**Черная оспа**

# Введение

"Вирус оспы входит в число возбудителей смертельных болезней, которые могут использовать террористы для биологической атаки", - об этом заявил министр здравоохранения США Томми Томпсон на слушаниях в конгрессе США. Американское правительство привело в полную боеготовность 7000 врачей эпидемиологов, которые немедленно направятся в любую точку США, если будет зафиксирована вспышка оспы. В настоящий момент США располагает 15,4 миллионами доз противооспенной вакцины. Этого явно недостаточно, поэтому предполагается развести вакцину в 5 раз, что позволит довести ее количество до 77 миллионов индивидуальных доз. Насколько такие разбавленные вакцины будут эффективны пока неизвестно.

В России после многолетнего перерыва будут возобновлены прививки против оспы. Пока в специальную программу Минздрава России включены только люди, работающие в очагах чрезвычайных ситуаций. По мнению некоторых специалистов нужно восстанавливать поголовную вакцинацию населения.

Вирус натуральной оспы, применение которого в качестве биологического оружия вызывает наибольшую обеспокоенность не только правительства США, известен еще с библейских времён. Самые страшные эпидемии бушевали в 17-18 вв. в Европе, когда ежегодно болело около 10 миллионов человек, а к концу 18 столетия погибло не менее 150 миллионов. Вирус также был основной причиной слепоты у людей. После получения Э. Дженнером в 1796 г. вакцины против оспы началась активная борьба с этой болезнью закончившаяся, как это ни странно, ее полной ликвидацией. Это, пожалуй, единственный случай, когда человечеству удалась выиграть в противостоянии такого рода. В начале 20 в., с помощью вакцины удалось уничтожить оспу в Европе, Северной Америке, а также в СССР (в 1936 г. зарегистрирован последний случай, за счет завозных случаев болезнь регистрировалась до 60-го года). В 1958 г., по инициативе СССР на ассамблее ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения при ООН) была принята резолюция об искоренении оспы во всем мире, которая была успешно выполнена благодаря глобальной противооспенной вакцинации людей. 26 октября 1977г. был зарегистрирован последний на Земле случай этого заболевания (в Сомали). В 1980 г. ВОЗ официально заявила о полной ликвидации оспы на планете.

Однако ликвидация заболевания не означает ликвидацию вируса. Согласно рекомендациям ВОЗ, государства, хранившие вирус оспы, должны были уничтожить свои запасы. Все исследования по применению вируса как биологического оружия были объявлены вне закона. В настоящее время остались только 2 страны, которые официально признают, что они обладают законсервированным вирусом - это Россия (штамм хранится в ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор" в Новосибирске) и США (центр инфекционных болезней в Атланте). Известно также, что еще один экземпляр хранится в ЮАР. Но это лишь официальные данные. Где гарантия, что вирус не сохранился в одной из многочисленных коммерческих лабораторий в своё время не уничтоживших его? Да и вероятность реанимировать некоторые экземпляры оспы из трупов людей, захороненных в холодных условиях, весьма высока, ведь вирус довольно стоек во внешней среде.

Мы попробуем суммировать то, что известно об этом вирусе к настоящему моменту, чтобы быть предупрежденными и вооруженными.

**Описание объекта**

Семейство Poxviridae (от англ. Pox - язва, оспа) включает, кроме собственно возбудителя натуральной оспы, еще целый ряд родственников, вызывающих подобные заболевания у других позвоночных, а также у насекомых. В род Ortopoxovirus входят вирус натуральной оспы, вирус оспы обезьян и осповакцины.

Все представители этого рода самые крупные из существующих вирусов животных, их размеры достигают 450 нм (что практически является пределом для всех вирусов). Это - наиболее сложно организованные вирусы. Под электронным микроскопом выглядят как кирпич с закругленными гранями. Внутри кирпича, в центре располагается "ядро" или "нуклеоид" в форме гантели. Он содержит ДНК, связанную с белком. По бокам от гантели - 2 боковых тела овальной формы. Вся эта конструкция окружена суперкапсидом - дополнительной наружной оболочкой, состоящей по большей части из мембраны поражаемых клеток. Таким способом вирус "грабит" завоеванные территории, присваивая себе чужое добро и пользуясь им в совсем не мирных целях. В его структуре также имеется более 30 разнообразных белков, включая ферменты для собственного воспроизводства, а также набор фосфолипидов и углеводов. В общем и целом, это уже не просто нуклеопротеид (как большинство просто организованных вирусов, представляющих собой простейшую комбинацию нуклеиновой кислоты и белка, например открытый самым первым вирус табачной мозаики), а сложная система, чем-то напоминающая бактериальную клетку в миниатюре.

Теперь о таком важном вопросе как размножение. Здесь у нашего приятеля все не так, как у людей (пардон, вирусов). Все уважающие себя ДНК-содержащие вирусы размножаются в ядре поражаемых клеток, тогда как наш герой предпочел цитоплазму. Вообще-то сначала вирус проникает в выбранную клетку с помощью особых рецепторов, расположенных на ее поверхности. Затем, как всякий уважающий себя джентльмен, он раздевается (по научному - нуклеиновая кислота освобождается от суперкапсида, а затем и от внутренних белков) и начинает воспроизводить свои составные части, которые затем самостоятельно упаковываются в готовые вирионы. Высвобождаются шустрые детишки путем отпочковывания от вырастившей их клетки, захватывая при выходе кусочек ее мембраны. Они также могут совсем разрушать (лизировать) материнское гнездо, получая, таким образом, необходимую свободу действий. В оптимальных условиях весь цикл развития занимает около 6 часов. При размножении в клетках вирус натуральной оспы образует довольно крупные скопления в цитоплазме, которые хорошо заметны в световой микроскоп. Впервые их обнаружил в 1892г. Г. Гварниери, исследуя под микроскопом срезы роговицы зараженного кролика. Теперь такие скопления именуются тельцами Гварниери.

В составе вируса обнаружено несколько антигенов - нуклеопротеидный (такой же есть у всех вирусов оспенного семейства), растворимые антигены и гемагглютинин. Благодаря наличию общего антигена среди различных представителей семейства возможны генетические рекомбинации, а, следовательно, и образование новых антигенных вариантов (антигенный дрейф), о вреде которого (для человека, конечно, для вируса наоборот, это очень хорошее свойство) упомянем позже.

Вирусы оспы обладают довольно высокой устойчивостью во внешней среде (опять плохо для человека), в течение многих месяцев переносят высушивание, устойчивы к действию большинства дезинфицирующих средств (под действием 1% фенола инактивируются только через сутки, под действием 5% хлорамина - через 2 часа), в растворе глицерина в холодильнике вирус можно хранить несколько лет. Моментально погибают при 1000С, при 60 - за 15 мин.

Для культивирования применяют куриные эмбрионы, в которых вирус натуральной оспы образует белые бляшки, а вирус осповакцины - черные. Также используются различные культуры клеток, на которые вирусы этого семейства оказывают цитопатический эффект.

Ну, это все теория, теперь перейдем к прозе жизни, а именно к вопросу о том, каким образом можно заразиться оспой, какие поражения в организме человека она вызывает, как поставить правильный диагноз, какими будут последствия, как вылечиться, а, еще интереснее, как предупредить заражение.

**Эпидемиология и развитие заболевания**

Источником инфекции является больной человек, заразный в течение всего периода болезни. Подавляющее большинство не привитых против оспы или не переболевших людей восприимчивы к этой инфекции. В основном, вирус распространяется воздушно-капельным и воздушно-пылевым путем, как и большинство заболеваний верхних дыхательных путей. Такой механизм передачи является одним из самых "эффективных" по охвату еще здорового населения. Также вирус оспы может передаваться через одежду, мебель, предметы обихода, т.е. контактно-бытовым путем. В первом случае вирус проникает в организм человека через клетки слизистой оболочки легких, во втором - через микротравмы или трещинки кожи.

Развитие вируса в организме человека начинается с глоточных лимфоузлов. Там вирус накапливает силы для первого решительного штурма. Через некоторое, весьма непродолжительное время происходит стремительный бросок, - размножившийся вирус по кровяному руслу попадает в селезенку и ряд других лимфатических узлов, где он продолжает наращивать свою численность. После второго этапа накопления сил вирионы вновь поступают в кровь теперь уже в очень большом количестве и разносятся по всему организму, поражая различные органы. На этом этапе вирус в основном предпочитает размножаться в клетках кожи. Вот, собственно, как выглядит процесс развития заболевания изнутри.

Теперь о внешней картине. Надо сказать, что она весьма неприглядна. На основании высокой заразности, тяжести течения и значительной летальности натуральная оспа отнесена в группу особо опасных карантинных инфекций, наряду с такими страшными заболеваниями как чума, сибирская язва, лихорадки Марбург и Эбола и т.д. Инкубационный период довольно длительный (до 18 дней, мы помним, что вирус должен подготовиться к штурму), заболевание начинается внезапно головной болью, болью в мышцах, высокой температурой (этот период совпадает со вторым массированным выходом оспы в кровь). Через 2-4 дня появляется сыпь, которая проходит в своем развитии несколько стадий - макулы (красного пятнышка на коже), папулы (образуется узелок), затем наступает стадия везикулы (пузырек с прозрачным содержимым), и, наконец, пустулы (пузырек с гнойным содержимым). На последней стадии пораженное место покрывается корочкой черного цвета (отсюда и название заболевания - черная оспа). После отпадения корочек на коже остаются рубцы, особенно заметные на лице. Весь период кожных высыпаний длится 3 недели. Характерно, что когда происходит кожное размножение вируса, температура тела у больных снижается по сравнению с лихорадочным периодом. Возможны 3 варианта развития заболевания. В случае "черной оспы" - наиболее тяжелой формы, летальность достигает 100%. Классическое течение заболевания вызывает смерть в 40% случаев. Variola (minor) вызывает более легкую формы заболевания - алястрим, - летальность при которой достигает 1-2%. Такая форма болезни обычно наблюдается у привитых против оспы людей.

У тех, кто благополучно перенес заболевание, активный приобретенный иммунитет сохраняется пожизненно. В основном он обеспечивается вируснейтрализующими антителами. При искусственной иммунизации также формируется прочный иммунитет, однако, он не пожизненный (по разным данным прививки хватает на 4-8 лет), поэтому для его создания требуется неоднократное прививание.

**Лабораторная диагностика**

Работа с вирусом натуральной оспы проводится в строго режимных условиях по правилам, предусмотренным для работы с особо опасными инфекциями. Материалом для исследования служит содержимое элементов сыпи на коже и слизистых, отделяемое носоглотки, кровь, ну а если пациенту совсем не повезло, то у трупа забирают кусочки органов, кожи и кровь.

Наиболее эффективным и быстрым методом обнаружения вируса является непосредственная электронная микроскопия материала из элементов сыпи (до стадии пустулы, ибо после нее количество вирусных частиц в коже резко уменьшается). При отсутствии сложного оборудования (все-таки электронный микроскоп - довольно громоздкая вещь и имеется не во всех лабораториях), исследуя тот же материал, можно с помощью светового микроскопа обнаружить тельца Гварниери ("фабрики" оспенного вируса выглядят как овальные тельца, окрашивающиеся кислыми красителями, и располагаются вблизи ядра пораженной клетки).

Также к экспресс-диагностике относится обнаружение с помощью непрямой иммунофлуоресценции (ИФ) специфического вирусного антигена в мазках-отпечатках из элементов сыпи и отделяемого носоглотки. Этот метод позволяет идентифицировать практически любой известный науке микроорганизм, если в распоряжении исследователей имеется специфическая сыворотка, полученная гипериммунизацией лабораторных животных и содержащая антитела против конкретного возбудителя. Такая сыворотка может быть помечена особой меткой, светящейся при ультрафиолетовом (УФ) облучении. Во время обработки взятого у заболевшего человека образца происходит взаимодействие антигенов вируса и антител сыворотки, а при просмотре мазка в ультрафиолете можно наблюдать свечение метки на месте вируса. Это прямая ИФ (иммунофлуоресценция). Специфическая сыворотка может быть не помеченной, но тогда необходим еще один этап - обработка полученного "бутерброда" (вирусного антигена и антител сыворотки) еще одной антисывороткой (содержит меченые светящейся меткой антитела против антивирусных антител). Получается теперь уже трехслойная конструкция, светящаяся в УФ.

Антигены в исследуемом материале также можно обнаружить с помощью других серологических реакций: реакции связывания комплемента, иммунодиффузии и ИФА.

Для более подробных исследований конкретного штамма, вызвавшего заболевание, используется вирусологический метод - выделение вируса из пораженного материала и его идентификация. Выделение вируса осуществляется после размножения в курином эмбрионе (как уже упоминалось, там вирус оспы образует белые бляшки), а также в культурах клеток (наблюдается выраженный цитопатический эффект). Для дальнейшей идентификации используют серологические реакции.

Уже после первой недели заболевания в крови обнаруживаются специфические вируснейтрализующие антитела, комплементсвязывающие антитела, и гемагглютинины. Наличие комплементсвязывающих антител наиболее информативно, поскольку достоверно свидетельствует о перенесенном заболевании. У вакцинированных эти антитела редко сохраняются дольше 12 месяцев.

**Прививка и лечение**

Впервые, как это уже было упомянуто, вакцину против оспы изобрел Э. Дженнер, и это была первая вакцина, разработанная людьми. Гораздо позже, почти через век, Л. Пастер более широко подошел к этому вопросу и разработал вакцины против других болезней.

Но, еще задолго до Дженнера в древней Греции и на Востоке пытались предотвращать развитие оспы. Уже было известно, что переболевшие оспой повторно ею не заражаются и не заболевают. Практиковалось специальное заражение здоровых людей оспенными частицами от выздоравливающих больных. Таким образом, люди переносили специально вызванную, ослабленную форму оспы, и не заболевали при эпидемии. Такое заражение называлось *"вариоляция"* (от латинского названия оспы) и было достаточно распространенным. Например, Наполеон заставлял таким образом предохранять своих солдат от оспы. В Европу эту методику привезла жена английского посла в Константинополе Мэри Ворлей Монтегю. У нас в России матушка-просветительница Екатерина II также решила защитить весь свой двор и приближенных, а более всего, наследника престола Павла Петровича от смертельного недуга с помощью вариоляции. Для этого она велела привить оспу сначала себе, а потом предоставила собственный материал для прививки всего двора. Эксперимент, к счастью, удался (а надо заметить, что процедура была весьма небезопасна, были известны случаи эпидемий, начавшихся с вариоляции). Екатерина и наследник выздоровели, двор также оказался привитым, и страх перед эпидемией пошел на убыль. Даже были отчеканены медали, на которых изображалась императрица, защищающая Россию от оспы - в аллегорической форме, как было принято в этом славном столетии.

Так вот, вернемся к Дженнеру. Он был сельским врачом в Англии и практиковал процедуру вариоляции с переменным успехом. Именно он первым обратил внимание на народное наблюдение о том, что люди, переболевшие коровьей оспой (молочницы, пастухи и прочий контингент, общающийся со скотиной), никогда не заболевали натуральной оспой. Был он человеком дотошным и данные собирал ни много, ни мало 10 лет. После столь тщательно проведенного анализа, был сделан вывод о справедливости народного наблюдения, и началась подготовка к его практическому применению. Этот исторический эксперимент проводился на маленьком мальчике. Ему Дженнер привил коровью оспу и наблюдал все признаки этого заболевания - легкую лихорадку, недомогание и образование сыпи на руках. Через некоторое время врач должен был заразить мальчика натуральной оспой, в общем, то это была все та же вариоляция, с одним единственным НО. У мальчика, по идее Дженнера, не должен был проявиться ни один из признаков оспы, которые проявлялись у не привитых людей. Эксперимент прошел успешно и Дженнер обнародовал свое изобретение. Назвал он такую процедуру по аналогии с вариоляцией - вакцинация (от вакка - корова), т.е. прививка коровьей оспы. Позднее, Пастер в честь Дженнера назвал вакцинацией любую прививку, не только против оспы. Вакцинация вирусом коровьей оспы надежно предохраняла людей от заболевания натуральной оспой, и именно благодаря этому изобретению удалось сначала эффективно уменьшить число болеющих, а потом и вовсе ликвидировать это заболевание.

Да, да, для прививок использовалась живая оспенная вакцина Дженнера, которую готовили накожным заражением телят или куриных эмбрионов вирусом осповакцины (не вирус натуральной оспы - ВНО). Именно ею в массовом порядке привили практически все население земного шара, и эта процедура создала достаточный коллективный иммунитет против натуральной оспы, что позволило говорить о ликвидации заболевания. Вакцина вводилась накожно или перорально (таблетки). После вакцинации создавался прочный иммунитет, календарь вакцинации включал несколько прививок. Для профилактики и лечения осложнений, возникавших при вакцинации, применяли донорский иммуноглобулин, приготовленный из гамма-глобулиновой фракции крови доноров, специально ревакцинированных против оспы.

Для лечения натуральной оспы, помимо симптоматической терапии, облегчающей страдания больного, применяют химиопрепарат метисазон (марборан). Он подавляет репродукцию вируса внутри клеток, особенно хорош при применении на ранних стадиях заболевания и в инкубационном периоде.

**Резюме**

Почему применение оспы в качестве бактериологического оружия вызывает такой страх? Кто будет под угрозой? На эти вопросы можно ответить следующим образом.

Оспа обладает большим разрушительным потенциалом, чем даже сибирская язва. Передается воздушно-капельным путем, позволяющим охватить максимальное число людей за одну атаку. Это раз. Вирус стоек во внешней среде. Это два. Поскольку поголовное противооспенное прививание было отменено в 1980 г. (по рекомендации все той же ВОЗ), привитые люди к настоящему моменту практически потеряли иммунитет, а люди, родившиеся после 80 г. им и не обладают вовсе (а это половина населения России, например). Это три. Как сказал недавно директор ГНЦ вирусологии и биотехнологии "Вектор" академик РАН Лев Сандахчиев, - сейчас наука знает о вирусе натуральной оспы меньше чем о вирусе СПИДа или лихорадки Эбола. Исследования были свернуты, вакцины устарели, а новые создавать и исследовать уже некогда. Это четыре. Неудивительно, ведь прошло более 20 лет, и за это время биология сделала огромный шаг вперед. Появились новые методы, в частности в генетике, теперь мы можем изучить этот вирус гораздо подробнее. Только будет ли у нас на это время?

По крайней мере, старая вакцина - это все, что есть на данный момент. Она всесторонне изучена в плане осложнений и последствий, хотя эффективность ее применения вызывает определенные сомнения. Во-первых, она совершенно не применима для людей, страдающих иммунодефицитами, а их количество значительно увеличилось за последние 20 лет. С этой проблемой представители ВОЗ столкнулись уже давно при попытках вакцинировать против оспы население Африки. Не удалось - очень много больных СПИД. Второе очень важное возражение - вряд ли террористы воспользуются дикими штаммами оспы. Более вероятно, они применят генетически модифицированные варианты, сочетающие в себе гораздо большую разрушительную силу с полным презрением к иммунитету, создаваемому при помощи вируса осповакцины.

В-третьих, что называется на закуску, могу предложить еще одну, не очень приятную новость. Вирус натуральной оспы человека в природе существует не один, а с многочисленными родственниками, которые вовсе не прочь расширить свою экологическую нишу за счет такого многочисленного хозяина как человек. Известен тот факт, что вирус оспы обезьян уже способен не только передаваться от животного к человеку и вызывать заболевание, сходное с легкой формой натуральной оспы, но также способен передаваться от человека к человеку воздушно-капельным путем (вспышка в Заире в 1996 г., 800 человек). Вакантное место пытается занять родственник? Многие болезни достались людям в наследство от животных (вспомним одну из гипотез происхождения ВИЧ). А если с помощью генетических рекомбинаций природа создаст еще более смертоносный вариант оспы? Против обезьяньей оспы помогает стандартная вакцина, но где гарантия, что против "новичка" она сработает?

Будем надеяться, что нам не придется на себе испытывать последствия биологической атаки террористов. Или же ученые создадут модифицированную, более совершенную вакцину, не вызывающую осложнений. Вовремя создадут. Но так, на всякий случай, если введут массовое оспопрививание, посетите пункт прививок. Возможно, что это поможет Вам спастись.

**Список использованной литературы:**

1. А. И. Коротяев, С. А. Бабичев. "Медицинская микробиология, иммунология и вирусология": - С.-Петербург, Спец-лит, 2000г., с.239-318.
2. А.А. Воробьев, А.С. Быков, Е.П. Пеликов, А.М. Рыбакова. "Микробиология": - М. "Медицина", 1998г., стр.255-258.