

ВАРИОЛА – ПРОШЛОСТ ИЛИ НЕ?

Нада КУЉИЋ-КАПУЛИЦА

Институт за микробиологију, Војномедицинска академија, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Вариола је смртоносна болест коју узрокује вирус из групе ортопоксвируса. Болест се одликује осипом који се јавља 12 дана после инфекције. Вирус се брзо шири путем аеросола и може да доведе до експлозивне епидемије са неслагљивим последицама. Вариола је вековима била распрострањена у свету и од ње је умирало око 30% оболелих. Последња епидемија вариоле у нашој земљи 1972. године била је највећа епидемија вариоле после Другог светског рата у Европи. У овој епидемији оболело је 175, а умрло 35 особа; смртност је била 20%. Болест је сузбијена вакцинацијом, а последњи случај ове болести забележен је 1977. године у Сомалији. Најзначајнији начини спречавања епидемије су вакцинација и изолација оболелих. У евентуалном биолошком нападу могло би доћи до епидемије великих богиња и повратка вариоле. Године 1980. Светска здравствена организација је ову болест прогласила ерадицираном.

Кључне речи: вариола, поксвируси, болест.

УВОД

Вариола је смртоносна болест коју узрокује вирус који припада ортопоксвирусима. Вирус се брзо шири аеросолом и може довести до експлозивне епидемије. Популација, због престанка вакцинације, није имуна: млађи од 25 година немају никакву специфичну имуност, док старије особе, које су раније вакцинисане, имају слабу резидуалну специфичну имуност. У случају појаве вариоле неопходни су брза дијагноза и вакцинисање свих људи са којима је оболели дошао у контакт. Ширење болести и епидемије могу се спречити само вакцином и изолацијом оболелих. Уз збивања с краја протеклог миленијума и уз претње употребе биолошких агенса у рату вариола је поново постала актуелна. Неке земље су поново почеле да производе вакцину против вариоле [1, 2].

ИСТОРИЈА

Вариола постоји више од 3.000 година у Индији и Египту. Сматра се једном од смртоноснијих болести у историји човечанства. Епидемије које су се вековима шириле континентима сатрле су популацију и мењале ток историје.

У нашој земљи, према постојећим подацима, последњи случај вариоле (до почетка ерадикације) регистрован је 1930. године, док је последњи случај смрти од вариоле забележен 1926. године. У Србији је у епидемијама вариоле од 1896. до 1910. године умрло 38.953 особа. Само 1886. године умрло је 5.567 особа, а у 1909. години 5.735 људи, што је највећи број умрлих у календарској години у том раздобљу.

На територији Београда последњи случајеви обољења забележени су 1923. године у болничкој епидемији великих богиња, када су заражена четири лица, која су била изолована и лечена на Заразном одељењу Војне болнице у Београду [3].

Највећа епидемија вариоле после Другог светског рата у Европи захватила је 1972. године тадашњу Југославију. Оболело је 175 особа а умрло 35 болесника. Епидемија је захватила Косово (оболело 124, умр-

ло 26), ужу Србију (оболело 49, умрло осморо), Војводину (оболела једна особа) и Црну Гору (оболела једна особа) [4].

Године 1967. Светска здравствена организација је донела план за ерадикацију вариоле. У току интензивне кампање глобалне ерадикације вариола је потиснута до севера Африке, где је забележен и последњи случај болести, и то у Сомалији 1977. године. Глобална ерадикација је потврђена званичним документом у децембру 1979. године [5-7].

О ВИРУСУ

Узročник вариоле је вирус који припада роду *Orthopoxvirus*, подфамилији *Chordopoxvirinae*, фамилији *Poxviridae*. Вирус вариоле је релативно стабилан у спољној средини. У аеросолу задржава своју инфективност најмање неколико сати под условом да није изложен сунцу или ултраљубичастом зрачењу. У осушеном стању остаје активан месецима.

Вирус вариоле је величине 150-260 nm и највећи је хумани вирус. Садржи дволанчану ДНК и може да кодира две стотине разних протеина. Такође садржи највећи познати геном. Величина генома чини вирус посебно тешким за креирање синтетске копије [8, 9].

Вируси се размножавају у цитоплазми инфицираних ћелија и при том стварају инклузије.

Комитет за ортопоксвирусе Светске здравствене организације је 1994. и 1999. године препоручио само две лабораторије у свету које могу поседовати живи вирус. То су Лабораторија CDC у Атланти, у Сједињеним Америчким Државама, и Центар за вирусологију и биотехнологију у Колтсову, у Руској Федерацији [5].

БОЛЕСТ

Вирус вариоле продире у организам човека путем респирационих органа, размножава се у субмукозном лимфном ткиву и регионалним лимфним чворовима, а потом путем лимфе и крви доспева у ће-

лије RES. После размножавања у ћелијама поново доспева у крв, путем које се преноси у разне органе и ткива, па и у кожу. Период инкубације вариоле је обично 12 дана (од седам до 17 дана).

Болест почиње нагло, а симптоми су: повишена температура, малаксалост, главобоља, болови у леђима, ређе бол у абдомену и повраћање. Затим се јавља осип – прво на лицу, шакама и подлактицама, а после неколико дана и по телу. Центрифугална дистрибуција осипа, која је израженија на лицу и екстремитетима него на телу, карактеристика је вариоле. Осип проградирала од макуле у папулу, везикулу и пустулу, а све промене на кожи увек се налазе у истом стадијуму. Од осам до 14 дана од пустуле настају красте, које опадају и остављају ожиљке без пигмента. Осим на кожи, сличне промене се јављају и на слузокожи носа и уста. У периоду максималног избијања осипа долази до токсемије и дехидратације, што представља критично време које може да одреди исход болести.

У прошлости је долазило до дијагностичке дилеме између вариоле и варичеле (Табела 1). Варичела се од вариоле разликује по осипу који је површнији и више испољен на телу него на лицу и екстремитетима (центрипетални распоред). Промене на кожи код варичеле налазе се у разним стадијумима [8, 9].

Клиничка слика вариоле, ток и исход болести зависе од патогености и вируленције вируса, као и од урођене отпорности и имунског стања заражене особе. Због тога се болест јавља у широком распону: од лакше фебрилне болести без појаве осипа (*variola sine eruptione*) до тешког токсичног и увек смртоносног облика с хеморагијским осипом.

Од 19. века разликују се два варијетета вариоле на основу тежине болести и смртности – *variola major*, класична болест ранијих времена, и *variola minor* (названа аластрим у Јужној Америци), ендемски облик вариоле у Америци и Африци. Секвенционирање ДНК је показало генетске разлике у терминалним регионима код изолата вируса код оболелих од вариоле мајор и вариоле миноор, те се сматра да је аластрим посебна подврста вируса вариоле миноор [10].

Постоје три ређа клиничка облика вариоле: хеморагијска, равна (*flat*) и модификована вариола. Хеморагијска вариола је ретка са израженим кожним петехијама, крвављењима из конјунктиве и мукозних

мембрана, тешком токсемијом и раном смрти, често пре него што се појави осип. Равна вариола је такође ретка, а праћена је одложеном или спором еволуцијом промена на кожи које су обично равне, меке и несупуративне. Модификована вариола, која обично није фатална, може се запазити код особа које су давно вакцинисане; осип, који се брзо јавља, променљиве је величине, дискретнији него код класичне вариоле и понекад расут.

ЕПИДЕМИОЛОГИЈА

Вариола се са особе на особу преноси аеросолом или Пфлуговим (*Pfluge*) капима са инфициране особе приликом директног контакта. Болест се може пренети и преко контаминираних одеће и постељине. Резервоар вируса не постоји међу животињама. Инсекти, рецимо, немају значаја у преношењу болести.

У периоду инкубације заражене особе нису инфективне. Заразност је највећа приликом директног контакта после пораста температуре и у првој недељи од појаве осипа. Оболели су инфективни док не опаду красте.

Смртност од вариоле била је у просеку око 30%, с варијацијама у разним географским регионима, у зависности од исхране и квалитета здравствене заштите. За време програма ерадикације вариоле (1967-1980) смртност у Африци је била око 10%, а у Азији око 20%, што указује на то да и сој вируса утиче на ток и исход инфекције.

До 1967. године вариола је била ендемска болест у неким подручјима Азије, Африке и Јужне Америке, а повремено се уносила и у друге земље. Тако је 1972. године вирус вариоле доспео из Ирака у нашу земљу. Велика епидемија вариоле у тадашњој Југославији почела је у марту 1972. године. Обољење је у земљу унео ходочасник са Косова који се вратио из Ирака, где је било случајева вариоле. Три дана после повратка разболео се од лаког облика вариоле, који није на време био препознат. У првом таласу епидемије оболело је 11 лица из његове најближе околине. У другом налету оболело је 140 особа, а у трећем још 24. особе. Међу оболелима са Косова било је особа свих старосних доби, као и одојчади, јер становништво није било систематски вакцинисано. Болни-

ТАБЕЛА 1. Диференцијална дијагноза између вариоле и варичеле.
TABLE 1. Differential diagnosis between smallpox and chickenpox.

		Вариола Smallpox	Варичела Chickenpox
Повишена температура Fever		2-4 дана пре појаве осипа 2-4 days before rash	за време трајања осипа during the rash
Осип Rash	изглед appearance	осип у истом стадијуму rash in the same stage	осип у разним стадијумима rash in different stages
	избијање development	полако slow	брзо fast
	дистрибуција distribution	више на екстремитетима most profuse on the arms and legs	више на телу most profuse on the trunk
	на длановима и табанима on palms and soles	обично присутна usually present	обично није присутна uncommon
Смртност Death		30 %	врло ретка rare

це су имале велику улогу у ширењу вариоле и забележена су 84 случаја болничких инфекција. Будући да је санитетско особље увек изложено инфекцији, у овој епидемији су оболела три лекара и три медицинске сестре, од којих су две умрле. Леталитет је био највећи код оболелих до једне године (67%), код вакцинисаних особа је износио 8%, а код невакцинисаних 35%. Епидемија је сузбијена брзо и ефикасно, а страни експерти су је оценили као врло успешном. Светска здравствена организација је истакла ефикасност наше здравствене службе, добру организацију и координацију рада [3, 4, 11].

После ерадикације болести и прекида вакцинације у свету популација је постала значајно осетљива. Неки експерти су предвидели да би данашња размера трансмисије износила више од 10 нових инфекција на сваку инфицирану особу [5].

ДИЈАГНОСТИКА

Вариола је болест коју искусни лекари могу дијагностиковати на основу клиничке слике, без лабораторијских анализа. Дијагнозу у већини случајева поставља лекар клиничар на основу развоја осипа.

Лабораторијска дијагноза се темељи на доказивању постојања вируса и специфичних антитела. Постојање вируса се може доказати: 1. директним микроскопским прегледом материјала из кожных промена, 2. налазом вирусних антигена, и 3. изоловањем вируса на хориоалантоичној мембрани пилећег ембриона или у ткивним културама.

За брзу дијагностику најприкладнији су микроскопски методи. Електронска микроскопија омогућава сигурно препознавање вируса и представља метод избора за брзу дијагностику. Хистолошко бојење вирусних инклузија у ћелијама може помоћи у дијагнози, али то је метод који је застарео, те се ређе користи. За откривање антигена или генома вируса користе се новији методи, као што су моноклонска антитела, *PCR* и хибридациони методи.

Вируси вариоле и вакциније могу се изоловати на хориоалантоичној мембрани пилећег ембриона, као и у ћелијским културама, где стварају цитопатогени ефекат.

Откривање антитела у серумима обавља се помоћу разних тестова (*ELISA*, *RIA*, *IFTA*, *Western blot* и тест неутрализације), али нема значаја за брзо постављање дијагнозе. Неутралишућа антитела могу се открити после шест дана од избијања осипа и остају у високом титру годинама. Антитела која инхибирају хемаглутинацију (*IHA*) се такође могу открити шестог дана од појаве осипа, или 21. дана од инфекције, а антитела која везују комплемент (*PBK*) јављају се два дана касније. *IHA* антитела се задржавају годинама у ниском титру, док *PBK* антитела ретко трају дуже од шест месеци [8, 9, 12].

Рад у лабораторији са материјалом који садржи вирус вариоле може се изводити само у условима највишег нивоа заштите (*BSL.4*), и то у лабораторијама које су специјализоване за такву врсту испитивања [13].

ЛЕЧЕЊЕ

Лечење је симптоматско, јер не постоји ефикасно антивирусно средство. Случајеви прогресивне вакциније успешно су лечени рибавирином или имуни глобулином вакциније [14]. Нека новија истраживања указују на то да цидофовир (*Cidofovir*) и разни деривати имају дејство на поједине ортопоксвирусе. Његова употреба је ограничена, примењује се интравенски и показује нефротоксичност [15-17]. Вакцина се може применити до четвртог дана од експозиције вирусу и пре појаве осипа, а може да спречи или ублажи симптоме болести.

VIG (vaccinia immunoglobulin) је продукт који садржи антитела, примењује се у дози од 0,6 ml/kg телесне тежине. *VIG* се користи код *eczema vaccinatum*, код акциденталних аутоинфекција са *v. vaccinia* и код прогресивне вакциније, мада није користан за лечење поствакциналних енцефалитиса и може бити контраиндикативан код кератитиса насталог аутоинокулацијом. Приликом лечења оболелих неопходна је изолација болесника.

ВАКЦИНА

Вакцина се састоји од живог *virus vaccinia*, који припада ортопоксвирусима и сличан је вирусу вариоле. Ова вакцина штити од вариоле, као и од других ортопоксвируса (кравље и мајмунске богиње). Поступак заштите од вариоле – назван вариолизација – спроводио се од најстаријих времена на разне начине (давањем ослабљених краста скинутих са болесника здравој особи или преношењем гноја из пустула болесника на здраву особу).

Прву вакцину против вариоле направио је Едвард Јенер (*Edward Jenner*) 1798. године од вируса крављих богиња (лат. *vacca* – крава). После тога вакцина се правила од *v. vaccinia*. Постала је обавезна у многим земљама и коришћена је скоро два века. После ерадикације вариоле рутинска вакцинација против ове болести је прекинута. Вакцина штити око пет година. Ако се, међутим, појаве знаци болести, они су блажи, а морталитет је мањи код вакцинисаних него код невакцинисаних особа. После ревакцинације заштита траје много дуже [18-20].

После вакцинације могу се јавити повишена температура, лимфаденопатија, кожно алергијске реакције и аутоинокулација на другим местима на телу, посебно на оку. Такође могу настати значајније компликације [21, 22], као што су:

1. *eczema vaccinatum* – јавља се код особа са екцемом када долази до интензивне ерупције промена по кожи; прогноза је посебно тешка код новорођенчади;
2. прогресивна вакцинија (*vaccinia necrosum*) – јавља се код особа с имунодефицијенцијама; долази до прогресивног ширења лезија и смрти болесника од два месеца до пет месеци касније;
3. генерализована вакцинија – испољава се генерализованим рашом 6-9 дана после вакцинације;
4. поствакцинални енцефалитис – најтежа компликација вакцинације.

Два велика истраживања поствакциналних компликација описана су после вакцинације 1968. године у САД. Поствакцинални енцефалитис јавља се обично 8-15 дана после вакцинације, најчешће код примарне вакцинације; од тога је код 25% оболелих смртносан или остају неуролошке секвеле [23].

Према подацима из наше земље, учесталост поствакциналног енцефалитиса није била безначајна и 1972. године је износила 1:70.000. У ЈНА је за период од 1959. до 1963. године и 1972. била 1:100.000 [24].

ЗАКЉУЧАК

Комитет за истраживање вируса вариоле при Светској здравственој организацији је у децембру 1999. године закључио да су резерве ове вакцине мале. Неке земље су почеле да испитују резерве вакцине и њихову потентност, као и да производе нову вакцину. После напада антраксом и претњи употребе биолошког оружја, у многим земљама се чине покушаји и напори да се направи нова вакцина против вариоле на ткивним културама, односно да се повећају постојеће залихе вакцине [2, 25]. У сенци могуће употребе биолошког оружја, па и вируса вариоле, могло би доћи до нове епидемије ове болести, која је 1980. године ерадицирана и против које је вакцинација престала [26, 27].

ЛИТЕРАТУРА

- Khan AS, Morse S, Lillibridge S. Public-health preparedness for biological terrorism in the USA. *Lancet* 2000; 356:1179-82.
- Rosenthal SR, Merchlinsky M, Kleppinger C, Goldenthal KL. Developing new smallpox vaccine. *Emerg Infect Dis* 2001; 7:920-6.
- Dovijanić P. Epidemija variole u Beogradu 1972. *Glas* 1972; 13-5.
- Litvinjenko S, Arsić B, Borjanović S. Variola u Jugoslaviji 1972. godine. *ČTP Delo, Ljubljana* 1972; 19-31.
- World Health Organization. Smallpox vaccine and seed virus survey. Working document for the meeting of the WHO ad hoc expert committee on orthopoxvirus infections; January 14-15, Geneva, Switzerland; 1999.
- World Health Organization. The global eradication of smallpox: final report of the global commission for the certification of smallpox eradication. Geneva, Switzerland; 1980.
- World Health Organization. Declaration of global eradication of smallpox. *Wkly Epidemiol Rec* 1980; 55:145-52.
- Esposito JJ, Fenner F. Poxviruses. In: Knipe DM, Holwey PM, Griffin DE, Martin MA, Lamb RA, Roizman B, Straus SE, ed. *Fields virology*. Lippincott Williams/Wilkin, Philadelphia, 2001; 2885-921.
- Ropp SL, Esposito JJ, Loparev VN, Palumbo GJ. Poxviruses infecting humans. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover RH, eds. *Manual of clinical microbiology*, 7th ed. Washington DC, ASM Press, 1999; 1137-44.
- Massung RF, Loparev VN, Knight JC, Totmenin AV, Chizhikov VE, Parsons JM. Terminal region sequence variations in variola virus DNA. *Virology* 1996; 221:291-300.
- Kecmanović M, Šuvaković V. Uticaj vakcinalnog statusa na klinički oblik i ishod obolelih od velikih boginja. *Med Pregl* 1974; 1-2:13-9.
- Ropp SL, Knight JC, Massung RF, Esposito JJ. PCR strategy for identification and differentiation of smallpox and other orthopoxviruses. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 2069-76.
- CDC, National Institutes of Health. Biosafety in microbiological and biomedical laboratories. 4th ed. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, 1999.
- Kesson AM, Ferguson JK, Rawlinson WD, Cunningham AL. Progressive vaccinia treated with ribavirin and vaccinia immune globulin. *Clin Infect Dis* 1997; 25:911-4.
- Kern ER, Hartline C, Harden E, Keith K, Rodriguez N, Beadle JR, Hostetler KY. Enhanced inhibition of orthopoxvirus replication in vitro by alkoxyalkyl esters of cidofovir and cyclic cidofovir. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46:991-5.
- Bray M, Martinez M, Smee DF, Kefauver D, Thompson E, Huggins JW. Cidofovir protects mice against lethal aerosol or intranasal cowpox virus challenge. *J Infect Dis* 2000; 181:10-9.
- De Clercq E. Acyclic nucleoside phosphonates in the chemotherapy of DNA virus and retrovirus infections. *Intervirology* 1997; 40:295-303.
- Centers for Disease Control and Prevention. Vaccinia (smallpox) vaccine: recommendations of the immunization practises advisory committee. *MMMR Morb Mortal Wkly Rep* 2001; 50:3-5, 17-18.
- Goldstein JA, Neff JM, Lane JM, Koplan JP. Smallpox vaccination reactions, prophylaxis, and therapy of complications. *Pediatrics* 1975; 55:342-7.
- Draft recommendation of the ACIP. Use of smallpox (vaccinia) vaccine. June 2002. http://www.cdc.gov/nip/smallpox/supp_rec.htm.
- Haim M, Gdalevich M, Mimouni D, Ashkenazi I, Shemer J. Adverse reactions to smallpox vaccine. The Israel defence force experience, 1991 to 1996: a comparison with previous surveys. *Mil Med* 2000; 165:287-9.
- Radovanović Z, Đorđević Z. Mass vaccination against smallpox and mortality in Yugoslavia in 1972. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1979; 73:122.
- Lane JM, Ruben FL, Neff JM, Millar JD. Complications of smallpox vaccination, 1968. *N Engl J Med* 1969; 281:1201-8.
- Birtašević B, Arsić B, Miletić M. Treba li menjati praksu vakcinacije protiv varirole u JNA. *Vojnosanit Pregl* 1975; 32:308-11.
- Paoletti E, Taylor J, Meignier B, Meric C, Tartaglia J. Highly attenuated poxvirus vectors: NYVAC, ALVAC and TROVAC. *Dev Biol Stand* 1995; 84:159-63.
- Henderson A, Inglesby T, Bartlett J, Ascher M, Eitzen E, Jahling P, et al. Smallpox as a biological weapon. *JAMA* 1999; 281:22, 2127-37.
- Bremnan JG, Henderson DA. Poxvirus dilemmas: monkeypox, smallpox and biological terrorism. *N Engl J Med* 1998; 339:556-9.

SMALLPOX – PAST OR NOT PAST?

Nada KULJIC-KAPULICA

Institute of Microbiology, Military Medical Hospital, Belgrade

ABSTRACT

Smallpox is a potentially deadly illness caused by the variola virus, an orthopoxvirus. Severe illness followed by blister-like body rash is the sign of smallpox. Smallpox symptoms develop about 12 days after exposure. *V. variole* can spread very readily by aerosol, which may lead to explosive epidemics. For centuries, smallpox has been a worldwide cause of death, killing about 30% of the infected people. In 1972, the epidemic of smallpox in ex-Yugoslavia was the largest postwar smallpox epidemic in Europe. The total number of the affected was 175, out of whom 35 with fatal outcome, accounting for 20% of mortality. However, after a decade-long vaccination effort, the last natural case of smallpox occurred in 1977. The only way to prevent smallpox epidemic is by vaccination and patients' iso-

lation. The possibility of future bioterrorism attacks, which may cause a new outbreak of smallpox and return variola, is very serious. World population is not immune, because of lack of vaccination. In 1980, the World Health Organization (WHO) declared the disease fully eradicated.

Key words: variola, poxviruses, disease.

Nada KULJIĆ-KAPULICA
Institut za mikrobiologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Tel: 011 360 93 93
E-mail: kuljic@eunet.yu