

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО
«О ситуации по холере в Сибири и на Дальнем Востоке в 2016 г. и прогнозе на 2017 г.»

Миронова Л.В., Хунхеева Ж.Ю., Пономарева А.С., Басов Е.А.,
Гладких А.С., Бочалгин Н.О., Балахонов С.В.

Последние десятилетия периода седьмой пандемии холеры в мире характеризуется регистрацией инфекции во множестве стран. В 2016 г. зарегистрирован 136421 случай заболевания холерой. Доминирующее значение в этиологии холеры продолжает принадлежать генетически измененным холерным вибрионам Эль Тор.

Продолжается эпидемия холеры в Республике Гаити с тенденцией к снижению уровня заболеваемости в регионе. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC) с начала вспышки (2010 г.) было зарегистрировано около 665 тыс. больных холерой. По состоянию на 31.12.2016 г. сокращение случаев холеры и смертельных исходов на Гаити составило почти 88 % с момента пика заболеваемости в 2011 г.

Высокий уровень заболеваемости холерой сохраняется в Африке и обусловлен как сезонными подъемами в эндемичных очагах, так и регистрацией крупных эпидемий в ряде стран. Серьезные эпидосложнения в 2016 г. наблюдались в Демократической Республике Конго (26380 случаев холеры), Сомали (14938 случаев), Танзании (13696 случаев), Южном Судане (3359 случаев). По заявлению ВОЗ пристальному мониторингу эпидемиологической ситуации по холере должны подвергаться Танзания и соседние с ней страны Кения, Малави, Мозамбик и Замбия. Так, в 2017 г. зарегистрирован завоз холеры из Танзании в Чехию двумя туристами.

В странах Ближнего Востока, Азии неблагополучными в отношении холеры являются Афганистан, Йемен, Иран, Индия, Китай, Непал, Пакистан, Филиппины, Таиланд, Малайзия. В 2016 г. зарегистрирована крупная вспышка холеры в охваченном войной Йемене. В 2017 г. на 11 июля в стране

выявлено 313 538 случаев заболевания с подозрением на холеру, из них 1732 – летальные.

Высокий риск импорта возбудителя холеры и возможное накопление в поверхностных водоемах с развитием острых вспышек обуславливают неблагоприятный прогноз по холере в Российской Федерации.

В регионах Сибири и Дальнего Востока в 2016 г. в рамках эпидемиологического надзора за холерой обследовано 11674 человек, из них 98,7 % (11525 человек) больные с диагнозом острой кишечной инфекции, 1,04 % (122 человека) – обследованы на вибрионосительство, в 0,23 % случаев (27) исследован материал от умерших с диагнозом острой кишечной инфекции неустановленной этиологии. Во всех случаях получен отрицательный результат (Таблица 1).

Таблица 1

Обследование людей на холеру на отдельных территориях Сибири и Дальнего Востока

	Приморский край	Алтайский край	Кемеровская область	Новосибирская область	Иркутская область	Омская область	Тюменская область (с ХМАО и ЯНАО)	Сахалинская область	Республика Алтай	Республика Бурятия	Забайкальский край	Томская область	Хабаровский край	Амурская область	ЕАО	Республика Тыва	Республика Хакасия
Количество обследованных лиц, из них:	10625	43	69	4	34	16	221	29	8	149	45	27	285	5	106	4	4
больные ОКИ	10624	43	69	4	34	16	221	29	8	149	27		228		65	4	4
умершие от ОКИ	1											26					
На вибрионосительство											18	1	57	5	41		

При исследовании поверхностных водоемов на территории Сибири и Дальнего Востока в 2016 г. отобрано 17552 пробы, из них воды – 16630, ила – 922. В Приморском крае, относящемся ко II типу территорий по эпидемическим проявлениям холеры, отобрано и исследовано 2724 пробы (15,5 %). В субъектах III типа А и Б подтипов исследовано 57,6 % (10117 проб) и 23,5 % (4110 проб), соответственно. В регионах подтипа В отобрано 3,4 % (601 проба) от общего количества отобранных проб.

В результате микробиологического анализа проб воды и ила изолировано пятнадцать штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы, четыре штамма *V. cholerae* R-варианта и 1131 *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп (таблица 2). Штаммы *V. cholerae* O1 El Tor изолированы в Забайкальском (12 штаммов, из них одиннадцать – из воды р. Борзя, один – из р. Чита), Приморском (один *V. cholerae* O1 El Tor и четыре *V. cholerae* R-варианта из оз. Соленое, г. Находка), Хабаровском (один штамм из хозяйственно-бытовых сточных вод) краях и в Республике Бурятия (один штамм из р. Селенга).

Штаммы *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп выделены в 15 субъектах Сибири и Дальнего Востока, из которых значительная часть (62,7 %, 631 штамм) в зонах рекреационного водопользования.

Изолированные штаммы *V. cholerae* типичны по культурально-морфологическим и биохимическим свойствам. По серологическим свойствам четырнадцать изолятов холерного вибриона агглютинируются O1 холерной диагностической сывороткой (до титра) и одной из серовароспецифических сывороток (до титра или до $\frac{1}{2}$ титра), четыре штамма – RO-сывороткой (таблица 3). При этом двенадцать штаммов отнесены к сероварианту Инаба, два – сероварианту Огава, четыре – к R-варианту.

Характеристика штаммов *V. cholerae*, изолированных на территории Сибири и Дальнего Востока

Территория	Количество штаммов	Серогруппа O1		R-вариант	Чувствительность к фагам	
		Инаба	Огава		С	Эльтор
Забайкальский край	12	12	-	-	+ (12)	+ (12)
Приморский край	5	-	1	4	+ (1)	+ (3)* - (2)
Хабаровский край	1	-	1	-	+	+
Республика Бурятия	1	1	-	-	+	+

*- в скобках указано количество штаммов *V. cholerae*

При оценке чувствительности к холерным диагностическим бактериофагам все штаммы *V. cholerae* O1 El Tor чувствительны к фагу эльтор в разных титрах, часть штаммов лизируется классическим фагом в цельном (n=10) и 10^{-1} (n=4) разведениях. Штаммы R-варианта не чувствительны к классическому фагу, два из них лизируются цельными разведениями фага эльтор, два других – не чувствительны к нему.

Анализ антибиотикограммы показал резистентность к различным аминогликозидам (канамицин, гентамицин, амикацин) штаммов *V. cholerae* O1 El Tor из р. Борзя в Забайкальском крае (n=6), оз. Соленое в Приморском крае (n=3) и из хозяйственно-бытовых сточных вод в Хабаровском крае (n=1). Два штамма из р. Борзя и штамм из воды р. Селенга проявляют резистентность к налидиксовой кислоте.

По результатам молекулярно-генетической идентификации установлено, что большая часть изолятов вибриона Эль Тор O1 серогруппы из поверхностных водоемов региона не содержит ключевых детерминат патогенности (генотип *ctxA⁻ tcpA⁻*), тогда как в геноме одного выделенного на территории Хабаровского края штамма обнаружен один из генов патогенности – ген токсин-корегулируемых пилей адгезии *tcpA*.

При расширенной идентификации по комплексу дополнительных детерминант патогенности (генов *rtxA*, *hapA* и *hlyA*), пандемичности (гена *pro490* острова пандемичности VSP-I, гена *tnp0183* острова пандемичности VSP-II) и персистенности (генов *mshA*, *mshQ*, *vpsR*) изолированные в 2016 г. штаммы холерного вибриона распределились на генотипы, представленные на рис.1.

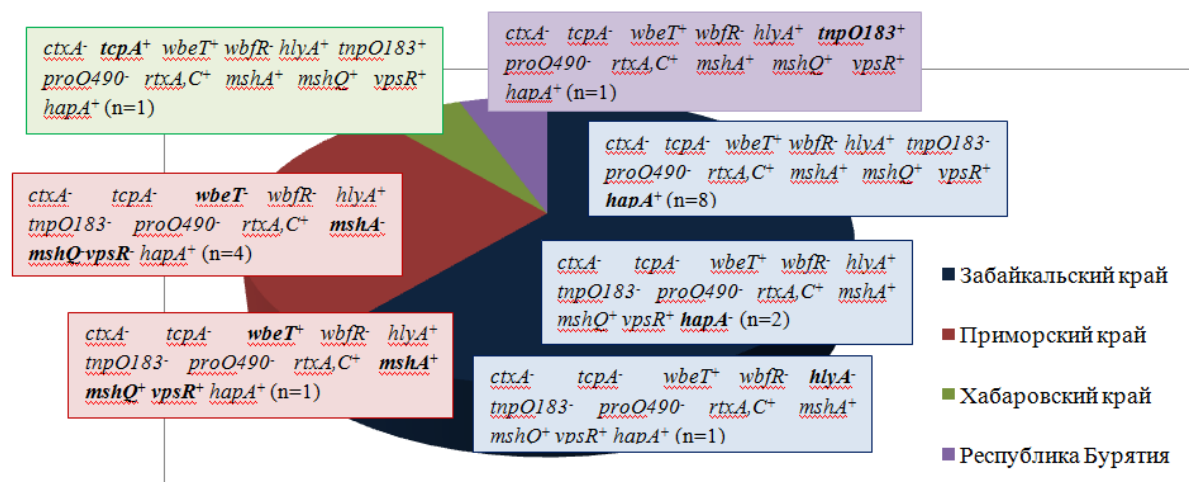


Рисунок 1 – Генотипы штаммов *V. cholerae* O1 по комплексу детерминант патогенности, пандемичности, персистентности

Молекулярное типирование изолированных в 2016 г. штаммов *V.cholerae* O1 серогруппы и R-вариантов (n=18) проведено на основании мультилокусного анализа числа переменных тандемных повторов по пяти локусам – VcA, VcB, VcC, VcD, VcG (MLVA-типирование) и макрорестрикционного анализа хромосомной ДНК с использованием геле-электрофореза в пульсирующем поле (PFGE-типирование).

По данным MLVA-типирования идентифицировано 12 генотипов (рис.2), объединенных в кластеры: один крупный кластер образован штаммами, выделенными на территории Забайкальского края и близким к ним по генотипу штаммом *V. cholerae* O1 из Приморского края, второй кластер включает группу штаммов R-варианта (характеризующихся идентичностью аллельного профиля по четырем локусам и вариабельностью по локусу VcA) и изолят из воды р. Селенга (Республика Бурятия). Штамм *ctxA⁻ tcpA⁺* (Хабаровский край) на дендрограмме дистанцирован от других *V. cholerae*.

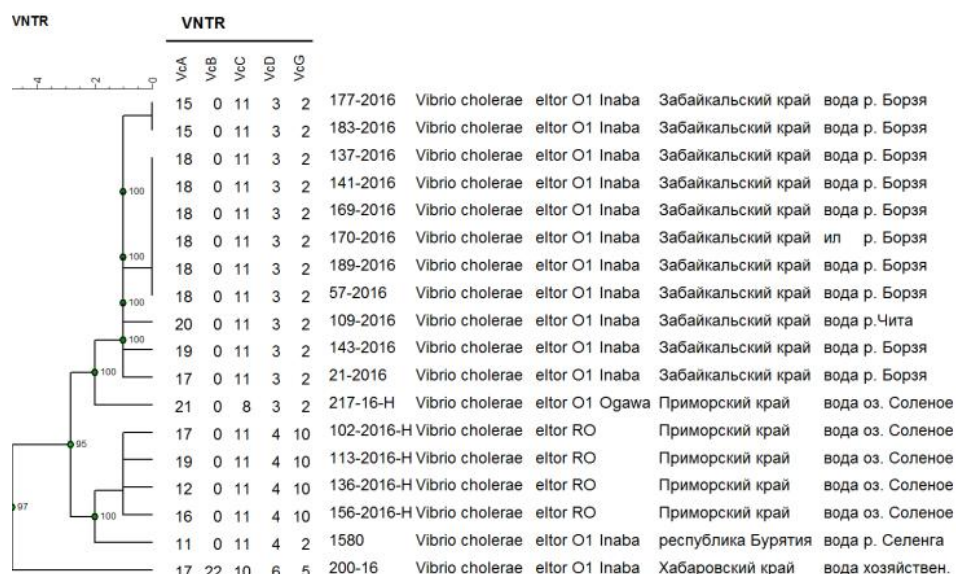


Рисунок 2 – Результаты MLVA-типирования *V. cholerae*

Макрорестрикционный анализ выделенных штаммов *V. cholerae* выявил три кластерных генотипа, из которых в двух кластерах объединены вибрионы Эль Тор из водоемов Забайкальского края, один кластер образован изолятами *V. cholerae* R-варианта. Одиночные PFGE-профили представлены штаммами *V. cholerae* O1 из Хабаровского, Приморского краев и Республики Бурятия (рис.3). При сравнительном анализе профилей рестрикции *tcpA*⁺ штамма из Хабаровска с аналогичными штаммами, выделенными на территории ранее (2013 г.), продемонстрирован высокий уровень гомологии структуры их геномов.

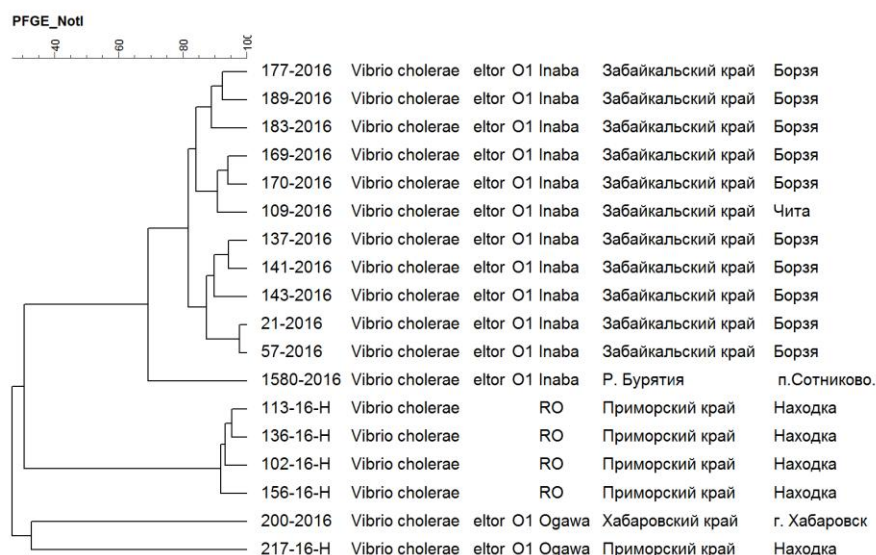


Рисунок 3 – Результаты PFGE-типирования *V. cholerae*

Таким образом, сохраняющаяся нестабильная ситуация по холере в мире с существующей реальной угрозой завоза инфекции в регион за счет активных миграционных потоков, наличие в отдельных участках водных объектов оптимальных условий для накопления и размножения возбудителя холеры определяют неблагоприятный эпидемиологический прогноз по холере на 2017 г. как в РФ, так и в Сибири и на Дальнем Востоке, в частности. Это диктует необходимость исследования клинического материала от лиц, вернувшихся из эндемичных и неблагополучных по холере стран с симптомами, не исключающими холеру, мониторинговых исследований водных объектов, как возможного резервуара для накопления токсигенного холерного вибриона, с учетом результатов ретроспективного анализа высеваемости вибрионов из проб воды стационарных точек и санитарно-гигиенического состояния водных объектов в стационарных точках отбора проб.