

Е.О. Самойлович

## СИТУАЦИЯ ПО КОРИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ В 2013 г.

РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, г. Минск

Представлен анализ результатов эпидемиологического надзора за корью, основанных на данных лабораторной диагностики, в 2013 г. За этот период было зарегистрировано 16 случаев кори (2 – у детей до года, 14 – у взрослых). Все случаи подтверждены лабораторно. Для лабораторного подтверждения диагноза использовались выявление IgM антител, нарастания концентрации IgG антител, обнаружение РНК вируса кори в клиническом материале с помощью ОТ-ПЦР. Секвенирование участка N-гена выявленных вирусов кори показало, что они относятся к четырем различным генотипам: D4-Манчестер, D8-Франкфурт, D9, B3. В соответствии с эпидемиологическими данными и результатами молекулярного изучения вирусов 8 случаев были классифицированы как завозные, 8 – как связанные с завозными. Подтверждено отсутствие эндемичной циркуляции вируса кори на территории Республики Беларусь.

**Ключевые слова:** корь, лабораторная диагностика, заболеваемость, генотипы вируса.

E.O. Samoilovich

## MEASLES SITUATION IN THE REPUBLIC OF BELARUS IN 2013

The analysis of measles laboratory-based surveillance in Belarus in 2013 is presented. For this period 16 measles cases were reported (2 – in children before 1 year, 14 – in adults). All cases were laboratory confirmed. For laboratory confirmation IgM antibodies revealing, increasing of IgG antibodies concentration and detection of measles RNA in clinical samples using RT-PCR were implemented. The sequence of N-gene region of revealed measles viruses indicated that they belong to 4 different genotypes: D4-Manchester, D8-Francfurt, D9, B3. According to epidemiological data and results of virus molecular investigations 8 cases were classified as imported, 8 – as linked with imported case. The absence of measles virus endemic circulation in the Republic of Belarus was confirmed.

**Key words:** measles, laboratory diagnostics, incidence, virus genotypes.

Благодаря вакцинопрофилактике удается успешно контролировать многие инфекционные заболевания вплоть до ликвидации некоторых из них. Одним из кандидатов на ликвидацию является корь. Эта инфекция уже элиминирована в Американском регионе ВОЗ, цель ее элиминации поставлена и в других регионах, в Европейском регионе – к 2015 г. [1]

Наиболее успешными в выполнении программы элиминации кори в Европейском регионе ВОЗ были 2007, 2008 и 2009 годы, когда в год регистрировалось не более 7-8 тысяч случаев кори [2]. В 2010 г. заболеваемость в регионе увеличилась до 30639 случаев за счет крупной вспышки в Болгарии (более 24000 случаев) [3]. 2011 г. ознаменовался вспышками кори во многих странах региона, наиболее крупная (более 14000 заболевших) имела место во Франции. Рост заболеваемости корью в 2011 г. был отмечен в 36 из 53 стран Европейского региона. В целом в регионе в этот год было выявлено более 26000 случаев кори, из них 9 – с летальным исходом (6 – во Франции, 1 – в Германии, 1 – в Кыргызстане, 1 – в Румынии) [3]. В 2012 г. эпицентр кори в Европейском регионе сместился со стран Западной Европы на другие страны. Всего было зарегистрировано 23871 случай, из них более 12744 – на Украине [4].

Ситуация по кори в Республике Беларусь во многом зависела от ситуации в соседних странах и от интенсивности завоза вируса из-за рубежа. Так, некоторый рост заболеваемости корью (152 случая, 1,5 на 100000 населения) был выявлен в 2006 г. Этот рост был связан с крупной вспышкой кори на Украине (более 44 000 случаев) и многократными завозами вируса на территорию Республики Беларусь [5]. Как и для Европейского региона,

в целом 2007, 2008 и 2009 годы были благополучными и для Республики Беларусь (в 2007 г. зарегистрирован 1 случай кори, в 2008 и 2009 году корь не регистрировалась). Однако в 2011 г. заболеваемость резко выросла (51 случай, 0,5 на 100000 населения). Если в 2006 г. рост заболеваемости корью в Беларуси был связан с циркуляцией вируса одного генотипа (D6), то в 2011 г. уже были выявлены вирусы генотипов D4-Манчестер и D8 [7]. В 2012 г. зарегистрировано 10 случаев кори, вызванных вирусами трех различных генетических вариантов – D4-Манчестер, D4-Иран, D8.

Целью настоящей работы являлся анализ ситуации по кори в Республике Беларусь в 2013 г.

**Материалы и методы**

Проведен анализ результатов выявления и лабораторного обследования подозрительных на корь пациентов, выявленных в Республике Беларусь в 2013 г. В качестве подозрительных рассматривались случаи, соответствующие стандартному определению случая кори для целей эпидемиологического надзора [7]. Выявление подозрительных на корь пациентов и направление клинического материала на лабораторное исследование проводилось в соответствии с приказами Министерства здравоохранения Республики Беларусь №451 от 1 июня 2006 г. «О совершенствовании эпидемиологического надзора за корью».

Лабораторное обследование осуществлялось в Республиканской лаборатории по диагностике кори и краснухи (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии) в соответствии с рекомендациями ВОЗ и включало выявление IgM антител к вирусу кори (одновременно все пациенты были обследованы и на краснуху), обнаружение РНК вируса в клиниче-

ском материале [8]. При необходимости проводили исследование нарастания концентрации IgG антител в парных сыворотках крови. В целях генотипирования выполняли секвенирование С-терминальной области N-гена (450 нуклеотидов) вируса кори.

Антитела класса IgM и IgG к вирусу кори определяли с использованием соответствующих иммуноферментных тест-систем производства Siemens, Германия.

В целях обнаружения вирусной РНК клинический материал (гепаринизированная кровь, носоглоточный мазок, моча) исследовали в ОТ-ПЦР. Выделение вирусной РНК из клинического материала выполняли с использованием набора «QIAamp Viral RNA Mini Kit» (QIAGEN, Германия). Идентификацию вируса кори проводили в ОТ-ПЦР в один раунд с использованием набора реагентов «QIAGEN OneStep RT-PCR Kit» (QIAGEN, Германия) с праймерами, разработанными J.R. Kremer и соавт. [9]. Синтез ПЦР-продуктов анализировали методом электрофореза в 1,5% агарозном геле в трис-ацетатном буфере, pH 8,5 (0,04М трис-ацетат, 0,002М ЭДТА) с добавлением красителя GelStar Gel Stain (Lonza, США).

Аmplифицированный в ходе ПЦР фрагмент ДНК вируса кори вырезали из геля, очищали с использованием набора QIAEX II Gel Extraction Kit (QIAGEN, Германия) и секвенировали в обоих направлениях с использованием набора BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing kit (Applied Biosystems, США) на капиллярном секвенаторе (Model 3100 Avant, Applied Biosystems, США). Множественное выравнивание нуклеотидных последовательностей осуществляли с использованием алгоритма Clustal W, встроенного в программу BioEdit Sequence Alignment Editor v.7.0.9.0. Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 5 [10].

#### Результаты и обсуждение

В 2013 г. в Республиканскую лабораторию по диагностике кори и краснухи поступил клинический материал от 329 подозрительных на эти инфекции пациентов из различных регионов страны (Брестская область – 39, Витебская – 35, Гомельская – 42, Гродненская – 46, Минская – 53, Могилевская – 36, г. Минск – 78). В результате проведенного исследования диагноз корь был подтвержден в 16 случаях, диагноз краснуха – в 1 случае.

Результаты подтверждения диагноза корь представлены в табл. 1. Как следует из представленных данных, у большинства пациентов диагноз был подтвержден выявлением специфических IgM антител в сыворотке крови и обнаружением РНК вируса кори в клиническом материале. Вирусологическое исследование не проводилось в том случае, когда он являлся эпидемиологически связанным с другим лабораторно подтвержденным случаем с выделенным вирусом (№5 и №9). От двоих пациентов материал для вирусологического исследования не поступил (№3 и №16). Сыворотки крови пациентов также были исследованы на наличие IgG антител. Полученный результат исследования IgG в одной сыворотке крови диагностического значения не имеет, однако в некоторых случаях он помогает уточнить вакцинальный статус пациента. Исследование IgG антител в парных сыворотках крови с целью выявления сероконверсии или нарастания концентрации использовалось в целях подтверждения диагноза. Это

было особенно важно для тех пациентов, у которых результат исследования IgM антител был сомнительным (т.е. значение оптической плотности попадало в так называемую «серую» зону, пограничную между положительными и отрицательными значениями). Пограничное значение IgM антител может наблюдаться, когда сыворотка крови забрана слишком рано (ранее 4 дня со дня появления сыпи и антитела еще не успели выработаться). В некоторых случаях пограничное значение IgM антител (или даже их отсутствие) может наблюдаться у пациентов, которые были когда-то вакцинированы против этой инфекции (как правило, получили только одну дозу вакцины) [11, 12]. Следует отметить, что у ранее привитых лиц часто нарастание концентрации IgG менее чем 4-кратное, так как уже в первой сыворотке крови при заборе ее не ранее 4 дня от начала сыпи антитела могут присутствовать в достаточно высокой концентрации (пациент №1, №6, №7). Как известно, интервал между забором первой и второй сыворотки крови должен составлять не менее 2 недель. Однако вторая сыворотка забирается, как правило, раньше, пока пациент находится в стационаре. Разрешить сложности серологической диагностики помогает проведение вирусологического исследования, чем и объясняется чрезвычайная важность своевременного забора и предоставление клинического материала для этого вида исследования (гепаринизированная кровь, носоглоточный мазок, моча).

Среди выявленных в 2013 г. 16 случаев кори, по одному случаю было выявлено в феврале, марте, апреля, июле, августе, 2 случая было выявлено в июне и по 3 случая – в октябре, ноябре и декабре (рис. 1).

Корь у первого выявленного в 2013 г. пациента из г. Минска (февраль) развилась после поездки на Украину (в Закарпатье). Выделенный от него вирус относится к генотипу D4-Манчестер. Как известно, вирус этого генотипа в 2012-2013 гг. широко циркулировал на Украине.

Случай кори, выявленный в марте в г. Минске у мужчины в возрасте 31 год после возвращения из Таиланда, был вызван вирусом генотипа D9.

Выявленный в апреле в г. Лиде Гродненской области случай кори подтвержден только серологически. По причине позднего установления диагноза эта пациентка осталась вирусологически не обследованной. По эпидемиологическим данным случай являлся завозным из Египта.

В июне было выявлено два связанных между собой случая кори в Минской области. Сначала заболела женщина 26 лет после возвращения из Москвы, выделенный вирус относится к генотипу D8-Франкфурт. Вторым заболевшим стал 11-месячный непривитой ребенок.

Выявленный в июле в г. Минске случай кори у мужчины 39 лет вызван вирусом генотипа В3. Вирусы этого генотипа никогда ранее не выявлялись на территории Беларуси, и описанный случай является первым случаем завоза генотипа В3 в страну (из Объединенных Арабских Эмиратов). Как известно, основным ареалом распространения вирусов генотипа В3 являются страны Африки и Ближнего Востока [13].

Следующий по времени случай (август) имел место также в г. Минске. Заболевшая женщина 37 лет никуда не выезжала. Выделенный вирус относится к генотипу D8-Франкфурт.

Таблица 1. Результаты лабораторного подтверждения диагноза корь, 2013 г.

№ п/п	Место проживания, месяц выявления	Возраст	Метод лабораторного подтверждения диагноза			Генотип вируса
			IgM	IgG, мМЕ/мл (день от начала сыпи)	обнаружение вируса	
1	г. Минск, февраль	31 год	+	1532/3527 (2/8)	+	D4
2	г. Минск, март	31 год	+	отр. (5)	+	D9
3	г. Лида, Гродненская обл., апрель	26 лет	+	630 (8)	н.и.	не установлен
4	Минская обл., Вилейский р-н, июнь	26 лет	+	4640 (5)	+	D8
5	Минская обл., г. Молодечно, июнь	11 мес.	+	отр. (5)	н.и.	D8
6	г. Минск, июль	39 лет	+/-	9900/17600 (6/9)	+	B3
7	г. Минск, август	37 лет	+	8285/12315 (3/7)	+	D8
8	г. Минск, октябрь	32 года	+	отр. (6)	+	D9
9	г. Минск, октябрь	11 мес.	+/-	отр. (2)	н.и.	D9
10	Минский р-н, октябрь	35 лет	+	отр. (7)	+	D8
11	г. Браслав, Витебская обл., ноябрь	34 года	+	отр. (5)	+	D8
12	г. Минск, ноябрь	42 года	+	отр. (4)	+	D8
13	г. Бобруйск, Могилевская обл., ноябрь	27 лет	+	12775 (6)	+	D8
14	г. Минск, декабрь	42 года	+	7687 (3)	+	D8
15	г. Минск, декабрь	42 года	+/-	3916 (6)	+	D8
16	Рогачевский р-н, Гомельская обл., декабрь	23 года	+	1821 (4)	н.и.	не установлен

н.и. – не исследовали

В начале октября выявлен случай кори у 32 летнего жителя г. Минска после поездки в Индонезию. Выделенный вирус относится к генотипу D9. Вирус имел распространение, что привело к инфицированию 11 месячного непривитого ребенка, сына заболевшего.

В конце октября зарегистрирован еще один случай кори в г. Минске у женщины в возрасте 35 лет после возвращения из Москвы. Случай вызван вирусом D8-Франкфурт.

Все три случая кори, выявленные в ноябре (г. Браслав Витебской области, г. Минск, г. Бобруйск Могилевской области) вызваны вирусом генотипа D8-Франкфурт. Никто из заболевших во время инкубационного периода инфекции из страны не выезжал. Пациент из г. Бобруйска посещал автомобильный рынок в г. Минске.

Два из трех выявленных в декабре случаев были выявлены в г. Минске. Эпидемиологической связи между ними не установлено. Оба случая вызваны вирусом генотипа D8-Франкфурт. Оба пациента во время инкубационного периода инфекции из г. Минска не выезжали. Еще один случай кори был выявлен в декабре в Гомельской области, материал для вирусологического исследования от этого пациента не был направлен. По эпидемиологическим данным случай является завозным из России.

Анализ представленных данных по случаям кори, выявленным в 2013г., свидетельствует о том, что корью в основном (14 из 16 заболевших) болели взрослые лица (23-42 лет). В 14 случаях вирус не имел дальнейшего распространения, в двух случаях были выявлены очаги из 2 заболевших, когда в эпидемиологический процесс кори были вовлечены дети (в обоих случаях в возрасте 11 месяцев), по возрасту еще не вакцинированные против этой инфекции. Из 14 заболевших взрослых 2 человека получили полный курс вак-

цинации против кори (не менее 2 доз), 1 человек – 1 дозу, 2 – не были привиты, для 9 человек вакцинальный статус установить не удалось.

Заключительная классификация не представляла трудностей для 8 случаев, для которых по эпидемиологическим данным инфицирование произошло за пределами страны, и проведенное вирусологическое исследование позволило установить генотип вируса. Все эти 8 случаев были классифицированы как завозные. Два случая кори у детей до года, возникшие в результате контакта со взрослыми заболевшими, были классифицированы как связанные с завозным случаем кори.

Наибольшую трудность в классификации представляли 6 случаев, развившихся у жителей Республики Беларусь, которые никуда не выезжали из страны в течение всего инкубационного периода инфекции и не имели установленного контакта с другим заболевшим корью. Все эти случаи (4 – в городе Минске, 1 – в Могилевской и 1 – в Витебской области) были вызваны вирусом генотипа D8-Франкфурт. Нельзя исключить, что индексный случай (или случаи), ставшие источником инфекции для этих заболевших, могли быть пропущены. Выделенные от этих пациентов вирусы являются абсолютно идентичными между собой, что не позволяет исключить их отношение к одной цепочке передачи инфекции. В то же время вирус с идентичной молекулярной характеристикой широко циркулировал в 2013 г. в России и многих других странах Европы и вероятность множественных завозов этого вируса на территорию Республики Беларусь также существовала.

Выявление в течение нескольких последовательных месяцев (октябрь, ноябрь, декабрь) случаев кори вызванных одним и тем же генотипом вируса у жителей Республики Бе-

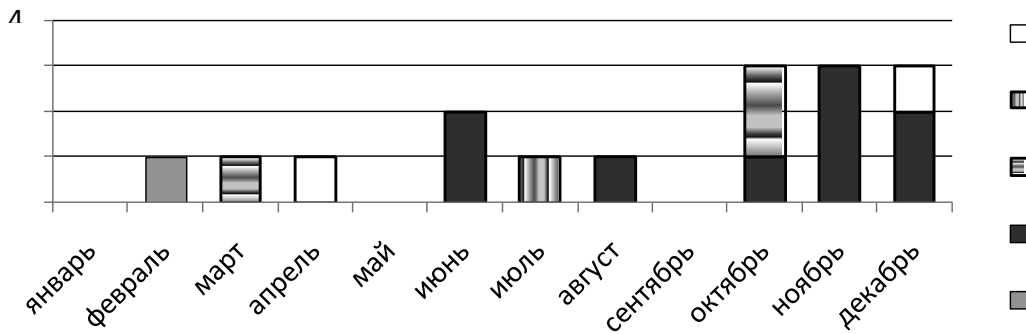


Рис. 1. Распределение выявленных в 2013 г. случаев кори по месяцам и генетическая характеристика выделенных вирусов.

ларусь, которые из страны не выезжали, не может не настаивать и требует усиления внимания к этой инфекции в целях недопущения возобновления эндемичной передачи вируса. В соответствии с определением ВОЗ, возобновление эндемичной передачи – это такая ситуация, когда эпидемиологические и лабораторные данные свидетельствуют о наличии передачи варианта вируса от человека к человеку, которая непрерывно продолжается в течение 12 месяцев или дольше на определенной географической территории, где ранее была достигнута элиминация заболевания [14]. Как следует из определения, оснований для классификации выявленных 6 случаев с неустановленным источником инфекции в Республике Беларусь как эндемичные в настоящее время нет. Эпидемиологической связи между ними выявлено не было. Если непрерывная передача вируса в стране и имела место, она продолжалась не более 3 месяцев. Поэтому каждый из 6 случаев с неустановленным источником инфекции был классифицирован как связанный с завозным (имеется в виду с завозным вирусом кори, т.к. эндемичная циркуляция вируса в стране отсутствует).

Сравнивая результаты надзора за корью 2013 г. с результатами предыдущих лет следует отметить, что такое многообразие выявленных генотипов вируса (D4-Манчестер, D8-Франкфурт, D9, В3), подтверждающее существование множественных завозов вируса кори, отмечалось в Республике Беларусь впервые. Информация о выявленных на территории Республики Беларусь вирусах была депонирована в Международную базу данных вирусов кори. В целом в Европейском регионе за 9 месяцев 2013г. были выявлены и представлены в Международную базу данных вирусы кори 5 различных генотипов: D8 (n=819), D4 (n=79), В3 (n=61), D9 (n=2), H1 (n=3) [15].

Таким образом, представленные данные подтверждают отсутствие эндемичной циркуляции вируса кори на территории страны и свидетельствуют о чрезвычайной важности проведения лабораторного обследования каждого подозрительного на корь случая и проведения тщательного эпидемиологического расследования.

#### Литература

1. Steffens, I., Martin R., Lopalco P. Stopping on measles 2010: measles elimination in Europe – a new commitment to meet the goal by 2015 // *Eurosurveillance*. – 2010. – Vol. 13, Issue 50.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Progress Toward Measles Elimination – European Region, 2005-2008 //

MMWR, 2009. - V.58, №6. – P.142- 145.

3. CDC. Increased Transmission and Outbreaks of Measles – European Region, 2011 // *MMWR*. – 2011. – Vol. 60(47). – P. 1605-1610.

4. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. – 2013. – №1. – 4 p.

5. *Samoilovich, E.O., Yermalovich M.A., Semeiko G.V. et al.* Outbreak of measles in Belarus, January-June 2006. *Euro Surveill*. 2006, 11: E060727.3

6. Семейко, Г.В., Самойлович Е.О., Свирчевская Е.Ю., Ермолович М.А. Генотипирование и филогенетический анализ вирусов кори, выявленных в Республике Беларусь в 2004-2011 гг. // *Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. тр. – Электрон. дан. (6,4 Мб)*. – Минск: РНМБ, 2012. – Вып. 5. – С.49-54. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

7. WHO Regional Office for Europe. Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region, Copenhagen. – 2010. – 48 p.

8. WHO. Manual for the laboratory diagnosis of measles and rubella virus infection, second ed., Geneva: WHO. – 2006. – 100 p.

9. Kremer, J.R., Nguyen G.H., Shulga S.V. et al. Genotyping of recent measles virus strains from Russia and Vietnam by nucleotide-specific multiplex PCR // *J. Med. Virol.* – 2007. – Vol. 79, № 7. – P. 987-994.

10. Tamura, K., Peterson D., Peterson N. et al. MEGA5: molecular evolutionary genetics analysis using maximum likelihood, evolutionary distance, and maximum parsimony methods // *Mol. Biol. Evol.* – 2011. – Vol.20, No.10. – P.2731-9.

11. Мамаева, Т.А., Липская Г.Ю., Наумова М.А. и др. Особенности лабораторной диагностики коревой инфекции у ранее вакцинированных и невакцинированных пациентов // *Вопросы вирусологии*. – 2012. – № 57. – С. 21-26.

12. Самойлович, Е.О., Свирчевская Е.Ю., Елин О.Е. и др. Лабораторная диагностика и особенности клинической картины кори у привитых лиц // *Здравоохранение*. – 2011. – №12. – С.32-36.

13. Molecular characterization of measles viruses that circulated in Cameroon between 2010 and 2011 // *Virol. Journal*. – 2013. – №10. – P.10.1186/1743-422X-10-71.

14. Элиминация кори и краснухи. Основы процесса верификации в Европейском регионе ВОЗ. – 2012. – 24 с.

15. WHO EpiBrief. A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. – 2013. – №4. – 6 p.

Поступила 5.12.2013 г.