

Г.Г. Онищенко¹, Э.А. Москвитина², В.Д. Кругликов², С.В. Титова², О.Л. Адаменко²,
А.С. Водопьянов², С.О. Водопьянов²

¹ Российская академия наук, Москва, Российская Федерация

² Ростовский-на-Дону ордена Трудового Красного Знамени
научно-исследовательский противочумный институт Роспотребнадзора, Российская Федерация

Эпидемиологический надзор за холерой в России в период седьмой пандемии

*Представлены основные этапы становления эпидемиологического надзора за холерой в России. В 1990-е гг. впервые проведено районирование на уровне субъектов, входящих в состав России и других республик Союза, по типам эпидемических проявлений холеры с введением дифференцированной тактики эпидемиологического надзора. Совершенствование эпидемиологического надзора за холерой было направлено на гармонизацию с Международными медико-санитарными правилами (2005), интеграцию с социально-гигиеническим мониторингом водных объектов I и II категорий. При характеристике выделенных из объектов окружающей среды холерных вибрионов (1990–2014 гг.) *Vibrio cholerae* O1 ctxAB- tcpA- на геномной основе установлено появление новых VNTR-генотипов *V. cholerae* O1 ctxAB+ tcpA+, ответственных за вспышки высокоопасной инфекции. Высказана точка зрения о начале восьмой пандемии холеры, обусловленной *V. cholerae* O1 биовара El Tor с наличием в профаге CTXφ гена ctxB холерного токсина классического биовара. Основными направлениями совершенствования эпидемиологического надзора на современном этапе являются исследование структур основ-ных данных, используемых для определения эпидпотенциала территорий; переход на районирование входящих в субъекты муниципальных образований с дифференцированной тактикой эпидемиологического надзора и ожидаемым экономическим эффектом.*

Ключевые слова: холера, пандемия, эпидемиологический надзор, районирование, *V. cholerae* O1 El Tor 1, VNTR-генотипирование.

(Для цитирования: Онищенко Г.Г., Москвитина Э.А., Кругликов В.Д., Титова С.В., Адаменко О.Л., Водопьянов А.С., Водопьянов С.О. Эпидемиологический надзор за холерой в России в период седьмой пандемии. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (2): 249–256. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1320)

249

Введение

На современном этапе эпидемиологический надзор за инфекционными болезнями как наиболее прогрессивная форма противоэпидемической деятельности с учетом теоретических основ (механизм передачи возбудителей инфекций Л.В. Громашевского, 1941; учение об эпиде-

мическом процессе В.Д. Белякова, 1965; социально-экологическая концепция Б.Л. Черкасского, 1984), а также методических приемов (эпидемиологический анализ и диагностика) и действующих в стране законодательных и нормативных документов является научно-организационной основой управления эпидемическим процессом. Эпидемиологическому надзору за холерой как одному

G.G. Onishhenko¹, Je.A. Moskvitina², V.D. Kruglikov², S.V. Titova², O.L. Adamenko²,
A.S. Vodop'janov², S.O. Vodop'janov²

¹ Russian Academy of Science, Moscow, Russian Federation

² Rostov-on-Don Research Anti-plague Institute of Federal Service on Supervision in the Sphere of Consumer Rights
Protection and Human Welfare, Russian Federation

Epidemiological Surveillance of Cholera in Russia During the Period of the Seventh Pandemic

*In this work basic stages of formation of the epidemiological surveillance of cholera in Russia are described. In 1990-s for the first time zoning by epidemic manifestations of cholera was carried out at the level of subjects forming parts of Russia and other Republics of the Soviet Union with the introduction of differential tactics of epidemiological surveillance. Improvement of epidemiological surveillance of cholera was aimed at harmonization with the IHR (2005), integration of epidemiological surveillance of cholera and social-hygienic monitoring of water objects of I and II categories. Characterization of isolated *Vibrio cholerae* strains (1990–2014) on the genomic basis determined the emergence of new VNTR-genotypes of *V. cholerae* O1 ctxAB+ tcpA+, responsible for outbreaks, simultaneously with isolation of *V. cholerae* O1 ctxAB- tcpA- strains during monitoring of environmental objects for cholera. A viewpoint is considered of the beginning of the eighth cholera pandemic in the context of emergence of *V. cholerae* El Tor strains with CTXφ prophage carrying ctxB gene of cholera toxin of classical biovar. Main directions of further enhancement of epidemiological surveillance include the study of basic data structures used in the epidemiological surveillance system, the use of zoning of municipal units of federal subjects with corresponding surveillance tactics and expected economic effect.*

Key words: cholera, pandemic, epidemiological surveillance, zoning, *V. cholerae* O1 El Tor, VNTR-genotyping.

(For citation: Onishhenko G.G., Moskvitina Je.A., Kruglikov V.D., Titova S.V., Adamenko O.L., Vodop'janov A.S., Vodop'janov S.O. Epidemiological Surveillance of Cholera in Russia During the Period of the Seventh Pandemic. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (2): 249–256. Doi: 10.15690/vramn.v70i2.1320)

из действенных мероприятий, направленных на предупреждение возникновения осложнений эпидемической обстановки, на наш взгляд, альтернативы не существует.

Целью исследования было охарактеризовать этапы формирования, современные аспекты и основные направления совершенствования эпидемиологического надзора за холерой в России в период седьмой пандемии.

От общей тактики при эпидемиологическом надзоре за холерой до дифференцированного объема мероприятий с учетом районирования на уровне субъектов, входящих в состав России

Седьмая пандемия холеры, обусловленная *Vibrio cholerae* O1 биовара *El Tor*, более продолжительная по времени и масштабная по охвату числа стран всех континентов мира по сравнению с шестью предыдущими, началась в 1961 г.

Становление системы эпидемиологического надзора за холерой в России прошло определенные этапы, каждый из которых имел соответствующий комплекс мероприятий [1–3]. В основу тактики надзора с учетом предыдущих крупных вспышек холеры в России (в 1960–1980 гг.) были положены такие превентивные меры, как обследование больных острыми кишечными инфекциями (ОКИ) и исследование проб из объектов окружающей среды, в т.ч. изучение фенотипических свойств выделяемых штаммов *V. cholerae* O1 *El Tor*. Наряду с этим разрабатывались основы организации и проведения противохолерных мероприятий, предусматривающие изменение тактики эпидемиологического надзора. В частности, проводившееся с целью раннего выявления носителей инфекции обследование всех лиц, вернувшихся из неблагополучных по холере стран, по причине неэффективности было заменено на обследование больных ОКИ, которое впоследствии также было отменено [4]. На смену пришло бактериологическое обследование социально незащищенного контингента населения, в частности, лиц без определенных занятий, что аргументировалось высоким удельным весом данной группы среди первых зараженных, достигавшим 18,3% от общего числа инфицированных во время вспышек холеры 1971–1976 гг. Вспышки холеры в психоневрологических учреждениях (Дагестанская АССР, 1970; Башкирская АССР, 1972) и выявление среди поступающих в эти учреждения до 2,3% вибрионосителей (Ростовская область, 1974–1976) стали основанием для объединения этих пациентов в группы, подлежащие обследованию.

Важное место в системе эпидемиологического надзора отводилось бактериологическому исследованию воды поверхностных водоемов и сточных вод, прежде всего, для предупреждения водного пути распространения возбудителя. Достаточно отметить, что с 1970 по 1988 гг. холерные вибрионы *El Tor* были обнаружены в пробах воды из 388 рек и ручьев, 392 оросительных каналов и арыков, 266 озер, прудов и водохранилищ, 56 артезианских скважин, искусственных водоемов, плавательных бассейнов, 6 морей, а также из сточных вод 138 населенных пунктов. Из пресноводных водоемов было выделено 17 818 штаммов, из морской воды — 884, из сточных вод — 4734 [5]. Для отработки тактики надзора большое внимание уделялось выбору стационарных точек отбора проб, изучению интенсивности, сезонности, длительности обнаружения различных по вирулентности холерных вибрионов в поверхностных водоемах с учетом их гидрологических и эколого-гигиенических условий, также в сточных водах

различного происхождения [6–13]. Итогом работы стало введение дифференцированного объема мероприятий с учетом вирулентности выделяемых штаммов холерных вибрионов O1 из объектов окружающей среды [5].

Следует отметить, что при становлении системы эпидемиологического надзора за холерой совершенствовалась и тактика проводимых мероприятий, предусматривающая своевременное выявление больных холерой и вибрионосителей, обнаружение холерных вибрионов в объектах окружающей среды, унифицирование биологических свойств холерных вибрионов по единым методикам, в т.ч. с учетом их изменчивости. Однако принимаемые на территориях России и республик Союза противоэпидемические меры не учитывали ни фактических, ни внутренних рисков (демографические показатели, характеристику эпидемических проявлений инфекции, природные и социальные условия). Поэтому, несмотря на колоссальные объемы исследований и противохолерных мероприятий, в России сохранялась неустойчивая эпидемиологическая обстановка, обусловленная заносами инфекции извне, а число ежегодно поражаемых стран, по данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), не уменьшалось [11].

Для решения задач эпидемиологического надзора и обеспечения его эффективности в 1990 г. Российской академией наук впервые были разработаны методические подходы и проведено районирование 117 субъектов (область, край, республика) в составе 13 республик СССР (кроме Латвии, Литвы и Эстонии), в т.ч. 89 субъектов России с ранжированием на территории I типа, II типа подтипа II А и II Б, III типа подтипа III А, III Б и III В по эпидемическим проявлениям холеры. При этом регламентировалась дифференцированная тактика эпидемиологического надзора при обследовании определенных контингентов населения и изучении проб из водных и других объектов окружающей среды [14, 15]. Был проведен ретроспективный анализ эпидемических проявлений холеры с 1965 по 1989 г. с использованием комплекса показателей, характеризующих интенсивность и типы эпидемического процесса. Использование молекулярно-генетических методов, в частности молекулярного зондирования, для выявления в геноме изучаемых штаммов участков ДНК, детерминирующих и контролирующих синтез холерного токсина, открыло новые возможности в оценке эпидемической значимости штаммов холерных вибрионов, выделенных в СССР за период седьмой пандемии [16]. Полученные данные были также использованы при районировании субъектов по типам эпидемических проявлений холеры.

Для территорий, отнесенных к I типу (Астраханская, Ростовская и Волгоградская обл.), были характерны хронические во времени крупные вспышки завозного происхождения с последующим распространением возбудителя инфекции, в т.ч. водным путем. При эпидемиологической оценке условий водоснабжения и водопользования была установлена высокая или повышенная степень потенциальной опасности водного пути распространения возбудителя инфекции. Отмечено ежегодное сезонное обнаружение холерных вибрионов O1, в т.ч. вирулентных, в поверхностных водоемах (май–сентябрь). Санитарно-гигиенические условия, выраженные миграционные процессы, наличие зон отдыха, транспортные связи с зарубежными странами способствовали сохранению высокой степени опасности возникновения вспышек и распространения холеры на территориях I типа.

На территориях II типа завоз инфекции в 1970-е гг. вызвал в основном острые вспышки (от 10 до 100 и более)

с тенденцией распространения в Краснодарском крае, Республике Калмыкии и Дагестане. Для территорий II типа были характерны все типы вспышек (пищевой и бытовой, а также водный путь передачи возбудителя инфекции), что послужило разделению этой группы территорий на 2 подтипа.

Для территорий, отнесенных к III типу и занимающих наибольшую площадь России и других республик бывшего СССР, характерны следующие особенности:

- III тип подтип А — завоз инфекции вызвал острые локальные вспышки без последующего распространения холеры на другие территории;
- III тип подтип Б — зарегистрировано только выделение, в основном авирулентных, холерных вибрионов из объектов окружающей среды;
- подтип В — холера не зарегистрирована.

Вероятность завоза инфекции во все субъекты III типа существует, но степень опасности возникновения вспышек холеры низкая.

Определение типов эпидемических проявлений холеры на территории страны позволило разделить субъекты по степени опасности возникновения вспышек и распространения холеры, т.е. определить территории риска, что имело, в свою очередь, прогностическое значение. Это не исключало перехода любых территорий из одного типа/подтипа в другие. Определяющим при этом оставался комплекс показателей, характеризующих эпидемический потенциал территории.

Так, особенности эпидемии холеры 1994 г. в Дагестане, когда было зарегистрировано 2359 больных и вибрионосителей в 187 населенных пунктах 27 районов и 8 городах, были обусловлены завозом холеры паломниками, следовавшими на автомобильном транспорте из Саудовской Аравии; выраженными миграционными процессами внутри республики и за ее пределы; недостаточным уровнем коммунального благоустройства населенных мест (водоснабжение, водоотведение и их очистка); социально-экономическими условиями (официально зарегистрированная и скрытая безработица составляли более 8% численности населения) [17]. Вспышка холеры в 1998 г., вероятность последующих завозов при сохраняющихся

социальных проблемах явились обоснованием перевода Республики Дагестан в группу территорий I типа.

Обострение социальной напряженности ввиду военной нестабильности, регистрация крупной эпидемической вспышки холеры в 1994 г. в Чеченской республике, увеличение числа беженцев в сопредельные территории, вероятность завоза инфекции с наемниками из стран Азии, в т.ч. неблагополучных по холере, явились основанием для перевода Чеченской республики и сопредельных административных территорий (Ингушетии, Ставропольского края) в территории I типа.

Вспышка холеры в 1999 г. в Приморском крае (66 больных холерой и 21 вибрионоситель) была обусловлена завозом инфекции из Китая, когда действующие меры по санитарной охране территории страны в пунктах пропуска через государственную границу оказались малоэффективными, прежде всего по факту раннего выявления больных холерой. Последующее распространение возбудителя инфекции путем рекреационного водопользования [18] привело к ежегодному выделению различных по происхождению атоксигенных холерных вибрионов, что послужило основанием для перевода края из III типа подтипа А во II тип. Указанные данные были учтены при переработке санитарно-эпидемиологических правил по эпидемиологическому надзору за холерой [19].

Совершенствование системы эпидемиологического надзора за холерой в России

Формирование базы данных по результатам эпидемиологического надзора за холерой за период 1970–1990 гг.; анализ различных по интенсивности вспышек во взаимосвязи с чрезвычайными ситуациями природного и социального происхождения как пускового механизма в генезе вспышек (Ставрополь, 1990; Республика Дагестан, 1993, 1994, 1998; Приморский край, 1999; Республика Татарстан, 2001); наличие потенциальных и реальных внешних/внутренних рисков и угрозы осложнения обстановки свидетельствовали о необходимости совершенствования системы эпидемиологического надзора.

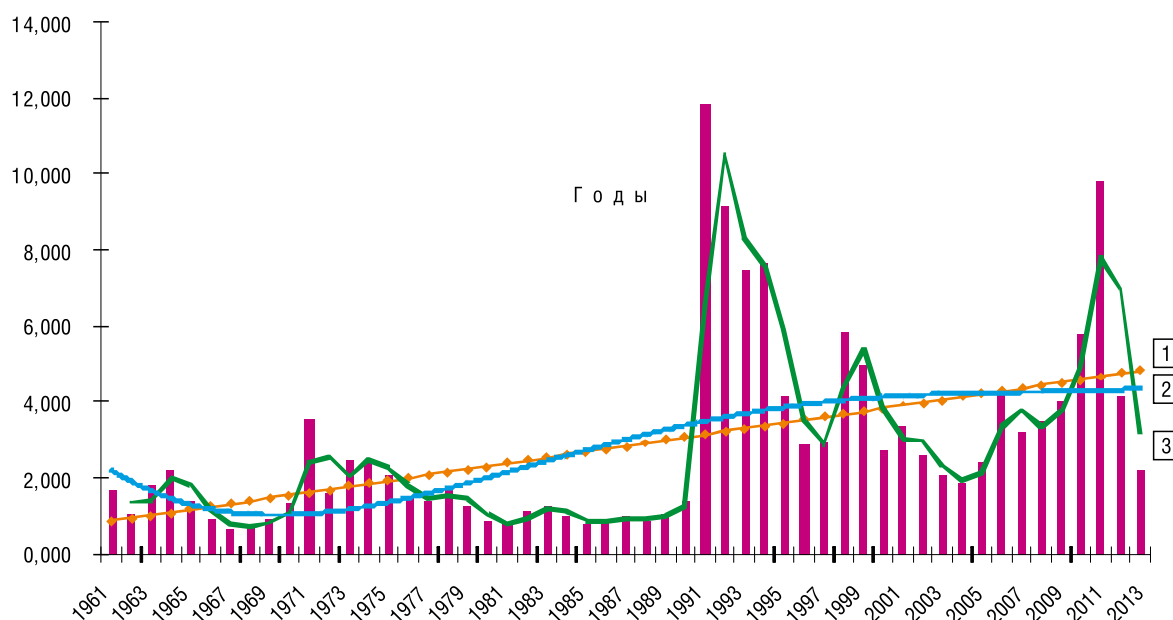


Рис. 1. Динамика заболеваемости холерой в мире.

Примечание. Прямолинейная (1), полиномиальная (2), степенная (3) тенденция.

Следует отметить, что мировой уровень заболеваемости холерой в начале XXI в. превышал таковые в 1970–1980 гг. (рис. 1). По данным экспертов ВОЗ, официальные уведомления из стран не отражали подлинных масштабов распространения инфекции, единичные случаи и вспышки которой в Международных медико-санитарных правилах (2005) рассматриваются как чрезвычайная ситуация [20]. Холерные эпидемии и вспышки были обусловлены *V. cholerae* O1 *El Tor*. На ограниченных территориях стран Южной и Юго-Восточной Азии имели место вспышки холеры Бенгал с выделением от больных *V. cholerae* O139 серогруппы [21, 22]. На основании ретроспективного эпидемиологического анализа как одного из компонентов системы эпидемиологического надзора с использованием сведений проблемно-ориентированной базы данных «Холера Эль-Тор. Эпидемиологический анализ заболеваемости в СНГ, России» [23] установлено, что с 1990 по 2014 г. в 32 субъектах России было зарегистрировано более 3200 больных холерой и вибрионосителей. Несомненный интерес представляет характеристика выделенных при этом штаммов *V. cholerae* O1 *El Tor* и *V. cholerae* O139 серогрупп на геномной основе.

Для реализации поставленной задачи проведено генотипирование методом переменного числа tandemных повторов (variable number tandem repeats, VNTR) 326 штаммов *V. cholerae* O1 *El Tor* и *V. cholerae* O139 серогрупп, изолированных от больных холерой, вибрионосителей, а также из объектов окружающей среды в период вспышек и при отсутствии регистрации холеры в 21 субъекте России (1990–2014 гг.). VNTR-анализ осуществлен по 5 локусам вариабельных tandemных повторов [24, 25], кластерный анализ распределения аллелей локусов VNTR — с использованием метода UPGMA (unweighted pair group

method with arithmetic mean) и разработанной геоинформационной системы «Холера. Штаммы-VNTR» [26], по результатам которой построена дендрограмма (рис. 2). Штаммы *V. cholerae* были разделены на 2 кластера:

- кластеры А–F — эпидемически значимые *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139 серогрупп, содержащие гены основных факторов вирулентности (холерного токсина *ctxA* и токсинорегулируемых пилей *tcpA*), выделенных от больных и из объектов окружающей среды;
- кластеры G–M — *V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139 серогрупп *ctxA-tcpA*-, изолированные в основном из проб поверхностных водоемов.

Установлено, что с 1990 по 2003 г. преобладали штаммы *V. cholerae* O1 с VNTR-генотипами, относящимися к кластеру В: *V. cholerae* O1 (B3–B19) — ответственные за эпидемию и вспышки холеры в Республике Дагестан (1994, 1998) и *V. cholerae* O1 (B2, B20–B22) — за вспышки и спорадические случаи холеры в Ростовской обл. (1990, 1992). Наряду с указанными, обнаружены *V. cholerae* O1 VNTR-генотипа D7 (Республика Дагестан, 1996) и штаммы VNTR-генотипов D1, D4–D6, D8 (Ростовская обл., 2002), выделенные из объектов окружающей среды на фоне отсутствия регистрации больных холерой. В кластер Е вошли *V. cholerae* O1 (E2, E4, E5, E6), обусловившие вспышку в Казани (2001); *V. cholerae* O139 серогруппы (E7, E8), изолированные от больных холерой при завозе инфекции (Ростовская обл., 1993), и *V. cholerae* O1 (E1, E3, E6) — из объектов окружающей среды (Ростовская обл., 2001). На основании характера распределения VNTR-аллелей (кластер F) *V. cholerae* O1 *ctxA*B- *tcpA*+, ответственных за вспышку в Ростовской обл. (2005), установлено их филогенетическое родство со штаммами кластеров А–Е. В эту группу кластеров вошли

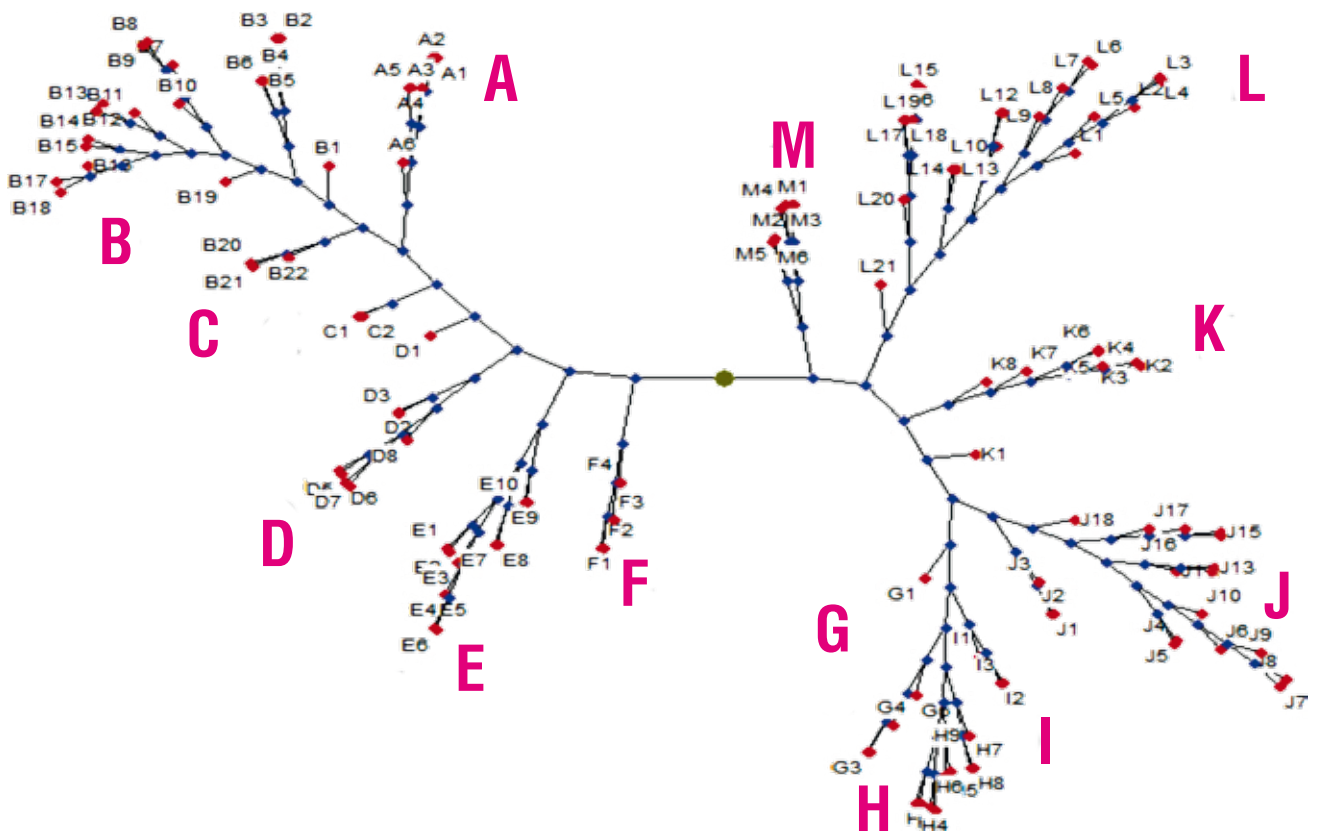


Рис. 2. Геоинформационная система «Холера. Штаммы-VNTR». Дендрограмма, построенная по результатам кластерного анализа распределения аллелей локусов VNTR штаммов холерных вибрионов.

Примечание. Латинскими буквами обозначены кластеры.

штаммы *V. cholerae* O1 stxAB- tcpA+ VNTR-генотипы D2, D3 и C1, C2 из объектов окружающей среды (Республика Калмыкия, 2012, 2013 гг. и Хабаровский край, 2013 г., соответственно).

Установленное завозное происхождение (из Таджикистана в 2005 г. и Индии в 2010 г.) имеют новые VNTR-генотипы *V. cholerae* O1 stxAB+ tcpA+, выделенные от больных холерой в Москве (A2, A3) и Тверской обл. (A4), соответственно, а также *V. cholerae* O1 stxAB+ tcpA+ (A2 и A1) — в пробе воды из Таганрогского залива Азовского моря и реки Дон (Ростовская область, 2011, 2014). Обнаружение *V. cholerae* O1 VNTR-генотипов A–F имело место на фоне выделения атоксигенных *V. cholerae* O1 и O139 VNTR-генотипов G–M при мониторинге объектов окружающей среды.

Необходимо отметить, что начало седьмой пандемии холеры в России и все последующие ее проявления имели завозной «пусковой механизм» развития эпидемического процесса. С 1990 г. зафиксировано 147 завозов холеры на территорию 25 субъектов России различными видами международного транспорта — из стран Азии (Индия, Сирия, Иран, Пакистан, Шри-Ланка, Китай) и СНГ (Казахстан, Таджикистан) [27]. В связи с этим на этапах совершенствования эпидемиологического надзора за холерой в ряде субъектов I, II и III типа подтипа A было апробировано использование комплекса показателей, характеризующих миграцию населения как предпосылку и фактический риск активизации эпидемического процесса в 2005–2007 гг.: число в субъекте всех видов международных пунктов пропуска через Государственную границу Российской Федерации; значение коэффициента интенсивности миграционного оборота [28] и др. Установлено, что из 295 пунктов пропуска наибольшее число завозов холеры (41,7%) имели территории III типа подтипа A. Выявлено высокое и повышенное значение коэффициента интенсивности миграционного оборота на территориях I типа: Ростовская, Волгоградская, Астраханская обл., Ставропольский край, Республика Дагестан; II типа: Краснодарский и Приморский край; III типа подтипа A: Хабаровский край, Иркутская и Саратовская обл., Республика Алтай.

Анализ эффективности регламентированной тактики эпидемиологического надзора при обследовании на холеру (2000–2007 гг.) определенных контингентов населения показал, что среди заболевших ОКИ российских и иностранных граждан выявлены больные холерой в Башкортостане (2004) и Мурманской области (2006) после возвращения из Индии. Среди иностранных граждан и лиц без гражданства, привлекаемых к трудовой деятельности, выявлены больные холерой, прибывшие из Таджикистана в Тверскую область, Москву и Ростовскую область (2005).

Совершенствование эпидемиологического надзора в период седьмой пандемии было направлено на гармонизацию эпидемиологического надзора за холерой с международными медико-санитарными правилами (2005). В частности, обследование иностранных граждан на территории страны было предусмотрено в соответствии со статьей 23, п. 2 [20]. В Постановлении Главного государственного врача Российской Федерации от 14.12.2007 № 86 «Об организации медицинского освидетельствования иностранных граждан и лиц без гражданства» была регламентирована тактика бактериологического обследования на холеру указанного контингента.

Следует отметить, что социально-экономические преобразования в России диктовали необходимость реформирования политики здравоохранения в области укрепления и обеспечения санитарно-эпидемиологического

благополучия населения, одним из результатов которого стало создание Государственной системы социально-гигиенического мониторинга (СГМ), причем на фоне действующей в стране системы эпидемиологического надзора за холерой. Сходство целей при реализации систем СГМ и эпидемиологического надзора, заключающихся в оценке рисков факторов окружающей среды для здоровья населения и разработке рекомендаций по управлению рисками, позволило считать, что СГМ и эпидемиологический надзор — это две параллельно функционирующие и взаимно дополняющие друг друга информационно-аналитические подсистемы единой службы государственного санитарно-эпидемиологического надзора [29]. Исходя из этого, в функциональной структуре эпидемиологического надзора за холерой, а именно при определении эпидемического потенциала территорий I, II и III типа (выборочно), предусматривалось использование результатов мониторинга условий водоснабжения и водопользования с оценкой микробиологических показателей среды обитания. Реализация этой задачи рассматривалась как совершенствование методологической платформы эпидемиологического надзора за холерой.

При оценке данных (2000–2007 гг.) социально-гигиенического мониторинга водоемов I категории, используемых в качестве источника для питьевого водоснабжения (соответствие СанПиН 2.1.5.980-00), подземных вод (СанПиН 2.1.4.1075-02), качества воды из водопроводной сети централизованных систем питьевого водоснабжения на соответствие гигиеническим нормативам по основным микробиологическим показателям (СанПиН 2.1.4.1074-01), а также водоемов II категории (СанПиН 2.1.5.980-00) установлена повышенная и высокая степень потенциальной опасности условий водоснабжения и рекреационного водопользования за счет превышения значений микробиологических показателей (термотолерантные и общие колиформные бактерии) на территориях, взятых в исследование, относящихся к I (Астраханская, Волгоградская, Ростовская области, Республика Дагестан, Ставропольский край), II (Краснодарский и Приморский край, Республика Калмыкия) и III типу подтипа Aпо эпидемическим проявлениям (Липецкая, Рязанская, Саратовская, Кемеровская области, г. Иркутск). Путем проведенных исследований выявлена контаминация *V. cholerae* O1 stxA- tcpA- поверхностных водоемов, используемых для питьевого и хозяйственно-бытового водоснабжения, в зонах санитарной охраны на территориях I типа — в Астраханской и Ростовской областях, Ставропольском крае; II типа — в Краснодарском и Приморском крае; III типа подтипа A — в Рязанской и Кемеровской областях. Холерные вибрионы были выделены из проб поверхностных водоемов в местах сброса хозяйственно-бытовых сточных вод в Приморском крае и Республике Калмыкия, а также в местах неорганизованного рекреационного водопользования в Краснодарском крае и Республике Калмыкия. Контаминация *V. cholerae* O1 stxAB+ tcpA+ сточных вод и поверхностных водоемов было обнаружено в Ростовской области (2001, 2003, 2011, 2014) и Санкт-Петербурге (2005).

На основании комплексной оценки показателей и данных, характеризующих эпидемические проявления холеры, свойства холерных вибрионов, миграцию населения в пунктах пропуска через Государственную границу Российской Федерации, а также выделение холерных вибрионов из стационарных точек отбора проб из объектов окружающей среды во взаимосвязи с результатами социально-гигиенического мониторинга водных объектов I и II категорий установлен повышенный эпидемический

потенциал территорий I, II и III типа подтипа А, взятых в исследование. Полученные результаты показали отсутствие достаточных оснований для перевода субъектов из одного типа в другой при пересмотре районирования Российской Федерации по типам эпидемических проявлений холеры, которое было адаптировано к новому административному делению страны в 2008 г. и учтено в СП 3.1.1.2521–09 [30]. Таким образом, районирование следует рассматривать как динамический, изменяющийся во времени и пространстве процесс, направленный на определение территорий риска, что отвечает стратегии эпидемиологического надзора на международном и национальном уровне [31].

Современные аспекты эпидемиологического надзора за холерой и основные направления дальнейшего совершенствования

Постоянное отслеживание процесса распространения холеры на глобальном, континентальных и региональных уровнях является неотъемлемой составляющей эпидемиологического надзора. По официальным данным экспертов ВОЗ, с 1961 по 2014 г. зарегистрировано 7 652 480 случаев холеры в 171 стране мира. Эпидемии и вспышки холеры на различных континентах мира в период седьмой пандемии обусловлены в основном *V. cholerae* O1 *El Tor*, предшествующие 6 пандемий (1817–1926 гг.) — *V. cholerae classical*. Отметим, что замещение *V. cholerae classical* вибрионом *V. cholera El Tor* было связано с изменением структуры и функции генома возбудителя холеры в процессе его эволюции, в частности, структуры профага СТХф, несущего оперон *ctxAB* холерного токсина, ответственного за основной сигнальный признак холеры — диарею [32].

Появление у возбудителя *V. cholerae* O1 нового геноварианта *El Tor*, близкородственного штаммам из Бангладеш — GIRS-101 (2002) и M4 (2008) — с наличием в профаге СТХф гена *ctxB* холерного токсина классического биовара [33], рассматривается как довольно быстрая эволюция генома возбудителя холеры *El Tor* относительно начала седьмой пандемии [32]. Среди измененных штаммов *V. cholerae El Tor*, несущих классический ген *ctxB*, отмечена мутация в гене *rtxA* с аллелем I токсина MARTX, приводящая к инактивации ингибиции функции токсина, появлению генотипов штаммов *V. cholerae El Tor*, несущих варианты классического аллеля *ctxB-1* и *ctxB-7* и получивших распространение на многих континентах [34, 35].

Изменение структуры и функции генома *V. cholerae* O1 *El Tor* позволяет поставить вопрос о начале восьмой пандемии холеры 2010 (2011) г. Точкой отсчета при этом можно рассматривать беспрецедентную по своим масштабам эпидемию в регионе Карибского бассейна (Гаити), вызванную геновариантом *V. cholerae* O1 *El Tor*, на фоне чрезвычайных ситуаций природного и социального характера. Это событие явилось толчком к исследованиям штаммов холерных вибрионов, хранившихся в национальных коллекциях многих стран мира. К настоящему времени установлено, что вспышки или импортируемые случаи холеры, обусловленные измененными в геноме вариантами *V. cholerae* O1 *El Tor*, имели место с 1991 г. в странах Азии (Индия, Бангладеш, Мьянма, Таиланд, Шри-Ланка, Малайзия, Вьетнам, Китай, Гонконг, Япония, Кувейт, Непал, Узбекистан), Африки (Алжир, Марокко, Гвинея, Замбия, Занзибар, Ангола, Мозамбик и другие страны Восточного, Западного, Центрального и

Южного регионов), Европы (Румыния, Украина, Россия). Но наряду с этим отмечаются вспышки, вызванные штаммами, ответственными за седьмую пандемию: так, вспышки холеры Эль-Тор имели место несколько лет подряд наряду с классической холерой, занимая в мировой структуре от 19,8 (1961) до 92,2% (1966) только на азиатском континенте [36], с последующим поступательным пандемическим характером распространения. Только в 2002 г. появилось сообщение об исчезновении классического биовара *V. cholerae* O1 в южных штатах Бангладеш—Матлабе — последней нише, где он преобладал [37].

Наконец, если ориентироваться на сроки окончания («возвращение» холеры на историческую родину в Бенгалию) и начала пандемий (распространение по континентам мира), то существование временных и стойких эндемичных территорий не позволит нам говорить в обозримом будущем об окончании седьмой пандемии. Так, с 2007 по 2014 г. выявлено 19 стран с 52 административными территориями (в Азии, Африке и регионе Карибского бассейна), эндемичными по холере.

Рассматривая проблему на глобальном уровне, следует упомянуть о драматических событиях 1992 г., разыгравшихся на юге Индии, когда эпидемия холероподобного заболевания, вызванного тогда еще неустановленным возбудителем *V. cholerae* O139 серогруппы, в короткий срок распространилась по стране, а затем по территории Бангладеш. Эпидемия холеры Бангал привлекла внимание исследователей во всем мире, что было связано с высокой вирулентностью возбудителя, выносом инфекции на территории других континентов [38]. По данным ВОЗ, с 1992 по 2012 г. поступила информация о 135 013 случаях холеры, вызванной *V. cholerae* O139 серогруппы.

Мониторинг эпидемических процессов при холере свидетельствует о неблагоприятной эпидемиологической обстановке в целом и неблагоприятном прогнозе для России в частности: страна по-прежнему подвержена завозу инфекции, что диктует необходимость скоординированного действия подсистем (информационно-аналитической, диагностической и управленческой) и всей системы эпидемиологического надзора в комплексе противохолевых мероприятий.

Основные направления дальнейшего совершенствования эпидемиологического надзора предусматривают исследование структур основных данных, используемых в системе, ориентированы на выработку научных обоснований к переходу на районирование входящих в субъекты муниципальных образований с получением определенного экономического эффекта. При этом мы исходили из теоретических основ эпидемиологического надзора, методологических подходов, в том числе новых результатов, полученных на этапах становления и совершенствования эпидемиологического надзора за холерой.

Наличие реальной угрозы импорта возбудителя холеры из стран, неблагоприятных по этой инфекции, определяет актуальность изучения структуры миграции населения и формирования социальных групп риска, а также наиболее вероятных направлений завоза инфекции из стран ближнего и дальнего зарубежья в различные по типам эпидемических проявлений холеры субъекты и их муниципальные образования. Исследование структуры подлежащих бактериологическому обследованию на холеру континентов с оценкой результатов по выявлению больных холерой и определением их эффективности предусмотрено не только в целях определения эпидпотенциала территории, но и для корректировки тактики в

этой части диагностической подсистемы эпидемиологического надзора, являющейся ее фундаментом.

В настоящее время продолжают исследования по изучению контаминации холерными вибрионами O1 и O139 серогрупп поверхностных водоемов I и II категорий. При определении эпидпотенциала территории следует учитывать и такую составляющую процесса, как оценка степени эпидемической опасности условий централизованного и нецентрализованного водоснабжения, рекреационного водопользования с применением методики [39], направленной на выявление потенциальных рисков возникновения вспышек холеры и других ОКИ с реализацией водного пути распространения возбудителей. Изучение структуры заболеваемости ОКИ установленной этиологии (брюшной тиф, дизентерия Флекснера, энтеровирусы, гепатит А, ротавирусы, норовирусы и др.), обусловленных реализацией основного — водного — пути распространения возбудителей инфекции, будет использовано для подтверждения фактических рисков, в частности факторов передачи возбудителей при ОКИ и потенциальных рисков при холере.

Результаты выполненных исследований будут использованы для определения эпидпотенциала территорий муниципальных образований, входящих в субъекты I, II и III типа (выборочно), по комплексу вышеуказанных

показателей и данных с дифференциацией мероприятий при эпидемиологическом надзоре за холерой.

Заключение

Становление эпидемиологического надзора за холерой в Российской Федерации, достижения по его оптимизации и совершенствованию прошли определенные этапы развития. Каждый из них, начиная с 1970 г. по настоящее время, можно считать отправной точкой для дальнейших научных исследований, направленных на реализацию разноплановых задач по его совершенствованию для обеспечения биологической безопасности и санитарно-эпидемиологического благополучия населения страны.

На современном этапе цель, задачи и основные принципы эпидемиологического надзора за холерой в России согласуются с Международными медико-санитарными правилами (2005) и отвечают международным требованиям и нормам.

Конфликт интересов

Авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комитет экспертов ВОЗ по холере: Второй доклад. М.: Медицина. 1968. 36 с.
2. Лванга С. Статистические принципы, лежащие в основе контрольного наблюдения и надзора в области общественного здравоохранения. *Бюллетень ВОЗ*. 1978; 56 (5): 560–568.
3. Беляков В.Д. Эпидемиологический надзор — основа современной организации противоэпидемической работы. *Журнал микробиологии*. 1985; 5: 53–58.
4. Мединский Г.М., Наркевич М.И., Сергиев В.П., Адамов А.К. Эпидемиологический надзор за холерой в СССР. Под ред. В.П. Сергиева. М.: Медицина. 1989. 144 с.
5. Мединский Г.М., Наркевич М.И., Ломов Ю.М., Пинигин А.Ф., Голубев Б.П., Алексеев В.В., Левчишина Г.И., Кюрегян А.А. Справочник-кадастр распространения вибрионов Эль-Тор в поверхностных водоемах и сточных водах на территории СССР во время 7-й пандемии холеры. *Ростов-на-Дону: МЗ СССР РПЧИ*. 1991. 172 с.
6. Бароян О.В., Бургасов П.Н., Гайлонская И.Н., Мединский Г.М. Экология холерных вибрионов. *Вестн. АМН СССР*. 1975; 2: 45–53.
7. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Усенко Э.Г., Варивода А.Г., Парфенов А.Ю., Киреев Ю.Г. Эпидемическая ситуация по холере в мире: анализ и тенденция заболеваемости. *Журнал микробиологии*. 1994; 3: 34–39.
8. Холера в СССР в период седьмой пандемии. Под ред. В.И. Покровского. М.: Медицина. 2000. 472 с.
9. Кюрегян А.А., Огнева Н.С., Пономарева Т.Н., Арутюнов Ю.И. Характеристика штаммов холерных вибрионов O1 группы, выделенных из объектов окружающей среды на территории СССР в 1976–1987 гг. Актуальные вопросы микробиологии, лабораторной диагностики и профилактики холеры. Тез. докл. Всесоюз. науч. конф. *Ростов-на-Дону*. 1988. С. 291–297.
10. Марамович А.С., Ганин В.С., Урбанович Л.Я., Погорелов В.И. Актуальные вопросы эпидемиологического надзора за холерой. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 1999; 5: 54–56.
11. Наркевич М.И., Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Подосинникова Л.С., Мединский Г.М., Кюрегян А.А. Седьмая пандемия холеры в мире и СССР. *Журнал микробиологии*. 1991; 6: 37–40.
12. Пинигин А.Ф. Закономерности циркуляции, выживаемости и изменчивости вибрионов Эль-Тор в воде открытых водоемов Сибири. Автореф. дис. ...канд. мед. наук. *Саратов*. 1983. 17 с.
13. Москвитина Э.А., Подосинникова Л.С., Квасов Е.М., Брудный Р.А., Монахова Е.В., Левкович А.А., Сердюкова В.Д., Косоева Л.А., Невенчанная Л.В., Капустина М.Д. Изучение эпидемической значимости холерных вибрионов, выделенных их различных экологических систем. *Журнал микробиологии*. 1990; 8: 62–66.
14. Наркевич М.И., Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Подосинникова Л.С., Мединский Г.М., Голубев Б.П. Типы эпидемических проявлений холеры в СССР. *Журнал микробиологии*. 1991; 8: 33–35.
15. Актуальные проблемы холеры. Под ред. В.И. Покровского, Г.Г. Онищенко. М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ. 2000. 384 с.
16. Подосинникова Л.С. Холерные вибрионы, выделенные на территории СССР в период седьмой пандемии. Автореф. дис. ...докт. мед. наук. *Саратов*. 1994. 44 с.
17. Онищенко Г.Г., Беляев Е.Н., Москвитина Э.А., Резайкин В.И., Ломов Ю.М., Мединский Г.М. Холера в Дагестане: прошлое и настоящее. *Ростов-на-Дону*. 1995. 120 с.
18. Онищенко Г.Г., Марамович А.С., Голубинский Е.П., Маслов Д.В., Вершкова Т.И., Урбанович Л.Я., Алленов А.В., Мурначев Г.П., Гарковенко Л.В., Воронок В.М. Холера на Дальнем Востоке России. Сообщ. 1. Эпидемиологическая характеристика вспышки холеры Эль-Тор в г. Владивостоке. *Журнал микробиологии*. 2000; 5: 26–31.
19. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.1. 1086-02. М. 2002.
20. Международные медико-санитарные правила (2005). *Женева: ВОЗ*. 2006. 78 с.
21. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Федоров Ю.М., Подосинникова Л.С., Горобец А.В. Холера в начале XXI века. *Журнал микробиологии*. 2005; 3: 44–48.

22. Cholera, 2003. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2004; 79 (31): 281–288.
23. Москвитина Э.А., Анисимова Г.Б., Беспалов И.А. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2003620048. Холера Эль-Тор. Эпидемиологический анализ заболеваемости в СНГ, Рос-сии. *М.* 2003.
24. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Мишанькин М.Б., Сучков И.Ю., Мишанькин Б.Н. Вариабельные тандемные повторы, выявленные при компьютерном анализе генома *Vibrio cholerae*. *Биотехнология.* 2001; 6: 85–88.
25. Мишанькин Б.Н., Водопьянов А.С., Ломов Ю.М. Мультилокусное VNTR-типирование культур холерных вибрионов, выделенных в Казани во время вспышки холеры летом 2001 года. *Журнал микробиологии.* 2003; 6: 11.
26. Водопьянов А.С., Водопьянов С.О., Сучков И.Ю., Мишанькин Б.Н. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2007620389. Холера. Штаммы VNTR. 2007.
27. Онищенко Г.Г., Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Жилина Н.Я., Подосинникова Л.С. Эпидемиологический надзор за холерой: обоснования к оценке его эффективности. *Проблемы особо опасных инфекций.* 2005; 1 (89): 5–9.
28. Демографический энциклопедический словарь. Под ред. Д.И. Валентейс соавт. *М.: Современная Энциклопедия.* 1985. 608 с.
29. Черкасский Б.Л., Беляев Е.Н. Взаимосвязь систем эпидемиологического надзора и социально-гигиенического мониторинга. *Эпидемиология и инфекционные болезни.* 2003; 4: 8–11.
30. Профилактика холеры. Общие требования к эпидемиологическому надзору за холерой на территории Российской Федерации. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.1.1.2521–09. *М.* 2009.
31. Cholera, 2010. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010; 86 (31): 325–340.
32. Olsvik O., Wahlberg J., Petterson B. et al. Use of automated sequencing of polymerase chain reaction-generated amplicons to identify three types of cholera toxin subunit B in *Vibrio cholerae* O1 strains. *J. Clin. Microbiol.* 1993; 31 (1): 22–25.
33. Chin C.S., Sorenson J., Harris J.B. et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364: 33–42.
34. Katz L.S., Petkau A., Beaulaurier J. et al. Evolutionary dynamics of *Vibrio cholerae* O1 following a single-source introduction to Haiti. *mBio.* 2013; 4 (4): 00398–00413.
35. Dolores J., Satchell K.J.F. Analysis of *Vibrio cholerae* genome sequences reveals unique rtxA variants in environmental strains and an rtxA-null mutation in recent altered El-Tor isolates. *mBio.* 2013; 4 (2): 00624–00632.
36. Бароян О.В. Холера Эль-Тор. *М.: Медицина.* 1971. 254 с.
37. Nair G.B., Faruque S.M., Bhuiyan N.A. et al. New variants of *Vibrio cholerae* O1 biotype El Tor with attributes of the classical biotype from hospitalized patients with acute diarrhea in Bangladesh. *J. Clin. Microbiol.* 2002; 40 (9): 3296–3299.
38. Waldor M.K., Mekalanos J.J. *Vibrio cholerae* O139 specific gene sequences. *Lancet.* 1994; 343: 1366.
39. Комплексная оценка риска возникновения бактериальных кишечных инфекций, передаваемых водным путем. Метод. рекомендац. МР 2.1.10. 0031-11. *М.* 2011.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Онищенко Геннадий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, помощник Председателя Правительства Российской Федерации

Адрес: 103274, Москва, Краснопресненская наб., д. 2, стр. 2, **тел.:** +7 (495) 985-54-86, **e-mail:** taruntaeva_na@prf.gov.ru

Москвитина Эльза Афанасьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией эпидемиологии особо опасных инфекций Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, **тел.:** +7 (863) 234-38-17, **e-mail:** Elza_epid@mail.ru

Кругликов Владимир Дмитриевич, кандидат медицинских наук, заместитель директора института по противоэпидемиологической работе, заведующий лабораторией микробиологии холеры Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, **тел.:** +7 (863) 240-27-03, **e-mail:** plague@aaanet.ru

Титова Светлана Викторовна, кандидат медицинских наук, директор Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, **тел.:** +7 (863) 240-27-03, **e-mail:** plague@aaanet.ru

Адаменко Ольга Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии особо опасных инфекций Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, **тел.:** +7 (863) 240-27-03, **e-mail:** plague@aaanet.ru

Водопьянов Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, руководитель группы вирусологии лаборатории биохимии микробов Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, **тел.:** +7 (863) 240-27-03, **e-mail:** plague@aaanet.ru

Водопьянов Сергей Олегович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биохимии микробов Ростовского-на-Дону научно-исследовательского противочумного института

Адрес: 344002, Ростов-на-Дону, ул. Максима Горького, д. 117/40, **тел.:** +7 (863) 240-27-03, **e-mail:** plague@aaanet.ru