

## ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ

### ТРУДНАТА БОРБА СРЕЩУ “ДРЕБНАТА ШАРКА” МОРБИЛИ

*Хр. Одисеев<sup>1</sup>, Т. Димитрова<sup>2</sup> и В. Дойчева<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Национален център по инфекциозни и паразитни болести – София

<sup>2</sup>Катедра по епидемиология, Медицински университет – София

### ARDUOUS STRUGGLE AGAINST MEASLES

*H. Odiseev<sup>1</sup>, T. Dimitrova<sup>2</sup> and V. Doicheva<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>National Center of Infectious and Parasitic Diseases – Sofia

<sup>2</sup>Department of Epidemiology, Medical University – Sofia

**Резюме:** В статията се разглеждат ефективността на морбилните ваксини, ваксиналните стратегии за борба с морбили, идеята за глобална елиминация на заболяването в Европа и в глобален мащаб. Интерес представлява епидемиологичният феномен на т.нар. вносно морбили, който засегна и България през последните години. Основната причина за емергенцията (заверъщане отново) и появата на заболявания от морбили в много държави от Европа е ниският имунологичен статус сред населението. Значителна част от заболелите са неимунизирани срещу морбили. След тях следват еднократно ваксинираните и в най-малък процент са засегнати двукратно ваксинираните. Установяват се нетрадиционни характеристики при епидемичния процес на вноското морбили. СЗО определя основните принципи за борбата срещу инфекцията и отправя настойчиви призови към държавните институции за оказване на материална, кадрова и организационна помощ в изпълнението на глобалната програма за елиминация на морбили.

**Ключови думи:** морбили, ваксинални стратегии, елиминация на морбили, феномен на вноското морбили

**Адрес за кореспонденция:** Проф. д-р Т. Димитрова, дм, Катедра по епидемиология, Университетска акушеро-гинекологична болница “Майчин дом”, ет. 6, кабинет 668, ул. „Здраве” 2, 1431 София, тел.: 952 38 44, e-mail: tod.dimitrova@mail.bg

**Summary:** Vaccines against measles, vaccinal strategies in the struggle with measles and the idea of global eradication of measles are discussed. A special attention is paid to the epidemiologic phenomenon of “import-related cases of measles”, which in last years affected Bulgaria as well. Main reason for the emergence or re-emergence of measles in some European countries is the low immunologic status of their populations. A significant part of the affected individuals is not immunized against measles, while the percentage of affected individuals after a single vaccination is lower and this of double vaccinated affected individuals is the lowest. Non-traditional characteristics of the epidemiologic process of import-related measles has been established. WHO urgently requests the state institutions to provide financial, personnel and organizational assistance for implementing the global program for eradication of measles.

**Key words:** measles, vaccinal strategies, measles eradication, import-related measles

**Address for correspondence:** Prof. T. Dimitrova, M.D., D.M.Sc., Department of Epidemiology, University Hospital of Obstetrics and Gynecology “Maychin dom”, 6th floor, Room 668, 2 Zdrave Str., Bg – 1431 Sofia, tel.: (+359 2)952 38 44, e-mail: tod.dimitrova@mail.bg

### УВОД

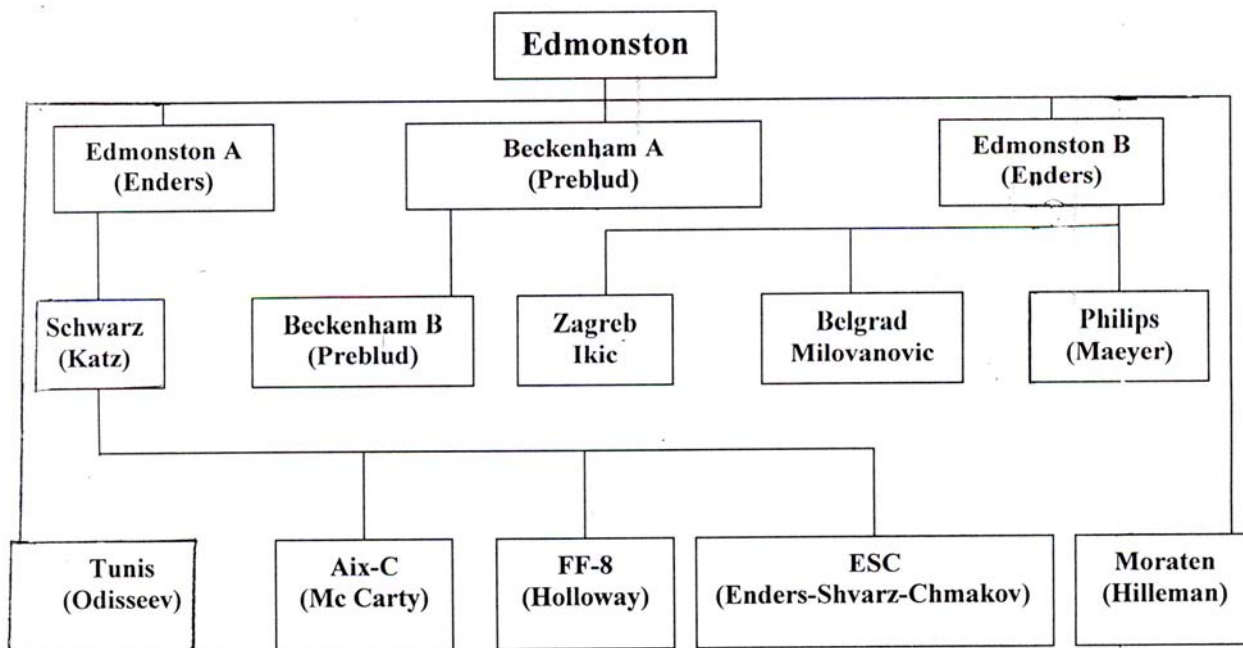
Болестта морбили, с популярното у нас име “дребна шарка”, в сравнение с “едрата” – вариолата, в никакъв случай не е “дребна” инфекция. В миналото заемаше първо място сред “задължителните” детски вирусни инфекции поради най-ранното ѝ прекарване, тежкото протичане,

честите усложнения и високата смъртност. Въпреки разработването на ваксини, единственото ефективно средство срещу нея, почти преди половин век, болестта продължава да представлява сериозен здравен и икономически проблем. Това задължава световната здравна общественост да използва пълноценно ваксините в борбата срещу инфекцията и да я доведе до край.

### Морбилни ваксини

Ваксинопрофилактиката на морбили започна с първото изолиране на причинителя ѝ през 1954 г. от Enders и Peebel, щам Edmonston, и превръщането му във ваксинален [9, 10]. По-късно редица автори [16, 18, 19, 25]

получиха от него нови варианти, пасирайки го върху различни култури и температурни условия (фиг. 1). Впоследствие морбилни ваксинални щамове бяха получени и от колективи в Русия и в Япония, които се използват в собствените им страни.



Фиг. 1. Ваксинални щамове, произхождащи от оригиналния щам Едмонстон

Практиката показва, че съвременните морбилни ваксини отговарят напълно на основните изисквания за една ваксина по отношение на нейната реактогенност, имуногенност и епидемиологична ефективност. Появата на "малкото морбили", при 2-5% от ваксинираните, изразено с оскъдни симптоми на клиниката, се понася леко и без усложнения. Морбилните ваксинални щамове дават имунен отговор най-малко при 95% от ваксинираните. Липсва разлика между ваксиналния и инфекциозния имунитет както по интензитет, така и по продължителност, т.е. пожизнен.

### Ваксинални стратегии

В началото морбилните ваксини се прилагат самостоятелно и еднократно на деца след навършване на 1 година [32]. Впоследствие се наложи двукратно ваксиниране в периода от 2 до 12 години. Практиката показва, че за прекъсване разпространението на вируса е необходима най-малко 95% имунна прослойка сред населението, което по различни причини не може да се получи при еднократна доза. В този смисъл реваксинацията има за цел не да подсили след-

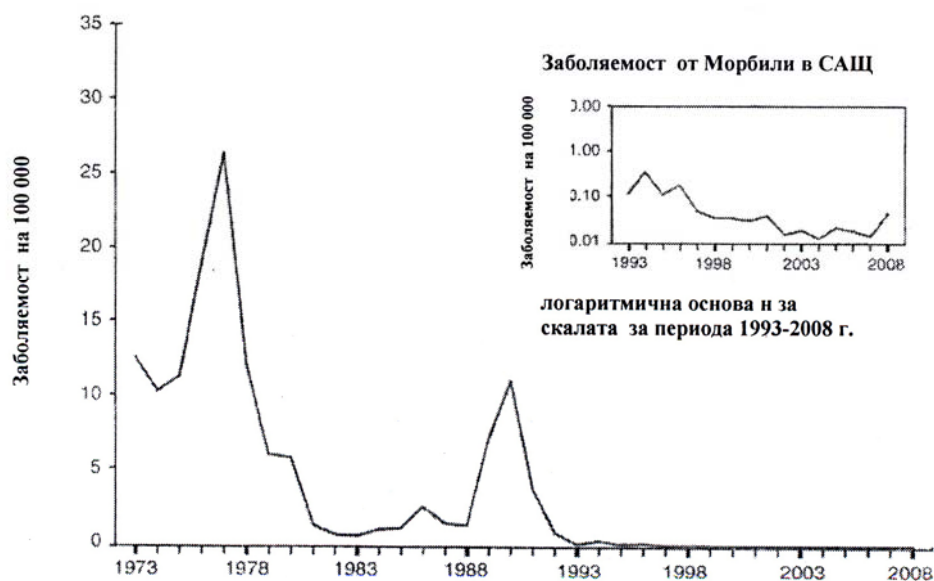
ваксиналния имунитет, а да „обере шкартото“ от първата ваксинация [33].

Особено благоприятна в здравно, организационно и икономическо отношение бе възможността за комбинираното приложение на морбилната ваксина с паротитната и рубеолната, а в последно време и с варицелната [2, 5, 31].

За първи път морбилната ваксина бе внедрена в САЩ през 1963 г. В началото, прилагана еднократно, резултатите не бяха задоволителни (фиг. 2). Едва след преминаване на двукратна ваксинация бе нанесен решителен удар върху инфекцията. След 1993 г. местният вирус бе елиминиран. Единичните болни, които се регистрират, са се заразили, посещавайки страни, ендемични за морбили, или болестта се внася от чужденци, пристигащи в страната в инкубационен период. В повечето случаи те остават единични поради плътния имунен статус сред населението и много рядко стават причина за развитието на малки огнища. Въпреки стриктната ваксинация все пак известни лица сред населението, макар и в минимален брой, я избягват по различни причини. С времето броят на тези лица нарас-

тва, което обуславя ниските пикове. Но те далеч не могат да се сравняват с епидемичните цикли на естествената инфекция (фиг. 2

– малката диаграма). Подобно елиминиране на местното морбили бе получено и в скандинавските държави [8].



Фиг. 2. Заболваемост от морбили в САЩ за периода 1973-2008 г.

#### Идеята за глобална елиминация на морбили

Получените добри резултати, споменати по-горе, породиха идеята за изкореняване на морбили в световен мащаб още през 1982 г. [17].

Тя бе лансирана за изпълнение в САЩ от Центъра за контрол на болестите (CDC) през 1978 г. [6]. В подкрепа на идеята специалистите се позоваха на примера с ликвидирането на вариолата поради сходните свойства на вирусите причинители (антигенната им стабилност), подобие в патогенезата и клиниката на двете инфекции, получаването на пожизнен имунитет, липсата на хронично носителство и на резервоар сред природата. Следва да отбележим, че наличието на несъществени генетични варианти при морбилния вирус, доказани още през 1981 г. [4], не дава отражение върху неговата антигенна стабилност.

Същевременно обаче изследователите не пропуснаха да отбележат и съществуващите различия на морбили от вариолата: възможно заразяване в първата година след раждането; бързо разпространение на вируса сред населението; нужда от лабораторна диагностика при атипичните случаи, забавяща карантината, както и за определянето на поствакциналния имунитет; по-високата температурна нестабилност на вируса. Всичко това неминуемо би дало негативно отражение при реализацията на идеята.

Въпреки споменатите негативи становището за глобална ерадикация на вируса набра скорост

и СЗО пое ръководството за осъществяването му. През 1999 г. СЗО въведе в 47 страни регионална стратегия с период 2001-2005 г., целяща намаление на заболяемостта с 50% в сравнение с изходната [35]. В нея бяха определени и основните фактори за нейното осъществяване: покритие с ваксината на подлежащия контингент над 90%, осигуряване на двукратна схема на ваксинация, поддържане на ефективен контрол върху заболяемостта, лабораторно потвърждение на диагнозата, задължителна хоспитализация на тежко болните и ефективното им лечение [34]. В началото участие взе и УНИЦЕФ с оглед популяризиране на начинанието и ангажиране помощта на световната общественост [35].

Получена бе подкрепата и на Европейския парламент и съвет. Резултатът бе повече от добър. Броят на заболелите в тези страни бе намален от 873 000 през 1999 г. на 345 000 през 2004 г., а заболяемостта – с 60% [7]. Особено окуражителни бяха резултатите в Европа. Докато през 1998 г. заболяемостта е  $\geq 100\text{‰}$ , през 2004 г. тя е сведена до  $\leq 10\text{‰}$ , а в 29 страни  $< 1\text{‰}$  [7]. Това даде основание на специалистите от СЗО да разработят програма за глобална ерадикация на вируса, с начало 2005 г., разделена на 2 етапа в зависимост от състоянието и възможностите на отделните райони: за Европа до 2010 и глобална до 2015 г.

За изпълнение на програмата СЗО създаде допълнителни механизми за осъществяване:

разработени стандартна дефиниция и класификация на заболяването, задължителна и бърза местна и централна регистрация, правила за лабораторна диагностика; създаване на централна европейска лаборатория за консултация и окончателна диагностика на заболяелите, в това число и определяне генотипа на изолираните вируси.

#### **Елиминационна програма за Европа**

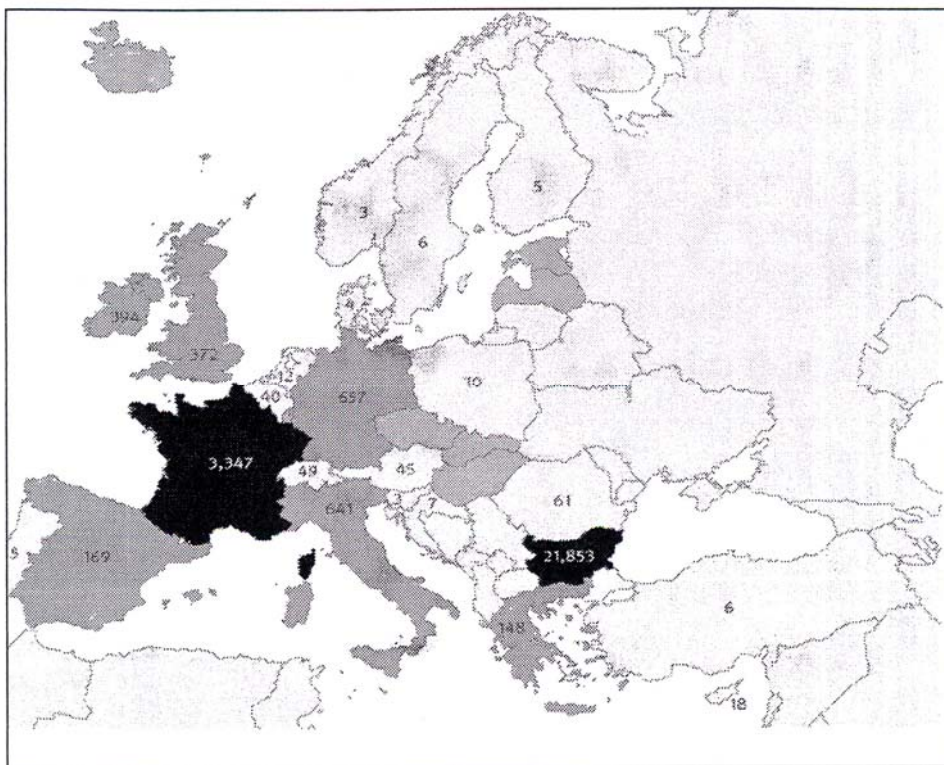
Създаденият още през 2003 г. план за елиминиране на морбилния вирус в европейския регион, включващ 32 страни, бе конкретизиран за изпълнение в периода 2005-2010 г. [36].

Ръководството на кампанията е поето от създадения към СЗО Регионален комитет за Европа. Разработени са специални указания за мероприятия и контрол за изпълнение на програмата [37]. Диагностичните лаборатории са трансформирани в референтни със специален статут. Създават се институциите EURO NET (Европейски ваксинален комитет за регистрация

и контрол на ваксинациите), ECDPC (Европейски комитет за превенция и контрол на болестите), CISID (Компютърна информационна система на инфекциозните заболявания). Следва да допълним, че тази цел на СЗО бе съчетана и с инициативата за ликвидиране на вродения рубеолен синдром [38].

Появяват се и първите добри резултати. Заболяемостта рязко намалява. Официално броят на регистрираните болни по години е: през 2006 г. – 8223, 2007 г. – 5226, 2008 г. – 7821, 2009 г. – 7175. Увеличен е и броят на страните с дълготрайно прекъсване на епидемичната верига [11, 24].

През 2010 г. обаче тенденцията на намаление на броя на заболяелите прекъсна. Още от началото на годината се появиха нови огнища, които продължиха до декември. Някои от тях се разраснаха в епидемии. От януари до октомври са регистрирани 27 795 болни в 24 страни [30] (фиг. 3). До края на годината броят на болните достигна 28 510 [11].



**Фиг. 3. Брой на регистрираните болни от морбили в Европа, януари-октомври 2010 г. Цифрите се равняват на броя им в съответната страна**

Тези данни охладиха първоначалния оптимизъм и предопределиха неизпълнението на програмата в предвидения срок. Вирусът продължи „да броди“ из Европа.

За страните, елиминирали трайно инфекцията (според СЗО с над 3-годишна липса на мес-

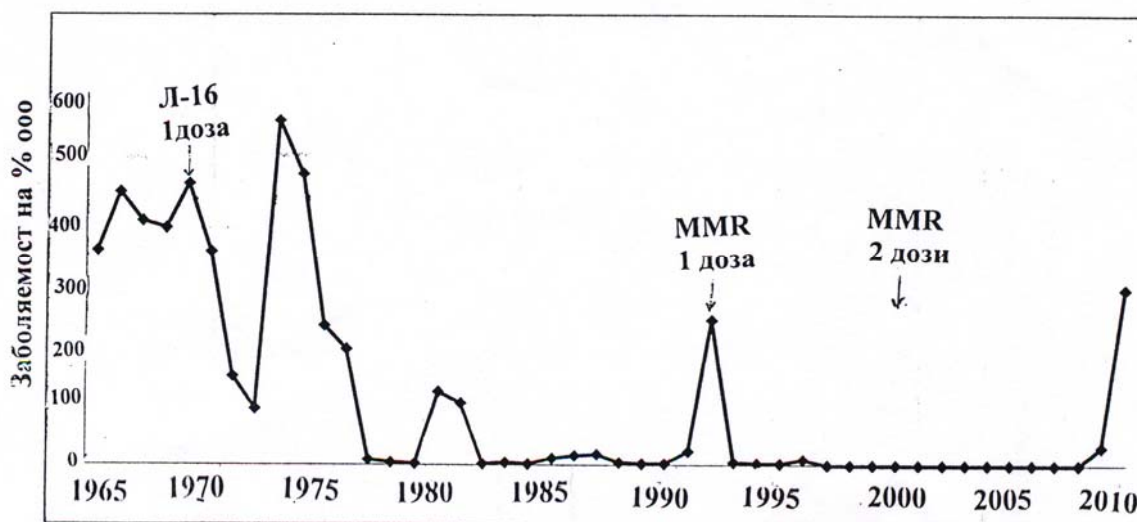
тен случай), се появи феноменът на вносното морбили. През периода 2006-2009 г. са регистрирани 342 внесени/изнесени случая, 56% между европейските страни и 43% от другите континенти [24]. Това продължи и през 2010 г.

В зависимост от степента на имунната прослойка и от предприетите мерки в отделните

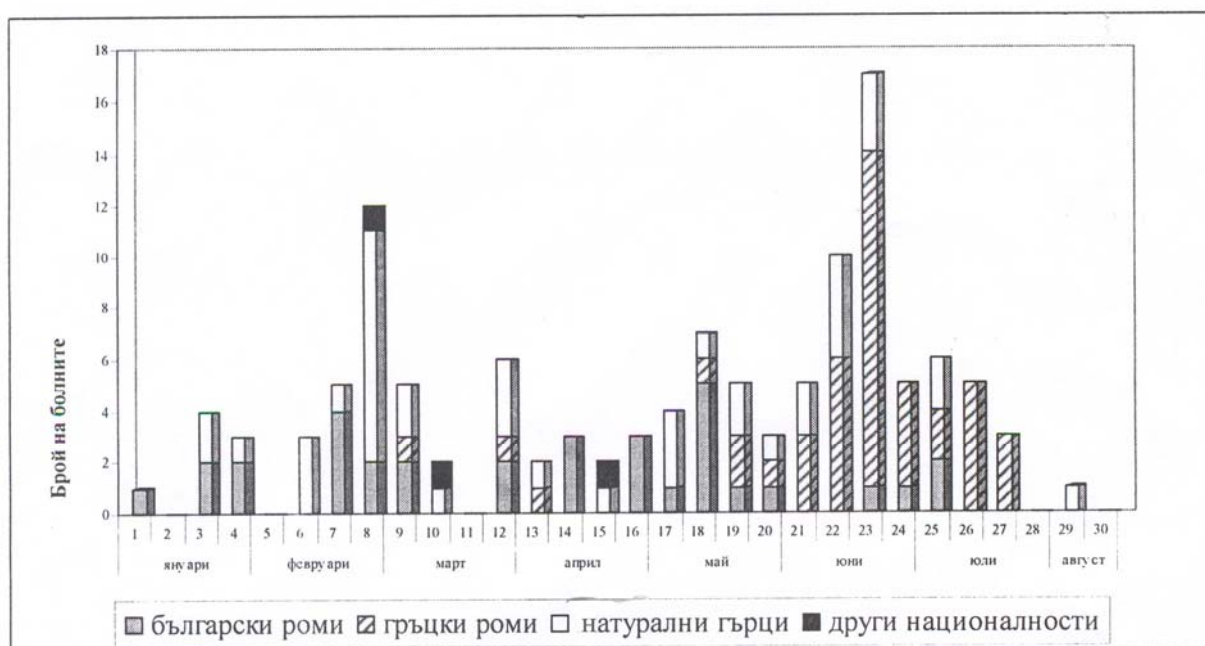
страна, последиците от вноса са различни. В едни от тях случаите остават единични или последвани от поява на ограничен брой болни, в други се развиват локални огнища, в трети епидемии [28].

Феноменът на вносното морбили засегна и България. След 7-годишен период на елиминация на местния морбилен вирус [1] в средата на месец април 2009 г. бе внесен нов вирус от български емигрант в Германия (по това време ендемична на морбили) [3], пристигнал в България в инкубационен период. Болният постави нача-

лото на епидемия [21, 22], която изведе страната на първо място в Европа по брой на болните, по заболяемост и смъртност за 2009 г. [11]. Епидемията продължи и през цялата 2010 г. Общият брой на болните достигна 24 853, от които 24 с летален изход [11]. Заболяемостта за 2010 г. се покачи на 290,1‰ (фиг. 4). Първото място за Европа бе запазено и през 2010 г. През януари 2010 г. вирусът е изнесен в Гърция [27], където се развиват огнища с общо 125 болни (фиг. 5).



Фиг. 4. Заболяемост от морбили в България за периода 1965-2010 г.



Фиг. 5. Регистрирани болни от морбили по седмици и националности в Гърция за периода януари-юли 2010 г.

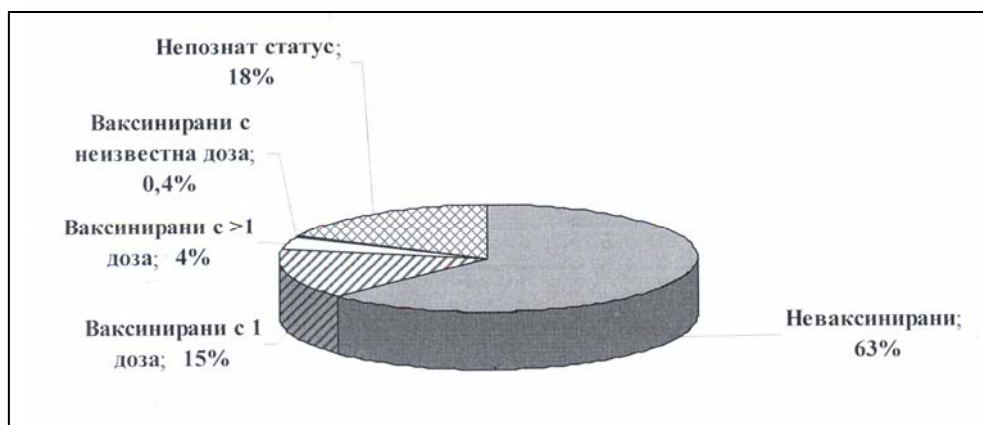
Важна роля в трансмисията на морбилния вирус играят малцинствените групи. Основно боледуват роми, евреи, привърженици на религиозни и философски секти, номади, чуждестранни работници, туристи [20, 21, 22, 26, 27]. Причина е и отказът на родителите (европейски граждани!) да ваксинират децата си [12, 29], а понижението на заболяемостта в Централна Европа доведе до успокоение и до намаление на вниманието на здравните работници към болестта. Така например докато през 2004-2006 г. броят на болелите бе за сметка на страните от Източна Европа, през 2007-2008 г. 92% от болните са от 7 държави в Централна и Западна Европа [23].

Основната причина за появата на заболяванията е ниският имунологичен статус сред населението [11] (фиг. 6). Мнозинството от боледу-

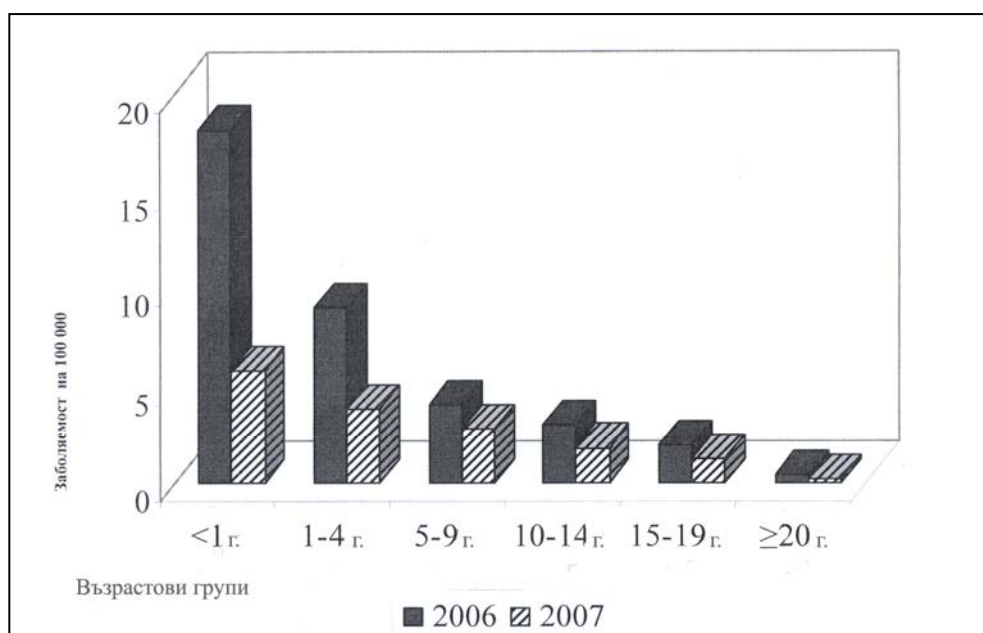
ващите са неимунизирани. След тях са ваксинирани еднократно. Най-малък е процентът на двукратно ваксинирани. В това отношение първенството е на Швейцария, където неимунизирани болни за периода 2006-2009 г. са 92.9% от пациентите [28].

Зачестяват внасянията на вируса и в болнични заведения [13, 14, 15].

Вносното морбили излезе от нормалните норми на епидемичния процес. Възрастта на болните варира от < 1 до  $\geq 20$  години (фиг. 7). Тя се различава не само между отделни страни, но и в различните райони на една страна, при един и същи внос. Относителният дял на отделните възрастови групи за 2006 и 2007 г. е, както следва: под 1 година – 15% и 9%; от 1 до 4 години – 29% и 23%; от 5 до 19 години – 38% и 49%; от 20 и повече години – 18% и 19.0% [24].



Фиг. 6. Ваксинален статус на болните от морбили в Европа (2009 г.)



Фиг. 7. Възrastова заболяемост на болните от морбили в Европа (2006-2007 г.)

Сезонността също загуби своето значение, тъй като епидемичният процес зависи от времето на вноса на вируса, от имунния статус на населението и от степента на предприеманите мерки.

Данните показват, че все още морбили представлява сериозно заболяване, нанасящо значителни здравни и икономически вреди. Голяма част от заболялите се хоспитализират. Значителен е процентът и на усложненията, най-често пневмонии и енцефалити. В периода 2006-2007 г. са регистрирани 7 смъртни случая, през 2009 г. – 10, през 2010 г. – 14. Между 2005 и 2007 г. са регистрирани 21 енцефалита [11, 24].

### ОБСЪЖДАНЕ

Многогодишният световен опит показва, че морбилната ваксина е сигурно и ефикасно средство в борбата срещу инфекцията. Масовата ваксинация носи и съществен икономически ефект. Съотношението на разходите от приложението на ваксината към загубите от естествената инфекция е 1:10 в развитите страни и 1:20 в развиващите се.

Но за нейната ефективност допринася комплекс от фактори. Тук ще отбележим два от най-важните: качествата на ваксините и имунният статус сред населението.

Анализът на имунния статус на заболялите показва, че броят на заболялите, претърпели двукратна ваксинация, е изключително нисък. Това потвърждава безспорно високите защитни свойства на ваксините. И обратно, процентът на неваксинираните и с това останали незащитени към инфекцията е изключително висок, което говори за ниския имуни статус на населението, причина за разпространението на вируса.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Програмата на СЗО за елиминация на морбили от Европа до края на 2010 г. не бе изпълнена. Необходимо е обстойно обсъждане на причините и набелязване на допълнителни мерки за по-нататъшната успешна борба срещу морбилния вирус.

### БИБЛИОГРАФИЯ

1. Михнева, З., Т. Димитрова и Хр. Одисеев. Прогрес в контрола на морбилната инфекция в глобален аспект, в европейския регион и България. – *Обща медицина*, **10**, 2008, № 2, 47-50.
2. Одисеев, Хр., Т. Димитрова, В. Дойчева и Т. Кузмова. Варицела – настоящи и бъдещи проблеми. – *Бълг. Мед. Ж.*, **3**, 2009, № 1, 19-23.
3. Bernard, H. et al. Ongoing measles outbreak in Southern Bavaria, Germany. – *Eurosurveillance*, **13**, 2008, 8002.
4. Birrer, M. J. et al. Antigenic variants of measles virus. – *Nature*, **293**, 1981, 67-68.
5. Buynak, E. B. et al. Combined live measles, mumps and rubella virus vaccine. – *JAMA*, **207**, 1969, 2259-2262.
6. CDC. Goal to eliminate measles from the United States. – *MMWR*, **27**, 1978, 31-39.
7. CDC. Progress in global measles control and mortality reduction: 2000-2006. – *MMWR*, **56**, 2007, 1237-1241.
8. Christenson, B. et al. Mass vaccination program aimed at eradication measles, mumps and rubella in Sweden. – *Br. Med. J.*, **287**, 1983, 389-393.
9. Enders, J. F. et T. C. Peebles. Propagation in tissue culture of cytopathic agents from patients with measles. – *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **86**, 1954, 277-286.
10. Enders, J. F. et al. Development of attenuated measles virus vaccines. A summary of recent investigation. – *Am. J. Dis. Child.*, **103**, 1962, 335-340.
11. EuvacNet. Copenhagen. [www.euvac.net/graphic/pdf/annual\\_2009](http://www.euvac.net/graphic/pdf/annual_2009).
12. Feigenbaum, B. Spotlight on measles outbreak in Berlin, Germany January-March 2010. – *Eurosurveillance*, **15**, 2010, № 13, pii=19527.
13. Folin, P. et al. Effective control measures limited measles outbreak extensive nosocomial exposures in January-February 2008 in Gotenburg, Sweden. – *Eurosurveillance*, **13**, 2008, № 30, pii=18938.
14. Gric-Vitek, M. et al. A cluster of measles in a hospital setting in Slovenia, March 2010. – *Eurosurveillance*, **15**, 2010, № 20, art. 1.
15. Groth, C. et al. Nosocomial measles cluster in Denmark following an imported case, December 1, 2008 – January 30, 2009. – *Eurosurveillance*, **14**, 2009, № 8, 19126.
16. Hilleman, M. R. et al. Development and evolution of the Moraten measles virus vaccine. – *JAMA*, **206**, 1968, 578-580.
17. Hinman, A. R. World eradication of measles. – *Rev. Inf. Dis.*, **4**, 1982, 933-936.
18. Hirayama, M. Measles vaccine. – *Rev. Inf. Dis.*, **5**, 1983, 495-503.
19. Ilic, D. M. Edmonton-Zagreb measles vaccine. – *Rev. Inf. Dis.*, **5**, 1983, 558-563.
20. Lernout, T. et al. An outbreak of measles in orthodox Jewish communities in Antwerp, Belgium, 2007-2008. – *Eurosurveillance*, **14**, 2009, № 1-12, 82-85.
21. Marinova, L. et al. An ongoing measles outbreak in Bulgaria, 2009. – *Eurosurveillance*, **14**, 2009, № 26, 19259.
22. Marinova, L. et al. An update on an ongoing measles outbreak in Bulgaria, April-November 2009. – *Eurosurveillance*, **14**, 2009, № 50, 19442.
23. Martin, R. et al. Approaching measles and rubella elimination in the European region – need the sustain the gains. – *Eurosurveillance*, **14**, 2009, № 50, 19449.
24. Muscat, M. et al. Measles in Europe: an epidemiological assessment. – *Lancet*, **373**, 2009, 6661, № 5, 383-389.
25. Odisseev, Ch. et al. Essais de production de vaccine anti-rougeoleux à l'Institut Pasteur de Tunis. – *Conference de l'Institut Pasteur de Tunis*, **24**. 05. 1990.
26. Orlikova, H. et al. Spotlight on measles 2010: A measles outbreak in a roma population in Pulawy, eastern Poland, June to August 2009. – *Eurosurveillance*, **15**, 2010, 19550.
27. Pervanidou, D. et al. Spotlight on measles 2010. Ongoing measles outbreak in Greece: January – July, 2010. – *Eurosurveillance*, **15**, 2010, № 30, 19629.
28. Richard, J. L. et V. M. Spicher. Large measles outbreak in Switzerland from 2006 to 2009, consequences for the elimination of measles in Europe. – *Eurosurveillance*, **14**, 2009, № 50, 19443.

29. Schmid, D. et al. An ongoing multistate outbreak of measles linked to non-immune antroposopic communities in Austria, Germany and Norway, March-Avril 2008. – Euro-surveillance, **13**, 2008, pii = 18838.
30. Steffens, I. et al. Spotlight on measles 2010: Measles elimination in Europe – a new commitment the goal by 2015. – Eurosurveillance, **15**, 2010, pii=19749.
31. Stokes, J. et al. Trivalent combined measles – mumps – rubella vaccine. Findings in clinical-laboratory studies. – JAMA, **218**, 1971, 57- 61.
32. W H O . Vaccins antirougeleux. – Ser. Rap. Techn., **263**, 1963, № 5, 40.
33. W H O . Normes relatives au vaccines antirougeleux. – Ser. Rap. Techn., **282**, 1982, № 6, 193.
34. W H O . Module on best practices for measles surveillance. Geneva, WHO. 2001.
35. W H O , UNCF. Measles mortality reduction and regional elimination strategy plan 2001-2005. Geneva, Switzerland. 2001.
36. W H O Regional Office for Europe, Kopenhagen. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European region. Copenhagen, 2003.
37. W H O . Regional Office for Europe. Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen. 2003.
38. W H O Regional Office for Europe. Eliminating measles and rubella and prevention congenital rubella infection., WHO European strategic plan 2005-2010. Copenhagen, 2005.

*Постъпила – 9 април 2011 г.*