

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.6.015>



Самойлович Е.О.¹, Семейко Г.В.¹, Ермолович М.А.¹, Игнатов К.О.²

¹ Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии,
Минск, Беларусь

² Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья,
Минск, Беларусь

Корь: современная ситуация в Республике Беларусь

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: идея статьи, написание текста и редактирование – Самойлович Е.О.; выполнение серологической и молекулярной диагностики – Семейко Г.В., Ермолович М.А.; получение и анализ эпидемиологических данных – Игнатов К.О.

Подана: 12.09.2023

Принята: 16.10.2023

Контакты: esamoilovich@gmail.com

Резюме

Представлена информация по выполнению программы элиминации кори в Европейском регионе ВОЗ и Республике Беларусь. Показано, что, несмотря на отсутствие эндемичной циркуляции вируса кори в Республике Беларусь, периодически регистрируются подъемы заболеваемости, связанные с завозом вируса на территорию страны, что требует проведения постоянного эпидемиологического слежения за этой инфекцией. Выполнен анализ эпидемиологической ситуации по кори в Республике Беларусь в январе – сентябре 2023 г. (49 случаев) на основании данных лабораторной диагностики и молекулярно-эпидемиологического мониторинга. Установлено, что 15 из 49 случаев являлись завозными. На долю лиц старше 20 лет пришлось 85,7% случаев. Отсутствие регистрации кори среди детей 1–9 лет подтверждает высокий охват плановой вакцинацией против кори детей согласно Национальному календарю прививок (в 12 месяцев и 6 лет). Несмотря на то, что молекулярно-эпидемиологический мониторинг занимает важное место в системе эпидемиологического надзора, в 2023 г. в связи с завозами на территорию Республики Беларусь преимущественно одного генетического варианта вируса кори (D8) ведущая роль в расшифровке его цепочек передачи принадлежала эпидемиологическим данным. После проведенных в 2019–2022 гг. мероприятий по подчищающей иммунизации против этой инфекции целесообразно проведение исследований популяционного иммунитета для прогнозирования дальнейшей эпидемиологической ситуации по кори в стране.

Ключевые слова: корь, вакцинация, эпидемиологический надзор, лабораторная диагностика, популяционный иммунитет

Samoilovich E.¹, Semeiko G.¹, Yermalovich M.¹, Ignatau K.²

¹ Republican Research and Practical Center for Epidemiology and Microbiology, Minsk, Belarus

² Republican Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Minsk, Belarus

Measles: Current State of the Problem in the Republic of Belarus

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: the idea of the article, writing the text and editing – Samoilovich E.; performing serological and molecular diagnostics – Semeiko G., Yermalovich M.; obtaining and analyzing epidemiological data – Ignatau K.

Submitted: 12.09.2023

Accepted: 16.10.2023

Contacts: esamoilovich@gmail.com

Abstract

Information on the implementation of the measles elimination program in the WHO European Region and the Republic of Belarus is provided. It has been shown that despite the absence of endemic circulation of the measles virus in the Republic of Belarus, increases in incidence associated with the importation of the virus into the country are periodically recorded, which requires constant surveillance for this infection. An analysis of the epidemiological situation of measles in the Republic of Belarus in January – September 2023 (49 cases) was performed based on laboratory diagnostic data and data of molecular epidemiological monitoring. It was established that 15 out of 49 cases were imported. Persons over 20 years of age accounted for 85.7% of cases. The lack of registration of measles among children 1–9 years old confirms the high coverage of routine vaccination against measles in children according to the National Vaccination Calendar (at 12 months and 6 years). Despite the fact that molecular epidemiological monitoring occupies an important place in the surveillance system, in 2023, due to the importation of predominantly one genetic variant of the measles virus (D8) into the Republic of Belarus, the leading role in deciphering its transmission chains belonged to epidemiological data. After carried out in 2019–2022 measures for clean-up immunization against this infection, it is advisable to conduct studies of population immunity in order to predict the further epidemiological situation of measles in the country.

Keywords: measles, vaccination, surveillance, laboratory diagnostics, population immunity

■ ВВЕДЕНИЕ

Корь – одна из наиболее контагиозных инфекций человека. Вирус кори относится к роду *Morbillivirus* семейства *Paramyxoviridae*, является одноцепочным РНК-содержащим оболочечным вирусом. Человек – единственный источник инфекции. Существует один антигенный тип вируса кори. Геном вируса кодирует 8 белков, включая гемагглютинин (Н) и гибридный белок (F), которые являются поверхностными белками, важными для проникновения в клетку. Пожизненный иммунитет, возникающий после заболевания, определяется нейтрализующими антителами к белку Н [1]. Изучение нуклеотидной последовательности генома вируса к настоящему времени выявило 24 разных генотипа, которые могут использоваться для отслеживания цепочек передачи вируса и расшифровки вспышек кори [2].

До внедрения вакцинации против кори в 60-е годы XX века крупные эпидемии случались каждые 2–3 года, и, по оценочным данным, ежегодно в мире наблюдалось 30 миллионов случаев кори и более 2 миллионов смертей, более 95% лиц к 15-летнему возрасту переболели этой инфекцией [3].

Внедрение вакцинации привело к существенному снижению заболеваемости, вплоть до возможности провозглашения цели элиминации этой инфекции. В 2012 г. Всемирная ассамблея здравоохранения одобрила Глобальный план действий в отношении вакцин с целью элиминации кори в четырех из шести регионов ВОЗ к 2015 г. и в пяти регионах к 2020 г. К настоящему времени все шесть регионов ВОЗ утвердили цели по элиминации кори, в пяти регионах, в том числе Европейском, наряду с элиминацией кори ставится цель элиминации краснухи [4].

Элиминация определяется как отсутствие эндемичных случаев кори на определенной географической территории в течение не менее 12 месяцев при наличии хорошо функционирующей системы эпидемиологического надзора [5]. Элиминация может быть объявлена при отсутствии эндемичных случаев кори в течение не менее 36 месяцев. Достижение статуса элиминации не исключает появления завозных случаев, но завезенный вирус не должен циркулировать в стране более 12 месяцев.

Для прекращения передачи вируса кори необходим высокий уровень популяционно-го иммунитета, что связано с высокой контагиозностью этой инфекции. Пороговый уровень популяционного иммунитета, достаточный для предотвращения передачи вируса кори, является самым высоким из всех управляемых инфекций и варьирует в различных условиях, колеблясь от 89% до 94% [6].

Для установления того, добились ли страна или регион элиминации кори, региональные комиссии по верификации элиминации рассматривают данные по пяти направлениям: эпидемиология заболевания, популяционный иммунитет, качество эпидемиологического надзора, устойчивость программы элиминации и данные о генотипировании вируса кори, что позволяет провести комплексную основанную на объективных данных оценку эффективности выполнения программы элиминации и потенциала страны в отношении поддержания статуса элиминации в будущем [3].

Европейская региональная комиссия по верификации элиминации кори и краснухи начала свою работу в 2012 г. На последнем (11-м) заседании комиссии, которое состоялось 8–10 ноября 2022 г., по результатам анализа ежегодных отчетов, предоставленных странами, 33 страны региона были отнесены к странам, предоставившим доказательства отсутствия эндемичной передачи вируса кори, и 48 стран – к предоставившим доказательства отсутствия эндемичной передачи вируса краснухи [7]. Республика Беларусь уже на протяжении ряда лет расценивается комиссией как страна, достигшая элиминации обеих инфекций.

В Республике Беларусь вакцинация против кори детей с использованием одной дозы вакцины выполняется с 1967 г., с 1987 г. вакцинация осуществляется по двухдозовой схеме (в 12 месяцев и 6 лет). Достигаются высокие показатели охвата вакцинацией. Тем не менее на фоне спорадической заболеваемости корью периодически случаются ее подъемы, как правило, связанные с неблагополучной ситуацией по этой инфекции в соседних странах. На протяжении двух последних десятилетий годами подъема заболеваемости были 2006 г. (149 случаев), 2011 (51 случай), 2014 (64 случая) и 2018 (259 случаев), 2019 (201 случай) [8–10]. Очередной подъем заболеваемости отмечается и в 2023 г. Он связан с ростом заболеваемости в соседних странах.

В целом в Европейском регионе ВОЗ после крупной вспышки кори в 2018 г. (83 540 случаев) и 2019 г. (104 248 случаев) с началом пандемии COVID-19 заболеваемость корью значительно снизилась (2020 г. – 12 204 случая, 2021 г. – 159 случаев). Однако уже в 2022 г. наметился рост заболеваемости (937 случаев), который продолжился и в 2023 г. За 2 первых месяца 2023 г. число выявленных случаев кори превысило общее число случаев, выявленных в 2022 г. [11].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эпидемиологической ситуации по кори в Республике Беларусь в январе – сентябре 2023 г. на основании данных лабораторной диагностики и молекулярно-эпидемиологического мониторинга.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

При проведении лабораторного обследования подозрительных на корь лиц в соответствии с рекомендациями ВОЗ основным методом было выявление специфических IgM-антител в ИФА [12]. Обнаружение РНК вируса кори в носоглоточном мазке и/или моче в диагностической ОТ-ПЦР в реальном времени использовали в первую очередь для вакцинированных ранее пациентов, у которых результаты исследования IgM-антител были отрицательными или сомнительными, а также для пациентов с неустановленным источником инфицирования с целью последующего секвенирования фрагмента вирусного генома и генотипирования вируса кори для установления его происхождения и расшифровки цепочек передачи.

Антитела класса IgM к вирусу кори определяли с использованием иммуноферментных тест-систем производства «Вектор-БЕСТ» (Российская Федерация).

Выделение вирусной РНК из клинического материала выполняли с помощью набора «АртРНК MiniSpin» («АртБиоТех», Беларусь).

РНК вируса кори определяли методом диагностической одностадийной ОТ-ПЦР в режиме реального времени праймерами [13], для целей генотипирования выполняли амплификацию фрагмента N гена длиной 450 п. о. с помощью одностадийной ОТ-ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов реакции [14].

Полученные фрагменты кДНК вирусов кори вырезали из геля и очищали с использованием набора QIAEX II Gel Extraction Kit (QIAGEN, Германия). Секвенирование выполняли в обоих направлениях с использованием набора BigDye Terminator v.3.1 Cycle Sequencing kit (Life Technologies, США) на капиллярном секвенаторе 3500 (Life Technologies, США).

Редактирование полученных нуклеотидных последовательностей осуществляли с использованием лицензионного программного обеспечения SeqScape v.3.0 (Applied Biosystems, США). Филогенетический анализ выполняли с помощью программы MEGA версии 10 [15]. Эволюционные расстояния между последовательностями определяли на основании двухпараметрической модели эволюции Кимура. Достоверность топологий филограмм оценивали методом псевдореплик (анализировалась 1000 псевдореплик).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Первый случай кори в 2023 г. был зарегистрирован в феврале, после отсутствия выявления таких случаев на протяжении 20 месяцев – с мая 2021 г. С 8-й по 33-ю неделю 2023 г. было выявлено 49 случаев кори (рис. 1). Корь регистрировалась в 6 из 7 регионов страны (табл. 1).

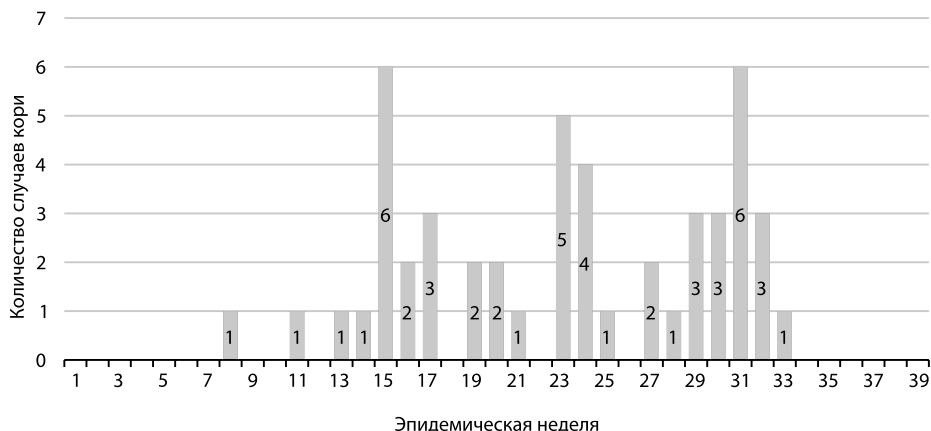


Рис. 1. Понедельная регистрация случаев кори в Республике Беларусь в 2023 г. (январь – сентябрь)
Fig. 1. Monthly registration of measles cases in the Republic of Belarus in 2023 (January – September)



Таблица 1
Региональное распределение случаев кори, выявленных в Республике Беларусь в 2023 г.
(январь – сентябрь)
Table 1
Regional distribution of measles cases detected in the Republic of Belarus in 2023 (January – September)

Регион	Число выявленных случаев	Из них число завозных случаев
Брестская обл.	0	0
Витебская обл.	17	4
Гомельская обл.	3	1
Гродненская обл.	1	1
Минская обл.	2	1
Могилевская обл.	23	5
г. Минск	3	3
Всего	49	15

Наибольшее количество случаев выявлено в Могилевской (23 случая) и Витебской (17 случаев) областях. По эпидемиологическим данным, 15 из 49 случаев являлись завозными. Преимущественно отмечались завозы из Российской Федерации (13), а также было выявлено по одному случаю завоза из Казахстана и Египта.

Все 49 выявленных случаев кори были лабораторно подтверждены в Республиканской лаборатории по кори и краснухе (РНПЦ эпидемиологии и микробиологии) обнаружением IgM-антител в сыворотке крови в ИФА и/или выявлением РНК вируса кори в носоглоточном соскобе и/или моче с использованием ПЦР. Так, для 26 случаев диагноз был подтвержден с использованием одного метода – выявление IgM-антител (23 случая), выявление РНК вируса кори (3 случая); 23 пациента были обследованы с использованием двух методов. Результаты лабораторного подтверждения представлены на рис. 2.

Как свидетельствуют данные литературы и результаты наших исследований, выявление IgM-антител в иммуноферментном анализе является весьма надежным и информативным методом диагностики кори. Единственным ограничением этого метода является тот факт, что его можно использовать для исследования сывороток крови, собранных от пациентов не ранее

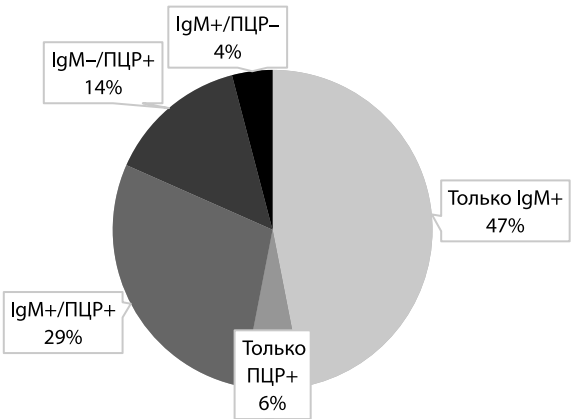


Рис. 2. Результаты лабораторного подтверждения диагноза
Fig. 2. Results of laboratory confirmation of the diagnosis

4-го дня со дня появления сыпи и до 28-го дня соответственно. Следовательно, при отрицательном результате исследования сыворотки, собранной в более ранние сроки, этот результат не гарантирует отсутствия у пациента кори и исследование нужно повторить позднее, если носоглоточный смыв или моча пациента не были исследованы в ПЦР. В нашем исследовании от 24 пациентов с предполагаемым диагнозом «корь» на исследование была предоставлена только сыворотка крови и диагноз «корь» был подтвержден обнаружением IgM-антител.

Обнаружение РНК вируса в носоглоточном мазке или моче в ПЦР – более сложный и дорогостоящий метод исследования, который можно использовать в первые 7 дней от начала сыпи. В нашем исследовании у 3 пациентов диагноз был подтвержден обнаружением РНК вируса в первые дни от начала сыпи и забор крови для исследования IgM-антител не потребовался.

От 24 пациентов был предоставлен материал и для серологического, и для вирусологического исследования, собранный в правильные сроки. У 15 из них были выявлены и IgM-антитела, и РНК вируса. У 7 пациентов была выявлена РНК вируса при отрицательном результате исследования IgM-антител. Такая ситуация имеет место при диагностике инфекции у вакцинированных ранее пациентов, у которых иммунный ответ развивается по вторичному типу, опосредованному клетками памяти, образовавшимися после первого контакта с антигеном. Еще у двух пациентов были выявлены IgM-антитела, но РНК вируса в биологическом материале выявить не удалось, вероятно, в результате погрешностей его забора или транспортировки.

Как и в предыдущие вспышки кори, в 2023 г. преимущественно корью заболевали взрослые (рис. 3). На долю лиц старше 20 лет пришлось 85,7% случаев. Один случай кори выявлен у ребенка до месяца жизни, чья мама заболела корью в ранний послеродовый период. Ни одного случая не было выявлено в возрастной группе детей 1–9 лет. Самому старшему заболевшему было 62 года. Средний возраст заболевших составил 34 года, медиана возраста – 35 лет.

Молекулярно-эпидемиологическим исследованиям принадлежит важная роль в оценке эпидемиологической ситуации по кори. Для расшифровки цепочек передачи вируса кори выполнено секвенирование С-концевого фрагмента N-гена для 18 вирусов кори. Как показали результаты секвенирования, все они относились к генотипу D8, трем его генетическим линиям (табл. 2).

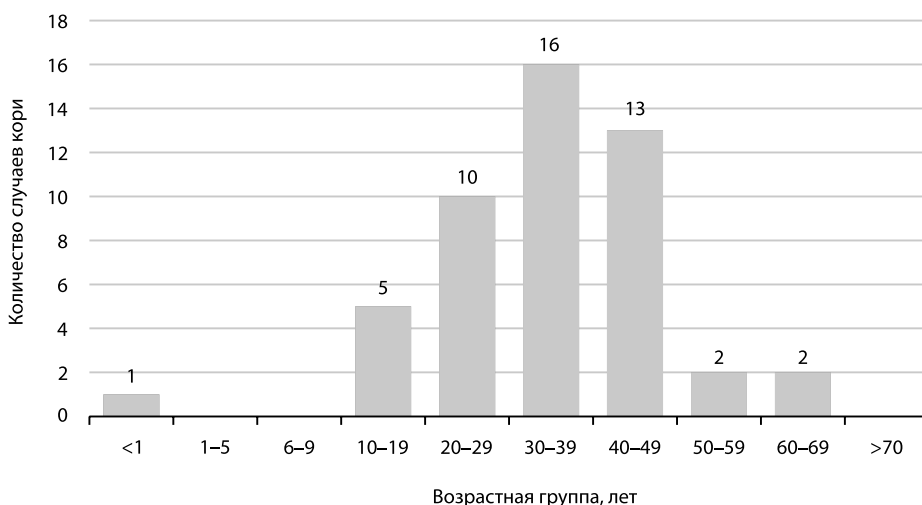


Рис. 3. Возрастное распределение случаев кори, Республика Беларусь, 2023 г.

Fig. 3. Age distribution of measles cases, Republic of Belarus, 2023



Таблица 2
Генетическое разнообразие вирусов кори, Республика Беларусь, 2023 г. (9 мес.)

Table 2
Genetic diversity of measles viruses, Republic of Belarus, 2023 (9 months)

Генетическая линия	Геновариант / код в базе данных MeaNS	Число вирусов кори
MVс/Patan.IND/16.19	8248_MVs/Rudaki.TJK/49.21	12
	8459	5
MVs/Victoria.AUS/6.11	8422	1

Первым на территорию Республики Беларусь был завезен вариант 8248_MVs/Rudaki.TJK/49.21, относящийся к генетической линии MVс/Patan.IND/16.19. Этот вариант впервые был обнаружен в конце 2021 г. в Таджикистане, в январе 2022 г. он был завезен в Российскую Федерацию, где получил широкое распространение, очень быстро став доминирующим. В 2023 г. отмечались случаи выявления этого геноварианта в Казахстане, Кыргызстане, Великобритании, Финляндии, Швеции, Швейцарии, США, Египте. В Республике Беларусь в 2023 г. он был выявлен в 6 из 7 регионов (за исключением Брестской области).

Геновариант 8459 является близкородственным варианту 8248_MVs/Rudaki.TJK/49.21, отличия составили 1 нуклеотидную замену (0,22%). В нашей стране он имел локальное распространение – выявлялся только в Витебской области в марте и апреле 2023 г. Несмотря на такие небольшие отличия между этими двумя геновариантами, полученные данные позволяют дифференцировать и отслеживать отдельные цепочки передачи вируса кори.

Геновариант 8422, относящийся к генетической линии MVс/Victoria.AUS/6.11, являлся завозным из Египта и дальнейшего распространения в Республике Беларусь не получил.

Как известно, важную роль в прогнозировании дальнейшей ситуации по кори в стране играют результаты изучения популяционного иммунитета. Выполненное в 2019 г. сероземиологическое исследование (обследовано 2229 человек в возрасте от 2 до 75 лет из всех 7 регионов страны) показало, что уровень популяционного иммунитета составил 84,6% [16], что ниже порогового уровня (89–94%), позволяющего предотвратить трансмиссию вируса в случае его завоза [6]. После проведенных в 2019–2022 гг. широкомасштабных мероприятий по подчищающей иммунизации против кори (привито 174 000 человек, не имеющих документальных сведений о вакцинации против кори, о перенесенной кори, о результатах серологического исследования крови, подтверждающего наличие защитных уровней IgG-антител к вирусу кори, или имеющих документальные сведения только об одной прививке против кори) иммунитет населения не изучался. Целесообразно проведение таких исследований как с применением иммуноферментных тест-систем, так и с определением вируснейтрализующих антител в культуре клеток. Как известно, именно обнаружение вируснейтрализующих антител является наиболее объективным доказательством существования иммунитета к кори, способного обеспечить защиту от этой инфекции [17].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на отсутствие эндемичной циркуляции вируса кори в Республике Беларусь, периодически регистрируются вспышки кори, связанные с завозом вируса на территорию страны, что требует проведения постоянного эпидемиологического слежения за этой инфекцией. Корью заболевают преимущественно взрослые. Отсутствие регистрации кори среди детей 1–9 лет подтверждает высокий охват плановой вакцинацией против кори детей согласно Национальному календарю прививок (в 12 месяцев и 6 лет). Молекулярно-эпидемиологический мониторинг занимает важное место в системе эпидемиологического надзора. Однако в 2023 г. в связи с завозами на территорию Республики Беларусь преимущественно одного генетического варианта вируса кори ведущая роль в расшировке его цепочек передачи принадлежала

эпидемиологическим данным. Результаты изучения популяционного иммунитета к кори с использованием иммуноферментного анализа в 2019 г. свидетельствовали о существовании высокой доли серонегативных. После проведенных в 2019–2022 гг. мероприятий по подчищающей иммунизации против кори целесообразно проведение исследований популяционного иммунитета для прогнозирования дальнейшей эпидемиологической ситуации по кори в стране.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. de Swart R.L., Yüksel S., Osterhaus A.D. (2005) Relative contributions of measles virus hemagglutinin- and fusion protein-specific serum antibodies to virus neutralization. *J Virol*, vol. 79, no 17, pp. 11547–51.
2. World Health Organization (2015) Genetic diversity of wild-type measles viruses and the global measles nucleotide surveillance database (MeaNS). *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 90, no 30, pp. 373–80.
3. World Health Organization (2017) Measles vaccines: WHO position paper – April 2017. *Wkly Epidemiol Rec*, vol. 92, no 17, pp. 205–28.
4. World Health Organization. Regional Office for Europe (2012) *Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020*. 42 p. Available at: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf?sequence=1
5. World Health Organization. Regional Office for Europe (2012) *Surveillance Guidelines for Measles, Rubella and Congenital Rubella Syndrome in the WHO European Region: update December 2012*. 64 p. Available at: <https://iris.who.int/handle/10665/350584>
6. Thompson K.M. (2016) Evolution and use of dynamic transmission models for measles and rubella risk and policy analysis. *Risk Analysis*, vol. 36, no 7, pp. 1383–403.
7. *Eleventh meeting of the European Regional Verification Commission for Measles and Rubella Elimination, 8–10 November 2022*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2023. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
8. Samoilovich E.O., Yermalovich M.A., Semeiko G.V. (2006) Outbreak of measles in Belarus, January–June 2006. *EuroSurveill*, vol. 11, no 30, pii=3011. Available at: <https://doi.org/10.2807/esw.11.30.03011-en>
9. Samoilovich E.O. (2014) Measles surveillance in Belarus: background for verification of infection elimination. *Medical Journal*, no 2, pp. 94–9.
10. Samoilovich E.O., Semeiko G.V., Yermalovich M.A. (2016) Achievements in measles and rubella elimination in the Republic of Belarus. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, vol. 15, no 4, pp. 94–9.
11. (2023) A report on the epidemiology of selected vaccine-preventable diseases in the European Region. *WHO EpiBrief*, no 1, pp. 9.
12. World Health Organization. Regional Office for Europe (2018) *Manual for the Laboratory-based Surveillance of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome: Chapter 1. Measles and rubella: An overview*. Available at: <https://www.who.int/publications/m/item/chapter-1-manual-for-the-laboratory-based-surveillance-of-measles-rubella-and-congenital-rubella-syndrome>
13. Hummel K.B., Lowe L., Bellini W.J. (2006) Development of quantitative gene-specific real-time RT-PCR assays for the detection of measles virus in clinical specimens. *J Virol Methods*, vol. 132, no 1–2, pp. 166–73.
14. Bankamp B., Byrd-Leotis L.A., Lopareva E.N. (2013) Improving molecular tools for global surveillance of measles virus. *J Clin Virol*, vol. 58, no 1, pp. 176–82.
15. Kumar S., Stecher G., Li M. (2018) MEGA X: Molecular Evolutionary Genetics Analysis across Computing Platforms. *Mol Biol Evol*, vol. 35, no 6, pp. 1547–9.
16. Samoilovich E.O., Semeiko G.V., Yermalovich M.A. (2020) Population immunity to measles in the Republic of Belarus following long-standing vaccination. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*, vol. 19, no 1, pp. 43–50.
17. Fiebelkorn A.P., Coleman L.A., Belongia E.A. (2016) Measles virus neutralizing antibody response, cell-mediated immunity, and immunoglobulin G antibody avidity before and after receipt of a third dose of measles, mumps, and rubella vaccine in young adults. *J Infect Dis*, vol. 213, pp. 1115–23.