

Ewa Majda-Stanisławska¹, Zbigniew Krzemiński²

CHOROBY WYWOŁYWANE PRZEZ HANTAWIRUSY

¹ Klinika Chorób Zakaźnych Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. J. Kuydowicz

² Zakład Mikrobiologii Lekarskiej Akademii Medycznej w Łodzi

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. med. Z. Krzemiński

Praca przedstawia epidemiologię zakażeń wywołanych przez hantawirusy a także przebieg kliniczny, diagnostykę i leczenie gorączki krwotocznej z zespołem nerkowym oraz hantawirusowego zespołu płucnego.

1. SYSTEMATYKA I STRUKTURA HANTAWIRUSÓW

Hantawirusy są wirusami RNA zaklasyfikowanymi do rodzaju *Hantavirus* należącego do rodziny *Bunyviridae*. W skład tej rodziny wchodzi jeszcze rodzaje *Bunyavirus*, *Nairovirus*, *Phlebovirus* i *Tospovirus* obejmujące m.in. takie wirusy chorobotwórcze dla ludzi jak wirus kalifornijskiego zapalenia mózgu (CEV), wirus krymsko-kongijskiej gorączki krwotocznej (C-CHFV), wirus gorączki Doliny Rift (RVFV) oraz wirusy gorączki piaszkowej (SFSV, SFNV) (15). Wirusy należące do rodzaju *Hantavirus* posiadają wspólne cechy antygenowe, nie wykazują natomiast podobieństwa antygenowe do wirusami należącymi do pozostałych rodzajów. Wirusy hantawirusów są kuliste o średnicy od 90 do 120 nm i posiadają osłonkę lipidową grubości 5 nm. Na zewnątrz osłonki wystają glikoproteiny oznaczone symbolami G1 i G2, które wiążą się z receptorami wrażliwych komórek zwierząt i ludzi (17). Podział hantawirusów został dokonany na podstawie ich pokrewieństwa genetycznego oraz wspólnych przenosicieli (12).

2. DROGI PRZENOSZENIA

Rezerwuarem hantawirusów są gryzonie, u których wirusy te nie wywołują żadnych objawów chorobowych. Zakażone gryzonie wydalają wirusy z odchodami i ze śliną. Ludzie zakażają się wchłaniając przez drogi oddechowe lub pokarmowe cząsteczki pyłu, kurzu, zanieczyszczonych odchodami lub śliną gryzoni. Możliwe jest również zakażenie po spożyciu zanieczyszczonej w ten sposób wody lub pokarmów. Ze względu na takie drogi zakażenia, choroby wywołane przez hantawirusy występują głównie u ludzi żyjących w złych warunkach socjoekonomicznych. Zwiększone narażenie na

kontakt z wirusem występuje również u osób przebywających na polach kempingowych, a także u żołnierzy w czasie działań wojennych i ćwiczeń polowych. Z powyższych względów zakażenia dotyczą częściej mężczyzn niż kobiet, zazwyczaj ludzi młodych i w średnim wieku (20–50 lat). Nasilenie zachorowań jest zwykle cykliczne i pokrywa się ze wzrostem populacji gryzoni i/lub przemieszczaniem się ich w pobliże ludzkich siedzib. Czynniki sprzyjające zakażeniu to intensywne prace polowe, młócka, spanie na ziemi, mieszkanie w budynkach, w których zagnieździły się gryzonie, a więc takie sytuacje, które sprzyjają bliskiemu kontaktowi człowieka z odchodami gryzoni lub produktami zanieczyszczonymi przez te odchody (2, 21). Wirusy mogą się dostać również do organizmu przez uszkodzoną skórę lub błony śluzowe a także w wyniku pokąsania przez zakażonego gryzonia. Przypadki takie notowano u pracowników laboratoryjnych. Wyjątkowo i to tylko w przypadkach hantawirusowego zespołu płucnego, zakażenie może przenieść się bezpośrednio od człowieka do człowieka (6, 20). Istnieją także doniesienia, że koty domowe przez kontakt z zakażonymi gryzoniami mogą być rezerwuarem hantawirusów (14). Hantawirusy znaleziono także w tkankach płuc i nerek nietoperzy (9).

3. ZESPOŁY CHOROBYE WYWOŁANE PRZEZ HANTAWIRUSY

3.1. Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym

Gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym, lub jej łagodną odmianę, zwaną epidemiczną nefropatią, wywołuje grupa hantawirusów określana jako hantawirusy Starego Świata. Należy do niej wirus Hantaan (HTNV) przenoszony przez mysz polną (*Apodemus agrarius*), wirus Puumala (PUUV) przenoszony przez nornicę rudą (*Clethrionomys glareolus*) i mysz domową (*Mus musculus*), wirus Seoul (SEOV) przenoszony przez szczura wędrownego (*Rattus norvegicus*) oraz wirus Dobrava-Belgrade (DOBV) przenoszony przez mysz leśną (*Apodemus flavicollis*). Do grupy tej należy jeszcze wirus Thailand (THAIV), Khabarovsk (KHBV), Thottapalayam (TPMV), Tula (TULV) i Topografov (TOPV), co do których brak jest danych wskazujących na to, by były one chorobotwórcze (2, 3, 18). Hantawirusy powodujące u ludzi gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym, ich zasięg występowania oraz śmiertelność w wywoływanych przez nie chorobach, przedstawione są w tabeli I.

Tabela I. Wirusy wywołujące gorączkę krwotoczną z zespołem nerkowym

Wirus	Hantaan	Seoul	Puumala	Dobrava-Belgrade
Region występowania	Chiny Syberia Środkowa Azja Korea Europa	cały świat	Europa zachodnia i północna (Skandynawia) Rosja Azja Zachodnia Korea	Europa (szczególnie Bałkany) Azja Zachodnia
Rodzaj choroby	HFRS	HFRS	NE	HFRS
Śmiertelność	5–15%	1–2%	0,2–1%	5%–15%

A. Epidemiczna nefropatia (ang. *Nephropathia epidemica* – NE)

NE jest najczęstszą w Europie postacią choroby wywołanej przez hantawirusy. Jej czynnikiem etiologicznym jest wirus Puumala. Występuje ona głównie w Skandynawii, zachodniej Rosji, (na zachód od Uralu), w krajach Europy zachodniej oraz na Bałkanach. Rocznie notowanych jest do 1400 przypadków tej choroby (10). Częste są zakażenia bezobjawowe.

Patogeneza: Ostre zapalenie nerek dotyczące zarówno kłębków, cewek jak i mięszu, z towarzyszącymi zmianami naczyniowymi.

Obraz histopatologiczny: Obrzęk oraz drobne krwawienia do mięszu nerek, nacieki z komórek zapalnych w kłębkach nerkowych. W kłębkach i cewkach nerkowych wykrywalne są złogi immunoglobulin (IgG, IgM, IgA oraz frakcja C₃ dopełniacza) (12).

Przebieg kliniczny choroby: Okres wylegania – prawdopodobnie 3-6 tygodni. NE rozpoczyna się nagłą gorączką oraz bólami głowy, brzucha oraz okolicy lędźwiowej, które są spowodowane ostrym śródmięszowym zapaleniem i obrzękiem nerek. W 3–5 dniu choroby pojawiają się nudności, wymioty, bóle brzucha. Towarzyszą im: bóle gałek ocznych, przekrwienie spojówek, utrata ostrości wzroku (obraz jest zamazany, zatarty); u 25% chorych dołącza się ostra jaskra. Objawy krwotoczne występują u mniej niż 20% chorych i są słabo nasilone: pojawiają się pojedyncze wybroczyny na skórze oraz krwawienia z nosa. Pomimo tego, że choroba ma przebieg łagodny, u niektórych pacjentów pojawia się senność, splątanie a niekiedy objawy podrażnienia opon mózgowo-rdzeniowych. Faza wielomoczności to początek poprawy stanu klinicznego pacjenta. W tym okresie wystąpić może jednak przejściowy bezmocz wymagający dializy (u mniej niż 5% pacjentów), ale także obrzęk płuc oraz zespół Guillan-Barré. Całkowity powrót do zdrowia trwa 2–3 tygodnie (2).

Badania laboratoryjne: leukocytoza, małopłytkowość, wzrost stężenia azotu i kreatyniny w surowicy krwi, białkomocz oraz krwinkomocz.

B. Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym (ang. *Haemorrhagic fever with renal syndrome* – HFRS)

Występuje głównie na Dalekim Wschodzie (czynnik etiologiczny: wirus Hantaan) oraz na Bałkanach (czynnik etiologiczny: wirus Dobrava-Belgrad), a jej przebieg jest znacznie cięższy niż opisanego powyżej zespołu. Rocznie notowanych jest na świecie od 60 do 150 tysięcy przypadków tej choroby, w tym w Chinach od 50 tys. do 100 tys., w południowej Korei 500 do 2 tys. Na terenach byłej Jugosławii występują sporadyczne przypadki oraz okresowo epidemie do 200 chorych (szczególnie w okresach nasilenia działań wojennych) (5, 10).

Patogeneza: W okresie niedociśnienia dominują objawy wykrzepiania wewnątrz-naczyniowego, efekty aktywacji układu dopełniacza oraz kinin. Przyczyną objawów krwotocznych w HFRS jest małopłytkowość, obniżone stężenia czynników krzepnięcia oraz zwiększona przepuszczalność naczyń włosowatych. Komórki śródbłonna naczyniowego stanowią prawdopodobnie miejsce replikacji wirusa (5).

Obraz histopatologiczny: Widoczne są zmiany martwiczo-krwotoczne w różnych narządach. Rozsiane drobne wybroczyny i mikroskopowe zmiany martwicze obserwowane są w szczególności w nerkach i dotyczą cewek nerkowych (12).

Przebieg kliniczny choroby: Okres wylęgania: 2–3 tygodnie (zakres 4–42 dni)

I. faza pierwsza – objawów prodromalnych

Choroba rozpoczyna się nagle gorączką, złym samopoczuciem, bólami głowy, mięśni, pleców, bólami brzucha, nudnościami i wymiotami. Rzadziej pacjenci skarżą się na zamazane widzenie, zawroty głowy. W badaniu przedmiotowym stwierdzić można przekrwienie spojówek, wybroczyny na błonie śluzowej podniebienia oraz na skórze górnej części klatki piersiowej. Charakterystyczne jest zaczerwienienie policzków, karku i szyi oraz górnej części tułowia. Objaw Goldflama jest zwykle dodatni. Badania laboratoryjne w tej fazie choroby wykazują prawidłową lub nieznacznie podwyższoną liczbę krwinek białych, małopłytkowość, wzrost wartości hematokrytu, wzrost stężenia kreatyniny we krwi, białkomocz i krwiomocz. Częsty jest umiarkowany (3–4 krotny) wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy krwi.

II. faza druga – niedociśnienia i wstrząsu

W 3–7 dniu trwania fazy gorączkowej pojawia się okres niedociśnienia i wstrząsu. Dochodzi do pogorszenia stanu ogólnego pacjenta, nasilają się nudności i wymioty, pogarsza się ostrość wzroku, dochodzi do nasilenia skazy krwotocznej. Jedna trzecia zgonów w HFRS przypada na ten właśnie okres choroby. W badaniach laboratoryjnych w tej fazie pojawia się wysoka leukocytoza z przesunięciem w lewo, narasta zagęszczenie krwi oraz białkomocz, pogłębia się małopłytkowość.

III. faza trzecia – skąpomoczu

Trwa ona od 3 do 7 dni. Stabilizują się parametry hemodynamiczne ale pogłębiają się objawy niewydolności nerek. Pacjent nadal skarży się na nudności i wymioty. Objawy skazy krwotocznej są bardzo nasilone: pojawiają się krwawienia z nosa, przewodu pokarmowego i dróg rodnych. U jednej trzeciej chorych dochodzi do krwawień do ośrodkowego układu nerwowego. Powikłaniem choroby w tej fazie może być krwotoczna martwica przysadki (zespół Sheehana). Część pacjentów wymaga dializy. Występuje nadciśnienie. U części chorych dochodzi do powikłań ze strony układu oddechowego, tj. zapalenia i obrzęku płuc. Połowa zgonów w HFRS przypada na tę właśnie fazę choroby.

IV. faza czwarta – wielomoczu

Okres ten trwa od kilku dni nawet do kilku tygodni. Charakteryzuje się wielomoczem, który doprowadzić może do zaburzeń równowagi wodnej i elektrolitowej.

V. faza piąta – zdrowienia

Trwa trzy miesiące lub dłużej. W niektórych przypadkach niedokrwistość może się utrzymywać nawet do kilku lat (5, 6, 12).

3.2. Hantawirusowy zespół płucny (ang. *Hantavirus Pulmonary Syndrome – HPS*)

Czynnikiem etiologicznym hantawirusowego zespołu płucnego jest grupa hantawirusów Nowego Świata. Należy do nich wirus Sin Nombre (SNV) przenoszony przez mysz amerykańską (*Peromyscus maniculatus* i *Peromyscus truei*), wirus New York (NYV) przenoszony przez mysz białonogą (*Peromyscus leucopus*), wirus Black Creek Canal (BCCV) przenoszony przez szczura bawełnowego (*Sigmodon hispidus*), wirus Bayou (BAYV) przenoszony przez szczura ryżowego (*Oryzomys palustris*), wirus Andes (ANDV) przenoszony również przez szczura ryżowego (*Oligoryzomys longicaudatus*) oraz wirus Laguna Negra (LNV) przenoszony przez mysz (*Calomys laucha*). Brak jest danych co do chorobotwórczości innych wirusów należących do tej grupy, tj. wirusa Prospect Hill (PHV), El Moro Canyon (ELMCV), Isla Vista (ISLAV), Muleshoe (MULV), Rio Segundo (RIOSV) i Rio Mamore (RIOMV).

HPS opisano po raz pierwszy w USA (epidemia, która wystąpiła w 1993 roku) (8), zachorowania występują w zasadzie wyłącznie na terenach Ameryki Północnej i Południowej. Pojedyncze przypadki tego zespołu zanotowano w ubiegłym roku na terenie Niemiec (16, 19).

Występowanie hantawirusów wywołujących HPS przedstawiono w tabeli II.

Tabela II. Wirusy wywołujące hantawirusowy zespół płucny

Wirus	Sin Nombre*	Black Creek Canal	Bayou	New York**
Występowanie	USA, Kanada zachodnia, Meksyk	USA, Meksyk, Ameryka Środkowa i Południowa aż do Wenezueli i Peru	południowe stany USA	północno-wschodnia część USA, południowo-wschodnia Kanada

* synonim Four Corners, Convict Creek, Muerto Canyon

** synonim Rhode Island

Podobnie jak w przypadku HFRS choroba występuje nieco częściej u mężczyzn niż u kobiet choć przewaga ta nie jest duża. Wiek pacjentów: na ogół od 11 do 60 lat (8), opisano jednakże tę chorobę także u dzieci, z których najmłodsze miało 15 miesięcy (15).

Zmiany histopatologiczne: Tkanka płuc w HPS jest krwistoczerwona, o wzmożonej spoistości. Płuca z powodu nagromadzonego w nich płynu są dwukrotnie cięższe niż normalnie. Obydwa płuca są wręcz zanurzone w żółtawym surowicznym płynie wypełniającym obydwie jamy opłucnej. Zmiany histopatologiczne dotyczą głównie naczyń krwionośnych – są one poszerzone, towarzyszy im naciek z komórek jednojądrzastych, niekiedy widoczne są formy niedojrzałe (blasty). Widoczne jest ogniskowe tworzenie się błon szklistych (7).

Przebieg kliniczny choroby: Okres wylegania wynosi prawdopodobnie 8 do 21 dni. HPS rozpoczyna się krótkim (3–5 dni) okresem objawów wstępnych w którym dominują gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe oraz bóle i zawroty głowy. Następnie pojawia się suchy męczący kaszel, nudności i wymioty, a u połowy chorych także biegunka. Począwszy od 6–7 dnia choroby dochodzi do przyspieszenia

i skrócenia oddechu (średnio 26–30 oddechów na minutę). Nie stwierdza się zmian krwotocznych.

Objawy dominujące przy wstępnym badaniu przedmiotowym to gorączka, przyspieszona czynność serca oraz przyspieszony i utrudniony oddech. Pacjent wymaga natychmiastowej hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej. Gwałtownie postępujący (w ciągu 24 godzin od rozpoczęcia się fazy płucnej choroby) niekardiogeny obrzęk płuc oraz niedociśnienie, niedotlenienie i wstrząs kończy się u 40% pacjentów zgonem w ciągu 48 godzin, niezależnie od prowadzonej w tym czasie intensywnej tlenoterapii z oddechem wspomaganym lub zastępczym (1, 5, 8).

Badanie radiologiczne płuc: W HPS występuje typowa progresja zmian radiologicznych: początkowo widoczne jest miernie nasilone śródmiąższowe zapalenie płuc, następnie obrzęk pęcherzyków płucnych a w końcu obustronne zmiany zapalne z wysiękiem do jamy opłucnowej. Sylwetka serca jest w granicach normy (1).

Badania laboratoryjne: Podejrzanie hantawirusowego zespołu płucnego zobowiązuje lekarza do powtarzania badań laboratoryjnych co 8–12 godzin ze względu na dramatycznie szybki przebieg choroby. W badaniach dodatkowych stwierdza się wysoką leukocytozę z przesunięciem w lewo (do 50% form młodych leukocytów), obecność atypowych limfocytów i limfoblastów we krwi obwodowej, małopłytkowość. Obniżenie

Tabela III. Objawy kliniczne i leczenie chorób wywoływanych przez hantawirusy

	Gorączka krwotoczna z zespołem nerkowym – HFRS	Hantawirusowy zespół płucny – HPS
Objawy kliniczne choroby	<p>Przebieg w pięciu fazach:</p> <ol style="list-style-type: none"> gorączkowa: 5 dni – gorączka, złe samopoczucie, bóle głowy, bóle mięśniowe, bóle brzucha, wybroczyny na skórze i do spojówek obniżonego ciśnienia: 2 godz. – 3 dni – nudności, wymioty, przyspieszona czynność serca, wstrząs, zamazane widzenie, objawy krwotoczne skąpomoczu: 3–7 dni – skąpomocz lub bezmocz, nadciśnienie, krwotoki narządowe (z nosa, przewodu pokarmowego, układu moczowo-płucnego, oraz OUN) wielomoczu: dni – tygodnie – wielomocz (3–6 l. moczu/dobę) zdrowienie: wiele miesięcy 	<p>Objawy wstępne: zwykle 5 dni</p> <ul style="list-style-type: none"> – nagły początek z gorączką – bóle głowy – bóle brzucha – bóle mięśni – kaszel – nudności i wymioty – zwroty głowy <p>Pogorszenie stanu ogólnego i konieczność hospitalizacji: w ciągu 24 godzin</p> <ul style="list-style-type: none"> – obrzęk płuc – niedotlenienie
Leczenie	<ul style="list-style-type: none"> – chory powinien przebywać w łóżku – leki sedatywne – bilans płynów – w fazie niedociśnienia – albuminy – hemodializa lub dializa otrzewnowa – heparyna 	<ul style="list-style-type: none"> – natychmiastowa hospitalizacja na oddziale intensywnej opieki medycznej – oddech wspomagany lub zastępczy, tlenoterapia – leki przeciwhypotensyjne i inotropowe

się stężenia albumin oraz wzrost hematokrytu wskazują na przesunięcie płynu z krążenia do płuc (1). Zespół wewnątrznaczyniowego wykrzepiania i fibrynolizy (DIC) rozwija się tylko w najcięższych przypadkach. U 15% pacjentów dochodzi do niewielkiego stopnia niewydolności nerek (podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy krwi). Przypadki HPS z niewydolnością nerek notowano w południowo-wschodniej części USA (1). Porównanie objawów klinicznych charakterystycznych dla HFRS i HPS oraz leczenie tych zespołów chorobowych przedstawiono w tabeli III.

4. DIAGNOSTYKA ZAKAŻEŃ WYWOŁANYCH PRZEZ HANTAWIRUSY

Diagnostyka serologiczna HFRS możliwa jest przy użyciu testu immunofluorescencji pośredniej (IFA), oraz metody immunoenzymatycznej (EIA). Powszechnie stosowana jest IFA: przeciwciała wykrywane tą metodą pojawiają się w pierwszym tygodniu choroby, najwięcej jest ich pod koniec drugiego tygodnia i utrzymują się przez ponad 30 lat (12). W diagnostyce HPS zastosowanie znajdują techniki Western blot oraz radioimmunoprecypitacji (RIBA) (7). Testami immunoenzymatycznymi (ELISA) wykrywane są przeciwciała w klasie IgG oraz IgM; dostępne są dwa zestawy – pierwszy z nich pozwala na określenie obecności przeciwciał dla wirusów Hantaan, Seoul oraz Dobrava-Belgrade, drugi – wirusów Puumala i Sin Nombre (4).

Hantawirusy powodujące HFRS można hodować na liniach komórek Vero E6, jednakże ze względu na trudną i czasochłonną technikę metoda ta nie jest powszechnie stosowana w diagnostyce (5, 12). Jak dotychczas nie powiodły się próby izolacji od człowieka ani hodowli hantawirusów powodujących HPS. Możliwe jest natomiast wykrywanie wirusowego RNA techniką łańcuchowej reakcji polimerazy (PCR) – obecny jest on przez krótki czas na początku choroby w surowicy krwi, następnie poszukuje się go *in situ* w tkance płuc lub nerek (5, 7, 8, 12).

5. LECZENIE

Jedynym lekiem stosowanym w zakażeniach wywoływanych przez hantawirusy jest rybawiryna (Virazole), tj. 1- β -D-rybofuranosylo-1,2,4-triazo-3-karboksyamid. Lek ten w organizmie przekształcany jest do postaci 5'-monofosforanu, który hamuje dehydrogenazę inozynianową metabolizującą inozynomonofosforan w ksantozynomonofosforan. Powoduje to zmniejszenie się puli guanozynomonofosforanu, guanozynodwufosforanu i guanozynotrójfosforanu, a co za tym idzie zahamowana jest synteza wirusowego RNA w komórce. Rybawiryna może być również fosforylowana do postaci 5'-trójfosforanu, który bezpośrednio wpływa na zahamowanie syntezy wirusowego RNA (1).

6. ZAPOBIEGANIE

Najważniejszym kierunkiem działań w tym zakresie jest zwalczanie gryzoni. Jednocześnie prowadzone są intensywne badania nad skutecznością inaktywowanej szczepionki. Próby takie prowadzono w Korei. Szczepionka była bezpieczna i dobrze

tolerowana, jednakże jej skuteczność okazała się ograniczona (11, 12). Większe nadzieje związane są obecnie ze szczepionką opracowaną przy pomocy technik genetycznych. Zachęcający jest fakt wytwarzania przeciwciał poszczepiennych reagujących krzyżowo z kilkoma rodzajami hantawirusów (11).

E. Majda-Stanisławska, Z. Krzeziński

DISEASES CAUSED BY HANTAVIRUSES

SUMMARY

Hantaviruses are RNA viruses that belong to the genus Hantavirus, family Bunyaviridae. The main reservoir of hantaviruses are rodents. Humans become infected by inhaling particles of dust contaminated with faeces of rodents, that are found in Europe and Asia hantaviruses named: Hantaan, Seoul and Dobrava-Belgrade causing haemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) are prevalent. Typical clinical picture of HFRS consists of renal insufficiency (primarily anuria and then polyuria with disturbances of water and electrolytic balance), hypotension, shock and disseminated intravascular coagulation and fibrinolysis (DIC). The mild form of this disease caused by Puumala virus is found in Scandinavia. North and South America are the regions where the prevalence of viruses: Sin Nombre, Black Creek Canal, Bayou, and New York causing hantavirus pulmonary syndrome (HPS) has been noted. In the course of this disease non-cardiogenic pulmonary oedema requires immediate hospitalisation at intensive care ward with artificial ventilation. Mortality in HPS due to hypotension, hypoxia and shock ranges up to 40%.

PIŚMIENNICTWO

1. Butler JC, Peters CJ. Hantaviruses and hantavirus pulmonary syndrome. *Clin Inf Dis* 1994, 19: 387-395.
2. Clement J, Heyman P. Hantavirus infections: a world-wide emerging zoonosis. *Travel Med Intern* 1996, 14: 59-66.
3. Clement J, Heyman P, McKenna P, i in. The hantaviruses of Europe: from the bedside to the bench. *Emerg Infect Dis* 1997, 3: 205-211.
4. Elgh F, Lundkvist A, Alexeyev O, i in. Serological diagnosis of hantavirus infection by an enzyme-linked immunoabsorbent assay based on detection of immunoglobulin G and M. Responses to recombinant nucleocapsid protein of five viral serotypes. *J Clin Microbiol* 1997, 35: 1122-1130.
5. Gligic A, Dimkovic N, Xiao S-Y, i in. Belgrade virus: a new hantavirus causing severe hemorrhagic fever with renal syndrome in Yugoslavia. *J Inf Dis* 1992, 166: 113-120.
6. Hjelle B, Jenison SA, Goade DE, i in. Hantaviruses: clinical, microbiologic, and epidemiologic aspects. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1995, 32: 469-508.
7. Jenison S, Hjelle B, Simpson S, i in. Hantavirus pulmonary syndrome: clinical, diagnostic and virologic aspects. *Sem Res Inf* 1995, 10: 259-269.
8. Khan AS, Khabbaz RF, Armstrong LR, i in. Hantavirus pulmonary syndrome: the first 100 US cases. *J Inf Dis* 1996, 173: 1297-1303.
9. Kim GR, Lee YT, Park CH. A new natural reservoir of hantaviruses from lung tissues of bats. *Arch Virol* 1994, 134: 85-95.
10. Lee HW. Haemorrhagic fever with renal syndrome: an emerging disease. *Nephrology* 1996, 2, suppl. 1: 88-93.

11. Lu Q, Zhu Z, Weng J. Immune responses to inactivated vaccine in people naturally infected hantaviruses. *J Med. Virol* 1996, 49:333-335.
12. Lundkvist A, Niklasson B. Haemorrhagic fever with renal syndrome and other hantavirus infections. *Rev Med. Vir* 1994, 4:177-184.
13. Murphy FA, Fauquet CM, Bishop DHL, Ghabrial SA, Jarvis AW, Martelli GP, Mayo MA, Summers MD (red.) *Virus Taxonomy. Sixth Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.* Springer-Verlag, Wien-New York 1995.
14. Nowotny N, Weissenboeck H, Aberle S, i in. Hantavirus infection in a domestic cat. *JAMA* 1994, 272:1100-1101.
15. Pini NC, Resa A, Laime G, i in. Hantavirus infection in children in Argentina. *Emerg Infect Dis* 1998, 4: 1-5.
16. Rollin PE, Ksiazek T, Zaki SR, i in. Hantavirus pulmonary syndrome in Germany. *Lancet* 1996, 347:1416-1417.
17. Schmaljohn CS, Hasty SE, Harrison SA, i in. Characterization of Hantaan virions, the prototype virus of hemorrhagic fever with renal syndrome. *J Infect Dis* 1983, 148:1005-1008.
18. Schmaljohn CS, Hjelle B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg Infect Dis* 1997, 3:95-104.
19. Schreiber M, Laue T, Wolff C. Hantavirus pulmonary syndrome in Germany. *Lancet* 1996, 347:337.
20. Wells RM, Sosa Estani S, Yadon ZE, i in. An unusual hantavirus outbreak in southern Argentina: person-to-person transmission? Hantavirus Pulmonary Syndrome Study Group for Patagonia. *Emerg Infect Dis* 1997, 3:171-174.
21. Wells RM, Young J, Williams JR, i in. Hantavirus transmission in the United States. *Emerg Infect Dis* 1997, 3:361-365.

Adres autora:

dr n. med. Ewa Majda-Stanisławska

Katedra I Kliniki Chorób Zakaźnych AM w Łodzi

ul. Kniaziewiczza 1/5, pawilon E, 91-347 Łódź

tel. (0-42) 51-13-65