

**HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI**

**Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju  
i molekularnu medicinu u Rijeci**

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR RIJEKA**

**HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR – Podružnica Rijeka**

**2. TRIBINA**

# **EPIDEMIJA EBOLE**

# **IZAZOV ZA SUVREMENU MEDICINU**



**19. rujna 2014. u 13,00 sati**

**Sveučilišni kampus, Sveučilišni odjeli, dvorana 0-030  
Radmile Matejčić 2, Rijeka**

### **Znanstveni i organizacijski odbor:**

Daniel Rukavina, Predsjednik  
Gordan Gulan, Alemka Markotić i Biserka Trošelj Vukić

### **Registracija sudionika 12,00 – 13,00 h**

Sudjelovanje na Simpoziju biti će vrednovano prema  
Pravilniku Hrvatske liječničke komore.  
Kotizacija za sudjelovanje na Simpoziju se ne plaća,  
a sudionici koji žele potvrđnicu HLK dužni su se registrirati.

## **P R O G R A M**

**Moderator: Prof. dr. sc. Alemka Markotić**

- 13,00 – 13,10 Akademik Daniel Rukavina**, voditelj Zavoda Hrvatske akademije  
znanosti i umjetnosti  
**Uvodno slovo**
- 13,10 – 13,35 Dr. sc. Ivan-Christian Kurolt**, Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb  
**Etiologija i dijagnostika virusa Ebola**
- 13,35 – 14,00 Dr. sc. Đurđica Cekinović**, Klinika za infektivne bolesti, KBC Rijeka  
i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci  
**Imunopatogeneza Ebola hemoragijske vrućice**
- 14,00 – 14,25 Prof. dr. sc. Tomislav Rukavina**, Medicinski fakultet, Sveučilišta u  
Rijeci, Rijeka  
**Epidemiologija virusa Ebola**
- 14,25 – 15,00 Prof. dr. sc. Alemka Markotić**, Klinika za infektivne bolesti  
"Dr. Fran Mihaljević", Zagreb i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci;  
**Prof. dr. sc. Biserka Trošelj Vukić**, Klinika za infektivne bolesti, KBC  
Rijeka i Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci  
**Kliničke značajke, liječenje i prevencija Ebola hemoragijske vrućice**
- 15,00 – 15,15 Opća rasprava**

### **Informacije**

Željana Mikovčić, Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju  
i molekularnu medicinu, Radmile Matejčić 2, Rijeka;  
Tel. 051 584578; e-mail: rimed@hazu.hr

## ETIOLOGIJA I DIJAGNOSTIKA VIRUSA EBOLA

Ivan-Christian Kurolt

Virus ebola iz obitelji *Filoviridae* prvi puta se pojavio 1976. godine u dvjema istovremenim epidemijama u Sudanu i Demokratskoj Republici Kongo. Od tada su u više navrata izbijale epidemije različitih virusa iz roda *Ebolavirus* u subsaharskoj Africi s visokom stopom smrtnosti od 30 – 90 %, ovisno o vrsti virusa ebrole. Postoji pet vrsta virusa ebrole [Zaire (EBOV), Sudan (SUDV), Bundibugyo (BDBV), Taï Forest (TAFV) i Reston (RESTV)] koji su svi endemski u Africi, osim soja Reston, koji je endemski i u dijelovima jugoistočne Azije i Kini. Za vrstu Reston do sada nisu zabilježeni slučajevi bolesti nakon infekcije u ljudi. Genom virusa ebrole se sastoji od negativno orijentirane RNA, veličine 19 kb, koji kodira za sedam virusnih proteina. Virusne čestice su duguljastog oblika, otprilike 800 – 1000 nm dužine i 80 nm u promjeru. Rezervoarom virusa ebrole smatraju se voćni šišmiši (ili letipsi), kod kojih su dokazana ebolavirusna RNA i antitijela, no nisu do kraja potvrđeni. Dijagnostika zaraze virusom ebrole moguća je nakon inkubacijskog perioda (2 – 21 dan) ili nakon pojave prvih simptoma kao što su vrućica, mijalgije i opća slabost. Klinički biološki materijal bolesnika je izrazito zarazan i do inaktivacije uzorci se trebaju obrađivati na najvećoj razini biosigurnosti. Virusnu RNA i antigen je moguće detektirati od trećeg do desetog dana od pojave simptoma u krvi bolesnika. Ukoliko je uzorak uzet prije trećega dana bolesti negativan, potrebno je ponoviti pretragu dva dana kasnije. Pokazano je da se virusna RNA može detektirati u krvi bolesnika i do 72 h prije detekcije antigena. Postoji i mogućnost detekcije specifičnih IgM i IgG antitijela. Radi ozbiljnosti dijagnoze, preporučuje se potvrdna dijagnostika u referentnim laboratorijama razine biosigurnosti 4 Svjetske zdravstvene organizacije gdje se rade i testovi neutralizacije, virusne izolacije i elektronska mikroskopija.

## IMUNOPATOGENEZA INFEKCIJE EBOLA VIRUSOM

Đurđica Cekinović

Interhumani prijenos ebolavirusa ostvaruje se kontaktom oštećene kože ili sluznice (usna šupljina, oko) s izlučevinama oboljele osobe (krv, feces, urin, znoj, povraćeni sadržaj). Dosadašnje uglavnom *in vivo* studije pokazuju da patogeneza infekcije ebolavirusom započinje kada virus inficira stanice koje predočuju antigene (APCs): makrofage i dendritičke stanice. Inficirane stanice putuju u regionalne limfne čvorove gdje se nastavlja replikacija virusa, a potom slobodni virus i inficirani monociti putem limfne mikrocirkulacije ulaze u krvotok te inficiraju makrofage i dendritičke stanice u slezeni, jetri, limfnim čvorovima i drugim organima. Unutar solidnih organa virus inficira i parenhimatozne stanice pri čemu dolazi do nekroze i karakteristične „likvefikacije“ organa. Endotelne stanice bivaju inficirane tek u kasnijem stadiju infekcije i zajedno s makrofazima luče velike količine proupalnih citokina interleukina IL-1 $\beta$  i IL-6, čimbenika nekroze tumora TNF- $\alpha$ , interferona tip I, ali i IL-10 pri čemu se inhibira imunološki odgovor te inducira apoptoza limfocita T. Limfociti T su refraktorni na infekciju ebolavirusom, no podliježu značajnoj apoptozi što rezultira karakterističnom limfopenijom, što u letalnim oblicima infekcije nazivamo „imunološka paraliza“. S druge strane, infekcija dendritičkih stanica, ovisno o stadiju sazrijevanja u kojem se one nalaze u trenutku infekcije, izravno utječe na aktivaciju T-staničnog odgovora, ali i B-limfocita i NK-stanica. Ebolavirus zaustavlja sazrijevanje inficiranih dendritičkih stanica, a preživljenje ili apoptoza limfocita T tijekom ebolavirusne infekcije ovisi o razini IL-2 kojeg upravo luče zrele dendritičke stanice. Limfociti T koji ne podliježu apoptozi ispoljavaju aktivacijske markere na svojoj površini (dominantno CD44 molekulu), luče IFN- $\gamma$  i funkcionalne su imunološke stanice koje imaju sposobnost ubijanja virusom inficiranih stanica. Lučenjem interferona gama (IFN- $\gamma$ ), CD8<sup>+</sup> limfociti T uspješno kontroliraju razmnožavanje virusa u inficiranim stanicama, iako ovaj antivirusni mehanizam nije dovoljan za kontrolu letalnih oblika ebolavirusne infekcije. U ovakvim slučajevima CD8<sup>+</sup> limfociti T ostvaruju svoj antivirusni učinak lučenjem perforinskih molekula s posljedičnom lizom inficiranih stanica. Za razliku od limfocita T, tijekom ebolavirusne infekcije ne dolazi do značajne apoptoze limfocita B, no ove stanice ne sudjeluju u kontroli akutne infekcije. Ipak, prisustvo protutijela specifičnih za virus nužno je za kontrolu razmnožavanja virusa u kasnijem stadiju, i najvjerojatnije, za rezoluciju infekcije.

## EPIDEMIOLOGIJA VIRUSA EBOLA

Tomislav Rukavina

Ebolavirus je rod unutar porodice *Filoviridae* koji obuhvaća nekoliko vrsta virusa uzročnika rijetkih, ali ozbiljnih i često smrtonosnih infekcija u ljudi. Prirodni rezervoar virusa nije sa sigurnošću dokazan. Pri pojavi epidemije virus se prenosi s bolesnika izravnim kontaktom zdrave osobe s krvlju ili drugim tjelesnim tekućinama zaraženih, kako živih tako i preminulih. Virusi se ne prenose zrakom ni komarcima, a bolesnici postaju zarazni i počinju izlučivati viruse nakon pojave simptoma. Ebola virusi su osjetljivi na uobičajene dezinficijense (natrijev hipoklorit, fenolni dezinficijensi, metilni alkohol, eter, 2%-tni glutaraldehid, beta-propiolakton, formaldehid) i detergente poput natrij-laurilsulfata, a inaktiviraju se izlaganjem temperaturi od 60°C kroz 30-60 minuta ili prokuhavanjem u trajanju od pet minuta. Preživljavaju vrlo kratko u vanjskoj sredini, osobito na površinama izloženim sunčevoj svjetlosti. Osobe koje skrbe o bolesnicima imaju povećan rizik od nastanka infekcije. Iznimno je važno da svi koji dolaze u kontakt s bolesnikom budu primjereno zaštićeni te da koriste osobna zaštitna sredstva koja uključuju jednokratne rukavice, vodootpornu zaštitnu odjeću, čvrstu, zatvorenu obuću, te zaštitu za lice radi sprečavanja prskanja po nosu, ustima i očima. Posebno treba biti oprezan pri izvođenju bilo kakvih invazivnih postupaka na bolesniku (vađenje krvi, bronhoskopija i sl.), a posebne zaštitne mjere su nužne pri radu u laboratorijima koji obrađuju uzorke bolesnika. Sav materijal koji je korišten tijekom rada s bolesnikom mora se nakon uporabe na siguran način zbrinuti, a svi prostori u kojima su boravili bolesnici temeljito očistiti i dekontaminirati.

### KLINIČKE ZNAČAJKE, LIJEČENJE I PREVENCIJA EBOLA HEMORAGIJSKE VRUĆICE

Alemka Markotić i Biserka Trošelj Vukić

Ebola hemoragijska vrućica (EHV) je jedna od četiri po život opasne, karantenske hemoragijske vrućice. Inkubacija u prosjeku traje od osam do 10 dana od ekspozicije, a kreće se u rasponu od dva do 21 dana. Bolest počinje općim infektivnim sindromom: vrućicom, zimicom, mijalgijama, slabošću i općim lošim stanjem. Kroz slijedećih nekoliko dana bolesnici mogu razviti simptome od strane gastrointestinalnog trakta: dijareju, mučninu, povraćanje i bolove u trbuhu. Na koži se može pojaviti makulopapularni osip, dok se krvarenja po koži mogu i ne moraju pojaviti, a češća su u bolesnika s težim oblicima bolesti. Konjunktivalna krvarenja su relativno česta. Teški oblici bolesti praćeni su brojnim komplikacijama, multiorganskim zatajenjem i znacima septičkog šoka. Smrtnost se kreće od 55-75%, ponekad i više. Preživjeli prolaze dugo razdoblje rekonvalescencije. U krvnoj slici nalazimo leukopeniju s limfopenijom, trombocitopenijom te porastom jetrenih transaminaza, pri čemu porast aspartat aminotransferaze (AST) predstavlja loš prognostički znak. Protrombinsko vrijeme i parcijalno protrombinsko vrijeme su produljeni, a povišeni su i produkti razgradnje fibrina i u korelaciji su s razvojem diseminirane intravaskularne koagulacije. Za sada nema odobrenog cjepiva, a medicinsko osoblje pri liječenju i zbrinjavanju bolesnika s EHV mora primjenjivati propisane striktno mjere osobne zaštite. Liječenje je simptomatsko uz po potrebi mjere intenzivnog liječenja. Ne treba davati lijekove koji utječu na funkciju trombocita ni intramuskularne injekcije. Nekoliko terapeutika za liječenje EHV je u različitim fazama istraživanja.