



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.3.004>



Ермолович М.А., Самойлович Е.О., Семейко Г.В., Михаленко А.О.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Беларусь

Эпидемический паротит в Республике Беларусь: значимость лабораторной верификации диагноза

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и обработка материала – Семейко Г.В., Михаленко А.О.; написание текста – Ермолович М.А., Самойлович Е.О.; редактирование – Самойлович Е.О.

Подана: 07.05.2023

Принята: 15.06.2023

Контакты: esamoilovich@gmail.com

Резюме

Целью исследования являлся анализ заболеваемости эпидемическим паротитом в Республике Беларусь за период 2013–2022 гг. на основании результатов лабораторного обследования пациентов и филогенетического исследования возбудителя.

За десятилетний период в стране официально зарегистрировано 38 случаев эпидемического паротита, заболеваемость составила менее 1 случая на 1 млн населения. С использованием серологических и молекулярно-генетических методов за это время обследовано 1013 пациентов с подозрением на эпидемический паротит. Диагноз подтвержден у 29 (2,7%) из них, в том числе у 19 жителей Республики Беларусь и 10 иностранных граждан, которые не включаются в национальную регистрацию. Лабораторно подтвержденные случаи составили 50% из официально зарегистрированных. При расширенном обследовании 103 пациентов с исключенным диагнозом эпидемического паротита у 13 (12,6%) обнаружен генетический материал других вирусов: вируса Эпштейна – Барр (5,8%), цитомегаловируса (4,9%), энтеровируса (1,9%). Из 5 генотипированных вирусов паротита 4 принадлежали к разным генетическим вариантам генотипа G и 1 – к генотипу F, что свидетельствует об их завозном характере.

Проведенное исследование подтверждает спорадический характер заболеваемости эпидемическим паротитом в Республике Беларусь благодаря успешной вакцинопрофилактике и отсутствие эндемичной циркуляции вируса паротита.

Ключевые слова: эпидемический паротит, заболеваемость, диагностика

Yermalovich M., Samoilovich E., Semeiko G., Mikhalenko A.

The Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology,
Minsk, Belarus

Epidemic Parotiditis in the Republic of Belarus: the Importance of Laboratory Verification of the Diagnosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and processing of the material – Semeiko G., Mikhalenko A.; writing of the text – Yermalovich M., Samoilovich E.; editing – Samoilovich E.

Submitted: 07.05.2023

Accepted: 15.06.2023

Contacts: esamoilovich@gmail.com

Abstract

The purpose of the study was to analyze the incidence of epidemic parotiditis in the Republic of Belarus for the period 2013-2022 based on the results of laboratory examination of patients and phylogenetic study of the pathogen.

Over a ten-year period, 38 cases of epidemic parotiditis were officially registered in the country, the incidence was less than 1 case per 1 million population. During this time, 1013 patients with suspected epidemic parotiditis were examined using serological and molecular genetic methods. The diagnosis was confirmed in 29 (2.7%) of them, including 19 residents of the Republic of Belarus and 10 foreign citizens who are not included in the national registration. Laboratory-confirmed cases accounted for 50% of the officially registered cases. In an extended examination of 103 patients with an excluded diagnosis of epidemic parotiditis, 13 (12.6%) revealed genetic material of other viruses: Epstein-Barr virus (5.8%), cytomegalovirus (4.9%), enterovirus (1.9%). Of the 5 genotyped parotiditis viruses, 4 belonged to different genetic variants of genotype G and 1 to genotype F, which indicates their imported nature.

The study confirms the sporadic nature of the incidence of epidemic parotiditis in the Republic of Belarus due to successful vaccination and the absence of endemic circulation of the parotiditis virus.

Keywords: epidemic parotiditis, morbidity, diagnostics

■ ВВЕДЕНИЕ

Эпидемический паротит (ЭП) относится к заболеваниям, управляемым средствами специфической профилактики, и использование вакцин оказало существенное влияние на эпидемиологию этой инфекции.

В отсутствие вакцинации ЭП преимущественно встречается в детском возрасте, но подростки и взрослые также болеют. Вирус паротита передается от человека к человеку при прямом контакте со слюной или содержимым дыхательных путей, наиболее активное распространение возбудителя наблюдается в течение нескольких дней до и после начала паротита [1]. Передача инфекции также может происходить от лиц

с бессимптомной инфекцией [2]. Как правило, заболевание протекает нетяжело, основным симптомом является воспаление слюнных желез, или сialаденит, однако наибольшую опасность представляет поражение других органов и систем, характерное для ЭП. У 20% мужчин, перенесших ЭП в постпубертатном возрасте, развивается орхит, который может приводить к гипопертильности. Другими осложнениями являются серозный менингит, энцефалит, поражение черепных нервов (особенно восьмого черепного нерва, что приводит к нарушению слуха), панкреатит, оофорит, мастит и миокардит [3].

В отличие от кори и краснухи, в отношении которых поставлена цель элиминации (ликвидации), для ЭП такая задача пока не ставится. Ежегодно во Всемирную организацию здравоохранения сообщается в среднем о 300 000–500 000 случаев паротита [4], однако глобальную заболеваемость ЭП сложно оценить, поскольку это заболевание не является подлежащим регистрации во многих странах.

К настоящему времени вакцинация против эпидемического паротита внедрена в 123 (63%) из 194 стран мира [5]. Вакцины против эпидемического паротита начали использоваться в отдельных странах с 1960-х гг. сперва в виде моновакцин, а затем в составе комбинированных вакцин против кори, паротита, краснухи. Принятая вначале однократная схема вакцинации была позднее дополнена ревакцинацией. Вакцинопрофилактика, особенно после внедрения двухдозовой схемы вакцинации, позволила снизить заболеваемость ЭП на 98–99% [6].

Однако уже с середины 2000-х гг. стали появляться сообщения о вспышках эпидемического паротита в странах с высоким охватом вакцинацией 2 дозами вакцины, в том числе в США, Великобритании, Ирландии, Новой Зеландии, Канаде, Чехии, Нидерландах, Испании, Норвегии. Эти вспышки включали от нескольких десятков до нескольких тысяч случаев и возникали преимущественно среди подростков и молодых взрослых в условиях интенсивных или частых контактов между людьми (университеты, колледжи, спортивные команды, крупные мероприятия и т. п.) [7].

Проведенные исследования показали, что средняя эффективность 2 доз вакцины против клинически выраженного паротита составила 88% [8], что несколько ниже, чем для 2 других компонентов вакцины (97% для кори после 2 доз и 97% для краснухи после 1 дозы). Однако такие факты не снижают значимость вакцинации. Несмотря на отдельные вспышки, заболеваемость ЭП по-прежнему намного выше в странах, где нет плановой вакцинации. Хорошо известно, что у вакцинированных людей симптомы заболевания более легкие, а осложнения крайне редки [9].

В качестве факторов, способствующих развитию инфекции у вакцинированных лиц, рассматриваются отсутствие иммунного ответа после вакцинации или его ослабление со временем, недостаточная эффективность поствакцинальных антител против актуальных штаммов вируса дикого типа, резкое снижение частоты субклинической иммунологической стимуляции (или «бустирования») вследствие ограниченной циркуляции вируса, однако данный вопрос требует дальнейших исследований [10, 11].

Молекулярно-эпидемиологический мониторинг играет важную роль как в динамическом слежении за изменчивостью и распространением различных генетических вариантов возбудителя, так и в установлении путей передачи инфекции. Согласно современной номенклатуре выделяют 12 генотипов вируса паротита, среди которых в настоящее время доминирующее распространение в Европе и на американском

континенте получил генотип G, в то время как для Китая характерно преобладание генотипа F [12]. Однако в целом информация о распространении возбудителя эпидемического паротита в настоящее время ограничена и зачастую недостаточна для определения страны происхождения завозных случаев.

В Республике Беларусь плановая иммунизация против эпидемического паротита проводится более 40 лет. С 1980 г. для этого использовалась 1 доза паротитной моновакцины. В 1996 г. в стране была внедрена комплексная вакцина для профилактики кори, эпидемического паротита и краснухи, которая вводится детям в возрасте 12 месяцев. В 2000 г. однократная схема вакцинации была заменена на двухдозовую, и с этого времени с использованием комплексной вакцины проводится также ревакцинация детей в возрасте 6 лет. Введение двухдозовой схемы иммунизации с использованием вакцины КПК и высокий охват как первой, так и второй дозой вакцины, который на протяжении многих лет превышает 95%, позволили добиться существенных успехов в борьбе с ЭП. Уже к 2010 г. заболеваемость в Республике Беларусь снизилась до уровня менее 0,1 на 100 000 населения [13].

Как известно, в условиях низкой заболеваемости существенно возрастает значимость лабораторной диагностики инфекции и молекулярно-генетического изучения возбудителя. Эти данные позволяют выявить реальное число случаев заболевания среди клинически сходных состояний и таким образом установить истинную заболеваемость, классифицировать выявленные случаи как местные или завозные и подтвердить либо исключить наличие эндемичной циркуляции вируса. В Республике Беларусь с 2011 г. проводится лабораторная верификация эпидемического паротита с использованием серологических и молекулярно-генетических методов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ заболеваемости ЭП в Республике Беларусь за десятилетний период (2013–2022 гг.) на основании результатов лабораторного обследования пациентов и филогенетического исследования возбудителя.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Анализ заболеваемости ЭП в Республике Беларусь за период 2013–2022 гг. выполнен по данным официальной регистрации. С целью лабораторной верификации эпидемического паротита исследован биологический материал (сыворотка крови, носоглоточный мазок, моча) 1013 пациентов с острым односторонним или двухсторонним воспалением слюнных желез в этот же период во всех регионах страны.

Лабораторным подтверждением диагноза считали положительный результат, полученный хотя бы в одном из следующих исследований: выявление сывороточных IgM к вирусу паротита, обнаружение нарастания концентрации IgG к вирусу паротита, детекция РНК вируса паротита в биологических образцах (носоглоточный мазок и моча).

Определение IgM- и IgG-антител к вирусу паротита выполняли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем производства Virion/Serion (Германия), Euroimmun (Германия), «Вектор-БЕСТ» (Российская Федерация).

РНК из мочи и носоглоточного мазка выделяли с помощью наборов QIAamp Viral RNA Mini Kit (Qiagen, Германия). Выявление РНК вируса паротита проводили методом ОТ-ПЦР в режиме реального времени и гнездовой ОТ-ПЦР со специфическими

праймерами к SH-гену согласно описанному протоколу [14]. С целью генотипирования ПЦР продукты, полученные при проведении гнездовой ПЦР, вырезали из геля и после очистки секвенировали с использованием набора BigDyeTerminatorv.3.1 Cycle Sequencing kit (AppliedBiosystems, США) на капиллярном секвенаторе 3500 (Applied Biosystems, США). Нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программ SeqScape, BioEdit и MEGA 6.0 [15].

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В Беларуси официально зарегистрировано 38 случаев эпидемического паротита, среди которых были как лабораторно подтвержденные, так и диагностированные только на основании клинических данных.

Для лабораторной верификации диагноза ЭП за десятилетний период с 2013 по 2022 г. в лаборатории вакциноуправляемых инфекций РНПЦ эпидемиологии и микробиологии проведено обследование 1013 подозрительных на ЭП пациентов с острым односторонним или двухсторонним сиаденитом из всех 7 регионов Республики Беларусь. Ежегодно было обследовано от 188 до 43 пациентов.

Диагноз ЭП был подтвержден у 29 пациентов (4 – в 2013 г., 2 – в 2014 г., 1 – в 2015 г., 11 – в 2016 г., 1 – в 2017 г., 1 – в 2018 г., 7 – в 2019 г., 1 – в 2020 г., 1 – в 2021 г., 0 – в 2022 г.), в том числе у 16 – на основании обнаружения специфических IgM-антител, 3 – IgM-антител и нарастания концентрации IgG-антител, 9 – IgM-антител и РНК вируса, 1 – РНК вируса.

Таким образом, ЭП был лабораторно верифицирован лишь у 2,9% обследованных лиц с подозрением на это заболевание, а в подавляющем большинстве случаев – 97,1% – этот диагноз был исключен. Как известно, характерное для ЭП поражение слюнных желез может быть проявлением других инфекционных, а также неинфекционных заболеваний, что делает проведение специфического лабораторного обследования принципиально важным для их дифференциальной диагностики [16].

Из 29 лабораторно подтвержденных случаев ЭП 19 случаев были выявлены у граждан Республики Беларусь, в том числе 5 из них развились после посещения других стран в сроки, соответствующие инкубационному периоду заболевания, и классифицированы как завозные по эпидемиологическим данным: из России (2013 г.), Чехии (2013 г.), Индии (2014 г.), Литвы, Австрии, Чехии (2019 г.), Израиля (2020 г.) (см. таблицу).

Десять случаев ЭП были подтверждены у иностранных граждан, временно пребывающих на территории Республики Беларусь (Китай – 1 (2016 г.), Таджикистан – 1 (2016 г.), Россия (Республика Чечня) – 7 (2016 г.) и 1 (2017 г.)), и официальной регистрации в Республике Беларусь не подлежали.

Таким образом, из 38 официально зарегистрированных в Республике Беларусь за десятилетний период случаев ЭП лабораторно были подтверждены 19 (50,0%). Пациенты были в возрасте от 2 до 49 лет (медиана возраста 20 лет). Из них дети до 18 лет составили 41,4% (12/29), взрослые – 58,6% (17/29). Среди заболевших 15 человек не имели сведений о прививках, 4 (13,7%) не были привиты, 8 (27,5%) получили 1 дозу вакцины и 2 (6,9%) человека – 2 дозы.

С учетом значительной доли случаев с отвергнутым диагнозом эпидемического паротита с целью этиологической расшифровки заболеваний было проведено расширенное исследование всех 104 образцов носоглоточных мазков, полученных

Выявление случаев эпидемического паротита на территории Республики Беларусь, 2013–2022 гг.
Detection of cases of epidemic parotiditis on the territory of the Republic of Belarus, 2013–2022

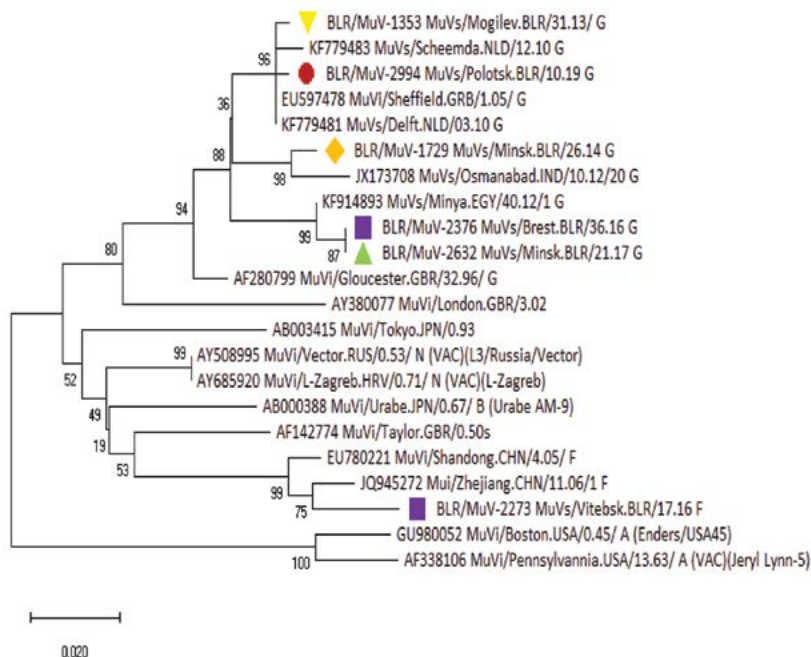
Год	Лабораторно верифицированные случаи эпидемического паротита	
	Граждане Республики Беларусь, n=19	Иностранные граждане, n=10
2013	Завоз из России – 1 Завоз из Чехии – 1 Источник не установлен – 2	–
2014	Завоз из Индии – 1 Источник не установлен – 1	–
2015	Источник не установлен – 1	–
2016	Источник не установлен – 2	Таджикистан – 1 Китай – 1 Россия (Республика Чечня) – 7
2017	Нет	Россия (Республика Чечня) – 1
2018	Источник не установлен – 1	–
2019	Завоз из ЕС (Литва, Австрия, Чехия) – 1 Связанный с завозным – 1 Источник не установлен – 5	–
2020	Завоз из Израиля – 1	–
2021	Источник не установлен – 1	–
2022	Нет	–

от пациентов в 2019–2022 гг. Только в одном из этих образцов была выявлена РНК вируса паротита. Из остальных 103 образцов в 13 (12,6%) был обнаружен генетический материал других вирусов – возможных возбудителей сиаладенита: в 6 (5,8%) – вируса Эпштейна – Барр, 5 (4,9%) – цитомегаловируса, 2 (1,9%) – энтеровируса.

Полученные данные подтверждают, что характерные для эпидемического паротита клинические проявления могут наблюдаться и при других вирусных инфекциях. Вместе с тем в условиях резкого снижения циркуляции вирусов паротита, достигнутого благодаря успешной вакцинопрофилактике, другие возбудители не играют существенной роли в возникновении сиаладенита, и каждый из них является достаточно редкой находкой при исследовании носоглоточных мазков пациентов.

Важную информацию для эпидемиологического анализа предоставляют результаты молекулярно-генетического изучения возбудителя. Секвенирование SH-гена вируса и генотипирование вируса паротита были проведены для 5 случаев ЭП, выявленных в 2013–2019 гг. (см. рисунок).

Так, вирус паротита, выявленный в 2013 г. от завозного из Чехии случая заболевания, относился к генотипу G. По данным литературы, в 2013 г. в Чехии отмечалась крупная вспышка эпидемического паротита (1553 случая заболевания), вызванная вирусом этого генотипа [17]. В 2014 г. от завозного из Индии случая был получен вирус паротита, который также относится к генотипу G (в Индии в этот период отмечалась коциркуляция генотипов G и C [12]), однако обладал значительной долей различий (2,8%, 9 замен) в сравнении с вирусом, завезенным из Чехии. В 2016 г. выявленный у гражданина Китая вирус паротита принадлежал к генотипу F, доминирующему в циркуляции в этой стране [18]. Также в 2016 г. было установлено, что случаи эпидпаротита у детей из Чеченской Республики, временно находящихся с родителями на территории г. Бреста, были вызваны вирусом генотипа G. Данный вариант



Филогенетическое древо на основе 316 на основе фрагмента SH-белка вирусов паротита генотипов G и F, включая штаммы, выявленные в Беларуси в 2013–2019 гг.
A phylogenetic tree based on 316 based on a fragment of the SH protein of parotiditis viruses of genotypes G and F, including strains identified in Belarus in 2013–2019.

вируса отличался от вариантов генотипа G, завезенных в Республику Беларусь ранее из Чехии и Индии. Наиболее поздний случай ЭП, для которого выполнено генотипирование возбудителя, был зарегистрирован в 2019 г. у гражданина Беларуси после возвращения из поездки по европейским странам (последнее место посещения – Чехия). Вирус принадлежал к генотипу G, наиболее распространенному в настоящее время в Европейском регионе, при этом существенно отличался от обнаруженных в стране в 2014–2017 гг. и имел большее сходство с завезенным в Республику Беларусь из Чехии в 2013 г.

Многообразие генетических вариантов возбудителя, выявляемых в стране на фоне очень низкой заболеваемости ЭП, подтверждает завозной характер случаев и свидетельствует об отсутствии эндемичной циркуляции вируса на территории Республики Беларусь.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование подтверждает спорадический характер заболеваемости ЭП, достигнутый в Республике Беларусь благодаря успешной вакцинопрофилактике.

В 97% случаев, подозрительных на ЭП, на основании результатов серологического и молекулярно-генетического обследования этот диагноз был отвергнут.

Расширенное молекулярно-генетическое обследование пациентов с отвергнутым диагнозом ЭП свидетельствует о том, что сходные клинические проявления могут быть обусловлены и другими вирусами, в том числе цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна – Барр, энтеровирусами.

Выполненное генотипирование и филогенетический анализ вирусов паротита свидетельствуют о многообразии генетических вариантов возбудителя, выявляемых в стране, что подтверждает завозной характер случаев и отсутствие эндемичной циркуляции вируса паротита на территории Республики Беларусь.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kutty P.K., et al. Guidance for isolation precautions for mumps in the United States: a review of the scientific basis for policy change. *Clinical infectious diseases*. 2010;50(12):1619–1628.
2. Updated recommendations for isolation of persons with mumps. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2008;57(40):1103–1105.
3. Hviid A., Rubin S., Mühlemann K. Mumps. *Lancet*. 2008;371(9616):932–944.
4. WHO. *Mumps – number of reported cases*. Geneva: World Health Organization [updated 2022 July 15; cited 2023 June 5].
5. WHO. *Immunization coverage fact sheet*. Geneva: World Health Organization [update 2022 July 14; cited 2023 June 5].
6. CDC. Summary of notifiable diseases – United States, 2003. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2005;52(54).
7. Beleni A.J., Borgmann S. Mumps in the Vaccination Age: Global Epidemiology and the Situation in Germany. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;15(8):1618.
8. Harling R., et al. The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine: a case control study. *Vaccine*. 2005;23(31):4070–4074.
9. Ladbury G., et al. Smoking and older age associated with mumps in an outbreak in a group of highly-vaccinated individuals attending a youth club party, the Netherlands, 2012. *Euro Surveill*. 2014;19(16):20776.
10. Barskey A.E., Glasser J.W., LeBaron C.W. Mumps resurgences in the United States: A historical perspective on unexpected elements. *Vaccine*. 2009;27(44):6186–6195.
11. Lewnard J.A., Grad Y.H. Vaccine waning and mumps re-emergence in the United States. *Sci. Transl. Med*. 2018;10. eaao5945.
12. Jin L., et al. Genomic diversity of mumps virus and global distribution of the 12 genotypes. *Rev. Med. Virol*. 2015;25(2):85–101.
13. Chimanovich V.P., Samoylovich E.O. Annual dynamics and age-related features of the incidence of epidemic parotiditis in the periods of single-dose and double-dose immunization in the Republic of Belarus. *Medical J*. 2013;4(4):107–110.
14. Instructions for use "Methods of laboratory diagnosis of parotiditis": approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus on June 2, 2014. № 022-1213. Available from: http://www.belriem.by/images/docs/instruction_main/022-1213_02.06.2014.pdf.
15. Tamura K., et al. MEGA 6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0. *Mol. Biol. Evol*. 2013;30(3):2725–2729.
16. Francis C.L., Larsen C. Pediatric sialadenitis. *Otolaryngol. Clin. North Am*. 2014;47:763–778.
17. Havlockova M., et al. Mumps in the Czech Republic in 2013: clinical characteristics, mumps virus genotyping and epidemiological links. *Centr. Eur. J. Public. Health*. 2016;24(1):22–28.
18. Cui A., et al. Mumps Epidemiology and Mumps Virus Genotypes Circulating in Mainland China during 2013–2015. *PLoS One*. 2017;12(1):e0169561.