ВИРУСНА ХЕМОРАГИЧНА ТРЕСКА ЕБОЛА – II ЧАСТ

Н. Кълвачев

Катедра „Медицинска микробиология", Медицински факултет, МУ – София

VIRAL HEMORRHAGIC FEVER EBOLA – PART II

N. Kalvatchev

Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia

Резюме:

Епидемията от заболяването ебола в Западна Африка изненада и най-големите експерти в областта на инфекциозните болести и общественото здраве в глобален мащаб. Счита се, че документираният през 2013-2015 г. взрив от над 26 000 заболели и над 11 000 починали се дължи повече на социални фактори, отколкото на биологичните характеристики на вируса. На този етап малко се знае относно точния механизъм на предаване на инфекцията, основно поради малкия брой изучавани клинични случаи, описани преди 2013 г. Настоящият материал предлага обобщение на разнообразната информация, натрупала се по време на настоящите събития, като обсъжда начините на трансмисия на заболяването между хората и/или животните, както и последните факти около клиничните особености на тази вирусна хеморагична треска.

Ключови думи: вирусна хеморагична треска ебола, Ебола вирус, трансмисия

Адрес за кореспонденция: *Д-р Николай Кълвачев, д.м., Катедра „Медицинска микробиология", Медицински факултет, МУ – София, бул. „Св. Г. Софийски" № 1, 1431 София, тел. 02 91 72-779/577, e-mail: nkalvat@yahoo.com*

Summary:

The epidemic of Ebola Virus Disease (EVD) in West Africa surprised the biggest experts in infectious diseases and public health field. The outbreak during 2013-2015 left over 26,000 ill patients and more than 11,000 dead cases. It is considered that this situation is more due to social factors than viral biological characteristics. At this point, little is known about the exact mechanism of transmission of this infection, mainly because of the small number of studied clinical cases described before 2013. This article provides a summary of diverse information accumulated during last events, discusses ways of transmission of EVD between humans and/or animals, and gives evidence about the clinical features of this viral hemorrhagic fever.

Key words: viral hemorrhagic fever ebola, Ebola virus, transmission

Address for correspondence: *Nikolay Kalvatchev, MD, PhD, Department of Medical Microbiology, Faculty of Medicine, Medical University – Sofia, 1, Sv. G. Sofiyski Blvd., Bg – 1431 Sofia, tel. +359 2 91 72-779/577, e-mail: nkalvat@yahoo.com*

Болестта ебола (Ebola Virus Disease, EVD) за пръв път се описва през 1976 г. Оттогава до началото на епидемията, започнала през 2013 г. в Западна Африка, Световната здравна организация (СЗО) е регистрирала общо 24 епидемии с общ брой около 2400 случая [40, 44]. През юли и октомври 2014 г. бе регистрирана епидемия, засегнала 69 души в Демократична република Конго, но тези случаи нямаха общо със случващото се в Гвинея, Либерия и Сиера Леоне [28]. Към момента род Ебола вирус (EBOV), включва 5 вида, като 4 от тях се описват в Африка: *Zaire Ebolavirus (EBOV)*, *Sudan (SUDV), Tai Forest (TAFV)* и *Bundibugyo (BUNV)*), а един – във Филипините – *Reston (RESTV)* [24]. Повече от случаите през 2013-2015 г. бяха причинени от вида *Zaire Ebolavirus*, но имаше и такива, при които бяха потвърдени другите африкански видове. Епидемиите, причинени от вида *Reston,* се описват сред примати и свине, докато при хората заболяването протича без клинична симптоматика [30].

При всички епидемии с вирусите Ебола до последната, заболяването се предава от човек

на човек чрез директна трансмисия, а циклите на заразяване остават с малък брой заразени пациенти. Познати са едва седем епидемии, при които засегнатите индивиди са над 100. През 1976 г. са били описани 284 случая в общо 15 цикъла на заразяване [17, 18]. Липсата на последователност при научните изследвания прави трудна задачата да се проследи развитието на болестта през годините. Засега остава неясно колко дълго вирусът може да се предава от човек на човек, без да губи своята вирулентност. Много от експертите в областта считат, че документираният през 2013-2015 г. взрив от над 26 000 заболели и над 11 000 починали, се дължи повече на социални фактори (бедност, градска пренаселеност, житейски навици, лоши медицински услуги и инфраструктура), отколкото на биологичните характеристики на вируса [44]. Следва да се отбележи, че след като СЗО обяви край на случващото се в Западна Африка, през януари 2016 г. нови два смъртни случая бяха доказани в Сиера Леоне, като новината предизвика тревога и бе отчетен нов неуспех в опитите за ликвидиране на заболяването в района.

Засега няма описан случай на EVD на територията на България. През месец ноември 2014 г., след завръщане от Сиера Леоне, български гражданин със съмнителни клинични показания за ебола бе изследван в Националния център по заразни и паразитни болести, като вирусологичните резултати отхвърлиха съмненията за зараза с EBOV.

На този етап малко се знае относно точния механизъм на предаване на инфекцията, основно поради малкия брой изучавани клинични случаи и епидемии, описани преди 2013 г. От друга страна, настоящата ситуация повдигна редица нови въпроси, които остава да бъдат доизяснени.

Какво знаем за предаването на вируса Ебола при хората

Предишните епидемии с EBOV са дали възможност да бъде изучено предаването на тази инфекция между хората. Разпространението на заболяването като вътреболнична инфекция (ВБИ) е често срещано развитие на създалата се ситуация. Съществуват доклади, описващи разпространението на вируса чрез нестерилни игли и спринцовки под формата на парентерално заразяване [18]. През последните години обаче няма доклади в тази посока, въпреки че медицинските работници остават сред най-рисковия контингент по време на епидемия. Използването на лични предпазни средства (ЛПС) като ръкавици и маски е предотвратило вътреболнични инфекции с EBOV, но примери като този в Уганда през 2000-2001 г. (14 от 22 медицински работници се заразяват въпреки използването на ЛПС) са насочили изследванията в посока оценка на биориска и контрол на това заболяване [31].

Съществуват само няколко доклада, обсъждащи риска от предаване на вируса сред хора, живеещи със и обслужващи болни. Baron et al. [4] описват как инфекцията не се е разпространила сред роднини, живеещи с болен. Обръща се внимание на факта, че в нито един момент не е имало директен контакт с пациента и вирусът не се предава лесно по въздушно-капков път. Друг доклад [14] описва как прекият контакт с болен и неговите органични течности носят най-голям риск от предаване на заболяването при съжителство в тесни помещения. Трето изследване посочва, че при провеждането на експеримент сред болни от EVD, не са намерени доказателства в подкрепа на предаване на вируса с малки аерозолни частици и рискът от заразяване по въздушно-капков път остава под 4% [11].

Roels et al. [34] описват епидемия, обхванала 316 души, като се представя информация за 55 боледуващи, при които не става ясен начинът на заразяване. Четирима от разпитаните са във фаза на конвалесценция, докато за останалите информацията е събрана индиректно, чрез свидетели. Впоследствие става ясно, че някои от разболелите се са посетили заразен човек, преди дори той да се разболее; други са докосвали болния, но без видим контакт с телесни течности; а трети са нямали никакъв физически контакт с болния. Авторите заключават, че простото докосване на болен от EVD може да улесни по-нататъшното разпространение на вируса. Изследователите правят извод, че „по-големи капчици, аерозолни частици и/или издишвания" могат да обяснят начина на заразяване при случаите, когато не е имало физически контакт.

Наличните към момента данни сочат, че прекият контакт и излагането на инфектирани телесни течности са основният механизъм на заразяване с EBOV. В подкрепа на това говори успешното култивиране и изолиране на вируса от слюнката, майчиното мляко, урината и спермата на инфектирани индивиди. От друга страна, вирусна РНК успешно се доказва след провеждане на RT-PCR в клинични материали като изпражнения, сълзи, пот, ректални, вагинални, раневи и конюнктивални секрети [5]. Естествено, след като вирусни РНК копия могат да бъдат доказани върху самата кожа (чрез методи на директна визуализация и имунохистохимични

оцветявания) и потта върху нея, най-вероятно това е причината инфекцията да се предава след обикновено докосване на болния човек. Установено е също, че заразените индивиди могат да излъчват вируса за продължителен период от време – от няколко седмици до месеци. EBOV е бил изолиран от сперма 82 дни след началото на заболяването. На този етап има само предположения за EBOV инфекция след сексуален контакт, но без доказателства [10].

Изглежда, разпространението на вируса има и други механизми на предаване, а именно чрез контаминирани чинии, играчки, книги, дрехи и др. На този етап ролята на пренасянето на вируса чрез различни предмети не е напълно изяснена поради недостатъчно епидемиологични доказателства. Въпреки това обаче съществуват изследвания, които удостоверяват, че филовирусите остават жизнеспособни върху твърди предмети или течности за няколко дни и дори седмици [33]. По време на епидемия със SUDV са изследвани 31 проби от средата, където са провеждани медицински манипулации. Няколко от използваните ръкавици и игли на спринцовки дали положителен резултат, като върху тях било доказана вирусна РНК [5]. Това изследване не показало значимо замърсяване на болничната среда, но доказало, че вирусът издържа на задължителните дезинфекционни мероприятия и на практика контаминира болничното отделение. Доказателства са събрани и през 2014 г., когато са изследвани различни предмети, видимо незамърсени от Центъра за работа с Ебола в Каилахън, Сиера Леоне. Изследванията започнали рано сутринта, преди санитарите да почистят работните места. При всички проби били открити EBOV РНК, дори и в използваните маски от здравите медицински работници. Този факт намира обяснение с намиращите се заразени аерозолни частици в манипулационните помещения или попадането им по време на свалянето/събличането на замърсените ЛПС. При така представените данни трябва да се отбележи, че доказването на EBOV РНК не означава задължително контагиозност или вирулентност на вирусните частици.

Здравните органи уточниха, че заразата се предава само след контакт от вече видимо болен човек, а инфекцията не може да се предаде на друг в стадии на инкубация. Изследвания на контактни хора доказват, че вирусът циркулира в малки количества в човешкия организъм без видима клинична картина. Ниският вирусен товар обаче се оказва напълно достатъчен да индуцира хуморален имунитет, а доказателства за това са откритите посредством метода ELISA специфични IgM и IgG антитела срещу EBOV при контактни лица [25].

Съществуват още интересни наблюдения около предаването на EBOV от човек на човек. *Първо*, вирусният товар се покачва значително с прогресирането на клиничната симптоматика в хода на болестта [37]. Това неизменно води до дисеминация на вируса в целия организъм и прави заразения човек опасен за другите. *На второ място*, пациентите, които са в напреднал стадий на заболяването и проявяват признаци като диария, повръщане, хеморагии и кашлица, са тези, които разпространяват вируса чрез аерозолни частици и телесни течности. *Трето*, пациентите в напреднал стадий и с гастроинтестинални хеморагии могат да предават заразата на повече от един човек. Например единичен случай със SUDV е предал инфекцията на всички 10 членове от семейството си [6]; при епидемия с EBOV само от един болен са се заразили други 38. При друг документиран случай по време на погребение на един човек (обичай в Африка е да се мият труповете, преди да се заровят), са били заразени 21 души. В Сиера Леоне през май 2014 г., по време на погребение, са заразени общо 300 души [43]. *Четвърто*, инфектиращата доза EBOV може да бъде под 10 вирусни частици, което прави тази вирусна инфекция изключително лесно разпространяваща се [15]. Именно този факт обяснява защо има толкова много пострадали медицински работници при последната епидемия. Следва да се отбележи, че заразяването на медици най-често става по време на събличането/свалянето на замърсените личните предпазни средства (престилки, очила, маски, ръкавици и др.). СЗО обясни високия брой заразени медицински работници в Западна Африка с липсата на адекватно обучение в специализираните центрове за прием на болни с ебола, липсата на желание на медиците да боравят с този вид пациенти, липса на достатъчно ЛПС и яснота при тяхното използване. Не на последно място остава и неправилно поставената диагноза, късното разпознаване на EVD.

Случая на зараза при медицинската сестра от Далас, САЩ, след манипулации на болен, пристигнал от Либерия, остава неуточнен. Съществуващият доклад [9] ясно посочва добрите практики и мерки, взети в изолационното помещение. Водещата хипотеза остава инфекция по време на интубация на болния. Механизмът на заразяване при друга медицинска сестра от Мадрид, Испания, обслужваща мисионер от Африка, също остава загадка [32].

ЕБОЛА ВИРУСНА ТРАНСМИСИЯ ХОРА–ЖИВОТНИ

Ебола вирусите могат да инфектират различни видове животни, но най-често това са приматите. През 1994 г. е описана епидемия от TAFV сред шимпанзета в Национален Парк Тай в Кот д'Ивоар. Ветеринарят, които извършва аутопсията на едно от дивите животни, се заразява, въпреки че използва ръкавици, но не и маска за лице [13]. Между 2001 и 2003 г. се описват няколко взрива от EBOV сред хора в Габон и съседна Република Конго след боравене с трупове на животни – малки антилопи и различни видове маймуни [45].

При друг случай болен потвърдил, че няколко дни преди да се разболее, си купил и ял прясно месо от прилеп. Ролята на прилепите и EVD продължава да се изяснява, след като бяха доказани специфични IgG и IgM антитела и вирусна РНК в тях [27]. По-късни изследвания през 2007 г. доказаха, че основният вектор на Ебола вирусите са плодоядните прилепи, които чрез миграцията си по река Лулуа в Република Конго разпространяват заболяването [26].

За периода 1989-1996 г. са описани няколко взрива от RESTV сред маймуни във Филипините или внесени в САЩ и Италия от Филипините [21]. Доказани били и специфични RESTV антитела сред хората, които имали пряк контакт с тези маймуни, въпреки че симптоми на болестта липсвали. Друг пример за наличие на RESTV антитела при хора е описан след аутопсия на умряла маймуна. Изследванията заключили, че директни и близки контакти със заразени маймуни водят до предаване на RESTV към хората [41]. През 2009 г. СЗО съобщава за наличие на специфични IgG антитела срещу RESTV при маймуни с произход Филипините, като при никое от животните не се е проявило заболяване [42].

През 2008 г. за пръв път се доказва RESTV при свине във Филипините. Вирусът бил изолиран в няколко свинеферми с повишена смъртност, причинена от вируса на свинския респираторен синдром (ВСРС). Смятало се, че RESTV съществува под формата на коинфекция с вируса, причинител на основното заболяване. Интересно, работниците от тази свинеферма реагирали със сероконверсия (образуване на IgG антитела) към RESTV [30]. Този факт доказал „преминаване" на вируса към човека, като най-вероятният начин за това остава въздушно-прахов път чрез заразените телесни течности на животните [41]. Друга хипотеза би могла да бъде, че коинфекцията с ВСРС (заболяване, предавано по респираторен път), улеснява трансмисията на RESTV сред прасетата.

Друго изследване, направено в малко африканско село по време на EVD епидемията, доказало специфични IgG антитела както при здрави хора, така и сред кучета [3]. Пробите били изследвани чрез ELISA, но методът така и не бил валидиран и изследването останало под въпрос. Въпреки интересните резултати от това проучване, засега няма доказателства за EVD сред кучетата, нито е изолирана ебола вирусна РНК от куче.

ЕБОЛА ВИРУСНА ТРАНСМИСИЯ ЖИВОТНИ–ЖИВОТНИ

Съществуват експерименти, изучаващи трансмисията на EBOV между няколко животински вида. В едно проучване инфектирани макаци се заключват в клетка, а на 3 m от тях се заключват други здрави маймуни [20]. Заразените маймуни умират 10 дни след заразяването им, а всяка 2-ра от здравите маймуни развива EVD. Авторите на изследването обясняват заразяването с орални и конюнктивални аерозолни частици, преминали разстоянието между двете клетки, както и с подхвърляния на останки от храни, фецеси и плюене между маймуните по време на пребиваването им в стаята.

По-късно, през 2012 г., били заразени с EBOV 6 малки прасенца и затворени заедно с други 4 напълно здрави маймуни в една клетка [39]. Този път клетката била разделена на две с тел, като поддържала разстояние от едва 20 cm между животните. Обслужващият персонал внимателно следял да не бъде прехвърляна храна или други предмети през телта. В резултат всички маймуни били заразени. Авторите обяснили инфекцията с инхалация на аерозолни частици или прехвърчащи капчици между лигавиците на животните.

В трети експеримент, през 2014 г., две маймуни били заразени мускулно с EBOV и след това били затворени в клетка, където поставили други две напълно здрави маймуни [2]. Този път клетката била обща за всички, без каквито и да било бариери. На 6-ия ден след инфектирането изследване на кръвта от заразените примати доказало висок вирусен товар на EBOV, без те да предадат заразата на здравите маймуни. Не били открити доказателства за излъчване на вируса по въздушно-капков път.

През последните години продължават интензивните проучвания върху изясняване входната врата на инфекцията. Маймуни били заразени с EBOV по-различни начини – орално, конюнктивално и интрамускулно. Оцелели само тези, заразени орално [19]. Друг колектив заразил от-

делни групи, живеещи заедно макаци с различни концентрации EBOV. Оставили една група, без да бъде заразена и да послужи за контрола [22]. В резултат всички маймуни бързо развили заболяване и умрели. Други изследвания показали, че след като прасета били заразени с EBOV назално (чрез универсален носител на смес съдържаща EBOV, закрепена за зурлите), развили респираторни заболявания. Прасетата излъчвали вируси в много високи концентрации заедно с назалните секрети [23].

Патологични находки при EVD

Патологичните находки, отчетени по време на EVD при хора, винаги са били ограничени поради факта, че липсва подходяща медицинска инфраструктура и лаборатории с нужното ниво на биозащита на място при епидемичния взрив. До момента се знае за направени само около 30 аутопсии при случаи на филовирусна инфекция. Епидемиите през 1976 и 1995 г., причинени съответно от SUDV и EBOV, остават основният източник на информация [29, 46]. Патологоанатомичният анализ показва, че ебола вирусите могат да инфектират различни типове клетки (основно макрофаги и дендритни клетки, ендотелни и купферови клетки) и тъкани (черен дроб, слезка, бъбреци, лимфни възли, тестиси, интестинална мукоза и кожа). Засега няма данни EVD да бъде свързана с причиняване на пневмонии при хората, въпреки че белодробна конгестия, фокален алвеоларен едем и дифузна алвеоларна хеморагия са често срещани. Вирусни включвания се описват в алвеоларните макрофаги и в пространствата между алвеолите [29].

Патологичните характеристики сред приматите са близки до тези, намерени при аутопсии на хора. Интересни факти представят проучванията, направени след изкуствени заразявания по въздушно-капков път чрез аерозоли. При експериментално заразяване на маймуна с EBOV по аерогенен път животното бързо развило ебола-подобни симптоми и починало. Аутопсията показала средно тежка интерстициална пневмония със засягане на бронхите, околните лимфни съдове и възли, некроза, възпаление и хеморагия [22]. Също така били открити високи концентрации вирусен антиген в носните секрети и орофаринкса. При други експерименти с маймуни, отново направени по аерогенен път, били доказани значителни промени в лимфоидните тъкани на горните и долните дихателни пътища, нещо, което не било характерно при заразяване по друг начин [38].

Ебола вирусни геноми

След откриването на ебола вирусите през 1976 г. бе установено, че генът, кодиращ гликопротеините, е достатъчно стабилен (непроменлив) и това дава основание именно той да бъде използван за диагностични цели и филогенетични анализи [35]. Към момента в генетичната банка (GenBank) съществуват около 80 генетични секвенции, принадлежащи на вируси, доказани по време на епидемията 2013-2015 г., и още около 50 публикувани преди това. Анализът показва, че вирусът, причинил взрива в Западна Африка, е бил внесен от Гвинея в Сиера Леоне, а първичният случай в Гвинея бил самостоятелно зоонозно събитие [16]. И все пак, последните филогенетични анализи доказаха изменчивост на вируса, което вероятно е довело до улесняване на трансмисията, а оттам – и на разпространението като цяло [36].

Диагностика, лечение, профилактика, имунитет

Диагностицирането на човек, болен от ебола, е труден и сложен процес, поради факта че в първите дни от заболяването симптомите като температура и треска са неспецифични и наблюдавани в хода на болести като малария, коремен тиф и ред други хеморагични трески. Съмнителните пациенти трябва незабавно да бъдат изолирани, а здравните власти – уведомени, при следните случаи: контакт на здрави хора с кръв или телесна течност на болен от ебола; директен контакт с предмети, принадлежащи на болен от ебола; сексуален контакт на преболедувал ебола в близките 80 дни; контакт с инфектирани от ебола животни.

На този етап най-подходящ клиничен материал за изследване остава кръв или серум на пациент, взет най-малко 3 дни след началото на клинична симптоматика. Едва тогава вирусът достига нива, които биха могли да бъдат доказани чрез лабораторни тестове [7]. В първите 3-5 дни от началото на заболяването се използват ELISA методи за откриване на антигени на вируса или антитела срещу ебола от клас IgM, PCR и вирусна изолация. По-късно в хода на заболяването или по време на възстановяването се изследват освен специфични IgM, и IgG антитела. При ретроспективно изследване се използват имунохистохимични тестове, PCR и вирусна изолация. Всички дейности, свързани със съмнителни пациенти и проби, следва да бъдат пренасочени към национални институции и лаборатории с биозащита на ниво 4. Задължително се спазват утвърдени протоколи за безо-

пасност, съхранение и транспортиране на клинични материали, описани на български и английски език, препоръчани от СЗО [1, 47].

Лицензирани препарати за профилактика и лечение на треска ебола засега липсват. Лечението се поддържа симптоматично чрез трансфузия на кръвни елементи, съдоукрепващи препарати, кортикостероиди, оксигенация, корекция на хомеостазата и глюкозо-левулозни вливания.

Използвани са различни лекарствени препарати под формата на експериментално лечение: ZMapp (50mg/kg/ден) i.v. (моноклонални антитела); Brincidofovir p.o.; Flavipiravir p.o.; TKM-Ebola (siRNA); Lamivudine. Обсъжда се и ефикасността на различни кръвни продукти: Ebola IgG, FX06 (Febrine-derived peptide) и др.

В процес на клинично проучване са ваксините Recombinant chimpanzee adenovirus serotype 3 (cAd3) и Recombinant vesicular stomatitis virus (rVSV-EBO), разработени от американски и британски компании. През декември 2015 г. Руският федерален научноизследователски център по епидемиология и микробиология обяви, че е регистрирал други две ваксини срещу EBOV.

Възстановяването от EVD зависи от ефикасността на терапията, както и от индивидуалните имунни възможности на всеки отделен пациент. Индивидите, които са преболедували инфекцията, поддържат високи нива на специфични антитела от клас IgG в продължение на 10 и повече години [8]. Засега не е ясно дали хората, преболедували ебола, остават имунни за цял живот, или са чувствителни към други видове EBOV.

Постебола вирусен синдром

При хора, преживели треска ебола, са описани късни усложнения с термина постебола вирусен синдром [12]. По време на престоя в болницата и дните след изписване на пациента най-честите симптоми са артралгия, миалгия, летаргия, алопеция и загуба на слуха в различна степен. Още по-късни усложнения са: нарушеното зрение, увеит, безсъние, депресия и периферна парестезия.

Заключителни бележки

Епидемията в Западна Африка изненада и най-големите експерти в областта на инфекциозните болести и общественото здраве в глобален мащаб. Не може, а и не трябва да се мисли, че Ебола вирусите няма да се възвърнат отново с още по-голяма сила в бъдеще. Да не забравяме, че голяма част от събитията останаха неразшифровани. Например защо този път (за разлика от предходни епидемии) потенциалът на трансмисия и разпространение останаха така високи? Като цяло остана неуточнен фактът за устойчивостта на Ебола вирусите в околната среда. Стана ясно, че вирусът не може да се предава, без пациентът да има видима клинична симптоматика – вирусният товар остава нисък по време на инкубационния период. Остава въпросът кога точно започва заболяването? Разбра се, че вирусна РНК може да бъде доказана в семенната течност и очните секрети няколко месеца след оздравяване, но епидемиологичната стойност на този факт остава загадка. Също така остава отворен въпросът около аерозолната трансмисия на EVD както от хора на хора, така и от животни на хора. На всичко това би могло да се отговори с интензивни проучвания и участия на специалисти в различни области и държави.

Библиография

1. Кълвачев Н. Вирусна хеморагична треска Ебола. – Мед. преглед, 2014, 6, 65-68.
2. Alimonti J., et al. Evaluation of transmission risks associated with in vivo replication of several high containment pathogens in a biosafety level 4 laboratory. – Sci Rep, 2014, 4, 5824.
3. Allela L., et al. Ebola virus antibody prevalence in dogs and human risk. – Emerg Infect Dis, 2005, 11, 385-390.
4. Baron C., et al. Ebola virus disease in southern Sudan: hospital dissemination and intrafamilial spread. – Bull World Health Organ, 1983, 61, 997-1003.
5. Bausch G., et al. Assessment of the risk of Ebola virus transmission from bodily fluids and fomites. – J Infect Dis, 2007, 196 (Suppl. 2), S142-S147.
6. Borchert M., et al. Ebola haemorrhagic fever outbreak in Masindi District, Uganda: outbreak description and lessons learned. – BMC Infect Dis, 2011, 11, 357.
7. CDC (2015) http://www.cdc.gov/vhf/ebola/diagnosis/
8. CDC (2015) http://www.cdc.gov/vhf/ebola/treatment/
9. Chevalier S., et al. Centers for Disease Control and Prevention Ebola virus disease cluster in the United States-Dallas county, Texas, 2014. – MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2014, 63, 1087-1088.
10. Christie A., et al. Possible sexual transmission of Ebola virus – Liberia 2015. – MMWR, 2015, 64, 17.
11. Dowell F., et al. Transmission of Ebola hemorrhagic fever: a study of risk factors in family members, Kikwit, Democratic Republicof the Congo, 1995. – J Infect Dis, 1999, 179 (Suppl 1), S87-S91.
12. Epstein L., et al. Post-Ebola Signs and Symptoms in U.S. Survivors. – N Engl J Med., 2015, 372, 2484-2486.
13. Formenty P., et al. Ebola virus outbreak among wild chimpanzees living in a rain forest of Cote d Ivoire. – J Infect Dis, 1999, 179, S120-S126.
14. Francesconi P., et al. Ebola hemorrhagic fever transmission and risk factors of contacts, Uganda. – Emerg Infect Dis., 2003, 9, 1430-1437.
15. Franz R., et al. Clinical recognition and management of patients exposed to biological warfare agents. – JAMA, 1997, 278, 399-411.
16. Gire K., et al. Genomic surveillance elucidates Ebola virus origin and transmission during the 2014 outbreak. – Science, 2014, 345, 1369-1372.

17. International Commission (1978). Ebola haemorrhagic fever in Sudan,1976. – Bull World Health Organ, 56, 247-270.
18. International Commission. (1978). Ebola haemorrhagic fever in Zaire, 1976. – Bull World Health Organ, 56, 271-293.
19. Jaax K., et. al. Lethal experimental infection of rhesus monkeys with Ebola Zaire (Mayinga) virus by the oral and conjunctival route of exposure. – Arch Pathol Lab Med, 1996, 120, 140-155.
20. Jaax N., et al. Transmission of Ebolavirus (Zaire strain) to uninfected control monkeys in a biocontainment laboratory. – Lancet, 1995, 346, 1669-1671.
21. Jahrling B., Geisbert T., et., al. Preliminary report: isolation of Ebola virus from monkeys imported to USA. Lancet, 1990, 335, 502-505.
22. Johnson E., et al. Lethal experimental infections of rhesus monkeys by aerosolized Ebola virus. – Int J Exp Pathol, 1995, 76, 227-236.
23. Kobinger P., et al. Replication, pathogenicity, shedding, and transmission of Zaire ebolavirus in pigs. – J Infect Dis, 2011, 204, 200-208.
24. Kuhn H., et al. Proposal for a revised taxonomy of the family Filoviridae: classification, names of taxa and viruses, and virus abbreviations. – Arch Virol, 2010, 155, 2083-2103.
25. Leroy M., et al. Human asymptomatic Ebola infection and strong inflammatory response.- Lancet, 2000, 355, 2210-2215.
26. Leroy M., et al. Human Ebola outbreak resulting from direct exposure to fruit bats in Luebo, Democratic Republic of the Congo, 2007. – Vector Borne Zoonotic Dis, 2009, 9, 723-728.
27. Leroy M., et al. Fruit bats as reservoirs of Ebola virus. – Nature, 2005, 438, 575-576.
28. Maganga D., et al. Ebola virus disease in the Democratic Republic of Congo. – N Engl J Med, 2014, 371, 2083-2091.
29. Martines B., et al. Tissue and cellular tropism, pathology and pathogenesis of Ebola and Marburg viruses. – J Pathol, 2015, 235, 153-174.
30. Miranda E. et Miranda L. Reston ebolavirus in humans and animals in the Philippines: a review. – J Infect Dis, 2011, 204 (Suppl 3), S757-S760.
31. Oyok T., et al. Outbreak of Ebola hemorrhagic fever Uganda, August 2000 – January 2001. – Morb Mortal Wkly Rep, 2001, 50, 73-77.
32. Parra M., et al. The first case of Ebola virus disease acquired outside Africa. – N Engl J Med, 2014, 371, 2439-2440.
33. Piercy J., et al. The survival of filoviruses in liquids, on solid substrates and in a dynamic aerosol. – J Appl Microbiol, 2010, 109, 1531-1539.
34. Roels H., et al. Ebola hemorrhagic fever, Kikwit, Democratic Republic of the Congo, 1995: risk factors for patients without a reported exposure. – J Infect Dis, 1999, 179 (Suppl 1), S92-S97.
35. Sanchez A., et al. Detection and molecular characterization of Ebola viruses causing disease in human and nonhuman primates. – J Infect Dis, 1999, 179, S164-S169.
36. Stadler T., et al. Insights into the early epidemic spread of Ebola in Sierra Leone provided by viral sequence data. – PloS Curr Outbreaks, 2014, 1, 1-18.
37. Towner S., et al. Rapid diagnosis of Ebola hemorrhagic fever by reverse transcription – PCR in an outbreak setting and assessment of patient viral load as a predictor of outcome. J Virol, 2004, 78, 4330-4341.
38. Twenhafel A., et al., Pathology of experimental aerosol Zaire ebolavirus infection in rhesus macaques. – Vet Pathol, 2013, 50, 514-529.
39. Weingartl M., et al. Transmission of Ebola virus from pigs to non-human primates. – Sci Rep, 2012, 2, 811.
40. WHO (2014) Ebolavirusdisease: factsheet.http://www.who.int/
41. WHO (1992) Viral haemorrhagic fever in imported monkeys. – Wkly Epidemiol Rec., 67, 142-143.
42. WHO (2009) WHO experts consultation on Ebola Reston pathogenicity in humans.
43. WHO (2014) Sierra Leone: a traditional healer and a funeral. http://www.who.int/
44. WHO Ebola Response Team. Ebola virus disease in West Africa – the first 9 months of the epidemic and forward projections. – N Engl J Med., 2014, 371, 1481-1495.
45. WHO (2003) Outbreak(s) of Ebola haemorrhagic fever, Congo and Gabon, October 2001-July 2002. – Wkly Epidemiol Rec., 78, 223-228.
46. Zaki R., et Goldsmith S. Pathologic features of filovirus infections in humans. – Curr Top Microbiol. Immunol, 1999, 235, 97-116.
47. http://rzi-kn.net/Ebola.html (09.03.2016 от 11:27).

Постъпил за печат на 20 февруари 2016 г.