

Оспа обезьян: эпидемиологическая ситуация, диагностика, профилактика, новые вызовы и проблемы современности

Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.

ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

Контактный адрес:

Е.Н. Белякова
Эл. почта: EBeliakova@cspfmba.ru

Ключевые слова: оспа обезьян, трох, МРХV, эпидемиология, молекулярная эпидемиология, диагностика, профилактика.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Оспа обезьян (тpox) – это особо опасное зоонозное инфекционное заболевание, возбудитель которого принадлежит к многочисленному семейству Poxviridae, подсемейству Chordopoxvirinae, роду Orthopoxvirus и относится к I группе патогенности; генетически близок к вирусу натуральной оспы [1].

До недавнего времени большинство случаев заражения ортопоксвирусами были спорадическими, не приводили к эпидемическим вспышкам и трудно поддавались регистрации [2]. В то же время считается, что сформированный иммунитет к натуральной оспе способен защитить от заражения трох на уровне 85% [3].

Однако в последнее десятилетие наблюдается видимый рост заболеваемости оспой обезьян [4], что не может не вызывать беспокойство. За последние 50 лет в Африке спорадическая заболеваемость выросла с единичных случаев до нескольких тысяч в год. При этом увеличивается число случаев передачи вируса оспы обезьян (МРХV) человеку, а также все чаще возникают завозные случаи оспы обезьян с распространением вируса за пределы природных очагов в Африке [5]. Так, в 2023 г. новая вспышка трох началась в Демократической Республике Конго (ДРК), в дальнейшем случаи были зарегистрированы в Бурунди, Кении, Руанде и Уганде, а 14 августа 2024 г. глава Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) Тедрос Адханом Гебрейесус объявил продолжающуюся вспышку трох чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.), отметив, что необходимы скоординированные международные меры реагирования, чтобы остановить распространение болезни.

Ситуация в ДРК, связанная с МРХV клады I, продолжает развиваться, и число случаев неуклонно растет с конца 2022 г. Новая вспышка связана с новыми штаммами МРХV клады Ib, которые распространяются в восточных провинциях ДРК и в граничащих с ДРК странах [6, 7].

Данный обзор направлен на описание текущей эпидемиологической ситуации, современных возможностей диагностики и специфической профилактики трох.

В работе использовались публикации, представленные в основных международных медицинских информационных базах PubMed, Web of Science, Embase, Elibrary, а также данные ВОЗ, Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC USA, ECDC, Africa CDC), NCBI GenBank и GISAID. Для анализа публикаций применялся эпидемиологический метод.

Review

Monkeypox: epidemiological situation, diagnostics, prevention, new challenges and problems of our time

Belyakova E.N., Shipulin G.A.

Federal State Budgetary Institution «Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks» of the Federal medical and biological agency, Moscow, Russia

Contacts:

E.N. Belyakova
E-mail: EBeliakova@cspfmba.ru

Key words: monkeypox, mpox, МРХV, epidemiology, molecular epidemiology, diagnostics, prevention.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

Monkeypox (mpox) is a particularly dangerous zoonotic infectious disease, the causative agent of which belongs to the numerous family Poxviridae, subfamily Chordopoxvirinae, genus Orthopoxvirus and belongs to the I pathogenicity group; genetically close to the smallpox virus [1].

Until recently, most cases of infection with orthopoxviruses were sporadic, did not lead to epidemic outbreaks and were difficult to register [2]. At the same time, it is believed that the formed immunity to smallpox is capable of protecting against infection with mpox at a level of 85% [3].

However, in the last decade, there has been a visible increase in the incidence of monkeypox [4], which cannot but cause concern. Over the past 50 years in Africa, sporadic incidence has increased from isolated cases to several thousand per year. At the same time, the number of cases of monkeypox virus (MPXV) transmission to humans is increasing, and imported cases of monkeypox are increasingly occurring,

Белякова Е.Н., Шипулин Г.А.

with the virus spreading beyond natural foci in Africa [5]. For example, in 2023, a new mpox outbreak began in the Democratic Republic of the Congo (DRC), with subsequent cases reported in Burundi, Kenya, Rwanda, and Uganda, and on 14 August 2024, the head of the World Health Organization (WHO), Tedros Adhanom Ghebreyesus, declared the ongoing mpox outbreak a public health emergency of international concern under the International Health Regulations (2005), noting that a coordinated international response is needed to stop the spread of the disease.

The situation in the DRC associated with MPXV clade I continues to evolve, with the number of cases steadily increasing since late 2022. The new outbreak is associated with new MPXV clade Ib strains that are spreading in the eastern provinces of the DRC and in countries bordering the DRC [6, 7].

This review aims to describe the current epidemiological situation, modern diagnostic capabilities and specific prevention of mpox.

The review used publications presented in the main international medical information databases PubMed, Web of Science, Embase, Elibrary, as well as data from WHO, Centers for Disease Control and Prevention (CDC USA, ECDC, Africa CDC), NCBI GenBank and GISAID. An epidemiological method was used to analyze the publications.

Эпидемиология оспы обезьян

Первые вирус оспы обезьян (MPXV) был обнаружен у обезьян в 1958 г. и с тех пор выявлялся у различных видов животных. Первый подтвержденный случай заражения человека был диагностирован в 1970 г. в Демократической Республике Конго (ДРК), расположенной в Центральной Африке, у 9-месячного мальчика (Таблица 1) [8]. Впоследствии MPXV циркулировал преимущественно в Центральной и Западной Африке, причем передача происходила как между животными (в основном приматами и грызунами), так и между животными и людьми, а также MPXV передавался от человека к человеку. В последние годы стремительная глобализация, перемещение населения и расширение торговых сетей способствовали международному распространению оспы обезьян (тпрох), что привело к вспышкам в различных странах мира [9].

В период с октября 1970 по май 1971 г. в Сьерра-Леоне, Либерии и Нигерии было выявлено 6 случаев заболевания. С 1971 по 1978 г. в Нигерии было зарегистрировано еще 10 случаев. С тех пор количество людей, зараженных MPXV, достигло тысяч, а сама болезнь была обнаружена в 15 странах мира, в том числе в 11 странах Африки. С момента появления тпрох в 1970 г. большинство зарегистрированных случаев были выявлены в Западной и Центральной Африке, а наибольшая распространенность отмечалась в ДРК [19].

В 1996 г. случаи тпрох были зарегистрированы в провинциях ДРК Катако-Комбе и Восточном Касаи. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в сотрудничестве с Центром по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) инициировали расследование этой вспышки. В текущем расследовании было выявлено 419 случаев, из которых 344 случая были зарегистрированы в Катако-Комбе. Большинство (85%) случаев регистрировались среди детей в возрасте до 16 лет. Из 419 случаев, выявленных в ходе расследования, начатого в октябре 1997 г., 147 человек (35%) сообщили, что выезжали за пределы своей провинции в течение

3 недель, предшествовавших началу заболевания. В провинции Катако-Комбе пять человек умерли (летальность 1,5%) в течение 3 недель с момента появления сыпи; возраст умерших составил от 4 до 8 лет [11].

В 2003 г. в США была зафиксирована крупная вспышка тпрох. Причиной вспышки стала транспортировка зараженной гамбийской крысы из Ганы в Техас вместе с другими мелкими грызунами, которые в свою очередь инфицировали местных луговых собачек. Все случаи заболевания в США были связаны с контактом с зараженными животными [20].

В 2017 г. в Нигерии произошла вспышка тпрох, которая распространилась за пределы Африки и достигла Великобритании в результате возвращения туриста из Нигерии. Всего было зарегистрировано 122 лабораторно подтвержденных случая [21].

В период пандемии COVID-19 большинство случаев было зарегистрировано в Северной и Южной Америке (86%), а также в Африке (6,4%). Бразилия (n = 10 808), США (n = 29 987), Мексика (n = 3828), Перу (n = 3752), Испания (n = 7538), Колумбия (n = 4080), Германия (n = 3692), Франция (n = 4128), Великобритания (n = 3735) и Канада (n = 1460) вошли в первую десятку стран с наибольшим количеством случаев заболевания, на долю которых пришлось 84,9% от всех зарегистрированных случаев в мире [22].

El-Qushayri A. и соавт. провели систематический обзор, в ходе которого было выявлено три случая коинфекции COVID-19 и тпрох. Однако ни у одного из пациентов не было тяжелых форм. Авторы подчеркнули, что раннее выявление случаев заболевания имеет решающее значение для снижения тяжести коинфекции и контроля распространения заболеваний, особенно в группах риска [23].

Новый случай был зарегистрирован 7 мая 2022 г. в Великобритании, 17 мая – в Португалии, 20 мая первые случаи заболевания подтвердили Австралия, Германия, Нидерланды и Франция, а 24 мая и 28 мая – Чехия и Мексика соответственно. По данным на 2 июня 2022 г.,

Таблица 1. Основные вспышки оспы обезьян

Место обнаружения	Год	Особенности	Источник
Демократическая Республика Конго (ДРК)	1970	<ul style="list-style-type: none"> первый зарегистрированный случай заболевания человека оспой обезьян; 9-месячный ребенок с подозрением на оспу; контакты не установлены; семья сообщила об употреблении мяса диких животных, но прямой контакт не подтвержден. 	[8]
Либерия, Нигерия и Сьерра-Леоне	1970–1971	<ul style="list-style-type: none"> 4 случая в Либерии и по одному в Нигерии и Сьерра-Леоне; 3 мужчины и 3 женщины. 	[10]
ДРК	1996–1997	<ul style="list-style-type: none"> 419 случаев: 304 (73%) вероятных случаев оспы обезьян; 85% среди детей младше 16 лет; 5 случаев смерти (коэффициент летальности 1,5%); показатель заболеваемости от 0,3 до 1,1 на 1000 населения. 	[11]
США	2003	<ul style="list-style-type: none"> 71 случай в шести штатах: Висконсин (n = 39), Индиана (n = 16), Иллинойс (n = 12), Миссури (n = 2), Канзас (n = 1) и Огайо (n = 1); средний возраст – 28 лет (диапазон от 1 до 51 года) 55% - женщины; большинство имели контакт с лугowymi собачками; луговые собачки были инфицированы через контакт с гамбийскими гигантскими крысами из Ганы. 	[12]
Нигерия	2017–2018	<ul style="list-style-type: none"> 122 подтвержденных случая; 7 случаев смерти (летальность 6%); передача от человека к человеку; самая крупная вспышка до 2022 г. 	[13]
Израиль	2018	<ul style="list-style-type: none"> житель Израиля, вернувшийся из Нигерии; обнаружены 2 трупа грызунов; отсутствует информация о вторичной передаче. 	[14]
Великобритания	2018	<ul style="list-style-type: none"> два случая, связанные с поездкой в Нигерию; употребление мяса диких животных и контакт с человеком с признаками заболевания. 	[15]
Сингапур	2019	<ul style="list-style-type: none"> путешественник из Нигерии; сообщается об употреблении мяса диких животных; отсутствует информация о вторичной передаче. 	[16]
Многоцентровая вспышка	2022	<ul style="list-style-type: none"> вспышки среди людей в нескольких странах; в отличие от предыдущих вспышек, отчеты были сосредоточены на странах, которые ранее считались не эндемичными; передача от человека к человеку; 98% среди мужчин, имеющих половые контакты с мужчинами; 41% ВИЧ-инфицированных. 	[17]
ДРК	2023 по настоящее время	<ul style="list-style-type: none"> 14 августа 2024 г. ВОЗ объявил режим чрезвычайной ситуации в области общественного здоровья, имеющей международное значение; распространение по Центральной и Восточной Африке; количество случаев заболевания и смерти за аналогичный период 2023 г. выросло на 160% и 19% соответственно; MPXV клады Ib был обнаружен в Бурунди, Кении, Руанде, Уганде и один случай в Индии; MPXV клады Ia – в Камеруне, Кот-д'Ивуаре, Либерии, Нигерии и Южной Африке, а также завозные случаи в Швеции и Таиланде. 	[18, 6, 7]

в 27 неэндемичных странах были зарегистрированы случаи заболевания трох, причем все они были инфицированы MPXV клады II [24]. Первые случаи заболевания были зарегистрированы у людей, которые путешествовали из эндемичных регионов Африки в Европу и Северную Америку [25].

Десять наиболее пострадавших стран в мире с 1 января 2022 г.: США (33 556 случаев), Бразилия (11 841 случаев), Испания (8 104 случаев), ДРК (4 395 случаев), Франция (4 283 случаев), Колумбия (4 256 случаев), Мексика (4 132 случаев), Великобритания (4 018 случаев), Перу (3 939 случаев) и Германия (3 886 случаев).

В совокупности на эти страны приходилось 80% случаев, зарегистрированных в мире [26].

В июле 2022 г. ВОЗ объявила, что вспышка трох представляет собой чрезвычайную ситуацию в области общественного здравоохранения, имеющую международное значение. Однако через 10 месяцев ВОЗ объявила об отмене чрезвычайной ситуации, связанной с трох [27].

По данным CDC, в период с мая 2022 г. по август 2024 г. в 121 стране мира было зарегистрировано 103 048 подтвержденных случаев трох и 229 случаев смерти (летальность 0,5%). Из них 95 196 случая были

зарегистрированы в местах, где в прошлом не было вспышек трох, а 4 322 случая были зарегистрированы на эндемичных по трох территориях. В России, по официальным данным, зарегистрировано 3 подтвержденных случая. В США отмечено наибольшее число случаев трох (33 435) и 60 случаев смерти. На Рисунке 1 представлена карта вспышек трох в период с 2022 по 2024 г. в мире [26].

С 1 января по 8 сентября 2024 г. в Африке было зарегистрировано 25 093 случая трох, включая как лабораторно подтвержденные, так и подозрительные случаи, и 723 случая смерти. Большинство случаев трох зарегистрировано в ДРК (21 835 предполагаемых случаев, 717 случаев смерти), в Бурунди (1 489 предполагаемых случаев, ни одного случая смерти) и в Нигерии (935 предполагаемых случаев, ни одного случая смерти) [26].

С 1 января по 8 сентября 2024 г. в ДРК (в 23 из 26 провинций) было зарегистрировано 5 160 подтвержденных случаев трох (Рисунок 2), включая 25 смертей.

С начала 2024 г. в ДРК было зарегистрировано более 21 835 предполагаемых случаев (Рисунок 3), в том числе 717 случаев смерти.

Из-за ограниченных возможностей лабораторной диагностики в отдаленных провинциях только около 40% всех предполагаемых случаев были лабораторно подтверждены в 2024 г. (по сравнению с 9% в 2023 г.).

Число зарегистрированных предполагаемых и подтвержденных случаев в стране продолжает расти. В основном случаи регистрируются в пяти провинциях – Южное Киву, Санкуру, Экваториальная, Южное Убанги и Чопо. Среди них только Южное Киву не считается эндемичным по трох [26].

Новая вспышка, вызванная МРХV, затронула более молодое население (< 50 лет), причем большинство случаев были выявлены среди мужчин, имеющих секс с мужчинами (МСМ) [28]. Одним из путей передачи заболевания является контакт с поврежденной кожей половых органов [29]. Предполагается, что вирус может иметь тропизм к тканям яичек, поскольку он был обнаружен в сперме [30], а также были обнаружены случаи заболевания людей только с перитонзиллярными поражениями [31].

Математические модели показали, что в 2020 г. базовое репродуктивное число (R_0 – среднее число людей, заразившихся от одного инфицированного человека) для трох составляло > 1 [32]. Однако вспышка в Европе 2022 г. показала более высокие оценки R_0 среди мужчин. В ноябре 2022 г. Branda F. и соавт. использовали математическую модель, включающую страны с заболеваемостью выше 10 новых ежедневных случаев (Бельгия, Италия, Великобритания, Португалия, Нидерланды, Франция, Швейцария, Испания и Германия), и обнаружили, что медиана R_0 составила 2,44. Следует отметить,

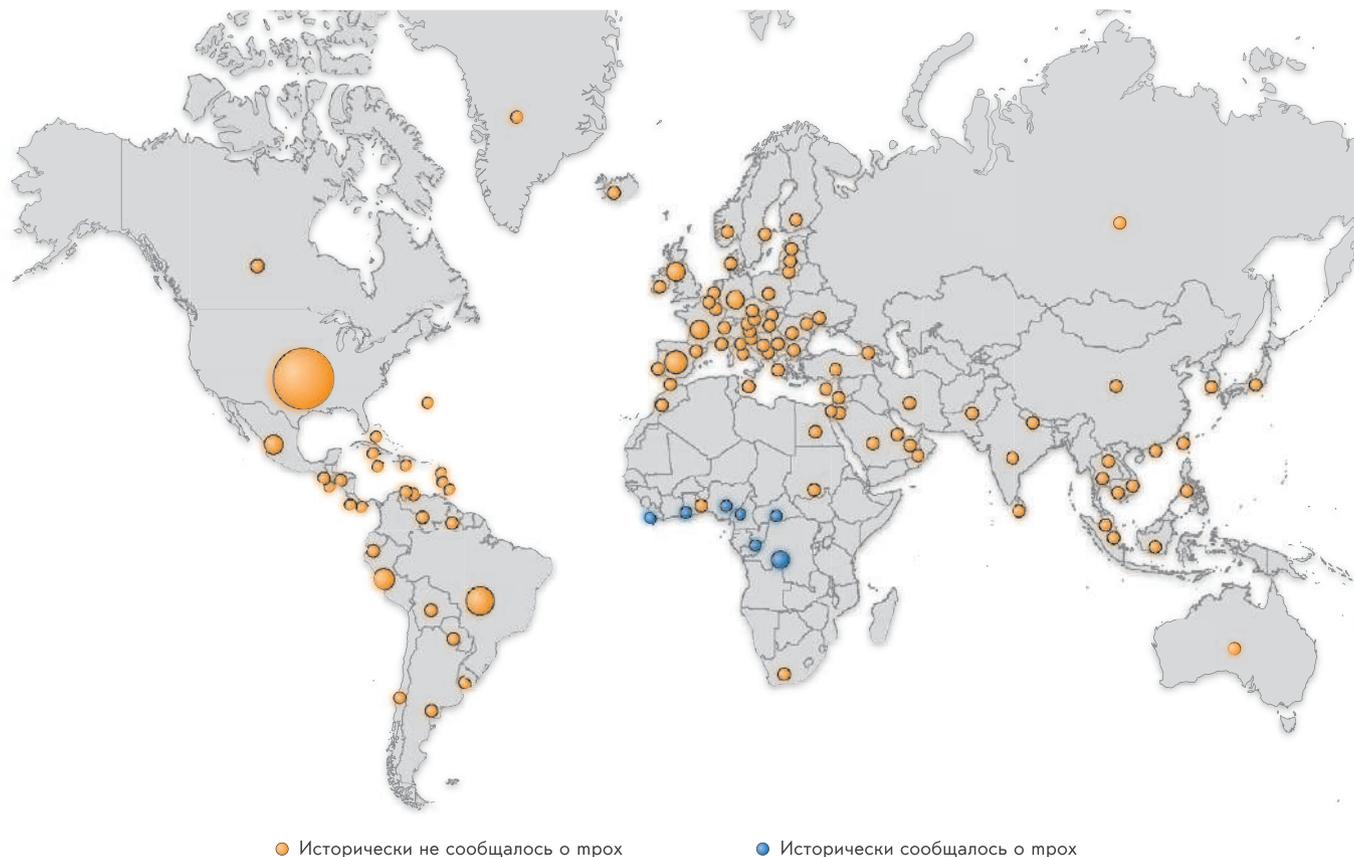


Рисунок 1. Карта вспышек трох в период 2022–2024 гг. в мире

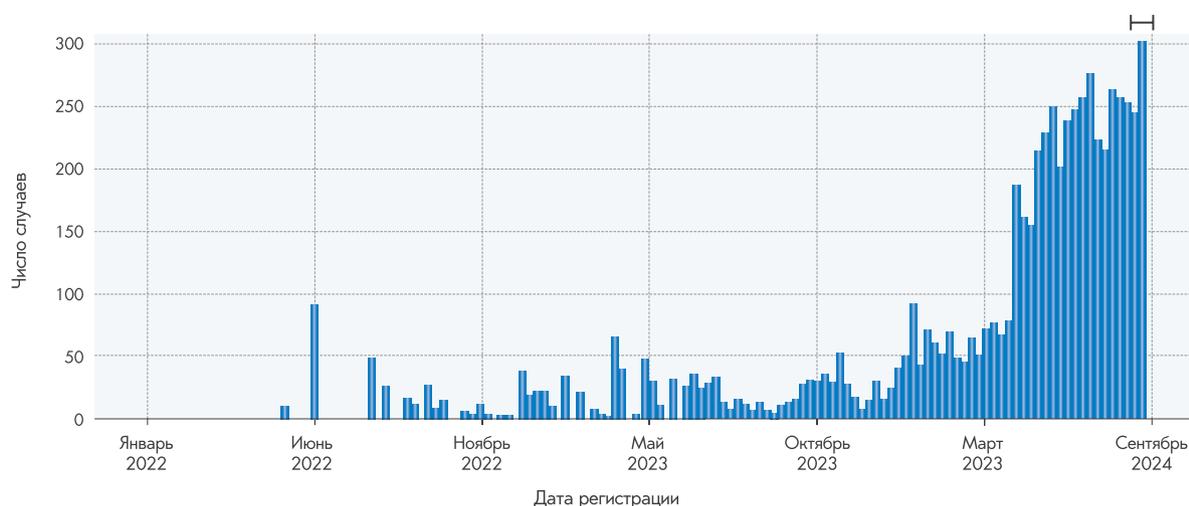


Рисунок 2. Динамика количества подтвержденных случаев трох по неделям в ДРК в период 2022-2024 гг.

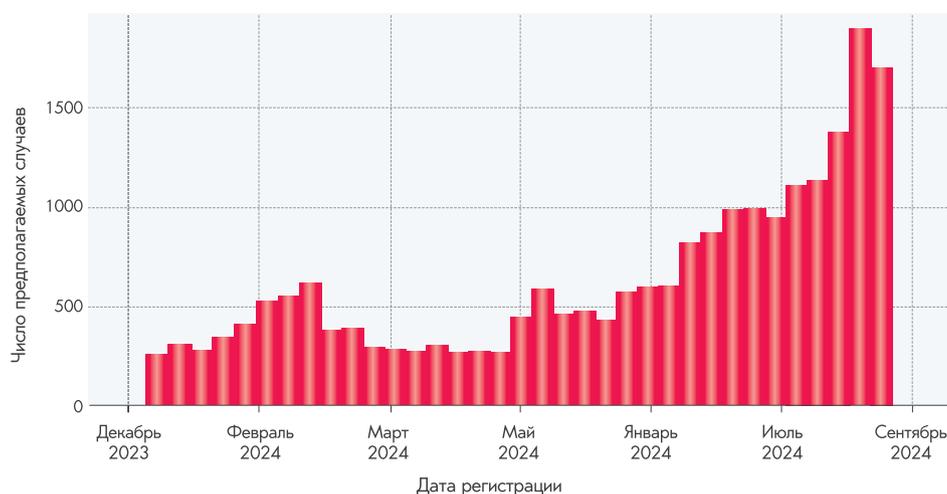


Рисунок 3. Динамика количества предполагаемых случаев заболевания трох по неделям в ДРК в период 2023–2024 гг.

что этот высокий показатель R_0 относится к мужчинам, в основном из группы МСМ, и не применим к общей популяции [33].

Коллективный иммунитет – явление прекращения распространения инфекции при достижении определенной доли иммунных (невосприимчивых к инфекции) особей и снижении R_0 ниже единицы. Это приводит к тому, что число случаев заболевания перестает увеличиваться с течением времени и начинает снижаться. Чем выше R_0 , тем большая доля иммунных особей требуется для достижения коллективного иммунитета. Для расчета минимального уровня коллективного иммунитета среди населения необходимо знать индекс репродукции МРVХ. Поскольку в России зарегистрировано недостаточное число случаев, для подсчета использовали статистику CDC по выявленным случаям в США. Максимальное

значение R_0 составило 8,97 для мира и 7,99 для США. Медиана составила 1,61 и 2,63 для мира и США соответственно, а среднее значение составило 2,01 (95% ДИ: 1,67–2,35) и 2,88 (95% ДИ: 2,24–3,51). Средние значения R_0 использовались для расчета иммунной прослойки, необходимой для прекращения циркуляции вируса среди людей. Данный уровень коллективного иммунитета был рассчитан по формуле $H = 1 - (1/R_0)$ и составил 50,25%–65,28%. Учитывая особенности распространения МРVХ, вероятно, можно ожидать высокого R_0 в начале вспышки, связанной с любой социальной деятельностью, сопровождающейся повышенным риском распространения, с последующим резким снижением R_0 [34, 35].

Описанные способы передачи трох позволяют предположить, что МРVХ может распространяться при тес-

ном контакте. Однако для полного понимания путей передачи необходимы дальнейшие исследования. Также важно использовать модели животных, чтобы лучше понять восприимчивость к МРХV и роль, которую различные животные-резервуары могут играть в передаче вируса. Эта информация может быть использована для разработки целевых мероприятий, которые станут более эффективными в борьбе с передачей зоонозных заболеваний.

Молекулярная эпидемиология МРХV

Известны две клады МРХV: клада I бассейна Конго, которая включает в себя кладу Ia и недавно идентифицированную кладу Ib, и клада II (западноафриканская), которая включает клады IIa и IIb. Клада Ib была определена в провинции Южное Киву ДРК, где распространялась преимущественно половым путем [36]. Наибольшее генетическое разнообразие наблюдается у клады IIb (Рисунок 4).

Вирусы клады Ia циркулируют в нескольких странах Центральной Африки и связаны с регулярным распространением среди животных-резервуаров с последующей передачей от человека к человеку. Вирусы клады Ia были найдены в Камеруне, Центральноафриканской Республике, Конго, ДРК и Судане. Смещение последовательностей вирусов из этих стран в филогенетическом дереве клады Ia показывает перемещение между различными странами вирусов клады Ia. Клада, получившая наибольшее распространение в мире - IIb, следующая клада по распространенности - IIa, затем - Ib (Рисунок 5) [36].

Вирусы клады Ib недавно появились в восточных регионах ДРК и передаются от человека к человеку. Недавние случаи клады Ib также были обнаружены в Бурунди, Кении, Руанде, Швеции, Таиланде и Уганде. Существует ограниченное мутационное разнообразие среди последовательностей клады Ib.

Вирусы клады IIa редко обнаруживаются у людей, большинство генетических последовательностей получены от животных. Вирусы клады IIb циркулируют в основном среди людей [36].

Текущая вспышка в основном вызвана штаммами клады I. Более низкими темпами продолжает распространяться клада II, считается, что клада II вызывает более легкие формы заболевания, а смертность варьирует от 0% (для клады IIa) до 5% (для клады IIb) по сравнению со смертностью от инфекции, вызванной МРХV клады I – от 0,7% (для клады Ib) до 10% (для клады Ia).

На основании имеющейся в настоящее время информации, распространение трох в ДРК объясняется двумя основными вспышками – распространением МРХV клады Ia в провинциях страны, где трох является эндемичным, включая распространение и вспышки в Киншасе, и распространением МРХV клады Ib в провинциях Северное и Южное Киву, а также несколько случаев в Киншасе. Текущие возможности секвенирования в стране ограничены, поэтому распространение клады Ib может быть шире.

По последним данным на конец июля 2024 г., наиболее распространенным путем передачи трох был половой контакт (93,6% от всех зарегистрированных случаев). Из 96,4% случаев, по которым имеются данные, 90% составляют мужчины. Медианный возраст –

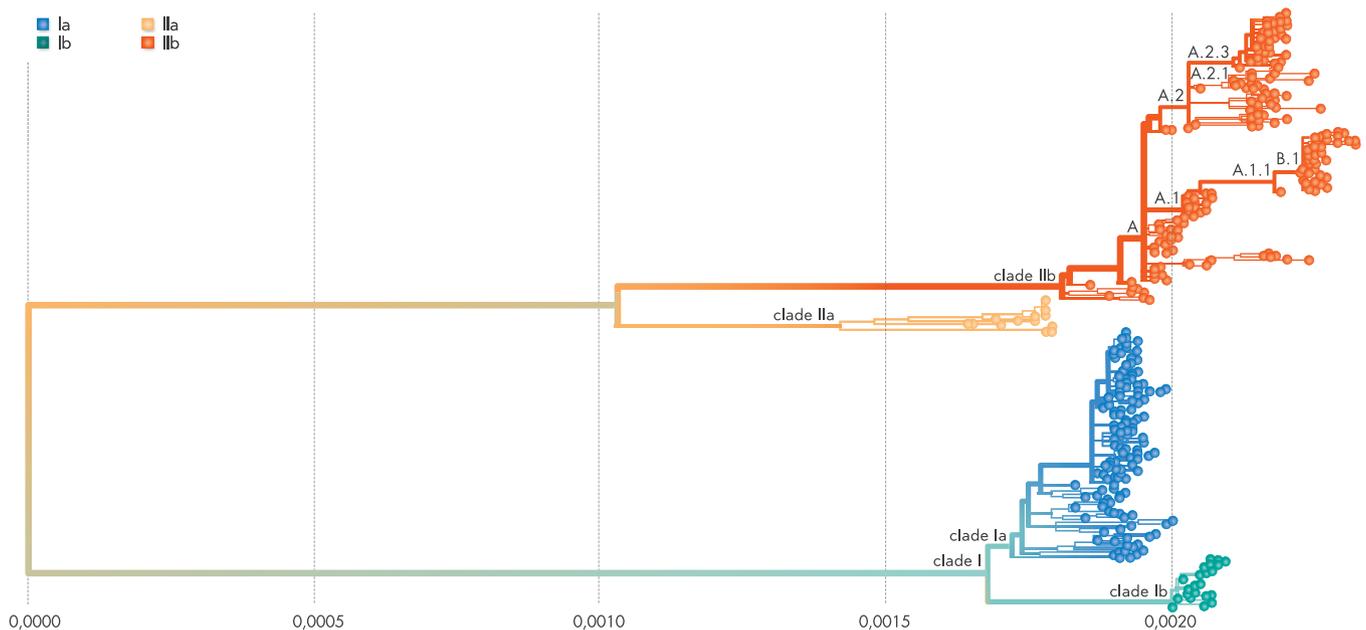


Рисунок 4. Филогенетическое дерево МРХV. Данные, были получены при помощи базы данных [37], филогенетическое дерево и визуализация – с использованием nextrain [38]

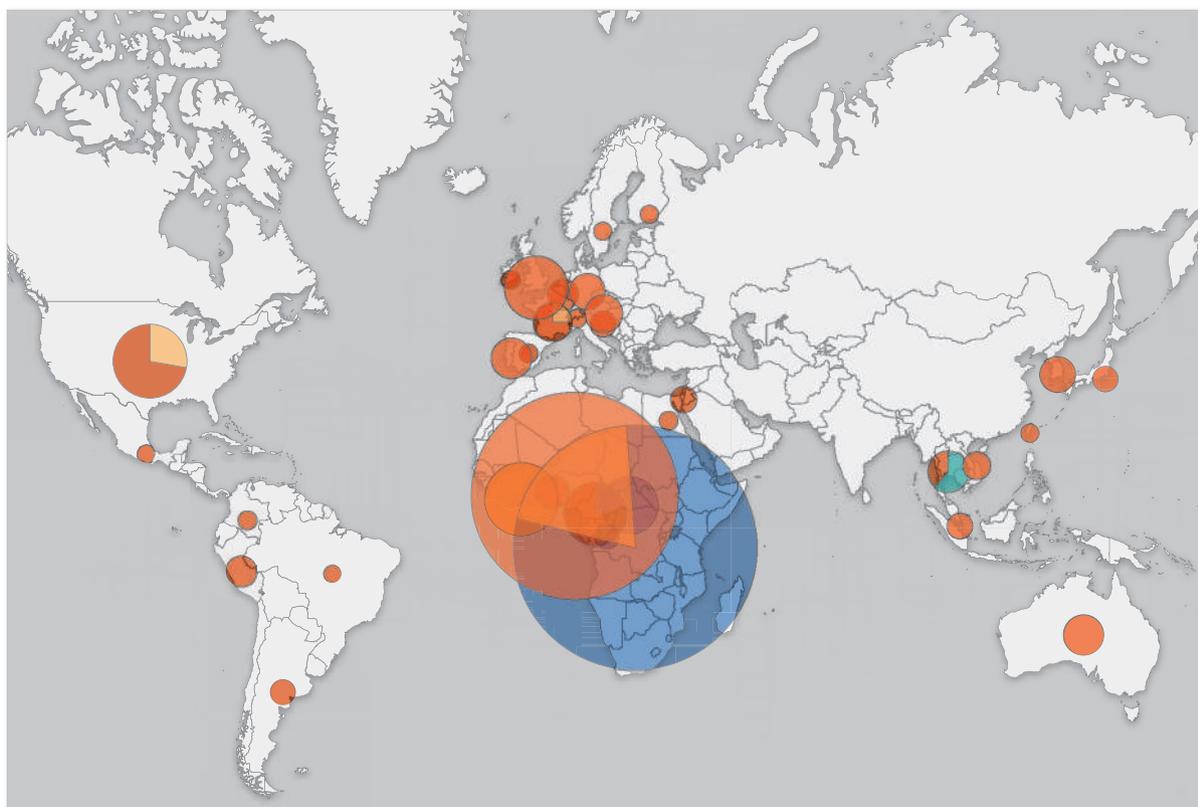


Рисунок 5. Распространение клад трох по странам. Синим отмечена клада Ia, зеленым – Ib, желтым – IIa, красным – IIb. Наибольшее разнообразие клад наблюдается на территории Африки, где представлены все клады. Данные были получены при помощи базы данных [37], визуализация – с использованием nextrain [38]

34 года (для клад IIa, IIb и Ib). Для клады Ia характерен возраст младше 15 лет [36].

Животные-резервуары

Первый случай заражения трох был выявлен у макака (*Macaca fascicularis*), а также у шимпанзе (*Pan troglodytes*) и орангутанов (*Pongo pygmaeus*). MPXV также был выявлен у грызунов, таких как хомяки, дикобразы (*Atherurus africanus*), мыши (*Mus musculus*), суслики (*Marmota monax*), тушканчики (*Jaculus sp.*) и кролики (*Oryctolagus cuniculus*) [39]. MPXV может поражать широкий круг млекопитающих, включая домашних опоссумов (*Monodelphis domestica*), чернохвостых луговых собачек (*Synomys ludovicianus*), муравьедов (*Murgescophaga tridactyla*), африканских ежей (*Atelerix sp.*) и южных опоссумов (*Didelphis marsupialis*) [20]. В природе вирус был выделен от диких животных, таких как дымчатый мангобей (*Cercocebus atys*) и веревочная белка (*Funisciurus anerythrus*) [40, 41, 42].

Происхождение MPXV остается неясным, поскольку природный резервуар по-прежнему не установлен, но некоторые данные позволяют предположить, что африканские грызуны [43] могут поддерживать циркуляцию вируса в природе. Первый известный случай передачи

трох от промежуточного хозяина человеку за пределами Африки был описан в США в 2003 г. Роль промежуточных хозяев играли луговые собачки. Передача MPXV от инфицированных животных может происходить через укусы, употребление мяса животных, царапины или контакт с биологическими жидкостями [23].

Лабораторная диагностика

С первой недели появления симптомов заболевания наблюдается наибольшее количество вирусных частиц в организме, а начиная со второй недели от появления симптомов можно определить антитела к трох (IgM/IgG), в этот же период наблюдается снижение количества вирусных частиц в организме (Рисунок 6) [44].

Ранняя диагностика оспы обезьян позволит обеспечить своевременное лечение, а также контроль над вирусом. В качестве подтверждающего диагностического теста на MPXV используется полимеразная цепная реакция в реальном времени (ПЦР-РВ) [45]. Рекомендуется использовать не менее двух генов, которые присутствуют во всех циркулирующих кладах MPXV, и не менее одного специфичного гена MPXV. К генам, используемым для выявления MPXV – ген TNF-рецептора [46], ген ДНК-полимеразы E9L [47], ДНК-зависимая

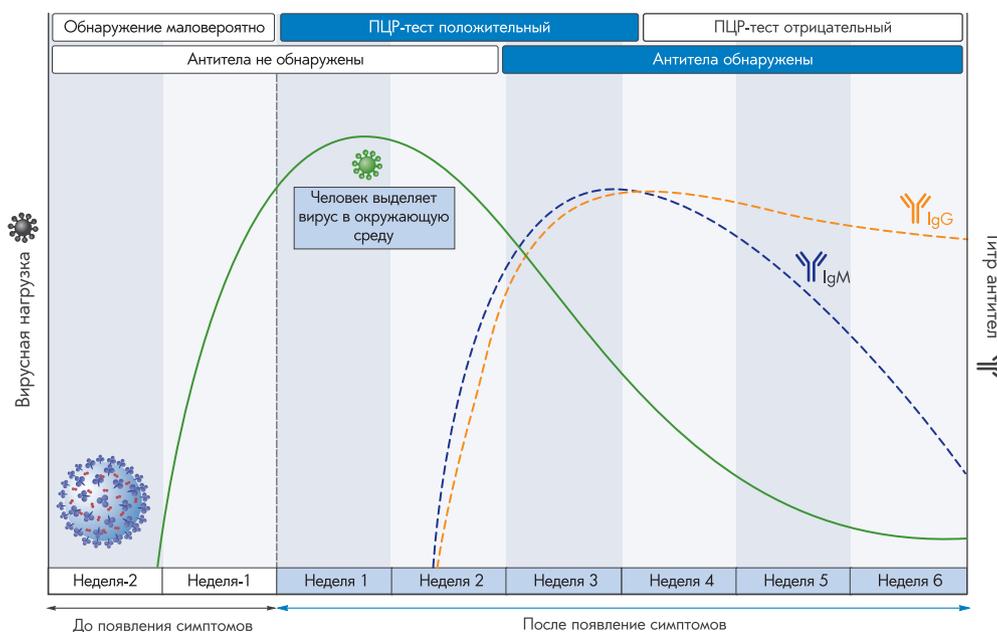


Рисунок 6. Динамика титра антител IgM/IgG в зависимости от вирусной нагрузки MPXV

РНК-полимераза субъединица 18 (RP018) [40], B7R, FL3 [48], N3R, белок, связывающий комплемент C3L [40], ген core-белка CP и открытая рамка считывания O2L [49].

Для диагностики тпрох в качестве образцов для лабораторных исследований можно использовать биоптаты кожи из очагов везикуло-пустулезной сыпи, везикулярные поражения интактной кожи, а также экссудат или корочки пораженных участков кожи [50]. Помимо этих образцов, ДНК тпрох была обнаружена в урофарингеальных, назофарингеальных, анальных, уретральных, конъюнктивальных мазках и образцах спермы. Другие методы диагностики включают электронную микроскопию отделяемого пораженных участков кожи после окрашивания, выявление специфических антигенов с помощью иммуногистохимии, выделение вируса, культивирование и обнаружение антител IgM/IgG [51].

В настоящее время ВОЗ рекомендует к использованию следующие тест-системы для определения MPXV методом ПЦР-РВ [52]:

- ALINITY M MPXV® (Abbott, USA) – обнаруживает MPXV клады I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют экссудат или корочки пораженных участков кожи (предел обнаружения 200 копий/мл). В октябре 2024 г. ВОЗ одобрила применение ПЦР-теста ALINITY M MPXV® для обнаружения тпрох для экстренного использования (Emergency Use Listing), что является важным шагом в улучшении глобального доступа к обследованию на тпрох;
- Bioperfectus MonkeyPox Virus Genotyping RT-PCR kit® (Bioperfectus Biotech, China) – обнаруживает и различает клады I и II между собой, в качестве

образцов для лабораторных исследований используют мазок из носо- и ротоглотки, кровь и экссудат или корочки пораженных участков кожи (предел обнаружения 250 копий/мл);

- Viasure Monkeypox Virus Real Time PCR Detection Kit® (Certest Biotec SL, Spain) – обнаруживает MPXV клады I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют соскоб кожи из очагов везикуло-пустулезной сыпи, везикулярные поражения интактной кожи, а также экссудат или корочки пораженных участков кожи (предел обнаружения 8 копий/мл);
- Cue Mpx (Monkeypox) Molecular Test® (Cue Health, USA) – обнаруживает MPXV клады I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют соскоб кожи из очагов везикуло-пустулезной сыпи, везикулярные поражения интактной кожи, а также экссудат или корочки пораженных участков кожи (предел обнаружения 100 копий/мл);
- Detection Kit for Monkeypox Virus DNA (PCR-Fluorescence Probing)® (Daan Gene, China) – обнаруживает MPXV клады I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют экссудат или корочки пораженных участков кожи, кровь (предел обнаружения 200 копий/мл);
- QuantiVirus MPXV Test Kit® (Diacarta Inc., USA) – обнаруживает MPXV клады I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют соскоб кожи из очагов везикуло-пустулезной сыпи, а также экссудат

или корочки пораженных участков кожи (предел обнаружения 25–80 копий/мл);

- RADI FAST Mpx detection kit® (KH Medical Co. Ltd, South Korea) – обнаруживает МРХV кланды I, IIb и II, в качестве образцов для лабораторных исследований используют соскоб кожи из очагов везикуло-пустулезной сыпи (предел обнаружения 1000 копий/мл);
- Cobas MPVX® (Roche, USA) – обнаруживает МРХV кланды I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют экссудат или корочки пораженных участков кожи (предел обнаружения 36,5 копий/мл);
- Monkey Pox Nucleic Acid Diagnostic Kit® (Sansure Biotech, China) – обнаруживает МРХV кланды I и II, но не различает их между собой, в качестве образцов для лабораторных исследований используют кровь, мазок из носо- и ротоглотки, соскоб кожи из очагов везикуло-пустулезной сыпи (предел обнаружения 200 копий/мл).

В России зарегистрированы и применяются следующие тест-системы [53]:

- набор реагентов «ОспаЭЖ» (РЗН 2023/21636, АО «ЭКОлаб») для качественного выявления ДНК МРХV в клиническом материале методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени по ТУ 21.20.23-344-70423725-2022;
- набор реагентов для выявления ДНК МРХV методом полимеразной цепной реакции в реальном времени «ОМ-Скрин-ВОО-РВ» (РЗН 2023/20558, ФГБУ «48 ЦНИИ» Минобороны России);
- Набор реагентов для амплификации ДНК вирусов натуральной оспы, оспы обезьян, оспы коров, осповакцины с гибридационно-флуоресцентной детекцией в режиме реального времени «Вектор-МПЦРв-Оспа» (РЗН 2016/3685, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) по ТУ 9398-035-05664012-2014;
- набор реагентов для выявления ДНК МРХV методом ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией «Вектор-ПЦРв-ВОО» (РЗН 2022/17591, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) по ТУ 21.20.23-097-05664012-2022;
- Набор реагентов для выявления ДНК вирусов натуральной оспы, МРХV, оспы коров, осповакцины методом мультиплексной полимеразной цепной реакции «ВЕКТОР-МПЦР-ОСПА» (ФСР 2010/09002, ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора) по ТУ 9398-011-05664012-09.

Кроме ПЦР для диагностики тpox существуют и другие подходы, например, система Antibody Immuno Column for Analytical Processes, или АВІСАР, представляет собой иммунофильтрационный метод, основанный на гравитационном проточном ИФА с захватом антигена [54]. Однако серологические диагностические тесты и тесты, основанные на обнаружении белков, обладают перекрестной ре-

активностью среди ортопоксвирусов и не обеспечивают специфического подтверждения тpox. Электронная микроскопия не обладает высокой чувствительностью, это дорогой метод, а анализ образца занимает много времени, что ограничивает его применение [45].

К общим лабораторным показателям, связанные с МРХV, относятся повышение уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), лейкоцитоз, гипоальбуминемия, низкий уровень азота мочевины в крови и тромбоцитопения. Кроме того, сообщалось, что эти изменения являются предикторами неблагоприятного прогноза [55].

В нашей стране, в случае возникновения эпидемии тpox, диагностика оспы обезьян представляет собой сложную задачу, поскольку лабораторные исследования могут проводиться только в организациях Роспотребнадзора, имеющих санитарно-эпидемиологическое заключение на работу с микроорганизмами I группы патогенности, согласно санитарным правилам и нормам СанПиН 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней». Забор материала осуществляют с соблюдением требований биологической безопасности при работе с материалом, подозрительным на зараженность возбудителями I-II групп патогенности. Клиническим материалом для проведения диагностических исследований является содержимое кожных поражений в зависимости от стадии болезни – везикул, пустул, корочек, соскобов со дна пузырьков, макул или папул (при наличии), мазки с задней стенки глотки и миндалин, кровь или секционный материал (при летальном исходе). Материал от больного (подозрительного на заболевание, контактного) отбирается и незамедлительно передается в территориальный ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии» для дальнейшей отправки в лабораторию по территориальному распределению [56]. Кроме того, в настоящее время не существует способов тестирования на дому или в приемных отделениях стационара, как в случае с диагностикой COVID-19. Учитывая динамику распространения вспышек оспы обезьян и рост числа случаев заболевания, крайне важно повысить доступность и эффективность тестирования, чтобы предотвратить ошибочный диагноз. Поэтому разработка надежных и быстрых диагностических тестов является приоритетной задачей.

Согласно Руководству по биологической безопасности для лабораторий по обращению с образцами тpox и их обработке, утвержденной CDC, выполнение диагностических работ с тpox допускается в лабораторных помещениях уровня биологической безопасности 2 (BSL-2), которые соответствуют лабораториям, выполняющим работы с патогенными биологическими агентами III-IV группы [57].

При разработке клинико-диагностических рекомендаций, а также при контроле и профилактике дальнейшей передачи МРХV следует учитывать вопрос о возможной персистенции вируса в организме человека. Результаты моделей Вейбулла показали, что медиан-

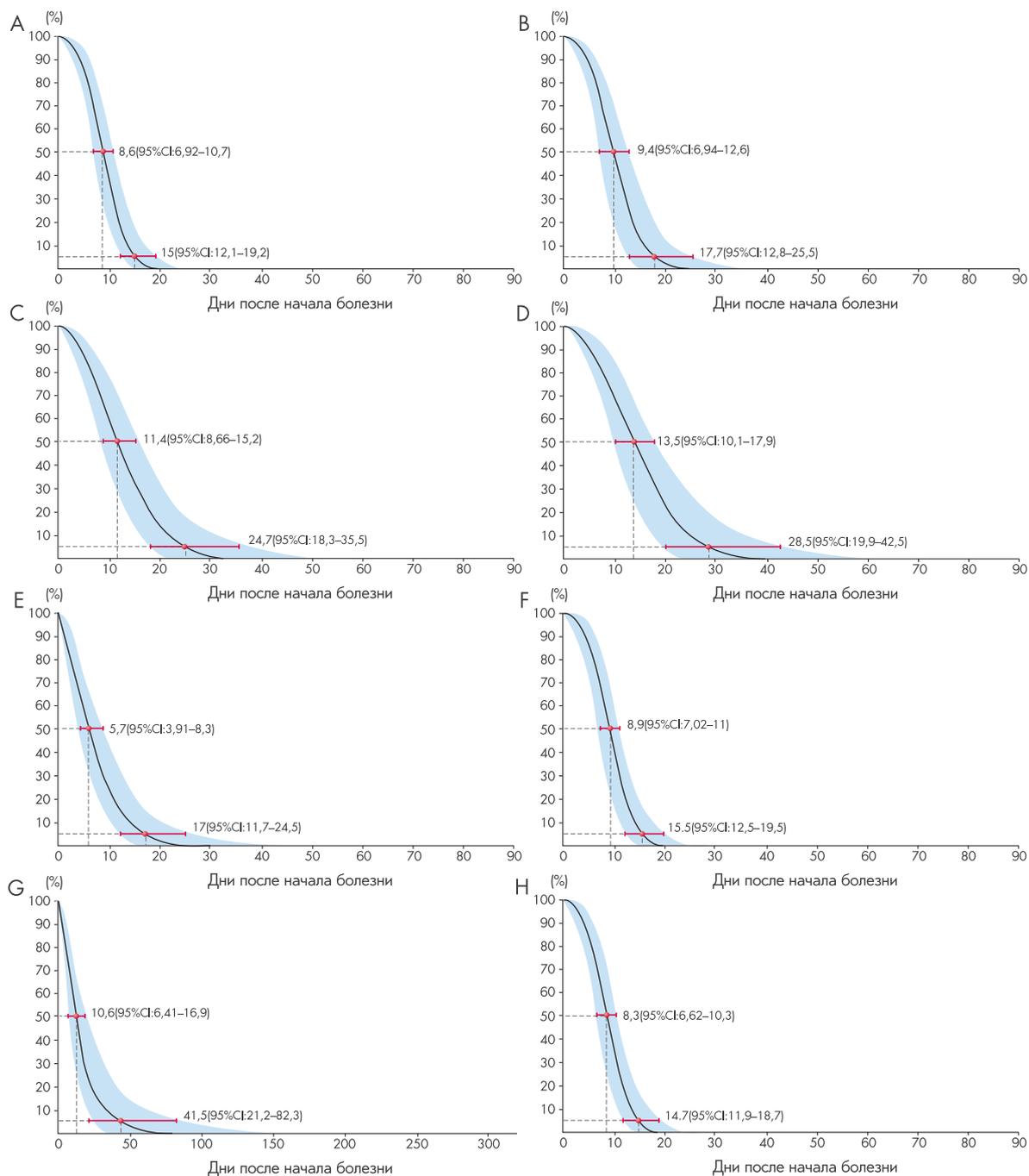


Рисунок 7. Время персистенции ДНК вируса оспы обезьян в мазках из носоглотки (А), кале (В), сперме (С), моче (D), сыпи или местах поражения кожи (Е), слюне (F), крови (G) и ректальных мазках (H), оцененное с помощью регрессии Вейбулла

ное время персистенции ДНК МРХВ находилось в диапазоне от 5,7 до 13,5 дней в мазках из носоглотки (8,6 дней, 95% ДИ: 6,94–10,4 дней), кале (9,4 дня, 95% ДИ: 7,15–12,4 дней), сперме (11,4 дней, 95% ДИ: 8,58–14,9 дней), моче (13,5 дней, 95% ДИ: 10,3–17,5 дней), сыпи или поражениях кожи (5,7 дней, 95% ДИ: 3,86–8,1 дней), слюне (8,9 дней, 95% ДИ: 7,14–11,2 дней), крови (10,6 дней, 95% ДИ: 6,37–16,9 дней)

и ректальных мазках (8,3 дня, 95% ДИ: 6,58–10,7 дней) (Рисунок 7) [58].

Однако Li Z. и соавт. определили время до потери обнаружения ДНК МРХВ в каждом образце как количество дней от начала заболевания до первого отрицательного результата ПЦР, что означает, что время было короче из-за неопределенности инкубационного периода. Также стоит отметить, что полученные результаты

невозможно применить для бессимптомных случаев МРХV, требуется проведение дополнительных исследований в этом направлении [58].

Профилактика

МРХV имеет около 20 разнообразных белков на поверхности зрелого вириона (MV) и еще 6 – на оболочке вириона (EV), которые обеспечивают сложное взаимодействие для инвазии в клетку. Несколько белков и гликопротеинов (D8, H3, A27, L1, A33 и B5 [A13]) обеспечивают нейтрализующую активность. Интактный вакцинный вирус вызывает клеточный и гуморальный ответ на эти и другие вирусные молекулы. Высокий уровень нейтрализующих антител и клеточных реакций может сохраняться в течение 30–40 лет после вакцинации [59].

Род Orthoroxvirus включает вирусы, обладающие общими генетическими и антигенными характеристиками. Установлено, что вакцина против натуральной оспы может обеспечивать перекрестную защиту от МРХV. Более того, лекарственные средства, которые первоначально были разработаны для лечения оспы, оказались эффективными против МРХV, что было продемонстрировано во время вспышки в 2022 г. [48].

Прекращение вакцинации против натуральной оспы в 1978 г. привело к снижению перекрестного иммунитета против различных ортопоксвирусов, в особенности среди молодых людей, не привитых против вируса натуральной оспы. В результате численность восприимчивых людей в мире увеличилась, что привело к распространению МРХV в последние годы [60].

Поксвирусы тесно связаны генетически, так что клетки памяти и антитела, способные распознавать общие вирусные антигены, способны обеспечить перекрестный иммунитет. Для профилактики и борьбы с МРХV ВОЗ рекомендовала проводить кампании по вакцинации с использованием вакцины против натуральной оспы, особенно среди групп населения высокого риска и медицинских работников [60].

Российскими учеными проведено кросс-секционное серологическое исследование остаточного иммунитета среди жителей г. Москвы. Исследование показало, что титр нейтрализующих антител 1/20 и более отмечен у 33,3–53,2% людей старше 45 лет. Среди людей 30–45 лет, которые не были вакцинированы, доля лиц с нейтрализующими вирус антителами составила от 3,2 до 6,7%. Несмотря на более высокий уровень антител в возрастной группе старше 66 лет, доля положительных образцов в этой группе была несколько ниже, чем у людей в возрасте 46–65 лет. Полученные результаты указывают на приоритетность вакцинации в группах моложе 45 лет и старше 66 лет для обеспечения защиты населения в случае распространения трох среди жителей г. Москвы. Уровень популяционного иммунитета, необходимый для прекращения циркуляции вируса, должен составлять не менее 50,3–65,3% [61].

Увеличение частоты, масштабов и географического распространения вспышек трох с момента прекраще-

ния плановой вакцинации против оспы в 1978 г. подтверждает гипотезу о том, что программы вакцинации детей против натуральной оспы могут обеспечить некоторую защиту от трох. Отсутствие вакцинации с 1980-х гг. может привести к увеличению доли населения, восприимчивого к МРХV и другим ортопоксвирусам в мире [62].

Исследования, проведенные в ДРК более 30 лет назад, показали, что вакцина против оспы была более чем на 80% эффективна в профилактике трох и снижении тяжести течения заболевания [63].

В июне 2022 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) разрешило использование Imvanex (модифицированная вакцина Ankara – Bavarian Nordic или MVA-BN) для профилактики трох. Вакцины MVA-BN в настоящее время разрешены для использования как против натуральной оспы, так и против трох в США (Junneos™) и Канаде (Imvamune™), а также против других родственных ортопоксвирусов (только в Канаде). Эти препараты представляют собой вакцины против натуральной оспы третьего поколения с дефицитом репликации. Эффективность двух доз вакцины MVA-BN оценивалась в пределах от 66% до 89%, в то время как даже одна доза обеспечивала эффективность от 36% до 86% [64].

Другие исследования, проведенные в Испании, Франции и в Европейском регионе ВОЗ, не показали значимой связи между предшествующей вакцинацией против оспы и развитием осложнений трох [65, 66].

К специфической профилактике также относятся иммунобиологические препараты. В настоящее время иммунобиологические препараты для специфической профилактики МРХV в России не зарегистрированы. Для профилактики натуральной оспы зарегистрированы и рекомендованы Федеральным центром гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора следующие вакцины отечественного производства: вакцина оспенная эмбриональная живая «ТЭОВак» (ПУ №Р N001 038/01, NP №001038/02) в качестве препарата, предназначенного для ревакцинации в рамках подготовки к возможным биотеррористическим актам, а также в случае появления натуральной оспы на территории России; вакцина оспенная живая (ПУ №Р №001141/01), может применяться для вакцинации (ревакцинации) лиц, работающих с вирусами осповакцины и оспы животных, патогенными для человека; вакцина оспенная инактивированная «ОспаВир» (ПУ №ЛСР-005198/08), может применяться для детей с двухлетнего возраста, подростков и взрослых [67].

В настоящее время в разных странах доступны три вакцины для профилактики трох (MVA-BN, LC16-KMB и OrthoroxVac – последняя еще не поступила в продажу). ВОЗ рекомендует вакцинацию лицам, подвергающимся высокому риску заражения.

Опубликованы результаты канадского исследования, проведенного во время вспышки оспы обезьян 2022 г. Сравнивалась заболеваемость в двух группах: людей из групп риска, иммунизированных одной дозой

противооспенной вакцины MVA-BN, и невакцинированных. Эффективность одной дозы составила 58%, позже 13 сентября 2024 г. ВОЗ одобрила вакцину MVA-BN компании Bavarian Nordic, отметив ее как первую вакцину для борьбы с трох [68].

В мире разработаны и применяются следующие вакцины для профилактики трох:

- Dryvax® (Wyeth Laboratories, Inc.) – это живая противооспенная вакцина первого поколения, состоящая из набора вакцинных штаммов вируса, различающихся по степени вирулентности. Однако она может вызывать опасные для жизни побочные эффекты, включая миоперикардит. Кроме того, она опасна для беременных женщин с ослабленным иммунитетом. Рутинная вакцинация данной вакциной не рекомендуется [69].
- АКAM2000TM – вакцина второго поколения против оспы. Она представляет собой очищенный клон, выделенный из вакцины Dryvax. Была одобрена управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (FDA) в 2007 г. для использования среди лиц с высоким риском, таких как лабораторные работники и военнослужащие, противопоказана лицам с иммунодефицитом и беременным. Применялась и показала хорошие результаты по эффективности во время вспышки трох в 2003 г. в США [69].
- MVA-BN: Imvanex (EC, Великобритания), Imvamune (Канада) или Junneos (Швейцария, США), является альтернативой ACAM2000. Это модифицированная вакцина из вектора вируса вакцины с дефицитом репликации, которая была лицензирована в США для лечения оспы обезьян в 2019 г. В 2021 г. Консультативный комитет по практике иммунизации (ACIP) рекомендовал JUNNEOS для лиц, контактировавших с инфицированными ортопоксвирусами. Вакцина вводится в двухдозовом режиме и может также использоваться в качестве бустера для тех, кто получил ACAM200 в качестве первичной вакцинации. Таким образом, в настоящее время в качестве доконтактной профилактики против ортопоксвирусной инфекции доступны две вакцины [70].
- LC16m8 (штамм вируса коровьей оспы), основной ингредиент в LC16 «КМВ».
- LC16m8 – это аттенуированный, минимально реплицирующийся штамм вируса вакцины, разработанный в начале 1970-х гг. Цююши Хашизуме и его командой в рамках рабочего плана Японского комитета по исследованию вакцины против оспы. Хашизуме выделил и провел клинические испытания репликативно-компетентного аттенуированного вируса вакцины после серийных пассажей штамма Листера-Элстри вакцины. Название LC16m8 происходит от клона Lister 16, который был далее клонирован и пассирован. Японские власти временно лицензировали вакцину для профилактики оспы в 1975 г., а полное лицензирова-

ние последовало в 1980 г. Сегодня компания KM Biologics (SVRG Kaketsuken), подразделение Meiji Holdings, производит вакцину штамма LC16m8. Вирус LC16m8 размножается в первичных клетках почек кролика. Готовый продукт обозначается как LC16 «КМВ», что отражает текущий производственный процесс на предприятиях KM Biologics в Кумамото, Кюсю, Япония. LC16m8 индуцирует антитела, нейтрализующие MPXV, и клеточно-опосредованные ответы, с сероконверсией у ~70% реципиентов, на уровне примерно одной трети от уровня, вызванного Dryvax [71].

В 2022 г., во время пандемии COVID-19, Mucker E. и соавт. разработали вакцину против оспы обезьян, известную как вакцина 4рoх. Эта вакцина направлена на белки L1, A27, B5 и A34 ортопоксвируса и представляет собой вакцину на основе ДНК, не требующую адьювантов. Вакцина может быть введена с помощью электропорации или внутримышечно. Эффективность вакцины 4рoх была оценена на животной модели, результаты показали, что внутримышечный способ введения может защитить от аэрозольного воздействия и вызвать образование нейтрализующих антител [72].

Разработка вакцин против оспы обезьян может быть ускорена за счет использования биоинформатического анализа. Например, онлайн-ресурс EPIPOX, содержит иммуноинформационные характеристики эпитопов Т-клеток между ортопоксвирусами [73].

Чтобы сдержать распространение оспы обезьян и свести к минимуму риск заражения, среди медицинских работников была применена стратегия, известная как «кольцевая вакцинация». Этот подход предполагает введение вакцин лицам, находившимся в непосредственной близости с инфицированным трох, с целью предотвращения дальнейшей передачи вируса [69]. Согласно современным рекомендациям ВОЗ, проводить массовую вакцинацию для борьбы с оспой обезьян нецелесообразно. Проведение повсеместной вакцинации может оказаться непростой задачей, в том числе из-за возможности возникновения тяжелых побочных эффектов.

Заключение

Усиление эпиднадзора и выявление случаев оспы обезьян являются важными инструментами для понимания постоянно меняющейся эпидемиологии трох, представляющей собой нарастающую угрозу общественному здравоохранению. Согласно стратегическому плану обеспечения готовности к оспе обезьян, рекомендовано сделать акцент на три основные стратегические цели: прекращение передачи инфекции от человека к человеку, защита уязвимых групп риска и сведение к минимуму зоонозной передачи [74].

Учитывая динамику распространения вспышек оспы обезьян и рост числа случаев заболевания, крайне важно повысить доступность и эффективность тестирования, чтобы предотвратить ошибочный диагноз.

Поэтому разработка надежных и быстрых диагностических тестов является приоритетной задачей.

Данные наблюдения передачи МРХВ представляют собой фундаментальный сдвиг в парадигме эпидемиологии МРХВ как зооноза и подчеркивают необходимость определить трох, как антропозоонозное заболевание, для разработки эффективных противозидемических (профилактических) мероприятий и контроля вспышек.

Существует необходимость в проведении дальнейших исследований эффективности имеющихся вакцин против оспы в странах Африки к югу от Сахары, где вспышка трох требует более глубокого изучения и понимания. Также необходимо отметить, что важным шагом для защиты уязвимых групп населения является необходимость вакцинации лиц с высоким риском независимо от их предшествующей истории вакцинации.

Литература

1. WHO. Mpox Q&A: What you need to know about mpox. Available at: www.who.int/europe/news-room/questions-and-answers/item/mpox-q-a--what-you-need-to-know-about-mpox. Accessed August 7, 2024
2. Singh R.K., Balamurugan V., Bhanuprakash V., Venkatesan G., Hosamani M. Emergence and reemergence of vaccinia-like viruses: global scenario and perspectives. *Indian J Virol.* 2012;23:1-11. DOI: 10.1007/s13337-012-0068-18
3. Fine P.E., Jezek Z., Grab B., Dixon H. The transmission potential of monkeypox virus in human populations. *Int J Epidemiol.* 1988;17(3):643-650. DOI: 10.1093/ije/17.3.643
4. Bunge E.M., Hoet B., Chen L., Lienert F., Weidenthaler H., Baer L.R., et al. The changing epidemiology of human monkeypox—a potential threat? A systematic review. *PLoS Negl Trop Dis.* 2022;16(2). DOI: 10.1371/journal.pntd.0010141
5. Borisevich S.V., Marennikova S.S., Makhlay A.A., Terentiev A.I., Loginova S.Y., Perekrest V.V., et al. Monkeypox: features of spread after cancellation of mandatory pox immunization. *Journal of microbiology, epidemiology and immunobiology.* 2012;2:69-73. Russian. (Борисевич С.В., Маренникова С.С., Махлай А.А., Терентьев А.И., Логинова С.Я., Перекрест В.В. и соавт. Оспа обезьян: особенности распространения после отмены обязательного оспопрививания. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* 2012;2:69-73.) DOI: 10.35825/2587-5728-2020-4-1-66-85
6. CDC. Mpox caused by human-to-human transmission of monkeypox virus in the Democratic Republic of the Congo. Available at: <https://emergency.cdc.gov/han/2024/han00513.asp>. Accessed August 7, 2024
7. WHO. WHO press conference on global health issues – 7 August 2024. Available at: www.who.int/multi-media/details/who-press-conference-on-global-health-issues---7-august-2024. Accessed August 7, 2024.
8. Ladnyj I.D., Ziegler P., Kima E. A human infection caused by monkeypox virus in Basankusu Territory, Democratic Republic of the Congo. *Bull World Health Organ.* 1972;46:593-597. PMID: 4340218.
9. Costello V., Sowash M., Gaur A., Cardis M., Pasiaka H., Wortmann G., et al. Imported monkeypox from international traveler, Maryland, USA, 2021. *Emerg Infect Dis.* 2022;28:1002-1005. DOI: 10.3201/eid2805.220292
10. Foster S.O., Brink E.W., Hutchins D.L., Pifer J.M., Lourie B., Moser C.R., et al. Human monkeypox. *Bull World Health Organ.* 1972;46:569-576. PMID: 4340216.
11. CDC. Human monkeypox – Kasai Oriental, Democratic Republic of Congo, February 1996–October 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(49):1168-1171. PMID: 9408046.
12. CDC. Update: multistate outbreak of monkeypox – Illinois, Indiana, Kansas, Missouri, Ohio, and Wisconsin, 2003. *Morbidity and Mortality Wkly Report.* 2003;52:642-646. PMID: 12855947.
13. Yinka-Ogunleye A., Aruna O., Dalhat M., Ogoina D., McCollum A., Disu Y., et al. Outbreak of human monkeypox in Nigeria in 2017-18: a clinical and epidemiological report. *Lancet Infect Dis.* 2019;19:872-879. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30294-4
14. Erez N., Achdout H., Milrot E., Schwartz Y., Wiener-Well Y., Paran N., et al. Diagnosis of imported monkeypox, Israel, 2018. *Emerg Infect Dis.* 2019;25:980-983. DOI: 10.3201/eid2505.190076
15. Vaughan A., Aarons E., Astbury J., Balasegaram S., Beadsworth M., Beck C.R., et al. 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
16. Yong S.E.F., Ng O.T., Ho Z.J.M., Mak T.M., Marimuthu K., Vasoo S., et al. Imported monkeypox, Singapore. *Emerg Infect Dis.* 2020;26:1826-1830. DOI: 10.3201/eid2608.191387
17. Thornhill J.P., Barkati S., Walmsley S., Rockstroh J., Antinori A., Harrison L.B., et al. Monkeypox virus infection in humans across 16 countries – April–June 2022. *N Engl J Med.* 2022;387:679-691. DOI: 10.1056/NEJMc2213969
18. AfricaCDC. Mpox situation in Africa. Available at: <https://africacdc.org/news-item/mpox-situation-in-africa/>. Accessed August 7, 2024

19. Giulio D.B.D., Eckburg P.B. Human monkeypox: an emerging zoonosis. *Lancet Infect Dis.* 2004;4(1):15-25. DOI: 10.1016/s1473-3099(03)00856-9
20. Sale T.A., Melski J.W., Stratman E.J. Monkeypox: an epidemiologic and clinical comparison of African and US disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(3):478-481. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.05.061
21. Multi-country monkeypox outbreak: situation update. Available at: www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON396. Accessed April 22, 2023.
22. Khamees A., Awadi S., Al-Shami K., Alkhoun H.A., Al-Eitan S.F., Alsheikh A.M., et al. Human monkeypox virus in the shadow of the COVID-19 pandemic. *J Infect Public Health.* 2023;16(8):1149-1157. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.05.013
23. El-Qushayri A.E., Reda A., Shah J. COVID-19 and monkeypox co-infection: a rapid systematic review. *Front. Immunol.* 2022;13:1094346. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1094346
24. Kumar N., Acharya A., Gendelman H.E., Byrareddy S.N. The 2022 outbreak and the pathobiology of the monkeypox virus. *J Autoimmun.* 2022;131:102855. DOI: 10.1016/j.jaut.2022.102855
25. Vora N.M., Li Y., Geleishvili M., Emerson G.L., Khmaladze E., Maghlakelidze G., et al. Human infection with a zoonotic orthopoxvirus in the country of Georgia. *N Engl J Med.* 2015;372:1223-1230. DOI: 10.1056/NEJMoa1407647
26. CDC. Mpox in the United States and around the world: current situation. Available at: www.cdc.gov/mpox/situation-summary/index.html. Accessed October 09, 2024.
27. WHO Declares End of Mpox Emergency, Calls for Sustained Efforts for Long-Term Management of the Disease. PAHO/WHO | Pan American Health Organization. Available at: www.paho.org/en/news/11-5-2023-who-declares-end-mpox-emergency-calls-sustained-efforts-long-term-management-disease. Accessed August 25, 2024.
28. WHO. Monkeypox: public health advice for gay, bisexual and other men who have sex with men. Available at: www.who.int/news/item/25-05-2022-monkeypox--public-health-advice-for-gay-bisexual-and-other-men-who-have-sex-with-men. Accessed July 19, 2024.
29. Domán M., Fehér E., Varga-Kugler R., Jakab F., Bányaí K. Animal models used in monkeypox research. *Microorganisms.* 2022;10:2192. DOI: 10.3390/microorganisms10112192
30. Antinori A., Mazzotta V., Vita S., Carletti F., Tacconi D., Lapini L.E., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of four cases of monkeypox support transmission through sexual contact, Italy, May 2022. *Eurosurveillance.* 2022;27:2200421. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.22.2200421
31. Davido B., D'Anglejan E., Baudoin R., Dahmane L., Chaud A., Cortier M., et al. Monkeypox outbreak 2022: an unusual case of peritonsillar abscess in a person previously vaccinated against smallpox. *J Travel Med.* 2022;29:taac082. DOI: 10.1093/jtm/taac082
32. Grant R., Nguyen L.L., Breban R. Modelling human-to-human transmission of monkeypox. *Bull. World Health Organ.* 2020;98:638-640. DOI: 10.2471/BLT.19.242347
33. Branda F., Pierini M., Mazzoli S. Monkeypox: Early estimation of basic reproduction number R0 in Europe. *J Med Virol.* 2023;95:e28270. DOI: 10.1002/jmv.28270
34. CDC. U.S. Monkeypox case trends reported to CDC (2022). Available at: www.cdc.gov/poxvirus/monkeypox/response/2022/mpx-trends.html. Accessed August 07, 2024.
35. Global Health. Confirmed cases of monkeypox since April 29, 2022. Available at: <https://docs.google.com/spreadsheets/d/1CEBhao3rMe-qtCbAgJtn5ZKQMRfWeAeaiXfPBY3gbHE/edit#gid=0>. Accessed August 07, 2024.
36. Quarleri J., Delpino M.V., Galvan V. Monkeypox: considerations for the understanding and containment of the current outbreak in non-endemic countries. *Geroscience.* 2022;44:2095-2103. DOI: 10.1007/s11357-022-00611-6
37. Sayers E.W., Bolton E.E., Brister J.R., Canese K., Chan J., Comeau D.C., et al. Database resources of the national center for biotechnology information. *Nucleic Acids Res.* 2022;50(D1):D20-D26. DOI: 10.1093/nar/gkab1112
38. Hadfield J., Megill C., Bell S.M., Huddleston J., Potter B., Callender C., et al. Nextstrain: real-time tracking of pathogen evolution. *Bioinformatics.* 2018;34(23):4121-4123. DOI: 10.1093/bioinformatics/bty407
39. Silva N.I.O., de Oliveira J.S., Kroon E.G., Trindade G.d.S., Drumond B.P. Here, there, and everywhere: the wide host range and geographic distribution of zoonotic orthopoxviruses. *Viruses.* 2020;13:43. DOI: 10.3390/v13010043
40. Gong Q., Wang C., Chuai X., Chiu S. Monkeypox virus: a re-emergent threat to humans. *Virol Sin.* 2022;37:477-482. DOI: 10.1016/j.virs.2022.07.006
41. Philpott D., Hughes C.M., Alroy K.A., Kerins J.L., Pavlick J., Asbel L., et al.; CDC Multinational Monkeypox Response Team. Epidemiologic and clinical characteristics of monkeypox cases – United States, May 17-July 22, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022;71:1018-1022. DOI: 10.15585/mmwr.mm7132e3
42. Brown K., Leggat P.A. Human monkeypox: current state of knowledge and implications for the future. *Trop Med Infect Dis.* 2016;1:8. DOI: 10.3390/tropicalmed1010008
43. Huhn G.D., Bauer A.M., Yorita K., Graham M.B., Sejvar J., Likos A., et al. Clinical characteristics of human monkeypox, and risk factors for severe disease. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1742-1751. DOI: 10.1086/498115
44. Sukhdeo S., Mishra S., Walmsley S. Human monkeypox: a comparison of the characteristics of the new epidemic to the endemic disease. *BMC Infect Dis.* 2022;22:928. DOI: 10.1186/s12879-022-07900-7
45. Lim C.K., Roberts J., Moso M., Liew K.C., Taouk M.L., Williams E., et al. Mpox diagnostics: review of current and emerging technologies. *J Med Virol.* 2023;95:e28429. DOI: 10.1002/jmv.28429

46. Likos A.M., Sammons S.A., Olson V.A., Frace A.M., Li Y., Olsen-Rasmussen M., et al. A tale of two clades: monkeypox viruses. *J Gen Virol.* 2005;86:2661-2672. DOI: 10.1099/vir.0.81215-0
47. Uhteg K., Mostafa H.H. Validation and implementation of an orthopoxvirus qualitative real-time PCR for the diagnosis of monkeypox in the clinical laboratory. *J Clin Virol.* 2023;158:105327. DOI: 10.1016/j.jcv.2022.105327
48. de Oliveira Thomasi R.M., da Silva Correa T., Silva do Carmo D., Rodrigues D.F., da Silva Correa L.V., Xavier S.R., et al. Molecular methods for diagnosis of monkeypox: a mini-review. *Curr Mol Med.* 2024;24(10):1208-1218. DOI: 10.2174/1566524023666230717141920
49. Wawina-Bokalanga T., Sklenovska N., Vanmechelen B., Bloemen M., Vergote V., Laenen L., André E., Van Ranst M., Muyembe-Tamfum J.-J., Maes P. An accurate and rapid real-time pcr approach for human monkeypox virus diagnosis. medRxiv. 2022. DOI: 10.1101/2022.06.23.22276033
50. Petersen E., Kantele A., Koopmans M., Asogun D., Yinka-Ogunleye A., Ihekweazu C., Zumla A. Human monkeypox. *Infect Dis Clin N Am.* 2019;33:1027-1043. DOI: 10.1016/j.idc.2019.03.001
51. Lansiaux E., Jain N., Laivacuma S., Reinis A. The virology of human monkeypox virus (HMPXV): a brief overview. *Virus Res.* 2022;322:198932. DOI: 10.1016/j.virusres.2022.198932
52. Africa CDC. Mpox Molecular Diagnostic Tests(RT-PCR). Available at: <https://africacdc.org/download/mpox-molecular-diagnostic-testsrt-pcr/> Accessed November 25, 2024.
53. Federal Service for Supervision in the Sphere of Healthcare. State register of medical devices and organizations (individual entrepreneurs) engaged in the production and manufacture of medical devices. Available at: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>. Accessed October 01, 2024. Russian. (Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения. Государственный реестр медицинских изделий и организаций (индивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий. Доступно по адресу: <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>. Ссылка активна на 01 октября 2024 г.)
54. Stern D., Olson V.A., Smith S.K., Pietraszczyk M., Miller L., Mieth P., et al. Rapid and sensitive point-of-care detection of orthopoxviruses by ABICAP immunofiltration. *Virol J.* 2016;13:207. DOI: 10.1186/s12985-016-0665-5
55. Pittman P.R., Martin J.W., Kingebeni P.M., Tamfum J.-J.M., Wan Q., Reynolds M.G., et al. Clinical characterization of human monkeypox infections in the Democratic Republic of the Congo. medRxiv. 2022. DOI: 10.1101/2022.05.26.22273379
56. Letter of Rospotrebnadzor dated 02.06.2022 N 02/11750-2022-32 "On clarification of the procedure for laboratory diagnostics of mpox". Russian. (Письмо Роспотребнадзора от 02.06.2022 г. N 02/11750-2022-32 «О разъяснении порядка лабораторной диагностики ВОО».)
57. CDC. Mpox. Biosafety laboratory guidance for handling and processing mpox specimens. Available at: www.cdc.gov/poxvirus/mpox/lab-personnel/lab-procedures.html#print. Accessed September 14, 2024.
58. Li Z., Li X.X., Chen Y., Ruan Q., Huang X., Zhu G., Sun J. Persistence of monkeypox virus DNA in clinical specimens. *J Infect.* 2022;85(6):702-769. DOI: 10.1016/j.jinf.2022.10.013
59. El-Ad B., Roth Y., Winder A., Tochner Z., Lublin-Tennenbaum T., Katz E., et al. The persistence of neutralizing antibodies after revaccination against smallpox. *J Infect Dis.* 1990;161(3):446-448. DOI: 10.1093/infdis/161.3.446
60. Sanz-Muñoz I., Sánchez-dePrada L., Sánchez-Martínez J., Rojo-Rello S., Domínguez-Gil M., Hernán-García C., et al. Possible mpox protection from smallpox vaccine-generated antibodies among older adults. *Emerg Infect Dis.* 2023;29:656-658. DOI: 10.3201/eid2903.221231
61. Gushchin V.A., Ogarkova D.A., Dolzhikova I.V., Zubkova O.V., Grigoriev I.V., Pochtovyi A.A., et al. Estimation of anti-orthopoxvirus immunity in Moscow residents and potential risks of spreading Monkeypox virus. *Front Immunol.* 2022;13:1023164. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1023164
62. Gessain A., Nakoune E., Yazdanpanah Y. Monkeypox. *N Engl J Med.* 2022;387(19):1783-1793. DOI: 10.1056/NEJMra2208860
63. Rimoin A.W., Mulembakani P.M., Johnston S.C., Lloyd Smith J.O., Kivalu N.K., Kinkela T.L., et al. Major increase in human monkeypox incidence 30 years after smallpox vaccination campaigns cease in the Democratic Republic of Congo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010;107(37):16262-16267. DOI: 10.1073/pnas.1005769107
64. Dalton A.F., Diallo A.O., Chard A.N., Moulia D.L., Deputy N.P., Fothergill A., et al. Estimated effectiveness of JYNNEOS vaccine in preventing mpox: a multijurisdictional case-control study – United States, August 19, 2022 – March 31, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023;72(20):553-558. DOI: 10.15585/mmwr.mm7220a3
65. Krug C., Chazelle E., Tarantola A., Noël H., Spaccferri G., Parent du Châtelet I., et al. History of smallpox vaccination and marked clinical expression of mpox among cases notified in France from May to July 2022. *Clin Microbiol Infect.* 2024;30(8):1061-1066. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.03.038
66. Tarín-Vicente E.J., Alemany A., Agud-Dios M., Ubals M., Suñer C., Antón A., et al. Clinical presentation and virological assessment of confirmed human monkeypox virus cases in Spain: a prospective observational cohort study. *Lancet.* 2022;400(10353):661-669. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01436-2
67. Interim guidelines recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of smallpox of monkeys. 2022. Available at: <https://remedium.ru/upload/medialibrary/e1c/b1mf53tcvjf6kk1p73839htelh8znsiv/Vmr-ospa-obezjan2022.pdf>. Accessed August 01, 2024. Russian. (Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение оспы обезьян. 2022. Доступно по адресу: <https://remedium.ru/upload/medialibrary/e1c/b1mf53tcvjf6kk1p73839htelh8znsiv/Vmr-ospa-obezjan2022.pdf>)

- 3tvcvf6kk1p73839htelh8znsiv/Vmr-ospa-obezjan-2022.pdf. Ссылка активна на 01 августа 2024 г.)
68. Navarro C., Lau C., Buchan S.A., Burchell A.N., Nasreen S., Friedman L., et al. Effectiveness of modified vaccinia Ankara-Bavarian Nordic vaccine against mpox infection: emulation of a target trial. *BMJ*. 2024;386:e078243. DOI: 10.1136/bmj-2023-078243
 69. de la Calle-Prieto F., Estébanez Muñoz M., Ramírez G., Díaz-Menéndez M., Velasco M., Azkune Galparsoro H., et al. Treatment and prevention of monkeypox. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023;41(10):629-634. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.12.010
 70. Titanji B.K., Tegomoh B., Nematollahi S., Konomos M., Kulkarni P.A. Monkeypox: a contemporary review for healthcare professionals. *Open Forum Infect Dis*. 2022;9:ofac310. DOI: 10.1093/ofid/ofac310
 71. Japan Pharmaceuticals & Medical Devices Agency (PMDA). Pharmaceutical affairs and food sanitation council. Report on the deliberation results, smallpox vaccine prepared in cell culture LC16 "KMB," 2022. Available at: www.pmda.go.jp/files/000247943.pdf. Accessed April 28, 2024.
 72. Mucker E.M., Golden J.W., Hammerbeck C.D., Kishimori J.M., Royals M., Joselyn M.D., et al. A nucleic acid-based orthopoxvirus vaccine targeting the vaccinia virus L1, A27, B5, and A33 proteins protects rabbits against lethal rabbitpox virus aerosol challenge. *J Virol*. 2022;96:e01504-21. DOI: 10.1128/JVI.01504-21
 73. Universidad Complutense de Madrid. Immunomedicine Group. Databases: EPIMHC. Available online: <http://imed.med.ucm.es/epipox/>. Accessed July 21, 2024.
 74. Abduljalil J.M., Elfiky A.A., Elgohary A.M. Exploration of natural compounds against the human mpox virus DNA-dependent RNA polymerase in silico. *J Infect Public Health*. 2023;16:996-1003. DOI: 10.1016/j.jiph.2023.04.019