

Г.Г.Онищенко¹, В.В.Кутырев², Т.Н.Щуковская², Н.И.Смирнова², А.К.Никифоров²,
С.А.Еремин², В.П.Топорков²

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ХОЛЕРЫ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

¹Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва;

²ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов

Описана эпидемиологическая ситуация по холере в мире и Российской Федерации. Отмечено, что одной из причин ее осложнения является возникновение в современный период измененных вариантов *Vibrio cholerae* биовара eltor с повышенной вирулентностью, которые вытеснили типичные штаммы во многих странах Азии и Африки. Описаны лицензированные оральные холерные вакцины и их профилактическая эффективность. Рассмотрена стратегия ВОЗ относительно применения оральных холерных вакцин при чрезвычайных ситуациях различного характера. Представлены перспективы разработки вакцин нового поколения.

Ключевые слова: холера, измененный вариант биовара eltor, специфическая профилактика, холерные вакцины.

На современном этапе холера продолжает оставаться одной из актуальных, социально-значимых и имеющих международное значение особо опасных инфекционных болезней, единичные случаи и вспышки которой в соответствии с Международными медико-санитарными правилами (2005 г.) и Санитарно-эпидемиологическими правилами «Санитарная охрана территории Российской Федерации» (2008 г.) рассматриваются как чрезвычайная ситуация.

Холера (*cholera*) относится к группе антропонозов и является опасной острой кишечной инфекцией с фекально-оральным механизмом заражения, пищевым, водным и контактно-бытовым путями распространения, возбудители которой токсигенные холерные вибрионы O1 и O139 серологических групп (*V. cholerae* O1 и *V. cholerae* O139) отнесены к микроорганизмам II группы патогенности (опасности) [6].

Ведущими клиническими симптомами холеры являются диарея и рвота, которые очень быстро приводят к развитию токсикоза с эксикозом вплоть до тяжелого обезвоживания, угрожающего жизни больного. Выраженная гипокалиемия, метаболический ацидоз и микроциркуляторные нарушения приводят к развитию осложнений: нарушений функции миокарда, пареза кишечника и острой почечной недостаточности, результатом которых становятся летальные исходы при холере [5, 8].

В настоящее время продолжается 7-я пандемия холеры, в течение которой (с 1961 по 2010 год) можно выделить три периода, свидетельствующие о тенденции расширения территориального распространения этой болезни в странах мирового сообщества, росте числа общего количества больных и заносных случаев болезни. На рис. 1 показано, что на начальном этапе 7-й пандемии (1961–1969 гг.) холера имела ограниченное распространение преимущественно в странах Азии (21 страна). В следующий период (1970–1990 гг.), наряду со странами Азии, в процесс распространения холеры были вовлечены страны Африканского континента. Заболевания отмече-

ны также в странах Европы, Австралии, Океании и Северной Америки (всего 109 стран). В современный период, начавшийся с 1991 г., холера поразила также страны Америки.

В этот период количество больных и заносов болезни по сравнению с начальным периодом 7-й пандемии холеры превысило соответственно более чем в 10 и 16 раз. Приведенная на рис. 1 динамика числа пораженных стран, числа больных, количества заносных случаев холеры косвенно свидетельствуют о том, что каждый из периодов пандемии холеры был обусловлен определенным клоном возбудителя при тенденции возрастания его вирулентности. Такой ход пандемии является эпидемиологическим обоснованием необходимости усиления контроля холеры – применяемого комплекса экстренных санитарно-противоэпидемических (профилактических) мероприятий по локализации и ликвидации эпидемических очагов холеры и санитарной охраны территорий мерами специфической профилактики этой болезни, т.е. вакцинацией контингентов риска.

Одним из важных моментов 7-й пандемии холеры является формирование стойких и временных вторичных эндемичных очагов с ежегодными сезонными подъемами заболеваемости и выносами на другие территории. К 2007 г. в 5 странах Южной, Юго-Западной и Центральной Азии (Индия, Бангладеш, Иран, Афганистан, Китай), 20 странах Восточного (Бурунди, Замбия, Малави, Мозамбик, Танзания, Уганда, Кения, Руанда, Зимбабве), Центрального (Заир, Камерун) и Западного (Гана, Гвинея, Либерия, Нигер, Нигерия, Того, Сенегал, Кот-д'Ивуар, Мавритания) регионов Африки сформировались временные и стойкие эндемичные очаги, где холера ежегодно регистрируется от пяти до десяти и свыше десяти лет соответственно [3].

Ситуация по холере осложняется происходящими в мире природными и техногенными катастрофами. В настоящее время продолжается крупная вспышка холеры на пострадавшей от землетрясения территории Гаити, где только в г. Порт-о-Пренс, сто-

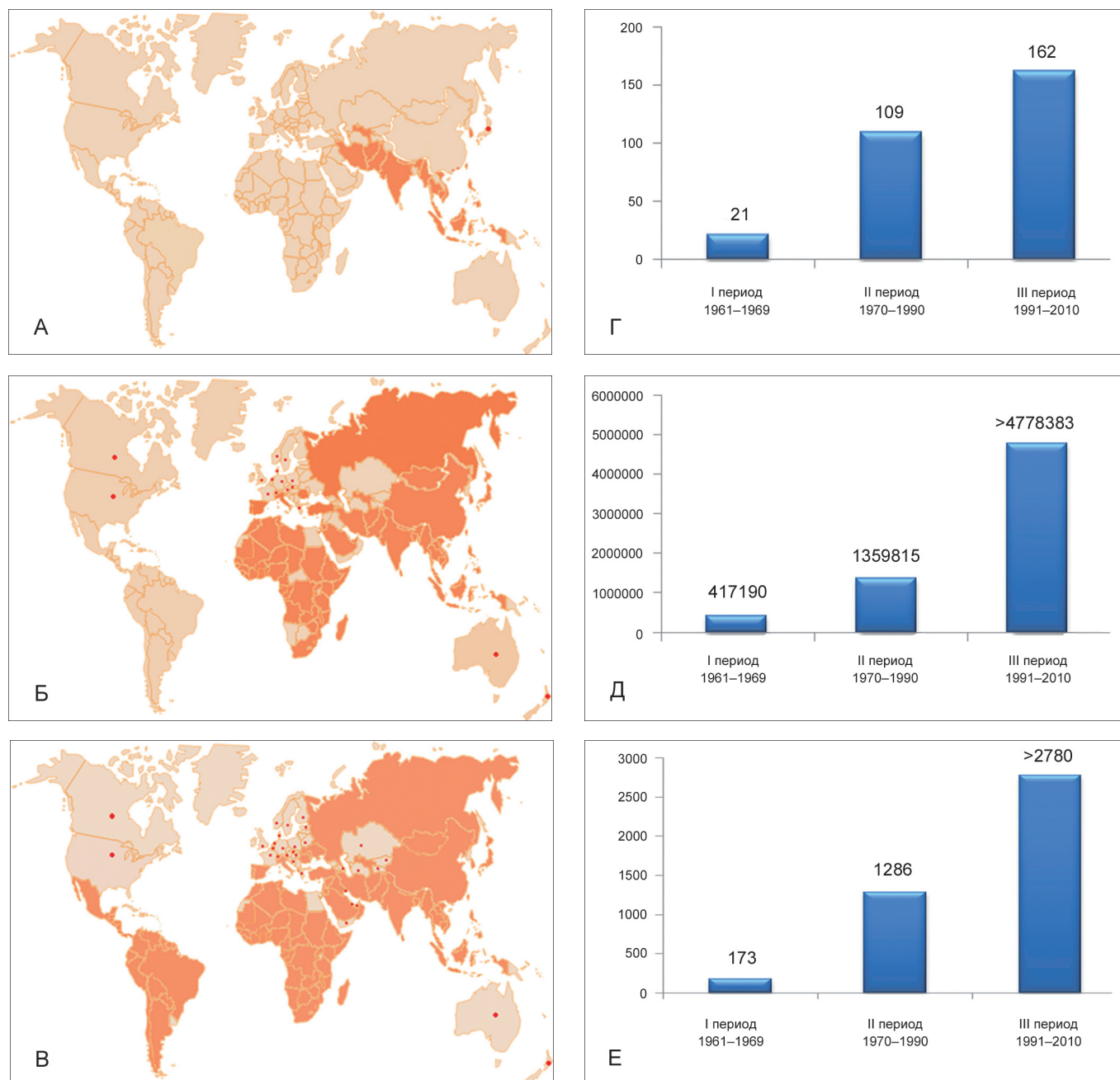


Рис. 1. Характеристика трех периодов распространения седьмой пандемии холеры:

А – I период (1961–1969), Б – II период (1970–1990), В – III период (1991–2010), розовым цветом выделены пораженные территории, точки красного цвета – заносные случаи.

Г – динамика числа стран, где были зарегистрированы вспышки и завозные случаи холеры,

Д – динамика числа больных холерой по периодам 7-й пандемии, Е – динамика числа завозных случаев холеры по периодам 7-й пандемии

лице Гаити, 1,3 млн людей проживают в лагерях для беженцев в антисанитарных условиях [17, 39, 40].

На 09.03.2011 г. здесь зарегистрировано 248442 случая холеры, из них – 4627 летальных исходов. Высокий темп роста заболеваемости холерой на Гаити и распространение эпидемии этой болезни в Доминиканскую республику (1300 случаев) и Венесуэлу (452 случая), заносы ее в США (9 случаев) и Канаду (1 случай) при установленном измененном варианте возбудителя холеры с повышенной вирулентностью, не позволяют исключить возможность начала восьмой пандемии холеры. С другой стороны, указанные события на Гаити можно трактовать эпи-

демиологическими особенностями третьего периода ее 7-й пандемии.

С 1992 г. в Индии и Бангладеш постоянно имеют место вспышки холеры, обусловленные *V. cholerae* O139 серогруппы (Бенгал) [1]. Зарегистрированы завозы холеры Бенгал в страны Европы: Эстонию, Германию, Великобританию, Данию, Францию, Россию; Азии: Японию Китай, Шри-Ланку, Казахстан, Кыргызстан, Узбекистан, а также США. Однако прогноз о возможном начале 8-й пандемии холеры, обусловленной *V. cholerae* O139 серогруппы (Бенгал), в настоящее время не подтверждается [1, 30].

В современный период в эндемичных очагах хо-

лерной инфекции (Юго-Восточная Азия и Африка) возникли атипичные штаммы *V. cholerae* биовара эльтор с повышенной вирулентностью [12, 28]. Такие штаммы были обозначены как измененные варианты [7, 18, 19].

Различия между типичными штаммами *V. cholerae* биовара эльтор и измененными вариантами состоят в разной нуклеотидной последовательности гена *ctxB*, входящего в состав профага вирулентности СТХ и связанного с продукцией холерного токсина (ХТ) [16]. Геном типичных вирулентных штаммов содержит гены *ctxB^{Eltor}*, тогда как у измененных вариантов присутствует ген *ctxB^{Class}*. Разная нуклеотидная последовательность генов *ctxB^{Class}* и *ctxB^{Eltor}* определяет неодинаковую аминокислотную последовательность В-субъединиц их токсинов. Вследствие этого различают ХТ классического (или 1-го) типа, продуцируемый классическими вибрионами, и ХТ эльтор (или 2-го) типа, характерный для вибрионов эльтор. Показано, что измененные варианты, не отличаясь по диагностически значимым фенотипическим и генетическим признакам от типичных изолятов, продуцируют ХТ классического типа. При этом уровень биосинтеза ХТ у них заметно выше по сравнению с типичными штаммами *V. cholerae* биовара эльтор, что, в свою очередь, приводит к повышению их вирулентности. Повышенная вирулентность выражается в том, что они вызывают более тяжелые клинические формы холеры и определяют более высокие показатели смертности, достигающие до 20 % от числа заболевших [19, 35].

Измененные варианты имеют высокий пандемический потенциал, вследствие чего к настоящему времени они вытеснили типичный возбудитель холеры эльтор во многих странах Азии и Африки [7, 18, 35]. Более того, установлено, что начиная с 1993 г. эпидемические осложнения на территории Российской Федерации (эпидемические вспышки и единичные случаи заболеваний) были вызваны измененными вариантами *V. cholerae* O1 биовара эльтор, продуцирующими холерный классический токсин [7].

Следует особо отметить тот факт, что штамм *V. cholerae* O1 серовара Огава биовара эльтор, вызвавший эпидемию холеры на Гаити в 2010–2011 гг., также является измененным вариантом, завезенным, видимо, на территорию этой страны из Южной Азии [11, 18, 21]. Проведенные исследования показали, что для генома гаитянского штамма характерны три следующие особенности. Во-первых, в гене *ctxB*, кодирующем В-субъединицу ХТ, присутствуют три мутации, две из которых определяют продукцию этим штаммом холерного токсина классического типа. Третья мутация характерна для штаммов возбудителя холеры, циркулирующих на территории Южной Азии. Во-вторых, в его хромосоме имеются дополнительные гены устойчивости к антибиотикам в составе СТХ-генетического элемента. В-третьих, его остров пандемичности VSP-2 является дефектным из-за делеции ряда генов [10, 11, 26]. В связи с

этим высказано предположение, что за счет возникших мутаций в геноме новые штаммы возбудителя холеры могут вытеснить резидентные эпидемически опасные штаммы *V. cholerae* O1 биовара эльтор в Латинской Америке, а также могут быть занесены в любую страну мира, включая и Российскую Федерацию. Таким образом, вполне очевидно, что сложившаяся ситуация требует совершенствования профилактических препаратов.

В настоящее время заболеваемость холерой в мире продолжает оставаться на высоком уровне и может приводить к значительным социальным и экономическим потерям, поглощая ресурсы здравоохранения. Согласно официальным данным, переданным в ВОЗ, за последние 3 года ежегодно регистрировалось 178000–237000 случаев холеры и 4000–6300 летальных исходов. Однако с учетом большого числа не представленных, по тем или иным причинам, во Всемирную организацию здравоохранения официальных сведений, реальная заболеваемость холерой, по оценке ВОЗ, составляет 3–5 млн случаев в год, от которой ежегодно умирает более 120000 человек [13]. Несмотря на большие усилия, направленные на обеспечение в эндемичных регионах населения чистой водой, и улучшение санитарно-эпидемиологической обстановки, тенденция к уменьшению заболеваемости холерой не прослеживается [36, 39].

Эпидемиологическая обстановка по холере в России на период 7-й пандемии обусловлена завозом инфекции из-за рубежа, что связано с миграцией населения, установлением регулярных туристических, экономических связей с зарубежными странами, неблагополучными по этой инфекции [3, 4].

Все вышеизложенное диктует необходимость оценить с новых позиций потребность в проведении массовой вакцинации против холеры и её обеспечение в современных условиях. Последние эпидемии холеры показали, что продолжает оставаться существенная потребность в эффективной экономической вакцине против холеры. По мере накопления знаний, понимания роли и важности мукозального иммунитета в формировании защиты против холеры приоритетную позицию заняли оральные холерные вакцины. Анализ эпидемиологической эффективности убитых холерных вакцин при парентеральном введении показал, что она составляла не более 50 % [9]. На данном этапе применение парентеральных холерных вакцин не рекомендовано ВОЗ [33].

В настоящее время за рубежом лицензированными являются только три вакцины. Все они относительно дешевы и просты в применении.

Первая из них – оральная холерная вакцина WC-gBS (**Dukoral**[®] SBL, Швеция) – убитая цельноклеточная обогащенная рекомбинантной В-субъединицей холерного энтеротоксина. Начиная с 1991 г. вакцина **Dukoral** была лицензирована более чем в 60 странах и прошла предварительную оценку ВОЗ для возможной ее закупки Организацией объединенных наций (ООН) [39].

Вакцина **Dukoral** состоит из убитых формалином или нагреванием клеток *V. cholerae* O1 группы обоих биоваров и сероваров и В-субъединицы холерного токсина, полученной с использованием генетической рекомбинантной технологии. Пероральная вакцинация для возрастных групп от 6 лет и выше проводится по двукратной схеме с интервалом в 7–14 дней, но не превышающим 6 недель. Вакцинация детей от 2 до 5 лет осуществляется по трехкратной схеме с интервалом ≥ 7 дней, но менее чем 6 недель между приемом вакцины. Исключают употребление пищи и воды за 1 ч до и после вакцинации. В случае превышения интервала между 2-й и 3-й дозами свыше 6 недель схему вакцинации повторяют полностью, начиная с 1-й дозы. Для предотвращения разрушения В-субъединицы при низких значениях pH (кислая среда желудка) вакцину разводят в 150 мл воды в смеси с бикарбонатным буфером, для детей от 2 до 5 лет – в 75 мл. Развитие напряженного иммунитета наблюдается уже через неделю после последнего введения препарата.

Вакцина **Dukoral** остается стабильной в течение 3–4 лет хранения при 2–8 °С и в течение 1 мес. при 37 °С [13].

Еще две лицензированные бивалентные вакцины: **Shanchol** (Shantha Biotechnics), **mORCVAX** (VaBiotech) состоят только из убитых клеток *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп без В-субъединицы холерного токсина. Оригинальная вакцина ORCVAX была разработана и лицензирована только во Вьетнаме в 1997 г. За период с 1998 по 2009 год более 20 млн доз данной вакцины были применены для иммунизации детей во Вьетнаме на территориях с повышенным риском возникновения холеры, тем самым подтверждая право первенства массового применения убитой оральной холерной вакцины в качестве средства специфической профилактики холеры на эндемичных территориях [13]. В рамках сотрудничества с Международным институтом вакцин (Сеул, Республика Корея), Фондом Билла и Мелинды Гейтс, Правительствами Швеции и Республики Корея, препарат ORCVAX в 2004 г. был доработан в соответствии с требованиями ВОЗ и правилами GMP. Изначально применявшийся для изготовления вакцины высокотоксигенный штамм *V. cholerae* O1 был заменен двумя штаммами *V. cholerae*, используемыми в производстве вакцины **Dukoral**. По успешным результатам 2-й фазы клинических испытаний в Индии и Вьетнаме данная вакцина в 2009 г. была лицензирована как **mORCVAX** только для Вьетнама и как **Shanchol** для Индии с выходом на международный рынок. Обе вакцины остаются стабильными в течение 2 лет хранения при 2–8 °С [13, 14, 31, 42].

Shanchol выпускается в жидком виде во флаконах, содержащих 1 и 5 доз вакцины. Пероральная вакцинация для возрастных групп от 1 года и выше проводится по двукратной схеме с интервалом в 14 дней.

Выпуск ранее лицензированной оральной жи-

вой холерной вакцины CVD 103-HgR (**Orochol** или **Mutacol**) был прекращен в 2004 г., а ее производитель Berna Biotech (Switzerland) перешел на выпуск WC-rBS (**Dukoral**) [22, 29].

На состоявшемся в Каире 14–16 декабря 2005 г. совещании ВОЗ по вопросам современной стратегии применения оральных холерных вакцин при чрезвычайных ситуациях, стихийных бедствиях и катастрофах, а также в эндемичных очагах холеры был проанализирован опыт проведенных компаний массовой вакцинации населения в Дарфуре (Судан, 2004), Асех (Индонезия, 2005), Бейре (Мозамбик, 2004) [41].

Профилактическая эффективность оральной холерной вакциной WC-rBS (**Dukoral**® SBL, Швеция) как среди взрослого населения, так и детей младше 5 лет в эндемичном очаге холеры в Бейре (Мозамбик) составила 78 %. Отмечено, что данная вакцина была высокоэффективна у ВИЧ-инфицированных [24]. Установлена взаимосвязь массовой вакцинации населения оральной холерной вакциной WC-rBS (**Dukoral**)® на определенной территории со значительным снижением заболеваемости холерой на территориях, вокруг зоны вакцинации [15].

С применением математического моделирования I.M.Longini и др. [23] была обоснована возможность применения массовой вакцинации населения оральными холерными вакцинами на эндемичных территориях в системе контроля за холерой. По их данным, снижение уровня заболеваемости холерой на эндемичных территориях до ≤ 1 случая на 1000 населения может быть достигнуто вакцинацией с применением оральных холерных вакцин 50–70 % населения, проживающего на данных территориях, с периодичностью в 2 года и учетом восприимчивости его к холерной инфекции.

Профилактическая эффективность выпускаемых лицензированных вакцин WC-rBS (**Dukoral**® SBL, Швеция) и **Shanchol** (Shantha Biotechnics)/**mORCVAX** (VaBiotech) через 4–6 мес., 1 и 2 года после вакцинации составляет 86–66, 62–45 и 77–58 % соответственно.

В Российской Федерации на базе ФГУЗ РосНИПЧИ «Микроб» лицензировано производство вакцины холерной бивалентной химической, которая представляет собой смесь холерогена-анатоксина и О-антигенов, полученных из инактивированных формалином бульонных культур *V. cholerae* O1 классического биовара штаммов 569 В или KM-76 (569 pCO107-2) серовара Инаба и М-41 серовара Огава, путем выделения, очистки и концентрирования серно-кислым аммонием.

Препарат представляет собой таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой. Вакцинацию проводят перорально однократно. Одна прививочная доза для взрослых составляет 3 таблетки, для детей в возрасте от 2 до 10 лет – 1 таблетку, от 11 до 17 лет – 2 таблетки, которые принимают за 1 ч до еды. Препарат слабореактогенен. Вакцина обеспечивает у привитых выработку противохолерного антибак-

териального и антитоксического иммунитета длительностью до 6 мес. Ревакцинацию проводят через 6–7 мес. после вакцинации; доза для взрослых и подростков составляет 2 таблетки, для детей 2–10 лет – 1 таблетку.

Вакцинация против холеры включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям.

Согласно разработанным ВОЗ рекомендациям, применение оральных холерных вакцин требует дифференцированного подхода в зависимости от конкретной ситуации. При чрезвычайных ситуациях различного характера целесообразность проведения противохолерной вакцинации основывается на оценке риска первоочередности возникновения вспышки холеры, имеющихся социально-экономических условий для ее ликвидации и возможности осуществления кампании массовой иммунизации. Рекомендован трехступенчатый алгоритм принятия решений о применении оральных холерных вакцин (ОХВ) в чрезвычайных ситуациях (рис. 2) [41].

Предлагаемые ВОЗ рекомендации по использованию оральных холерных вакцин в эндемичных очагах холеры предполагают их применение в комплексе с мероприятиями, предусмотренными существующей в мире системой контроля за холерой [27]. На территориях, где регистрируются заболевания холерой, вызванные *V. cholerae* O139, в состав холерной вакцины для массовой иммунизации должен входить O139 компонент. В качестве одного из вариантов стратегии вакцинации в эндемичных по холере странах предложено включение оральных холерных вакцин в Глобальную программу по иммунизации (Expanded Programme on Immunization – EPI) [34, 41].

Опыт применения оральных холерных вакцин при чрезвычайных ситуациях в Индонезии (2005 г.), Пакистане (2005 г.) показал сложности материально-технического обеспечения кампаний массовой вакцинации населения (доставка питьевой воды, соблюдение холодовой цепи, вес и габариты необходимого

количества вакцины, двукратная схема иммунизации). В этой связи ВОЗ рекомендовано создание холерной вакцины, удовлетворяющей ее использование в различных чрезвычайных ситуациях: однократное введение, не требующее питьевой воды или буфера; отсутствие холодовой цепи; возможность введения детям младше 2 лет, создание продолжительного напряженного иммунитета [41].

Неблагоприятное развитие вспышки холеры на Гаити в условиях социально-экономического коллапса, вызванного произошедшими в начале 2010 г. стихийными бедствиями (землетрясением, тропическим ураганом) поставило на повестку дня вопрос о необходимости и возможности проведения кампании массовой вакцинации населения против холеры, особенно на территориях, еще не охваченных данной инфекцией. По данным экспертов ВОЗ, в настоящее время в наличии имеется всего 400000 доз оральной холерной вакцины, которые могут быть поставлены с заводов-производителей. В результате этого крупномасштабная вакцинация населения, находящегося в группе риска, просто невозможна, т.к. согласно схеме приема, необходимо вводить 2–3 дозы вакцины каждому. Глобальное сокращение числа холерных вакцин усиливает необходимость срочного создания их резерва и расширения производства дешевых и простых в применении эффективных оральных холерных вакцин [13, 17, 39].

Перспективы разработки холерных вакцин.

С внедрением в практику достижений современной молекулярной биологии, генной инженерии и биотехнологии появилась возможность конструирования эффективных безопасных холерных вакцин нового поколения для перорального применения. Выделяются два ведущих направления, в рамках которых проводятся основные исследования. Первое из них связано с созданием живых вакцин, второе ориентировано на разработку безопасных высокоэффективных неживых вакцин (химических, конъюгированных, вакцин на основе технологии получения так называемых «тепей», то есть пустых клеток грамотрицательных бак-

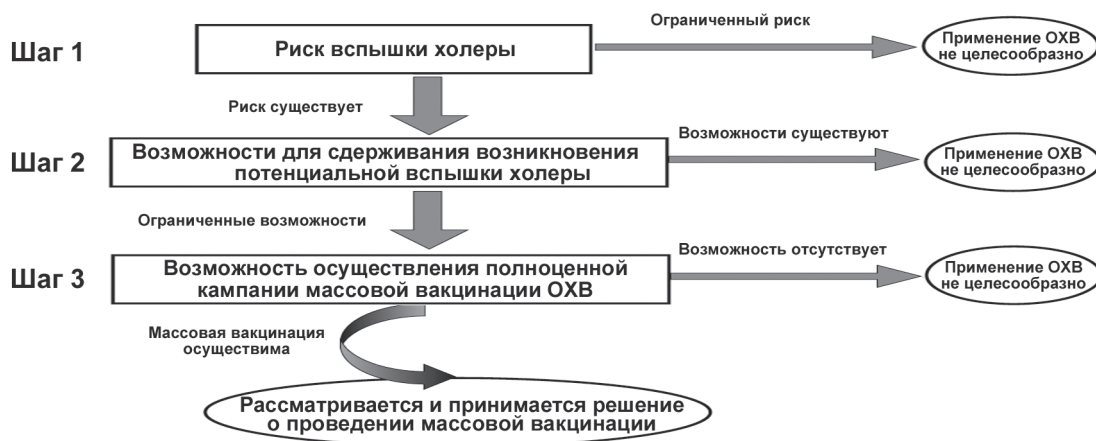


Рис. 2. Алгоритм принятия решений о применении оральных холерных вакцин (ОХВ) в чрезвычайных ситуациях [41]

терий; трансгенных вакцин и др.).

Ряд кандидатов в живые вакцины разработан в США (Peru-15, CVD-111,112), на Кубе (*V. cholerae* 638, Cuban Finley Institute), в Китае (*V. cholerae* JEM 109) и находятся на стадии доклинических и клинических прелицензионных испытаний [30, 34]. Проведенный М.М.Левине [22] анализ иммуногенности и эффективности живых холерных вакцин у населения развивающихся странах, проживающего в низких социально-экономических условиях и использующего для своего жизнеобеспечения контаминированные сопутствующей микрофлорой воду и пищу, выявил связь имеющейся флогенной активации иммунной системы, ассоциированной с желудочно-кишечным трактом, с формированием слабого иммунного ответа или отсутствием такового, что ведет к повышению прививочной дозы и вероятности развития побочных реакций.

В процессе производства, транспортировки, хранения, применения живых вакцин необходимо строгое соблюдение мер, предохраняющих микроорганизмы от отмирания и гарантирующих сохранение активности препаратов, в первую очередь холодовой цепи, что ограничивает их применение в странах с жарким климатом [34]. Полностью не исключена потенциальная возможность реверсии их вирулентности за счет горизонтального переноса генов и генетической рекомбинации [43]. Кроме того, возрастание удельного веса людей с проявлениями иммуносупрессии делает использование живых вакцин менее привлекательным [26].

В настоящее время актуальными являются исследования, направленные на разработку высокоэффективных неживых холерных вакцин.

На основе конъюгата капсульного полисахарида *V. cholerae* O139 с рекомбинантным мутантом дифтерийного токсина CRMH21G создана холерная вакцина, эффективность которой подтверждена лабораторными исследованиями [20]. Т. Wade и др. [38] получен вакцинирующий препарат, представляющий собой конъюгат *V. cholerae* O1 (серовара Огава и Инаба) специфичных полисахаридов (моно-, ди- и гексасахаридов) с рекомбинантным экзотоксином А (rEPA) *Pseudomonas aeruginosa*.

Ведутся работы по созданию нового поколения холерных убитых вакцин на основе генно-инженерных штаммов. Сконструирован штамм *V. cholerae* O1 – гиперпродуцент В-субъединицы холерного токсина, у которого в результате разрушения *epsE* гена вместо секреции в культуральную среду происходит аккумуляция продуцируемой В-субъединицы холерного токсина в периплазматическом пространстве. Инактивация таких клеток формалином или путем нагревания позволит получить вакцинирующий препарат, аналогичный холерной вакцине WC-rBS (Dukoral®, SBL, Швеция), убитой цельноклеточной обогащенной рекомбинантной В-субъединицей холерного токсина [32].

Перспективным в современной вакцинологии

является создание вакцин на основе трансгенных растений. Немаловажное значение имеет высокая экономичность растительных вакцин. В Японии создана трансгенная мукозальная холерная вакцина для перорального применения на основе риса, экспрессирующего В-субъединицу холерного токсина, которая не требует соблюдения холодовой цепи и остается стабильной в течение 1,5 лет в условиях хранения при комнатной температуре [25]. Иммунизация данной вакциной экспериментальных биомоделей индуцирует высокий уровень продукции антигенспецифичного секреторного IgA и формирование напряженного протективного иммунитета [37].

В условиях напряженной эпидемиологической обстановки в мире одним из приоритетных направлений деятельности Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека является совершенствование профилактики инфекционных болезней, санитарной охраны территории Российской Федерации для обеспечения эпидемиологического благополучия населения путем повышения эффективности организационных, профилактических и противоэпидемических мероприятий. Научное обеспечение профилактики инфекционных болезней предусматривает создание новых и усовершенствование существующих отечественных вакцин против инфекционных болезней, включая особо опасные. В этой связи разработка и усовершенствование современных безопасных химических вакцин против холеры, вызванной *V. cholerae* O1 и O139 серогрупп, для перорального способа введения и создание универсальной технологии их производства является важным и перспективным направлением научных исследований.

Кроме того, конструирование холерных вакцин нового поколения диктует необходимость разработки новых и усовершенствования существующих критериев оценки их качества и безопасности.

Проводимая во ФГУЗ РосНИПЧИ «Микроб» модернизация производства холерной химической таблетированной вакцины на основе внедрения новейших производственных биотехнологий с применением сконструированных в РосНИПЧИ «Микроб» и запатентованных авирулентных генно-инженерных штаммов-продуцентов основных протективных антигенов холерного вибриона (соматического O1-антигена сероваров Инаба и Огава, O139 антигена, В-субъединицы холерного токсина) позволит в полном объеме обеспечить биологическую безопасность технологических процессов, увеличить объем производства холерной таблетированной вакцины, повысить эффективность и качество выпускаемого для специфической профилактики холеры препарата, способного инициировать у привитых формирование протективного иммунитета против заражения всеми известными эпидемически опасными штаммами возбудителя холеры.

Работа выполнена в рамках реализации Распоряжения Правительства Российской Федерации

от 2 октября 2009 г. № 1426-р по осуществлению мер по борьбе и профилактике тропических болезней по направлению «Разработка современных безопасных химических вакцин против холеры и создание универсальной технологии их производства».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Безмертный В.Е. и др. Холера в мире, странах СНГ и России: эпидемиологическая обстановка (1998–2007). Холера и патогенные для человека вибрионы. 2008; 21:13–5.
2. Международные медико-санитарные правила. Женева: ВОЗ; 2005.
3. Москвитина Э.А. Современные тенденции в развитии седьмой пандемии холеры. Пробл. особо опасных инф. 2008; 1(95):22–6.
4. Онищенко Г.Г., Кутырев В.В., Кривуля С.Д. и др. Санитарная охрана территории Российской Федерации: современное нормативно-методическое, организационное и научное обеспечение. Пробл. особо опасных инф. 2007; 1(93):5–11.
5. Покровский В.И., Пак С.Г., Брико Н.И., Данилкин Б.К. Инфекционные болезни и эпидемиология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 816 с.
6. Санитарно-эпидемиологические правила «Безопасность работ с микроорганизмами I–II групп патогенности (опасности)»: СП 1.3.1285-03. Бюлл. нормативных и методических документов Госсанэпиднадзора. 2003; 3(13):61–144.
7. Смирнова Н.И., Горяев А.А., Кутырев В.В. Эволюция генома возбудителя холеры в современный период. Мол. генет. микробиол. и вирусол. 2010; 4:11–9.
8. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2006. 592 с.
9. Щуковская Т.Н., Саяпина Л.В., Кутырев В.В. Вакцинопрофилактика холеры: современное состояние вопроса. Эпидемиол. и вакцинопрофилактика. 2009; 2(45):62–7.
10. Burrus V., Marrero J., Waldor M.K. The current ICE age: biology and evolution of STX-related integrating conjugative elements. Plasmid. 2006; 55:173–83.
11. Chin C.S., Sorenson J., Jason B. et al. The Origin of the Haitian cholera outbreak strain. N. Engl. J. Med. 2011; 364:33–42.
12. Cholera, 2009. Wkly Epidemiol Rec. 2010; 85(13):117–28.
13. Cholera vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec. 2010; 85(31):293–308.
14. Cholera vaccines: WHO position paper – Recommendations. Vaccine. 2010; 28:4687–88.
15. Emch M., Ali M., Park J.K. et al. Relationship between neighbourhood-level killed oral cholera vaccine coverage and protective efficacy: evidence for herd immunity. Int. J. Epidemiol. 2006; 35:1044–50.
16. Faruque S.M., Albert M.J., Mekalanos J.J. Epidemiology, genetics and ecology of toxigenic *Vibrio cholerae*. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 1998; 62:1301–14.
17. Harris J.B., LaRocque R.C., Charles R.C., Mazumder R.N., Khan A.I., Bardhan P.K. Cholera's western front. Lancet. 2010; 376(9757):1961–5.
18. Goel A.K., Jain M., Kumar P. et al. A new variant of *Vibrio cholerae* O1 El Tor causing cholera in India. J. Infect. 2008; 57:280–1.
19. Grim C.J., Hasan N.A., Taviani E. et al. Genome sequence of hybrid *Vibrio cholerae* O1 MJ-1236, B-33, and CIRS101 and comparative genomics with *V. cholerae*. J. Bacteriol. 2010; 192:3524–33.
20. Kossaczka Z., Shiloach J., Jonson V. et al. *Vibrio cholerae* O139 conjugate vaccines: synthesis and immunogenicity of *V. cholerae* O139 capsular polysaccharide conjugates with recombinant diphtheria toxin mutant in mice. Infect. Immun. 2000; 68(9):5037–43.
21. Lam C., Octavia S., Reeves P., Wang L., Lan R. Evolution of seventh cholera pandemic and origin of 1991 epidemic, Latin America. Emerg. Infect. Dis. 2010; 16:1130–2.
22. Levine M.M. Immunogenicity and efficacy of oral vaccines in developing countries: lessons from a live cholera vaccine. BMC Biol. 2010; 8:129.
23. Longini I.M., Nizam A., Ali M. et al. Controlling endemic cholera with oral vaccines. PLoS Medicine. 2007; 4(11):e336.
24. Lucas M.E.S., Deen J.L., von Seidlein L. et al. Effectiveness of mass oral cholera vaccination in Beira, Mozambique. N. Engl. J. Med. 2005; 352:757–67.
25. Nochi T., Takagi H., Yuki Y. et al. Rice-based mucosal vaccine as global strategy for cold-chain- and needle-free vaccination. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2007; 104:10986–91.
26. Novel vaccination strategies. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim; 2004. 628 p.
27. Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts on immunization, October 2009 – conclusions and recommendations. Wkly Epidemiol Rec. 2009; 84(50):517–32.
28. Nair G.B., Faruque S.M., Shuiyan 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; 40:3296–9.
29. Olsson L., Parment P.A. Present and future cholera vaccines. Expert Rev. Vaccines. 2006; 5(6):751–2.
30. Qadri F., Chowdhury M.I., Faruque S.M. et al. Randomized, controlled study of the safety and immunogenicity of Peru-15, a live attenuated oral vaccine candidate for cholera, in adult volunteers in Bangladesh. J. Infect. Diseases. 2005; 192:573–9.
31. Ramamurthy T., Wagener D., Chowdhury G., Majumder P.P. A large study on immunological response to a whole-cell killed oral vaccine reveals that there are significant geographical differences in response and that of O blood group individuals do not elicit a higher response. Clin. Vaccine Immunol. 2010; 17(8):1232–7.
32. Rhee G., Jung H., Park J. et al. Construction of cholera toxin B subunit-producing *Vibrio cholerae* strains using the *Mariner*-FRT transposon delivery system. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2008; 52:23–8.
33. Tacket C.O., Sack D.A. Cholera vaccines. Ch. 9. In: Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., editors. Vaccines. Elsevier; 2008. P. 127–38.
34. Seidlein L. Vaccines for cholera control: does herd immunity play a role? PLoS Medicine. 2007; 4(11):e331.
35. Siddique A.K., Nair G.B., Alam M. et al. El Tor cholera with severe disease: a new threat to Asia and beyond. Epidem. Infect. 2010; 138:347–52.
36. Sur D., Nair B.G., Lopez A.N., Clemens J.D., Katoch V., Ganguly N.R. Oral cholera vaccines – a call for action. Indian J. Med. Res. 2010; 131:1–3.
37. Tokuhara D., Yuki Y., Nochi T. et al. Secretory IgA-mediated protection against *V. cholerae* and heat-labile enterotoxin-producing enterotoxigenic *Escherichia coli* by rice-based vaccine. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010; 107(19):8794–9.
38. Wade T., Sacksena R., Shiloach J. et al. Immunogenicity of synthetic saccharide fragments of *V. cholerae* O1 (Ogawa and Inaba) bound to Exotoxin A. FEMS Immunol. Med. Microbiol. 2006; 48:237–51.
39. Waldor M.K., Hotez P.J., Clemens J.D. A national cholera vaccine stockpile – a new humanitarian and diplomatic resource. N. Engl. J. Med. 2010; 363(24):2279–82.
40. WHO/CDS/NTD/IDM/2006.1. Use of the two-dose oral cholera vaccine in the context of a major natural disaster. Report of a mass vaccination campaign in Aceh Province, Indonesia, 2005. WHO; 2005. 36 p.
41. WHO/CDS/NTD/IDM/2006.2. Oral cholera vaccine use in complex emergencies: what next? Report of a WHO meeting. Cairo, Egypt, 14–16 December. WHO; 2005. 14 p.
42. Widdow R. Vaccine innovation done differently. Bull. World Health Organ. 2010; 88:880.
43. Wu J.-Y., Wade W.F., Taylor R.K. Evaluation of cholera vaccines formulated with toxin-correlated pilin peptide plus polymer adjuvant in mice. Infect. Immun. 2001; 69(12):7695–702.

G.G. Onishchenko, V.V. Kutyrev, T.N. Shchukovskaya, N.I. Smirnova,
A.K. Nikiforov, S.A. Eremin, V.P. Toporkov

Cholera Specific Prophylaxis in Modern Conditions

Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights
Protection and Human Welfare, Moscow; Russian Research Anti-Plague
Institute "Microbe", Saratov

Described is cholera epidemiological situation in the world and in the Russian Federation. One of the causes of its deterioration is pointed out to be the emergence, in the modern period, of altered *Vibrio cholerae* eltor variants with increased virulence, which displaced typical strains in many countries of Asia and Africa. Described are licensed oral cholera vaccines and their prophylactic efficiency. Considered is the WHO strategy in regard with oral cholera vaccines application in emergencies of different character. The prospects of new generation vaccines development are presented.

Key words: cholera, altered eltor variant, specific prophylaxis, cholera vaccines.

References (Presented are the Russian sources in the order of citation in the original article)

1. Ломов Ю.М., Москвитина Э.А., Безмертный В.Е. et al. [Cholera in the World, CIS Countries and Russia: Epidemiological Situation (1998–2007)]. Cholera and Human Pathogenic Vibrios. 2008; 21:13–5.
2. [International Health Regulations]. Geneva: WHO; 2005.

3. *Moskvitina E.A.* [Current Trends in the Evolution of the Seventh Cholera Pandemics]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2008; 1(95):22–6.
4. *Onishchenko G.G., Kutyrev V.V., Krivulya S.D. et al.* [Sanitary Protection of the Territories of the Russian Federation: Up-Dated Normative and Methodological, Organizational and Scientific Support]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2007; 93:5–11.
5. *Pokrovsky V.I., Pak S.G., Briko N.I., Danilkin B.K.* [Infectious Diseases and Epidemiology]. М.: GEOTAR-Media, 2007. 816 p.
6. [Sanitary and Epidemiological Regulations “Safety of Work with the Microorganisms of I–II Pathogenicity (Hazard) Groups”: SR 1.3.1285-03]. *Bul. Norm. Method. Dok. Gossanepidnadzor*, 2003; 3(13):61–144.
7. *Smirnova N.I., Goryaev A.A., Kutyrev V.V.* [The Evolution of the *Vibrio cholerae* Genome in the Modern Period]. *Mol. Genet. Mikrobiol Virusol.* 2010; 4:11–9.
8. *Uchaikin V.F., Shamsheva O.V.* [Manual of Clinical Vaccinology]. М.: GEOTAR-Media; 2006. 592 p.
9. *Shchukovskaya T.N., Sayapina L.V., Kutyrev V.V.* [Vaccine Prophylaxis of Cholera: Modern Condition of the Problem]. *Epidemiol. Vaksynoprof.* 2009; 2(45):62–7.

Authors:

Onischenko G.G. Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumer Rights Protection and Human Welfare. Moscow. Russia.
Kutyrev V.V., Shchukovskaya T.N., Smirnova N.I., Nikiforov A.K., Eremin S.A., Toporkov V.P. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. Universitetskaya St., 46, Saratov, 410005, Russia. E-mail: microbe@san.ru

Об авторах:

Онищенко Г.Г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Москва.
Кутырев В.В., Щуковская Т.Н., Смирнова Н.И., Никифоров А.К., Еремин С.А., Топорков В.П. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 21.02.11.