

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

«О ситуации по холере в Сибири и на Дальнем Востоке в 2022 г. и прогнозе на 2023 г.»

Миронова Л.В., Хунхеева Ж.Ю., Пономарева А.С., Басов Е.А., Федотова И.С.,
Фортулатова А.В., Ходаб А.Р., Урбанович Л.Я., Балахонов С.В.

На современном этапе холера остается актуальной особо опасной инфекцией, несмотря на усиленные меры борьбы с ней. Глобальная ситуация по холере характеризуется, прежде всего, нестабильностью по инфекции в странах Африки, Азии, Америки, а также возможностью трансграничного и трансконтинентального распространения возбудителя холеры с развитием в свободных от холеры странах эпидемических осложнений.

За 2021 г. в 35 странах мира, преимущественно Африки и Азии, выявлено свыше 223 тысяч случаев холеры. В Африке наиболее напряженная ситуация отмечалась в Бенине, Демократической Республике Конго, Мозамбике, Нигере, Нигерии, Сомали. После неуклонного снижения случаев заболевания с 2017 г. в течение этого года в странах Африки наблюдался рост заболеваемости холерой. До 78,5 % случаев холеры на Африканском континенте в 2021 г. было выявлено в Нигерии, где холерой были затронуты 32 штата. В странах Азии в эпидемический процесс в 2021 г., помимо стран с регистрацией в 2020 г. случаев холеры, были вовлечены Афганистан, Непал, Филиппины. На Американском континенте за 2020-2021 гг. не было зарегистрировано случаев холеры, в частности в Республике Гаити и Доминиканской Республике, на территориях которых случаи холеры регистрировались с 2010 года. В целом, на Гаити за период до 2020 г. выявлено свыше 813 тысяч больных холерой, в Доминиканской Республике – свыше 33 тысяч.

В 2022-2023гг. по неофициальным данным холера зарегистрирована в ряде стран Африки, Азии и Америки. В странах Африканского континента холера зарегистрирована в Демократической Республике Конго (с января 2022 г. по март 2023 г. зарегистрировано 23478 случаев холеры), Камеруне (с конца октября 2021 г. по март 2023 г. – свыше 15 тыс. больных), Кении (на начало марта 2023 г. – 6831 случай холеры), Нигерии (на конец февраля 2023 г. выявлено 24435 случаев

холеры), Замбии, Зимбабве, Бенине, Малави, Южном Судане, Мозамбике (на середину марта 2023 г. с сентября 2022 г. – 8620 случаев), Сомали. В странах Азии случаи холеры выявлены в Бангладеш, Индии, Пакистане, Непале, на Филиппинах. Напряженная ситуация по холере складывается в Афганистане (свыше 4000 случаев холеры), Ираке (на 16.07. 2022 г. выявлено 309 случаев холеры), Сирии (свыше 15 тысяч случаев с подозрением на холеру). На Гаити на 13 октября 2022 г. было 72 подтвержденных случая холеры.

На территории Российской Федерации эпидемиологическая ситуация в 2022 г. характеризовалась отсутствием завозных случаев холеры и изоляцией из поверхностных водоемов на территориях 10 субъектов 43 штаммов нетоксигенного *V. cholerae* O1 Эль Тор серовариантов Огава и Инаба [Информация о биологических свойствах холерных вибрионов O1 серогруппы, изолированных из объектов окружающей среды на территории Российской Федерации в 2022 году].

В рамках эпидемиологического надзора за холерой в субъектах Сибири и Дальнего Востока в 2022 г. осуществлялся контроль за больными ОКИ, в т.ч. за вернувшимися из зарубежных стран вынужденными переселенцами. На наличие возбудителя холеры обследовано 6200 человек, из которых 5949 (96,0%) – больные ОКИ и 251 (4,0 %) – обследованные на вибриононосительство, в т.ч. беженцы (таблица 1).

Таблица 1

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

	Приморский край	Алтайский край	Кемеровская область	Иркутская область	Омская область	Забайкальский край	Хабаровский край	Амурская область	Республика Хакасия	Еврейская автономная область	Магаданская область	Ямало-ненецкий автономный округ
Количество обследованных лиц, из них:	5537	13	307	25	4	44	71	150	1	45	1	2
больные ОКИ	5537	13	307	18	1	21	17	31	1		1	2
обследованные на вибриононосительство				7	3	23	54	119		45		

В рамках мониторинга поверхностных водоемов Сибири и Дальнего Востока на наличие холерного вибриона за 2022 год было отобрано 16558 проб, из них воды – 15027, ила – 1531. В Приморском крае, относящемся ко II типу по эпидемическим

проявлениям холеры, отобрано и исследовано 2416 проб (14,8%). В субъектах III типа А подтипа исследовано 9364 пробы (воды – 8456, ила – 908), подтипа Б – 3736 проб (воды – 3184, ила – 552), подтипа В исследовано 1042 пробы (воды – 1039, ила – 3). Кроме этого, исследованию подвергались пробы централизованного водоснабжения (56 проб) и хозяйственно-бытовые сточные воды (219 проб) на территориях Алтайского, Хабаровского краев, Омской области, Республик Хакасия, Тыва, Ханты-Мансийского автономного округа.

В результате мониторинга из поверхностных водоемов Сибири и Дальнего Востока изолировано четыре штамма холерного вибриона O1 серогруппы в Иркутской области (n=1) и Хабаровском крае (n=3). Кроме этого на курируемой институтом территории было выделено 1047 *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп (таблица 2).

Таблица 2

Количество изолированных штаммов *V. cholerae* не O1/O139 серогрупп на территориях Сибири и Дальнего Востока в 2022 г.

	Приморский край	Алтайский край	Красноярский край	Кемеровская область	Новосибирская область	Омская область	Тюменская область	Иркутская область	Республика Саха (Якутия)	Республика Бурятия	Амурская область	Забайкальский край	Хабаровский край	Республика Тыва	Республика Хакасия
Всего штаммов <i>V. cholerae</i> не O1/O139, из них:	144	55	188	117	71	99	42	104	27	65	18	38	63	12	4
в зонах санитарной охраны	16		3	10		53		22		9	2		8	3	
в местах сброса хозяйственно-бытовых сточных вод	25	7	8	18	12	13		23		17	7	24	47	1	
в местах организованной рекреации	83	21	89	40	23	33	42	59		6	6	10	8	6	1
в местах неорганизованной рекреации	11	27		49								4			3
хозяйственно-бытовые сточные воды													10		
другие объекты									27					2	

В Иркутской области холерный вибрион O1 серогруппы выделен специалистами ФБУЗ Центр гигиены и эпидемиологии из воды р. Куда в пос. Хомутово Иркутского района. На территории Хабаровского края все три штамма *V. cholerae* O1 выделены из р. Черная в разных стационарных точках – у поселков

Черная Речка, Горького и Гаровка. Холерные вибрионы O1/O139 серогрупп в 2022 г. выделены на территории 15 субъектов Сибири и Дальнего Востока.

По микробиологическим свойствам присланные на идентификацию штаммы *V. cholerae* O1 серогруппы из Иркутской области и Хабаровского края обладают типичными свойствами, характерными для микроорганизмов рода *Vibrio* – грамотрицательные подвижные изогнутые палочки, обладают индофенолоксидазной активностью, ферментируют глюкозу в аэробных и анаэробных условиях до кислоты без газа, сахарозу, маннозу, не расщепляют лактозу, арабинозу, инозит, декарбоксилируют лизин и орнитин и не обладают дигидролазой аргинина. Все штаммы агглютинируются до титра холерной диагностической O1 сывороткой, один из штаммов – до титра сывороткой Инаба, три штамма – до 1/2 титра этой сывороткой.

MALDI-ToF масс-спектрометрическая идентификация выделенных штаммов *V. cholerae* O1 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 «tax score» от 2,136 до 2,499.

При определении антибиотикограммы диско-диффузионным методом установлена устойчивость изолированных холерных вибрионов к ряду антибактериальных препаратов, в т.ч. к канамицину (все штаммы), хлорамфениколу (n=1), фуразолидону (n=2). Промежуточные значения зон задержки роста установлены у исследуемых штаммов в отношении фуразолидона (n=2), тобрамицина (n=1), рифампицина (n=1), гентамицина (n=1), цефотаксима (n=1).

**Устойчивость к антибактериальным препаратам штаммов
V. cholerae O1 серогруппы (по результатам диско-диффузионного метода)**

Территория выделения штамма	Антибиотики, к которым выявлена устойчивость			Антибиотики, к которым выявлены промежуточные значения зоны задержки роста				
	Канамидин	Хлорамфеникол	Фуразолидон	Фуразолидон	Тобрамицин	Рифампицин	Гентамицин	Цефотаксим
пос. Хомутово, Иркутский район, Иркутская область (n=1, р. Куда)	+	+		+	+			
пос. Черная речка, Хабаровский край (n=1, р. Черная)	+			+				
пос. Горького, Хабаровский край (n=1, р. Черная)	+		+			+	+	+
пос. Гаровка, Хабаровский край (n=1, р. Черная)	+		+					

*- в скобках указано количество штаммов

Определение эпидемической значимости в ПЦР показало, что в геноме всех исследованных штаммов *V. cholerae* O1 отсутствуют гены основных факторов патогенности – холерного токсина *ctxA* и токсин-корегулируемых пилей адгезии *tcpA*. Детерминирующий синтез O1 антигена ген *wbeT* присутствует у всех четырех штаммов холерного вибриона O1 серогруппы. Кроме этого, в геномах трех хабаровских изолятов идентифицированы видоспецифический для холерного вибриона ген *ompW*, биовароспецифичный ген *rtxC* (Эльтор), гены кластера острова персистенции (*mshA*, *mshD*) с уровнем гомологии с референсным штаммом от 99,16 до 99,26 %, гены кластера систем секреции III (*vcsN2*, *vcsV2*, *vcsC2*, *vspD*) и IV типов (*vasA*, *vasF*, *vasK*, *vgrG3*, *hcp*) с уровнем гомологии от 87,6 до 99,7 (для T3SS), от 95,2 до 99,7 % (для T6SS). Все штаммы *V. cholerae* O1 характеризуются отсутствием детерминант CTX профага, RS1, «острова патогенности» VPI-1, «острова пандемичности» VSP-1, VSP-2, характерных для эпидемически опасных вариантов холерного вибриона.

На основании MLVA-типирования по пяти локусам переменных tandemных повторов установлены аллельные профили изолированных из поверхностных водоемов штаммов *V. cholerae* и проведен их сравнительный анализ с генотипами выделенных ранее штаммов холерного вибриона (рисунок 1). При типировании

установлена клоальность трех *V. cholerae* O1 серогруппы, выделенных на территории Хабаровского края (VcA20VcB0VcC11VcD3VcG2). При этом идентифицированный генотип совпадал по количеству варибельных тандемных повторов в геноме со штаммом *V. cholerae*, выделенным из того же водоема годом ранее, что свидетельствует о закреплении данного клона микроорганизма. Штамм холерного вибриона из Иркутской области характеризуется MLVA-профилем, идентичным профилю штаммов из Республики Бурятия и Забайкальского края. Выявление идентичных генотипов штаммов холерного вибриона, выделенных на различных территориях Сибири и Дальнего Востока, требует дальнейшего исследования.

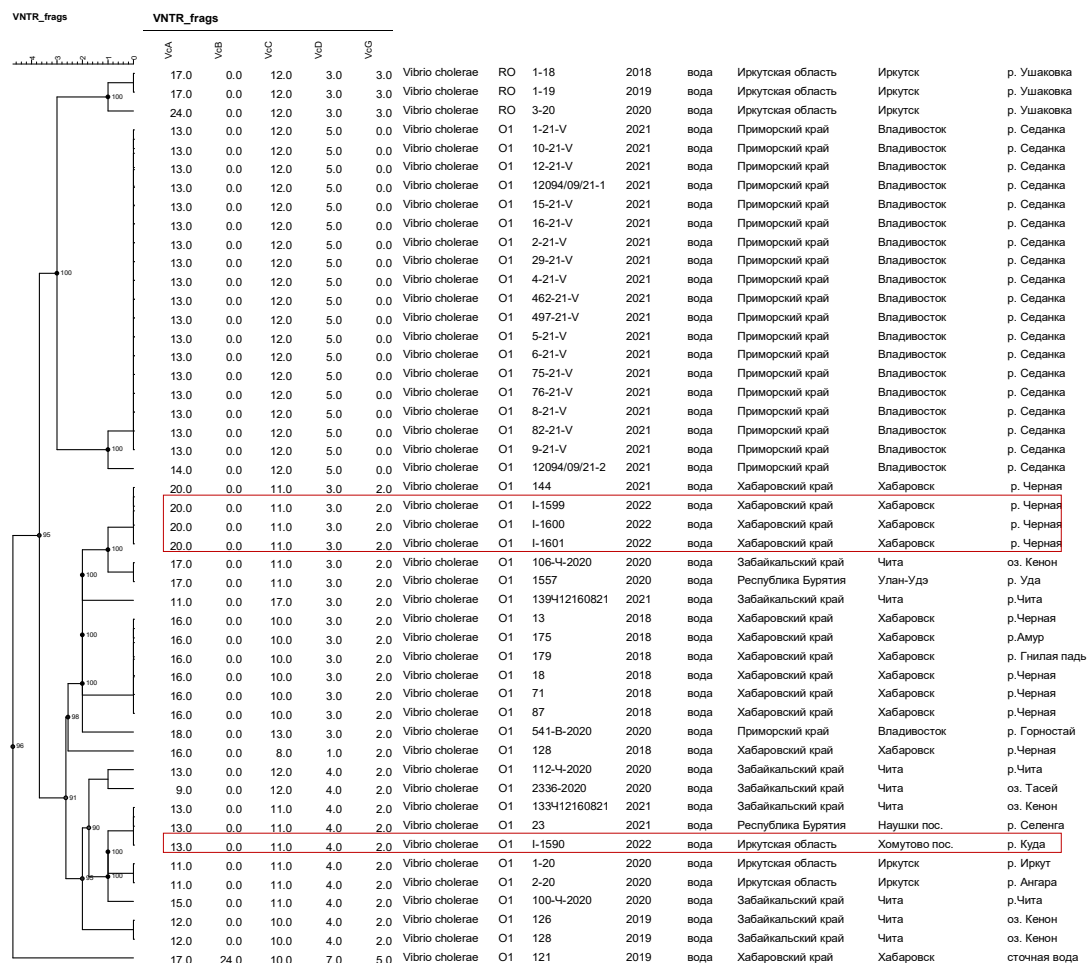


Рисунок 1 – Дендрограмма, построенная на основании структуры варибельных тандемных повторов штаммов *V. cholerae* Эль Тор, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока в 2018-2022 гг.

При кластерном анализе данных макрорестрикционного картирования кластеризация PFGE-профилей выделенных штаммов холерного вибриона, в целом, сходна с MLVA-типированием (рисунок 2).

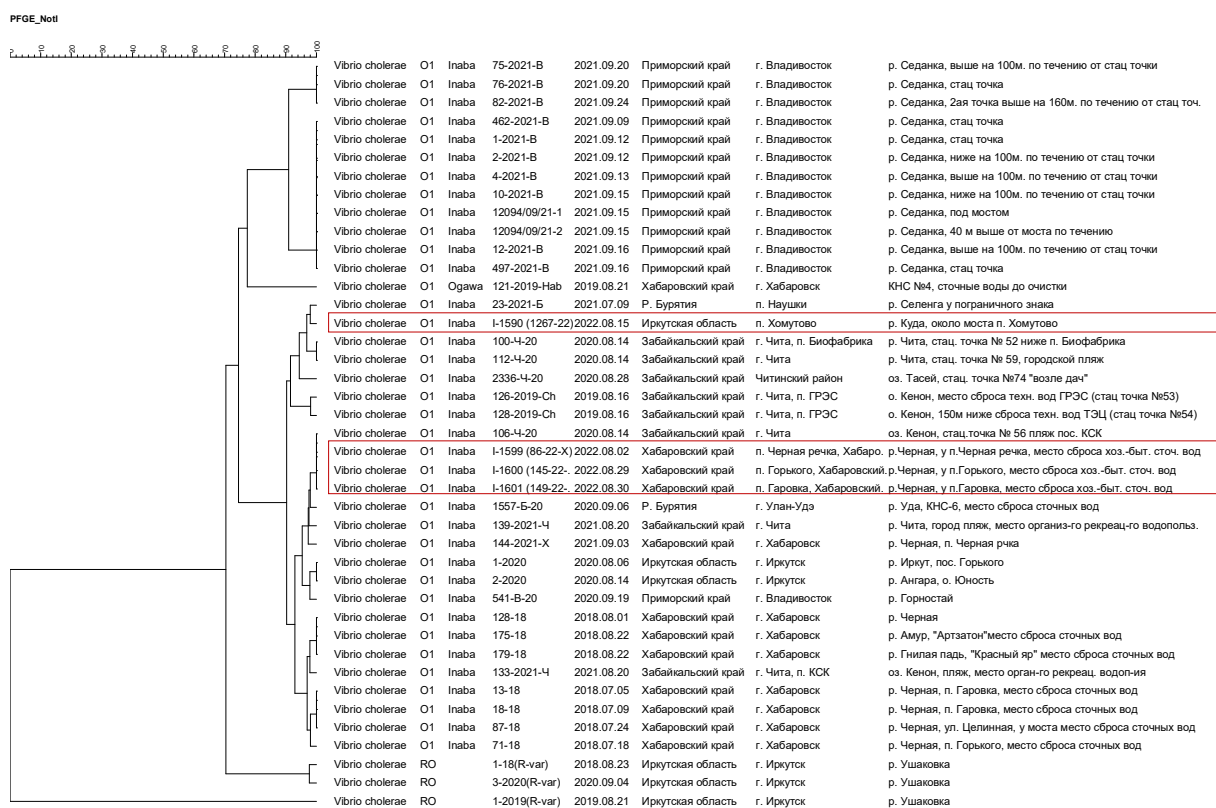


Рисунок 2 – Дендрограмма, построенная на основании *NotI* - генерируемых паттернов рестрикции ДНК штаммов *V. cholerae* O1 Эль Тори R-варианта, выделенных территории Сибири и Дальнего Востока в 2018-2022 г.

Таким образом, 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 вибриона в случае их завоза на территорию. Несмотря на снижение уровней заболеваемости холерой в мире и интенсивности миграционных процессов с зарубежными странами, в стране сохраняется риск завоза инфекции с возможным локальным распространением, что требует дальнейшего динамического слежения за эпидемиологической обстановкой в мире, проведения мониторинговых исследований на территории РФ и проведения предиктивных мероприятий по недопущению завоза и распространения холеры.