łagodnych przebieg choroby jest jednofazowy, objawy ustępują po około tygodniu. W ciężkich przypadkach do zgonów dochodzi najczęściej w trakcie trzeciego okresu choroby (4–9 dzień), wśród objawów śpiączki i/lub krwawienia do przewodu pokarmowego. Choroba najczęściej przebiega jednak łagodnie, a przebycie żółtej gorączki pozostawia odporność na całe życie.

Rozpoznanie

Rozpoznanie ustala się na podstawie obrazu klinicznego. Przypadki skąpoobjawowe mogą pozostać nierozpoznane. Decydujące w procesie diagnostycznym są dodatnie odczyny serologiczne i izolacja wirusa z krwi chorego. W wynikach badań laboratoryjnych obserwuje się leukopenię, wzrost stężenia bilirubiny i transaminaz we krwi, wydłużenie czasu krzepnięcia i czasu protrombinowego.

Leczenie

Leczenie jest objawowe i przebiega w warunkach szpitalnych. W ciężkich przypadkach obecne jest wieloprofilowe leczenie powikłań.

Zapobieganie

Szczepienie przeciw żółtej gorączce należy do szczepień obowiązkowych, a okazanie świadectwa wakcynacji, potwierdzonego wpisem do Międzynarodowego Świadectwa

Szczepień, stanowi warunek wjazdu do wielu krajów, w których choroba występuje endemicznie. Jednorazowa dawka uodparnia na okres 10 lat. Pełna protekcja następuje 10 dni po zaszczepieniu. W rejonach endemicznego występowania choroby w Afryce, Ameryce Środkowej i Południowej konieczne jest stosowanie repelentów, moskitier, siatek w oknach pomieszczeń i właściwy ubiór (długie rękawy i nogawki), zwłaszcza od zmierzchu do świtu [7].

Denga

Denga jest to choroba zakaźna wywoływana przez wirusa dengi, należącego do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*. Występują 4 typy serologiczne wirusa, co ma znaczenie dla przebiegu choroby. Gorączkę krwotoczną denga wywołują tylko serotypy 3 i 4. Rezerwuarem wirusów jest człowiek, sporadycznie w łańcuchu epidemicznym biorą udział małpy, zwłaszcza w Azji Południowo-Wschodniej i w Afryce Zachodniej. Wektorem zakażenia jest komar *Aedes aegypti*, rzadziej inne komary rodzaju *Aedes*. Nie ma możliwości przeniesienia zakażenia bezpośrednio z człowieka na człowieka. Niezbędny jest udział wektora. Denga występuje w gorącej strefie klimatycznej Azji Południowo-Wschodniej, Afryki Subsaharyjskiej, Ameryki Środkowej i Południowej oraz na wyspach Oceanii. Ryzyko zakażenia jest mniejsze w rejonach o wysokości powyżej 1000 m n.p.m.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania choroby trwa 3–14 dni (śr. 4–7 dni). W typowych przypadkach denga przebiega bezobjawowo (80%) lub łagodnie (10–15%). Dorośli przechodzą chorobę nieco ciężiej od dzieci, z silniej zaznaczonymi objawami ogólnymi, powiększeniem węzłów chłonnych i wątroby.

Wyróżnia się trzy główne postaci kliniczne choroby:

— ostry stan gorączkowy — przebiega zazwyczaj z plamisto-grudkową wysypką,

często z towarzyszącym nieżytem górnych dróg oddechowych;

- gorączka denga — charakteryzuje się ostrym początkiem z wysoką temperaturą, bólami głowy, bólami kostno-stawowymi (charakterystyczne jest zajęcie stawów kolanowych, wymuszające chód na usztywnionych w kolanach nogach), powiększeniem węzłów chłonnych. Gorączka spada po 2–4 dniach, następuje remisja objawów na okres kilkunastu-kilkudzieściu godzin. Drugi okres gorączkowy, trwający 1–2 dni, przebiega z towarzyszącą wysypką plamisto-grudkową, zajmującą początkowo grzbiety rąk i nóg, później rozszerzającą się na kończyny i tułów, rzadko z zajęciem twarzy. Wysypka ustępuje pozostawiając przebarwienia lub łuszczenie się naskórka.

- gorączka krwotoczna denga — występuje głównie w Azji Południowo-Wschodniej (Tajlandia, Filipiny). Choroba przebiega dwuetapowo. Silniej wyrażone są objawy początkowe, z charakterystycznymi wymiotami. W 2–3 dniu choroby dołączają się bóle brzucha, powiększenie wątroby i objawy skazy krwotocznej, z wybroczynami i podbiegnięciami krwawymi na kończynach, okolicy łędźwiowo-krzyżowej i twarzy. Niekiedy dochodzi do śpiączki. W 4–5 dniu choroby występują krwawienia do jam ciała, często z objawami wstrząsu i utraty przytomności. Jeśli nie podjęto wcześniej leczenia, zwykle dochodzi do zgonu 4–6 godzin od wystąpienia objawów wstrząsowych. Zgony dotyczą głównie dzieci. Taki przebieg choroby określany jest w piśmiennictwie jako gorączka krwotoczna denga z zespołem wstrząsowym. Prawdopodobnie do wystąpienia ww. postaci choroby konieczne jest przechorowanie w przeszłości dengi, wywołanej innym typem wirusa.

Rozpoznanie

Typowy obraz kliniczny na terenach endemicznego występowania choroby nie sprawia

problemów diagnostycznych. Przypadki niecharakterystyczne mogą natomiast stwarzać trudności diagnostyczne, decydujące jest wówczas wyizolowanie wirusa oraz wzrost miana swoistych przeciwciał. W badaniach laboratoryjnych występuje leukopenia z limfocytozą, małopłytkowość (w gorączce krwotocznej), hipoalbuminemia, wzrost stężenia transaminaz i mocznika we krwi, wydłużenie czasu protrombinowego i spadek stężenia czynników krzepnięcia: II, V, VI, IX i XI.

Leczenie

Leczenie jest objawowe. W przypadku gorączki krwotocznej denga podstawą terapii jest zapobieganie i leczenie skazy krwotocznej oraz wstrząsu.

Zapobieganie

Stosowanie repelentów, moskitier, siatek ochronnych w oknach pomieszczeń, odpowiednio noszona odzież (długie rękawy i nogawki), zwłaszcza od zmierzchu do świtu [8].

■ Gorączka Zachodniego Nilu

Choroba zakaźna wywoływana przez wirusa gorączki Zachodniego Nilu z rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*, wchodzącego w skład tzw. kompleksu antygenowego japońskiego zapalenia mózgu. Rezerwuarem zakażenia są ptaki, a wektorem komar *Culex univittatus*, w Stanach Zjednoczonych z kolei inne komary rodzaju *Culex* (*C. pipiens* i *C. tarsalis*). Gorączka Zachodniego Nilu występuje w krajach Afryki Północnej (Egipt) i Środkowej (Uganda) w dorzeczu Nilu, na Bliskim Wschodzie (Izrael, epidemia w 2000 r.), w Europie Wschodniej (epidemie w Rumunii 1996 r., w Rosji 1999 r.) i w Azji Zachodniej. Pod koniec lat 90. XX wieku i na początku XXI wieku doszło do licznych zachorowań o ciężkim przebiegu w Stanach Zjednoczonych (podejrzewa się import zakażeń z Izraela). Od tego czasu gorączka Zachodniego Nilu stała się problemem zdrowotnym również w Ameryce Północnej.



Jeśli chory przeżyje pierwsze 12 dni objawów gorączki krwotocznej, rokowanie jest zazwyczaj pomyślne



**Śmiertelność
w przebiegu gorączek
krwotocznych wynosi
10–15%, w zakażeniach
Ebola i Marburg 50–90%**

Obraz kliniczny

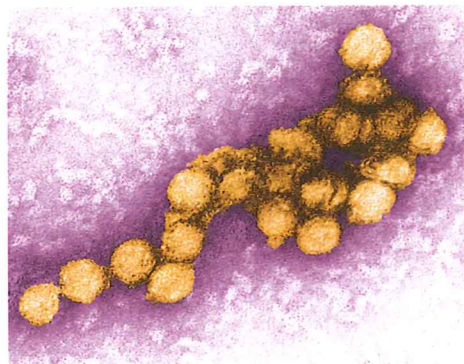
Okres wylęgania wynosi 3–14 dni (śr. 3–5 dni). Na terenach endemicznego występowania choroby około 80% przypadków przebiega skąpo- lub bezobjawowo. W 20% zakażenie charakteryzuje się trwającą 3–6 dni gorączką o łagodnym, podobnym do dengi przebiegu, z typowymi objawami towarzyszącymi (ból głowy, bóle mięśniowe, osłabienie, wysypka skórna na tułowie i kończynach górnych bez świądu, powiększenie węzłów chłonnych, rzadziej nudności i wymioty). Przy typowym przebiegu powikłania są rzadkie i dotyczą przede wszystkim osób starszych i z upośledzoną odpornością (zapalenie mózgu i skaza krwotoczna). Spośród zakażonych 1% przechodzi chorobę bardzo ciężko, z towarzyszącym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i/lub zapaleniem mózgu (występują silne bóle głowy, wysoka gorączka, sztywność karku, nadwrażliwość na światło, zaburzenia orientacji, śpiączka, drżenia mięśniowe, drgawki, osłabienie siły mięśniowej, niedowłady). W przypadkach zapalenia mózgu 10–20% zachorowań o ciężkim przebiegu kończy się zgonem. U młodych, uprzednio zdrowych osób, może wystąpić porażenie wiotkie dotyczące tylko jednej kończyny, najczęściej już od początku choroby, czasami bezgorączkowo.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie wywiadu (pobyt w rejonach endemicznych choroby) i obrazu klinicznego. W badaniach laboratoryjnych wykrycie przeciwciał IgM i/lub IgG specyficznych dla gorączki Zachodniego Nilu w surowicy lub w płynie mózgowo-rdzeniowym w okresie do 8 dni od początku choroby (test MAC-ELISA). W badaniu płynu mózgowo-rdzeniowego stwierdza się pleocytozę z dominacją limfocytów.

Leczenie

Leczenie jest objawowe. W przypadku wtórnych zakażeń w ciężkim przebiegu choroby stosuje się celowaną farmakoterapię.



Rycina 3. Wirus gorączki Zachodniego Nilu.
Źródło: Rollin P.E. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA 2002

Zapobieganie

Stosowanie repelentów, moskitier, siatek ochronnych w oknach pomieszczeń, odpowiednio noszona odzież (długie rękawy i nogawki), zwłaszcza od zmierzchu do świtu [9].

■ Omska gorączka krwotoczna

Omska gorączka krwotoczna jest to choroba zakaźna wywołwana przez wirusa omskiej gorączki krwotocznej należącego do rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*. Rezerwuarem wirusów są gryzonie, natomiast wektorem kleszcz *Ixodes persulcatus*, rzadziej *Dermacentor pictus* i *D. marginatus*. Omska gorączka krwotoczna występuje w rejonie zachodniej Syberii. Zakażenie dotyczy zazwyczaj pracowników leśnych oraz osób związanych z łowiectwem i zbieraniem runa leśnego.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania wynosi 3–8 dni. Choroba ma najczęściej przebieg dwufazowy: ostry początek z gorączką, bólami głowy, powiększeniem węzłów chłonnych i objawami żołądkowo-jelitowymi; w drugim okresie występują objawy skazy krwotocznej, najczęściej o niewielkim nasileniu. Częstym powikłaniem jest odoskrzelowe zapalenie płuc.

Rozpoznanie, leczenie i zapobieganie

Rozpoznanie, leczenie i zapobieganie są podobne jak w innych zakażeniach arbowiruso-

wych. Bardzo ważnym działaniem profilaktycznym jest szczepienie przeciw kleszczowemu zapaleniu mózgu, które chroni krzyżowo przed zachorowaniem na omską gorączkę krwotoczną [10].

■ Choroba lasu Kyasanur

Choroba lasu Kyasanur jest to choroba zakaźna wywołwana przez wirusa z rodziny *Flaviviridae*, rodzaju *Flavivirus*, po raz pierwszy wyizolowanego od chorej małpy z lasu Kyasanur (stąd nazwa). Rezerwuarem wirusów są drobne gryzonie i małpy, natomiast wektorem kleszcz z rodzaju *Haemaphysalis*. Możliwe jest też zakażenie na drodze kontaktu bezpośredniego z chorymi lub padłymi małpami, ich mięsem i płynami ustrojowymi. Przypadki choroby u ludzi notowane są lokalnie w stanie Karnataka w Indiach. Zachorowalność na chorobę lasu Kyasanur ocenia się na 400–500 osób rocznie. Śmiertelność wynosi 3–5%.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania wynosi 3–8 dni. Choroba rozpoczyna się wysoką gorączką, bólami głowy, bólami mięśni, kaszlem. Towarzyszyć mogą prowadzące do odwodnienia zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz objawy skazy krwotocznej, zwykle o niewielkim nasileniu. Charakterystyczne jest znaczne obniżenie ciśnienia tętniczego, w badaniach laboratoryjnych spadek poziomu płytek krwi, stężenia erytrocytów i leukocytów. Po 1–2 tygodniach od wystąpienia pierwszych objawów część pacjentów wraca do zdrowia bez powikłań (przebieg jednofazowy). W większości przypadków choroba ma jednak przebieg dwufazowy: na początku trzeciego tygodnia od zachorowania ponownie pojawiają się wysoka gorączka oraz objawy zapalenia mózgu.

Rozpoznanie

Rozpoznanie polega na wyizolowaniu wirusa z krwi chorego i/lub wykrycie swoistych przeciwciał metodami serologicznymi (ELISA).

Leczenie

Leczenie jest objawowe. Zasadnicze znaczenie ma wyrównywanie niedoborów wodno-elektrolitowych, leczenie objawów skazy krwotocznej, a także leczenie neurologiczne w przypadku zapalenia mózgu.

Zapobieganie

Odpowiednio noszona odzież, chroniąca przed ukąszeniem kleszczy, stosowanie repelentów [10].

WIRUSOWE GORĄCZKI KRWOTOCZNE PRZENOSZONE PRZEZ WEKTORY ZAKAŻENIA, DROGĄ KROPELKOWĄ LUB PRZEZ KONTAKT BEZPOŚREDNI Z MATERIAŁEM ZAKAŹNYM

■ Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna

Choroba zakaźna wywołwana przez wirusa krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej należącego do rodziny *Bunyaviridae*, rodzaju *Nairovirus*, którego rezerwuarem, jak i wektorem są kleszcze *Hyalomma* pasożytujące na ptakach. Kleszcze, żywiąc się krwią zakażonych ptaków, przenoszą chorobę m.in. na człowieka. Kolejną drogą przenoszenia zakażenia jest droga kropelkowa lub kontakt bezpośredni z materiałem zakaźnym (chore lub padłe zwierzęta hodowlane, ich mięso i płyny ustrojowe). Krymsko-kongijska gorączka krwotoczna występuje w Afryce Centralnej i Północno-Wschodniej, Azji Centralnej oraz Europie Wschodniej.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania wynosi 4–12 dni w przypadku ukąszenia przez zakażonego kleszcza i 2–7 dni przy bezpośrednim kontakcie z materiałem zakaźnym. Jest chorobą o ciężkim przebiegu. Rozpoczyna się szybko narastającą gorączką z dreszczami, bólami mięśniowymi oraz bólami głowy. Silnie wyrażone są objawy ze strony przewodu pokarmowego z żółtaczką, odwodnieniem i znaczącym spadkiem masy ciała. W badaniach laboratoryjnych charak-



**Leczenie wirusowych
gorączek krwotocznych
jest przede wszystkim
objawowe**

**Leczenie
przeciwwirusowe
jest ograniczone do
stosowania rybawiryny
w gorączce krwotocznej
z zespołem nerkowym,
w gorączce Lassa oraz
w gorączce krymsko-
-kongijskiej**

terystyczne są nasilona trombocytopenia, leukopenia oraz wysokie wskaźniki transaminaz, świadczące o ciężkim uszkodzeniu wątroby. Spośród arbowirusowych gorączek krwotocznych jest chorobą o najwyższym odsetku zakażeń przebiegających z nasilonymi objawami skazy krwotocznej (rozległe wybroczyny, masywne krwawienia z nosa). Okresowo obserwuje się także objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, które pogarszają rokowanie. Śmiertelność jest wysoka, na poziomie 15–40%.

Rozpoznanie

Wyzolowanie wirusa z materiału biologicznego i/lub wykrycie wysokiego miana swoistych przeciwciał.

Leczenie

Leczenie jest objawowe. Opiera się na zapobieganiu rozwijaniu się skazy krwotocznej, wyrównywaniu niedoborów wodno-elektrolitowych oraz walce ze wstrząsem. W przypadku krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej podejmuje się próby leczenia przeciwwirusowego oparte na dożylnym podawaniu rybawiryny (cykl 10-dniowy: dawka początkowa 30 mg/kg m.c., dalej 16 mg/kg m.c. co 6 godzin przez 4 dni, następnie 8 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 6 dni).

Zapobieganie

Odpowiednio noszona, chroniąca przed ukąszeniem kleszczy odzież oraz stosowanie repelentów. Należy pamiętać o przestrzeganiu reżimu sanitarnego podczas pracy ze zwierzętami hodowanymi oraz ich mięsem, a w przypadku personelu medycznego także podczas opieki nad pacjentami z objawami choroby gorączkowej, przebiegającej ze skazą krwotoczną o nieustalonej etiologii. W przypadku ekspozycji na wirus krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej zalecana jest poekspozycyjna chemioprophylaktyka za pomocą rybawiryny przyjmowanej doustnie w dawce 500 mg co 6 godzin przez 7 dni. Podanie leku może być

realizowane tylko według wskazań protokołu w zakresie badań nad nowymi lekami (IND, *Investigational New Drug*), zatwierdzonego przez FDA [11, 12].

Gorączka doliny Riftu

Choroba zakaźna wywołwana przez wirusa gorączki doliny Riftu z rodziny *Bunyaviridae*, rodzaju *Phlebovirus*, którego rezerwuarem są owce i bydło (zakażenia głównie u hodowców, weterynarzy i osób zajmujących się obróbką mięsa zwierząt rzeźnych), natomiast wektorem komary z rodzaju *Aedes* (głównie *A. vexans*). Kolejną drogą przenoszenia zakażenia jest kontakt bezpośredni z materiałem zakaźnym (chore zwierzęta, ich mięso oraz odpady hodowlane). Możliwe jest również zakażenie drogą kropelkową (zakażenia laboratoryjne).

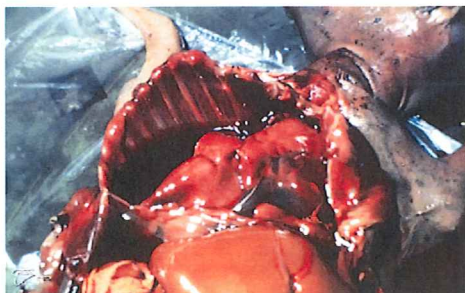
Gorączka doliny Riftu występuje na całym obszarze Afryki Subsaharyjskiej, szczególnie w okresie pory deszczowej. W 2000 roku patogen wywołujący chorobę przedostał się z rejonu endemicznego w Afryce do Jemenu i Arabii Saudyjskiej, gdzie był przyczyną epidemii zachorowań o ciężkim przebiegu.

Obraz kliniczny

Okres wylegania wynosi 3–7 dni. Początek choroby to trwająca 3–5 dni gorączka o skąpopojawowym przebiegu (dołączają się bóle mięśniowe i ogólne osłabienie). W ciężkich przypadkach choroba ma przebieg dwufazowy, podobny do gorączki denga, z towarzyszącą skazą krwotoczną (< 5% zachorowań), krwawieniami o różnym umiejscowieniu, żółtaczką, uszkodzeniem narządu wzroku, związanym z zapaleniem i wybroczynami do siatkówki (trwała utrata wzroku dotyczy 1–10% chorych z powikłaniami okulistycznymi). Śmiertelność z powodu gorączki doliny Riftu wynosi około 1%.

Rozpoznanie

U 10% chorych we wczesnym okresie choroby można wykryć miana swoistych przeciwciał w klasie IgM.



Rycina 4. Masywne krwawienia do jam ciała w przebiegu gorączki doliny Riftu (sekcja płodu przeżuwacza). Źródło: Callis J., Mahy B. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA 1982

Leczenie

Leczenie jest objawowe.

Zapobieganie

Odpowiednio noszona odzież, chroniąca przed ukąszeniem komarów; stosowanie repelentów. Przypadki choroby obserwuje zwłaszcza wśród grup zwiększonego ryzyka (hodowcy zwierząt rzeźnych, pracownicy zatrudnieni w przemyśle mięsnym), w związku z tym niezbędne jest przestrzeganie reżimu sanitarnego podczas kontaktu z bydlęciem rzeźnym [12].

WIRUSOWE GORĄCZKI KRWOTOCZNE PRZENOSZONE DROGĄ KROPELKOWĄ LUB PRZEZ KONTAKT BEZPOŚREDNI Z MATERIAŁEM ZAKAŻNYM

■ Zakażenia hantawirusowe

Gorączki krwotoczne wywoływane przez kilkanaście serotypów hantawirusów, należących do rodziny *Bunyaviridae*. W zależności od obrazu i przebiegu klinicznego można wyróżnić dwa podstawowe zespoły chorobowe:

- gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym;
- hantawirusowy zespół płucny.

Zakażenia hantawirusowe charakteryzują się wspólnymi cechami: nie mają specyficznego wektora odpowiedzialnego za przenoszenie zakażenia; rezerwuarem hantawirusów są gryzonie. Rozprzestrzenianie zakażenia zachodzi na drodze inhalacji aerozolu zawiera-

jącego wydaliny gryzoni; alternatywną drogą zakażenia jest kontakt z materiałem zakaźnym przez błony śluzowe oraz uszkodzoną skórę; chory człowiek nie stanowi zagrożenia dla otoczenia [13].

■ Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym

Kosmopolityczna choroba wirusowa wywołwana przez hantawirusy, wśród których zagrożenie dla człowieka stanowią serotypy *Hantaan* (Azja), *Dobrava* (Bałkany), *Puumala* (Skandynawia) i *Seoul* (rozpowszechniony na całym świecie). Rezerwuarem i źródłem zakażenia są gryzonie, które wydają wirusy z moczem, kałem i śliną, a człowiek ulega infekcji drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni z materiałem zakaźnym (przez błony śluzowe lub uszkodzoną skórę). Sporadycznie do zachorowań dochodzi w wyniku ugryzienia przez zakażonego gryzonia. Hantawirusowa gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym charakteryzuje się wysoką zaraźliwością (w przypadku zakażenia wirusem *Hantaan* zachorowalność przekracza 75%).

Obraz kliniczny

Okres wylęgania wynosi 7–35 dni (śr. 2 tygodnie). W Europie przeważają zachorowania o lekkim i średnio ciężkim przebiegu, w Azji oraz w przypadku rozsianych ognisk epidemicznych na świecie dominuje przebieg ciężki. Początek choroby jest ostry, z szybko narastającą gorączką powyżej 40°C, której towarzyszą dreszcze, ogólne osłabienie, bóle głowy, bóle mięśni, nieżyt gardła, charakterystyczny rumień na twarzy, czasami zapalenie spojówek i wysypka. W krótkim czasie powstają obrzęki, na spojówkach i w fałdach skórnych pojawiają się wybroczyny. W badaniach laboratoryjnych obserwuje się białkomocz, krwinkomocz przechodzący w krwimocz, leukopenię i trombocytopenię. Po 3 dniach trwania choroby leukopenia przechodzi w leukocytozę, a następnie hiperleukocytozę (odczyn białaczkowy). Znacząco wzrasta wartość hematokrytu



Immunoprofilaktyka (szczepienia ochronne) ma zastosowanie jedynie w przypadku żółtej gorączki oraz argentyńskiej gorączki krwotocznej

w związku z zagęszczeniem krwi. Po 6 dniach rozpoczyna się druga faza choroby. Następuje znaczący spadek gorączki, któremu towarzyszą objawy zapaści naczyniowej (obniżenie ciśnienia tętniczego, tachykardia, hipowolemia), do wstrząsu włącznie. Jednocześnie nasilają się objawy uszkodzenia i niewydolności nerek (białkomocz, krwiomocz, retencja reszt azotowych, oliguria do bezmoczu włącznie). Paradoksalnie, w miarę narastania objawów niewydolności nerek normalizuje się ciśnienie tętnicze i ustępują objawy hipowolemii. W tym okresie dochodzi również do wystąpienia objawów skazy krwotocznej, z krwotokami o różnej lokalizacji, a w części przypadków do wystąpienia objawów obrzęku płuc. Rokowanie jest pomyślne w przypadku pojawienia się diurezy, ustępowania objawów skazy krwotocznej i zaburzeń wodno-elektrolitowych. Całkowity powrót do zdrowia i ustąpienie odchyleń od normy w wynikach badań laboratoryjnych może trwać kilka tygodni, a nawet kilka miesięcy. Śmiertelność z powodu hantawirusowej gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym wynosi 5–15% w przypadku zakażeń wirusami *Hantaan* i *Dobrava* oraz poniżej 1% w zakażeniach wirusami *Puumala* i *Seoul*.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego oraz wykrycia swoistych przeciwciał w testach serologicznych (ELISA). W przypadkach wątpliwych izolacja wirusa z materiału biologicznego (PCR).

Leczenie

Leczenie jest objawowe (wyrównywanie zaburzeń wodno-elektrolitowych, monitorowanie diurezy, leczenie ewentualnych powikłań). Leczenie przeciwwirusowe opiera się na dożylnym stosowaniu rybawiryny w cyklu 7-dniowym: dawka początkowa 33 mg/kg m.c., dalej 16 mg/kg m.c. co 6 godzin przez 4 dni, następnie 8 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 3 dni (lek należy podać do 6 dni od wystąpienia gorączki).

Zapobieganie

Unikanie kontaktu z gryzoniami i ich wydalnikami oraz z materiałem zakaźnym (izolacja chorych, kwarantanna osób z kontaktu oraz zabiegi sanitarne). W przypadku gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym zalecana jest poekspozycyjna chemioprophylaktyka za pomocą rybawiryny przyjmowanej doustnie w dawce 500 mg co 6 godzin przez 7 dni. Podanie leku może być realizowane tylko według zaleceń protokołu w zakresie badań nad nowymi lekami (IND), zatwierdzonego przez FDA [14].

Hantawirusowy zespół płucny

Choroba wirusowa wywoływana przez hantawirusy Nowego Świata, do których należą m.in. *Sin Nombre* (Stany Zjednoczone, Kanada), *Hu39694* i *Lechiguanas* (Argentyna), *Andes* i *Oran* (Chile). Rezerwuarem i źródłem zakażenia są gryzonie, które wydają wirusy z moczem, kałem i śliną, a człowiek ulega infekcji drogą kropelkową lub przez kontakt bezpośredni z materiałem zakaźnym (przez błony śluzowe lub uszkodzoną skórę). Przypadki hantawirusowego zespołu płucnego notowane są na zachodniej półkuli w obu Amerykach.

Obraz kliniczny

Okres wylegania wynosi 1–6 tygodni. W początkowej fazie zakażenie przypomina gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym, następnie dołączają się zmiany płucne, które stopniowo ulegają nasileniu i zaczynają dominować w obrazie klinicznym. Choroba rozpoczyna się objawami grypopodobnymi (gorączka, dreszcze, bóle głowy, bóle mięśni), utrzymującymi się przez 3–5 dni. Po tym okresie dołączają się objawy ze strony układu oddechowego, takie jak spłycenie i skrócenie oddechu, duszność, kaszel, a także objawy żołądkowo-jelitowe (bóle brzucha, nudności i wymioty). W krótkim czasie dochodzi do zaostrzenia objawów oddechowych w przebiegu pęcherzykowego obrzęku płuc. Gwałtowne pogorszenie stanu chorego prowadzi do ostrej niewydolności krążeniowej.

wo-oddechowej, wymagającej natychmiastowego leczenia na oddziale intensywnej terapii (rozвивa się zespół ARDS, nasilają się objawy wstrząsu, mogące w konsekwencji doprowadzić do zgonu chorego; śmiertelność z powodu hantawirusowego zespołu płucnego kształtuje się na poziomie 50%).

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, a także wykrycia swoistych przeciwciał IgM i IgG w testach serologicznych (ELISA); antygenów rekombinowanych (Western blot), przeciwciał przeciwko rekombinowanemu białkom i peptydom hantawirusowym (*rapid immunoblot strip assay*).

Leczenie

Terapia polega na wczesnym wdrożeniu leczenia ARDS i postępowaniu przeciwwstrząsowego, wspomaganie wentylacji płuc, stałym monitoringu ciśnienia tętniczego, wysycenia krwi tlenem, równowagi wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej.

Zapobieganie

Unikanie kontaktu z gryzoniami i ich wydaliniami oraz z materiałem zakaźnym [15].

■ Gorączki krwotoczne Nowego Świata

Grupa wirusowych gorączek krwotocznych o podobnym obrazie klinicznym, występujących endemicznie w Ameryce Południowej. Wywoływane są przez wirusy należące do rodziny *Arenaviridae*. Do gorączek krwotocznych Nowego Świata zalicza się argentyńską gorączkę krwotoczną (wirus *Junin*), boliwijską gorączkę krwotoczną (wirus *Machupo*), brazylijską gorączkę krwotoczną (wirus *Sabia*) oraz wenezuelską gorączkę krwotoczną (wirus *Guanarito*). Rezerwuarem i źródłem zakażenia są przewlekłe zakażone pospolite gryzonie (myszy rodzaju *Callomys* i *Zygodontomys*, szczury rodzaju *Sigmodon*), które wydają wirusy z moczem przez całe swoje życie. Do zakażenia ludzi dochodzi drogą kropelkową (wdychanie

skażonego kurzu, pyłu), przez kontakt bezpośredni z materiałem zakaźnym (wnikanie wirusów przez błony śluzowe lub uszkodzoną skórę) oraz przez spożycie zanieczyszczonej wydaliniami gryzoni żywności. W przypadku boliwijskiej gorączki krwotocznej zakażenie może również przenosić się z człowieka na człowieka przez krew, na drodze kontaktów seksualnych oraz przez kontakt z wydzielinami i wydaliniami osób zakażonych.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania gorączek krwotocznych Nowego Świata wynosi 7–14 dni. Są to zakażenia o ciężkim przebiegu klinicznym. Choroba rozpoczyna się od nagłego wzrostu gorączki, której towarzyszą objawy ogólne (ból mięśniowy, ogólne osłabienie, ból i zawroty głowy, nudności i wymioty), a także zaburzenia neurologiczne (drżenie zamiarowe, dysartria, podrażnienie opon mózgowo-rdzeniowych, w ciężkich przypadkach drgawki i śpiączka). Objawy nasilonej skazy krwotocznej pojawiają się już po kilku dniach trwania choroby (wybroczyny na przedramionach i podudziach, krwawienia z dziąseł). Rozległe krwotoki często doprowadzają do spadku ciśnienia tętniczego, a w konsekwencji do wstrząsu (takie przypadki cechuje wysoka śmiertelność sięgająca 15–30%). U chorych z niewielkim nasileniem objawów skazy krwotocznej oraz zaburzeń neurologicznych (70% wszystkich przypadków) po tygodniu następuje poprawa stanu ogólnego i stopniowy powrót do zdrowia.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, diagnostyki serologicznej, izolacji wirusa z materiału biologicznego.

Leczenie

Leczenie jest objawowe.

Zapobieganie

Unikanie kontaktu z gryzoniami i ich wydaliniami oraz z materiałem zakaźnym. Na ryn-

ku południowoamerykańskim dostępna jest szczepionka przeciwko argentyńskiej gorączce krwotocznej, która z powodzeniem została zastosowana u ponad 150 000 pracowników leśnych na terenach endemicznego występowania choroby [16].

■ Gorączka Lassa

Gorączka Lassa jest to choroba zakaźna wywołana przez wirus Lassa, należący do rodziny *Arenaviridae*, rodzaju *Arenavirus*. Rezerwuarem i źródłem zakażenia są szczury rodzaju *Mastomys*. Zakażenie może również przenosić się z człowieka na człowieka. Do zakażenia ludzi dochodzi drogą kropelkową (inhalacja skażonego wirusem aerozolu), przez spożycie żywności zanieczyszczonej wydalninami gryzoni oraz przez bezpośredni kontakt z krwią, wydzielinami i wydalninami osób zakażonych (notowane są również zakażenia drogą kontaktów seksualnych i przez karmienie piersią). Mimo ograniczonego rejonu występowania gorączki Lassa liczbę zakażeń szacuje się na 300–500 tysięcy rocznie (> 80% przypadków przebiega bez- lub skąpoobjawowo, 1–3% zakażeń kończy się zgonem). Przypadki zachorowań są notowane w Afryce Subsaharyjskiej, szczególnie w zachodniej części kontynentu (Nigeria, Liberia, Sierra Leone). Nazwa choroby pochodzi od miasta Lassa w Nigerii, gdzie po raz pierwszy została rozpoznana.

Obraz kliniczny

Okres wylęgania wynosi 5–21 dni. Choroba jest wysoce zaraźliwa, ale u ludności zamieszkującej rejon endemiczny w większości ma przebieg stosunkowo łagodny. Początkowo występują objawy grypopodobne, po 3–6 dniach stan chorego ulega pogorszeniu, narastają gorączka, osłabienie, bóle głowy, stan zapalny górnych dróg oddechowych, wymioty i biegunka. W jamie ustnej i na ustach tworzą się pęcherzyki, które po pęknięciu ulegają owrzodzeniu. Stwierdza się obrzęk tkanek miękkich twarzoczaszki, zapalenie spojówek, wysypkę plamisto-grudkową na całym ciele. Objawy

skazy krwotocznej są zazwyczaj słabo nasilone (krwawienie z dziąseł i błon śluzowych). Przy ciężkim przebiegu choroby dochodzi do spadku ciśnienia tętniczego, hipowolemii i oligurii, zwykle bez uszkodzenia nerek. Mogą wystąpić objawy neurologiczne (utrata słuchu pochodzenia ośrodkowego, drgawki, stany naprzemiennego pobudzenia i sennieści oraz objawy mózgowe do śpiączki włącznie). Śmiertelność w ciężkich stanach wymagających hospitalizacji sięga 20%. U około 25% chorych następstwem przebycia zakażenia jest jednostronny lub dwustronny niedosłuch odbiorczy, który może pozostać do końca życia. Zakażenie gorączką Lassa stwarza zagrożenie dla kobiet ciężarnych i ich płodów (śmiertelność chorych kobiet ciężarnych w 3. tryestrze ciąży przekracza 30%, a śmiertelność płodów i noworodków chorych matek 85%). Objawy chorobowe występujące u dzieci są zbliżone do objawów u dorosłych, z wyjątkiem charakterystycznego *swollen baby syndrome*, manifestującego się obrzękami, obecnością płynu w jamach ciała i krwawieniami.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego, badań serologicznych (wykrycie przeciwciał klasy IgM i/lub IgG metodą ELISA), izolacji wirusa z materiału biologicznego pobranego od chorych (PCR).

Leczenie

Leczenie jest objawowe. W ciężkich stanach wymagane jest wczesne wdrożenie intensywnej terapii z monitorowaniem i wspomaganiem czynności układu krążenia i oddechowego, wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i białkowej. Wprowadzenie do leczenia rybawiryny znacząco zmniejszyło śmiertelność chorych na gorączkę Lassa (lek jest skuteczny tylko przy wczesnym włączeniu, do 6 dnia od wystąpienia pierwszych objawów choroby, przeciwwskazany do stosowania podczas ciąży). Dawkowanie w cyklu 10-dniowym: dawka początkowa 30 mg/kg m.c., dalej

16 mg/kg m.c. co 6 godzin przez 4 dni, następnie 8 mg/kg m.c. co 8 godzin przez 6 dni.

Zapobieganie

Zapobieganie polega na ścisłej izolacji chorych, kwarantannie osób z kontaktu, zabiegach dezynfekcyjnych i zwalczaniu rezerwuaru zakażenia (chorzy na gorączkę Lassa zakażają otoczenie). Zalecana jest poekspozycyjna chemioprophylaktyka za pomocą rybawiryny przyjmowanej doustnie w dawce 500 mg co 6 godzin przez 7 dni. Podanie leku może być realizowane tylko według zaleceń protokołu w zakresie badań nad nowymi lekami (IND), zatwierdzonego przez FDA [17].

■ Gorączka krwotoczna Marburg

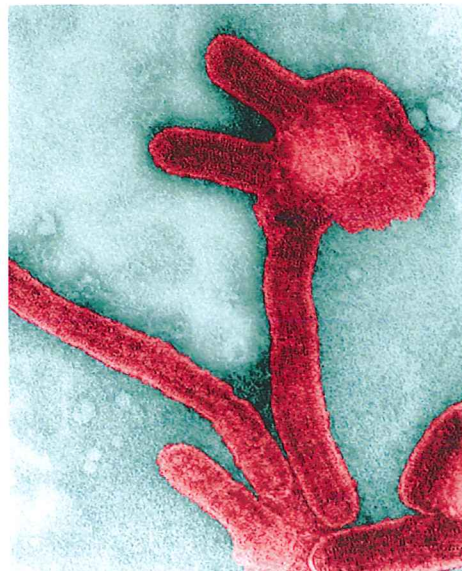
Gorączka krwotoczna Marburg jest to szczególnie niebezpieczna wirusowa gorączka krwotoczna występująca w Afryce Subsaharyjskiej, opisana po raz pierwszy w 1967 roku po zawleczeniu do Niemiec i Jugosławii, z pierwotnym ogniskiem endemicznym w Ugandzie. Czynnikiem etiologicznym jest wirus Marburg należący do rodziny *Filoviridae*. Rezerwuuar oraz droga zakażenia nie są jednoznacznie określone. Prawdopodobnie rezerwuarem wirusów mogą być niektóre gatunki małp, z których zakażenie przenosi się na człowieka drogą kontaktu bezpośredniego, zdarzają się też zakażenia laboratoryjne. Chory człowiek staje się wtórnym źródłem rozprzestrzeniania gorączki krwotocznej.

Obraz kliniczny

Okres wylegania wynosi 5–10 dni (śr. 7 dni). Choroba rozpoczyna się nagle ogólnym osłabieniem, bólami głowy, bólami mięśni i wysoką gorączką z dreszczami. Po 5 dniach od wystąpienia pierwszych objawów na tułowie pojawia się plamisto-grudkowa wysypka, a równolegle z nią objawy nieżytu górnych dróg oddechowych oraz zawroty głowy, nudności, wymioty, bóle brzucha i uporczywe wodniste biegunki. Stan chorego gwałtownie pogarsza się, obserwowany jest szybko



Rycina 5. Wysypka plamista w przebiegu gorączki krwotocznej Marburg. Źródło: Conrad L. Johannesburg. Republika Południowej Afryki 1975



Rycina 6. Wirus gorączki krwotocznej Marburg. Źródło: Murphy F.A. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA 1968

postępujący spadek masy ciała, skrajne wyczerpanie, uszkodzenie wątroby z żółtaczką, zapalenie trzustki, powikłania ze strony układu nerwowego (delirium, zaburzenia świadomości). Ostatecznie rozwija się niewydolność wielonarządowa prowadząca do wstrząsu z objawami skazy krwotocznej (wybroczyny na skórze i błonach śluzowych oraz masywne krwotoki narządowe, głównie do przewodu pokarmowego i płuc). Śmiertelność jest wysoka, przekracza 50%. Ze względu na dużą możliwość zarażania chory człowiek jest groźny dla otoczenia.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego oraz metod serologicznych (ELISA), izolacji wirusa z materiału biologicznego pobranego od chorych i/lub jego hodowli na liniach tkankowych we wczesnym okresie choroby oraz poszukiwania obecności wirusa w materiale biologicznym w późniejszym okresie (po wyzdrowieniu lub sekcyjnie w przypadku zgonu).

Leczenie

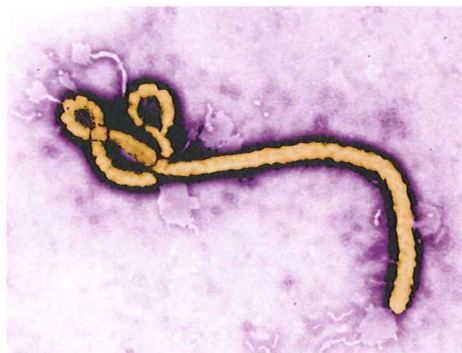
Leczenie jest objawowe (wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i białkowej, walka ze wstrząsem, leczenie skazy krwotocznej, wspomaganie czynności układu krążenia i oddechowego).

Zapobieganie

Zapobieganie polega na ścisłej izolacji chorych, kwarantannie osób z kontaktu, zabiegach sanitarnych [18].

■ Gorączka krwotoczna Ebola

Gorączka krwotoczna Ebola jest to szczególnie niebezpieczna wirusowa gorączka krwotoczna występująca w Afryce Subsaharyjskiej (pierwsze przypadki choroby raportowano w Sudanie i Zairze w dorzeczu rzeki Ebola). Potwierdzone przypadki pochodzą również z Ugandy, Wybrzeża Kości Słoniowej, Gabonu i Liberii. Czynnikiem etiologicznym jest wirus Ebola, należący do rodziny *Filoviridae*, zidentyfikowany podczas pierwszej epidemii choroby w 1976 roku. Znane są 4 podtypy wirusa: *Ebola-Zaire*, *Ebola-Sudan*, *Ebola-Ivory Coast* oraz *Ebola-Reston*. Rezerwuaria oraz droga zakażenia nie są jednoznacznie określone. Prawdopodobnie rezerwuarem wirusów mogą być niektóre gatunki małp, z których zakażenie przenosi się na człowieka, dając początek ognisku endemicznemu choroby. Gorączka Ebola szerzy się na drodze kontaktu bezpośredniego z krwią, płynami ustrojowymi, wydzielinami i wydalaminami chorego, kontaktu ze skażonymi wirusem przedmiotami (igły,



Rycina 7. Wirus gorączki krwotocznej Ebola.
Źródło: Murphy F.A. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human Services. Atlanta, USA 1976

strzykawki, sprzęt medyczny wielorazowego użytku) oraz drogą kropelkową jako zakażenie szpitalne.

Obraz kliniczny

Okres wylegania wynosi 4–21 dni (śr. 7–14 dni). Przebieg kliniczny gorączki Ebola jest podobny do gorączki Lassa: początek ostry, z szybkim narastaniem temperatury ciała powyżej 40°C, bólami głowy, bólami mięśni i stawów, zapaleniem gardła, zapaleniem przełyku (owrzodzenia), do których (odmiennie niż w przypadku gorączki Lassa) wcześniej dołączają się objawy skazy krwotocznej (ok. 50% chorych) z krwistymi wymiotami i krwawą biegunką. U chorego bardzo szybko dochodzi do odwodnienia, zaburzeń gospodarki elektrolitowej i białkowej, w konsekwencji do skrajnego wyczerpania i gwałtownej utraty masy ciała. W większości przypadków występuje wysypka plamisto-grudkowa oraz cechy uszkodzenia wątroby z towarzyszącą żółtaczką. Pogorszenie stanu chorego związane jest z nasileniem skazy krwotocznej ze strony przewodu pokarmowego (w 70% przypadków) i śpiączką. Śmiertelność jest bardzo wysoka (w 23 odnotowanych dotychczas ogniskach endemicznych wynosiła 53–88%). Chory człowiek bardzo zaraża swoje otoczenie. Nie jest jasne, dlaczego niektórzy chorzy ulegają samoistnemu powrotowi do zdrowia, podczas gdy dla większości zachorowanie kończy się

zgonem. Wiadomo, że większość zmarłych badanych pośmiertnie nie zdążyła wytworzyć znaczącej odpowiedzi immunologicznej. Typowe powikłania po przebiegu zakażenia to zapalenie wątroby, zapalenie jąder i naczyniówki oczu.

Rozpoznanie

Rozpoznanie dokonuje się na podstawie obrazu klinicznego oraz metod serologicznych (ELISA), izolacji wirusa z materiału biologicznego pobranego od chorych i/lub jego hodowli na liniach tkankowych we wczesnym okresie choroby. U chorych badanych w późniejszym okresie choroby oznacza się

specyficzne przeciwciała w klasie IgM i IgG lub poszukuje wirusa w materiale pobranym ze zwłok.

Leczenie

Leczenie jest objawowe (wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i białkowej, walka ze wstrząsem, leczenie skazy krwotocznej, wspomaganie czynności układu krążenia i oddechowego).

Zapobieganie

Zapobieganie polega na ścisłej izolacji chorych, kwarantannie osób z kontaktu, zabiegach sanitarnych [19, 20].

PIŚMIENNICTWO

- Peters C.J., Zaki S.R. Overview of Viral Hemorrhagic Fevers. W: Guerrant R.L., Walker D.H., Weller P.F. (red.). Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens, & Practice. Wyd. 2. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2006; 726–733.
- Solomon T., Thomson G. Viral Haemorrhagic Fevers. W: Cook G.C., Zumla A.I. (red.). Manson's Tropical Diseases. Wyd. 22. Saunders Elsevier, London 2009; 763–782.
- Eddleston M., Davidson R., Wilkinson R., Pierini S. Oxford Handbook of Tropical Medicine. Wyd. 2. Oxford University Press, New York 2005; 234–245.
- Kwan-Gett T.S., Kemp C., Kovarik C. Infectious and Tropical Diseases. Mosby Elsevier, St. Louis 2006; 262–275.
- Joniec J., Kołodziej M., Bartoszcze M., Kocik J., Knap J. Research on prevention and treatment of hemorrhagic fevers. Ann. Agric. Environ. Med. 2012; 19: 165–171.
- Meltzer E. Arboviruses and viral hemorrhagic fevers (VHF). Infect. Dis. Clin. North. Am. 2012; 26: 479–496.
- Wilder-Smith A. Viral Hemorrhagic Fevers. W: Schwartz E. (red.). Tropical Diseases in Travelers. Wiley-Blackwell, Oxford 2009; 243–253.
- Nimmannitya S. Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. W: Cook G.C., Zumla A.I. (red.). Manson's Tropical Diseases. Wyd. 22. Saunders Elsevier, London 2009; 753–760.
- Nelson K.E. Emerging Vector-Borne Infections. W: Nelson K.E., Williams C.M. Infectious Disease Epidemiology: Theory and Practice. Wyd. 2. Jones and Bartlett Publishers. Sudbury, Massachusetts 2007; 1023–1057.
- Solomon T., Mallewa M.J. Dengue and other emerging flaviviruses. J. Infect. 2001; 42: 104–115.
- Jaureguiberry S., Tattévin P., Tarantola A. i wsp. Imported Crimean-Congo hemorrhagic fever. J. Clin. Microbiol. 2005; 43: 4905–4907.
- Watts D.M., Flick R., Peters C.J., Shope R.E. Bunyaviral Fevers: Rift Valley Fever and Crimean-Congo Hemorrhagic Fever. W: Guerrant R.L., Walker D.H., Weller P.F. (red.). Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens, & Practice. Wyd. 2. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2006; 756–760.
- Peters J.C., Mills J.N., Spiropoulou C., Zaki S.R., Rollin P.E. Hantavirus Infections. W: Guerrant R.L., Walker D.H., Weller P.F. (red.). Tropical Infectious Diseases. Principles, Pathogens, & Practice. Wyd. 2. Churchill Livingstone Elsevier, Philadelphia 2006; 762–776.
- Mandell G.L., Bennett S.E., Dolin R. (red.). Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. Ann. Rev. Med. 1999; 50: 531–45.
- Macneil A., Nichol S.T., Spiropoulou C.F. Hantavirus pulmonary syndrome. Virus Res. 2011; 162: 138–147.
- Korzeniewski K. Medycyna w podróży. e-PAGINA. Warszawa 2012; 119–139.
- Isaacson M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. Clin. Infect. Dis. 2001; 33: 1707–1712.
- Pittalis S., Fusco F.M., Lanini S. i wsp. Case definition for Ebola and Marburg haemorrhagic fevers: a complex challenge for epidemiologists and clinicians. New Microbiol. 2009; 32: 359–367.
- Feldmann H., Geisbert T.W. Ebola haemorrhagic fever. Lancet 2011; 377: 849–862.
- Macneil A., Rollin P.E. Ebola and Marburg hemorrhagic fevers: neglected tropical diseases? PLoS Negl. Trop. Dis. 2012; 6: e1546.