

А.Ю.Попова^{1,2}, В.В.Кутырев³, С.А.Щербакова³, Е.Б.Ежлова¹, Ю.В.Демина^{1,2}, Н.Д.Пакскина¹,
В.П.Топорков³, Н.В.Попов³, Я.В.Сизова⁴, Г.А.Ерошенко³, С.А.Бугоркова³, Т.Н.Щуковская³,
И.Г.Карнаухов³, Н.А.Осина³, А.М.Поршаков³, И.Н.Шарова³, С.К.Удовиченко³, А.В.Иванова³

ВСПЫШКА ЛЕГОЧНОЙ ЧУМЫ НА О. МАДАГАСКАР В 2017 г.

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

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва;

³ФКУЗ «Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб», Саратов, Российская Федерация; ⁴Посольство Российской Федерации в Республике Мадагаскар, Антананариву, Республика Мадагаскар

В статье проанализированы причины возникновения и развития вспышки легочной формы чумы на о. Мадагаскар в 2017 г. Обобщены данные литературы, характеризующие пространственную и биоценологическую структуру природного очага чумы на о. Мадагаскар, проанализированы факторы риска заражения чумой сельско-го и городского населения, а также свойства штаммов *Yersinia pestis*, выделенных на о. Мадагаскар в XX столетии. Отмечено, что характерный тип вспышек чумы на Мадагаскаре – сельский. Показано, что одной из основных причин широкого распространения чумы в 2017 г. является занос инфекции из центральных районов Республики Мадагаскар в крупные города с последующим формированием множественных эпидемических очагов. На острове подтверждена циркуляция штаммов *Y. pestis*, представляющих собой третью ветвь иррадиации ее восточного биовара (1.ORI3). Рассмотрены вопросы диагностики и лечения чумы в эпидемических очагах на территории Республики Мадагаскар. Обосновано, что вспышка чумы на Мадагаскаре в 2017 г. является следствием низкого уровня эпидемиологического надзора, в первую очередь недооценки возможностей специфической и неспецифической профилактики этой инфекции.

Ключевые слова: вспышка легочной чумы, возбудитель чумы, о. Мадагаскар, штаммы, противоэпидемические мероприятия.

Корреспондирующий автор: Топорков Владимир Петрович, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

A.Yu.Popova^{1,2}, V.V.Kutyrev³, S.A.Shcherbakova³, E.B.Ezhlova¹, Yu.V.Demina^{1,2}, N.D.Pakskina¹, V.P.Toporkov³,
N.V.Popov³, Ya.V.Sizova⁴, G.A.Eroshenko³, S.A.Bugorkova³, T.N.Shchukovskaya³, I.G.Karnaukhov³, N.A.Osina³,
A.M.Porshakov³, I.N.Sharova³, S.K.Udovichenko³, A.V.Ivanova³

Outbreak of Pneumonic Plague in 2017 on Madagascar

¹Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russian Federation;

²Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation; ³Russian Research Anti-

Plague Institute "Microbe", Saratov, Russian Federation; ⁴Embassy of the Russian Federation in the Republic of Madagascar, Antananarivo, Republic of Madagascar

The causes of emergence and development of pneumonic plague outbreak in 2017 on Madagascar were analyzed. Summarized were the literature data, characterizing the spatial and biocenotic structure of natural plague focus on Madagascar, assessed were the risk factors of plague infection among rural and urban population of the island, as well as the properties of *Yersinia pestis* strains isolated there in the XX century. It is substantiated that the distinctive type of plague outbreaks on Madagascar is a rural one. It is demonstrated that one of the main causes of wide spread of plague in 2017 is importation of the infection from central regions of the Republic of Madagascar into big cities with further formation of multiple epidemic foci. Confirmed was the circulation of *Y. pestis* strains that belong to the third branch of irradiation of oriental biovar (1.ORI3). Discussed are the issues of diagnostics and treatment of plague in epidemic foci in the territory of the Republic of Madagascar. The evidence is provided to the fact that the plague outbreak in 2017 on Madagascar is the consequence of a lower surveillance level, first and foremost undervaluation of specific and non-specific prophylaxis capacities regarding this infection.

Key words: pneumonic plague outbreak, plague agent, Madagascar, strains, anti-epidemic measures.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Corresponding author: Vladimir P. Toporkov, e-mail: rusrapi@microbe.ru.

Citation: Popova A.Yu., Kutyrev V.V., Shcherbakova S.A., Ezhlova E.B., Demina Yu.V., Pakskina N.D., Toporkov V.P., Popov N.V., Sizova Ya.V., Eroshenko G.A., Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Karnaukhov I.G., Osina N.A., Porshakov A.M., Sharova I.N., Udovichenko S.K., Ivanova A.V. Outbreak of Pneumonic Plague in 2017 on Madagascar. *Problemy Osobo Opasnykh Infektsii [Problems of Particularly Dangerous Infections]*. 2017; 4:5–14. (In Russ.). DOI: 10.21055/0370-1069-2017-4-5-14

Начиная с последнего десятилетия XX века и по настоящее время, неблагоприятная эпидемиологическая обстановка по чуме в мире формируется

за счет стран Африканского континента, на которые приходится около 96 % заболеваемости (24187 из 24993 случаев заболевания в 2000–2015 гг.). С

2010 г. Мадагаскар занимает первое место по числу заболеваний чумой в мире [10]. Случаи заболевания чумой на Мадагаскаре регистрируются ежегодно. Характерный тип вспышек чумы на Мадагаскаре – сельский, т.к. более 80 % случаев заболевания в год регистрируется у жителей сельских районов [1, 9, 12]. Сезон эпидемических проявлений чумы на Мадагаскаре начинается с октября и продолжается до конца апреля [2]. На фоне многочисленных случаев заражения сельского населения здесь ежегодно отмечают случаи осложнения бубонной формы чумы вторичной легочной [12, 16]. При заносе легочной чумы в города Республики Мадагаскар эпидемиологическая обстановка резко обостряется за счет распространения возбудителя чумы воздушно-капельным путем [29]. Все это свидетельствует о слабом эпидемиологическом надзоре, следствием чего является частое проявление легочной чумы.

В 30–50-е гг. прошлого столетия, вследствие создания на территории о. Мадагаскар эффективной системы эпидемиологического надзора за чумой уровень заболеваемости значительно снизился (с 2–4 тыс. случаев в год в 1931–1932 гг. до 200 случаев в 1941–1953 гг.). Здесь широко проводилась дератизация и дезинсекция не только в эпидемических очагах, но и непосредственно на участках обнаружения зараженных чумой грызунов и блох в природных биотопах. Существенно, что в период 1953–1978 гг. случаев заболевания чумой человека в столице Республики Мадагаскар не регистрировали. Первый случай заражения человека, после длительного перерыва, зарегистрирован в одном из самых старых районов г. Антананариву в 1979 г. В последующие годы здесь регистрировали спорадические случаи заболевания чумой. В частности, в 2014–2015 гг. в Антананариву выявлено 9 больных чумой, в том числе один случай легочной формы.

На фоне сокращения объемов профилактических работ в 80–90-х гг. прошлого столетия произошло значительное обострение эпидемической обстановки на о. Мадагаскар. С 1990 г. здесь регистрировали от 600 до 1500 случаев в год [14, 23, 24].

Подчеркнем, что основным механизмом возникновения крупных эпидемических вспышек на территории о. Мадагаскар, как и в XIX–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 гг.; Аналаве – 1926–1927 гг.; 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. Косвенным подтверждением этого служит развитие в 1921 г. вспышки легочной чумы и на территории Центрального плато – в г. Тананариве (современная столица Антананариву). Третья, современная волна активизации очагов чумы антропогенного типа имела место в 90-х гг. прошлого столетия (вспышки в порту Махадзанга – 1991, 1995–1999, 2013, 2017 гг.), в порту Туамасина (2017 г.) [11, 35].

В период с 2000 по 2016 год, по официальным данным ВОЗ, диагностировано 9869 случаев заболевания. В среднем ежегодно сообщалось о 580 больных чумой. Пик заболеваемости пришелся на 2000 г. (1333 случаев заболевания и 63 летальных исхода) и 2004 г. (1214 и 98 соответственно). Летальность при чуме на Мадагаскаре значительно варьирует в ходе отдельных вспышек. В последние годы наблюдается увеличение количества летальных исходов (до 23,7 %), что, вероятно, связано с участвовавшими случаями легочной формы чумы [25, 35]. Чума на Мадагаскаре встречается в двух формах – бубонной и легочной [9]. Преобладающей клинико-эпидемиологической формой является бубонная чума. Почти в половине случаев чума регистрируется у детей в возрасте до 16 лет, что объясняется большей подвижностью этой возрастной категории населения и тесным контактом с природно-очаговыми комплексами. Наибольшему риску заражения чумой подвергаются лица мужского пола в связи их пребыванием на очаговой территории при выполнении профессиональных обязанностей [12]. Доля легочной формы чумы в различные годы варьирует от 2 до 35 %. В отношении заболеваемости легочной формой возрастных и половых различий не выявлено. Наиболее высокая частота случаев регистрации первичной легочной формы чумы отмечена на Центральном плато – глубинные, более высокие и не жаркие части Мадагаскара. На побережье острова легочная чума регистрируется крайне редко.

Энзоотичная по чуме территория в основном приурочена к сухим ландшафтам, характерным для всех возвышенных районов Центрального нагорья Мадагаскара, расположенных выше 800 м над уровнем моря. В прошлом столетии здесь сформировались природные и природно-антропоургические очаги чумы, характеризующиеся высокой эпизоотической и эпидемической активностью [5]. Наибольшее эпидемиологическое значение повсеместно имеют черная крыса – *Rattus rattus* и блоха вида *Xenopsylla cheopis* [2, 5, 9]. Природная очаговость поддерживается здесь двумя подвидами черной крысы, заселяющей как прибрежные леса (*R. rattus rattus*), так и высокое плоскогорье (*R. r. alexandinus*) [6]. Наряду с *X. cheopis* здесь также зарегистрированы блохи *Synopsyllus estradei*, *Dinopsyllus brachypecten*, а также виды рода *Paractenopsyllus*. На западном побережье проявления чумы зарегистрированы только в границах портовых городов. В портовом городе

Махадзанга отдельные случаи заражения связывают с серой крысой – *R. norvegicus*. Здесь также отмечено вовлечение в эпизоотии чумы землероек вида *Suncus murinus*, в шерсти которых отмечены блохи *X. cheopis* [31]. На восточном побережье, в округе Ambositra (в административном районе Ankazomivady), штаммы *Y. pestis* выделены от черной крысы *R. rattus* и черноголового тернека – *Hemicentetes nigriceps*. В 1998 г. в округе Ikongo и в 2000–2001 гг. в округе Anosibe-Anala зарегистрированы случаи заболевания людей. Плотность населения достигает 20–49 чел. на 1 кв. км. Заболеваемость бубонной формой имеет место в годы повышенной численности блох *X. cheopis* и при наличии эпизоотий чумы среди крыс *R. rattus*.

Отмечаемый в конце XX и начале XXI веков рост заболеваемости чумой на о. Мадагаскар целиком обусловлен повышением эпидемической активности антропоургических и природно-антропоургических очагов в условиях ухудшения социально-экономических условий жизни населения [5]. Наиболее высоко эпидемически активные очаги расположены в провинциях Антананариву, Махадзанга, Фианаранцуа, Туамасина [9]. Территории с постоянной эпидемической активностью характеризуются высокой плотностью населения (более 100 чел на 1 кв. км.). Подчеркнем, что черная крыса (*R. rattus*) в условиях тропиков является полусинантропным грызуном и во влажный период (сентябрь–март) обитает в жилье человека, в сухой (май–август) – в открытых стациях. 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 имело место в 2017 г.

Первый случай заболевания легочной формы чумы связан с путешествием 31-летнего мужчины из Туамасины общественным транспортом из района Анказобе в Таматаве (через Антананариву). Во время путешествия мужчина почувствовал ухудшение состояния и скончался в госпитале Антананариву 23 августа 2017 г. Случаи заболевания зарегистрированы у большого количества контактировавших с ним лиц (вторичные случаи). В последующий период случаи легочной формы чумы были зарегистрированы в различных частях страны, в том числе и в не эндемичных районах и крупных городах. 13 сентября 2017 г. официально объявлено о начале нынешней вспышки чумы после смерти 47-летней женщины в больнице Соавинандриана (Антананариву). Проведенные посмертно лабораторные тесты подтвердили диагноз легочной формы чумы.

По данным ВОЗ, на 09.12.2017 г. общее количество больных чумой составило 2529 случаев, большую часть которых (1945 – 77,0 %) состави-

ли больные легочной формой. На указанную дату зарегистрированы 370 случаев бубонной (15 %) и 1 (0,1 %) – септической формы чумы; 213 случаев – с неустановленной формой заболевания. Зарегистрировано 215 случаев смерти (показатель летальности – 8,5 %). С начала вспышки заболел чумой 81 медицинский работник. За период вспышки выявлено 7289 контактных лиц, которым проведен курс профилактического лечения антибиотиками. Случаи легочной формы чумы выявлены в 57 районах страны из 114 (50 %), 68 % от всех случаев заболевания зарегистрированы в Антананариву. За период с 27.11.2017 по 09.12.2017 зарегистрировано 112 новых случаев чумы на Мадагаскаре, шесть из них – летальные. Из вновь зарегистрированных 91 случай предположительно легочной формы чумы. За этот период зарегистрировано три подтвержденных случая легочной и три подтвержденных случая бубонной формы чумы. Отмечена общая тенденция к снижению заболеваемости. Темпы заболеваемости легочной формой чумы имеют заметную тенденцию к снижению. Количество новых случаев болезни резко сокращается, что свидетельствует о том, что пиковая фаза вспышки завершена.

Темпы нарастания количества больных чумой, в том числе легочной формой заболевания, в ходе развития вспышки на Мадагаскаре в 2017 г., представленные в последовательно выходивших 14 докладах ВОЗ, приведены в табл. 1.

Данные табл. 1 свидетельствуют о неуклонной тенденции снижения общего количества больных и случаев легочной чумы. Учитывая, что в указанных докладах ВОЗ приведены сведения за различные промежутки времени, варьирующие от 2 до 6 дней, была проведена группировка усредненного количества больных по пятидневкам. Динамика их значений в ходе вспышки представлена на рисунке.

Приведенные на рисунке данные свидетельствуют о неуклонном уменьшении общего количества больных чумой и больных легочной формой, что свидетельствует об эффективности проводимых противоэпидемических мероприятий.

С начала вспышки чумы на Мадагаскаре 2017 г. выделено 30 штаммов *Yersinia pestis* чувствительных ко всем антибиотикам, рекомендуемым и используемым в рамках Национальной Программы по борьбе с чумой (табл. 2). Несмотря на это риск приобретения чумным микробом множественной лекарственной устойчивости достаточно высок [13], свидетельством чего является факт выделения в прошлом из клинического материала антибиотикоустойчивых штаммов *Y. pestis* на территории острова [20].

В частности, в 1995 г. в районе Антананариву от больного бубонной чумой выделен штамм *Y. pestis*, устойчивый к 8 антимикробным агентам – стрептомицину, хлорамфениколу, тетрациклину, сульфонамиду, тетрациклину, ампициллину, канамицину и спектиномицину. Устойчивость к лекарственным препаратам кодировалась конъюгативной плазмидой

Динамика заболеваемости чумой на Мадагаскаре, по данным докладов ВОЗ в 2017 г. (<http://www.afro.who.int/health-topics/plague/plague-outbreak-situation-reports>)

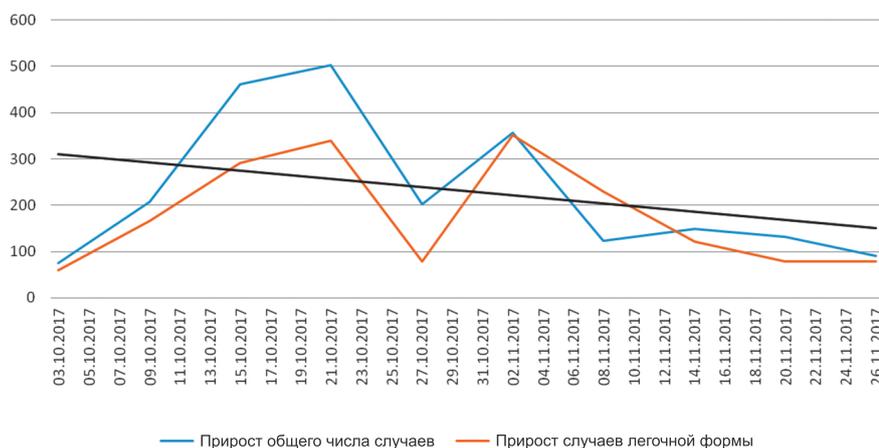
№ доклада ВОЗ, дата	Общее количество случаев заболевания	Случаи легочной формы чумы	Прирост общего числа случаев заболевания	Прирост случаев заболевания легочной формой
1 от 04.10.2017	194	124	-	-
2 от 09.10.2017	387	277	193	153
3 от 12.10.2017	684	474	297	197
4 от 17.10.2017	849	568	165	94
5 от 20.10.2017	1297	846	448	278
6 от 26.10.2017	1309	882	12	36
7 от 31.10.2017	1801	1111	492	229
8 от 06.11.2017	1947	1437	146	326
9 от 09.11.2017	2034	1565	87	128
10 от 14.11.2017	2119	1618	85	53
11 от 17.11.2017	2203	1705	84	87
12 от 20.11.2017	2267	1732	64	27
13 от 27.11.2017	2384	1828	36	37
14 от 04.12.2017	2417	1854	33	26

pIP1202 размером около 150 т.п.н. В эксперименте плазида с высокой частотой (около $1 \cdot 10^{-2}$) передавалась другим штаммам *Y. pestis* или *Escherichia coli* и, по-видимому, получена от энтеропатогенной бактерии [17, 18]. В том же году от больного бубонной чумой в районе Amritana выделен штамм, резистентный к стрептомицину. Стрептомицинрезистентность кодировалась плазмидой pIP1203, имевшей размер около 40 т.п.н., которая также могла с высокой частотой (около $1 \cdot 10^{-1}$) передаваться другим штаммам *Y. pestis* и *Yersinia pseudotuberculosis* [17]. В дальнейшем штаммов с подобной антибиотикорезистентностью не выделено.

В 1996–1997 гг. один ампициллинустойчивый и один хлорамфениколустойчивый клинические штаммы выделены в порту Mahajanga; один тетрациклинустойчивый изолят – от крысы, два ампициллинустойчивых – от блох получены в Антананариву. Еще один антибиотикоустойчивый штамм выделен от крысы в Антананариву в 1998 г. Устойчивость к доксициклину кодировалась конъюгативной плазмидой pIP2180H, гомологичной плазмиде pB71 из

Salmonella enterica [13]. Возникновение антибиотикоустойчивого штамма *Y. pestis* с множественной лекарственной устойчивостью и его распространение может представить серьезную проблему для здравоохранения.

Особенностями эпидемических проявлений чумы на Мадагаскаре в 2017 г. является то, что начало вспышки зарегистрировано в августе, что не характерно для данной территории; наличие существенного преобладания случаев легочной чумы (70 %) при достижении практически пикового количества больных чумой за последние 17 лет за счет заболеваемости в основном в крупных городах с высокой плотностью населения (Антананариву и Туамасина), что повышает риск передачи инфекции и отчасти объясняет ее быстрое распространение. Помимо этого, заболеваемость регистрируется в Северных и Юго-Восточных регионах страны, которые ранее не считались эндемичными. В связи с этим можно предположить, что причиной возникновения вспышки послужил занос инфекции из центральных районов Республики Мадагаскар (первый случай заболе-



Динамика прироста общего числа случаев заболевания чумой и числа случаев легочной формы в ходе вспышки на Мадагаскаре в 2017 г.

Чувствительность к антибиотикам штаммов *Yersinia pestis*, выделенных во время вспышки чумы на Мадагаскаре в 2017 г.

Район	Форма заболевания	Дата забора	Дата изоляции штаммов <i>Y. pestis</i>	Stx.	Tet.	Cip.	Chl.
Andramasina	Бубонная	22.09.2017	03.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Manalanga	Легочная	12.09.2017	23.09.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Miarinarivo	Бубонная	15.08.2017	21.09.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Miarinarivo	Бубонная	29.07.2017	21.09.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Miarinarivo	Бубонная	28.08.2017	29.09.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Moramanga	Бубонная	05.09.2017	21.09.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	17.09.2017	03.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Antarenivohitra	Легочная	29.09.2017	05.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	01.10.2017	04.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Manjakandriana	Бубонная	03.10.2017	04.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	01.10.2017	10.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Arivonimamo	Легочная	06.10.2017	17.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Ambalabao	Бубонная	19.09.2017	17.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Manandriana	Бубонная	20.09.2017	17.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Ambalabao	Бубонная	09.09.2017	17.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	30.09.2017	14.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	07.10.2017	18.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	08.10.2017	18.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Antra-renivohitra	Легочная	15.10.2017	25.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Ambalabao	Бубонная	09.10.2017	24.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Ambalabao	Бубонная	08.10.2017	25.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	14.10.2017	22.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Antra-renivohitra	Легочная	05.10.2017	30.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Arivonimamo	Бубонная	23.10.2017	31.10.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Miarinarivo	Бубонная	19.10.2017	01.11.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Ankazobe	Бубонная	08.10.2017	04.11.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Mandritsara	Бубонная	16.10.2017	04.11.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	22.10.2017	07.11.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Tsiroanomandidy	Бубонная	25.10.2017	09.11.2017	чув.	чув.	чув.	чув.
Andramasina	Легочная	06.11.2017	14.11.2017	чув.	чув.	чув.	чув.

Примечание: чув. – культура чувствительна к антибиотику; Stx. – стрептомицин; Tet. – тетрацилин; Cip. – ципрофлоксацин; Chl. – хлорамфеникол.

вания зарегистрирован у жителя района Анказобе в центральной части высокогорья).

Эпидемиологическое неблагополучие по чуме на Мадагаскаре обусловлено сложностью контроля заболеваемости в труднодоступных коммунах, куда можно добраться только пешком; проведением обряда отпевания умершего (по неизвестным причинам) дома, в течение двух суток с посещением всех родственников; захоронение умерших в семейных склепах с последующим ежегодным посещением родственниками для того, чтобы вынести тело из склепа. Определенное значение имеют и социально-гигиенические факторы такие, как бедность, несоблюдение санитарно-гигиенических условий жизни, недостаток питьевой воды, проблемы с канализацией. В периоды ликвидации вспышек чумы сказывается нехватка медицинского персонала, недостаток коечного фонда в госпиталях, невозможность со-

блюдения требований биологической безопасности в полной мере, о чем свидетельствует большое количество заболевших медицинских работников в 2017 г.

В целом борьба со вспышкой чумы в Республике Мадагаскар организована в соответствии со специально разработанным и одобренным 4 октября 2017 г. национальным планом. Согласно этому плану стратегия борьбы с чумой базировалась на четырех ключевых элементах: эпидемиологический надзор, ведение больных, ответные мероприятия на общинном уровне и социальная мобилизация и коммуникация с населением. Объем финансирования национального плана составил 10 млн долларов США, из которых 6,5 млн – это средства для обеспечения мер быстрого реагирования. Основными задачами плана являлись: взятие под контроль вспышки болезни, обеспечение выявления, госпитализации и лечения

больных, выявление и профилактическое лечение контактировавших, мобилизация в этом процессе всех сил оперативного реагирования с подключением местного населения.

По данным ЮНИСЕФ, основные ответные меры были сконцентрированы на информировании населения (в том числе посредством СМС-сообщений) о симптомах болезни, рисках заражения и доступном, бесплатном лечении подозрительных и подтвержденных случаев, отслеживании лиц, контактировавших с подозрительными на чуму или больными, а также о проведении ряда превентивных мероприятий по недопущению дальнейшего распространения болезни, таких как ограничение на проведение массовых мероприятий, временное прекращение занятий в школах, скрининг и контроль в аэропортах и на основных транспортных магистралях между пострадавшими областями.

Создан Координационный комитет, возглавляемый Премьер-министром, в состав которого вошли все вовлеченные в процесс министерства для обеспечения межсекторального сотрудничества в принятии решений. На оперативном уровне межведомственная поддержка со стороны участников, не входящих в сектор здравоохранения (СМИ, транспорт, оборона, образование), координировалась Национальным департаментом по управлению рисками и ЧС (BNGRС). Первичный ответ на вспышку чумы со стороны системы здравоохранения координировался Министерством общественного здравоохранения и Всемирной Организацией Здравоохранения при посредничестве Центрального оперативного штаба. Последний, в свою очередь, объединял пять комиссий по борьбе с ЧС (эпидемиологического надзора, ведения пациентов, по организации мер реагирования на общинном уровне, социальной мобилизации и коммуникации, комиссия по логистике). В их задачи входило планирование и реализация комплексных технических ответных мер. Комиссии, возглавляемые Министерством здравоохранения и партнерами, также включали в себя: Министерство водоснабжения и гигиены, Министерство образования и народонаселения, и Международные технические партнеры – ВОЗ, Фонд помощи детям ООН, Врачей без границ, Агентство США по международному развитию, Международную федерацию Красного Креста и Красного Полумесяца и др. Институт Пастера на Мадагаскаре, выступая в качестве признанного головного учреждения в мероприятиях по реагированию на чуму на глобальном уровне, оказывал дополнительную техническую поддержку.

С момента объявления о вспышке болезни региональное бюро ВОЗ (Африка) в тесном сотрудничестве с партнерами, включая партнеров по Глобальной сети предупреждения о вспышках болезней и ответных действий (GOARN), обеспечивало техническую и оперативную поддержку стране в борьбе с чумой. Региональные центры чрезвычайных операций (ЕОС) функционировали в наиболее пора-

женных районах страны – Антананариву, Маджунга, Фианарантсоа, Фенериве Эст.

При непосредственном участии международных партнеров созданы девять центров по лечению чумы, шесть из которых находились в Антананариву. Международные партнеры: IFRC (Международная федерация Красного Креста и Красного Полумесяца), MSF (Врачи без границ), UNICEF (Фонд помощи детям ООН), WHO (Всемирная Организация Здравоохранения).

Экспертные группы, состоящие из представителей ВОЗ (Женева и Браззавиль), Центра по контролю заболеваемости (CDC) США и их региональных представительств в Канаде и Африке, Службы общественного здравоохранения Англии, были направлены в пять наиболее пострадавших районов (Антананариву, Тоамасина, Маджунга, Фианарантсоа, Фенериве Эст) для усиления потенциала ответных мер.

В поддержку Министерства здравоохранения Мадагаскара и других национальных органов власти партнеры развернули группы реагирования на чрезвычайные ситуации. По состоянию на 16 октября 2017 г. в общей сложности задействовано 114 специалистов из разных стран мира (из них 17 специалистов из CDC, 11 – из GOARN, 43 – из WHO).

24 октября 2017 года группа ученых и специалистов Роспотребнадзора прибыла в Республику Мадагаскар для оказания содействия и снижения риска заболевания российских граждан, находящихся на территории этой страны, включая сотрудников Посольства Российской Федерации и членов их семей. Сотрудниками Российского научно-исследовательского противочумного института «Микроб» Роспотребнадзора в адрес российского диппредставительства на Мадагаскаре доставлены средства индивидуальной защиты (защитные комбинезоны, маски, перчатки), а также 500 доз российской противочумной вакцины, произведенных Ставропольским научно-исследовательским противочумным институтом Роспотребнадзора. Проведен инструктаж и оказано практическое и методическое содействие в обеспечении противоэпидемических мероприятий, направленных на защиту здоровья находящихся в Республике Мадагаскар российских граждан. 26 октября по просьбе органов здравоохранения Мадагаскара специалисты Роспотребнадзора провели занятия с местными медицинскими работниками и организаторами здравоохранения по вопросам осуществления противоэпидемических и профилактических мероприятий в природных очагах чумы.

Лабораторная диагностика чумы на Мадагаскаре предусматривает проведение исследований по предложенной ВОЗ схеме, согласно которой индикацию чумного микроба осуществляют на основании выявления в пробе F1-антигена с помощью иммуноферментного и иммунохроматографического анализа, определения специфических антител к F1 в сыворот-

ке крови больных в диагностическом титре, обнаружения ДНК патогена методом ПЦР, в ходе бактериологического анализа выделяют культуру возбудителя чумы на плотной питательной среде и проводят ее идентификацию по характеру роста на плотных и жидких питательных средах, тинкториальным свойствам, биохимической активности, чувствительности к диагностическим бактериофагам [37].

При организации лабораторных исследований придерживаются следующего принципа: в случае возникновения новых случаев заболевания положительными считаются пробы, в которых возбудитель чумы выявлен не менее чем двумя методами (микроскопия, наличие F1-антигена, антител специфичных к F1, ДНК *Y. pestis*), при развитии вспышки и эпидемии допускается использование только одного метода для проведения анализа. В первичных медицинских организациях Мадагаскара наибольшее распространение для этих целей получил иммунохроматографический тест, направленный на выявление в пробе F1-антигена чумного микроба – Rapid Diagnosis Test (RDT) for F1 Ag detection. Установлено, что его аналитическая чувствительность составляет 0,5 нг/мл F1-антигена, время проведения анализа – не более 15 мин. При исследовании 166 проб клинического материала (мокрота, сыворотка крови, моча, содержимое бубона) от больных диагностическая чувствительность теста «RDT for F1 Ag detection» была 100 %, также как и его специфичность – при изучении 420 проб от здоровых людей ни в одном случае положительных результатов не отмечено [15].

Аналогичные диагностические показатели для данного препарата отмечены при исследовании материала от грызунов, бактериальных суспензий штаммов возбудителя чумы, выделенных на Мадагаскаре, странах Африки и Азии. Показано, что процент ложноотрицательных результатов для «RDT for F1 Ag detection» составляет не более 5 % и во многом этот показатель определяется низким содержанием в образцах F1-антигена чумного микроба.

Специалистами отделений Института Пастера в Париже и на Мадагаскаре в 2004 г. разработан иммунохроматографический тест для выявления суммарных антител, специфичных к F1 чумного микроба, в сыворотке крови человека и мелких млекопитающих и иммуноглобулинов класса IgM в сыворотке крови человека – Rapid Diagnosis Test (RDT) for Ab anti-F1. Установлено, что при исследовании материала от человека чувствительность препарата составляет 84,6 %, специфичность – 98 %, а проб от грызунов и других мелких млекопитающих – 87,8 и 90,3 % соответственно [32]. Полученные результаты, по мнению авторов, указывают на перспективность внедрения теста «RDT for Ab anti-F1» в работу первичных организаций здравоохранения Мадагаскара.

Применение полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления ДНК чумного микроба в пробах клинического материала на Мадагаскаре было осуществлено L.Rahalison *et al.* в 2000 г. [30]. Авторы

в качестве ДНК-мишени использовали участок *cafI* гена размером 501 п.н., а регистрацию результатов амплификации проводили методом электрофореза в агарозных гелях. Установлено, что предложенный подход не имел достаточной чувствительности: из 64 образцов от больных людей ДНК патогена обнаружена в 57 случаях (89 %). Совпадение результатов между ПЦР и иммунохроматографическим тестом «RDT for F1 Ag detection» составило 80,7 % (63 из 78 образцов), между ПЦР и бактериологическим методом – 50 % (25 из 50 образцов), ПЦР и выявлением F1-антигена методом ИФА – 35,2 % (19 из 54 образцов). Полученные результаты не позволили авторам на тот период времени рекомендовать использование ПЦР для первичного скрининга проб клинического и полевого материала.

Позднее предложен более чувствительный способ выявления ДНК чумного микроба методом ПЦР, который основан на детекции фрагментов генов *pla* и *cafI*, специфичных для возбудителя чумы, с регистрацией результатов в режиме реального времени [33]. Показано, что из 149 образцов, содержащих возбудитель чумы, культура патогена была выделена в 47 случаях, F1-антиген методом ИХА обнаружен в 88 случаях, а ДНК патогена с помощью разработанного подхода – в 120. Исходя из полученных данных авторы делают вывод о том, что предложенный способ может рассматриваться как один из методов исследования проб от больных людей с бубонной формой чумы.

Штаммы *Y. pestis*, завезенные в 1898 г. на Мадагаскар, относятся к восточному биоварианту возбудителя, который получил распространение во время третьей пандемии чумы, начавшейся в Китае в 1855 г. Как и другие штаммы основного подвида штаммы восточного биовара отличаются высокой вирулентностью. Мадагаскарские штаммы представляют собой третью ветвь иррадиации восточного биовара (1.ORI3). Она была завезена из Индии на Мадагаскар и укоренилась там, в то время как первая ветвь иррадиации (1.ORI1) распространилась по территории Северной Америки, а вторая (1.ORI2) получила множественное распространение в Европе, Южной Америке, Африке и Юго-Восточной Азии [28, 36].

Анализ выделенных на о. Мадагаскар штаммов *Y. pestis* был проведен с помощью различных методов молекулярного типирования. Выявлено значительное генетическое разнообразие этих штаммов [21, 34, 36]. Полногеномный SNP-анализ показал, что все мадагаскарские штаммы *Y. pestis* распадаются на два специфических для Мадагаскара кластера: 1.ORI.3.k и его производный 1.ORI.3.d. Первый кластер существовал на Мадагаскаре уже в 1926 г., когда там был выделен штамм EV76, который в дальнейшем использовали для создания аттенуированной живой чумной вакцины. Другие штаммы кластера 1.ORI.3.k выделены в разных высокогорных и прибрежных районах Мадагаскара в различные годы.

Штаммы второго кластера 1.ORI.3.d, напротив, ограничены небольшим высокогорным регионом около Fianarantsoa.

Полногеномное секвенирование 31 штамма *Y. pestis*, а также VNTR-генотипирование 773 малагасийских образцов *Y. pestis*, выделенных с 1995 по 2012 год [36], подтвердило разделение штаммов на группы I (k) и II (d), с выявлением дополнительных линий в пределах каждой группы. В целом идентифицировано 18 основных филогенетических субгрупп, включая 13 SNP-линий (субгруппы h, j, l, q-z) и 5 MLVA (субгруппы I.C, I.G, I.E, I.L и II.D.1). При этом обосновано, что стойкие эндемичные циклы трансмиссии *Y. pestis* на локальных участках ответственны за долговременное сохранение чумы на Мадагаскаре [36]. В РосНИПЧИ «Микроб» проведено полногеномное секвенирование вакцинного штамма EV НИИЭГ, который депонирован в международной базе данных NCBI GenBank.

В 2017 г. в отношении вспышки чумы на Мадагаскаре ВОЗ рекомендует внедрять проверенные стратегии по предотвращению и контролю за инфекцией: координация ответных мер, надзор и лабораторное подтверждение диагноза, выявление и наблюдение за контактными лицами, своевременное лечение пострадавших и безопасное захоронение тел умерших, контроль за переносчиками. Основные контрольно-профилактические мероприятия под руководством ВОЗ направлены на ограничение передачи инфекции от человека человеку и предупреждение разрастания масштабов эпидемии легочной чумы. Вспышка чумы на Мадагаскаре – наглядная иллюстрация реальных проблем здравоохранения в стране, обусловленных, в том числе, недооценкой возможности специфической профилактики этой инфекции. Исторический опыт применения специфической профилактики, связанный с использованием живой вакцины из штамма G.Girard и J.Robic [19] на о. Мадагаскар в период 1935–1950 гг. свидетельствует о значительном снижении количества случаев заболевания чумой и благоприятном течении инфекции у заболевших. Отказ от использования противочумных вакцин после 1959 г. на Мадагаскаре на фоне социального неблагополучия населения страны, недостаточно развитой системы здравоохранения стал причиной столь бурного распространения инфекции и сопряжен с выявлением легочной формы чумы. Ситуация обостряется ввиду слабой эффективности лечения легочной формы чумы имеющимся арсеналом антибиотиков.

До настоящего времени окончательно еще не расшифрованы молекулярные механизмы патогенности чумного микроба, реализующиеся в условиях взаимодействия с организмом человека и определяющие развитие инфекционного процесса, а также исход болезни. Высокая вирулентность возбудителя чумы обусловлена синергическим взаимопотенцирующим действием целого комплекса разнонаправленных факторов, которые позволяют ему обойти

или преодолеть иммунную защиту макроорганизма, блокируя развитие стереотипной воспалительной реакции на начальном этапе инфекционного процесса и препятствуя элиминации возбудителя из организма хозяина [7, 22, 26].

На модели бубонной чумы у крыс *R. norvegicus*, наиболее близкой к организму человека биомодели, показано, что чумной микроб достигает регионального дренирующего лимфатического узла в интервале от 6 до 36 часов после внутрикожного введения, где интенсивно размножается, реализуя свой патогенный потенциал, что соответствует стадии развития бубонной формы чумы. Через 48–72 ч процесс может стать генерализованным, приводя к колонизации чумным микробом кровяного русла, селезенки, печени, дистальных лимфатических узлов и развитию вторичного чумного сепсиса. Аналогичная этапность в течении чумной инфекции наблюдается и в условиях моделирования легочной формы чумы на данных экспериментальных животных при интраназальном заражении 600 LD₅₀ вирулентного штамма *Y. pestis* CO92. В течение 12–24 ч после инфицирования возбудитель чумы выявлялся у зараженных животных бактериологическим методом только в легких при отсутствии у биомоделей видимых клинических симптомов болезни. Через 36–48 ч возбудитель высевался уже из всех органов в возрастающих титрах при резком ухудшении состояния биомодельных животных и последующей их гибели в интервале 48–60 ч [8].

Позднее начало этиотропного лечения антибактериальными препаратами при недостаточности патогенетической терапии, в первую очередь при легочной форме чумы, может приводить к массивному поступлению в результате гибели бактериальных клеток *Y. pestis* липополисахарида, способствующего развитию тяжелого эндотоксического шока, полиорганной недостаточности и приводящему к летальному исходу. Описанные клинические случаи легочной чумы в Китае [27] полностью подтверждают данное положение. Применение живой чумной вакцины из штамма *Y. pestis* EV линии НИИЭГ на протяжении 70 лет демонстрирует ее высокую эффективность для защиты людей [3], а многолетними генетическими исследованиями доказана невозможность реверсии в макроорганизме этого вакцинного штамма к вирулентности [4].

В заключение отметим, что основными проблемами вопросами организации противочумных мероприятий в Республике Мадагаскар в 2017 г. являлись отсутствие эпидемиологического надзора, включая эпизоотологический мониторинг природных очагов, и недооценка роли специфической и неспецифической профилактики. Министерство здравоохранения Республики Мадагаскар испытывает острую нехватку кадров по особо опасным инфекциям, госпитальных баз, средств индивидуальной защиты в условиях отсутствия собственной лабораторной базы и низкого уровня санитарно-гигиенического

просвещения населения. Отсутствие национальных лабораторий создает определенные трудности при доставке проб из отдаленных районов и проведении исследований. Для снижения риска заражения чумой в природно-антропоургических и антропоургических очагах чумы острова необходимо организовать работы по вакцинации и проведению полевой и поселковой дератизации и дезинсекции. В природно-антропоургических очагах необходимо проведение барьерной дератизации и дезинсекции вокруг населенных пунктов, расположенных на участках стойкого проявления чумы.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта финансовых/нефинансовых интересов, связанных с написанием статьи.

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. Козакевич В.П., Варшавский С.Н., Лавровский А.А. Природная очаговость чумы на Мадагаскаре. *Пробл. особо опасных инф.* 1973; 1:26–32.
3. Коробкова Е.И. Живая противочумная вакцина. М.: Медгиз; 1956. 206 с.
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. Кутырев В.В., Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Меркулова Т.К. Чума на о. Мадагаскар. *Пробл. особо опасных инф.* 2011; 2(108):5–11.
6. Неронов В.М., Малхазова С.М., Тикун В.С. Региональная география чумы. *Итоги науки и техники. Серия Медицинская география.* М.; 1991. 230 с.
7. Подладчикова О.Н. Современные представления о молекулярных механизмах патогенеза чумы. *Пробл. особо опасных инф.* 2017; 3:33–40.
8. Anderson D.M., Ciletti N.A., Lee-Lewis H., Elli D., Segal J., DeBord K.L., Overhaim K.A., Tretiakova M., Brubaker R.R., Schniwind O. Pneumonic plague pathogenesis and immunity in Brown Norway rats. *Am. J. Pathol.* 2009; 174(3):910–21.
9. Atlas de la peste a Madagascar. Institut Pasteur de Madagascar; 2004. 53 p.
10. Bertherat E. Plague around the world, 2010–2015. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2016; 8:89–104.
11. 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.
12. Brygoo E.R. Epidemiologie de la peste à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 1996; 35:9–147.
13. Cabanel N., Bouchier C., Rajerison M., Carniel E. Plasmid-mediated doxycycline resistance in a *Yersinia pestis* strain isolated from a rat. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2017; 10:p11: S0924-8579(17)30363-1. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.015.
14. Chanteau S., Ratsifasoamanana L., Rasoamanana B., Rahalison L., Randriambeloso J., Roux J., Rabeson D. Plague, a reemerging disease in Madagascar. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 1(4):101–4.
15. Chanteau S., Rahalison L., Ralafiarisoa L., Foulon J., Ratsitorahina M., Ratsifasoamanana L., Carniel E., Nato F. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. *Lancet.* 2003; 361(9353):211–6.
16. Coulanges P., Situation de la peste à Tananarive, de son apparition en 1921 à sa résurgence en 1979. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 1979; 56:9–35.
17. Galimand M., Guiyoule A., Gerbaud G., Rasoamanana B., Chanteau S., Carniel E., Courvalin P. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:677–80.
18. Galimand M., Carniel E., Courvalin P. Resistance of *Yersinia pestis* to antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50:3233–6.
19. Girard G., Robic J. L'état actuel de la peste a Madagascar et la prophylaxie vaccinale par le virus vaccin E.V. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1942; 35(1–2):42–9.
20. Guiyoule A., Gerbaud G., Buchrieser C., Galimand M., Rahalison L., Chanteau S., Courvalin P., Carniel E. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(1):43–8.
21. Guiyoule A., Rasoamanana B., Buchrieser C., Michel P., Chanteau S., Carniel E. Recent emergence of new variants of *Yersinia pestis* in Madagascar. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35:2826–33.
22. Hammamieh R., Muhie S., Borschel R., Gautam A., Miller S.-A., Chakraborty N., Jett M. Temporal Progression of Pneumonic Plague in Blood of Nonhuman Primate: A Transcriptomic Analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11(3):e0151788. DOI:10.1371/journal.pone.0151788.
23. Human Plague in 1996. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1998; 73(47):366–9.
24. Human plague: review of regional morbidity and mortality 2004–2009. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010; 85(6):40–5.
25. Institute Pasteur de Madagascar. Plague, pneumonic – Madagascar. ProMed-mail. 21 February 2011 [cited 25 Feb 2011]. Archive Number 20110221.0563. Available from: <http://www.promedmail.org>.
26. Li B., Yang R. Interaction between *Yersinia pestis* and host immune system. *Infect. Immun.* 2008; 76(5):1804–11.
27. Li Y., Li D., Shao H., Li H., Han Y. Plague in China 2014 – All sporadic case report of pneumonic plague. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16:85. DOI: 10.1186/s12879-016-1403-8.
28. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.7054.
29. Plague, pneumonic – Madagascar (04). ProMed-mail. 01 Apr 2011 [cited 2 Apr 2011]. Archive Number 20110401.1006. Available from: <http://www.promedmail.org>.
30. Rahalison L., Vololonirina E., Ratsitorahina M., Chanteau S. Diagnosis of bubonic plague by PCR in Madagascar under field conditions. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(1):260–3.
31. Rahelirinina S., Rajerison M., Telfer S., Savin C., Carniel E., Duplantier J.M. The Asian House shrew *Suncus murinus* as a reservoir and source of human outbreaks of plague in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(11):e0006072.
32. Rajerison M., Darteville S., Ralafiarisoa L.A., Bitam I., Tuyet D.T., Andrianivoarimanana V., Nato F., Rahalison L. Development and evaluation of two simple, rapid immunochromatographic tests for the detection of *Yersinia pestis* antibodies in humans and reservoirs. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3(4):e421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000421.
33. Riehm J.M., Rahalison L., Scholz H.C., Thoma B., Pfeffer M., Razanakoto L.M., Al Dahouk S., Neubauer H., Tomaso H. Detection of *Yersinia pestis* using real-time PCR in patients with suspected bubonic plague. *Mol. Cell. Probes.* 2011; 25(1):8–12. DOI: 10.1016/j.mcp.2010.09.002.
34. 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.
35. Tsuzuki S., Lee H., Miura F., Chan Y.H., Jung S.M., Akhmetzhanov A.H., Nishiura H. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar, August to October 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22(46):17-00710. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710.
36. Vogler A.J., Andrianivoarimanana V., Telfer S., Hall C.M., Sahl J.W., Hepp C.M., Centner H., Andersen G., Birdsall D.N., Rahalison L., Nottingham R., Keim P., Wagner D.M., Rajerison M. Temporal phylogeography of *Yersinia pestis* in Madagascar: insight into the long-term maintenance of plague. *PLoS Negl. Trop. Disease.* 2017; 1:27 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005887.
37. WHO/CDS/CSR/EDC/99.2. Plague Manual – Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. WHO; 1999.

References

1. Arutyunov Yu.I., Moskvitina E.A., Lomov Yu.M., Mishan'kin B.L., Volokhonskaya N.L. [Certain peculiarities of epidemic manifestations of plague on Madagascar]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2001; 2(82):61–8.
2. Kozakevich V.P., Varshavsky S.N., Lavrovsky A.A. [Natural plague focality on Madagascar]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 1973; 1:26–32.
3. Korobkova E.I. [Live Plague Vaccine]. M.: "Medgiz"; 1956. 206 p.
4. Kutyrev V.V., Eroshenko G.A., Kukleva L.M., Shavina N.Yu., Vinogradova N.A. [Comparative genetic characteristics of vaccine *Yersinia pestis* strain EV and its potential "virulent derivatives"]. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunol.* 2009; 4:50–6.
5. Kutyrev V.V., Popov N.V., Eroshenko G.A., Merkulova T.K. [Plague in Madagascar]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2011; 2(108):5–11.
6. Neronov V.M., Malkhazova S.M., Tikunov V.S. [Regional Geography of Plague]. [Advances in Science and Technology. Medical geography series]. M.; 1991. 230 p.
7. Podladchikova O.N. [Modern views on molecular mechanisms

- of plague pathogenesis]. *Probl. Osobo Opasn. Infek.* 2017; 3: 33–40. DOI: 10.21055/0370-1069-2017-3-33-40.
8. Anderson D.M., Ciletti N.A., Lee-Lewis H., Elli D., Segal J., DeBord K.L., Overhaim K.A., Tretiakova M., Brubeker R.R., Schwiwind O. Pneumonic plague pathogenesis and immunity in Brown Norway rats. *Am. J. Pathol.* 2009; 174(3):910–21.
 9. Atlas de la peste a Madagascar. Institut Pasteur de Madagascar; 2004. 53 p.
 10. Bertherat E. Plague around the world, 2010–2015. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2016; 8:89–104.
 11. Boisier P., Rasolomaharo M., Ranaivoson G., Rasoamanana B., Rakoto L., Andriamahafazy B., Chanteau S., Urban epidemic of bubonic plague in Mahajanga, Madagascar. Epidemiological aspects. *Trop. Med. Int. Health.* 1997; 2:422–7.
 12. Brygoo E.R. Epidemiologie de la peste à Madagascar. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 1996; 35:9–147.
 13. Cabanel N., Bouchier C., Rajerison M., Carniel E. Plasmid-mediated doxycycline resistance in a *Yersinia pestis* strain isolated from a rat. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2017; 10:pil: S0924-8579(17)30363-1. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2017.09.015.
 14. Chanteau S., Ratsifasoamanana L., Rasoamanana B., Rahalison L., Randriambelosa J., Roux J., Rabeson D. Plague, a reemerging disease in Madagascar. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 1(4):101–4.
 15. Chanteau S., Rahalison L., Rafafiarisoa L., Foulon J., Ratsitorahina M., Ratsifasoamanana L., Carniel E., Nato F. Development and testing of a rapid diagnostic test for bubonic and pneumonic plague. *Lancet.* 2003; 361(9353):211–6.
 16. Coulanges P., Situation de la peste à Tananarive, de son apparition en 1921 à sa résurgence en 1979. *Arch. Inst. Pasteur Madagascar.* 1979; 56:9–35.
 17. Galimand M., Guiyoule A., Gerbaud G., Rasoamanana B., Chanteau S., Carniel E., Courvalin P. Multidrug resistance in *Yersinia pestis* mediated by a transferable plasmid. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:677–80.
 18. Galimand M., Carniel E., Courvalin P. Resistance of *Yersinia pestis* to antimicrobial agents. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006; 50:3233–6.
 19. Girard G., Robic J. L'état actuel de la peste à Madagascar et la prophylaxie vaccinale par le virus vaccin E.V. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 1942; 35(1–2):42–9.
 20. Guiyoule A., Gerbaud G., Buchrieser C., Galimand M., Rahalison L., Chanteau S., Courvalin P., Carniel E. Transferable plasmid-mediated resistance to streptomycin in a clinical isolate of *Yersinia pestis*. *Emerg. Infect. Dis.* 2001; 7(1):43–8.
 21. Guiyoule A., Rasoamanana B., Buchrieser C., Michel P., Chanteau S., Carniel E. Recent emergence of new variants of *Yersinia pestis* in Madagascar. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35:2826–33.
 22. Hammamieh R., Muhie S., Borschel R., Gautam A., Miller S.-A., Chakraborty N., Jett M. Temporal Progression of Pneumonic Plague in Blood of Nonhuman Primate: A Transcriptomic Analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11(3):e0151788. DOI:10.1371/journal.pone.0151788.
 23. Human Plague in 1996. *Wkly Epidemiol. Rec.* 1998; 73(47):366–9.
 24. Human plague: review of regional morbidity and mortality 2004–2009. *Wkly Epidemiol. Rec.* 2010; 85(6):40–5.
 25. Institut Pasteur de Madagascar. Plague, pneumonic – Madagascar. ProMed-mail. 21 February 2011 [cited 25 Feb 2011]. Archive Number 20110221.0563. Available from: <http://www.promedmail.org>.
 26. Li B., Yang R. Interaction between *Yersinia pestis* and host immune system. *Infect. Immun.* 2008; 76(5):1804–11.
 27. Li Y., Li D., Shao H., Li H., Han Y. Plague in China 2014 – All sporadic case report of pneumonic plague. *BMC Infect. Dis.* 2016; 16:85. DOI: 10.1186/s12879-016-1403-8.
 28. Morelli G., Song Y., Mazzoni C.J., Eppinger M., Roumagnac P., Wagner D.M., Feldkamp M., Kusecek B., Vogler A.J., Li Y., Cui Y., Thomson N.R., Jombart T., Leblois R., Lichtner P., Rahalison L., Petersen J.M., Balloux F., Keim P., Wirth T., Ravel J., Yang R., Carniel E., Achtman M. *Yersinia pestis* genome sequencing identifies patterns of global phylogenetic diversity. *Nat. Genet.* 2010; 42(12):1140–3. DOI: 10.1038/ng.7054.
 29. Plague, pneumonic – Madagascar (04). ProMed-mail. 01 Apr 2011 [cited 2 Apr 2011]. Archive Number 20110401.1006. Available from: <http://www.promedmail.org>.
 30. Rahalison L., Vololonirina E., Ratsitorahina M., Chanteau S. Diagnosis of bubonic plague by PCR in Madagascar under field conditions. *J. Clin. Microbiol.* 2000; 38(1):260–3.
 31. Rahelinirina S., Rajerison M., Telfer S., Savin C., Carniel E., Duplantier J.M. The Asian House shrew *Suncus murinus* as a reservoir and source of human outbreaks of plague in Madagascar. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2017; 11(11):e0006072.
 32. Rajerison M., Darteville S., Rafafiarisoa L.A., Bitam I., Tuyet D.T., Andrianaivoarimanana V., Nato F., Rahalison L. Development and evaluation of two simple, rapid immunochromatographic tests for the detection of *Yersinia pestis* antibodies in humans and reservoirs. *PLoS Negl. Trop. Dis.* 2009; 3(4):e421. DOI: 10.1371/journal.pntd.0000421.
 33. Riehm J.M., Rahalison L., Scholz H.C., Thoma B., Pfeffer M., Razanakoto L.M., Al Dahouk S., Neubauer H., Tomaso H. Detection of *Yersinia pestis* using real-time PCR in patients with suspected bubonic plague. *Mol. Cell. Probes.* 2011; 25(1):8–12. DOI: 10.1016/j.mcp.2010.09.002.
 34. 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.
 35. Tsuzuki S., Lee H., Miura F., Chan Y.H., Jung S.M., Akhmetzhanov A.H., Nishiura H. Dynamics of the pneumonic plague epidemic in Madagascar. August to October 2017. *Euro Surveill.* 2017; 22(46):17-00710. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2017.22.46.17-00710.
 36. Vogler A.J., Andrianaivoarimanana V., Telfer S., Hall C.M., Sahl J.W., Hepp C.M., Centner H., Andersen G., Birdsell D.N., Rahalison L., Nottingham R., Keim P., Wagner D.M., Rajerison M. Temporal phylogeography of *Yersinia pestis* in Madagascar: insight into the long-term maintenance of plague. *PLoS Negl. Trop. Disease.* 2017; 1:27 DOI: 10.1371/journal.pntd.0005887.
 37. WHO/CDS/CSR/EDC/99.2. Plague Manual – Epidemiology, Distribution, Surveillance and Control. WHO, 1999.

Authors:

Popova A.Yu., Demina Yu.V. Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare; 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Pereulok, Moscow, 127994, Russian Federation. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education; 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russian Federation.
 Ezhlova E.B., Pakskina N.D. Federal Service for Surveillance in the Sphere of Consumers Rights Protection and Human Welfare. 18, Bld. 5 and 7, Vadkovsky Pereulok, Moscow, 127994, Russian Federation.
 Kutyrëv V.V., Shcherbakova S.A., Toporkov V.P., Popov N.V., Eroshenko, G.A. Bugorkova S.A., Shchukovskaya T.N., Karnaukhov I.G., Osina N.A., Porshakov A.M., Sharova I.N., Udovichenko S.K., Ivanova A.V. Russian Research Anti-Plague Institute “Microbe”. 46, Universitetskaya St., Saratov, 410005, Russian Federation. E-mail: rusrapi@microbe.ru.
 Sizova Ya.V. Embassy of the Russian Federation in the Republic of Madagascar. Antananarivo, Republic of Madagascar.

Об авторах:

Попова А.Ю., Демина Ю.В. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7. Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; Российская Федерация, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1.
 Ежлова Е.Б., Пакскина Н.Д. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Российская Федерация, 127994, Москва, Вадковский переулок, дом 18, строение 5 и 7.
 Кутырëв В.В., Щербакова С.А., Топорков В.П., Попов Н.В., Ерошенко Г.А., Бугоркова С.А., Щуковская Т.Н., Карнаухова И.Г., Осина Н.А., Поршаков А.М., Шарова И.Н., Удовиченко С.К., Иванова А.В. Российский научно-исследовательский противочумный институт «Микроб». Российская Федерация, 410005, Саратов, ул. Университетская, 46. E-mail: rusrapi@microbe.ru.
 Sizova Ya.V. Посольство Российской Федерации в Республике Мадагаскар. Республика Мадагаскар, Антананариву.

Поступила 12.12.17.