

Variola (Smallpox)

Weekly epidemiological record, Vol.76, 2002, č.44, s. 337-344
Volný, nezkrácený překlad zpracoval MUDr. Vladimír Plesník

Formy nemoci

Jsou dvě hlavní formy: variola major a variola minor. Obě mají podobné kožní léze. Variola minor mívá lehčí průběh a letalitu menší než 1 %. Letalita varioly major je kolem 30 procent.

Jsou také dvě vzácné formy varioly: hemoragická a maligní. U prvně uvedené, vždy letální formy, je exantém provázen krvácením do kůže a sliznic. Maligní formu varioly charakterizují léze, které se nemění v pustuly, ale zůstávají ploché a měkké. Téměř vždy je její průběh smrtelný.

Klinika

Obvyklá inkubační doba varioly je 12-14 dnů (rozpětí 7-17). Nakažené osoby se ještě cítí i vypadají zdravě, nevyklučují virus a nemohou proto nikoho nakazit. Po uplynutí inkubace se náhle objeví chřipkovité příznaky v podobě horečky, malátnosti, bolesti hlavy, vyčerpanosti, silných bolestí v zádech, méně často v břiše a zvracení. Po 2-3 dnech horečka klesne a pacient se cítí poněkud lépe. V této době se objevují typické erupce, nejprve na obličeji, rukou a předloktích, přecházející během několika dnů na trup. Léze vznikají také na sliznici nosu a úst, rychle se mění ve vřídky, z nichž jsou vylučována velká kvanta viru do úst a krku.

Centrifugální distribuce lézí, výraznější na obličeji a končetinách než na trupu, je pro variolu příznačná a zkušeného vede k podezření na ni. Léze progredují od makul přes papuly, vesikuly až do pustul. Všechny léze přechází do dalšího stádia najednou. Za 8-14 dnů po začátku potíží se na pustulách tvoří strupy, které se hojí vpadlou, depigmentovanou jízvou.

Někdy bývá variola zaměňována s varicelou, což je onemocnění dětí celého světa s nízkou letalitou. Plané od pravých neštovic lze odlišit tak, že léze planých neštovic nezasahují do hloubky, jsou četnější na trupu než na obličeji a končetinách a současně najdeme různá stádia jejich vývoje. Zkušený zdravotník snadno dokáže diagnostikovat variolu i bez laboratorních vyšetření. Během eradikační kampaně varioly vydala SZO metodické materiály, které pomáhaly rozpoznat a odlišit variolu od varicely a zabránit běžným diagnostickým omylům. Tyto materiály jsou dnes dostupné na internetu :

<http://www.who.int/emc/diseases/smallpox/slideset/index.htm>.

Nakažlivost

Infikované osoby nejsou v době inkubace nakažlivé. Přenos nákazy je největší při přímém styku s pacientem od začátku horeček a během prvního týdne erupcí, kdy je virus vylučován z dýchacího traktu. I když nakažlivost trvá až do vyloupení posledního stroupku, nejsou ani velká kvanta viru vylučovaná kůží příliš nakažlivá. Expozice pacientům v pozdější fázi varioly vede k naze vnímavých osob méně často. Z opatrnosti stanovila SZO během eradikační kampaně požadavek, aby pacient zůstal izolován v nemocnici, či doma, až do odloučení posledního strupu.

Přenos

Osoby, které nemají postvaccinační imunitu, jsou vždy vnímavé k nákaze virem varioly. Neexistují zvířecí rezervoáry viru, členovci se nepodílí na jeho přenosu. Virus se přenáší mezi lidmi prostřednictvím infekčního aerosolu a kapének při přímém styku se zdrojem nákazy. Tím je zejména infikovaná osoba v horečnatém období, zvláště při kašli. Virus se také může šířit kontaminovanými oděvy a lůžkovinami, byť riziko přenosu viru touto cestou je mnohem menší.

Dříve byli pacienti s těžším průběhem varioly (f.major) již od počátku nemoci upoutáni na lůžko (v době před vznikem erupcí), na němž zůstali po celou dobu trvání nemoci. Šíření viru bylo tak omezeno na těsné kontakty v blízkém okolí. Onemocnění formou minor bylo však tak mírné, že nemocní byli často ošetřováni v době své největší nakažlivosti jen ambulantně a virus se proto šířil na mnohem větší počet osob.

Během eradikační kampaně ukázalo prošetřování výskytu varioly importované do průmyslově vyspělých států mírného klimatického pásma, že virus se někdy šířil v uzavřeném prostředí budov vzduchem, cestou ventilačního systému a infikovány byly osoby na jiných vzdálených pokojích či poschodích, nemajících na první pohled žádnou souvislost s pokojem nemocného. Epidemie vznikaly poměrně pomalu, interval mezi jednotlivými epidemickými vlnami byl 2-3 týdny. K takovému přenosu však nedochází v tropických oblastech, kde domácnosti, ani nemocnice, neužívají ventilační systémy.

Při přirozeně vzniklé epidemii infikoval prvotní zdroj „index case“ zřídka více než pět osob, a to i když ke kontaktu došlo v době nejvyšší nakažlivosti. Někdy, např. při epidemii vzniklé r. 1972 po importu varioly do bývalé Jugoslávie, index case nakazil víc jak tucet osob. Máme však jen dokumentaci z dob, kdy byla podstatná část populace imunní díky očkování, nebo prožití nákazy variolou. V současné době, kdy chybí přirozené promořování populace i očkování proti variole, je lidstvo na celém světě mnohem vnímavější k nákaze touto infekcí. Někteří odborníci odhadují, že současnosti by k přenosu docházelo v poměru 10 nových infekcí na každého nemocného.

Terapie

Aplikace vakcíny během prvních čtyř dnů po expozici viru zajistí ochrannou imunitu, zabrání nákaze, nebo zmírní průběh nemoci. V současnosti nejsou jiné účinné léky než ty, které slouží k léčbě projevů nemoci. Vyvíjena je celá řada preparátů k chemoprophylaxi. Jeden z nich, Cidofovir, prokázal v laboratorních testech slibné výsledky.

Protiepidemická opatření

Rozhodující je prevence epidemického šíření varioly. K tomuto účelu je nutné pamatovat, že nemocní variolou nejsou nakažliví na začátku nemoci, ale až od vzniku horečky. Infekční jsou, i když méně, po celé další trvání nemoci, až do vyloupání neštovičných strupů. Po očkování proti variole rychle vzniká imunita (viz dále).

Surveillance varioly je asi snadnější, než u kterékoli jiné infekce. Vzniká typický exatém, zcela charakteristický pro většinu onemocnění variolou. Erupce jsou hojnější na tváři a na ruce, což jsou nekryté a snadno pozorovatelné části těla.

Zkušenosti z eradikační kampaně ukázaly, že zajištění přísného systému sledování suspektních onemocnění, opírajícího se o přiměřenou infrastrukturu, a přesně cílená i rychlá a důkladná epidemiologická opatření, dokážou přerušit cestu přenosu nákazy a v poměrně krátké době zastavit epidemii varioly. Opatření spočívají v citlivé detekci případů varioly, v identifikaci a očkování kontaktů.

Pacient s variolou by měl být izolován. Všechny osoby, které s ním byly nebo budou v bližším styku, mají být očkovány. Prokázalo se, že nemocnice se mohou stát ohniskem dalšího šíření epidemie. Proto nemá-li nemocnice podmínky pro spolehlivé zajištění izolace

nemocných, je nutné zvážit jejich domácí izolaci. Tak či onak je izolace nemocných základní podmínkou přerušení dalšího šíření varioly.

Pacienti, u nichž se exantém vyvinul ještě před izolací, by měli uvést všechny osoby, se kterými byli od začátku nemoci ve styku. Tyto kontakty by měly být očkovány. Pokud je není možné očkovat, měli by být umístěni v karanténě, kde je denně sledována jejich tělesná teplota. Sledování by mělo trvat po 18 dnů od posledního styku s nemocným. Pokud se u karanténovaných kontaktů nejméně dvakrát po sobě naměří teplota 38° C a více, mají být izolováni.

Všechny osoby, podílející se na odběrech biologického materiálu, vyšetřování a ošetřování pacienta, mají být po diagnostikování varioly u něj co nejdříve očkovány. Dojde-li k většímu rozšíření epidemie, má se doporučit, aby se lidé vyhýbali místům, kde se jich shromažďuje větší počet a aby dodržovali pokyny zdravotníků pro zajištění osobní ochrany.

Epidemiologická opatření ve zdravotnických zařízeních

- ▶ Lékaři, ošetřovatelky a pracovníci prosektur, by měli, i když jsou očkováni, nosit rukavice, čepici, plášť a obličejovou masku.
- ▶ Všechny kontaminované pomůcky, exkrementy, tekutiny a další materiál je třeba dekontaminovat chemicky, tepelně, nebo spálit.
- ▶ Pokud není kontaminované prádlo a lůžkoviny spalováno, má být autoklávováno, nebo vypráno v horké vodě s chlornanem sodným.
- ▶ Prostory je možné dekontaminovat parami formaldehydu.
- ▶ Těla zemřelých mají být spálena v potřebně vybavených zařízeních a všechny osoby, které přišly s nimi do styku, by měly být očkovány, nebo aspoň podrobeny dennímu sledování tělesné teploty. Je možné také převážet těla zemřelých v obalech, které je pak nutné dezinfikovat roztokem chlornanu sodného.
- ▶ Zpracování infekčního materiálu má být prováděno na přísně izolovaných pracovištích s vybavením odpovídajícím 4. stupni bezpečnosti práce. K tomuto účelu SZO autorizovala jen dvě laboratoře, v Ruské federaci a v USA.

Vakcíny

Vakcína proti variole obsahuje živý virus vakcínie, patřící do čeledi ortopoxvirů a blízce příbuzný viru varioly. Imunita po prožití infekce virem vakcínie chrání také proti infekci virem varioly.

V prosinci 1999 konstatovala Poradní komise pro virus varioly při SZO, že i když očkování je jediným osvědčeným způsobem prevence a represe epidemie varioly, je současná zásoba vakcíny extrémně malá. Uvedla také, že v té době některé státy zvažovaly potřebu výroby většího množství vakcíny. Nyní se řada států rozhodla zkontrolovat zásobu vakcíny, ověřit její účinnost a posoudit, zda potřebují větší množství vakcíny.

Podle šetření SZO v roce 1998 bylo celosvětově k dispozici asi 90 milionů dávek vakcíny. Nejsou však známky skladovací poměry a účinnost skladovaných šarží. Většina současných zásob vakcíny, i vakcína užívaná při eradikační kampani, obsahuje lymfu získávanou z kožních eflorescencí zvířat infikovaných virem vakcínie, hlavně telat nebo ovcí. K ní je přidán fenol v takové koncentraci, která stačí k usmrcení bakterií, ale ještě neinaktivuje virus vakcínie. Vakcína je pak lyofilizována a plněna do ampulí, v nichž se před použitím resuspenduje sterilním ústojem. Vakcína je nitrokožně inokulována mnohočetnými vpichy pomocí bifurkační jehly.

Matečný virus (kmen Lister Elstree viru vakcínie), užívaný k výrobě vakcíny, je udržován v Centru SZO pro vakcínu proti variole v Bilthovenu, Nizozemí. Toto centrum také každých

pět let testuje účinnost skladovaných zásob vakcíny. Řádně skladovaná vakcína neztrácí svou účinnost po dobu až 18 let.

Délka ochrany po očkování

Vakcinace obvykle chrání před onemocněním variolou nejméně 10 let. Objeví-li se příznaky nemoci, bývají lehčí a úmrtnost očkovaných je menší než úmrtnost neočkovaných. I po vymizení imunity vylučují dříve očkované osoby menší množství viru a méně často se stávají zdrojem pro další nemocné.

Komplikace očkování

Dnes známé vakcíny jsou prokazatelně účinné, ale vyvolávají také časté nežádoucí reakce. Toto riziko je natolik velké, že chybí-li, nebo je jen malé riziko expozice viru, očkování není ospravedlnitelné. Podání vakcíny je žádoucí u osob, které byly, nebo jsou v reálném riziku expozice variole (viz dále). Očekává se, že zakrátko bude k dispozici bezpečnější vakcína, připravená kultivací viru vakcínie na buněčné kultuře. Je také žádoucí vyvinout monoklonální protilátky proti variole, použitelné k pasivní imunizaci exponovaných a infikovaných osob a které by také bylo možné bez rizika aplikovat HIV-pozitivním osobám.

Kontraindikace očkování

U některých osob je vakcinace kontraindikována. Jsou to těhotné ženy, osoby s poruchou imunitního systému či s terapeuticky navozenou imunosupresí, HIV-pozitivní osoby a osoby, mající v anamnéze ekzém. Usoudí-li odborné autority, že riziko rozšíření epidemie je tak velké, že i tyto populační skupiny by měly být chráněny, může být vhodné pokusit se o omezení nežádoucích postvakcinačních reakcí tím, že intramuskulárně jim bude podle možností aplikován imunoglobulin proti viru vakcínie, připravovaný z plasmy ovcí nebo telat infikovaných tímto virem.

Základní informace o viru varioly

Původce pravých neštovic, virus varioly, patří do rodu *Orthopoxvirus*, podčeledi *Orthopoxvirinae* čeledi *Poxviridae*. Do téhož rodu dále patří viry kravských, velbloudích a opičích neštovic. Virus opičích neštovic vyvolává v poslední době nejzávažnější poxvirovou infekci lidí.

Virus varioly je v zevním prostředí poměrně stabilní. V aerosolu, není-li vystaven slunečnímu záření či UV paprskům, uchovává si infekciozitu nejméně několik hodin. Jeho velikost je 260 nm na 150 nm. Jeden z největších známých genomů virů obsahuje molekulu dvojitě vláknité DNA, která asi kóduje cca 200 různých proteinů. Tato velikost genomu velice stěžuje přípravu syntetické kopie viru.

Komise SZO pro ortopoxvirové infekce doporučila na svých setkáních v roce 1994 a 1999, aby nikdo jiný, než dvě se SZO spolupracující centra v Ruské federaci a v USA, neměl najednou více jak 20 % virové DNA viru varioly.

Instrukce SZO k aplikaci vakcíny pomocí bifurkační jehly (technika mnohočetných vtisků)

1. *Místo aplikace vakcíny* : Zevní strana paže nad úponem deltového svalu
2. *Dezinfekce kůže*: Žádná. Pokud je kůže zřetelně zašpiněna, je možné otřít místo aplikace tamponem zvlhčeným vodou. Dezinfekční prostředek by mohl virus inaktivovat.

3. *Nabrání vakcíny z ampulky:* Do ampulky s rekonstituovanou vakcínou se vsune sterilní, vychladlá bifurkační jehla. Po vytažení jehly ulpí v mezeře mezi hroty jehly kapka vakcíny, postačující k očkování.
4. *Nanesení vakcíny na kůži :* Jehla se drží kolmo na povrch kůže, pak se několikrát dotkne kůže, aby na ni vakcína skápla. Jak při primovakcinaci, tak při revakcinaci, se přes kapku 15x rychle vtisknou hroty jehly na malou plochu kůže o průměru asi 5 mm. Vtisky mají být provedeny s takovou silou, aby v místě očkování se objevily stopy krve. Pokud se krev neobjeví, nebyly vtisky dostatečně energické a postup je nutné opakovat. Byť je žádoucí nezpůsobit větší krvácení, nedochází ani v takových případech ke snížení podílu úspěšného očkování se vznikem neštovičky.
5. *Krytí místa aplikace vakcíny:* Po aplikaci nemá být místo nanesení vakcíny kryto.
6. *Sterilizace:* SZO vřele doporučuje používat bifurkační jehly na jedno použití.
7. *Nevyužitá vakcína:* Nespotřebovaná rekonstituovaná lyofilizovaná vakcína má být vždy na konci pracovní doby zlikvidována.

Komplikace po očkování

Rozlišují se čtyři hlavní postvaccinační komplikace, z nichž tři představují neobvyklé erupce na kůži.

- (1) *Eczema vaccinatum* vzniká u očkovaných, nebo jejich neočkovaných kontaktů, jestliže mají, nebo dříve měli ekzémy. V těchto případech erupce vzniká na těch místech těla, která jsou, nebo dříve byla zachvázena ekzémem. Erupce provází těžký zánět, někdy přecházející i na ekzémem nepostížené oblasti kůže. Zvláště špatná je prognóza u dětí s velkými plochami postižené kůže.
- (2) *Progresivní vakcínie (vaccinia necrosum)* postihuje jen imunodeficitní osoby. Lokální léze v místě aplikace vakcíny se nehojí, někdy se objeví sekundární chráničky kdekoliv po těle a všechny stále progredují až do úmrtí očkovaného, ke kterému dochází obvykle za 2-5 měsíců po očkování. Protože vakcinace byla ve většině zemí zastavena před rozšířením HIV/AIDS, nelze z dřívějšího sporadického výskytu progresivní vakcínie odhadnout, jak velký by byl její výskyt při současném, mnohem větším počtu lidí s imunodeficitem.
- (3) *Generalizovaná vakcínie* se může objevit u jinak zdravých osob a charakterizuje ji vyrážka, generalizovaná někdy na celý povrch těla, vznikající za 6-9 dnů po očkování. Prognóza je však dobrá.
- (4) *Postvaccinační encefalitis.* Tato nejzávažnější komplikace má dvě formy. Prvá, postihující nejčastěji děti mladší dvou let, má náhlý začátek charakterizovaný křečemi. Pacienti, kteří přežijí mívají často následky v podobě poškození mozku a obrn. Druhá forma bývá nejčastější u dětí starších dvou let. Má náhlý začátek s horečkou, zvracením, bolestí hlavy a schváceností, po němž se dostaví ztráta vědomí, amnézie, zmatenost, neklid, křeče a koma. Letalita je kolem 35 %, k úmrtí dojde obvykle do týdne.

Nejvěrohodnější odhady frekvence výskytu těchto komplikací poskytla studie, provedená roku 1968 v USA u více než 14 milionů očkovaných. Celkem v ní došlo k devíti úmrtím.

- Progresivní vakcínie vznikla u 11 osob, z nichž čtyři zemřely.
- Výskyt *Eczema vaccinatum* byl častější: postiženo bylo 74 osob, žádná nezemřela. Navíc se tato komplikace objevila u 60 kontaktů s očkovanými, jeden kontakt zemřel.
- Generalizovanou vakcínii mělo 143 osob, žádná nezemřela.
- Encefalitida se objevila u 16 osob, čtyři zemřely.

Na základě výsledků z této studie vznikl odhad asi jednoho úmrtí na komplikace na milion prvně očkovaných a jednoho úmrtí na čtyři miliony revakcinovaných.

Poznámky překladatele:

Je zřejmé, že tato komplexní informace o variole vznikla a byla zveřejněna pod dojmem hrozby napadení biologickými bojovými zbraněmi. Nedávné vyhrožování chemickou, biologickou, či nukleární válkou je třeba brát vážně. Pro útočníka bude nejpříhodnější užít biologické zbraně, které jsou dostupnější, snadněji vyrobitelné a hlavně – jejich efekt se automaticky zvyšuje šířením choroboplodných zárodků, pozdním odhalením útoku a v případě varioly také chyběním vakcín a léků.

V článku „Variola v Ostravě“ (Epidemiol.Mikrobiol.Imunol. 50, 2000. č. 1, s. 39-40) jsem popsal velmi znepokojivé zkušenosti s postupy našich zdravotníků při výskytu suspektní varioly v roce 1974. Obávám se, že nyní by byla situace ještě horší nejen proto, že naprostá většina populace už není chráněna dřívějším povinným očkováním proti variole, ale i proto, že i když jsou ve světě známy lepší a rychlejší metody laboratorní diagnostiky exotických infekcí, jejich využití a především rychlé zavedení jednotných protiepidemických opatření je při současné „spolupráci“ soukromých a státních zdravotnických zařízení nepředstavitelné.