

Натуральная оспа и оспа обезьян: характеристика вирусо-возбудителей и меры противодействия

К: 578.7+616.912



Аннотация. В данной статье рассмотрена одна из наиболее опасных и актуальных биологических угроз – поксвирусы, возбудители натуральной оспы и оспы обезьян. Авторами изложены общая характеристика, исторические аспекты заболеваний, вызываемых поксвирусами, вакцинопрофилактика и возможности специфического лечения.

Ключевые слова: поксвирусы, натуральная оспа, оспа обезьян.

Для цитирования: Бобрукевич Д., Гончаров А., Антоневиц Н., Богдан В. Натуральная оспа и оспа обезьян: характеристика вирусо-возбудителей и меры противодействия // Наука и инновации. 2023. №2. С. 38–42. <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-02-38-42>

Дарья Бобрукевич,

младший научный сотрудник лаборатории иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси;
bobrukevich.darya@gmail.com

Андрей Гончаров,

директор Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,
кандидат медицинских наук, доцент;
andrei.hancharou@gmail.com

Наталья Антоневиц,

заведующая лабораторией иммунологии и клеточной биофизики Института биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,
кандидат биологических наук;
antonevich.n@gmail.com

Василий Богдан,

академик-секретарь Отделения медицинских наук НАН Беларуси,
доктор медицинских наук, профессор;
bogdan-5@mail.ru

Общая характеристика семейства

Вирусы, вызывающие натуральную оспу и оспу обезьян, принадлежат к большому и разнообразному семейству *Poxviridae*, подсемейству *Chordopoxvirinae*, роду *Orthopoxvirus*. Это двухцепочечные ДНК-вирусы, которые размножаются в цитоплазме инфицированных клеток. Известно, что поксвирусы имеют полигональную или овальную структуру размером 200–400 нм, а ортопоксвирусы – большой и сложный протеом, содержащий более 200 белков. Во время инфекции вирус существует в двух антигенно различных формах, представленных внутриклеточными зрелыми вирионами (MV) или внеклеточными оболочечными вирусами (EV). Основной инфекционной частицей поксвирусов является MV, который состоит из нуклеопротеинового ядра, содержащего геном и систему ранней транскрипции, окруженного боковыми тельцами и покрытого липопротеиновой оболочкой.

По данным Международного комитета по таксономии вирусов (ICTV), род *Orthopoxvirus* насчитывает 12 видов:

- абатино вирус (*Abatino macacapox virus*);
- акмета вирус (*Akhmeta virus*);
- вирус оспы верблюдов (*Camelpox virus*, CMLV);
- вирус оспы коров (*Cowpox virus*, CPXV);
- вирус эктромелии (*Ectromelia virus*, ECTV);
- вирус оспы обезьян (*Monkeypox virus*, MPXV);
- вирус оспы енота (*Raccoonpox virus*, RACV);
- вирус оспы скунса (*Skunkpox virus*);
- вирус африканских гололапых песчанок (татер) (*Taterapox virus*, TATV);
- вирус осповакцины (*Vaccinia virus*, VACV);
- вирус натуральной оспы (*Variola virus*, VARV);

– вирус оспы калифорнийской полевки (*Volepox virus*, VPXV).

Интерес для клинической медицины представляют преимущественно 2 вируса: VARV и MPXV.

Вирус натуральной оспы

VARV – оболочечный вирус (200–250 нм) с двухцепочечной геномной ДНК размером приблизительно 186 тыс. п. н. Его репликация происходит в цитоплазме клетки-хозяина, где продуцируются внутриклеточные зрелые и внеклеточные оболочечные вирионы. Вирус оспы высокоспецифичен для человека и практически непатогенен для животных, хотя показано, что в лабораторных условиях обезьяны и грызуны могут быть инфицированы при воздействии чрезвычайно высоких доз.

В настоящее время считается, что вирусы VARV, CMLV и TATV происходят от единого предшественника, при этом дивергенция эволюционных линий имела место около 3400 лет назад.

Существует 2 геноварианта VARV: классическая оспа (*Variola major*) и аластрим (*Variola minor*). Первая характеризуется 10–12-дневным инкубационным периодом, после которого появляются продромальные симптомы, включающие высокую температуру, боль в спине, недомогание. В период эруптивной стадии наблюдается макуло-папулезная сыпь, которая прогрессирует в папулы, затем в везикулы, а затем в пустулы и струпья. Смертность от оспы составляет примерно 30%. *Variola minor* характеризуется такими же симптомами, но в более легкой форме с менее интенсивной сыпью и летальностью около 1%.

Исторические аспекты заболевания

Оспа была эндемичной по всему миру более 3 тыс. лет и считается одной из самых разрушительных болезней. К примеру, в Европе в течение XVIII в. от нее умирало 200–600 тыс. человек ежегодно. Распространение оспы было в значительной степени связано с глобальным ростом населения и перемещением людей по регионам и континентам. В течение долгого времени «вариоляция» – инокуляция инфицированных тканей – была единственным способом предотвратить заболевание, при этом летальность после такой прививки составляла около 1%. Разработка в XIX в. более эффективных протоколов вакцинации способствовала постепенному снижению распространения оспы. В начале XX в. она все еще была эндемичной во многих странах. Ситуа-

ция благоприятно изменилась после Второй мировой войны и последовавшего за ней решительного намерения ВОЗ в 1959 г. начать программу ликвидации заболевания. Применение стратегического плана действий ВОЗ, Интенсивной программы ликвидации оспы (1967–1980 гг.) привело к тому, что уже в 1979 г. было официально объявлено о ее полном искоренении.

Биологическая опасность и биотерроризм

Ввиду высокой летальности от натуральной оспы и отсутствия вакцинации с начала 80-х гг. прошлого века вирус представляет высокую опасность при применении в качестве биологического оружия.

Считается, что возбудитель натуральной оспы в настоящее время хранится лишь в лабораториях ГНЦ ВБ «Вектор» (Россия) и Центрах по контролю и профилактике заболеваний (США). Потенциальная опасность имеющихся запасов иллюстрируется несчастным случаем, произошедшим в Бирмингеме (Великобритания) в 1978 г.: у двух человек, работавших поблизости от «лаборатории повышенной секретности», развилась оспа, и один из них умер. Также получили широкую огласку случаи с «забытыми» образцами вируса натуральной оспы в лабораториях института здравоохранения в Мэриленде (2014 г.) и компании Merck (2021 г.). Остается лишь предполагать, сколько образцов, в том числе других опасных вирусов, осталось по всему миру и как они могут быть использованы.

Серьезную угрозу может представлять также выявление и распространение новых поксвирусов, патогенных для человека, а также изменчивость известных представителей семейства, которые могут в благоприятных условиях мутировать и преодолевать межвидовые барьеры.

Вирус оспы обезьян (MPXV)

Вирус оспы обезьян относится к семейству поксвирусов и генетически схож с вирусом натуральной оспы. Обладая теми же морфологическими характеристиками, что и другие ортопоксвирусы, вирионы представляют собой частицы овоидной или кирпичной формы. MPXV – один из самых крупных и сложных вирусов животных длиной от 200 до 250 нм, состоящий из 4 основных компонентов: ядра, боковых тел, наружной мембраны и внешней липопротеиновой оболочки. Вирионы окружены геометрически гофрированной липопротеиновой наружной

мембраной, ядро описывается как двояковогнутое и содержит большой двухцепочечный геном ДНК с боковыми телами на каждой стороне. Геном МРХV составляет примерно 197 тыс. п. н. и кодирует 200 белков. Хотя МРХV является ДНК-содержащим вирусом, весь его жизненный цикл протекает в цитоплазме инфицированных клеток.

Выделяют 2 геноварианта вируса: центральноафриканский и западноафриканский. Основные носители – грызуны, однако могут заражаться и другие млекопитающие, в том числе приматы, а также человек.

Клиническая картина, эпидемиология

Вирус оспы обезьян был выделен в 1958 г. в Дании у приматов, а первый случай заражения им человека зарегистрирован лишь в 1970 г. Это заболевание в основном распространяется среди животных и гораздо менее опасно для людей. Каждый год оно выявляется в странах Африки, в Европе и Северной Америке встречается редко. До мая 2022 г. последняя крупная вспышка болезни произошла в 2003 г. в США, заболел 71 человек.

С начала 2022 г. ВОЗ получила уведомления о более чем 83 тыс. подтвержденных случаях оспы обезьян из 92 государств, что вызывает серьезное беспокойство. В текущем году в ранее затронутых вирусом странах уже зарегистрировано 264 смерти.

Оспа обезьян была объявлена чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения в США 4 августа 2022 г. В то же время Всемирная организация здравоохранения оценила на глобальном уровне риск ее распространения как умеренный. По мнению экспертов ВОЗ, Центров по контролю и профилактике заболеваний США, Европейского центра профилактики и контроля заболеваний, МРХV вряд ли приведет к новой пандемии. Несмотря на это, текущая ситуация вызывает озабоченность в связи с вероятностью того, что вирус может занять экологическую и иммунологическую нишу, освобожденную вирусом натуральной оспы.

Инкубационный период у МРХV составляет от 5 до 21 суток, что способствует распространению болезни как контактным, так и воздушно-капельным путем, причем последний, по всей видимости, не играет большой роли в эпидемическом процессе. Значительная часть заболевших в текущую вспышку инфекции являются гомосексуалистами.

Тяжесть протекания оспы обезьян обусловлена путем заражения, штаммом и дозой вируса, а также

исходным состоянием здоровья пациента. Считается, что из двух вирусных ветвей более тяжелые проявления у вируса из клада бассейна Конго, чем у Западноафриканского.

Клинические проявления МРХV сходны с такими при натуральной оспе, но менее выражены и включают характерную сыпь, которой предшествуют легкие продромальные симптомы (лихорадка, недомогание, головная боль, лимфаденопатия). Случаи болезни при текущей эпидемии характеризуются сыпью, начинающейся в генитальной и периаанальной областях с распространением или без него на другие части тела. Симптомы обычно длятся 2–4 недели, а уровень смертности исторически колебался от 0 до 11%. Идентификация вирусной ДНК в мазках, взятых из корок везикул или язв, представляет собой предпочтительную стратегию диагностики активных случаев оспы обезьян.

Вакцинация против натуральной оспы не проводится на регулярной основе с конца 70-х – начала 80-х гг. прошлого века. В настоящее время вакцинацию выполняют в ограниченном количестве среди представителей воинского контингента (в том числе находящихся в определенных регионах Африки), работникам лабораторий и другим специалистам с высоким риском заболевания. В мире доступны вакцины на основе живого вируса коровьей оспы и живого ослабленного модифицированного вируса осповакцины, которые производятся в небольшом количестве.

Классификация вакцин против оспы

В XX в. разработано несколько вакцин первого поколения на основе штаммов вирусов коровьей оспы с различными биологическими свойствами. Состоящие из живого неаттенуированного вируса осповакцины, они выращивались на коже живых животных. Сегодня такие способы не используются. Вакцины второго поколения производятся из вируса, выращенного в хориоаллантоисной мембране или культуре клеток, что позволяет производить вакцину в стерильной среде. В настоящее время доступны живые вакцины АКAM2000 и Aventis Pasteur (APSV), способные к репликации. Поскольку содержащийся в них живой вирус реплицируется в клетках человека, он вызывает поствакцинальные реакции и даже осложнения.

На сегодняшний день для профилактики оспы и оспы обезьян в качестве вакцин третьего поколения одобрены Vaccinia Ankara-Bavarian Nordic (MVA-BN) и LC16. Они основаны на аттенуирован-

ных вирусах коревой оспы, которые гораздо менее вирулентны и имеют меньше побочных эффектов. MVA-BN подходит для использования у лиц с иммунодефицитами, которым противопоказаны реплицирующие вакцины. Это единственная нереплицирующая вакцина, одобренная в Европе для взрослого населения. Препарат вводится в виде инъекций. Хотя вирус MVA-BN сильно ослаблен и, таким образом, не способен к репликации в организме, он все же в состоянии вызывать мощный иммунный ответ, но без поствакцинальных осложнений, характерных для традиционных вакцин против оспы. При введении вакцины до того, как произошло заражение, ее эффективность составляет около 100%, и значительная защита может сохраняться до 15–20 лет.

LC16 представляет собой полученную на культуре клеток реплицирующую лиофилизированную вакцину против оспы и оспы обезьян 3-го поколения, содержащую живой аттенуированный вирус коревой оспы. И хотя высказывались опасения по поводу ее эффективности, данные показывают, что гуморальный ответ, развивающийся после вакцинации, способен нейтрализовать внеклеточные вирионы, хотя и с меньшей эффективностью, чем антитела, генерируемые после обычной вакцинации против оспы.

В дополнение к живым аттенуированным вакцинам были предприняты усилия по разработке новых субъединичных вакцин против ортопоксвирусов четвертого поколения, содержащих несколько вирусных антигенов в виде белков.

Поствакцинальный иммунитет – защита от MPXV

Различные виды ортопоксвирусов имеют много общих генетических и антигенных особенностей, и инфицирование ими может обеспечить существенную защиту от заражения другими представителями этого рода в дальнейшем. Так, известно, что вакцинация против натуральной оспы защищает от заболеваний, вызванных VARV, MPXV или CPXV.

Однако на сегодняшний день не изучен вопрос о стойкости и продолжительности вакцинного иммунитета к натуральной оспе при отсутствии реинфекции в течение длительного периода. Такие сведения весьма актуальны по причине прекращения вакцинации более 40 лет назад.

Имеющихся данных недостаточно для оценки состояния популяционного иммунитета и принятия решений о целесообразности масштабной вакцинации.

Согласно некоторым публикациям, продолжительность защитного иммунитета против VARV варьирует от 3 до 5 лет. Другая группа ученых наблюдала высокие показатели серопозитивности среди вакцинированной части населения Центральной и Западной Африки (80–96%), что свидетельствует о длительном поствакцинальном иммунном ответе. Исследования американских ученых подтверждают, что у лиц, вакцинированных против натуральной оспы 25–75 лет назад, имеется достаточное количество антител, но в то же время содержание специфических Т-клеток уменьшалось. При изучении уровня и продолжительности гуморального и клеточно-опосредованного иммунитета, индуцированного вирусом натуральной оспы после вакцинации или болезни, установлено, что напряженность иммунитета сравнима вне зависимости от того, были ли субъекты вакцинированы или заразились природной оспой.

Несмотря на приведенные выше данные, эта область исследований остается недостаточно изученной. Анализ базы данных публикаций выявил небольшое количество статей по изучению Т-клеточного иммунитета у пациентов, перенесших натуральную оспу и оспу обезьян, а также привитых против VARV. Также следует отметить отсутствие современных публикаций, в которых сравнивали бы напряженность иммунитета после вакцинации разными вакцинами.

Вакцины против MPXV

Известно, что ортопоксвирусы обеспечивают перекрестную защиту от большинства представителей данного рода. По имеющейся информации, основанной на публикациях 80-х гг. прошлого столетия, вакцинация от натуральной оспы приводит к широкому реактивному серологическому ответу против всех возбудителей, относящихся к роду ORPV, и в 85% случаев предотвращает оспу обезьян либо способствует более легкому течению болезни. Таким образом, распространение MPXV может тормозиться в том числе за счет сохранного иммунитета после вакцинации от натуральной оспы у лиц старше 45 лет. Многолетние исследования привели к разработке новых более безопасных вакцин (второго и третьего поколения), часть из которых могут быть полезны для предотвращения оспы обезьян. Так, MVA-BN и LC16 уже одобрены для профилактики оспы обезьян. ACAM2000 находится на стадии оценки эффективности.

Специфическое лечение натуральной оспы и оспы обезьян

Лекарственные средства, доступные для лечения натуральной оспы и оспы обезьян, включают тековиримат, бринцидофовир и иммуноглобулин коровьей оспы.

Тековиримат (ТРОХХ, ST-246) – противовирусный препарат для взрослых и детей. Лабораторные испытания показали, что он останавливает размножение вируса и эффективен при лечении животных, у которых были заболевания, сходные с оспой. Исследованиями доказана безопасность препарата, при назначении его здоровым людям наблюдались лишь незначительные побочные эффекты. В настоящее время проводятся клинические испытания по оценке его эффективности для лечения оспы обезьян. Тековиримат одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) и доступен в виде таблеток или инъекций.

Бринцидофовир (СМХ001, Tembexa) применяется FDA для лечения натуральной оспы у взрослых и детей, включая новорожденных. Данных о его эффективности в отношении инфекции, вызванной вирусом оспы обезьян, нет. Однако в исследованиях *in vitro* и на животных было показано, что он эффективен против ортопоксвирусов.

Иммуноглобулин коровьей оспы (VIG) представляет собой иммунобиологический препарат из плазмы донора, вакцинированного против натуральной оспы. Его эффективность при лечении МРХВ у людей не доказана. VIG можно рассматривать для профилактического применения у контактных с лиц с тяжелым иммунодефицитом. Доступность препарата VIG зависит от наличия плазмы, а его стоимость очень высока, что ограничивает его широкое применение.

Цидофовир – противовирусный препарат, одобренный FDA для лечения цитомегаловирусного (ЦМВ) ретинита у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). Коммерчески доступен в виде инъекций. Данные о его результативности при лечении вирусной инфекции обезьяньей оспы у людей отсутствуют. Однако в исследованиях *in vitro* было показано, что он эффективен против ортопоксвирусов.

Таким образом, ввиду угрозы распространения оспы обезьян и опасности применения вируса натуральной оспы в качестве биологического оружия, а также недостаточной изученности формирования и продолжительности иммунного ответа организма против воз-

будителей рода ОРХV актуальна оценка клеточного и гуморального иммунитета против возбудителя натуральной оспы среди вакцинированного и не вакцинированного населения разных возрастных групп. Это даст новую исчерпывающую информацию о продолжительности поствакцинального иммунитета, что позволит оценить возможный риск роста заболеваемости и состояние популяционного иммунитета. ■

■ **Summary:** This review addresses the poxviruses which are the most dangerous and urgent biological threats, especially smallpox and monkeypox. The authors discuss general characteristics of viruses, historical aspects of diseases caused by these pathogens, vaccination and control and treatment of viral infections.

■ **Keywords:** poxyviruses, smallpox, monkeypox openness of the economy.

■ <https://doi.org/10.29235/1818-9857-2023-02-38-42>

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Smallpox and Monkeypox Viruses / S. Parker [et al.] // Encyclopedia of Virology. 2008. 3rd edition. P. 639–644.
2. The Origin of the Variola Virus / I.V. Babkin, I.N. Babkina // Viruses. 2015. Vol. 7, №3. P. 1100–1112.
3. History of Smallpox and Its Spread in Human Populations / C. Thèves, E. Crubezy, P. Biagini // Microbiology Spectrum. 2016. Vol. 4, №4. P. 1–10.
4. Monkeypox, a Literature Review: What Is New and Where Does This concerning Virus Come From? / G. Tiecco [et al.] // Viruses. 2022. Vol. 14, №9. P. 1–13.
5. Preparedness for a monkeypox outbreak / Q. Luo, J. Han // Infectious Medicine. 2022. Vol.1, №2. P. 124–134.
6. Monkeypox Virus in Nigeria: Infection Biology, Epidemiology, and Evolution / E. Alakunle [et al.] // Viruses. 2020. Vol. 12, №11. Article 1257. doi: 10.3390/v12111257.
7. World Health Organization // <https://www.who.int>.
8. Gruber Marion F. Current status of monkeypox vaccines / Marion F. Gruber // npj Vaccines. 2022. Vol. 94, №7. P. 1–3.
9. Preparedness for a monkeypox outbreak / Q. Luo, J. Han // Infectious Medicine. 2022. Vol.1, №2. P. 124–134.
10. Prevention and Treatment of Monkeypox / John G. Rizk [et al.] // Drugs. 2022. Vol.82. P. 957–963.
11. Challenges and Achievements in Prevention and Treatment of Smallpox / S. Melamed, T. Israely, N. Paran // Vaccines. 2018. Vol. 6, №1. P. 1–20.
12. Linear Epitopes in Vaccinia Virus A27 Are Targets of Protective Antibodies Induced by Vaccination against Smallpox / T. Kaever [et al.] // J. Virol. 2016. Vol. 90, №9. P. 4334–4345.
13. Repositioning potentials of smallpox vaccines and antiviral agents in monkeypox outbreak: A rapid review on comparative benefits and risks / Md. Rabiul Islam [et al.] // Health Science Reports. 2022. Vol. 5, №5. P. 1–10.
14. Cross-Neutralizing and Protective Human Antibody Specificities to Poxvirus Infections / I. Gilchuk [et al.] // Cell. 2016. Vol. 167, №3. P. 684–694.
15. A Cross-Sectional Serosurvey of Anti-Orthopoxvirus Antibodies in Central and Western Africa / Siv Aina J. Leendertz [et al.] // Viruses. 2017. Vol. 9, №10. P. 1–12.

Статья поступила в редакцию 19.01.2023 г.