

COMPARATIVE INVESTIGATION OF MUMPS INCIDENCE IN REPUBLIC OF BELARUS IN 2013 AND IN 2012

Samoilovich E.O.¹, Shimanovich V.P.², Semeiko G.V.¹, Svirchevskaya E.Ju.¹, Yermalovich M.A.¹

¹Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology;

²State Republican Center of Hygiene, Epidemiology & Public Health, Minsk, Belarus

The aim of this work was comparative investigation of mumps incidence in Republic of Belarus for January-August of 2013 (when MMR vaccine contains mumps vaccine strain RIT 4385 was used) and the same period of 2012 (when MMR vaccine contains mumps vaccine strain Leningrad-Zagreb was used). The study showed that during 8 months of 2013 only 2 mumps cases were revealed (one — in April, other one — in August). Both cases were imported. For the same period of 2012 48 cases of mumps were reported, 31 of them were connected with Leningrad-Zagreb mumps strain (vaccine-associated cases in recipients of vaccine or cases associated with horizontal transmission of vaccine strain from vaccine recipients to their close contact).

Keywords: mumps, incidence, laboratory diagnostics.

Поступила 06.09.2013

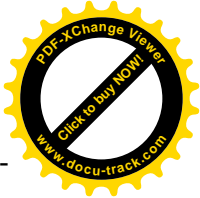
НАДЗОР ЗА ОСТРЫМИ ВЯЛЫМИ ПАРАЛИЧАМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ. 2011–2013 ГГ.

**Свирчевская Е.Ю.¹, Самойлович Е.О.¹, Ермолович М.А.¹, Семейко Г.В.¹, Ясинская Л.И.²,
Астапов А.А.²**

¹РНПЦ эпидемиологии и микробиологии;

²Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Резюме. При обследовании 236 образцов стула, собранных от 118 детей с синдромом острого вялого паралича (ОВП) в течение 2011–2013 (8 мес.) гг., в культуре клеток было изолировано 6 полиовирусов (ПВ), 2 вируса Коксаки В5 и 8 аденовирусов. Молекулярно-генетическое изучение показало, что все ПВ являлись вакцинными. На основании клинико-эпидемиологических и вирусологических данных все случаи ОВП были классифицированы как паралитические заболевания неполиомиелитной этиологии.



Ключевые слова: полиомиелит, острый вялый паралич, полиовирус, неполиомиелитные кишечные вирусы.

Введение. Основная цель программы ликвидации полиомиелита — прекращение циркуляции диких полиовирусов (ПВ). С 1988 г. число случаев заболевания полиомиелитом в мире уменьшилось более чем на 99%. В 2013 г. эндемичная циркуляция диких ПВ сохранилась в трех странах: Афганистан, Нигерия и Пакистан. В течение января–марта 2013 г. в этих странах зарегистрировано 22 случая полиомиелита, вызванного диким вирусом [1]. Основу эпидемиологического надзора за полиомиелитом составляет надзор за случаями острого вялого паралича (ОВП) у детей в возрасте до 15 лет. Для обеспечения адекватного надзора ВОЗ разработаны основные критерии оценки качества проводимых мероприятий: выявления и регистрации случаев, сбора и доставки образцов стула в лабораторию, изоляции и идентификации ПВ, молекулярно-генетического изучения вирусов с целью определения их происхождения (вакцинный, дикий, вакцинородственный).

Цель: анализ случаев ОВП, выявленных в Республике Беларусь в течение 2011–2013 (8 мес.) гг., и идентифицировать вирусные агенты, выделенные от детей с синдромом ОВП.

Материалы и методы. В течение анализируемого периода в стране было выявлено 118 детей с синдромом ОВП. По две пробы стула от каждого ребенка (всего 236 образцов) были направлены на исследование в Национальный референс-центр по полиомиелиту.

Вирусологическое исследование образцов стула было выполнено с использованием трех перемываемых линий клеток: L20В (генетически модифицированная линия мышечных клеток, экспрессирующая человеческий рецептор к ПВ), RD (клетки рабдомиосаркомы человека) и Her2С (клетки эпидермоидной карциномы человека). Типирование изолированных в культуре клеток вирусов выполняли в реакции нейтрализации с гипериммунными сыворотками к ПВ и энтеровирусам (производства Института общественного здравоохранения, Билтховен, Нидерланды) согласно рекомендациям ВОЗ [2].

Использование данных пулов сывороток позволяет идентифицировать ПВ всех трех серотипов, Коксаки В1-6, Коксаки А9 и 20 различных серотипов Эчхо вирусов. Вирусы, которые на культуре клеток Her 2С давали типичный для аденовирусов цитопатический эффект (морфологически круглые клетки), исследовали с применением коммерческой диагностической ПЦР тест-системы «АмплиСенс Adenovirus-Eph» (Россия) в соответствии с инструкцией производителя. Выделение вирусной РНК из культуральной жидкости проводили с использованием набора QIAamp DNA/RNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Для выделения ДНК аденовирусов использовали набор реагентов «РИБО-преп», производства АмплиСенс (Россия).

Генетическая характеристика ПВ была получена на основании анализа полиморфизма длин рестриционных фрагментов (ПДРФ) двух областей генома, кодирующих структурный белок VP1 (ПДРФ-1) и фрагмент вирусной полимеразы (ПДРФ-3D1). Выполнено полногеномное секвенирование двух полиовирусов и секвенирование участка генома, кодирующего VP3/VP1/2А белки вируса Коксаки В5, выделенных от детей с синдромом ОВП.

Результаты и их обсуждение. В соответствии с нормативными документами в республике было обеспечено проведение надзора за заболеваниями, протекающими с синдромом ОВП, у детей до 15 лет. Было выявлено и зарегистрировано 118 случаев заболевания: 2011 г. — 48, 2012 г. — 40, 2013 (8 мес.) г. — 30 (рисунок 1).

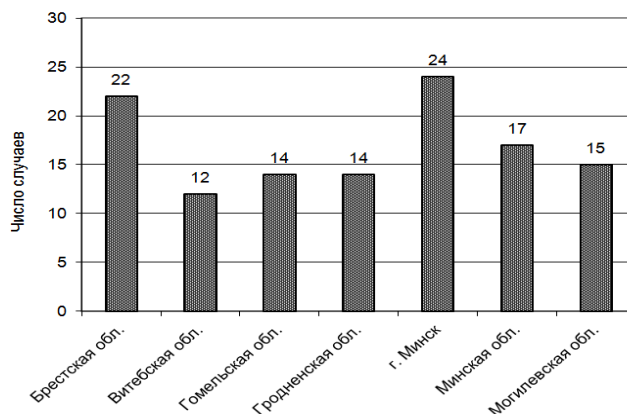
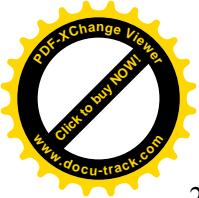


Рисунок 1 — Регистрация случаев ОВП в регионах РБ, 2011–2013 гг.



Пациенты с синдромом ОВП были выявлены во всех регионах республики: Брестская обл. — 22, Витебская — 12, Гомельская — 14, Гродненская — 14, г. Минск — 24, Минская — 17 и Могилевская — 15. Во всех регионах страны, как и в целом по республике показатель регистрации случаев ОВП соответствовал требуемому критерию ВОЗ (не менее 1 на 100 тыс. детей до 15 лет).

Анализ возрастной структуры детей с синдромом ОВП показал, что 57,6% (68/118) случаев ОВП было зарегистрировано среди детей старше 5 лет, при этом 64,7% (44/68) из них составляли дети в возрасте 12–14 лет. Доля детей в возрасте до 5 лет составила 42,4% (50/118). Среди них дети в возрасте 0–2 года составили 62% (31/50) (рисунок 2).

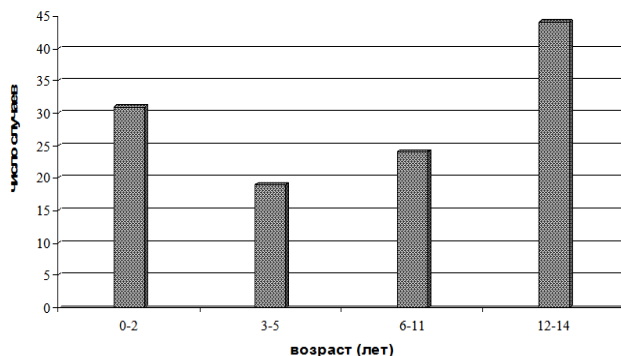


Рисунок 2 — Возрастное распределение случаев ОВП, зарегистрированных в РБ, 2011–2013 гг.

От всех заболевших детей в течение 14 дней от начала паралича были собраны по 2 пробы стула (с интервалом 24 ч), которые в течение 72 ч доставлены в Национальный референс-центр по полиомиелиту.

Выполненное вирусологическое исследование 236 проб стула, собранных у 118 пациентов, с использованием трех культур клеток позволило выделить вирусы от 8 детей. От трех детей были изолированы ПВ, от одного ребенка вирус Коксаки В5 и от 4 детей — аденовирусы (таблица). Вирусы были выделены при обследовании детей, заболевших в 2012 г. и в течение 8 мес. 2013 г. У детей, заболевших в 2011 г., ни ПВ, ни другие неполиомиелитные вирусы изолированы не были.

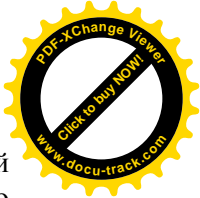
Анализ случаев ОВП с выделением ПВ. В двух из трех случаев ОВП ПВ были выделены их обеих проб стула, в одном случае — из одной (первой) пробы. У всех трех детей паралич развился после введения второй дозы оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ), которой предшествовало введение трех доз инактивированной вакцины.

У 2 детей паралич развился на фоне сопутствующей тяжелой патологии, в одном случае — опухоли головного мозга, в другом — острого лимфобластного лейкоза [3]. Выделенные от обоих детей вирусы являлись ПВ3, при молекулярно-генетическом исследовании у всех штаммов была выявлена деаттенуирующая мутация нуклеотида 2493С на Т (с заменой аминокислоты 6Т на I).

У одного ребенка вирус также являлся двойным рекомбинантом Sab3 (4915–4917)-Sab1 (6970–6979) — Sab3. На основании полногеномного секвенирования было показано, что в целом уровень мутационной изменчивости вирусов был невысоким, составлял менее 1%, и изолированные ПВ несомненно являлись вакцинными. Оба ребенка неоднократно были осмотрены членами Республиканской комиссии по диагностике полиомиелита, и на основании клинико-лабораторных данных случаи ОВП были классифицированы как ОВП неполиомиелитной этиологии.

Третий случай ОВП с выделением ПВ (2013 г.) был зарегистрирован у ребенка с диагнозом травматический неврит малоберцового нерва. Из пробы стула, собранной на 4 день после вакцинации ОПВ, изолирован ПВ1. Из пробы, собранной на 5 день, была изолирована смесь ПВ1+2. Классификация данного случая не представляла особых сложностей. Имело место совпадения травматического поражения с недавней вакцинацией. На 60-й день от начала паралича остаточные явления отсутствовали. Случай был классифицирован как ОВП неполиомиелитной этиологии.

Анализ случаев ОВП с выделением неполиомиелитных вирусов. Неполиомиелитные вирусы были изолированы из обеих проб стула пяти детей: Коксаки В5 — от 1 ребенка (2 изолята), аденовирусы — от 4 детей (8 изолятов). Вирус Коксаки В был изолирован от ребенка в возрасте 3 лет из Брестской области с диагнозом острая полинейропатия с нижним вялым паразетозом. Заболева-



ние началось остро с повышения температуры тела до 39°C и катаральных явлений в зеве. На 7-й день от начала заболевания появилась слабость в ногах, из-за чего ребенок не смог самостоятельно ходить. Из проб стула, собранных на третий день от начала паралича, был выделен вирус Коксаки В5, который вероятнее всего и явился этиологическим агентом заболевания. При осмотре через 60 дней у ребенка наступило полное выздоровление. Выполненное секвенирование участка генома, кодирующего VP3/VP1/2A белки вируса Коксаки В5, показало, что наиболее близкородственным изолированному вирусу (98% гомологии) является изолят Коксаки В5, выделенный в 2011 г. в Китае в провинции Непан во время вспышки вирусных энцефалитов.

Таблица — Сведения о случаях ОВП с выделением вирусов, 2012–2013 гг.

Эпидномер, возраст	Заключительный диагноз, дата заболевания	Вакцинация против полиомиелита	№ образца	Выделен вирус
107-12-02 2 года	Объемное образование головного мозга, мононейропатия правой ноги, 19.01.2012	V5 (ОПВ) 23.12.2011	36674 36675	ПВ3 ПВ3
206-12-23 2 года	Полинейропатия с нижним вялым паразезом, 05.06.2012	V5 (ОПВ) 31.05.2012	36747 36748	ПВ3 отр.
116-12-29 3 года	Полинейропатия с нижним вялым паразезом, 09.08.2012	V5 (ОПВ) 21.07.2011	36774 36775	Коксаки В5 Коксаки В5
613-12-37 6 лет	Энцефалополинейропатия с прозопарезом, 02.11.2012	V5 (ОПВ) 11.02.2008	36831 36832	Аденовирус Аденовирус
309-13-12 3 года	Травматическая нейропатия левого седалищного нерва 28.02.2013	V2 (ИПВ) 03.10.2012	36938 36939	Аденовирус Аденовирус
617-13-16 9 лет	Полинейропатия с вялым нижним паразезом, 20.03.13	V6 (ОВП) 15.11.2010	36944 36945	Аденовирус Аденовирус
402-13-22 2 года	Травматическая нейропатия правого малоберцового нерва, 23.04.2013	V5 (ОПВ) 23.04.2013	36965 36966	ПВ1 ПВ1+2
608-13-27 2 года	Полинейропатия с вялым тетрапарезом, 01.07.2013	V5 (ОПВ) 16.01.2013	36987 36988	Аденовирус Аденовирус

Аденовирусы были изолированы от 4 детей:

- от ребенка 6 лет из Минской области с диагнозом энцефаломиелополинейропатия с прозопарезом. У девочки через две недели после перенесенного ОРВИ развилась слабость мимической мускулатуры, появилось изменение походки, ребенок не смог самостоятельно стоять и ходить. На 60-й день от начала заболевания остаточных явлений не выявлено;

- от ребенка 3 лет из Гомельской области с диагнозом травматическая нейропатия левого седалищного нерва. Ребенок получал инъекции антибиотиков в связи с лечением пневмонии, после чего не смог опираться на ногу. При осмотре на 60-й день болезни остаточных явлений не выявлено;

- от ребенка 9 лет из Минской области с диагнозом полинейропатия с нижним паразезом. После сна утром появилась слабость в ногах, не смог встать на ноги. За две недели до этого перенес ОРВИ (кашель, слабость, температура до 39°C). На 60-й день болезни при осмотре были выявлены остаточные явления;

- от ребенка 2 лет из Минской области с диагнозом полинейропатия с тетрапарезом. Ребенок заболел остро, когда появились боли и слабость в ногах. На 60-й день болезни при осмотре выявлены остаточные явления.

Республиканской комиссией по диагностике полиомиелита в 2011–2012 гг. на основании клинико-вирусологических данных была проведена заключительная классификация 88 случаев ОВП в соответствии с X Международной классификацией болезней (рисунки 3).

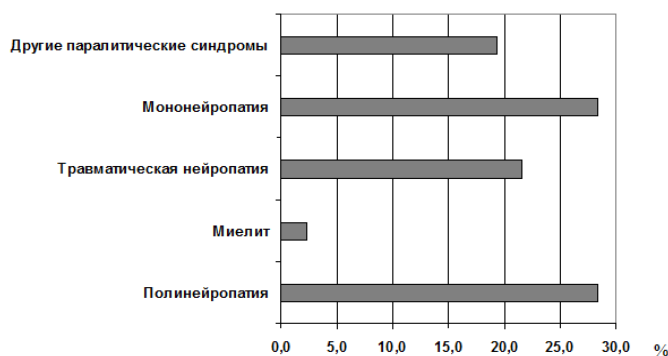


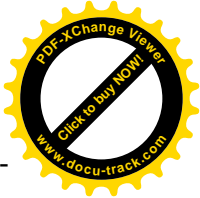
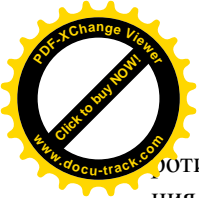
Рисунок 3 — Заключительная клиническая классификация случаев ОВП, Республика Беларусь, 2011–2012 гг.

Все 88 случаев ОВП были классифицированы как паралитические заболевания неполиомиелитной природы. Наиболее часто был выставлен окончательный диагноз полинейропатия (28,4%) и мононейропатия (28,4%). Значительную долю случаев составили травматические невриты — 21,6%. В число «других паралитических синдромов» вошли поражения нервных сплетений, хронические заболевания нервной системы и др.

Таким образом, при вирусологическом обследовании детей с синдромом ОВП в 2011–2013 гг. вирусные агенты были изолированы от 8 детей (6,8%): полиовирусы — от 3 детей, вирус Коксаки В5 — от 1 ребенка и аденовирус — от 4 детей. Частота изоляции ПВ составила 2,5% (6/236). Низкий процент изоляции ПВ, во-первых, объясняется тем, что первые три дозы вакцины против полиомиелита дети получают инактивированной вакциной, что в целом приводит к снижению циркуляции ПВ в популяции. Во-вторых, среди зарегистрированных случаев ОВП доля детей старше 5 лет составила 57,6% (68/118), при этом среди них детей в возрасте 12–14 лет было 64,7% (44/68). Известно, что 80–90% случаев паралитического полиомиелита возникают у детей до 5 лет. Как правило, у детей старшего возраста сформировался напряженный поствакцинальный иммунитет, который предотвращает размножение ПВ в кишечнике и его последующее выделение из организма.

Неполиомиелитные энтеровирусы (НПЭВ) широко циркулируют в популяции. Циркуляция НПЭВ может быть бессимптомной, но может и вызывать заболевания, клинически схожие с полиомиелитом. В 2012 г., когда нам удалось выделить вирус Коксаки В5 от ребенка с ОВП, бессимптомная циркуляция этого вируса была выявлена при обследовании здоровых детей в детском доме г. Пинска Брестской области. Кроме того, в 2012 г. выросла частота изоляции этого вируса из сточных вод. Выделение Коксаки В5 от ребенка из г. Пинска с синдромом ОВП подтверждает тот факт, что у некоторых лиц инфицирование этим вирусом может вызывать заболевания с неврологической симптоматикой. По данным литературы, выделение неполиомиелитных энтеровирусов от детей с ОВП широко варьирует в зависимости от ряда факторов: климатические условия, плотность населения, уровень санитарно-гигиенической культуры и др. Наиболее часто от детей с ОВП выделяются вирусы Коксаки В и Экховирусы — Э6, Э11, Э13, менее часто Э4, Э14, Э25, Э30, Коксаки А и др. [4–7].

В нашем исследовании от 4 детей из проб стула были изолированы аденовирусы. У 3 детей заболевание протекало в тяжелой форме с наличием: у одного ребенка энцефалита с поражением мимической мускулатуры, у второго — с нижним вялым парапарезом и у третьего — с тетрапарезом. У четвертого ребенка аденовирус выделен на фоне лечения пневмонии, и паралич (травматический неврит седалищного нерва) явился следствием инъекции антибиотика. В последнее время в литературе появились данные, свидетельствующие о том, что аденовирус может вызывать поражения ЦНС. Наиболее часто встречаемыми при таком поражении были диагнозы: энцефалит, фебрильные судороги, менингит, эпилептические припадки [8]. При обследовании больных с синдромом ОВП в Малайзии из ткани мозга и из цереброспинальной жидкости был изолирован аденовирус 21 серотипа (группа В), что доказывает способность аденовирусов вызывать поражения ЦНС [9]. При исследовании 622 неполиомиелитных энтеровирусов, выделенных от больных с ОВП в Бразилии, Перу и Боливии, на культуре клеток Нер2С было изолировано 64 (10,3%) аденовируса. Молекулярно-генетическое исследование показало, что наиболее часто выявлялись аденовирусы, принадлежащие к группе В, се-



отипов 3, 7 и 16 [10]. Роль аденовирусов (в частности группы В) в способности вызывать поражение нервной системы с наличием вялых параличей в настоящее время активно обсуждается.

Выводы. Данные, полученные при надзоре за ОВП в период 2011–2013 гг., убедительно свидетельствуют, что все зарегистрированные случаи ОВП были неполиомиелитной этиологии. Молекулярно-генетические исследования подтвердили отсутствие у заболевших диких или вакцинородственных полиовирусов. Роль неполиомиелитных вирусов в этиологии ОВП требует дальнейшего изучения.

Литература

1. Progress towards global interruption of wild poliovirus transmission, January 2012 — March 2013 // *Weekly Epidemiol. Rep.* — 2013. — № 18. — P. 181–188.
2. Руководство по лабораторным исследованиям полиомиелита. — Женева: ВОЗ, 2005. — 112 с.
3. Дифференциальная диагностика острых вялых параличей с выделением вакцинного полиовируса / Е.О. Самойлович [и др.] // *Современные пробл. инфекц. патологии человека: сб. науч. тр.* — Минск: РНМБ, 2012. — Вып. 5. — С. 114–119.
4. Characterization of the Non-Polio Enterovirus Infections Associated with Acute Flaccid Paralysis in South-Western India / R. Laxmivandana [et al.] // *PLoS One.* — 2013. — № 8 (4).
5. Epidemiology and clinical findings associated with enteroviral acute flaccid paralysis in Pakistan / M. Saeed [et al.] // *BMC Infect. Dis.* — 2007. — № 7. — P. 6.
6. Non-polio enteroviruses associated with acute flaccid paralysis (AFP) and facial paralysis (FP) cases in Romania, 2001–2008 / A. Persu [et al.] // *Roum Arch. Microbiol. Immunol.* — 2009. — Vol. 68, № 1. — P. 20–26.
7. Detection of non-polio enteroviruses from 17 years of virological surveillance of acute flaccid paralysis in the Philippines / L.N. Apostol [et al.] // *J. Med. Virol.* — 2012. — Vol. 84, № 4. — P. 624–631.
8. Adenovirus infection associated with central nervous system dysfunction in children / Y.C. Huang [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2013. — Vol. 57, № 4. — P. 300–304.
9. Adenovirus type 21-associated acute flaccid paralysis during an outbreak of hand-foot-and-mouth disease in Sarawak, Malaysia / M.N. Ooi [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36, № 5. — P. 550–559.
10. Characterization of species B adenoviruses isolated from fecal specimens taken from poliomyelitis-suspected cases // J.P. Azevedo [et al.] // *J. Clin. Virol.* — 2004. — Vol. 31, № 4. — P. 248–252.

ACUTE FLACCID PARALYSIS SURVEILLANCE IN BELARUS, 2011–2013

Svirchevskaya E.Y.¹, Samoilovich E.O.¹, Yermalovich M.A.¹, Semeiko G.V.¹,
Yasinskaya L.I.², Astapov A.A.²

¹*Republican Research & Practical Center for Epidemiology & Microbiology;*

²*Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus*

Investigation of 236 stool samples from 118 children with AFP revealed in 2011–2013 (8 months) resulted in isolation on cell culture 6 polioviruses, 2 Coxsackie virus B5 and 6 adenoviruses. Moleculogenetic study of polioviruses confirmed that all of them were vaccine. On the basis of clinical and virological data all AFP cases were classified as non-polio AFP.

Keywords: poliomyelitis, acute flaccid paralysis, poliovirus, non-polio enteric viruses.

Поступила 02.09.2013

РЕЗУЛЬТАТЫ НАДЗОРА ЗА ЦИРКУЛЯЦИЕЙ ПОЛИОВИРУСОВ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ, 2011–2012 ГГ.

Свирчевская Е.Ю.¹, Самойлович Е.О.¹, Ермолович М.А.¹, Семейко Г.В.¹,
Борисевич С.И.², Головнева Г.П.², Думова С.А.², Крушинская Т.Г.², Цеханович Н.С.²,
Лосева Е.М.², Задорожная Н.Н.³

¹*РНПЦ эпидемиологии и микробиологии;*

²*Областные ЦГЭиОЗ, Беларусь;*

³*Минский городской ЦГЭ, Минск, Беларусь*

Резюме. В работе представлены результаты исследования 192 цитопатических агентов, изолированных в рамках выполнения надзора за циркуляцией полиовирусов. Из них 85 (44,3%) явля-