

В.В.Кутырев, Н.В.Попов, Г.А.Ерошенко, Т.К.Меркулова

ЧУМА НА О. МАДАГАСКАР*ФГУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов*

В статье проанализированы особенности эпизоотологии и эпидемиологии чумы на о. Мадагаскар в 1898–2010 гг., выполнен анализ развития вспышек легочной чумы 2011 г. Обобщены данные литературы и собственных экспериментальных исследований, характеризующих свойства штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на о. Мадагаскар в XX столетии. Подтверждена циркуляция здесь штаммов *Y. pestis*, представляющих собой третью ветвь иррадиации ее восточного биовара (1.ORI3). Обоснована возможность появления здесь новых вариантов с измененными свойствами, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью.

Ключевые слова: возбудитель чумы, о. Мадагаскар, вспышки, природные, природно-антропоургические и антропоургические очаги, штаммы.

V.V.Kutyrev, N.V.Popov, G.A.Eroshenko, T.K.Merkulova

Plague in Madagascar*Russian Research Anti-Plague Institute "Microbe", Saratov*

Analyzed are peculiarities of plague epizootiology and epidemiology in Madagascar in 1898–2010 with special consideration to pneumonic plague outbreak development in 2011. Summarized are literature data and authors own experimental research of characteristics of *Yersinia pestis* strains isolated in Madagascar in the XX century. Confirmed is the fact that there circulate *Y. pestis* strains representing the third branch of its *orientalis* biovariant (1.ORI3) irradiation. Possibility of emergence of new variants with altered properties, including multiple drug resistance, in Madagascar is substantiated.

Key words: plague agent, the island of Madagascar, outbreaks, natural, natural-anthropurgic, anthropurgic foci, strains.

Впервые вспышка чумы зарегистрирована в 1898 г. на восточном побережье о. Мадагаскар в портовом г. Томатаве [3, 26]. Дальнейшая экспансия возбудителя чумы по территории острова детально документирована в многочисленных литературных источниках [10, 12, 14]. В 1898–2010 гг. на о. Мадагаскар собрана уникальная информация по особенностям проявления чумы в различных ландшафтно-географических условиях; установлена биоценотическая и пространственная структура природно-очаговых комплексов, эпизоотологическая и эпидемиологическая неравнозначность различных очаговых территорий; проведена их дифференциация по степени риска заражения; разработаны меры специфической и неспецифической профилактики [13, 19, 27].

Создание эффективной системы эпидемиологического надзора за чумой позволило в 30–50-е годы прошлого столетия в сотни раз снизить уровень заболеваемости (с 2–4 тыс. случаев в год в 1931–1932 гг. до 200 случаев – в 1941–1953 гг.). Однако с конца 80-х годов прошлого столетия здесь отмечена новая тенденция роста заболеваемости чумой. С 1990 г. регистрировали от 600 до 1500 случаев в год [14, 22]. С начала 90-х годов вспышки произошли в порту Махадзанга (1991, 1995–1998). В 2004–2009 гг. в Республике Мадагаскар зарегистрировано 3454 случая, включая 364 летальных (10,5 %). В сентябре 2010 г. в округе Мураманга (регион Алаотра-Мангоро) имела место вспышка (16 случаев легочной чумы, в том числе 10 летальных [23]. На этом

неблагоприятном в целом эпидемиологическом фоне в 2011 г. эпидемические осложнения отмечены с января по апрель в трех провинциях (Антананариву, Туамасина, Анциранана) Республики Мадагаскар.

Современная эпизоотология и эпидемиология чумы на о. Мадагаскар

В январе 2011 г. (первый случай 04.01.2011) имела место вспышка легочной чумы в провинции Туамасина, округ Мураманга, регион Алаотра-Мангоро), где зарегистрировано 30 случаев, из них 6 летальных [33]. Повторение развития вспышки в регионе Алаотра-Мангоро в 2011 г. свидетельствует о сохранении здесь условий для возникновения постоянных первичных заражений и слабом эпидемиологическом надзоре, следствием чего является частое проявление легочной чумы. В январе–феврале 2011 г. на севере о. Мадагаскар (провинция Анциранана, г. Амбилубе) также зарегистрирована вспышка чумы (погибло 16 человек). Первые случаи (27 января) заболевания отмечены в провинции Анциранана, административный регион Сава (в 45 км от г. Амбилубе), затем в феврале отмечены случаи заболевания и в населенном пункте Амбанья. В предшествующий период 1957–2001 гг. в г. Амбилубе и прилегающих территориях заболеваний чумой не зарегистрировано [8, 24]. В связи с этим следует считать, что причиной возникновения вспышки послужил занос инфекции из центральных районов Республики Мадагаскар. Существенно, что заболевания чумой в провинции Антананариву в январе–марте также имели место, как в столице Антананариву, так и в ее пригородах.

Следует подчеркнуть, что в связи с разработкой в 2010 г. нового месторождения сапфиров в провинции Анциранана значительно возрос приток мигрантов из центральных районов на север о. Мадагаскар. Последнее можно рассматривать в качестве основной причины заноса инфекции в городах Амбилубе и Амбанья. Вместе с тем нельзя полностью отрицать и возможность местного возникновения этой вспышки на севере страны. Тем более, что в связи с освоением нового месторождения сапфиров неорганизованными старателями контакт населения с биоценозами природных очагов здесь резко возрос [7].

В целом, в январе–феврале 2011 г. на о. Мадагаскар зарегистрировано 76 случаев заболевания чумой, в том числе 32 летальных. Летальность составила 42,1 %. Соотношение общего числа бубонных и легочных случаев составляло 65 и 35 % соответственно [34]. В марте–апреле 2011 г. общее число случаев с начала года достигло 310, в том числе 49 летальных [30]. При этом наибольшее опасение вызывает тот факт, что в двух случаях лечение антибиотиками оказалось неэффективным. Появление здесь антибиотикоустойчивых штаммов может значительно осложнить эпидемиологическую обстановку на территории острова.

Выполненный анализ эпизоотологических и эпидемиологических данных по пространственно-временным особенностям проявления чумы на о. Мадагаскар в 1898–2010 гг. позволяет считать, что в настоящее время здесь сформировался единый природно-очаговый комплекс, включающий природные, природно-антропоургические и антропоургические очаги этой инфекции (рис. 1). Однако, несмотря на то, что все выделяемые типы очагов о. Мадагаскара имеют сходную биоценотическую структуру, и наибольшее эпидемиологическое значение повсеместно имеют черная крыса *Rattus rattus* и блоха вида *Xenopsylla cheopis*, характер проявлений чумы в них существенно отличается. В частности, наибольшую эпидемическую опасность представляет антропоургические и природно-антропоургические очаги чумы; природные – характеризуются низкой эпидемической активностью. Заболеваемость бубонной формой чумы имеет место, в основном, в годы повышенной численности блох *X. cheopis* и при наличии эпизоотий чумы среди крыс *R. rattus* [28].

Подчеркнем, что основным механизмом формирования антропоургических очагов на территории о. Мадагаскар, как в XIX и XX веках, остается занос чумного микроба в популяции грызунов, обитающих на территории крупных населенных пунктов, в первую очередь портовых городов. В историческом плане этот процесс наиболее активно проходил в 1898–1907 гг. («портовая чума» в Таматаве в 1898–1900, Диего-Суарес – 1899, Мажунга – 1902 и 1907 гг.). Вторая волна «портовых вспышек» имела место в 1921–1947 гг. (Таматаве – 1921–1931, 1933, 1939–1946 гг.; Диего-Суарес – 1921, 1924, 1926–1927 гг.; Форт-Дофин – 1924–1926 гг.; Мажунга –

1924–1928 гг., Мананжари – 1925–1926, 1936–1940, 1947, Аналаве – 1926–1927, Ваомандри – 1928). Причем в качестве основной причины обострения эпидемической обстановки в портовых городах Мадагаскара в 1921–1947 гг. рассматривался занос чумы из внутренних районов страны [3, 10], где к этому времени, вероятно, уже сформировались ее природные и природно-антропоургические очаги. Косвенным подтверждением этого служит развитие в 1921 г. вспышка легочной чумы и на территории Центрального плато – в г. Тананариве (современная столица Антананариву, где эпидемические события отмечены и в 2011 г.). Третья современная волна активизации антропоургических очагов чумы имела место в 90-х годах прошлого столетия (вспышки в порту Махадзанга – 1991, 1995–1998) [9, 14].

Подчеркнем, что циркуляция чумного микроба в

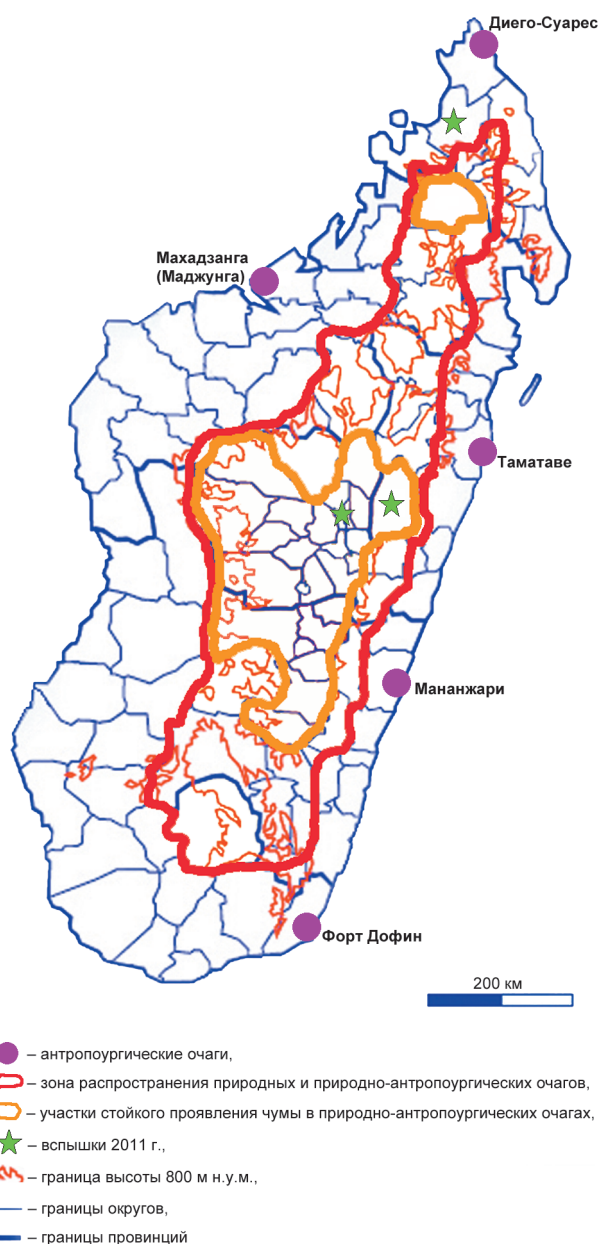


Рис. 1. Пространственное распределение антропоургических, природно-антропоургических и природных очагов чумы на о. Мадагаскар

антропоургических очагах происходит, в основном, в популяциях черной крысы *R. rattus*, хотя в порту Махадзанга отдельные случаи заражения связывают также и с серой крысой *R. norvegicus*. Здесь также отмечено вовлечение в эпизоотии чумы землероек вида *Suncus murinus*, в шерсти которых отмечены блохи *X. cheopis* [14]. *Pulex irritans*, в отличие от других регионов мира, здесь играют лишь случайную роль в эпидемиологии чумы. Заболеваемость чумой в антропоургических очагах регистрируют практически в течение всего года, хотя пик заболеваемости в портовых городах о. Мадагаскар имеет место в июле–ноябре [8]. В связи с интенсивным распространением чумы за границы антропоургических очагов, они представляют чрезвычайно высокую эпидемическую опасность. Для них характерны резкие подъемы эпидемической активности (до нескольких тысяч случаев в год), совпадающие с периодами ухудшения социально-экономических условий жизни и обнищания населения, снижением объемов профилактических мероприятий. Накопленный в 50–60-х годах прошлого столетия опыт проведения здесь вакцинации, поселковой дератизации и дезинсекции однозначно свидетельствует о высокой эффективности этих мер в плане снижения уровня заболеваемости, указывает на возможность полного оздоровления очагов этого типа [13].

Природно-антропоургические очаги чумы широко распространены в центральных, южных и северных районах Центрального плато, где они в настоящее время сформировались в предместьях крупных городов, включая и столицу Антананариву. Существенно, что в период 1953–1978 гг. случаев заболеваний чумой человека в столице не регистрировали. В 1979 г. первый случай был выявлен в одном из самых старых районов города. В 1990-х годах отмечен рост заболеваемости, и с тех пор от 10 до 25 случаев регистрируется ежегодно [14]. В многолетнем аспекте природно-антропоургические очаги чумы характеризуются постоянной эпизоотической и эпидемической активностью. Наиболее высоко эпидемически активные очаги расположены в провинциях Махадзанга, Антананариву, Фианаранцуа, Туамасина. Стойкие участки проявления чумы приурочены здесь к местам слияния сельскохозяйственных (многие населенные пункты фактически окружены рисовыми полями) и природных ландшафтов (сухая злаковая саванна мадагаскарского типа, склоны гор, долины рек (Мангоки, Цирибилихина, Манамболо, Бецибока). Межгорные долины являются оптимальными станциями для обитания черной крысы и ее блох. Территории с постоянной эпидемической активностью характеризуются высокой плотностью населения (более 100 чел. на 1 км. кв). Подчеркнем, что черная крыса *R. rattus* в условиях тропиков является полусинантропным грызуном и во влажный период обитает в жилье человека; в сухой – в открытых станциях [1]. Заболеваемость чумой регистрируют практически в течение всего года, однако вследствие выраженной сезонной концентрации крыс

в закрытых станциях во влажный сезон, максимальное число случаев приходится на сентябрь–март; минимальное – на сухой сезон (май–август) [8]. Первые случаи чаще всего отмечаются среди рисоводов и их детей, пользующихся для ночлега временными жилищами у рисовых полей. С ноября по март преобладают бубонные формы; в июне–октябре – легочные. На территории Центрального плато эндемичным видом блох на черной крысе является *Synopsyllus fonquerniei*, которая на территории побережий отсутствует. В связи с широким распространением и постоянной высокой эпидемической активностью природно-антропоургических очагов чумы, они представляют реальную постоянную угрозу для распространения инфекции в другие районы о. Мадагаскар, что и наблюдалось в 2011 г. В середине прошлого столетия, в целях снижения уровня заболеваемости чумой на территории Центрального плато, широко проводились дератизация и дезинсекция не только в эпидемических очагах, но и непосредственно на участках обнаружения зараженных чумой грызунов и блох в природных биотопах. На фоне сокращения объемов профилактических работ в 80-х годах прошлого столетия произошло значительное обострение эпидемической обстановки на о. Мадагаскар, в первую очередь, за счет роста заболеваемости в природно-антропоургических и антропоургических очагах чумы.

Природные очаги чумы о. Мадагаскар распространены, в основном, в зонах предгорий, гор и высокогорий Центрального плато (800–1500 м н.у.м. и выше), где также преобладает сухая саванна, на склонах горных и высокогорных массивов встречаются участки, покрытые лесом. Существенно, что на высоте более 1400–2000 м н.у.м. сезонная смена влажных и сухих периодов не выражена. В связи с этим в высокогорных районах, по сравнению с остальной территорией Центрального плато, сезонность в проявлениях чумы имеет несколько иной характер. Есть мнение, что природная очаговость поддерживается здесь двумя подвидами черной крысы, заселяющей как прибрежные леса (*R. rattus rattus*), так и высокое плоскогорье (*R. r. alexandinus*) [5]. Наряду с *X. cheopis*, здесь также зарегистрированы блохи *Synopsyllus estradei*, *Dinopsyllus brachypecten*, а также виды рода *Paractenopsyllus*. Мелкие населенные пункты и отдельные сельскохозяйственные фермы встречаются на склонах гор и по долинам рек. Фоновая плотность населения менее 10 чел. на 1 км. кв. Заражения носят спорадический характер. На западном побережье, где широко распространены колючие леса и кустарники, проявления чумы зарегистрированы только в границах портовых городов. Напротив, на восточном побережье, в округе Амбоситра (в административном районе Ankazomivady), штаммы *Y. pestis* выделены от черной крысы *R. rattus* и черноголового тернека *Hemicentetes nigriceps*. В 1998 г. в округе Иконго и в 2000–2001 гг. в округе Аносимбе-Ан-ала имели случаи заболевания людей. Плотность населения достигает 20–49 чел. на 1 км кв.

Основываясь на результатах выполненного анализа, можно также заключить, что вспышки легочной чумы 2011 г. являются вполне закономерным следствием резкого ухудшения социально-экономической ситуации в стране после государственного переворота 2009 г., ослабления эпидемиологического надзора за чумой, сокращения объемов проводимых профилактических мероприятий. Вместе с тем подчеркнем, что в целом характер проявлений чумы на Мадагаскаре в 2011 г. соответствует установленным ранее основным закономерностям.

Свойства штаммов *Y. pestis*, выделенных на о. Мадагаскар

Штаммы *Y. pestis*, завезенные в 1898 г. из Индии на о. Мадагаскар во время третьей пандемии чумы, начавшейся в Китае в 1894 г., представляют собой наиболее молодую ветвь эволюции возбудителя чумы. В результате исследования 82 штаммов *Y. pestis*, выделенных на Мадагаскаре за 80-летний период, с применением современной технологии секвенирования и анализа 933 сайтов единичных вариабельных нуклеотидов (SNPs) установлено, что мадагаскарские штаммы *Y. pestis* представляют собой третью ветвь иррадиации ее восточного биовара (1.ORI3) [25]. Штаммы *Y. pestis*, относящиеся к первой ветви иррадиации (1.ORI1), получили распространение в Северной Америке; ко второй (1.ORI2) – в Европе, Южной Америке, Африке и Юго-Восточной Азии [25]. В связи с тем, что ранее на Центральном плато о. Мадагаскар предполагалось наличие древней (местной) эндемии чумы, вне зависимости от завозных случаев заболеваний в портовых городах побережья [3, 10], этот факт имеет принципиальное значение для понимания механизма формирования очагов чумы.

Также установлено, что все 82 изученных мадагаскарских штамма *Y. pestis* распадаются на два специфических кластера: 1.ORI.3.k и его производный 1.ORI.3.d [25] (рис. 2). Первый кластер существовал на Мадагаскаре уже в 1926 г., когда там был выделен штамм EV76, который стал основой для создания аттенуированной живой чумной вакцины. Другие штаммы, входящие в этот кластер, были выделены в различных географических регионах Мадагаскара, включая высокогорье и прибрежные регионы. В противоположность этому штаммы кластера 1.ORI.3.d. (производные первого кластера) ограничены небольшим регионом на высокогорье около Фианаранцуа. Проявления чумы регистрируют в этом регионе с 1933 г., и наиболее ранний штамм этого кластера был выделен в 1939 г. Все это однозначно подтверждает формирование здесь штаммов группы 1.ORI.3.d в период 1933–1939 гг. Существенно, что о значительном генетическом разнообразии мадагаскарских штаммов *Y. pestis* свидетельствуют результаты и более ранних молекулярно-генетических исследований [21, 29]. По-видимому, за относительно небольшой промежуток времени (немногим более ста лет) штамм *Y. pestis*, завезенный на территорию Мадагаскара, в

процессе адаптации к новым условиям циркуляции в различных ландшафтно-географических и экологических условиях претерпел существенные изменения. При этом установлено, что мадагаскарские штаммы *Y. pestis*, выделенные в 1939–1982 гг. от больных бубонной и легочной чумой, имели классический риботип В, который характерен для клона *Y. pestis* восточного биовара, возникшего в Китае в 1894 г. и получившего глобальное распространение во время третьей пандемии чумы [20]. Более того, в 1982, 1983 и 1994 гг. на острове были впервые выделены штаммы с новыми риботипами, обозначенными как R, Q и T, которые были изолированы на территории Центрального плато острова. Изучение этих штаммов *Y. pestis* показало, что они хорошо укоренились в своих экосистемах и имеют тенденцию к распространению на новых географических территориях, где вытесняют исходный классический штамм восточного биовара [21]. В частности, первый штамм риботипа R был выделен в 1982 г., и до 1994 г. территория распространения этого риботипа была ограничена северной частью округа Амбоситра. В 1994–1996 гг. штаммы с риботипом R выявляли уже далеко за пределами этого региона. Второй новый риботип Q был впервые зарегистрирован в 1983 г. В настоящее время штаммы этого риботипа встречаются на большой территории, занимающей западную часть субпрефектур Амбоситра и Ambohimahasoа. Третий риботип T был представлен всего 2 штаммами *Y. pestis*, выделенными в субпрефектуре Ambohimahasoа в

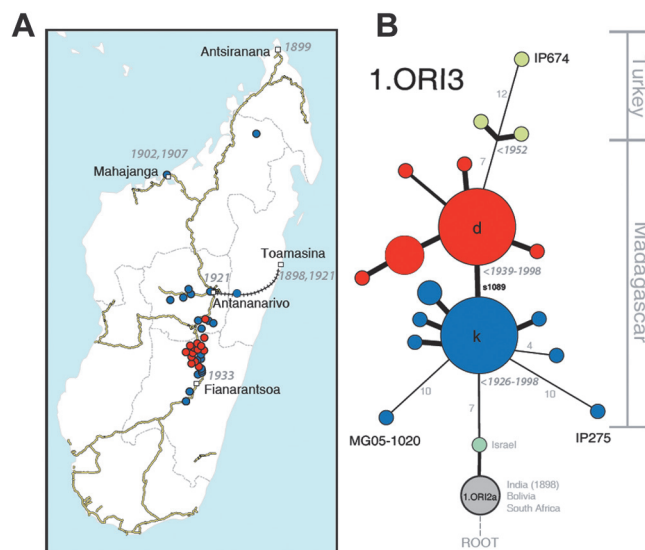


Рис. 2. Распространение чумы на Мадагаскаре [25, Supplementary information]:

А. Карта Мадагаскара, на которой указаны годы, когда чума была впервые зарегистрирована, а также места выделения 82 штаммов, окрашенные по группам. **Б.** Очаги, связанные с распространением 1.ORI3 из очага 1.ORI2.a. Голубой и красный цвета группируют два кластера очагов, которые отличаются по одному SNP (s1089).

Количества других SNP вдоль основной ветви отмечены серым, за исключением случаев, когда был задействован только один SNP (толстая черная линия). Даты, отмеченные серым, – даты выделения штаммов. Три изолята с геномными последовательностями указаны черным, вакцинный штамм EV-76 принадлежал к очагу K

1994 г. Никаких различий по фенотипическим свойствам между штаммами *Y. pestis* новых и старого риботипа не выявлено (в том числе по ферментации 50 сахаров и чувствительности к сульфонамидным препаратам и антибиотикам). В связи с этим остается неясным, получают ли штаммы с новыми риботипами селективные преимущества и какова природа этих преимуществ. Однако очевидно, что укоренение в новом географическом регионе клона третьей пандемии чумы сопровождается быстрыми хромосомными перестройками, приводящими к появлению новых риботипов [21]. Это подтверждает гипотезу о том, что вариабельность различных рРНК профилей *Y. pestis* может проявиться в течение короткого времени в специфических ландшафтно-климатических условиях [20].

Нами также была исследована вариабельность хромосомных участков, содержащих гены биосинтеза рРНК, а также другие генетические особенности выделенных на Мадагаскаре штаммов *Y. pestis*, хранящихся в Государственной коллекции патогенных бактерий (РосНИПЧИ «Микроб»). В том числе был исследован штамм *Y. pestis* EV исходный (229), который был выделен на о. Мадагаскар в 1926 г. из трупа человека; вакцинный штамм EV76, полученный G.Girard и J.Robic [18, 19]; вакцинный штамм EV НИИЭГ, используемый в Российской Федерации для производства живой противочумной вакцины, а также штаммы 1/64, Madagascar, 119 из коллекции Молляре, полученные в ГКПБ в 1968 г.

Проведенное исследование показало, что по фенотипическим свойствам все 6 изученных штаммов принадлежат к восточному биоварианту возбудителя чумы. Они не ферментируют глицерин, рамнозу и мелибиозу, но редуцируют нитраты и ферментируют арабинозу. Все 6 штаммов содержат две характерные для штаммов восточного биовара мутации – делецию в 93 п.н. в гене глицерол-3-фосфат дегидрогеназы *glpD*, а также делецию единичного нуклеотида (-A) в позиции 1037 от начала гена *tcaB* комплекса инсектицидных токсинов Tc's [6], что на генетическом уровне подтверждает принадлежность этих штаммов к восточному биовару.

Проведенный нами анализ полиморфизма длин рестрикционных фрагментов генов биосинтеза рРНК показал, что три изученных штамма *Y. pestis* 1/64, Madagascar, 119 относятся к II риботипу по разработанной нами ранее классификации риботипов штаммов возбудителя чумы, циркулирующих на территории Российской Федерации, ближнего и дальнего зарубежья [2]. Риботип II по нашей классификации соответствует риботипу B по классификации A.Guiyoule *et al.* [21]. По полученным нами данным штаммы группы EV – *Y. pestis* 229, EV76 и EV НИИЭГ имеют риботип, отличный от риботипа II (B) [4], который характерен для большинства выделенных в этот период на Мадагаскаре штаммов. Наличие уникального риботипа облегчает идентификацию этих вакцинных штаммов среди других

изолятов *Y. pestis*. Вакцинные штаммы группы EV содержат также большую делецию, включающую хромосомную область пигментации, что является причиной потери ими острова высокой патогенности HPI с генами сидерофорзависимой системы потребления железа и, в конечном счете, причиной аттенуации штаммов группы EV [11].

При использовании метода IS типирования, основанного на вариабельности рестрикционных фрагментов, содержащих инсерционные последовательности IS1541, IS100, IS285 G.Torrea *et al.* [29] установлено, что штаммы *Y. pestis*, выделенные на Мадагаскаре, делятся на разные группы. Один кластер составили три штамма, изолированные в округе Амбоситра в 1989–1992 г. Другие кластеры составили штаммы, которые были выделены в более ранние периоды (1946–1969 гг.) в разных регионах острова. Отмечаемое генетическое разнообразие штаммов, выявленное по данным IS типирования, может быть связано с тем, что о. Мадагаскар является одним из наиболее активных регионов по чуме в мире, и активность природных очагов способствует более быстрому накоплению генетических отличий у циркулирующих в них штаммов [29]. Кроме того, здесь существует высокая вероятность генетического обмена штаммов *Y. pestis* с энтеропатогенными бактериями, о чем свидетельствует выделение на Мадагаскаре нескольких антибиотикоустойчивых штаммов *Y. pestis* [17].

Антибиотикоустойчивые штаммы

Лечение чумы было начато с применения сульфонамида в 1938 г. и стрептомицина в 1946 г. Обычно изоляты *Y. pestis* одинаково чувствительны к лекарственным препаратам, активным в отношении грамотрицательных бактерий [15, 16]. Однако в 1995 г. на Мадагаскаре был впервые выделен клинический изолят, который имел высокий уровень устойчивости к антимикробным агентам [16, 17]. Штамм *Y. pestis* 17/95 был изолирован в районе Антананариву от 16-летнего юноши с симптомами бубонной чумы. Штамм имел высокий уровень резистентности к 8 антимикробным агентам, включая не только те, которые используются для лечения (стрептомицин, хлорамфеникол, тетрациклин) и экстренной профилактики (сульфонамид и тетрациклин) чумы, но и к ампициллину, канамицину и спектиномицину. Как было установлено, гены устойчивости к лекарственным препаратам располагались на конъюгативной плазмиде размером около 150 т.п.н., обозначенной как rIP1202 [31]. Плазида могла с высокой частотой (около $1 \cdot 10^{-2}$) передаваться другим штаммам *Y. pestis* или *Escherichia coli* и, вероятно, была получена от энтеропатогенной бактерии [16, 17].

Второй штамм *Y. pestis* 16/95 с высоким уровнем резистентности к стрептомицину был выделен в том же году от 14-летнего подростка с бубонной чумой в районе Ampitana. Штамм *Y. pestis* 16/95 был резистентен к стрептомицину, но был чувствителен к спектиномицину и другим антимикробным агентам,

включая и те, которые применяются для лечения и профилактики чумы. Резистентность штамма обусловлена присутствием плазмиды rP1203, имевшей размер около 40 т.п.н., которая могла с высокой частотой (около $1 \cdot 10^{-1}$) передаваться другим штаммам *Y. pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis* и чуть с более низкой частотой штаммам *E. coli* [17]. Оба антибиотикоустойчивых штамма *Y. pestis* 17/95 и 16/95 отличались по ряду свойств и были выделены в разных регионах на расстоянии 80 км друг от друга. Штамм 17/95 имел типичный риботип В, в то время как 16/95 относился к новому риботипу Q, специфичному для Мадагаскара [17, 20]. Эти данные свидетельствуют о том, что два антибиотикоустойчивых штамма появились независимо друг от друга. По-видимому, они образовались в результате горизонтального переноса плазмид от других бактерий, принадлежащих семейству *Enterobacteriaceae* [16, 17]. В 1996–1997 гг. в порту Махадзанга выделены один ампициллиноустойчивый и один хлорамфениколустойчивый клинические изоляты; в столице Антананариву – один тетрациклиноустойчивый изолят от крысы и два ампициллиноустойчивых изолята от блох [16, 17, 31]. Все эти данные указывают на то, что возникновение антибиотикоустойчивых штаммов *Y. pestis* в природе не является таким уж редким событием.

Таким образом, чума, завезенная на о. Мадагаскар в 1898 г. широко распространилась по его территории, сформировав антропоургические, природно-антропоургические и природные очаги, характеризующиеся различной эпидемической опасностью. В конце XX и начале XXI веков отмечен рост эпидемической активности антропоургических и природно-антропоургических очагов, который вызвал новый значительный подъем заболеваемости. В настоящее время здесь ежегодно регистрируют около 200–300 случаев бубонной и легочной чумы. Учитывая сезонные закономерности проявления чумы на о. Мадагаскар, можно прогнозировать окончание текущего эпидемического сезона в мае 2011 г. и снижение риска заражения до конца летних месяцев [34]. Несмотря на благоприятный краткосрочный эпидемиологический прогноз на летний сезон, в сентябре–декабре 2011 г. эпидемиологическая обстановка на территории Республики Мадагаскар может вновь резко обостриться, так как на территории Центрального нагорья по-прежнему сохраняются условия для возникновения первичных заражений и распространения инфекции в другие регионы страны. Высокая эпизоотическая и эпидемическая активность очагов чумы на Мадагаскаре способствует изменению циркулирующих здесь штаммов *Y. pestis* за счет процессов горизонтального переноса генетической информации и может привести к возникновению и распространению штаммов возбудителя чумы с измененными свойствами, в том числе и с множественной лекарственной устойчивостью. Происходящее в настоящее время расширение туристических связей между Мадагаскаром и Российской

Федерацией требует пристального внимания к эпидемиологической обстановке в этом государстве и проведения тщательного анализа свойств штаммов *Y. pestis*, выделяемых на этой территории.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арутюнов Ю.И., Москвитина Э.А., Ломов Ю.М., Мишанькин Б.Л., Волохонская Н.Л. Некоторые особенности эпидемических проявлений чумы на Мадагаскаре. Пробл. особо опасных инф. 2001; 2(82):61–8.
2. Ерошенко Г.А., Павлова А.И., Куклева Л.М. и др. Генотипирование штаммов *Yersinia pestis* на основе вариативности генов биосинтеза рННК. Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2007; 3: 6–10.
3. Козакевич В.П., Варшавский С.Н., Лавровский А.А. Природная очаговость чумы на Мадагаскаре. Пробл. особо опасных инф. 1973; 1:26–32.
4. Кутырев В.В., Ерошенко Г.А., Куклева Л.М., Шавина Н.Ю., Виноградова Н.А. Сравнительная генетическая характеристика вакцинного штамма *Yersinia pestis* EV и его предполагаемых «вирулентных производных». Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2009; 4: 50–6.
5. Неронов В.М., Малхазова С.М., Тикунов В.С. Региональная география чумы. В кн.: Итоги науки и техники. Серия Медицинская география. М.: ВИНТИ; 1991. Т. 17. 230 с.
6. Одинокоев Г.Н., Ерошенко Г.А., Краснов Я.М. и др. Анализ вариативности генов комплекса инсектицидных токсинов у штаммов *Yersinia pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis*. Генетика. 2011; 47(1):10–7.
7. Топорков В.П., Попов Н.В., Кедрова О.В. Оценка эпидемической обстановки по чуме на территории Республики Мадагаскар в 2011 году. [Сайт] Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб»; 12.04.2011 [дата обращения 12.04.2011]. 10 с. <http://www.microbe.ru/files/Madagasc2011.pdf>
8. Atlas de la peste a Madagascar [Internet]. Madagascar Institut Pasteur de Madagascar; 2006 [cited 28 Mar 2011]. 53 p. Available from: <http://www.pasteur.mg/IMG/pdf/Atlas-Peste.pdf>
9. Boisier P., Rasolomaharo M., Ranaivoson G., Rasoamanana B., Rakoto L., Andriamahafazafy B., Chanteau S. Urban epidemic of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar. Epidemiological aspects. Trop. Med. Int. Health. 1997; 2:422–7.
10. Brygoo E.R. Epidemiologie de la peste à Madagascar. Arch. Inst. Pasteur Madagascar. 1966; 35:9–147.
11. Boolgakova E., Pelludat C., Zoodina I. et al. Complementation of *Yersinia pestis* EV76 with the yersiniabactin «core» of *Yersinia enterocolitica*. In: Microbiology 2000: United Congress of GSHM, ASHMPM and SGAM. Munich, Germany, March 12–16, 2000. BioSpectrum. 2000; Spec.:178.
12. Coulanges P. Situation de la peste à Tananarive, de son apparition en 1921 à sa résurgence en 1979. Arch. Inst. Pasteur de Madagascar. 1979; 56:9–35.
13. Champetier De Ribes G., Rasoamanana B., Randriambeloso J., Rakoto L., Rabeson D., Chanteau S. La peste à Madagascar: données épidémiologiques de (1989) à (1995), et programme national de lutte, Cahiers Santé, de l'AUPELF-UREF. 1997; 7:53–60.
14. Chanteau S., Ratsifasoamanana L., Rasoamanana B. et al. Plague, a reemerging disease in Madagascar. Emerg. Infect. Dis. 1998; 1(4):101–4.
15. Frean J., Klugman K.P., Arntzen L., Bukofzer S. Susceptibility of *Yersinia pestis* to novel and conventional antimicrobial agents. J. Antimicrob. Chemother. 2003; 52(2):294–6.
16. Galimand M., Carniel E., Courvalin P. Resistance of *Yersinia pestis* to antimicrobial agents. Antimicrob. Agents Chemother. 2006; 50:3233–6.
17. Galimand M., Guiyoule A., Gerbaud G. et al. Multiple antibiotic resistance in *Yersinia pestis* mediated by a self-transferable plasmid. N. Engl. J. Med. 1997; 337:677–80.
18. Girard G., Robic J. Vaccination pesteuse par germs vivants (virus-vaccin E.V.). Trois années de l'application à Madagascar. Bull. Acad. Med. 1938; 120:54.
19. Girard G. L. Immunité dans l'infection pesteuse. Acquisitions apportées par 30 années de travaux sur le souché de Pasteurella pestis (Girard et Robic). Biol. Med (Paris). 1963; 52(6):631–731.
20. Guiyoule A., Grimont F., Iteman I. et al. Plague pandemics investigated by ribotyping of *Y. pestis* strains. J. Clin. Microbiol. 1994; 32:634–41.
21. Guiyoule A., Rasoamanana B., Buchrieser C. et al. Recent emergence of new variants of *Yersinia pestis* in Madagascar. J. Clin. Microbiol. 1997; 35:2826–33.
22. Human Plague in 1996. Wkly Epidemiol. Rec. 1998; 73(47):366–9.
23. Human plague: review of regional morbidity and mortality 2004–2009. Wkly Epidemiol. Rec. 2010; 85(6):40–5.

24. Institute Pasteur de Madagascar. Plague, pneumonic – Madagascar. ProMed-mail [Internet]. 21 Feb 2011 [cited 25 Feb 2011]. Archive Number 20110221.0563. Available from: <http://www.promedmail.org>
25. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J. et al. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI:10.1038/ng.705. [Supplementary information. Available from: <http://www.nature.com/ng/journal/v42/n12/extref/ng.705-S1.pdf>]
26. Pollitzer R. Plague. WHO Monograph Series no. 22. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1954. 698 p.
27. Robic J. Trente années de lutte contre la peste à Madagascar. *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie.* 1954; 26:92–102.
28. Tollenaere C., Duplantier J.-M., Rahalison N. et al. AFLP genome scan in the black rat (*Rattus rattus*) in Madagascar: detection genetic markers undergoing plague-mediated selection. *Mol. Ecology.* 2011; 20:1026–38.
29. Torrea G., Chenal-Francisque V., Leclercq A., Carniel E. Efficient tracing of global isolates of *Yersinia pestis* by restriction fragment length polymorphism analysis using three insertion sequences as probes. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44:2084–92.
30. UNICEF launches new campaign to stop the spread of pneumonic plague in Madagascar. Updated: 20 Apr 2011 [Cited 20 Apr 2011]. Available from: http://www.unicef.org/infobycountry/madagascar_58308.html
31. Welch T.J., Fricke W. F., McDermott P. F. et al. Multiple antimicrobial resistance in plague: an emerging public health risk. *PLoS One.* 2007; 2(3):e309.
32. World Health Organization. Regional Humanitarian Health Update. Eastern and Southern Africa. September and October 2010. Pneumonic plague. [Internet]. Nov 2010 [cited 25 Mar 2011]. Available from: <http://ochaonline.un.org/OchaLinkClick.aspx?link=ocha&docId=1177567>
33. World Health Organization. Regional Humanitarian Health Update. Eastern and Southern Africa. January 2011. Pneumonic plague in Madagascar. [Internet]. Feb 2011 [cited 25 Mar 2011]. Available from: <http://ochaonline.un.org/OchaLinkClick.aspx?link=ocha&docId=1178973>
34. World Health Organization. Regional Humanitarian Health Update. Eastern and Southern Africa. February 2011. Update on Pneumonic plague in Madagascar [Internet]. Mar 2011 [cited 25 Mar 2011]. Available from: <http://ochaonline.un.org/OchaLinkClick.aspx?link=ocha&docId=1192247>

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

1. Arutyunov Yu.I., Moskvitina E.A., Lomov Yu.M., Mishan'kin B.L., Volokhonskaya N.L. [Some peculiarities of plague epidemic manifestations in Madagascar]. *Probl. Osobo Opasn. Inf.* 2001; 2(82):61–8.
2. Eroshenko G.A., Pavlova A.I., Kukleva L.M., Shavina N.Iu., Kutyrev V.V. [Genotyping of *Yersinia pestis* strains on the basis of variation of ribosomal rRNA biosynthesis genes]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2007; 3:6–10.
3. Kozakevich V.P., Varshavskii S.N., Lavrovskii A.A. [Plague natural focality in Madagascar]. *Probl. Osobo Opasn. Inf.* 1973; 1:26–32.
4. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Shavina N.Iu., Vinogradova N.A. [Comparative genetic characteristic of vaccine strain of *Yersinia pestis* EV and its putative “virulent derivatives”]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 2009; 4:50–6.
5. Neronov V.M., Malkhazova S.M., Tikunov V.S. [Regional plague geography]. In: [The Results of Science and Technique. Medical Geography Series]. M.: VINITI; 1991. V. 17. 230 p.
6. Odinokov G.N., Eroshenko G.A., Krasnov Ia.M., Guseva N.P., Kutyrev V.V. [Analysis of insect toxin complex gene variability of *Yersinia pestis* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains]. *Genetika.* 2011 Jan; 47(1):10–7.
7. Toporkov V.P., Popov N.V., Kedrova O.V. [Assessment of plague epidemic situation in the territory of the Republic of Madagascar]. [Internet]. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 12 Apr 2011 [cited 12 Apr 2011]. 10 p. Available from: <http://www.microbe.ru/files/Madagasc2011.pdf>

Authors:

Kutyrev V.V., Popov N.V., Eroshenko G.A., Merkulova T.K. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. Universitetskaya St., 46, Saratov, 410005, Russia. E-mail: microbe@san.ru

Об авторах:

Кутырев В.В., Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Меркулова Т.К. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: microbe@san.ru

Поступила 14.04.11.