

Холера (от латинского *cholera*) — острая кишечная антропонозная инфекция, вызываемая бактериями вида *Vibrio cholerae*. Характеризуется фекально-оральным механизмом заражения, водянистой **диареей, рвотой, быстрой потерей организмом жидкости и электролитов с развитием гиповолемического шока.**



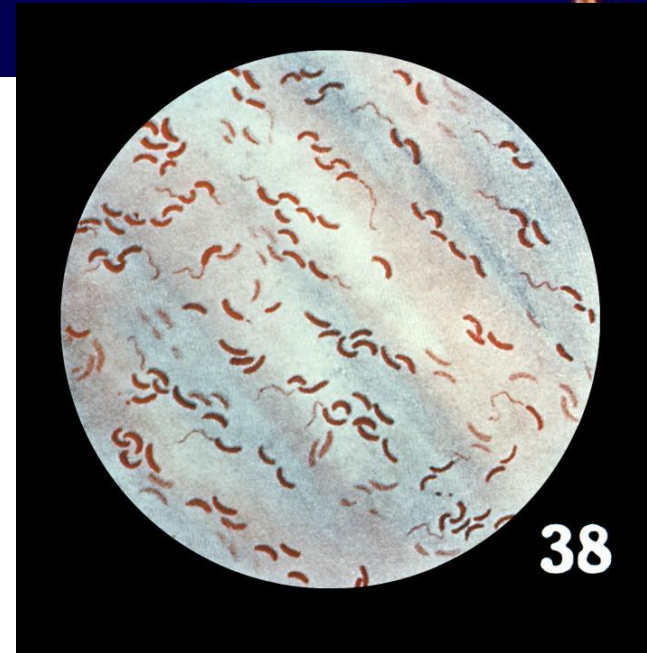
- В 1883 г Р. Кох выделил холерный вибрион в чистой культуре из испражнений больных холерой и изучил его свойства. Первоначальное название возбудителя - *Comma Cochi*. Ф. Готшлих в 1906 г на карантинной станции Эль - Тор в Египте выделил из кишечника полонников вибрион по биологическим свойствам такой же, но отличающийся гемолитическими свойствами. Долгое время он не считался возбудителем холеры. Только в 1962 г в связи с седьмой пандемией холеры, вызванной вибрионом Эль - Тор, он был признан возбудителем холеры.
- До 1960 г было известно 6 пандемий холеры, которые распространялись чрезвычайно быстро, охватывали целые континенты и уносили миллионы жизней. Так во время пятой пандемии в России в 1892 - 1893 гг. умерло 700 тыс. в 1970 г эпидемические вспышки холеры Эль - Тор имели место в Одессе, Керчи, Астрахани.

Классификация

- 5 группа по Бержи
- Семейство *Vibrionaceae*
- Род *Vibrio*
- Вид *Vibrio cholerae*
- Серовары:
- *Vibrio cholerae cholerae*
- *Vibrio cholerae eltor* (варианты Огава, Инаба, Гикошима)
- O139 «Бенгал»
- Холероподобные

Характеристика возбудителя

- Слегка изогнутая палочка, имеет один полярно расположенный жгутик. Подвижен.
- Грамотрицателен, спор не образует.
- Не требователен к питательным средам. Температурный оптимум 37°, оптимум pH – 8,5 – 9,6.
- Истинные вибрионы разлагают маннозу и сахарозу и не разлагают арабинозу (триада Гейберга), разжижают желатин, расщепляют белки до аммиака и индола. H_2S не образуют.
- Серовары:
Возбудители классической холеры и холеры Эльтор объединяются в серогруппу O_1 (различные сочетания А, В и С-субъединиц O_1 - антигена) – АВ –серовар Огава, АС – Инаба, АВС – Гикошима.

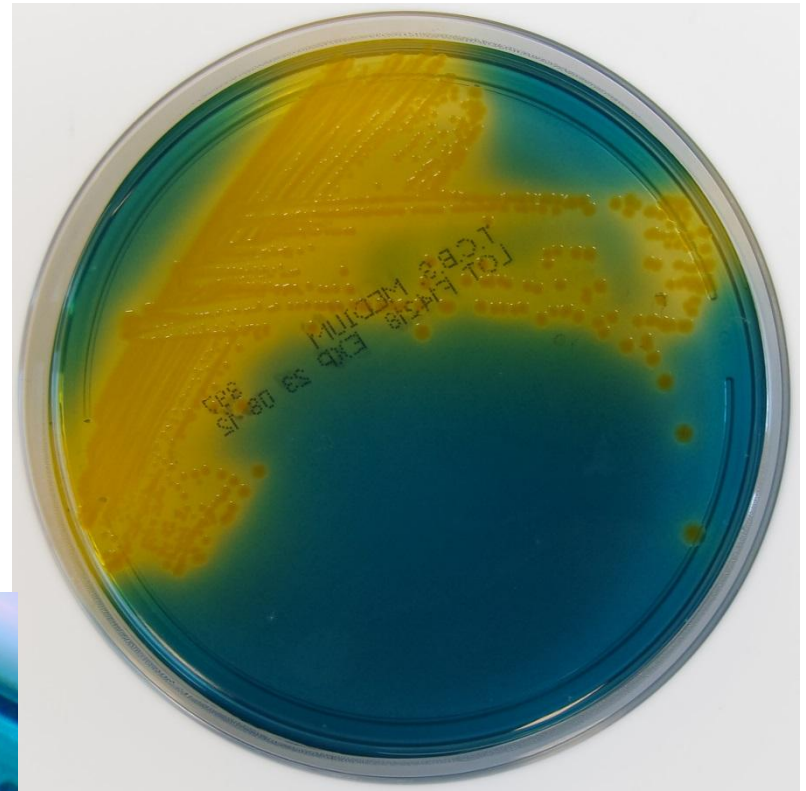
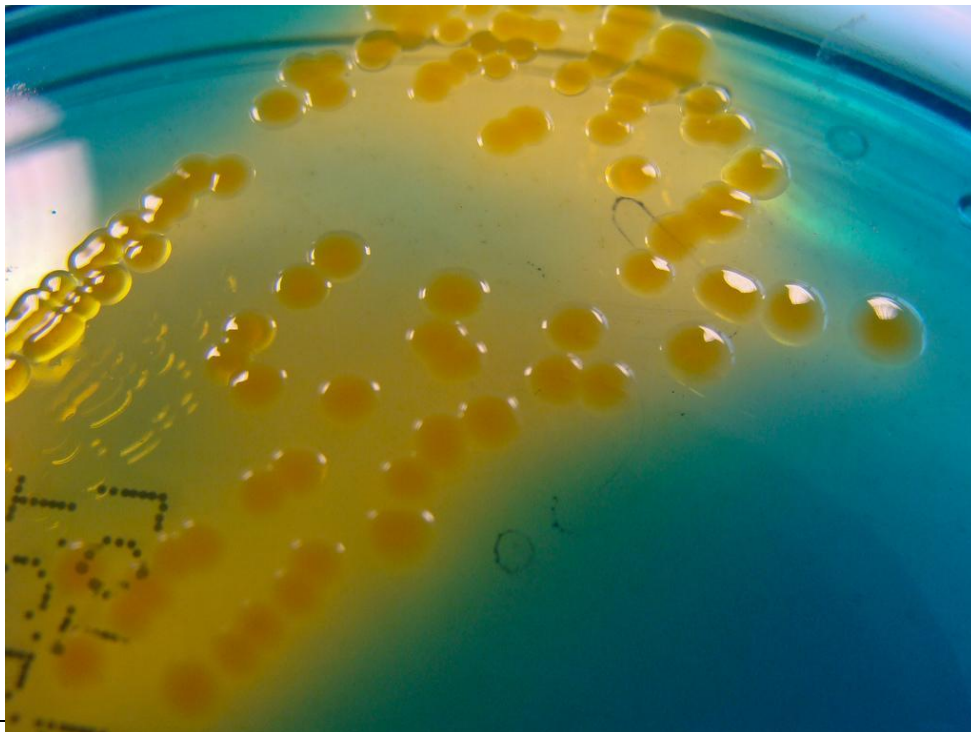


Культуральные свойства

- На 1% щелочной пептонной воде (РН=9,0) опережают рост энтеробактерий и через 6 часов образуют голубоватую поверхностную пленку, которая разрушается при встряхивании.
- На щелочном агаре образуют мелкие круглые прозрачные S-колонии с ровными краями, маслянистые, голубоватые в проходящем свете.
- Среда Мансура (таурохолат-триптиказо-теллуритовая среда) - гидролизат казеина обеспечивает присутствие важнейших нутриентов для бактерий. Таурохолат натрия подавляет рост сопутствующих грамположительных бактерий. Теллурит калия – селективный и дифференцирующий компонент. Он подавляет рост многих грамположительных бактерий и придает (за счет восстановления теллурита) черный с серой каймой или серый цвет выросшим колониям. Карбонат натрия обеспечивают буферные свойства среды, а хлорид натрия – оптимальное осмотическое давление. Желатин является дополнительным источником углерода и энергии.
- На агаре с тиосульфатом, цитратом, солями жёлчных кислот и сахарозой (TCBS-агар – тиосульфат-цитратно-биллиарно-сахарозная среда) *V. cholerae* ферментирует последнюю и образует жёлтые колонии.

Среда TCBS

- МПА
- Тиосульфат Na
- Цитрат Na
- Соли желчных кислот
- Сахароза



Факторы патогенности *V. cholerae*

- **Адгезины:** пили, жгутик, ЛПС
- **Ферменты патогенности:** лецитиназа, гиалуронидаза, муциназа (разжижает слизь и обеспечивает доступ к энтероцитам); нейроминидаза (усиливает связывание холерного экзотоксина с эпителием слизистой кишечника)
- **Эндотоксин:** через запуск каскада арахидоновой кислоты стимулирует синтез простагландинов (E, F), вызывающих сокращение гладкой мускулатуры ТК и подавляющих иммунный ответ. Вызывает десквамацию эпителия кишечника.

- **Эзотоксин (энтеротоксин) холероген:** белок 8 тысяч Да, термолабильный, состоит из 2 компонентов. Клетки-мишени – энтероциты. В - выполняет функцию акцептора, обеспечивает прикрепление к специфическому рецептору мембраны энтероцитов тонкой кишки - моносиалоганглиозиде, способствуя трансмембранному переносу А - субъединицы в цитоплазму. Компонент А активизирует внутриклеточную аденилатциклазу, что приводит к повышению содержания цАМФ и к выходу экстрацеллюлярно электролитов и жидкости в просвет кишечника. Одновременно блокируется АТФ-аза, что приводит к нарушению внутриклеточного транспорта и потере воды. Наличие гена холерного токсина (ctx АВ), независимо от его экспрессии, отличает токсигенные (эпидемические) от свободноживущих холерных вибрионов 01 и 0139 серогрупп. Кроме того, в геноме токсигенных эпидемически значимых вариантов присутствует ряд генов, кодирующих синтез белка ТОХ Т, передающего сигналы запуска синтеза холерного токсина (СТ), токсинкорегулируемых пилей адгезии (ТСР) и фактора колонизации (АСФ). Известно, что свободноживущие атоксигенные холерные вибрионы 01 чрезвычайно редко имеют tcr ген в своей хромосоме.

Эпидемиология холеры

- **Источником инфекции** является больной с манифестным или бессимптомным течением заболевания. Наиболее активными вибрионовыделителями являются больные с тяжелым течением заболевания, выделяющие до 10 л испражнений в сутки, в каждом миллилитре которых содержится до 10^9 вибрионов. В то же время больные с бессимптомным и стертым течением холеры, при отсутствии своевременной диагностики, выделяют возбудитель во внешнюю среду длительное время. Предполагается существование хронических, иногда пожизненных, вибрионосителей.
- **Механизм заражения холерой** - фекально-оральный. Пути передачи - водный, алиментарный, контактно-бытовой. Водный путь имеет решающее значение для быстрого эпидемического и пандемического распространения холеры. При этом не только питье воды, но использование ее для хозяйственных нужд (мытьё овощей, фруктов и т. п.) может приводить к заражению холерой.
- Фактором **временного резервирования** возбудителя могут являться рыбы, креветки, моллюски, которые способны накапливать и сохранять холерные вибрионы.
- Наиболее восприимчивы к холере иммунокомпromетированные люди, лица с гипо- и ахлоргидрией. Перенесенная болезнь оставляет **длительный иммунитет**. Повторные заболевания редки.
- Как и для всех кишечных инфекций, для холеры свойственна **летне-осенняя сезонность**.

Патогенез

- Входные ворота - пищеварительный тракт. Холерные вибрионы, преодолевшие желудочный барьер, попадают в тонкую кишку и начинают там размножаться, выделяя экзотоксин.
- Инкубационный период 1 - 5 дней.
- Холероген связывается с рецепторами энтероцитов.
- Комплекс холероген + рецептор активирует аденилатциклазу.
- Увеличивается образование цАМФ
- цАМФ регулирует секрецию воды и электролитов в просвет кишечника. Слизистая оболочка тонкой кишки начинает секретировать большое количество воды, которое не успевает всасывать толстая кишка.
- Начинается профузный понос изотонической жидкостью. Потеря жидкости составляет около 1 л в течение часа.

- В результате этого наступает уменьшение объема плазмы и снижение объема циркулирующей крови, сгущение крови.
- Происходит перемещение жидкости в сосудистое русло из интерстиция, но эта жидкость не может компенсировать потери ее с калом.
- Развиваются гемодинамические расстройства, которые приводят к дегидратационному шоку и острой почечной недостаточности.
- Развивающийся при шоке ацидоз усиливается дефицитом бикарбонатов, теряющихся с плазмой.
- Кроме того, с калом теряется большое количество калия, в результате чего может произойти нарушение работы сердца: аритмия, гипотензия, атония кишечника.

Клиническая картина холеры

- **Инкубационный период** равен 2—3, реже 6 дням
- **Клиническая картина** может быть атипичной формы («сухая», молниеносная) и типичной.
- **Типичная форма** - отмечает несколько этапов с переходом одного в последующий или же развитие заболевания может прекратиться на любом из них.

Заболевание возникает остро. Начальным периодом **холеры** является понос — диарея, ему могут предшествовать легкие боли в животе. Затем появляется обильный жидкий стул калового характера. Испражнения учащаются и с каждым разом становятся все обильнее. Акт дефекации не сопровождается болезненностью, но после каждого испражнения больной чувствует нарастающую слабость. Температура тела нормальная или субфебрильная. Период диареи продолжается от нескольких часов до полутора суток.



The outbreak of cholera in Bangladesh in the early 1900's. Cases were controlled and prevented by the paper filter used here.

холерный гастроэнтерит Рвота, как и понос, носит упорный характер, рвотные массы быстро теряют примесь пищи, характеризуются обилием жидкого содержимого. Испражнения в этот период теряют цвет, запах и характер кала, они напоминают **рисовый отвар** — беловатая жидкость с хлопьями — следствие слущенного эпителия кишечника. Иногда испражнения имеют розоватую окраску или **вид мясных помоев**. Больные холерой испытывают большую жажду, но выпитая жидкость не приносит облегчения, так как она тот час же выбрасывается при рвоте. Состояние больного резко ухудшается, он не может подняться с постели, нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы. Пульс слабого наполнения, учащен, кровяное давление падает. Вследствие частого обильного стула и столь же обильной рвоты больной теряет огромное количество жидкости и солей, в результате чего наступает **резкое обезвоживание организма и солевое голодание**. Количество мочи прогрессивно уменьшается. Появляются мучительные судороги, особенно в области икроножных мышц. Период холерины продолжается не более 12 часов.



Нарастающая интоксикация, обезвоживание, потеря солей ведут к еще большим функциональным нарушениям, что приводит к **следующему этапу болезни — холерному алгиду (algos — холод)**.

В период алгида частота рвоты и поноса уменьшаются, моча почти перестает выделяться. Внешний вид больного холерой отражает холерную интоксикацию. Нарушается теплоотдача, температура падает до 35,5—35°. Кожа становится холодной, она покрыта липким потом, теряет свою эластичность, собранная в складки не расправляется. Больной адинамичен, но сознание сохраняет. Цианоз губ, носа, конечностей, голос становится беззвучным (афония), черты лица заостряются, глазные яблоки глубоко западают в орбитах. Судороги во всех группах мышц. Нарастает сердечно-сосудистая недостаточность, пульс частый, еле ощутим, кровяное давление падает — коллапс.

С начала алгидного состояния до смертельного исхода или выздоровления проходят различные сроки; иногда смерть наступает через 3—4 часа, в иных же случаях через 3—4 дня.

Летальность в алгидном периоде очень велика



● **Асфиктический этап** (удушьё вследствие недостатка кислорода), характеризующийся резким рецидивирующим удушьём; дыхание 40—45 в минуту, пульс нитевидный, нарастает резчайший цианоз. При этих явлениях быстро наступает смерть. В случаях выздоровления уменьшается интоксикация, реже становятся понос и рвота, следовательно, исчезает обезвоживание и солевое голодание, количество мочи увеличивается, сердечно-сосудистая деятельность восстанавливается и больной постепенно выздоравливает. В некоторых случаях период выздоровления может осложниться так называемым **холерным тифоидом**. При этом после 2—3 дней благополучия наступает резкое ухудшение состояния больного, температура поднимается до 39—40°, лицо становится красным, склеры инъектированы, появляется тифозное состояние, резко выражено возбуждение, бред. Больные погибают в коматозном (бессознательном) состоянии. Холерный тифоид связан с присоединением вторичной инфекции с развитием сепсиса.



Иммунитет

- При холере наблюдается гуморальный иммунный ответ. Образуются 2 вида антител:
- 1) к O - АГ - агглютинины, лизины;
- 2) антитоксические АТ к холерогену.
- существенную роль играют секреторные иммуноглобулины (sIgA), препятствующие адгезии вибриона. Постинфекционный иммунитет достаточно стойкий.

Лабораторная диагностика

- **Материал для исследования** – Фекалии, рвотные массы, желчь, секционный материал (отрезки тонкого кишечника и желчный пузырь), предметы, загрязненные испражнениями (постельное и нательное белье и др.), вода. Материал для исследования должен быть доставлен не позже чем через 2ч. после его взятия. В случае удлинения сроков доставки используют транспортные среды. Наиболее удобной и достаточно эффективной является 1%-ная пептонная вода (рН $8,4 \pm 0,1$).
- **Экспресс диагностика**
 1. РНТФ с индикаторными холерными бактериофагами IV типа и Eltor
 2. РИФ с люминесцирующей холерной сывороткой
 3. РПГА с суспензионными холерными АТ
 4. Реакция иммобилизации холерных вибрионов с 01 холерной сывороткой, учет - темнопольная микроскопия
 5. ИФА
 6. ПЦР
- **Посевы исследуемого материала на всех этапах**

- **Микроскопический метод** - окраска по Граму, серебрение по Морозову (выявление жгутиков).
- **Биологический метод** - не используется.
- **Серологический метод** - дополнительный. Может быть использован для выявления вибрионосителей.

Реакция агглютинации с холерными диагностикумами

Реакция пассивной гемагглютинации с эритроцитарными холерными диагностикумами

- **Метод кожно - аллергических проб** - не используется.
- **Бактериологический метод** - основной.
- При бактериологическом исследовании на холеру используют различные питательные среды: 1% щелочная пептонная вода, щелочной агар, элективные дифференциально - диагностические среды (ТЦБС, Монсура) и набор сред для идентификации.
- На всех этапах исследования посеvy выращивают на 1% щелочной пептонной воде 6 - 8 ч, на щелочном агаре не менее 14 - 16 ч, на дифференциально - диагностических средах 18 - 24 ч.

Бактериологический метод

(основной, 36 ч.)

- **I Этап:** посев исследуемого материала на 1%-ю пептонную воду, на щелочной агар и на плотные элективные среды TCBS и Мансура.
- **II Этап:** Через 6 ч.: если есть рост – идентификация
- Мазок с окраской по Граму
- Определение подвижности в препарате «раздавленная капля»
- РА на стекле с O_1 -агглютинирующей сывороткой и O_{139} -сывороткой
- Реакция иммобилизации холерных вибрионов
- Нитрозо-индоловая реакция с пептонной водой

Высев на 2-ю пептонную воду, на щелочной агар и на плотные элективные среды TCBS и Мансура.

- **III Этап:** через 12 ч. Изучают рост на щелочном агаре и 2-й пептонной воде. Если есть рост – идентификация, если нет – через 12(24) ч. - изучаем рост на элективных средах и 2м ЩА, и еще через 12 ч. – на 2х элективных средах.

Дифференциация холерного и холероподобного вибрионов

Вибрион	Ферментация углеводов				гемолиз эритроцитов	нитрозо-индоловая реакция	растворение холерным фагом	Агглютинация 0-1 холерной сывороткой
	Триада Гэйберга			крахмал				
	манноза	сахароза	арабиноза					
холерный	+	+	—	+	+	±	±	+
холероподобные	—	—	—	—	+	—	—	—

холерного вибриона от вибриона эль-тор

Признаки	Классический биовар	Биовар эль-тор
1. Лизис фагом IV типа	+	—
2. Лизис фагом эль-тор	—	+
3. Агглютинация куриных и бараньих эритроцитов	—	+
4. Лизис бараньих эритроцитов	—	+
5. Устойчивость к полимиксину В	чувствителен	устойчив

- Специфическая профилактика:

1. холерные фаги

2. вакцина холерная бивалентная химическая таблетированная представляет собой смесь холерогена-анатоксина, полученного из инактивированных формалином бульонной культуры холерного вибриона 569В или 569 (КМ - 76) серовара Инаба, и О-антигенов, полученных из бульонных культур холерного вибриона 569В или 569 (КМ - 76) серовара Инаба и М-41 Огава. Одна прививочная доза состоит из трех таблеток. Доза для вакцинации взрослого населения составляет 3 таблетки, для подростков 11-17 лет 2 таблетки, для детей 2-10 лет - 1 таблетка. Таблетки принимают внутрь за 1 ч до еды, не разжевывая, запивая кипяченой водой. Это обеспечивает антибактериальный, антитоксический и местный кишечный иммунитет длительностью до 6 месяцев. Ревакцинация через 6-7 месяцев.

- Планируется регистрация в РФ: вакцина Дюкорал фирмы Авентис Пастер, Франция (оральная убитая рекомбинантная В-субъединичная/цельноклеточная холерная вакцина)

- Специфическое лечение - не используется.

Завозные случаи холеры на территорию Российской Федерации в 1997-2010 гг.

