

Холера на Гаити

Супотницкий М.В.

ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития РФ, info@gisk.ru

Cholera in Haiti

Supotnitskiy M.V.

Federal State Budgetary Institution "Tarasevich L.A. State Research Institute of Standardization and Control of Biological Medicines", Minzdravsocrazvitia RF, info@gisk.ru

В статье обобщены эпидемиологические особенности вспыхнувшей в октябре 2010 г. на Гаити холеры. Холера в течение 48 ч распространилась среди населения на огромном пространстве русла реки Артибоне и ее притоков. До 10% холерных больных, доставленных в госпиталь в этот период, погибли. В следующие месяцы случаи холеры были зарегистрированы во всех провинциях Гаити и в Доминиканской республике. Общее количество погибших на 01.02.2011 г. составило более 4 тыс. человек. Неясным остается ответ на вопрос, каковы механизмы появления холеры на Гаити после не менее чем столетнего ее отсутствия. Для выяснения механизмов развития вспышки холеры на Гаити целесообразно попытаться обнаружить на самом острове первичные резервуары *V. cholerae*, в которых этот микроорганизм может поддерживаться длительное время (почвенные простейшие, гидробионты реки Артибоне и др.), не вызывая вспышек болезни среди людей.

Ключевые слова: холера, Гаити, землетрясение, река Артибоне, регидратационная терапия, антибиотикотерапия, азитромицин, доксициклин

This article summarizes the epidemiological features of the outbreak of cholera in October 2010 in Haiti. Cholera spread within 48 hours among the population of the huge area of the Artibonite river bed and its tributaries. Up to 10% of cholera patients brought to the hospital during this period died. In the following months cases of cholera were registered in all provinces of Haiti and the Dominican Republic. The total number of deaths on 01/02/2011 made up more than 4 thousand people. It remains unclear how cholera appeared in Haiti after not less than one hundred years of absence. To elucidate the mechanisms of development of a cholera outbreak in Haiti, it is expedient to try to locate on the island primary reservoirs *V. cholerae* in which the organism can be maintained for a long time (soil protozoa, hydrobionts Artibonite River, etc.) without causing outbreaks among humans.

Keywords: cholera, Haiti, earthquake, Artibonite river, rehydration therapy, antibiotic therapy, azithromycin, doxycycline

Для корреспонденции:

Супотницкий М. В. — ведущий научный сотрудник лаборатории планирования НИР и сертификации МИБП ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития РФ

Адрес: ФГУН «ГИСК им. Л.А. Тарасевича» Минздравсоцразвития РФ.

119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41, info@gisk.ru

Статья поступила 17.12.2010 г., принята к печати 22.11.2010 г.

О сравнении холеры со сфинксом, «которого мы понять не можем», сделанном Ф.Ф. Эрисманом еще в 1893 г., в октябре прошлого года неожиданно напомнила вспышка холеры на Гаити. Обстоятельства ее появления, генетические особенности штаммов холерного вибриона, выделенных от заболевших холерой людей, вызвали много вопросов у исследователей. Их обобщение является целью данной работы.

Остров Гаити относится к группе Больших Антильских островов в Вест-Индии. Разрушительное землетрясение в западной части острова, произошедшее 12.01.2010 г., привело к гуманитарной катастрофе в

стране с одноименным названием. По меньшей мере 250 тыс. гаитян погибли, 300 тыс. получили травмы и около 1,3 млн осталось без крыши над головой, 182 тыс. бежали из разрушенных городов в сельские регионы страны к родственникам. Эпидемическая ситуация на Гаити не оставалась без контроля со стороны Centers for Disease Control and Prevention (CDC, США). В рамках Плана борьбы с пандемией ВИЧ/СПИДа (U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief, PEPFAR), объявленного президентом США, еще до землетрясения в стране был создан 51 участок мониторинга за эпидемической ситуацией. Их сотрудники по электронной почте и посредством те-

лефонов должны были сообщать в CDC о появлении среди гаитян случаев острых респираторных инфекций, менингита, малярии, дифтерии, полиомиелита, кори, геморрагических лихорадок и бешенства.

Практически полное разрушение инфраструктуры столицы Гаити — Порт-о-Пренса, скученность населения в специальных лагерях, паралич государственного управления, вызвали у CDC опасения возможности крупных вспышек кишечных инфекций в очагах разрушения. После небольшого роста количества случаев энтероинфекции в феврале, включенных в статистическую сводку издаваемого CDC еженедельника «Morbidity and Mortality Weekly Report» (MMWR) как «острая водянистая диарея» (acute watery diarrhea), последующие месяцы наблюдалось их устойчивое снижение, что связывали с восстановлением национальной санитарной службы [1].

В августе CDC подтвердил сведения Национальной системы надзора Гаити (National Surveillance System, NSS) о низкой инфекционной заболеваемости в стране. Однако, 20 октября, в госпитале прибрежного города Сен-Марк (Saint Marc), расположенного в 55 милях от ближайшего лагеря для перемещенных лиц и не подвергшегося серьезным разрушениям во время землетрясения, было зарегистрировано сразу 60 пациентов с диагнозом «острая водянистая диарея». Более тяжелая, чем наблюдаемая ранее, клиника болезни и смертельные исходы через 2 ч после появления первых симптомов, вызвали у врачей предположение о начавшейся в городе холере. Образцы фекалий больных с диареей были направлены для исследования в Национальную лабораторию в Порт-о-Пренс (National Public Health Laboratory, LNSP). В следующие 48 ч в госпиталь поступило не менее 1500 пациентов с таким же диагнозом. Уже 21 октября специалисты национальной лаборатории подтвердили диагноз «холера» [2].

Локализация разрушений, вызванных январским землетрясением, и локализация холерного очага, проявившегося себя массовой гибелью людей в период с 20 по 22 октября, не совпадают. В медицинские учреждения больные поступали из населенных пунктов, расположенных вблизи большой реки Артибоне (Artibonite) в одноименном департаменте, отделенном от разрушенной столицы Гаити горным хребтом. Контуры холерной вспышки повторяли все изгибы реки Артибоне. Большинство пациентов находились или работали на рисовых полях, расположенных вдоль реки, и жили в коммунах, не далее 32 км от ее русла. Все они использовали для питья хлорированную воду из реки и связанных с ней каналов. Некоторые заболевшие холерой сообщили врачам, что пили эту воду даже тогда, когда видели в ней плавающие фекалии [3].

Между 20 октября и 9 ноября в семи больницах Центрального департамента и департамента Артибоне зарегистрировано 7159 больных с тяжелой формой холеры, 161 из них погибли. В разрушенном

землетрясением Порт-о-Пренсе в октябре и в начале ноября выявляли единичные случаи холеры, которые считали «завозными», однако 8 ноября, через 48 ч после урагана Томас, вызвавшего наводнения, в Parc Jean-Marie Vincent, в одном из самых больших поселений лагерного типа (settlement camp), было обнаружено 7 больных холерой. В это же время в ближайшей трущобе Порт-о-Пренса выявлено 200 холерных больных. 9 ноября Министерство общественного здравоохранения и народонаселения Гаити (Haitian Ministry of Public Health and Population, MSPP¹) сообщило о 11125 госпитализированных больных холерой и 724 умерших от этой болезни. Гаитянские госпитали не были рассчитаны на такое количество одновременно поступающих больных и их стали сооружать из подручных материалов [2]. К декабрю больные холерой были обнаружены во всех 10 департаментах Гаити [4].

Противоэпидемические мероприятия

Прежде всего, MSPP определилось с терминами. Подозрительным на холеру считался пациент с острой профузной водянистой диареей. Подтвержденный случай холеры предполагает лабораторное подтверждение наличия в фекалиях больного *V. cholerae*. Случаем госпитализации считалось помещение больного холерой в медицинское учреждение (госпиталь или холерный барак²) и пребывание им там в течение хотя бы одной ночи. Любимый умерший от холеры в медицинском учреждении, независимо от того, провел заболевший в его стенах ночь или нет, регистрировался как умерший от холеры в госпитале. MSPP-посты ежедневно заносили кумулятивные данные в холерные отчеты, размещенные на публичном веб-сайте. Подсчет заболевших и умерших стратифицировался по возрастным группам (менее 5 лет и все остальные) и по административному делению страны³. Когда в департаменте выявлялся подтвержденный лабораторно случай холеры, департамент объявляли пораженным холерой. Отчеты из департамента, пораженного холерой, имели специальную метку и включались в ежедневную обобщающую сводку MSPP [3].

Противоэпидемические мероприятия осуществлялись MSPP с помощью правительственных учреждений и неправительственных организаций. Они предполагали: 1) снабжение населения питьевой водой высокого качества и поставку в населенные пункты систем и фильтров для очистки воды; 2) просветительную работу среди населения в области санитарии, гигиены и приготовления пищи; 3) выявление лиц, страдающих водянистой диареей, немедленное обеспечение их оральными регидратационными растворами; 4) увеличение мест для холерных больных в существующих медицинских учреждениях; 5) создание участков по лечению холеры; 6) уборку и захоронение трупов погибших [1, 3].

¹ www.mspp.gouv.ht/site/index.php

² В оригинальном тексте — cholera treatment site.

³ http://mspp.gouv.ht/site/index.php?option=com_content&view=article&id=57&Itemid=1

Структура заболеваемости и летальность на начало декабря 2010 г.

На 3 декабря в стране зарегистрировано 91770 больных холерой, из них было госпитализировано 43243 (47,1%) человек. Наибольшее количество больных (42596; 46,4%) зарегистрировано в департаменте Артибоне, в котором проживает приблизительно 16% населения Гаити. На 3 декабря зарегистрировано 2071 смертельных исходов холеры, из них 1437 (69,4%) имели место в госпиталях. Лица в возрасте 5 лет и старше составили 90,0% (82599) от общего числа заболевших холерой гаитян и 91,2% (39435) от числа госпитализированных. Их доля среди умерших от холеры составила 92,1% (1908).

За период с 27 ноября по 3 декабря в среднем ежедневно погибал от холеры 41 человек (интервал: 18–64). По данным на 3 декабря общее соотношение умерших к заболевшим составило 2,3%, в госпиталях — 3,3%. В первые 48 ч от начала вспышки погибали до 10% доставленных в госпиталь больных холерой [2]. В начале ноября в департаменте Артибоне летальность составляла 4,2%, в начале декабря — 1,4%. При выборочном исследовании 87 опознанных человек, погибших от холеры, 58 (67%) были мужчинами; восемь (9,2%) в возрасте 5–18 лет, и 79 (90,8%) были в возрасте 19–100 лет. Из 87 умерших, 48 (55%) умерли в медицинских учреждениях, 39 (45%) в коммунах. Для тех, кто погибал в коммунах, среднее время от появления симптомов болезни до гибели заболевшего составляло 12 ч [4].

Штаммы *V. cholerae*

На средину ноября от больных холерой в департаменте Артибоне получены изоляты *V. cholerae* из 14 образцов стула. Все они были идентифицированы фенотипически и охарактеризованы по серотипам, биотипам, чувствительности к антибиотикам и по характерным фрагментам ДНК гельэлектрофорезом в пульсирующем поле (PFGE), выполненном в соответствии с протоколом PulseNet International для молекулярного субтипирования возбудителей инфекционных болезней, распространяющихся с пищей и водой. Дополнительно изоляты были охарактеризованы генетически на присутствие отдельных факторов вирулентности (т.е. гена холерного токсина; генов, специфичных для отдельных штаммов и ассоциирующихся с отдельными пандемиями; и генов резистентности к антибиотикам). Все 14 изолятов холерного вибриона не отличались друг от друга и относились к *V. cholerae* серогруппы O1, серотипа Ogawa, биотипа El Tor. По данным PulseNet PFGE распределение фрагментов ДНК соответствовало комбинации KZGN11.0092/KZGS12.0088. Выделенный на Гаити возбудитель холеры обладает вариантом гена холерного токсина, ранее обнаруженного у классического биотипа холерного вибриона. По всем вышеуказанным критериям гаитянские штаммы *V. cholerae*, неотличимы от тех, что обнаружены ранее в странах Южной Азии и других местах [4].

Гаитянский *V. cholerae* передан на хранение в Американскую коллекцию типовых культур (American Type Culture Collection, ATCC), где ему присвоен код BAA2163. Схемы геномных последовательностей трех гаитянских изолятов депонированы в базе данных GenBank под номерами AELH000000000, AELI000000000 и AELJ000000000⁴.

Исследования чувствительности к антибиотикам изолятов *V. cholerae*, выполненные в LNSP, показали, что все они чувствительны к тетрациклину (доксисицилину), но резистентны к сульфизоксазолу (sulfisoxazole) и налидиксовой кислоте (nalidixic acid). Дополнительно их чувствительность к антибиотикам исследовалась в CDC. Было установлено, что они чувствительны к полусинтетическому макролиду азитромицину (azithromycin), имеют сниженную чувствительность к ципрофлоксацину (ciprofloxacin), и резистентны к фуразолидону (furazolidone) [3].

Антибиотикотерапия

Опыт использования антибиотиков во время прошлых холерных вспышек оказался положительным. Различными авторами показано, что без эффективной антибиотикотерапии больной холерой продолжает выделять холерный вирион до двух недель. Введение в курс лечения антибиотиков сокращает продолжительность выделения холерного вибриона до 1–2 сут. Выздоровление пациента идет быстрее, снижается расход регидратационной жидкости [5–7]. Рекомендованная MSPP схема лечения включает однократный прием доксицилина или азитромицина взрослыми и детьми за исключением беременных женщин. Антибиотики пациенту рекомендовано давать на фоне регидратационной терапии после прекращения рвоты, когда он уже способен принимать пищу и пить воду [8].

Вопросы без ответов

В ближайшие несколько лет эта холерная вспышка будет в центре внимания эпидемиологов из-за тех неожиданностей, которые она им преподнесла. Прежде всего, придется ответить на вопрос, каковы механизмы развития вспышки холеры на Гаити? Холера поразила центральные сельские районы страны, не затронутые землетрясением, а не переполненные лагеря для перемещенных лиц, расположенные главным образом в зоне Порт-а-Пренса. То, что большая часть населения Гаити вообще не знает, что такое чистая вода или как выглядит примитивный туалет, а некоторая часть населения не видит неудобств для себя в присутствии фекалий, в употребляемой для питья воде [2, 3], не объясняет появления в этой воде самого холерного вибриона. Более 100 лет холерных вспышек на острове не было, хотя население Гаити и эти годы употребляло воду по привычным для себя стандартам⁵.

Мало что дало для ответа на вопрос о происхождении холеры на Гаити исследование генома местного штамма холерного вибриона. Он идентифицирован как «гибридный», включающий El Tor-биотип, способный

⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AELH000000000>, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AELI000000000> и <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nuccore/AELJ000000000>.

⁵ Впервые холера зафиксирована на Вест-Индских островах весной 1854 г. во время так называемой третьей пандемии холеры (1844–1864). Тогда наиболее пострадало от холеры население Барбадоса [12]. В 1865 г. (четвертая пандемия холеры, 1865–1875), вспышки холеры на Антильских островах [13]. Более детальной информации найти не удалось.

длительно поддерживаться в окружающей среде, и классический токсинный тип, ассоциированный с более тяжелым течением болезни [4]. На основании данных сравнительного молекулярного анализа штаммов из коллекции CDC Chin Chen-Shan et al. предположили, что гаитянская эпидемия холеры вызвана интродукцией холерного вибриона из Южной Азии, ставшей возможной благодаря человеческой деятельности [9]. По сути, авторы этой статьи рассматривают эпидемиологию холеры с точки зрения учения о холерном контакте, популярном в начале XIX в., но потом «потесненным» сторонниками локалистических взглядов на эпидемиологию холеры (Г.Ф. Архангельский, Ф.Ф. Эрисман, М. Петтенкофер), и возродившемся в конце того же столетия после открытия холерного вибриона. Но каким образом холерный вибрион занесен на Гаити, если эта страна не представляет интереса для мигрантов из Южной Азии? К тому же длительность пребывания холерного вибриона в организме больного или носителя в среднем ограничена 1–2 неделями. Хроническое вибрионосительство встречается исключительно редко, и его роль в развитии вспышек холеры не доказана [10]. Трудно ожидать, что уже больной холерой человек незамеченным мог добраться на Гаити из Южной Азии при инкубационном периоде болезни не более одних суток, наличия у холеры явных клинических симптомов и возможности смертельного исхода в течение 2–12 ч от начала болезни. Попытки самих гаитян дать ответ на вопрос о происхождении холеры, вызвали социальные и политические трения в стране, сопровождавшиеся массовыми убийствами жрецов культа вуду⁶ [2].

Почему такой пространственный масштаб вспышки? Стул холерного больного консистенции рисового отвара содержит от 10^{11} до 10^{12} бактерий *V. cholerae* на литр. Инфицирующая доза холерного вибриона для человека варьирует от 10^5 до 10^8 клеток [11]. Если выполнять простое арифметическое деление количества выделяемого вибриона на его инфицирующую дозу, то может получиться весьма большая цифра заболевших. Но, во-первых, таких больных или носителей, имевших место до вспышки, не установлено. Во-вторых, вспыш-

ка холеры началась сразу на огромной территории, вдоль русла реки и каналов, орошающих рисовые поля, что исключает возможность инфицирования людей из локального источника.

Неожиданно высокими для холеры Эль Тор оказалась летальность и количество людей, заболевших холерой на Гаити. Холерные вспышки, начавшиеся в Восточном полушарии в 1991 г., распространились на Центральную и Южную Америку, захватив страны, которые подобно Гаити, уже длительное время с холерой не сталкивались, и их население утратило популяционный иммунитет к *V. cholerae*. Но в Перу, где имела место масштабная вспышка холеры, в течение ее первых 6 недель было госпитализировано с диагнозом «холера» 19431 человек (87,5 на 100 тыс. населения) и 368 из них погибли (1,7 на 100 тыс. населения). Для сравнения, в течение первых 6 недель холерной вспышки на Гаити, было госпитализировано 39010 заболевших (393 на 100 тыс. населения) и 1882 из них погибли (19,0 на 100 тыс. населения). Таким образом, показатели госпитализации и летальности во время холерной вспышки на Гаити, значительно выше, чем во время такой же вспышки в Перу (соотношение: 4,5 и 11,5 соответственно). Причем сам холерный вибрион в первые дни вспышки оказался более вирулентным для людей, чем через полтора месяца. До 10% холерных больных, доставленных в госпиталь в первые 48 ч от начала вспышки, погибли, но в начале декабря этот показатель снизился до 1,4%. Где, и в каком хозяине, формировались холерные вибрионы со столь высокой вирулентностью, не вызывая заболеваний у людей? Ответы на все эти вопросы лежат за пределами традиционных представлений об эпидемиологии холеры как антропоноза, когда источником инфекции является больной человек или носитель. Для выяснения механизмов развития вспышки холеры на Гаити целесообразно попытаться обнаружить на самом острове первичные резервуары *V. cholerae*, в которых этот микроорганизм может поддерживаться длительное время (почвенные простейшие, гидробионты реки Артибоне и др.), не вызывая вспышек болезни среди людей.

Литература:

1. Magloire R., Mung K., Harris S. et al. Launching a national surveillance system after an earthquake — Haiti, 2010 // MMWR. — 2010. — Vol. 59, № 30 (August 6). — P. 933–938.
2. Walton D.A., Ivers L.C. Responding to cholera in post-earthquake Haiti // New Engl. J. Med. — 2010. — December 9, 10.1056/nejmp1012997 nejm.org.
3. Update: Cholera Outbreak — Haiti, 2010 // MMWR. — 2010. — Vol. 59, № 45 (November 19) — P. 1473–1479.
4. Update: Outbreak of Cholera — Haiti, 2010 // MMWR. — 2010. — Vol. 59, № 48 (December 10) — P. 1586–1590.
5. Saha D., Karim M.M., Khan W.A. et al. Single-dose azithromycin for the treatment of cholera in adults // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 354. — P. 2452–2462.
6. Lindenbaum J., Greenough W.B., Islam M.R. Antibiotic therapy of cholera // Bull. World. Health. Organ. — 1967. — Vol. 36. — P. 871–883.
7. Rahaman M.M., Majid M.A., Alam A. et al. Effects of doxycycline in actively purging cholera patients: a double-blind clinical trial // Antimicrob. Agents Chemother. — 1976. — Vol. 10. — P. 610–612.
8. Nelson E.J., Nelson D.S., Salam M.A., et al. Antibiotics for both moderate and severe cholera // N. Engl. J. Med. — 2010. — December, 10.1056/nejmp1013771 2 nejm.org.
9. Chin Chen-Shan, Sorenson J., Harris J.B. et al. The origin of the Haitian cholera outbreak strain // N. Engl. J. Med. — 2010. — December 9, 10.1056/nejmoa1012928 10 nejm.org.
10. Марамович А.С., Наркевич М.И. Холера // Руководство по эпидемиологии инфекционных болезней. — М., 1998. — Т. 2. — С. 85–104.
11. Weil A.A., Khan A.I., Chowdhury F. et al. Clinical outcomes in household contacts of patients with cholera in Bangladesh // Clin. Infect. Dis. — 2009. — Vol. 49. — P. 1473–1479.
12. Гезер Г. История повальных болезней. — СПб., 1866.
13. Архангельский Г.Ф. Холерные эпидемии в Европейской России за 50 летний период 1823–1872 гг. — СПб., 1874.

⁶ По представлениям гаитян, жрецы культа вуду общаются с мертвыми и могут распоряжаться их душами и телами.