

DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-33-39

УДК 616.912

Т.В. Трегубчак, Т.В. Бауэр, Р.А. Максютов, Е.В. Гаврилова

**СЛУЧАИ ЗАРАЖЕНИЯ ОРТОПОКСВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В МИРЕ  
ЗА ПЕРИОД 2008–2018 гг.***ФБУН «Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор», р.п. Кольцово, Российская Федерация*

Ликвидация натуральной оспы, ежегодно уносившей миллионы человеческих жизней, стала одним из величайших успехов современной науки в области здравоохранения. Это беспрецедентное достижение стало возможным лишь благодаря повсеместной вакцинации населения. Так, последний случай заражения человека вирусом натуральной оспы произошел в 1977 г., а уже в 1980 г. на 33-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения рутинную вакцинацию против данной инфекции рекомендовано прекратить ввиду тяжелых поствакцинальных осложнений. Однако человечество остается уязвимым перед другими близкородственными к вирусу натуральной оспы ортопоксвирусными инфекциями. В последнее время участились случаи заражения людей такими вирусами, как вирус оспы обезьян, вирус оспы коров, вирус осповакцины, также зарегистрированы случаи заражения людей ранее неизвестными видами ортопоксвирусов. Циркулирующие в природе патогенные для человека зоонозные ортопоксвирусы требуют детального изучения и мониторинга ввиду возможности возникновения новых видов, появление которых на фоне прекращения плановой вакцинации населения против вируса натуральной оспы может привести к возникновению высокопатогенных для человека вариантов вируса. В данном обзоре представлена информация о случаях заражения людей ортопоксвирусными инфекциями в мире за период 2008–2018 гг., показаны эпидемиологический анамнез и связь между случаями заражения людей в разных странах, обусловленная циркуляцией вирусов на обширной территории, перемещением людей между странами, контактами людей с домашними и дикими животными. Также в статье представлена информация о заражении людей ранее неизвестными видами ортопоксвирусов.

*Ключевые слова:* вирус оспы обезьян, вирус оспы коров, вакциноподобное заболевание, ортопоксвирусная инфекция, вирус осповакцины.

*Корреспондирующий автор:* Бауэр Татьяна Валерьевна, e-mail: bauer\_tv@vector.nsc.ru.

*Для цитирования:* Трегубчак Т.В., Бауэр Т.В., Максютов Р.А., Гаврилова Е.В. Случаи заражения ортопоксвирусными инфекциями в мире за период 2008–2018 гг. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2021; 3:33–39. DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-33-39.

*Поступила 22.06.2020. Отправлена на доработку 02.10.2020. Принята к публ. 24.11.2020.*

T.V. Tregubchak, T.V. Bauer, R.A. Maksyutov, E.V. Gavrilova

**Cases of Orthopoxviral Infections around the World over a Period of 2008–2018***State Scientific Center of Virology and Biotechnology “Vector”, Kol'tsovo, Russian Federation*

**Abstract.** The eradication of smallpox has become one of the greatest successes of modern health science. This great achievement was made possible thanks to the widespread vaccination of the population. The last case of human infection with smallpox virus occurred in 1977. In 1980, at the 33rd session of the World Health Assembly, routine vaccination against that infection was recommended to be discontinued due to severe post-vaccination complications. However, humanity remains vulnerable to other orthopoxvirus infections closely related to smallpox virus. Recently, the cases of human infection with orthopoxviruses such as monkeypox virus, cowpox virus, vaccinia virus have become more frequent. Also, cases of infection of people with previously unknown orthopoxvirus species are recorded. Zoonotic orthopoxviruses pathogenic for humans, circulating in nature, require a detailed study and monitoring of the emergence of new strains. Their occurrence against the background of the cessation of planned vaccination of the population against smallpox virus can lead to the emergence of new highly pathogenic viruses. This review contains information on cases of human infection with orthopoxviruses around the world for the period 2008–2018. It also describes epidemiological anamnesis and the relations between cases of human infection in different countries due to the spread of viruses over a wide area, the movement of people between countries, population contacts with domestic and wild animals. Also, this paper provides information on the infection of people with previously unknown strains of orthopoxviruses.

*Key words:* monkeypox virus, cowpox virus, vaccine-like disease, orthopoxvirus infection, vaccinia virus.

*Conflict of interest:* The authors declare no conflict of interest.

*Corresponding author:* Tatyana V. Bauer, e-mail: bauer\_tv@vector.nsc.ru.

*Citation:* Tregubchak T.V., Bauer T.V., Maksyutov R.A., Gavrilova E.V. Cases of Orthopoxviral Infections around the World over a Period of 2008–2018. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2021; 3:33–39. (In Russian). DOI: 10.21055/0370-1069-2021-3-33-39.

*Received 22.06.2020. Revised 02.10.2020. Accepted 24.11.2020.*

Tregubchak T.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9608-2044>

Bauer T.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4954-9905>

Maksyutov R.A., ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1314-281X>

Gavrilova E.V., ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7118-5749>

Род *Orthopoxvirus* относится к семейству *Poxvirus* и согласно последним данным Международного комитета по таксономии вирусов (2019) включает в себя 12 видов: непатогенные для человека вирусы – *Abatino macacarpox virus*, *Akhmeta virus*, *Ectromelia virus* (вирус эктромелии), *Raccoonpox virus* (вирус оспы енота), *Camelpox virus* (вирус оспы верблюдов), *Taterapox virus*, *Volepox virus*, *Skunkpox virus* (вирус оспы скунса); вирусы, вызывающие зоонозные инфекции, – *Cowpox virus* (вирус оспы коров, ВОК), *Monkeypox virus* (вирус оспы обезьян, ВОО), *Vaccinia virus* (вирус осповакцины, ВОВ); вирусы, вызывающие антропонозные инфекции, – *Variola virus* (вирус натуральной оспы, ВНО) [1, 2].

Среди всех представителей рода одним из наиболее изученных остается ВНО, который является строго антропонозной инфекцией и не одно столетие вызывал опустошительные эпидемии, уносившие жизни миллионов людей. Лишь в XX веке благодаря глобальной кампании по вакцинации населения человечеству удалось избавиться от натуральной оспы [3].

Прошло уже более 40 лет с момента последнего случая заражения ВНО, однако исследования по разработке вакцин, диагностических средств и противовирусных препаратов остаются актуальными в связи с регистрирующимися в наши дни случаями заражения людей зоонозными ортопоксвирусами. Также регистрируются случаи заражения людей ранее неизвестными видами вирусов, относящихся к роду *Orthopoxvirus* [4–7]. Кроме того, в настоящее время ВНО рассматривается как потенциальное биологическое оружие. В первую очередь вызывают опасения достижения в области геномной инженерии, позволяющие «оживлять» вирусные агенты с использованием знаний лишь о последовательности вирусного генома [8]. Данный факт не исключает возможности получения высокопатогенных для человека ортопоксвирусов в лабораторных условиях. Помимо антропогенного фактора появления подобных вирусных агентов, существует угроза естественного возникновения высокопатогенных штаммов в результате естественной эволюции близкородственных ортопоксвирусов.

Исследовательские работы последних лет значительно улучшили понимание молекулярных процессов, обеспечивающих жизнедеятельность ортопоксвирусов. Полученные знания о функциях вирусных белков позволяют исследователям разрабатывать новые таргетные противовирусные препараты, а изучение свойств факторов вирулентности и факторов, ограничивающих круг хозяев, позволяет прогнозировать, насколько опасен вновь обнаруженный изолят вируса [9]. Таким образом, обезопасить человечество от вновь возникающих высокопатогенных штаммов ортопоксвирусов возможно лишь благодаря совместным усилиям вирусологических, молекулярно-биологических исследований и своевременному эпидемиологическому надзору.

В данном обзоре представлена информация об основных случаях заражения людей ортопоксвирусными инфекциями в мире за последнее десятилетие с указанием эпидемиологического анамнеза, а также дана краткая характеристика штаммов вирусов, которыми были заражены люди.

**Оспа обезьян.** После прекращения плановой вакцинации против ВНО, ВОО стал актуальной проблемой общественного здравоохранения, поскольку сниженный уровень коллективного противоспленного иммунного ответа привел к увеличению количества случаев заражения людей ВОО, при этом вирус способен вызывать до 10 % летальных исходов. Впервые ВОО выявлен в 1958 г. при изучении болезни у яванских макаков в Копенгагене [10]. Первый документально зафиксированный случай заражения человека ВОО произошел в 1970 г. в Заире. С тех пор отмечали спорадические вспышки на эндемичной территории для данной инфекции – Африке, а наиболее часто – в бассейне реки Конго и в Западной Африке. До 2017 г. регистрировали несколько вспышек и спорадические случаи в районах Центральной и Западной Африки, включая Камерун, Центральноафриканскую Республику, Конго-Браззавиль, Кот-д'Ивуар, Демократическую Республику Конго, Габон, Либерию, Нигерию, Сьерра-Леоне и Южный Судан [11]. Увеличивающееся количество случаев заражения людей ВОО обусловлено совокупностью нескольких факторов: прекращением вакцинации против ВНО, увеличением случаев взаимодействия с дикими животными ввиду вырубке лесов, миграцией населения и увеличением его плотности, а также потреблением в пищу мяса диких животных [12].

В 2010 г. в Демократической Республике Конго (ДРК) 10 человек обратились с подозрением на заражение ВОО, и в двух случаях диагноз был подтвержден. Генетическое исследование выделенных изолятов вируса, охватывающее приблизительно 80 тыс. пар нуклеотидов (область между ОРТ E9L и A24R), указывает на то, что изолят, выделенный в 2010 г., имеет гомологию 99,5 % с вирусом, вызвавшим вспышку в 2003 г. Полученные данные свидетельствуют о том, что на протяжении семи лет данный штамм вируса циркулирует на территории ДРК, и вероятность сохранения вируса в природных резервуарах достаточно высока [13].

Постоянная циркуляция ВОО в природных резервуарах может приводить к крупным вспышкам данного заболевания. Так, в сентябре 2017 г. началась вспышка оспы обезьян в Нигерии. Случаи заболевания зарегистрированы в 18 штатах: Риверс, Байельса, Кросс-Ривер, Имо, Аква-Ибом, Лагос, Дельта, Баучи, Федеральная столичная территория, Абия, Ойо, Энгугу, Экити, Насарава, Бенуэ, Плато, Эдо, Анамбра. Последние опубликованные данные, датирующиеся декабрем 2019 г., сообщают, что с сентября 2017 по декабрь 2019 г. было подтверждено 178 случаев заболевания людей, из них 9 за-

кончились летальным исходом [14]. В большинстве случаев течение заболевания проявлялось в появлении везикулопустулярной сыпи, лихорадки (88 %), головной боли (79 %), зуда (73 %), лимфаденопатии (69 %), миалгии (63 %) и боли в горле (58 %). Стоит отметить, что у 53 % людей, которые обратились в медицинские учреждения с подозрением на оспу обезьян, вирус не обнаружен, но в сыворотке крови детектировали антитела IgG, специфичные к ортопоксвирусам [11].

Инфекция из Нигерии охватила и граничащие с ней страны. Так, в период с февраля по май 2018 г. в Камеруне зарегистрировано семь случаев заболевания оспой обезьян у человека. При этом в данной стране ранее зафиксировано только два случая заражения людей ВОО: последний случай датируется 1989 г. Затем, в 2014 и 2016 гг., в заповедниках Центрального региона Камеруна возникали вспышки оспы обезьян у приматов, но они не привели к заболеванию людей [15]. В 2018 г. у четырех пациентов из семи не удалось выделить ДНК ВОО ввиду позднего сбора биоматериала для анализа, и диагноз был подтвержден серологическим методом.

Первая вспышка оспы обезьян за пределами Африканского континента произошла в США в 2003 г.: диагностировано 47 случаев заражения людей. Источником вирусной инфекции являлись грызуны, привезенные из Ганы. До 2018 г. не регистрировались подобные завозные случаи, пока осенью 2018 г. ВОО не выявлен на территории Великобритании (нигерийский офицер военно-морского флота приехал для прохождения учебных курсов) [16]. Второй случай зафиксирован через неделю после первого: житель Великобритании вернулся из отпуска в Нигерии, где имел контакт с человеком с типичными для ортопоксвирусных инфекций кожными высыпаниями. Поскольку работа с пациентами проводилась с соблюдением всех санитарных правил, других случаев заражения не зарегистрировано [17].

Также в 2018 г. отмечен случай заражения ВОО в Израиле. В отделение неотложной медицинской помощи в Иерусалиме обратился 38-летний мужчина, который возвратился из Нигерии, где он имел контакт с тушками грызунов. По возвращении он заметил два очага поражения на гениталиях, после чего последовало повышение температуры тела и начался озноб. Через несколько дней на лице пациента появилась эритематозная сыпь, а позже – на туловище и конечностях. В ходе ПЦР-диагностики и последующего секвенирования выделенной ДНК вируса выявлено, что больной заражен ВОО западноафриканской клады, который на тот момент циркулировал в Нигерии [18].

Еще один завезенный с Африканского континента случай заражения зафиксирован в Сингапуре. Заболевшим являлся 38-летний нигерийский гражданин, который прибыл в Сингапур 28 апреля 2019 г., а 8 мая у него диагностирована оспа обезьян.

В Сингапур пациент приехал из Нигерии, где праздновал свадьбу. Вероятно, там он мог заразиться, употребляя в пищу мясо диких животных, которое могло стать источником заражения. Предприняты меры по предотвращению распространения инфекции: выявлено 23 человека, с которыми заболевший вступал в тесный контакт. Этим людям предложена вакцинация, а также в течение 21 дня за ними вели наблюдение врачи. Такой уровень готовности к возникшему случаю заражения ВОО обеспечен благодаря опыту по борьбе с другими инфекционными заболеваниями (вирус Нипах, вирус Зика). Министерство здравоохранения Сингапура регулярно оценивает риск возникновения подобных инфекций и информирует медицинских работников об эпидемиологической ситуации. В 2018 г., в ответ на вспышку оспы обезьян в Нигерии, Министерство здравоохранения Сингапура информировало медицинских работников, что обеспечило своевременное реагирование на случай заражения человека [19].

Видимый рост количества случаев заболевания людей оспой обезьян на обширной географической территории представляет собой потенциальную опасность дальнейшего распространения данной вирусной инфекции. За последние десять лет ВОО у человека зарегистрирован в большем количестве стран, чем в течение предыдущих сорока лет. Многие страны, для которых оспа обезьян является эндемичным заболеванием, не имеют достаточного опыта и знаний, необходимых для диагностирования случаев заболевания, лечения больных и предотвращения дальнейшего распространения вируса. При этом существующая статистика заражения ВОО не является полной, поскольку население стран третьего мира реже обращается в медицинские учреждения, а в случае обращения не всегда получает достаточные диагностические и лечебные процедуры.

Поскольку ВОО является вирусной инфекцией, эндемичной для Африканского континента, частота возникновения случаев заболевания оспой обезьян на иных территориях невысока. При этом на таких территориях чаще встречаются другие представители ортопоксвирусов.

**Оспа коров.** ВОК является возбудителем инфекции, эндемичной для стран Европы, чаще всего вызывает локальные кожные гнойничковые поражения. В некоторых случаях заражение может приводить к летальному исходу у пациентов с ослабленным иммунитетом [20, 21]. Грызуны являются природным резервуаром для данного вируса [22], при этом ВОК может инфицировать широкий спектр хозяев: инфекции зарегистрированы среди кошек, обезьян, слонов, лам и других позвоночных животных [23]. Начиная с 2000-х гг. заражение оспой коров у людей часто ассоциировалось с прямым контактом между пациентами и грызунами [24]. При этом кожные поражения главным образом возникали на участке тела, контактировавшем с животным.

Так, в 2008 г. в г. Крефельд в Германии регистри-

стрировано шесть случаев заражения людей ВОК. Все пациенты имели контакт с приобретенными в зоомагазине инфицированными крысами. Хозяйка животных отмечала, что у крыс наблюдались различные симптомы болезни в виде кожных поражений, малой подвижности, общего недомогания. Заболевание у людей развивалось спустя 8–12 дней после контакта с животными [25]. В 2009 г. вблизи Мюнхена, в течение четырех дней пять пациентов обратились с жалобами на возникновение сыпи: у двух пациентов (16 лет) инкубационный период составил пять дней, у трех (42, 40, 60 лет) – семь дней. У пациентов не наблюдали лимфаденопатию и лихорадку [26]. Подобные случаи произошли во Франции. В начале 2009 г. зафиксировали четыре случая заражения людей ВОК в результате контакта с недавно приобретенными крысами. Случаи заражения данным вирусом, вероятно, связаны со случаями заражения в Германии, что подтверждает филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей выделенных штаммов вирусов [27].

В августе 2009 г. также зафиксировали случай заражения ВОК в Финляндии у 31-летней женщины, которая не имела прямого контакта с животными. На придомовой территории специалисты произвели отлов мелких грызунов, часть из которых оказались серопозитивными в отношении ортопоксвирусов, но ДНК вируса не была обнаружена [28].

Увеличивающееся число случаев заражения людей ВОК от грызунов в первую очередь обусловлено повышенным интересом к содержанию грызунов в качестве домашних животных. Схожая ситуация возникла во Франции в 2011 г.: семья приобрела четырех крыс, инфицированных ВОК, в августе 2011 г., спустя месяц, два ребенка обратились в больницу с кожными поражениями. Все четыре крысы погибли: у трех крыс заболевание протекало с проявлением тяжелой дыхательной недостаточности и двигательными расстройствами, у одной – бессимптомно. Два животных были осмотрены ветеринарным врачом, который стал третьим пациентом, инфицированным ВОК. Все три человека были заражены одним штаммом вируса, который по результатам филогенетического анализа схож с изолятами ВОК, выделенными во Франции и Германии в 2008–2009 гг. Кроме того, произошел четвертый случай заражения ВОК, заболевшим оказался родственник первых двух пациентов, но при этом он отрицал тесный контакт с приобретенными крысами, и полученный от него изолят ВОК по результатам филогенетического анализа схож с изолятом, выделенным во Франции в 2001 г. Исследователи, описавшие данные случаи заражения, предположили две гипотезы по поводу заражения людей двумя штаммами ВОК: крысы были заражены двумя разными штаммами ВОК, либо четвертый пациент был инфицирован от другого животного, поскольку сообщал о тесном контакте с лошадьми и домашними кошками [29].

Заражение человека может происходить и че-

рез промежуточных хозяев, особенно домашних кошек, которые подвержены инфицированию ВОК при контакте с грызунами. В 2015 г. зафиксирован ряд случаев заражения людей ВОК от животных – промежуточных хозяев. В Германии произошли два случая: первый случай зафиксирован в августе, второй – в октябре. Первым пациентом являлась помощница ветеринара, контактировавшая с больной кошкой, вторым – фермер, контактировавший с собаками, кроликами, овцами, свиньями и погибшими после дезинфекционных мероприятий грызунами, но точно определить источник заражения не удалось [30]. В сентябре 2015 г. зафиксирован случай заражения ребенка в сельском районе Костромской области в России. Данный случай заражения человека ВОК являлся первым лабораторно подтвержденным случаем на территории страны с 1991 г. Источник заражения определить не удалось. При этом в ходе филогенетического анализа выявили, что выделенный штамм наиболее близок к двум штаммам – CPXV-GRI-90 и Finland\_2000\_MAN, что свидетельствует о продолжительной циркуляции вируса в природных резервуарах на одной территории [31]. В ноябре 2015 г. зарегистрирован еще один случай заражения человека ВОК. Пациентом стал 11-летний житель Польши. Предположительно источником заражения стала домашняя кошка, на голове которой обнаружено гнойное поражение [32].

Помимо прямого контакта с животными возможны иные способы заражения ортопоксвирусными инфекциями. Например, в 2010 г. в США произошел лабораторный случай заражения ВОК, который одновременно является первым случаем заражения данным вирусом на территории этой страны. Пациентом стал научный сотрудник, проводивший эксперименты с вирусом оспы позвоночных. Вирус хранили в морозильной камере рядом с ВОК. При этом около пяти лет никаких работ с использованием ВОК не проводилось. В ходе эпидемиологического расследования ДНК ВОК обнаружена в 3 из 20 смывов с различных рабочих поверхностей в лаборатории, а также выяснили, что вирус оспы позвоночных, с которым проводили исследования, контаминирован ВОК [33].

В 2016 г. во Франции произошел атипичный случай заражения человека ВОК: на строительной площадке 45-летний мужчина был травмирован острым концом металлического ограждения. Рана долгое время не заживала, а постановка диагноза из-за первоначального подозрения на бактериальные инфекции заняла продолжительный период времени. Точно определить источник заражения не удалось, вероятно, вирусные частицы попали на железное ограждение с выделениями зараженных животных. Филогенетический анализ показал, что выделенный вирус представлял собой новый штамм ВОК France Amiens 2016 [34].

Литературные данные свидетельствуют о том, что люди, вакцинированные против ВНО, переносят

ортопоксвирусные инфекции, отличные от ВНО, бессимптомно или со смягченной симптоматикой [30]. Данный факт обусловлен перекрестным иммунным ответом на близкородственные инфекции. В качестве основ вакцин, применявшихся на протяжении глобальной кампании по ликвидации ВНО, использовались различные штаммы ВОВ, так как ВОВ из числа всех представителей рода ортопоксвирусов является наиболее безопасным вирусом для человеческой популяции, за исключением групп населения с иммуносупрессивными состояниями.

**Вакциноподобное заболевание.** Противооспенную вакцинацию с помощью живого ВОВ применяли во всем мире. Несмотря на эффективность применения такой вакцины, зачастую наблюдались сопряженные с вакцинацией побочные эффекты: генерализованная вакцинная (до 70 случаев на 1 млн вакцинируемых), вакцинная экзема (до 80 на 1 млн), прогрессирующая вакцинная (1 на 1 млн), поствакцинальный энцефалит или энцефалопатия (до 1200 на 1 млн) и смертельный случай (1 на 1 млн) [35]. Кроме того, наблюдались случаи передачи ВОВ от человека к человеку, количество таких случаев резко сократилось после прекращения массовой противооспенной вакцинации. Также в настоящее время регистрируются случаи инфицирования людей и животных ВОВ после прямого контакта с инфицированным крупным рогатым скотом, а также недавно вакцинированными людьми. Сохраняется опасность возникновения вакциноподобного заболевания ввиду циркуляции вирусов среди чувствительных к ним животных, что подтверждается выделением вируса от диких грызунов [36].

Одним из районов, где наиболее часто регистрируются вакциноподобные заболевания, является Бразилия. Так, в июне 2010 г. в сельской местности штата Минас-Жерайс зарегистрирована вспышка вакциноподобного заболевания среди крупного рогатого скота и 24 случая заражения людей. Выделенный вирусный штамм DOR2010 согласно филогенетическому анализу имел идентичность 99,7 % по гену A56R и 99,8 % по гену A26L с вирусами, входящими в группу ВОВ, вирулентными в отношении мышей [37].

Индия также является районом с повышенной частотой возникновения вакциноподобных заболеваний. С 2006 по 2008 год зарегистрировано четыре вспышки оспы буйволов в сельскохозяйственных районах, сопровождающиеся зоонозной передачей вируса человеку. Официально за данный период зафиксировано 36 случаев заражения людей. В ходе биоинформатического анализа установлено, что циркулирующие в Индии изоляты вируса оспы буйволов произошли от ВОВ штамм Lister. В Индии штамм LIVP (получен на основе штамма Lister) ранее использовался для производства вакцины против оспы на буйволах. Вероятно, данный вирус в ходе длительного пассирования на буйволах стал циркулировать в природных резервуарах на данной терри-

тории [38]. Это доказывает последующая вспышка данного заболевания, длившаяся с февраля по март 2009 г. в Колхапуре. В данном случае серьезные убытки понесло сельское хозяйство: снижение производства молока и продажи животных на 40 %, а также заражено 125 человек, которые имели контакт с крупным рогатым скотом [39].

Также для ВОВ регистрировались случаи заражения в результате лабораторных аварий. В декабре 2018 г. в Калифорнии женщина проколола палец шприцем при заражении мышью ВОВ, при этом от ранее предложенной вакцинации она отказалась [40]. Еще один случай произошел в Индии в 2010 г.: 28-летний мужчина получил порез открытой ампулой, содержащей лиофилизированный вирус оспы буйволов, выделенный от буйвола в Джалгаоне. Заражение произошло ввиду неоптимизированной методики подготовки ампул с лиофилизированным вирусным материалом: сублимационная сушка вирусного материала в стеклянной ампуле при  $-80^{\circ}\text{C}$  вызвала микротрещину в стекле и на следующем этапе целостность ампулы, введенной в коллектор сушки, была нарушена. Заживление кожи у пациента в районе поврежденного участка зарегистрировали на 85-е сутки после заражения. Филогенетический анализ показал сходство на 95–100 % лабораторного изолята BPXV/Human/Lab/11 с другими вирусами оспы буйволов, выделенными в Индии [41].

В марте 2017 г. в Китае пять человек заразились ВОВ при работе с кожей инфицированных кроликов. Все пациенты работали в биофармацевтической компании и осуществляли операцию по измельчению шкурок кроликов, зараженных ВОВ. Филогенетический анализ показал сходство на 100 % выделенных вирусов от пяти пациентов между собой и на 99,6 % – с изолятом VACV-MNR-76. Сравнение с вакцинным штаммом, используемым для заражения кроликов, не удалось осуществить [42].

Помимо лабораторных и связанных с сельским хозяйством случаев заражения вакциноподобным заболеванием, встречаются нетипичные пути передачи вируса. В июле 2008 г. в США штате Мэриленд зафиксирован случай заражения человека ВОВ. Мужчина был инфицирован штаммом ACAM2000, на основе которого производили вакцину второго поколения, сменившую в январе–феврале 2008 г. Dryvax. При этом пациент не был вакцинирован, исключал контакты с иностранцами, больными животными и не выезжал за пределы страны, но сообщил, что посещал зал боевых искусств, где контактировал с человеком, у которого была сыпь. У спарринг-партнера первого пациента серологически подтвердили ортопоксвирусную инфекцию. В ходе выяснения пути заражения обнаружили еще двух посетителей данного спортивного зала, серопозитивных в отношении ортопоксвирусов, но источник вируса остался неизвестным [43].

Таким образом, наблюдается постоянная циркуляция представителей рода ортопоксвирусов в при-

родных резервуарах, в результате которой не исключена вероятность рекомбинации участков геномов ортопоксвирусов различных видов и, как следствие, появление новых высокопатогенных ортопоксвирусных инфекций человека.

**Случаи заражения ранее неизвестными ортопоксвирусами.** В последние десять лет в научной литературе стали появляться работы, посвященные открытию и изучению свойств новых видов ортопоксвирусов. Так, в июне 2013 г. в США проведены исследования образцов, полученных от двух зараженных мужчин в Грузии. Заражение ортопоксвирусом подтвердили серологическим исследованием – в крови пациентов обнаружены антитела IgM и IgG к ортопоксвирусам, также диагноз подтвердили ПЦР-анализом в реальном времени. Позже при проведении полногеномного секвенирования и филогенетического анализа выяснили, что выделенные изоляты ранее не были известны. Амплифицированная область гена, кодирующего ДНК-зависимую РНК-полимеразу, имела идентичность 96 % с последовательностью данного гена ВОО и 98 % идентичности с ВОК. Последовательности вирусной ДНК у обоих пациентов были идентичны по девяти консервативным генам ортопоксвирусов. Инфицированию пациентов способствовали контакты с зараженными корами в связи с профессиональной деятельностью. В дальнейшем подтвердили наличие специфических к ортопоксвирусам антител в сыворотке крови коров и мелких грызунов [4].

Подобный случай зафиксирован в 2015 г. на Аляске. Пациент исключил возможность контактирования с потенциально зараженными людьми и животными. Путь заражения не смогли идентифицировать. Филогенетический анализ показал, что изолят вируса представляет собой особую генетическую линию ортопоксвирусов. Исследователи обозначили данный изолят как AK2015\_poxvirus. При построении филогенетического дерева он был сгруппирован в пределах рода *Orthopoxvirus* и относился к кладе, содержащей все ортопоксвирусы Старого Света. Генетические расстояния, оцененные между изученными изолятами известных ортопоксвирусов Старого Света, варьировались от 0,6 % (вирус *Taterapox* и вирус *Camelpox*) до 3,2 % (вирус *Ectromelia* и вирус *Variola*) [5].

Кроме того, новые виды вирусов, принадлежащие к ортопоксвирусам, выделяют не только от людей, но и от животных. В январе 2015 г. на территории заповедника в Италии в течение трех недель погибли 12 макаков. В результате гистологических, серологических и молекулярно-генетических исследований установлено, что животные заражены ранее неизвестным ортопоксвирусом, получившим название штамм *Abatino*. Данный штамм вируса в результате филогенетического анализа отнесен к экстремалия-подобной кладе. Случаев заражения людей данным штаммом вируса не зарегистрировано [6].

В 2017 г. зафиксирован случай заражения орто-

поксвирусной инфекцией домашнего кота, который не покидал придомовой территории. Изолят вируса, выделенный от животного, получил название Italy\_09/17 и оказался близким к штамму *Abatino* [7].

Подобные случаи заражения людей и животных новыми ортопоксвирусами подтверждают необходимость эпидемиологического надзора, совершенствования диагностических средств и средств вакцинопрофилактики.

Несмотря на успешное искоренение натуральной оспы, близкородственные ортопоксвирусы представляют опасность как для животных, так и для человека. Циркуляция в природе и возможность рекомбинации генетического материала различных представителей ортопоксвирусов может привести к возникновению новых вариантов вируса. Все это обуславливает необходимость постоянного мониторинга новых случаев заражения животных и человека, а также требует детального изучения вновь выявленных вирусных изолятов с целью предотвращения возникновения новых эпидемий.

**Конфликт интересов.** Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

*Работа выполнена в рамках Государственного задания ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора.*

#### References / Список литературы

1. International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) New MSL including all taxa updates since the 2018b release. Updates approved during EC 51, Berlin, Germany, 2019. (Cited 21 Dec 2020). [Internet]. Available from: <https://talk.ictvonline.org/files/master-species-lists/m/msl/9601>.
2. Reynolds M.G., Guagliardo S.A.J., Nakazawa Y., Doty J.B., Mauldin M.R. Understanding orthopoxvirus host range and evolution: from the enigmatic to the usual suspects. *Curr. Opin. Virol.* 2018; 28:108–15. DOI: 10.1016/j.coviro.2017.11.012.
3. Thèves C., Biagini P., Crubézy E. The rediscovery of smallpox. *Clin. Microbiol. Infect.* 2014; 20(3):210–18. DOI: 10.1111/1469-0691.12536.
4. Vora N.M., Li Y., Geleishvili M., Emerson G.L., Khmaladze E., Maghlakelidze G., Navdarashvili A., Zakhshvili K., Kokhraidze M., Endeladze M., Mokverashvili G., Satheshkumar P.S., Gallardo-Romero N., Goldsmith C.S., Metcalfe M.G., Damon I., Maes E.F., Reynolds M.G., Morgan J., Carroll D.S. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(13):1223–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1407647.
5. Springer Y.P., Hsu C.H., Werle Z.R., Olson L.E., Cooper M.P., Castrodale L.J., Fowler N., McCollum A.M., Goldsmith C.S., Emerson G.L., Wilkins K., Doty J.B., Burgado J., Gao J.X., Patel N., Mauldin M.R., Reynolds M.G., Satheshkumar P.S., Davidson W., Li Y., McLaughlin J.B. Novel *Orthopoxvirus* infection in an Alaska resident. *Clin. Infect. Dis.* 2017; 64(12):1737–41. DOI: 10.1093/cid/cix219.
6. Gigante C.M., Gao J., Tang S., McCollum A.M., Wilkins K., Reynolds M.G., Davidson W., McLaughlin J., Olson V.A., Li Y. Genome of Alaskapox virus, a novel orthopoxvirus isolated from Alaska. *Viruses*. 2019; 11(8):708. DOI: 10.3390/v11080708.
7. Lanave G., Dowgier G., Decaro N., Albanese F., Brogi E., Parisi A., Losurdo M., Lavazza A., Martella V., Buonavoglia C., Elia G. Novel orthopoxvirus and lethal disease in cat, Italy. *Emerg. Infect. Dis.* 2018; 24(9):1665–73. DOI: 10.3201/eid2409.171283.
8. Noyce R.S., Lederman S., Evans D.H. Construction of an infectious horsepox virus vaccine from chemically synthesized DNA fragments. *PLoS One*. 2018; 13(1):e0188453. DOI: 10.1371/journal.pone.0188453.
9. Prichard M.N., Kern E.K. Orthopoxvirus targets for the development of new antiviral agents. *Antiviral Res.* 2012; 94(2):111–25. DOI: 10.1016/j.antiviral.2012.02.012.
10. Von Magnus P., Andersen E.K., Petersen K.B., Birch-Andersen A. A pox-like disease in cynomolgus monkeys. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 1959; 46:156–76. DOI: 10.1111/j.1699-0463.1959.tb00328.x.

11. Yinka-Ogunleye A., Aruna O., Dalhat M., Ogoina D., McCollum A., Disu Y., Mamadu I., Akinpelu A., Ahmad A., Burga J., Ndorero A., Nkuzimana E., Manneh L., Mohammed A., Adeoye O., Tom-Abu D., Silenou B., Ipadeola O., Saleh M., Adeyemo A., Nwadiutor I., Aworabhi N., Uke P., John D., Wakama P., Reynolds M., Mauldin M., Doty J., Wilkins K., Musa J., Khalakina A., Adedeji A., Mba N., Ojo O., Krause G., Ihekweazu C., Mandra A., Davidson W., Olson V., Li Y., Radford K., Zhao H., Townsend M., Burgado J., Satheshkumar P. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017–18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19(8):872–9. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4.
12. McCollum A.M., Damon I.K. Human monkeypox. *Clin. Infect. Dis.* 2014; 58(2):260–7. DOI: 10.1093/cid/cit703.
13. Reynolds M.G., Emerson G.L., Pukuta E., Karhemere S., Muyembe J.J., Bikindou A., McCollum A.M., Moses C., Wilkins K., Zhao H., Damon I.K., Kareem K.L., Li Y., Carroll D.S., Mombouli J.V. Detection of human monkeypox in the Republic of the Congo following intensive community education. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2013; 88(5):982–5. DOI: 10.4269/ajtmh.12-0758.
14. An Update of Monkeypox Outbreak in Nigeria. (Cited 18 Jun 2020.) [Internet]. Available from: <https://ncdc.gov.ng/themes/common/files/sitreprs/94f37c2c44615b2b3a473704490bbc32.pdf>.
15. Sadeuh-Mba S.A., Yonga M.G., Els M., Batejat C., Eyangoh S., Caro V., Etoundi A., Carniel E., Njoum R. Monkeypox virus phylogenetic similarities between a human case detected in Cameroon in 2018 and the 2017–2018 outbreak in Nigeria. *Infect. Genet. Evol.* 2019; 69:8–11. DOI: 10.1016/j.meegid.2019.01.006.
16. Brown K., Leggat P.A. Human monkeypox: current state of knowledge and implications for the future. *Trop. Med. Infect. Dis.* 2016; 1(1):8. DOI: 10.3390/tropicalmed1010008.
17. Vaughan A., Aarons E., Astbury J., Balasegaram S., Beadsworth M., Beck C.R., Chand M., O'Connor C., Dunning J., Ghebrehewet S., Harper N., Howlett-Shipley R., Ihekweazu C., Jacobs M., Kaindama L., Katwa P., Khoo S., Lamb L., Mawdsley S., Morgan D., Palmer R., Phin N., Russell K., Said B., Simpson A., Vivancos R., Wade M., Walsh A., Wilburn J. Two cases of monkeypox imported to the United Kingdom, September 2018. *Euro Surveill.* 2018; 23(38):1800509. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.38.1800509.
18. Erez N., Achdout H., Milrot E., Paran N., Schwartz Y., Wiener-Well Y., Politi B., Tamir H., Israely T., Weiss S., Beth-Din A., Shifman O., Israeli O., Yitzhaki S., Shapira S.C., Melamed S., Schwartz E. Diagnosis of imported monkeypox, Israel, 2018. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(5):980–3. DOI: 10.3201/eid2505.190076.
19. Ng O.T., Lee V., Marimuthu K., Vasoo S., Chan G., Lin R.T.P., Leo Y.S. A case of imported Monkeypox in Singapore. *Lancet Infect. Dis.* 2019; 19(11):1166. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30537-7.
20. Eis-Hübinger A.M., Gerritzen A., Schneeweis K.E., Pfeiff B., Pullmann H., Mayr A., Czerny C.P. Fatal cowpox-like virus infection transmitted by cat. *Lancet.* 1990; 336(8719):880. DOI: 10.1016/0140-6736(90)92387-w.
21. Gazzani P., Gach J.E., Colmenero I., Martin J., Morton H., Brown K., Milford D.V. Fatal disseminated cowpox virus infection in an adolescent renal transplant recipient. *Pediatr. Nephrol.* 2017; 32(3):533–6. DOI: 10.1007/s00467-016-3534-y.
22. Baxby D. Is cowpox misnamed? A review of 10 human cases. *Br. Med. J.* 1977; 1(6073):1379–81. DOI: 10.1136/bmj.1.6073.1379.
23. Baxby D., Shackleton W.B., Wheeler J., Turner A. Comparison of cowpox-like viruses isolated from European zoos. Brief report. *Arch. Virol.* 1979; 61(4):37–40. DOI: 10.1007/BF01315021.
24. Ninove L., Domart Y., Vervel C., Voinot C., Salez N., Raoult D., Meyer H., Capek I., Zandotti C., Charrel R.N. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(5):781–4. DOI: 10.3201/eid1505.090235.
25. Becker C., Kurth A., Hessler F., Kramp H., Gokel M., Hoffmann R., Kuczka A., Nitsche A. Cowpox virus infection in pet rat owners: not always immediately recognized. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2009; 106(19):329–34. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0329.
26. Campe H., Zimmermann P., Glos K., Bayer M., Bergemann H., Dreweck C., Graf P., Weber B.K., Meyer H., Büttner M., Busch U., Sing A. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, Germany. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(5):777–80. DOI: 10.3201/eid1505.090159.
27. Ninove L., Domart Y., Vervel C., Voinot C., Salez N., Raoult D., Meyer H., Capek I., Zandotti C., Charrel R.N. Cowpox virus transmission from pet rats to humans, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2009; 15(5):781–4. DOI: 10.3201/eid1505.090235.
28. Kinnunen P.M., Holopainen J.M., Hemmilä H., Piiparinen H., Sironen T., Kivelä T., Virtanen J., Niemimaa J., Nikkari S., Järvinen A., Vapalahti O. Severe Ocular Cowpox in a Human, Finland. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(12):2261–3. DOI: 10.3201/eid2112.150621.
29. Ducournau C., Ferrier-Rembert A., Ferraris O., Joffre A., Favier A.L., Flusin O., Van Cauteren D., Kecir K., Auburtin B., Védry S., Bessaud M., Peyrefitte C.N. Concomitant human infections with 2 cowpox virus strains in related cases, France, 2011. *Emerg. Infect. Dis.* 2013; 19(12):1996–9. DOI: 10.3201/eid1912.130256.
30. Eder I., Vollmar P., Pfeffer M., Naether P., Rodloff A.C., Meyer H. Two distinct clinical courses of human cowpox, Germany, 2015. *Viruses.* 2017; 9(12):375. DOI: 10.3390/v9120375.
31. Popova A.Yu., Maksyutov R.A., Taranov O.S., Tregubchak T.V., Zaikovskaya A.V., Sergeev A.A., Vlashchenko I.V., Bodnev S.A., Ternovoi V.A., Alexandrova N.S., Tarasov A.L., Konovalova N.V., Koroleva A.A., Bulychev L.E., Pyankov O.V., Demina Y.V., Agafonov A.P., Shchelkunov S.N., Miheev V.N. Cowpox in a human, Russia, 2015. *Epidemiol. Infect.* 2017; 145(4):755–9. DOI: 10.1017/S0950268816002922.
32. Žaba R., Jałowska M., Kowalczyk M.J., Bowszyc-Dmochowska M., Adamski Z., Szkaradkiewicz A. Cowpox virus infection in a child after contact with a domestic cat: a case report. *New Microbiol.* 2017; 40(2):148–50.
33. McCollum A.M., Austin C., Nawrocki J., Howland J., Pryde J., Vaid A., Holmes D., Weil M.R., Li Y., Wilkins K., Zhao H., Smith S.K., Kareem K., Reynolds M.G., Damon I.K. Investigation of the first laboratory-acquired human cowpox virus infection in the United States. *J. Infect. Dis.* 2012; 206(1):63–8. DOI: 10.1093/infdis/jis302.
34. Andreani J., Arnault J.P., Bou Khalil J.Y., Abrahão J., Tomei E., Vial E., Le Bideau M., Raoult D., La Scola B. Atypical cowpox virus infection in smallpox-vaccinated patient, France. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(2):212–9. DOI: 10.3201/eid2502.171433.
35. Lane J.M., Ruben F.L., Neff J.M., Millar J.D. Complications of smallpox vaccination, 1968: results of ten statewide surveys. *J. Infect. Dis.* 1970; 122(4):303–9. DOI: 10.1093/infdis/122.4.303.
36. Borisevich S.V., Marennikova S.S., Stovba L.F., Makhlaï A.A., Loginova S.Ia., Terent'ev A.I., Krotkov V.T., Perekrest V.V., Krasnianskii V.P. [Vaccine-like viruses: Peculiarities of circulation in the South America]. *Vopr. Virusol.* 2014; 59(2):10–4. [In Russ.]
37. Abrahão J.S., Campos R.K., Trindade G. de S., Guimarães da Fonseca F., Ferreira P.C., Kroon E.G. Outbreak of severe zoonotic vaccinia virus infection, Southeastern Brazil. *Emerg. Infect. Dis.* 2015; 21(4):695–8. DOI: 10.3201/eid2104.140351.
38. Bhanuprakash V., Venkatesan G., Balamurugan V., Hosamani M., Yogisharadhy R., Gandhale P., Reddy K.V., Damle A.S., Kher H.N., Chandel B.S., Chauhan H.C., Singh R.K. Zoonotic infections of buffalopox in India. *Zoonoses Public Health.* 2010; 57(7-8):e149–55. DOI: 10.1111/j.1863-2378.2009.01314.x.
39. Venkatesan G., Balamurugan V., Prabhu M., Yogisharadhy R., Bora D.P., Gandhale P.N., Sankar M.S., Kulkarni A.M., Singh R.K., Bhanuprakash V. Emerging and re-emerging zoonotic buffalopox infection: a severe outbreak in Kolhapur (Maharashtra), India. *Vet. Ital.* 2010; 46(4):439–48.
40. Whitehouse E.R., Rao A.K., Yu Y.C., Yu P.A., Griffin M., Gorman S., Angel K.A., McDonald E.C., Manlutac A.L., de Perio M.A., McCollum A.M., Davidson W., Wilkins K., Ortega E., Satheshkumar P.S., Townsend M.B., Isakari M., Petersen B.W. Novel treatment of a vaccinia virus infection from an occupational needlestick – San Diego, California, 2019. *Morb. Mortal. Wkly Rep. (MMWR)*. 2019; 68(42):943–6. DOI: 10.15585/mmwr.mm6842a2.
41. Riyesh T., Karuppusamy S., Bera B.C., Barua S., Virmani N., Yadav S., Vaid R.K., Anand T., Bansal M., Malik P., Pahuja I., Singh R.K. Laboratory-acquired buffalopox virus infection, India. *Emerg. Infect. Dis.* 2014; 20(2):324–6. DOI: 10.3201/eid2002.130358.
42. Lu B., Cui L.B., Gu M.H., Shi C., Sun C.W., Zhao K.C., Bi J., Tan Z.M., Guo X.L., Huo X., Bao C.J. Outbreak of vaccinia virus infection from occupational exposure, China, 2017. *Emerg. Infect. Dis.* 2019; 25(6):1192–5. DOI: 10.3201/eid2506.171306.
43. Hughes C.M., Blythe D., Li Y., Reddy R., Jordan C., Edwards C., Adams C., Connors H., Rasa C., Wilby S., Russell J., Russo K.S., Somsel P., Wiedbrauk D.L., Dougherty C., Allen C., Frace M., Emerson G., Olson V.A., Smith S.K., Braden Z., Abel J., Davidson W., Reynolds M., Damon I.K. Vaccinia virus infections in martial arts gym, Maryland, USA, 2008. *Emerg. Infect. Dis.* 2011; 17(4):730–3. DOI: 10.3201/eid1704.101010.

**Authors:**

Tregubchak T.V., Bauer T.V., Maksyutov R.A., Gavrilo E.V. State Scientific Center of Virology and Biotechnology "Vector". Kol'tsovo, Novosibirsk Region, 630559, Russian Federation. E-mail: vector@vector.nsc.ru.

**Об авторах:**

Трегубчак Т.В., Бауэр Т.В., Максюттов Р.А., Гаврилова Е.В. Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор». Российская Федерация, 630559, Новосибирская обл., п.п. Кольцово. E-mail: vector@vector.nsc.ru.