

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

### **«О ситуации по холере в Сибири и на Дальнем Востоке в 2020 г. и прогнозе на 2021 г.»**

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

На современном этапе развития холера продолжает оставаться актуальной особо опасной инфекцией, меры по профилактике которой закреплены Международными медико-санитарными правилами. В конце 2019 г. ВОЗ было сообщено о снижении числа случаев заболевания холерой в мировом масштабе на 60 %, связанное с внедрением стратегии «Ликвидация холеры: дорожная карта до 2030 г.», прежде всего, в странах Америки (Гаити), Африки (ДРК, Сомали). Тем не менее, несмотря на наметившуюся тенденцию к снижению уровня заболеваемости, распространение очагов холеры сопряжено с территориями с низким уровнем социально-экономического благосостояния, оказания медицинской помощи и отсутствием доступа к безопасным водным ресурсам.

В 2020 г. согласно неофициальным данным Promed-Mail холера регистрировалась в ряде стран Африки, Азии, Америки. Продолжается эпидемия холеры в Йемене, на территории которого случаи с подозрением на холеру в 2020 г. регистрировались в провинциях Аль-Худайда (21 612), Сана (20 620), Тайз (17 190), Ибб (13 350), Аль-Байда (12 294), Аманат Аль. Асима (10 869), Хаджа (9724) и Дхамар (9271). Кроме этого, в Азии единичные случаи холеры регистрировались в Индии на фоне подъема уровня заболеваемости острыми кишечными инфекциями.

На Африканском континенте холера в 2020 г. регистрировалась в Кении, Уганде, Камеруне, Эфиопии, Сомали, Нигерии. Наиболее неблагоприятная ситуация складывается в Демократической Республике Конго, где зарегистрировано свыше 15 тыс. больных холерой. Единичные случаи холеры отмечены в Чаде и Либерии.

На территории России эпидемиологическая обстановка по холере в 2020 г. характеризовалась отсутствием заносных случаев холеры и изоляцией из поверхностных водоемов Удмуртской Республики, Республик Татарстан, Бурятия, Забайкальского края, Иркутской, Ростовской областей 25 нетоксигенных вибрионов биовара эльтор.

В субъектах Сибири и Дальнего Востока в 2020 г. на наличие возбудителя холеры обследовано 3780 человек, из которых 3705 (98 %) – больные ОКИ, 2 (0,05 %) – умершие от острой кишечной инфекции и 73 (1,2 %) – обследованные на вибрионоительство (таблица 1). Следует отметить, что при ретроспективном анализе за период с 2017-2019 гг. по субъектам Сибири и Дальнего Востока обследованию на холеру в среднем подвергалось 8477 человек в год, а существенное снижение количества обследованных лиц в 2020 г. возможно связано со снижением внешней миграции в целях недопущения ухудшения эпидемиологической ситуации в стране по COVID-2019.

Таблица 1

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

	Приморский край	Кемеровская область	Сахалинская область	Иркутская область	Забайкальский край	Хабаровский край	Амурская область	ЕАО
Количество обследованных лиц, из них:	3518	139	1	21	11	53	21	7
больные ОКИ	3518	137	1	21		6	13	
умершие от ОКИ		2						
обследованные на вибрионоительство					11	46	8	7

В рамках мониторинга поверхностных водоемов Сибири и Дальнего Востока на наличие холерного вибриона за прошедший год было отобрано 15457 проб, из них воды – 13877, ила – 1580. В Приморском крае, относящемся ко II типу по эпидемическим проявлениям холеры, отобрано и исследовано 2780 проб (18,0 %). В субъектах III типа А и Б подтипов



Из восьми холерных вибрионов O1 серогруппы биовара Эль Тор четыре выделено в Забайкальском крае из р. Чита (2), озер Кенон (1) и Тасей (1), два в Иркутской области из рр. Ангара в заливе о. Юность (1) и Иркут в пос. Горького (1), по одному изоляту выделено на территориях Республики Бурятия из р. Уда в месте сброса сточных вод и Приморского края из р. Горноста́й (1). Один штамм *V.cholerae* R-варианта выделен из р. Ушаковка г. Иркутска, Иркутской области. *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп выделены на территории 13 субъектов Сибири и Дальнего Востока. Субъектами, на территории которых на протяжении 2013-2020 гг. обнаруживаются холерные вибрионы (нетоксигенные *V. cholerae* O1 Эль Тор 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, Республики Тыва и Хакасия.

По микробиологическим свойствам выделенные из водоемов Забайкальского, Приморского краев, Иркутской области, Республики Бурятия *V. cholerae* O1 серогруппы и R-варианта обладают типичными свойствами, характерными для бактерий рода *Vibrio* – грамотрицательные 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 восьми штаммов *V. cholerae* O1 холерной диагностической O1 сывороткой до титра агглютинируются пять штаммов, до 1/2 титра – три. В отношении агглютинабельности вариантоспецифическими сыворотками показано, что все штаммы *V.cholerae* O1 агглютинируются сывороткой Инаба до титра. *V.cholerae* R-варианта агглютинируется до титра с RO-сывороткой и не реагирует с остальными холерными диагностическими сыворотками.

При оценке чувствительности к холерным диагностическим бактериофагам показано, что из девяти изолятов холерного вибриона восемь

штаммов *V. cholerae* чувствительны к фагу эльтор в различных разведениях от цельного до  $10^{-3}$ , за исключением вибриона R-варианта. К классическому фагу в цельном разведении оказались чувствительны три изолята *V. cholerae*, включая R-вариант, и выделены они были в Забайкальском, Приморском краях и Иркутской области

MALDI-ToF масс-спектрометрическая идентификация выделенных штаммов *V. cholerae* O1 и R-варианта по профилю константных белков показала 100 % соответствие таксономической принадлежности результатам бактериологического анализа: все штаммы отнесены к роду *Vibrio*, виду *V. cholerae* со значениями индекса «max score» от 2,12 до 2,381 (достоверная идентификация до вида).

При определении антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом установлена чувствительность изолированных вибрионов к ряду антибактериальных препаратов, в т.ч. к амикацину (n=4), доксициклину (n=3), ципрофлоксацину (n=3), тетрациклину (n=4). Выявлена резистентность шести штаммов по отношению к фуразолидону, пяти – к канимицину, трех – к амикацину и тетрациклину (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				
	Амикацин	Канамицин	Доксициклин	Тетрациклин	Фуразолидон
г. Иркутск (n=1, р. Иркут)					
г. Иркутск (n=1, р. Ангара)					+
г. Иркутск (n=1, р. Ушаковка)		+		+	+
г. Чита, (n=2, р. Чита)	+(1)	+		+(1)	+

г. Чита (n=1, оз. Кенон)			+		+
г. Чита (n=1, оз. Тасей)	+	+			
г. Владивосток (n=1, р. Горностай)	+	+		+	+
г. Улан-Удэ (n=1, р. Уда)		+			+

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

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 восьми штаммов холерного вибриона O1 серогруппы. Видоспецифический ген *hlyA* выявлен не у всех выделенных изолятов. Отсутствием такового характеризуются штаммы *V. cholerae* O1 Эль Тор из Иркутской области и Забайкальского края.

	Генетические мишени холерного вибриона				
	<i>ctxA</i>	<i>tcpA</i>	<i>wbeT</i>	<i>wbrF</i>	<i>hlyA</i>
г. Иркутск (n=1, р. Иркут)	-	-	+	-	-
г. Иркутск (n=1, р. Ангара)	-	-	+	-	-
г. Иркутск (n=1, р. Ушаковка)	-	-	+	-	+
г. Чита, (n=2, р. Чита)	-	-	+	-	-
г. Чита (n=1, оз. Кенон)	-	-	+	-	-
г. Чита (n=1, оз. Тасей)	-	-	+	-	+
г. Владивосток (n=1, р. Горностай)	-	-	+	-	+
г. Улан-Удэ (n=1, р. Уда)	-	-	+	-	+

На основании VNTR-типирования по пяти локусам переменных тандемных повторов установлены аллельные профили изолированных из поверхностных водоемов в 2020 г. штаммов *V. cholerae* (рисунок 1). Выделенный в г. Иркутске из р. Ушаковка штамм холерного вибриона R-варианта характеризуется генотипом (VcA20\_VcB0\_VcC12\_VcD3\_VcG3), сходным с генотипами штаммов холерного вибриона R-варианта, ранее выделенных из данного водоема в 2018, 2019 гг. (рисунок 1). Генотип

выделенного из р. Горностай Приморского края штамма у ранее выделенных штаммов не обнаруживался.

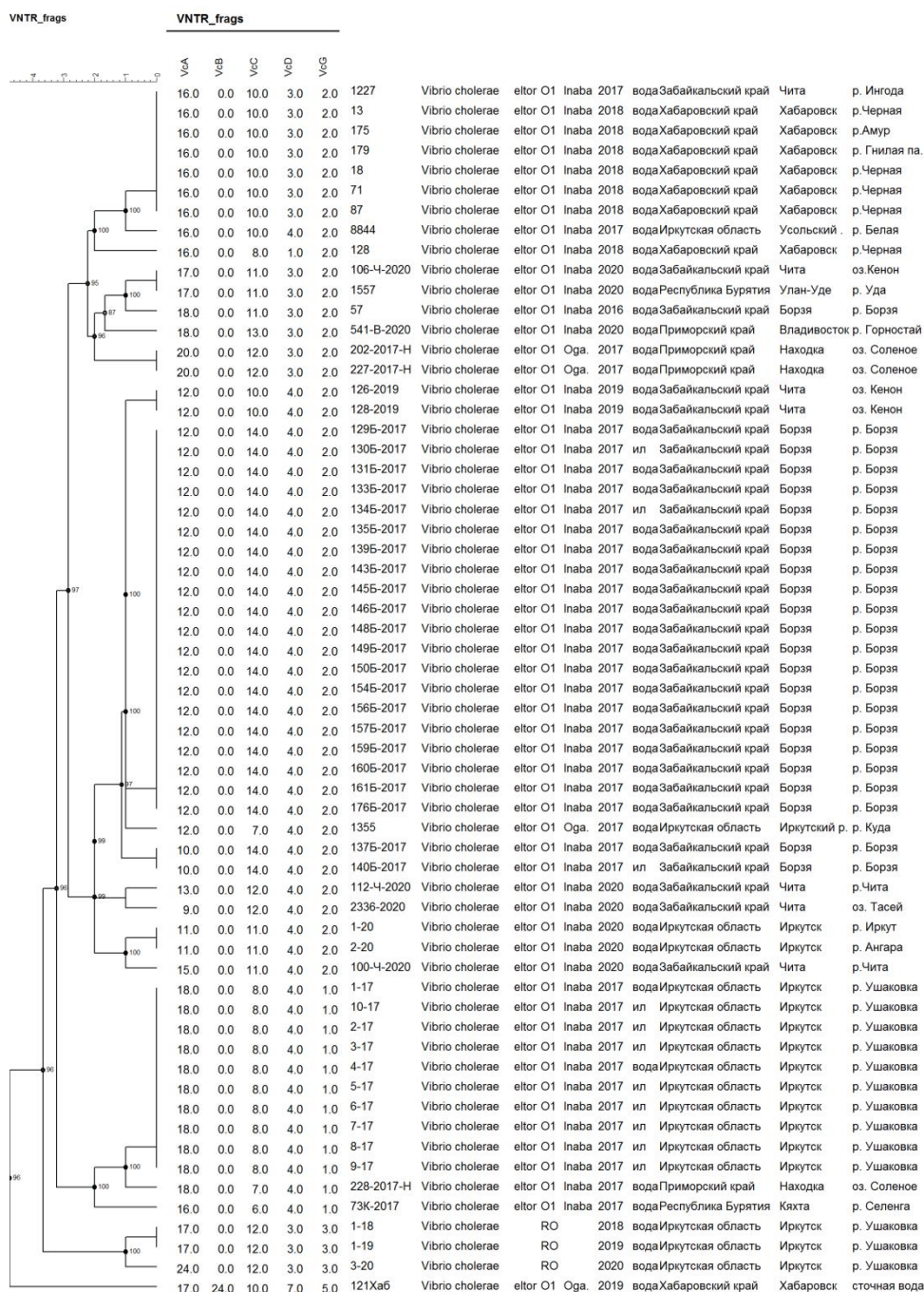


Рисунок 1 - Дендрограмма, построенная на основании структуры варибельных тандемных повторов штаммов *V. cholerae eltor*, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока с 2017 по 2020 г.

Интересен факт идентичности генотипов штаммов, выделенных, как в пределах одного субъекта из разных водоемов, так и в пределах разных субъектов Сибири и Дальнего Востока. Первый случай отмечен в Иркутской

области – штаммы *V. cholerae* O1, выделенные из рр. Иркут (пос. Горького) и Ангара (залив о. Юность) характеризуются идентичными генотипами. Идентичные генотипы установлены у изолятов из Республики Бурятия (р. Уда) и Забайкальского края (оз. Кенон), выделенных за анализируемый период. Другие два изолята из Забайкальского края (р. Чита) имеют сходные генотипы, отличающиеся по локусу *VcA*.

При кластерном анализе данных макрорестрикционного картирования установлена идентичность рестрикционного профилей *V. cholerae* O1 серогруппы, выделенных на территории Иркутской области. Уникальными профилями характеризуются штаммы из Приморского края и Забайкальского края (оз. Тасей). Идентичные по MLVA-профилю изоляты из оз. Кенон Забайкальского края и р. Уда Республики Бурятия по результатам PFGE характеризовались сходным профилем.



Рисунок 2 - Дендрограмма, построенная на основании *NotI-SfiI* - генерируемых паттернов рестрикции ДНК штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тор и R-варианта, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока в 2020 г.

Таким образом, обнаружение в водных объектах Сибири и Дальнего Востока различных вариантов холерного вибриона свидетельствует о наличии там благоприятных условий для их персистенции и потенциальной возможности накопления патогенных вариантов вибриона в случае их завоза на территорию. Вместе с тем, необходимо отметить, что за период с 2011 г. по 2020 г. из поверхностных водоемов Сибири и Дальнего Востока всего изолировано 148 штаммов *V. cholerae* O1 серогруппы и *V. cholerae* R-варианта в восьми субъектах Сибири и Дальнего Востока. При этом показатель высеваемости представителей *V. cholerae* из проб воды в разных субъектах находится в широком диапазоне: от 0,1% (в Тюменской области)



до 18,8% (в Забайкальском крае). Проведение лабораторных исследований проб из поверхностных водоёмов, отобранных в значимых стационарных точках, обследование групп риска позволяет оперативно оценивать ситуацию по холере на территории.