

ЗА ВАРИОЛАТА (ЕДРА ШАРКА) – ПЪРВОТО ЕРАДИКИРАНО ИНФЕКЦИОЗНО ЗАБОЛЯВАНЕ В СВЕТА

В. Дойчева и Й. Митова

Катедра „Епидемиология“, МУ – София

ABOUT SMALLPOX — THE FIRST ERADICATION INFECTIOUS DISEASE IN WORD

V. Doycheva and Y. Mitova

Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

Резюме. Произходът на едра шарка като заболяване се губи в праисторията. Смята се, че тя се е появила около 10 000 г. пр.н.е., по време на първите земеделски селища в Североизточна Африка. Болестта се е разпространила от там до Индия с помощта на древните египетски търговци. Най-ранните доказателства за кожни лезии, наподобяващи тези на едра шарка, са намерени по лицето на мумия от времето на 18-ите и 20-ите египетски династии (1570-1085 г. пр. Хр.). Едрата шарка се установява в Европа между V и VII век и е предизвиквала епидемии през Средновековието. Преломен момент в борбата с тази инфекция е откритието на английския лекар Едуард Джънер. През 1796 г. Джънер заразява 8-годишно момче с ексудат от кожна лезия от ръцете на доячка в областта Глостършир (Англия). Процедурата е ефективна, тъй като момчето развива лека форма на едра шарка и впоследствие траен имунитет към заболяването. Процесът на ликвидация на едрата шарка започва, когато Световната здравна асамблея получава доклад през 1958 г. за най-катастрофалните последици от вариолата в 63 страни, предимно в Азия и Африка. През 1967 г. започва глобална кампания под опеката на Световната здравна организация (СЗО) за ерадикация на вариолата. На 8 май 1980 г. Световната здравна асамблея обявява, че светът е свободен от едра шарка и препоръчва на всички страни да спрат ваксинацията срещу заболяването.

Ключови думи: вариола, ерадикация, ваксинация, Едуард Джънер

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р Виктория Дойчева, дм, Катедра по епидемиология, Медицински университет, ул. "Здраве" № 2, УАГБ "Майчин дом", 1431 София, e-mail: v.doycheva@abv.bg

Summary. The origin of Smallpox as a natural disease is lost in prehistory. It is believed to have appeared around 10 000 BC, at the time of the first agricultural settlements in northeastern Africa. It seems plausible that it spread from there to India by means of ancient Egyptian merchants. The earliest evidence of skin lesions resembled those of Smallpox is found on faces of mummies from the time of the 18-th and 20-th Egyptian Dynasties (1570-1085 BC). Smallpox was introduced to Europe sometimes between fifth and seventh centuries and was frequently epidemic during the Middle Ages. Turing point in the fight against this infection is the discovery of the English doctor Edward Jenner. In 1796 Jenner infects 8-year old boy with exudates from skin lesion at the hands of a milkmaid in Gloucestershire (England). The procedure is effective because the boy develops a slight form of Smallpox and subsequently lasting immunity to the disease. The process of worldwide eradication of Smallpox was set in motion the World Health Assembly received a report in 1958 of the catastrophic consequences of Smallpox in 63 countries, mostly in Asia and Africa. In 1967, a global campaign began under the guardianship of the World Health Organization (WHO), which finally succeeded in eradicating Smallpox. On May 8, 1980 The World Health Assembly announced that the world was free of Smallpox and recommended that all countries cease vaccination.

Key words: smallpox, eradication, vaccination, Edward Jenner

Address for correspondence: Assoc. Prof. Viktoriya Doycheva, PhD, Department of Epidemiology, Medical University – Sofia, SBALAG "Maichin dom", room 667, tel: 359 2 952 38 44, e-mail: v.doycheva@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Едрата шарка (вариола) се установява в Европа между V и VII век и през Средновековието се разпространява епидемично. Тя продължава да е проблем и през целия XVII и XVIII век, като засяга населението в по-голям мащаб. С откритието на Едуард Дженер през 1796 г., че заразяването с кравешка шарка (cowpox) осигурява защита срещу едра шарка, потенциалната заплаха от заболяването е значително намалена [2]. Ваксинацията бързо се въвежда в Англия, Европа и Северна Америка. В по-късните години, тя е въведена и в много от европейските колонии.

ЕПИДЕМИОЛОГИЯ НА ВАРИОЛАТА

Преди успешното ликвидиране на едрата шарка заболяването е пандемично разпространено в целия свят. Едрата шарка съществува в две основни форми: вариола с тежко протичане и вариола с леко протичане на заболяването. До края на XIX век, първата форма на вариола е преобладаващата. Втората форма на вариола се установява за първи път в началото на 1900 г. в Южна Африка и във Флорида (САЩ). От там, тя се разпространява в САЩ, в Южна Америка и Европа [17]. Вариолата се предава от човек на човек чрез капчици или аерозоли отделени от орофаринкса на заразени лица. Описано е предаване чрез директен контакт от човек на човек. Замърсени дрехи или спално бельо също са фактори в разпространението на заболяването. Не е известно животни или насекоми да са резервоари на вируса на едра шарка [1, 9, 10]. Исторически болестта се разпространява предимно сред хората били в непосредствен контакт със заразения човек – например членове на едно домакинството и здравни работници. Болният е най-силно заразен от момента на поява на обрива и през първата седмица на обрив (7-10 дни). Когато се образуват корустите, заразността рязко намалява. Въпреки че струпеите съдържат голямо количество жизнеспособни вириони, епидемиологични и лабораторни изследвания са показали, че инфекциозността на подобен материал е ниска. Приема се, че вирионите са свързани здраво за матрицата на фибрин и не могат да бъдат лесно освободени [17]. Вариолата има типична сезонност, с най-висока честота е през зимата и началото на пролетта. Това наблюдение е в съответствие с факта, че ортопоксвирусите, към които спада и вирусът на вариолата, в аерозолна форма са изключително чувствителни към топлина и влажност [13]. Възрасовото разпределение на заразени лица зависи

главно от степента на възприемчивост към вируса на едрата шарка у населението. В Европа и САЩ от едра шарка боледуват предимно деца, тъй като възрастните са защитени чрез ваксинация или прекарана инфекция. В селските райони, където ваксинирането на населението не е толкова често, колкото в големите градове, от вариола боледуват хора от всички възрастови групи. Ако към днешна дата възникнат случаи на вариола, болестта ще засегне цялото население и всички възрасти еднакво, тъй като след 1980 г. е прекратена ваксинацията срещу заболяването.

ЕТИОЛОГИЯ

Вариолата се причинява от ДНК вирус, принадлежащ към рода Orthopoxviridae [11]. Ортопоксвирусите принадлежат към семейство Poxviridae, в което се включват няколко други поксвируси включително парапоксвирус, Capripoxvirus, Suipoxvirus и Molluscipoxvirus. Само два вируса – на вариолата и Molluscipox-вируса, са специфично човешки. Четири от ортопоксвирусите (на вариолата, маймунския (monkeypox) и на кравешка шарка (cowpox) могат да инфектират хора, да предизвикат образуване на кожни лезии, но само вирусът на едрата шарка се предава лесно от човек на човек. Кравешката шарка е била разпространена в Европа в продължение на векове като болест по едрия рогат добитък, проявяваща се като язви по млечните жлези, които предизвикват подобни язви по ръцете на доячите. Най-новите проучвания показват, че кравите са случайни резервоари на вируса на кравешка шарка и че кравите, котките и животни от зоологическите градини се заразяват с вируса от гризачи [3]. Маймунската вариола (Monkeypox) е зооноза, разпространена в дъждовните гори на Западна и Централна Африка. За първи път е открита като заболяване при лабораторни примати в Копенхаген (Дания) през 1958 г. и е била призната за зооноза през 1970 г. Оттогава в медицинската литература има описани няколко случая на маймунска вариола при хора. Тези случаи са били идентифицирани като зооноза, сред жителите на малките села в тропическите гори на Африка, където предаването на вирионите става между гризачите, маймуните и човешкото население. През последните 5 години също са описани случаи на заразяване от човек на човек с вируса на маймунската вариола [4].

КЛИНИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ВАРИОЛАТА

В края на 12- до 14-дневен период на инкубация заразеният е с висока температура, неразпо-

ложение, адинамия и главоболие. В някои случаи са описани делириум и коремни болки. Около 14-ия ден, се появява макуло-папулозен обрив по лигавицата на устната кухина и фаринкса, както и по лицето и предмишниците [6]. Обривът се разпространява по трупа и по краката. Обикновено обривът се разпространява центрострежно и е най-силен по лицето и крайниците, включително дланите и стъпалата. Кожни лезии обичайно се появяват 1 до 2 дни след появата от обрива. Болните от вариола са най-силно заразни по време на първата седмица на обрива. След появата на крусти и струпеи пациентите не са заразни. С изключение на кожата и лигавиците, други органи и системи рядко се засягат при болни с типична (обикновена) форма на вариола. Усложнения на едра шарка са вторичните бактериални инфекции – менингит и енцефалит. Друго усложнение, което често се съобщава е слепота, обикновено се наблюдава в случаи на тежко недохранване и при наличие на бактериална инфекция. Смъртните случаи от вариола обикновено се проявяват по време на втората седмица на заболяването и най-често са резултат от тежка токсикоza, свързана с циркулиращи имунни комплекси и разтворими вариолни антигени [11, 14]. Освен „обикновен тип“ едра шарка, са описани други три клинични форми на заболяването [10, 11]. Редкият „хеморагичен тип“ едра шарка се проявява с петехии по кожата и кървене от конюнктивата и лигавиците. Тази форма е свързана с много тежка токсикоza и висок леталитет, често в ранните етапи от развитие на болестта. „Плоският тип“ едра шарка се характеризира с тежка токсикоza и бавно развитие на кожните лезии, с висока леталитет. Едра шарка „модифициран тип“ често се наблюдава при пациенти, които преди това са били ваксинирани. Кожните лезии в тези случаи се развиват бързо и са с променен вид. Много малко от тези случаи завършват летално.

ДИАГНОСТИКА

Лабораторното потвърждение на диагнозата по време на епидемия от едра шарка е важно. Необходимо е лична защита с ръкавици и маска на лицето на персонала. Изследват се пустулозна течност или струпеи [2]. Лабораторните изследвания на взетите материали трябва да се извършват само в определените за целта лаборатории (BSL-4) с подходящо обучен персонал и с необходимото оборудване [14]. Най-добрият метод за диагностиката на едра шарка е идентификация на видовоспецифични ДНК последователности. Други лабораторни методи за диагностика са електронната микроскопия,

имунохистохимичния метод, различните полимеразноверижни (PCR) технологии и серологичният метод [18, 21]. PCR е относително прост, бърз и точен метод за откриване и диференциална диагноза на различните ортопоксвирусни инфекции.

ПРОФИЛАКТИКА

Профилактиката и последващата ерадикация на вариолата са свързани с името на Едуард Джениер (Edward Jenner). Той е роден на 17 май 1749 г. в Бъркли, област Глостършир (Англия). Още в ранните си училищни години Джениер проявява силен интерес към природните науки [20]. През 1764 г. започва да чиракува при Джордж Харвик (George Harwicke), като придобива солидни знания за хирургията и медицинската практика [15]. На 21-годишна възраст Джениер заминава за Лондон и става ученик на Джон Хънтър (Jones Hunter) – хирург в болница „Сейнт Джордж“ – един от най-добрите хирурзи в Англия, уважаван анатом и учен. В допълнение на своето обучение в областта на биологичните науки Джениер постига големи успехи и в хирургията. Той разработва метод за получаване на лекарство против повръщане (антимон калиев тартарат). През 1773 г. Джениер се връща да практикува в родния си град, като се присъединява към две медицински групи за насърчаване на изследователска дейност [25]. Интересът на Джениер към защитата от заразяването с вариола започва по време на обучението му при Харвик през 1796 г., когато прави първите стъпки в дългия процес на ликвидация и ерадикация на вариолата. В продължение на години Джениер е чувал, че доячките на крави, след преболедуване от кравешка шарка (cowpox), никога повече не се заразяват с вариола. През 1796 г. Джениер открива доячката Сара Нелмс (Sarah Nelms), която има по ръцете си кожни лезии от кравешка шарка. На 14 май 1796 г. Джениер заразява 8-годишният Джеймс Фипс (James Phipps) с материал от кожните лезии на доячката, в резултат на което момчето развива лека форма на инфекцията. През юли 1796 г. Джениер заразява момчето с материал от свежа вариолна лезия, при което то не се разболява от вариола и Джениер заключава, че момчето е защитено от инфекцията [12]. През 1797 г. Джениер прави съобщение до Кралското общество, описвайки своя експеримент. През 1798 г. след добавяне на още няколко случая в своя експеримент Джениер публикува статия [24]. На латински език крава е *vassa*, а кравешка шарка – *vaccinia*, така Джениер нарича своята процедура ваксинация. Откритието на Джениер е първият научен опит в борбата с инфекциозните болести. В края на XIX

век той разбира, че еднократното поставяне на ваксина не води до траен пожизнен имунитет и че за това е необходимо последващо поставяне на ваксината – реваксинация.

През 1950 г. се осъществяват редица мероприятия, свързани с контрола над едрата шарка, и болестта е ликвидирана в редица европейски страни. През 1967 г. започва глобална кампания по ликвидация и ерадикация на болестта под егидата на СЗО.

Преди 1972 г. ваксинация против вариола се препоръчва за всички деца в Европа и САЩ на възраст 1 година [8, 16]. В повечето страни от Европа и повечето щати на САЩ се изисква детето да бъде ваксинирано повторно преди постъпване в училище. Специални препоръки са съществували за военния персонал и за туристите, които планират да посетят някои чужди страни.

На 8 май 1980 г. Световната здравна асамблея обявява, че светът е свободен от вариола и препоръчва на държавите да преустановят имунизациите срещу тази инфекция [23]. Поради това, населението на света сега се счита за имунологично наивно, незащитено, силно възприемчиво към едра шарка.

Усилията да се развият и произведат нови ваксини сега са фокусирани върху жива клетъчно-културелна ваксина срещу вариола. През 2001 г. е изчислено, че разработването и разрешаването на такава ваксина, както и развитието на производствени съоръжения ще изисква минимум 36 месеца [14]. Тъй като само ограничено количество от ваксината е достъпно, *Консултативният комитет по имунизационни практики* препоръчва през 2001 г. да се започне превантивна програма за ваксинация с цел защита на медицинския персонал на „първа линия“ – спешна помощ, персонала в лаборатории и персонала на правоохранителните органи. Такива наскоро ваксинирани лица трябва да получават бустерна доза ваксина на всеки 10 години. В момента по-масови ваксинации се препоръчват само при епидемични обстоятелства, в случай на инцидент в лаборатория или при акт на биотероризъм [5].

Препоръките за имунизация на специални рискови групи са били установени от *Работната група по въпросите на гражданската биозащита* и Center of Diseases Control (CDC) [14]. Пет са групите лица с най-висок риск от усложнения след приложена ваксина срещу вариола:

- 1) лица с екзема;
- 2) пациенти с левкемия, лимфом или други злокачествени заболявания, които получават терапия с алкилиращи агенти, антиметаболити, радиация или големи дози кортикостероиди;
- 3) пациенти с HIV инфекция;
- 4) пациенти с наследствени заболявания, имунна недостатъчност;

5) бременни жени.

В момента, приложението на ваксина срещу вариола е противопоказано при тези лица.

Вариолата като вътреболнична инфекция отдавна е призната за сериозен проблем [22]. В болничните заведения за контрол на инфекцията и ограничаване на нейното разпространение се препоръчва щателна дезинфекция с дезинфектант под формата на аерозол и използване на ултравиолетова светлина. Вирусът на вариолата е доста вирулентен. При благоприятни условия той може да издържи 24 часа и повече [13].

Стратегията за контрол на едрата шарка е насочена към епидемиологичен надзор над инфекцията. Тази стратегия е инструмент в глобалното изкореняване на едрата шарка в началото на миналия век. Алгоритъм за оценка, разработен от CDC, помага при идентифицирането на вариола при пациенти с фебрилитет и обрив. Този алгоритъм може да бъде получен от държавните здравни служби или онлайн от CDC [7]. През последните години се поставя акцент върху научните изследвания за разработване на нови ваксини и имунотерапия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Въпреки че вариолата е ликвидирана през 1980 г., тя остава потенциален агент на биологична война и биотероризъм. Инфекцията се отнася към категория А, причинена от вирус, лесен за разпространение и предаване от човек на човек [19]. Освен това едрата шарка има потенциал да доведе до високи нива на смъртност и леталитет, с голямо значение за общественото здраве. Като се имат предвид огромните усилия, положени за ликвидиране и ерадиране на заболяването, съзнателното освобождаване на едрата шарка като биологично оръжие ще бъде международно престъпление.

„Светът и всички хора спечелиха свобода от вариолата, която е най-опустошителната болест, преминала през много страни, оставяйки след себе си смърт, слепота и обезобразяване“ [23]. Откриването и приложението на имунизация срещу болестта, както и постигнатата благодарение на нея ерадикация в цял свят – това е големият принос и мемориал за д-р Едуард Дженер.

Библиография:

1. Anders, W. et J. Sosch. Die Pockenausbrueche 1961/62 in Nordrhein-Westfalen. – Bundesgesundheitsblatt., **17**, 1962, 265-269.
2. Barquet, N. et P. Domingo. Smallpox: the triumph over the most terrible of the ministers of death. – Ann. Intern. Med., **127**, 1997, (8 Pt 1), 635-642.

3. Bennet, M. et al. Feline cowpox virus infection. A review. – *J. Small Anim. Pract.*, **14**, 1990, 167-173.
4. Breman, J. G. et D. A. Henderson. Poxvirus dilemmas – monkeypox, smallpox, and biologic terrorism. – *N. Engl. J. Med.*, **339**, 1998, 556-559.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response. September 24, 2004.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Generalized vesicular or pustular rash illness protocol. September 28, 2004.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Guide B, part 1 of 2: Vaccination guidelines for state and local health agencies. Interim Smallpox Response Plan and Guidelines. September 28, 2004.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2001. – *Morb. Mortal Wkly Rep.*, **50**, 2001, (RR-10), 1-24.
9. Chapin, C. V. Variation in the type of infectious diseases as shown by the history of smallpox in the United States, 1895-1912. – *J. Infect. Dis.*, **13**, 1913, 171-196.
10. Fenner, F. et al. Smallpox and Its Eradication. Geneva: World Health Organization, 1988.
11. Fenner, F. Poxviruses. In: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, Straus SE, editors. *Fields Virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996.
12. Gross, C. P. et K. A. Sepkowitz. The myth of the medical break trough: smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered. – *Int. J. Infect. Dis.*, **3**, 1998, 54-60.
13. Harper, G. J. Airborne micro-organisms: survival test with four viruses. – *J. Hyg.*, **59**, 1961, 479-486.
14. Henderson, D. A. et al. Working Group on Civilian Biodefense. Smallpox as a biological weapon: medical and public health management. – *JAMA*, **281**, 1999, 2127-2137.
15. Mullin, D. Prometheus in Gloucestershire: Edward Jenner, 1749-1823. – *J. Allegr. Clin. Immunol.*, **112**, 2003, 810-814.
16. National Institutes of Health. NIAD's vaccine and treatment evaluation units [fact sheet], September 29, 2004.
17. Rao, A. R. Infected Inanimate Objects (Fomites) and Their Role in Transmission of Smallpox [WHO/SE/72.40] Geneva: World Health Organization, 1972.
18. Regnery, R. Virology and diagnosis of smallpox [webcast and slides]. Presented at International Conference on Emerging Infectious Diseases. March 25, 2002.
19. Riedel, S. Biological warfare and bioterrorism: a historical review. – *BUMC Proceedings*, **17**, 2004, 400-406.
20. Riedel, S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. – *BUMC Proceedings*, **18**, 2005, 21-25.
21. Ropp, S. L. et al. PCR strategy for identification and differentiation of smallpox and other orthopoxviruses. – *J. Clin. Microbiol.*, **33**, 1995, 2069-2076.
22. Wehrle, P. F. et al. An airborne outbreak of smallpox in a German hospital and its significance with respect to other recent outbreaks in Europe. – *Bull World Health Organ.*, **43**, 1970, 669-679.
23. WHO, The Global Eradication of Smallpox: Final Report of the Global Commission for the Certification of Smallpox Eradication. Geneva, WHO 1980.
24. Willis, N. J. Edward Jenner and eradication of smallpox. – *Scott Med. J.*, **42**, 1997, 118-121.
25. Winkelstein, W. Not just a country doctor: Edward Jenner, scientist. – *Epidemiol. Rev.*, **14**, 1992, 1-15.