

*Andrzej Zieliński**, *Magdalena Rosińska**, *Włodzimierz Gut#*

GORĄCZKI KRWOTOCZNE – EPIDEMIOLOGIA I KLINIKA

* Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: *Andrzej Zieliński*

Zakład Wirusologii Państwowego Zakładu Higieny

Kierownik: *Bogumiła Litwińska*

W pracy przedstawiono dane epidemiologiczne o występowaniu wirusowych gorączek krwotocznych oraz informacje o ich obrazie klinicznym, patogenezie i rokowaniu.

Słowa kluczowe: wirusowe gorączki krwotoczne, epidemiologia, etiologia, patogenez, klinika
Key words: viral hemorrhagic fevers, epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis

WSTĘP

Wirusowe gorączki krwotoczne (*Viral Hemorrhagic Fevers* – VHF) stanowią ważną grupę wśród nowo pojawiających się zakażeń. W piśmiennictwie medycznym opisano je stosunkowo niedawno: gorączki hantawirusowe w 1951, Marburg w 1967, a Ebola w 1976 roku (1). Zachorowania opisane po raz pierwszy wcale nie musiały być zachorowaniami najwcześniejszymi u ludzi. Od wielu lat znana była w Mandżurii i we wschodnich rejonach Chin choroba Song-go, która jest gorączką krwotoczną z zespołem nerkowym i najprawdopodobniej jest spowodowana zakażeniem wirusami *hantaan* (2). W Polsce nie odnotowano rodzimych zachorowań na żadną ze znanych gorączek krwotocznych, jednak liczne podróże zagraniczne naszych obywateli stwarzają stałą możliwość zawleczenia tych chorób do naszego kraju. Obraz kliniczny wirusowej gorączki krwotocznej nie pozwala na rozstrzygające wnioski co do charakteru czynnika etiologicznego. Ważna jest zatem znajomość geograficznego rozmieszczenia ciężkich chorób zakaźnych. Pomaga ona oszacować wstępne prawdopodobieństwo wystąpienia danego typu choroby na podstawie informacji o kraju, w którym przebywała osoba chora lub osoba pozostająca w styczności z osobą chorą. Lekarz zbierając wywiad od chorego z gorączką i objawami krwotocznymi powinien na początku zapytać, gdzie chory przebywał w ciągu ostatnich czterech tygodni, czy wyjeżdżał zagranicę i dokąd (miejsce) oraz o ewentualną styczność z osobami, które niedawno powróciły z takich podróży. Dwa stosunkowo niedawne przypadki zachorowań na chorobę gorączkową z zespołem krwotocznym, jakie wystąpiły w kraju, wskazują na istotne znaczenie tego rodzaju analizy. W pierwszym z tych przypadków nie przeprowadzono jej materiału biologicznego pobrany od pacjenta został poddany wielostronnym i bardzo kosztownym badaniom w renomowanym laboratorium zagranicznym. Mimo to nie udało się ustalić rozpoznania. W drugim przypadku ustalono, że najczęściej występującymi chorobami mogą-

cymi przebiegać z podobnymi objawami, jakie obserwowano u osoby chorej, a występującymi na obszarze w którym przebywała są: malaria, w tym wywołana przez *Plasmodium falciparum* oraz gorączka krymsko-kongijska. Już tego samego dnia, badanie wykonane w Zakładzie Parazytologii PZH potwierdziło rozpoznanie malarii wywołanej przez *Plasmodium falciparum*.

Do zakażenia wirusami gorączek krwotocznych może dochodzić poprzez styczność z chorym człowiekiem, styczność z gryzoniami, ich wydzielinami lub odchodami albo na skutek przeniesienia przez wektory, którymi najczęściej są komary lub kleszcze (2, 3, 4). Zatem nie wszystkie wirusowe gorączki krwotoczne stanowią zagrożenie dla personelu instytucji medycznych, w których przebywają osoby zakażone, wszystkie jednak do czasu ustalenia rozpoznania należy traktować jako wysoce zakaźne.

W tabeli I zestawiono podstawowe dane dotyczące naturalnych rezerwarów i sposobów przenoszenia gorączek krwotocznych najważniejszych pod względem klinicznym i epidemiologicznym. Możliwość przeniesienia zakażenia z człowieka na człowieka występuje w przypadku zakażeń wirusami Ebola, Marburg, Lassa, Machupo (3) oraz, jak wskazują niedawne doniesienia, również w przypadkach zakażeń wirusem *Andes* należącym do hantawirusów (5). Te wirusy stwarzają możliwość zakażeń szpitalnych, są groźne dla personelu oraz dla innych pacjentów i dlatego wymagają szczególnych zabezpieczeń przy hospitalizacji chorych. Zakażenia laboratoryjne lub szpitalne poprzez krew również są możliwe jeśli chodzi o inne wirusy gorączek krwotocznych, jeśli wirusy te są obecne w próbkach otrzymanych do badania w stanie aktywnym (6).

GEOGRAFICZNA I EPIDEMIOLOGICZNA CHARAKTERYSTYKA GORĄCZEK KRWOTOCZNYCH

Najbardziej rozpowszechnioną na świecie chorobą, która w ciężkich przypadkach może manifestować się objawami przypominającymi gorączki krwotoczne, jest malaria (1, 4). Można ją znaleźć z całego niemal świata poza pewnymi obszarami Europy Północnej i Ameryki Północnej. Jest bardzo rozpowszechniona w Afryce Subsacharyjskiej, Azji Południowo-Wschodniej oraz w Ameryce Środkowej i Południowej. Nie ma wątpliwości, że pierwszym badaniem laboratoryjnym osoby z objawami choroby gorączkowej u osoby powracającej z obszarów tropikalnych, powinno być badanie w kierunku malarii. Malaria także powinna być brana pod uwagę po powrocie z innych obszarów, choć nie zawsze w pierwszej kolejności.

Wśród wirusowych gorączek krwotocznych najszerzej rozpowszechniona jest denga (1, 2). Pod względem zasięgu niewiele ustępuje ona malarii. Występuje w regionach tropikalnych i subtropikalnych na całym świecie, zwłaszcza w Azji Południowo-Wschodniej, a szczególnie w Tajlandii i Indonezji. Zachorowania występują od maja do listopada, ze szczytem od czerwca do sierpnia. Okres wylęgania trwa od 3 do 7 dni w przypadkach nie powikłanych. Okres wylęgania zespołu gorączki krwotocznej w przebiegu dengi nie jest znany. Choroba występuje głównie w miastach. Większość zachorowań dotyczy dzieci poniżej 14 roku życia.

Blisko spokrewniony z wirusem dengi pod względem antygenowym i genetycznym jest wirus żółtej gorączki. Pomiędzy tymi dwiema chorobami występuje odporność krzyżowa (1). Z tego powodu, łatwiej przenosząca się denga, wyparła żółtą gorączkę z Azji Południowo-Wschodniej t. j. obszarów swego największego rozpowszechnienia. Najważniejsze

Tabela I. Rozmieszczenie geograficzne i charakterystyka epidemiologiczna wirusowych gorączek krwotocznych (gk)
 Table I. Geographical distribution and epidemiological characteristics of viral hemorrhagic fevers

Wirus – choroba	Występowanie	Rezerwuar zarazka/-wektor	Źródło zakażenia – drogi szerzenia – wrota zakażenia
<i>Flaviviridae:</i> denga	obszary tropikalne i subtropikalne	człowiek/komary <i>Aedes aegypti</i>	Ukąszenia komarów, zakażenia laboratoryjne
żółta gorączka	Afryka, Ameryka Południowa	człowiek/komary <i>Aedes aegypti</i>	Ukąszenia komarów, zakażenia laboratoryjne
gorączka lasu Kyasanur	Indie: prowincja Karnataka (dystrykt Shimonga)	gryzonię, mały/kleszcze <i>Haemaphysalis</i>	Ukąszenia kleszczy, głównie w stadium nimfy, w lasach najczęściej w porze suchej. Możliwe bezpośrednie zakażenie od gryzoni. Nie stwierdzono zakażeń od ludzi.
gorączka omska	Centralna Rosja, Indie, Azja Południowo-Wschodnia	<i>spingera</i> gryzonię/kleszcze <i>Dermacentor</i>	Ukąszenia kleszczy. Nie stwierdzono zakażeń od ludzi
<i>Bunyaviridae</i> <i>Hantavirus:</i> gk z zespołem nerkowym	Korea, Mandżuria, Północne Chiny, Europa	małe gryzonię <i>Sigmodon hispidus</i> i <i>in.</i>	Zakażenie drogą pokarmową lub oddechową przez kontakt z odchodami Południowo-amerykańska odmiana: <i>Andes virus</i> może być przenoszony od człowieka.
gk z zespołem płucnym	Ameryka Północna i Południowa	małe gryzonię <i>Apodemus agrarius</i> , i <i>in.</i>	
<i>Nairovirus:</i> krymsko-kongijska gk	Bliski Wschód	bydło, owce (dorosłe formy), jaskółki (larwy), zające (nimfy) / kleszcze <i>Hyalomma spp.</i>	Ukąszenia kleszczy, rozgniecenie kleszcza na skórze, kontakt z wydzielinami lub krwią osób chorych lub zakażonych zwierząt szczególnie przy uboju.
<i>Phlebovirus</i> gorączka doliny Rift	Afryka S Afryka, Balkany, Chiny Zachodnie, Azja Centralna, WNP (obszary południowe), subsaharyjska – głównie jej południowo-wschodnia część oraz Madagaskar. Występowała też w Egipcie. Poza Afryką występuje na Półwyspie Arabskim.	jajka komarów <i>Aedes</i> / Komary <i>Aedes</i> i inne rodzaje komarów.	Wyklykie z zakażonych jaj komary zakażają bydło i owce, które chorują. Od chorych zwierząt <i>Aedes</i> i inne gatunki komarów przenoszą zakażenia na inne zwierzęta i ludzi.

cd. tabeli I

Wirus – choroba	Występowanie	Rezerwuar zarazka/-wektor	Źródło zakażenia – drogi szerzenia – wrota zakażenia
<i>Arenaviridae</i> gk Lassa gk Machupo gk Junin gk Guanarito gk Sabia	Afryka Zachodnia Ameryka Płd. (gl. Boliwia) Ameryka Płd. (gl. Argentyna) Ameryka Płd. (gl. Wenezuela) Ameryka Płd. (gl. Brazylia)	szczur <i>Mastomys sp.</i> mysz <i>Calomys spp.</i> myszy <i>Calomys laucha</i> , <i>musculinus</i> szczur <i>Sigmodon ustani</i> , mysz <i>Zygodontomys brevicauda</i> nie znany	Zakażenie na drodze pokarmowej lub oddechowej przez kontakt z wydzielinami zakażonych gryzoni. Lassa i Machupo może szerzyć się od ludzi przez krew, na drodze seksualnej, przez kontakt z wydzielinami i wydalaminami. W przypadku Junin, Guanarito i Sabia – nie stwierdzono zakażeń wtórnych.
<i>Filoviridae</i> gk Ebola gk Marburg	Afryka (Kongo, Sudan, Gabon, Uganda, Republika Afryki Środkowej, Nigeria, Kamerun, Kenia, Wybrzeże Kości Słoniowej) Afryka (Uganda, Zimbabwe, Afryka Południowa, Kenia)	nie znany nie znany	Zakażenia od chorych ludzi lub chorych małp przez kontakt z krwią lub wydzielinami, a także na drodze powietrznej. Jak wyżej. Jeden przypadek zakażenia nastąpił po stosunku płciowym w 60 dni po chorobie partnera.

obszary występowania żółtej gorączki to Ameryka Południowa i Afryka Subsacharyjska. Zachorowania na żółtą gorączkę występują, podobnie jak w przypadku dengi, w okresie lata, gdy aktywność komarów jest największa. Okres wylęgania wynosi 3 do 6 dni.

Gorączka lasu Kyasanur ma ograniczony i łatwiejszy do określenia zakres występowania (2, 7). W jej przypadku informacja geograficzna stanowi szczególnie istotną wskazówkę, jak ukierunkować badania diagnostyczne. Zachorowania występują od lutego do czerwca, z największym nasileniem w lutym. Okres wylęgania wynosi 3 do 8 dni. Najczęściej chorują ludzie przebywający w lasach lub mający styczność z bydłem.

O wiele szerszy zasięg ma gorączka omska (2, 4). Poza Syberią występuje w Indiach i w Azji Południowo-Wschodniej. Chorują na nią ludzie mający kontakt z gryzoniami lub z bydłem. Duże epidemie na Syberii w latach 1945–1958 wiązały się z rozpowszechnieniem tam szczurów pizmowych hodowanych jako zwierzęta futerkowe. Czas wylęgania gorączki omskiej wynosi 3 do 8 dni.

Hantawirusy występują na wszystkich kontynentach, choć różne gatunki mają obszary szczególnie częstego występowania (5, 8, 9). W Korei i w północno-wschodnich obszarach Chin dominują wirusy Hantaan, wywołujące gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym. W Europie Północnej i Wschodniej, a także w krajach Europy Środkowej najczęściej występuje wirus Pumaala, powodujący zespół nerkowy o stosunkowo łagodnych objawach, a na Bałkanach wirus Dobrava wywołujący gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym o znacznie cięższym przebiegu. Wirus Sin Nombre, po raz pierwszy rozpoznany w stanie Utah, rozszerzył swój zasięg na niemal całe Stany Zjednoczone (1). Powoduje on ciężką gorączkę krwotoczną z zespołem płucnym. Występujący w Ameryce Południowej wirus Andes przyciągnął uwagę lekarzy tym, że w odróżnieniu od innych hantawirusów, zakażenie tym wirusem może przenosić się z człowieka na człowieka. Wykonane przed kilku laty, sponsorowane przez WHO badania szczurów portowych w kierunku przeciwciał przeciw hantawirusom wykazały rozpowszechnienie szczepu Seul praktycznie na całym świecie (1, 8). Okres wylęgania gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym wynosi 2 do 4 tygodni, a z zespołem płucnym 1 do 5 tygodni.

Gorączka krymsko-kongijska również należy do gorączek krwotocznych o wyjątkowo szerokim zasięgu (10, 11). Już w nazwie łączy dwa odległe miejsca Europy i Afryki, ale ponadto występuje na Bałkanach, w Zachodnich Chinach, w krajach azjatyckich WNP, w Pakistanie, Afganistanie oraz na Bliskim Wschodzie. W warunkach zachowywania elementarnej higieny nie przenosi się z człowieka na człowieka, ale może przenosić się poprzez krew powodując zakażenia laboratoryjne. Stanowi też zagrożenie przy uboju i oprawianiu zwierząt. Zakażenia występują najczęściej od czerwca do sierpnia i wiążą się z ukąszeniami kleszczy lub ubojem i oprawianiem bydła (3). Okres wylęgania przy ukąszeniach kleszczy wynosi 1 do 3, maksymalnie 9 dni, a przy kontakcie z mięsem zwierząt od 5 do 6, maksymalnie 14 dni.

Gorączka doliny Rift występuje w Subsacharyjskiej Afryce Wschodniej i na Madagaskarze, ale też w Egipcie i na Półwyspie Arabskim (2, 12). Chorują na nią zwierzęta domowe: bydło, bawoły, owce, wielbłądy i kozy. Zakażenia najczęściej występują późnym latem i wczesną jesienią. W porze deszczowej, kiedy populacja komarów jest najliczniejsza, wśród bydła jak i wśród ludzi występują epidemie tej choroby. Rezerwuarem wirusa są jaja komarów *Aedes*. Wirus z jaj przenosi się na larwy i dorosłe osobniki, które zakażają bydło. W okresie wiremii u bydła zakażenie jest przenoszone także przez liczne inne gatunki komarów. Człowiek może zostać zakażony w wyniku ukąszeń komarów lub przez kon-

takt z krwią, mięsem i wydzielinami zwierząt, np. podczas uboju i rozbierania mięsa oraz przy przygotowywaniu z niego potraw. Zawleczenia choroby do odległych nawet krajów zdarzały się przy imporcie bydła z obszarów endemicznych. Miało to na przykład miejsce w 1977 roku w Egipcie, dokąd importowano bydło z Sudanu. Okres wylęgania trwa 7 do 15 dni.

Gorączka krwotoczna Lassa występuje głównie w Afryce Zachodniej, a szczególnie w krajach leżących nad Zatoką Gwinejską (Gwinea, Liberia) (2, 12). Najczęściej chorują ludzie zamieszkali na obszarach wiejskich. Lassa należy do chorób przenoszonych się przez kontakt z krwią i wydzielinami, dlatego w jej przypadku należy liczyć się z zakażeniami szpitalnymi. Nie stwierdzono sezonowości. Okres wylęgania wynosi 7 do 15 dni.

Pozostałe *Arenaviridae* występują przede wszystkim w Ameryce Południowej: Guanarito w Wenezueli, Machupo w Boliwii, Junin w Argentynie oraz Sabia w Brazylii (1, 2, 13). Obszary ich występowania nie są oczywiście ograniczone granicami państwowymi, ale pokrywają znacznie większe tereny. *Arenaviridae*, podobnie jak *Hantawirus*, przenoszą się najczęściej przez wdychanie wysuszonych wydaliny gryzoni. W konsekwencji szczyt zachorowań odpowiada okresom prac w polu, gdy kontakt z gryzoniami bywa największy. Spośród tych wirusów tylko wirus Machupo może przenosić się z człowieka na człowieka przez bezpośrednią styczność. Okres wylęgania południowo-amerykańskich gorączek krwotocznych jest szacowany na 10 do 16 dni.

Afrykańskie gorączki krwotoczne Ebola i Marburg charakteryzują się wyjątkowo ciężkim przebiegiem i wysoką zaraźliwością (12, 13). Przenoszone są drogą powietrzną i przez bezpośredni kontakt. W 1967 roku, po sprowadzeniu małp z Ugandy (koczkodan zielony-*Cercopithecus aethiops*) do Niemiec, osoby które opiekowały się nimi lub preparowały ich tkanki (nerki do celów hodowli komórkowej) zachorowały na ciężką postać gorączki krwotocznej. W sumie zachorowało 31 osób. W tej liczbie znalazło się sześć przypadków wtórnych zakażeń od chorych ludzi. Siedem osób zmarło. Był to największy wybuch zachorowań grupowych związanych z wirusem Marburg. W 1975 roku zachorowały 3 osoby: podróżnik z Zimbabwe leczony w Johannesburгу i dwie opiekujące się nim pielęgniarki. Następne przypadki to pacjent i lekarz w 1980 roku w Kenii, kolejny pojedynczy przypadek w Kenii w 1987 roku i zakażenie laboratoryjne w Rosji w 1990 roku.

W 1976 roku w Zairze w okolicach Ymbuku nad rzeką Ebola, wybuchła epidemia gorączki krwotocznej o bardzo ciężkim przebiegu, która objęła 318 osób ze śmiertelnością 88%. W tym samym roku wystąpiła podobna epidemia w Sudanie (Nzara, Maridi), gdzie stwierdzono 284 zachorowania (śmiertelność – 54%). W obu epidemiach odnotowano wysoką liczbę zakażeń szpitalnych wśród personelu. W następnych latach obserwowano epidemie gorączki Ebola w Sudanie, Gabonie i Zairze. W 2000 r. w Ugandzie zachorowało 425 osób, a od grudnia 2002 r. do kwietnia 2003 r. w Gabonie, na granicy Republiki Kongo, w ostatniej zarejestrowanej epidemii wywołanej przez Ebola Zair zachorowało 143 osoby, a śmiertelność wyniosła 79% (14). Okres wylęgania gorączek Ebola i Marburg jest szacowany na 3 do 16 dni. Nie jest znany ich rezerwuuar, ani przenosiciel. Niektórzy badacze przypuszczają iż rezerwuarem mogą być żywiące się owocami nietoperze, ale ta hipoteza nie została dotąd potwierdzona.

Badania serologiczne wskazują, że wirus Ebola i pokrewne wirusy występują endemicznie w Republice Kongo, w Sudanie, Republice Środkowo-Afrykańskiej, Gabonie, Nigerii, Wybrzeżu Kości Słoniowej, Liberii, Kamerunie i Kenii. Śmiertelny dla małp lecz nieszkodliwy dla człowieka wirus Ebola Reston pochodził z Filipin.

PATOGENEZA GORĄCZEK KRWOTOCZNYCH

Wirusowa gorączka krwotoczna jest zespołem objawów klinicznych, które mogą powstać w szeregu różnych mechanizmów, nie do końca jeszcze określonych i odmiennych dla różnych patogennych wirusów. W większości przypadków wirus po wnikięciu do organizmu namnaża się w komórkach układu siateczkowo-śródbłonkowego. Po dwóch do czternastu dni następuje wiremia z gorączką i wynaczynianiem krwi z kapilar. Wydaje się, że przy niektórych zakażeniach głównym czynnikiem patogenetycznym jest odpowiedź zapalna, w skutek której dochodzi do uszkodzenia śródbłonka lub upośledzenia jego funkcji i porażenia mięśni gładkich naczyń. W innych natomiast dominuje martwica zakażonych komórek. W zależności od rodzaju wirusa zakażenie dotyczy różnych narządów, prowadząc do zróżnicowanego obrazu klinicznego. Na podłożu martwicy wątroby mogą wystąpić zaburzenia krzepliwości, a przy uszkodzeniu nerek zespół wątrobowo-nerkowy z zaburzeniem funkcji płytek. Etapem końcowym wspólnym dla wszystkich gorączek krwotocznych jest uszkodzenie śródbłonka i wynaczynienie krwi z utratą białka do przestrzeni międzykomórkowej. Wystąpić mogą: przednerkowa niewydolność nerek, krwawienia z górnego odcinka przewodu pokarmowego, wybroczyny i obrzęk ośrodkowego układu nerwowego. Krwotoki zagrażające życiu zdarzają się zwłaszcza w przebiegu krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej oraz gorączki doliny Rift.

W hantawirusowych gorączkach krwotocznych objawy kliniczne pojawiają się po fazie wiremii co sugeruje, iż odpowiedzialne są za nie mechanizmy immunologiczne (9). Wydaje się, że w wyniku zakażenia komórek dendrytycznych dochodzi do aktywacji cytotoksycznych limfocytów T oddziaływujących na zakażony śródbłonek (15). Podejrzewa się, że uwalniane wówczas IFN-gamma i TNF mogą przyczyniać się do zwiększonej przepuszczalności śródbłonka (16). Ostatnio wykazano także, że wszystkie patogenne hantawirusy wiążą się z integralną Beta-3, odpowiedzialną za regulację przepuszczalności naczyń (17). Wydaje się, że zablokowanie tego receptora uniemożliwia migrację komórek śródbłonka, co powoduje jego zwiększoną przepuszczalność.

W gorączce z zespołem płucnym (*Hantavirus Pulmonary Syndrom* – HPS) zmiany występują przede wszystkim w kapilarach płuc, gdzie można wykryć w dużej ilości antygen wirusa. Dochodzi do śródmiąższowego zapalenia płuc z masywnym obrzękiem przy początkowo nieuszkodzonym nabłonku oddechowym. Na rozwój wstrząsu najprawdopodobniej mają wpływ rozprzestrzenienie wirusa, mediatory zapalne, czynniki działające depresyjnie na serce oraz zwiększona przepuszczalność śródbłonka (9).

W odróżnieniu od HPS, dla gorączki z zespołem nerkowym (*Hemorrhagic Fever with Respiratory Syndrom* – HFRS) charakterystyczny jest wysięk w przestrzeni zaotrzewnowej i zajęcie nerek (martwica kanalikowa i mikrowylewy w mięszu). Zdarza się także zajęcie naczyń serca, z wybroczynami i obrzękiem śródmiąższowym mięśnia serca. Przy HFRS mogą wystąpić zaburzenia układu krzepnięcia i zespół wykrzepiania śródnacyniowego (DIC).

W gorączce doliny Rift na pierwszy plan wysuwa się martwica zainfekowanych komórek. Zaburzenia hemostazy są nie do końca wyjaśnione, najprawdopodobniej u ich podstaw leży zapalenie naczyń w połączeniu z uszkodzeniem wątroby (6). W gorączce krymsko-kongijskiej, podobnie, na skutek upośledzenia odporności komórkowej rozwija się nieopanowana wiremia i martwica zakażonych komórek, zwłaszcza monocytów, hepatocytów i komórek śródbłonka jako wynik bezpośredniej cytotoksyczności (18).

Znaczący efekt cytotoksyczny obserwuje się także w zakażeniu filowirusami (Marburg, Ebola) (19, 20). Zniszczeniu ulegają zwłaszcza komórki śródłonka i płytki krwi (z następującą diatezą), ale także komórki narządów wewnętrznych (wątroba, śledziona, nerki). Wydaje się, że o rozwinięciu się gorączki krwotocznej u zakażonej osoby lub zwierzęcia decydują jednak zaburzenia funkcji immunologicznych (21). W początkowej fazie zakażenia widać wyraźny tropizm wirusa do makrofagów, komórek dendrytycznych oraz komórek endotelium wątroby i śledziony. Początkowa masywna aktywacja układu monocytów/makrofagów powoduje uwolnienie cytokin (szczególnie z grupy sTNFr, IL – 1 beta, IL – 6) (21, 22), które wpływają na spadek aktywacji neutrofilów oraz indukcję apoptozy limfocytów B i T. Nie dochodzi do prawidłowej odpowiedzi specyficznej. Dopiero w późniejszej fazie następuje uogólniona inwazja komórek gospodarza, szczególnie śródłonka i hepatocytów z następującą martwicą tych komórek. Oszczędzone podczas uogólnionego zakażenia są płuca. Wskutek uszkodzenia endotelium i upośledzenia funkcji płytek nierzadko występuje zespół DIC. Leukopenia występująca w trakcie zakażenia może prowadzić do wtórnej bakteriemii. Przeciwciała przeciw filowirusom pojawiają się dopiero w fazie zdrowienia.

Arenawirusy nie powodują wyraźnych histologicznych zmian w zakażonych komórkach (1, 6). Uważa się, że za objawy odpowiedzialne są cytokiny wydzielane przez makrofagi, hamujące odpowiedź immunologiczną. U podłoża krwotoków w przebiegu tych zakażeń znajdowałby się krążące inhibitory agregacji płytek i trombocytopenia. Za wyzdrowienie w przypadku gorączki Lassa odpowiadają mechanizmy komórkowe, zaś przy gorączkach „Nowego Świata” – humoralne, co ma znaczenie dla stworzenia skutecznej szczepionki.

W przypadku zakażeń wirusem Dengi zespół gorączki krwotocznej występuje najczęściej przy kolejnym zakażeniu, zwłaszcza wirusem DEN-2, najprawdopodobniej wskutek immunologicznego wzmocnienia infekcji (23). Ważną rolę przypisuje się krążącym przeciwciałom. Kiedy ich stężenie spada poniżej neutralizującego (3 – 4 lata po pierwotnej infekcji), kompleksy wirus-przeciwciała wiążąc się z receptorem Fc na powierzchni komórki ułatwiają wniknięcie wirusa do komórki, zwłaszcza komórek śródłonka i hepatocytów, gdzie dochodzi do szybkiego jego namnażania. W surowicy pacjentów z gorączką krwotoczną, po pierwszym spadku gorączki oznaczano wysokie poziomy wirusa, zwłaszcza w kompleksach immunologicznych (24). U osób zakażonych wirusem dengi, u których nie doszło do rozwoju gorączki krwotocznej, poziom wirerii po spadku gorączki był nieoznaczalny. Istotne mogą być również limfocyty T pamięci immunologicznej, które przy ponownym kontakcie z antygenem powodowałyby masywne uwolnienie cytokin (25). Prawdopodobnie właśnie wskutek działania cytokin dochodzi do wzmocnienia aktywności układu fibrynolizy, choć doniesienia na ten temat są sprzeczne (26). Wysuwana są dwie hipotezy co do mechanizmu uszkodzenia śródłonka w przebiegu dengi – efekt cytotoksyczny wirusa oraz reakcja krzyżowa między przeciwciałami przeciw wirusowi dengi a komórkami śródłonka (27). Wykazano, że związanie tych przeciwciał przez komórkę śródłonka zapoczątkowuje jej apoptozę. Coraz więcej również wskazuje na to, że podczas zakażenia wirusem dengi wytwarzane są przeciwciała reagujące z macierzą pozakomórkową i antygenami płytek krwi.

W przebiegu żółtej gorączki wirus namnaża się początkowo w węzłach chłonnych, w miejscu wniknięcia, po czym następuje faza wirerii i zakażenia innych węzłów chłonnych, śledziona i szpiku kostnego a następnie wątroby, płuc i nadnerczy. Zainfekowane he-

patocyty i komórki Kupfera ulegają martwicy w mechanizmie apoptozy (1, 6). Może wystąpić zespół DIC. Wskutek obniżonej wątrobowej syntezy czynników krzepnięcia, trombocytopenii i zaburzeń funkcji płytek dochodzi do wynaczynień krwi. Obserwuje się również zapalenie mięśnia serca.

Patogeneza gorączki omskiej i gorączki lasu Kyasanur nie została ostatecznie wyjaśniona (6). W gorączce lasu Kyasanur dochodzi do martwicy komórek narządów wewnętrznych, zwłaszcza wątroby, śledziony i jelit oraz krwotocznego zapalenia płuc.

OBJAWY KLINICZNE I MOŻLIWOŚCI LECZENIA GORĄCZEK KRWOTOCZNYCH

Sama nazwa – gorączka krwotoczna, wskazuje podstawowy zespół objawów charakterystyczny dla tej grupy chorób. Jest to choroba gorączkowa, w której początkowo występuje krwawienie ze śluzówek, a następnie wynaczynienia do skóry i narządów wewnętrznych. Obraz choroby zależy głównie od ciężkości jej przebiegu, ale również od rodzaju wirusa i jego tropizmu narządowego. Jedne hantawirusy powodują gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym, a inne z zespołem płucnym. W wielu gorączkach krwotocznych może pojawić się wysypka, która np. w zakażeniach hantawirusami nie występuje.

Okresy wylegania gorączek krwotocznych są różne w zależności od rodzaju wirusa i mogą trwać od kilkunastu godzin do kilku tygodni (28). Gorączki krwotoczne różnią się od siebie także dynamiką obrazu klinicznego. Jedne, jak Ebola, rozwijają się gwałtownie, w innych objawy narastają powoli. Dalsze różnice występują w częstoci zakażeń o ciężkim przebiegu i w śmiertelności z powodu choroby. Niemal we wszystkich gorączkach krwotocznych, w początkowym okresie trwającym kilkanaście godzin do kilku dni występują objawy przypominające początek grypy: gorączka, dreszcze, ból głowy i bóle mięśni. Później dołączają się wymioty, bóle w klatce piersiowej i niekiedy wysypka, a następnie krwawienia ze śluzówek, wylewy krwawe do skóry i narządów wewnętrznych nasilające się aż do masywnych krwotoków. Pojawiają się zaburzenia ze strony zaatakowanych narządów i układów. W przypadkach o szczególnie ciężkim przebiegu następuje spadek ciśnienia krwi, wstrząs i śmierć.

W tabeli II podsumowano możliwości badań diagnostycznych w kierunku wirusów wywołujących gorączki krwotoczne. Izolacja wirusa lub wykrycie materiału genetycznego stanowią główne narzędzie diagnostyki w przypadku *Arenaviridae* i *Filoviridae*, podczas gdy dla pozostałych gorączek krwotocznych stosowana jest raczej diagnostyka serologiczna. W naszym kraju wirusy wywołujące gorączki krwotoczne występują tylko sporadycznie, i dlatego wykrycie zarówno przeciwciał IgM jak i IgG przy odpowiednim obrazie klinicznym wystarcza do postawienia rozpoznania.

W zakażeniach wirusami omawianej grupy nie zawsze dochodzi do wystąpienia krwawień. Denga w większości przypadków przebiega dość łagodnie, a zespół krwotoczny występuje w przypadku kolejnej infekcji i zależnego od przeciwciał wzmocnienia (*antibody-dependent enhancement*) reakcji oraz gwałtownego namnażania wirusa. Prowadzi to do ciężkiego przebiegu ze wstrząsem hipowolemicznym, tak zwanego zespołu wstrząsowego dengi (*DSS – Dengue Shock Syndrome*). U dzieci i niemowląt denga w 80% przypadków przebiega bezobjawowo (23). Czasem zaś występuje z takimi objawami jak gorączka, poczucie choroby, wzmożona drażliwość, zaczerwienienie gardła i wysypka podobna jak w płonicy i jest trudna do odróżnienia od innych chorób zakaźnych u dzieci. U dorosłych zwykle przebiega ciężiej. Występują bóle brzucha i mięśni, pojawia się niepokój, łatwa

Tabela II. Materiał do badań i metody diagnostyki laboratoryjnej wirusowych gorączek krwotocznych
 Table II. Clinical material for laboratory investigations and diagnostic methods used for viral hemorrhagic fevers

Wirus – choroba	Materiał do badań i metody diagnostyczne	Metody diagnostyki serologicznej	UWAGI
<i>Flaviviridae</i> : denga żółta gorączka gorączka lasu Kyasanur gorączka omska	1. krew – izolacja, RT-PCR 2. materiał sekcyjny – izolacja, RT-PCR, badania in situ	stanowią główne narzędzie diagnostyki tych zakażeń* ELISA, OZHA, IF, neutralizacja	cała grupa flawiwirusów charakteryzuje się występowaniem krzyżowych reakcji serologicznych metodą różnicującą jest neutralizacja przy innych metodach niezbędna informacja o szczepieniach przeciwko innym flawiwirusom podejrzanego o zakażenie (kzm, żółta gorączka, JBE). wirus gorączki omskiej jest ściśle spokrewniony z wirusem KZM (>95% homologii)
<i>Bunyviridae</i> <i>Hantavirus</i> : gk z zespołem nerkowym gk z zespołem płucnym <i>Nairovirus</i> : krymsko-kongijska gk <i>Phlebovirus</i> gorączka doliny Rift	1. krew – izolacja, RT-PCR 2. materiał sekcyjny – izolacja, RT-PCR 1. krew – izolacja, RT-PCR 2. materiał sekcyjny – izolacja, RT-PCR 1. krew – izolacja, RT-PCR 2. materiał sekcyjny – izolacja, RT-PCR	stanowią główne narzędzie diagnostyki tych zakażeń ELISA, IF, ELISA, IF, ELISA, IF,	reakcje krzyżowe i homologie genomu mogące mieć znaczenie przy rozpoznawaniu tylko w obrębie rodzaju.
<i>Arenaviridae</i> gk Lassa gk Machupo gk Junin gk Guanarito gk Sabia	stanowią główne narzędzie diagnostyki tych zakażeń 1. krew – izolacja, RT-PCR 2. materiał sekcyjny, tkanki – izolacja, RT-PCR, IF	ELISA, IF,	

cd. tabeli II

Wirus – choroba	Material do badań i metody diagnostyczne	Metody diagnostyki serologicznej	UWAGI
<i>Filoviridae</i> gk Ebola gk Marburg	stanowią główne narzędzie diagnostyki tych zakażeń 1. krew – mikroskop elektronowy, izolacja, RT-PCR 2. materiał sekcyjny – mikroskop elektronowy, izolacja, RT-PCR, IF	ELISA, IF,	charakterystyczna morfologia filowirusów i wystarczająca do badania koncentracja w materiałach umożliwia ich odróżnienie od innych wirusów. Nie różnicuje wirusów Ebola i Marburg metody serologiczne mają znaczenie pomocnicze a w przypadkach dodatnich wyników zalecane jest ycie testu potwierdzenia (np. Western-blott)

Ze względu na relację pomiędzy wirusami, odpowiednią immunologiczną a klinicznymi objawami zakażenia metody podstawowe dla rozpoznania zakażeń. Europejskie laboratorium sieci ENIVD prowadzące diagnostykę w kierunku poszczególnych czynników etiologicznych VHF wymienione są w internecie na stronach: <http://www.ENIVD.de>

męczliwość, często depresja. Niewielkie krwawienia ze śluzówek występują również w przypadkach nie powikłanych, a u osób z chorobą wrzodową mogą występować krwotoki. Zapalenie wątroby jest stosunkowo częstym powikłaniem dengi, które niekiedy prowadzi do niewydolności wątroby. Denga przebiega z trombocytopenią, leukopenią i obniżeniem odporności. W związku z tym częste są nadkażenia bakteryjne i aktywacja wirusów, szczególnie wirusa opryszczki typu 6. Denga u kobiet w ciąży prowadzi do zakażenia płodu i dengi wrodzonej.

Nie ma skutecznego leczenia etiotropowego dengi. W Tajlandii wyprodukowano żywą atenuowaną szczepionkę przeciw dendze. Dane wstępne potwierdzają jej wysoką skuteczność, choć próby kliniczne nie zostały jeszcze ukończone.

Żółta gorączka w znacznej części przypadków przebiega bezobjawowo, w pewnym odsetku w postaci zespołu objawów przypominających grypę, ale niekiedy występuje w postaci ciężkiej gorączki krwotocznej z 50 procentową śmiertelnością. Po okresie wylegania wynoszącym 3–6 dni występuje gorączka, ból głowy, bóle mięśni, którym towarzyszy zaczerwienienie twarzy, wybroczyny podspojówkowe i względna bradykardia.

Hantawirusowa gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym rozpoczyna się stopniowym narastaniem objawów grypo podobnych (gorączka, poczucie choroby, ból głowy, bóle mięśni), charakterystyczne są bóle okolicy nerek. W dalszym przebiegu występują objawy ze strony nerek z białkomoczem i różnie nasiloną ich niewydolnością oraz objawy krwotoczne. Ciężkość objawów zależy w dużym stopniu od gatunku wirusa. Najcięższe objawy mają gorączki wywołane wirusami Hantaan i Dobrava, nieco lżejsze Tula, a wywołane przez Puumala przebiegają najłagodniej i rzadko prowadzą do ciężkiej niewydolności nerek (9).

Gorączka krwotoczna z zespołem płucnym wywołwana przez wirusy *Sin Nombre* manifestuje się gorączką, dreszczami, bólami mięśni i (rzadziej) stawów. Często towarzyszy im ból głowy, nudności i wymioty, bóle brzucha, biegunka, kaszel i duszność. Może pojawić się obrzęk płuc i wysięk opłucnej. Objawy krwotoczne są następstwem zespołu wewnątrzkrążeniowego wykrzepiania i mogą prowadzić do wstrząsu. Częstsze są one w ciężkich, szczególnie azjatyckich, gorączkach krwotocznych z zespołem nerkowym niż z zespołem płucnym (1, 5, 13). W przeciwieństwie do innych gorączek krwotocznych w gorączkach hantawirusowych rzadko występuje wysypka.

Rozpoczęcie leczenia ribawiryną w ciągu pierwszych kilku dni łagodzi przebieg choroby i poprawia rokowanie w gorączkach z zespołem nerkowym. Efekt leczniczy ribawiryny w zespole płucnym nie został potwierdzony.

Gorączka krymsko-kongijska charakteryzuje się nagłym początkiem z wystąpieniem objawów grypopodobnych. Następnie pojawia się ból oczu i światłowstręt. Częsty jest ból gardła i wymioty. W dalszym rozwoju choroby pojawia się niepokój i agresywność z zaburzeniami świadomości. Później występuje senność i objawy depresji. Pojawiają się bóle w prawym podżebrzu, hepatomegalia i limfadenopatia. Często występuje tachykardia. Na skórze pojawia się wysypka w postaci petechii, a następnie wybroczyny zlewne. W ciężkich przypadkach występują krwawienia i wstrząs. Gorączka krymsko-kongijska kończy się śmiercią w 30% przypadków (1, 6). Leczenie ribawiryną doustnie lub dożylnie poprawia rokowanie.

Gorączka doliny Rift przebiega u ludzi w większości przypadków bezobjawowo lub skąpoobjawowo, ale w niektórych przypadkach rozwija się w jeden z kilku zespołów chorobowych: gorączka krwotoczna, zapalenie mózgu, zapalenie siatkówki i naczyńiówki

oka lub kombinacja tych zespołów. Śmiertelność ludzi z powodu gorączki doliny Rift wynosi 1%.

Każda z wymienionych niżej arenawirusowych gorączek krwotocznych może przebiegać skąpo – lub bezobjawowo, ale może też prowadzić do ciężkich stanów kończących się śmiercią.

Choroba rozpoczyna się stopniowym narastaniem objawów grypo-podobnych (gorączka, poczucie choroby, ból głowy, bóle mięśni). Często towarzyszą im bóle w klatce piersiowej i bóle brzucha. Gorączka może być ciągła lub występować w postaci heptycznej. Często jest zaczerwienienie oczu i ból gardła. Następnie pojawia się trombocytopenia, leukopenia, krwawienia, zagęszczenie krwi, białkomocz i spadek ciśnienia tętniczego krwi. W 5% do 35% przypadków występuje wstrząs. Niekiedy występuje encefalopatia oraz obrzęki twarzy i szyi. Zachorowanie w czasie ciąży w 80% kończy się utratą płodu (1, 13).

Zywa atenuowana szczepionka przeciw gorączce Junin jest w fazie prób klinicznych. Wirusy Junin i Guanarito są wrażliwe na ribawirynę *in vitro*, ale jej działanie w leczeniu zakażeń ludzi nie jest znane. Ribawiryna jest skuteczna w profilaktyce poekspozycyjnej na wirusy Sabia. W gorączce Lassa ribawiryna jest skuteczna, jeśli zostanie podana w ciągu pierwszych sześciu dni choroby. Należy podawać ją dożylnie przez 10 dni. W leczeniu gorączki Junin stosowana jest immunoglobulina ludzka.

Gorączek krwotocznych Ebola i Marburg nie można odróżnić od siebie na podstawie objawów klinicznych (12, 14). Badania rozpowszechnienia przeciwciał na obszarach endemicznych wskazują na możliwość zachorowań skąpoobjawowych lub bezobjawowych.

Początek choroby jest dość ostry z gorączką, dreszczami, bólem głowy, bólami mięśni i stawów, bólem gardła i ogólnym osłabieniem. W dalszym rozwoju choroby pojawia się biegunka wymioty i bóle brzucha. U części pacjentów występuje plamisto-grudkowa wysypka, zaczerwienienie oczu oraz krwawienia zewnętrzne i wewnętrzne. Osoby, u których choroba kończy się śmiercią zwykle nie rozwijają silnej odpowiedzi immunologicznej przeciw czynnikowi etiologicznemu. Brak szczepionki. Brak leczenia etiotropowego.

W tabeli III podsumowano informacje na temat postępowania leczniczego i dostępności szczepień przeciw wirusom gorączek krwotocznych. Postępowanie w przypadku podejrzenia gorączki krwotocznej zależy w dużej mierze od prawidłowego określenia czynnika etiologicznego. Nie wszystkie wirusy są wrażliwe na ribawirynę lub inne leki, jak również różna jest możliwość przenoszenia ich się przez kontakt bezpośredni. Należy jeszcze raz podkreślić, że pierwszą wskazówką, co do czynnika etiologicznego, są odbyte przez chorego podróże.

A Zieliński, M Rosińska, W Gut

VIRAL HEMORRHAGIC FEVERS – EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL PICTURE

SUMMARY

The article presents current knowledge about viral hemorrhagic fevers (VHF), their epidemiology, etiological factors, pathogenesis, symptoms and clinical management. Since none of the diseases appear endemically in Poland, special attention was given to spatial distribution of VHF for the purpose to facilitate undertaking clinical suspicions on the basis of the patient's recent travels. Determining the etiological agent should lead to selection of appropriate management options.

Tabela III. Dostępne szczepienia oraz zalecane postępowanie lecznicze w gorączkach krwotocznych
 Table III. Available vaccines and recommended medical management of viral hemorrhagic fevers

Wirus – choroba	Szczepienia	Leczenie
<i>Flaviviridae:</i> denga	tajlandzka tetrawalentna szczepionka jest w fazie badań przedklinicznych; ocenia się, że będzie dostępna za 5–10 lat	objawowe
żółta gorączka	żywa atenuowana	objawowe; badania nad wykorzystaniem ribawiryny i/lub interferonu
gorączka lasu Kyasanur gorączka Omska	w fazie badań klinicznych.	objawowe objawowe
<i>Bunyviridae:</i> <i>Hantavirus:</i> gk z zespołem nerkowym gk z zespołem płucnym	zabita szczepionka stosowana w Korei i Chinach. Trwają prace na szczepionkami DNA i rekombinowanymi.	ribawiryna, IFN-alfa objawowe
<i>Nairovirus:</i> krymsko-kongijska g.k.	niedostępne	ribawiryna
<i>Phlebovirus:</i> gorączka doliny Rift	w fazie badań klinicznych	ribawiryna
<i>Arenaviridae:</i> gk Lassa	w fazie badań	ribawiryna
gk Machupo gk Junin	żywa atenuowana, w badaniach na zwierzętach chroni też przed boliwijską g.k. (Machupo)	ribawiryna ribawiryna, surowica ozdrowieńców
gk Guanarito gk Sabia	niedostępne	ribawiryna ribawiryna
<i>Filoviridae:</i> gk Ebola gk Marburg	niedostępne; szczepienia zwierząt pełnokomórkową inaktywowaną szczepionką były nie skuteczne	objawowe, ew. surowica ozdrowieńców

PIŚMIENICTWO

1. CDC. National Center for Infectious Diseases, Special pathogens Branch. Dostępne na stronie internetowej www.cdc.gov/ncidod/diseases.
2. LeDuc JW. Epidemiology of hemorrhagic fever viruses. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):S730–5.
3. Morse LJ. Modes of transmission of hemorrhagic fevers. *JAMA* 2002;288:571.
4. Soda K, Kamakura M, Kitamura K. Fight against infectious diseases. *J Epidemiol* 1996; 6(3 Suppl):S61–6.
5. Peters CJ, Khan AS. Hantavirus pulmonary syndrome: the new American hemorrhagic fever. *Clin Inf Dis* 2002;34:1224–31.
6. Borio L, Inglesby T, Peters CJ, i in. Hemorrhagic fever viruses as biological weapons. Medical and public health management (consensus statement). *JAMA* 2002;287(18):2391–404.
7. Parvi K. Clinical, clinicopathologic and hematologic features of Kyasanur Forest disease. *Rev Infect Dis* 1989;11(Suppl 4):S854–9.
8. Schmajohn C, Hjelle B. Hantavirus: a global disease problem. *EID* 1997;3(2):95–104.
9. Peters CJ, Simson GL, Levy H. Spectrum of hantavirus infection: hemorrhagic fever with renal syndrome and hantavirus pulmonary syndrome. *Annu Rev Med*. 1999;50:531–45.
10. Khan AS, Maupin GO, Rollin PE, i in. An outbreak of Crimean – Congo hemorrhagic fever in the United Arab Emirates. *Am J Trop Med. Hyg* 1997;57:519–25.
11. Papa A, Bozovi B, Pavlidou V, i in. Genetic detection and isolation of Crimean-Congo hemorrhagic fever virus, Kosovo, Yugoslavia. *EID* 2002;8(8):852–4.
12. Isaacson M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin Infect Dis* 2001;33: 1707–12.
13. Bausch DG, Ksiazek TG. Viral hemorrhagic fevers including hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. *Clin Lab med*. 2002;22:981–1020.
14. Bruce J, Brysiewicz P. Ebola fever: the African emergency. *Int J Trauma Nurs* 2002;8:36–41.
15. Raftery MJ, Kraus AA, Ulrich R, i in. Hantavirus infection of dendritic cells. *J Virol* 2002;76(21): 10724–33.
16. Geimonen E, Neff S, Raymond T, i in. Pathogenic and nonpathogenic hantaviruses differentially regulate endothelial cell responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99(21):13837–42.
17. Gavrilovskaya IN, Peresleni T, Geimonen E i in. Pathogenic hantaviruses selectively inhibit beta3 integrin directed endothelial cell migration. *Arch Virol* 2002;147(10):1913–31.
18. Burt FJ, Swanepoel R, Shieh WJ i in. Immunohistochemical and in situ localization of Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) virus in human tissues and implications for CCHF pathogenesis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121(8):839–46.
19. Peters CJ, LeDue JW. An introduction to Ebola: The virus and the Disease. *J Inf Dis* 1999;179 (Suppl 1):ix–xvi.
20. Chepurinov AA, Dadaeva AA, Kolesnikov ST. Study of pathogenesis of Ebola fever in laboratory animals with different sensitivity to this virus. *Bull Exp Biol Med*. 2001;132(6):1182–6.
21. Hensley LE, Young HA, Jahrling PB i in. Proinflammatory response during Ebola virus infection of primate models: possible involvement of the tumor necrosis factor receptor superfamily. *Immunol Lett* 2002;80(3):169–79.
22. Mahanty S, Hutchinson K, Agarwal S i in. Cutting edge: impairment of dendritic cells and adaptive immunity by Ebola and Lassa viruses. *J Immunol* 2003;170(6):2797–801.
23. Halstead SB, Lan NT, Myint TT i in. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *EID* 2002;8(12):1474–9.
24. Wang WK, Chao DY, Kao CL i in. High levels of plasma dengue viral load during defervescence in patients with dengue hemorrhagic fever: implications for pathogenesis. *Virology* 2003;305 (2):330–8.
25. Yeh TM, Liu HS, Lin YS i in. Immunopathogenesis of dengue virus infection. *J Biomed Sci* 2001; 8(5):377–88.

26. Mairuhu AT, Mac Gillavry MR, Setiati TE i in. Is clinical outcome of dengue-virus infections influenced by coagulation and fibrinolysis? A critical review of the evidence. *Lancet Infect Dis* 2003;3(1):33–41.
27. Lin CF, Lei HY, Shiau AL. i in. Antibodies from dengue patient sera cross-react with endothelial cells and induce damage. *J Med. Virol* 2003;69(1):82–90.
28. Peters CJ, Johnson KM. *Viral hemorrhagic fevers. Infectious diseases, a treatise of infectious diseases, fifth edition.* J. B. Lippincott company, 1994.

Adres autorów:

Andrzej Zieliński
Zakład Epidemiologii Państwowego Zakładu Higieny
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa