

## Информационное письмо

«О ситуации по холере в Сибири и на Дальнем Востоке в 2015 г. и прогнозе на 2016 г.»

Миронова Л.В., Хунхеева Ж.Ю., Пономарева А.С., Урбанович Л.Я.,  
Басов Е.А., Миткеева С.К., Балахонов С.В.

Холера продолжает оставаться одной из актуальных и значимых особо опасных инфекций для здравоохранения многих стран, отнесенных к числу «новых и возвращающихся инфекций». В отдельных странах Африки, Америки и Азии с благоприятными для персистенции возбудителя холеры климато-географическими условиями, социально-экологическими факторами (низкий уровень социальной жизни населения, недостаток квалифицированной медицинской помощи, отсутствие санитарного благоустройства населенных пунктов и т.д.) эпидемиологическая ситуация по инфекции неблагоприятная. Это создает постоянную угрозу выноса возбудителя холеры на свободные территории с развитием эпидемических осложнений. В 2015 г. в мире зарегистрировано свыше 98 тыс. больных холерой в 31 стране мира по данным ВОЗ и Референс-Центра по мониторингу за холерой в РФ. Напряженной остается ситуация в странах Карибского бассейна: удельный вес больных холерой в трех странах (Куба, Гаити, Доминиканская республика) в 2015 г. составил 98 % от общего количества зарегистрированных случаев на американском континенте.

Отмечались межгосударственные завозы холеры в страны Африки и межконтинентальные из Кубы в Канаду, Великобританию, Италию, из Индии в Бельгию, из Филиппин в Германию. В текущем году, по данным информационного сайта Promedmail, с января по март зарегистрировано свыше 9 тыс. больных холерой.

На территории РФ последний случай завоза холеры зарегистрирован в 2014 г. авиационным транспортом из Индии, что свидетельствует о реальной

возможности импорта инфекции в Россию из эндемичных и неблагополучных по холере стран, а имевшие место эпидемические проявления инфекции на различных этапах текущей пандемии холеры в стране (Дагестан, 1994 г, Приморский край, Сахалинская область, 1999 г., Казань, 2001 г. и др.) и длительная циркуляция нетоксигенного вибриона эльтор на фоне эпидемиологического благополучия – о наличии благоприятных факторов и экологических ниш для сохранения и размножения холерного вибриона в объектах окружающей среды. Ситуация по холере в Сибирском и Дальневосточном регионах, в большей степени, зависит от состояния и уровня заболеваемости холерой в странах Азиатского континента, с которыми установлены тесные торгово-экономические, туристические связи. Согласно данным Референс-центра по мониторингу за холерой в странах Азии отмечена тенденция к росту заболеваемости при среднем ежегодном темпе на 6,778 % относительно 2006 г., что повышает риск заноса инфекции в регионы Сибири и Дальнего Востока. Это свидетельствует о необходимости проведения предиктивных мероприятий в рамках эпидемиологического надзора за холерой, включающих мониторинг поверхностных водоемов на наличие возбудителя, исследование по эпидпоказаниям лиц, вернувшихся из эндемичных и неблагополучных по инфекции стран в комплексе с информационным обеспечением на всех этапах надзора.

В субъектах Сибири и Дальнего Востока за период 2015 г. на наличие возбудителя холеры обследовано 10892 лиц, из которых 10299 (94,6 %) – больные с ОКИ, 27 (0,2 %) – умершие от острой кишечной инфекции и 566 (5,2 %) – обследованные на вибрионоительство (таблица 1). Во всех случаях получены отрицательные на *V. cholerae* результаты.

**Данные по обследованию людей на холеру на отдельных территориях Сибири и Дальнего Востока**

|  | Приморский край | Алтайский край | Кемеровская область | Новосибирская область | Иркутская область | Тюменская область (с ХМАО и ЯНАО) | Сахалинская область | Республика Алтай | Забайкальский край | Республика Бурятия | Томская область | Хабаровский край | Амурская область | ЕАО | Республика Тыва | Магаданская область |
|--|-----------------|----------------|---------------------|-----------------------|-------------------|-----------------------------------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|-----------------|------------------|------------------|-----|-----------------|---------------------|
| <b>Количество обследованных лиц, из них:</b> | 9136            | 16             | 155                 | 11                    | 45                | 791                               | 13                  | 5                | 32                 | 1                  | 20              | 519              | 47               | 94  | 6               | 1                   |
| больные ОКИ                                  | 9136            | 16             | 76                  | 11                    | 48                | 500                               | 13                  | 5                | 32                 | 1                  |                 | 423              | 47               | 34  | 6               | 1                   |
| умершие от ОКИ                               |                 |                | 6                   |                       |                   |                                   |                     |                  |                    |                    | 20              | 1                |                  |     |                 |                     |
| обследованные на вибрионосительство          |                 |                | 73                  |                       |                   | 291                               |                     |                  |                    |                    |                 | 95               |                  | 60  |                 |                     |

В рамках мониторинга поверхностных водоемов Сибири и Дальнего Востока в 2015 г. отобрано 17678 проб, из них воды – 16333, ила – 1339, гидробионтов – 6. На территории Приморского края, относящейся ко II типу по эпидемическим проявлениям холеры, отобрано и исследовано 2789 проб (15,8 %). В субъектах III типа А и Б подтипов исследовано 53,5 % (9454 пробы) и 26,7 % (4722 пробы), соответственно. В регионах подтипа В отобрано 4 % (713 пробы) от общего количества отобранных проб.

В результате микробиологического мониторинга изолировано восемь штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы и 1091 *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп (таблица 2). Штаммы *V. cholerae* O1 *eltor* изолированы в Иркутской области (один изолят – из воды Чертугеевского залива Иркутского водохранилища) и в Забайкальском крае (три – из воды р. Чита, два – из воды и ила р. Борзя, по одному – из р. Ингода и оз. Кенон). Штаммы *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп выделены в 14 субъектах Сибири и Дальнего Востока, из которых значительная часть (90,1 % - 992 штамма) – в субъектах, относящихся III типу А, Б подтипам по эпидемическим

проявлениям холеры, 8 % (88 штаммов) – на территории II типа (Приморский край).

Таблица 2

**Количество изолированных штаммов *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп на территориях Сибирского и Дальневосточного регионов в 2015 г.**

|  | Приморский край | Алтайский край | Красноярский край | Кемеровская область | Новосибирская область | Омская область | Иркутская область | Республика Саха (Якутия) | Республика Алтай | Республика Бурятия | Забайкальский край | Хабаровский край | Республика Хакасия | Республика Тыва |
|--|-----------------|----------------|-------------------|---------------------|-----------------------|----------------|-------------------|--------------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------------|--------------------|-----------------|
| <b>Всего штаммов <i>V. cholerae</i> не O1/ O139, из них:</b> | 88              | 39             | 78                | 134                 | 84                    | 86             | 105               | 21                       | 9                | 134                | 226                | 76               | 6                  | 5               |
| в зонах санитарной охраны                                    | 8               | 4              | 10                | 12                  | 16                    | 44             | 4                 | 1                        |                  | 13                 | 28                 | 6                |                    | 2               |
| в местах сброса хозяйственно-бытовых сточных вод             | 36              | 1              | 4                 | 34                  | 25                    | 13             | 21                | 1                        | 1                | 22                 | 49                 | 42               | 6                  |                 |
| в местах организованной рекреации                            | 37              | 30             | 45                |                     | 43                    | 29             | 45                | 19                       | 8                |                    | 135                | 14               |                    | 3               |
| в местах неорганизованной рекреации                          |                 |                |                   | 88                  |                       |                | 35                |                          |                  | 32                 |                    | 2                |                    |                 |
| объекты централизованного водоснабжения                      |                 |                |                   |                     |                       |                |                   |                          |                  | 9                  |                    |                  |                    |                 |
| объекты нецентрализованного водоснабжения                    |                 |                |                   |                     |                       |                |                   |                          |                  |                    |                    |                  |                    |                 |
| хозяйственно-бытовые сточные воды                            |                 |                |                   |                     |                       |                |                   |                          |                  | 22                 | 1                  | 12               |                    |                 |
| другие объекты   | 7               | 4              | 19                |                     |                       |                |                   |                          |                  | 36                 | 13                 |                  |                    |                 |

Из общего количества выделенных *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп большая часть приходится на зоны организованной и неорганизованной рекреации (51,8 %) и места сброса сточных вод (23,4 %).

По микробиологическим свойствам все изолированные штаммы *V. cholerae* O1 eltor характеризуются типичными для вида культурально-

морфологическими, биохимическими свойствами, агглютинируются O1 холерной диагностической сывороткой (до титра), серовароспецифической сывороткой Инаба (семь изолятов – до титра, один – до ½ титра). Все штаммы обладают гемолитической активностью в пробе Грейга, чувствительностью к фагу эльтор. Два штамма *V. cholerae eltor*, изолированные из р. Борзя и оз. Кенон чувствительны к цельному разведению классического фага, другие пять вибрионов эльтор, выделенные из рр. Чита, Борзя, Ингода, Чертугеевского залива – к начальным его разведениям.

Установлена резистентность изолированных *V. cholerae eltor* к ряду антибактериальных препаратов тетрациклинового ряда, аминогликозидов, производных нитрофуранов (таблица 3). Семь штаммов вибриона проявили устойчивость к доксициклину, фуразолидону, три – к канамицину, триметоприму, один – к ампициллину и гентамицину.

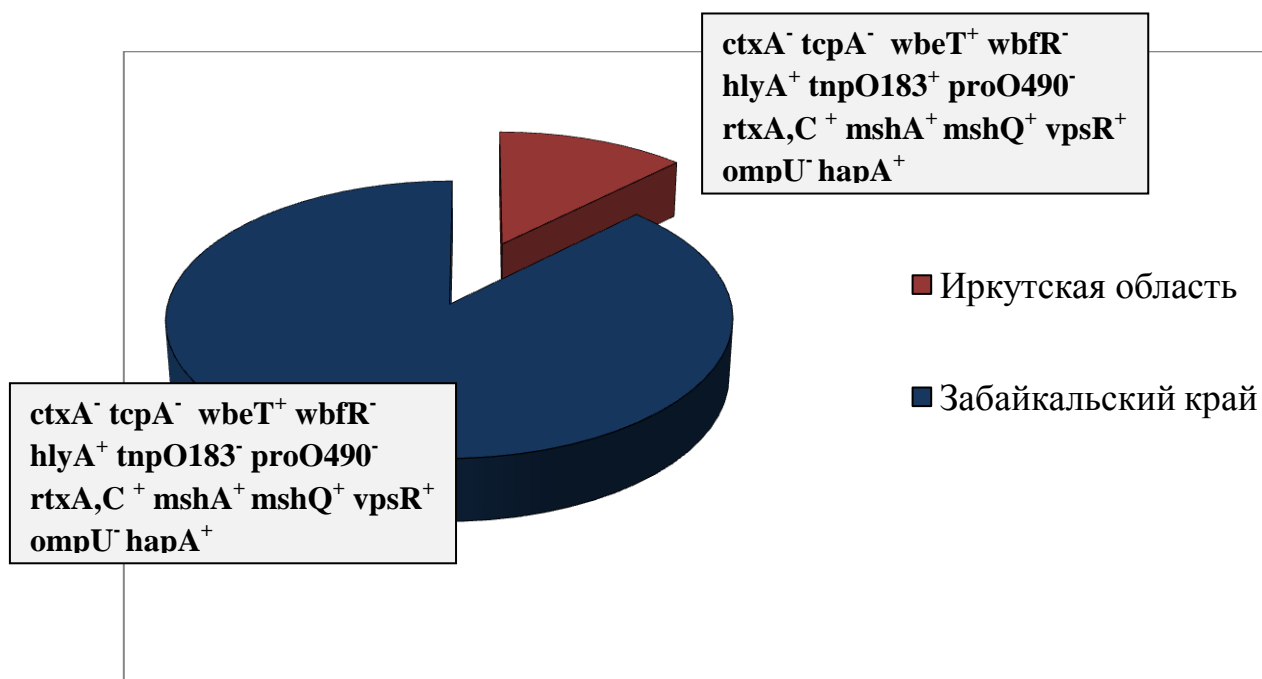
Таблица 3

**Антибиотикоустойчивость штаммов *V. cholerae O1 eltor*  
(по результатам определения диско-диффузионным методом)**

| Территория выделения штамма                  | Антибактериальные препараты к которым установлена резистентность |           |            |             |             |             |
|--|--|-----------|------------|-------------|-------------|-------------|
|  | Ампициллин   | Канамицин | Гентамицин | Доксициклин | Фуразолидон | Триметоприм |
| Иркутская область (n=1, Чертугеевский залив) |  |           |            | + (1)*      | + (1)       |             |
| Забайкальский край (n=3, р. Чита)            |  |           |            | + (3)       | + (2)       | + (2)       |
| Забайкальский край (n=2, р. Борзя)           |  | + (1)     |            | + (1)       | + (2)       | + (1)       |
| Забайкальский край (n=1, р. Ингода)          | + (1)  | + (1)     | + (1)      | + (1)       | + (1)       |             |
| Забайкальский край (n=1, оз. Кенон)          |  | + (1)     |            | + (1)       | + (1)       |             |

\* - в скобках указано количество штаммов *V. cholerae O1 eltor*

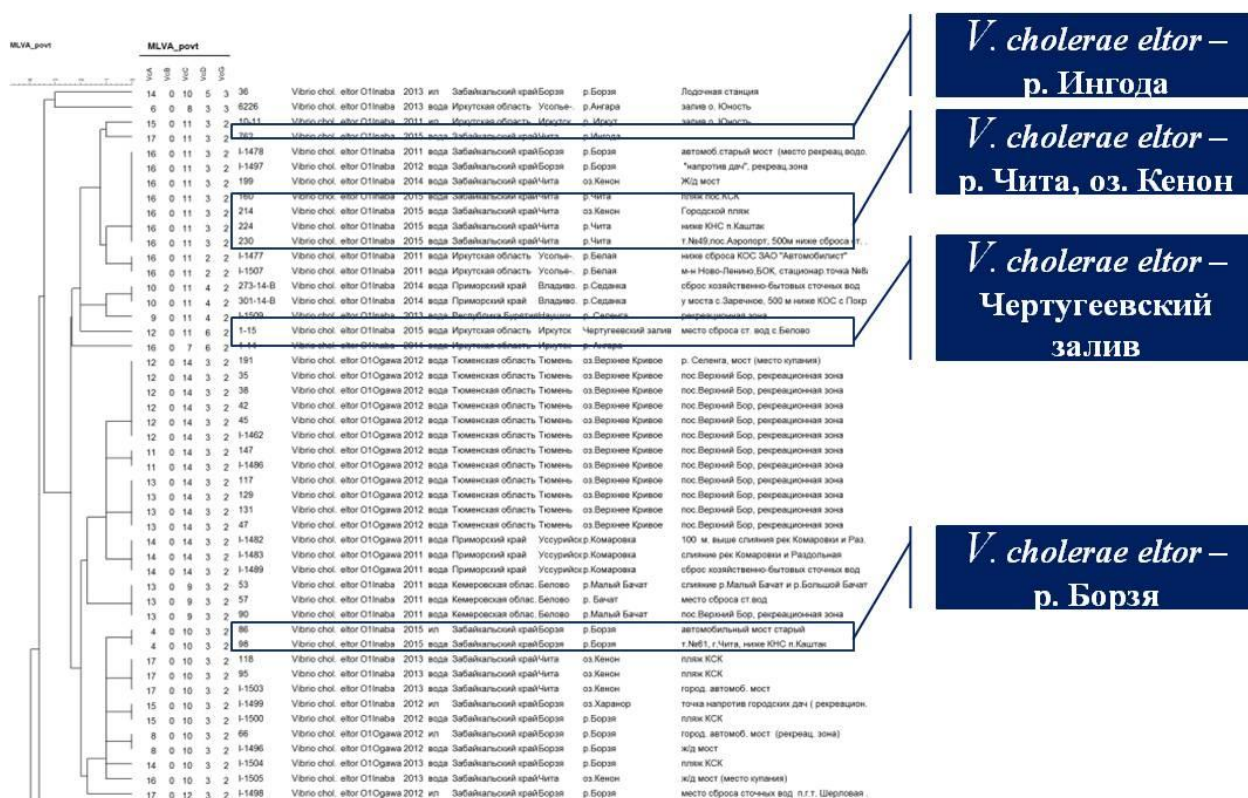
По результатам молекулярно-генетического анализа восьми штаммов *V. cholerae* O1 установлено, что исследуемые вибрионы эльтор характеризуются отсутствием основных детерминант патогенности, определяющих эпидемическую опасность возбудителя (*ctxAB*, *tcpA*) и наличием дополнительных (*rtxA*, *rtxC*, *hapA*, *hlyA*) (рисунок 1). Ген порина наружной мембраны *ompU* отсутствует в геноме всех штаммов холерного вибриона. По комплексу фрагментов «островов пандемичности» *tnp0183*, *pro0490* штаммы расценены как негативные за исключением *V. cholerae* O1, изолированного в г. Иркутске (*tnp0183<sup>+</sup>pro0490<sup>-</sup>*). Детерминанты персистенции холерного вибриона *mshA*, *mshQ*, *vpsR* присутствуют во всех штаммах вибриона эльтор.



**Рисунок 1** - Результат определения генов патогенности, пандемичности и персистенции у штаммов холерного вибриона, выделенных в Сибири и на Дальнем Востоке в 2015 г.

На основании VNTR-типирования по пяти локусам переменных тандемных повторов холерного вибриона установлены аллельные профили изолированных в 2015 г. штаммов (рисунок 2). Генотип вибриона эльтор, изолированного в г. Иркутске определен как уникальный (*VcA12VcB0VcC11VcD6VcG2*), что косвенно может указывать на

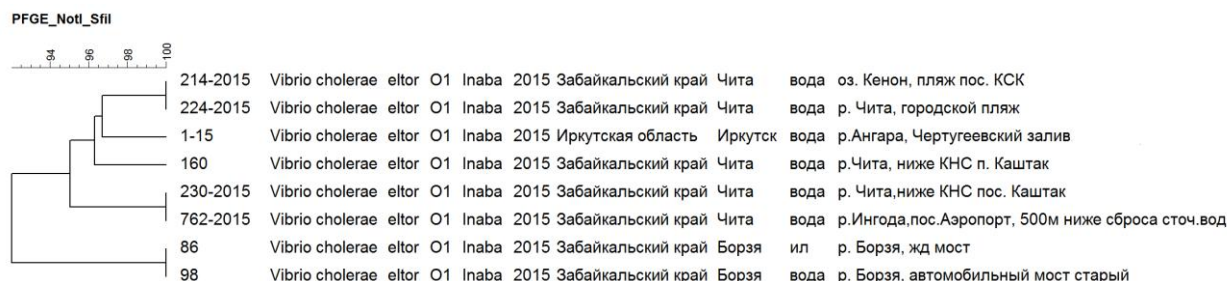
возможный занос данного геноварианта вибриона в водоем. Четыре штамма вибриона эльтор, выделенные на территории Забайкальского края из оз. Кенон и р. Чита характеризуются идентичными генотипами (VcA16VcB0VcC11VcD3VcG2) и совпадающими с таковыми штаммов, выделенных на территории ранее (2011-2014 гг.). Две культуры холерного вибриона из р. Борзя имеют генотип - VcA4VcB0VcC10VcD3VcG2), сходный с генотипами изолятов 2012 - 2013 гг. из р. Борзя.



**Рисунок 2** - Дендрограмма, построенная на основании структуры переменных тандемных повторов штаммов *V. cholerae eltor*, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока

При макрорестрикционном анализе геномной ДНК установлены идентичные генотипы штаммов, изолированных из р. Борзя. При этом штаммы, выделенные из р. Чита и Ингода, характеризующиеся различными генотипами по структуре переменных тандемных повторов, по результатам PFGE-анализа имеют идентичные профили. У изолированного из воды

Чертугеевского залива г. Иркутска *V. cholerae eltor* установлен уникальный *NotI/SfiI*-генерируемый профиль, что, вместе с данными MLVA-типирования, подтверждает его заносной характер.



**Рисунок 3** - Дендрограмма, построенная на основании сопоставления *NotI/SfiI*-генерируемых паттернов рестрикции штаммов *V. cholerae eltor*, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока

MALDI-ToF масс-спектрометрическая идентификация показала 100 % соответствие таксономической принадлежности по профилю константных белков изолированных штаммов *V. cholerae eltor* с результатами бактериологического анализа: все штаммы отнесены к роду *Vibrio*, виду *V. cholerae* со значениями индекса «max score» от 2,437 до 2,603 (достоверная идентификация до вида).

Таким образом, обнаружение нетоксигенных штаммов *V. cholerae eltor* в водоемах Сибири и Дальнего Востока, свидетельствующее о наличии в отдельных участках водных объектов оптимальных условий для накопления и размножения возбудителя холеры, интенсификация торгово-экономических, туристических, миграционных потоков на глобальном уровне, в том числе и в азиатском направлении, особенности биологических свойств возбудителя, определяют неблагоприятный эпидемиологический прогноз по холере как в России в целом, так и в субъектах Сибири и Дальнего Востока в 2016 г. Необходимо отметить, что возрастанию риска заноса холеры в Дальневосточный регион может способствовать интенсификация туристических потоков из стран Азиатско-Тихоокеанского региона за счет упрощения визового режима для иностранных граждан



согласно разработанному правительством Федеральному закону №212 «О свободном порте Владивосток». Все указанное диктует необходимость проведения мероприятий по предупреждению заноса и распространения холеры.