

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

«О ситуации по холере в Сибири и на Дальнем Востоке в 2018 г. и прогнозе на 2019 г.»

Миронова Л.В., Хунхеева Ж.Ю., Пономарева А.С., Басов Е.А.,
Гладких А.С., Бочалгин Н.О., Федотова И.С., Фортунатова А.В.,
Урбанович Л.Я., Балахонов С.В.

В настоящее время ситуация по холере на глобальной уровне остается напряженной ввиду постоянной угрозы выноса инфекции за пределы эндемичных территорий с возможным развитием эпидемических осложнений как в странах с низким уровнем оказания медицинской помощи, отсутствием доступа к безопасным водным ресурсам, так и в развитых странах. Ежегодно случаи заболевания людей холерой регистрируются в странах Азии, Африки, Америки.

В странах азиатского региона продолжается эпидемия холеры в охваченном войной Йемене, где по официальным данным ВОЗ в 2017 г. зарегистрировано беспрецедентное количество больных холерой – свыше одного миллиона случаев. С начала 2018 г. по середину ноября там зафиксировано 280 198 случаев заболевания и 392 – с летальным исходом (<http://www.promedmail.org/>). В других странах Азии (по состоянию на 2017 г.) наиболее неблагоприятная ситуация по холере складывалась в Индии, Иране, Филиппинах. В Республике Корея выявлен случай острой кишечной инфекции, вызванной токсигенным холерным вибрионом O141 серогруппы (<http://www.promedmail.org/>).

На Африканском континенте больные холерой зарегистрированы в 21 стране, преимущественно в Восточной и Южной Африке. В десяти странах (Ангола, Кения, Малави, Мозамбик, Руанда, Сомали, Танзания, Уганда, Замбия и Зимбабве) с начала 2018 г. выявлено свыше 35 727 больных холерой. По данным информационного портала ProMED-mail в Зимбабве выявлено 10 086 случаев холеры, в Сомали – 6132, Кении – 5781 (78 летальных случаев), Танзании – 4302 (82 летальных исхода), Нигерии – 5759

(73 летальных случая). Необходимо отметить, вовлечение в эпидемический процесс северных районов Африки, в т.ч. Алжира (вспышка с регистрацией 217 больных в семи провинциях в 2018 г.), на территории которого случаи заболевания холерой с 2011 г. не регистрировались.

В странах Карибского бассейна, в т.ч. в республике Гаити и Доминиканской Республике, ситуация по холере остается неблагоприятной, несмотря на принятые меры по снижению уровня заболеваемости. В 2017 г. в Республике Гаити зафиксировано 13 682 случая холеры, в 2018 г. (январь – август) – 3111 случаев (37 – с летальным исходом). По официальным данным ВОЗ всего с начала вспышки на Гаити зарегистрировано 816 000 случаев холеры. В Доминиканской Республике в 2017 г. выявлено 122 случая инфекции (четыре – летальных исхода), в 2018 г. (январь – сентябрь) – 113 подозрительных на холеру случаев с одним смертельным исходом.

На территории России эпидемиологическая обстановка по холере в 2018 г. характеризовалась отсутствием заносных случаев и изоляцией из поверхностных водоемов Республики Калмыкия, Хабаровского края, Иркутской, Ростовской, Псковской, Кировской областей 37 нетоксигенных гемолизпозитивных вибрионов биовара эльтор сероварианта Инаба (n=9), Огава (n=27) и R-варианта (n=1) [Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2018 году].

В субъектах Сибири и Дальнего Востока в 2019 г. на наличие возбудителя холеры обследовано 8561 человек, из которых 8422 (98,4 %) – больные ОКИ, 9 (0,1 %) – умершие от острой кишечной инфекции и 130 (1,5 %) – обследованные на вибрионоительство (таблица 1).

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

	Приморский край	Красноярский край	Кемеровская область	Иркутская область	Омская область	Республика Саха (Якутия)	Тюменская область (с ХМАО и ЯНАО)	Республика Алтай	Забайкальский край	Томская область	Хабаровский край	Амурская область	ЕАО	Республика Хакасия	Республика Тува	Камчатский край
Количество обследованных лиц, из них:	7949	4	238	80	2	1	12	2	45	7	93	18	91	6	2	11
больные ОКИ	7949		238	80	1	1	9	2	26		32		67	6		11
умершие от ОКИ										7					2	
обследованные на вибрионо-носительство		4			1		3		19		61	18	24			

В рамках мониторинга вибриофлоры поверхностных водоемов Сибири и Дальнего Востока в 2018 г. отобрано 16997 пробы, из них воды – 15867, ила – 1130. В Приморском крае, относящемся ко II типу по эпидемическим проявлениям холеры, отобрано и исследовано 2677 проб (15,7 %). В субъектах III типа А и Б подтипов исследовано 55,9 % (9482 пробы) и 24,8 % (4215 пробы), соответственно. В регионах подтипа В отобрано 3,6 % (623 пробы) от общего количества проб. Кроме этого, исследованию подвергались пробы централизованного и нецентрализованного водоснабжения и хозяйственно-бытовые сточные воды.

В результате мониторинга из поверхностных водоемов изолировано 8 штаммов холерного вибриона, из них семь – *V.cholerae* O1 биовара эльтор O1 серогруппы, один – *V.cholerae* R-варианта. Также на курируемой институтом территории было выделено 1029 *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп (таблица 2).

Количество изолированных штаммов *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп на территориях Сибири и Дальнего Востока в 2018 г.

	Приморский край	Алтайский край	Красноярский край	Кемеровская область	Новосибирская область	Омская область	Иркутская область	Республика Саха (Якутия)	Республика Бурятия	Забайкальский край	Хабаровский край	Республика Хакасия
Всего штаммов <i>V. cholerae</i> не O1/O139, из них:	160	88	190	127	44	67	38	46	52	146	67	4
в зонах санитарной охраны	22	2	6			41				13		
в местах сброса хозяйственно-бытовых сточных вод	65	13	1	8		9	1		10	27	61	
в местах организованной рекреации	47	9	161			17		46	3	22	6	4
в местах неорганизованной рекреации	25	64	22	119	44		37		39	84		
объекты централизованного водоснабжения												
объекты нецентрализованного водоснабжения												
хозяйственно-бытовые сточные воды												
другие объекты	1*											

*-трансграничный водоем

Семь штаммов *V. cholerae* O1 El Tor изолированы в Хабаровском крае из рр. Черная (стационарные и дополнительные точки у поселков Гаровка, Горького, у ул. Целинная), Гнилая Падь (стационарная точка «Красный Яр»), Амур (стационарная точка «Артзатон»). Один штамм *V. cholerae* R-варианта выделен из р. Ушаковка г. Иркутска, Иркутской области. *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп выделены на территории 12 субъектов Сибири и Дальнего Востока. Субъектами, в которых на протяжении 2013-2018 гг. обнаруживаются холерные вибрионы (нетоксигенные *V. cholerae* O1 El Tor и *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп) являются Приморский край, Алтайский

край, Иркутская область, Красноярский край, Кемеровская область, Новосибирская область, Омская область, Тюменская область, Республика Саха (Якутия), Республика Бурятия, Забайкальский край, Хабаровский край, Республика Хакасия.

По микробиологическим свойствам выделенные из водоемов Хабаровского края и Иркутской области *V. cholerae* O1 серогруппы и R-варианта – граммотрицательные изогнутые палочки, подвижные, индофенолоксидазоположительны, ферментируют глюкозу в аэробных и анаэробных условиях до кислоты (без газа), ферментируют сахарозу, маннозу, не расщепляют лактозу, арабинозу, инозит, декарбоксилируют лизин и орнитин и не обладают дигидролазой аргинина. Из семи штаммов *V. cholerae* O1 холерной диагностической O1 сывороткой до титра агглютинируются шесть штаммов, до 1/2 титра – один. В отношении агглютинабельности вариантоспецифическими сыворотками показано, что все штаммы *V. cholerae* O1 агглютинируются сывороткой Инаба: четыре штамма – до 1/2 титра, три – до титра. *V. cholerae* R-варианта агглютинируется до титра с RO-сывороткой и не реагирует со всеми остальными холерными диагностическими сыворотками.

При оценке чувствительности к холерным диагностическим бактериофагам установлено, что исследуемые штаммы *V. cholerae* чувствительны к классическому фагу в цельном разведении (n=4) и фагу эльтор в 10⁻³ разведении (n=7).

MALDI-ToF масс-спектрометрическая идентификация выделенных штаммов *V. cholerae* O1 и R-варианта по профилю константных белков показала 100 % соответствие таксономической принадлежности с результатами бактериологического анализа: все штаммы отнесены к роду *Vibrio*, виду *V. cholerae* со значениями индекса «max score» от 2,263 до 2,63 (достоверная идентификация до вида).

При определении антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом установлена чувствительность изолированных вибрионов к ряду

антибактериальных препаратов, в т.ч. к левомицетину, ципрофлоксацину, офлоксацину. Резистентность все штаммы проявили по отношению к доксициклину, тетрациклину, фуразолидону, шесть – к канимицину, пять – к триметоприму (таблица 3).

Таблица 3

Чувствительность к антибактериальным препаратам штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы и R-варианта (по результатам диско-диффузионного метода)

Территория выделения штамма	Антибактериальные препараты к которым установлена резистентность					
	Ампициллин	Канамицин	Доксициклин	Тетрациклин	Фуразолидон	Триметоприм
г. Иркутск (n=1, р. Ушаковка)	+ (1)	-	+ (1)	+ (1)	+ (1)	-
г. Хабаровск (n=5, р. Черная)	«пр»	+ (4)	+ (5)	+ (5)	+ (5)	+ (3) + («пр»)
г. Хабаровск (n=1, р. Амур)	«пр»	+ (1)	+ (1)	+ (1)	+ (1)	+ (1)
г. Хабаровск (n=1, р. Гнилая Падь)	«пр»	+ (1)	+ (1)	+ (1)	+ (1)	+ (1)

* - в скобках указано количество штаммов *V. cholerae*
«пр» - промежуточное значение

Определение эпидемической значимости в ПЦР показало, что в геноме всех исследованных штаммов *V.cholerae* O1 El Tor и R-варианта отсутствуют гены основных факторов патогенности – холерного токсина *ctxA* и токсин-корегулируемых пилей адгезии *tcpA*. Ген, детерминирующий синтез O1 антигена, присутствует у всех семи штаммов холерного вибриона O1 серогруппы. Все штаммы *V.cholerae* O1 El Tor и R-варианта характеризуются наличием в геноме видоспецифичного гена *hly*.

На основании VNTR-типирования по пяти локусам переменных тандемных повторов установлены аллельные профили изолированных из поверхностных водоемов в 2018 г. штаммов *V. cholerae* (рисунок 1). Выделенный в г. Иркутске из р. Ушаковка штамм холерного вибриона R-

варианта характеризуется уникальным генотипом (VcA17_VcB0_VcC12_VcD3_VcG3), отличным от штаммов холерного вибриона, ранее выделяемых на территории Иркутской области (рисунок 1). Шесть выделенных в Хабаровском крае изолятов *V.cholerae* относятся к одному VNTR-генотипу (VcA16_VcB0_VcC10_VcD3_VcG2), который был идентифицирован у изолята *V.cholerae* O1, выделенного на территории Забайкальского (в 2017 г.).

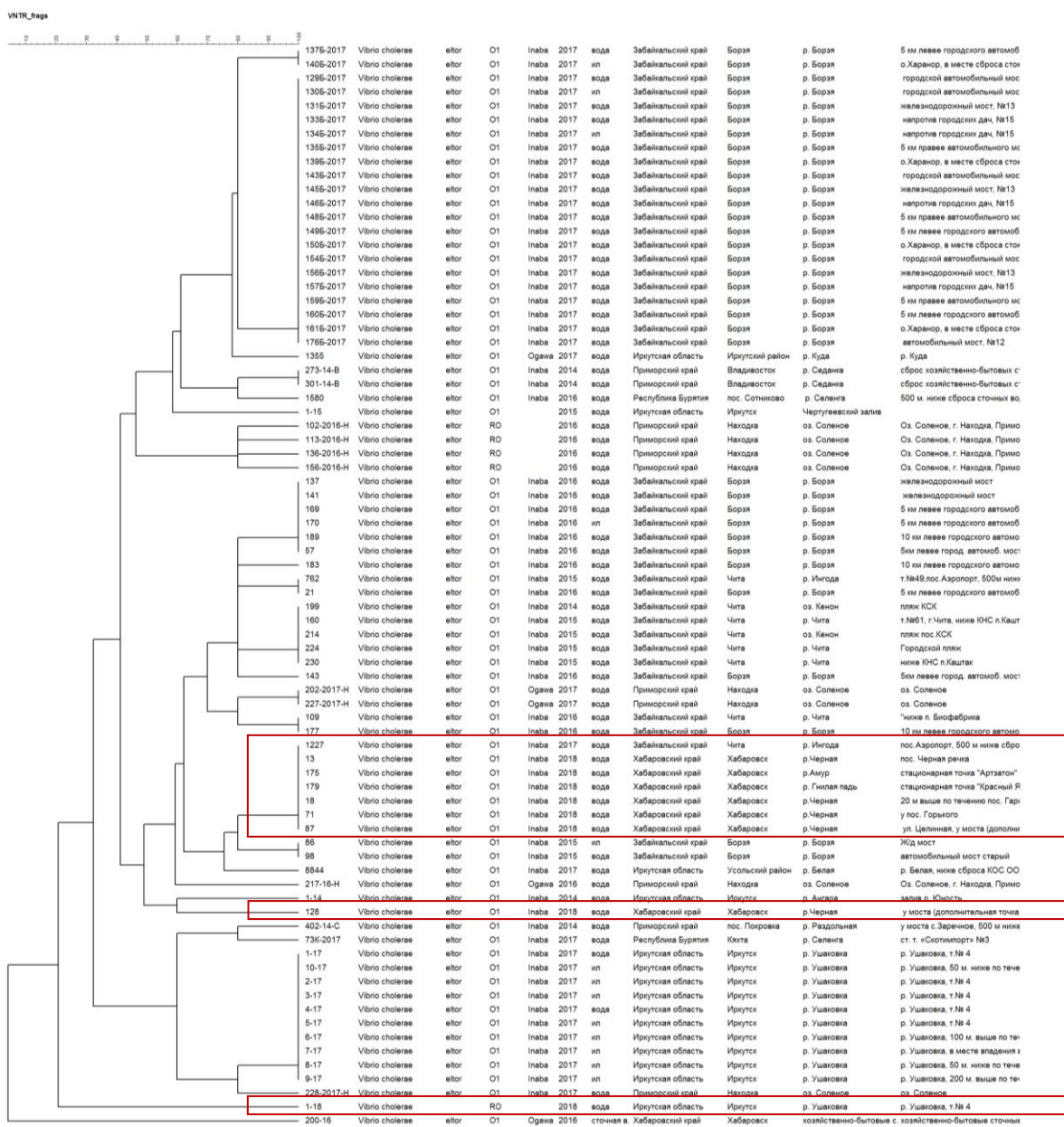


Рисунок 1 - Дендрограмма, построенная на основании структуры варибельных тандемных повторов штаммов *V. cholerae eltor*, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока с 2014 по 2018 г.

При кластерном анализе данных макрорестрикционного картирования установлены две группы идентичных генотипов, образованные штаммами, выделенными в г. Хабаровске (рис. 2).

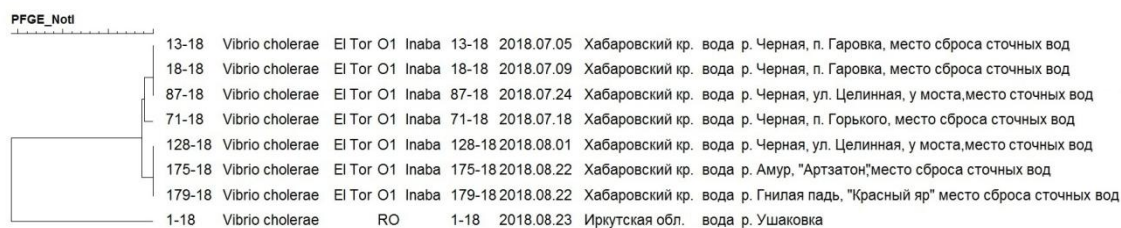


Рисунок 2 - Дендрограмма, построенная на основании *NotI*-генерируемых паттернов рестрикции ДНК штаммов *V. cholerae* O1 El Tor и R-варианта, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока в 2018 г.

Штамм холерного вибриона R-варианта, изолированный из р. Ушаковка, имеет уникальную структуру генома по результатам PFGE-типирования (что согласуется с результатами VNTR-типирования). Необходимо отметить, что в 2017 г. из пробы воды и ила в этом водоеме были выявлены *V. cholerae* O1 El Tor сероварианта Инаба, эпидемически неопасные.

Регулярное обнаружение в водных объектах Сибири и Дальнего Востока различных вариантов холерного вибриона свидетельствует о наличии там благоприятных условий для их персистенции в поверхностных водоемах и потенциальной возможности накопления патогенных вариантов в случае их завоза на территорию. Эти данные с учетом ситуации в мире определяют неблагоприятный эпидемиологический прогноз по холере на 2019 г. в Российской Федерации, в т.ч. в Сибири и на Дальнем Востоке. Систематическое проведение лабораторных исследований проб из поверхностных водоемов, отобранных в значимых стационарных точках, обследование групп риска позволит оперативно оценивать ситуацию по холере на территории.