

*А.В. МОКИЕНКО*

***ВОДА И ВОДНО-  
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ  
ИНФЕКЦИИ***

*Том 2*

*ОДЕССА, 2021*

***ВОДА И ВОДНО-  
ОБУСЛОВЛЕННЫЕ  
ИНФЕКЦИИ***

*Том 2*

*2-е издание переработанное  
и дополненное*

*ОДЕССА, 2021*

**УДК 613.32:616.36 - 002.1 - 036.22 (477.74)**

**ББК 24.127. :38.761.1**

Рекомендовано к печати Центральным координационно - методическим советом Одесского национального медицинского университета, 30.08. 2021 года, протокол № 1.

Рецензенты:

заведующий кафедрой инфекционных болезней с эпидемиологией, кожными и венерическими болезнями Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского, президент ОО «Всеукраинская ассоциация инфекционистов», академик НАМНУ, доктор медицинских наук, профессор М.А. Андрейчин;  
доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник отдела эпидемиологического анализа и вакцинопрофилактики ГУ "Институт эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины» В.В. Алексеенко.

**А.В. Мокиенко** Вода и водно-обусловленные инфекции.

\_\_\_\_\_2021. Т.2. \_\_\_\_\_ с.

**ISBN**

Монография посвящена актуальной проблеме эпидемической безопасности питьевой воды. Второй том посвящен отдельным аспектам проблемы водно-обусловленных инфекций. Представлены характеристика водно-обусловленной заболеваемости населения Одесской области, подробная оценка роли воды как фактора распространения нозокомиальных и возникновения талассогенных инфекций, характеристика биоцидного действия диоксида хлора как средства, обеспечивающего эпидемическую безопасность питьевой воды, оценка взаимосвязи состояния водоразводящей сети и инфекционной заболеваемостью населения. Изложены основные положения разработанных автором концепций и гипотез.

Монография рассчитана на широкий круг читателей: гигиенистов, санитарных врачей, технологов водоочистки, эпидемиологов, микробиологов, вирусологов, паразитологов, экологов, преподавателей и студентов медицинских ВУЗов.

**ISBN ©**

**А.В. Мокиенко 2021 г.**

## СОДЕРЖАНИЕ

РАЗДЕЛ 5	ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДНО-ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ	7
5.1	Эпидемиологические исследования водно-обусловленной заболеваемости населения Одесской области и г. Одессы и ее взаимосвязи с обеззараживанием питьевой воды	7
5.2	Характеристика заболеваемости кишечными инфекциями населения Украинского Придунавья: к анализу вклада водного фактора	31
5.3	Анализ риска контаминации питьевой воды возбудителями инфекционных заболеваний для здоровья населения	45
РАЗДЕЛ 6	ВОДА КАК ФАКТОР РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ	55
РАЗДЕЛ 7	ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИДА ХЛОРА КАК СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ	134
7.1.	Исследования вирулицидного действия диоксида хлора (ДОХ)	134
7.1.1	Методика оценки вирулицидной эффективности диоксида хлора.	134
7.1.2	Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к полиовирусу	137
7.1.3	Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к АдВ	141
7.1.4	Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к ВК	145

7.1.5	Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к вирусу ЕСНО	149
7.2	Гигиеническая оценка вирулицидного действия диоксида хлора в технологиях подготовки питьевой воды	153
7.3	Исследования бактерицидного и микоцидного действия диоксида хлора по отношению к возбудителям нозокомиальных инфекций <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , грибам рода <i>Candida</i>	156
7.3.1	Материалы и методы	156
7.3.2	Исследование резистентности эталонных и мультирезистентных штаммов <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> и грибов рода <i>Candida</i> к антимикробным препаратам	160
7.3.3	Исследования биоцидной эффективности ДОХ при обеззараживании воды по отношению к эталонным штаммам возбудителей нозокомиальных инфекций <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>C. albicans</i>	164
7.3.4	Исследования биоцидной эффективности ДОХ при обеззараживании воды по отношению к мультирезистентным штаммам возбудителей нозокомиальных инфекций <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> и грибам рода <i>Candida</i>	171
РАЗДЕЛ 8	ТАЛАССОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ	185
РАЗДЕЛ 9	ВОДОРАЗВОДЯЩАЯ СЕТЬ И ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ	291
РАЗДЕЛ 10	НЕКОТОРЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ГИПОТЕЗЫ	306
10.1	Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды	306

10.2	Механизм формирования адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам с точки зрения фундаментальных основ супрамолекулярной химии	330
10.3	Хлорирование воды: обеззараживание или адаптивность, инактивация или стимуляция?	338
10.4	Биопленки госпитальных экосистем: от антагонизма к синергизму	353
10.5	Цианобактерии и цианотоксины: миф или реальность?	368
10.6	Качество воды поверхностных водоемов как фактор риска для здоровья населения : математическая модель	375
10.7	Концептуальная модель токсико-, пато- и социогенеза	399
	<b>ВМЕСТО ПОСЛЕСЛОВИЯ</b>	<b>404</b>



## РАЗДЕЛ 5 ХАРАКТЕРИСТИКА ВОДНО- ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ НАСЕЛЕНИЯ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

### *5.1 Эпидемиологические исследования водно-обусловленной заболеваемости населения Одесской области и г. Одессы и ее взаимосвязи с обеззараживанием питьевой воды*

Цель состояла в сравнительных эпидемиологических исследованиях инфекционной заболеваемости населения, потребляющего дополнительно обработанную диоксидом хлора (ДОХ) хлорированную (г. Ильичевск) и хлорированную водопроводную (Украина, г. Одесса, Одесская область, некоторые населенные пункты Одесской области) воду.

Методика эпидемиологических исследований

Методика эпидемиологических исследований включала сравнительную эпидемиологическую оценку взаимосвязи инфекционной заболеваемости населения, потребляющего хлорированную питьевую воду - г. Одесса, районные центры Одесской области: гг. Измаил, Болград, Белгород-Днестровский и ту же вторично обеззараженную диоксидом хлора (ДОХ) питьевую воду - г. Ильичевск Одесской области, где с 1996 г. использовалась соответствующая технология.

Временной диапазон составлял 11 лет (1994 - 2004 гг.) для вышеприведенных населенных пунктов; 16 лет (1990 - 2005 гг.) для Одесской области и Украины (ЭКО и ОКИ), 12 лет (1994-2005 гг.) для Одесской области (ВГА). Источником информации служили ежегодные отчеты по заболеваемости населения Одесского областного управления медицинской статистики и данные Одесской

областной санитарно-эпидемиологической службы. Тенденцию изменения заболеваемости рассчитывали по методике с использованием соответствующей программы [1].

Состояние здоровья населения оценивали по 28 показателям, которые были сгруппированы следующим образом:

- 1 группа - инфекционные и паразитарные болезни, дизентерия, другие сальмонеллезные инфекции, сумма ОКЗ, брюшной тиф, вирусный гепатит А (на 100 тыс. населения);
- 2 группа - дизентерия, другие сальмонеллезные инфекции, энтериты установленной этиологии, сумма ОКЗ, ОКИ не установленной этиологии, вирусный гепатит А (на 100 тыс. детского населения в возрасте 0-14 лет);
- 3 группа - инфекционные и паразитарные болезни (на 10 тыс. подросткового населения);
- 4 группа - инфекционные и паразитарные болезни (на 1000 детского населения в возрасте 0-14 лет);
- 5 группа - инфекционные и паразитарные болезни, в том числе кишечные инфекции (на 1000 детского населения в возрасте до 1-го года).

Коэффициент корреляции рассчитывали методом нелинейного регрессионного анализа с использованием компьютерной программы TableCurve [2], а также согласно [3, 4].

С целью подтверждения значимости водного фактора проведена эпидемиологическая оценка структуры инфекционной заболеваемости регионов Одесской области (Север, Центр, Юг) в 2000-2008 гг. Установлено (рис. 5.1): в зависимости от региона для дизентерии и ВГА вода является ведущей причиной в 61,3 % - 75,4 % и 31,6 % - 66,4

% соответственно, что значительно выше данных (20 %), представленных в работе [5].

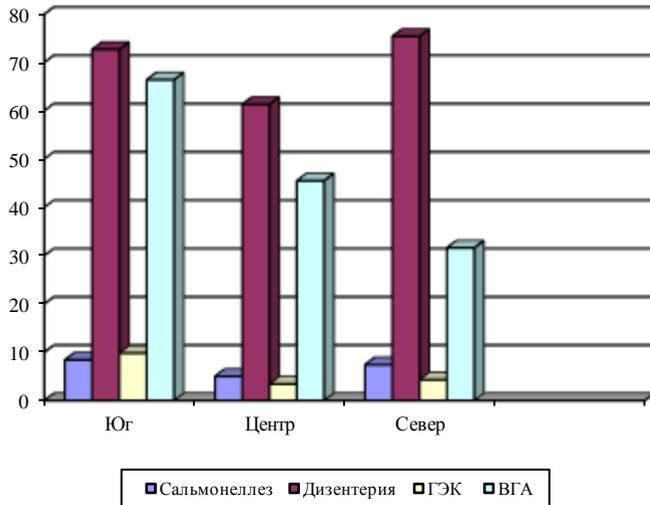


Рис. 5.1 Удельный вес (%%) водного фактора в структуре инфекционной заболеваемости регионов Одесской области в 2000-2008 гг.

Сравнительный анализ заболеваемости острыми энтероколитами, вызванными установленными возбудителями (ЭКО), и острыми кишечными инфекциями, вызванными неустановленными возбудителями (ОКИ), в Одесской области за период с 1990 по 2005 гг. (интенсивные показатели) (рис. 5.2) показал существенное превалирование «неустановленности» (средняя 219 на 100 000 населения) по сравнению с «установленностью» (средняя 168 на 100 000 населения) по всем годам наблюдений, за исключением 2001 г.

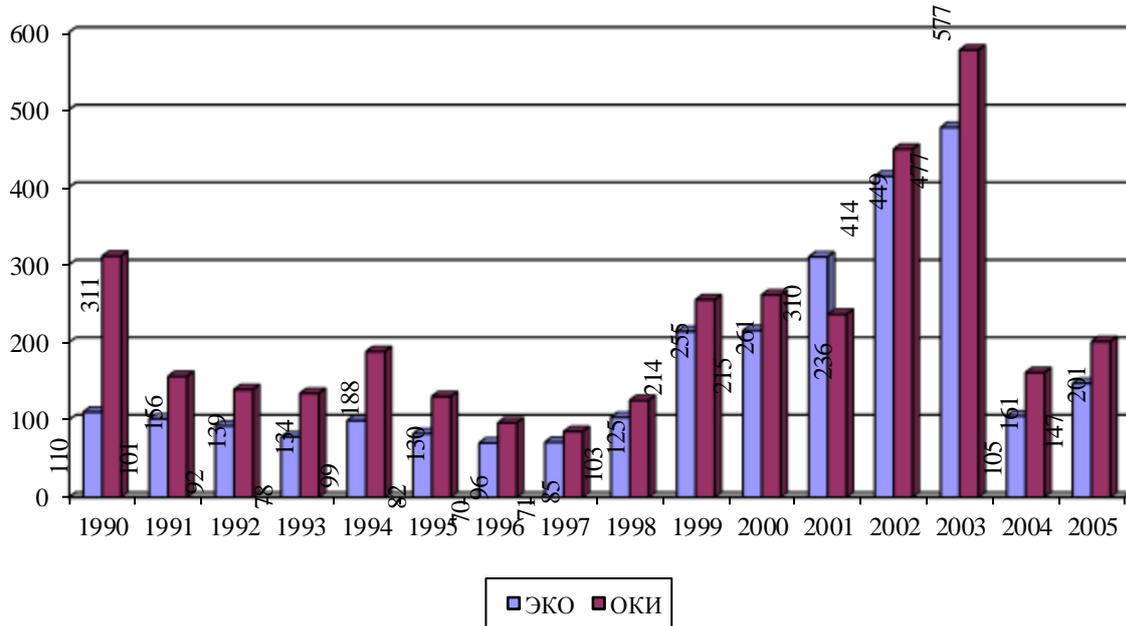


Рис. 5.2 Заболеваемость острыми энтероколитами, вызванными установленными возбудителями (ЭКО), и острыми кишечными инфекциями, вызванными неустановленными возбудителями (ОКИ), в Одесской области за период с 1990 по 2005 г. (интенсивные показатели).

В некоторые годы ОКИ превышали ЭКО в 2 - 3 раза (1994 и 1990 гг.) с высокой корреляцией между этими признаками –  $r=0,9116$ .

Сопоставление данных показателей с результатами по стране в целом за тот же период (110 и 100 на 100 000 населения) (рис. 5.3) свидетельствует, с одной стороны, о сходстве динамики изменения, с другой - о достоверном превышении обеих групп заболеваемости в Одесской области. Как по ЭКО, так и по ОКИ заболеваемость в Украине коррелирует с заболеваемостью в Одесской области:  $r$  составляет 0,8566 и 0,8113 соответственно.

При сравнении заболеваемости острыми энтероколитами, вызванными установленными возбудителями (ЭКО), в Одесской области за период с 1990 по 2005 гг. (интенсивные показатели) (рис. 5.4) и интенсивностью контаминации воды водных объектов (сточная, речная + озерная, морская + лиманная, питьевая) РВ (рис. 5.5), ЭВ (рис. 3.2.11) и АдВ (рис. 5.6) также констатирован определенный параллелизм. Так, подъем заболеваемости РИ с 1997 г. (71 на 100 000 населения), достигший своего максимума в 1999, 2000 гг. (214, 215 на 100 000 населения), сопровождался сравнимым ростом контаминации вирусами всех водных объектов, в котором прослеживаются определенные закономерности. Например, максимальный уровень загрязнения РВ в 1997 г. предшествовал началу роста заболеваемости в 1998, 1999 гг.

Совпадение такой динамики для РВ согласуется с данными литературы [8; Раздел 4.2.4] об определенной взаимосвязи степени ротавирусной контаминации питьевой воды и заболеваемостью населения: подъем заболеваемости с 1996 г. отмечен после существенного ухудшения качества воды в 1995 г.

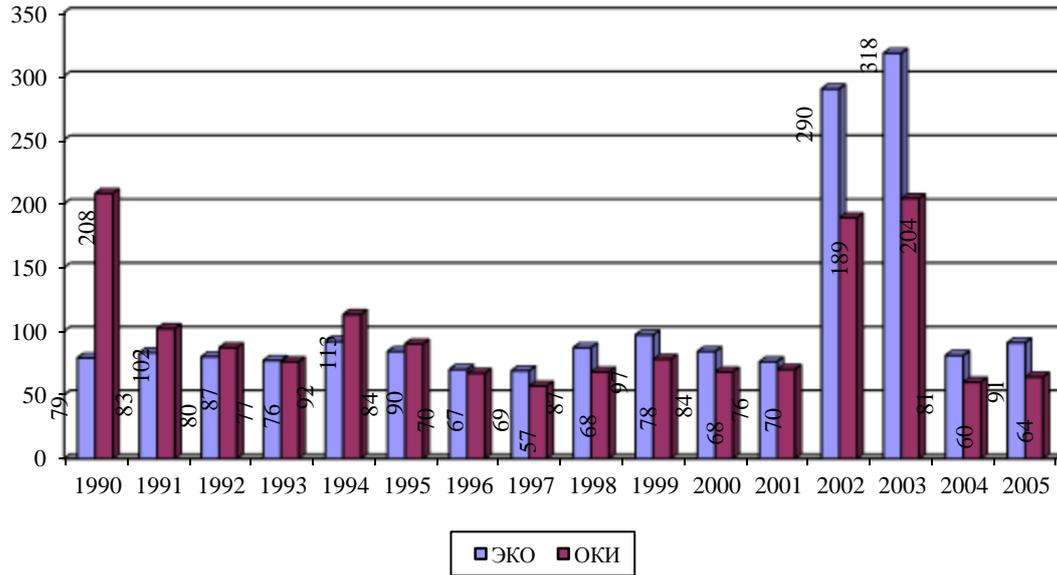


Рис. 5.3 Заболеваемость острыми энтероколитами, вызванными установленными возбудителями (ЭКО), и острыми кишечными инфекциями, вызванными неустановленными возбудителями (ОКИ), в Украине за период с 1990 по 2005 гг. (интенсивные показатели)

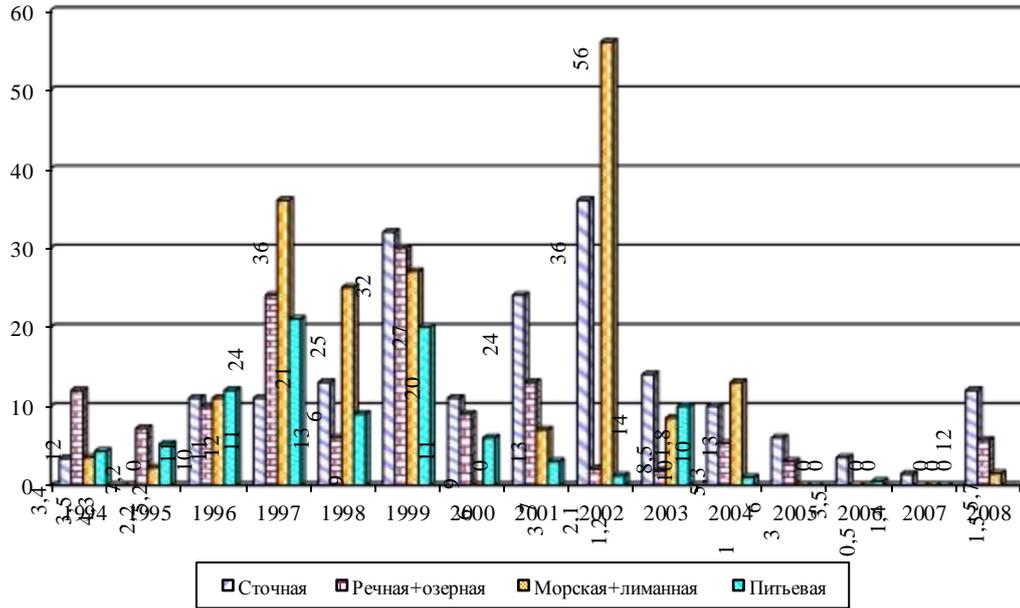


Рис. 5.4 Результаты исследований проб воды на РВ (%% положительных проб)

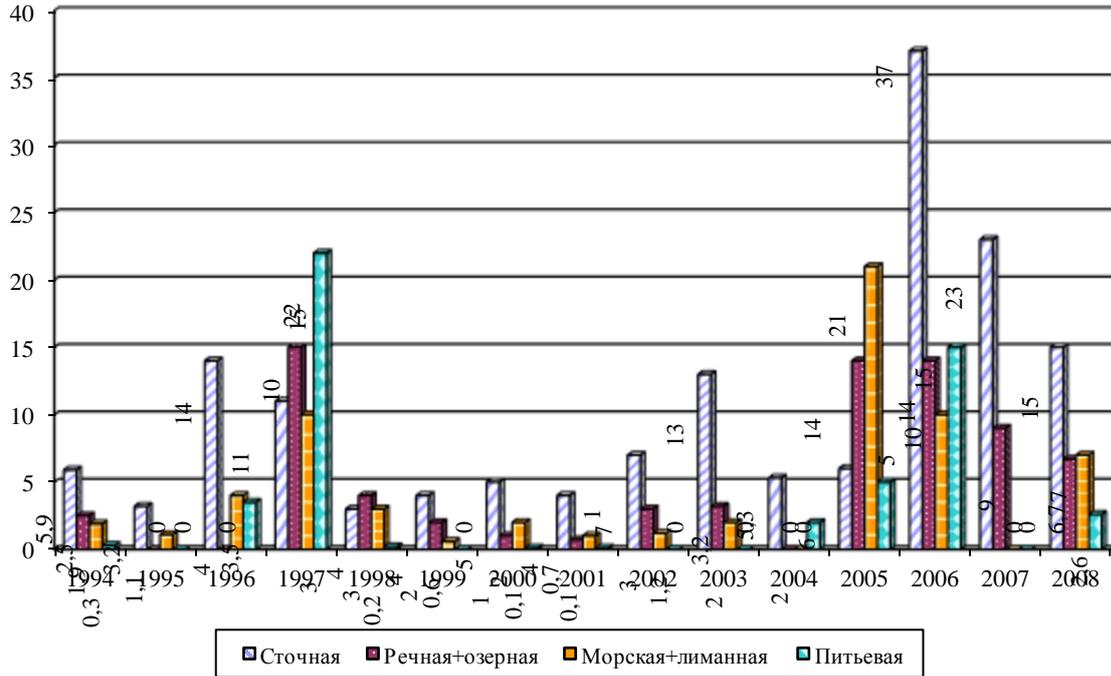


Рис. 5.5 Результаты исследований проб воды на ЭВ (%% положительных проб)

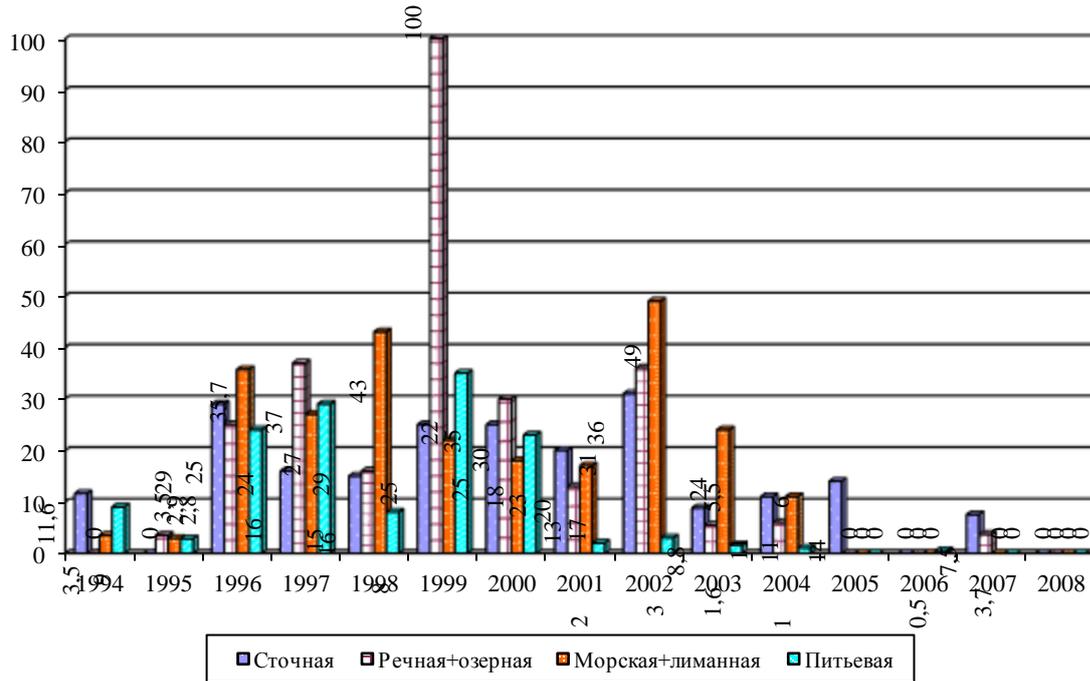


Рис. 5.6 Результаты исследований проб воды на АдВ (%% позитивных проб)

Вместе с тем максимум заболеваемости в 2002-2003 гг. сопровождался увеличением ПЦР -позитивности проб воды, особенно сточной и морской + лиманной.

Пик заболеваемости в 1999, 2000 гг. коррелировал с интенсивной контаминацией всех водных объектов ЭВ, однако в динамике максимального подъема заболеваемости в 2002, 2003 гг. роста загрязнения не отмечено, за исключением сточной воды.

Для АдВ оказалась характерной иная зависимость: в динамике первого подъема заболеваемости зарегистрирован максимум загрязнения за все годы: в 1999 г. все пробы речной воды содержали АдВ, тогда как в процессе двух следующих подъемов увеличения загрязнения не констатируется.

Вместе с тем, расчет корреляции заболеваемости ЭКО и загрязненности водных объектов РВ, ЭВ и АдВ (табл. 5.1) показывает: только между заболеваемостью ЭКО и контаминацией сточной воды РВ наблюдается средняя корреляция. Во всех остальных случаях, для всех типов вод и всех трех вирусов корреляция практически отсутствует, а в шести случаях является отрицательной. Таким образом, заболеваемость острыми энтероколитами за период с 1990 по 2005 гг. нельзя связывать с загрязненностью воды указанными вирусами.

Расчет корреляции между заболеваемостью острыми кишечными инфекциями, вызванными неустановленными возбудителями (ОКИ) (рис. 5.2) и загрязненностью воды РВ, ЭВ и АдВ (табл. 5.1), как и в случае с установленными возбудителями, статистически высоко достоверно указывает на практическое отсутствие корреляции. Как и для ЭКО, только для заболеваемости ОКИ и загрязненностью сточной воды РВ наблюдается корреляция на уровне средней, в остальных случаях она низкая или отрицательная.

Таблица 5.1

Результаты расчета корреляции заболеваемости ЭКО и загрязненности водных объектов РВ, ЭВ и АдВ

Вода	РВ		ЭВ		АдВ	
	г	ошибка	г	ошибка	г	ошибка
Сточная	0,4971	<1%	0,2622	<1%	0,0743	<1%
Речная + озерная	-0,2941	<1%	-0,0109	<1%	0,0405	<1%
Морская + лиманная	0,1755	<1%	-0,0923	<1%	0,1911	<1%
Питьевая	-0,1848	<1%	-0,1171	<1%	-0,2950	<1%

Примечание.

г – коэффициент корреляции.

Таблица 5.2

Результаты расчета корреляции заболеваемости ОКИ и загрязненности водных объектов РВ, ЭВ и АдВ

Вода	РВ		ЭВ		АдВ	
	г	ошибка	г	ошибка	г	ошибка
Сточная	0,4812	<1%	0,2290	<1%	0,1265	<1%
Речная + озерная	-0,3538	<1%	-0,1513	<1%	0,0456	<1%
Морская + лиманная	0,1908	<1%	-0,2154	<1%	0,2269	<1%
Питьевая	-0,1728	<1%	-0,3926	<1%	-0,3058	<1%

Примечание.

г – коэффициент корреляции.

Таким образом, отсутствуют основания связывать заболеваемость ЭКО и ОКИ в Одесской области за период с 1990 по 2005 г. с загрязненностью воды указанными вирусами.

Сравнительный анализ данных заболеваемости ВГА в Одесской области за 1994-2005 г. (на 100 000 населения) (рис. 5.7) с результатами исследований проб воды на ВГА (%% позитивных проб) (рис. 5.8) показывает: пики заболеваемости в 1994, 2002, 2003 гг. сопровождалась интенсивной контаминацией ВГА всех водных объектов в 1994 г., сточной и, особенно, речной в 2002, 2003 гг.

Результаты расчетов корреляции между заболеваемостью ВГА и контаминацией водных объектов ВГА представлены в табл. 5.3.

Как видно из этих данных, можно проследить четкую корреляцию между интенсивным показателем заболеваемости ВГА и загрязнением различных вод этим вирусом. При этом, наибольшая корреляция отмечена для питьевой воды, несколько меньшая, но также достаточно высокая – для воды сточной, морской и лиманной. Для речной и озерной вод корреляция несколько меньше и находится на уровне средней. Во всех случаях корреляция статистически высоко достоверна (ошибка менее 1 %).

При сопоставлении полученных результатов выделения ВГА из водопроводной воды г. Одессы за изученный период (1996 - 2003 гг.) с сезонной динамикой заболеваемости ВГА можно отметить, что наибольшее количество ПЦР – позитивных проб отмечено в марте и октябре - ноябре, что совпадало с наиболее высокой заболеваемостью. В период снижения заболеваемости ВГА (май - август) имело место также резкое уменьшение случаев обнаружения антигена ВГА в водопроводной воде.

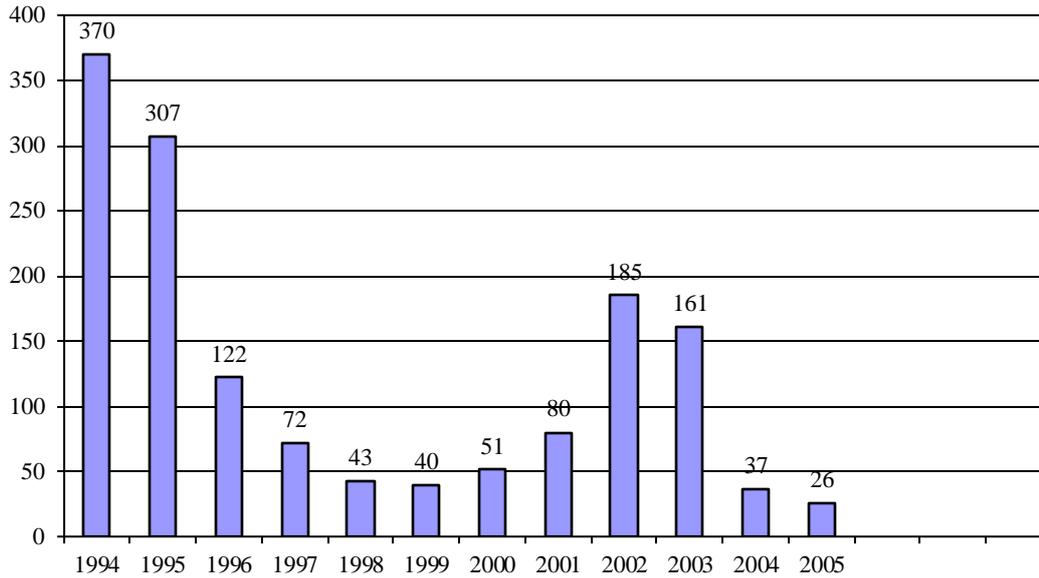


Рис. 5.7 Заболеваемость ВГА в Одесской области за 1994-2005 гг. (на 100 000 населения)

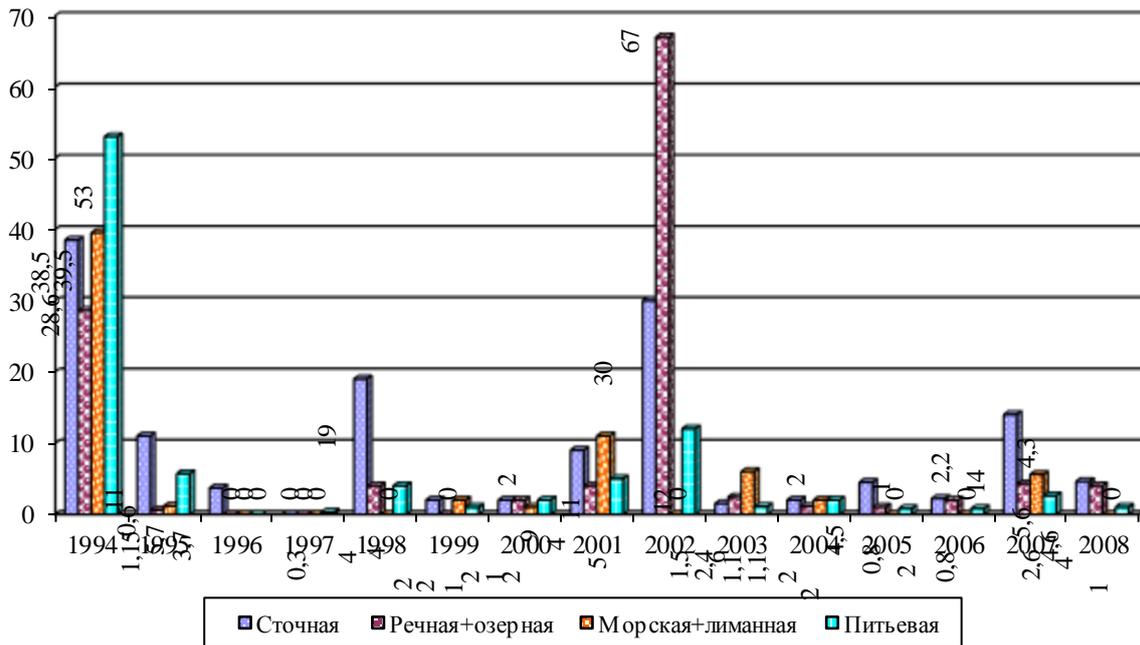


Рис. 5.8 Результаты исследований проб воды на ВГА (%% положительных проб)

Таблица 5.3

Результаты расчетов корреляции между заболеваемостью ВГА и контаминацией водных объектов ВГА

Вода	r	Ошибка
Сточная	0,6712	<1%
Речная + озерная	0,4237	<1%
Морская + лиманная	0,6587	<1%
Питьевая	0,7502	<1%

Вместе с тем, согласно [8; Раздел 4.2.4] максимальное ухудшение качества воды распределительной сети по антигену ВГА наблюдается в период весеннего паводка и предшествует сезонному росту заболеваемости населения ВГА.

Сопоставление частоты (проценты) позитивного ПЦР - теста на антигены ВГА в пробах питьевой воды г. Одессы (рис. 5.7) и заболеваемости населения ВГА (интенсивные показатели) (рис. 5.8) за 1996-2003 гг. показало определенное сходство динамики.

Установленный r между данными показателями составляет  $r=0,877$  ( $p<0,05$ ) (1996 - 2003 гг.) (графики корреляционных зависимостей представлены на рис. 5.9, 5.10), что несколько выше данного показателя ( $r=0,73$ ;  $p<0,05$ ), установленного нами ранее для другого периода (1994-2004 гг.). Учитывая, что в целом по области корреляция этих признаков высокая ( $r=0,7502$ ) и статистически высоко достоверная (ошибка менее 1 %), можно с уверенностью заключить, что в наблюдаемый период (1996-2003 гг) заболеваемость ВГА, как в Одесской области, так и в г. Одессе достоверно коррелировала с загрязненностью питьевой воды ВГА.

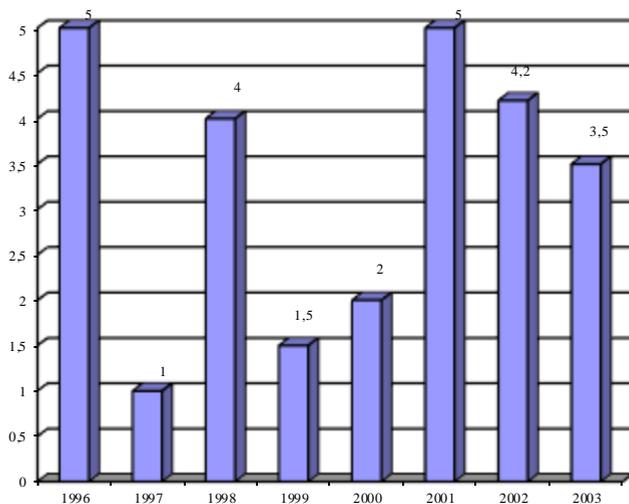


Рис. 2.9 Частота (проценты) положительного ПЦР - теста на антигены ВГА в пробах питьевой воды г.Одессы за 1996-2003 гг.

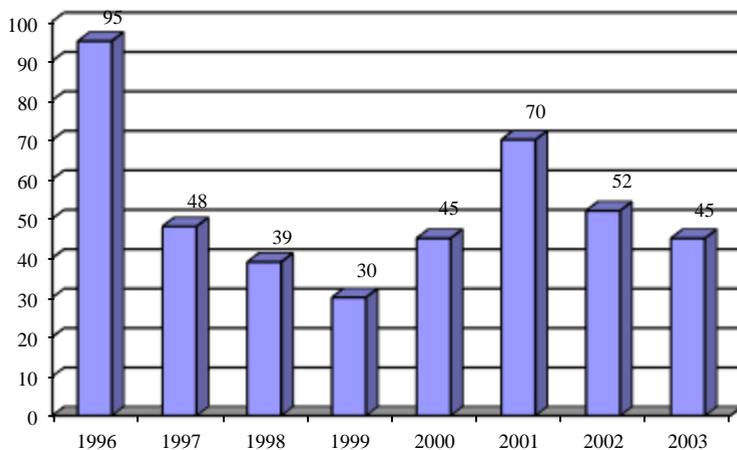


Рис. 2.10 Заболеваемость населения г. Одессы гепатитом А (интенсивные показатели) за 1996-2003 гг.

Установлено, что уровни заболеваемости ВГА населения г. Одессы в течение 2000 г. существенно увеличились от 15 в марте до 104 в октябре (абсолютные показатели) (рис. 5.11). Нами также констатирована тенденция к росту заболеваемости при сравнении абсолютных показателей за февраль 2000-2001 гг. (от 21 до 33 на третью неделю и от 14 до 20 на четвертую неделю) (рис. 5.12).

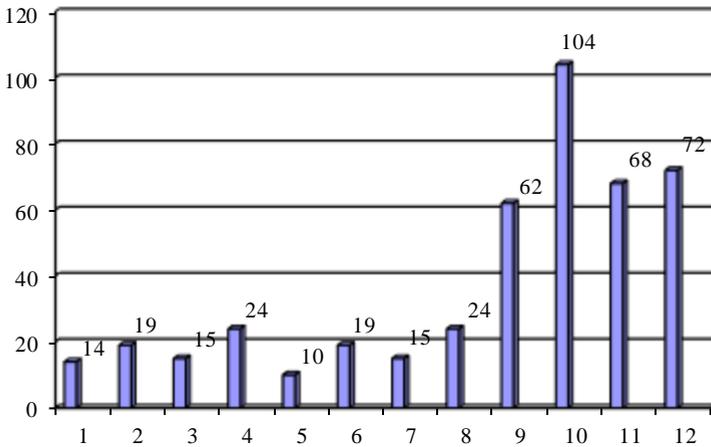


Рис. 5.11 Заболеваемость населения г. Одессы ВГА в 2000 г. (абсолютные показатели).

Это отвечает критерию сезонности данного инфекционного заболевания [8: Раздел 4.2.4] и согласуется с нашими данными относительно аналогичной динамики обнаружения ВГА в водопроводной, морской воде и сточных водах, когда наименьшее обнаружение антигена вируса ГА в водопроводной воде имело место в январе - феврале, весной количество положительных проб заметно

увеличивалось, затем следовало снижение (июнь-август) и резкий подъем в ноябре-декабре.

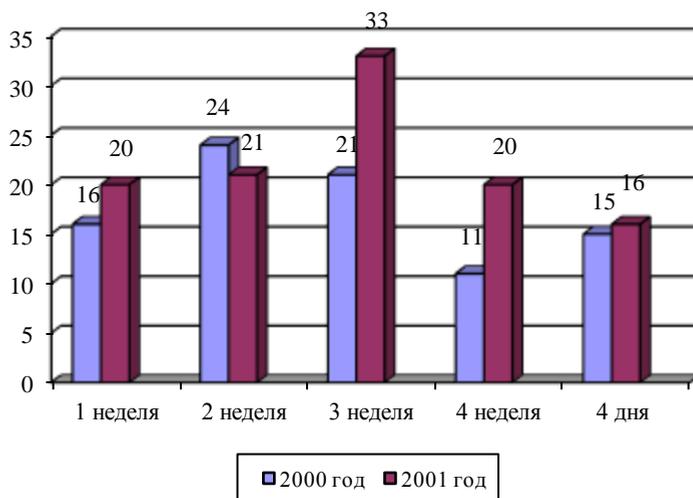


Рис. 5.12 Динамика заболеваемости населения г. Одессы ВГА за февраль 2000-2001 гг. (абсолютные показатели)

Вместе с тем, в результате анализа 61-й вспышки ВГА в целом по Украине за 1993-2007 гг. констатировано, что регистрация вспышек в течение года не сопровождалась выраженной сезонностью [6].

Расчеты показывают, что усредненная кратность увеличения заболеваемости за эти две недели составляет 1,5 и практически сопоставима с кратностью (1,55) годового роста заболеваемости за 2000-2001 гг. (45 - 70 на 100 тыс. населения соответственно) (рис. 5.6). Это подтверждает корректность полученных данных.

Таким образом, корреляционная зависимость между динамикой обнаружения антигена ВГА в питьевой воде и заболеваемостью населения ВГА высокая ( $r=0,7502$ ) (с

ошибкой менее 1 %) как для Одесской области, так и для г. Одессы ( $r=0,877$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,73$ ,  $p<0,05$  за различные временные периоды). При этом, максимальная активизация эпидемического процесса сопровождается значительным инфицированием воды различного происхождения (морская, речная, питьевая). Вместе с тем, нами же установлена определенная последовательность сезонности контаминации питьевой воды и заболеваемости населения. С нашей точки зрения, это свидетельствует о том, что сезонность и цикличность гепатита А в определенной степени нивелируются фактором спорадичности данной инфекции как результирующей значимого влияния «водного» фактора.

Полученные результаты согласуются с данными [7], согласно которым в г. Одессе в течение 1970-2004 гг. ведущая роль в этиологии ВГА принадлежала водному фактору. Установлена прямая корреляционная связь между частотой выявления антигена ВГА в водопроводной воде и зарегистрированной заболеваемостью населения ВГА в г. Одессе. Значительная контаминация питьевой воды в 1994 г. совпадала с эпидемическим подъемом заболеваемости ВГА, а значительное снижение выявления антигена ВГА в пробах воды сопровождалось достоверным снижением показателей заболеваемости ВГА.

Согласно [8] удельный вес вспышечной и групповой заболеваемости гепатитом А в Ростовской области за период с 1992 г. по 2003 г. оставался стабильным и составлял 2,5-5,0 % от общего числа зарегистрированных случаев. При этом ведущая роль в ухудшении эпидемической ситуации и возникновении вспышек среди населения принадлежала водному пути передачи вируса гепатита А. Из общего числа официально зарегистрированных вспышек гепатита А 61,4 % были водными.

В отношении ротавирусного гастроэнтерита в Ростовской области проявилась отчетливо выраженная тенденция к росту заболеваемости [8].

В работе [9] акцентировано внимание на существенной значимости РВ как ксенобиотического фактора в экологии человека в Беларуси.

Как уже отмечалось выше, существует определенная взаимосвязь степени ротавирусной контаминации питьевой воды и заболеваемостью населения: подъем заболеваемости с 1996 г. отмечен после существенного ухудшения качества воды в 1995 г. [8; Раздел 4.2.4]. Нами констатирована аналогичная закономерность: увеличение процента позитивного ПЦР – теста на антигены РВ в пробах питьевой воды г. Одесса в 1999 году предшествовало вспышке РИ в декабре 2000 – феврале 2001 года, когда в 47 % случаев от заболевших выделяли РВ. Анализ эпидемической ситуации позволил с большой вероятностью предположить, что заболеваемость вызвана РВ, а главным фактором передачи инфекции являлась питьевая вода, которая недостаточно очищена от вирусов [10].

Вместе с тем, при аналогичном уровне выявления РВ в 1997 г. в следующем, 1998 г. подъем заболеваемости не установлен. Объяснение этому факту следует искать в установленной способности РВ к реассортации (перегруппировке генов) [41; Раздел 4.2.6]: вероятно, именно в 1999 г. вирус реассортировал в наиболее контагиозный серотип.

Мы не случайно уделяем столько внимания этой вспышке, поскольку за последние годы в Украине это наиболее масштабное эпидемическое явление с водным путем передачи возбудителя [27, Введение]. Согласно данным [10] РВ начали обнаруживать в значительных количествах в ноябре-декабре 2000 г.: 13,6-21,4 % проб

питьевой воды соответственно, при этом все пробы речной воды показали контаминацию этими вирусами. В это же время начала возрастать заболеваемость населения ОКИ, которая с середины декабря приобрела характер вспышки, продолжавшейся до середины февраля 2001 г. Ротавирусная этиология заболевания была подтверждена вирусологическими исследованиями клинического материала.

Как показали дальнейшие наблюдения, принятая доза остаточного хлора  $2 \text{ мг/дм}^3$  при двухступенчатой системе хлорирования была достаточно эффективна для предупреждения вирусного загрязнения питьевой воды в водоразводящей сети города. Это подтверждает тот факт, что при постоянном выделении РВ в районе водозабора за весь период режима усиленного обеззараживания в водопроводных сетях РВ не выделяли. При снижении дозы остаточного хлора до нормативной ( $0,3-0,5 \text{ мг/л}$ ) возобновились случаи идентификации РВ в водопроводной воде [10].

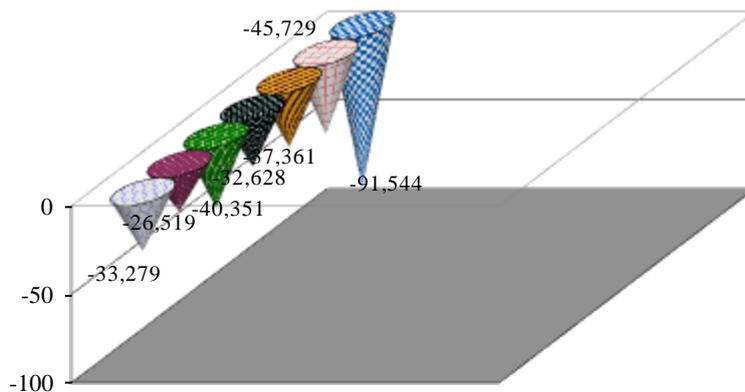
Это отчасти позволяет подвергнуть сомнению убеждение авторов работы [8; Раздел 4.2.4] об определенной последовательности и сезонности взаимосвязи контаминации воды РВ и заболеваемости РИ, когда первое предшествует второму. Вместе с тем, это не отрицает феномен реассортации [41; Раздел 4.2.6], когда нарастание титра вирулентного реассортированного генотипа в речной воде достигло своего критического порога. С другой стороны, это согласуется с нашими данными, представленными выше, и данными литературы [6] относительно круглогодичной циркуляции ВГА в питьевой воде во взаимосвязи с круглогодичной спорадической заболеваемостью населения. С нашей точки зрения, это не противоречие, а дополнение к нашему предположению, суть которого сводится к следующему:

периодичность, цикличность и сезонность водно-обусловленных инфекций РИ и ВГА являются не статическими, но скорее динамическими характеристиками эпидемического процесса; при этом такой динамизм тем более выражен, чем более значим уровень персистенции и непредсказуемости контаминации возбудителями этих инфекций (реассортированными вирусами) водных объектов и питьевой воды в первую очередь, результирующей чего является, главным образом, спорадическая, и в меньшей степени, вспышечная заболеваемость населения.

Для исследованных популяций населения констатирована в той или иной степени выраженная отрицательная тенденция всех групп инфекционной заболеваемости.

За исключением положительной тенденции для энтеритов с установленным возбудителем (8,404) в г. Измаил и ОКИ с неустановленным возбудителем (6,651) в г. Белгород-Днестровский.

Наиболее выраженная отрицательная тенденция для ВГА (-91,544) в г. Ильичевск существенно (в 2,1 - 3,5 раза) превосходила аналогичный показатель для других территорий и Украины в целом (рис. 5.12). Полученные данные согласуются с установленными нами ранее: анализ заболеваемости гепатитом А в Украине, Одесской области, гг. Одессе и Ильичевске за период с 1993 по 2003 гг. позволил установить, что г. Ильичевск отличается тенденция к снижению заболеваемости данной инфекцией, которая превосходила в 1,8 - 2 раза аналогичный показатель на других указанных территориях.



□ Измаил -33,279	■ Болград -26,519
■ Б-Днестровский -40,351	■ Одесса - 32,628
■ Одесская область -37,361	□ Украина -45,729
■ Ильичевск-91,544	

Рис. 5.13 Показатель тенденции к снижению заболеваемости ВГА населения Украины, Одесской области, г. Одессы и некоторых населенных пунктов Одесской области за 1994-2004 гг.

Полученные данные являются косвенным подтверждением высокой и надежной вирулицидной эффективности ДОХ. Вторым косвенным подтверждением вирулицидной эффективности ДОХ является тесная корреляция полученных данных с результатами вирусологических исследований: на протяжении изученного периода в водопроводной воде г. Ильичевска антигены ВГА не выявляли.

Таким образом, ДОХ является действенным средством снижения заболеваемости населения гепатитом А [38, Раздел 2].

### ***5.2 Характеристика заболеваемости кишечными инфекциями населения Украинского Придунавья: к анализу вклада водного фактора***

Цель настоящей работы состояла в анализе взаимосвязи контаминации водопроводной воды вирусами и заболеваемости населения этого региона кишечными инфекциями.

В работе применяли аналитические и математические методы исследований.

Источником аналитических исследований служили материалы санитарно-вирусологического мониторинга водных объектов Украинского Придунавья, выполненного Центральной иммуно-вирусологической лабораторией ГУ «Одесский областной лабораторный центр госсанэпидслужбы Украины» в течение 1996-2003 гг. За этот период в пробах питьевой воды определены аденовирусы (АВ), энтеровирусы (ЭВ), реовирусы (РеВ), вирус гепатита А (ВГА), ротавирусы (РВ). Информацией по заболеваемости населения кишечными инфекциями (гастроэнтероколиты установленной этиологии /ГУЭ/, гастроэнтероколиты неустановленной этиологии /ГНЭ/,

ВГА) служили отчеты районных санэпидемстанций за период с 1999 по 2013 гг., поступающие в Главное управление государственной санитарно-эпидемиологической службы в Одесской области.

Статистическую обработку проводили классическими методами.

Определяли среднюю величину показателя, ошибку и 95% доверительный интервал ( $\Delta_{(95)}$ ) [11].

Характер распределения (равномерное, случайное, конгрегационное) определяли по формуле, приведенной в книге «Основы экологии» [12].

Процентное соотношение и 95% доверительные интервалы вычисляли по стандартным формулам. При малых выборках расчет процентного отношения проводили по формуле Фишера. При оценке и сравнении показателей относительной доли при показателях, равных 0 % или 100 % показатель относительной доли вычисляли по формуле Ван дер Вардена [13].

Для сравнения двух альтернативных распределений использовали критерий  $\chi^2$ . В этом случае достоверными считались значения  $\geq 3,841$ , что соответствует ошибке  $\leq 5\%$  допустимой в медико-биологических исследованиях. При малых выборках достоверность различия рассчитывали по формуле Фишера: достоверными в этом случае считали данные при ошибке  $\leq 1\%$  [3].

Для вычисления степени многообразия системы, как математического выражения разнообразия структуры и частоты встречаемости компонентов, использовали формулу:

$$I = \sum_{i=0}^k -p_i \log_2 p_i$$

где  $I$  – показатель степени многообразия,  $p_i$  – вероятность встречаемости каждого компонента (в процентах, деленных

на 100). Максимум средней информации означает неустойчивое состояние популяции (сообщества), меняющей свой состав. Минимум – решительное преобладание нормы, редкость вариантов и, следовательно, устойчивость популяции. Этот же показатель вычисляли и при оценке многообразия биоценозов ввиду его применимости в общем виде для оценки любых гетерогенных систем [14].

Сопоставление результатов оценки заболеваемости населения ГУЭ, ГНЭ и ВГА в гг. Измаил, Болград, Килия, Рени с выделением кишечных вирусов из водопроводной воды показало следующее.

Заболеваемость ГУЭ в г. Измаиле с 1999 по 2003 год имела конгрегационный характер распределения, следовательно, можно утверждать, что статистически достоверно в разные годы фиксировались спады и всплески заболеваемости. Действительно, достоверность различия между 1999 годом (минимум заболеваемости) и 2003 годом (максимум заболеваемости) высокая,  $\chi^2=64,006$ , ошибка значительно ниже 1%.

Такая же картина наблюдалась и для ГНЭ. Однако, в данном случае минимум заболеваемости отмечен в 2000 и 2003 гг., а максимум - в 2002 г. -  $\chi^2=27,825$ , различие высоко-достоверно, ошибка значительно ниже 1%.

Для ВГА минимум - максимум заболеваемости зарегистрированы в 1999 и 2001 г. соответственно,  $\chi^2=73,494$ , различие высоко-достоверно, ошибка значительно ниже 1%.

В водопроводной воде за период 1996-2003 гг. были обнаружены только ВГА и АВ, при этом АВ обнаруживались статистически высоко-достоверно в 4 раза чаще, чем ВГА,  $\chi^2=5,329$ , различие высоко-достоверно, ошибка значительно ниже 1%. Также этот вирус

статистически достоверно выделялся из водопроводной воды чаще, чем РВ, ЭВ и РеВ.

РВ, ЭВ и РеВ по результатам ПЩР в водопроводной воде обнаружены не были. Однако, учитывая чувствительность реакции, а также небольшую выборку (40, 37 и 10 исследований соответственно) нельзя утверждать, что они в воде реально отсутствовали. Статистические расчеты показали, что при данных выборках они могут присутствовать, но с частотой обнаружения меньше 7,0, 7,5 и 23,3 % соответственно, хотя не исключено и их полное отсутствие. Следует также отметить определенные трудности в интерпретации результатов санитарно-вирусологического мониторинга, что отражено в работе [15], а именно высокую долю (15-30 % проб) отсутствия определений отдельных вирусов в связи с нехваткой соответствующих тест-систем.

В г. Болград заболеваемость ГУЭ, ГНЭ и ВГА также имела конгрегационный характер распределения, то есть статистически достоверно имелись годы с подъемами и спадами заболеваемости. Максимум заболеваемости ГУЭ приходился на 2000 г., а минимум – на 2001 г., различие статистически высоко-достоверно,  $\chi^2=11,820$ , ошибка значительно меньше 1%. Для ГНЭ максимум заболеваемости пришелся на 1999 г., а минимум – на 2003 г.,  $\chi^2=15,018$ , ошибка значительно меньше 1%. Максимальная заболеваемость ВГА отмечена в 2002 г., а минимальная – в 2003 г.,  $\chi^2=43,856$ , ошибка значительно меньше 1%.

Из воды в г. Болград, в отличие от г. Измаил, за период 1996-2003 гг. выделялись все 5 изученных возбудителей. При этом характер распределения конгрегационный, следовательно, статистически достоверно различные вирусы выделялись с разной частотой. При этом, частота выделения ВГА статистически высоко-достоверно ниже,

чем РВ и АВ ( $\chi^2$  значительно выше 3,841, ошибка значительно ниже 1 %) и находится на уровне частоты выделения ЭВ ( $\chi^2 = 0,211$ , различие статистически недостоверно). В то же время РВ и АВ выделялись статистически высоко-достоверно чаще, чем ЭВ.

В г. Килия заболеваемость ГУЭ, ГНЭ и ВГА также в 1999-2003 годах имела конгрегационный характер. Для ГУЭ максимум зарегистрирован в 1999 и 2000 г., минимум – в 2001 году ( $\chi^2 = 6,029$ , ошибка менее 5%); ГНЭ максимум в 2002 г., минимум – в 2000 г. ( $\chi^2 = 10,046$ , ошибка менее 1%); ВГА - в 2002 и 2001 гг. соответственно ( $\chi^2 = 59,266$ , ошибка менее 1%).

Как и в г. Болград, в отличие от г. Измаил, из воды в период 1996-2003 гг. были выделены все 5 изучаемых вирусов. Вирусы статистически достоверно выделялись с разной частотой, о чем свидетельствовал конгрегационный характер распределения. При этом статистически достоверное различие в частоте выделения отмечалось только между вирусами АВ-ЭВ. Между другими вирусами статистически достоверного различия в частоте выделения не отмечается.

В г. Рени, как и в предыдущих случаях, констатирована тенденция к конгрегационному характеру распределения заболеваемости гастроэнтерокалитами и ВГА по годам. Максимум заболеваемости ГУЭ пришелся на 2001, а минимум – на 2003 г. Однако, в отличие от рассмотренного выше, это различие находилось на самом крайнем пределе достоверности. Для ГНЭ установлена статистически высоко достоверная частота заболеваемости в 1999 г. по сравнению с минимумом в 2003 г. ( $\chi^2 = 7,928$ , ошибка менее 1%). Заболеваемость ВГА была максимальной в 2001 году, а минимальная – в 1999 году ( $\chi^2 = 7,606$ , ошибка менее 1%).

В период с 1996 по 2003 г. из воды были выделены 4 из 5 изучаемых вирусов. ЭВ зарегистрированы не были, однако, учитывая небольшой размер выборки (16 исследований), статистический расчет показывает, что если бы эти вирусы присутствовали в количестве менее 15,9 % проб, то обнаружить их не представилось бы возможным. Конгрегационный характер частоты выделения свидетельствует о статистически достоверном различии. Статистически достоверных различий не отмечалось у вирусов ВГА-РВ, ВГА-ЭВ и РВ-ЭВ. Различие в частоте обнаружения в воде между всеми остальными вирусами статистически высоко достоверно, ошибка для одной пары вирусов (ВГА-РвВ) меньше 5% допустимых в медико-биологических исследованиях, а для остальных 6 – даже меньше 1 %.

ВГА выделялся из водопроводной воды во всех городах практически с одной частотой (различие не достоверно) и при этом является минорным компонентом ценоза. РВ статистически достоверно чаще выделяется в г. Болград, чем в гг. Измаил и Килия. АВ статистически достоверно в г. Рени выделяли чаще, чем в гг. Измаил, Болград и Килия. ЭВ практически с одной частотой выделяли во всех обследованных городах (различие статистически не достоверно). РВ только в Рени выделяли статистически достоверно чаще, чем в Килие. Между остальными вирусами по городам различия не наблюдается. Это позволяло усреднить данные и рассмотреть выделение вирусов суммарно по придунайским городам Одесской области.

Распределение частоты обнаружения вирусов в водопроводной воде суммарно в городах Придунавья носило конгрегационный характер. Следовательно статистически достоверно можно утверждать, что рассмотренные вирусы различались по частоте их

обнаружения в воде. При этом, различие в частоте обнаружения между всеми вирусам в воде статистически достоверно. Исключение составляли только АВ–РеВ и РВ–РеВ, для которых различие в частоте обнаружения статистически не доказано.

Анализ структуры биоценозов вирусов в воде изученных городов показал следующее.

В г. Измаил доминировал АВ, субдоминантную группу представлял ВГА: достоверность различия  $\chi^2=5,329$ , различие достоверно, ошибка менее 5%. Остальные 3 вируса можно отнести к минорному компоненту ценоза. Они либо отсутствуют в воде, либо присутствуют в незначительном количестве, ниже уровня чувствительности метода выделения.

В г. Болград в ценозе доминировали РВ и АВ. Различие между ними статистически не достоверно, что позволяет отнести их к одной экологической группе. При этом они статистически достоверно отличались от ВГА и ЭВ, которые представляли минорный компонент ценоза. Отнести РеВ к какой-либо группе не представлялось возможным в связи с малой выборкой изученного материала.

В г. Килия в вирусном биоценозе воды существенного различия в частоте выделения вирусов не прослеживалось. Статистически достоверное различие регистрировалось только между АВ и ЭВ, что позволяет вирус АВ отнести к доминантной группе, а ЭВ – к минорному компоненту ценоза. Учитывая общую тенденцию, вирусы ВГА, РВ и РеВ можно отнести к субдоминантной группе, однако, не исключено, что при большей выборке исследования некоторые из них могли бы относиться к доминантной группе.

В г. Рени доминировал АВ, субдоминантный компонент ценоза представлен РеВ – различие

статистически достоверно. Остальные вирусы представляли минорный компонент ценоза, статистически достоверно отличаясь от АВ и РеВ, а между собой статистически не различались.

Суммарно по всем 4-м городам в воде доминировал АВ; РеВ и РВ представляли субдоминантную группу. Вирусы ВГА и ЭВ представляли минорный компонент ценоза.

Таким образом, можно судить с определенной степенью достоверности, что во всех изученных городах и суммарно по региону в водопроводной воде доминирует АВ, а ЭВ встречается редко, остальные вирусы встречаются с разной частотой между указанными.

Расчет степени многообразия биоценоза вирусов в воде 4-х городов показал следующие результаты: Измаил – 0,7219; Болград – 1,6994; Килия – 2,0635; Рени – 1,3727; суммарно по региону – 1,9463.

Высокая степень многообразия, особенно в гг. Болград, Килия, Рени и суммарно по всему региону, свидетельствует о нестабильности вирусных биоценозов в воде и о возможной смене доминирования вирусов в ценозах.

Следует отметить, что отсутствие возможности размножения вирусов в воде не отрицает существование их биоценозов в этой экосистеме. Вода в данном случае является одной из экологических составляющих системы циркуляции этих вирусов в природе, куда они попадают из системы «паразит-хозяин» и вторично передаются хозяину. Следовательно, эта система объективно отражает состояние экологического комплекса «хозяин-паразит-среда» и является индикатором вирусного биоценоза.

Полученные результаты подтверждают установленный ранее факт [8; Раздел 4.2.2] доминирования АВ как основных вирусных контаминантов воды.

Поскольку АВ значительно чаще и в больших количествах (по сравнению с ЭВ) выявляют в неочищенных сточных водах, в настоящее время превалирует мнение об их использовании как индикаторов вирусного загрязнения воды [16].

В отличие от предыдущих эпидемиологических исследований [7; 38, Раздел 2], в которых установлена достоверная корреляционная связь контаминации водопроводной воды вирусом гепатита А и заболеваемости населения ВГА, здесь такой зависимости не обнаружено, что объясняется, прежде всего, малой выборкой результатов санитарно-вирусологического мониторинга, значительной долей отсутствия определений конкретных вирусов, различными временными периодами санитарно-вирусологических и эпидемиологических исследований. Однако, это не отрицает влияние вирусов не только на сезонность и цикличность вирусных кишечных инфекций, но, что особенно важно, на спорадичность такой заболеваемости [38, Раздел 2]. Последнее подчеркивает необходимость верификации этих возбудителей и тщательного молекулярно-эпидемиологического расследования каждого случая инфекции.

Таким образом, анализируя заболеваемость кишечными инфекциями населения Украинского Придунавья в контексте вклада водного фактора, можно заключить следующее.

Конгрегационный (волнообразный) характер распределения, выявленный при математическом анализе сопоставления заболеваемости населения Украинского Придунавья гастроэнтероколитами установленной и неустановленной этиологии, а также ВГА, и контаминации питьевой воды аденовирусами, энтеровирусами, реовирусами, вирусом гепатита А, ротавирусами, является косвенным свидетельством влияния вирусов на

заболеваемость кишечными инфекциями в этом регионе. Это тем более вероятно в связи с низкой эффективностью очистки поверхностных вод в этом регионе.

Аденовирусы являются доминантной группой биоценоза вирусов в питьевой воде гг. Измаил, Болград, Килия, Рени, что свидетельствует о необходимости типирования этих вирусов в воде, верификации этих возбудителей у больных и эпидемиологической оценки такой взаимосвязи.

Наибольшее многообразие биоценоза вирусов в питьевой воде в гг. Болград (1,6994) и Килия (2,0635), свидетельствующее о возможной смене доминирования вирусов в ценозах, может объясняться тем, что эти населенные пункты водоснабжаются из поверхностных водозаборов (оз. Ялпуг и р. Дунай соответственно), которые в большей степени, нежели подземные (гг. Измаил, Рени), подвержены загрязнению неочищенными либо недостаточно очищенными сточно-фекальными водами.

Следует признать крайне недостаточным объем санитарно-вирусологического мониторинга водных объектов этого региона и необходимость качественного и количественного его расширения.

Подтверждением кризисного состояния качества питьевой воды в Украине является вспышка ротавирусной инфекции в г. Измаил Одесской области в июне 2016 года. Анализ вспышки показал следующее.

В результате мощных ливней в 14.06.2016 г., когда в городе за два часа выпала месячная норма осадков, была затоплена основная часть города, особенно юго-западная и северо-западная. Учитывая рельеф местности в этих микрорайонах, дождевая вода длительное время оставалась на территории, на других территориях города вода быстро ушла в сторону р. Дунай. Ливневая канализация в данный

период не в состоянии была справиться с большим объемом дождевых вод.

Первые случаи заболеваний острой кишечной инфекцией были зарегистрированы 15.06.16 г., когда за медицинской помощью обратилось двое больных (в 14.00 часов), что отвечало ежедневному сезонному фону заболеваемости. После 20.00 часа увеличилось обращение больных с однотипной клинической картиной. В дальнейшем распределение заболеваемости по датам обращения выглядело следующим образом:

5.06.16 - всего 6, из них 3 ребенка;

16.06.16 - всего 24, из них 18 детей (прирост в 4 раза);

17.06.16 - всего 84, из них 44 ребенка( прирост в 3,5 раза);

18.06.16 - всего 108, из них 67 детей (прирост 28,5%);

19.06.16 - всего 114, из них 70 детей (прирост 5,6 %).

По состоянию на 12.00 часов 19.06.2016 года зарегистрировано всего 344 больных острыми кишечными инфекциями, из них 213 детей до 18 лет. Всего находилось на стационарном лечении 217 больных (54 взрослых, 163 ребенка). Выписано для продолжения лечения (амбулаторно) 147 лиц.

Клиническая картина заболевших : интоксикация - 100 %, рвота - 98 %, жидкий стул - 95 %, температура до 38 °С - 82 %, боль в животе - 42 %, сыпь и энантема - до 1 %. Заболевание у всех больных средней тяжести.

По результатам исследований в стуле больных в 30 случаях выявлена условно-патогенная флора, в том числе, энтеропатогенная *E. coli* (23), стафилококк (5), клебсиелла (1), *Ps. aeruginosa*. Дополнительно проведенный ПЦР-ротатест стула больных показал наличие 8 позитивных образцов из 11.

Заболеваемость по возрастным группам:

до 1 года - 2 ребенка (1,4 %),

0-5 лет - 26 %,

5-9 лет - 21 %,  
10-17 лет - 22 %,   
взрослых - 30 %.

Таким образом, наиболее пораженной группой были дети от 0 до 9 лет. Среди организованного детского населения (дошкольные учебные заведения) заболеваемость регистрировалась одиночными случаями и составила 6,3 % от общего количества заболевших детей.

При анамнезе больных и анализе факторов, которые способствовали возникновению заболевания, установлено, что 93 % пострадавших связывали свою заболеваемость с употреблением сырой питьевой воды, 3 % - с молочными продуктами домашнего приготовления, 4 % - с употреблением овощей и фруктов, которые были вымыты водопроводной водой. При проведении эпидемического расследования основная заболеваемость зарегистрирована на северо-западной и юго-западной части города, то есть территории, которая была больше всего затоплена, в частности это касается дворовых туалетов в частном секторе. Основная заболеваемость (57,4 %) зарегистрирована у жителей частного сектора, в том числе среди жителей с. Броска - 7 лиц, из них 6 детей, и с. Матроска - 2 лица (1 ребенок). В данных населенных пунктах водоснабжение осуществляется из сетей городского водопровода.

Кроме того, на данной территории дождевые ливневые воды задерживались на определенное время, а на других территориях такое явление отсутствовало. На данной территории расположена сливная канализация, которая была не в состоянии принять большие объемы дождевых стоков. На территории микрорайона Южный заболеваемость острыми кишечными инфекциями не регистрировалась. Это следует объяснить тем, что население этого района получает питьевую воду от

отдельных скважин, которые находятся на более высоком уровне по сравнению со скважинами, которые обеспечивают водой населения основной частью города. Предыдущий вывод свидетельствует о высокой достоверности ротавирусной этиологии заболевания.

Прокомментировать это можно следующим образом. Анализ вспышек инфекционной патологии за период с 1998 по 2006 гг. в Украине показал, что водный фактор передачи возбудителя присутствовал в 20 % случаев заболеваний [5]. Есть все основания считать эти данные заниженными: в США в исследовании вспышек инфекций, которые передаются через воду, с 1946 по 1980 гг. установлено, что более 80% вспышек были связаны с недостатками обработки и распределения воды [17].

В процессе анализа взаимосвязи инфекционной заболеваемости населения и качеством питьевой воды за 1994-2004 гг. установлено, что г. Измаил выделяется позитивной тенденцией для энтеритов с установленным возбудителем (8,404). В этой же работе установлено, что наиболее выражена негативная тенденция для вирусного гепатита А(ВГА) (- 91,544) в г. Ильичевск, где питьевая вода обеззараживалась диоксидом хлора в штатном режиме работы генератора, существенно (в 2,1 - 3, 5 разы) превышала аналогичный показатель для других территорий и Украины в целом [38, Раздел 2].

Заболеваемость в Украинском Придунавье (особенно в г. Измаил и отдельных районах, которые варьируют в зависимости от групп болезней) за период 2005-2015 гг. достоверно выше ( $\chi^2 \geq 3,841$ ) по сравнению с другими регионами области по всем группам инфекционных заболеваний (за исключением ВГА) : сумме острых кишечных заболеваний (ОКЗ); энтеритам, вызванным другими установленными возбудителями (детей в возрасте 0 -14 лет); гастроэнтероколитами взрослых;

инфекционным и паразитарным болезням [85, Раздел 4.1.6.1].

Наше предположение состоит в следующем: источник загрязнения имеет все признаки последовательности - подтопление интенсивно загрязненными ливневыми водами скважин, а затем дополнительное интенсивное загрязнение грунтовыми водами скважин и инфильтрация в водоносный горизонт в результате мощного несанкционированного сброса необработанных сточных вод вверх по течению р. Дунай (который произошел накануне вспышки и не был учтен при ее анализе).

Ситуация усложняется тем, что Придунайский регион вообще и р. Измаил в частности, находятся в зоне дополнительных эпидемиологических рисков в результате трансграничного переноса возбудителей р. Дунай из соседних стран. Предотвращение таких рисков возможно, если учесть необходимость выполнения условий Протокола по проблемам воды и здоровья, который ратифицирован Украиной [18]. В Протоколе, в частности, констатировано, что предотвращение, ограничение и сокращение степени распространения заболеваний, связанных с водой, являются важными и неотложными заданиями, которые могут быть удовлетворительным образом решены лишь на основе более тесного сотрудничества на всех уровнях и между всеми секторами как в пределах отдельных стран, так и между государствами. Для достижения цели данного Протокола стороны Протокола пытаются обеспечить качество воды в окружающей среде, которая не угрожает здоровью человека, качество питьевой воды, которое отвечает Руководству ВОЗ из контроля качества питьевой воды [23, Введение], что позволит сократить масштабы вспышек и случаев заболеваний, связанных с водой.

### **5.3 Анализ риска контаминации питьевой воды возбудителями инфекционных заболеваний для здоровья населения**

Наиболее распространенная модель расчета уровней микробного риска изложена в последнем издании Руководства по качеству питьевой воды [23, Введение], в основе которой находится Качество необработанной воды (CR) (микроорганизмов на литр) по приоритетным контаминантам – возбудителям водно-обусловленных инфекций: бактериальному (*Campylobacter*), вирусному (*Rotavirus*) и паразитарному (*Cryptosporidium*) (табл. 5.1).

На основе данной модели рассчитаны уровни микробного риска ряда патогенов, передающихся питьевой водой, которые по данным различных авторов представлены в табл. 5.2.

Моделирование [2] показало наличие экспоненциального роста заболеваемости гепатитом А при преодолении 3,5-4 %-ного барьера фиксации антигенов ВГА в воде при 5 % антигенположительных проб (рис. 5.14), и значительно более резкий скачок заболеваемости данной патологией даже при незначительном превышении 5 % проб, содержащих антигены (рис 5.15) [38, Раздел 2;19].

По мнению автора [41, Раздел 2.1] методики оценки риска нуждаются в дальнейшем развитии. Любое вычисление риска в значительной степени зависит от возможной оценки путей заражения питьевой воды, инфекционной дозы и восприимчивости населения. Хотя попытки оценки рисков от патогена питьевой воды в некоторых случаях моделируют и действительно приблизительно прогнозируют сферу действия болезни, неопределенность слишком велика.

Таблица 5.1

Взаимосвязь приемлемого бремени болезней и качества водоисточника по отдельным патогенам: пример расчета<sup>a</sup>

Речная вода (загрязняемая бытовыми стоками и животными)		<i>Cryptosporidium</i>	<i>Campylobacter</i>	<i>Rotavirus</i> <sup>a</sup>
1	2	3	4	5
Качество необработанной воды (CR)	Микроорганизмов на литр	10	100	10
Степень очистки, необходимая для установления приемлемого риска (PT)	Процент уменьшения содержания	99,994%	99,99987%	99,99968%
Качество питьевой воды (CD)	Микроорганизмов на литр	$6,3 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-5}$

1	2	3	4	5
Потребление некипяченой питьевой воды (V)	Литров в день	1	1	1
Экспозиция к патогенам через питьевую воду (E)	Микроорганизмов в день	$6,3 \times 10^{-4}$	$1,3 \times 10^{-4}$	$3,2 \times 10^{-5}$
Дозозависимая реакция (r)	Вероятность инфекций на организм	$4,0 \times 10^{-3}$	$1,8 \times 10^{-2}$	$2,7 \times 10^{-1}$
Риск инфекции (Pinf,d)	В день	$2,5 \times 10^{-6}$	$2,3 \times 10^{-6}$	$8,5 \times 10^{-6}$
Риск инфекции (Pinf,y)	В год	$9,2 \times 10^{-4}$	$8,3 \times 10^{-4}$	$3,1 \times 10^{-3}$
Риск (диарейной) инфекции от данной инфекции (Pill inf)		0,7	0,3	0,5

1	2	3	4	5
Риск (диарейной) инфекции (Pill)	В год	$6,4 \times 10^{-4}$	$2,5 \times 10^{-4}$	$1,6 \times 10^{-3}$
Бремя болезней (db)	Удельный DALY	$1,5 \times 10^{-3}$	$4,6 \times 10^{-3}$	$1,4 \times 10^{-2}$
Подверженная часть (fs)	Процент населения	100%	100%	6%
Бремя болезни (DB)	DALY в год	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$	$1 \times 10^{-6}$
Формулы: $CD = CR \times (1 - PT)$ $E = CD \times V$ $P_{inf,d} = E \times r$				

<sup>a</sup> Данные из регионов с высоким доходом. В регионах с низким доходом болезнь протекает тяжелее, однако инфицирование через питьевую воду не является преобладающим.

Таблица 5.2.

Уровни микробного риска некоторых патогенов, передающихся питьевой водой

№ пп.	Наименование	Степень риска	Источник
	<i>Aeromonas hydrophila</i>	$7,3 \times 10^{-9}$	1, Раздел 4.1.1.
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	$9 \times 10^{-2}$ (для лиц, получающих антибиотикотерапию)	1, Раздел 4.1.1.
	<i>Campylobacter</i>	$2,5 \times 10^{-4}$	23, Введение
	<i>Nontuberculous mycobacteria</i>	$1,8 \times 10^{-5}$	90, Раздел 4.1.5.
	Adenovirus	$8,3 \times 10^{-5} - 8,3 \times 10^{-3}$	6, Раздел 4.2.2.
	Вирусы Коксаки В (CBV)	$3,91 \times 10^{-3} - 7,4 \times 10^{-3}$	32, Раздел 4.2.3.
	<i>Rotavirus</i>	$5 \times 10^{-1} - 2,45 \times 10^{-3}$	13, Раздел 4.2.6.
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	$1 \times 10^{-6}$	38, Раздел 4.3.1.
	<i>Giardia intestinalis</i>	$4,8 \times 10^{-3}$ (для систем, использующих загрязненные поверхностные воды); $1,3 \times 10^{-4}$ (для подземных вод)	11, Раздел 4.3.2.
	<i>Naegleria fowleri</i>	$8,5 \times 10^{-8}$ (при плавании или водных процедурах)	6, Раздел 4.3.3.

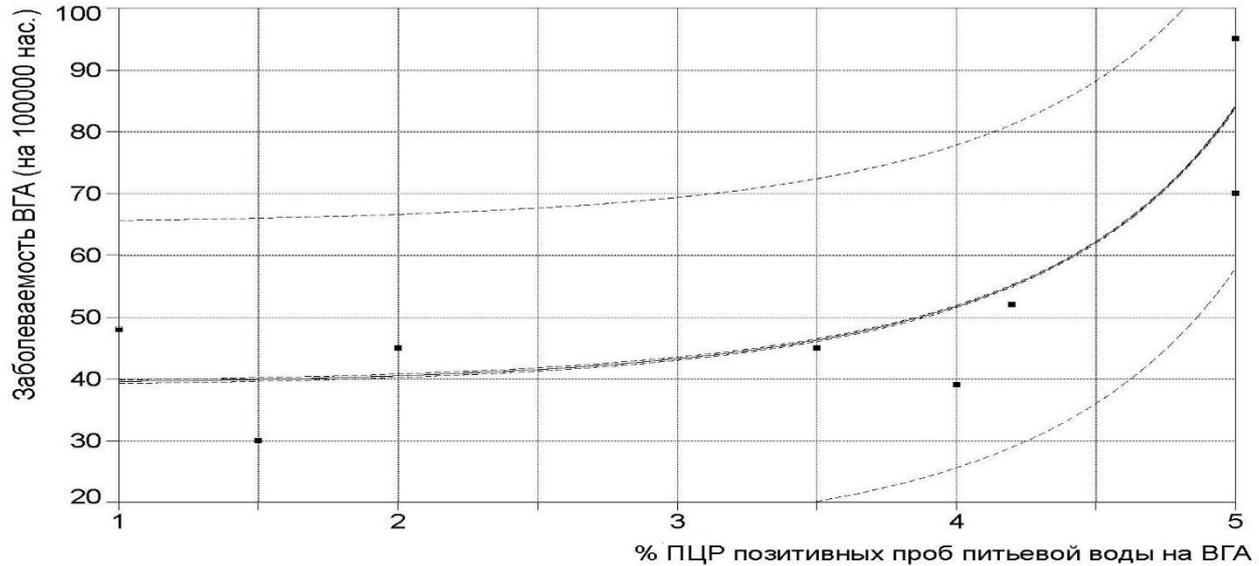


Рис. 5.14 Результаты математического моделирования заболеваемости ВГА в зависимости от % (5) ПЦР положительных проб питьевой воды на ВГА

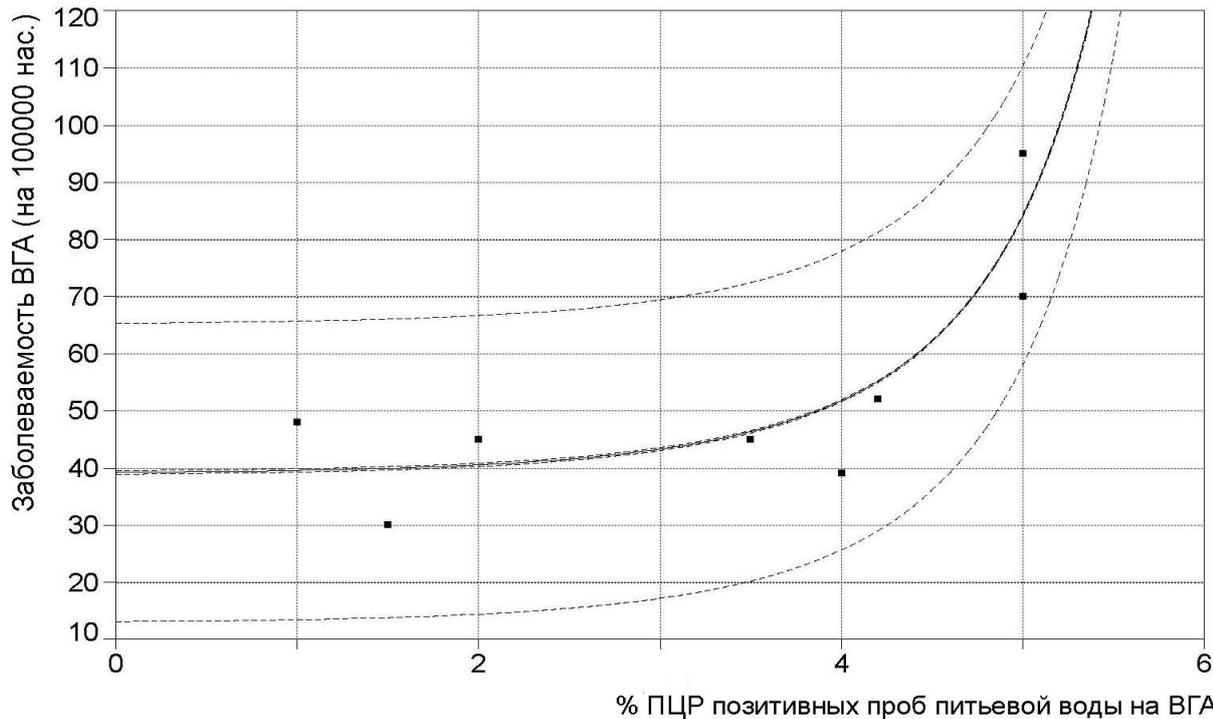


Рис. 5.15 Результаты математического моделирования заболеваемости ВГА в зависимости от % (6) ПЦР положительных проб питьевой воды на ВГА

Необходимы усовершенствованные методики оценки риска, которые бы принимали во внимание неравномерное распределение патогена в питьевой воде, включали бы лучшие оценки инфекционной дозы и могли бы более точно предусмотреть инфекционность микроорганизма в природных условиях. Помимо этого, для точных оценок необходимо включение в модели определения риска заражения взаимодействия среди микробов и *между микробами и химическими веществам* (выделено нами), как это сейчас делается для отдельных химических соединений.

Акцент на выделенном словосочетании заключается в том, что только в этом, среди известных нам, обзоре литературы, автор, известный американский специалист в области нормирования качества воды Т. Е. Ford излагает необходимость учитывания взаимодействия биологического и химического загрязнения воды как самостоятельного (но, вероятно, главного) фактора риска для здоровья населения.

Такая прогностическая математическая модель нами разработана и представлена в разделе 10.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Васильев К. Г., И. К. Рейнару, В. Н. Ягодинский Аналитическая эпидемиология. Таллин: Валгус. 1977. 295 с.
2. Аксютин З. М. Элементы математической оценки результатов наблюдений в биологических и рыбохозяйственных исследованиях. М., 1968. Глава 12. Связь между признаками. Регрессия. Корреляция. С. 177 – 207.
3. Минцер О. П., Угаров Б. Н., Власов В. В. Методы обработки медицинской информации. К.: Вища

- школа. 1982. 2.3. Оценка различий между частотами появления признака в отдельных сериях наблюдений. С. 44 – 50.
4. Разработка компьютерной программы эпидемиологического и эпизоотологического анализа базы данных мониторинга туляремии в Украине и некоторых других программ для научно-исследовательских работ. Отчет по НИР УкрНИПЧИ им.И.И.Мечникова. № ГР 0102U001226. Одесса, 2003. 435 с.
  5. Мариевский В. Ф., Доан С. И. Вода как фактор риска вирусных инфекций. *Вода і водоочисні технології*. 2007. № 2. С. 50-54.
  6. Спалахи на гепатит А в Україні за 1993-2007 рр. І. П. Колеснікова та ін. Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни. 2008. Випуск 6. С. 50-52.
  7. Козишкурт О. В. Епідеміологічна характеристика та роль водного фактору в поширенні гепатиту А в м.Одесі : автореф. дис. на здобуття наук. ступ. канд. мед. наук : спец. 14.02.02 «Епідеміологія». О. В. Козишкурт. К. 2006. 21 с.
  8. Зыкова Т. А. Совершенствование вирусологических исследований водных объектов окружающей среды в системе санитарно-вирусологического надзора: авт. дис. на соиск. уч. степ. канд. мед. наук : спец. 03.00.06 «Вирусология». М. 2006. 24 с.
  9. Вирина А. С., Плотникова К. Ю., Гудков В. Г. Ротавирусы как ксенобиотический фактор в экологии человека в Белоруси. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008. №3. Приложение 2, часть 2. С. 344-345.
  10. Климентьев И.Н., Филонов В. Н., Бабич И. В. Актуальный вопрос водоснабжения г. Одессы – вирусное загрязнение водоисточника и разводящей

- сети. Сб. науч. ст. «Вода и здоровье-2000». Одесса. ОЦНТЭИ. 2000. С. 136-139.
11. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М. 1975. 295 с.
  12. Дажо Р. Основы экологии. Пер. В.И. Назаров; ред. В.В. Алпатов. Москва : Прогресс. 1975 . 415 с.
  13. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М. 1968. 420 с.
  14. Шмальгаузен И. И. Кибернетические вопросы биологии. Новосибирск. 1968. 224 с.
  15. Ковальчук Л.Й., Мокієнко А.В. Гігієнічна оцінка вірусної контамінації водних об'єктів Українського Придунав'я. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія.* 2014. - № 4(2). С. 41-48.
  16. Evaluation of human adenovirus and human polyomavirus as indicators of human sewage contamination in the aquatic environment. J. Hewitt et al. *Water Research.* 2013. V. 47(17). P. 6750-6761.
  17. Lippy E. C., Waltrip S. C. Waterborne disease outbreaks 1946-1980: A thirty-five-year perspective. *J. Amer. Water. Works Assoc.* 1984. V. 76. P. 60-67.
  18. Protocol on Water and Health to the 1992 Convention on the Protection and Use of Transboundary Watercourses and International Lakes Adopted on 17 June 1999 at the Third Ministerial Conference on Environment and Health. MP.WAT/AC.1/1999/1. EHSO 02 02 05/8. 24 March 1999. 27 p.
  19. Мокиенко А.В., Кузьмин В.Е. Аналитическое исследование риска микробной контаминации питьевой воды для здоровья населения. *Вісник морської медицини.* 2008. №3-4(41-42). С.37-44.



## РАЗДЕЛ 6

### ВОДА КАК ФАКТОР РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Проблема внутрибольничных, или нозокомиальных (от греческого *nosokomion* – больница), или госпитальных инфекций (“*hospital infection*”, “*nosocomial infection*”), в последние десятилетия стала одной из наиболее актуальных в системе санитарно - гигиенического и противоэпидемического обеспечения лечебно - профилактических учреждений во всех странах мира. Научная медицинская общественность вынуждена признать, что эра антибиотиков, которая началась более 90 лет тому, привела к непредсказуемым изменениям в развитии классического эпидемического процесса, прежде всего в больницах. Необходимо отметить, что лечебно-профилактические учреждения – это специфические объекты, где концентрируются больные – люди с ослабленной иммунной системой, которым проводится значительное количество инвазивных диагностических и лечебных процедур. Следовательно, в больнице имеют место все условия (источник, множественность факторов передачи, восприимчивые организмы) для формирования и распространения госпитальных штаммов микроорганизмов, которым присуща, как правило, множественная устойчивость к антибиотикам и способность быстро приспосабливаться к неблагоприятным факторам. Традиционный пейзаж микроорганизмов - возбудителей наиболее распространенных гнойно-воспалительных заболеваний сегодня приобрел принципиально другой вид, значительно разнообразился за счет условно патогенных или, даже, сапрофитных видов микробов.

В Украине в настоящее время критическая ситуация с ВБИ усложняется также в связи с продолжительной

трансформацией всей системы медицинской помощи и традиционной нехваткой денежных средств для надлежащего содержания муниципальных лечебных учреждений. Угроза непрерывного распространения ВБИ усиливается целым рядом факторов, среди которых следует отметить рост количества многопрофильных лечебных учреждений, создание новых видов медицинского оборудования, приборов, инструментария, лечебных препаратов, внедрение новых видов инвазивных (инструментальных) диагностических и лечебных вмешательств, увеличение количества больных с угнетенным иммунитетом, неблагоприятные социально-экономические условия для большинства населения.

Наибольшее распространение в Украине приобрели внутрибольничные гнойно-воспалительные заболевания (до 85 %), частота возникновения которых колеблется от 3 % до 35 %. Такие расхождения показателей вызваны тем, что в Украине, к сожалению, до сих пор нет четкой и достоверной системы регистрации ВБИ. Для отдельных патологий на высоком уровне сохраняется внутрибольничная заболеваемость на вирусные гепатиты, инфекции области хирургического вмешательства, инфекции мочевыводящей системы, инфекции желудочно-кишечного тракта и т.п. Известны случаи заражения людей в больнице вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

Печальные последствия ВБИ можно сформулировать одной фразой: человек, обратившись в медицинское учреждение за помощью, вместо нее может получить новое, иногда более тяжелое и опасное заболевание, лечение которого потребует больше средств, времени, физических и психических ресурсов пациента. Само существование ВБИ, как госпитального феномена, перечеркивает главный принцип медицины “no nocere” – “не навреди” и ставит под сомнение главное назначение

больничного заведения – лечение больного. При таких условиях очень важным является внедрение комплекса мероприятий, которые без значительных финансовых затрат смогли бы существенным образом снизить распространенность ВБИ. Один из путей – это углубление специальных знаний и навыков практических врачей и студентов высших медицинских учебных заведений по вопросам профилактики возникновения и распространения ВБИ. Информация по этим вопросам ныне рассредоточена во множестве нормативных документов, учебников, монографиях. В методическом пособии [1] (автор принимал участие в его написании) освещены и объединены наиболее актуальные вопросы относительно современных гигиенических и эпидемиологических подходов к профилактике ВБИ в Украине.

В обзоре [2] всесторонне рассмотрена проблема микробного загрязнения воды в больницах как причины внутрибольничных инфекций и отмечено, что руководящие принципы для предотвращения таких инфекций не существуют. Рекомендовано дополнительное обеззараживание воды в больницах для минимизации риска ее загрязнения для здоровья.

В этой работе отмечено, что при всей важности других источников внутрибольничных вспышек наименее изученным фактором является вода в системах госпитального водоснабжения [3-5]. Поэтому, представляется необходимым подробный анализ данных литературы, отраженный в этом обзоре, а также в более поздней (2005 г.) аналитической публикации М. Ехнер с соавт. [7].

Способность микробов выживать и размножаться в резервуарах воды больниц описана более 40 лет назад [6]. Многочисленные исследования [8-49] идентифицировали воду как источник внутрибольничной инфекции. Эти

микроорганизмы могут приобрести и впоследствии передать антибактериальную устойчивость [50] и продуцировать токсины, как, например, в катастрофической вспышке, вызванной вторичным загрязнением воды в системах гемодиализа (110 случаев и 43 летальных исхода) [51]. Несмотря на рост числа водных внутрибольничных вспышек, какие-либо руководящие принципы для их предотвращения отсутствуют.

Источником данных служили изданные между 1 января 1966 г. и 31 декабря 2001 г. публикации на английском языке в базе данных MEDLINE, найденные по ключевым словам – вода, больницы, инфекции, а также все изданные резюме докладов между 1 января 1987 г. и 31 декабря 2000 г. на ежегодных конференциях американских обществ микробиологии, инфекционных болезней и госпитальной эпидемиологии. Исследованные случаи или вспышки водных внутрибольничных инфекций (кроме вызванных штаммами *Legionella*) были проанализированы по следующим позициям: болезнетворные микроорганизмы и их восприимчивые штаммы; источник, участок (ки) инфекции, и метод (ы) оценки взаимосвязи и экологические изоляты. Ссылка на легионеллез подразумевала прежде всего общие черты, которые существуют между этой инфекцией и другими водными болезнетворными микроорганизмами. В центре внимания находились исследования инфекций в результате контаминации воды из системы водоснабжения больницы, в отличие от таковой отдалённых от центра участков, которые, возможно, пришли в соприкосновение с водой, например сливы и клапаны. Также рассмотрены рекомендации для предотвращения водно-обусловленных внутрибольничных инфекций, в частности пневмонии.

Установлено следующее.

Из всех связанных с водой болезнетворных микроорганизмов *L. pneumophila* наиболее вероятная и типичная причина внутрибольничной инфекции. Возбудителей внутрибольничных водных инфекций объединяют общие черты: (1) присутствие и рост в водных резервуарах [3, 4], (2) выраженная ассоциация с водными биопленками [52], (3) потребность в питательных веществах и определенной температуре для роста (оптимальный рост при 25 °С-45 °С с торможением роста при более высоких и более низких температурах) [53], (4) связь между инфекцией и изменением конструкции водоразводящей системы [3, 28, 54], (5) способы передачи (аэрозольный, пероральный, перкутанный) [5, 54, 55]. Подобно штаммам *Legionella* эти бактерии, включая *P. aeruginosa*, существуют не только в биопленках, но также в свободноживущих амебах [56, 57], которые служат им микросредой обитания и защищают их от дезинфицирующих средств [57].

Хотя рекомендации для предотвращения легионеллеза излагаются в медицинских учебниках, [55, 58], внутрибольничные водные инфекции, вызванные другими возбудителями в значительной степени проигнорированы, несмотря на высокие уровни заболеваемости и смертности [8 - 49]. Это подтверждают следующие факты.

Внутрибольничные инфекции, вызванные водными бактериями, включают бактериемии, трахеобронхиты, пневмонии, синуситы, инфекции мочевых путей, менингит, раневые инфекции, перитонит, глазные инфекции, др. [8 - 49]. Установлено, что *P. aeruginosa* может сохраняться в воде больницы в течение длительного времени [17] и вызывать внутрибольничные вспышки [8-19], часто с высокой резистентностью возбудителя. *Stenotrophomonas maltophilia*, как причина внутрибольничных водных

инфекций, является мультирезистентным микроорганизмом [20-24]. Другие бактерии включают штаммы *Aeromonas*, *Acinetobacter*, *Burkholderia*, *Enterobacter*, *Flavobacterium*, другие штаммы *Pseudomonas*, *Serratia*, др. [25-38]. В целом, такие внутрибольничные водные инфекции вызваны бактериями, стойкими по крайней мере к 2 классам антибактериальных агентов, в 13 (76 %) из 17 вспышек, для которых выполнено тестирование устойчивости (табл. 4.1, 4.2).

Патогенные микобактерии, которые изолированы из воды больницы, могут сохраняться в водных системах несколько лет [39], и являются возбудителями серьезных внутрибольничных вспышек [39-41].

Известны случаи внутрибольничного аспергиллеза вопреки воздушной фильтрации. Предполагаются другие источники микозной контаминации микросреды больниц [3, 28], включая водные системы распределения, в том числе, госпитальные [59-61] с внутрибольничными инфекциями [48, 49]. Например, штаммы *Fusarium* в водной системе одной больницы в Хьюстоне (Техас) вызвали инфекции среди пациентов [48]. Другие плесени, включая штаммы *Aspergillus*, были выделены в этой же больнице и в 2 других системах водоснабжения больницы в Литл-Роке (Арканзас) [61]. *Exophiala jeanselmei* связывают с 23 опасными для жизни внутрибольничными инфекциями [49]. Установлено водное происхождение плесневых грибов *Aspergillus* [62, 63] и *Pseudallescheria boydii* [64], которые вызвали серьезные микозные поражения у практически

Таблица 6.1

Внутрибольничные инфекции, связанные с водоснабжением больницы (только вода из-под крана и водные резервуары): сообщения, подтверждающие взаимосвязь

Микроорганизм	Источник	Инфицированный орган, среда	Метод(ы) оценки взаимосвязи	Резистентность микроорганизма*
1	2	3	4	5
Бактерии				
<i>P. aeruginosa</i>	Trautmann et al., 2001 [8]	Кровь, легкие, брюшина, трахея, моча	AP-PCR	Не сообщается
	Bert et al., 1998 [9]	Легкие, синусы, моча	DNA macrorestriction analysis	Резистентный
	Buttery et al., 1998 [10]	Кровь, центральный венозный катетер, кожа, моча	PFGE	Резистентный
	Ferroni et al., 1998 [11]	Моча	PFGE	Не сообщается
	Ezpeleta et al., 1998 [12]	Кровь	ERIC-PCR, RAPD	Не сообщается

1	2	3	4	5
	Burucoa et al., 1995 [14]	Не сообщается	DNA fingerprinting	Чувствительный
	Richard et al., 1994 [15]	Кровь, легкие, раны	DNA typing, serotyping	Резистентный
	Kolmos et al., 1993 [16]	Кровь	Phage typing, serogrouping	Чувствительный
	Grundmann et al., 1993 [17]	Кровь, ЦСЖ, трахея	Genotyping, serotyping	Не сообщается
	Worlitzsch et al., 1989 [18]	Моча	ExoA DNA probe	Не сообщается
<i>S. maltophilia</i>	Weber et al., 1999 [20]	Брюшина, респираторный тракт, кожа	PFGE	Резистентный
	Verweij et al., 1998 [21]	Трахея	RAPD	Резистентный
	Chachaty et al., 1998 [22]	Кровь, стул	PFGE	Резистентный
	Talon et al., 1994 [23]	Кровь, стул, глотка, моча	PFGE	Резистентный
<i>Serratia marcescens</i>	Carlyn et al., 1998 [25]	Глаз, стул	PFGE	Не сообщается

1	2	3	4	5
---	---	---	---	---

<i>Acinetobacter baumannii</i>	Pina et al., 1998 [29]	Кожа, раны	PFGE, biotyping	Не сообщается
<i>Aeromonas hydrophila</i>	Picard и Goulet, 1987 [34]	Кровь	Electrophoretic esterase typing	Не сообщается
<i>Chryseobacterium species</i>	Schuijmer et al., 1998 [38]	Кровь	AP-PCR	Не сообщается
Микобактерии				
<i>M. avium</i>	Von Reyn et al., 1994 [39]	Диссеминированный	PFGE	Не сообщается
<i>M. fortuitum</i>	Kauppinen et al., 1999 [41]	Диссеминированный	AP-PCR	Чувствительный
	Hector et al., 1992 [42]	Респираторный тракт, раны	PFGE	Не сообщается
	Burns et al., 1991 [43]	Слюна	Phenotype analysis, plasmid profiles, PFGE	Частично сообщается
<i>M. xenopi</i>	Benitez et al., 1999 [44]	Различные	PCR-based techniques	Не сообщается
	Desplaces et al., 1995 [45]	Позвоночный столб	Chromosomal restriction fragment patterns	Резистентный
1	2	3	4	5

<i>M. kansasii</i>	Picardeau et al., 1997 [46]	Абсцессы, кровь, кость, слюна, желудок, моча	RFLP, PFGE, AFLP, PCR	Не сообщается
<i>M. chelonae</i> и <i>M. fortuitum</i>	Wallace et al., 1989 [47]	Грудинный раневая инфекция, протезный клапан	Electrophoresis of enzymes, plasmid profiling	Резистентный к доксициклину  Чувствительный к доксициклину
Грибы				
<i>Fusarium solani</i>	Anaissie, 1998 [48]	Диссеменированный	RFLP, RAPD, IR-PCR	Резистентный
<i>Exophiala jeanselmei</i>	Nucci et al., 1998 [49]	Диссеменированный	RAPD	Не сообщается
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Anaissie et al., 2002 [59]	Легкие	PCR, SSDP	Не сообщается

Примечания: AP-PCR indicates arbitrarily primed polymerase chain reaction; PFGE, pulse-field gel electrophoresis; ERIC-PCR, enterobacterial repetitive intergenic consensus sequence PCR; RAPD, random amplified polymorphic DNA; ExoA, exotoxin A; RFLP, restriction fragment length polymorphism; AFLP, amplified fragment length polymorphism; IR-PCR, inter-repeat PCR; SSDP, sequence-specific DNA primer analysis, ЦСЖ - цереброспинальная жидкость; \* резистентность к 2 или более классам антибиотиков.

Таблица 6.2

Внутрибольничные инфекции, связанные с водоснабжением больницы (только вода из-под крана и водные резервуары): сообщения, не подтверждающие взаимосвязь

Микроорганизм	Источник	Инфицированный орган, среда	Метод(ы) оценки взаимосвязи	Резистентность микроорганизма*
1	2	3	4	5
Бактерии				
<i>P. aeruginosa</i>	Rudnick et al., 1996 [13]	Кровь	Серотипирование	Не сообщается
	Martino et al., 1985 [19]	Кровь	Серотипирование	Резистентный
<i>S. maltophilia</i> <i>P. multivorans</i> ( <i>B. cepacia</i> )	Khardori et al., 1990 [24]	Кровь, легкие, моча, раны	Серотипирование, антибиограмма	Резистентный
	Basset et al., 1970 [26]	Раны	Серотипирование, антибиограмма	Не сообщается
<i>P. mesophilica</i>	Gilchrist et al., 1986 [27]	Кровь, носоглотка	Антибиограмма	Не сообщается
<i>P. paucimobilis</i>	Crane et al., 1981 [29]	Слюна, моча	Временная ассоциация	Не сообщается

1	2	3	4	5
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Ritter et al., 1993 [30]	Катетер, трахея, желудок, пупок	Биохимический профиль, антибиограмма	Резистентный
<i>Enterobacter cloacae</i>	Banjeree et al., 1996 [31]	Кровь, респираторный тракт, моча, раны	Антибиограмма	Резистентный
<i>Flavobacterium meningosepticum</i>	Pokrywka et al., 1993 [32]	Кровь, респираторный тракт	Временная ассоциация	Чувствительный
	Abrahamsen et al., 1989 [33]	Кровь, менингс	Временная ассоциация	Чувствительный
<i>Campylobacter jejuni</i>	Rautelin et al., 1990 [35]	Стул	Временная ассоциация	Не сообщается
<i>S. marcescens</i> , <i>K. oxytoca</i> , <i>K. pneumoniae</i>	Pegues et al., 1994 [37]	Кровь, менингс	Серотипирование, временная ассоциация	Резистентный

1	2	3	4	5
<i>P. aeruginosa</i> , <i>P. vesicularis</i> , <i>S. maltophilia</i>	Vanholder et al., 1990 [36]	Кровь	Временная ассоциация	Не сообщается
Микобактерии				
<i>Mycobacterium chelonae subsp abscessus</i>	Soto et al., 1991 [40]	Полость носа	Временная ассоциация	Чувствительный

Примечания: методы оценки см. табл.1; \* резистентность к 2 или более классам антибиотиков

Анализ вспышек токсоплазмоза показал, что наличие *Toxoplasma gondii* в загрязненной воде является вероятным возбудителем внутрибольничных водных инвазий [67].

Несколько патогенных вирусов выделены из больничных систем водоснабжения [4], хотя о внутрибольничных водных инфекциях, вызванных этими агентами, не сообщается.

Некоторые из исследований [13, 19, 24, 26, 27, 29, 30-33, 35-37, 40], включенных в этот обзор [2], не использовали соответствующие эпидемиологические методы или современные молекулярные инструменты взаимосвязи и полагались на менее информативные методы, такие как серотипирование и антибиотикограмма (табл. 6.2). Однако, 29 других исследований [8-12, 14-18, 20-23, 25, 29, 34, 38, 39, 41 - 49, 59] представляют убедительные эпидемиологические и молекулярные доказательства, подтверждающие, что система водоснабжения больницы является источником серьезных водных внутрибольничных инфекций (табл. 6.1).

Вероятно, упомянутые здесь вспышки представляют лишь часть общего количества водных внутрибольничных инфекций, поскольку эти вспышки касаются выделения болезнетворного микроорганизма из воды. Здесь не учитывается, что вода являлась резервуаром патогенов в других вспышках, при которых микроорганизмы не выделялись или из-за неадекватного осуществления выборки или изменений роста патогенов в водной системе (например, после ремонта или при застое воды в тупиковых точках). В этих случаях, вероятность которых крайне высока, вода больницы может загрязнять поверхности (раковины, душевые рожки, джакузи), медицинское оборудование (трубки подачи воды, эндоскопы,

дыхательное оборудование), воздействуя в конечном счете на чувствительный организм пациента [2, 68-116] (рис. 6.1).

Таким образом, поверхности, медицинское оборудование или персонал могут оказаться источником болезнетворных микроорганизмов. При этом, вода больницы могла быть первичным фактором, но не была проверена, или организм не был выделен из-за переменных, упомянутых ранее.

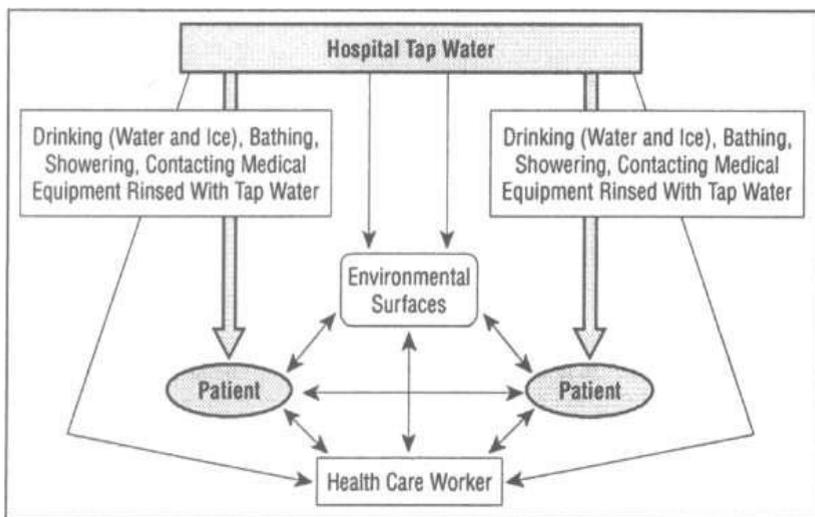


Рис. 6.1 Передача водных болезнетворных организмов в больничной среде. Толстые стрелки указывают маршруты передачи, которые являются предметом обсуждения этого обзора; тонкие стрелки, другие возможные маршруты передачи, которые не включены в этот обзор.

Сорок девять сообщенных вспышек [2, 68-116], в которых, возможно, произошел такой сценарий, включали

инфекции, возбудителями которых являлись следующие патогены: *Acinetobacter baumannii*, *A. calcoaceticus*, *Alcaligenes faecalis*, *A. xylosoxidans*, *B. cepacia*, *E. cloacae*, *Ewingella americana*, штаммы *Flavobacterium*, стрептококки группы А, *P. aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *S. maltophilia*, *P. thomassii*, штаммы *Pseudomonas*, *Rahnella aquatilis*, *Salmonella urbana*, ванкомицин-резистентные энтерококки, *M. chelonae*, *Candida tropicalis*, *Aspergillus niger*, *Acremonium kiliense* и разновидности *Cryptosporidium*. - Однако, из-за трудности идентификации исходного источника инфекции в таких сообщениях эти вспышки авторы [2] исключили и ограничились случаями, в которых вода больницы зарегистрирована как единственный резервуар патогенов.

Оценка масштабов данной проблемы показала следующее.

Авторы [2] минимизировали этот фрагмент, сосредоточившись на пневмонии, вызванной исключительно *P. aeruginosa*. Это не случайно, поскольку число случаев внутрибольничных пневмоний составляет 20 - 45 % всех внутрибольничных инфекций [117, 118] и 23000 летальных исходов ежегодно в одних только США (по состоянию на 1993 год), при этом 20 % этих пневмоний вызваны *P. aeruginosa* [118]. Вода была подтверждена как источник *P. aeruginosa* при внутрибольничных вспышках и высказано предположение, что такую взаимосвязь следует рассматривать как частое явление (табл. 4.1). Действительно, Trautmann и соавт. [8] в 7-месячном - исследовании в хирургическом блоке интенсивной терапии установили, что 5 (29 %) из 17 пациентов были заражены *P. aeruginosa*, генотипы которой были обнаружены в воде из-под крана. Несмотря на обширный литературный поиск, авторами [2] не найдено взаимосвязи внутрибольничных

инфекций, вызванных *P. aeruginosa*, с другими источниками, например, продуктами питания.

Поскольку 20 % внутрибольничных пневмоний вызваны *P. aeruginosa* [118], что сопровождается 4600 смертельных случаев ежегодно, и 30 % этих инфекций являются водными [8], расчетная ежегодная смертность от водных внутрибольничных пневмоний, вызванных *P. aeruginosa* в США составляет приблизительно 1400. Эта оценка не учитывает, что несколько других водных патогенов могут также быть возбудителями внутрибольничной пневмонии (табл. 4.1, 4.2), что эти патогены могут вызывать множество других инфекций и что такие водные инфекции часто не диагностируются [119] или пропущены в течение нескольких лет [120-122]. Таким образом, вклад водных патогенов в общую структуру ВБИ может быть огромным.

Пути инфицирования пациентов водными патогенами различны. Первичная причина ухудшения качества воды - рост биопленок и коррозия систем водораспределения и поверхностей резервуаров вследствие неудовлетворительной конструкции или изношенности и застоя воды [52, 123]. Увеличение водопотребления в летние месяцы или ремонтные мероприятия увеличивают поток через тупиковые точки с участками застоя воды, что высвобождает микроорганизмы из биопленок [52-54].

Воздействие водных патогенов на пациентов в больнице происходит при приеме душа, купании, питье (вода или лед) [124-126] и при контакте с загрязненным медицинским оборудованием (системы подачи воды, эндоскопы, дыхательное оборудование) вследствие промывания водой из-под крана [3-9]. Источники микроорганизмов включают резервуары воды, воду из-под крана и души. Известно, что даже крайне незначительные

количества микроорганизмов в воде могут вызвать инфекцию [63-65, 123-127]. Например, наличие 1 ооцисты *Cryptosporidium parvum* в 1000 л питьевой воды может вызвать 6000 инвазий ежегодно в городе размером Нью-Йорк [128], а единственный прием внутрь стакана (200 мл) воды может привести к серьезному микозному поражению [63-66, 127].

Только в одном [17] из исследований не найдено патогенов в системе водоснабжения больницы, что отнюдь не исключает факта ее загрязнения в связи с ограниченным числом образцов или изучением отдельного сегмента системы или возможным загрязнением кранов пациентами.

После вспышки криптоспоридиоза в Милуоки (Висконсин) в 1993 г. (403 000 заболевших, 4400 госпитализаций, и 104 смертельных случая) [129], несколько агентств здравоохранения выпустили рекомендации для иммунодепрессивных пациентов [130, 131]. В них указано, что таким пациентам "должна быть предоставлена информация о мерах, гарантирующих безопасность питьевой воды и возможность потреблять для питья бутилированную, кипяченую или фильтрованную воду во время вспышки" [131]. В Великобритании рекомендации еще более строгие: "люди с ослабленным иммунитетом не должны пить некипяченую воду" [130]. В США введены дополнительные стандарты чистоты воды для предотвращения водно-обусловленных инфекций (Safe Drinking Water Act) [132].

CDC (Центр контроля и профилактики заболеваний) предложил рекомендации для предотвращения внутрибольничной пневмонии и легионеллеза, которые включают обычное обслуживание системы водоснабжения больницы и использование стерильной воды иммунодепрессивными пациентами [133].

Для предотвращения внутрибольничного аспергиллеза [133], CDC "настоятельно рекомендует" следующее: (1) уменьшение воздействия на пациентов из группы риска потенциальных источников *Aspergillus spp.* и другие грибов и (2) устранение источника *Aspergillus*. Поскольку оппортунистические плесени могут колонизировать системы воды больницы и поражать больных в составе аэрозоля после водных процедур [60, 61], эти рекомендации CDC подразумевают профилактику внутрибольничных микозов.

Для центров трансплантации при вероятной контаминации воды *Legionella spp.* CDC рекомендует использование стерильной воды для питья, чистки зубов, промывки назогастральных трубок, ополаскивания дыхательного оборудования. CDC также рекомендует избегать приема душа, заменив его использование обтираниями стерильными салфетками, своевременное устранение утечек и поломок в системе водоснабжения с целью предотвращения роста плесени [134] (табл. 6.3).

Рекомендации по предотвращению внутрибольничных водных инфекций состоят в следующем [2]. Они основаны на руководящих принципах безопасности воды, особенно для иммунодепрессивных лиц [130, 131]. Большая уязвимость этих пациентов к инфекции при госпитализации (обычно на пике их иммунодепрессии) подчеркивает необходимость обеспечения более высоких стандартов качества питьевой воды и принятия непосредственных мер по предотвращению водных инфекций. Примером успешного применения этих мер является существенное сокращение легионеллеза и криптоспоридиоза как водно-обусловленных инфекций [126, 135]

Таблица 6.3

## Руководящие принципы относительно превентивных мер контроля водоснабжения больниц

Агентство	Меры	Мероприятия в больнице
1	2	3
Департамент окружающей среды и здоровья Великобритании	Стерильная вода 133	Неприменимы
США		
Центр контроля и профилактики заболеваний	Обучение пациентов о (1) риске заражения при использовании воды из-под крана (2) предотвращение потребления воды из-под крана	Профилактика оппортунистических инфекций у реципиентов в центрах трансплантации костного мозга [133, 134]
Другие агентства и ассоциации*		
		<i>Legionella</i> . Содержание системы водоснабжения больницы в адекватном состоянии (обеззараживание воды). Предотвращение воздействия воды из-под крана и душа на пациентов из группы риска в случае

		обнаружения штаммов <i>Legionella</i> в системе водоснабжения
1	2	3
		<i>Aspergillus spp.</i> и другие грибы. Минимизация воздействия на пациентов из группы риска <i>Aspergillus spp.</i> в системе водоснабжения.
		Устранение аэрозольного пути передачи. Устранение источников микозной контаминации Своевременный ремонт системы водоснабжения и контроль влажных мест как источника размножения плесневых грибов.

Примечания: \*Environmental Protection Agency, Food and Drug Administration, National Institutes of Health, American Society for Microbiology, Society of Healthcare Epidemiologists of America, Department of Agriculture, Infectious Disease Society of America, American Public Health Association, American Society of Tropical Medicine and Hygiene, American Water Works Association, Water Quality Association, Association of Metropolitan Water Agencies, Association of State and Territorial Public Health Laboratory Directors, American Dental Association, American Dietetic Association, National Alliance of State and Territorial AIDS Directors, National Association of County Health Officials, National Association of Persons With AIDS, National Association of State Public Health Veterinarians, National Center for Infectious Diseases, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, Council of State and Territorial Epidemiologists.

Авторы [2] считают возможным добавить к перечисленным такие рекомендации (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Эффективные меры предотвращения вспышек внутрибольничных водных инфекций

Метод	Источник
Ремонт систем водоснабжения	Banjeree et al., 1996 [31]
Дезинфекция систем водораспределения, включая резервуары	Chachaty et al., 1998 [22]; Picard and Goulet 1987 [34]; Vanholder et al., 1990 [37]; Soto et al., 1991 [40],
Программа обслуживания систем водоснабжения	Chachaty et al., 1998 [22]; Picard and Goulet 1987 [34]; Vanholder et al., 1990 [35]
контроль кранов	Ferroni et al., 1998 [17] Kolmos et al., 1993 [19]
предотвращение потребления воды из-под крана (для мытья, питья и процедур)	Verweij et al., 1998 [21]; Chachaty et al., 1998 [22]; Picard and Goulet 1987 [34]; Breiman et al., 1990 [124]
Немедленное прекращение связи оборудования с источниками воды	Rudnick et al., 1996 [13]; Kolmos et al., 1993 [19]

Авторы [2] рекомендуют выполнение руководящих принципов CDC [133, 134] независимо от контаминации системы водоснабжения больницы *Legionella* и расширить их для всех иммунодепрессивных пациентов. Эти рекомендации основаны на следующем:

- (1) культуральное исследование воды больниц на *Legionella* в большинстве центров трансплантации обычно не выполняется, о чем свидетельствуют вспышки легионеллеза, не верифицированные в течение 10 лет [120-122];
- (2) оппортунистические плесени могут загрязнять систему водоснабжения больницы и воздействовать на пациентов в виде аэрозоля при приеме водных процедур;
- (3) другие иммунодепрессивные пациенты (больные раком, после трансплантации, др.) также в группе риска заражения легионеллезом [55] и другими внутрибольничными водными инфекциями [7-9].

Обеззараживание воды может происходить в результате кипячения в течение 3 минут. Воду можно применять бутилированную. Применяются другие доступные технологии дезинфекции, из которых для небольших количеств наиболее применима дистилляция (табл. 6.5). Поскольку мытье в душе является доказанным фактором передачи патогенов (аэрозоль) [60, 51, 124], представляется благоразумным отказаться от этой процедуры, заменив ее стерильными салфетками [136]. Рекомендуются также соответствующая дезинфекция оборудования больницы и предотвращение контакта такого оборудования с водой из-под крана [137].

Можно утверждать, что выполнение эффективных методов (например, контроль мытья рук) достаточно для предотвращения этих инфекций. Однако, существенный уровень внутрибольничных инфекций (10 %) сохранился после значительного увеличения требований гигиены рук (от 48 % до 66 %) [138].

Таблица 6.5

Эффективность методов дезинфекции воды по отношению к различным патогенам\*

Метод	<i>Legionella</i>	<i>Mycobacteria</i>	Грибы	Вирусы	Паразиты
Дистилляция или кипячение	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent	Excellent
Хлорирование	Fair-good	Poor	Poor	Good	Poor
Обратный осмос	Good	Good	Not tested	Good	Excellent
Медь/серебро ионизация	Excellent**	Not tested	Not tested	Not tested	Not tested
Ультрафильтрация	Not tested	Not tested	Not tested***	Poor	Excellent
Озонирование	Good	Not tested	Not tested	Excellent	Excellent
УФ - облучение	Good	Not tested	Not tested	Fair-poor	Excellent
Йодирование	Good	Poor	Not tested	Good	Poor

\*Excellent - очень эффективный; Good - хороший, клинически существенное сокращение микробного загрязнения; Fair-good - некоторое сокращение микробного загрязнения, но клинически сомнительное; Poor - плохой, отсутствие или незначительность снижения микробного загрязнения (клинически бесполезный); Not tested – не тестировались.

\*\* Ограниченные данные.

\*\*\* Вероятность эффективности.

Кроме этого, несмотря на обширное внедрение образовательных программ с целью пропаганды важности мер контроля инфекции, уровень понимания этого со стороны сотрудников больниц остается низким [138]. Это свидетельствует о необходимости применения двух и более методов дезинфекции и их комбинирования.

Особенно в связи с сообщениями о вспышках легионеллеза в центрах трансплантации, которые не фиксировались в течение 10 лет [120-122].

Согласно требований в США и Великобритании, больничный персонал и пациенты должны пройти обучение о порядке проведения процедур, которые предотвращают инфекцию от водных патогенов в больницах, амбулаториях и других учреждениях здравоохранения [130, 131]. Также необходим контроль дезинфекции после вспышки, что включает ручную дезинфекцию, прекращение использования загрязненного оборудования, ограничения связи оборудования с источниками загрязненной воды, эффективная стерилизация инструмента, тщательная дезинфекция внутренней среды (табл. 6.4).

Рекомендуется два подхода для контроля внутрибольничного легионеллеза: (1) интенсивный контроль инфекции и системы водоснабжения [138] и (2) контроль систем водораспределения в больницах с пациентами высокой группы риска [139, 140].

Авторы [2] полагают, что это в полной мере касается и других патогенов, если контаминация ими воды была установлена. Однако, такое наблюдение должно быть интенсивным, всесторонним, то есть должно проводиться во всех больничных палатах, длительным, с использованием соответствующих методов идентификации этих инфекций и их связи с источником воды.

Как потенциально эффективный подход к минимизации загрязнения воды патогенами, ранее рассматривалось поддержание температуры горячей воды 60 °С и выше [136]. Однако, авторы [2] не рассматривают этот метод как особо привлекательный из-за значительных затрат, краткосрочной эффективности и риска случайного ошпаривания пациентов и персонала.

При проектировании и постройке новых больниц в конструкции систем водораспределения должны учитываться требования американского института архитектурных спецификаций [137], CDC и Ассоциации профессионалов контроля инфекции и эпидемиологии. Помимо этого все больницы должны провести обычное профилактическое обслуживание системы водораспределения. В отличие от водных резервуаров в жилых домах больницы обязаны иметь системы рециркуляции горячей воды, поскольку в таких системах существенно увеличивается риск контаминации и роста водных патогенов [4]. Системы фильтрации воды при длительной эксплуатации теряют эффективность, являются дорогими и требуют обслуживания [141, 142]. Таким образом, физические барьеры (предотвращение воздействия) остаются лучшими формами защиты. Авторы приходят к такому заключению [2] в силу его низкой стоимости, доступности и эффективности по сравнению с дезинфекцией, после которой водные микроорганизмы повторно и быстро колонизируют водные системы [141, 142]. Важной мерой уменьшения числа микроорганизмов в системах водоснабжения больниц является ремонт и дезинфекция поврежденных и загрязненных водных систем (включая резервуары) и программа их регулярного обслуживания (табл. 6.4).

В обзоре [7] представление о HAIs (ВБИ) в контексте взаимосвязи с водными патогенами значительно расширено. Отмечено, что новые стратегии предотвращения и меры контроля путем предварительного планирования, реконструкции систем водоснабжения, дезинфекции и фильтрации позволили существенно сократить уровень водных HAIs. Обсуждены положительные последствия мультибарьерного подхода к решению этой проблемы. Для лиц высокого риска оценено использование доступных стерильных фильтров для кранов и душевых насадок как эффективного средства контроля водных патогенов и предотвращения инфекций.

В предыдущем обзоре [2] эта проблема впервые подвергнута тщательному анализу. Р. Hunter [143] подверг критике эту точку зрения, считая, что значимость водного фактора в HAIs завышена. Однако, результаты новых молекулярных методов типирования совместимы с оценкой риска, представленной Anaissie's ранее [144]. Помимо этого, внедрение эффективных систем доочистки воды позволило значительно уменьшить уровень водных инфекций [145].

В 2004, 2011 и 2017 гг. ВОЗ представила новые руководящие принципы по качеству питьевой воды [21-23, Введение], которые, в том числе, касаются программы безопасности воды, предназначенной для потребления пациентами. Несколько европейских стран (Великобритания, Франция, Германия) и Центр контроля и профилактики заболеваний США расширили новые требования к качеству воды в больницах [146, 147].

Этот обзор [7] характеризует водно-обусловленные ВБИ и обсуждает руководящие принципы их предотвращения.

Согласно мнению экспертов ВОЗ, к учреждениям здравоохранения относятся больницы, поликлиники,

приюты, хосписы, стоматологические кабинеты и центры диализа. В этих учреждениях вода должна быть пригодной для потребления человеком во всех обычных домашних целях, включая личную гигиену. Подчеркивается, что оценка риска должна быть систематической, экология водных патогенов известна, источники и пути передачи оценены.

Акцентируется внимание на программе мультибарьерного подхода к обеспечению гарантии качества воды, предназначенной для использования человеком.

Водные патогены могут попадать в систему водораспределения больниц из загрязненных источников различного происхождения или резервуаров необработанной воды или в результате утечек. Несмотря на обработку и дезинфекцию воды хлором, как это выполняется в настоящее время в большинстве стран, вода может содержать низкие концентрации различных микроорганизмов, таких как *Legionella*, *P. aeruginosa*, патогенные *Mycobacteria*, *Acinetobacter spp.*, *Aeromonas spp.* и *Aspergillus* [144, 145].

После проникновения этих микроорганизмов (грамотрицательных бактерий в особенности) в систему водоснабжения больниц происходит развитие биопленок непосредственно в матрице внеклеточных органических полимеров в комбинации с неорганическими компонентами. Такие биопленки формируются в большинстве водных систем. Во внутренней среде учреждения здравоохранения биопленки могут быть найдены в трубопроводах питьевого водоснабжения, резервуарах горячей воды, градирнях кондиционирования воздуха, сливах, сифонах, кранах, насадках для душа. Биопленки водных систем представляют собой не

сплошную слизь или пленку, но чаще являются неоднородными и гетерогенными по природе. Они могут сформироваться и в условиях застоя, и протекания воды. В резервуарах для хранения воды биопленки развиваются, если температура воды находится в надлежащем диапазоне, приемлемом для размножения термофильных бактерий. Формирование биопленок в водных системах зависит от различных параметров, включая химический состав воды, скорость потока, величина и продолжительность застоя, материал трубы и степень ее коррозии, др. [146, 148, 149].

Преобладающими микроорганизмами в биопленках водных систем являются грамм - отрицательные бактерии, хотя обнаруживаются также микроводоросли, протозоа и грибы. Определенные бактерии, которые формируют биопленки (*Legionella*, *Klebsiella*, *Pantoea agglomerans* и *Enterobacter cloacae*), могут также быть этиологическими агентами НАIs. Помимо этого, микроорганизмы в биопленках являются более стойкими к антибиотикам и дезинфицирующим средствам, чем планктонные (во взвеси), или потому, что их клетки защищены внеклеточной матрицей, или в связи с существенными физиологическими различиями [146]. Когда условия оптимальны, микроорганизмы формируют биопленки менее, чем за 7 дней (рис. 6.2).

В типичной системе водораспределения вода протекает непрерывно через трубы большого диаметра. Это ограничивает микробное накопление [148]. Однако, после попадания воды в трубы меньшего диаметра биопленки развиваются в значительно большей степени из-за падения скорости потока воды. В точке использования популяция биопленок представляет собой резервуар микробов, который постоянно рассеивает жизнеспособные микроорганизмы в поток воды.

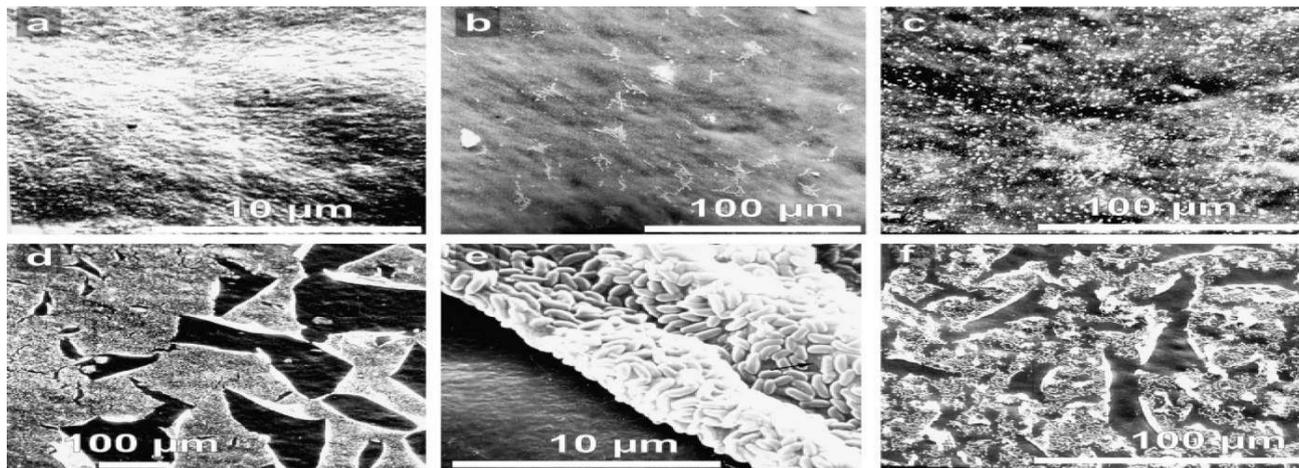


Рис. 6.2 Формирование биопленок в трубке из силикона диаметром 4 мм с питьевой водой: а - внутренняя поверхность трубки - контроля без биопленок; б - микроколонии появляются после протекания питьевой воды в течение 2 дней; в - многочисленные микроколонии появляются после протекания питьевой воды в течение 4 дней; д - поверхность, покрытая биопленкой (разрушение в процессе препарирования) после протекания питьевой воды в течение 7 дней; е – большее увеличение д, многочисленные микроорганизмы во внеклеточной матрице; ф - поверхность, покрытая биопленкой после протекания питьевой воды в течение 15 дней [150].

Эти микробы могут инфицировать пациентов, инвентарь, поверхности, медицинские устройства и инструменты, которые так или иначе контактируют с водой.

Кроме этого, вода из-под крана, используемая для уборки, может загрязнять различные поверхности, которые в свою очередь становятся резервуарами инфекции; медицинские устройства, например для ополаскивания ротовой полости, водные линии стоматологического оборудования, терапевтический инструментарий, антисептики, поверхности и дезинфицирующие средства для инструментов, эндоскопы, аппараты диализа, распылители, увлажнители воздуха, вентиляторы, аппараты для аэрации кранов, душей, примочки для глаз, градирни и испаряющие конденсаторы. Недавние сообщения показали, что бесконтактные краны больницы могут также быть возможным источником *P. aeruginosa* и *Legionella spp.* [145, 151].

Рис. 6.3 отражает представление о распространении водных патогенов в системе водораспределения от источника до потребителей [152].

В руководящих документах ВОЗ акцентируется внимание, что все учреждения здравоохранения (больницы, частные санатории, др.), школы, гостиницы и другие большие здания представляют собой группу риска из-за сложной природы систем питьевой воды и чувствительности таких популяций населения [146, 147]

В соответствии с Water Safety Plan ВОЗ должна быть проведена систематическая оценка риска с многошаговым подходом, в котором особое значение придается идентификации соответствующих патогенов, знанию их путей инфицирования (от источника к потребителю / пациенту) и их последствий для здоровья. Должны быть включены следующие шаги:

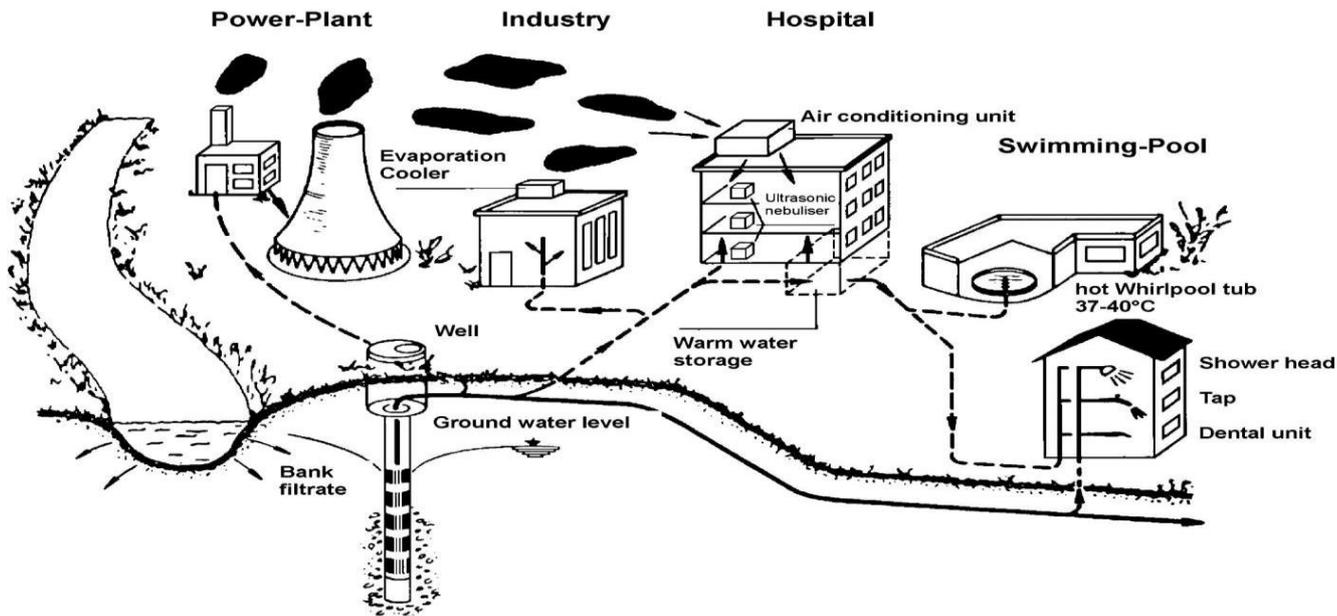


Рис. 6.3 Представление о распространении водных патогенов в системе водораспределения от источника до потребителей [152].

1. Идентификация опасности.
2. Оценка воздействия.
3. Оценка дозы – ответа.
4. Характеристика риска в сочетании со знанием экологических критериев (идентификация источника и резервуара водных патогенов в системе распределения).

Как указывается в Руководстве по качеству питьевой воды ВОЗ, помимо передачи инфекции при приеме питьевой воды внутрь, возможны ингаляционный и перкутанный пути. Все эти пути передачи важны и должны контролироваться. Кроме этого, безопасность питьевой воды касается не только патогенов, переданных фекально-оральным путем, но также и других, например *Legionella spp.* и *P. aeruginosa* [146, 147]. Этот новый подход особенно важен относительно предотвращения и контроля оппортунистических водных патогенов как наиболее частых биологических контаминантов систем водоснабжения учреждений здравоохранения.

Риск инфицирования оппортунистическими водными патогенами (энтерогеморрагическая *Escherichia coli*, норовирус, *Campylobacter*) следует из динамического взаимодействия между микроорганизмом и хозяином. Для этого в чувствительный организм хозяина должно проникнуть достаточное количество микроорганизмов, эти микроорганизмы должны обладать определенными факторами вирулентности, эти факторы вирулентности должны преодолеть системы иммунобиологической резистентности организма хозяина.

Теоретически риск может быть оценен следующим образом:

Риск инфекции = число микробов · факторы вирулентности микробов [153, 154] / определенный иммунологический статус хозяина.

Эта формула не отражает какой-либо количественной зависимости, а представляет скорее теоретическую идею о силе всех антигенных детерминант инфекции, где знаменатель (иммунодепрессивный организм в отличие от здорового человека) противостоит числителю (очень вирулентный микроб заражает в меньшей дозе).

Развитие стратегии контроля водных патогенов должно быть основано на двух аспектах:

- 1) сокращение числа микробов, которые могут инфицировать пациента и
- 2) определенная защита пациентов в группе высокого риска инфицирования.

Водные патогены в системах госпитального водоснабжения следующие:

- *L. pneumophila* и другие *Legionella spp.*
- *P. aeruginosa*
- Другие грамотрицательные бактерии (убиквитарные и связанные с водой)
- Другие ассоциированные с амебами бактерии
- Микобактерии
- Грибы

Следует также упомянуть, что перечень известных передающихся с водой патогенов непрерывно расширяется, поскольку новые или ранее неизвестные болезнетворные микроорганизмы продолжают обнаруживаться [146, 147].

*L. pneumophila* и другие *Legionella spp.* являются первыми и наиболее значимыми микроорганизмами, передающимися с водой, прежде всего ингаляционно. Присутствие этих патогенов в воде не выявляется классическими методами подсчета колоний на средах [146,

147, 152, 155]. Ингаляция или вдыхание легионелл особенно опасна для пациентов с хроническими болезнями легких и теми, кто подвергается общей анестезии. Самый большой уровень инфицирования *Legionella* найден у пациентов после пересадок сердца, находящихся на кортикостероидной терапии, которая является дополнительным фактором риска. Для пациентов с факторами риска характерен не только более высокий риск инфекции (до 50 %, как следствие их иммунодепрессивного или предрасполагающего статуса), но также более высокий уровень смертности, чем у других категорий [156]. Следовательно, в больницах, жилых и офисных зданиях следует обратить особое внимание на предотвращение легионеллеза.

Нозокомиальный легионеллез классифицирован в две группы:

- диагностированный нозокомиальный легионеллез у пациентов, которые пребывали в больнице 10 дней до начала симптомов;
- вероятный нозокомиальный легионеллез у пациентов, который находились на госпитализации в сроки между 1 и 9 днями до начала признаков, заболели в больнице в связи с одним или более предыдущими случаями легионеллеза, инфицированы штаммами легионелл, которые идентичны выделенным из системы водоснабжения больницы [157].

По сравнению с другими формами приобретенный нозокомиальный легионеллез является наиболее значимым в Западных странах. В Германии показано, что до 5 % всех случаев нозокомиальной пневмонии вызваны *Legionella*. Установлено, что от 5 до 20 % случаев зарегистрированного легионеллеза являются нозокомиальными с диапазоном смертности от менее 1 % до более 18 %, в зависимости от ряда факторов: основной статус здоровья пациента, быстрота определенной терапии,

является ли болезнь спорадической или частью большой вспышки [158]. Не леченые нозокомиальные инфекции у пациентов с серьезными основными болезнями могут серьезно увеличить смертность. За последние несколько лет процент случаев нозокомиального легионеллеза в учреждениях здравоохранения регулярно и значительно уменьшался. Например, во Франции от 20 % в 2000 г. до 9 % в 2003 г., в то время как за тот же период процент случаев в гостиницах и рекреационных центрах увеличился от 9 до 13 % [157]. Эти статистические данные отражают положительное воздействие мер, принятых учреждениями здравоохранения, для контроля легионеллеза после министерского циркуляра в 1998 г., в котором были предложены профилактические мероприятия (включая контроль легионелл в системе водоснабжения). Наибольшая зарегистрированная вспышка легионеллеза произошла с июня по июль 2001 г. в г. Murcia (Испания), когда было выявлено 449 случаев. Эпидемиологическое и микробиологическое исследование идентифицировало источником эпидемии градирни кондиционирования воздуха городской больницы [158].

В целом, нозокомиальный легионеллез составляет лишь незначительную часть общего числа случаев. Однако, уровень его летальности намного выше. Резервуары нозокомиального легионеллеза хорошо описаны. В больницах, хосписах и частных санаториях это дыхательные устройства, увлажнители воздуха, заполненные водой из-под крана, и вода для мытья и душа. К группе риска с неясными эпидемиологическими связями также относятся системы подачи минеральной воды и охлаждения воды в зубоврачебных кабинетах [157].

Риск нозокомиального легионеллеза при контаминации горячей и холодной воды *Legionella* хорошо известен. J.R. Joly и M. Alary [159] выполнили 9-месячное

исследование в 10 больницах, где вода колонизована *Legionella*, и 10 больницах, в воде которых *Legionella* отсутствовала. Установлена значительно большая частота болезни в первом случае по сравнению со вторым ( $P = .054$ ). Пятилетнее исследование в 20 больницах в Испании показало, что нозокомиальный легионеллез диагностирован в 64,7 % больниц с *Legionella*-положительными водными культурами, тогда как в больницах с отрицательными водными культурами заболеваемость отсутствовала [160]. Коол с соавт. [161] выполнили ретроспективный обзор микробиологических и серологических данных лабораторий больниц. После обширной реконструкции системы водоснабжения *Legionella* не идентифицированы. Авторы заключили, что *Legionella* может колонизовать системы водоснабжения больниц длительное время с персистирующим риском для пациентов, особенно иммунодепрессивных. Чем больше процент участков, содержащих *Legionella*, тем большая вероятность заражения. И напротив, если в системе водоснабжения *Legionella* нет, вероятность заражения пациентов минимальна [162, 163].

Ехнер с соавт. [164, 165] исследовали уровни колонизации *Legionella* водных систем больниц, жилых и других зданий, выделяя местную и системную колонизацию. Местная или несистемная колонизация была определена как колонизация изолированных частей, например кранов или насадок для душа; системная - как колонизация всей системы, включая центральные части (резервуары). В 1993 г. в 43 % больниц выявлена системная колонизация [165].

Источником *Legionella* в системе водоснабжения больницы может являться муниципальная водоразводящая сеть. Lawrence с соавт. [166] охарактеризовали 75 клинических изолятов *L. pneumophila*, выделенных без

очевидной эпидемиологической связи в 24 больницах в Париже за 1991-1997 гг. Установлено, что 25 клинических изолятов из 15 больниц имели идентичный генетический профиль, который был аналогичен 16 из 64 беспорядочно отобранных штаммов *L. pneumophila serogroup 1*, выделенных в 15 различных участках системы водоснабжения Парижского региона. Подобные результаты были также получены Kohler с соавт. [167]. Интересен следующий факт: серотип, впервые найденный в водораспределительной сети Парижа, распространился в города Южной Франции.

После контаминации системы водоснабжения определенную роль играет материал трубопроводов, зоны застоя и температура (> 20 °C до 50 °C). Следовательно, можно предположить, что существует непрерывный риск проникновения новых штаммов *Legionella* в систему водоснабжения больницы. Меры контроля должны начинаться с технических требований при планировании и заканчиваться предотвращением застоя воды, контроля температуры и дезинфекции. Методы дезинфекции включают высокую температуру, УФО, хлорирование / гиперхлорирование и медно-серебряная ионизация [168-176]. У каждого из этих методов есть свои требования. Например, УФО может быть эффективным, если система водоснабжения ранее не была загрязнена *Legionella* [172].

Способность фильтров устранять *Legionella* и другие болезнетворные организмы из воды показана Sheffer и соавт. [177]. Авторы заключили, что такие фильтры полностью устранили *L. pneumophila* и *M. gordonae* из образцов горячей воды. Они могут также использоваться для предотвращения воздействия на пациентов из группы риска водных патогенов в случаях, когда системы водоснабжения без модификации или дезинфекции. Поэтому, применение фильтров, которые обеспечивают

высокую степень безопасности, в настоящее время распространено во французских, немецких, итальянских и британских больницах.

Факторы стимуляции роста *Legionella* включают (1) диапазон температуры 25-42 °С, (2) застой воды, (3) наличие осадка, и (4) присутствие определенных свободноживущих водных амёб для интрацеллюлярного размножения *Legionella* [148].

С целью уменьшения риска нозокомиального легионеллеза в США для обработки муниципальной водопроводной воды иногда используются монохлорамины.

Важный шаг в подтверждении качества воды из системы водоснабжения состоит в получении культур *Legionella*. Полезность этого подхода подтверждена в процессе международного обсуждения [156, 159, 162, 164, 176, 177]. Заслуживает внимания мнение Stout и Yu [169], согласно которому вода из больничной сети подлежит деконтаминации, если > 30 % образцов положительны на *Legionella*.

В Европе, особенно в Германии, контроль легионеллеза основан на Директиве 98/83/ЕС Совета Европы по качеству воды, предназначенной для потребления человеком, согласно которой водные болезнетворные микроорганизмы не должны быть найдены в системе распределения в концентрациях, могущих оказать вред потребителю. Во Франции и Германии контроль *Legionella* осуществляется на законодательном уровне [157, 176]. В 1990 г. Exner с соавт. [164] впервые предложили рекомендуемые уровни *Legionella* как системного загрязнителя системы водоснабжения, которые должны быть ниже порога 1000 КОЕ/л, а количество взятых образцов воды в здании может быть сокращено от 10 до 4.

Во Франции [178] были предложены следующие предельные уровни *Legionella* в воде, используемой в клинике:

- Классические пациенты, включая обычные индивидуальные факторы риска (пожилой возраст, алкоголизм, табакокурение):
  - Целевой уровень: <1000 КОЕ/л *L. Pneumophila*;
  - Аварийный уровень: 1000 КОЕ/л *L. Pneumophila*;
  - Максимальный уровень: 10 000 КОЕ/л *L. pneumophila*;
- Пациенты из групп риска (серьезная иммунодепрессия, трансплантация, терапия кортикостероидами с эквивалентной дозой 0,5 мг/кг/с преднизонов в течение 30 дней или больше или дозой 5 мг/кг/с в течение 5 дней или больше):
  - Целевой уровень: <50 КОЕ/л *Legionella spp.*;
  - Аварийный уровень: 50 КОЕ/л *Legionella spp.*, что соответствует одной колонии в чашке Петри после фильтрации 5 л воды;
  - Максимальный уровень: 250 КОЕ/л *Legionella spp.*

Уровни соответствуют пределам чувствительности: 50 предел чувствительности и 250 аналитический предел / предел количественного анализа.

Целевой уровень определен как лучший способ минимизировать риск, тогда как аварийный уровень подразумевает, что соответствующим сотрудникам служб здравоохранения следует сообщить о последующем исследовании и применении новых средств контроля. Когда достигнут максимальный уровень, должны быть немедленно выполнены процедуры дезинфекции. Этот подход необходим не только для предотвращения инфекции, но и является также методом для проверки качества обслуживания системы водоснабжения. В действительности для пациентов из групп риска максимальный уровень не приемлем. Аварийный уровень

должен быть намного ниже (теоретически "полное отсутствие колоний"), однако это нереально достигнуть практически. Авторы [7] высказывают надежду, что контроль *Legionella* будет включен в программу безопасности воды, рекомендуемую ВОЗ как существенная мера проверки качества.

*P. aeruginosa*, как известно, является в высшей степени значимым эндемиком в отделениях интенсивной терапии (ICUs) и других структурах больниц [8, 145, 179, 180]. В ICUs этот микроорганизм вызывает инфекции мочевых путей, хирургические раневые инфекции, бактериемию и пневмонию. В других сферах здравоохранения *P. aeruginosa* вызывает дерматит, наружный отит и кератит. Колонизация *P. aeruginosa* часто предшествует инфекции. Происхождение микроорганизма и точный способ передачи долго были неясны. *P. aeruginosa* обычно находится во влажной среде, такой как растения, почва и вода, особенно вода из-под крана. Ассоциация и роль воды из-под крана в синегнойной инфекции не были ясны в течение долгого времени, поскольку отсутствовали методы генотипирования как основы оценки взаимосвязи штаммов *P. aeruginosa* в водных средах и штаммов-возбудителей инфекции у пациентов. С использованием новых молекулярных методов типирования несколько исследователей показали существенную ассоциацию инфекций в ICUs со штаммами, ранее найденными в воде [149, 151, 178-183]. Trautmann с соавт. [145] продемонстрировали, что 39 % штаммов, вызывающих инфекции у пациентов, происходят из воды крана той же самой палаты. В других исследованиях получены идентичные заключения [149, 151]. Blanc с соавт. [149] показали, что 42 % случаев инфекций в ICU вызываются штаммами, которые идентичны изолированным из воды крана. Это свидетельствует, что система воды ICU является

первичным резервуаром инфицирования пациентов *P. aeruginosa*. Авторами показано, что система водораспределения может быть важным источником нозокомиальной синегнойной инфекции даже тогда, когда уровень загрязнения низок и критерии тестирования питьевой воды соответствуют нормативным требованиям. Valles с соавт. [151] установили, что вода из-под крана в ICU была источником колонизации, поскольку более чем 60 % образцов этой воды содержали *P. aeruginosa*. При этом было исследовано более чем 1600 изолятов за большой период времени. Более половины обследованных пациентов были инфицированы *P. aeruginosa*, при этом инфекции не были ограничены только дыхательными путями. Этот вывод был сделан после наблюдения, что в большинстве случаев обнаружение *P. aeruginosa* в воде предшествовало обнаружению впоследствии тех же штаммов у пациента. Эти результаты свидетельствуют о необходимости дополнительной деконтаминации воды из-под крана и мер контроля инфекции, которые направлены на уменьшение экзогенных источников загрязнения воды.

Загрязнение кранов может произойти не только из системы водораспределения, но также от пациентов. В собственных исследованиях авторов [7] установлено, что 16 % недавно установленных труб в системе водораспределения были загрязнены *P. aeruginosa*. Важно отметить, что присутствие *P. aeruginosa* не связано с классическими индикаторами загрязнения воды (*E. coli*, колиформы) [146, 147, 149].

Сообщается о новом источнике загрязнения воды *P. aeruginosa* и *Legionella spp.*, которым являются "неконтактные" ("non-touch") водные устройства в больницах. Такое местное загрязнение вызвано низким объемом воды, которая течет через соответствующий выход, низким давлением воды, идеальными

температурными условиями для роста этих бактерий [184-186].

Другие грамотрицательные бактерии, которые связаны с водой и HAIs, следующие [148, 187- 189]:

- *Burkholderia cepacia*
- *Stenotrophomonas maltophilia*
- *Sphingomonas spp.*
- *Ralstonia pickettii*
- *Serratia marcescens*
- *Acinetobacter spp.*
- *Enterobacter spp.*

Эти бактерии представляют самую серьезную угрозу инфицирования иммунодепрессивных пациентов, начиная от колонизации дыхательных и мочевых путей до глубоких генерализованных инфекций, которые могут привести к пневмонии и бактериемии. Инфицирование любым из этих микроорганизмов часто предшествует началу инфекции. Использование воды из-под крана в медицинском учреждении (непосредственно для лечения, разведения растворов, как источник воды для медицинских инструментов/оборудования, во время заключительных стадий полоскания и дезинфекции инструмента) представляет потенциальный риск загрязнения. *Acinetobacter spp.* и *Enterobacter spp.* являются грамотрицательными болезнетворными бактериями, которые могут распространяться во влажной окружающей среде. Члены этих родов ответственны за HAIs, таких как инфекции кровотока, пневмония и инфекции мочевых путей, особенно у пациентов в ICUs и ожоговых отделениях. *Acinetobacter spp.* также представляет существенную клиническую проблему. CDC EPA сообщает, что смертность от бактериемии *Acinetobacter* колеблется в диапазоне от 17 % до 52 %, пневмонии, вызванной *Acinetobacter spp.* или *Pseudomonas spp.* - 71 %

[148]. Мультиантибиотикорезистентность *Enterobacter spp.*, особенно против цефалоспоринов третьего поколения, также способствует увеличенной заболеваемости и смертности [148].

Большая вспышка бактериемии (первое сообщение такого рода) связана с загрязнением *B. cepacia* воды больницы, используемой для растворения основанного на спирте антисептического покрытия кожи, описана Nasser и соавт. [190]. Они идентифицировали наибольший и единственный источник нозокомиальных инфекций *B. cepacia* за период 7 лет (411 эпизодов у 361 пациента). Инфекции кровотока, вызванные *B. cepacia*, поражали 2,6 - 7,1 пациента на 1000 в течение изученных лет, что сопровождалось значительной заболеваемостью.

Некоторые из ранее упомянутых болезнетворных микроорганизмов могут быть найдены в воде поверхностных водоисточников и могут выживать и размножаться в муниципальных системах водораспределения. В 2003 г. наблюдалось внезапное увеличение *E. cloacae* в воде поверхностных источников питьевой воды в Германии в течение сентября - октября. В одной системе питьевой воды *E. cloacae complex* был найден в низких концентрациях после обработки и дезинфекции системы водораспределения. Как и у *P. aeruginosa*, эти микроорганизмы обладают потенциалом формирования биопленок [148].

Методы дезинфекции при загрязнении воды этими микроорганизмами являются обычными, которые применяются для *Legionella* и *P. aeruginosa*. В случае вспышки болезни, вызванной одним из этих микроорганизмов, вода из-под крана должна быть расценена как потенциальный резервуар инфекции и должна быть быстро исследована таким же образом, как рекомендуется для *P. aeruginosa* и *Legionella*.

Нетуберкулезные микобактерии (NTM) также называют патогенными экологическими микобактериями (РЕМ). Их ранее называли "нетипичными микобактериями" или "микобактериями другими, кроме *Mycobacterium tuberculosis*". Они классифицированы в три группы: быстро, умеренно и медленно растущие микобактерии [191].

Главные клинические синдромы, связанные с поражением нетуберкулезными микобактериями - болезни кожи и мягких тканей, хронический бронхопневмонит, цервикальный/другой лимфаденит и связанные с катетером инфекции. Связанные с водой нетуберкулезные микобактериальные инфекции вызываются следующими микроорганизмами: *M. abscessus*, *M. avium* комплекс (МАС), *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. marinum*, *M. ulcerans*, *M. simiae*, *M. mucogenicum* и *M. xenopii* [192, 193].

В дополнение к вспышкам ВОИ NTM могут колонизировать пациентов в учреждениях здравоохранения вследствие потребления загрязненной воды и льда или ингаляции водных аэрозолей. У пациентов NTM могут выявляться в слюне даже при отсутствии клинических симптомов. Использование воды из-под крана во время процедур, отборе образцов или после обработки инструмента может привести к NTM - вспышкам.

В 2004 г. были описаны три вспышки нозокомиальных NTM инфекций. Первая вспышка бактериемии была вызвана наличием *M. mucogenicum* в воде больницы [194], вторая была обусловлена *M. simiae* также в воде больницы [195]. Во Франции *M. xenopii* явилась причиной 50 - 60 инфекций костной ткани вследствие загрязнения эндоскопов после полоскания водой (Clinique du Sport, Париж).

О первой вспышке бактериемии, вызванной *M. mucogenicum*, сообщили в центре трансплантации костного мозга и в онкологическом хосписе, очевидно, после водного

загрязнения центральных венозных катетеров во время купания/мытья. Нетуберкулезные микобактерии были изолированы из нескольких источников воды в учреждении (краны воды, насадки для душа, горячая вода), а также в воде больницы. Эта вспышка, вероятно, была связана с уменьшением уровня хлора в муниципальной системе водораспределения [27, Введение].

Во второй вспышке *M. simiae* была идентифицирована в образцах воды больницы и душей в домах пациентов. Тот же самый единственный штамм был преобладающим изолятом и в воде, и у пациентов [52, Раздел 2].

Schulze-Robbecke и соавт. [194, 195] обнаружили микобактерии в 80 - 90 % образцов воды поверхностных водоисточников и в образцах воды из-под крана при концентрациях до 1000 КОЕ/л. После обработки воды (фильтрация и дезинфекция) они отметили сокращение концентрации микобактерий на два log. Однако, произошел послерост микобактерий в муниципальной системе водораспределения с восстановлением концентрации микобактерий до уровней, предшествующих обработке. Какие-либо физические, химические или микробиологические параметры, которые могли бы коррелировать с концентрациями NTM, отсутствовали. Оптимальная температура для роста NTM колебалась от -10 до +20 °C. NTM показали высокую устойчивость к свободному хлору в остаточных концентрациях (0,05-0,2 мг/л). Микобактерий являются в 2 - 100 раз более стойкими к хлору, чем коли-формы. Их способность формировать биопленки на различных поверхностях способствует их устойчивости к химической инактивации и предоставляет им адаптированную микросреду для персистенции и быстрого роста. Медно-серебряная ионизация воды не устранила *M. simiae* [196]. Мытье или душ больных с

центральным венозным катетером (CVC), вероятно, является высоким фактором риска. Это же касается пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита. Поскольку классические процедуры дезинфекции не в состоянии минимизировать риск NTM, фильтры-насадки на краны остаются решением выбора. Они защищают пациентов из групп риска, позволяя им поддерживать качество жизни [196].

Плесневые грибы (*Aspergillus spp.*, *Penicillium spp.* и *Fusarium spp.*) являются опасными для жизни пациентов с измененным иммунитетом, особенно с нейтропенией и находящихся на кортикостероидной терапии, в частности после трансплантации костного мозга [144, 148, 197, 198]. В исследованиях Anaissie и соавт. [59, 198] отмечен высокий уровень выделения грибов из воды. *Aspergillus spp.* и *Penicillium spp.* наиболее часто идентифицируются в муниципальной воде и воде больниц, для которых отмечена тесная взаимосвязь. Эти грибы становятся частью биопленок, который формируются в трубах системы водоснабжения больницы. Значимая корреляция существует между типом и частотой изоляции грибов, изолированных из воды больницы и обнаруженных в воздухе больницы [59, 198]. Авторы обнаружили системы водораспределения больницы как потенциальные внутренние резервуары *Aspergillus spp.* и других грибов, которые могли в конечном счете воздействовать на пациентов при вдыхании аэрозоля грибковых спор [59, 198].

Для защиты пациентов из группы риска желательна установка систем фильтрации в точках использования воды (на кранах). Дальнейшие исследования грибов как водных контаминантов должны быть направлены на большее понимания роли поверхностных водных резервуаров, любой корреляции их присутствия в воде с индикаторными бактериями и эффективности дезинфекции.

Свободноживущие амёбы известны как резервуары многих водных бактерий, которые загрязняют систему водоснабжения [199, 200]. Для оценки роли связанных с амёбами бактерий, как этиологических агентов связанной с вентиляцией легких пневмонии (VAP), La Scolla и соавт. [201-203] анализировали воду в отделении реанимации (ICU) еженедельно в течение 6 месяцев и попытались изолировать связанные с амёбами бактерии. Параллельно исследовали сыворотку и образцы бронхоальвеолярного лаважа (промывания) (BAL) 30 пациентов. В общей сложности изолированы 310 связанных с амёбами бактерий, принадлежащих к десяти различным штаммам. Наиболее часто встречались *Legionella anisa* и *Bosea massiliensis*. ДНК связанных с амёбами бактерий обнаружена в образцах BAL 2 пациентов, чьи образцы генотипировали. Установлена значительная корреляция VAP с синдромом системного воспалительного ответа, особенно для пациентов, у которых обычными микробиологическими исследованиями какой-либо этиологический агент не найден. Таким образом, водные ассоциированные с амёбами бактерии могли быть причиной VAP в ICUs, особенно когда обычные микробиологические пробы отрицательны. Авторы предполагают, что эти бактерии, попадая из окружающей среды в трубку пациентов, могут вызвать необъясненные инфекции и вспышки. Исследование новых этиологических агентов пневмонии в ICUs должно включать исследование факторов внутренней среды каждого ICU и фокусироваться на связанных с амёбами микроорганизмах.

Контроль биопленок крайне важен для предотвращения и контроля водных болезнетворных организмов в системах водоснабжения больниц. Поскольку образовавшиеся биопленки трудно устраняются, важно предотвратить их формирование, уменьшая уровень

планктонных (свободно плавающих) бактерий в системе водоснабжения и выполняя ее надежную и непрерывную дезинфекцию.

С помощью модели силиконовой трубки, для которой характерно быстрое развитие биопленки в системе проточной воды, исследована эффективность различных средств обеззараживания, таких как хлор и диоксид хлора, на биопленки [204]. На рис. 6.4 показано выживание бактерий в необработанных биопленках и биопленках, подвергнутых воздействию хлором (постоянная концентрация 0,3 мг/л), диоксидом хлора (постоянная концентрация 0,2 мг/л), и ультрафиолетовым облучением (длина волны в диапазоне 315-400 нм), соответственно, а также иллюстрирует формирование биопленки в новых силиконовых трубках при различных условиях.

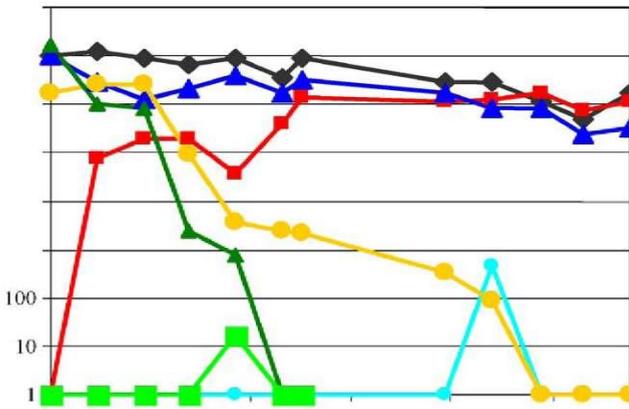


Рис. 6.4 Выживание бактерий в сформировавшейся биопленке при различных методах дезинфекции и эффективность влияния хлора, диоксида хлора и ультрафиолетового облучения на формировании новых биопленок в силиконовых трубках. Темные ромбы, сформировавшиеся необработанные биопленки; темные квадраты, новая необработанная силиконовая трубка; темные

треугольники, сформировавшиеся биопленки плюс УФО; светлые ромбы, новая силиконовая трубка плюс УФО; светлые квадраты, сформировавшиеся биопленки плюс хлор; светлые треугольники, сформировавшиеся биопленки плюс диоксид хлора; большие квадраты, новая силиконовая трубка плюс диоксид хлора [204].

Выводы этих экспериментов следующие:

1. В лабораторных условиях постоянное воздействие хлора или диоксида хлора предотвращает формирование новых биопленок. УФО также может предотвратить формирование новых биопленок.
2. Непрерывное воздействие хлором (0,3 мг/л в течение по крайней мере 180 дней) или диоксидом хлора (0,2 мг/л в течение по крайней мере 70 дней) инактивирует бактерии в биопленках, непосредственно биопленки полностью не удаляются, даже после длительного воздействия (60-170 дней). УФО не оказывает существенного эффекта на уровни бактерий в сформировавшихся биопленках.
3. Все методы дезинфекции устранили распространение бактерий из обработанных биопленок.
4. Хлор или диоксид хлора вызывают морфологические изменения биопленок (истончение и уплотнение).

Непрерывное воздействие низких концентраций дезинфицирующих средств и УФО предотвращает формирование биопленок в системе водоснабжения. Удовлетворительные результаты получены с медно-серебряной ионизацией [169], диоксидом хлора [171] и УФО [172], при этом их важно использовать до

формирования биопленок. Авторы приходят к выводу, что наиболее эффективным методом удаления и предотвращения биопленок является диоксид хлора. Однако, авторы отмечают, что все технологии обработки и дезинфекции воды в системах водоснабжения не эффективны при внезапных, непредвиденных ситуациях залпового загрязнения воды.

Результаты эпидемиологических исследований вспышек, экспериментальные данные и изучение с использованием молекулярных систем типирования продемонстрировали выраженную ассоциацию между болезнетворными микроорганизмами в системе водораспределения учреждений здравоохранения и HAIs.

Стратегии предотвращения и управления водными болезнетворными организмами в системах водоснабжения больниц должны быть основаны на всестороннем подходе, который должен включать следующие пункты:

- Поскольку ассоциация между водными болезнетворными микроорганизмами и HAIs представляет собой относительно новую область знаний [205], следует создать новую стратегию образовательных программ для всех специалистов водоснабжения, строительства больниц и т.д.
- Клиницисты, госпитальные эпидемиологи, специалисты контроля за инфекцией, менеджеры оценки риска, инженеры и другие профессионалы учреждений здравоохранения должны знать, что воду больниц следует расценивать как важный резервуар инфекции.
- Полное предотвращение проникновения водных болезнетворных микроорганизмов в водоснабжение больницы может быть расценено как недостижимое. Однако, этот риск может быть минимизирован путем дезинфекции и фильтрации.

- Известно, что новые трубы в системе водораспределения могут становиться источником инфицирования *P. aeruginosa*. Поэтому, после их монтажа *P. aeruginosa* не должна быть обнаружена в воде (0 КОЕ/100 мл воды).
- Следует получить значительно больше информации о контаминации поверхностных источников водоснабжения болезнетворными микроорганизмами, такими как грибы и граммотрицательные микроорганизмы.
- В некоторых европейских странах, таких как Нидерланды и Германия, большинство предприятий водоснабжения не использует хлор для дезинфекции воды в системах водораспределения. Поэтому существует потребность исследования последствий различных подходов к обработке воды относительно риска водных болезнетворных микроорганизмов для учреждений здравоохранения.
- При планировании и строительстве системы водоснабжения учреждения здравоохранения представляется существенным избежать развития биопленок. Это может быть достигнуто путем своевременного осушения водные линии, которые не эксплуатируются, и предотвращения застоя воды в системе водораспределения.
- Внедрение систем дезинфекции, таких как медная/серебряная ионизация, диоксид хлора, хлор и УФО может предотвратить формирование биопленок, но полное предотвращение их формирования возможно только в том случае, если дезинфекция воды своевременно проводится с момента ввода системы водоснабжения в эксплуатацию.

- При формировании биопленок в системе водоснабжения больниц процесс их контроля чрезвычайно затруднен.
- УФО неэффективно по отношению к сформировавшимся биопленкам в системе водоснабжения больниц.
- Экспериментальные данные показывают возможность устранения бактерий в биопленках непрерывным введением хлора или диоксида хлора продолжительное время (60-170 дней). Однако, вероятность полного устранения биопленок из системы водоснабжения чрезвычайно низка.
- Стратегии предотвращения формирования биопленок должны предусматривать тщательное выполнение всех процедур.
- Диоксид хлора эффективнее хлора при удалении существующих и предотвращении формирования новых биопленок.
- Монохлорамин предложен как альтернативное средство дезинфекции в США, но не в некоторых европейских странах (Германия) из-за токсикологических соображений.
- Важный стратегический шаг состоит в контроле водных болезнетворных организмов в системе водоснабжения, поскольку в этом случае будет невозможно деконтаминировать воду.
- Следует уделить намного большее внимание возможному загрязнению воды у крана потребителей (пациентов). Неконтактные устройства в больницах следует идентифицировать как возможные источники *P. aeruginosa* и *Legionella spp.* Этой ситуацией необходимо управлять путем

применения технических процедур для уменьшения и/или устранения загрязнения.

- Использование стерильной воды для пациентов из групп риска имеет некоторые ограничения, особенно для пациентов при мытье в душе. Бутылированная вода намного более дорога, чем фильтрованная. Поэтому внедрение фильтров на краны и души следует рассматривать как средство выбора для таких пациентов [205].
- Применение фильтров-насадок на краны и души является частью программы контроля и предотвращения инфекции *Legionella* и *P. aeruginosa*.
- Результаты оценки эффективности доступного фильтра-насадки (0,2-мкм) путем экспериментальных и эпидемиологических клинических исследований положительны. Использование таких фильтров для пациентов из групп риска (включая ICUs) в виде насадок на краны и души эффективно в предотвращении и управлении инфекциями, связанными с водными болезнетворными микроорганизмами [145, 193, 194, 196, 205, 206].
- Микробиологический контроль качества воды и системы водоснабжения больницы является ключевой процедурой, поскольку позволяет получить информацию о состоянии загрязнения воды различными водными болезнетворными микроорганизмами и оценить эффективность примененных мер контроля. Результаты Sabria с соавт. [160] это подтверждают.
- В случае загрязнения системы *Legionella* или *P. aeruginosa* клиницисты должны быть немедленно осведомлены о риске инфицирования. В Германии

и Франции микробиологический контроль систем водоснабжения больниц является интегрированной частью программы контроля инфекции.

- Наблюдение за инфекциями, вызванными *Legionella*, *P. aeruginosa* и другими водными болезнетворными микроорганизмами, представляется чрезвычайно важным. При высоком уровне или увеличении инфицирования этими микроорганизмами систему водоснабжения следует рассматривать как резервуар инфекции, что требует введения соответствующих мер контроля.
- Необходимы дальнейшие исследования загрязнения воды грибами и связанными с амебами бактериями, поскольку существующие данные литературы подчеркивает вклад воды в развитие HAIs.

Знания, накопленные в последние годы, подтверждают ассоциацию между водными болезнетворными микроорганизмами и HAIs, и свидетельствуют об огромном неиспользованном потенциале уменьшения HAIs путем профилактических мер. Всесторонняя мультибарьерная стратегия предотвращения и контроля позволит обеспечить безопасность пациентов и положительный экономический эффект [205].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Профилактика внутрибольничных инфекций. Гигиенические, эпидемиологические и микробиологические аспекты. Под ред. С.И. Гаркавого, А.А. Шевченко. Одесса. Пресс-курьер. 2015. 238 с.
2. Anaissie E. J., Penzak S. R., Dignani M. C. The Hospital Water Supply as a Source of Nosocomial Infections. A

- Plea for Action. *Arch. Intern. Med.* 2002. V. 162. P. 1483-1492.
3. Rutala W., Weber D. Water as a reservoir of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 1997. V. 18. P. 609-616.
  4. Geldreich E.E. Creating microbial quality in drinking water. In: Geldreich E.E. ed. *Microbial Qualities of Water Supply in Distribution Systems.* Boca Raton, Fla: CRC Press Inc. 1996. P. 39-102.
  5. Legionella disinfection of water distribution systems: principles, problems, and practice. V. Yu et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1993. V. 14. P. 571-575.
  6. Moffet H.L., Williams T. Bacteria recovered from distilled water and inhalation therapy equipment. *AJDC.* 1967. V. 19. P. 7-12.
  7. Prevention and control of health care - associated waterborne infections in health care facilities. M. Exner et al. *Am. J. Infect. Control.* 2005. V. 33. P. 26- 40.
  8. Tap water colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in a surgical intensive care unit (ICU) and relation to *Pseudomonas* infections of ICU patients. M. Trautmann et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001. V. 22. P. 49-52.
  9. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. F. Bert et al. *J. Hosp. Infect.* 1998. V. 39. P. 53 -62.
  10. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a pediatric oncology ward related to bath toys. J.P. Buttery et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998. V. 17. P. 509-513.
  11. Outbreak of nosocomial urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric surgical unit associated with tap-water contamination. A. Ferroni et al. *J. Hosp. Infect.* 1998. V. 39. P. 301-307.

12. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia following ERCP: an investigation of sources by molecular typing methods. C. Ezpeleta et al. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 24-27,1998; San Diego, Calif. Abstract K-73.
13. Gram-negative bacteremia in open-heart surgery patients traced to potable tap - water contamination of pressure-monitoring equipment. J. Rudnick et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1996. V. 17. P. 281-285.
14. Water-borne hospital outbreak due to *Pseudomonas aeruginosa*. C. Burucoa et al. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17-20,1995; San Francisco, Calif. Abstract J-126.
15. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a burn unit: role of antimicrobials in the emergence of multiply resistant strains. P. Richard et al. *J. Infect. Dis.* 1994. V. 170. P. 377-383.
16. Outbreak of infection in a burn unit due to *Pseudomonas aeruginosa* originating from contaminated tubing used for irrigation of patients. H.J. Kolmos et al. *J. Hosp. Infect.* 1993. V. 4. P. 11-21.
17. *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: reservoirs and ecology of the nosocomial pathogen. H. Grundmann et al. *J. Infect. Dis.* 1993. V. 168. P. 943-947.
18. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*: urinary tract infections in paraplegic patients. D. Worlitzsch et al. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 1989. V. 189. P. 175-184.
19. Water supply as a source of *Pseudomonas aeruginosa* in a hospital for hematological malignancies. P. Martino

- et al. *Boll. 1<sup>st</sup> Sier. oter Milan.* 1985. V. 64. P. 109-114.
20. Faucet aerators: a source of patient colonization with *Stenotrophomonas maltophilia*. D.J. Weber et al. *Am. J. Infect. Control.* 1999. V. 27. P. 59-63.
  21. Nosocomial outbreak of colonization and infection with *Stenotrophomonas maltophilia* in preterm infants associated with contaminated tap water. P.E. Verweij et al. *Epidemiol. Infect.* 1998. V. 120. P. 251-256.
  22. Outbreak of *Stenotrophomonas maltophilia* infections in neutropenic patients: role of water distribution in hospital. E. Chachaty et al. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 24-27,1998; San Diego, Calif. Abstract K-74.
  23. Typing of hospital strains of *Xanthomonas maltophilia* by pulsed-field gel electrophoresis. D. Talon et al. *J. Hosp. Infect.* 1994. V. 27. P. 209-217.
  24. Nosocomial infections due to *Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*) in patients with cancer. N. Khardori et al. *Rev. Infect. Dis.* 1990. V. 12. P. 997-1003.
  25. An outbreak of *Serratia marcescens* conjunctivitis in a neonatal care unit: genotypic link to an environmental source. C. Carlyn et al. In: Program and abstracts of the 8th Annual Meeting of the Society for Healthcare Epidemiology of America; April 5-7,1998; Orlando, Fla. Abstract 1998: Oral 116.
  26. Bassett D., Stokes K.J., Thomas W.R.G. Wound infections with *Pseudomonas multivorans* waterborne contaminant of disinfectant solutions. *Lancet.* 1970. V. 19. P. 1188-1191.
  27. Detection of *Pseudomonas mesophilica* as a source of nosocomial infections in a bone marrow transplant unit.

- M.J. Gilchrist et al. *J. Clin. Microbiol.* 1986. V. 23. P. 1052-1055.
28. Crane L.R., Tagle L.C., Palutke W.A. Outbreak of *Pseudomonas paucimobilis* in an intensive care nursery. *JAMA.* 1981. V. 246. P. 985-987.
  29. An *Acinetobacter baumannii* outbreak at the Versailles Hospital Center. P. Pina et al. *Pathol. Biol. (Paris).* 1998. V. 46. P. 385-394.
  30. Epidemic occurrences of multiresistant *Acinetobacter baumannii* strains in a neonatal intensive care unit. E. Ritter et al. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 1993. V. 193. P. 461-470.
  31. Nosocomial infection due to *Enterobacter cloacae* in a tertiary care hospital in Northern India. G. Banjeree et al. *Indian J. Med. Res.* 1996. V. 103. P. 58-61.
  32. A *Flavobacterium meningosepticum* outbreak among intensive care patients. M. Pokrywka et al. *Am. J. Infect. Control.* 1993. V. 17. P. 139-145.
  33. Abrahamsen T.G., Finne P.H., Lingaas E. *Flavobacterium meningosepticum* infections in a neonatal intensive care unit. *Acta Paediatr. Scand.* 1989. V. 78. P. 51-55.
  34. Picard B., Goulet P. Epidemiological complexity of hospital *Aeromonas* infections revealed by electrophoretic typing of esterases. *Epidemiol. Infect.* 1987. V. 98. P. 5-14.
  35. Water-borne *Campylobacter jejuni* epidemic in a Finnish hospital for rheumatic diseases. H. Rautelin et al. *Scand. J. Infect. Dis.* 1990. V. 22. P. 321-326.
  36. Vanholder R., Vanhaecke E., Ringoir S. Waterborne *Pseudomonas* septicemia. *ASAIO Trans.* 1990. V. 36. P. M215-M216.

37. Epidemic gram-negative bacteremia in a neonatal intensive care unit in Guatemala. D.A. Pegues et al. *Am. J. Infect. Control.* 1994. V. 22. P. 163-171.
38. Chryseobacterium in a burn unit. De Schuijmer J. et al In: Program and abstracts of the 4th International Conference of the Hospital Infection Society; September 13-17,1998; Edinburgh, Scotland.
39. Persistent colonisation of potable water as a source of Mycobacterium avium infection in AIDS. C. Von Reyn et al. *Lancet.* 1994. V. 343. P. 1137-1141.
40. Post-surgical nasal cellulitis outbreak due to Mycobacterium chelonae. L.E. Soto et al. *J. Hosp. Infect.* 1991. V. 19. P. 99-106.
41. Hospital water supply as a source of disseminated Mycobacterium fortuitum infection in a leukemia patient. J. Kauppinen et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999. V. 20. P. 343-345.
42. Large restriction fragment patterns of genomic Mycobacterium fortuitum DNA as strain - specific markers and their use in epidemiologic investigation of four nosocomial outbreaks. J.S. Hector et al. *J. Clin. Microbiol.* 1992. V. 30. P. 1250-1255.
43. Nosocomial outbreak of respiratory tract colonization with Mycobacterium fortuitum. demonstration of the usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in an epidemiologic investigation. D.N. Burns et al. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991. V. 144. P. 1153-1159.
44. Investigation of a nosocomial outbreak of Mycobacterium xenopi associated with a hospital water supply. M.A. Benitez et al. In: Program and abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 26-29,1999; San Diego, Calif. Abstract 753.

45. Spinal infections due to *Mycobacterium xenopi* after discectomies. N. Desplaces et al. In: Program and abstracts of the 35th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 17- 20,1995; San Francisco, Calif. Abstract J-145.
46. Genotypic characterization of five subspecies of *Mycobacterium kansasii*. M. Picardeau et al. *J. Clin. Microbiol.* 1997. V. 35. P. 25-32.
47. Diversity and sources of rapidly growing mycobacteria associated with infections following cardiac surgery. R.J. Wallace et al. *J. Infect. Dis.* 1989. V. 159. P. 708-716.
48. Anaissie E. Emerging fungal infections: don't drink the water. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 24-27,1998; San Diego, Calif. Abstract S-147.
49. Fungemia due to *Exophiala jeanselmei* report of 23 cases. M. Nucci et al. In: Program and abstracts of the 38th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 24-27,1998; San Diego, Calif. Abstract J-141.
50. Armstrong J.L., Calomiris J.J., Seidler R.J. Selection of antibiotic-resistant standard plate count bacteria during water treatment. *Appl. Environ. Microbiol.* 1982. V. 44. P. 308-316.
51. Liver failure and death after exposure to microcystins at a hemodialysis center in Brazil. E.M. Jochimesen et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. V. 26. P. 873-878.
52. Geldreich E.E. Biofilms in water distribution system. In: CRC Press Inc, ed. *Microbial Qualities of Water Supply in Distribution Systems*. Boca Raton, Fla: Lewis Publisher. 1996. P. 159-214.

53. Geldreich E.E. Biological profiles in drinking water. In: Geldreich EE, ed. *Microbial Qualities of Water Supply in Distribution Systems*. Boca Raton, Fla: CRC Press Inc. 1996. P. 104-144.
54. Association of Legionnaire's disease with construction: contamination of potable water? L. Mermel et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1995. V. 16. P. 76-81.
55. Yu V.L. *Legionella pneumophila* (Legionnaires' disease). In: Mandell DAD, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Vol 2.5th ed. Philadelphia, Pa: Churchill Livingstone Inc. 2000. P. 2424-2435.
56. Michel R., Burghardt H., Bergmann H. *Acanthamoeba*, naturally intracellular infected with *Pseudomonas aeruginosa*, after their isolation from a microbiologically contaminated drinking water system in a hospital. *Zentralbl. Hyg. Umweltmed.* 1995. V. 196. P. 532-544.
57. Interactions of "Umax amoebae" and gram-negative bacteria: experimental studies and review of current problems. J. Walochnik et al. *Tokai. J. Exp. Clin. Med.* 1998. V. 23. P. 273-278.
58. Pannuti C.S. Hospital environment for high risk patients. In: Wenzel RP, ed. *Prevention and Control of Nosocomial Infections*. 3rd ed. Baltimore, Md: Williams & Wilkins. 1997. P. 463-489.
59. Pathogenic *Aspergillus* species recovered from a hospital water system: a 3-year prospective study. E.G Anaissie et al. *Clin. Infect. Dis.* 2002. V. 34. P. 780-789.
60. The hospital water system as a reservoir of *Fusarium*. E. Anaissie et al. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract J-94.

61. Opportunistic fungi recovered from hospital water systems. E.J. Anaissie et al. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract J-93.
62. Anonymous. Air is apparent, but water can also be a source. In: Evans G, ed. Infection Control Sourcebook. Atlanta, Ga: American Health Consultants. 1997. P. E32-E33.
63. Invasive pulmonary aspergillosis caused by aspiration of polluted water after nearly drowning (in Japanese). R. Mizukane et al. *Kansen- shogaku Zasshi*. 1996. V. 70. P. 1181-1185.
64. Disseminated aspergillosis after near drowning. J.C. ter Maaten et al. *Neth.J.Med.* 1995. V. 47. P. 21-24.
65. Fatal *Pseudallescheria boydii* panencephalitis in a child after nearly drowning. E. Wilichowski et al. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996. V. 15. P. 365-370.
66. Casanova L., Leibowitz M. Detection of DNA from *Pneumocystis carinii* in water. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract K-116.
67. Gerberding J.L. Nosocomial transmission of opportunistic infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998. V. 19. P. 574-577.
68. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. W.R. Bowie et al. *Lancet*. 1997. V. 350. P. 173-177.
69. Neonatal infections with *Pseudomonas aeruginosa* associated with a water-bath used to thaw fresh frozen plasma. G. Muyldermans et al. *J. Hosp. Infect.* 1998. V. 39. P. 309-314.

70. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a neonatal ICU due to construction related water line alterations. J. Piper et al. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference of Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto, Ontario. Abstract J-21.
71. Analysis of epidemic *Pseudomonas aeruginosa* isolates by isoelectric focusing of pyoverdine and RAPD-PCR: modern tools for an integrated anti-nosocomial infection strategy in burn wound centres. D. De Vos et al. *Burns*. 1997. V. 23. P. 379-386.
72. Distribution and transmission of *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia* in a hospital ward. G. Doring et al. *Pediatr. Pulmonol.* 1996. V. 21. P. 90-100.
73. Investigation of a nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in an intensive care unit by random amplification of polymorphic DNA assay. J.R. Kerr et al. *J. Hosp. Infect.* 1995. V. 30. P. 125-131.
74. Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in an intensive care unit. G. Doring et al. *Epidemiol. Infect.* 1993. V. 110. P. 427-436.
75. Epidemiology of infections with *Pseudomonas aeruginosa* in burn patients: the role of hydrotherapy. E.E. Tredget et al. *Clin. Infect. Dis.* 1992. V. 15. P. 941-949.
76. Casewell M.W., Slater N.G., Cooper J.E. Operating theatre water-baths as a cause of *Pseudomonas* septicemia. *J. Hosp. Infect.* 1981. V. 2. P. 237-247.
77. The epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* in oncology patients in a general hospital. S.J. Griffith et al. *J. Infect. Dis.* 1989. V. 160. P. 1030-1036.

78. Nosocomial outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* folliculitis associated with a physiotherapy pool. W.F. Schlech et al. *CMAJ*. 1986. V. 134. P. 909-913.
79. *Pseudomonas* in the sinks in an intensive care unit: relation to patients. M.H. Levin et al. *J. Clin. Pathol.* 1984. V. 37. P. 424-427.
80. McGuckin M.B., Thorpe R.J., Abrutyn E. Hydrotherapy: an outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* wound infections related to Hubbard tank treatments. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1981. V. 62. P. 283-285.
81. Burdon D.W., Whitby J.L. Contamination of hospital disinfectants with *Pseudomonas* species. *BMJ*. 1967. V. 2. P. 153-155.
82. Cross D.F., Benchimol A., Dimond E.G. The faucet aerator: a source of pseudomonas infection. *N. Engl. J. Med.* 1966. V. 274. P. 1430-1431.
83. Kresky B. Control of gram-negative bacilli in a hospital nursery. *AJDC*. – 1964. – V. 107. – P. 363 – 369.
84. New source of *Pseudomonas aeruginosa* in nursery. M.G. Wilson et al. *JAMA*. 1961. V. 175. P. 1146-1148.
85. Risk factors for epidemic *Xanthomonas maltophilia* infection/colonization in intensive care unit patients. M.E. Villarino et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1992. V. 13. P. 201-206.
86. Wishart M.M., Riley T.V. Infection with *Pseudomonas maltophilia* hospital outbreak due to contaminated. *Med. J. Aust.* 1976. V. 2. P. 710-712.
87. Molecular and epidemiologic study of multiresistant *Serratia marcescens* infections in a spinal cord injury rehabilitation unit. A.E. Simor et al. *Infect. Control.* 1988. V. 9. P. 20-27.

88. *Pseudomonas cepacia* colonization and infection in intensive care units. J.M. Conly et al. *CMAJ*. 1986. V. 134. P. 363-366.
89. Rapkin R.H. *Pseudomonas cepacia* in an intensive care nursery. *Pediatrics*. 1976. V. 57. P. 239-243.
90. Phillips I., Eykyn S., Laker M. Outbreak of hospital infection caused by contaminated autoclaved fluids. *Lancet*. 1972. V. 1. P. 1258-1260.
91. Faoagali J.L., Johnson R.A., Smith L. Infection in a neonatal unit [letter]. *NZMed J*. 1977. V. 86. P. 495.
92. Mitchell R.G., Hayward A.C. Postoperative urinary-tract infections caused by contaminated irrigating fluid. *Lancet*. 1966. V. 1. P. 793-795.
93. Characterization of a hospital outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* by phenotypic and genotypic typing methods. J. Tankovic et al. *J. Clin. Microbiol*. 1994. V. 32. P. 2677-2681.
94. Epidemic bacteremia due to *Acinetobacter baumannii* in five intensive care units. C.M. Beck-Sague et al. *Am. J. Epidemiol*. 1990. V. 132. P. 723-733.
95. *Acinetobacter calcoaceticus* outbreak associated with peritoneal dialysis. E. Abrutyn et al. *Am. J. Epidemiol*. 1978. V. 107. P. 328-335.
96. Gram-negative bacteremia in a hemodialysis unit traced to portable drain port contamination. S.A. Wang et al. In: Program and abstracts of the 37th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; September 28-October 1, 1997; Toronto. Abstract J-27.
97. Outbreak of pyrogenic reactions and gram-negative bacteremia in a hemodialysis center. B.M. Jackson et al. *Am. J. Nephrol*. 1994. V. 14. P. 85-89.
98. Analysis of plasmid pattern in pediatric intensive care unit outbreaks of nosocomial infection due to

- Enterobacter cloacae. C.C. Wang et al. *J. Hosp. Infect.* 1991. V. 19. P. 33-40.
99. Indwelling arterial catheters as a source of nosocomial bacteremia: an outbreak caused by *Flavobacterium* species. W.E. Stamm et al. *N. Engl. J. Med.* 1975. V. 292. P. 1099-1102.
100. Nosocomial neonatal meningitis by *Alcaligenes xylosoxidans* transmitted by aqueous eosin. J. Boukadida et al. *Pediatr. Infect. Dis.* 1993. V. 12. P. 696-697.
101. Last P.M., Harbison P.A., Marsh J.A. Bacteraemia after urological instrumentation. *Lancet.* 1996. V. 1. P. 74-76.
102. Surgical wound infection caused by *Rahnella aquatilis*. S. Maraki et al. *J. Clin. Microbiol.* 1994. V. 32. P. 2706-2708.
103. Catheter-related *Rahnella aquatilis* bacteremia in a pediatric bone marrow transplant recipient J.E. Hoppe et al. *J. Clin. Microbiol.* 1993. V. 31. P. 1911-1912.
104. Urinary tract infection due to *Rahnella aquatilis* in a renal transplant patient. S.R. Alballaa et al. *J. Clin. Microbiol.* 1992. V. 30. P. 2948-2950.
105. Pien F.D., Bruce A.E. Nosocomial *Ewingella americana* bacteremia in an intensive care unit. *Arch. Intern. Med.* 1986. V. 146. P. 111-112.
106. An outbreak of *Salmonella urbana* infection in neonatal nurseries. S. Sirinavin et al. *J. Hosp. Infect.* 1991. V. 18. P. 231-238.
107. Claesson B.E., Claesson U.L. An outbreak of endometritis in a maternity ward caused by spread of group A streptococci from a showerhead. *J. Hosp. Infect.* 1985. V. 6. P. 304-311.

108. The toilet as a transmission vector of vancomycin-resistant enterococci. M.A. Noble et al. *J. Hosp. Infect.* 1998. V. 40. P. 237-241.
109. Dandalides P.C., Rutala W.A., Sarubbi Jr. F.A. Postoperative infections following cardiac surgery: association with an environmental reservoir in cardiothoracic intensive care unit. *Infect Control.* 1984. V. 5. P. 378-384.
110. Vlodavets W., Belokrysenko S.S. The epidemiology of interhospital outbreaks of nosocomial infections. *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.* 1984. V. 7. P. 75-77.
111. Newsom S.W.B. Hospital infection from contaminated ice. *Lancet.* 1968. V. 2. P. 620-623.
112. Infections with *Mycobacterium chelonae* in patients receiving dialysis and using processed hemodialyzers. G. Bolan et al. *J. Infect. Dis.* 1985. V. 152. P. 1013-1019.
113. Kitchens as a source of *Aspergillus niger* in t. m. K.W. Loudon et al. *J. Hosp. Infect.* 1996. V. 32. P. 191-198.
114. An outbreak of *Candida tropicalis* in patients on intermittent peritoneal dialysis. K.Y. Yuen et al. *J. Hosp. Infect.* 1992. V. 22. P. 65-72.
115. *Acremonium killiense* endophthalmitis that occurred after cataract extraction in an ambulatory surgical center and was traced to an environmental reservoir. S.K. Fridkin et al. *Clin. Infect. Dis.* 1996. V. 22. P. 222-227.
116. Nosocomial outbreak of cryptosporidiosis in AIDS patients. P. Ravn et al. *BMJ.* 1991. V. 302. P. 277-280.
117. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European

- Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study. J. Vincent et al. *JAMA*. 1995. V. 274. P. 639-644.
118. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. M.J. Richards et al. *Crit. Care Med.* 1999. V. 27. P. 887-892.
119. Petignat C., Blanc D.S., Francoli P. Occult nosocomial infections. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998. V. 19. P. 593-596.
120. More than 10 years of unrecognized nosocomial transmission of legionnaires' disease among transplant patients. J.L. Kool et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998. V. 19. P. 898-904.
121. A recurrent outbreak of nosocomial legionnaires' disease detected by urinary antigen testing: evidence for long-term colonization of a hospital plumbing system. A.L. Lepine et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998. V. 19. P. 905-910.
122. Legionella pneumonia in transplant recipients: a cluster of cases of eight years duration. W.M. Prodinger et al. *J. Hosp. Infect. Control.* 1994. V. 26. P. 191-202.
123. Ciesielski C., Blaser M., Wang W. Role of stagnation and obstruction of water flow in isolation of Legionella pneumophila from hospital plumbing. *Appl. Environ. Microbiol.* 1984. V. 48. P. 984-987.
124. Association of shower use with Legionnaire's disease: possible role of amoebae. R.F. Breiman et al. *JAMA*. 1990. V. 263. P. 2924-2926.
125. Yu V.L. Could aspiration be the major mode of transmission for Legionella? *Am. J. Med.* 1993. V. 95. P. 13-15.
126. Marrie T., Haldane D., MacDonald S. Control of endemic nosocomial Legionnaire's disease by using

- sterile potable water for high risk patients. *Epidemiol. Infect.* 1991. V. 107. P. 591-605.
127. Ruchel R., Wilichowski E. Cerebral *Pseudallescheria* mycosis after near drowning. *Mycoses.* 1995. V. 38. P. 473-475.
  128. Perz J.F., Ennever F.K., Le Blancq S.M. *Cryptosporidium* in tap water: comparison of predicted risks with observed levels of disease. *Am. J. Epidemiol.* 1998. V. 147. P. 289-301.
  129. *Cryptosporidiosis-associated mortality following a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin.* N.J. Hoxie et al. *Am J Public Health.* 1997. V. 87. P. 2032-2035.
  130. Department of the Environment and Department of Health. *Cryptosporidium in Water Supplies: Second Report of the Group of Experts (Badenoch Report).* London, England: HMSO; 1995.
  131. US Environmental Protection Agency and Centers for Disease Control and Prevention. *Guidance for People With Severely Weakened Immune Systems.* 1999. Document No. EPA 816-F-99-005. Available at: <http://www.epa.gov/safe/water/crypto.html>. Accessed September 2001.
  132. US Environmental Protection Agency. *Water on Tap: A Consumer's Guide to the Nation's Drinking Water.* 1997. Document No. EPA 815-K-97-002. Available at: <http://www.epa.gov/OGWDW/wot/ontap.html>. Accessed September 2001.
  133. Tablan O. Nosocomial pneumonia. In: Olmsted RN, ed. *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice.* St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1996:10.1-10.14.
  134. CDC, Infectious Disease Society of America, and American Society of Blood and Marrow

- Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2000. V. 49. P. 1-128.
135. Reduction of risk of watery diarrhea with point-of-use water filters during a massive outbreak of waterborne *Cryptosporidium* infection in Milwaukee, Wisconsin, 1993. D. Addiss et al. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1996. V. 54. P. 549-553.
136. Skewes S.M. No more bed baths. *RN.* 1994. V. 57. P. 34-35.
137. Bartley J. Water. In: Olmsted RN, ed. *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice.* St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc; 1996: 118.1-118.4.
138. Jenner E.A., Mackintosh C., Scott G.M. Infection control: evidence into . *J. Hosp. Infect.* 1999. V. 42. P. 91-104.
139. Goetz A.Y.V. *Legionella* species. In: Olmsted RN, ed. *APIC Infection Control and Applied Epidemiology: Principles and Practice.* St Louis, Mo: Mosby-Year Book Inc. 1996. P. 64.1-64.4.
140. Yu V.L. Resolving the controversy on environmental cultures for *Legionella*: a modest proposal. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1998. V. 19. P. 893-897.
141. Bacteria-free water for automatic washer-disinfectors: an impossible dream? R.P.D. Cooke et al. *J. Hosp. Infect.* 1998. V. 39. P. 63-65.
142. Geldreich E.E. Characterizing the distribution system: microbial issues. In: Geldreich EE, ed. *Microbial Qualities of Water Supply in Distribution Systems.* Boca Raton, Fla: CRC Press Inc. 1996. P. 1-37.

143. Hunter P. National disease burden due to waterborne transmission of nosocomial pathogens is substantially overestimated. *Arch. Intern. Med.* 2003. V. 163. P. 1974.
144. Anaissie E. National disease burden due to waterborne transmission of nosocomial pathogens is substantially overestimated [reply]. *Arch. Intern. Med.* 2003. V. 163. P. 1974-1975.
145. *Pseudomonas aeruginosa*: new insights into transmission pathways between hospital water and patients. M. Trautmann et al. *Filtration.* 2004. V. 1 Suppl. P. 63-70.
146. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for environmental infection control in health-care facilities: recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). *MMWR Morb Mortal Wkly.* 2003. V. 52. P. 1-48.
147. Ministère de la Solidarités, de la Santé et de la famille de la France; L'eau dans les établissements de santé, Paris, 2005. Available from : [http:// sobase.chu-lyon.fr/recommandations/Eau/guide\\_eau\\_etabs.pdf](http://sobase.chu-lyon.fr/recommandations/Eau/guide_eau_etabs.pdf).
148. Hospital water point-of-use filtration: a complementary strategy to reduce the risk of nosocomial infection. G.A. Ortolano et al. *Filtration.* 2004. V. 1, Suppl. P. 3-26.
149. Faucets as a reservoir of endemic *Pseudomonas aeruginosa* colonization/infections in intensive care units. D. Blanc et al. *Intensive Care Med.* 2004. V. 30. P. 1964-1968.
150. Exner M. Microbial colonization of pipes, tubes, and catheters [habilitation]. Bonn: University of Bonn. 1985.

151. Patterns of colonization by *Pseudomonas aeruginosa* in intubated patients: a 3-year prospective study of 1607 isolates using pulsed-field gel electrophoresis with implications for prevention of ventilator-associated pneumonia. J. Valles et al. *Intensive Care Med.* 2004. V. 30. P. 1768-1775.
152. Exner M., Schulze-Robbecke R. Legionellen-epidemiologie, Ökologie, Infektionsquellen und preventive Maßnahmen. *Ges, Wes.* 1987. V. 49. P. 90-96.
153. Duncan H.E., Edberg S.C. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract. *Crit. Rev. Microbiol.* 1995. V. 21. P. 85-100.
154. Glasmacher A., Engelhart S., Exner M. Infections from HPC organisms in drinking-water amongst immunocompromised. In: J. Bartram, J. Cotruvo, M. Exner, C. Fricker, A. Glasmacher editors. Heterotrophic plate counts and drinking-water safety. London: WHO IWA Publishing. 2003. P. 137-145.
155. Heterotrophic plate count and drinking water safety. J. Bartram et al. London: IWA Publishing. 2003.
156. Edelstein P.H., Cianciotto N. Legionella In: Mandell, G.I., Bennett J.E., Dolin R, editors. Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia (PA): Elsevier Churchill Livingstone. 2005. P. 2711-2724.
157. Exner M., Lajoie L., Hartemann P. Other high risk environments. In: WHO. Legionella and the prevention of legionellosis. London: IWA Publishing. In press.
158. Legionnaires' disease outbreak in Murcia, Spain. A. Garcia-Fulgueiras et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2003. V. 9. P. 915-921.

159. Joly J.R., Alary M. Occurrence of nosocomial Legionnaires' disease in hospitals with contaminated potable water supply. In: Legionella: current status and emerging perspectives. In: J.M. Barbaree, R.F. Breiman, A.P. Dufour editors. Washington (DC): ASM Press. 1994.
160. Environmental cultures and hospital-acquired Legionnaires' disease: a five-year prospective study in 20 hospitals in Catalonia, Spain. M. Sabria et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004. V. 25. P. 1072-1076.
161. Hospital characteristics associated with colonization of water systems by Legionella and risk of nosocomial Legionnaires' disease: a cohort study of 15 hospitals. J.L. Kool et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999. V. 20. P. 798-805.
162. Yu V., Beam T., Lumish M. Routine culturing for Legionella in the hospital environment may be a good idea: a three-hospital prospective study. *Am. J. Med. Sci.* 1987. V. 294. P. 97-99.
163. Stout J.E., Yu V. Legionella in the hospital water supply: a plea for decision making based on evidence-based medicine. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001. V. 22. P. 670-672.
164. Exner M., Jung R., Haardt B. Nosokomiale Legionellen-infektionen im Zusammenhang mit einer systemischen Legionellen-kontamination des hausinstallationssystems und Erfahrungen zur Sanierung. *Forum Stadte Hygiene.* 1990. V. 41. P. 289-295.
165. Vorkommen und Bewertung von Legionellen in Krankenhausern und anderen Grosgebauten. M. Exner et al. *Schriftenr Ver Wasser Boden Lufthyg.* 1993. V. 91. P. 105-130.

166. Single clonal origin of a high proportion of *Legionella pneumophila* serogroup 1 isolates from patients and the environment in the area of Paris, France over a 10-year period. C. Lawrence et al. *J. Clin. Microbiol.* 1999. V. 37. P. 2652-2655.
167. Detecting legionellosis by unselected culture of respiratory secretions and developing links to hospital water strains. J.R. Kohler et al. *J. Hosp. Infect.* 1999. V. 41. P. 301-311.
168. Craven D.E. Progress in the battle against nosocomial Legionnaires' disease: shedding light on shades of gray. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. V. 24. P. 560-562.
169. Stout J.E., Yu V.L. Experiences of the first 16 hospitals using copper-silver ionization for *Legionella* control. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. V. 24. P. 563-568.
170. Risk of hospital-acquired Legionnaires' disease in cities using monochloranin versus other water disinfectants. J.D. Heffeling et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. V. 24. P. 569-574.
171. A 17-month evaluation of a chlorine dioxide water treatment system to control *Legionella* species in a hospital water supply. A. Srinivasan et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. V. 24. P. 575-579.
172. Ultraviolet light disinfection of hospital water for preventing nosocomial *Legionella* infection: a 13-year follow-up. K.K. Hall et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. V. 24. P. 580-583.
173. Darelid J., Lofgren S., Malnwall B.E. Control of nosocomial Legionnaires' disease by keeping the circulatory hot water temperature above 55°. *J. Hosp. Inf.* 2002. V. 1. P. 213-219.

174. Legionella infection risk from domestic hot water. P. Borella et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2004. – V. 10. P. 457-464.
175. Legnani P., Leoni E., Corradine N. Legionella contamination of hospital water supplies: monitoring of private health care facilities in Bologna Italy. *J. Hosp. Inf.* 2002. V. 50. P. 220-223.
176. Exner M., Kistemann T. Significance of the ordinance on the quality of water for human consumption–Trinkwasser–Verordnung 2001 for Hospital Hygiene. *Filtration Suppl.* 2004. V. 1. P. 41-50.
177. Efficacy of new point-of-use water filters to prevent exposure to Legionella and waterborne bacteria [poster]. P. Sheffer et al. *Am. J. Infect. Control.* 2004. V. 32. E87.
178. Roig J., Sabria M., Pedro-Botet M.C. Legionella spp: community acquired and nosocomial infections. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 2003. V. 16. P. 145-151.
179. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* outbreak associated with contaminated tap water in a neurosurgery intensive care unit. F. Bert et al. *J. Hosp. Inf.* 1998. V. 39. P. 53-62.
180. Forroni A. Outbreak of nosocomial urinary tract infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric surgical unit associated with tap water contamination. *J. Hosp. Inf.* 1998. V. 39. P. 301-307.
181. An outbreak of multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* associated with increased risk of patient death in an intensive care unit. G. Bukholm et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002. V. 23. P. 441-446.
182. *Pseudomonas aeruginosa* outbreak in a haematology-oncology unit associated with

- contaminated surface cleaning equipment. S. Engelhart et al. *J. Hosp. Inf.* 2002. V. 52. P. 93-98.
183. Muscarella L. Contribution of tap water and environmental surfaces to nosocomial transmission of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Inf. Control Hosp. Epidemiol.* 2004. V. 25. P. 342-345.
184. Schwenk R. *Pseudomonas aeruginosa* in einem Trinkwassernetz. *Epidemiol. Bull. (RKI)*. 2002. V. 40. P. 337-338.
185. Sensor-operated faucets: a possible source of nosocomial Infection? O. Assadian et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2002. V. 23. P. 44-46.
186. Non-touch fittings in hospitals: a possible source of *Pseudomonas aeruginosa* and *Legionella* spp. R. Leprat et al. *J. Hosp. Inf.* 2003. V. 53. P. 77-82.
187. Bacterial contamination associated with electronic faucets: a new risk for healthcare facilities. J. Hargreaves et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2001. V. 22. P. 202 – 205.
188. Recurrent *Sphingomonas paucimobilis* bacteremia associated with a multi-bacterial waterborne epidemic among neutropenic patients. O. Parola et al. *J. Hosp. Inf.* 2002. V. 50. P. 196-201.
189. Villegas M., Hartstein A. *Acinetobacter* outbreaks 1977-2000. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2003. V. 24. P. 284-295.
190. Outbreak of *Burkholderia cepacia* bacteremia traced to contaminated hospital water used for dilution of an alcohol skin antiseptic. R. Nasser et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004. V. 25. P. 231-239.
191. Pathogenic mycobacteria in water: a guide to public health consequences monitoring and management. S. Pedly et al. London: WHO/IWA Publishing. 2004.

192. Hospital water as a source of *Mycobacterium avium* complex isolated in respiratory spasms. M.J. Tobin-D'Angelo et al. *J. Infect. Dis.* 2004. V. 189. P. 98-104.
193. An outbreak of bacteremias associated with *Mycobacterium mucogenicum* in a hospital water supply. S. Cline et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004. V. 25. P. 1042-1049.
194. Schulze-Roabbecke R., Hagenau C., Behringer K. Verhalten von Mykobakterien bei der trinkwasseraufbereitung. In: Exner M, editor. Vorkommen und verhalten von mikroorganismen und viren im trinkwasser. Bonn: DVGW-Schriftenreihe Wasser. 1997. P. 91-114.
195. Schulze-Roabbecke R., Hagenau C. Mykobakterien NN. In: Verhalten von mikroorganismen und viren bei der trinkwasseraufbereitung. Bonn: DVGW-Schriftenreihe Wasser. 1995. P. 191-202.
196. *Mycobacterium simiae* outbreak associated with a hospital water supply. N. Conger et al. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2004. V. 25. P. 1050-1055.
197. High level of recovery of fungi from water and dialysate in haemodialysis units. M. Arvanitidou et al. *J. Hosp. Inf.* 2000. – V. 45. P. 225-230.
198. Pathogenic molds (including *Aspergillus* species in hospital water distribution systems—a 3-year prospective study and clinical implication for patients with hematologic malignancus. E.J. Anaissie et al. *Blood.* 2003. V. 101. P. 2542-2546.
199. Canadian Community Acquired Pneumonia Study Group. Legionella-Like and other amoebal pathogens as agents of community-acquired pneumonia. T. Marrie et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2001. V. 7. P. 1026-1029.

200. Michel R., Burghardt H., Bergmann H. Natuarliche interzellulaare Infektionen bei Acanthamoeben mit *Pseudomonas aeruginosa* nach ihrer Isolierung aus einer mikrobiologisch beanstandeten trinkwasser-hausinstallation eines krankenhauses. *Zbl. Hyg.* 1995. V. 196. P. 532-544.
201. Amoeba-resisting bacteria and ventilator-associated pneumonia. B. La Scola et al. *Emerg. Inf. Dis.* 2003. V. 9. P. 815-821.
202. A giant virus in amobae. B. La Scola et al. *Science.* 2003. V. 229. P. 20-33.
203. *Bosnea eneae* sp nov, *Bosnea massiliensis* sp nov, and *Bosnea restrisii* sp nov isolated from hospital water supplies, and emendation of the genus *Bosnea*. B. La Scola et al. *Inf. J. System. Evolut. Microbiol.* 2003. V. 53. P. 15-20.
204. Efficiency of chlorine, chlorine dioxide and UV-C irradiation on biofilm removal and prevention in silicone tubes with running tap water [poster]. A. Otte et al. Proceedings of Biofilms 2004 Oct 24-26: Structure and Activity of Biofilms; 2004 Oct 24-26; Las Vegas, Nev. Las Vegas: The Conference; 2004.
205. Hall J., Hodgson G., Kerr K. Provision of safe water for immunocompromised patients in hospital. *J. Hosp. Infect.* 2004. V. 58. P. 155-158.
206. *Pseudomonas* infections and water treatment in a haematology ward. P. Ricci et al. Proceedings of the 30th Congresso Nazionale ANMDO; 2004 Sept 23-25; Sorrento, Italy. Sorrento: The Congress. 2004. P. 61 62.

## РАЗДЕЛ 7

### ХАРАКТЕРИСТИКА БИОЦИДНОГО ДЕЙСТВИЯ ДИОКСИДА ХЛОРА КАК СРЕДСТВА, ОБЕСПЕЧИВАЮЩЕГО ЭПИДЕМИЧЕСКУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

Данный раздел представляет фрагменты докторской диссертации автора, посвященные гигиенической оценке эффективности диоксида хлора при инаktivации некоторых кишечных вирусов и актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций, которые, как показано в разделе 4, известны как распространенные возбудители водно-обусловленных инфекций.

#### *7.1. Исследования вирулицидного действия диоксида хлора*

Цель исследований состояла в оценке вирулицидного действия диоксида хлора (ДОХ) по отношению к некоторым кишечным вирусам как приоритетным контаминантам питьевой воды (полиовирусам /ПВ/, аденовирусам /АдВ/, вирусам Коксаки /ВК/, вирусам ЕСНО)

##### *7.1.1 Методика оценки вирулицидной эффективности диоксида хлора.*

Вирулицидное действие ДОХ изучали в дозах 1,0 - 1,5 мг/л по отношению к ПВ, АдВ, приоритетным ЭВ ВК, ЕСНО.

Эксперименты проводили на базе Централизованной иммуно - вирусологической лаборатории Одесской областной санитарно-эпидемиологической службы в июле - ноябре 2007 г.

В качестве тест - вирусов были отобраны вакцинный штамм ПВ P<sub>2</sub> из коллекции ВОЗ (Sebin, регистрационный №589/02, происхождение: Национальный Институт Биологических Стандартов и Контроля, Великобритания /NIBSC/, WHO, International Laboratory for Biological Standarts, код № 95/610); свежевыделенные (июль – ноябрь 2007 г.) из клинического материала (стула больных) и адаптированные к культуре клеток штаммы АдВ (серотип 4); ЕСНО (серотип 7) и ВК (серотип В5).

Накопление, титрование вируса по ЦПД проводили в следующих чувствительных культурах клеток [1, 2]:

- Линия мышинных клеток L20В – ПВ P<sub>2</sub>;
- Клетки карциномы гортани человека НЕР -2 – АдВ, ВК;
- Клетки рабдомиосаркомы человека RD– ЕСНО.

Использовали дозы ДОХ, которые широко применяют в практике водоподготовки для обеззараживания воды (природных водоисточников, питьевой) и сточных вод: 0,3 - 0,5 - 1,0 - 1,5 - 2,0 мг/л.

Оценку вирулицидной активности ДОХ проводили в соответствии с временными методическими рекомендациями, утвержденными приказом МЗ Украины от 26.05.2006 года № 333 [3].

В исследуемую воду вносили вирус в такой пропорции, чтобы его титр составлял  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ .

Экспозиция дезинфекции составляла 1 час при температуре + 4 °С.

ДОХ разводили дистиллированной водой таким образом, чтобы после добавления его в исследуемую воду сохранялась необходимая доза ДОХ. Для этого рабочее разведение ДОХ было во столько раз выше исследуемой дозы, во сколько раз объем исследуемой воды больше объема рабочего разведения дезинфектанта.

Дозы ДОХ и длительность экспозиции выбирали таким образом, чтобы результаты исследования показывали вирулицидный эффект дезинфектанта в зависимости от его дозы и экспозиции.

Нейтрализация ДОХ не проводилась в связи с тем, что во всех опытах использовались заведомо агравированные титры вирусов ( $10^{-5}$ - $10^{-6}$ ), которые соответствовали контаминации сточных вод с учетом концентрирования в 50 раз.

В опытах по обеззараживанию воды использовали контроль вируса.

Поскольку нейтрализация не проводилась, оценку вирулицидной активности ДОХ осуществляли с помощью титрования остаточного вируса. Сразу после окончания экспозиции готовили разведения исследуемой воды с ДОХ в количестве, необходимом для титрования остаточного вируса (от  $10^{-1}$  до  $10^{-6}$ ), которыми инфицировали клеточный моношар.

Основным показателем эффективности ДОХ в заданной дозе и продолжительности экспозиции при оценочных исследованиях являлось полное отсутствие признаков размножения вируса при условиях соблюдения необходимого титра ( $10^{-7}$ ) в исходной (контрольной) суспензии вируса.

Общую вирулицидную эффективность рассчитывали как разницу между титром вируса в присутствии ДОХ и его титром в контроле:

$$E = T_K - T_D,$$

где E – общая вирулицидная эффективность;

$T_K$  – титр вируса в контроле;

$T_D$  – титр вируса в смеси вирус/дезинфектант.

Число повторностей для каждого вируса составило 20.

Достоверность различия  $\chi^2$  вирулицидного действия ДОХ от его дозы и сроков учета ЦПД (по сравнению с контролем) проводили согласно [3, 4, Раздел 5].

### *7.1.2 Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к полиовирусу*

Результаты изучения воздействия ДОХ на ПВ представлены в табл. 7.1. Как видно из представленных данных, исходный вирус имел титр  $1 \times 10^{-7}$  (контроль), а воздействию ДОХ подвергались его 10 и 100-кратные разведения, то есть в опыте титры вируса составляли  $1 \times 10^{-6}$  и  $1 \times 10^{-5}$ . На рис. 7.1 представлена диаграмма влияния различных доз ДОХ на ПВ с титром  $1 \times 10^{-6}$ , так как даже при такой высокой концентрации вируса отмечалось вирулицидное действие.

Судя по представленным на рис. 7.1 диаграммам, в первые сутки ни в контроле, ни в опытах не было зарегистрировано цитопатогенное действие вируса – вирус за сутки не реплицировался до концентраций, способных вызвать ЦПД. На вторые сутки в контроле в половине культур было отмечено ЦПД. Начиная с 3-х суток в контроле отмечено 100 % - ное ЦПД. Влияние различных доз ДОХ на вирус выразилось в следующем (достоверность воздействия представлена в таблице 7.2).

- Доза  $0,31 \pm 0,08$  мг/л практически не оказала никакого воздействия, ЦПД было аналогичное контролю, различие статистически не достоверно.

Таблица 7.1

Результаты исследования вирулицидного действия ДОХ на ПВ (протокольные данные)

Титр вируса	Доза, мг/л	Заражение						I пассаж							II пассаж						
		Учет ЦПД по дням						Учет ЦПД по дням							Учет ЦПД по дням						
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
$1 \times 10^{-5}$	0,31±0,08	0	0	2+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	0,52±0,07	0	0	0	2+	4+	4+	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
$1 \times 10^{-6}$	1,03±0,09	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		0	0	0	0	0	0	0
	0,32±0,06	0	2+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	0,51±0,05	0	0	2+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-		-	-	-	-	-	-	-
	1,02±0,04	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Контроль вируса $1 \times 10^{-7}$	-	0	2+	4+	4+	4+	4+	0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+

Примечания.

1. «2+» - 50 % количества культур клеток с ЦПД;
2. «4+» - 100 % количества культур клеток с ЦПД;
3. 0 – отсутствие ЦПД в культуре клеток;
4. „-, „ исследования в повторных пассажах не проводили.

Таблица 7.2

Достоверность различия ( $\chi^2$ ) вирулицидного действия на ПВ ДОХ от его дозы и сроков учета ЦПД (по сравнению с контролем)

Концентрация диоксида хлора, мг/л	Время учета ЦПД (сутки) и титр вируса											
	1		2		3		4		5		6	
	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$
0,3	0	0	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>0,20</u> <u>0</u>	<u>4,266</u>	$\emptyset$						
0,5	0	0	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>16,20</u> <u>0</u>	<u>4,266</u>	<u>4,266</u>	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$	$\emptyset$
1,0	0	0	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>16,20</u> <u>0</u>							

Примечания.

1. Подчеркивание – данные достоверны, ошибка от 1 до 5%.
2. Двойное подчеркивание – данные достоверны, ошибка менее 1%.
3. Зачеркивание – различие не достоверно (статистически не доказано).

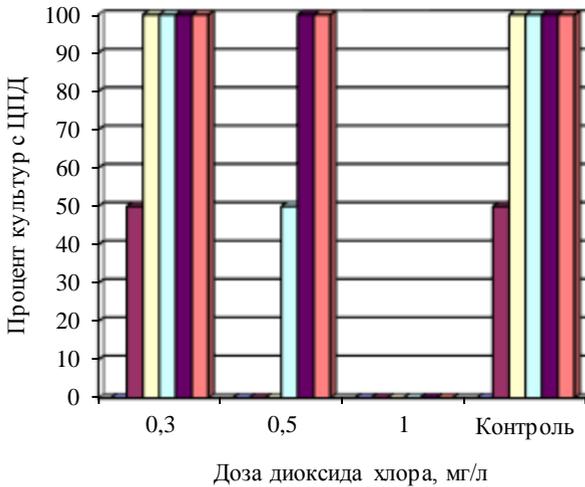


Рис 7.1 Зависимость вирулицидного действия ДОХ на ПВ с титром  $1 \times 10^{-6}$  от дозы

- Доза  $0,52 \pm 0,07$  мг/л оказалась несколько эффективнее. ЦПД проявилось только на 3-и сутки и обнаруживалось в половине культур, в то время как в контроле к этому же времени были поражены все культуры. На вторые и третьи сутки влияние ДОХ в дозе  $0,52 \pm 0,07$  мг/л статистически достоверно. Однако, начиная с 4-х суток, не отмечается никакого отличия от контроля – различие не достоверно.

- Доза  $1,03 \pm 0,09$  мг/л оказалась высокоэффективной: начиная со 2-х суток и по 6-е включительно, практически полностью подавлено развитие вируса, ЦПД не обнаруживалось ни в одном из матрасов с культурой клеток. Различие с контролем высоко

достоверно, ошибка на вторые сутки составляет менее 5 %, а начиная с третьих – менее 1 %. Для подтверждения полной нейтрализации вируса было сделано 2 дальнейших пассажа (табл. 7.1). В обоих пассажах на протяжении 6 суток ЦПД не отмечено, в то время как в контроле наблюдалось 100 % - ное ЦПД.

Влияние ДОХ на вирус с меньшим титром  $1 \times 10^{-5}$  несколько более выражено, однако общая тенденция сохраняется. Доза  $1,02 \pm 0,04$  мг/л полностью инактивирует вирус, а дозы  $0,32 \pm 0,06$  и  $0,51 \pm 0,05$  мг/л на одни сутки дольше ингибируют ЦПД, однако полностью вирус не инактивируют.

### *7.1.3 Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к АдВ*

Результаты изучения воздействия ДОХ на АдВ представлены в табл. 7.3.

На рис. 7.2 представлено влияние различных доз ДОХ на АдВ с титром  $1 \times 10^{-6}$ , поскольку, как и в случае с ПВ, даже при такой высокой концентрации вируса отмечалось вирулицидное действие ДОХ.

Как видно из рис. 7.4, в первые сутки ни в контроле, ни в опытах не было зарегистрировано ЦПД вируса. На вторые сутки в контроле в половине культур отмечено ЦПД. Начиная с 3-х суток, в контроле регистрировалось 100 % - ное ЦПД. Влияние различных доз ДОХ на вирус выразилось в следующем (достоверность влияния представлена в табл. 7.4):

- Доза  $0,33 \pm 0,04$  мг/л практически не оказала воздействия на АдВ, ЦПД было аналогичное контролю, различие статистически не достоверно.

Таблица 7.3.

Результаты исследования вирулицидного действия ДОХ на АдВ (протокольные данные)

Титр вируса	Доза, мг/л	Заражение						I пассаж							II пассаж						
		Учет		ЦПД по дням				Учет		ЦПД по дням					Учет		ЦПД по дням				
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7
$1 \times 10^{-5}$	0,33±0,04	0	0	2+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,51±0,05	0	0	0	2+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,01±0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
$1 \times 10^{-6}$	0,31±0,03	0	2+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,53±0,06	0	0	0	2+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,03±0,07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Контроль вируса $1 \times 10^{-7}$	-	0	2+	4+	4+	4+	4+	0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+

Примечания.

1. «2+» - 50 % количества культур клеток с ЦПД;
2. «4+» - 100 % количества культур клеток с ЦПД;
3. 0 – отсутствие ЦПД в культуре клеток;
4. „-,„ исследования в повторных пассажах не проводили.

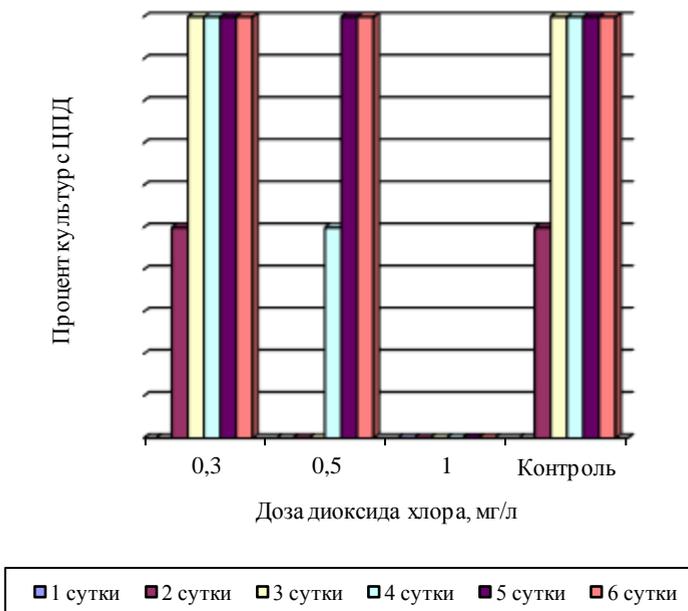


Рис. 7.2 Зависимость вирулицидного действия ДОХ на АдВ с титром  $1 \times 10^{-6}$  от дозы

- Доза  $0,51 \pm 0,05$  мг/л оказалась несколько эффективнее, чем при воздействии на ПВ. ЦПД проявилось только на 4-е сутки и обнаруживалось в половине культур, в то время как в контроле к этому же времени были поражены все культуры. Начиная с 5-х суток и до 6-х включительно, ЦПД составляло 100 %, как и в контроле; различие статистически не достоверно.

- Доза  $1,01 \pm 0,07$  мг/л оказалась высокоэффективной: начиная со 2-х суток и по 6-е включительно, как и при воздействии на ПВ, практически полностью подавлено развитие вируса, ЦПД не обнаруживалось ни в одном из матрасов с культурой клеток.

Таблица 7.4.

Достоверность различия ( $\chi^2$ ) вирулицидного действия на АдВ ДОХ от его дозы и сроков учета ЦПД (по сравнению с контролем)

Концентрация диоксида хлора, мг/л	Время учета ЦПД (сутки) и титр вируса											
	1		2		3		4		5		6	
	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$
0,3	0	0	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>0,20</u> <u>0</u>	<u>4,266</u>	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0	0	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>16,20</u> <u>0</u>	<u>16,20</u> <u>0</u>	<u>4,266</u>	<u>4,266</u>	0	0	0	0
1,0	0	0	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>4,26</u> <u>6</u>	<u>16,20</u> <u>0</u>							

Примечания.

1. Подчеркивание – данные достоверны, ошибка от 1 до 5%.
2. Двойное подчеркивание – данные достоверны, ошибка менее 1%.
3. Зачеркивание – различие не достоверно (статистически не доказано).

Различие с контролем высоко достоверно, ошибка на вторые сутки составляет менее 5 %, а начиная с третьих – менее 1 %. Для подтверждения полной нейтрализации вируса было сделано 2 дальнейших пассажа (табл. 7.3). В обоих пассажах на протяжении 6 суток ЦПД не отмечалось, в то время как в контроле наблюдалось 100 % - е ЦПД.

Установлено, что вирулицидное действие ДОХ на АдВ с титрами  $1 \times 10^{-5}$  и  $1 \times 10^{-6}$  практически идентичное с одним отличием: при титре  $1 \times 10^{-5}$  и воздействии дозы ДОХ  $0,31 \pm 0,03$  мг/л ЦПД наступило на сутки позже, чем при титре  $1 \times 10^{-6}$ .

#### *7.4 Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к ВК*

Воздействие ДОХ на вирус Коксаки представлено в табл. 7.5.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что ВК оказался значительно устойчивее по сравнению с ПВ и АдВ ко всем изученным дозам ДОХ: вирус с титром  $1 \times 10^{-6}$  не нейтрализовался дозами, которые воздействовали на ПВ и АдВ ( $0,33 \pm 0,01$ ;  $0,52 \pm 0,04$  и  $1,04 \pm 0,03$  мг/л).

ЦПД полностью соответствовало контролю, различие статистически не достоверно (табл. 7.6). Только дозы ДОХ  $1,50 \pm 0,08$  мг/л на 3 сутки полностью ингибировали ЦПД, а на 4-е сутки ЦПД было зарегистрировано только в 50 % культур (различие статистически достоверно). Однако уже с 5-х суток регистрировалось 100 % ЦПД.

При воздействии на вирус с титром  $1 \times 10^{-5}$  эффект был более выраженный (рис. 7.3).

Таблица 7.5

Результаты исследования вирулицидного действия ДОХ на вирус Коксаки (протокольные данные)

Титр вируса	Доза, мг/л	Заражение						I пассаж							II пассаж							
		Учет		ЦПД по дням				Учет		ЦПД по дням					Учет		ЦПД по дням					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
1×10 <sup>-5</sup>	0,32±0,06	0	0	2+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	0,52±0,07	0	0	0	2+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
1×10 <sup>-6</sup>	1,03±0,05	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	0,33±0,01	0	4+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	0,52±0,04	0	2+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	1,04±0,03	0	2+	4+	4+	4+	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	1,50±0,08	0	0	0	2+	4+	4+															
Контроль вируса 1×10 <sup>-7</sup>	-	0	2+	4+	4+	4+	4+	0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+

Примечания.

1. «2+» - 50 % количества культур клеток с ЦПД;
2. «4+» - 100 % количества культур клеток с ЦПД;
3. 0 – отсутствие ЦПД в культуре клеток;
4. „-,“ исследования в повторных пассажах не проводили.

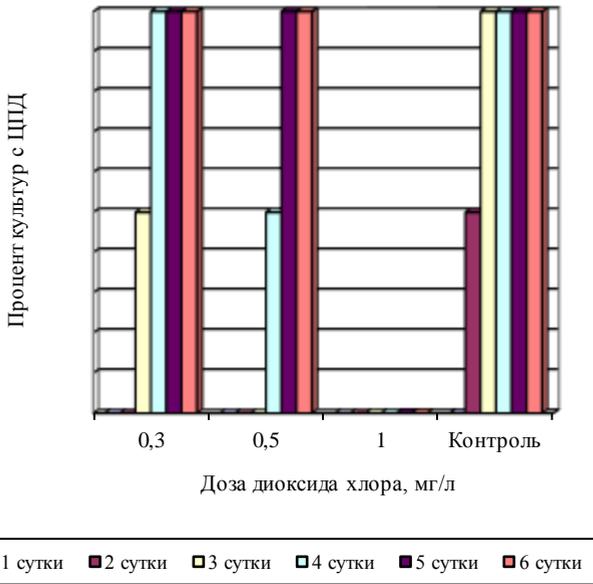


Рис. 7.3 Зависимость вирулицидного действия ДОХ на ВК с титром  $1 \times 10^{-5}$  от дозы

Как видно из рис. 7.3, ДОХ в дозе  $1,03 \pm 0,05$  мг/л полностью нейтрализует ВК с титром  $1 \times 10^{-5}$  (различие с контролем достоверно, а начиная с 3-х суток – высоко достоверно).

Доза  $0,52 \pm 0,07$  до 3-х суток полностью нейтрализует ЦПД, а на 4-е сутки – на 50 % (различие достоверно). Однако, начиная с 5 - х суток регистрируется 100 % - ное ЦПД. Еще менее выражено действие дозы  $0,32 \pm 0,06$  мг/л.

Таблица 7.6

Достоверность различия ( $\chi^2$ ) вирулицидного действия ДОХ на вирус Коксаки от его дозы и сроков учета ЦПД (по сравнению с контролем)

Концентрация диоксида хлора, мг/л	Время учета ЦПД (сутки) и титр вируса											
	1		2		3		4		5		6	
	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$	$10^5$	$10^6$
0,3	0	0	<u>4,266</u>	<u>0,200</u>	<u>4,266</u>	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0	0	<u>4,266</u>	<u>0,200</u>	<u>16,200</u>	0	<u>4,266</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
1,0	0	0	<u>4,266</u>	<u>0,200</u>	<u>16,200</u>	0	<u>16,200</u>	0	<u>16,200</u>	0	<u>16,200</u>	0
1,5	–	0	–	<u>4,266</u>	–	<u>16,200</u>	–	<u>4,266</u>	–	0	–	0

Примечания.

1. Подчеркивание – данные достоверны, ошибка от 1 до 5%.
2. Двойное подчеркивание – данные достоверны, ошибка менее 1%.
3. Зачеркивание – различие не достоверно (статистически не доказано).

### *3.2.4 Исследование вирулицидного действия ДОХ по отношению к вирусу ЕСНО*

Результаты исследования влияния ДОХ на вирусы ЕСНО представлены в табл. 7.7.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что вирусы ЕСНО оказались еще более устойчивые, чем вирусы Коксаки, ко всем изученным дозам ДОХ. Вирус с титром  $1 \times 10^{-6}$  вообще не нейтрализовался ни одной из примененных доз ДОХ. ЦПД при дозах  $0,31 \pm 0,03$  и  $0,51 \pm 0,04$  мг/л полностью соответствовало контролю, различие статистически не достоверно (табл. 7.8). Дозы ДОХ  $1,02 \pm 0,06$  и  $1,51 \pm 0,02$  мг/л ингибировали ЦПД на 1-2 сутки по сравнению с контролем (различие статистически достоверно), тем не менее, на 4 - 5-е сутки наблюдалось 100 % - ное ЦПД. При воздействии на вирус с титром  $1 \times 10^{-5}$  дезинфицирующий эффект был более выраженный (рис. 7.4).

Как видно из рис. 7.4, ДОХ в дозе  $1,51 \pm 0,06$  мг/л полностью нейтрализует вирус ЕСНО при титре  $1 \times 10^{-5}$ . Доза  $0,30 \pm 0,02$  мг/л практически не оказывает воздействия на вирус (различие с контролем не достоверно). Дозы  $0,52 \pm 0,03$  и  $1,01 \pm 0,08$  мг/л подавляют ЦПД только до 3-х и 4-х суток, но уже с 4-х – 5-х суток регистрируется 100 % - е ЦПД.

Таблица 7.7

Результаты исследования вирулицидного действия ДОХ на вирус ЕСНО  
(протокольные данные)

Титр вируса	Доза, мг/л	Заражение						I пассаж							II пассаж							
		Учет		ЦПД по дням				Учет		ЦПД по дням					Учет		ЦПД по дням					
		1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3	4	5	6	7	
$1 \times 10^{-5}$	0,30±0,02	0	2+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,52±0,03	0	0	2+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,01±0,08	0	0	0	2+	4+	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,51±0,06	0	0	0	0	0	0															
$1 \times 10^{-6}$	0,31±0,03	0	4+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	0,51±0,04	0	2+	4+	4+	4+	4+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1,02±0,06	0	0	2+	4+	4+	4+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	1,51±0,02	0	0	0	2+	4+	4+															
Контроль вируса $1 \times 10^{-7}$	-	0	2+	4+	4+	4+	4+	0	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+	2+	4+	4+	4+	4+	4+	4+

Примечания.

1. «2+» - 50 % количества культур клеток с ЦПД;
2. «4+» - 100 % количества культур клеток с ЦПД;
3. 0 – отсутствие ЦПД в культуре клеток;
4. „-,» исследования в повторных пассажах не проводили.

Таблица 7.8

Достоверность различия ( $\chi^2$ ) вирулицидного действия ДОХ на вирус ЕСНО от его дозы и сроков учета ЦПД (по сравнению с контролем)

Концентрация диоксида хлора, мг/л	Время учета ЦПД (сутки) и титр вируса											
	1		2		3		4		5		6	
	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10 <sup>6</sup>
0,3	0	0	<u>0,200</u>	0	0	0	0	0	0	0	0	0
0,5	0	0	<u>4,266</u>	<u>0,200</u>	<u>4,266</u>	0	0	0	0	0	0	0
1,0	0	0	<u>4,266</u>	<u>4,266</u>	<u>16,200</u>	<u>4,266</u>	<u>4,266</u>	0	0	0	0	0
1,5	0	0	<u>4,266</u>	<u>4,266</u>	<u>16,200</u>	<u>16,200</u>	<u>16,200</u>	<u>4,266</u>	<u>16,200</u>	0	<u>16,200</u>	0

Примечания.

1. Подчеркивание – данные достоверны, ошибка от 1 до 5%.
2. Двойное подчеркивание – данные достоверны, ошибка менее 1%.
3. Зачеркивание – различие не достоверно (статистически не доказано).

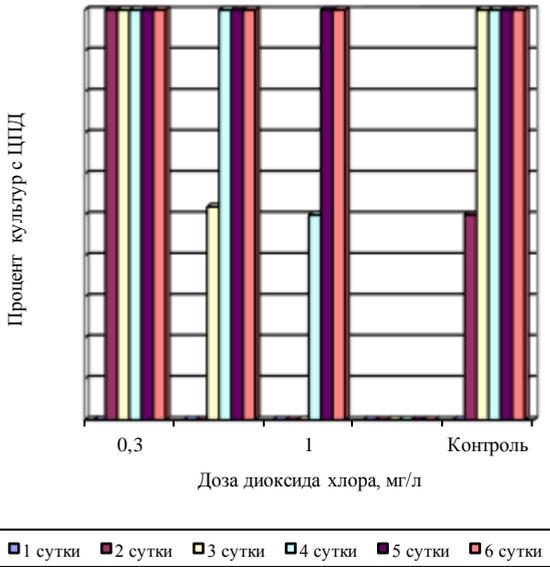


Рис. 7.4 Зависимость вирулицидного действия ДОХ на вирус ЕСНО с титром  $1 \times 10^{-5}$  от дозы

Полученные данные свидетельствуют о том, что ПВ и АдВ, присутствуя в воде в высоких титрах ( $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$ ), полностью инактивируются ДОХ в дозах  $1,03 \pm 0,09$  -  $1,02 \pm 0,04$  и  $1,01 \pm 0,07$  -  $1,03 \pm 0,07$  мг/л соответственно. Дозы  $0,51 \pm 0,07$  -  $0,52 \pm 0,05$  мг/л только частично нейтрализуют вирусы, а дозы  $0,31 \pm 0,08$  -  $0,33 \pm 0,04$  мг/л практически не оказывает на них влияния. ВК значительно более устойчивы: вирус с титром  $1 \times 10^{-5}$  полностью нейтрализуется ДОХ только в дозе  $1,03 \pm 0,05$  мг/л, а вирус с титром  $1 \times 10^{-6}$  ДОХ полностью не нейтрализуется даже в дозе  $1,50 \pm 0,08$  мг/л. Вирус ЕСНО еще более устойчив к действию ДОХ: эффективное подавление ЦПД отмечалось только при воздействии дозой  $1,51 \pm 0,06$  мг/л на вирус в титре  $1 \times 10^{-5}$ .

### Выводы.

1. Исследованы зависимости «доза-время-эффект» вирулицидного действия ДОХ по отношению к значимым вирусным контаминантам питьевой воды (ПВ, АдВ, ВК и ЕСНО). При условии соблюдения необходимого титра ( $1 \times 10^{-7}$ ) в исходной (контрольной) суспензии вируса установлено полное отсутствие признаков размножения вируса при воздействии ДОХ в следующих дозах:
  - на ПВ с титром  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  –  $1,03 \pm 0,09$  -  $1,02 \pm 0,04$  мг/л ;
  - на АдВ с титром  $1 \times 10^{-6}$ ,  $1 \times 10^{-5}$  –  $1,01 \pm 0,07$  -  $1,03 \pm 0,07$  мг/л;
  - на ВК с титром  $1 \times 10^{-5}$  –  $1,03 \pm 0,05$  мг/л;
  - на ЕСНО с титром  $1 \times 10^{-5}$  -  $1,51 \pm 0,06$  мг/л.
2. Достоверность различия вирулицидного действия на изученные вирусы ДОХ от его дозы и сроков учета ЦПД (по сравнению с контролем) во всех случаях следует расценивать как высокую ( $\chi^2 = 16,200$ ).
3. Резистентность вирусов возрастает в ряду полиовирус ~ аденовирус < вирус Коксаки < вирус ЕСНО.
4. Учитывая, что в питьевой воде такие высокие титры вирусов не встречаются (для сточной это возможно только с учетом ее концентрирования в 50 раз), можно заключить, что для обеззараживания воды от указанных вирусов эффективными являются дозы ДОХ в диапазоне 1,0-1,5 мг/л [4-11].

### ***7.2 Гигиеническая оценка вирулицидного действия диоксида хлора в технологиях подготовки питьевой воды***

Цель исследований состояла в оценке вирулицидного действия диоксида хлора как составной части гигиенического обоснования его применения на различных стадиях технологического процесса водоподготовки.

Соответственно цели исследовали следующие образцы воды:

1. Водопроводную воду г. Южного Одесской обл. – вторичное обеззараживание.
2. Природную воду Изобильненского водохранилища (источник питьевой воды г. Алушты, АР Крым) - предо кисл ение.
3. Природную воду из источника питьевой воды г. Желтые Воды, Днепропетровская обл. (р.Ингулец, Искровское водохранилище) - предо кисл ение и постобеззараживание.
4. Природную воду из источника питьевой воды г. Кременчуг, Полтавская обл. (Кременчугское водохранилище) - предо кисл ение и постобеззараживание.

Для концентрирования вирусов в пробах воды водопроводной и открытых водоемов использовали следующие методы:

1. Принцип концентрирования с помощью аминоэтоксияэросила состоит в адсорбции вируса и его антигенов при  $pH=4,5-5,0$ , отделении сорбента с адсорбированным на нем антигеном вируса от других компонентов суспензии и элюации в трис-буферный раствор при слабощелочных значениях  $pH= 7,8-8,2$ .

2. Методика сбора и концентрирование вирусов с помощью пакета с макропористым стеклом. Концентрирование вирусов основано на принципе сорбции вирусных частиц высокоэффективным сорбентом класса кремнеземов – макропористым стеклом марки МПС 1000 ВГХ и последующей десорбцией небольшим объемом элюантов. Технологическая особенность метода состоит в том, что сорбент помещен в пакет, который опускают в ток жидкости. Это позволяет использовать большие объемы воды и тем самым увеличить вероятность сорбции вирусных частиц, а также избежать механического загрязнения сорбента.

Отбор проб воды для вирусологических исследований проводили по общим правилам в стерильную посуду. Каждую пробу маркировали с указанием места отбора, точки отбора, наименования пробы, даты и времени отбора. Срок доставки материала в лабораторию не превышал 6 часов от момента отбора. Температура хранения проб составляла  $+4^{\circ}\text{C}$  -  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Для идентификации вирусных антигенов использовали экспресс-методику по определению антигенов рота-, рео-, аденовирусов и ВГА методом иммуноферментного анализа (ИФА) и реакции непрямой геммаглотинации (РНГА) на стандартных тест-системах.

Установлено следующее:

1. Обеззараживание диоксидом хлора в дозах 0,15-0,30 мг/л воды централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения г. Южный обеспечивало отсутствие антигенов аденовирусов и ротавирусов, то есть эпидемическую безопасность воды, в тех случаях, когда исходная вода, поступающая на насосную станцию от ВОС «Днестр», содержала антигены этих вирусов [13].

2. При преокислении воды Изобильненского водохранилища, для которой характерны мутность до 30 мг/л и индекс ЛКП до 2000-3000 КОЕ/л, диоксид хлора в концентрациях  $\geq 0,5$  мг/л оказывал вирулицидное действие по отношению к выявленным ротавирусам [14].

3. При вирусологическом исследовании природной воды р. Ингулец и Искровского водохранилища идентифицированы антигены ротавирусов. После обеззараживания воды после фильтров и воды из резервуара чистой воды (РЧВ) диоксидом хлора в дозе 0,3 мг/л указанные антигены отсутствовали [15].

4. При вирусологическом исследовании природной воды Кременчугского водохранилища выявлены антигены вируса гепатита А в природной воде и фильтрате. После

обеззараживания фильтрата диоксидом хлора в дозе 0,5 мг/л данные антигены не выявляли [16].

### **7.3 Исследования бактерицидного и микоцидного действия диоксида хлора по отношению к возбудителям нозокомиальных инфекций *P. aeruginosa*, *S. aureus*, грибам рода *Candida***

#### **7.3.1 Материалы и методы**

Исследования биоцидной эффективности диоксида хлора по отношению к возбудителям нозокомиальных инфекций предусматривали изучение биоцидной эффективности ДОХ в дозах 0,3 - 1,5 мг/л по отношению к возбудителям нозокомиальных инфекций (НИ) как возможных контаминантов воды систем госпитального водоснабжения: грамнегативным *P. aeruginosa*, грампозитивным *S. aureus* и грибам рода *Candida*.

Эксперименты по биоцидному действию ДОХ по отношению к возбудителям НИ проводили на базе микробиологической лаборатории Украинского научно-исследовательского института медицины транспорта Министерства здравоохранения Украины.

Музейные штаммы получены в бактериологической лаборатории Института эпидемиологии и инфекционных болезней им. Л.В. Громашевского НАМН Украины.

Номера штаммов: *P. aeruginosa* ATCC 9027; *S. aureus* ATCC6538P; *C. albicans*, ATCC 10231.

Мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибов рода *Candida* (по 4 для каждого микроорганизма) выделены из клинического материала, отобранного в Одесской областной клинической больнице.

Источники выделенных штаммов следующие.

*P. aeruginosa* 48/3 - отделяемое слизистой носа, 8/2 – смыв с трахеоскопа, 12/2 – отделяемое уретры, 90/8 – дезраствор Декосепт;

*S. aureus* – 50/8 – раневое отделяемое, 121/2 – отделяемое зева, 63/14 – отделяемое конъюнктивы, 17/11 – отделяемое гайморовой пазухи;

грибы рода *Candida* – 80/210, 4/81, 2/5, 32/8 – отделяемое влагалища.

Исследования проводили в соответствии с требованиями соответствующих методических документов [16, 17].

Изучение резистентности к антимикробным препаратам (АП) музейных и мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибов рода *Candida* проводили на среде АГВ с помощью стандартных бумажных дисков диско-диффузионным методом в соответствии с требованиями [18].

Для оценки резистентности использовали следующие АП:

- для *P. aeruginosa* – рифампицин, хиконцил КРКА, доксицилин, ципрофлоксацин, нитрофурантоин, левомицетин, норфлоксацин, цефазолин, гентамицин, эритромицин, офлоксацин, цефтриаксон, ципробит, зиквин, медомицин, полимик, клиримед, мирамистин, азитромицин;

- для *S. aureus* – рифампицин, хиконцил КРКА, доксицилин, ципрофлоксацин, нитрофурантоин, левомицетин, норфлоксацин, цефазолин, гентамицин, эритромицин, офлоксацин, цефтриаксон, ципробит, зиквин, медомицин, полимик, клиримед, гатифлоксацин, азитромицин, флемоксин;

- для *C. albicans* и грибов рода *Candida* - нистатин, клотримазол, флуконазол, амфотерицин, низорал.

В процессе гигиенической оценки биоцидного действия ДОХ по отношению к возбудителям НИ использовали коммерческие питательные среды Эндо, Сабуро, элективний солевой агар, среды Гисса, среду АГВ, МПБ с 1% глюкозой.

Материал отбирали сухим стерильным ватным тампоном и засекали на плотные питательные среды. Затем тампон с остатком материала погружали в жидкую среду накопления.

Посевы инкубировали при температуре +37 °С в течение 24 - 48 часов. Затем отмечали характер роста на питательных средах. Изучали морфологию выделенных микроорганизмов микроскопией с окраской по Грамму. Выделенные микроорганизмы идентифицировали в соответствии с определителем Берджи [19].

Изучение бактерицидной активности диоксида хлора проводили в питьевой доочищенной воде «Прозора», не содержащей остаточного дезинфектанта.

Из 24-х часовых агаровых культур готовили взвесь с концентрацией 5 ЕД (1 млрд. м.т./мл) по стандарту мутности и титровали в объеме 5 мл до конечной концентрации 1000 и 100 м.т./л. ДОХ добавляли из расчета 0,25; 0,5; 0,75; 1,00; 1,50 мг/л . Опыты проводили при температуре + 24 °С.

После экспозиции 30 мин., 2 часа, 3,5 часа, 24 часа дозировано высевали 0,1 мл взвеси на 2 чашки со средой АГВ. Посевы на среде АГВ инкубировали 24 - 48 часов при 37 °С и проводили количественный учет выросших колоний, учитывая среднеарифметический показатель роста на 2-х чашках. При отсутствии роста к «опытным» пробиркам добавляли равный объем МПБ, инкубировали 24 часа при 37 °С и делали повторный высеv на чашку со средой АГВ. Параллельно при тех же условиях проводили контрольные исследования без добавления ДОХ.

Бактерицидную и бактериостатическую активность ДОХ оценивали по достоверной разности роста колоний микроорганизмов в опытных и контрольных пробах. Все исследования проводили в 4-х повторностях с вычислением средних показателей.

Параллельно с бактериологическим проводили микологическое исследование. Первичный материал засеивали на агар Сабуро и МПБ с 1 % глюкозой. Посевы культивировали при +28 °С в течение 7 дней с просмотром чашек начиная с 2-х суток. При отсутствии роста на плотной питательной среде в период наблюдения готовили препарат "раздавленная" капля из осадка в жидкой среде и просматривали под микроскопом. При обнаружении грибов делали высев на плотную питательную среду. Идентификацию выделенных культур проводили на основании темпа роста и морфологии колоний. Для дифференциации дрожжеподобных грибов рода *Candida* и истинных дрожжей изучали филоментацию на картофельном агаре. Видовую идентификацию грибов рода *Candida* проводили на основании морфологии колоний на твердых средах, характеристики псевдомицелия на картофельном агаре, наличия хламидоспор и результатов зимограммы (ферментации углеводов с образованием кислоты и газа) [20].

Число повторностей для каждого эталонного штамма составило 16, для каждого мультирезистентного – 24. Достоверность различия  $\chi^2$  бактерицидного действия ДОХ в зависимости от его дозы, уровня заражения и экспозиции (по сравнению с контролем) проводили согласно [3, 4, Раздел 5].

7.3.2 Исследование резистентности эталонных и мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибов рода *Candida* к антимикробным препаратам

Перед проведением исследований по оценке эффективности биоцидного действия ДОХ по отношению к эталонным и мультирезистентным штаммам исследовали их устойчивость к различным антимикробным препаратам (АП) по критериям чувствительности (чув.) – умеренной устойчивости (у/уст.) – устойчивости (уст.).

Резистентность эталонных штаммов представлена в табл. 7.9.

Как видно из представленных данных, эталонным штаммам не была характерна полная чувствительность к апробированным АП (за исключением *S. aureus*): *P. aeruginosa* проявляла устойчивость к рифампицину, хиконцилу KRKA, нитрофурантоину, левомицетину, эритромицину, полимику, азитромицину и умеренную устойчивость к цефазолину, цефтриаксону, медомицину, мирамистину. *C. albicans* были умеренно устойчивы к клотримазолу, флуконазолу, амфотерицину; устойчивы к низоралу, чувствительны к нистатину.

Резистентность 4-х мультирезистентных штаммов представлена в табл. 7.10.

Для мультирезистентных штаммов была свойственна более мозаичная картина устойчивости/чувствительности к АП. Например, все четыре штамма *P. aeruginosa* (48/3, 8/2, 12/2, 90/8) были устойчивы к рифампицину, хиконцилу KRKA, нитрофурантоину, цефазолину, эритромицину, клиримеду, мирамистину, азитромицину. Для остальных АП «устойчивость/чувствительность» колебалась: например, к доксициклину были чувствительны штаммы 48/3, 90/8,

Таблица 7.9

## Резистентность эталонных штаммов к АП

Эталонные штаммы	Антибактериальные препараты																									
	Азитромицин	Амфотерицин	Гатифлоксацин	Гентамицин	Доксициклин	Зиквин	Клиримед	Клотримазол	Левомецетин	Медомицин	Мирамистин	Низорал	Нистатин	Нитрофуранто	Норфлоксацин	Офлоксацин	Полимик	Рифампицин	Флемоксин	Флуконазол	Хиконцил	Цефазолин	Цефтриаксон	Ципробит	Ципрофлоксац	Эритромицин
<i>P. aeruginosa</i>	уст.	-	-	чув.	чув.	чув.	чув.	-	уст.	у/уст	у/уст	-	-	уст.	чув.	чув.	уст.	уст.	-	-	уст.	у/уст	у/уст	чув.	чув.	уст.
<i>S. aureus</i>	чув.	-	чув.	чув.	чув.	чув.	чув.	-	чув.	чув.	-	-	-	чув.	чув.	чув.	чув.	чув.	чув.	-	чув.	чув.	чув.	чув.	чув.	чув.
<i>C. albicans</i>	-	у/уст.	-	-	-	-	-	у/уст.	-	-	-	уст.	чув.	-	-	-	-	-	-	у/уст.	-	-	-	-	-	-

Таблица 7.10

Резистентность мультирезистентных штаммов к  
АП

Наименование препаратов	Номер штамма			
<i>P. aeruginosa</i>				
	48/3	8/2	12/2	90/8
1	2	3	4	5
Азитромицин	уст.	уст.	уст.	уст.
Гентамицин	уст.	чув.	у/чув.	чув.
Доксициклин	чув.	уст.	уст.	чув.
Зиквин	чув.	чув.	чув.	чув.
Клиримед	уст.	уст.	уст.	уст.
Левомецетин	уст.	чув.	у/чув.	уст.
Медомицин	у/чув.	чув.	чув.	у/чув.
Мирамистин	уст.	уст.	уст.	уст.
Нитрофурантоин	уст.	уст.	уст.	уст.
Норфлоксацин	уст.	чув.	чув.	чув.
Офлоксацин	уст.	чув.	чув.	чув.
Полимик	уст.	чув.	чув.	чув.
Рифампицин	уст.	уст.	уст.	уст.
Хиконцил КРКА	уст.	уст.	уст.	уст.
Цефазолин	уст.	уст.	уст.	уст.
Цефтриаксон	у/чув.	уст.	уст.	у/чув.
Ципробит	чув.	чув.	чув.	у/чув.
Ципрофлоксацин	у/чув.	чув.	чув.	чув.
Эритромицин	уст.	уст.	уст.	уст.
<i>S. aureus</i>				
	50/8	121/2	63/14	17/11
Азитромицин	уст.	чув.	уст.	чув.
Гатифлоксацин	чув.	уст.	чув.	уст.

1	2	3	4	5
Гентамицин	чув.	чув.	чув.	уст.
Доксициклин	уст.	уст.	чув.	чув.
Зиквин	чув.	чув.	чув.	чув.
Клиримед	у/чув.	чув.	чув.	уст.
Левомецетин	у/чув.	у/чув.	у/чув.	уст.
Медомицин	у/чув.	уст.	чув.	уст.
Нитрофурантоин	уст.	чув.	чув.	чув.
Норфлоксацин	чув.	чув.	чув.	уст.
Офлоксацин	чув.	чув.	чув.	чув.
Полимик	чув.	чув.	чув.	чув.
Рифампицин	уст.	чув.	уст.	уст.
Флемоксин	уст.	уст.	чув.	у/чув.
Хиконцил КРКА	уст.	уст.	уст.	уст.
Цефазолин	уст.	чув.	у/чув.	чув.
Цефтриаксон	чув.	чув.	чув.	чув.
Ципробит	чув.	уст.	чув.	чув.
Ципрофлоксацин	чув.	уст.	чув.	чув.
Эритромицин	уст.	чув.	уст.	уст.
Грибы рода <i>Candida</i>				
	80/2	104/8	12/5	32/8
Амфотерицин	чув.	у/чув.	у/чув.	уст.
Клотримазол	уст.	чув.	уст.	уст.
Низорал	уст.	уст.	уст.	уст.
Нистатин	чув.	чув.	чув.	чув.
Флуконазол	уст.	у/чув.	уст.	у/чув.

однако штаммы 8/2, 12/2 устойчивы; к гентамицину был устойчив штамм 48/3, штаммы 8/2, 90/8 – чувствительны, а штамм 12/2 проявлял умеренную чувствительность.

Для штаммов *S. aureus* 50/8, 121/2, 63/14, 17/11 колебания чувствительности к одному и тому же АП были

еще более выражены: полная устойчивость для всех штаммов была констатирована только к хиконцилу KRKA, полная чувствительность - только к зиквину, тогда как для остальных АП были свойственны различные варианты сочетаний чувствительности - умеренной чувствительности - устойчивости.

Для мультирезистентных штаммов грибов рода *Candida* (80/2, 104/8, 12/5, 32/8) была характерна также полная устойчивость всех штаммов только для низорала, а полная чувствительность – для нистатина, тогда как для остальных антигрибковых препаратов устойчивость одного штамма менялась на чувствительность другого.

Таким образом, эталонные (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*) и мультирезистентные (*P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибы рода *Candida*) штаммы возбудителей нозокомиальных инфекций обладают различной резистентностью к антимикробным препаратам, более выраженной у мультирезистентных штаммов, выделенных из клинического материала.

### 7.3.3 Исследования биоцидной эффективности ДОХ при обеззараживании воды по отношению к эталонным штаммам возбудителей нозокомиальных инфекций *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*

Результаты исследований биоцидной эффективности ДОХ при обеззараживании воды по отношению к эталонным штаммам возбудителей нозокомиальных инфекций *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans* представлены в табл. 7.11.

Полученные данные свидетельствуют, что во всех случаях отмечается значительное, а при использовании дозы заражения  $10^1$  КОЕ/мл, полное подавление ДОХ роста всех трех эталонных штаммов микроорганизмов:

- рост *P. aeruginosa* подавлялся в 21 раз даже при минимальной инактивации, когда использовались дозы заражения  $10^2$  КОЕ/мл и самой низкой дозе ДОХ ( $0,32 \pm 0,05$  мг/л) при 24 часах экспозиции; достоверность различия в росте колоний  $\chi^2 = 44,3182$ ; для остальных доз заражения и доз ДОХ это явление еще более выражено;
- для *S. aureus* при минимальной инактивации рост подавлялся в 8,5 раза - при использовании дозы заражения  $10^2$  КОЕ/мл и самой низкой дозе ДОХ –  $0,32 \pm 0,05$  мг/л при 24 часах экспозиции; достоверность различия в росте колоний в контроле и после обработки  $\chi^2 = 47,5034$ ; в остальных случаях эффект еще более выражен, вплоть до полной инактивации;
- рост эталонного штамма дрожжевого гриба *S. albicans* при минимальной инактивации подавляется в 8 раз (при дозе заражения  $10^2$  КОЕ/мл и дозе ДОХ  $0,53 \pm 0,07$  мг/л);  $\chi^2 = 77,5208$  указывает на очень высокую достоверность различия роста в контроле и после обработки ДОХ; в остальных случаях значение величины  $\chi^2$  еще выше.

Таким образом, эталонные штаммы исследованных микроорганизмов в дозе заражения  $10^1$  КОЕ/мл высоко статистически достоверно полностью инактивируются ДОХ в дозе от  $0,32 \pm 0,05$  до  $0,89 \pm 0,04$  мг/л, а штамм *P. aeruginosa* полностью инактивируется и при дозе заражения  $10^2$  КОЕ/мл. При большем уровне контаминации ( $10^3$  КОЕ/мл) полной инактивации не происходит, однако отмечается значительное подавление роста эталонных штаммов микроорганизмов.

Таблица 7.11

Результаты изучения бактерицидной эффективности ДОХ по отношению к эталонным штаммам некоторых возбудителей НИ (дозы 0,32±0,05; 0,53±0,07; 0,89±0,04 мг/л) (M±m; n=16)

Экспозиция (часы)	Дозы диоксида хлора, мг/л											
	0,32±0,05			0,53±0,07			0,89±0,04			контроль		
	Уровень контаминации, КОЕ/мл											
	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10 <sup>1</sup>
<i>P. aeruginosa</i>												
0,5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	616±24	42±14	4±1,2
2,0	2±0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	1322±165	98±35	3±0,8
3,5	5±1,7	2±0,9	0	3±0,8	0	0	2±0,7	0	0	1570±237	123±65	3±0,9
24,0	20±3,4	2±1,2	0	8±2,3	2±0,8	0	3±1,8	0	0	1830±68	146±19	11±3
<i>S. aureus</i>												
0,5	5±2,3	3±0,6	0	0	0	0	1±0,4	0	0	430±156	51±13	9±2,7
2,0	7±1,7	5±1,1	0	3±1,5	0	0	1±0,3	0	0	810±254	82±39	8±2,4
3,5	9±3,2	4±1,8	0	1±0,5	2±1,3	0	3±1,2	1±0,9	0	920±279	102±45	6±3,1
24,0	26±7	6±5	0	15±7	5±3,4	0	9±5,4	3±3,2	0	990±121	51±19	18±7
<i>C. albicans</i>												
0,5	86±34	7±3,2	0	29±12	9±7	0	14±6	3±1,6	0	698±134	71±14	7±1,9
2,0	69±17	5±2,3	0	19±6	6±4,2	0	6±3,8	0	0	672±241	76±17	5±1,6
3,5	37±12	3±1,9	0	9±3,9	4±0,8	0	0	0	0	527±198	67±21	4±0,9
24,0	5±2	0	0	2±0,7	0	0	4±2,3	2±0,6	0	518±205	71±18	4±1,6

При воздействии ДОХ на *P. aeruginosa* и *S. aureus* наблюдается следующая тенденция - с увеличением времени экспозиции эффективность обеззараживания снижается, особенно это заметно при самых низких дозах ДОХ и дозе заражения  $10^3$  КОЕ/мл. При воздействии ДОХ на эталонный штамм *C. albicans* наблюдается обратная тенденция - с возрастанием времени экспозиции подавление роста также возрастает. На приведенном ниже графике (рис. 7.5) представлено изменение процента выросших колоний (по отношению к контролю) всех трех изученных эталонных штаммов при изменении времени экспозиции от 0,5 часа до 24 часов и исходной дозе ДОХ  $0,32 \pm 0,05$  мг/л.

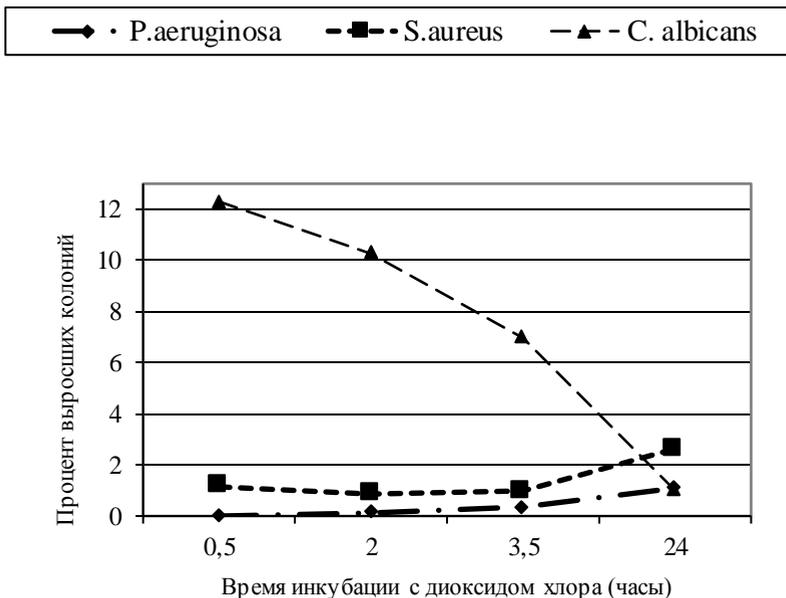


Рис. 7.5 Зависимость процента выросших колоний эталонных штаммов изучаемых микроорганизмов (по отношению к контролю) от экспозиции воздействия ДОХ.

Для *S. albicans*, которые более устойчивы к ДОХ, чем первые два микроорганизма, наблюдается обратная тенденция: с увеличением времени экспозиции воздействия ДОХ их рост не увеличивается, а снижается. Различие между максимальным ростом колоний ( $12,3 \pm 2,4\%$ ) через 0,5 часа экспозиции с ДОХ и через 3,5 и 24 часов экспозиции с ДОХ ( $7,0 \pm 2,2\%$  и  $1,0 \pm 0,8\%$  соответственно) статистически достоверно с ошибкой менее 5 %. Такое отличие грибов от бактерий можно объяснить тем, что грибы, будучи более устойчивы к действию дезинфектантов, вместе с тем, практически не могут размножаться в процессе экспозиции в связи с сильным обеднением питательной среды.

Влияние дозы ДОХ на рост изученных микроорганизмов представлен на рис. 7.6. Графики построены для наибольшей дозы заражения –  $10^3$  КОЕ/мл и той экспозиции, при которой наблюдался наибольший рост микроорганизмов, то есть было менее выражено дезинфицирующее действие. Поскольку даже в этом случае отчетливо прослеживается возрастание дезинфицирующего действия ДОХ с ростом его дозы, то в остальных случаях эта закономерность выражена еще больше.

Как видно из представленных графиков, даже при максимальной дозе заражения  $10^3$  КОЕ/мл, с возрастанием дозы ДОХ его способность подавлять рост микроорганизмов, практически линейно возрастает (процент выросших колоний снижается). Достоверность различия ( $\chi^2$ ) между ростом колоний при самой низкой дозе ДОХ (0,32 мг/л) и более высокими (0,53 и 0,89 мг/л) представлена в табл. 7.12.

Как видно из представленных в табл. 7.12 данных, между влиянием наименьшей и двух больших доз ДОХ на изучаемые микроорганизмы различие статистически высоко достоверно. Только для доз ДОХ 0,32 и 0,53 мг/л при

воздействии на *S. aureus* различие не доказано -  $\chi^2 < 3,841$ , но уже с дозы 0,89 мг/л это различие высоко достоверно.

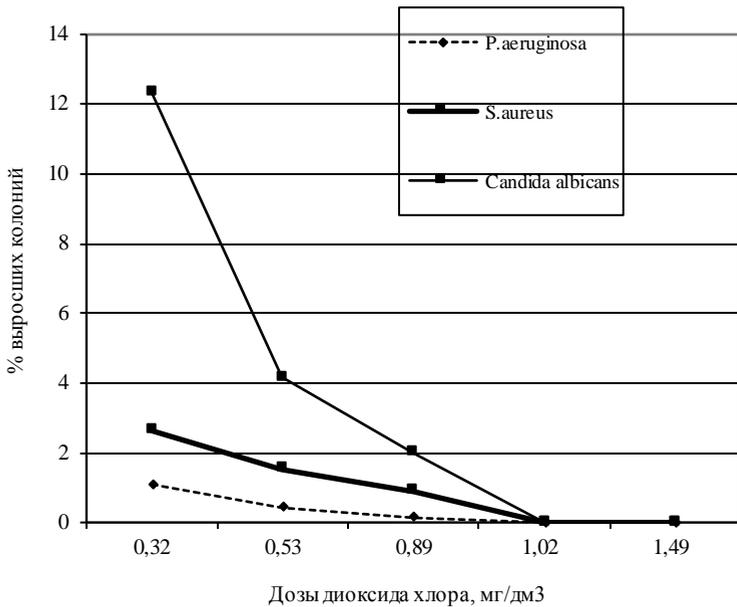


Рис. 7.6. Влияние различных доз ДОХ на рост эталонных штаммов *P. aeruginosa*, *S. aureus* (24 часа экспозиции) и *C. albicans* (0,5 часа экспозиции).

При дозе заражения  $10^2$  КОЕ/мл эта тенденция еще более выражена (табл. 7.12) – при времени инкубации 0,5 и 2,0 часа все дозы ДОХ полностью подавляют рост *P. aeruginosa* и *S. aureus*. При дозе заражения  $10^1$  КОЕ/мл ДОХ независимо от дозы полностью подавляет рост всех трех эталонных штаммов.

Учитывая вышеизложенное, можно заключить, что доза ДОХ  $0,89 \pm 0,04$  мг/л эффективно подавляет рост эталонных штаммов всех трех изученных микроорганизмов и ее действие полностью сохраняется на протяжении даже 24 часов экспозиции, если доза заражения составляет  $10^1$

КОЕ/мл. При дозе заражения  $10^2$  КОЕ/мл ДОХ в дозе  $0,89 \pm 0,04$  мг/л полностью подавляет рост *P. aeruginosa*, а рост *S. aureus* подавляется при экспозиции не более 2 часов. Рост *C. albicans* полностью подавляется при экспозиции 2,0 - 3,5 часа. Возрастание дозы заражения до  $10^3$  КОЕ/мл приводит к тому, что доза ДОХ  $0,89 \pm 0,04$  мг/л не эффективна относительно *S. aureus* и *C. albicans*, однако рост *P. aeruginosa* подавляется.

Таблица 7.12

Достоверность различия в снижении количества выросших колоний при возрастании дозы ДОХ при максимальной дозе заражения  $10^3$  КОЕ/мл и экспозиции 24 часа

Микроорганизм	Сравнимые концентрации ДОХ, мг/л	
	0,32 – 0,53	0,32 – 0,89
<i>P. aeruginosa</i>	4,3828	11,2599
<i>S. aureus</i>	2,4901	7,4446
<i>C. albicans</i>	18,9332	53,0632

Меньшая доза ДОХ ( $0,53 \pm 0,07$  мг/л) влияет практически аналогично как на рост *P. aeruginosa*, так и на рост *S. aureus*, но практически не подавляет рост *C. albicans* в дозе заражения  $10^2$ - $10^3$  КОЕ/мл.

Минимальная доза ДОХ ( $0,32 \pm 0,05$  мг/л) полностью подавляет рост всех трех микроорганизмов, если доза заражения равна  $10^1$  КОЕ/мл.

Следует учесть, что ДОХ во всех дозах, даже в минимальной ( $0,32 \pm 0,05$  мг/л), если не подавляет полностью рост микроорганизмов, значительно и статистически высоко достоверно его снижает.

Дозы ДОХ  $1,02 \pm 0,08$  и  $1,49 \pm 0,09$  мг/л вызывали полную инактивацию всех изученных штаммов независимо от дозы заражения ( $10^1$  -  $10^3$  КОЕ/мл) и от времени инкубации (0,5-24 часа).

В целом, эффективной в отношении изученных микроорганизмов следует считать дозу 0,89 мг/л при экспозиции 2-3 часа. Увеличение дозы до 1,02 мг/л и более нецелесообразно в связи с высокой эффективностью дозы 0,89 мг/л. Снижение дозы до 0,53 мг/л и ниже приводит к снижению эффективности обеззараживания.

#### *7.3.4 Исследования биоцидной эффективности ДОХ при обеззараживании воды по отношению к мультирезистентным штаммам возбудителей нозокомиальных инфекций *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибам рода *Candida**

Как свидетельствуют данные, представленных в табл. 7.13, 7.14, все мультирезистентные штаммы оказались значительно менее чувствительны к ДОХ, чем эталонные (табл. 7.11).

Если у эталонных штаммов ДОХ в дозах  $1,02 \pm 0,08$  и  $1,49 \pm 0,09$  мг/л вызывал полную инактивацию всех изученных штаммов независимо от дозы заражения ( $10^1$ - $10^3$  КОЕ/мл) и от времени инкубации (0,5-24 часа), то у резистентных штаммов только доза ДОХ  $1,52 \pm 0,11$  мг/л вызвала полную инактивацию всех трех микроорганизмов при дозах заражения  $10^1$  и  $10^2$  КОЕ/мл. Тогда как эталонные штаммы в дозе заражения  $10^1$  КОЕ/мл инактивировались полностью ДОХ в минимальной дозе  $0,32 \pm 0,05$  мг/л.

Таблица 7.13

Результаты изучения бактерицидной эффективности ДОХ по отношению к 4-м мультирезистентным штаммам некоторых возбудителей НИ (дозы 0,31±0,05; 0,52±0,06; 0,83±0,05 мг/л; M±m; n=32)

Экспозиция, час	Дозы диоксида хлора, мг/л											
	0,31±0,05			0,52±0,06			0,83±0,05			контроль		
	Уровень контаминации, КОЕ/мл											
	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10
<i>P. aeruginosa</i>												
0,5	31±3	6±2	0	17±3	1±0,4	0	14±2	1±0,2	0	430±17	87±12	6±1
2,0	10±2	1±0,2	0	0	0	0	6±1	0	0	590±19	72±22	4±1
3,5	43±4	4±1	0	2±5	0	0	31±6	0	0	670±32	61±7	4±1
24,0	201±14	15±4	1±0,3	144±12	8±2	0	132±16	11±2	0	780±24	34±5	15±3
<i>S. aureus</i>												
0,5	23±9	2±0,6	0	11±3	0	0	6±2	1±0,4	0	690±49	94±17	11±2
2,0	53±11	9±2	0	11±2	1±0,4	0	7±3	1±0,3	0	780±85	98±17	9±2
3,5	115±22	17±3	0	74±11	3±0,9	0	61±13	8±3	0	800±67	82±15	7±3
24,0	222±15	12±3	6±1	206±17	12±3	2±0,2	190±22	32±9	1±0,3	857±56	134±22	21±11
Грибы рода <i>Candida</i>												
0,5	412±36	48±8	5±0,9	374±57	43±9	3±0,3	320±45	37±7	2±0,8	560±58	61±6	8±1,2
2,0	302±27	31±5	1±0,3	293±45	22±2	1±0,2	198±23	18±3	0	580±73	54±5	6±1,3
3,5	81±17	3±0,6	0	64±8	7±2	0	42±8	11±3	0	538±47	41±0,9	2±0,9
24,0	37±9	13±3	1±0,4	6±2	0	0	5±0,8	0	0	490±56	28±6	3±1,2

Таблица 7.14

Результаты изучения бактерицидной эффективности ДОХ по отношению к 4-м мультирезистентным штаммам возбудителей НИ (дозы 0,98±0,09; 1,52±0,11 мг/л; М±m; n=32)

Экспозиция, час	Дозы диоксида хлора, мг/л								
	0,98±0,09			1,52±0,11			контроль		
	Уровень контаминации, КОЕ/мл								
	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10	10 <sup>3</sup>	10 <sup>2</sup>	10
<i>P. aeruginosa</i>									
0,5	7±2	0	0	1±0,3	0	7±2	430±17	87±12	6±1
2,0	3±1	0	0	0	0	3±1	590±19	72±22	4±1
3,5	22±2	0	0	6±2	0	22±2	670±32	61±7	4±1
24,0	119±11	0	0	88±9	0	119±11	780±24	34±5	15±3
<i>S. aureus</i>									
0,5	3±0,9	0	0	2±0,7	0	3±0,9	690±49	94±17	11±2
2,0	21±13	0	0	4±1,4	0	21±13	780±85	98±17	9±2
3,5	38±12	5±1,9	0	26±14	0	38±12	800±67	82±15	7±3
24,0	139±25	22±13	0	120±37	0	139±25	857±56	134±22	21±11
<i>C. albicans</i>									
0,5	265±27	32±17	1	92±32	2±0,8	265±27	560±58	61±6	8±1,2
2,0	110±19	22±12	0	8±3	0	110±19	580±73	54±5	6±1,3
3,5	34±11	6±2	0	0	0	34±11	538±47	41±4	2±0,9
24,0	4±0,8	0	0	1±0,8	0	4±0,8	490±56	28±6	3±1,2

Как и эталонный, мультирезистентный штамм *P. aeruginosa* оказался более чувствительным к ДОХ, чем *S. aureus*. Так, ДОХ в дозе  $0,98 \pm 0,09$  мг/л вызывал полную инактивацию этого штамма независимо от экспозиции, в то время как для *S. aureus* через 3,5 и 24 часа экспозиции наблюдалось восстановление роста, что свидетельствует о неполной инактивации.

Грибы рода *Candida* в дозе заражения  $10^1$  и  $10^2$  КОЕ/мл инактивировались ДОХ только в максимальной дозе ( $1,52 \pm 0,11$  мг/л). При этом грибы в дозе заражения  $10^1$  КОЕ/мл инактивировались полностью независимо от времени инкубации, а в дозе  $10^2$  КОЕ/мл – только при времени инкубации более 0,5 часа. Дозы ДОХ  $0,83 \pm 0,05$  и  $0,98 \pm 0,09$  мг/л вызывали полную инактивацию грибов при дозе  $10^1$  КОЕ/мл и времени инкубации более 0,5 часа.

Более низкие дозы ДОХ на мультирезистентные грибы оказывали меньшее влияние, только снижая их рост, но, практически, не вызывая полной инактивации.

На рис. 7.7 представлена зависимость инактивирующего действия ДОХ в зависимости от времени инкубации.

Как видно из представленных на рис. 7.7 графиков, общая тенденция зависимости влияния ДОХ на изучаемые мультирезистентные штаммы такая же, как и на эталонные (рис. 7.6). Для *P. aeruginosa* и *S. aureus* с увеличением экспозиции эффективность обеззараживания снижается, а для грибов рода *Candida* – увеличивается. При этом для мультирезистентных штаммов эта тенденция более выражена. Так, если у эталонных штаммов *P. aeruginosa* и *S. aureus* это возрастание составляло от 0 % до 1,9 % и от 1,16 % до 2,63 % соответственно, то для мультирезистентных штаммов это возрастание составило от 7,2 % до 25,8 % и от 3,3 % до 25,3 % соответственно. Из

приведенных рисунков видно, что мультирезистентные к АП штаммы оказываются более резистентными к ДОХ по сравнению с эталонными. Достоверность различия влияния экспозиции воздействия ДОХ на рост эталонных и мультирезистентных штаммов представлена в табл. 3.1.12, где приведены данные по минимальной дозе ДОХ ( $0,31 \pm 0,04$  мг/л) и максимальной дозе заражения ( $10^3$  КОЕ/мл).

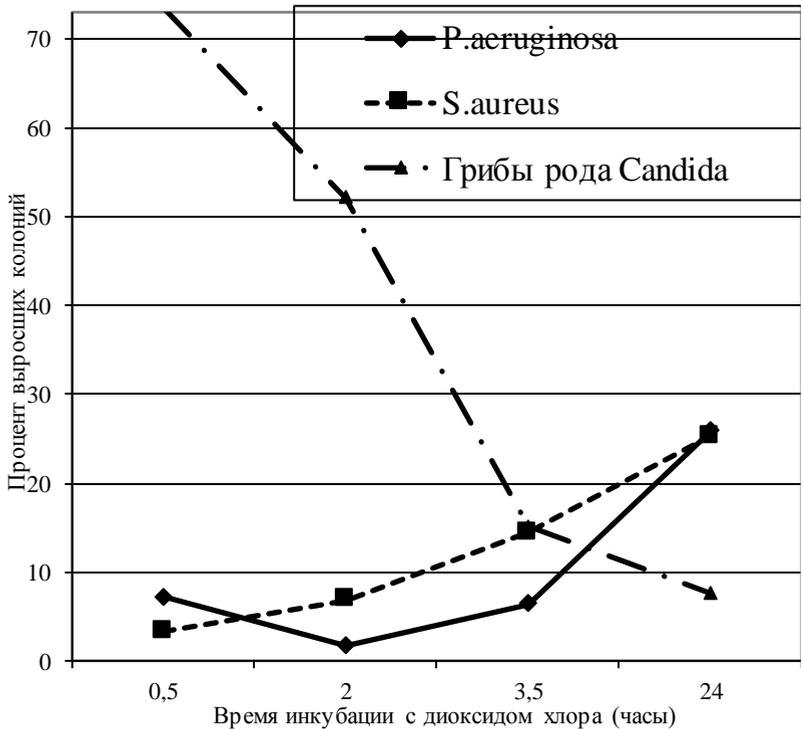


Рис. 7.7 Влияние времени инкубации на рост мультирезистентных штаммов изучаемых микроорганизмов при различных дозах ДОХ

Как видно из представленных в табл. 7.15 данных, даже при минимальной дозе ДОХ и максимальной дозе заражения различие в подавлении ДОХ роста микроорганизмов между эталонными и мультирезистентными штаммами высоко достоверно.

Таблица 7.15

Достоверность различия влияния экспозиции воздействия ДОХ на рост эталонных и мультирезистентных штаммов ( $\chi^2$ )

Вид микроорганизма	Экспозиция, час			
	0,5	2	3,5	24
<i>P. aeruginosa</i>	29,4893	4,1080	29,2222	164,8188
<i>S. aureus</i>	10,460	34,7938	94,7882	187,0122
Грибы рода <i>Candida</i>	282,4213	178,1193	16,6520	23,3318

В одном случае ошибка менее 5 %, но более 1 %, а в остальных – менее 1 % при допустимой в медико-биологических исследованиях 5 %. При других дозах ДОХ и дозах заражения это еще более выражено. Таким образом, эталонные штаммы исследованных микроорганизмов высоко достоверно более чувствительны к ДОХ, чем мультирезистентные.

Влияние различных доз ДОХ на рост мультирезистентных штаммов исследуемых микроорганизмов представлено на рис. 7.8.

Как видно из представленных на рис. 7.8 графиков, даже при максимальной дозе заражения  $10^3$  КОЕ/мл с возрастанием дозы ДОХ его способность подавлять рост мультирезистентных микроорганизмов возрастает (процент выросших колоний снижается). Достоверность различия

( $\chi^2$ ) между ростом колоний при самой низкой дозе ДОХ ( $0,31 \pm 0,05$  мг/л) и более высокими ( $0,52 \pm 0,06$  и  $0,83 \pm 0,05$  мг/л) представлена в табл. 7.16.

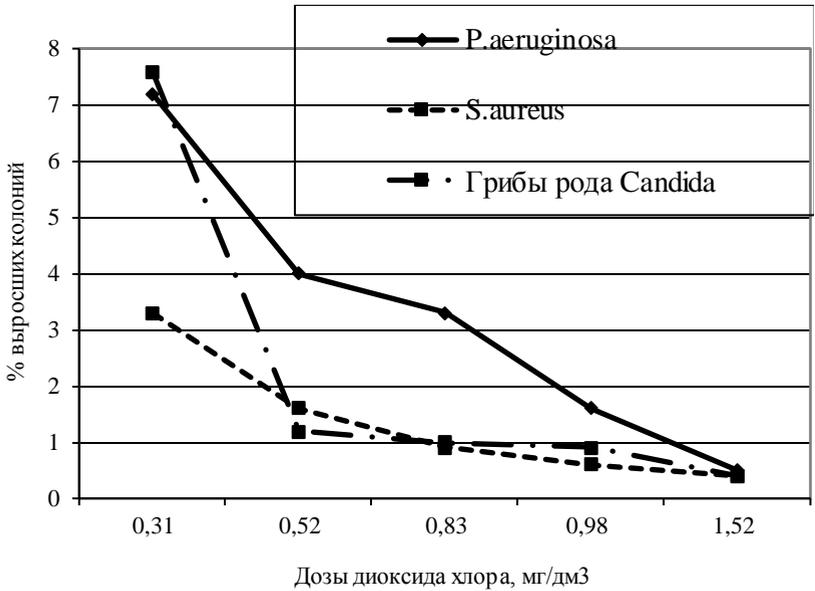


Рис. 7.8 Влияние различных доз ДОХ на рост мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *S. aureus* (24 часа экспозиции) и грибов рода *Candida* (0,5 часа экспозиции)

Как видно из представленных в табл. 7.16 данных, между влиянием минимальной и двумя максимальными дозами ДОХ на изучаемые микроорганизмы различие статистически высоко достоверно, ошибка менее 1 %. Для других доз заражения и экспозиций это еще более выражено. При этом, как и при разной экспозиции, ДОХ в различных дозах оказывает большее инактивирующее влияние на эталонные штаммы, чем на

мультирезистентные. Таким образом можно заключить, что для инактивации мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибов рода *Candida* наиболее эффективными являются дозы ДОХ в диапазоне 0,98 - 1,52 мг/л.

Таблица 7.16

Достоверность различия ( $\chi^2$ ) в снижении количества выросших колоний при возрастании дозы ДОХ и при максимальной дозе заражения  $10^3$  КОЕ/мл

Микроорганизм	Сравниваемые дозы ДОХ, мг/л	
	0,31 – 0,98	0,31 – 1,52
<i>P. aeruginosa</i>	14,1907	26,7086
<i>S. aureus</i>	14,0675	16,2025
Грибы рода <i>Candida</i>	25,4983	22,6384

Таким образом, диоксид хлора в дозах 1-1,50 мг/л является эффективным и надежным средством обеззараживания воды как возможного источника возбудителей нозокомиальных инфекций [21-26]. Это свидетельствует о целесообразности проведения исследований по оценке эффективности диоксида хлора при дезинфекции медицинского инструментария, оборудования и поверхностей [27, 28].

#### Выводы

1. Эталонные (*P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*) и мультирезистентные (*P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибы рода *Candida*) штаммы возбудителей нозокомиальных инфекций обладают различной резистентностью к антимикробным препаратам,

более выраженной у мультирезистентных штаммов, выделенных из клинического материала.

2. Изучение зависимостей «доза-время-эффект» при обеззараживании воды, содержащей эталонные штаммы *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, показало высокую достоверность снижения количества выросших колоний при возрастании дозы ДОХ до 0,89 мг/л при максимальной дозе заражения  $10^3$  КОЕ/мл:  $\chi^2=11,2599$ ; 7,4446; 53,0632 соответственно. При этом, минимальная доза ДОХ  $0,32\pm 0,05$  мг/л полностью инактивирует все три микроорганизма, если доза заражения равна  $10^1$  КОЕ/мл; при повышении дозы заражения до  $10^2$ - $10^3$  КОЕ/мл ДОХ значительно и статистически высоко достоверно подавляет рост изученных эталонных штаммов микроорганизмов.
3. Мультирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибов рода *Candida* обладают значительно меньшей чувствительностью к ДОХ, чем эталонные, что согласуется с данными литературы. Общая тенденция зависимости влияния ДОХ на изученные мультирезистентные штаммы идентична эталонным, однако более выражена по сравнению с ними.
4. Установлено высокую достоверность различия между влиянием минимальной (0,31 мг/л) и двух максимальных (0,98; 1,52 мг/л) доз ДОХ на изученные микроорганизмы:  $\chi^2= 14,1907$ ; 14,0675; 25,4983 и 26,7086; 16,2025; 22,6384 соответственно.
5. Для инактивации мультирезистентных штаммов *P. aeruginosa*, *S. aureus* и грибов рода *Candida* наиболее эффективными являются дозы ДОХ в диапазоне 0,98 - 1,52 мг/л.
6. Резистентность к ДОХ в изученных дозах эталонных и госпитальных штаммов возрастает в ряду *P.*

*aeruginosa* < *S. aureus* < (*C. albicans*) гриби рода *Candida*.

7. ДОХ в дозах 0,98 - 1,52 мг/л является эффективным и надежным средством обеззараживания воды как возможного источника нозокомиальных инфекций.
8. Полученные данные свидетельствуют о необходимости проведения исследований по оценке эффективности ДОХ при дезинфекции медицинского инструментария, оборудования и поверхностей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по вирусологическим исследованиям полиомиелита. Глобальная программа по вакцинации и иммунизации. РПИ. ВОЗ. Женева. М., 1998. 45 с.
2. Посібник з медичної вірусології. В. М. Гирін та ін. За ред. В.М. Гиріна. К. : Здоров'я, 1995. 368 с.
3. Тимчасові методичні рекомендації МР 9.9.4.5.-126-2006 „Визначення віруліцидності активності дезінфекційних препаратів”. Затверджено МОЗ України, Наказ № 333 від 26.05.2006 р. Київ. 19 с.
10. Знезаражування води. С. 17.
4. Гігієнічна оцінка аденовіруліцидної дії діюксиду хлору при знезаражуванні води. А. В. Мокієнко та ін. *Одесский медицинский журнал*. 2008. № 4. С. 49-53.
5. Віруси Коксаки у питній і стічній воді: діюксид хлору як засіб вирішення проблеми (огляд літератури і результатів власних досліджень. А. В. Мокієнко та ін. *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика*. 2008. Випуск 17, Книга 2. С.439-449.

6. Мокієнко А. В., Петренко Н. Ф. Гігієнічна оцінка віруліцидної дії діоксиду хлору по відношенню до пріоритетних ентеровірусів питної води і стічних вод. *Досягнення біології та медицини*. 2008. №2. С. 52-57.
7. Мокієнко А. В. Поліовіруси у питній воді: стан проблеми та оцінка діоксиду хлору як засобу вирішення. А. В. Мокієнко та ін. *Медичні перспективи*. 2008. Т. 13(4). С. 72-75.
8. ЕСНО-віруси як контамінанти питної води: до аналізу проблеми і оцінки діоксиду хлору як віруліциду. А. В. Мокієнко та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2008. Т. 4, вип. 4 (24). Частина 1. С. 124 – 128.
9. Мокиенко А. В. Гигиеническая оценка вирулицидного действия диоксида хлора при обеззараживании воды (обзор литературы и результатов собственных исследований). *Гигиена населенных мест*. 2008. Вып. 51. С. 115-127.
10. Діоксид хлору як ефективний віруліцидний агент при знезаражуванні води. А. В. Мокієнко та ін. Матеріали конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». Травень, 2008 р., Львів. Вип. 6. С. 259-263.
11. Энтеровирусы как факторы биологической опасности питьевой воды: к анализу проблемы и оценке диоксида хлора как вирулицида. А. В. Мокиенко и др. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2008. № 3 ( 23 ). Прил., (часть II). С. 440- 441.
12. Петренко Н.Ф. Гигиеническая оценка обеззараживания питьевой воды диоксидом хлора в портах. *Вісник морської медицини*. 2001. № 1(13). С. 92-97.

13. Петренко Н.Ф. Санитарно-гигиеническая оценка применения диоксида хлора для обработки воды из поверхностного водоисточника г. Алушта. *Гигиена населенных мест.* 2001. Вып. 38(1). С. 211-216.
14. Петренко Н.Ф. Санитарно-гигиеническая оценка применения диоксида хлора для обработки воды в системе централизованного хозяйственно-питьевого назначения г. Желтые Воды. *Гигиена населенных мест.* 2003. Вып. 42. С. 92 – 95.
15. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В., Винницкая Е.Л. Санитарно-гигиеническая оценка применения диоксида хлора в системе централизованного хозяйственно – питьевого водоснабжения г. Кременчуг. *Гигиена населенных мест.* 2004. Вып. 43. С. 89-97.
16. Инструкция по определению бактерицидных свойств новых дезинфицирующих средств : утв. зам. начальника главного сан. эпидуправления МЗ СССР 06.05.1968, № 739-68. 23 с.
17. Методы испытаний дезинфекционных средств для оценки их безопасности и эффективности. Минздрав РФ, М., 1998. 2. 2. Методы определения эффективности дезинфицирующих средств, предназначенных для обеззараживания воды. С. 32-34.
18. Про затвердження методичних вказівок "Визначення чутливості мікроорганізмів до антибактеріальних препаратів" : Наказ МОЗ України №167 від 05.04.07. К., 2007. 36 с.
19. Определитель бактерий Берджи. В 2-х т.: пер.с англ. Под ред. Дж. Хоулта и др. М. Мир. 1997. 800 с.
20. Саттон Д., Фотергилл М., Ринальди М. М. Определитель патогенных и условно-патогенных грибов. Пер. с англ. М. Мир. 2001. 486 с.

21. Диоксид хлора как средство профилактики нозокомиальных инфекций. А. В. Мокиенко и др. *Анали Мечніковського інституту*. 2006. № 4. С. 34-37.
22. Обеззараживание воды диоксидом хлора в контексте профилактики нозокомиальных инфекций. А. В. Мокиенко и др. *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія*. 2008. № 4 (14). С. 36-41.
23. Мокиенко А. В. Эколога – и токсиколога – гигиеническое обоснование применения диоксида хлора как средства обеззараживания воды многофункциональных стационаров и сточных вод инфекционных больниц (обзор литературы и результатов собственных исследований). *Современные проблемы токсикологии*. 2009. № 1. С. 15-18.
24. Мокиенко А. В. К обоснованию применения диоксида хлора для обеззараживания воды многофункциональных стационаров и сточных вод инфекционных больниц. *СЭС Профілактична медицина*. 2009. № 1. С. 66-69.
25. К обоснованию применения диоксида хлора для обеззараживания воды в системах госпитального водоснабжения в контексте профилактики нозокомиальных инфекций. А.В. Мокиенко и др. 3б. наук. праць головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України «Сучасні аспекти військової медицини». К., 2010. С. 285-292.
26. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И. Обеззараживание воды. Гигиенические и медико-экологические аспекты. Т. 2. Диоксид хлора. Одесса. ТЭС, 2012. 604 с.

27. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И. Диоксид хлора как средство дезинфекции аппарата “искусственная почка”. Збірник тез науково-практичної конференції “Пошук та розробка нових профілактичних і лікувальних протимікробних засобів, антисептиків, дезінфектантів та пробіотиків”. 20-21 листопада 2006 року. С. 134.
28. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И. К вопросу о возможности применения диоксида хлора как дезинфектанта гибкого инструментария и элементов систем жизнеобеспечения. Там же.- С.135.

## РАЗДЕЛ 8 ТАЛАССОГЕННЫЕ ИНФЕКЦИИ И ЗАБОЛЕВАНИЯ

В аналитической работе [1] представлены результаты 22 исследований взаимосвязи увеличенного числа индикаторных бактерий в рекреационных водах с возрастанием риска для здоровья у пловцов. В большинстве работ установлен существенный относительный риск (RR) для плавания в загрязненной воде по сравнению с чистой водой ( $1,0 < RR < 3,0$ ). В качестве микроорганизмов – индикаторов выбраны те, которые лучше всего коррелируют с оценкой здоровья, а именно энтерококки/фекальные стрептококки для морской и пресной воды и *E. coli* для пресной воды. И в морской, и в пресной воде увеличенный риск желудочно-кишечной патологии констатирован при уровне контаминации от нескольких КОЕ/100 мл до 30 КОЕ/100 мл, которые являются низкими по сравнению с установленными в прибрежных рекреационных водах. Как полагает автор, в случаях более высокого порога для увеличенного риска в некоторых странах речь идет об иммунорезистентности населения из-за эндемичности или более низкого соотношения патогенного микроорганизма к индикатору в природных водах.

Обзор убедительно подтверждает дозо-зависимые отношения между желудочно-кишечными патологиями и качеством рекреационных вод, исходя из уровня загрязнения бактериями-индикаторами.

Многочисленные вспышки и случаи, связанные с плаванием в рекреационных водах, вынудили ВОЗ разработать авторитетные рекомендации по качеству вод, пригодных для отдыха и спорта, для органов общественного здравоохранения, а также широкой общественности,

включая туризм и управление пляжными курортами во всем мире.

Эпидемиологические исследования взаимосвязи между риском для здоровья и плаванием проводятся во всем мире с 1950-х годов. Это касалось, главным образом, желудочно-кишечных симптомов, глазных инфекций, заболеваний кожи, уха, носа, инфекционных заболеваний горла и респираторных патологий. Изучалось следующее: (1) зависимость «доза-эффект» между последствиями для здоровья и качеством рекреационных вод; (2) существование пороговых значений бактерий-индикаторов с точки зрения последствий для здоровья; (3) возможная дифференциация в серьезности результатов как функция микробиологического качества воды.

Предполагается, что определенные признаки могут быть индивидуальной реакцией, а не следствием микробиологического качества воды, например, раздражение кожи или судороги [2]. Кроме того, купальщики и некупальщики могут отличаться по состоянию здоровья. Помимо этого, неумеющие плавать могут также быть подвергнуты плохому качеству воды, так как вирусы могут быть переданы от воды через воздух [3]. Таким образом, оценка связанной с плаванием болезни, должна учитывать неплавающих на берегу, поскольку неподвергнутые группы обуславливают недооценку истинного эффекта.

Для независимой оценки каждого фактора риска в этом обзоре [1] изучены следующие ассоциации:

- показатели заболеваемости для плавания в относительно незагрязненной воде по сравнению с показателями заболеваемости неумеющих плавать, чтобы оценить риск контакта с самой водой;
- показатели заболеваемости для плавания в загрязненной воде по сравнению с показателями

заболеваемости пловцов в относительно незагрязненной воде, чтобы оценить риск из-за микробиологического качества воды.

Для полноты оценки исследуемой ассоциации были исключены:

1. Последствия для здоровья, не связанные с качеством воды.
2. Исследование только сравнения коэффициентов заболеваемости пловцов в загрязненной воде с коэффициентами заболеваемости неумеющих плавать.
3. Оценка воздействия или результата значительно отличается среди экспонируемых.
4. Исследование не достаточно документировано для определения изучаемой ассоциативности.
5. Исследуемая популяция слишком малочисленна (три или меньше больных в экспонируемой группе).
6. Доля ответивших низкая (меньше чем 50 %).
7. Вода для плавания и купания искусственно хлорируется.

В этом обзоре были отобраны 22 [4-25] из 36 [4-39] исследований (табл. 8.1).

Они включали 18 проспективных когортных исследования, два ретроспективных когортных исследования [17, 24] и только два [4, 10] рандомизированных контролируемых исследования. Проспективные когортные исследования подходят для изучения взаимосвязей, однако имеют два основных ограничения: вариативность состава в различных группах воздействия и трудность учета рекреантов в общей популяции. В ретроспективных когортных исследованиях оценка воздействия качества воды может быть неточной.

Таблица 8.1

## Перечень отдельных исследований

Первый автор	Год	Страна	Дизайн	Вода	Ком-ментарий
1	2	3	4	5	6
Fletsher [4]	1996	Великобритания	рандомизированное	морская	d
Haile [5]	1996	США	проспективное	морская	
van Dijk [6]	1996	Великобритания	проспективное	морская	c
Bandaranayake [7]	1995	Новая Зеландия	проспективное	морская	d
Kueh [8]	1995	Гонг Конг	проспективное	морская	b
Medical Research Council [9]	1995	Южная Африка	проспективное	морская	a, c
Kay [10]	1994	Великобритания	рандомизированное	морская	d
Pike [11]	1994	Великобритания	проспективное	морская	a, b, c
Corbett [12]	1993	Австралия	проспективное	морская	a, d
Fewtrell [13] *	1992	Великобритания	проспективное	пресная	d
UNEP/WHO № 46 [14]	1991	Израиль	проспективное	пресная	d
UNEP/WHO № 53 [15]	1991	Испания	проспективное	морская	b, d
Cheung [16]	1989	Гонг Конг	проспективное	морская	a, b
Ferley [17]	1989	Франция	ретроспективное	пресная	a, b, c

1	2	3	4	5	6
Lightfoot [18]	1989	Канада	проспективное	пресная	
Fallal, UNEP/WHO № 20 [19]	1987	Израиль	проспективное	морская	b, d
Seyfried [20]	1985	Канада	проспективное	пресная	
Dufour [21]	1984	США	проспективное	пресная	a, b
Cabelli [22]	1983	Египет	проспективное	морская	a, b, c
Gabelli [23]	1982	США	проспективное	Пресная, морская	a, b
Mujeriego [24]	1982	Испания	ретроспективное**	морская	b, a
Stevenson, 3-дневное исследование [25]	1953	США	проспективное	Пресная	b, c, d

a: использование сезонных, средних для анализа результатов.

b: Контроль менее чем трех респондентов или его отсутствие

c: Воздействие, не определенное как преобладающее влияние воды (погружения головы)

d: <1 700 купальщиков и 1 700 некупальщиков, участвующих в исследовании.

\* воздействие во время гребли на каное; воздействие воды вероятно при переворачивании или при вдыхание капель воды.

\*\* Однократное обследование.

Примечание: два исследования анализируют те же наборы данных [6, 11], но приходят к различным заключениям.

Рандомизированные контролируемые исследования позволяют более точно оценить воздействие воды, дать его качественную оценку и оптимизировать сравнение групп воздействия. Однако они имеют проблемы этические (например, воздействие воды низкого качества или включение детей) и практические (например, подбор достаточного числа участников).

Все исследования оценили качество воды по микроорганизмам-индикаторам, чаще всего это бактерии фекального происхождения. Исследования использовали различные индикаторы: энтерококки, кишечную палочку и фекальные кишечные палочки. Только в нескольких исследованиях также определяли патогенные микроорганизмы.

В 11 из отобранных исследований [4, 5, 7, 8, 10, 13, 14, 18-20, 25] качество поверхностных вод оценивалось ежедневно (или даже во время воздействия [4, 10]) и данные проанализированы согласно отдельному дню воздействия. В большинстве других исследований только сезонные изменения качества рекреационных вод были проанализированы для связи с результатами.

В двенадцати исследованиях сообщается о контроле менее чем трех не связанных с водой факторов риска [8, 11, 14-17, 19, 21-25], три из четырех включали потенциальные факторы [7, 12, 13, 20] и в шести исследованиях сообщается о контроле семи или больше обследуемых [4-6, 9, 10, 18]. Мешающие факторы включали потребление еды и напитков, возраст, пол, историю определенных болезней, употребления наркотиков, личный контакт, дополнительное купание, инсоляцию, социально-экономические факторы и т.д.

Результаты исследования состоят в следующем.

В 19 из 22 отобранных исследований рост определенных признаков или групп признаков значительно

связан с количеством фекальных бактерий-индикаторов или бактериальным патогеном [4, 5, 7-11, 13-17, 19-25]. В одном исследовании [24] микоз глаз и ушные инфекции обратно пропорциональны количеству фекальных бактерий-индикаторов. Автор этого исследования отмечает, что это парадоксальное явление могло произойти из-за неудовлетворительного метода определения качества воды, базирующегося исключительно на фекальных кишечных палочках для оценки микробиологического качества прибрежных вод при определенных условиях. В трех исследованиях [6, 12, 18] какая-либо значимая взаимосвязь с фекальными индикаторами не найдена.

В нескольких исследованиях сообщается о более частых симптомах в младших возрастных группах [11, 14, 19, 22].

Большинство ассоциаций было найдено между желудочно-кишечными симптомами (включая «очень вероятные» или «объективные» желудочно-кишечные симптомы) и индикаторами (энтерококки, фекальные стрептококки, термостабильные кишечные палочки и *E. coli*). Относительно немного исследований сообщили об ассоциациях для других симптомов.

Для оценки риска контакта с самой водой относительные риски (RR) воздействия относительно чистой воды сравнивали с неплавающими. Для желудочно-кишечных симптомов RR колебались между 1,0 и 2,5 [10, 11, 13, 17, 21, 23]. Для других симптомов доступных данных немного.

Индикаторные микроорганизмы, которые коррелируют лучше всего с последствиями для здоровья, были энтерококками/фекальными стрептококками для моря и пресноводных водоемов, *E. coli* для пресноводных водоемов. Другие индикаторы, показывающие корреляцию, это фекальные кишечные палочки и стафилококки.

Последние, как предполагается, коррелируют с плотностью купания (числом купальщиков на площадь водного зеркала) [16, 19] и значительно связаны с определенными симптомами ушных, кожных, респираторных и кишечных патологий [16, 19, 20]. Вариативность плотности стафилококков могла быть объяснена только передачей инфекции среди купальщиков [40], хотя дальнейшие исследования необходимы для подтверждения этой гипотезы. Только в одном исследовании найдена значительная корреляция между желудочно-кишечными симптомами и определенными патогенными бактериями [8].

Рис. 8.4 показывает результаты Кау [10] о более выраженной взаимосвязи между воздействием воды и желудочно-кишечными симптомами по сравнению с другими исследованиями. Это единственное доступное рандомизированное контролируемое исследование желудочно-кишечных симптомов позволяет дать оценку отдельного воздействия (качество воды, степень контакта с водой). Это же также относится к рандомизированному контролируемому исследованию Fleisher [4] по расследованию некишечных заболеваний. Сравнение с другими исследованиями невозможно, так как это первое исследование таких патологий согласно Международной Классификации Болезней (ICD-10).

В обсуждении автор отмечает следующее.

Некоторые факторы, которые могут касаться правомерности результатов этих исследований, представлены ниже. Табл. 8.2 резюмирует главные типы погрешностей.

Таблица 8.2

Главные причины и последствия погрешностей в эпидемиологических исследованиях рекреационных вод

Причины	Последствия
Использование индикаторов для оценки качества воды	Вероятная недооценка эффекта <sup>a</sup>
Выбор нетипичной популяции для исследования	Недооценка эффекта, если исследованная популяция (например, взрослые) более неуязвима, чем группа воздействия
Оценка воздействия	Обычно недооценка эффекта
Сообщение о заболевании	Недооценка или переоценка эффекта
Отсутствие контроля за заболевшими	Недооценка или переоценка эффекта

<sup>a</sup> Может быть переоценкой эффекта в случае хлорирования сточных вод (например, Cabelli [23]), поскольку уровни инактивации индикаторных организмов превышают таковые определенных патогенов.

Использование микроорганизмов-индикаторов для оценки воздействия качества воды является одним из основных источников погрешностей в таких исследованиях. Временная и пространственная разновидность индикатора существенная для отдельных купальщиков [41], особенно при отсутствии дизайна исследования [4, 10]. Использование сезонных, а не ежедневных оценок качества воды увеличивает погрешность. Кроме того, ограниченная точность методов для подсчета индикаторных микроорганизмов добавила

существенную ошибку измерения [42], Также очевидно, что используемые индикаторные микроорганизмы не имеют отношение к вирусам, которые могут представлять важную часть этиологических агентов. Эти факторы приводят к недооценке воздействия качества воды на здоровье.

Определенные исследования не принимают во внимание потенциальный путь инфекции для определения воздействия для желудочно-кишечных симптомов, главным образом, погружение головы или глотание воды [6, 9, 11, 17, 22, 25].

На погрешность, вероятно, влияют также следующие факторы.

1. Большинство исследований, основанных на наблюдении, полагалось на самообращение о признаках. Проверка симптомов медицинским обследованием [4, 10] уменьшила бы потенциальные погрешности.
2. Доля ответивших составляла больше 70 - 80 % в большинстве исследований. Дифференциация сообщений с более точными ответами участников с симптомами, вероятно, позволила бы минимизировать погрешности.
3. Метод опроса, который включает всех находящихся на берегу почти во всех исследованиях.

Согласно расчетам [43] величина исследуемой популяции должна составлять минимум 1 700 пловцов и 1 700 непловцов в соответствии с гипотезой 5 %-го фонового уровня заболеваемости и избыточного 50 %-ного уровня для значимого результата. Не все исследования достигли этого числа участников [4, 7, 10, 12-15, 19, 25]. Однако, в некоторых исследованиях использовались избыточные уровни, что могло привести к значимым результатам.

Особое внимание должно быть уделено низким пороговым значениям. Неправильная оценка воздействия - это низкие пороги для повышенного риска. Одно рандомизированное контролируемое исследование с анализом желудочно-кишечных симптомов [7] (которое должно дать наиболее точные результаты), предлагает порог 33 фекальных стрептококков/100 мл для повышенного риска гастроэнтерита, что выше, чем в других исследованиях. В дополнение к погрешностям в наблюдательных исследованиях различие в порогах могло произойти из-за исследуемой популяции, ограниченной взрослыми в рандомизированном контролируемом исследовании; их иммунный статус для диарейных болезней, вероятно, выше, чем для среднего населения [44]. Кроме того, исследуемая популяция в Гонконге [16] и Египте [22] имела более высокие уровни заболеваемости. Далее, в рамках египетского исследования туристы (из другого города) показывают более высокие уровни заболеваемости с желудочно-кишечными симптомами, чем местная популяция. Эти результаты не могли быть объяснены погрешностями влияние иммунного статуса на восприимчивость к качеству воды или более низкое отношение патогена к индикатору в природных водах. Также возможно уменьшение порога воздействия при увеличении объема выборки. Эти исследования сообщили о желудочно-кишечных симптомах как наиболее распространенную проблему со здоровьем, связанную с количеством бактерий-индикаторов в рекреационных водах. Были также исследованы заболевания дыхательной системы, глаз, оториноларингологические и дерматологические проблемы, симптомы повреждения слизистых у пловцов, при этом найдены аналогичные ассоциации. Получены относительно небольшие эпидемиологические данные по более серьезным

последствиям для здоровья (например, гепатит, лептоспироз, брюшной тиф).

Критерии доказательств заболеваемости, обусловленной экологическими причинами, предложенные Bradford Hill [45] и их интерпретация для ассоциаций, представлены в табл. 8.3.

Таблица 8.3

Критерии причинной обусловленности в экологических исследованиях (согласно Bradford Hill). Применение к качеству рекреационной воды и желудочно-кишечным симптомам

Критерий	Выполнение
1	2
Сила ассоциации	Да, найдена значительная ассоциация; отношения уровней риска 1 - 3
Последовательность	Да, ассоциация наблюдалась в нескольких странах и различными авторами
Специфика ассоциации	Нет, конкретный тип воздействия не связан с конкретной инфекцией или болезнью
Временный характер	Да, большинство исследований показывает, что воздействие предшествует болезни вместо того, чтобы следовать за ней
Биологический градиент	Да, большинство отобранных исследований показывает значительные зависимости «доза-эффект»

1	2
Правдоподобие	Да, результаты соответствуют результатам по приему внутрь инфекционных доз патогенов
Последовательность	Да, причинно-следственная интерпретация данных не находится в противоречии с другим знанием о заболевании
Эксперимент	Нет, предупредительные меры не были описаны в исследованиях
Аналогия	Да, желудочно-кишечные симптомы после воздействия рекреационных вод подобны таковым после приема внутрь питьевой воды, загрязненной кишечной микрофлорой.

В заключении автор обзора [1] 22 отобранных исследований предполагает, что есть причинная связь между желудочно-кишечными симптомами и качеством рекреационных вод, измеряемая концентрацией бактерий-индикаторов. Это объясняется выраженной последовательной связью с временным характером и зависимостями «доза-эффект», а также биологическим правдоподобием и аналогией с клиническими случаями при загрязнении питьевой воды.

В 19 из 22 исследований, отобранных в этом обзоре, рост определенных симптомов или симптомокомплексов значимо связан с количеством фекальных бактерий-индикаторов в рекреационных водах. Желудочно-кишечные симптомы - наиболее частые последствия для

здоровья, что подтверждают сообщения о связанных со значимой дозой ассоциациях. Уровень симптоматики был обычно выше в младших возрастных группах.

Для описания качества воды в рассмотренных исследованиях использовались несколько индикаторов. Однако, несмотря на различные индикаторы, тенденция в ассоциациях корреспондировалась с данными различных авторов.

Для морской и пресной воды существуют низкие пороговые значения для повышенного риска по сравнению с качеством рекреационных вод при наличии зависимости «доза-эффект» между количеством бактерий и симптомами. Результаты рандомизированных контролируемых исследований [4, 10] являются наиболее точными, поскольку воздействие воды и заболевание намного более точно оценены, чем в наблюдательных исследованиях. Однако, эти результаты, прежде всего, показательны для взрослого населения в умеренном климате. Сообщения о более высоких порогах и уровнях заболеваемости (для взрослого населения) предполагают повышенную иммунорезистентность, что является гипотезой, но требует проведения дальнейших исследований.

Экспертная группа ВОЗ пришла к выводу о введении нормативных значений для рекреационных вод [46].

Более подробный анализ цитируемых [23, 41] и более поздних работ показывает следующее.

В систематизации данных [48] по этой проблеме в США определено количество ассоциаций между микробными индикаторами в рекреационных водах и желудочно-кишечными заболеваниями (GI). Вторичная цель состояла в том, чтобы оценить соответствие потенциала GI текущим нормативным требованиям. Из 976 потенциально соответствующих исследований идентифицировано 27 адекватных цели. Подтверждено

соответствие использования энтерококков в морской воде и *E. coli* в пресной воде как бактериальных индикаторов. Увеличение на  $\log$  энтерококков было связано с возрастанием на 1,34 [95%-ые доверительные интервалы (CI), 1,00-1,75] относительного риска в морских водах, для *E. coli* - на 2,12 (95%-ый CI, 0,925-4,85) в пресной воде. Индикаторы вирусного загрязнения были надежными индикаторами GI и в пресных, и в морских водах. Отмечена существенная разнородность в результатах исследований. Например, в исследованиях, которые использовали неплавающую группу контроля, тех, которые изучали детский контингент, спортивные или другие рекреационные события констатированы более высокие относительные риски. Будущие исследования должны сосредоточиться на новых, более быстрых и определенных микробиологических методах оценки влияния на здоровье в рекреационных водах, в том числе, среди восприимчивых людей.

С каждым годом возрастает число данных, свидетельствующих, что деградация морских экосистем увеличивает риск инфекционных талассогений, возбудители которых находятся в широком диапазоне таксономических групп. Это отражено в растущем числе сообщений о рекреационных и профессиональных пользователях морских вод, у которых развиваются желудочно-кишечные, дыхательные, дерматологические расстройства и ЛОР-инфекции. Продолжительность и тип воздействия, концентрация патогенных микроорганизмов и иммунный статус конкретного индивидуума определяют риск инфекции. Возможно, службы здравоохранения не в состоянии точно предсказать риск такой патологии из-за ограничений обычного контроля, так же как и ошибочного восприятия продолжительности жизни патогенов в морских экосистемах. Патогенные микроорганизмы не

обнаруживаются обычными методами, поскольку могут оставаться жизнеспособными в морских водах, планктоне и морских отложениях, являясь резервуаром инфекции при благоприятных условиях [41].

По мнению авторов работы [49], все ранее изданные эпидемиологические исследования влияния на здоровье купания в морских водах, загрязненных сточными водами, содержат три главные методологические погрешности в дизайне исследования, которые состоят в отказе: (1) от контроля существенных изменений количества индикаторных микроорганизмов во временном и пространственном аспектах, которые, как показано, происходят в течение только нескольких часов в морской воде вокруг купальщика; (2) связать концентрацию индикаторного микроорганизма непосредственно с индивидуальным купальщиком; и (3) строго учитывать неводные факторы риска в ассоциациях между купанием в морских водах и болезнями среди таких купальщиков. Здесь сообщается о результатах двух исследований, целенаправленно разработанных для минимизации этих методологических погрешностей. Авторы ограничились на связанном с купанием гастроэнтерите, так как это наиболее частая нозоформа, связанная с купанием в морских водах, на которой базируются текущие американские критерии качества морской воды, и другие используемые во всем мире стандарты. Результаты показывают, что фекальный стрептококк является единственным индикаторным микроорганизмом, свидетельствующим о возможности возникновения гастроэнтерита среди купальщиков. Потребление трех различных продуктов, которые известны или подозреваются как векторы в передаче гастроэнтерита, так же как и один непродовольственный фактор, не связанный с водой, значительно увеличило риск гастроэнтерита среди купальщиков. Многократное

моделирование показало, что не связанные с водой факторы риска оказывали умеренное влияние на взаимосвязь между воздействием морских вод с изменяющимися уровнями фекальных стрептококков и возникновением гастроэнтерита среди купальщиков. Кроме этого, эти исследования показали, что риск гастроэнтерита для индивидуального купальщика, вызванного неводным фактором риска, увеличивал риск гастроэнтерита среди купальщиков, подверженных воздействию вод с относительно высокими уровнями фекальных стрептококков. В заключении авторы обсуждают значение этих результатов относительно правомерности существующих критериев качества морских вод и потребность их при разработке дизайна эпидемиологических исследований в будущем.

Цель исследования [50] состояла в оценке риска для купальщиков от воздействия субтропических рекреационных морских вод, источник загрязнения которых неизвестен, с учетом возможных соотношений между плотностью микробов и рандомизированными неблагоприятными признаками при интенсивном индивидуальном микробиологическом контроле морской среды. В общей сложности обследованы 1303 взрослых купальщика и контрольных лиц. Параллельно проведено обширное исследование морской воды на энтерококки. Установлено, что купальщики в 1,76 раза более вероятно сообщают о желудочно-кишечных заболеваниях [95%-ый доверительный интервал (CI) 0,94-3,30;  $P = 0,07$ ]; в 4,46 раза - острых респираторных заболеваниях (95%-ый CI 0,99-20,90;  $P = 0,051$ ) и в 5,91 раз - болезнях кожи (95%-ый CI 2,76-12,63;  $P < 0,0001$ ) по сравнению с некупальщиками. Подтверждение отношений доза - ответ было найдено между болезнями кожи (не для желудочно-кишечных и респираторных заболеваний) и увеличением на  $\log$

энтерококков среди купальщиков [1,46 раза (95%-ый CI 0,97-2,21; P = 0,07)]. Это исследование показало, что купальщики могут подвергаться увеличенному риску нескольких болезней относительно некупальщиков даже в отсутствии какого-либо известного источника фекальных сточных вод. При этом не установлена взаимосвязь между гастроэнтеритом и увеличением уровня загрязнения энтерококками, несмотря на то, что многие текущие стандарты контроля воды используют гастроэнтерит как главную патологию в этом случае.

Эпидемиологические исследования часто должны полагаться на признаки болезни, о которых сообщают сами больные. В ряде рандомизированных испытаний оценены величина и эффект возможного "уклона восприятия риска" при передаче инфекционных болезней через морские рекреационные воды с незначительным загрязнением сточными водами. Из пяти изученных болезней результатам "уклона восприятия риска" отвечали только болезни кожи. Хотя купальщики в 3,5 раза более вероятно могли сообщить о болезнях кожи относительно некупальщиков, стратификация показала ошибочность такого вывода. Купальщики, имеющие предвзятые понятия о любом риске для здоровья в 10,63 раза более вероятно сообщали о болезнях кожи относительно некупальщиков (95%-ый CI 2,36-47,8, P = 0,0002), в то время как купальщики без любого предвзятого понятия риска не сообщали о болезнях кожи относительно некупальщиков (OR = 0,60, 95%-ый CI 0,11-3,24, P = 0,71). Дальнейшая стратификация опытной группы показала, что купальщики с предвзятыми понятиями дополнительного риска в 4,78 раза более вероятно сообщают о болезнях кожи относительно купальщиков без какого-либо понятия дополнительного риска (95%-ый CI 1,04-21,86, P = 0,03), в то время как некупальщики с предвзятыми понятиями риска в 3,70 раза

менее вероятно сообщают о болезнях кожи относительно некупальщиков без любого предвзятого понятия риска (95%-ый CI 0,70-19,60,  $P = 0,10$ ). Это исследование показывает, что сильный "уклон восприятия риска" может привести к ошибочным ассоциациям [51].

В прибрежные воды Лос-Анджелеса круглый год сбрасываются необработанные ливневые воды. Многие другие прибрежные области стоят перед подобной ситуацией. В работе [52] проведено крупномасштабное эпидемиологическое исследование когорты населения, которое пользуется такими загрязненными рекреационными морскими водами (плавание, купание). Определяли расстояние от выпуска ливневого коллектора, бактериальные индикаторы (полные и фекальные колиформы, энтерококки и *E. coli*) и кишечные вирусы. Обнаружены более высокие риски заболеваемости в широком диапазоне, включая инфекции верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта для лиц, плавающих (а) ближе к коллектору, (б) в воде с высокими уровнями отдельных бактериальных индикаторов и низким соотношением общих колиформ к фекальным и (с) в воде, где обнаружены кишечные вирусы.

Программа эпидемиологических и микробиологических исследований, проводимая в Нью-Йорке (1973-1975), о. Pontchartrain, Луизиана (1977-1978) и Бостоне, Массачусетс (1978) предполагала оценку взаимосвязи качества морской воды для плавания и купания с желудочно-кишечными заболеваниями. Общее количество энтерококков показало наибольшую корреляцию с "очень вероятными" желудочно-кишечными признаками. У частоты желудочно-кишечных признаков также была высокая степень ассоциации с расстоянием от известных источников муниципальных сточных вод. Установлена взаимосвязь очень низких уровней

энтерококков и *E. coli* в воде (10 КОЕ/100 мл) с заметными уровнями (10/1000) для “очень вероятных” желудочно-кишечных признаков. Кроме этого, соотношение купальщиков к некупальщикам показало, что плавание и купание в даже незначительно загрязненной морской воде являются существенными факторами передачи гастроэнтерита [23].

Наиболее ранее (1986 год) обобщение проблемы талассогенных заболеваний принадлежит Н. I. Shuval [53].

В предисловии автор обосновывает необходимость изучения болезней, связанных с купанием. Исходная трудность задачи состояла в определении «безопасности» или «приемлемости» качества вод для купания (bathing waters). Кроме эстетического восприятия самым важным критерием, был, очевидно, риск для здоровья, связанный с купанием, но оказалось трудным получить статистически значимые данные о взаимосвязи качества таких вод с заболеваемостью. Это привело ко множеству национальных правил и стандартов, которые часто базировались больше на эмоциональном восприятии их авторов, чем на научном доказательстве.

Региональная Морская Программа по охране окружающей среды ООН (ЮНЕП) столкнулась с потребностью согласования многочисленных региональных конвенций, разработанных в рамках этой Программы, для формулирования научной точки зрения относительно обычно приемлемых критериев качества окружающей среды, которые могли быть переведены на национальные правила. Определение критериев приемлемого качества пляжей было среди первоочередных задач.

Региональная Морская Программа в то время (1986 год) включала десять регионов (Средиземноморье, регион Кувейта, Карибский, Западная и Центральная Африка,

Красное море и Аденский залив, южноазиатские моря, Восточная Африка, восточноазиатские моря, Южный и Юго-Восточный Тихий океан), что включает более 120 прибрежных государств.

Определение талассогенные (thalassogenic) инфекции впервые предложено Mosley (1974) [54], что означает инфекции человека, источником которых является море (греческий: thalass = море + происхождение = источник).

В этом обзоре [53] анализируются формы талассогенных инфекций, связанных с микробным загрязнением в результате сброса сточных вод в море и/или микробной контаминацией непосредственно от тел купальщиков в ограниченных прибрежных локациях для купания. Такое воздействие загрязненной морской воды, содержащей патогены человека, может привести к инфицированию купальщиков вследствие непроизвольного заглатывания небольшого количества морской воды. В данном фрагменте не рассматриваются талассогенные инфекции после потребления в пищу рыбы или морепродуктов, особенно моллюсков.

Талассогенные инфекции могут быть вызвана оппортунистическими микроорганизмами *Staphylococcus aureus*, *Clostridium welchi*, *Pseudomonas aeruginos*, *Candida albicans*, которые часто присутствуют в организме человека, но становятся возбудителями при снижении иммунитета, например, при длительном купании в холодной воде (Mood and Moore, 1976) [55]. Эти же микроорганизмы могут также вызвать инфекцию в результате разрыва слизистой в ухе или носу из-за травмы, связанной с дайвингом. В то время, как вышеупомянутые четыре вида бактерий могут обнаруживаться в загрязненной воде, Mood and Moore (1976) [55] предостерегали, что заражение от загрязненной воды,

«следует рассматривать при отсутствии убедительных доказательств обратного».

Многие, если не большинство прибрежных регионов и зон отдыха находятся вблизи городов. Сброс городских сточных вод, загрязненных патогенными микроорганизмами, в море неизбежно инфицирует воду рекреационных зон, что всегда вызывало некоторое беспокойство у органов здравоохранения как возможная причина заболеваемости купальщиков. Поэтому представляется необходимым дать эпидемиологическое обоснование количественных микробных рекомендаций и стандартов для морских вод.

Вкратце история вопроса такова. В 1918 году Американская ассоциация общественного здравоохранения (АРНА) организовала Committee on Bathing Places, который выполнил анкетирование государственных санитарных врачей и практикующих врачей по распространению инфекций, связанных с купанием. Это исследование привело к предварительному предложению использовать общее количество бактерий и коли-титр в качестве показателей качества воды в медицинской оценке мест для купания (Simons и соавт., 1922) [56]. АРНА тогда официально рекомендовала учреждение этих показателей как рекомендации по качеству воды для бассейнов и приняла рекомендацию применения их к природным местам купания. Однако, много лет спустя тот же комитет сообщил, что есть «недостаток эпидемиологической информации» о предмете и что «не убедительно, что места для купания - серьезная проблема для здоровья». Вместе с тем, АРНА предложила систему классификации на основе среднего коли-титра вод для купания (АРНА, 1936) [57].

В Соединенных Штатах рекомендации по качеству воды, пригодной для купания и плавания, основаны на исследовании W.J. Scott (1932) [58] пляжей Коннектикута, в

котором он установил корреляцию результатов бактериологического анализа по коли-формам с санитарным состоянием пляжей. Его рекомендации изложены в табл. 8.4.

Таблица 8.4  
Рекомендации по качеству вод для купания (W.J. Scott, 1932) [58]

Класс	Кишечные палочки/100 мл	Санитарное состояние
A+	0 -10	Отличное
A-	11 - 50	Хорошее
B	51-500	Приемлемое
C	501 - 1000	Удовлетворительное
D	свыше 1000	Неудовлетворительное

Первая федеральная директива по качеству воды, пригодной для купания и плавания в Соединенных Штатах, была издана в 1968 году Федеральным управлением по предотвращению загрязнения вод Министерства внутренних дел. Согласно этому документу рекомендовано, как предельное значение, в среднем 200 фекальных кишечных палочек на 100 мл для воды, предназначенной для купания и плавания. Также регламентируется не более 10 % образцов в текущем месяце с превышением 400 фекальных кишечных палочек/100 мл. Эта директива была принята американским ЕРА и большинством государств. Документ основан на многих исследованиях, согласно которым фекальные кишечные палочки являются определенными индикаторами возможного присутствия кишечных патогенных микроорганизмов из организма человека или других теплокровных животных. Эти исследования также показали, что средняя из 200

фекальных кишечных палочек была приблизительно эквивалентна полному коли-титру 2400/100 мл.

Однако в Критериях качества воды (ЕРА, 1973) эти рекомендации отсутствуют в силу того, что «отсутствует определенная рекомендация относительно присутствия или концентрации микроорганизмов в воде для купания из-за недостатка убедительных эпидемиологических данных». Дальнейшая мотивация такой отмены состояла в сомнении использовать коли-индекс в качестве единственной меры «санитарной чистоты», поскольку необходимо знать максимальную «приемлемую» концентрацию микроорганизма. Однако, при этом не согласовано разделение «приемлемости» и «неприемлемости».

Тем не менее, в докладе в сноске предложен для возможного рассмотрения максимальный уровень фекальных колиформ 1000/100 мл. Однако в 1976 году ЕРА восстановило рекомендации 1968 года относительно уровня 200/100 мл фекальных колиформ (USEPA, 1976) [59].

Микробные стандарты или рекомендации для пляжей были установлены многими странами ЕЭС и программой WHO/UNEP NED-POL Средиземноморского плана действий. Оставался дискуссионным вопрос достаточности эпидемиологических доказательств для таких документов [60-62].

В одном только Средиземноморском бассейне микробные стандарты для вод, пригодных для отдыха и спорта, варьируются значительно от самого строгого требования в Италии (в 80 % образцов число *E. coli* должно быть равно или меньше 100/100 мл) до наиболее либерального в Югославии (100 % образцов – 20 000 общих коли-форм/100 мл). У многих средиземноморских государств существуют верхние пределы 1 000 *E. coli*/100 ml (UNEP, 1983) [63]. В ЕЭС (ЕЕС, 1976) в 80 % образцов уровень фекальных коли-форм должен быть равен или

меньше 10 000/100 мл. Рекомендуется также не больше 100 фекальных стрептококков. Таким образом, требования варьируются в самых широких пределах [64].

Cabelli (1983) [62] рекомендовал определенный критерий: «измеримые отношения между концентрацией микроорганизма-индикатора в морской воде и потенциальным влиянием на здоровье человека при использовании воды для рекреационных целей». Такой критерий основан на обширных эпидемиологических исследованиях.

Концептуальная графическая интерпретация этого критерия показана на рис. 8.1.

Если такой критерий достижим, требования являются экономически и социально приемлемыми.

Существуют различные точки зрения относительно понятия «приемлемого риска». Mood и Мур (1976) [55] утверждают: «Если риск для здоровья незначительный, нецелесообразно в интересах здоровья и благополучия отказывать людям в использовании прибрежных районов как мест отдыха».

С другой стороны, риск для здоровья в связи со сбросом в море сточных вод вблизи зон отдыха не должен рассматриваться как часть нормальных рисков для здоровья, которые спортсмены и отдыхающие должны принять как само собой разумеющееся.

Информация о талассогенных инфекциях и/или болезнях в связи с микробным загрязнением моря может быть получена из двух основных источников:

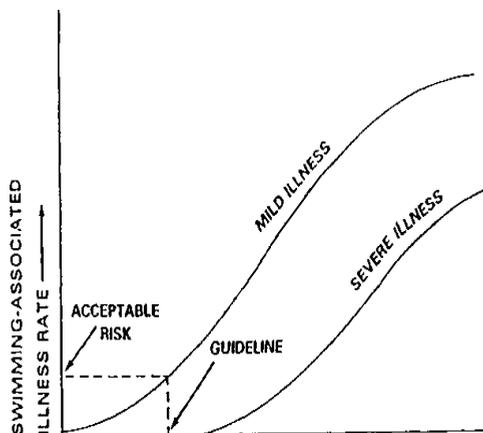


Рис. 8.1 Графическое представление желаемых критериев качества воды, пригодной для рекреации. Предполагается возможность лишь чрезвычайно незначительного риска «серьезной» болезни.

а) сообщений о расследованиях вспышек заболевания, связанных с микробным загрязнением морских или пресных рекреационных вод;

б) ретроспективных или проспективных эпидемиологических исследований, цель которых состоит в определении взаимосвязи между талассогенными инфекциями и/или болезнями и микробиологическими показателями морской воды.

Третий возможный путь представляет информацию относительно рисков талассогенных инфекций на основе минимальной инфекционной дозы, количество заглатываемой морской воды, иммунного статуса и других возможных экологических и индивидуальных переменных [61, 65].

Автор [53] представляет обзор известных сообщений о вспышках талассогенных инфекций, связанных с купанием в загрязненных морских и пресных водах.

*Брюшного тифа.*

По-видимому, самая ранняя зарегистрированная вспышка талассогенной инфекции, связанной с микробным загрязнением воды для купания, датируется 1888 годом. Установлено 49 случаев брюшного тифа, связанного с купанием в реке Эльбе (Германия), вода которой была загрязнена сточными водами [66]. Reese (1909) описал вспышку брюшного тифа в королевском морском лагере в Уолмере на побережье Кента в юго-восточной Англии. Вспышка была связана с плаванием в закрытом отапливаемом бассейне, который периодически заполняли морской водой, интенсивно загрязненной сточными водами инфекционной больницы [67].

Вспышка брюшного тифа вследствие купания в загрязненной сточными водами морской воде в детском лагере под Нью-Хейвеном (штат Коннектикут, США) описана Campolini в 1921 году.

В 1929 году Winslow и Noxon сообщили о вероятной передаче тифа среди купавшихся в загрязненных водах гавани Нью-Хейвена. Подобный отчет о подозреваемой передаче тифа после купания в загрязненной морской воде нью-йоркской гавани был опубликован в 1932 году (отдел здоровья г. Нью-Йорк). Однако, Mood и Moore выразили мнение, что оба отчета были «плохо документированы» [55].

Вспышка брюшного тифа в Западной Австралии (10 случаев) после купания в загрязненной прибрежной зоне из-за сточных вод сломанного канализационного коллектора описана Snow (1959 год). Отмечена заболеваемость брюшным тифом в Алабаме (США) после плавания в загрязненных сточными дренажными водами (CDC, 1972)

[68]. В Луизиане вспышка брюшного тифа в Ковингтонском Национальном парке была связана с плаванием в интенсивно загрязненной речной воде ниже сброса сломанной коллекторной сети (CDC, 1963) [69]. Cabelli (1983 год) [62] сообщал о четырех случаях брюшного тифа в Александрии (Египет), связанных с плаванием на сильно загрязненном неочищенными сточными водами пляже. Много случаев брюшного тифа среди детей по аналогичной причине отмечены в Тель-Авиве (Израиль) [70].

*Вирусные заболевания.*

В ряде работ описывается изоляция определенных энтеровирусов в рекреационных водах, пригодных для отдыха и спорта, во взаимосвязи с инфекциями. Наиболее ранняя публикация касается вспышки вирусного заболевания, этиологическим агентом которого являлся *Coxsackievirus B1*, который одновременно выделен из воды городского детского бассейна (McLean и соавт. 1964) [71]. Аналогичная ситуация была описана в Берлине, в котором вирусологический анализ воды городского бассейна в течение одного лета выявил *Coxsackievirus B3* в 20 % проб воды. Этот вирус был также преобладающим возбудителем менингита или энцефалита у детей (Liebscher, 1969) [72]. Установлена взаимосвязь выделения *Coxsackievirus* из воды двух детских плавательных бассейнов Москвы в течение двух месяцев с одновременно доказанными заражениями этим агентом в тот же период (Osherovich и Chasovnikova, 1969) [73].

Небольшая вспышка болезни, вызванной *Coxsackievirus A16*, у пяти детей произошла спустя несколько дней после купания в озере (Denis и соавт., 1974) [74]. *Coxsackievirus A16* трижды был изолирован из 10-литровых образцов воды озера и из ректальных соскобов двух пациентов. О несколько большей вспышке с изоляцией этиологического агента из воды озера сообщали Hawley и

соавт. в 1973 году [75]. Эта вспышка включала 21 случай острых вирусных заболеваний у детей в летнем лагере, расположенном на берегу озера Шамплен. *Coxsackievirus B5* был изолирован в 62 % клинических случаев и у 17 % выбранных бессимптомных лиц. Тот же вирус был также выделен из прибрежной воды озера, где дети купались. Однако, эпидемиологический анализ вспышки показал, что основной путь передачи был пероральный.

Подобная ситуация описана Paffenbarger и соавт. (1959) [76]. В течение лета у 37 из 681 туриста был изолирован вирус, тогда как в бассейне лагеря при еженедельном контроле он отсутствовал.

Приведенные данные свидетельствуют, что источниками энтеровирусов могут быть не загрязненные сточными рекреационные воды, а сами купальщики. В качестве иллюстрации неполноты многих таких исследований Mosley (1974) [54] анализирует результаты расследования случаев вирусной инфекции, вызванной вирусом Коксаки B5, в летнем лагере мальчиков, в связи с плаванием в загрязненной воде озера (Hawley [75]). Оказывается, вирус был обнаружен в одной из двух проб воды из зоны купания, которые были отобраны после начала вспышки и, возможно, был выделен больными, при этом бактериологические образцы не отбирали. Не были расследованы возможные пути загрязнения сточными водами места купания. Mosley [54] приходит к заключению о недостаточной полноте таких исследований.

Cabelli (1983) [22] приходит к выводу, что доказательства вышеупомянутых трех вспышек сомнительны. Вместе с тем, Bryan и соавт. (1974) [77] предположили, что вспышка гепатита А связана с плаванием в загрязненном озере.

Самая большая вспышка в результате купания в загрязненных водах произошла в июле 1979 году, когда в

течение трех дней 187 человек заболели гастроэнтеритом после плавания в двух озерах в парке (штат Мичиган) (CDC, 1979). Хотя этиологический агент не был сначала установлен, клиническое течение (короткий инкубационный период, относительно легкий гастроэнтерит с короткой продолжительностью) свидетельствовали о вероятном инфицировании ротавирусом, вирусом Norwalk и/или парвовирусом. CDC (1983) сообщил о двух вспышках инфекции, вызванной вирусом Norwalk, ассоциированной с плаванием в Миннесотских Парках. Cabelli (1983) [22] убежден, что результаты его собственных исследований подтверждают этот факт.

D'Alessio с соавт. (1980) [78] выполнили исследование вирусной передачи во время плавания в прибрежных водах пресных озер и воды в бассейнах в Мэдисоне (Висконсин). Ретроспективное исследование состояло из наблюдения недавнего плавания и историй болезни 3 774 детей, которые посетили педиатрическую клинику. Дети с клинически очевидными острыми вирусными инфекциями были обследованы в лаборатории. Характерная особенность этого исследования состояла в проверке гипотезы, что воды, пригодные для отдыха и спорта, которые не подвергнуты загрязнению сточными водами, могут служить средой для передачи вирусных инфекций, особенно вызванных энтеровирусами. Согласно отчету, сброс сточных вод в зону купания отсутствовал.

Заключения исследователей следующие:

1. Продемонстрирована статистически значимая ассоциация между плаванием и энтеровирусной инфекцией.
2. Отсутствовала ассоциация между частотой посещений зоны плавания и заболеваниями.
3. Данные предполагают, что вода служила средой

передачи энтеровируса, хотя это исследование не представляет прямые свидетельства по этому вопросу.

4. Результаты свидетельствуют, что риск энтеровирусной инфекции может быть больше для купающихся в озерах, чем в плавательных бассейнах.

Исследователи выдвигают гипотезу: если энтеровирусы, как источник избыточной инфекции среди пловцов, не попали в воду со сточными водами, то они выделены самими купальщиками из дыхательных путей или кишечного тракта как источников загрязнения воды. Авторы также рассматривают возможность передачи вирусной инфекции контактным путем во время плавания, а не посредством воды во время купания.

Это исследование указывает на два кардинальных слабых места, признанных самими исследователями. Во-первых, фактическое плавание субъектов не было известно. Только указывалось, что субъекты «посещали» места для купания. Во-вторых, исследователями не было проверено микробиологическое качество воды, тогда как в г. Мэдисон его контролировали еженедельно. Качество вод для купания согласно тестам на фекальные кишечные палочки и энтерококки значительно различалось в период исследования. Среднее число для энтерококков для всех точек отбора на береговой линии было 71/100 мл в 1976 году и 108 в 1977 году с многочисленными отдельными тестами свыше 1000/100 мл. Таким образом, передача вирусного заболевания после купания в воде, загрязненной сточными водами или непосредственно другими купальщиками, является весьма вероятной.

Одна из первых попыток систематизировать информацию относительно взаимосвязи инфекционных болезней с купанием была предпринята в 1921 году, когда

комитет Американской ассоциации общественного здравоохранения (Simons [56]), провел анкетирование (2 000 анкет) окулистов, оториноларингологов и санитарных врачей об их мнении по этому вопросу. Из 571 ответа, в которых респонденты ответили по крайней мере на один вопрос, комитет пришел к заключению, что определенные вспышки могли быть обусловлены плаванием, включая 7 вспышек конъюнктивита, 2 среднего отита, 2 фарингита и ангины и 1 синусита. По мнению Mood и Moore (1976) [55] такого рода взаимосвязь несостоятельна: «У человека инфекции носовых пазух и среднего уха обычно вызываются микроорганизмами из носоглотки, которые могут быть механически перенесены в параносовые полости в ходе плавания и дайвинга».

В 1955 году Bell и соавт. [79] опубликовали первое эпидемиологическое исследование фарингоконъюнктивита, который, как выяснилось в настоящее время, вызывается аденовирусами. Это высокоинфекционное острое заболевание, характеризующееся высокой температурой, фарингитом и конъюнктивитом. Высказано предположение, что загрязненная вода бассейна, возможно, была «возможным источником передачи инфекции от человека к человеку». Аналогичные вспышки описаны в периоды недостаточного хлорирования воды в бассейне (Fou и соавт., 1968) [80]. Более высокая заболеваемость фарингоконъюнктивальной лихорадкой у пловцов в сочетании с неэффективным хлорированием воды в бассейне свидетельствует о зависимости «доза-ответная реакция», то-есть купание вызвало болезнь (Mood и Moore, 1976) [55].

Mood и Moore (1976) [55] считают, что в данном случае при отсутствии загрязнения воды для купания сточными водами единственным путем передачи

возбудителя инфекции является «от купальщика к купальщику».

В 1981 году Calderon и Mood [81] опубликовали отчет двух исследований наружного отита у пловцов. Эту болезнь иногда называют ухом пловцов. Один отчет (1979 год) отражал проспективное исследование по сравнению заболеваемости подростков после плавания в пресном озере с таковой купавшихся подростков в хлорированной воде бассейна. Другой отчет представлял ретроспективное исследование, проведенное в Йельском университете в течение лета 1980 года. В проспективном исследовании 3 % детей сообщили о заболеваниях ушей в течение следующей недели после лагеря, но ни у одного не было наружного отита, подтвержденного врачом. Ретроспективное исследование сравнило 29 случаев с 29 контрольными, которые соответствовали возрасту и полу.

Авторы сделали следующие выводы из этих двух исследований:

1. Наружным отитом болеют лица младше 18 лет.
2. Горячий и влажный воздух является косвенной причиной наружного отита.
3. Плавание, вероятно, связано с наружным отитом, но что еще более важно, с продолжительностью плавания.
4. Наружный отит, вероятно, не связан с бактериальными индикаторами качества воды, пригодной для рекреации, такими как фекальные кишечные палочки, энтерококки или *P. aeruginosa*. Поэтому, бактериальные индексы этих микроорганизмов малоинформативны в оценке потенциального риска приобретения наружного отита у пловцах, купающихся в этих водах.
5. *P. aeruginosa* является преобладающим изолятом в большей части случаев наружного отита; роль

других микроорганизмов *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Enterobacter* должна быть изучена.

Одно из ограничений этого исследования - отсутствие информации относительно продолжительности плавания и, в частности, относительно дайвинга, что является решающей причиной при ушных инфекциях.

Другое исследование ассоциации ушных инфекций и купанием в бассейнах с различным качеством воды, было выполнено Simchen и соавт., (1984) [82] среди маленьких детей в кибуцах в Израиле. Это исследование сконцентрировалось на обнаружении наружного отита среди 346 детей в возрасте 3-6 лет после купания в бассейнах в 11 различных кибуцах. Дети купались почти каждый день в течение летних месяцев и были клинически обследованы местным медперсоналом. При этом учитывалось количество ныряний детей (дайвинга).

Информация о микробном качестве воды была очень ограниченной (небольшое число тестов на общие и фекальные колиформы, общее микробное число и остаточный активный хлор).

Результаты показали, что наружный отит был довольно сильно распространен среди купальщиков, вероятно, в связи с микробиологическими показателями. Однако, более сильная статистически значимая связь обнаружена среди детей, которые плавали в бассейнах с водой плохого микробного качества. Среди дайверов показатель наружного отита был высок независимо от качества воды.

Это исследование подтверждает более ранние результаты, что ушные инфекции связаны с плаванием. Однако, здесь представлены убедительные свидетельства об увеличении заболеваемости с возрастанием частоты ныряния.

*Бактериальная дизентерия.*

Одна из наиболее исследованных вспышек, которая предоставляет ценную информацию о передаче бактериальной дизентерии купающимся в загрязненной сточными водами воде, произошла в 1976 году на 8-километровом протяжении реки Миссисипи ниже г. Dubuque (штат Айова) (Rosenberg и соавт., 1976) [83]. Из 45 изученных случаев 43 (96 %) заболевших консультировались с врачом, 18 (40 %) госпитализированы. 23 пострадавших купались в воде реки в течение трех дней после появления симптомов. Тринадцать из них плавали в парковой зоне, в воде которой средний уровень загрязнения по фекальным коли-формам составил 17 500/100 мл. *Shigella sonnei*, судя по антибиограмме и типу колицина, изолирована у семи пловцов, а также из воды, в которой они плавали. Анализы «случай-контроль», ретроспективный, когортный еще 262 человек показал статистически значимую корреляцию инфекции с плаванием ( $p \leq 0,001$ ), но не с питьем колодезной воды или с потреблением пищи. Болезнь была определена как диарея с лихорадкой и судорогами, появляющимися в течение трех дней. Заболеваемость среди пловцов в парке составляла 12 %. Наиболее высокий процент заболеваемости и корреляция наблюдались у детей и подростков (младше 20 лет), которым в рот попадала речная загрязненная вода.

У этих результатов есть некоторые ограничения, поскольку оценка качества воды произведена после окончания вспышки, а источники *Shigella* и индикаторных микроорганизмов в воде точно не установлены. Cabelli (1983) [22] утверждает, что, тем не менее, данная вспышка в определенной степени связана с плаванием в воде, загрязненной фекальными стоками. Что более важно, воздействие на здоровье произошло в отсутствие

ухудшения запаха воды, чего было бы достаточно для предотвращения купания в загрязненной воде.

Это первое исследование об убедительной взаимосвязи плавания в загрязненной сточными водами воде и инфицированием бактериальной дизентерией. Исследования показали, что инфекция может быть вызвана приемом пищи, содержащей 10 - 100 бактерий. В этом исследовании показан значительный риск инфицирования пловцов с попаданием в рот и глотанием небольшого объема загрязненной воды во время купания.

Уровень фекальных коли-форм в реке Миссисипи (17 500/100 мл) приблизительно в 80 раз выше рекомендуемого американским EPA (200/100 мл) и в 9 раз выше регламента ЕЭС для фекальных коли-форм (2 000/100 мл).

Две вспышки бактериальной дизентерии, связанной с плаванием в загрязненной пресной воде, зарегистрированы CDC в 1983 году [84].

Из-за недостатка количественных эпидемиологических данных, связывающих риск для здоровья при купании в загрязненной морской воде с концентрацией индикаторных микроорганизмов, разработаны прогностические математические модели. Исходными параметрами служили минимальная инфекционная доза; отношение патогенов к индикаторным микроорганизмам; ожидаемое количество воды, заглатываемой пловцом и уровни иммунорезистентности.

Первая модель выполнена Streeter в 1951 году на более ранних исследованиях Kehr и Butterfield (1943) [85] и основана на расчете ожидаемого риска попадания *per os* тифозной бактерии (*Salmonella typhi*). В этом исследовании они развивали предполагаемое отношение общих коли-форм (ОКФ) к тифозным бактериям в сточных и

поверхностных водах как функцию уровня заболеваемости брюшным тифом в популяции.

Например, согласно их оценкам, если уровень заболеваемости тифом - 10 случаев/10000, тогда соотношение *S. typhi* к ОКФ было бы  $8:10^6$ . Авторы предположили, что концентрация ОКФ в сточных водах остается более или менее постоянной, а концентрация патогенов - функция уровня заболеваемости, т.е. число людей, выделяющих патоген. Стандарт ОКФ 1 000/100 мл, принятый в Соединенных Штатах в 1950-х, базировался частично на анализе Streeter [65] и частично на понятии «достижимости» Scott (1951) [58].

Кабелли (1984) [62] подверг критике такие модели, и анализ Streeter [65], в частности, как непродуктивные в целом, так как они основывались на предположении о минимальной инфекционной дозе одного микроорганизма сальмонеллы как возбудителя брюшного тифа. Это на несколько порядков величины меньше дозы, полученной в исследованиях на волонтерах (Hornick и соавт. 1970) [86]. В любом случае, в настоящее время при почти полном исчезновении брюшного тифа в большинстве развитых стран потерял смысл оценки риска для здоровья купания в загрязненной морской воде в связи с этой инфекцией.

Автор [53] предпринял собственную попытку оценки риска для здоровья в связи с купанием в загрязненной морской воде (Shuval, 1974) [61], которая включала следующие параметры.

*Минимальная инфекционная доза.*

Установлено, что для определенных энтеровирусов минимальная инфекционная доза для человека - всего одна тканевая инфекционная доза (Plotkin и Katz, 1967; Kowal и соавт., 1982; Shiff и соавт., 1984) [87-89].

По данным Cabelli (1983) [22] самыми вероятными этиологическими агентами желудочно-кишечных

инфекций, связанных с купанием, являются ротавирус и/или вирус Norwalk. Предполагается, что эти агенты в высоких концентрациях очень вирулентны и имеют низкую минимальную инфекционную дозу. В первоначальной оценке автор (Shuval, 1974) [61] предположил, что только 1 из 10, кто глотает один вирион, инфицируется и только у 1 из 10 развиваются клинически обнаружимое заболевание. Таким образом, только 1 % из проглотивших минимальную инфекционную дозу, на самом деле заболеет. С опасным патогенным вирусом и для очень восприимчивой младшей возрастной группы (до 10 лет) это может быть 1 к 10.

*Отношение патогенов к индикаторным организмам.*

Автор установил, что у ОКФ намного более быстрый уровень отмирания в морской воде, чем у энтеровирусов. Если исходное соотношение энтеровирусов к ОКФ в неочищенных сточных водах составляет 1:100 000 или 1:10 000, то в морской воде на расстоянии 1,5 км от выводного канализационного коллектора это соотношение составляет 1:1000 или меньше (Fattal и соавт., 1983; Shuval, 1972) [61, 90] из-за более быстрого уровня отмирания кишечных палочек.

В первоначальной оценке автор принял отношение определенного вируса, как этиологического агента связанной с купанием инфекции, к ОКФ 1:10000. С отмиранием кишечных палочек это соотношение может быть увеличено до 1:1000 в зоне купания береговой линии.

По мнению автора такое же соотношению может быть характерно для энтерококков в зоне морского купания - 1:1000. Однако Cabelli (1983) [22] высказывает мнение, что концентрация опасных ротавирусов в сточных водах и морской воде может быть весьма высокой и соотношение их с энтерококками может быть 1:100 или 1:10.

*Объем воды, глотаемой пловцами.*

Мечалас и соавт. (1972) [90] предположили, что 10 мл – это средний объем воды, заглатываемой пловцами во время плавания. Согласно Steiniger (1954) [91] в бассейнах с высококачественной пресной водой Германии эта цифра составляет 50 мл. Есть индивидуальные различия в климатических зонах. Например, ребенок, проводящий день на теплом средиземноморском пляжном курорте, может провести в воде 2-4 часа и глотать 100 мл морской воды в течение дня. В то время как купальщик в более холодном скандинавском курорте проведет намного меньше времени в воде и, соответственно, будет глотать намного меньше воды. Предполагается, что купальщики глотают приблизительно 10 мл в день.

*Гипотетический риск заболевания.*

На основе вышеупомянутых предположений можно вычислить диапазон гипотетического риска заражения и/или болезни при однократном воздействии воды в загрязненной зоне купания с любой концентрацией индикаторного микроорганизма.

Принятие внутрь морской воды с концентрацией энтерококков 100/100 мл; с соотношением опасных вирусных патогенов к энтерококкам 1:100; при минимальной инфекционной дозе 1; принимая во внимание, что 10 % из восприимчивой возрастной группы до 10 лет заболевает; при среднем объеме глотаемой купальщиками морской воды 10 мл; можно вычислить, что в среднем будет одна вирусная инфекционная доза на 100 мл морской воды и что один из 10 человек получают внутрь эту инфекционную дозу. Из них только 10 % заболевает. Таким образом, согласно этой модели 1 % пловцов (до 10 лет) может заболеть в результате разового дневного воздействия купания в воде с концентрацией энтерококков 100/100 мл. Если предположить, что соотношение вирусов к энтерококкам

1:10, а не 1:100, как принято в первом вычислении, то 10 % пловцов заболели бы в результате разового дневного контакта. От вышеупомянутого гипотетического расчета можно предположить, что риск заболевания для детей после разового воздействия купания в морской воде со 100 энтерококками/100 мл колеблется в диапазоне 1-10 %.

Все вышеупомянутое является только гипотетическими расчетами оценки риска. Однако, это дает возможность измерения риска для здоровья, связанного с купанием, в загрязненных сточными морскими водами, и этот риск может коррелировать с концентрацией надежного индикаторного бактериального микроорганизма. Проверка этого предположения тогда (1974 год) не была доступна.

Лишь ограниченное число эпидемиологических исследований посвящено поиску ответа на вопрос, есть ли корреляция между риском для здоровья (т.е. талассогенным заболеванием) и концентрацией определенных микробных индикаторов загрязнения вод.

Первое систематическое проспективное эпидемиологическое исследование, имеющее дело с рекреационным водно-обусловленным заболеванием, в котором использовалась концентрация микроорганизма-индикатора в качестве ключевой переменной, было выполнено Stevenson (1953 год) и его коллегами в U.S. Public Health Service.

Проведено три исследования. Первое касалось двух побережий озера Мичиган вблизи Чикаго. Второе исследовало показатели заболеваемости лиц в двух локациях: жителей Кентукки и близлежащего загрязненного пляжа на реке Огайо. Третье исследование проводилось на двух морских побережьях в проливе Лонг-Айленд: один в New Rochelle, Нью-Йорк, и другой в Mamaroneck, Нью-Йорк.

Главное заключение состояло в статистически значимом превышении ( $P=0,01$ ) заболеваемости среди купальщиков после купания в пресной воде в Чикаго и вдоль реки Огайо с концентрацией ОКФ порядка 2 400/100 мл. Кроме того, исследователи обнаружили превышение заболеваемости, особенно уха, носа и инфекционных болезней горла среди неумеющих плавать лиц независимо от качества воды, пригодной для купания и плавания. Авторы объяснили это, заявив, что «вода - неправильная природная среда для человека независимо от ее бактериального качества» (Stevenson, 1953) [25].

Moore (1974) [60] и Cabelli (1983) [22] в подробных критических анализах подвергли сомнению полученные результаты.

Несмотря на это, National Technical Advisory Committee (NTAC) Federal Water Pollution Control Administration (FWPCA), которое было предшественником EPA, сделало следующее заключение (NTAC, 1968 [92]):

«Исследования на озере Мичиган и реке Огайо показали эпидемически значимое воздействие на здоровье при уровнях кишечных палочек 2 300-2 400/100 мл. В работе по реке Огайо установлено, что фекальные коли-формы (ФКФ) составляли 18 % ОКФ. Это указывает, что «поддающееся обнаружению» воздействие на здоровье может произойти при уровне ФКФ порядка 400/100 мл. Уровни вирусного загрязнения вторично очищенных сточных вод составляет 1 БОЕ/мл при соотношении 1 вирус на 10 000 ФКФ. У воды для купания при уровне ФКФ 400/100 мл, можно ожидать 0,02 вируса/100 мл (1 вирус на 5 л)».

На основе этого анализа рекомендовано следующее: «Фекальные коли-формы (ФКФ) должны использоваться в качестве индикаторных микроорганизмов для оценки микробиологической пригодности вод для отдыха и спорта.

Содержание ФКФ в таких водах не должно превышать в среднем 200/100 мл, при этом не более чем 10 % образцов в любой 30-дневный период не должны превышать 400/100 мл».

Позже (1976) U.S. EPA приняло эту рекомендацию несмотря на более раннюю оценку рабочей группы Национальной Академии наук в 1972 году, которая пришла к заключению, что «определенные рекомендации относительно присутствия или концентрации микроорганизмов в воде для купания сделать невозможно из-за недостатка валидных эпидемиологических данных». Этим заявлением Национальная Академия наук отклонила валидность исследования Стивенсона.

Mood and Moore (1976) [55] проанализировали это исследование следующим образом.

С 1953 по 1959 гг. British Public Health Laboratory Service во главе с Dr. Brandon Moore (1959) выполнило масштабное бактериологическое и эпидемиологическое исследование купания в прибрежных водах, загрязненных сточными водами. Установлены 4 случая паратифа из более чем 3 000 случаев этой инфекции за рассматриваемый период у детей, играющих на двух чрезвычайно загрязненных пляжах из более чем 40 исследованных побережий. На одном пляже отобраны и исследованы в общей сложности 348 образцов воды, на другом 51. Средние уровни ФКФ в обоих случаях составили 7000/100 мл. В заключении отмечено, что «купание в загрязненной сточными водами морской воде несло только незначительный риск для здоровья, даже на пляжах, которые являются эстетически неудовлетворительными», и что этот риск был, вероятно, связан со случайным контактом с зараженными людьми.

Ранее, методология и заключения Moore были подвергнуты критике, прежде всего потому, что

отсутствовала следующая информация: вошли ли так называемые «купальщики» на самом деле в воду с погружением головы, что действительно подвергает их единственному реальному риску, связанному с купанием, связанным с произвольным заглатыванием воды (Shuval, 1974) [61]. Установлено, что, «подверженность риску варьируется значительно среди посетителей пляжей, так как некоторые могут плавать энергично в течение многих часов, глотая значительные объемы воды, в то время как другие едва смачивают свои лодыжки».

Остается вопрос, были ли Мооре и его коллеги правы в своих рекомендациях общественности в целом: «... купание в загрязненной сточными морской воде несет только незначительный риск для здоровья даже на пляжах, которые являются эстетически очень неудовлетворительными» (P.H.L.S., 1959); «у микробиологических стандартов вод для купания мало научной валидности»; «... необходима проверка соответствия такого стандарта потребностям здравоохранения» (Moore, 1974) [61].

Эти заключения и рекомендации от признанного авторитетного ученого оказали значительное влияние во многих странах. Они привели к уменьшению поддержки регулирования и контроля загрязнения сточными водами пляжей. В одном случае, автор [53] был личным свидетелем того, как мэр крупнейшего города в Израиле успешно использовал рекомендации Мура, препятствуя ограничению на общественное купание на многих сильно загрязненных пляжах в его городе.

Сомнительно также, можно ли заключения Мура для относительно прохладных пляжей в Великобритании распространить на Средиземное море, где очень молодые и очень восприимчивые купальщики часто часами находятся в воде с глотанием значительных объемов воды.

Очевидно, что только хорошо разработанное, валидное и крупномасштабное эпидемиологическое исследование всех затронутых вопросов могло наконец решить эту проблему.

В 1972 году Cabelli и его коллеги из U.S. EPA начали крупномасштабное проспективное эпидемиологически-микробиологическое исследование, которое включало морскую и пресную воду. Исследование, которое охватило шестилетний период, в конечном счете включало приблизительно 26 000 лиц в 3 локациях США - Нью-Йорк (Нью-Йорк); озеро Pontchartrain, Новый Орлеан (Луизиана); Бостонская Гавань (Массачусетс). Дополнительное исследование проводилось в Александрии (Египет). Все американские исследования использовали максимально идентичную методологию для преодоления многих уязвимых нюансов, показанных в исследованиях Stevenson и Moore, упомянутых ранее.

Cabelli (1983) [22] описал характеристики дизайна, которые сделали их исследование уникальным, следующим образом.

Участники опрашивались приблизительно 7-10 дней спустя путем телефонного или личного интервью (почтовые анкеты, как показал предыдущий опыт, давали неудовлетворительный результат) относительно симптоматики, которая развивалась после плавания. Другие особенности дизайна включали следующее:

1. Классифицированы как пловцы были только те лица, отверстия верхней части тела которых были подвергнуты воздействию воды природного происхождения с учетом продолжительности плавания. В качестве контроля использована неплавающая группа лиц.

2. Воздействие было ограничено единственным днем или самое большее двумя последовательными днями в выходные. Это максимизировало размер исследованного

населения, но ограничило период наблюдения болезни 8-10 днями. Эта особенность исследования облегчила анализ данных «по дням», устранив, таким образом, эффект ежедневной изменчивости в уровнях загрязнения. Однако это устранило болезни с инкубационными периодами свыше девяти дней, особенно инфекционный гепатит (это было частью египетского исследования).

3. Воздействие изменчивости в загрязнении в зависимости от времени в течение дня, прежде всего, относящееся к влиянию приливов, не могло быть устранено. Однако за первые два года исследования в Нью-Йорке, была предпринята попытка минимизации этого влияния, путем выборки даты, когда минимальный прилив совпадал с пиковыми периодами использования пляжей (обычно с 11:00 до 17:00).

4. Население было демографически подобно по возрасту, полу, этническим и расовым признакам.

5. Респондентов опросили, оставались ли они дома в постели или обратились за медицинской помощью. Эта информация использовалась, чтобы учесть нетрудоспособность.

6. Была создана система валидации желудочно-кишечной (GI) симптоматологии. Очень вероятные признаки GI (НСGI) были определены как: (1) рвота, (2) диарея с лихорадкой как достаточная причина нетрудоспособности (человек остался дома, находился в постели или обратился за медицинской помощью или (3) боль в желудке или тошнота, которые сопровождалась лихорадкой. Уровни для признаков НСGI были вычислены по сравнению с уровнями для полных признаков GI, чтобы определить сходство тенденции.

7. Анкета включала информацию о раздражениях и проблемах кожи, верхних дыхательных путей, глаз и ушей.

Пробы воды были отобраны в стерильные бутылки чуть ниже поверхности воды периодически в течение времени, когда люди были в воде, в 2-3 местах вдоль берега; в целом 3-4 образца были отобраны с 11:00 до 17:00, то есть в период максимального плавания. Образцы были протестированы в течение шести часов после отбора.

Индикаторные микроорганизмы включали колиформы, *E. coli*, *Klebsiella enterococci*; *C. perfringens*; *Bifidobacteria*; *Coliphage*; *C. albicans*; *P. aeruginosa*; *A. hydrophila*; *V. parahaemolyticus*; *Salmonella* и энтеропатогенную кишечную палочку. Определен также химический индикатор в виде копростерина фекалий.

Результаты отчета (1983) EPA Cabelli и соавт. (1983) [22] кратко обобщили следующим образом:

«Результаты ясно показывают, что риск гастроэнтерита, связанного с плаванием в морских водах, загрязненных городскими сточными водами, связан с качеством воды в виде среднего индекса энтерококка в воде. Кроме этого, риск можно обнаружить в чрезвычайно низких уровнях загрязнения. Согласно критериям Hill (1965) [45] относительно ассоциации (association) и случайности (casuality) можна заключить следующее. Во-первых, ассоциация - высокая; в некоторых испытаниях связанный с плаванием уровень гастроэнтерита был в три - четыре раза больше, чем у неплавающих. Во-вторых, была последовательность в ассоциации, при которой она наблюдалась в нескольких локациях за несколько лет. В-третьих, ассоциация между кишечной инфекцией и фекальным загрязнением разумна по своей природе. В-четвертых, ассоциация последовательная, так как есть прецедент для таких соотношений с другими водными маршрутами передачи, т.е. при потреблении моллюсков и питьевой воды».

«Было также понятно, что энтерококки как индикаторные микроорганизмы лучше всего коррелируют с плаванием и связаны с гастроэнтеритом. Для полученной ассоциации важны две существенные характеристики индикатора: последовательность фекального происхождения и «хорошее» выживание во время очистки сточных вод и трансфера в водной среде. Из исследованных индикаторов энтерококки и *E. coli* лучше всего удовлетворяют первому требованию: из этих двух у энтерококков есть лучшие характеристики выживания, хотя их удельный вес в неочищенных или обработанных сточных водах на 1-2 порядка меньше, чем *E. coli*».

Коэффициент корреляции в нью-йоркском фрагменте исследований между очень вероятными желудочно-кишечными симптомами (HCGI) и концентрацией энтерококков в воде для купания был  $r=0,96$  ( $P 0,001$ ), для других потенциальных индикаторов был следующим: *E. coli* – 0,58; ОКФ – 0,65; ФКФ - 0,51. Данные для всех американских исследований дали  $r=0,75$  для энтерококка и  $r=0,54$  для *E. coli*.

В 1979 году Dufour (1984) из EPA [93] начал другие исследования в Tulsa (Оклахома) и Erie (Пенсильвания). Эти исследования были закончены в 1982 году. Как и в предыдущих исследованиях была найдена сильная корреляция между признаками HCGI и энтерококком ( $r=0,774$ ) и *E. coli* ( $r = 0,804$ ). В этом случае также практически отсутствовала ассоциация между ФКФ и плаванием, связанным с гастроэнтеритом ( $r=0,081$ ).

На основе результатов этих исследований Cabelli и соавт., (1983) [22] обобщили соотношения между удельными весами энтерококков в морской воде и воздействием на здоровье, из которых может быть развит количественный критерий морских рекреационных вод. Это показано на рис. 8.2.

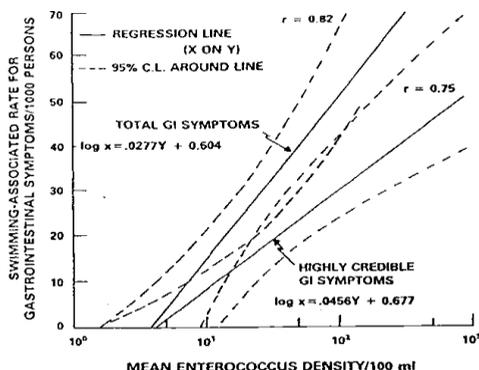


Рис. 8.2 Критерии воздействия на здоровье морских вод, пригодных для отдыха и спорта, в соответствии с эпидемиологически-микробиологической программой USEPA. Критерии X на линиях регрессии Y средней концентрации энтерококка в воде в связи с ростом желудочно-кишечных симптомов.

Как видно на рис. 8.2, линии регрессии для связанных с плаванием желудочно-кишечных симптомов и удельный вес энтерококков приближается к нулю для уровня заболеваемости. Cabelli (1983) [22] интерпретирует это тем, что патогены исчезают при концентрациях ниже минимальной инфекционной дозы прежде, чем энтерококки больше не будут обнаруживаться в образце воды объемом 100 мл. Это не применимо для *E. coli*.

Хотя исследования Cabelli (1983) [22] не лишены недостатков, они являются одними из наиболее тщательно разработанных и выполненных исследований, что обеспечило основание для выводов и рекомендаций.

В 1977 году группа экспертов ВОЗ и ЮНЕП в рамках Скоординированной программы контроля и изучения загрязнения Средиземного моря (MED POL), (WHO/UNEP,

1977) предложили рекомендации для проведения эпидемиологически-микробиологических исследований по развитию критериев качества воды, пригодной для рекреации. Профессор V.J. Cabelli, на основе его опыта, являлся ведущим экспертом при разработке этих рекомендаций. Главная цель состояла в развитии методологии, которая обеспечит адекватные эпидемиологические данные для обеспечения качества воды, пригодной для рекреации согласно критериям, которые преодолели недостатки предыдущих исследований [94]. Эти рекомендации были обновлены и изменены консультациями WHO/UNEP в части корреляции между качеством прибрежных вод и воздействием на здоровье (Фоллоника, Италия, октябрь 1985 года).

V.J. Cabelli (1983) [22] в своих исследованиях развивал данные для линий регрессии, для полных признаков GI и для "очень вероятных" признаков GI (HCGI) (т.е. тошнота, рвота, диарея и боль в желудке). EPA использовало в развитии линии регрессии, используемых в предложенной диаграмме критериев (рис. 8.3).

В 1984 году американское EPA предложило проект критериев, который обеспечивает «руководство для удельных плотностей индикаторных бактерий, которые обеспечивают различные уровни защиты от рисков желудочно-кишечной инфекции от плавания в загрязненных сточными рекреационных водах. Эти критерии могут сформировать основание для осуществимых стандартов качества воды».

Документ отмечает: исследования EPA продемонстрировали, что «у энтерококка есть намного лучшая корреляция со связанной с плаванием инфекцией в морских и пресных водах; ФКФ и *E. coli* имеет корреляцию в пресной воде, равную энтерококку, но не коррелируют в морской воде».

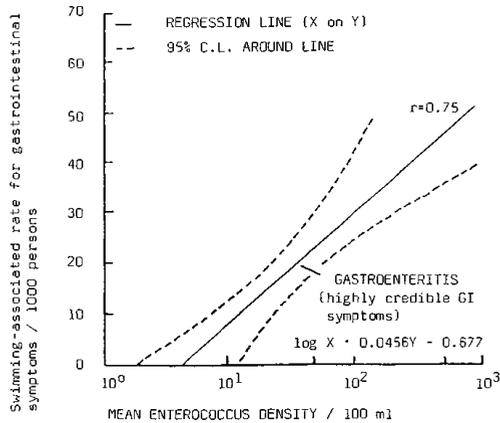


Рис. 8.3 Рекомендуемый критерий воздействия на здоровье морских вод, пригодных для отдыха и спорта.

Дальнейшие рекомендации EPA USA состояли в следующем: уровень 200 ФКФ/100 мл, уровни риска 15 случаев желудочно-кишечной болезни на 1 000 пловцов в морских водах и 6 на 1 000 пловцов в пресной воде.

EPA предложены новые критерии:

- морская вода 3 энтерококка / 100 мл
- пресная вода 20 энтерококков / 100 мл или 77 *E.coli* / 100 мл

С публикацией новых количественных рекомендаций для морских вод, пригодных для отдыха и спорта, EPA USA подтвердило согласие с результатами исследований и рекомендаций V.J. Cabelli.

Таким образом, результаты вышеизложенных исследований представили убедительные доказательства, что купание в морской или пресной воде, загрязненной сточными водами, может вызвать значимый рост желудочно-кишечных инфекций, при этом уровни

заболеваемости в высокой степени коррелируют с энтерококками и *E. coli*. Это позволяет на основе высказанных эпидемиологических доказательств обосновать критерии качества, рекомендации и стандарты для морских вод, пригодных для отдыха и спорта.

Цель статьи [9, Раздел 2] состояла в оптимизации более ранних оценок автора (Shuval, 1999) [95] с целью разработки более совершенной методологии оценки глобального бремени болезни (global burden of disease - GBD) инфекционных патологий, связанных с загрязнением сточными водами морской среды. Следует оговориться, что здесь приведен только тот фрагмент статьи, который связан с влиянием на здоровье рекреационных вод.

Глобальное бремя болезни - новый количественный подход для оценки социально-экономического воздействия болезни. В целях этого исследования уровни каждого из отрицательных воздействий на здоровье человека, связанных с загрязненной морской средой, оценивали с точки зрения понятия глобального бремени болезни, измеряемого в единицах DALY (disability-adjusted life year - годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности), предложенный ВОЗ и Всемирным банком (World Development Report 1993; Murray, Lopez 1996) [96, 97].

В определение GBD включено: (a) потери от преждевременной смерти, которая определена как различие между фактическим возрастом, когда произошла смерть, и средней вероятной продолжительностью жизни населения того же возраста с низкой смертностью; и (b) лет потери здоровой жизни в связи с нетрудоспособностью.

Следует сказать, что команда экспертов ВОЗ, возглавляемая доктором Murray, постоянно совершенствует методологию оценки GBD и DALY. Версия, представленная в данной статье [6, введение], является их ранее упрощенным подходом для

ориентировочной предварительной оценки на основе ограниченных данных, доступных для этого исследования. Вероятно, в будущем это будет стимулировать получение лучших оценок болезни и воздействия на различное население.

Конечная цель этого исследования должна стимулировать разработку модели, которая предоставит возможность странам и/или регионам сделать оценки GBD как надежного и рационального инструмента для развития регионального и общественного здравоохранения, программ профилактики болезней, вызванных загрязнением сточными водами морской среды.

Ценность одной жизни, потерянной преждевременно в 20 лет, по оценкам различных авторов и в разных странах, варьировалась по стоимости от 50 000 до 50 000 000\$. Для этого исследования считается, что экономическая потеря одного продуктивного года жизни или один DALY, составляет приблизительно 4 000\$.

*Инфекционные заболевания, связанные с купанием/плаванием в загрязненных сточными водами морских прибрежных водах*

Эпидемиологический фон

В настоящее время существует достаточно эпидемиологических доказательств того, что кишечные/желудочно-кишечные и респираторные заболевания могут быть связаны с купанием/плаванием в морских прибрежных водах, загрязненных патогенными микроорганизмами - фекальными бактериями и вирусами, источником которых являются бытовые сточные воды (Fattal и др. 1987; WHO 1998; Pruss, 1998) [1, 19, 98].

Доказательства 22 проспективных эпидемиологических исследований согласно анализа ВОЗ подтверждают, что уровень определенных кишечных и респираторных инфекций и болезней среди купальщиков по

сравнению с неподвергнутыми некупальщиками постоянно увеличивается с возрастанием концентраций микроорганизмов-индикаторов фекального загрязнения по зависимости «доза-эффект». Эти исследования свидетельствуют, что купальщики сталкиваются с избыточным риском кишечного и респираторного заболевания по сравнению с контролем даже при низком уровне загрязнения прибрежных вод, качество которых соответствует текущим микробным стандартам Европейского союза ЕЭС (1976) и US EPA (1986). Зависимости «доза-эффект», представленные в этих исследованиях, обеспечивают прочное основание для оценки риска инфекции и болезни среди морских купальщиков как функцию микробного качества воды. Следует сказать, что множество энтеровирусов, переданных фекально-оральным путем, могли вызвать и кишечные, и респираторные симптомы. В то время, как ушные и глазные инфекции часто связываются с плаванием и купанием в морской и пресной воде, есть минимальные доказательства их связи с концентрацией фекальных индикаторных микроорганизмов или патогенами, происхождение которых связано со сбросом сточных вод в морские воды. Считалось, что взрослые пловцы могут глотать приблизительно 10-100 мл морской воды за 20-30 минут энергичного плавания, в котором они погружают голову в воду, в то время как дети могут глотать еще большие количества воды.

В целях этой оценки предполагалось, что большинство купальщиков во всем мире подвергнуто воздействию морских вод с чередующимися от среднего до низкого уровнями загрязнения сточными водами, которые, тем не менее, соответствуют более или менее текущим приемлемым микробным рекомендациям и стандартам (Council Directives concerning the Quality of Bathing Water of

the European Economic Communities, EEC 1976; Ambient Water Quality Criteria of the US Environmental Protection Agency, USEPA 1986). Автор [6, введение] называет такие пляжи «приемлемыми». Термин «приемлемый» подразумевает только то, что эти воды, пригодные для отдыха и спорта, соответствуют рекомендуемым стандартам и рекомендациям и считаются приемлемыми большинством органов здравоохранения. Самые вероятные эпидемиологические исследования риска болезни в связи с воздействием индикаторных микроорганизмов после купания и плавания в загрязненной морской прибрежной воде, которые основаны на рандомизированных контролируемых клинических исследованиях волонтеров, выполнены Kay и соавт. (1994) и Fleisher и соавт. (1998) [10, 99].

Эти исследования были приняты ВОЗ и ее Научным Консультативным комитетом, как самые вероятные и точные и полностью корреспондируются с 22 другими исследованиями. Они использовались в качестве основания для подготовки проекта «Guidelines for Safe Recreational-Water Environments» (ВОЗ, 1998). Исследования Kay и соавт. (1994) [10] и Fleisher и соавт. (1998) [99] установили, что среди взрослых 18 лет и старше, кто активно купался и погружал голову в «приемлемых» морских водах (и, по-видимому, глотал немного морской воды), уровень загрязнения которой коммунально-бытовыми сточными водами низкий, есть значительное количество избыточных случаев гастроэнтерита и острых лихорадочных респираторных инфекций (AFRI). Средняя продолжительность болезни в зависимости от тяжести колебалась от 4 до 8 дней, приблизительно 7-26 % сообщили о потере 1 - 3 дней нормальной жизнедеятельности, включая отсутствие на работе, 4 - 22 %

обращались за медицинской помощью (Fleisher и соавт. 1998) [99].

Каков относительный риск избыточного случая гастроэнтерита и AFRI от морского купания в загрязненных фекальным материалом водах?

ВОЗ (1998) установила следующее: купание в «приемлемых» морских водах со средней концентрацией 50 фекальных стрептококков/100 мл (уровень 95-%-ной вероятности), означает, что для каждых 100 здоровых взрослых людей, подвергнутых единственному воздействию купания в таких морских прибрежных водах в умеренных климатах, будет пять клинических случаев избыточной кишечной болезни. На основе эпидемиологических исследований Кау и соавт. (1994) [10] и Fleisher и соавт. (1998) [99] и других подобных исследований, можно также считать, что есть значительные уровни избыточной AFRI в среднем в 2 % среди местных взрослых купальщиков в прибрежных водах, соответствующих «приемлемым» микробным стандартам и рекомендациям в умеренных климатах. На основе консультаций с клиницистами установлено, что 1 % взрослых и 5 % младенцев и детей, заболевший AFRI после плавания/купания в загрязненной воде, получают риск развития более серьезных инфекций нижних дыхательных путей (LRTI). По данным Murray & Lopez (1996) [97] эти эпизоды LRTI могут включать в среднем приблизительно 90-100 дней болезни/нетрудоспособности и/или отсутствия на работе с уровнем серьезности нетрудоспособности 0,28 (в масштабе 0-1). Далее Murray & Lopez (1996) [97] оценили, что 0,35 % младенцев в возрасте 0-4 года в результате LRTI, получит серьезные отдаленные легочные осложнения, такие как хронический бронхит и эмфизема с уровнем серьезности нетрудоспособности 0,1 за период 60 лет.

Приблизительно 0,3 % случаев среди таких младенцев могут быть летальными.

Необходимо сделать много экстраполяций и упрощений этих оценок риска, чтобы охватить полный спектр населения после купания в море в зависимости от окружающих условий. Они включают купание в прибрежной зоне без загрязнения или купание на очень загрязненных пляжах. Это также включает оценки для детей и иностранных туристов, которых считают более восприимчивыми, чем местные здоровые взрослые с определенной степенью резистентности к местным эндемичным инфекционным болезням.

Резюме предположений и оценка избыточных случаев гастроэнтерита/респираторного заболевания, вызванных купанием в морской воде для иностранных туристов и местных жителей состоит в следующем.

*Местные жители.*

Для взрослых 50 % местной прибрежной популяции:

- Незагрязненные пляжи - избыточные случаи гастро/респираторных болезней от купания - нулевые.
- Приемлемые пляжи - 5 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 2 %-е AFRI от морского купания.
- Загрязненные пляжи - 10 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 4 %-й AFRI от морского купания.

Для детей 50 % местной прибрежной популяции:

- Незагрязненные пляжи - избыточные случаи гастро/респираторных болезней от купания - нулевые.
- Приемлемые пляжи 7,5 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 3 %-й AFRI от морского купания.
- Загрязненные пляжи 15 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 6 %-й AFRI от морского купания.

*Иностранные туристы.*

Для взрослых 50 % иностранцев на пляже:

- Незагрязненные пляжи - избыточные случаи гастро/респираторных болезней от купания - нулевые.
- Приемлемые пляжи 7,5 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 3 %-й AFRI от морского купания.
- Загрязненные пляжи 15 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 6 %-й AFRI от морского купания.

Для детей 50% иностранцев на пляже:

- Незагрязненные пляжи - избыточные случаи гастро/респираторных болезней от купания - нулевые.
- Приемлемые пляжи 11,25 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 4,5 %-й AFRI от морского купания.
- Загрязненные пляжи 22,5 %-е избыточные случаи гастроэнтерита и 9 %-й AFRI от морского купания.

Глобальная оценка купания в море (дней воздействий/год)

Один из более трудных параметров глобальной оценки является число дней купания в море или воздействий/год. Всемирная организация по туризму (ВТО) собрала официальные национальные статистические данные по прибытию туристов для 40 самых популярных мест отдыха, которые составили 635 миллионов в 1998 (исключая посетителей того же дня) (WTO, 1999) [100].

Местный туризм не включен в официальную статистику ВТО, но, как оценивают эксперты ВТО, он в целом в 10 раз больше иностранного туризма, особенно за счет посещения семьями пляжных курортов (Yunis, 1999) [101].

На основе опыта ВТО считалось, что только приблизительно 15 % полных туристических дней потрачены при купании на курортах (Yunis, 1999) [101]. На основе консультаций с экспертами ВТО и экстраполяциями

из нескольких источников получена предварительная оценка, что по всему миру в год морские купания длятся приблизительно два миллиарда дней.

Согласно оценок риска и вышеизложенных предположений, расчетная оценка общего количества случаев гастроэнтерита вследствие плавания/купания в загрязненной сточными водами прибрежной воде составляет 120 312 000 клинических случаев/год.

На основе данных Kay и соавт. (1994) [10] и Fleisher и соавт. (1998) [99] были сделаны следующие предположения:

Следует иметь в виду 4 дня болезни/постельного режима за случай.

Фактор уровня нетрудоспособности = 0,05 для случаев легкой формы гастроэнтерита (фактор уровня нетрудоспособности варьируется от 1 для полной нетрудоспособности или смерти до 0,05 для наиболее умеренных форм болезни).

Таким образом, предполагаемый глобальный ежегодный DALY от желудочно-кишечной болезни, связанной с купанием в прибрежных водах, загрязненных сточными водами, составляет 65924 ( $\approx$  66000 DALY).

DALY от респираторного заболевания после купания в загрязненной морской воде.

Предполагаемое ежегодное количество случаев AFRI и LRTI:

Полный AFRI = 48 125 000 случаев в год.

Полный LRTI = 1 636 250 случаев в год.

LRTI хронические осложнения только среди детей = 1 444 случая в год.

Смертельные случаи LRTI только среди детей = 1 444 случая в год.

Для расчета DALY были сделаны следующие предположения.

Следует иметь в виду 6 дней болезни/постельного режима за один случай AFRI (по данным Кау и соавт. (1994) [10] и Fleisher и соавт. (1998) [100]) и 90 дней для LTRI (по данным Murray & Lopez, 1996).

Фактор нетрудоспособности для эпизодов AFRI = 0,05.

Фактор нетрудоспособности для эпизодов LTRI = 0,28 (Murray, Lopez, 1996).

Фактор нетрудоспособности для осложнений LTRI = 0,1 (Murray, Lopez 1996).

Расчетные DALY для респираторного заболевания:

Эпизоды AFRI: 39555 DALY.

Эпизоды LTRI: 11297 DALY.

Хронический LTRI: 5776 DALY.

Смерть LTRI: 57760 DALY.

Полный DALY от AFRI/LTRI = 114398, округленно 114000 DALY.

Таблица 8.5

Резюме полного глобального DALY заболевания в связи с морским купанием

Тип болезни	DALY
Желудочно-кишечные инфекции	66,000
AFRI и LTRI	114,000
Общее количество	180,000

Загрязненные пляжи, связанные с риском инфекционных болезней, могут оказывать еще большее экономическое влияние на туризм, особенно при интенсивном загрязнении морской среды. Побережья курортов, имеющие «плохую репутацию» из-за неудовлетворительной санитарии и связанным с этим

риском заболевания, столкнуться с сокращением числа туристов.

Вычисление GBD с точки зрения DALY.

На основе вышеупомянутого можно сделать оценку GBD в единицах DALY в связи с инфекционными кишечными и респираторными заболеваниями после купания в загрязненных сточными водами прибрежных пляжных курортах. Как показано выше, эта оценка основана на многих предположениях, так как полное изложение многих исходных факторов может быть оценено только ориентировочно.

Воздействие на экономику.

Глобальные финансовые потери в связи с болезнями по причине купания/плавания в загрязненных сточными водами прибрежных водах могут быть оценены (в долларах США) 4,000/DALY или 724,000,000 \$/год, округленно 700,000,000 \$/год.

Эта работа представляет предварительную оценку величины GBD, связанного с плаванием/купанием в загрязненных сточными водами прибрежных водах. Однако, эту оценку можно рассматривать как основание для определения порядка величины этих проблем, которые имеют, несомненно, глобальный характер и у которых есть серьезное влияние на здоровье населения и экономические последствия в многомиллиардном диапазоне ежегодно. Таким образом, сформулирована проблема, достойная включения в глобальную повестку дня предотвращения и контроля загрязнения моря.

Ранее [102] мы сделали попытку обобщения результатов эпидемиологических исследований по влиянию рекреационных вод на здоровье населения. Мы основывались на работах [103-112] Центра контроля и профилактики заболеваний Агенства охраны окружающей среды США (Centre of diseases control and prevention (CDC)

of U.S. Environmental Protection Agency /EPA/), который в тесном сотрудничестве с Советами штатов и территориальными эпидемиологами (Council of State and Territorial Epidemiologists /CSTE/) проводят тщательное расследование и анализ каждой вспышки водно-обусловленных заболеваний (waterborne-disease outbreaks /WBDOs/) с учетом соответствия/несоответствия воды микробиологическим стандартам качества [49].

Анализ водно-обусловленных вспышек, связанных с использованием рекреационных вод, представлен на рис. 8.4 – 8.7. Как видно на рис. 8.4, если с 1991 по 1998 гг. отмечено некоторое колебание числа вспышек от 25 до 39, то в последующие годы (1999-2004) констатирован значительный рост с минимальными колебаниями (59-62).

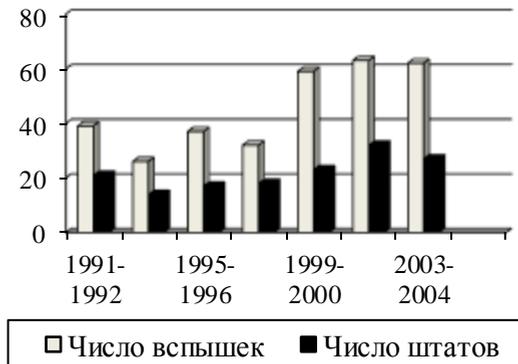


Рис. 8.4 Динамика вспышек водно-обусловленных инфекций, связанных с использованием рекреационных вод, в США за период с 1991 по 2004 гг.

Относительно общего числа пострадавших (рис. 8.5) следует отметить некоторую тенденцию к росту заболеваемости, при этом в 2001-2002 гг. 61 человек был госпитализирован, восемь умерли (это самое большое

количество рекреационных водных вспышек с 1978 г.), а в 2003-2004 гг. было констатировано 58 госпитализаций и один летальный исход; в среднем 14 лиц (диапазон: 1 - 617). Особняком здесь стоят 1995-1996 г.г., когда в двух больших вспышках криптоспоридиоза заболело 8 449 лиц. Более подробный анализ вспышек с акцентом на гастроэнтероколиты (ГЕК) выясненной этиологии и дерматиты (рис. 8.6) позволил установить следующее. Для ГЕК: 1991-1992 г.г. – возбудители *Giardia* или *Cryptosporidium*, включая 3 вспышки, связанные с хлорированной, отфильтрованной водой бассейнов; 1995-1996 г.г. - в 6 вспышках (27,3 %) возбудитель *S. parvum* и в 6 (27,3 %) - *E. coli* O157:H7; источником являлись нехлорированная вода (в озерах) или неадекватно хлорированная вода (в бассейнах); 1999-2000 г.г.– вспышки наиболее часто связаны с *S. parvum* (68,2 %) в очищенной воде бассейнов и *E. coli* O157:H7 (21,4 %) в пресноводных озерах. Для дерматитов: 1991-1992 г.г. – псевдомонады; 1993-1994 г.г.- псевдомонады в горячих ваннах или бассейнах; 1997-1998 г.г. - 7 из 8 связаны с использованием горячих ванн или бассейнов; 1999-2000 г.г. - 12 (80,0 %) из 15 были связаны с горячими ваннами или бассейнами; 2001-2002 г.г. - 20 (95,2 %) из 21 вспышек были связаны с минеральными водами на курортах или использованием бассейнов.

Ведущие «водные» эпидемиологи США G.F. Craun, R.L. Calderon, M.F. Craun [49], проанализировав общее число вспышек водно - обусловленных инфекций, вызванных использованием рекреационных вод, в США за 30 лет установили, что большинство (77 %) таких вспышек вызваны бактериями или простейшими.

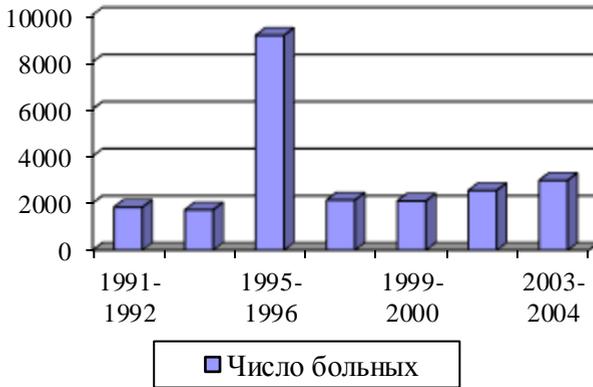


Рис. 8.5 Число пострадавших (тыс. чел.) в результате вспышек водно-обусловленных инфекций, связанных с использованием рекреационных вод, в США за период с 1991 по 2004 гг.



Рис. 8.6 Удельный вес ГЭК выясненной этиологии и дерматитов в структуре вспышек водно-обусловленных инфекций, связанных с использованием рекреационных вод, в США за период с 1991 по 2004 гг.

Эпидемиологическое исследование структуры вспышек показало следующее: *Shigella*, *E. coli* O157:H7 и *Naegleria* - этиологические агенты вспышек, связанных с плаванием в поверхностных водах (реки, озера, пруды); *Cryptosporidium* и *Giardia* - связаны с обработанной водой бассейнов (рис. 8.7). Важными источниками заражения как для обработанных, так и необработанных рекреационных вод были сами купальщики.

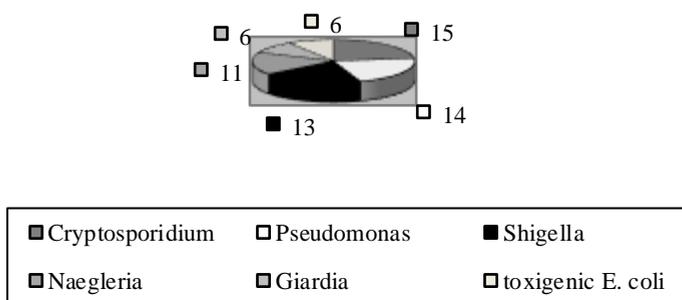


Рис. 8.7 Этиология вспышек водно - обусловленных инфекций, вызванных бактериями или простейшими, при использовании рекреационных вод в США за период с 1971 по 2000 гг.

В обстоятельном (260 стр.) обзоре литературы [113] автор, Kathy Pond, дает подробную характеристику микроорганизмам-контаминантам рекреационных вод, которые могут вызвать серьезные постинфекционные последствия. Проведены идентификация и количественный анализ рекреационных вод. Освещена структура осложнений инфекций после воздействия рекреационных вод и представлена методика систематизации рейтинга опасности для здоровья. Представлена информация об определенных бактериальных, протозойных, вирусных

патогенах и трематодах с использованием критериев, а также определен уровень взаимосвязи передачи каждого патогена вследствие рекреационного водопользования.

В предисловии автор отмечает, что ВОЗ активно включилась в защиту здоровья человека при использовании рекреационных вод с 1970-х годов. В 2003 и 2005 гг., ВОЗ издала Рекомендации для безопасности рекреационных вод (Guidelines for Safe Recreational Water Environments) в 2-х томах [114, 115]. Рекомендации представляют оценку риска для здоровья, связанного с использованием рекреационных вод, контроль и практику управления с точки зрения опасностей, связанных с воздействием таких вод. Рассмотрены доказательства эпидемиологических исследований о связи между гастроэнтеритом, острой лихорадочной респираторной инфекцией (AFRI), ушными инфекциями и другими обычно легко протекающими болезнями в результате воздействия загрязненных рекреационных вод.

В большинстве случаев талассогенные инфекции протекают в острой форме. Клиническая симптоматика включает диарею, рвоту и острые респираторные инфекции. Менее часто наблюдаются более серьезные и потенциально смертельные заболевания, особенно в определенной восприимчивой популяции. Это, например, первичный амебный менингоэнцефалит, тиф, лептоспироз. Многие инфекции могут привести к осложнениям, которые более серьезны, чем первопричина, например почечная недостаточность при инфицировании *E. coli* O157:H7, кардиальные и метаболические расстройства.

Обзор [113] предоставляет следующую информацию:

- всесторонний обзор этиологических факторов;
- доказательства частоты и серьезности различных типов осложнений, потенциально связанных с

болезнями, которые могут быть переданы через рекреационное водопользование;

- обширный обзор информации относительно восприимчивых субпопуляций, которые особенно подвержены тяжелым заболеваниям, связанным с определенными патогенами;
- модифицированная система классификации для ранжирования уровня риска передачи болезни вследствие воздействия рекреационных вод;
- объективная система оценки серьезности болезни, которая облегчит установление приоритетных мер для органов здравоохранения;
- обобщение доступной информации об инфекционности; восприимчивых подгрупп населения; экологическом распространении; доказательстве передачи болезни через рекреационные воды; уровень вероятности маршрутов передачи болезни через рекреационные воды для каждого патогена.

Для оценки взаимосвязи заболевания с воздействием рекреационные вод автором использован подход «Вес доказательств», который принимает во внимание эпидемиологию, микробиологию и информацию о качестве воды. Поэтому, вспышки категоризированы как «сильно», «вероятно» или «возможно» связанные с рекреационными водами.

Степень тяжести болезни основана на трех факторах:

- острые симптомы болезни;
- вероятность развития осложнений;
- заболеваемость в определенных восприимчивых субпопуляциях.

Каждый фактор можно рассмотреть самостоятельно или в сочетании с одним или обоими другими факторами. Создан и применен упрощенный индекс серьезности

болезней с учетом возможных осложнений. Признаками относительной серьезности являются коэффициент смертности, средняя продолжительность болезни, средний процент случаев госпитализации, частота развития осложнений и серьезность осложнений. Индекс серьезности ограничен доступностью данных и не принимает во внимание вероятность инфекции после воздействия. Этот показатель разработан для помощи профессионалам здравоохранения в ранжировании приоритетов управленческих решений для рекреационных вод и уменьшения потенциала развития тяжелых заболеваний.

Рассмотрены следующие патогены.

*Campylobacter jejuni* - одна из наиболее распространенных причин бактериального гастроэнтерита и хронических осложнений. Патоген был изолирован из рекреационных вод во многих случаях. Однако, сообщается о немногих случаях болезни через этот маршрут передачи. Источником загрязнения рекреационных вод являются отходы животноводства и сточно-фекальные воды.

*E. coli* O157. Сообщается о многих вспышках после использования рекреационных вод, особенно при недостаточном хлорировании воды в бассейнах. Возможно развитие гемолитико-уремического синдрома с возможными долгосрочными осложнениями, хотя длительные обследования лиц после инфекции от рекреационного водопользования не проводились. Острое заболевание умеренно по симптоматике и продолжительности.

*Helicobacter pylori* - вода является одним из способов передачи, хотя обнаружение патогена затруднено. Поэтому, воднообусловленность инфекции *H. pylori* должна быть доказана. Текущие доказательства связи с рекреационными водами незначительны.

*Legionella spp.* - есть много сообщений о болезни легионеров, связанной с использованием джакузи. Болезнь считается тяжелой с высоким риском смерти и серьезных острых симптомов. Есть много зарегистрированных случаев осложнений у лиц в результате заражения *Legionella spp.*

*Mycobacterium avium* complex - есть явные доказательства ассоциации с рекреационными водами. Разновидности микобактерий, которые связаны с водой, вызывают множество болезней. Некоторые, как *M. ulverans*, патогенны для здоровых людей, других, как *M. avium*, инфицируют лиц с явлениями иммунодефицита. Большинство случаев, связанных с рекреационными водами, касаются бассейнов и джакузи. Это инфекции кожи и мягких тканей у иммунодефицитных пациентов, у которых также отмечен гиперчувствительный пневмонит.

*Shigella spp.* - существуют эпидемиологические доказательства взаимосвязи использования рекреационных вод и заражением бактериями *Shigella*. Возбудитель более тяжелой инфекции *S. dysenteriae* более распространен в тропических регионах. Случаи, связанные с рекреационными водами, в литературе не описаны. Однако, высока вероятность контаминации *S. dysenteriae* пресных рекреационных вод.

*Vibrio vulnificus* - эти бактерии обычно обнаруживают в морской и эстуариевой водной среде. Существуют доказательства ассоциации использования рекреационных вод и заражения *V. vulnificus* пользователей с существующими открытыми раневыми поверхностями. Наблюдений инфекций *V. vulnificus* недостаточно и степень опасности этого патогена следует считать недооцененной.

*Cryptosporidium* - причина вспышек криптоспоридиоза, чаще всего после посещения бассейнов, реже водных горок, фонтанов и аквапарков. Ооцисты

криптоспоридий устойчивы к хлору. Риск смерти и вероятность развития отдаленных осложнений от этой инфекции низкие, однако острая болезнь может пролонгировать, умеренно серьезная развивается у лиц с ослабленным иммунитетом.

*Giardia* - доказанный фактор риска giardiasis при использовании рекреационных вод. У большинства пациентов симптомы giardiasis продолжаются от одной до нескольких недель, у пациентов с ослабленным иммунитетом развивается хронический giardiasis. Риск смерти и вероятность осложнений низкие.

*Microsporidia* - в настоящее время редкая причина талассогенных болезней. Устойчивы к хлору. Сообщается об инфицировании лиц с ослабленным иммунитетом.

*Naegleria fowleri* - вызывает первичный амебный менингоэнцефалит. Размножается в теплых пресноводных средах (бассейны, природные горячие источники). Есть высокий риск смерти у зараженных людей. Болезнь протекает в острой тяжелой форме, длится больше семи дней, всегда заканчивается летально. Хотя инфекция редкая, о новых случаях сообщают ежегодно.

*Schistosoma spp.* - в некоторых случаях серьезная патология, которая может привести к долгосрочным проблемам со здоровьем. *Schistosoma* - потенциальная опасность в определенных географических областях (например, Африка к югу от Сахары). Наблюдений шистосомоза в настоящее время недостаточно. Известно много случаев, связанных с рекреационными водами, но они не описаны.

*Adenovirus* - вызывает конъюнктивит, фарингит, пневмонию, острый и хронический аппендицит, бронхиолит, острое респираторное заболевание и гастроэнтерит. Аденовирусные инфекции обычно протекают в легкой форме; однако в литературе описано

много фатальных случаев инфекции. Передача аденовируса в рекреационных водах происходит, прежде всего, в недостаточно хлорируемых бассейнах через фекально-загрязненную воду и аэрозоль.

*Coxsackievirus* - эпидемиологические доказательства связи с рекреационными водами остаются недостаточными. Как и с другими вирусами (вирус гепатита А (HAV), аденовирус и echovirus) передача вируса возможна восприимчивым людям. *Coxsackievirus* вызывает различные по тяжести заболевания от легкой лихорадки до миокардита и других более серьезных болезней.

*Echovirus* - есть несколько описанных в литературе случаев инфекции echovirus в рекреационных водах, прежде всего, от воды бассейнов. Наиболее вероятный источник - фекальное загрязнение, хотя возможны выделения из глаз или горла посетителей.

Вирус гепатита А - был изолирован из грунтовых вод, которые могут использоваться в рекреационных целях. Зарегистрировано много случаев, связанных с использованием рекреационных вод. Случаи осложнений в литературе не описаны, вероятность развития отдаленных осложнений низкая. Острое заболевание обычно протекает умеренно с невысокой продолжительностью, риск смерти низкий.

Вирус гепатита Е (HEV) - изолирован из грунтовых вод, которые могут использоваться в рекреационных целях. Характеристика идентична вирусу гепатита А.

Во Введении автор [113] вкратце останавливается на актуальности проблемы. Суть ее в стремительном увеличении использования в рекреационных целях внутренних и морских вод во многих странах. Подсчитано, что иностранные и местные туристы ежегодно проводят приблизительно два миллиарда дней на прибрежных рекреационных курортах (Shuval 2003 [6, введение]).

Всемирная организация по туризму прогнозирует, что к 2026 году ежегодно будут посещать средиземноморские курорты 346 миллионов туристов, что составляет 22 % мирового объема туристических услуг (WTO, 2001) [116].

Считалось, что 129 миллионов человек посетили побережья США в 2000 году, что на 6 % больше по сравнению с 1995 (NOAA 2004) [117]. В Великобритании подсчитано, что ежегодно более 20 миллионов человек по тем или иным причинам используют британское побережье в дополнение к внутренним водам и их окрестностям. Национальный Центр Социологических исследований сообщил, что в 1998 году в Великобритании общая продолжительность посещения морского побережья составила 241 миллион дней. При этом желающие выразили готовность проехать в среднем 43 мили, чтобы достигнуть побережья. Однако, риски для здоровья рекреантов при рекреационном водопользовании могут иметь важные экономические последствия. Пример - снижение туристов, посещающих озеро Малави в Южной Африке, в связи со случаями шистосомоза (WHO, 2003a) [114].

Отдых на внутренних водоемах также чрезвычайно популярен. Водоемы могут быть частными (домашними), полупубличными (отели, школы, спортивно-оздоровительные центры, круизные суда) или общественными (муниципальные или правительственные). Водоемы могут быть пресными, морскими или термальными. Специальные водоемы, такие как джакузи, используются и для отдыха, и для лечебных целей и обычно заполнены водой при температурах до 32°C (WHO, 2005) [115]. «Природное СПА» - это средство, содержащее термальную и/или минеральную воду, у которых есть лечебное действие и из-за определенных водных характеристик обработка такой воды минимальная (WHO, 2005) [115].

Отдых на воде, берегу и туризм в целом могут подвергнуть людей множеству опасностей для здоровья, включая патогенные микроорганизмы. Спорт с близким контактом с водой (серфинг, виндсерфинг и подводное плавание) становится все популярнее. Использование гидрокостюмов позволяет длительно погружаться в воду даже в умеренных областях. Тип, дизайн и использование водоемов могут предрасположить пользователя к определенным опасностям. Закрытые бассейны, например, могут подвергнуться более высокой антропогенной нагрузке относительно объема воды. При высоких температурах и сильном волнении воды возникают препятствия в обеспечении микробиологического качества, соответствующего уровня остаточного дезинфектанта и удовлетворительного рН (WHO, 2005) [115].

До настоящего времени подавляющее большинство исследований в области качества рекреационных вод сосредоточилось на микробных опасностях, в особенности желудочно-кишечных расстройствах в результате загрязнения воды сточно-фекальными водами. Умеренные желудочно-кишечные симптомы широко распространены среди пользователей рекреационных вод. Причинно-следственные взаимосвязи между фекальным загрязнением и острой лихорадочной респираторной болезнью (AFRI) у купальщиков биологически вероятны. О таких реакциях «доза-ответ» между AFRI и фекальными стрептококками сообщал Fleisher и соавт. (1996) [118]. AFRI - более серьезные последствия для здоровья, чем желудочно-кишечные симптомы, но вероятность возникновения AFRI обычно ниже, а порог заболевания выше (WHO, 2003a) [114].

Относительно легкие болезни, связанные с плохим микробным качеством воды, и немикробные опасности определены в соответствующих Рекомендациях ВОЗ [114,

115]. Значительно меньше данных о более серьезных потенциальных последствиях для здоровья, с которыми сталкиваются пользователи рекреационных вод, которые требуют медицинской помощи.

Водные микробные патогены способны вызывать болезни в зависимости от дозы и физического состояния индивида. Следует подчеркнуть, что воздействие водных патогенов не всегда приводит к инфекции, при этом инфекция не всегда приводит к болезни с клинической симптоматикой.

Исследователи в Соединенных Штатах оценили, что медицинское бремя связанных с плаванием болезней на двух популярных побережьях в Калифорнии, превышает 3,3 миллиона долларов в год. Ежегодные затраты для каждого типа связанной с плаванием болезни на этих двух побережьях оцениваются так: желудочно-кишечные болезни, 1 345 339 долларов; острое респираторное заболевание, 951 378 долларов США; заболевания ушей, 767 221 доллар США; заболевания глаз, 304 335 долларов США (Dwight и соавт. 2005) [119].

Следует отметить чрезвычайную ограниченность числа специальных эпидемиологических исследований по данной проблеме (табл. 8.6). Evans и соавт. (1983) [120] не нашли доказательств какого-либо конкретного риска для здоровья от кратковременного погружения в доках Бристоль-Сити, Великобритания. Однако Philipp и соавт. (1985) [121] в результате изучения здоровья пловцов с дыхательной трубкой в том же водоеме, которые погружались в течение 40 минут, показали статистически значимое увеличение желудочно-кишечных симптомов по сравнению с контрольной группой, даже при том, что вода соответствовала стандартам Европейского союза (ЕС) по качеству воды в зонах массового купания.

Таблица 8.6

Эпидемиологические исследования влияния  
рекреационных вод, кроме купания в бассейнах [124, 125]

Первый автор	Дата	Контингент	Страна	Тип воды
Dwight [124]	2004	Серфинг	США	Морская
Van Asperen [123]	1998	Триатлон	Нидерланды	Пресная
Gammie [126]	1997	Серфинг / виндсерфинг	Великобритания	Морская и пресная
Lee [127]	1997	Гребля на каное	Великобритания	Пресная
Medema [122]	1995	Триатлон	Нидерланды	Пресная
Fewtrell [31]	1994	Гребля и марафонская гребля на каное	Великобритания	Пресная
Fewtrell [13]	1992	Гребля на каное	Великобритания	Пресная
Philipp [121]	1985	Подводное плавание	Великобритания	Пресная
Evans [120]	1983	Множество водных видов спорта	Великобритания	Пресная

Medema и соавт. (1995) [122] при исследовании риска гастроэнтерита у пловцов-триатлетов установили, что во время соревнования воздействие было относительно интенсивным между 15 и 40 минутами. 75 % всех

триатлетов были сравнены с биатлонистами. Хотя риск здоровью для триатлетов был лишь незначительно выше, чем для биатлонистов, симптомы были выше через неделю после воздействия у подверженных влиянию воды спортсменов.

Результаты изучения van Asperen (1998) [123] согласуются с данными Medema и соавт. (1997) [122]. Исследование показало, что заглатывание воды при плавании сопровождается гастроэнтеритом более часто (6,8 %), чем при его отсутствии (3,8 %). Процент триатлетов, заглатывающих воду, составлял 72 %.

Dwight и соавт. (2004) [124] сравнивали симптоматику у серфингистов в течение двух зим. Их результаты показали, что в течение каждых 2,5 часов еженедельного водного воздействия серфингисты испытывали 10%-е увеличение вероятности болезни (было прослежено множество различных симптомов, включая очень вероятное желудочно-кишечное заболевание, боль в животе, рвоту, диарею и другие).

Такие исследования важны, так как различие в риске заключается, прежде всего, в продолжительности воздействия и количестве заглатываемой воды.

Рис. 8.8 показывает вспышки заболеваний, связанных с рекреационными водами, по данным CDC Соединенных Штатов между 1978 и 2002 гг.

На диаграмме видно увеличение числа вспышек гастроэнтерита в связи с рекреационным водопользованием. Вместе с тем, Galbraith и соавт. (1987) [128] сообщали об относительно небольшом числе вспышек в связи с рекреационным водопользованием в Великобритании с 1937 по 1986 гг.

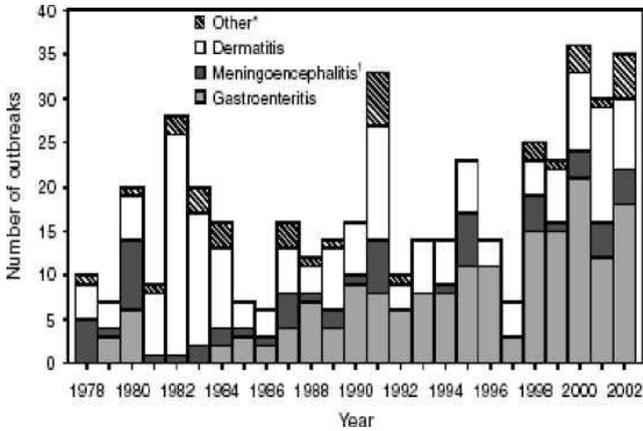


Рис. 8.8 Количество водных вспышек заболеваний (n=445) в связи с рекреационными водами в США с 1978 по 2002 г. (Yoder и соавт., 2004 [103])

\* Включает кератит, конъюнктивит, отит, бронхит, менингит, гепатит, лептоспироз, лихорадку Pontiac и острую респираторную болезнь.

†Также включает данные из сообщений об амебных инфекциях [129].

Документированные угрозы для здоровья рекреационных вод низкого качества обычно касаются острых инфекций. Большинство эпидемиологических исследований упускают более серьезные последствия или возможные осложнения. Это, вероятно, связано с низким уровнем возникновения серьезных последствий для здоровья в последние десятилетия в регионах с умеренным климатом, где было проведено большинство исследований. Поэтому, расследования более редких заболеваний требует более многочисленных исследовательских групп.

*Инфекции с потенциально серьезными острыми симптомами.*

Есть множество воднопатогенных микроорганизмов, которые могут вызывать болезни с серьезными результатами, даже у среднестатистического населения. Они включают *Campylobacter spp.*, *E. coli O157*, *Salmonella typhi*, *Shigella spp.*, *Leptospira icterohaemorrhagiae*, HAV, *Cryptosporidium parvum* и много других. Некоторые из них давно известны; другие, такие как *Helicobacter pylori*, появляются в качестве новых патогенов или повторно появляются через много лет (WHO, 2003b) [114]. Хотя не всегда это серьезные заболевания, но во многих случаях заражение этими патогенами может привести к госпитализации и, нередко, летальному исходу. Например, у лептоспироза при отсутствии лечения коэффициент смертности составляет 22 % (Ciceroni и соавт. 2000) [130] и уровень госпитализации 30-50 % (Smythe и соавт. 2000; Sasaki и соавт. 1993) [131, 132]. Основные симптомы заболеваний после заражения этими патогенами представлены в табл. 8.7.

*Доказательства осложнений передающихся через воду болезней.*

Важность учета осложнений при оценке риска пищи и питьевой воды возрастает с каждым годом. По данным Reynolds (2003) порядка 5 % передающихся через воду болезней приводят к осложнениям [133].

В научном определении осложнений пока полного единства мнений нет. Оксфордский словарь английского языка определяет осложнение как «болезненное состояние в результате предшествующей болезни» (Weiner and Simpson 1989) [134]. Parkin и соавт. (2000) [135], рассмотрев научные публикации для определений хронических осложнений, определяют их следующим образом: «вторичные последствия для здоровья, которые (1)

Таблица 8.7

Патогены, которые могут вызвать серьезные острые заболевания

Патоген	Основные симптомы болезни
<i>Campylobacter spp.</i>	Диарея, иногда кровавая и тяжелая. Локальная боль в животе, лихорадка, недомогание.
<i>Salmonella typhi</i>	Лихорадка, недомогание, боль в животе, диарея или запор, бредовое состояние.
<i>Shigella dysenteriae</i>	Сильная боль в животе, водянистая диарея или стул с кровью.
<i>Leptospira spp.</i>	Высокая температура, сильная головная боль, озноб, боли в мышцах, рвота, возможна желтуха (кожа и склеры), боль в животе, диарея или сыпь.
<i>Giardia spp.</i>	Острое начало диареи, брюшных коликов, метеоризма, недомогание, потеря веса.
<i>E. coli O157:H7</i>	Тяжелая кровавая диарея и кишечные колики; иногда наблюдается обычная диарея или бессимптомное течение.
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Диарея, умеренная абдоминальная боль, умеренная лихорадка
<i>Viral hepatitis - hepatitis A u E</i>	Диарея, умеренная боль в животе, легкая лихорадка, недомогание, слабость, миалгия, артралгия, иногда иктерозность кожи и склер.
<i>Helicobacter pylori</i>	Тошнота, боль в животе, гастрит, гипохлоргидрия.
<i>Schistosomes</i>	Зудящая папулезная сыпь, другие признаки зависят от органа, в который внедрен паразит.
<i>Naegleria fowleri</i>	Сильная головная боль, лихорадка, рвота, ригидность мышц затылка.
<i>Legionella spp.</i>	Лихорадка, кашель, сильная слабость, диарея, боль в плевре.

происходят в результате предыдущего заражения микробным патогеном; (2) явно отличаются от последствий для здоровья, которые первоначально следуют из инфекции как первопричины и (3) длятся три месяца или более после обнаружения».

Симптомы осложнений могут полностью отличаться от симптомов острого заболевания и могут произойти даже если иммунной системе успешно удастся уничтожить первичную инфекцию. Действие иммунной системы может выражаться в аутоиммунном ответе (Archer и Young, 1988; Bunning 1994; Bunning и др. 1997) [136-138]. Однако также возможно отсутствие начальной инфекции при наличии вторичных симптомов. В этот обзор [113] включены осложнения, которые могут продлиться менее трех месяцев, то есть по определению Parkin [135] не являются хроническими.

В табл. 8.8 представлены основные осложнения в связи с инфицированием микроорганизмами, найденными в рекреационных водах.

Таблица 8.8

Осложнения в связи с инфицированием микроорганизмами, найденными в рекреационных водах

Микроорганизм	Осложнения	Ссылка
1	2	3
<i>Salmonella spp.</i>	Септический артрит, синдром Рейтера	Hill и соавт. 2003 [139]
	Гнойные повреждения	Yu и Thompson, 1994 [140]
	Внутричерепной абсцесс	Hanel и соавт. 2000 [141]
	Остеомиелит	Declercq и соавт. 1994 [142]

<i>Campylobacter</i> <i>spp.</i>	Синдром Guillain-Barre	Nachamkin 2002 [143]
	Острая двигательная нейропатия	Wirguin и соавт. 1997 [144]
	Офтальмоплегия	Kuroki и соавт. 2001 [145]
	Синдром Рейгера	McDonald и Gruslin, 2001 [146]
	Инфекция различных органов и системы кровообращения	Ang и соавт., 2001 [147]
<i>Shigella</i> <i>dysenteriae</i>	Асептический или реактивный артрит	Hill и соавт. 2003 [139]
	Энцефалопатия	Dieu-Osika и соавт. 1996 [148]
<i>S. flexneri</i>	Синдром Рейгера	Van Bohemen и и соавт. 1986 [149]
<i>Giardia</i> <i>duodenalis</i>	Воспалительный артрит	Gaston Hill и Lilliecap, 2003 [150]
	Непереносимость дисахарида	Lane и Lloyd, 2002 [151]
	Мальабсорбция	Hunter 1998 [152]
<i>Mycobacterium</i> <i>avium complex</i>	Болезнь Крона и язвенный колит	Chiodini 1989 [153]
	Саркоидоз	Li и и соавт. 1999 [154]
	Остеомиелит	Chan et и соавт. 2001 [155]
<i>E. coli</i> O157:H7	Гемолитический уремический синдром	Mead и Griffin 1998 [156]
	Тромбоцитопеническая пурпура	Kuntz и Kuntz 1999 [157]
<i>Schistosoma</i> <i>spp.</i>	Рак мочевого пузыря	WHO 1994 [158]
	Болезнь почек Печеночная кома	Rocha и соавт. 1976 [159]
<i>Naegleria</i> <i>fowleri</i>	Аритмии, конвульсии, летаргия	Martinez 1993 [160]

Вирус гепатита А	Идиопатический аутоиммунный хронический гепатит	Rahyaman и соавт. 1994 [161]
<i>Helicobacter pylori</i>	Острый гастрит, приводящий к атрофии слизистой оболочки желудка, метаплазия кишечника, рак желудка	Kuipers и соавт. 1995 [162]
<i>Leptospira spp.</i>	Головная боль, глазные осложнения, некалькулезный холецистит, панкреатит	Torre и соавт. 1994 [163]
	Гипермиласемия	Casella и Scatena 2000 [164]
	Антифосфолипидный синдром	Tattevin и соавт. 2003 [165]
<i>Cryptosporidium spp.</i>	Потеря жидкости, анорексия, мальабсорбция	Jokipii и соавт. 1983 [166]
	Потеря веса	Kosek и соавт. 2001 [167]
<i>Legionella spp.</i>	Перикардит, нарушение дыхания, артрит	Puelo Fadi и соавт. 1995 [168]
	Панкреатит, абсцессы в печени	Nguyen и соавт. 1991 [169]
	Тромбоцитопения	Larsson и соавт. 1999[170]
	Абсцессы головного мозга	Michel и соавт. 1996 [171]

Как правило, симптомы синдрома Рейтера (реактивный артрит) появляются спустя одну - три недели после заражения *Salmonella spp.*

Симптомы гемолитического уремического синдрома (HUS) обычно отмечаются в течение 15 дней после

заражения *E. coli* O157:H7. Однако, осложнения в виде гипертонии и почечной недостаточности могут не проявляться в течение 15 лет (Loirat, 2001) [172]. *Leptospires* могут персистировать в мозге. В одном отчете 4 из 11 пациентов страдали от непреодолимых головных болей в диапазоне от 6 до 34 лет после инфицирования; сообщалось о затуманенном зрении в течение многих десятилетий после острой инфекции (Shpilberg и соавт. 1990) [173]. Чем больше период времени между начальными симптомами и осложнениями, тем труднее доказать взаимосвязь между исходной болезнью и отдаленными осложнениями.

Lindsay (1997) [174] поднимает другой вопрос, который не обсуждается широко в литературе: влияние симптомов хронического заболевания, таких как непрерывная боль от артрита, раздраженная толстая кишка или хроническая диарея, на личностные характеристики человека.

*Серьезные результаты в конкретных популяциях.*

У болезней с легким течением могут быть серьезные проявления в восприимчивых субпопуляциях с определенными признаками. Множество индивидуальных факторов влияет на восприимчивость к тяжелой болезни. Иммунный статус может быть скомпрометирован болезнями (ВИЧ, рак), возрастом, принятыми лекарствами (например, при химиотерапии рака), беременностью, состоянием питания, генетикой и другими факторами (Carr и Bartram, 2004) [175]. Эти факторы могут влиять и на серьезность острых симптомов, и на склонность к осложнениям (Reynolds 2003) [133].

Популяция людей с ослабленным иммунитетом растет (Soldatou и Davies 2003) [176]. Эти лица более восприимчивы к передающимся через воду инфекциям и более склонны к серьезным последствиям (например, изнурительная болезнь, смерть) после инфицирования

(Reynolds 2003) [133]. Во многих исследованиях показано, что кишечные инфекции и болезни - наиболее распространенные и серьезные проблемы у людей с синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД). От 50% до 90% лиц с ВИЧ/СПИДОМ страдают хронической диареей и последствия могут быть фатальными (Janoff и Smith 1988) [177]. У раковых больных из-за лечения коэффициент смертности при инфицировании аденовирусом составляет 53% (Hierholzer, 1992) [178]. При вспышке криптоспоридиаза в 1993 году в г. Милуоки (Висконсине, США) 85% смертельных случаев были у людей с ВИЧ/СПИДОМ (Нохіе и др. 1997) [179]. Люди с заболеваниями печени находятся в группе высокого риска смертельного сепсиса после приема пищи или перкутанного воздействия *Vibrio vulnificus* (Levine и Griffin, 1993) [180].

Табл. 8.9 показывает коэффициенты смертности при инфицировании кишечными патогенами пациентов дома престарелых в США, которые более восприимчивы к инфекции, по сравнению с населением в целом.

Таблица 8.9

Уровни смертности при инфицировании кишечными патогенами пациентов дома престарелых в США по сравнению с населением в целом (адаптировано от Gerba и соавт. 1996 [181])

Микроорганизм	% смертности в общей популяции	% смертности среди пациентов дома престарелых
<i>Campylobacter jejuni</i>	0,1	1,1
<i>E. coli O157:H7</i>	0,2	11,8
<i>Salmonella spp.</i>	0,1	3,8

В работе [182] смоделирован риск желудочно-кишечных заболеваний в связи с рекреационными морскими водами после шторма в округе Сан-Диего, Калифорния. Предположительный срединный риск норовирусной инфекции составлял 15 заболевших на 1 000 рекреантов, что в целом соответствовало эпидемиологическим данным (12 избыточных гастроинтестинальных заболеваний на 1 000 рекреантов в дождевую погоду).

Исследовано наличие *Cryptosporidium* и *Giardia* в рекреационных озерах с молекулярной характеристикой и всесторонней количественной микробной оценкой риска (QMRA) [183]. Положительными выявлено 43 (82,7%) и 51 проба воды (98,1%) для ооцист *Cryptosporidium* и цист *Giardia*, соответственно, со средним количеством 3,65 ооцист/10 л и 12,58 цист/10 л, соответственно. Плавание в озерах было связано с самым высоким риском на уровне  $5,72 \times 10^{-4}$  на человека в год (95%-й доверительный интервал (CI):  $0,03-43,33 \times 10^{-4}$ ) для *Cryptosporidium* и  $4,04 \times 10^{-4}$  (95% CI:  $0,01-32,66 \times 10^{-4}$ ) для *Giardia*. Ежегодное бремя болезней в связи с рекреационными водами исходя из числа случаев инвалидности на 1 000 000 человек в год составило для cryptosporidiosis и giardiasis 3,44 (95% CI: 0,04-23,51) и 1,81 (95% CI: 0,01-12,96).

Систематический обзор литературы и метаанализ [184] посвящен оценке рисков заболеваний, связанных с использованием рекреационных вод. Проанализировано 8 618 потенциально соответствующих исследований с количественными показателями риска с помощью включения/исключения критериев, установленных заранее. Авторы категоризировали использование рекреационных вод как плавание, связанный со спортом контакт, минимальный контакт и контакт с песком. Последствия для здоровья представляли желудочно-кишечные и

респираторные заболевания, болезни кожи, глаз, уха, носа, горла и простуду/гриппа. Определено 92 исследования, в которых встречались эти критерии включения. Оценки риска показали значительное превышение желудочно-кишечных заболеваний в связи с плаванием (2,19, 95% CI: 1,82, 2,63) и связанным со спортом контактом (2,69, 95% CI: 1,04, 6,92), и незначительное превышение этих патологий при минимальном контакте (1,27, 95% CI: 0,74, 2,16). Найдено также значительное превышение респираторных заболеваний в связи с плаванием (1,78, 95% CI: 1,38, 2,29) и связанным со спортом контактом (1,49, 95% CI: 1,00, 2,24) и отсутствие различий при минимальном контакте (0,90, 95% CI: 0,71, 1,14). Это исследование подтверждает, что рекреационные воды являются важными факторами риска для контактирующих с ними лиц.

Возможные неблагоприятные последствия для здоровья в связи с воздействием рекреационных вод диктуют необходимость рекомендаций, которые могут гарантировать безопасную, здоровую и эстетически приятную водную среду (WHO, 2003a) [114]. Они включают соблюдение принудительных мер, мониторинг качества воды, обследование санитарного состояния, контроль отходов животноводства, очистку сточных вод, коммуникацию и распространение информации для осведомленности общественности.

Рекомендации для безопасности рекреационных вод (WHO 2003a; 2005) [114, 115] иллюстрируют оптимальную реализацию этих целей через интегрированную структуру оценки и управления риском связанных с рекреационными водами инфекционных болезней (Кау и соавт. 2004) [185].

## ЛІТЕРАТУРА

1. Pruss A. Review of epidemiological studies on health effects from exposure to recreational waters. *Int. J. Epidemiol.* 1998. 27. P. 1-9.
2. WHO/UNEP. Microbiological Quality of Coastal Recreational Water. MED POL Phase II, Report on a joint WHO/UNEP meeting, 9-12 June 1993, Athens, Greece. WHO Regional Office for Europe, 1994.
3. Feachem R., Garelick H., Slade J. Enteroviruses in the environment. *World Health Forum.* 1982. N3. P. 170-180.
4. Marine waters contaminated with domestic sewage: nonenteric illnesses associated with bather exposure in the United Kingdom. J.M. Heisher et al. *Am. J. Public Health.* 1996. V.86. P. 1228-1234.
5. An Epidemiological Study of Possible Health Effects of Swimming in Santa Monica Bay. W. Haile et al. Final report. California. 1996.
6. van Dijk P.A.H., Lacey R.F. Pike E.B. Health Effects of Sea Bathing—Further Analysis of Data from UK Beach Surveys. Final report to the Department of the Environment. Report No. DoE 4126/3. Medmenham, UK. WRc pic. 1996.
7. Health Effects of Bathing at Selected New Zealand Marine Beaches. D.R. Bandaranayake et al. New Zealand. 1995.
8. Epidemiological study of swimming-associated illnesses relating to bathing-beach water quality. C.S.W. Kueh et al. *Water Science Technology.* 1995. V.31(5-6). P. 1-4.
9. Medical Research Council & Council for Scientific and Industrial Research (CSJR). Pathogenic Microorganisms/Epidemiological - Microbiological Study. Final report 1991-1995. South Africa. 1995.

10. Predicting likelihood of gastroenteritis from sea bathing; results from randomized exposure. D. Kay et al. *Lancet*. 1994. V.344. P.905-909.
11. Pike E.B. Health Effects of Sea Bbathing (WMI 9021). Phase III: Final report to the Department of the Environment. Report No: DoE 3412/2. Water Research Centre PIC. Medmenham. UK. 1994. P.1-38.
12. The health effects of swimming at Sydney beaches. The Sydney Beach Users Advisory Group. S.J. Corbett et al. *Am. J. Public Health*. 1993. V.83. P. 1701-1706.
13. Health effects of white-water canoeing. L. Fewtrell et al. *Lancet*. 1992. V.339. June 27.
14. UNEP/WHO. Epidemiological Studies Related to Environmental Quality Criteria for Bathing Waters, Shellfish-Growing Waters and Edible Marine Organisms (Activity D). Final report on project on relationship between microbial quality of coastal seawater and rotavirus-induced gastroenteritis among bathers (1986-88). Athens. Greece. United Nations Environment Programme. MAP Technical Report Series No.46. 1991.
15. UNEP/WHO. Epidemiological Studies Related to Environmental Quality Criteria for Bathing Waters, Shellfish-Growing Waters and Edible Marine Organisms (Activity D). Final report on epidemiological study on bathers from selected beaches in Malaga. Spain (1988-1989). Athens. Greece. United Nations Environment Programme. MAP Technical Report Series No.53. 1991. Microbiological-epidemiological study of selected marine beaches in Malaga (Spain). F.J. Marino et al. *Water Science Technology*. 1995. V. 31(5-6). P. 5-9. (These two references document the same study)
16. Cheung W.H.S., Chang K.C.K., Hung R.P.S. Variations in microbial indicator densities in beach water and

- health-related assessment of bathing water quality. *Epidemiol. Infect.* 1991. V.106. P. 329-344.
17. Epidemiological significance of microbiological pollution criteria for river recreational waters. J.P. Perley et al. *Int. J. Epidemiol.* 1989. V.18. P. 198-205.
  18. Lightfoot N.E. A Prospective Study of Swimming Related Illness at Six Freshwater Beaches in Southern Ontario. 1989. Unpublished PhD Thesis. University of Toronto, Canada.
  19. UNEP/WHO. Epidemiological Studies Related to Environmental Quality Criteria for Bathing Waters, Shellfish-Growing Waters and Edible Marine Organisms (Activity D). Final report on project on relationship between microbial quality of coastal seawater and health effects. United Nations Environment Programme. MAP Technical Report Series No. 20. Athens, Greece, 1988. The association between sea-water pollution as measured by bacterial indicators and morbidity of bathers at Mediterranean beaches in Israel. B. Fattal et al. *Chemosphere.* 1987. V.16. P. 565-570. (These two references document the same study)
  20. A prospective study of swimming related illness. I. Swimming associated health risk. P.L. Seyfried et al. *Am. J. Public Health.* 1985. V.75. P.1068-1070.
  21. Dufour A.P. Health Effects Criteria for Fresh Recreational Waters. EPA 600/1-84-004, US Environmental Protection Agency, Cincinnati. Ohio 45268. 1984.
  22. Cabelli V.J. Health effects criteria for marine recreational waters - R & D Report No. EPA-600/1-80-031. U.S. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park N.C. August 1983. P. 98.

23. Swimming-associated gastroenteritis and water quality. V.J. Cabelli et al. *Am. J. Epidemiol.* 1982. V.115. P. 606-616.
24. Mujeriego R., Bravo J.M., Feliu M.T. Recreation in Coastal Waters, Public Health Implications. Viemes Journees Etud. Pollutions. Cannes. CIESM. 1982. P. 585-594.
25. Stevenson A.H. Studies of bathing water quality and health. *Am. J. Public Health.* 1953. V.43. P.529-538.
26. Symptomatology of children in contact with sea water contaminated with sewage. L.M. Alexander et al. *J. Epidemiol. Community Health.* 1992. V.46. P. 340-344.
27. Sewage pollution of bathing water. J.M. Brown et al. *Lancet.* 1987. V.11. P.1208-1209.
28. Calderon R., Mood E.W. An epidemiological assessment of water quality and swimmers ear. *Arch. Environ. Health.* 1982. V.37. P.300-305.
29. Dewailly E., Poirier C., Meyer F.M. Health hazards associated with windsurfing on polluted water. *Am. J. Public Health.* 1986. V.76. P.690-691.
30. El Sharkawi F., Hassan M.N.E.R. The relation between the state of pollution in Alexandria swimming beaches and the occurrence of typhoid among bathers. *Bull. High Inst. Public Health.* Alexandria. 1979. V.IX. P.337-351.
31. The health effects of low-contact water activities in fresh and estuarine waters. L. Fewtrell et al. *J. Inst. Water Environ. Manag.* 1994. V.8. P.97-101.
32. Etude de la morbidity humaine en relation avec la pollution bacteriologique des eaux de baignade en mer. G. Foulon et al. *Revue Francaise des Sciences de l'Eau.* 1983. V. 2. P. 127-143.
33. Hoadley A.W., Knight D.E. External otitis among swimmers and nonswimmers. *Arch Environ Health.* 1975. V.30. P. 445-448.

34. Kocasoy G. The relationship between coastal tourism, sea pollution and public health; a case study from Turkey. *The Environmentalist*. 1989. V. 9. P. 245-251.
35. Faecal indicator density and illness risk to swimmers in coastal waters: a preliminary study for New Zealand. G.B. McBride et al. Proceedings of the Annual Conference of the New Zealand Water and Waste Association. Havelock North. 1-3 September 1993. New Zealand. P. 43-49.
36. New Jersey Department of Health. A Study of the Relationship Between Illness and Ocean Beach Water Quality. Interim Summary Report. New Jersey Department of Health. March 1989.
37. Health risks of snorkel swimming in untreated water. R. Philipp et al. *Int. J. Epidemiol.* 1985. V.14. P.624-627.
38. Public Health Laboratory Service Sewage contamination of coastal bathing waters in England and Wales: a bacteriological and epidemiological study. *J. Hyg.* 1959. V.43. P. 435-472.
39. Seyfried P.L., Cook R.J. Otitis externa infections related to *Pseudomonas aeruginosa* levels in five Ontario lakes. *Can. J. Public Health*. 1984. V. 75. P. 83-91.
40. Cheung W.H.S., Chang K.C.K., Hung R.P.S. Health Effects of beach water pollution in Hong Kong. *Epidemiol. Infect.* 1990. V. 105. P. 139-162.
41. Water and non-water-related risk factors for gastroenteritis among bathers exposed to sewage-contaminated marine waters. J.M. Fleisher et al. *Int. J. Epidemiol.* 1993. V. 22. P. 698-708.
42. Fleisher J.M. The effects of measurement error on previously reported mathematical relationship between indicator organism density and swimming-associated illness: a quantitative estimate of the resulting bias. *Int. J. Epidemiol.* 1990. V.19. P. 1100-1106.

43. Centers for Disease Control & Prevention (CDC). World Health Organisation. Epi Info 6. Version 6.02. 1994.
44. Disease Control Priorities in Developing Countries Oxford University Press. J. Martines et al. (eds). The World Bank. New York. 1993.
45. Hill B. The environment and disease: association or causation? Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1965. V. 58. P. 295-300.
46. WHO Expert Consultation on Health Impacts of Recreational Water and Bathing Beach Quality. Bad Elster. Germany. 20-22 June 1996. EUR/ICP/EHPM 07 02 02. WHO EURO. Copenhagen. 1997.
47. Health Effects of Sea Bathing (ET 9511). Phase II—studies at Ramsgate and Moreton. E.B. Pike et al. 1990, 1991. DoE 2736-M(P). 1991.
48. Do U.S. Environmental Protection Agency water quality guidelines for recreational waters prevent gastrointestinal illness? A systematic review and meta-analysis. T.J. Wade et al. *Environ Health Perspect*. 2003. V. 111 (8). P. 1102-1109.
49. Marine swimming-related illness: implications for monitoring and environmental policy. S.E. Henrickson et al. *Environ Health Perspect*. 2001. V. 109(7). P. 645-650.
50. The beaches study: health effects and exposures from non-point source microbial contaminants in subtropical recreational marine waters. J.M. Fleisher et al. *Int. J. Epidemiol*. 2010. V. 39(5). P. 1291-1298.
51. Fleisher J.M. Risk perception bias, self-reporting of illness, and the validity of reported results in an epidemiologic study of recreational water associated illnesses. *Mar. Pollut. Bull*. 2006. V. 52 (3). P. 264-268.

52. The health effects of swimming in ocean water contaminated by storm drain runoff. R.W. Haile et al. *Epidemiology*. 1999. V.10 (4). P. 355-363.
53. Shuval H. I. United nations environment programme. Thalassogenic diseases. UNEP Regional Seas Reports and Studies No. 79. UNEP 1986. 44 p.
54. Mosely J.W. Epidemiological aspects of microbial standards for bathing beaches. In: Discharge of Sewage from Sea Outfalls. Proceedings of an International Symposium - London (1974) - Edit. A.L.H. Gamesson. Pergamon Press. Oxford. P. 80-93.
55. Mood E.W., Moore B. Health criteria for the quality of coastal bathing waters. Unpublished mimio draft document - Yale University School of Medicine. New Haven, Connecticut - March 30. 1976. P. 39.
56. Report of the committee on bathing places. G.W. Simons et al. *Am. J. Public Health*. 1922. V.12. P. 121.
57. American Public Health Association. Bathing places. A.P.H.A. Year Book. 1935-1936. 209 p.
58. Scott W.J. A study of Connecticut shore bathing waters. *Amer. Jour. Pub. Health* 1932. V. 22. P. 316.
59. USEPA Quality Criteria for Water. U.S.E.P.A. Washington D.C. 1976.
60. Moore B. The case against microbial standards for bathing beaches; In: Discharge of Sewage from Sea Outfalls - Proceedings of an International symposium - London (1974). Edit. A.L.H. Gamesson. Pergamon Press Oxford. 1974. P. 103-109.
61. Shuval H.I. The case for microbial standards for bathing beaches; In: Discharge of Sewage from Sea Outfalls - Proceedings of an International Symposium. London (1974). Edit. A.L.H. Gamesson. Pergamon Press. Oxford. 1974. P. 95-101.
62. A marine recreational water quality critrion consistent

- with indicator concepts and risk analysis. J. Cabelli et al. *Jour. WPCF*. 1984. V. 55. P.1306-1314.
63. UNEP/WHO Assessment of the present state of microbial pollution in the Mediterranean Sea and proposed control measures. Report of the second meeting of the working group for scientific and technical cooperation - Athens 21-25 November 1983 - MED POL - PHASE II United Nations Environment Programme in cooperation with the World Health Organization. 1983. P. 46.
  64. European Economic Community - EEC (1976). Council directive of 8 December 1975 concerning the quality of bathing waters (76/160/EEC) Official Journal of the European Community Me. L31/1-4.
  65. Streeter H.W. Bacterial quality objectives for the Ohio River. A guide for evaluation of sanitary condition of waters used for potable supplies and recreational uses. Ohio River Valley Water Sanitation Commission, Cincinnati, Ohio. 1951.
  66. Pfuhl (1888). *Deutsche Med. Zeitschr.* Vol. 17, p. 9 (as quoted in Coliform Standards for Recreational Areas, *Jour. San. Eng. Div. Proc. A.S.C.E.* 89: 57-94 Aug. 1963.
  67. Reece R.J. (1909). 38th Annual Report to Local Government Board, 1908-9 Suppl. with rept. of Med. Officer for 1908-9. Appendix A. No.6:90
  68. CDC - Center for Disease Control (August, 1972). Epidemiologic notes and reports. Typhoid fever - Alabama. Morbidity and Mortality Weekly Reports. USDHEW/PHS V. 21. N 32.
  69. CDC - Center for Disease Control (Nov. 1963). Typhoid fever at Covington State Park, Louisiana. In: *Salmonella Surveillance COC N 18*.
  70. Shuval H.I. WHO document EP/WP72:4. 1972.
  71. Enteroviral syndromes in Toronto. N.D. McLean et al.

- Can. Med. Ass. J.* 1965. V.92. P.658-661.
72. Liebscher S. Enteroviren im Schwimmbadwasser. *Z. Gesamte Hyg.* 1969. V.16. P. 198-200.
  73. Osherovich A.M., Chasovnikova G.S. Some results of a virologic investigation of environmental sources. *Hyg. Sanit.* 1969. V.34. P.424-427.
  74. Coxsackie A16 infection from lake water. F.A. Denis et al. *J. Am. Med. Ass.* 1974. V. 223. P. 1370-1371.
  75. Coxsackievirus B epidemic at a boys' swimmer camp: isolation. H.O. Hawley et al. *J. Am. Med. Ass.* 1973. V.226. P. 33-36.
  76. Viruses and illness in a boys' swimmer camp. R.S. Paffenbarger et al. *Amer. J. Hyg.* 1959. V. 70. P. 254-274.
  77. An outbreak of hepatitis A associated with recreational lake water. J.A. Bryan et al. *Amer. J. Epidemiol.* 1974. V. 99. P.145.
  78. Epidemiological studies of virus transmission in swimming waters. J. D'Alessio et al. E.P.A. Research Report EPA-60011-80-006, January, 1980 United States Environmental Protection Agency, Cincinnati, Ohio. 1980. 61 p.
  79. Pharyngoconjunctival fever: Epidemiological studies of a recently recognized disease entity. J.A. Bell et al. *J. Am. Med. Assoc.* 1955. V.157. P.1083.
  80. Foy N.N., Cooney N.K., Hatleu J.B. Adenovirus type 3 epidemic associated with intermittent chlorination of a swimming pool. *Arch. Env. Health.* 1968.V. 17. P.795.
  81. Calderon R., Mood E.W. Epidemiological studies of otitis externa: Report of a prospective and of a retrospective study of otitis externa among swimmers - Project Summary - EPA-601/SI-81-053. August 1981 - HERL U.S. Environmental Protection Agency - Cincinnati, Ohio. 1981. 3 p.

82. Simchen E., Franklin D., Shuval H.I. "Swimmer's Ear" among children of kindergarten age and water quality of swimming pools in 11 Kibbutzim. *Israel Journal of Medical Sciences*. 1984. V. 20. P.584-588.
83. Shigellosis from swimming. M.L. Rosenberg et al. *JAMA*. 1976. V.236. P. 1849-1852.
84. CDC - Center for Disease Control (Sept. 1984). Water related outbreaks. Annual Summary. 1983.
85. Kehr R.W., Butterfield C.T. Notes on the relationship between coliform and enteric pathogens. *Publ. Hlth. Rep. Washington*, 1943. V.58. P. 589-607.
86. Typhoid fever, pathogenesis and immunologic control. R.B. Hornick et al. *New Eng. J. Med.* 1970. V. 283. P.686.
87. Plotkin S.A., Katz M. Minimal infective doses of viruses for man by the oral route. In: Transmission of viruses by the water route (Ed. G. Berg). Wiley-Interscience, New York. 1967. P. 151-166.
88. Kowal N.E. Viruses in health effects of land treatment. U.S.E.P.A. Cincinnati. Ohio. 1982. P. 26-39.
89. Minimum human infectious dose of enteric virus (echovirus 12) in drinking water. G.M. Schiff et al. *Viol.* 1984. V.15. P. 222-228.
90. An investigation into recreation water quality. B.J. Mechalas et al. Office of Research and Monitoring. Water quality criteria data book. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, D.C. 1972. V. 4. P. 256.
91. Steiniger F. Aus der Freihandbiologie der Salmonellen. *Ot. Med. Zeitschr.* 1954. V. 79. P. 1118-1120.
92. National Technical Advisory Committee Water quality criteria. Federal Water Poll. Control Adm. Dept. of the Interior. Washington, D.C. 1968. P. 7
93. Dufour A.F. Bacterial indicators of recreational water quality. *Canadian Jour. of Public Health*. 1984.

94. UNEP/WHO Assessment of the present state of microbial pollution in the Mediterranean Sea and proposed control measures. Report of the second meeting of the working group for scientific and technical cooperation - Athens 21-25 November 1983 - MED POL - PHASE II United Nations Environment Programme in cooperation with the World Health Organization. 1983. P. 46.
95. Shuval H. I. Scientific, Economic and Social Aspects of the Impact of Pollution in the Marine Environment on Human Health—A Preliminary Quantitative Estimate of the Global Disease Burden. An unpublished report dated August 14, 1999 prepared for the Division on the Protection of Human Environment, WHO and GESAMP. 1999. 28 p.
96. World Development Report 1993 Investing in Health—World Development Indicators. The World Bank, Oxford University Press.
97. Murray C. J. L., Lopez A. D. The Global Burden of Disease. Harvard School of Public Health, Cambridge, MA. 1996
98. WHO Draft Guidelines for Safe Recreational-Water Environments: Coastal and Fresh Waters. Draft for Consultation, Geneva, October 1998, World Health Organization (EOS/DRAFT/98.14), Geneva. 1998. 207 p.
99. Fleisher J. M. Estimates of the severity of illness associated with bathing in marine recreational waters contaminated with domestic sewage. *Int. J. Epidemiol.* 1998. V. 27. P. 722-726.
100. WTO Tourism Market Trends—World's Top 40 Tourist Destinations, 1998. World Tourism Organization, Madrid, 1999. 159 p.

101. Yunis E. Personal communication based on unofficial estimates by the World Tourism Organization from Spain and other European countries visited by tourists. 1999.
102. Относительно разработки нормативных документов по санитарно-эпидемиологическому контролю лечебно-плавательных бассейнов. А. В. Мокиенко и др. *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. 2007. № 3(51). С. 48–51.
103. Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with recreational water-United States, 2001–2002. J.S. Yoder et al. *MMWR Surveill Summ*. 2004. V. 53(8). P. 1-22.
104. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with recreational water-United States, 2003–2004. E.J. Dziuban et al. *MMWR Surveill Summ*. 2006. V. 55(12). P. 1-30.
105. Craun G.F., Calderon R.L., Craun M.F. Outbreaks associated with recreational water in the United States. *Int. J. Environ. Health Res*. 2005. V.15(4). P. 243-262.
106. Surveillance for waterborne disease outbreaks – United States, 1993–1994. M. H. Kramer et al. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 1995. V. 45. P.1-15.
107. Surveillance for waterborne-disease outbreaks – United States, 1999–2000. S.H. Lee et al. *MMWR Surveill Summ*. 2002. V. 51(22). P. 1-47.
108. Surveillance for waterborne-disease outbreaks – United States, 1997–1998. R.S. Barwick et al. *MMWR CDC Surveill Summ*. 2000. V. 49(12). P. 1–21.
109. Surveillance for waterborne disease and outbreaks associated with drinking water and water not intended for drinking-United States, 2003–2004. J.L.

- Liang et al. *MMWR Surveill Summ.* 2006. V. 55(12). P. 31-65.
110. Surveillance for waterborne-disease outbreaks – United States, 1993–1994. M.H. Kramer et al. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1996. V. 45(1). P. 1-33.
  111. Surveillance for waterborne-disease outbreaks – United States, 1995–1996. D.A. Levy et al. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1996. V.47(5). P. 1-34.
  112. Surveillance for waterborne disease outbreaks – United States, 1991–1992. A.C. Moore et al. *MMWR CDC Surveill Summ.* 1993. V. 19(5). P. 1-22.
  113. Pond K. Water Recreation and Disease Plausibility of Associated Infections: Acute Effects, Sequelae and Mortality. World Health Organization (WHO). 2005. 260 p.
  114. WHO Guidelines for Safe Recreational Water Environments. V. 1. Coastal and Freshwaters. WHO, Geneva, Switzerland. 2003a
  115. WHO Guidelines for Safe Recreational Water Environments. V. 2. Swimming Pools. Spas and similar recreational-water environments. WHO, Geneva, Switzerland. 2005.
  116. WTO Tourism 2020 vision volume 7: Global forecasts and profiles of market segments. World Tourism Organization, Madrid, Spain. 2001
  117. NOAA 2005 National survey on recreation and the environment: a partnership planning for the eighth national recreational survey. Forest Service, NOAA, University of Georgia and University of Tennessee. 2004 Available online: [www.srs.fs.usda.gov/trends/Nsre/NSRE200562303.pdf](http://www.srs.fs.usda.gov/trends/Nsre/NSRE200562303.pdf) Accessed 14th July 2005.
  118. Marine waters contaminated with domestic sewage: nonenteric illness associated with bather

- exposure in the United Kingdom. J.M. Fleisher et al. *American Journal of Public Health*. 1996.V. 86. P. 1228-1234.
119. Estimating the economic burden from illnesses associated with recreational water pollution — a case study in Orange County, California. *Journal of Environmental Management*. R.H. Dwight et al. 2005. V.76(2). P. 95-103.
120. Evans E.J., Philipp R., Enticott R.G. Survey of the health consequences of participating in water-based events in the Bristol City Docks, January 1983. A report from the control of infection unit, Bristol and Weston Health Authority, to the Bristol City Docks Water Quality Study Group. Bristol, United Kingdom. 1983.
121. Health risks of snorkel swimming in untreated water. R. Philipp et al. *International Journal of Epidemiology*. 1985. V.14(4). P. 624-627.
122. The relationship between health effects in triathletes and microbiological quality of freshwater. G.J. Medema et al. *Water Science and Technology*. 1995. V.31. P. 19-26.
123. Risk of gastroenteritis among triathletes in relation to faecal pollution of freshwaters. I.A. van Asperen et al. *International Journal of Epidemiology*. 1998. V.27. P. 309-315.
124. Health effects associated with recreational coastal water use: urban versus rural California. R.H. Dwight et al. *American Journal of Public Health*. 2004. V. 94(4). P. 565-567.
125. Environment Agency, England and Wales. Recreational water quality objectives and standards: Phase 1 - data collection, presentation and recommendations. Research & Development Technical Report P2-253/TR. Bristol, United Kingdom. 2002

126. Gammie A.J., Wyn-Jones A.P. Does Hepatitis A pose a significant health risk to recreational water users? *Water Science and Technology*. 1997. V.35(11-12). P. 171-177.
127. Bacteriophages are a better indicator of illness rates than bacteria amongst users of a white water course fed by a lowland river. J.V. Lee et al. *Water Science and Technology*. 1997. V.35(11-12). P. 165-170.
128. Galbraith N.S., Barrett N.J., Stanwell-Smith R. Water and disease after Croydon: a review of water-borne and water-associated disease in the UK 1937/1986. *Journal of the Institution of Water and Environmental Management*. 1987. N1. P. 7-21.
129. Visvesvara G.S., Stehr-Green J.K. Epidemiology of free-living ameba infections. *J. Protozool*. 1990. V.37. P. 25S-33S.
130. Epidemiological trend of human leptospirosis in Italy between 1994 and 1996. L. Ciceroni et al. *European Journal of Epidemiology*, 2000. V.16(1). P. 79- 86.
131. Active surveillance and risk factors for leptospirosis in Hawaii. D.M. Sasaki et al. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1993. V. 48(1). P. 35-43.
132. Review of leptospirosis notifications in Queensland and Australia: January 1998-June 1999. L. Smythe et al. *Communicable Diseases Intelligence*. 2000. V. 24(6). P. 153-157.
133. Reynolds K. Collateral damage: The chronic sequelae of waterborne pathogens. *Water Conditioning and Purification Magazine*. 2003. V. 45(8). 3 p. Available online <http://www.wcp.net>. Accessed 21 November 2003.

134. Weiner E.S., Simpson J. The compact Oxford English dictionary. 2nd edn, Oxford University Press, Oxford, UK. 1989
135. Parkin R.T., Davies-Cole J.O., Balbus J.M. definition for chronic sequelae applied to campylobacter and Guillian-Barre syndrome (Gbs). *Annals of Epidemiology*. 2000. V. 10(7). P, 473.
136. Archer D.L., Young F.E. Contemporary issues: diseases with a food vector. *Clinical Microbiology Reviews*. 1988. V. 1. 377-398.
137. Bunning V.K. Immunopathogenic aspects of foodborne microbial disease. *Food Microbiology*. 1994. V.11. P. 89-95.
138. Bunning V.K., Lindsay J.A., Archer D.L. Chronic health effects of foodborne microbial disease. *World Health Statistics Quarterly*. 1997. V.50. P. 51-56.
139. Hill J.S., Gaston M., Lillicrap S. Arthritis associated with enteric infection. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2003. V.17 (2). P. 219-239.
140. Yu D.T., Thompson G.T. Clinical, epidemiological and pathogenic aspects of reactive arthritis. *Food Microbiology*. 1994. V.11. P. 97-108.
141. Multiple brain abscesses caused by Salmonella typhi: case report. R.A. Hanel et al. *Surgical Neurology*. 2000. V. 53(1). P. 86-90.
142. Salmonella typhi osteomyelitis. J. Declercq et al. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*. 1994. V.113. P. 232-234.
143. Nachamkin I. Chronic effects of Campylobacter infection. *Microbes and Infection*. 2002. V.4(4). P. 399-403
144. Induction of anti-GM1 ganglioside antibodies by Campylobacter jejuni lipopolysaccharides. I. Wirguin et

- al. *Journal of Neuroimmunology*. 1997. V.78(1-2). P. 138-142.
145. Three patients with ophthalmoplegia associated with *Campylobacter jejuni*. S. Kuroki et al. *Pediatric Neurology*. 2001. V. 25(1). P. 71-74.
146. McDonald S.D., Gruslin A. A review of *Campylobacter* infection during pregnancy: a focus on *C. jejuni*. *Primary Care Update for OB/GYNS*. 2001. V.8(6). P. 253-257.
147. Guillain-Barre syndrome and Miller Fisher syndrome-associated *C. jejuni* lipopolysaccharides induce anti-GM1 and anti-GQ1b antibodies in rabbits. C.W. Ang et al. *Infection and Immunity*. 2001. V. 69(4). P. 2462-2469.
148. Encephalopathie fulminante a *Shigella flexneri*. S. Dieu-Osika et al. *Archives de Pediatrie*. 1996. V. 3(10). P. 993-996.
149. Lack of serologically defined arthritogenic *Shigella flexneri* cell envelope antigens in post-dysenteric arthritis. Ch. G. Van Bohemen et al. *Immunology Letters*. 1986. V.13(4). P. 197-201.
150. Gaston Hill J.S., Lillicrap M.S. Arthritis associated with enteric infection. *Best Practice & Research in Clinical Rheumatology*. 2003. V. 17(2). P. 219-239.
151. Lane S., Lloyd D. Current trends in research into the waterborne parasite *Giardia*. *Critical Reviews in Microbiology*. 2002. V.28(2). P. 123-114.
152. Hunter P. *Waterborne Disease. Epidemiology and Ecology*. John Wiley and Sons Ltd, Chichester, UK, New York, USA. 1998.
153. Chiodini R.J. Crohn's disease and the mycobacterioses: a review and comparison of two

- disease entities. *Clinical Microbiology Reviews*. 1989. V.2(1). P. 90-117.
154. Identification of mycobacterial DNA in cutaneous lesions of sarcoidosis. N. Li et al. *Journal of Cutaneous Pathology*. 1999. V.26. P. 271- 278.
155. Vertebral osteomyelitis due to infection with nontuberculous Mycobacterium species after blunt trauma to the back: 3 examples of the principle of locus minoris resistentiae. E.D. Chan et al. *Clinical Infectious Diseases*. 2001. V. 32. P. 1506-1510.
156. Mead P.S., Griffin P.M. Escherichia coli O157:H7. *Lancet*. 1998. V.352(9135). P. 1207-1212.
157. Kuntz T.B., Kuntz S.T. Enterohemorrhagic E. coli infection. *Primary Care Update for OB/GYNS*. 1999. V.6(6). P.192-196.
158. WHO World Health Organization evaluation of carcinogenic risk to humans. Schistosome, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monographs*. 1994. V.61. P. 45-119.
159. Renal involvement in patients with hepatosplenic Schistosomiasis mansoni. H. Rocha et al. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1976. V.25(1). P. 108-115.
160. Martinez A.J. Free-living amebas: infection of the central nervous system. *Mt Sinai Journal of Medicine*. 1993. V.60. P. 271-278.
161. Rahyaman S.M., Chira P., Koff R.S. Idiopathic autoimmune chronic hepatitis triggered by Hepatitis A. *American Journal of Gastroenterology*. 1994. V.89. P. 106-108.
162. Long term sequelae of Helicobacter pylori gastritis. E.J. Kuipers et al. *Lancet*. 1995. V.345(8964). P. 1525-1528.

163. Aseptic meningitis caused by *Leptospira australis*. D. Torre et al. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 1994. V.13. P. 496-497.
164. Casella G., Florio Scatena L. Mild pancreatitis in leptospirosis infection. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000. V.95(7). P. 1843-1844.
165. Tattevin P., Dupeux S., Hoff J. Leptospirosis and the antiphospholipid syndrome. *The American Journal of Medicine*. 2003. V.114(2). P. 164.
166. Jokipii L., Pohjola S., Jokipii A.M.M. *Cryptosporidium*: a frequent finding in patients with gastrointestinal symptoms. *Lancet*. 1983. V.322(8346). P. 358-361.
167. Cryptosporidiosis: an update. M. Kosek et al. *Lancet Infectious Diseases*. 2001. V.1(4). P. 262-269.
168. Legionella pericarditis diagnosed by direct fluorescent antibody staining. J.A. Puleo Fadi et al. *The Annals of Thoracic Surgery*. 1995. V. 60(2). P. 444-446.
169. Nguyen M.H., Stout J.E., Yu V.L. Legionellosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1991. V.5(3). P. 561-584.
170. Larsson A., Nilsson B., Eriksson M. Thrombocytopenia and platelet microvesicle formation caused by *Legionella pneumophila* infection. *Thrombosis Research*. 1999. V.96(5). P. 391-397.
171. Complications infectieuses fatales chez deux patients atteints de maladie de Still de l'adulte. M. Michel et al. *La Revue de Medecine Interne*. 1996. V.17(5). P. 407-440.
172. Loirat C. Post-diarrhoea haemolytic-uraemic syndrome: clinical aspects. *Archives de Pediatrie*. 2001. V.8(4). P. 776-784.

173. Shpilberg O., Shaked Y., Maier M.K. Long-term follow-up after leptospirosis. *Southern Medical Journal*. 1990. V.83(4). P. 405-407.
174. Lindsay J.A. Chronic sequelae of food-borne disease. *Emerging Infectious Diseases*. 1997. V.3(4). 11 pp.
175. Carr R., Bartram J. The control envelope and risk management (Chapter 5). In: J.A. Cotruvo et al. (eds.) *Waterborne Zoonoses: Identification, Causes and Control*. Published on behalf of the World Health Organization by IWA Publishing, London. 2004
176. Soldatou A., Davies E.G. Respiratory virus infections in the immunocompromised host. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2003. V. 4(3). P. 193-204.
177. Janoff E.D., Smith P.D. Perspectives on gastrointestinal infections in AIDS. *Gastroenterology Clinics of North America*. 1988. V.17. P. 451-463.
178. Hierholzer J.C. Adenovirus in the immunocompromised host. *Clinics in Microbiological Reviews*. 1992. V.5. P. 262-274.
179. Cryptosporidiosis-associated mortality following a massive waterborne outbreak in Milwaukee, Wisconsin. N.J. Hoxie et al. *American Journal of Public Health*. 1997. V.87(12). P. 2032-2035.
180. Levine W., Griffin P. *Vibrio* infections on the Gulf Coast: results of first year regional surveillance. *Journal of Infectious Diseases*. 1993. V.167. P. 479-483.
181. Gerba C.P., Rose J.B., Haas C.N. Sensitive populations: who is at the greatest risk? *International Journal of Food Microbiology*. 1996. V.30. P. 113-123.
182. Incidence of gastrointestinal illness following wet weather recreational exposures: Harmonization of quantitative microbial risk assessment with an

- epidemiologic investigation of surfers. J. A. Soller et al. *Water Research*. 2017. V. 121. P. 280-289.
183. Occurrence, genotyping, and health risk of *Cryptosporidium* and *Giardia* in recreational lakes in Tianjin. C. S. Xiao et al. *Water Research*. 2018. V. 141. P. 46-56.
184. Evaluating health risks associated with exposure to ambient surface waters during recreational activities: A systematic review and meta-analysis. G. S. Russo et al. *Water Research*. 2020. V. 176. 115729.
185. Derivation of numerical values for the World Health Organization guidelines for recreational waters. D. Kay et al. *Water Research*. 2004. V. 38. P. 1296-1304.





## **РАЗДЕЛ 9**

### **ВОДОРАСПРЕДЕЛИТЕЛЬНАЯ СЕТЬ И ИНФЕКЦИОННАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ**

Как известно, качество питьевой воды определяется тремя неразрывно-взаимосвязанными составляющими: а) качеством воды водоисточника, б) степенью состоятельности технологий водоочистки и соответствия их адекватности современным требованиям и водно-экологическим реалиям и в) санитарно-техническим состоянием водоразводящих сетей, которые являются замыкающим звеном обеспечения качества (либо отсутствия такого) воды у крана потребителя.

Если два первых звена широко, многосторонне и обстоятельно изучаются и освещаются как в научной, так и популярной и общедоступной литературе, то третья, представляющая острейшую проблему для всех стран и нашей, в частности, начинает исследоваться только в последние годы. Мы сочли необходимым в рамках нашего анализа проблемы взаимосвязи качества воды и инфекционной заболеваемости населения в целом обратить внимания читателей именно на этот малоизученный аспект такой взаимосвязи.

Поскольку мы не обнаружили в отечественных источниках литературы соответствующих исследований по влиянию такой ситуации на инфекционную заболеваемость населения, возникла необходимость обратиться к зарубежным информационным базам.

Если обратиться к истории, то становится очевидным – проблема возникла не вчера и даже не в прошлом столетии. Большое значение в признании роли водного фактора в распространении холеры имели работы John Snow, посвященные изучению вспышек холеры в

Лондоне на Broad Street в 1854 г. и в Южном Лондоне в 1849 и 1853 гг. Путем тщательного эпидемиологического анализа John Snow собрал безупречные доказательства роли воды, загрязнявшейся выделениями больных холерой, в распространении этой инфекции. Применительно к рассматриваемой теме заслуга John Snow состояла не просто в констатации такой взаимосвязи, но и в «технической» реализации ликвидации вспышек холеры: его знаменитая рекомендация городским властям состояла в необходимости удаления ручки уличного насоса, служившей источником заражения вибрионом холеры питьевой воды каждого следующего потребителя после очередного заболевшего или вибриононосителя. Это первое документированное подтверждение влияния сугубо технических проблем эксплуатации систем водораспределения на инфекционную заболеваемость [1].

Такой пространственный экскурс в историю представляется нелишним, особенно если учесть, что в одной из публикаций (2005) [2] (к слову, во главе авторского коллектива находится известный специалист в области эпидемиологии водно-обусловленных заболеваний Poul Hunter) [3] обсуждается связь между спорадическим криптоспоридиозом (в виде диарреи) и низким давлением в водопроводной сети.

Острая диаррея представляет собой наиболее распространенную патологию как в развивающемся мире, та и в развитых странах. Ретроспективный анализ заболеваемости, проведенный в США, показал наличие 140 случаев диарреи на 100 человеко-лет [4]. В Великобритании этот показатель составляет 55-95 [5-7], в Канаде (для лиц, которые не использовали водопроводные фильтры) - 76 [8]. Экономический ущерб от диспептических заболеваний в Великобритании оценивается в 743 миллиона £ в год в ценах 1995-1996 гг. [9]. В значительном большинстве

случаев источник инфекции неясен. Проведенное изучение факторов риска спорадического cryptosporidiosis свидетельствует о значимости числа лиц, сообщивших о диарее за 2 недели перед получением анкетного опроса [10]. Авторы этой работы изучили взаимосвязь между факторами риска и диареей в Великобритании.

Исследуемая популяция представляла собой население промышленно развитых и сельских районов Уэльса и северо-западной области Англии общей численностью более 9 миллионов человек. Сроки проведения февраль 2001 - май 2002 гг. Водоснабжение осуществляется от 3 водоочистных и 240 насосных станций. Микробиологическое качество воды оценивалось как практически безупречное – зарегистрировано менее 0,05 % проб воды, положительных на *E. coli* и не соответствующих стандарту.

Всего проанкетировано 427 человек. 28 респондентов (6,6 %) сообщили, что испытывали диарею за 2 недели до получения анкетного опроса. Таким образом, заболеваемость в данной группе составила 86 случаев на 100 человек - лет, которая соответствует предыдущим ретроспективным данным в Великобритании [4-6]. Полученные данные обработаны методом регрессионного анализа (табл. 9.1).

Установлено, что наибольшая достоверность ( $<0,001$ ) касалась тех случаев, которые респонденты объясняли потерей давления воды в кране. В большинстве случаев это было связано с авариями на водопроводе. Согласно мнению других авторов, даже в отсутствие фактической вспышки, низкое давление воды в системах распределения - распространенный фактор риска для вспышек водно-обусловленных инфекций, особенно в странах с низким уровнем жизни населения [11]. Как было показано ранее в другой работе, примеси в воде в таких

странах часто являются причиной желудочно-кишечных болезней [12]. В одном из исследований в США установлено, что низкое давление воды в водопроводных трубах является причиной аспирации кишечной микрофлоры, которая загрязняет грунт вокруг трубы [12].

Таблица 9.1

Мультивариантная модель риска в изученной группе населения [10]

Переменные	M (min-max)	P
Дети в возрасте менее 5 лет	2,520 (1,045–6,079)	0,040
Контакт с больным диарреей	6,959 (2,296–21,092)	0,001
Потеря давления воды в доме	12,496 (3,493–44,707)	<0,001
Частота потребления йогурта		
Отсутствие потребления	1,000	0,016
1-2 раза в неделю	0,947 (0,319–2,815)	
3-7 раз в неделю	0,283 (0,083–0,970)	
Большинство дней	0,186 (0,054–0,641)	

Примечание: оценка проведена на основании анкетного опроса 384 респондентов (27 пациентов и 357 лиц контрольной группы).

Если проанализировать результаты данного исследования и учесть возможность их воспроизводимости, то окажется, что существенное число случаев острых желудочно-кишечных заболеваний, например, диарреи, в Великобритании и, вероятно, в Соединенных Штатах (до

15 %) может быть связано с потреблением питьевой воды, которая загрязнена в результате аварий на водопроводных магистралях или в связи с другой потерей гидравлического давления в системе распределения. Ущерб от такой заболеваемости может превысить 100 миллионов фунтов в год в Англии и Уэльсе (15 % полного ежегодного ущерба от диспептической заболеваемости).

В 2006 году ВОЗ и Всемирный совет водопроводных работ издали совместное руководство [13], которое исследует микробиологические, химические, материальные и финансовые риски, связанные с работами на системах водоснабжения, выделяет наиболее приемлемые подходы управления риска и подчеркивает значение критериев, чтобы сохранить снабжение безопасной питьевой водой.

Согласно данным [14] важными причинами вспышек водно-обусловленных инфекций являлись проблемы в системах водораспределения, особенно перекрестные связи с системами канализования и коррозия.

Авторы работы [15] проанализировали источники 61 вспышки диаррей в Евросоюзе, связанных с муниципальной питьевой водой. В среднем для каждой вспышки установлено 3,25 причины. Одновременное влияние качества воды источника и системы очистки являлись наиболее частой причиной (в 34 вспышках). Установлено, что система водораспределения как фактор заболеваемости была менее значима (19 вспышек), однако, если учитывать спорадические случаи, удельный вес такой контаминации значительно выше и составляет 87,42 %.

В последние годы все чаще констатируется существенное увеличение числа передающихся через воду вспышек вследствие технических проблем в системе водораспределения. По данным Центра контроля и профилактики заболеваний ЕРА США за период с 1991 по 1998 г. удельный вес таких вспышек превосходил треть от

общего количества 36 % (17 из 47), а в последующие четыре года (1999-2002) возрос до 50 % (9/18) [16, 17].

Учитывая недостаточность исследований и публикаций по означенной проблеме, представляется необходимым подробно остановиться на работе норвежских ученых [18] (по их мнению, это первое полномасштабное исследование подобного рода), представляющей собой когортное изучение взаимосвязи перерывов в обслуживании систем водоснабжения и желудочно-кишечной заболеваемостью населения.

В исследование были включены в общей сложности 88 эпизодов низкого давления в сети от 24 водопроводных станций. Аварии на водоводах были наиболее частыми эпизодами, составляя 63 % (55/88). Замена оборудования (клапанов, труб и т.д.) составляло 26 % (23/88), другие причины - очистка труб, строительные работы вблизи водных труб, дефектные клапаны и т.п. составляли 11 % (10/88). Средняя продолжительность отключения воды составила 6,6 часа на эпизод (диапазон 1-33,5 часа). В почти половине случаев (47 %) отключение воды было ограничено обычными рабочими часами (08.00-16.00).

Только на одной водопроводной станции хлорировали поврежденную секцию трубы после работы, это было сделано в 12 из 14 эпизодов. Промывка производилась в 77 (87 %) эпизодах. Кипячение воды потребителям не рекомендовалось ни в одной случае. Образцы воды были получены только в 18 из 62 эпизодов и только один образец был положителен на *E. coli*.

Общее количество домашних хозяйств в выборке составило 5935, со средним числом 67 домашних хозяйств на эпизод.

Авторы обнаружили повышенный (почти вдвое) риск острых желудочно-кишечных болезней в домашних хозяйствах, в которых в водораспределительной сети

падало давление, по сравнению с людьми, живущими в домах, водоразводящая сеть которых эксплуатировалась в штатном режиме.

Проведенное ранее исследование в Канаде [11] показало, что 14-40 % желудочно-кишечных заболеваний относились к воде из-под крана, отвечающей текущим стандартам и что система распределения, вероятно, была частично ответственной за этот увеличенный риск. Моделирование системы распределения свидетельствует, что причиной этого является отрицательное давление [19]. Вместе с тем, результаты эпидемиологических исследований в США отрицают такую взаимосвязь [20, 21]. Однако, данное исследование было ограничено только одним эпизодом работ на водоразводящей сети, которая входит в категорию 2 % лучших в стране, при этом отсутствовали случаи отрицательного давления в сети в течение всего исследования [12]. Подобное рандомизированное двойное слепое исследование проводилось в Мельбурне, согласно результатам которого отсутствует взаимосвязь желудочно-кишечных инфекций с качеством воды [22]

Исследование экологических факторов риска и кампилобактериоза в Швеции показало возрастание риска инфекции по мере увеличения длины системы водораспределения. Авторы объяснили это проникновением загрязнений в распределительную сеть [23]. Такое разногласие в исследованиях различных авторов не удивительно, так как на результаты может влиять разнообразие факторов. Различия в качестве водоснабжения и систем распределения могут оказывать неизбежное влияние, включая техническое состояние системы водораспределения, количество утечек, наличие инфекционных агентов в грунте вокруг водных труб и возникновение скачков давления в системах распределения.

В процессе обслуживания водоводов существует несколько возможных путей проникновения примесей внутрь водных труб. В рабочем режиме вода в распределительной сети находится под избыточным давлением. Это предотвращает проникновение внешних примесей через трещины. В Норвегии, 20-50 % воды теряется вследствие утечки в системе распределения [24], поэтому существует потенциальная угроза контаминации воды при перепадах или отсутствии давления в сети. Когда вода перекрыта во время работ на системе распределения, отрицательное давление может встречаться в участках сети, расположенных на более высоком уровне, что может привести к проникновению воды, окружающей трубу.

В работе [25] констатирована идентичность кишечной микрофлоры в почве и водных образцах из водоразводящей сети (43 % водных образцов и 50 % образцов почвы), а также наличие индикаторов свежего фекального загрязнения (энтеровирусов, норовируса и вируса гепатита А) в 56 % образцов. Как и в США, в Норвегии, канализационные сети часто располагаются в одной траншее с водными трубопроводами.

Для уменьшения риска инфицирования, трубы коллектора должны быть расположены ниже водных труб; однако, во влажных условиях почвы, как показано, микроорганизмы могут перемещаться на несколько метров за короткие промежутки времени [26].

Таким образом, потеря давления в водной трубе может привести к проникновению инфекционных агентов, источником которых является вероятная утечка из труб коллектора, расположенных поблизости. В данном исследовании [18], клинические симптомы желудочно-кишечных инфекций были умеренны и подобны тем, которые зарегистрированы в контроле. Это можно объяснить инфицированием от утечек труб коллектора,

поступающих в водные трубы. Виды желудочно-кишечных болезней, вызванных загрязнением в процессе перерывов или обслуживания в водной магистрали, в опытной группе отражают, таким образом, желудочно-кишечные инфекции, которые являются эндемическими у населения, живущего по соседству.

Установлено, что при более высоком потреблении воды риск заболеть увеличивался в 4 раза. В то время, как наиболее высокий уровень заболеваемости наблюдался у детей, самый высокий относительный риск болезни был характерен для возрастной группы молодых взрослых, которые потребляет больше воды [27].

Авторы [18] делают следующее предположение: если 20 % из 4,5 миллионов норвежских жителей подвергаются воздействию одного эпизода низкого давления в водораспределительных сетях каждый год, это вызвало бы приблизительно 33 000 случаев острых желудочно-кишечных болезней. Если добавить влияние перепадов давления, которые могут вызывать меньшие, но более частые, загрязнения, предполагаемое бремя болезни может быть большим.

Разрывы водопроводных труб могут представлять угрозу для населения, поскольку их возникновение и ремонт могут привести к низкому или отрицательному давлению как потенциальной причине загрязнения питьевой воды из почвы. Оценка этого явления сложна, поскольку в этом случае чаще всего наблюдаются легкие желудочно-кишечные заболевания (GI), которые не фиксируются органами здравоохранения. Применение множественной модели показало положительную корреляцию и повышенный риск GI в результате аварий систем водораспределения [28].

В статье [29] рассматривается примеси, развивающиеся в системе распределения воды, и их

характеристики, а также возможное влияние на качество очищенной воды биопленок, осадков и материала труб и последующие риски.

Условно-патогенная микробиота сантехнических устройств (OPPPs) (*Legionella pneumophila*, комплекс *Mycobacterium avium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acanthamoeba* и *Naegleria fowleri*) является значительным и растущим источником заболеваемости. Поскольку OPPPs является частью врожденной микробиоты питьевой воды, она не соответствует фекальным индикаторам, что представляет серьезную проблему в практике стандартного контроля питьевой воды. Цель обзора состоит в оценке состоянии контроля OPPPs и определении путей их параллельного обнаружения и количественного анализа в образце. Критически оценены методы отбора воды и биопленки, а также факторы, влияющие на типовую представительность и чувствительность обнаружения этих OPPPs [30].

В статье [31] представлены результаты экспериментальных исследований по влиянию времени застоя и изменению температуры на качество питьевой воды в полномасштабной домашней системе питьевой воды (DDWS). Были выполнены два набора экспериментов в течение зимних и летних месяцев с различными интервалами застоя (до 168 ч застоя). Вода и биопленки были отобраны в двух различных точках - кухне и душе. Результаты показывают, что температура и стагнация воды влияет на химическое и микробное качество в DDWSs, тогда как для микробных параметров в непроточной воде важна температура. *Alphaproteobacteria* доминировали в биопленке душа (78% всех *Proteobacteria*), в то время как в кухонной биопленке были равномерно распределены *Alphaproteobacteria*, *Betaproteobacteria* и *Gammaaproteobacteria*.

Микробиологическое качество воды системы распределения питьевой воды (DWDS) имеет первостепенное значение для здоровья человека. Упорядочивание высокой пропускной способности привлекало все большее внимания в прошлое десятилетие, чтобы описать это микробное разнообразие в водных сетях. Однако существует немного исследований, описывающих этот подход к большим системам распределения питьевой воды и в течение длительных промежутков времени. В работе [31] в течение одного года в системе распределения питьевой воды (DWDS) Парижа оценивали вариативность микробиоты водной сети путем определения гена 16S для характеристики бактериальных популяций. В этом исследовании парижская сеть, состоящая из четырех различных DWDSs, была сгруппирована в 31 точку отбора воды ежемесячно. Выборка составила 368 образцов. В целом определен 1 321 бактериальный таксон, однако только пятнадцать из них найдены в достаточно большом количестве ( $> 1\%$ ) во всех образцах. Два рода, *Phreatobacter* и *Hyphomicrobium*, были доминирующими. Только 1,8 % бактерий были выделены посредством культивирования. Этот метод можно использовать для контроля любых изменений бактериального состава в сети питьевой воды в связи с дезинфекцией или аварийными ситуациями.

Острота данной проблемы для нашей страны подчеркивается данными официальной статистики [12, Раздел 3.4]. На якість питної води систем централізованого водопостачання негативно впливає незадовільний санітарно-технічний стан водопровідних споруд і мереж, відсоток їх зношеності, що становить у різних регіонах від 30% до 70%, несвоєчасні проведення капітальних та поточних планово-профілактичних ремонтів та ліквідації аварій. В окремих регіонах гостро стоїть питання забезпечення населення питною водою не тільки в

якісному, але і в кількісному відношенні. Подача води за графіками та її тривала відсутність у водопровідних мережах сприяє бактеріальному забрудненню питної води. Ситуацію значно погіршують випадки відключення об'єктів водопостачання від систем енергопостачання, що є грубим порушенням ст.6 розділу II Закону України «Про питну воду та питне водопостачання».

Конспективно аналіз проблеми изложен в работе [32].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Shademani R. Drinking water and infectious disease - establishing the links. *Bull World Health Organ.* 2002. V.80(11). P.45-47.
2. Self-Reported Diarrhea in a Control Group: A Strong Association with Reporting of Low-Pressure Events in Tap Water / P.R. Hunter et al. *Clinical Infectious Diseases.* 2005.-V.40(4). P.32-34.
3. Hunter PR. Waterborne disease: epidemiology and ecology. Chichester, UK: Wiley, 1997.
4. A population-based estimate of the burden of diarrhoeal illness in the United States: FoodNet, 1996–1997. H. Herikstad et al. *Epidemiol. Infect.* 2002. V.129. P. 9-17.
5. Feldman R.A., Banatvala N. The frequency of culturing stools from adults with diarrhoea in Great Britain. *Epidemiol. Infect.* 1994. V.113. P.41–44.
6. Problems in the diagnosis of foodborne infection in general practice. S. Palmer et al. *Epidemiol. Infect.* 1996. V.117. P.479–484.
7. Study of infectious intestinal disease in England: rates in the community, presenting to general practice, and

- reported in national surveillance. J.G. Wheeler et al. *Brit. Med. J.* 1999. V.318. P.1046–1050.
8. A randomized trial to evaluate the risk of gastrointestinal disease due to consumption of drinking water meeting current microbiological standards. P. Payment et al. // *Am. J. Public Hlth.* 1991. V.81. P.703–708.
  9. The study of infectious intestinal disease in England: socio-economic impact. J.A. Roberts et al. *Epidemiol. Infect.* 2003. V. 130. P.1-11.
  10. Case-control study sporadic cryptosporidiosis with genotyping. P.R. Hunter et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2004. V.10. P.1241-1249.
  11. A prospective epidemiological study of gastrointestinal health effects due to the consumption of drinking water. P. Payment et al. *Int. J. Environm. Health. Res.* 1997. V.7. P.5-31.
  12. The potential for health risks from intrusion of contaminants into the distribution system from pressure transients. M.W. LeChevallier et al. *J. Water Health.* 2003. V.1. P.3-14.
  13. Health aspects of plumbing. World Health Organization. Published jointly by the World Health Organization and the World Plumbing Council. 2006. 129 p.
  14. Surveillance for waterborne-disease outbreaks—United States, 1999-2000 . S.H. Lee et al. *MMWR Surveill. Summ.* 2002. V.51. P.1–47.
  15. Fault tree analysis of the causes of waterborne outbreaks. H.L. Risebro et al. *Journal of Water and Health.* 2007. V.5(S1). P. S1-S18.
  16. Outbreaks in drinking-water systems, 1991-1998. G.F. Craun et al. *J. Environ. Health.* 2002. V.65(1). P.16-23.
  17. Surveillance for waterborne-disease outbreaks associated with drinking water—United States, 2001-

2002. B.G. Blackburn et al. *MMWR Surveill Summ.* 2004. V.53. P.23-45.
18. Breaks and maintenance work in the water distribution systems and gastrointestinal illness: a cohort study. K. Nygård et al. *International Journal of Epidemiology.* 2007. V.36(4). P.873-880.
  19. Kirmeyer G.J., Martel H. D. Pathogen Intrusion into the Distribution System. 2001. Denver, CO: AWWA Research Foundation and the American Water Works Association.
  20. Participant blinding and gastrointestinal illness in a randomized, controlled trial of an in-home drinking water intervention. J.M.Jr. Colford et al. *Emerg. Infect. Dis.* 2002. V.8. P.29-36.
  21. A randomized, controlled trial of in-home drinking water intervention to reduce gastrointestinal illness. J.M.Jr. Colford et al. *Am. J. Epidemiol.* 2005. V. 161. P.472-82.
  22. A randomized, blinded, controlled trial investigating the gastrointestinal health effects of drinking water quality. M.E. Hellard et al. *Environ. Health Perspect.* 2001. V.109.- P.773-78.
  23. Association between environmental risk factors and campylobacter infections in Sweden. K. Nygard et al. *Epidemiol. Infect.* 2004. V.132. P.317-325.
  24. Lindholm O.G., Nordheim C.F. Leakages from Norwegian water distribution systems. *Vann.* 2002. V. 37. P.237-242.
  25. Karim M.R., Abbaszadegan M., LeChevallier M. Potential for pathogen intrusion during pressure transients. *J. Am. Water Works Assoc.* 2003. V.95. P.134-146.
  26. Transport of Microorganisms through Soil. Abu-Ashour J. et al. *Water Air Soil Pollut.* 1994. V.75. P.141-158.

27. Johansson L., Solvoll K. NORKOST. 1997. (National dietary survey among men and women aged 16-79 years.). Oslo: National Nutrition Council (Statens råd for ernæring og fysisk aktivitet). 2/1999.
28. Shortridge J. E., Guikema S. D. Public health and pipe breaks in water distribution systems: Analysis with internet search volume as a proxy. *Water Research*. 2014. V. 53. P. 26-34.
29. Potential impacts of changing supply-water quality on drinking water distribution: A review. G. Liu et al. *Water Research*. 2017. V. 116. P. 135-148.
30. Methodological approaches for monitoring opportunistic pathogens in premise plumbing: A review. H. Wang et al. *Water Research*. 2017. V. 117. P. 68-86.
31. Microbiome of drinking water: A full-scale spatio-temporal study to monitor water quality in the Paris distribution system. Y. Perrin et al. *Water Research*. 2019. V. 149. P. 375-385.
32. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф. Питьевая вода и водно-обусловленные инфекции (сообщение пятое). Водоразводящая сеть и заболеваемость населения: к анализу проблемы. *Вода і водоочисні технології*. 2008. №1(25). С. 32-36.

## РАЗДЕЛ 10 НЕКОТОРЫЕ КОНЦЕПЦИИ И ГИПОТЕЗЫ

### *10.1 Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды*

Известно, что множественная резистентность к антибиотикам широко распространена среди водных бактериальных патогенов и, что касается неводных патогенов, хорошо описана и представляет одну из самых больших угроз здоровью населения на индивидуальном и популяционном уровнях [1-4]. Примеры существуют для почти всех бактериальных патогенов и представляют неизбежное следствие обширного использования антибиотиков в человеческом обществе и в сельском хозяйстве [5]. Передача факторов антибиотикорезистентности и вирулентности в биопленках питьевой воды – недостаточно исследованная область знаний, но в принципе ее можно рассматривать как идеальную окружающую среду для горизонтальной передачи генов [6-8]. Поэтому биопленки представляют важный фактор риска в распространении генов антибиотикорезистентности и вирулентности. Кроме того, гены для синтеза полисахарида, передавая увеличенную устойчивость к хлору и стремление к образованию биопленок, могут также быть переданы в биопленках питьевой воды.

Как известно, бактерии в системах питьевой воды могут размножаться во взвешенном состоянии и в биопленках, порождая проблемы возобновления роста в системах распределения. В работе [9] исследована эффективность хлора и экспозиции его воздействия на наличие культурангивных бактерий в биопленках и объеме воды. Результаты показали, что 81 % бактерий

присутствовали в воде, тогда как только 19 % - в биопленке. При увеличении концентрации хлора до 0,2; 0,5 и 0,7 мг/л средний процент бактерий в воде уменьшился до 37, 28 и 31 соответственно. С другой стороны, при увеличении экспозиции до 8,2; 12; 24 и 48 часов в присутствии 0,2 мг/л остаточного хлора средний процент бактерий в воде увеличился до 7, 37, 58 и 88 соответственно. По мнению авторов, распространенное мнение, что биопленки доминируют в системах распределения, неверно при всех условиях, особенно при низких уровнях остаточного хлора.

В работе [10] предложена концепция «Отношение активности фактора вирулентности» (VFAR), в основе которой находится взаимосвязь морфологических и биохимические компоненты микроорганизма с его вирулентным потенциалом. Развитие этой концепции требует специализированной биоинформационной базы данных, которая в настоящее время отсутствует. Экспериментальная модель базы данных VFAR была разработана для трех различных передающихся через воду микроорганизмов: *E. coli*, *Norovirus* и *Cryptosporidium*. База данных для каждого микроорганизма включала следующие критерии: гены вирулентности, гены возникновения, первичные наборы и зонды, таксономия, вспышки, серотип/разновидность/геногруппа/генотип. Поскольку база данных продолжает расти, постольку создается возможность связать возникновение и распространенность определенных генов в различных микроорганизмах с данными о вспышках и, впоследствии, устанавливать вероятность комбинации определенных генов как маркеров вирулентности в реализации отношений активности фактора вирулентности (VFARs). База данных и установленный VFARs будут полезны для регулирующих органов по оценке приоритетности водных патогенов.

Для диареогенных *E. coli*, как инфекционных агентов, установлены факторы вирулентности в широком диапазоне воздействия на клетки, включая белковый синтез, репликацию, секрецию иона и транскрипцию\*. Эти факторы закодированы на разнообразных мобильных генетических элементах типа плазмид\*\*, бактериофагов, транспозонов\*\*\* и генов патогенности. Эта геномная пластичность подразумевает продолжающийся переассортимент факторов вирулентности, который осложняет наши усилия категоризировать различные подгруппы в резко очерченный патотип. Этот динамизм обещает представить новые данные в диагностике, лечении и профилактике *E. coli* – инфекции [35, 4.1.3.].

В работе [11] установлено наличие в образцах питьевой воды (г. Лакхнау, северная Индия) энтерогеморрагических *E. coli* (ЕНЕС), обладающих определенными факторами вирулентности и мультирезистентности к антибиотикам, закодированных на генах *stx1*, *stx2*, *eaeA*, *hlyA*, и *chuA*.

В статье [12] представлено исследование частоты генного обмена в процессе природного преобразования в питьевой воде и биопленках у *Acinetobacter calcoaceticus*.

Впервые продемонстрирована бактериальная трансформация\*\*\*\* в питьевой воде с и без остаточного дезинфектанта (соответствующие частоты трансформации:  $6,59 \times 10^{-7}$  и  $8,81 \times 10^{-7}$ ).

\*Транскрипция – переписывание генетической информации с ДНК на и-РНК.

\*\* Плазмиды - автономные генетические элементы, расположенные в цитоплазме клетки.

\*\*\*Транспозоны – повторяющиеся последовательности нуклеотидов молекулы ДНК с непостоянной локализацией.

\*\*\*\*Трансформация - способность разных штаммов бактерий обмениваться участками ДНК, изменяя при этом свои свойства.

Установлено, что остаточный дезинфектант не оказывал какого-либо влияния на способность этих бактерий обмениваться плазмидами, а развитие бактериальной системы характеризовалось трансформацией в биопленках.

Использование математической модели динамики развития биопленки для исследования защиты от антимикробного воздействия в биопленках, основанной на механизме устойчивости клеток или формирования фенотипических вариантов, показало следующее [13]. Состояние устойчивости микроорганизма - гипотетическое, чрезвычайно защищенное состояние, характерное для небольшой фракции клеток в биопленке. Устойчивые микроорганизмы, как предполагается, размножаются в относительно фиксированном режиме, независимо от наличия субстрата или антимикробного средства (агента). При наличии субстрата роста клетки начинают размножаться интенсивнее. В областях ограничения субстрата обычные клетки не в состоянии размножаться, но медленно трансформируются в состояние устойчивости. Когда моделировалась антибиотикотерапия, бактерии около поверхности биопленки были инактивированы, однако устойчивые микроорганизмы в глубине биопленки сохраняли жизнеспособность. После прекращения антибиотикотерапии выжившие устойчивые клетки быстро вернулись в первоначальное состояние, что обусловило повторный рост биопленки. Это моделирование позволяет объяснить механизм резистентности биопленки к антимикробным средствам (агентам).

Акцентируется, что оптимизм раннего периода применения антимикробных препаратов поугас с появлением бактериальных штаммов, резистентных к терапии [14]. В настоящее время клинически важные бактерии характеризуются не только отдельной

устойчивостью к лекарственным средствам, но также и множественной антибиотикорезистентностью - наследием прошлых десятилетий использования антимикробных препаратов и их неправильного употребления. Это сформировалось в постоянно увеличивающуюся общую угрозу здоровью населения.

При изучении последовательности нуклеотида ORF1 интегрона R751 на плазмиде множества теплокровных, установлено, что первые 94 из 110 кодонов\* ORF1 от R751 идентичны ORF4 3' сохраненных сегментов другого интегрона\*\*, найденного в грамотрицательных бактериях. Предполагаемые продукты ORF1 и ORF4 гомологично близки с множественным лекарственным экспортером QacC. Фенотипический анализ показал, что ORF1 определяет профиль устойчивости к антисептикам и дезинфицирующим средствам, почти идентичным qacC, тогда как ORF4 определяет намного более низкие уровни устойчивости к этим реагентам. ORF4, возможно, развился вследствие прерывания посредством ORF1 вставки сегмента ДНК, несущего определяющий фактор устойчивости к лекарственному препарату сульфонамиду. Следовательно, ORF1 определялся qacE, механизм устойчивости которого состоит в активном экспорте из клетки антибиотика или ксенобиотика под влиянием протонной двигательной силы.

\*Кодон – наименьшая функциональная единица гена, состоящая из трех рядом расположенных нуклеотидов, кодирующая присоединение одной аминокислоты.

\*\*Интегрон - генная система захвата, найденная в плаزمидях, хромосомах и транспозонах. Могут быть включены в участки ДНК в виде генных кассет\*\*\*.

\*\*\*Генная кассета - кодирование последовательности одного или более генов для отдельной биохимической функции.

Сравнения последовательности аминокислот показали, что QacE связан с семейством небольших множественных лекарственных экспортных белков с четырьмя трансмембранными сегментами [15]. Результаты работы [16] показывают, что ген *qacE delta 1* может иметь определенное функциональное значение в *E. coli*, состоящее в устойчивости к антисептикам.

Одним из подтверждений взаимосвязи генной детерминированности устойчивости к антибиотикам и дезинфектантам являются результаты исследований [17]. Были отобраны образцы стоков и почвы от завода по производству шерсти, где дезинфекция сточных вод производится четвертичными аммониевыми соединениями (QAC). В 500-та изолятах произведен скрининг наличия генов *intI1* (интеграза\* класса 1), *qacE* (мультилекарственный эффлюкс /истечение/\*\*) и *qacE1 delta* (уменьшение *qacE*).

\*Интеграза - фермент, продуцируемый ретровирусами (включая ВИЧ), который позволяет его генетическому материалу быть интегрированным в ДНК инфицированной клетки; продуцируется также вирусами, содержащими двойную переплетенную спираль ДНК для той же цели.

\*\*Активное истечение - механизм, ответственный за вытеснение токсичных веществ и антибиотиков вне клетки; как полагают, является жизненной частью метаболизма ксенобиотика. Этот механизм важен в медицине, поскольку вносит вклад в бактериальную устойчивость к антибиотику. Системы истечения функционируют через энергозависимый механизм (активный транспорт) для выведения нежелательных токсичных веществ через определенные насосы истечения. Некоторые системы истечения являются определенными для лекарственного средства, в то время как другие предназначены для выведения множества препаратов, что означает бактериальную множественную лекарственную устойчивость (MDR).

Установлено, что устойчивость к *qac* была более высока у тех микроорганизмов, которые содержали интегрон класса 1, содержащий генную кассету, кодирующую устойчивость к антибиотику.

При анализе 3000 граммотрицательных бактерий, изолированных из водной среды эстуария за период 2 месяца интегрон класса 1 был обнаружен у 3,6 % изолятов. Из 85 интегронов, идентифицированных впоследствии, 38 интегронов содержало ген *qacE*. Из 34 интегронов, которые содержали вставленные генные кассеты, ген *aadA1a* был самым распространенным (74 %). 19 интегронов содержали дополнительные или другие генные кассеты в их переменной области, включая те, которые отвечали за устойчивость кодирования к триметоприму (*df1a*, *df1c*, *df1v*, *df1vii*, *df1xii*), хлорамфениколу (*catB3*, *catB5*), аминогликозидам (*aadA2*, *aacA4*, *aacC1*), *c*-лактамазе (*оха2*) и эритромицину (*ereA*). Это исследование подтверждает возникновение интегронов в бактериях в природной среде обитания и предполагает, что в отсутствие длительного антибиотического воздействия, сохраняются интегроны, содержащие интегрированные генные кассеты устойчивости к антибиотику [18].

Эволюционная история организмов, как часто предполагают, зарегистрирована в структуре важных молекул типа последовательностей ДНК. Вместе с тем, горизонтальная генная передача может исказить восприятие предка. Как теперь известно, физические и генетические векторы (плазмиды) проводят гены между организмами, даже весьма отдаленными по родству. Авторы работы [19] представляют новую гипотезу: гены, обычно называемые эпигенами, представляют собой инфекционно передающие структуры, родственные прионам.

Горизонтальная (или латеральная) генная передача представляет собой любой процесс, в котором микроорганизм передает генетический материал другой, неродственной клетке. Напротив, вертикальная передача предусматривает получение организмом генетического материала от его предка, например родителя или разновидности, от которой этот организм развился. Примером является вертикальный трансфер генов в пределах одной гомологии морского бактериопланктона *Roseobacter clade* [20]. Или результаты таких исследований. Установлено, что 10 из 19 маркерных генов самой высокой патогенности *Vibrio nigripulchritudo*, вызывающего массовую летальность креветок в Новой Каледонии, являются носителями репликона 11.2 kbp плазмиды, обнаруженной в *Vibrio shilonii*, инфекционном агенте кораллов [21]

Если вертикальная передача всегда рассматривалась в генетике как незыблемый постулат, то лишь недавно созрело понимание, что горизонтальная генная передача - не менее существенное явление в природе.

Горизонтальная генная передача обычна среди бактерий, даже отдаленных классов. Этот процесс, как считается, является существенной причиной повышения резистентности к лекарствам: когда одна бактериальная клетка приобретает устойчивость, она может быстро передать гены сопротивления многим разновидностям. Кишечные бактерии, вероятно, обмениваются генетическим материалом друг с другом в кишечнике инфицированного организма. Существует три общих механизма горизонтальной генной передачи:

- Трансформация - генетическое изменение клетки вследствие введения чужеродного генетического материала (ДНК или РНК). Этот процесс относительно часто встречается у бактерий.

- Трансдукция - процесс, при котором бактериальная ДНК перемещается от одной бактерии к другой бактериальным вирусом (бактериофагом или фагом).
- Бактериальная конъюгация – процесс перемещения генетического материала от одной бактериальной клетки другой при их контакте.

Интересная гипотеза изложена в работе [22]. Авторы исходят из предположения, что, поскольку устойчивость к антибиотику является чаще всего только скоротечно выгодной для бактерий, наиболее эффективный путь минимизации действия препаратов - модуляция генной экспрессии устойчивости, которая, вероятно, отражает оптимальный компромисс между экономией энергии и регулированием влияния среды. Модуляция генной экспрессии может выражаться в транскрипции, мутации или движении мобильных генетических элементов и может вовлечь индукцию антибиотиком. В последнем случае антибиотик может иметь тройную активность: как бактерицидное средство, как индуктор резистентности к себе и как индуктор распространения определяющих факторов устойчивости. Бактерии выработали определенные обратимые механизмы устойчивости к антибиотику точной настройкой экспрессии генетической информации.

В работе [23] изучены различные аспекты симбиотических взаимоотношений чувствительных к антибиотику бактерий с антибиотикпродуцирующими в биопленке. Установлено, что выживание чувствительных бактерий в биопленке с продуцентом пиоцианина *P. aeruginosa* обусловлено тем, что чувствительные бактерии покрывают слоем устойчивые бактерии.

Результаты исследований *Brachyspira hyodysenteriae* (возбудителя дизентерии свиней) [24] позволяют

предположить, что определенные антибиотики могут вызвать продукцию профага или подобных профагу элементов кишечными бактериями и таким образом воздействовать на кишечную микробную экологию.

В проблемной статье [25] «Злоупотребление биоцидами и антимикробная устойчивость - причина для беспокойства?» А. Р. Fraise проводит некоторые параллели между резистентностью к биоциду и устойчивостью к антибиотику.

Биоциды включают дезинфицирующие средства, антисептики и консерванты. К ним не относятся антибиотики, которые, несмотря на то, чтобы быть биоцидами в самом строгом смысле, категоризированы отдельно. В последние годы прослеживается тенденция к широкому использованию биоцидов во многих сферах: от деконтаминации поверхностей при подготовке пищи до импрегнированных красок. Высказывается предположение, что продолжающееся распространение биоцидов может воздействовать на распространенность антибиотикоустойчивых микроорганизмов. Каков признак, что использование биоцидов влияет на устойчивость к антибиотику?

Устойчивость к биоцидам была обнаружена более 70 лет назад, когда была идентифицирована резистентность к хлору у *Salmonella typhi* [26]. Устойчивость к антибиотикам была констатирована вскоре после начала эры пенициллина, но связь между этими двумя явлениями была признана позже. Следует отметить, что при большом количестве данных относительно устойчивости к антибиотику, публикуемых в специализированных журналах, описывающих механизмы резистентности, сравнительно небольшое количество работ во всем мире посвящено исследованию механизма устойчивости к биоцидам. Вероятно, существует генетическая связь между

генами устойчивости к биоциду и генами устойчивости к антибиотикам.

В 1998 г. сообщено [27], что мутации в гене *epo* у редуктазы (*fab1*) *E. coli* связаны с устойчивостью к триклозану. Авторы предположили, что *Fab1* - цель для триклозана, но при этом отсутствует любое значительное сокращение восприимчивости к антибиотикам в штаммах с *fab1*-мутациями. Однако, в другой работе констатировано, что *Inh1* (микобактериальный аналог белка *Fab1*) - общая цель для триклозана и изониазида у *M. smegmatis* [28]. Таким образом, возможно, что злоупотребление триклозаном может стимулировать развитие антибиотикоустойчивых штаммов микобактерий. *M. tuberculosis*, напротив, как известно, является триклозан-устойчивой, но обычно восприимчивой к изониазиду, и поэтому эта поперечная устойчивость, возможно, имеет место у большинству клинически важных инфекций.

Другие работы также демонстрировали связь между устойчивостью к биоциду и устойчивостью к антибиотикам у нетуберкулезных микобактерий. Констатирована резистентность к этамбутолу у штаммов *M. chelonae*, которые были отобраны *in vitro* как устойчивые к глютаральдегиду [29]. Эта устойчивость была связана с изменениями в составе клеточной оболочки: уменьшенная проницаемость может быть механизмом для этой поперечной устойчивости.

Эти связи не ограничены атипичными микобактериями. Показано, что устойчивость к биоциду бензалкониум хлориду близко связана с резистентностью к оксациллину у *S. aureus*. В частности сообщается [30], что стойкие к бензалкониум хлориду мутанты стойких к метицилину *S. aureus* (MRSA) имели устойчивость к оксациллину на уровне 512 мг/л, по сравнению с 16 мг/л для родительского штамма и 0,3 мг/л для восприимчивого к

метицилину *S. aureus* (MSSA). Помимо этого, устойчивость и к биоцидам, и к антибиотикам может быть детерминирована соответствующей плазмидой. Например, штамм стойкого к гентамицину MRSA, как это показано в работе [31], содержит мульти-лекарственно-резистентную плазмиду (pSAJ1), которая определяет устойчивость к аминогликозидам, этилиюм бромиду, бензалкониум хлориду и хлоргексидину. Передача этой плазмиды *E. coli* выразилась в устойчивости к тем же самым антибиотикам и биоцидам, как и в первоначальном микроорганизме.

Опосредованная плазмидой устойчивость к биоцидам – вполне обоснованный феномен. Такая устойчивость к четвертичным аммониевым соединениям и другим биоцидам идентифицирована у *S. aureus*, *Pseudomonas spp.* и многочисленных представителей семейства *Enterobacteriaceae* и детерминруется определенными генами (qacA, B, C, D и E). qacA, B и C (описанные для *S. aureus*), которые определяют устойчивость механизмом активного истечения [32] и имеют гомологию последовательностей с геном, отвечающим за аналогичный механизм для тетрациклина [33]. qacE – опосредованный плазмидой ген устойчивости, найденный в граммотрицательных микроорганизмах, также закодирован для реализации механизма энергозависимого множественного лекарственного истечения [13]. Эти определяющие факторы устойчивости связаны с резистентностью к разнообразным антибиотикам, включая триметоприм, сульфонамиды, оксациллин и аминогликозиды.

Возможно самый внушительный пример устойчивости к биоцидам, которая связана с многократной устойчивостью к антибиотикам, – mar (multiple antibiotic resistance) regulon [34-36]. Штаммы, которые содержат mar протеин, имеют более чем 60 хромосомных вторично

поврежденных генов [37] и устойчивы к тетрациклину, хлорамфениколу, триклозану и сосновому маслу [38]. Вероятно, такая устойчивость к структурно несвязанным соединениям обусловлена механизмом истечения.

Вследствие связей между устойчивостью к биоцидам и устойчивостью к антибиотикам существует реальный риск, что широко распространенное использование биоцида может усилить тенденцию к увеличенной антимикробной устойчивости клинически значимых микроорганизмов. Проблема состоит в том, что мы не знаем ее масштабов. В настоящее время отсутствуют адекватные эпидемиологические данные относительно воздействия биоцида на антимикробную устойчивость и ее распространенность.

В вышеупомянутой работе [25] представлены данные относительно изоляции устойчивых мутантов монокультуры в экспериментах *in vitro*, однако не отражено появление стойких к биоциду штаммов *in vivo*. Этот пробел восполнен в обзоре [39], посвященном анализу известной литературы за 50 лет (316 источников) об оценке взаимосвязи использования биоцида и резистентностью с учетом потенциальных рисков.

В еще более масштабном обзоре литературы [40] (568 источников) констатировано, что истинная устойчивость к биоцидам пока еще не реализована, несмотря на возрастающее число случаев сниженной восприимчивости микроорганизмов к биоцидам *in vitro* и *in vivo*. История устойчивости к антибиотикам не должна игнорироваться в развитии и использовании биоцидных средств (агентов). Чрезвычайно важно, что механизмы истечения как основа устойчивости бактерий являются общими и для антибиотиков, и для биоцидов. Отмечено, что механизмы истечения для множественной лекарственной резистентности широко распространены у бактерий, почти

неизменно закодированы в хромосомах и их экспрессия во многих случаях следует из мутаций в регуляторных генах. Напротив, механизмы истечения для определенных лекарственных средств обычно кодируются плазмидами и/или другими мобильными генетическими элементами (транспозонами, интегронами), которые несут дополнительные гены устойчивости и, таким образом, создается ассоциация с множественной лекарственной устойчивостью.

Согласно [41] одним из механизмов антибиотикорезистентности является активное вытеснение структурно несвязанных препаратов из бактериальной клетки. И свойственные, и приобретенные множественные лекарственные транспортеры играют важную роль в устойчивости к антибиотику некоторых инфекционных агентов, включая *Neisseria gonorrhoeae*, *M. tuberculosis*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa* и *V. cholerae*. Представлен обширный обзор известных в настоящее время множественных лекарственных транспортеров в бактериях. Основываясь на энергетических и структурных характеристиках, бактериальные множественные лекарственные транспортеры могут быть классифицированы в виде пяти различных семейств. Функциональное воссоздание в липосомах очищенных множественных лекарственных транспортных белков от четырех семейств показало, что эти белки способны к экспорту структурно несвязанных препаратов независимо от добавочного белка или эндоплазматических компонентов. Кинетический анализ транспорта лекарственного средства множественными лекарственными транспортерами показал, что эти белки могут содержать многочисленные связанные субстратом участки.

Таким образом, существующие на настоящее время теоретические и экспериментальные предпосылки

свидетельствуют о единстве природы резистентности, которая за последние десятилетия развивалась как независимая и, вместе с тем, интегральная устойчивость к антимикробным средствам в самом широком смысле этого слова (дезинфектантам, биоцидам, бактериостатикам, антибиотикам, сульфамидам, др.). В этой многозвеньевой структуре воду следует рассматривать как идеальную среду для формирования субстратов, поддерживающих и развивающих резистентность во всех ее проявлениях. Такой подход является адекватной основой для формирования персистирующего – мультивариантного риска водных патогенов для человека. Схематически это выглядит следующим образом (рис. 10.1).

Инфицирование восприимчивого организма человека, в том числе патогеном питьевой воды, влечет за собой необходимость проведения антимикробной терапии, например применения антибиотиков, которые лишь в запущенных случаях назначаются после проведения антибиотикограммы, но чаще всего применяются больными, в том числе после врачебных назначений и рекомендаций провизоров, основываясь на органной и системной симптоматике. Это чревато двумя серьезными последствиями: формированием резистентности конкретных и множественных патогенов-возбудителей и депрессией иммунной системы. Последнее явление хорошо известно, поскольку все антимикробные препараты в той или иной степени подавляют кишечную микрофлору как источник пробиотиков и иммуномодуляторов. Параллельно на рост иммунодефицитных состояний оказывает влияние антропогенный прессинг во всех его проявлениях (радиационных, химических, аллергенных, стрессорных, др.) воздействия на человека и опосредовано на индивидуум и популяцию в целом через измененную окружающую (в том числе, водную) среду.

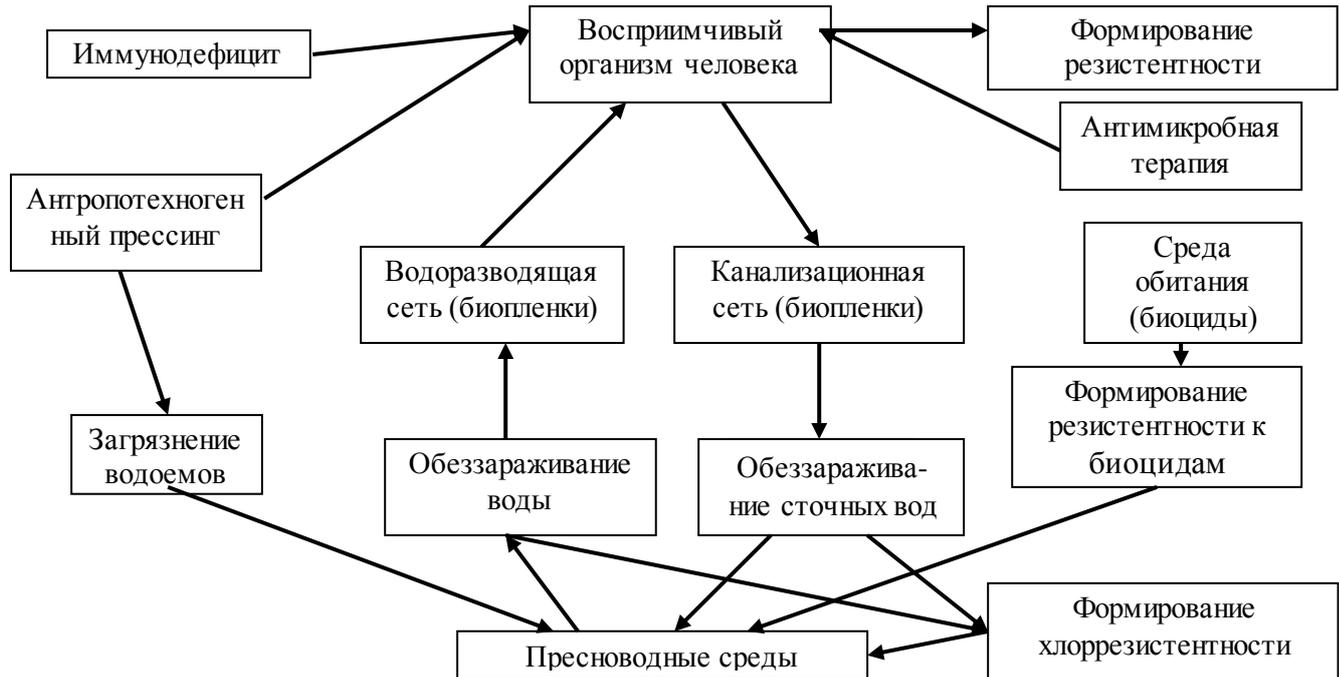


Рис. 10.1 Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды

Это не может не оказывать влияние на жизнедеятельность циркулирующих в водных средах патогенов, вызывая у этих микроорганизмов закономерные трансформации и мутации. Параллельное формирование резистентности происходит при воздействии на микроорганизмы биоцидов, используемых в среде обитания человека, и средств обеззараживания воды, прежде всего хлора, что вносит свою лепту в формирование устойчивой микрофлоры. «Местом встречи» двух резистентных патотипов микроорганизмов являются биопленки систем питьевой и сточной вод, которые представляют собой идеальный субстрат для горизонтальной передачи генов на мобильных генных носителях типа бактериофагов, плазмид, транспозонов, интегронов между микроорганизмами различных форм резистентности.

Что может являться выходом из данной, без сомнения, угрожающей ситуации? Мы рискуем злоупотребить вниманием любознательного читателя, если обратимся еще к двум первоисточникам.

Показано [42], что по сравнению с хлором, диоксид хлора оказывает более длительную остаточную активность в системе водоснабжения, содержащей *Legionella*, простейшие и биопленки. Это обуславливает преимущество перспективного применения диоксида хлора в системах водораспределения.

В исследовании [43] оценено воздействие различных дезинфицирующих средств на бактериальное качество воды в модельной системе распределения (кольцевой реактор). Использовали относительно низкие дозы хлора (0,4 мг/л), диоксида хлора (0,15 мг/л) и хлорамины (0,9 мг/л). В зависимости от дезинфектанта инактивация бактерий в воде и биопленках составляла 0,7-1,2 и 0,5-1,0  $\log$  соответственно. Псевдомонады и псевдомонадоподобные бактерии были наиболее преобладающими

микроорганизмами (например, *P. fluorescens*, *Brevundimonas vesicularis*). Отношение грамположительных и грамотрицательных организмов составляло 1 : 3. Авторы приходят к выводу, что диоксид хлора является альтернативой хлору для обеззараживания воды в системах распределения.

Анализ данных литературы и проведенных нами исследований позволяет заключить, что диоксид хлора следует рассматривать как наиболее предпочтительное средство минимизации риска патогенов питьевой воды [44]. Это обусловлено следующим. Как установлено в исследованиях по санитарно-гигиенической оценке применения диоксида хлора в различных системах централизованного хозяйственно - питьевого водоснабжения [45] диоксид хлора обеспечивает соответствие качества воды на этапах очистки и обеззараживания по приоритетному показателю – эпидемической безопасности, в том числе при контаминации исходной воды поверхностных водоисточников вирусами. На этом этапе диоксид хлора выполняет важнейшую барьерную функцию в контексте предотвращения загрязнения питьевой воды болезнетворными микроорганизмами. На следующем этапе «срабатывает» значимая бактерицидность диоксида хлора и бактериостатичность образовавшихся хлоритов в силу способности этих соединений удалять биопленки в системах водораспределения [46, 47]. Следующим барьером является вторичное обеззараживание воды диоксидом хлора перед подачей непосредственно потребителю, что препятствует возможному их инфицированию водно-обусловленными патогенами. Это имеет особое значение для индивидуумов из групп риска, к которым относятся пациенты больниц, иммунобиологическая резистентность которых снижена, а

восприимчивость к возбудителям, особенно нозокомиальных инфекций возрастает. В этом случае диоксид хлора является дезинфектантом – протектором этих патологий в тех случаях, когда вода является фактором передачи [Раздел 6] и может, предположительно, быть эффективным средством профилактики при использовании для дезинфекции самых различных поверхностей – от комплектующих дыхательной аппаратуры до стен в операционных [Раздел 6]. Применение диоксида хлора для обеззараживания сточных вод, прежде всего объектов повышенного эпидемического риска позволяет свести к минимуму загрязнение водных сред, прежде всего пресных поверхностных водоемов, используемых как источники питьевого водоснабжения, возбудителями опасных инфекционных заболеваний и, опосредовано, повысить барьерную функцию водоочистных сооружений по отношению к этим возбудителям.

Предложенная концепция [27, Введение; 38, Раздел 2.1, 48] не претендует на выход за рамки гипотезы. Как само это умозаключение, так и весь массив информационного материала, который лег в ее основу, изначально рассматривался автором как предостережение, что собственно и стояло в основе целей и задач этой книги.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Gaudreau C., Gilbert H. Antimicrobial resistance of clinical strains of *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni* isolated from 1985 to 1997 in Quebec, Canada. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998. V.42. P.2106-2108.
2. Epidemic cholera in Ecuador' multidrug-resistance and transmission by water and seafood. J.T. Weber et al. *Epidemiol. Infect.* 1994. V. 112. P.1-11.

3. Antibiotic sensitivity of endemic *Shigella* in Mbarara, Uganda. O. Legros et al. *East Afr. Med. J.* 1998. V.75. P.160-161.
4. Occurrence and susceptibility to antibiotics of *Shigella* species in stool of hospitalized children with bloody diarrhea in Pakistan. K. Khalil et al. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998. V.58. P.800-803.
5. Levy S.B. Multidrug resistance - a sign of the times. *N. Engl. J. Med.* 1998. V.338.- P.1376-1378.
6. Lisle J.T., Rose J.B. Gene exchange in drinking water and biofilms by natural transformation. *Water Science and Technology.* 1995. V.31. P.41-46.
7. Ooolittle M.M., Cooney J.J. Caldwell D.E. Tracing the interaction of bacteriophage with bacterial biofilms using fluorescent and chromogenic probes. *J. Ind. Microbiol.* 1996. V.16. P.331-341.
8. Hill K.E., Fry J.C., Weightman A.J. Gene transfer in the aquatic environment: persistence and mobilization of the catabolic recombinant plasmid pD 10 in the epilithon. *Microbiology.* 1993. V.140. P.1555-1563.
9. Factors affecting bulk to total bacteria ratio in drinking water distribution systems. S. Srinivasan et al. *Water research.* 2008. V.42(13). P. 3241-3562.
10. Assessment of .... (VFARs) for waterborne diseases. T.M. Jenkins et al. *Water Science and Technology.* 2004. V.50(1). P.309-314.
11. Ram S., Vajpayee P., Shanker R. Contamination of Potable Water Distribution Systems by Multi antimicrobial-Resistant Enterohemorrhagic *Escherichia coli*. *Environ. Health Perspect.* 2008. V116(4). P.448-452.
12. Lisle J.T., Rose J.B. Gene exchange in drinking water and biofilms by natural transformation. *Water Science and Technology.* 1995. V.31(N5-6). P.41-46.

13. Roberts M.E., Stewart P.S. Modelling protection from antimicrobial agents in biofilms through the formation of persister cells. *Microbiology*. 2005. V.15. P.75-80.
14. Levy S.B., Marshall B. Antibacterial resistance worldwide: causes, challenges and responses. *Nature Medicine*. 2004. V.10. P.S122 - S129.
15. The 3' conserved segment of integrons contains a gene associated with multidrug resistance to antiseptics and disinfectants. I.T. Paulsen et al. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1993. V.37(4). P.761-768.
16. Characterization of the antiseptic-resistance gene qacE delta 1 isolated from cl. H. Kazama et al. *FEMS Microbiol. Lett.* 1999. V.174. P. 379-384.
17. Incidence of Class 1 Integrons in a Quaternary Ammonium Compound-Polluted Environment. W.H. Gaze et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2005. V.49(5). P.1802-1807.
18. Rosser S.J., Young H.-K. Identification and characterization of class 1 integrons in bacteria from an aquatic environment. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999. V.44. P.11-18.
19. Heineman J.A., Roughan P.D. New Hypotheses on the Material Nature of Horizontally Mobile Genes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000. V.906. P.169-186.
20. Occurrence and Expression of Gene Transfer Agent Genes in Marine Bacterioplankton. E.J. Biers et al. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008. V.74(10). P. 2933-2939.
21. Correlation between Detection of a Plasmid and High-Level Virulence of *Vibrio nigripulchritudo*, a Pathogen of the Shrimp *Litopenaeus stylirostris*. Y. Reynaud et al. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008. V.74(10). P. 3038-3047.

22. Modes and Modulations of Antibiotic Resistance Gene Expression. F. Depardieu et al. *Clinical Microbiology Reviews*. 2007. V.20(1). P.79-114,
23. Coexistence of Antibiotic-Producing and Antibiotic-Sensitive Bacteria in Biofilms Is Mediated by Resistant Bacteria. N. Narisawa et al. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008. V.74(12). P. 3887-3894.
24. Collateral Effects of Antibiotics: Carbadox and Metronidazole Induce VSH-1 and Facilitate Gene Transfer among *Brachyspira hyodysenteriae* Strains. T.B. Stanton et al. *Applied and Environmental Microbiology*. 2008. V.74(10). P. 2950-2956.
25. Fraise A.P. Biocide abuse and antimicrobial resistance - a cause for concern? *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2002. V.49. P.11-12.
26. Heathman L.S., Pierce G.O., Kabler P. Resistance of various strains of *E. typhi* and *coli aerogenes* to chlorine and chloramine. *Public Health Reports*. 1936. V.51. P.1367-1387.
27. McMurry L.M., Levy S.B. Triclosan blocks lipid synthesis. *Nature*. 1998. V.394. P.621-622.
28. McMurry L.M., McDermott P.F., Levy S.B. Genetic evidence that *InhA* of *Mycobacterium smegmatis* is a target for triclosan. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999. V.43. P.711-713.
29. Reduced glutaraldehyde susceptibility in *Mycobacterium chelonae* associated with altered cell wall polysaccharides. S.E. Manzoor et al. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999. V.43. P.759-765.
30. Increase in resistance of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* to  $\beta$ -lactams caused by mutations conferring resistance to benzalkonium chloride, a disinfectant widely used in hospitals. N. Akimitsu et al.

- Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1999. V.43. P.3042-3043.
31. Yamamoto T.Y., Tamura Y., Yokoto T. Antiseptic and antibiotic resistance plasmids in *Staphylococcus aureus* that possess ability to confer chlorhexidine and acrinol resistance. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1988. V.32. P.932–935.
  32. Substrate specificity and energetics of antiseptic and disinfectant resistance in *Staphylococcus aureus*. T.G. Littlejohn et al. *FEMS Microbiological Letters*. 1992. V.95. P.259–266.
  33. Efflux-mediated antiseptic gene *qacA* from *Staphylococcus aureus*: common ancestry with tetracycline- and sugar-transport proteins. D.A. Rouche et al. *Molecular Microbiology*. 1999. V.4. P.2051-2062.
  34. Alekshun M.N., Levy S.B. Regulation of chromosomally mediated multiple antibiotic resistance: the *mar* regulon. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1997. V.41. P.2067-2075.
  35. Alekshun M.N., Levy S.B. The *mar* regulon: multiple resistance to antibiotics and other toxic chemicals. *Trends Microbiol.* 1999. V.7. P.410-413.
  36. Alekshun M.N. The *mar* regulon specifies an intrinsic bacterial response to antibiotics. *APUA Newsletter*. 1999. V.17(2). P.1,4.
  37. Barbosa T.M., Levy S. B. Differential expression of over 60 chromosomal genes in *Escherichia coli* by constitutive expression of *MarA*. *Journal of Bacteriology*. 2001. V.182. P.3467-3474.
  38. McMurry L.M., Oethinger M., Levy S.B. Overexpression of *marA*, *soxS* or *acrAB* produces resistance to triclosan in laboratory and clinical strains of *Escherichia coli*. *FEMS Microbiology Letters*. 1998. V.166. P.305–309.

39. Gilbert P., McBain A.J. Potential Impact of Increased Use of Biocides in Consumer Products on Prevalence of Antibiotic Resistance. *Clinical Microbiology Reviews*. 2003. V.16(2). P.189-208.
40. Poole K. Efflux-mediated antimicrobial resistance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2005. V.56(1). P.20-51.
41. Putman M., van Veen H.W., Konings W.N. Molecular Properties of Bacterial Multidrug Transporters. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*. 2000. V.64(4). P.672-693.
42. Comparison of disinfectants for biofilm, protozoa and Legionella control. J.F. Loret et al. *Journal of Water and Health*. 2005. V.3(4). P.423-434.
43. Effect of disinfectants on microbial ecology in model distribution systems. C. Chauret et al. *Journal of Water and Health*. 2005. V.3(4). P. 359-369.
44. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф., Гоженко А.И. Обеззараживание воды. Гигиенические и медико-экологические аспекты. Т. 2. Диоксид хлора. Одесса. ТЭС, 2012. 604 с.
45. Мокиенко А. В. Диоксид хлора: применение в технологиях водоподготовки. 2-е изд. перераб и доп. Одесса : «Фенікс», 2021. 336 с.
46. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В. Диоксид хлора как средство устранения биопленок. *Вісник Одеської державної академії будівництва та архітектури*. 2005. Вип. 19. С. 58-63.
47. Петренко Н.Ф., Мокиенко А.В. Биопленки : состояние проблемы и поиск решения. Матеріали науково-практичних конференцій III Міжнародного водного форуму АКВА УКРАЇНА-2005. 04-07 жовтня 2005р., м. Київ, 2005. С. 223-228.

48. Мокиенко А.В. Концепция персистирующе-мультивариантного риска патогенов питьевой воды. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2008. Т.12(1). С. 40-50.

### ***10.2 Механизм формирования адаптивной мультирезистентности бактерий к биоцидам с точки зрения фундаментальных основ супрамолекулярной химии***

Предпосылка этого раздела заложена в предыдущем, где автор попытался осмыслить и переосмыслить накопленный аналитический и экспериментальный материал по проблеме «вода – водно-обусловленные инфекции». В частности, это касалось сложности проблемы мультивариантности резистентности микроорганизмов к биоцидам как собирательному понятию антимикробных средств (дезинфектантам, биоцидам, бактериостатикам, антибиотикам, сульфамидам, др.).

Каковы же механизмы передачи генов резистентности, которая в конечном итоге определяет бесконечность вариантов развития устойчивости микроорганизмов?

С точки зрения автора, в основе этих процессов находятся фундаментальные принципы супрамолекулярной химии, разработанные ее основоположником Жаном Мари Леном [1].

Супрамолекулярную химию можно разделить на две широкие, частично налагающиеся друг на друга области:

– химию супермолекул – четко обозначенных олигомолекулярных частиц, возникающих в результате межмолекулярной ассоциации нескольких компонентов – рецептора и его субстрата (субстратов) и строящихся по принципу молекулярного распознавания;

– химию молекулярных ансамблей – полимолекулярных систем, которые образуются в результате спонтанной ассоциации неопределенного числа компонентов с переходом в специфическую фазу, имеющую более или менее четко обозначенную микроскопическую организацию и зависимые от ее природы характеристики (например, клатраты, мембраны, везикулы, мицеллы).

Супермолекулы представляют собой следующий уровень сложности организации материи, после элементарных частиц, ядер, атомов и молекул. Проводя параллели с языком, можно сказать, что атомы, молекулы и супермолекулы — это "буквы", "слова" и "предложения" языка химии! Супрамолекулярная химия охватывает и позволяет рассмотреть с единых позиций все виды молекулярных ассоциатов, от минимально возможного (димер) до наиболее крупных (организованных фаз). Продолжая сравнение с языком, можно сказать, что полимолекулярный супрамолекулярный ассоциат — это "книга"!

Объекты супрамолекулярной химии — супрамолекулярные ансамбли, строящиеся самопроизвольно из комплементарных, т. е. имеющих геометрическое и химическое соответствие фрагментов, подобно самопроизвольной сборке сложнейших пространственных структур в живой клетке. Одной из фундаментальных проблем современной химии является направленное конструирование таких систем, создание из молекулярных «строительных блоков» высокоупорядоченных супрамолекулярных соединений с заданной структурой и свойствами. Супрамолекулярные образования характеризуются пространственным расположением своих компонентов, их архитектурой, «супраструктурой», а также типами межмолекулярных

взаимодействий, удерживающих компоненты вместе. В целом межмолекулярные взаимодействия слабее, чем ковалентные связи, так что супрамолекулярные ассоциаты менее стабильны термодинамически, более лабильны кинетически и более гибки динамически, чем молекулы.

Согласно терминологии супрамолекулярной химии, компоненты супрамолекулярных ассоциатов принято называть рецептор ( $\rho$ ) и субстрат ( $\sigma$ ), где субстрат — меньший по размеру компонент, вступающий в связь. Селективное связывание определённого субстрата  $\sigma$  и его рецептора  $\rho$  с образованием *супермолекулы*  $\sigma\rho$  происходит в результате процесса *молекулярного распознавания*. Если помимо центров связывания рецептор содержит реакционноспособные функциональные группы, он может влиять на химические *превращения* на связанном с ним субстрате, выступая в качестве супрамолекулярного катализатора. Липофильный, растворимый в мембранах рецептор может выступать в роли *носителя*, осуществляя *транспорт, перенос* связанного субстрата. Таким образом, молекулярное распознавание, превращение, перенос — это основные функции супрамолекулярных объектов.

Способность к молекулярному распознаванию определяется энергией взаимодействия и информацией, считываемой при селективном связывании субстрата(ов) с данной молекулой-рецептором. Простое связывание ещё не есть распознавание, хотя иногда так и считают. Можно сказать, что распознавание — это целенаправленное связывание, подобно тому как рецепторы — это "целенаправленные лиганды". Распознавание осуществляется посредством структурно определённого набора межмолекулярных взаимодействий. Связывание  $\rho$  с  $\sigma$  может происходить селективно и приводит к образованию комплекса или супермолекулы, характеризующихся термодинамической и кинетической

устойчивостью; процесс связывания сопряжен с обменом энергией и информацией. Таким образом, молекулярное распознавание предполагает хранение (на молекулярном уровне) и считывание (на супрамолекулярном уровне) информации как основы программируемых супрамолекулярных систем. Следует отметить, что понятия распознавания и информации использовались ранее применительно к биологическим системам.

Распознавание предполагает комплементарность (геометрическую и на уровне взаимодействий) партнеров, образующих ассоциат, т. е. оптимальное соотношение информации, которую несет рецептор, и информации, которую способен воспринять субстрат. В этом состоит обобщенный принцип двойной комплементарности, включающий в себя как геометрическое, так и энергетическое соответствие

Последние достижения в супрамолекулярной химии и наиболее перспективные области ее использования связаны с процессами молекулярного распознавания и образования новых структур за счет так называемых «самопроцессов». Понятия самосборки (self-assembly) и самоорганизации (self-organization) пришли в супрамолекулярную химию из биохимии, где они еще раньше заняли важное место, поскольку только за счет «самопроцессов» может осуществляться биосинтез. Наиболее яркое проявление самосборки в живой природе – самосборка молекул нуклеиновых кислот, матричный синтез белков; на определяющую роль самосборки указывает строго определенная пространственная структура ферментов и рецепторов [2-4].

Иное применение в вопросе мультирезистентности микроорганизмов супрамолекулярная химия находит в контексте направленного мутагенеза М. Смита (M. Smith) и К. Муллиса (K. Mullis) (нобелевская премия 1993-го года в

области химии за развитие направленного мутагенеза и полимеразной цепной реакции), который включает сборку олигонуклеотидных фрагментов, обеспечивающих желаемую мутацию. Как случайные события такие мутации происходят в природе постоянно и согласуются с теорией эволюции. Большинство природных мутаций губительно для организма, но управляемый мутагенез может быть весьма полезным.

Применительно к микроорганизмам это непосредственно касается полезных изменений, которые возникают под воздействием биоцида как мутагена, перекодирующего ДНК бактерии, и являющегося промотором синтеза множественных лекарственных (и, по-видимому, биоцидных в целом) белков-транспортеров. Основная функция этих протеинов состоит в трансфере ксенобиотиков, оказывающих инактивирующее влияние на бактериальную клетку.

Как показано ранее [27, Введение; 38, Раздел 2.1; 48, Раздел 10.1] существующие на настоящее время теоретические и экспериментальные предпосылки свидетельствуют о единстве природы резистентности, которая за последние десятилетия развивалась как независимая и, вместе с тем, интегральная устойчивость к антимикробным средствам в самом широком смысле этого слова (дезинфектантам, биоцидам, бактериостатикам, антибиотикам, сульфамидам, др.). В этой многозвеневой структуре биопленки следует рассматривать как идеальный субстрат для горизонтальной передачи генов на мобильных генных носителях между микроорганизмами различных форм резистентности.

Роль и место супрамолекулярной химии как основы химии адаптивной в объяснении этого явления неопределимы. По мнению автора, единство процесса формирования и персистенции резистентности бактерий состоит в

следующем (рис. 10.2). Биоцид как мутаген воздействует на комплементарный участок ДНК. В результате происходит изменение генетического кода (ов) с образованием сегментов резистентности, что имеет двойные последствия. Первое, как немедленная реакция на воздействие биоцида – ксенобиотика состоит в инициации синтеза специфических протеинов-транспортёров (рецепторов), которые в зависимости от числа и разновидности привнесённого (ых) субстрата (ов) могут быть единичными, двоичными до множественных. Выведение из клетки антибиотика или ксенобиотика состоит в активном экспорте под влиянием протонной двигательной силы (активное истечение).

Второе пролонгированное последствие воздействия биоцида состоит в реплицировании информации с изменённых регуляторных генов (субстратов) на мобильные генетические носители (МГН) - плазмиды, транспозоны, интегроны (рецепторы) с учётом принципа двойной комплементарности, то есть оптимального соотношения информации, которую несёт субстрат, и информации, которую способен воспринять рецептор.

«Местом встречи» бактерий с различными формами резистентности являются биопленки в собирательном понятии этого слова, ибо это может быть и внутренняя поверхность водопроводной трубы [19, Введение], и пластиковые поверхности медицинского инструментария и аппаратуры и, вероятно, сосуды человека при патологических состояниях, биопленки кишечника,



Рис. 10.2 Механизм формирования резистентности бактерий к биоцидам

миндалин, др. [31, Раздел 2.1]. Основываясь на вышеизложенных данных литературы (раздел 10.1), можно с большой долей вероятности полагать, что именно здесь, в биопленках и происходит обмен генами резистентности между МГН на основе распознавания и комплементарности.

Продолжая лингвистически – семантические параллели, введенные Ж.М. Леном, относительно иерархии уровней организации материи, можно заключить, что МГН в биопленке представляют собой «библиотеку», находящуюся в процессе непрерывных самосборки, самовозобновления, самообновления и «самокаталогизирования».

В заключении следует отметить следующее: Чарльз Дарвин в «Происхождении видов» упомянул, что ни одно из положений его теории эволюции не является бесспорным. Несомненно, что точка зрения относительно механизмов мультирезистентности микроорганизмов не выходит за рамки гипотезы. Поэтому, принимая во внимание междисциплинарность этой проблемы становится понятной необходимость как обмена мнениями, так и проведение соответствующих аналитических и экспериментальных исследований. Учитывая это, автор будет искренне признателен специалистам всех родственных наук за свои соображения, предложения, идеи и гипотезы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лен Ж. – М. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы Пер. с англ. Новосибирск: Наука. Сиб. предприятие РАН, 1998. 334 с.

2. Супрамолекулярная химия. Пер. с англ.: в 2 т. / Джонатан В. Сид, Джерри Л. Этвуд. М. : ИКЦ «Академкнига», 2007. Т. 1. 2007. 480 с. Т. 2. 2007. 416 с.
3. Зоркий П.М., Лунина И.Е. Супрамолекулярная химия: возникновение, развитие, перспективы. *Вестн. Моск. ун-та.* 1999. Серия 2, Химия. С. 300-307.
4. Пожарский А.Ф. Супрамолекулярная химия. Часть II. Самоорганизующиеся молекулы. *Соросовский образовательный журнал.* 1997. № 9. С. 40-47.

### ***10.3 Хлорирование воды: обеззараживание или адаптивность, инактивация или стимуляция?***

По мнению автора, проблема адаптивной резистентности бактерий к хлору, как дезинфектанту, тесно связана с гормезисом (hormesis) - двухфазовым действием химических веществ (ксенобиотиков, лекарств и природных ядов), при котором малые дозы предопределяют стимуляцию, а большие - ингибирование биологических показателей. Показано, что горметические зависимости "доза - эффект" случаются у представителей биоты всех уровней организации, начиная от вирусов и бактерий и заканчивая приматами и человеком, в широком диапазоне доз [1, 2]. Поиск взаимосвязи этих двух фундаментальных явлений - резистентности и гормезиса дал возможность изложить парадоксальное, на первый взгляд, предположение: хлор и его соединения, как преимущественные средства обеззараживания воды во всем мире, оказывают определенный вклад в устойчивость патогенной водной микробиоты. Более, хлор в остаточных концентрациях, среди других факторов, оказывает

горметическое стимулирующее влияние на рост санитарно-показательных и патогенных микроорганизмов, что, гипотетически, является фактором влияния на стабильность их циркуляции в водной среде и питьевой воде и, опосредовано, на интенсивность и характер круглогодичной спорадической заболеваемости населения [3-5].

Анализ проблемы адаптивности микроорганизмов к обеззараживающим агентам показал, что в процессе унификации дефиниций гормезиса, как фундаментальной биомедицинской парадигмы, и обсуждения терминологии биологического ответа на стресс авторы работы [6] (58 экспертов из 54 научных организаций США, Канады, Дании, Тайваня, Германии, Польши, Китая, Италии и Франции) объединили понятие адаптивного ответа и условий, которые предшествуют стрессу, в пределах горметической структуры "доза - ответ". Отмечено, что низкая стрессорная доза активизирует адаптивный ответ, который увеличивает сопротивление клеток или организма к умеренному стрессу, и это явление следует рассматривать как ключевое с точки зрения эволюции биоты различных уровней организации.

Суть адаптивного ответа сводится к тому, что малые дозы токсиканта или радиации сообщают клетке или организму меньшую восприимчивость к влиянию следующей большей дозы. Адаптивный ответ фактически является противодействием, например, на алкилирующее повреждение, что обусловлено индукцией репарации ("ремонта") ДНК, специфической для каждого ответа на алкилирование [7].

Этому феномену есть немало подтверждений. Первый адаптивный ответ был выявлен у *E. coli*, когда метилирующий агент N-метил-N'-нитро-N-

нитрозогуанидин (MNNG) повлек меньший мутагенный эффект после влияния низкой дозы того же агента [8]. В одной из ранних работ (1980) [9] по изучению эффективности адаптивного ответа *E. coli* на алкилирующие агенты было показано, что низкие концентрации MNNG вызывают мутации в течение 20 минут, что обуславливает резистентность к дальнейшему влиянию MNNG.

Такой адаптивный ответ в виде регуляторных мутаций выявлен в печени крыс после влияния гепатотоксиканта и канцерогена нитрозамина. Это свидетельствует о подобии такого протекторного механизма в организмах в случае влияния различных алкилирующих агентов. Установлено также, что уровень возвращения к предыдущему состоянию у arg штамма *E. coli* AB1157 в 6000 раз превышал такой у мутанта *ada5*, лишенного способности к адаптивному ответу [9]. Адаптивный ответ сообщает резистентность к другим алкилирующим агентам согласно подобному механизму; это предопределяет более быструю репарацию предмутационного повреждения после влияния на клетки метилгуанина [7]. Предыдущее культивирование *E. coli* при низких концентрациях нитрозоциметидина (NC) вызывало адаптивную реакцию на следующее влияние более сильного цитостатика (в 250 раз) и мутагена (в 500 раз) MNNG [10].

В другой работе [11] показано, что влияние низких доз MNNG во время роста бактерий предопределяет значительно более эффективное их выживание во время следующего влияния по сравнению с контролем. По мнению авторов, это обобщенный механизм при повреждении алкилирующими агентами. Следует отметить, что MNNG индуцирует мутагенез, который наблюдается в случае влияния ультрафиолетового облучения [12], что

свидетельствует об определенной универсальности этого механизма. Это подтверждается данными [13], согласно которым *S. typhimurium* приобретает устойчивость к пероксиду водорода и другим окислителям под воздействием сублетальных уровней  $H_2O_2$ . Во время адаптации к пероксиду водорода индуцируется синтез 30 белков.

Аналогичное явление выявлено у штамма RZ53 *Saccharomyces cerevisiae* [14]. Как в природе, так и в лабораторных условиях или производственных процессах эти дрожжи испытывают различные неблагоприятные влияния - осмотические, тепловые и окислительные. Медиатором (проводником) общего ответа на стресс является протеинкиназа А. Однако, также определены специфические реакции ответа, в которых действуют киназа HOG в случае осмотического стресса, фактор теплового шока при температурном стрессе Yap1p и факторы транскрипции Yap2p, которые регулируют ответ на окислительный стресс. Описано различные варианты взаимодействия между этими реакциями, что дает возможность *S. cerevisiae* координировать различные физиологические процессы для оптимальной адаптации к переменной окружающей среде.

Авторы работы [15] предложили характеристику различных генов репарации у *S. cerevisiae*, которые кодируют продукцию специфических ферментов : 1) ген *ada*, кодирующий ДНК-метилтрансферазу, которая берет участие в репарации метилирующих повреждений ДНК; 2) ген *hcsa*, кодирующий главную рекомбиназу у *E. coli*, и 3) ген *nth*, продукт которого (эндонуклеаза III) ответственен за репарацию основного окислительного повреждения. Бактерии *E. coli* и *S. typhimurium* реагируют на окислительный стресс экспрессией 30 генов, которые

являются составляющими регулонов *oxyR* (пероксид) и *soxRS* (супероксид). Каталазы и супероксиддисмутазы вовлечены в процесс предотвращения окислительному стрессу, тогда как эндонуклеаза IV выполняет репарацию после его влияния [16]. Например, такая экспрессия наблюдается у *E. coli* под воздействием сублетальных концентраций метилирующих агентов, что позволяет бактериям возобновлять повреждение ДНК [17].

Скрининг 3 968 генных мутантов *E. coli* дал возможность идентифицировать 99 генов, которые кодируют предотвращение токсичности метилметансульфоната (ММС), и 32 белка, которые участвуют в репарации ДНК и мРНК (матричной РНК), а также семь высоко-специфических белков, которые снижают ММС- токсичность. При этом выявлена возможность скоординированного ответа [18].

В связи с вышеизложенным важно отметить, что анализируя информацию по окислительному стрессу для различных микроорганизмов, мы не выявили сведений о хлоре, который, как окислитель, должен вызывать идентичные явления. Пока не познакомились со статьей французских ученых (Charles Bodet et al.) из лаборатории химии и микробиологии воды университета Пуатье (Université de Poitiers), которая посвящена транскриптомному ответу на обработку хлором у *L. pneumophila* [19].

Транскриптомный анализ с использованием матрицы ДНК показал, что сублетальная доза хлора индуцирует дифференцированную экспрессию 391 гена, вовлеченных в ответ на стресс, вирулентность, общий метаболизм, информационные ведущие пути и транспорт. Многие гены ответа на стресс детерминировали значительную позитивную регуляцию, тогда как

значительное количество генов вирулентности подавлялись. В частности, влияние хлора на *L. pneumophila* обусловило экспрессию генов, которые кодируют синтез клеточных антиокислительных белков, стрессовых протеинов и регуляторов транскрипции. Кроме того, специфическая активность S- трансферазы глутатиона увеличивалась после обработки хлором. Эти результаты свидетельствуют, что хлор "запускает" клеточные механизмы защиты против окислительного стресса, который вызывает адаптацию или резистентность к хлору.

Аналогичное явление, установленное С. Bodet с соавт. [19], выявлено также S. Wang с соавт. (2009, 2010) [20, 21], которые исследовали транскриптомные ответы на влияние хлора у *E. coli* и *S. enterica*. Показано, что хлор вызывает экспрессию генов, связанных с ответом на стресс, формированием биопленок, энергетическим обменом и функционированием рибосомы у *S. enterica*; с окислительным стрессом и резистентностью к антибиотикам у *E. coli*. Однако этот механизм не был полностью объяснен.

Сжато приведем результаты этих исследований [19]. Прежде всего следует отметить, что свободный хлор в дозе 2 мг/мл (в случае обеззараживания воды остаточная концентрация нормируется в диапазоне 0,3-0,5 мг/л) был неэффективен, учитывая отсутствие существенного уменьшения концентрации *L. pneumophila* по оптической плотности: установлена лишь 26 %-ю инактивация бактерий. Это позволяет предположить, что отличие между результатами выявления культурабельности и цитометрии объясняется наличием жизнеспособных, но некультурабельных бактерий после обеззараживания хлором.

Эта гипотеза согласуется с предыдущими исследованиями L. Alleron из соавт. (2008) [22] и M.S. Giao

из соавт. (2009) [23], которые показали, что хлор и монохлорамин являются промоторами образования жизнеспособных, но некультурабельных *L. pneumophila*, что может быть связано с физиологическими, а не структурными альтерациями (повреждениями) у *L. pneumophila* под воздействием хлорпрепаратов.

Интересно, что к такому же заключению пришли сотрудники Кемеровской областной санитарно-эпидемиологической станции еще в 1986 г., когда констатировали существенные недостатки метода санитарно-бактериологического анализа водопроводной хлорируемой воды [33, Раздел 2.1]. Основываясь на данных литературы, авторы допускают, что микроорганизмы, в том числе бактерии группы кишечной палочки, под воздействием неблагоприятных факторов и особенно хлора, как средству обеззараживания, находятся в угнетенном состоянии. В результате, как правило, такие микроорганизмы не выявляются на обычных питательных средах, а лишь на модифицированных, что дает возможность получить дополнительную информацию у 20-80% проб исследуемой воды. Опыт проведенного авторами эпидемиологического анализа заболеваемости кишечными инфекциями во время вспышек и сезонных подъемов в отдельных случаях свидетельствовал о водном пути распространения возбудителей, при этом показатели бактериологического качества воды часто оставались без существенных изменений.

Следующая задача авторов работы [19] заключалась в характеристике глобальной генной экспрессии с помощью транскриптомного анализа после обработки *L. pneumophila* хлором в той же дозе 2 мг/л на протяжении 1 часа. Установлено, что среди проанализированных генов сильно подавлялись 185, а 206 генов было индуцируемыми.

Индуцированные гены дифференцировались по таким функциональным категориям: ответ на стресс, вирулентность, общий метаболизм, транспорт, информационные пути, различные и неизвестные. Сравнение индуцируемых генов с угнетенными показало, что при высоком уровне индуцируемых генов ответа на стресс большая часть генов вирулентности угнеталась. Среди других функциональных категорий порядка 40% генов имели неизвестные функции, 5% генов было вовлечено в транспорт. Многие из генов связаны с метаболизмом аминокислот, как ответ на окисление белков хлором. 7-10% генов были связаны с информационными путями, в том числе регуляторы. Многие из индуцируемых генов детерминировали синтез ферментов транспозаз, которые катализируют перемещение транспозона в другую часть генома.

По мнению [24], у бактерий это может обусловить устойчивость к антибиотикам, а в целом этот механизм лежит в основе генетического разнообразия в пределах разновидностей и адаптации к переменчивым условиям жизни. Эти данные свидетельствуют, что обработка хлором вызывает преимущественно индукцию ответа на стресс и угнетение потенциала вирулентности у *L. pneumophila*. Экспрессия генов, которые кодируют белки ответа на стресс, оказалась такой: 21 индуцируемый ген кодировал эти белки, тогда как лишь 5 подавлялись. Предусматривается, что большинство этих генов вовлечено в окислительный стресс, в том числе алкилредуктаза гидропероксида (Ahp), глутаредоксин, тиоредоксин и S-трансфераза глутатиона (GST). Два гена, подобных к AhpC2D, были наиболее индуцируемыми после обработки хлором.

Подобная картина наблюдалась для Ahpс1. Ahp-ферменты каталазы и пероксидазы для распада пероксида вовлечены в ответ на окислительный стресс в случае влияния на *L. pneumophila* пероксида водорода [16], однако они могут также способствовать персистенности в биопленке [25].

Гены кодировки глутатиона (Gsts) и тиоредоксина, играющие главную роль в детоксикации во время окислительного стресса, были аналогично индуцируемыми в условиях этого эксперимента. Бактериальные Gsts играют ключевую роль в клеточной детоксикации во время биологического распада ксенобиотиков, защиты от химического и окислительного стресса и бактериальной резистентности к лекарствам [26].

В анализируемой работе С. Bodet из соавт. [19] показано что экспрессия Gsts и активность глутатиона у *L. pneumophila* с высокой вероятностью увеличены, что подтверждает значимость этого процесса в клеточных антиокислительных механизмах защиты, вызванных хлором. Наблюдалась также расширенная экспрессия двух генов кодировки белков, подобных тиоредоксину. Бактериальный тиоредоксин является главным дитионовым цитозольным восстановителем и играет доминирующую роль во многих физиологических процессах, таких как репарация белка и ответ на окислительный стресс [27].

Полученные в работе [19] данные дают возможность предположить, что ассоциация белков тиоредоксин /глутаредоксин/Ahp выполняет решающую протекторную функцию при влиянии хлора на *L. pneumophila* с помощью коррекции внутриклеточного состояния. Вместе с тем, С. Bodet с соавт. [19] установили ингибирование 36 генов, связанных с вирулентностью, и индуцирование 16 генов. Большинство генов, которые подавлялись, кодировали

компоненты Dot/Icm тип IV системы секреции, белки синтеза жгутиков, эукариотоподобные белки и важные регуляторы экспрессии генов вирулентности.

Анализируя эти результаты, можно предположить, что *L. pneumophila* становится менее вирулентной после обработки хлором при данных экспериментальных условиях. Кроме того, в подобных исследованиях по генной экспрессии после обработки хлором гены вирулентности подавлялись у *S. enterica* [21], тогда как у *E. coli* O157:H7 этого явления почти не наблюдалось [20]. Однако длительное влияние хлора на *L. pneumophila* в водных сетях может, очевидно, повлечь различный более явный ответ, который нуждается в дальнейшем изучении.

В выводе авторы [19] отмечают, что хлор инициирует ответ на стресс у *L. pneumophila*, связанный с индукцией клеточных защитных процессов. Расширенная экспрессия клеточных антиокислительных белков, стрессовых протеинов и регуляторов транскрипции отображает механизм регуляции гомеостаза бактерий. В то же время экспрессия главных генов вирулентности под воздействием хлора подавляется. Это исследование [19] подтверждает точку зрения, согласно которой хлор предопределяет у *L. pneumophila* различные адаптивные процессы, регуляция которых происходит на уровне транскрипции.

Обсуждая результаты данного анализа, следует отметить следующее.

Изложенную ранее [3-5] гипотезу относительно адаптивно-стимулирующего влияния хлора (подавляющего средства обеззараживания воды) на микроорганизмы в регламентированных остаточных концентрациях (0,3-0,5 мг/л) можно взять под сомнение в том понимании, что экспрессия главных генов вирулентности у *L. pneumophila*

под воздействием хлора угнетается. Вместе с тем, это верно лишь отчасти. Поскольку, во-первых, авторы [19] ссылаются на достаточно противоречивые данные угнетения генов вирулентности у *S. enterica* [21] и практически полное отсутствие этого явления у *E. coli* [20]; во-вторых, эта проблема находится лишь в начале изучения, что и подчеркивают авторы работы [19], в том числе в смысле отличий длительного влияния хлора на *L. pneumophila* в водораспределительных сетях; в-третьих, угнетение генов вирулентности остаточным активным хлором в отдельно взятой точке сети находится под влиянием многочисленных переменных факторов (колебание концентрации остаточного активного хлора, температуры, рН, гидравлических характеристик), в том числе во время аварийных ситуаций, когда в питьевую воду попадают загрязненные грунтовые или сточные воды. Следует также отметить перманентность наличия биопленок, где происходит горизонтальная генная передача между микроорганизмами с различными, в том числе индуцируемыми, а не только ингибированными, генами вирулентности [31, Раздел 2.2]. Это особенно характерно для отечественных водораспределительных сетей, санитарно-техническое состояние которых неудовлетворительное.

Если наша гипотеза верна, целесообразно ее проверить. Для этого следует выполнить:

а) микробиологическую оценку воды на этапах водоподготовки и в системах централизованного хозяйственно-питьевого водоснабжения с учетом сублетальности хлора; изменения вследствие этого культуральных, биохимических и вирулентных способностей санитарно-показательных, условно-

патогенных и патогенных микроорганизмов и их реактивации;

б) эпидемиологические исследования взаимосвязи водно-обусловленной заболеваемости населения с потреблением воды, которая отвечает нормативным требованиям по остаточному активному хлору и санитарно-микробиологическим показателям (исключив вирусные кишечные инфекции);

в) молекулярно-генетическое типирование обеззараженных хлором лабораторных и "диких" штаммов микроорганизмов;

г) вирусологические исследования возможного влияния хлора на реассортацию (перегруппировку) генов у эпидемически опасных кишечных вирусов (гепатит А, ротавирус, энтеровирусы, норовирус, др.) [28].

Отмеченные фундаментальные проблемы хлорирования воды имеют целиком конкретную прикладную направленность. Результаты решения этих вопросов могут рассматриваться как дополнительное обоснование необходимости внедрения более эффективных технологий обеззараживания воды и/или комбинирования хлора с другими окислителями (например, диоксидом хлора) [29, 30].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Calabrese E.J., Blain R. The occurrence of hormetic dose responses in the toxicological literature, the hormesis database: an overview. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2005. V. 202(3). P. 289-301.
2. К обоснованию гормезиса как фундаментальной биомедицинской парадигмы (обзор литературы и результатов собственных исследований). Л.М.

- Шафран и др. *Современные проблемы токсикологии*. 2010. № 2-3. С. 13-23.
3. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф. Обеззараживание воды: к анализу вклада в эволюцию адаптивной мультирезистентности водных патогенов. *Східноєвропейський журнал громадського здоров'я*. 2011. № 1(13). С. 160-161.
  4. Мокиенко А.В. Гормезис и мультирезистентность бактерий: к анализу вклада в эволюцию эпидемического процесса. Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: XV з'їзд мікробіологів, епідеміологів, паразитологів України (23–25 листопада 2011, Харків). С. 46.
  5. Мокиенко А.В., Петренко Н.Ф. Гормезис как пусковой механизм регуляторных мутаций и его роль в формировании мультирезистентности бактерий. *Современные проблемы токсикологии*. 2011. № 5. С. 47.
  6. Biological stress response terminology: Integrating the concepts of adaptive response and preconditioning stress within a hormetic dose–response framework. E.J. Calabrese et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007. V. 222(1). P. 122-128.
  7. Volkert M.R. Adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage. *Environ. Mol. Mutagen.* 1988. V. 11(2). P. 241-255.
  8. Samson L., Cairns J. A new pathway for DNA repair in *Escherichia coli*. *Nature*. 1977. V. 267. P. 281-283.
  9. Cairns J. Efficiency of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylating agents. *Nature*. 1980. V. 286(5769). P. 176-178.

10. Aldrick A.J., Rowland I.R., Gangolli S.D. Exposure of *E. coli* to nitrosocimetidine induces the adaptive response to alkylating agents. *Mutat. Res.* 1984. V. 139(3). P. 111-114.
11. An adaptive response of *E. coli* to low levels of alkylating agent: comparison with previously characterised DNA repair pathways. P. Jeggo et al. *Mol. Gen. Genet.* 1977. V. 157(1). P. 19.
12. Alkylating agents induce UVM, a recA-independent inducible mutagenic phenomenon in *Escherichia coli*. G. Wang et al. *Genetics.* 1995. V. 141(3). P. 813-823.
13. Positive control of a regulon for defenses against oxidative stress and some heat-shock proteins in *Salmonella typhimurium*. M.F. Christman et al. *Cell.* 1985. V. 41(3). P. 753-762.
14. The stress response in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. J.L. Folch-Mallol et al. *Rev. Latinoam. Microbiol.* 2004. V. 46(1-2). P. 24-26.
15. Brozmanová J., Vlcková V., Chovanec M. How heterologously expressed *Escherichia coli* genes contribute to understanding DNA repair processes in *Saccharomyces cerevisiae*. *Curr. Genet.* 2004. V. 46(6). P. 317-330.
16. Farr S.B., Kogoma T. Oxidative stress responses in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Microbiol. Rev.* 1991. V. 55(4). P. 561-585.
17. Kleibl K. Molecular mechanisms of adaptive response to alkylating agents in *Escherichia coli* and some remarks on O(6)-methylguanine DNA-methyltransferase in other organisms. *Mutat. Res.* 2002. V. 512(1). P. 67-84.
18. Systems based mapping demonstrates that recovery from alkylation damage requires DNA repair, RNA

- processing, and translation associated networks. J.P. Rooney et al. *Genomics*. 2009. V. 93(1). P. 42-51.
19. Legionella pneumophila transcriptional response to chlorine treatment. C. Bodet et al. *Water Res.* 2012. V. 46(3). P. 808-816.
20. Transcriptomic response of Escherichia coli O157:H7 to oxidative stress. S. Wang et al. *Appl. Environ. Microbiol.* 2009. V. 75(19). P. 6110-6123.
21. Transcriptomic responses of Salmonella enterica serovars Enteritidis and Typhimurium to chlorine-based oxidative stress. S. Wang et al. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. V. 76(15). P. 5013-5024.
22. Long-term survival of Legionella pneumophila in the viable but nonculturable state after monochloramine treatment. L. Alleron et al. *Curr. Microbiol.* 2008. V. 57(5). P. 497-502.
23. Validation of SYTO 9/propidium iodide uptake for rapid detection of viable but noncultivable Legionella pneumophila. M.S. Giao et al. *Microb. Ecol.* 2009. V. 58(1). P. 56-62.
24. Reznikoff W.S. Tn5 as a model for understanding DNA transposition. *Mol. Microbiol.* 2003. V. 47(5). P. 119-1206.
25. Transcriptional profiling of Legionella pneumophila biofilm cells and the influence of iron on biofilm formation. T. Hindre et al. *Microbiology*. 2008. V. 154(1). P. 30-41.
26. Glutathione transferases in bacteria. N. Allocati et al. *FEBS J.* 2009. V. 276(1). P. 58-75.
27. Zeller T., Klug G. Thioredoxins in bacteria: functions in oxidative stress response and regulation of thioredoxin genes. *Naturwissenschaften*. 2006. V. 93(6). P. 259-266.

28. Мокієнко А.В., Гоженко А.І., Петренко Н.Ф. Хлорування води: знезараження або адаптивність, інактивація чи стимуляція? *Вісник національної академії наук України*. 2012. №11. С. 32-40.
29. Петренко Н. Ф. Наукове обґрунтування комбінованих методів знезараження питної води. Дис. ... д. б. н: 14.02.01 ДУ „Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва Академії медичних наук України”. К. 2012. 396 с.
30. Мокиенко А.В. Обеззараживание воды. Гигиенические и медико - экологические аспекты. Том 4. Ультрафиолетовое облучение и комбинированные методы. Одесса. Фенікс. 2020. 378 с.

#### ***10.4 Биопленки госпитальных экосистем: от антагонизма к синергизму***

Анализ, проведенный в монографии [31, Раздел 2.2], в том числе в обзорах [32, Раздел 2.2; 1] показывает: биопленка – это не хаотичный конгломерат микробов, не связанных между собой, но самоорганизующаяся самодостаточная регулируемая система, которую по праву можно назвать самостоятельной формой биоты и важнейшей биотической компонентой биосферы.

Фундаментальные принципы организации биопленок состоят в следующем.

1. Убиквитарность (вездесущность) биопленок как основной доминанты существования бактерий в окружающей среде (более чем 99,9 % бактерий растут в биопленках на широком разнообразии поверхностей) [1].

2. Оппортунизм бактерий биопленки, которые с удобством и выгодой (дословно с латыни) используют

возможность (дословно с английского) пребывать в организме бессимптомно (*S. aureus*, как условно – патогенный микроорганизм, обнаруживается в носоглотке 20-30 % здоровых взрослых лиц), так и вызывать острые и хронические инфекции, вплоть до септических состояний, при иммунодефицитах различного генеза.

3. Наличие высокорезистентных клеток – персистеров: выжившие персистеры восстанавливают исходную популяцию биопленки. Персистеры - это альтруистические клетки, жертвующие быстрым размножением ради выживания популяции родственных клеток в присутствии летальных факторов. Исследования показали, что проблемы лечения инфекций, связанных с бактериальными биопленками, в значительной степени определяются наличием в них персистеров [2].

4. Наличие экзополисахаридного матрикса, который на 95 % состоит из воды [3] и представляет собой одновременно «тело» биопленки и субстрат для обмена генетической информацией и сигнальными молекулами.

5. Мультиантибиотикобиоцидорезистентность бактерий биопленки. Эта проблема подробно обсуждена в предыдущих фрагментах этого раздела (10.1-10.3). Остается отметить следующее. Гормезис, как результат сублетального стресса, есть не что иное, как универсальный механизм формирования устойчивых к внешним воздействиям бактерий, которые в биопленке находят свою экологическую нишу для дальнейшего возрастания устойчивости к этому стрессу. Это своего рода известный в патологической физиологии «порочный круг», когда причина и следствие в формировании патологии постоянно меняются, усугубляя патологический процесс.

6. Устойчивость биопленок к внешним физическим воздействиям, например парадоксальная способность

формироваться с большей скоростью в турбулентных (образовавшаяся структура является очень вязкоупругой и эластичной [4]), а не в ламинарных потоках (биопленки имеют низкий предел прочности и легко деформируются).

7. Наличие Quorum-Sensing - ощущения кворума – способности бактерий общаться друг с другом сигнальными молекулами (автоиндукторами) от каждой индивидуальной бактерии, что позволяет их колониям в биопленке регулировать коллективное поведение и функционировать как единый организм с самостоятельными системами регуляции движения, роста, защиты, размножения, токсичности и вирулентности [5].

8. Ассоциация со свободно - живущими амебами (FLA), например *Hartmannella vermiformis* и *Acanthamoeba castellanii*, амебо-резистентных бактерий (ARB), чаще всего *Legionella spp.* и нетуберкулезных *Mycobacterium spp.*, подтверждением чему является работа [6] и наши предыдущие публикации [80, 4.1.4; 150, 4.1.5], согласно которым FLA являются резервуаром для этих ARB, что подчеркивает важность учета амеб при контроле качества воды в больницах. Показано, что биопленки не только обеспечивают защиту бактерий, но и дают возможность активно обороняться от клеток, пытающихся фагоцитировать биопленку.

По разным оценкам, с биопленками связаны от 60 % [3] до 80 % [1] заболеваний человека. Схематическая оценка значимости биопленок в наиболее манифестных патологиях [31, Раздел 2.2] свидетельствует, что это только верхушка айсберга. В настоящее время очевидно существование ассоциации между возникновением биопленок и инфекцией при определенных патологиях. Микроорганизмы, внеклеточные компоненты биопленки, ее природа и характер патогенности изменяются от одних

условий болезни к следующим. Однако, в каждом конкретном случае существуют определенные общие неизменные закономерности: продукция внеклеточного матричного полимера, устойчивость к антимикробным средствам, которая увеличивается с возрастом биопленки, и устойчивость к факторам иммунной системы.

Результаты эпидемиологических исследований неопровержимо свидетельствуют о роли биопленок в инфекционных болезнях и в результате воздействия медицинских устройств. Это может быть особенно важным для пациентов с теми или иными явлениями иммунодефицита. Предложенные механизмы такой взаимосвязи, по данным [31, Раздел 2.2] следующие:

- отделение клеток или их скоплений из биопленок медицинских устройств в кровотоки или в мочевыводящие пути [7];
- продукция эндотоксинов,
- устойчивость к иммунной системе организма,
- образование ниши для генерирования устойчивых микроорганизмов (через обмен плазмидами с генами резистентности).

В связи с изложенным возникает вполне справедливый вопрос: как гарантированно удалить биопленки. Именно так, а не иначе, поскольку минимальное их количество всегда и при всех адекватных условиях обеспечит прежний (а может и более бурный) рост и выживание. Этому вопросу мы посвятили более чем пристальное внимание в соответствующем разделе.

Здесь уместно вспомнить мнение Rodney M. Donlan и J. William Costerton [32, Раздел 2.2]: «Все попытки контроля за формированием биопленки в промышленных системах потерпели неудачу. Следует ожидать равную нехватку успеха при таком же подходе к медицинским

устройствам». Заканчивая этот обзор, авторы акцентируют: необходимо исследовать любую инфекцию, резистентную к антибиотикотерапии и к системам иммунной защиты, с экспрессией соответствующих генов, кодирующих невосприимчивый бактериальный фенотип. Кроме того, необходимо использовать фенотип биопленки каждого возбудителя хронической инфекции для получения новых вакцин и антибиотиков, направленных на инактивацию биопленок как источника многих болезней.

Анализ значимости актуальных возбудителей нозокомиальных инфекций *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* в формировании биопленок показал, что эти возбудители наиболее часто поражают пациентов, а их выделение из всевозможных объектов внутрибольничной среды дает все основания рассматривать их как наиболее частых и опасных причин нозокомиальных инфекций. Здесь следует обратить внимание на ряд обстоятельств, которые лежат в основе чрезвычайно трудной излечимости инфекционных патологий, вызванных этими бактериями. Первое - это многофакторность формирования стафилококками биопленок за счет автоиндукторов в системе *quorum sensing*, что определяет способность этого микроорганизма к высокой адаптации к факторам окружающей среды и иммунной системы, состоящей, в том числе, в многошаговой миграции из биопленок и обратно в процессе персистенции в организме. Второе – механизм взаимосвязи апоптоза определенных бактерий *P. aeruginosa* в биопленке с освобождением *Psl* на поверхности этих клеток, разрушением существующей матрицы и выходом бактерий за пределы биопленки [8].

Вместе с тем, следует учитывать способность *P. aeruginosa* к бактерициногении. Бактериоцины – это группа гетерогенных антибиотикоподобных веществ,

преимущественно белковой природы, которые синтезируются большинством бактерий и характеризуются бактерицидным действием относительно представителей филогенетически близких видов [9]. К данной группе относятся киллерные факторы с разными морфологическими и биохимическими свойствами: пептиды, низкомолекулярные белки, ферменты, фагоподобные структуры [10]. Узкая специфичность действия и белковая природа бактериоцинов отличает их от классических антибиотиков [11]. Ранее было показано, что бактериоцины отдельных штаммов *P. aeruginosa* характеризуются высокими показателями киллерной активности, которая может достигать 26 млн ЕА/мл [12, 13] и, при этом, способны угнетать рост более чем 75 % использованных в работе культур того же вида [14].

Установлено, что внесение бактериоцинов штамма УКМ В-330 к индикаторной культуре *P. aeruginosa* УКМ В-12 приводит к снижению количества клеток в биопленочной форме на 2 порядка по сравнению с таким в контрольных вариантах на 1 сутки культивирования [15]. В дальнейшем, а также относительно микроорганизмов в планктонной форме, антимикробного действия данных веществ не наблюдалось. Бактериоцины, выделенные из культуры УКМ В-333, действовали на клетки в обеих формах. При этом, в опытном варианте наблюдалось уменьшение количества микроорганизмов в составе биопленки в 60 и в 5 раз, а в планктонной форме – в 1200 и в 4 раза на 1 и 2 сутки, соответственно [15]. Возможность воздействия на биопленочную форму бактерий очевидно связана с нуклеазными свойствами, которые были показаны у описанных бактериоцинов [16]. Вещества *P. aeruginosa* УКМ В-353 такими свойствами не обладали и действовали исключительно на микроорганизмы в планктонной форме,

приводя к снижению их численности в опытных вариантах в 2 и 8 раз в течение первых двух суток культивирования. Также необходимо отметить, что внесение исследуемых бактериоцинов приводило к уменьшению процента покрытия образцов биопленкой в 3-10 раз на протяжении всего периода наблюдения [15]. Таким образом, бактериоцины можно рассматривать как эффективное средство влияния на планктонную и биопленочную формы *P. aeruginosa*, которое позволяют регулировать численность микроорганизмов в бактериальных популяциях независимо от формы их существования.

Полученные результаты коррелируются с данными [17], согласно которым значительная часть известных вторичных метаболитов, произведенных флуоресцирующими псевдомонадами, обладают антибиотической или фитотоксической активностью. Большинство антибиотиков, изолированных из фильтратов культуры *Pseudomonas*, являются феназинами, пирролнитрил-типичными антибиотиками, пиокомпонентами и производными индола, которые относятся к классу азотсодержащих гетероциклов. Другой класс вторичных продуктов метаболизма *Pseudomonas* включает необычные аминокислоты и пептиды. В дополнение к этим двум главным группам вторичных метаболитов относятся некоторые гликолипиды, липиды и алифатические соединения. Bergstrom и соавт. [18] сообщали об экстракции из клеток *P. aeruginosa* пиожирной кислоты, антибиотика, эффективного по отношению к *Mycobacterium tuberculosis*.

В настоящее время образование антибиотиков некоторыми флуоресцирующими видами *Pseudomonas spp.* считается важным фактором в конкурентовании микроорганизмов, причем признается многообразие

антибиотиков, продуцируемых разными видами. Флуоресцирующие виды *Pseudomonas* являются самой крупной и, вероятно, наиболее многообещающей группой бактерий из-за их способности к быстрой и активной колонизации и к предотвращению инфицирования патогенными микроорганизмами [19].

В этом плане представляет интерес бактерицидное действие минеральных вод, которое подробно изучено в диссертационной работе [20], обосновано методически [21, 22] и получило дальнейшее развитие в исследованиях по гигиеническому обоснованию улучшения качества фасованной минеральной природной лечебно-столовой воды [23].

Среди общего числа сапрофитных микроорганизмов из фасованной негазированной минеральной воды (МВ) до и после фильтрации и сатурации выделены пять штаммов, которые исследованы на биологические свойства и идентифицированы в Институте микробиологии и вирусологии им. Д.К. Заболотного НАН Украины.

Установлено, что полученные штаммы являются представителями 4 родов: *Pseudomonas*, *Vibrio*, *Kytococcus* и *Flavobacterium*. Изолят 1 был классифицирован как *Pseudomonas libanensis*, изолят 2 отнесен к виду *Vibrio metschnikovii*, изолят 3 идентифицирован как *Pseudomonas veronii*, изолят 5 принадлежал к *Kytococcus sedentarius*, изолят 6 является представителем *Flavobacterium saliperosum*.

Идентифицированные микроорганизмы проверены на способность влиять на развитие условно-патогенных микроорганизмов.

Установлено антагонистическое влияние штаммов *P. libanensis* на развитие *E. faecalis* и *P. aeruginosa*; *V. metschnikovii* - на *S. epidermidis*, *E. faecalis* и *E. coli*; *K.*

*sedentarius* - на *S. epidermidis*, *S. aureus* и *E. faecalis*; *F. saliperosum* - на *S. epidermidis*, *S. aureus*, *E. faecalis*; *E. coli*. Только один штамм *P. veronii*, в отличие от других видов бактерий, стимулировал развитие *E. coli* [23].

Это подтверждает результаты предшествующих наблюдений о бактерицидном действии микрофлоры минеральной воды «Нафтуса» на некоторые условно-патогенные бактерии, выделенные у больных с заболеваниями почек и мочевыводящих путей [24]. Среди 326 испытанных штаммов 112 подавляли рост *S. pyogenes*, 43 - *E. coli*, 39 - *C. albicans*, 9 - *P. aeruginosa*.

Вышеизложенное коррелируется с недавней работой по изучению антибиопленковой активности штамма 3J6 морских бактерий *Pseudoalteromonas sp. 3J6* [25], выращенных в динамических условиях, по отношению к смешанной биопленке, сформированной из штамма 4J6 *Bacillus sp.*, но в которой доминировали штаммы *Paracoccus sp. (4M6)* и *Vibrio sp. (D01)*. Супернатант *Pseudoalteromonas sp. 3J6* (жидкая культура SN3J6) обладал антибактериальной активностью против свободно живущих *Paracoccus sp. (4M6)* и *Vibrio sp. (D01)*, ингибировал их способность размножаться на биопленках отдельных штаммов и вызывал рост числа нежизнеспособных ячеек в 48-часовых биопленках. Биопленка чувствительных штаммов была уменьшена 3-530-кратно, проценты нежизнеспособных ячеек увеличены 3-225-кратно. Что особенно важно, SN3J6 ингибировал формирование биопленки, сформированной тремя штаммами *P. aeruginosa*, *S. enterica* и *E. coli*. Такая активность антибиопленки обнаружена впервые и открывает множество применений для *Pseudoalteromonas sp. 3J6* и/или ее активных экзопродуктов в стратегиях профилактики биопленки.

В заключении этого фрагмента целесообразна пространная ремарка, которая, как это показано ниже, имеет смысл.

Бактерии - первые живые существа нашей планеты. Они появились на Земле, как минимум, 3,5 млрд. лет назад. Человеку современного типа всего около 35 тыс. лет. Мы моложе микробов в миллион раз. Очевидно, они играли некую конструктивную и неизвестную Чарльзу Дарвину роль в процессе образования видов на нашей планете, который извне и изнутри всех без исключения органических форм буквально окутан и пронизан бактериальной "атмосферой" [26]. Автор ссылается на мнение члена-корреспондента РАН В.В. Малахова: «мы не должны забывать, что в каждой клеточке нашего тела живут крошечные потомки древних оксифильных бактерий, которые прокрались в организм наших далеких предков 2 млрд. лет назад и продолжают существовать в нас, сохраняя собственные гены и свою особую биохимию» [27]. Поэтому относиться к микроорганизмам как к заведомо заклятым врагам человечества, по меньшей мере, несправедливо, а в принципе неверно и более того - пагубно.

Микрофлора - неотъемлемый компонент существования растений, животных и человечества, всей окружающей человека внешней среды и внутренней среды его организма. Жизнь без активного участия бактерий невозможна так же, как без пищи, воды, воздуха, гравитации. Необходимые организму бактерии, которые поддерживают тонус и баланс с патогенными микробами, обеспечивают процесс переваривания пищи и извлечения из неё полезных веществ. Именно бактерии, обладающие в максимально примитивном варианте функциями, в принципе аналогичными эндокринной, иммунной и нервной системам регуляции жизнедеятельности людей,

обуславливают блокирование либо пуск, а также течение патологических процессов. От нормальной микрофлоры зависит здоровье человека, гомеостаз макроорганизма "хозяина", его энергетический и адаптационный потенциал, включая психологический статус и поведение.

Микробы в известном смысле регулируют не только состояние здоровья, но и поведение людей. Поэтому есть смысл налаживать с ними взаимовыгодные отношения, а не громить их всех без разбора по любому, подчас не стоящему того поводу, тяжёлой артиллерией всё более мощных и разнообразных синтетических антибиотиков. Количество бактерий в теле человека на один-два порядка превышает число соматических клеток макроорганизма. Бактерии, населяющие организм и кожные покровы человека, составляют от 3 до 5% веса его тела. Этот «рассеянный» по всему телу физиологический орган является эволюционным предшественником и индикатором состояния практически всех функциональных систем организма.

Новейшие открытия позволяют рассматривать микробную популяцию в качестве единой системы, обладающей рядом свойств и особенностей, которые отсутствуют у отдельных бактерий. Это ставит вопрос о разработке микробиологических средств торможения и купирования патологического процесса, всегда имеющего популяционный бактериальный подтекст, с помощью искусственно направленных мутаций самих бактерий либо их генов роста.

Многие болезни можно предупреждать и лечить микробиологическими средствами, способными помочь организму в коррекции не только микробных, но и обусловленных ими или связанных с ними патологий иной этиологии, в том числе путём образования в случае необходимости естественных антибиотикоподобных

веществ. Автор [27] ссылается на работы по созданию искусственной бактерии, которая сможет мигрировать по артериям и питаться атеросклеротическими бляшками, расчищая стенки коронарных сосудов и предотвращая образование тромбов. Осуществление этого проекта избавит множество людей от скоропостижной смерти, а также от аортокоронарных пластики и шунтирования.

Вышеизложенное дает автору право на заведомо парадоксальное, на первый взгляд, суждение, которое можно рассматривать как вывод из предшествующего анализа: если биопленку невозможно удалить биоцидами и антибиотиками, то почему человеку не переформатировать свои отношения с ней из антагонистических в симбиотические, создавая искусственные биопленки из бактерицидных штаммов бактерий, которые либо будут создавать защитную пленку на эпидемически значимых медицинских устройствах и поверхностях, либо замещать инфектные биопленки на бактерицидные в живом организме. Последнее открывает совершенно иные перспективы изучения биопленок для обоснования разумного их сосуществования с человеком [28].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Microbial biofilms. J. W. Costerton et al. *Annu. Rev. Microbiol.* 1995. V. 49. P. 711-745.
2. Льюис К. Персистирующие клетки и загадка выживания биопленок. *Биохимия.* 2005. Т. 70(2). С. 327-336.
3. Characklis W. G., Marshall K. C. Biofilms: a basis for an interdisciplinary approach. In W. G. Characklis and

- K. C. Marshall (ed.). *Biofilms*. John Wiley & Sons, New York, N.Y. 1990. P. 3-15.
4. Oscillation characteristics of biofilm streamers in turbulent flowing water as related to drag and pressure drop. P. Stoodley et al. *Biotechnol. Bioeng.* 1998. V. 57. P. 536-544.
  5. Rumbaugh K. P., Griswold J. A., Hamood A. N. The role of quorum sensing in the in vivo virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbes Infect.* 2000. V. 2. P. 1721-1731.
  6. Biodiversity of Amoebae and Amoeba-Resisting Bacteria in a Hospital Water Network. V. Thomas et al. *Applied and Environmental Microbiology.* 2006. V. 72(4). P. 2428-2438.
  7. Gotz F. Staphylococcus and biofilms. *Mol. Microbiol.* 2002. V. 43. P. 1367-1378.
  8. Mulcahy H., Charron-Mazenod L., Lewenza S. Extracellular DNA chelates cations and induces antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *PLoS Pathogs.* 2008. V. 4. e1000213.
  9. Балко А.Б. Характеристика, свойства, перспектива применения бактериоцинов. *Мікробіол. журн.* 2012. Т.74(6). С. 54-61.
  10. Bacteriocin as weapons in the marine animal-associated bacteria warfare: inventory and potential applications as an aquaculture probioticю F. Desriac et al. *Mar. Drugs.* 2010. V. 8(4). P. 1153-1177.
  11. Daw M. A., Falkner F. R. Bacteriocins: Nature, Function and Structure. *Microm.* 1996. V.27(6). P. 467-479.
  12. Балко А.Б., Видасов В.В., Авдеева Л.В. Оптимизация условий индукции бактериоцинов

- Pseudomonas aeruginosa*. *Мікробіол. журн.* 2013. Т.75(1). С. 58-64.
13. Видасов В.В., Балко О.Б., Авдєєва Л.В. Особливості отримання окремих типів бактериоцинів *Pseudomonas aeruginosa*. Naukowa przestrzeń Europy – 2013: Materiały IX międzynarodowej naukowo-praktycznej konferencji (07-15 kwietnia 2013). Vol. 30. Nauk biologicznych. Chemia i chemiczne technologie. Geografia i geologia. Przemysł: Nauka i studia, 2013. С. 23-25.
  14. Балко А.Б., Авдеева Л.В. Антисинегнойная активность бактериоциноподобных веществ бактерий рода *Pseudomonas*. Биология– наука XXI века: Материалы 15-ой Международной Пущинской школы-конференции молодых ученых (18 – 22 апреля 2011 г.). Пущино, Россия, 2011. С. 193-194.
  15. Влияние бактериоцинов на планктонную и биопленочную формы *Pseudomonas aeruginosa*. О.И. Балко и др. Тези доповідей XIII з'їзду Товариства мікробіологів ім. С.М. Виноградського, Ялта, 01-06 жовтня 2013 р., "Патент", 2013. С. 312.
  16. Balko O.B., Balko O.I., Avdeeva L.V. Pyocins as effective means against *Pseudomonas aeruginosa*. Пути развития биотехнологии в Туркменистане: Материалы международной научной конференции (20-21 ноября 2013 г.). г. Туркменбаши, Туркменистан, 2013. С. 301-303.
  17. Leisinger T., Margraff R. Secondary metabolites of the fluorescent pseudomonads. *Microbiological Reviews*. 1979. V. 43. P. 422-442.
  18. Bergstrom S., Theorell H., Davide H. On a metabolic product of *Pseudomonas pyocyanea*. Pyolipic acid,

- active against *Mycobacterium tuberculosis*. *Ark. Kemi Mineral. Geol.* 1947. V. 23A. P. 1-12.
19. Бутилированная вода: типы, состав, нормативы / под ред. Д. Сениор, Н. Деге; пер. с англ. Е. Бровниковой, Т. Зверевич. СПб. : Профессия 2006. 424 с.
  20. Николенко С.И. Микрофлора слабоминерализованных вод типа «Нафтуся» и ее влияние на их бальнеологические свойства. дис. к. б. н.: 03.00.07, 145.00.34. Одесский научно-исследовательский институт курортологии. Одесса, 1988. 180 с.
  21. Методика визначення бактерицидності рідких природних лікувальних ресурсів та преформованих засобів. Затверджено Наказом Міністерства охорони здоров'я України 25. 08. 2010 р., № 717.
  22. Посібник з методів контролю природних мінеральних вод, штучно-мінералізованих вод та напоїв на їх основі та преформованих засобів. Ч.2. Мікробіологічні дослідження. С. І. Ніколенко та ін. Київ. «КІМ». 2011. 52 с.
  23. Хмелєвська О.М. Гігієнічне обґрунтування покращення якості фасованої природної мінеральної лікувально-столової води. автореф. дис. к. б. н. 14.02.01. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. Київ, 2013. 24 с.
  24. Конотоп Г.И. Изучение микрофлоры минеральной воды «Нафтуся» в процессе эксплуатации трускавецкого месторождения. автореф. дис. к. б. н. 03.00.07. Ордена Трудового Красного Знамени Институт микробиологии и вирусологии им. ак. Д.К. Заболотного. Киев, 1983. 22 с.

25. Antibiofilm Activity of the Marine Bacterium *Pseudoalteromonas sp. Strain 3J6*. A. Dheilly et al. *Appl. Environ. Microbiol.* 2010. V. 76. P. 3452-3461.
26. Андреев И. Л. Человек и бактериальный мир: проблемы взаимодействия. *Вестник Российской академии наук.* 2009. Т.79(1). С. 41-49.
27. Малахов В.В. Великий симбиоз: происхождение эукариотной клетки. *В мире науки.* 2004. № 2. С. 25-34.
28. Мокієнко А.В. Біоплівки шпитальних екосистем: від антагонізму до синергізму. *Вісник національної академії наук України.* 2014. №7. С. 34-44.

### ***10.5 Цианобактерии и цианотоксины: миф или реальность?***

В разделе 4.1.6.1 представлена характеристика цианобактерий и результаты их выявления в некоторых озерах Украинского Придунавья (Одесская область), которые исследовались с точки зрения оценки влияния воды поверхностных водоемов на состояние здоровья населения [85, 4.1.6.1]. Поэтому, следующим этапом исследований было определение возможного влияния воды озер Кагул, Ялпуг, Катлабух на организм лабораторных животных.

Необходимость этих исследований продиктована несколькими обстоятельствами. Главное из них – это ограниченность отечественных исследований относительно цианобактерий и оценки потенциальной значимости продуцируемых ими цианотоксинов с токсиколого-гигиенических позиций, за исключением уже упомянутых публикаций [26, Введение; 90, 4.1.6; 85, 4.1.6.1]. Во-вторых – это отсутствие в Украине как аттестованных, так и любых

других методик определения цианотоксинов в воде. В-третьих, это относительно небольшое количество данных литературы относительно влияния цианотоксинов на состояние теплокровных животных и человека, о чем свидетельствуют данные литературы в разделе 4.1.6.

Установлено, что употребление здоровыми крысами воды этих озер вызывало комплекс функциональных и структурных изменений системного характера [85, Раздел 4.1.6.1].

Влияние на центральную нервную систему (ЦНС) состояло в повышении ее функциональной активности, более выраженной при воздействия воды озер Кагул и Катлабух. Возбуждение ЦНС сопровождалось усилением детоксикационной функции печени, что для воды оз. Катлабух выражалось в деструктивных процессах в гепатоцитах. Активность функционирования вегетативной нервной системы (ВНС) практически не менялась. Транспортная функция крови под влиянием вод озер Кагул и Ялпуг оставалась неизменной, вода оз. Катлабух несколько усиливала ее. Последнее обстоятельство может быть связано с влиянием этой воды непосредственно на систему энергообразования. Компенсация ее недостаточности системой перекисного окисления липидов (ПОЛ) создает предпосылки для формирования изменений в иммунном ответе. Установлено достоверное снижение активности системы антиоксидантной защиты (АОЗ) (каталаза  $p < 0,01$ ) и достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение показателя тимоловой пробы, что свидетельствует об определенном угнетении белоксинтезирующей функции печени и является нежелательным с точки зрения инактивации гуморальной составляющей иммунного ответа (оз. Кагул). Для воды оз. Ялпуг (питьевой водозабор г. Болград) показано достоверное увеличение количества

гетерогенных антител (ГА) ( $< 0,001$ ) и циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) ( $< 0,005$ ), что характерно для выраженной интоксикации веществами органической природы и склонности организма к воспалительным реакциям; появление антител к веществам печени и головного мозга ( $< 0,001$ ), что свидетельствует о наличии аутоиммунных реакций, как определенной основы для дистрофических и деструктивных процессов. Установлено некоторое увеличение активности аланинаминотрансферазы (АлТ) и аспартатаминотрансферазы (АсТ), то есть присутствуют определенные реакции трансаминирования. Констатировано резкое снижение активности каталазы ( $< 0,05$ ) при условии роста содержания малонового диальдегида (МДА) ( $< 0,05$ ), то есть можно говорить об интенсификации ПОЛ при условии угнетения АОЗ. Это можно рассматривать как основу для развития дистрофических процессов в органах и тканях. Схожее влияние констатировано для воды оз. Катлабух: достоверный рост содержания ГА ( $< 0,005$ ) и количества антител печени ( $< 0,001$ ); активности АлТ и АсТ ( $< 0,01$  и  $< 0,05$  соответственно); максимальное для опытных групп животных и достоверное ( $< 0,01$ ) увеличение содержания МДА при одновременном существенном ( $< 0,01$ ) снижении активности каталазы.

Неблагоприятное влияние воды озер Кагул, Ялпуг, Катлабух на структурную характеристику внутренних органов подопытных крыс состояло, прежде всего, в дистрофических изменениях печени, которые сильнее всего проявлялись в группе крыс, которые получали воду оз. Катлабух.

Это может быть обусловлено продолжительным влиянием возможных ксенобиотиков, которое, тем не

менее, не вызывает быстрого истощения адаптационных механизмов. Имела место резкая перегрузка эпителия канальцев почек белком, а также задержка воды в интерстициальных прослойках. В селезенке обнаружены определенные признаки дистрофии, вызванные функциональным истощением компенсаторной активности, обусловленной продолжительным, не грубым, но изнурительным действием внешних факторов. Установлены признаки массовой гибели эритроцитов. В головном мозге выявлены дистрофические изменения гипоксического характера, особенно выраженные при воздействии воды оз. Катлабух.

Принимая во внимание отсутствие гигиенически значимых концентраций антропогенных загрязнителей в воде этих озер, можно предположить следующее. В случае превышения минерализации и концентраций основных катионов и анионов воды (как это имеет место в воде оз. Каталабух), наличия высоких уровней общего органического углерода при условии органической природы цианотоксинов (олигопептиды, алкалоиды, липополисахариды) возможно формирование токсичных органоминеральных комплексов, действие которых до сих пор не исследовалась. Образование таких комплексов вполне вероятно, если учесть, например, зависимое от молекулярного веса образование лигандов с медью, цинком, свинцом и кадмием фракций растворенного органического углерода, продуцентом которого является цианобактерия *Cylindrospermopsis raciborskii* [1].

Высказанное ранее обоснование токсикологического значения гормезиса, как универсальной биомедицинской парадигмы [1,2, Раздел 10.3], свидетельствует, что возможное действие цианотоксинов и/или токсичных органоминеральных комплексов состоит в горметической

стимуляции детоксикационной функции печени. Однако, здесь следует иметь в виду, что в природных водоемах едва ли могут создаваться условия для сугубо и только горметических влияний. Установленная ранее стимуляция сперматогенеза у здоровых крыс под влиянием диоксида хлора в питьевой бутилированной воде [38, Раздел 2.1; 2], разумеется, не может быть сопоставима с влиянием озерной воды. То есть, существование гормезиса в чистом виде в природных экосистемах, особенно тех, которые подвержены персистирующему антропогенному влиянию, представляется сомнительным. Поэтому, в данном случае, с нашей точки зрения, имеет место конвергенция (сближение) горметических и «доза-эффектных» (классических) токсикологических воздействий, в результате чего сначала возникают функциональные изменения на уровне ЦНС и определенные метаболические сдвиги, а затем вследствие продолжительного, не грубого, но интермитирующего изнурительного действия внешних факторов - дистрофические изменения в клетках, в нашем случае, печени, селезенки, головном мозге. Возможно, это в определенной степени объясняет кардинальные изменения динамики патологических процессов (инфекционных и неинфекционных) в последние десятилетия, которые состоят в постепенном изменении патологических состояний от острых процессов (например, с галолирующей лихорадкой) к хронизации заболеваний с тенденцией к развитию аутоиммунных и генетически детерминированных (орфанных) патологий. Не исключено, что именно продолжительное изнурительное, а не летальное, действие внешних факторов на организм является причиной выявленного нами постепенного уменьшения смертности одновременно с ростом инфекционной и неинфекционной заболеваемости

населения в данном регионе, что, вероятно, можно рассматривать как общую тенденцию. Насколько это возможно распространить на биоту всех уровней организации, вопрос открыт, но обращает на себя внимание тот факт, что по результатам биотестирования на короткоциклических гидробионтах наименьшая плодовитость в сравнении с контрольными самками цериодафний выявлена при анализе образца, который не имел острой летальной токсичности [85, Раздел 4.1.6.1].

По результатам биотестирования образцов воды изученных озер на микробной тест-системе *Salmonella typhimurium* TA 98 установлено наличие слабого или умеренного токсического воздействия в сочетании с мощной мутагенной активностью [85, Раздел 4.1.6.1]. Это можно рассматривать как дополнительный аргумент загрязнения этих поверхностных водоемов, особенно, если сравнивать полученные данные с предыдущими: вода других поверхностных водных объектов, которые являются источниками водоснабжения населенных пунктов, а именно р. Ингулец (г. Желтые воды), Кременчугского водохранилища (г. Кременчуг), р. Черная (г. Севастополь), характеризовалась не только отсутствием токсичности, а наоборот стимулировала размножение тест-объекта. Кроме того, показано, что вода этих поверхностных источников или не имела мутагенной активности (р. Ингулец, Кременчугское водохранилище), или проявляла ее в умеренной форме (р. Черная) [29, Раздел 10.3].

Таким образом, актуальность проблемы цианобактерий и цианотоксинов, принимая во внимание глобальность эвтрофикации поверхностных водоемов, не вызывает сомнений, о чем свидетельствуют всесторонние исследования различных ее аспектов за рубежом. Для Украины эта проблема останется неразрешимой до тех пор,

пока не будут приняты соответствующие меры, а именно: мониторинг содержания цианобактерий в воде поверхностных водоемов; внедрение стандартизованных методик определения цианотоксинов в воде и их идентификация в эвтрофированных поверхностных водоемах во время «цветения»; изучение влияния цианотоксинов на биоту различных уровней организации; разработка моделей риска для здоровья населения рекреационных вод во время интенсивного размножения цианобактерий и питьевых вод после очистки и обеззараживания воды поверхностных питьевых водозаборов [3].

### ЛИТЕРАТУРА

1. *Cylindrospermopsis raciborskii* (Cyanobacteria) exudates: Chemical characterization and complexation capacity for Cu, Zn, Cd and Pb. A. E. Tonietto et al. *Water Research*. 2014. V. 49. P. 381-390.
2. Насибуллин Б.А. Морфологические особенности органов пищеварения и репродукции при длительном влиянии диоксида хлора и его производных (хлоритов и хлоратов). Б.А. Насибуллин и др. *Вісник морфології*. 2008. Т.14(1). С. 219-221.
3. Мокієнко А.В. Ціанобактерії та ціанотоксини: міф чи реальність? *Вісник національної академії наук України*. 2016. №4. С. 65-75.

### ***10.6 Качество воды поверхностных водоемов как фактор риска для здоровья населения : математическая модель***

#### *Методология оценки риска.*

В методологии анализа риска выделяют две основные компоненты: оценка риска для здоровья человека как медико-биологическое и гигиеническое задание и управление риском как комплексное социальное, экономическое и политическое задание. Модели, которые используют для расчетов риска, содержат как минимум три уровня: индивид; группа (отобрана по условиям экспозиции, социальной структуре или половозрастным признакам); популяция населенного пункта или региона. Важнейшими с точки зрения оценки риска для здоровья являются индивидуальный и популяционный уровни [1].

Авторы работы [1] отмечают, что в Украине концепцией риска для оценки влияния факторов окружающей среды практически не пользуются. Исследования преимущественно ограничиваются констатацией факта ухудшения состояния здоровья, то есть идентификацией угрозы, которая возникает под действием вредных факторов окружающей среды, а система гигиенического регламентирования, принятая на сегодня для обеспечения эффективной профилактики вредного влияния и гармонизации с общепринятыми в мировом содружестве представлениями, требует практического использования методов оценки риска. Ученые пришли к заключению, что оценка риска играет особенную роль в оптимизации отбора приоритетных факторов для мониторинга, определении источников загрязнения окружающей среды, выборе точек и средств для контроля экспозиций, обосновании выбора индикаторных показателей для сред, которые влияют, и

популяций, которые экспонируются. При этом определены основные понятия, общее описание методологии оценки риска, идентификация вредных факторов, оценка экспозиций, оценка зависимостей "доза - ответ", характеристика риска, связь между оценкой риска и управлением им.

Сегодня в Украине проводятся исследования, связанные с пересмотром величин гигиенических нормативов, - предельно допустимых концентраций (ПДК) с позиций риска и оценки безопасности для здоровья человека и факторов окружающей среды. Авторы работы [2] утверждают, что критерием вредности при установлении этих нормативов чаще всего были грубые показатели, а ранние нарушения состояния организма без выраженных органических изменений почти игнорировались. По их мнению, эти подходы необходимо объединить и, оставив ПДК как нормативную величину для контроля за состоянием окружающей среды, дополнить ее эквивалентными показателями риска для оценки и прогноза состояния здоровья человека в зависимости от уровня загрязнения. В этой статье предложена методология возможности использования показателей риска при обосновании ПДК.

В работе [3] выражено мнение ведущих гигиенистов и экологов Украины относительно рациональности и необходимости внедрения в природоохранную практику методологии оценки риска здоровью населения в связи с влиянием факторов окружающей среды, в первую очередь химических факторов. Особенное внимание следует уделить развитию исследований, направленных на совершенствование методов прогнозирования, измерения и оценки уровней экспозиций факторов окружающей среды на различные группы населения. Этими направлениями исследований являются разработка методов оценки рисков

для здоровья населения в результате влияния различных физических факторов окружающей среды, усовершенствования методологической базы эколого-гигиенического нормирования и определения приоритетных показателей качества среды проживания человека, разработки принципов и методов установления региональных уровней минимального или целевого риска и соответствующих им концентраций химических веществ в различных средах, которые целесообразно использовать для установления региональных гигиенических нормативов содержания химических веществ в различных объектах окружающей среды. Для успешного внедрения в Украине методологии оценки риска здоровью важными направлениями является оценка агрегированных и кумулятивных рисков, предопределенных макро- и микросредовыми влияниями химических соединений, разработка региональных параметров экспозиции для различных возрастных групп, усовершенствование методик и требований к сбору, обобщению и анализу информации о качестве окружающей среды, внедрение компьютерных программ по аспектам моделирования процессов, учета и контроля эколого-гигиенической ситуации, создание унифицированных методик оценки эффективности внедрения методологии оценки рисков здоровью и тому подобное.

Современные методы расчетов относительного риска для здоровья населения в той или иной степени основаны на оценке соотношения между "дозой" загрязнителя или действующего фактора и результирующим "эффектом", который может проявляться как в виде быстрых реакций - инфекционных заболеваний или острых отравлений (если дозы влияния большие), так и отсроченных, например рост заболеваемости определенной нозологии, но через какое-то

время - часовой лаг. Часовой лаг - это разрыв во времени между двумя или несколькими событиями, которые находятся в причинно-следственной связи, например, между действием фактора и возникновением заболевания. Расчет часового лага и определение его длительности может быть достаточно сложным заданием, что предопределено различно по развитию соответствующей реакцией организма на определенное влияние (например, короткий инкубационный период развития инфекционного заболевания или длительный процесс формирования камней в почках при употреблении воды определенного химического состава).

В современной литературе понятия опасность и риск при изучении влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья населения сводятся в основном к разработке интегрированных критериев качества окружающей среды. При этом под условной опасностью, как правило, понимают степень роста вероятности (риска) развития неблагоприятных эффектов и их выразительности (то есть медико-биологической и социальной значимости) в случае определенного превышения ПДК в течение заданного промежутка времени. Условной эта опасность названа потому, что ее оценка ограничена имеющимися на сегодня данными о вредных эффектах, вызванных исследованными концентрациями химических веществ. В отличие от показателей потенциальной опасности рассмотренное понятие отображает прогнозируемый риск и вес влияния концентраций, в определенное число раз более высоких за ПДК. Поэтому под условным риском понимают функцию, которая интегрально отображает вероятность и вес возможных биологических ответов на влияние загрязнителя.

Известны такие модели оценки риска для здоровья населения в результате влияния химических соединений,

имеющихся в питьевой воде. Для токсикантов (не канцерогенов) стандартная формула расчетов приемлемого ежедневного введения ADI (Acceptable Daily Intake) имеет такой вид:

$$ADI = NOAEL \text{ или } ADI = LOAEL/UF,$$

где NOAEL - уровень отсутствия наблюдаемого негативного влияния; LOAEL - уровень самого низкого наблюдаемого негативного влияния; UF - фактор неопределенности.

Директивный уровень GV (Guideline Value) вычисляют по формуле:

$$GV = ADI \times BW \times P/C,$$

где BW - вес тела; P - фракция ADI в питьевой воде; C - ежедневное потребление питьевой воды [4].

По методике ЭРА [5] канцерогенный риск рассчитывают при условии ежедневного потребления воды определенного состава в течение всей жизни человека. На такой же срок определен и норматив для расчетов риска. В случае содержания хлороформа в питьевой воде 1 мг/л (среднее количество потребляемой ежедневно воды берется 3 л, средний вес человека - 70 кг) ежедневно человек потребляет хлороформ в дозе ADD (Lifetime Daily Average Dose) 0,043 мг/кг. Величина риска при использовании как линейной, так и экспонентной модели представляет 0,00133. Эта величина равноценна 1330 дополнительным случаям заболеваний раком на 1 000 000 человек, которые постоянно потребляют такую воду.

Самая распространенная модель расчетов уровней микробного риска приведена в последнем издании Руководства ВОЗ относительно качества питьевой воды [23, Введение], в основу которой положено качество необработанной воды (CR) (микроорганизмов на литр) по приоритетным контаминантам - возбудителями водно-обусловленных инфекций : бактериальным (*Campylobacter*),

вирусным (*Rotavirus*) и паразитарным (*Cryptosporidium*). Расчеты риска случаев диарейной инфекции на год при наличии загрязнения воды на уровне 100; 10; 1 микроорганизма/л соответственно дали такие результаты: *Campylobacter* -  $2,5 \cdot 10^{-4}$ ; *Cryptosporidium* -  $6,4 \cdot 10^{-4}$ ; *Rotavirus* -  $1,6 \cdot 10^{-3}$ .

По мнению известного американского специалиста в области нормирования качества воды Т.Е. Форда [41, Раздел 1], методики оценки риска нуждаются в дальнейшем развитии. Любое вычисление риска в значительной степени зависит от возможной оценки путей заражения питьевой воды, инфекционной дозы и восприимчивости населения.

Хотя попытки оценки рисков, обусловленных патогеном питьевой воды, в некоторых случаях моделируют и действительно приблизительно прогнозируют сферу действия болезни, неопределенность остается слишком большой. Необходимы усовершенствованные методики оценки риска, которые принимали бы во внимание неравномерное распределение патогена в питьевой воде, содержали бы лучшие оценки инфекционной дозы и могли бы точнее предусмотреть инфекционность микроорганизма в природных условиях. Кроме того, для точных оценок необходимо включение в модели определения риска заражения взаимодействий среди микробов и *между микробами и химическими веществами* (выделено автором), как это уже сейчас делают для отдельных химических соединений. Акцент на выделенном словосочетании значит, что, насколько известно, только в этом обзоре отмечена необходимость учета взаимодействия биологического и химического загрязнения воды как самостоятельного (и, возможно, главного) фактора риска для здоровья населения.

*Методология разработки математической модели.*

Известно, что для оценки качества воды существует целый ряд нормативных документов (ДСТУ, санитарные правила, методики, инструкции, др.), которые предусматривают ПДК поллютантов, химических и микробиологических характеристик воды, содержание вирусов, тяжелых металлов и тому подобное с целью оценки пригодности воды из исследуемого водоема для питьевых и хозяйственно-бытовых потребностей. В нынешних актуальных задачах управления, вообще, и экологического, в частности, такая постановка не является новой: часто возникают ситуации, когда сложный объект описывают целым рядом локальных показателей, а конструктору, разработчику, врачу или администратору важно иметь обобщенную, интегральную оценку этого объекта. При этом желательно, чтобы такая оценка основывалась на как можно более полном перечне реально действующих факторов. Поэтому наша задача заключалась в построении обобщенной, агрегированной оценки качества воды, которую используют для питьевых и хозяйственно-бытовых потребностей, на примере одного из поверхностных водоемов региона. Такая оценка должна учитывать наибольшее количество реальных загрязнителей и других факторов влияния на качество воды.

В ряде работ, посвященных вопросам квалиметрии, то есть количественной оценки некоторого качества, используют технику факторного анализа, разработанного и употребленного на стыке математических и биологических исследований несколько десятилетий тому, в частности такая разновидность факторного анализа, как метод главных компонент. Факторный анализ разработан именно для решения задач сжатия информации (или получения наибольшей информации) при наличии большого количества частных признаков, которые

описывают определенную предметную область, и при отсутствии конечного результирующего фактора, который адекватно описывает эту область. "Факторами" называли определены синтетические показатели, полученные комбинационными методами из имеющихся первичных локальных показателей, при этом одним из критериев построения и отбора такого комбинированного показателя был максимум информации, которую он содержит, обо всем анализируемом процессе или объекте.

Все показатели приводят к диапазону  $[0,1]$ , потом осуществляют их нормирование с учетом пределов реального диапазона, минимальных и максимальных значений и сворачивают в интегральный показатель. Для этого среди всех скалярных переменных, которые описывают обследуемый объект, проводят поиск такой, которая могла бы с наибольшей точностью воссоздать значение всех локальных показателей. Такое свойство имеет первый главный компонент (главный фактор), который основывается на исходных локальных показателях. Для получения при этой квалитетричной модели главной компоненты необходимо по центрируемым значениям локальных показателей подсчитать определенным образом элементы ковариационной матрицы, найти наибольшее собственное значение (НСЗ) этой матрицы, для выделенных множеств построить относительно НСЗ систему уравнений, из которой и находят компоненты собственного вектора. Для каждого из обследуемых объектов определяют значение 1-й главной компоненты и потом, с учетом  $\max$  и  $\min$  его значений, вычисляют интегральный показатель качества объекта, что, как видно, является достаточно сложным. Описанный метод не лишен определенного формализма (порой трудно физически интерпретировать полученные факторы) и других

недостатков. Поэтому была избрана достаточно простая векторная оценивающая модель, которая опирается на геометрическое описание оцениваемых объектов и ситуаций [8]. Такая модель была разработана для оценки сложных объектов, в частности процессов социально-экономического развития [9, 10]. Ее задачи аналогичны описанным ранее: на базе набора локальных характеристик построить агрегированную обобщенную оценку исследуемого объекта или процесса, причем обобщенный показатель должен адекватно учитывать вклад каждого из локальных параметров, отношения между ними, их свойства, тенденции изменения и тому подобное.

Эта модель была апробирована ранее с различными социальными, социально-экономическими и социально-экологическими объектами: оценка уровня социально-экономического развития миллионных городов и приморских областей Украины, социального благополучия районов Одесской области, эффективности работы промышленных предприятий, различных хозяйственных проектов гидротехнического и экологического характера и тому подобное [6, 7].

На первом этапе при участии специалистов в определенной предметной области следует отобрать перечень показателей, которые характеризуют исследуемый объект или ситуацию, провести ранжировку этих признаков (взвешивание), определить и/или оценить зависимости между ними. Отбор системы показателей является самостоятельной задачей, и для различных постановок оценки качества получаем разные совокупности характеристик, которые описывают избранный объект.

В нашем случае следует оценить с помощью обобщенного показателя качество воды в объекте  $f_i$  (озеро, лиман, река). Как отмечено выше, для этого объекта следует

определить (измерить) значение  $y_j$  отобранных показателей ( $j = 1., n$ ), набор которых достаточен для описания объекта :

$$E = \{y_1., y_j., y_n\}. \quad (1)$$

Для оценки качества воды исследуемого объекта целесообразно воспользоваться определенным геометрическим представлением, где пространственная размерность  $E$  определяется числом показателей  $n$  (на рис. 10.3 изображен случай для  $n = 3$ ). Модуль суммарного многомерного вектора, который является определенным обобщенным показателем, используется для интегральной системной количественной оценки  $Y_i$  качества воды объекта  $f_i$  :

$$Y_i = \|1/S \sqrt{\sum (y_j)^2}\| \quad (2),$$

где:  $i$  - номер данного объекта;  $S$  - нормирующее значение, связанное с количеством показателей;  $j$  - номер показателя.

Это выражение является уравнением состояния описываемой системы, то есть интегральной оценкой искомого уровня, построенной на локальных показателях. В математическом смысле это векторная сумма исходных локальных показателей.

*Базовые показатели/критерии для построения модели.*

Как пример нами избран комплекс показателей и критериев оценки качества воды оз. Катлабух (Одесская область). Этот объект выбран не случайно, поскольку его изучали в процессе комплексной гигиенической и медико-экологической оценки поверхностных водоемов Украинского Придунавья как одного из наиболее депрессивных регионов Украины, в частности по демографической, экологической и санитарно-эпидемиологической составляющей [8, 9].

Базовыми показателями/критериями служили физико-химические (сухой остаток), санитарно-химические

(аммонийный, нитритный, нитратный азот; общий органический углерод, фенолы), микробиологические (общее микробное число - ОМЧ, индекс лактозопозитивных кишечных палочек - ЛКП, индекс энтерококка, *E. coli*, *Vibrio spp.*, *Proteus vulgaris*, *Citrobacter spp.*, *Enterobacter spp.*, сульфитредуцирующие клостридии), вирусологические (энтеровирусы, вирус гепатита А, ротавирусы, аденовирусы); паразитологічні (*Cryptosporidium parvum* oocysts); альгологические (цианобактерии *Merismopedia minima*, *Spirulina laxissima*) показатели и результаты оценки влияния воды на состояние биоты различных уровней организации : структурно-функциональные изменения в организме лабораторных крыс; генотоксичность и мутагенная активность на микробной тест-системе *Salmonella typhimurium* Т 98; острая и хроническая токсичность относительно короткоциклических гидробионтов *Thamnocephalus platyurus* (*Crustacea*, *Anostraca*) и *Ceriodaphnia affinis* Lilljeborg (*Cladocera*, *Crustacea*) соответственно [85, Раздел 4.1.6.1].

Для расчетов использованы результаты исследований воды, отобранной, согласно мониторингу водных объектов Украинского Придунавья, лабораторией Дунайского бассейнового управления водных ресурсов в двух точках озера (насосная станция НС- 2 Суворовской оросительной системы (Измаильский район) (точка 8) и главная насосная станция Кирова) (точка 9) и "модельные" данные - чистая и сильно загрязненная вода. При этом для предыдущей интегральной оценки качества воды степени загрязнения ранжировали так:

- <20% - условно чистая вода (это допускает спорадичность загрязнений, например залповых, в том числе неизвестными поллютантами);

- 20-40% - загрязненная вода, которую можно эффективно очистить на централизованных станциях очистки и обеззараживания;
- 40-60% - загрязненная вода, которая после централизованной очистки нуждается еще в дополнительной очистке и обеззараживании потребителем;
- 60-80% - очень загрязненная вода, которая представляет риск в случае рекреационного использования(купание);
- >80% - чрезвычайно загрязненная вода, не пригодная для любого водопользования.

Сводные данные представлены в табл. 10.1.

*Построение модели.*

По формуле (2) и исходным данным из табл. 10.1 получены такие интегральные оценки качества - загрязненности воды (в баллах) : для чистой воды - 12 баллов; точка 8 - 200 баллов; точка 9 - 178 баллов. Гипотетический максимум загрязнения - 283 балла. В нашем случае для построения агрегированной оценки качества воды с применением векторной модели оценивания возможны по крайней мере два варианта.

Один из них, как рассмотрено выше, заключается в непосредственном получении линейной свертки всех двух-трех десятков доступных (замеренных) локальных показателей. При этом проводят их аффинные преобразования, то есть переводят в безразмерные величины (части), после чего строят их геометрическую сумму (рис. 10.3).

По этому методу на первом этапе выполнена интегральная оценка для каждой из этих групп, на втором этапе - на этих самых значениях как на геометрических составляющих в новом пространстве вычислена их общая векторная сумма. Эта процедура для трех условных групп

изображена на рис. 10.4. В этом варианте оценки к использованным в первом варианте группам показателей для полноты картины прибавлено еще три: стойкие органические загрязнители (СОЗ), тяжелые металлы и показатели радиационной безопасности. Эта совокупность для 12 групп приведена в табл. 10.2.

Случай, приведенный на рис. 10.4, является условным: в реальности, в том числе относительно оз. Катлабух, число показателей в каждой группе может быть разным, самих групп значительно больше трех. Следует отметить, что при этом применяется прямоугольная система координат, то есть показатели и их группы считаются независимыми.

Если известны значения их взаимных зависимостей (по результатам экспериментов, источникам литературы), векторная модель позволяет их учитывать.

На основе этих расчетов по вкладам всех групп получены такие результаты: - для чистой воды - 6,7(~7) баллов;

- для точки 8 - 141,4(~140) баллов;
- для точки 9 - 121,5(~120) баллов;
- для очень загрязненной воды - 192 балла.

Следует обратить внимание на три обстоятельства.

Во-первых, включение в расчеты трех последних групп (их значения проставлены на базе экспертных оценок), предусматривает, что они не очень значимы для рассмотренного региона в незначительной степени влияет на итоговые значения проведенных расчетов. Это вполне понятно - вклад в оценку "вредности" воды всех трех групп в сумме представляет приблизительно 3-5%, если влияние всех 12 групп принять за 100%.

Таблица 10.1.

## Показатели и критерии оценки качества воды оз. Катлабух

Показатели и критерии оценки качества воды	Единица измерения	ВК <sup>1)</sup>	Стандартные и измеряемые значения			
			МЗ <sup>2)</sup>	Точка 8	Точка 9	Норматив
1	2	3	4	5	6	7
Химические показатели						
Сухой остаток	мг/л	0,1	2500	1443	1834	200 <sup>3)</sup>
Азот амонийный	мг/л	0,3	0,6	0,346	0,398	0,1 <sup>3)</sup>
Азот нитритный	мг/л	0,3	0,05	0,014	5,77	0,001 <sup>3)</sup>
Азот нитратный	мг/л	0,3	0,6	0,282	0,23	0,1 <sup>3)</sup>
Общий органический углерод	мг/л	0,5	30	21,52	26,2	3,0 <sup>3)</sup>
Фенолы	мкг/л	0,5	6	2,9	3,0	1
Микробиологические показатели						
ОМЧ	КОЕ/мл	0,1	3·10 <sup>4</sup>	10360	14940	десятки <sup>3)</sup>
Индекс ЛКП	КОЕ/л	0,3	10 <sup>6</sup>	10 <sup>5</sup>	10	10 <sup>2 3)</sup>
Индекс энтерококка	КОЕ/л	0,3	10 <sup>6</sup>	10 <sup>6</sup>	10	350 <sup>4)</sup>
<i>Vibrio spp.</i>	+/-	0,5	100	100	100	1

<i>Proteus vulgaris</i>	+/-	0,3	100	100	1	1
<i>I</i>	2	3	4	5	6	7
<i>Citrobacter spp.</i>	+/-	0,5	100	100	1	1
Сульфитредуцирующие клубридии	+/-	0,3	100	100	1	1
<i>Enterobacter spp.</i>	+/-	0,3	100	100	1	1
<i>E. coli</i>	+/-	0,3	100	1	100	1
Вирусологические показатели						
Энтеровирусы	+/-	0,7	100	1	100	1
Вирус гепатита А	+/-	0,7	100	1	100	1
Ротавирусы	+/-	0,7	100	100	1	1
Аденовирусы	+/-	0,9	100	100	1	1
Паразитологические показатели						
<i>Cryptosporidium parvum oocysts</i>	units/l	0,7	100	50	80	1
Цианобактерии						
<i>Merismopedia minima</i>	cells/l	0,5	10 <sup>7</sup>	3,36·10 <sup>6</sup>	–	10 <sup>3</sup> )
<i>Spirulina laxissima</i>	cells/l	0,5	10 <sup>7</sup>	3,99·10 <sup>6</sup>	–	10 <sup>3</sup> )
Структурно–функциональные изменения в организме крыс	–/+	0,9	100	80	–	1

Генотоксичность	4 ступени	0,9	100	65	65	5
Мутагенность	3 ступени	0,9	100	80	80	5
1	2	3	4	5	6	7
Биотестирование (острая токсичность)	5 степеней	0,5	100	40	60	1
Биотестирование (хроническая токсичность)	-/+	0,5	100	100	100	1

Примечания: 1 - весовой коэффициент; 2 - максимальное загрязнение; 3 - норматив для источников 1-го класса качества по ДСТУ 4808-2007 [10]; 4 - Directive 2006/7/EC [11].

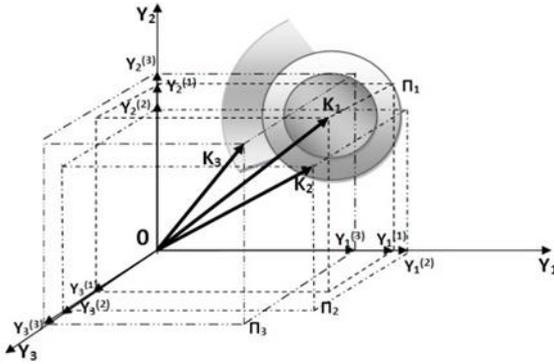


Рис. 10.3 Графическое изображение оценивающей модели с тремя показателями, которые характеризуют объект;  $K_1, K_2, K_3$  - векторы описания оцениваемых объектов.

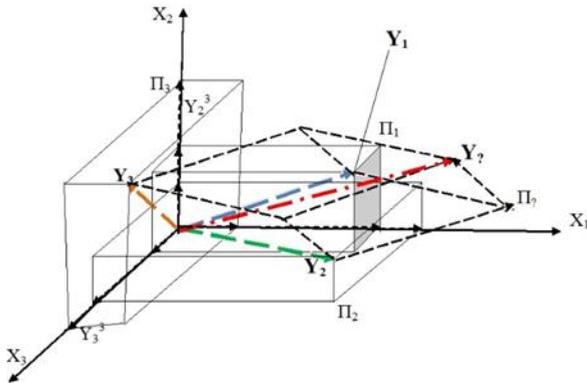


Рис. 10.4. Изображение каскадного варианта оценивания

## Оценка вклада групп показателей и критериев

Группы показателей и критериев	Количество показателей	Единицы измерения	ВК <sup>1)</sup>	МЗ <sup>2)</sup>	Точка 8 Х <sub>сум</sub> 1-й этап	Точка 9 Х <sub>сум</sub> 1-й этап	Чистая вода Х <sub>сум</sub> 1-й этап
1	2	3	4	5	6	7	8
Хімічні	6	мг(мкг)/л	0,3	88,3	49,76	57,3	8,4
Мікробіологічні	9	КУО/мл(л) (+/-)	0,3	102,5	92,85	58,53	0,08
Вірусологічні	4	+/-	0,7	151	114	99	2,6
Паразитологічні	1	ооцист/л	0,7	70	35	56	0,24
Ціанобактерії	2	клеток/л	0,5	70,7	26,2	–	0,12
Структурно– функціональні изменения в организме крыс	1	-/+	0,9	90	72	–	0,66
Генотоксичность	1	4 уровня	0,9	90	58,5	58,5	16,4

1	2	3	4	5	6	7	8
Мутагенность	1	3 уровня	0,9	90	72	72	16,4
Биотестирование	2	5 уровней	0,5	70,7	53,8	58,3	0,12
СОЗ	3 – 4	нг/л	0,7	18	~10	~12	0,2
Тяжелые металлы	4–5	мг/л	0,7	16	~12	~10	0,2
Показатели радиационной безопасности	1	Бк/л	0,5	16	~10	~10	0,1

Примітки: 1 - весовой коэффициент; 2 - максимальное загрязнение.

Второе. Из сравнения итоговых расчетов оценки по 2-му и 1-му вариантам видно, что для всех четырех позиций (максимально загрязненная вода, точки 8 и 9, чистая вода) абсолютные значения во втором варианте оказываются ниже, чем в первом. Это не является ошибкой, поскольку такой результат является следствием свертки ряда показателей в группы и использование несколько заниженных значений взвешивающих коэффициентов для групп во втором этапе расчетов. В любом случае, весомыми являются не абсолютные значения оценок в баллах, а их относительные величины, их сравнение между собой.

Третье. Именно такое сравнение подтверждает необходимость проведения расчетов в двух вариантах - в зависимости от решаемой исследователем задачи он может выбирать более пригодный для конкретной ситуации вариант и в каждом из этих случаев рассчитывать на получение валидного результата. Действительно, если сравнивать количественные оценки воды в точках 8 и 9 с чистой водой, то имеем результат по первому варианту (линейная свертка всех показателей подряд) : в точке 8 вода в 17 раз более загрязнена; в точке 9 - в 15 раз; максимально загрязненная вода - в 24 раза. Во втором варианте (каскадная схема) аналогичное сравнение с чистой водой дает сопоставимые результаты: для точки 8 - в 20 раз; для точки 9 - в 17 раз, для максимально загрязненной воды - в 27 раз. Еще ближе будут результаты, если вычислять проценты загрязнения в точках 8 и 9 относительно максимально загрязненной воды, взяв за 100% расстояние в баллах от самой чистой к наиболее загрязненной воде: в первом варианте расчетов точка 8 будет представлять 75,7% от наиболее загрязненной воды; точка 9 - 65,4%; во втором

варианте - 73,9% и 65,7% соответственно. Следовательно, отличия следует рассматривать как несущественные.

Для простоты иллюстрации на рис. 10.4 оси  $X_1$ ,  $X_2$  и  $X_3$  используются одинаково для всех обрабатываемых групп показателей : сначала на них откладывают (с учетом взвешивающих коэффициентов) показатели I группы, в итоге получаем параллелепипед  $\Pi_1$  с суммарной диагональю  $Y_1$  - пунктирная стрелка. Это интегральная оценка вклада в суммарную опасность I группы признаков. Далее на этих осях откладывают обработанные значения показателей II группы (они также изображены в количестве трех параметров). На них получаем параллелепипед  $\Pi_2$  с диагональю  $Y_2$ , которая является агрегированной оценкой вноса II группы. Аналогично проводим построение для III группы и так далее. На втором этапе в новом пространстве, образованном этими тремя (в нашем условном случае) диагоналями, строят последний, итоговый параллелепипед  $\Pi_\Sigma$ , (на рис. 10.4 показан пунктирными линиями). Его диагональ  $Y_\Sigma$  (штрихпунктирная стрелка) и является результирующим вектором. Модуль этого вектора - итоговая оценка качества исследуемой воды.

Следует отметить, что разработка этой модели сопровождалась определенными трудностями, а именно - ограниченностью отечественных исследований по этой проблеме и однонаправленностью подходов к формулировке рисков влияния водного фактора на здоровье населения. Отдельным препятствием была нехватка данных относительно загрязнения конкретных водоемов. Поэтому было избран определен водный объект (оз. Катлабух), который обстоятельно проанализирован по всем определенным параметрам.

Степень неопределенности отдельных компонентов предложенной модели нуждается в специальном

обсуждении. Это отсутствие результатов мониторинга по всем показателям; ориентировочность полученных данных, поскольку для условно-патогенной, патогенной микрофлоры и кишечных вирусов это качественные показатели (наличие, отсутствие), а не число КОЕ или генных копий в объеме воды; методическое несовершенство, например, для ооцист криптоспоридий, выявленных в этом объекте в максимальном количестве, с применением более чувствительных методов эти цифры были бы более высоки; сочетание в одной модели различных по значимости критериев. Однако, разработанное ранжирование этих критериев по степени влияния на фактор риска позволила в определенной степени нивелировать расхождения и возможные погрешности. Поэтому такую модель можно рассматривать как первый шаг к разработке комплексных и адекватных методологических подходов к оценке воды как фактора риска для здоровья населения.

В обсуждении описания предложенной модели и рассмотрении примера оценки качества воды целесообразно также изложить некоторые суждения. Эта векторная оценивающая модель является достаточно универсальной и в то же время простой. Такой инструмент может быть применен для оценки качества воды поверхностных водоемов на различных территориях (для этого, в частности, и было использовано группы СОЗ, тяжелых металлов и показателей радиационной безопасности, которые актуальны и в других районах). Модель может работать с зависимыми признаками, используя направляющие косинусы при построении пространства показателей; в построении обобщенной оценки участвуют (со своими весами) все показатели и тому подобное. Очень важно, что при необходимости можно эффективно проводить внутренний анализ - за счет какого показателя или их групп

состоялось ухудшение или улучшение. Возможно выполнение прогноза и классификация объектов и оценок. Однако важнейшим является то, что для оценки использованы не обобщенные характеристики факторов, а непосредственное уравнение состояния системы, записанное языком ее прямых характеристик.

Предложенная математическая модель оценки влияния воды поверхностных водоемов как фактора риска для здоровья населения является первой попыткой интегрального подхода к решению этой проблемы. Математическую модель, построенную на основе результатов комплексных исследований воды оз. Катлабух, которое есть классическим эвтрофированным поверхностным водоемом, можно экстраполировать на другие источники водоснабжения, что свидетельствует о ее определенной универсальности.

Разработка более агрегированных моделей требует углубленного исследования качества воды поверхностных водоемов и очищенной воды, предназначенной для потребления человеком, по наиболее весомым с точки зрения влияния на здоровье населения показателям [12].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Методические аспекты использования методологии оценки риска здоровью населения при воздействии факторов окружающей среды в Украине и России. Н.Г. Щербань и др. *Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*. 2010. № 898. Серія Медицина. Вип. 19. С. 97-103.
2. Гигиеническое регламентирование и риск. И.А. Черниченко и др. *Гигиена и санитария*. 2006. №1. С. 30-32.

3. Щербань Н.Г., Жуков В.И., Мясоедов В.В. Оценка рисков здоровью населения опасных отходов (биохимические аспекты). Харьков: Апостроф, 2010.
4. Rabia A. Drinking water contamination and its effects on human health. МРНР 429: Introduction to Environmental Health. 4.8.2010.
5. Duffus J.H., Park M.V. Chemical Risk Assessment. Training Module №3, UNEP/IPCS. 1999.
6. Крисилов А.Д., Крисилов В.А. Формирование целеориентированной векторной модели для построения агрегированных оценок сложных объектов. В кн. Методы решения экологических проблем. Под ред. Л. Мельника. Сумы: Козацький вал? 2005. С. 138-155.
7. Крисилов А.Д. Применение квалиметрических моделей при решении социально-экономических задач. *Intern. Journal Infor. Theory & Application*. 2006. V. 10. P. 107-116.
8. Крисилов А. Д. Интегральная оценка социально-экономического развития приморских областей Украины: ресурсы, ситуация, приоритеты. В кн.: Національні і регіональні особливості реформування соціально-економічних відносин і регулювання екологічних процесів в Україні та Польщі. Київ, 1997. С. 145-158.
9. Українське Придунав'я: проблеми і перспективи розвитку у контексті міжнародного співробітництва. О. Г. Топчів та ін. *Вісник ОНУ*. 2003. Т. 8(11). С. 18-28.
10. Джерела централізованого питного водопостачання. Гігієнічні та екологічні вимоги щодо якості води і

- правила вибирання. ДСТУ 4808-2007. К.: Держспоживстандарт України, 2007.
11. Directive 2006/7/EC of the European Parliament and of the Council of 15 February 2006. Concerning the management of bathing water quality and repealing Directive 76/160/EEC.  
[http://archive.rec.org/albania/CD-Ligjet/EU-acquis/DG\\_ENV\\_Acquis/Water\\_Quality/Dir\\_7\\_e\\_2006.pdf](http://archive.rec.org/albania/CD-Ligjet/EU-acquis/DG_ENV_Acquis/Water_Quality/Dir_7_e_2006.pdf)
  12. Мокієнко А. В., Ковальчук Л. Й., Крісілов А. Д. Якість води поверхневих водойм як фактор ризику для здоров'я населення: математична модель. *Вісник національної академії наук України*. 2017. №10. С. 42-52.

### ***10.7 Концептуальна модель токсико-, пато- и социогенеза***

Развивая идею, изложенную в разделе 10.5, можно рассматривать влияние токсиканта или любого иного ксенобиотика по комбинированной пороговой и горметической модели, а именно по синусоиде, которая постоянно колеблется по ширине и высоте волн. Чем выше такая дискретность, тем более повреждающим является действие и конечный эффект, например, в виде хронизации патологического процесса для объекта воздействия и, наоборот, стимуляции для инфекционного агента.

У вирусом (например ротавирусом и вирусом гриппа) это явление реассортации, которая означает перегруппировку генов вирулентности в патогенный генотип в процессе персистенции в организмах различных хозяев [36, 41, Раздел 4.2.6].

Для бактерий это мультирезистентность и образование биопленок как результат адаптационно-компенсаторных изменений бактерий, в том числе, под влиянием хлора как средства обеззараживания воды [31, Раздел 2.2; 28, Раздел 10.3; 28, Раздел 10.4].

Для гидробионтов это преобладание хронической токсичности над острой. Например, по результатам биотестирования на коротко-циклических гидробионтах наименьшая плодовитость в сравнении с контрольными самками цериодафний выявлена при анализе образца, который не имел острой летальной токсичности [85, Раздел 4.1.6.1].

Экстраполяция выявленных нами эффектов у теплокровных на человека позволяет в определенной степени объяснить кардинальные изменения динамики патологических процессов (инфекционных и неинфекционных) в последние десятилетия, которые состоят в постепенном изменении патологических состояний от острых процессов (например, с галопирующей лихорадкой) к хронизации заболеваний с тенденцией к развитию аутоиммунных и генетически детерминированных, в том числе орфанных патологий. Не исключено, что именно продолжительное изнурительное, а не летальное, действие внешних факторов на организм является причиной выявленного нами постепенного уменьшения смертности одновременно с ростом инфекционной и неинфекционной заболеваемости населения Украинского Придунавья, что, вероятно, можно рассматривать как общую тенденцию [85, Раздел 4.1.6.1].

Характерным признаком современности является ускорение глобальных негативных изменений, связанных с перенаселенностью, урбанизацией и миграцией населения, антропогенным прессом на окружающую среду,

экологическими изменениями, природными и социальными катастрофами, ростом иммунодефицитных состояний на популяционном и индивидуальном уровнях. Таким образом, есть определенные основания распространить предложенный механизм токсикогенеза на патогенез в целом.

Если наша позиция верна, такой механизм патогенеза, вероятно, присущ и развитию социума. Если учение В.И. Вернадского о ноосфере апеллировало к научной картине мира, то в реальной ее картине все с точностью наоборот. За последние, по крайней мере, 100 лет, вместо ноосферы возникла техносфера. Уровень антропогенных загрязнений стал настолько велик, что мы уже не вправе говорить о той биосфере, о которой писал академик В.И. Вернадский. Реально мы уже вошли в период создания на Земле техносферы.

Древние мыслители, давая определение жизни, не только характеризовали её как форму существования белковых тел, но главное, как единство духа и материи, а окружающий мир представлялся живым, одушевлённым и разумным существом. Тысячи лет назад на пирамиде Хеопса была выбита фраза: «Люди гибнут от неумения пользоваться силами природы и от незнания истинного мира» [1].

Если экстраполировать единство духа и материи на социогенез, становится понятной хронизация болезней современной цивилизации. Это проявляется в кардинальном изменении сути конфликтности между государствами, которая проявляется не в глобальных мировых войнах, а в персистирующих локальных конфликтах с тенденцией развития так называемой гибридности, когда во главу угла ставится не столько физическое, сколько информационно-психологическое

уничтожение противника. Рост информационных технологий вызвал галлопирующий информационный стресс. В результате зомбирующего влияния информационных (рекламных) систем, в том числе деструктивного влияния социальных сетей растет число внешне «нормальных» лиц с неустойчивой психикой, которые либо сами склонны к суициду, либо к массовым убийствам. Синдром хронической усталости, неизвестный 20-30 лет назад, стал обычным явлением у жителей больших городов. Психосоматические патологии индивида неизбежно отражаются в патологии популяции. Вместе с тем, такая гипотеза о патогенетической основе болезней цивилизации, безусловно, требует отдельного, более профессионального обсуждения.

Здесь представляется вполне уместным привести мнение академика НАН Украины А.В. Палагина. С учетом профессиональных оценок потенциальных возможностей информационных технологий и в целом информатики и кибернетики для развития человеческого сообщества и цивилизации вопрос гармонизации отношений может стать центральным при выборе подходящей траектории движения человечества. Очевидно, что при этом критерии оценки напрямую зависят от светлых целей его развития, если таковые вообще существуют. Умозрительные или практические подходы здесь вряд ли уместны. В конце концов надо ориентироваться на матушку-природу, неотъемлемой частью которой мы являемся, несмотря на неоднократные наглые попытки диктовать ей свою волю и представления о мирских благах. Пробовали и всякий раз получали по носу, восхищенные магией своей интеллектуальной значимости и достижениями так называемой человеческой цивилизации. И вот сегодня стоим по колено в цивилизационных отходах у последней

черты, за которой – небытие. Хотя бы осознать сие. Нет, где там! По-прежнему будничная спешка, погоня за эфемерными благами и ... саморазрушение [2].

По мнению автора, технологической основой развития человеческой цивилизации должна стать глобальная многоуровневая сеть трансдисциплинарных знаний, которая является естественным преемником современной интернет-сети на пути к знание-ориентированному обществу с его центральной сервисной парадигмой. Такая сеть функционирует на основе строгих математических и логико-функциональных моделей устойчивого (социально-экономического, научно-технического, экологического, многофункционального) развития общества [2].

Учитывая трансдисциплинарность означенной проблемы, очевидна необходимость плодотворного обмена идеями и гипотезами между специалистами соответствующих областей знаний [3].

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гончарук В.В. Вода – всемирный буфер планеты и её иммунная система. *Вода:гигиена и экология*. 2013. №1. С. 8-20.
2. Палагин А.В. Трансдисциплинарность, информатика и развитие современной цивилизации. *Вісник Національної академії наук України*. 2014. №7. С. 25-33.
3. Мокиенко А.В. Концептуальная модель токсико-, пато- и социогенеза. *Вода:гигиена и экология*. 2017. №1-4. С.3-8.













## ВМЕСТО ПОСЛЕСЛОВИЯ

Что можно сказать после представленного выше анализа сложных и многоплановых проблем взаимосвязи биологической контаминации воды с водно-обусловленной заболеваемостью населения?

Прежде всего, представляется уместной следующая ремарка. Есть все основания предполагать, что первое впечатление у внимательного и непредвзятого читателя от прочитанного – недоумение. Да, именно такой представляется реакция любого современного, относительно продвинутого, компьютеризированного - урбанизированного, прагматичного и амбициозного среднестатистического потребителя питьевой воды. Так ли уж страшен микроб, как его мы нарисовали в той его, едва ли не самой частой среде обитания. как вода?

Если подвергнуть пристальному анализу многочисленные данные о влиянии различного рода микроорганизмов, для которых вода является фактором передачи, на человека, возникает вполне справедливый вопрос, почему углубляется дисбаланс между ростом и развитием уровня человеческой цивилизации во всех его проявлениях (от нанотехнологий до покорения космоса) и возрастающей беззащитностью перед мельчайшими представителями живой природы.

Напомним, что согласно данным ВОЗ, которая учитывает только наиболее важные и социально значимые заболевания, у каждого третьего умершего причиной смерти были инфекционные болезни. Ситуация осложняется тем, что в ближайшее время такая заболеваемость может существенно увеличиться, что объясняется множеством факторов: перенаселенностью, урбанизацией и миграцией населения, антропогенным прессом на окружающую среду, экологическими

изменениями, природными и социальными катастрофами, ростом иммунодефицитных состояний на популяционном и индивидуальном уровнях [17, Раздел 3.2.3].

Следует задуматься о таких вещах.

Что произошло с внешне безобидной кишечной палочкой, изначальным симбионтом организма человека и санитарно-показательным микроорганизмом, когда она мутировала в патогенный штамм O157:H7 [35, Раздел 4.1.3.]?

Почему за прошедшие два десятилетия *C. jejuni* превратился в наиболее общую причину бактериального гастроэнтерита в США, значительно превосходя *Salmonella* (2,5 миллиона случаев кампилобактериоза ежегодно) [4, Раздел 4.1.2.]?

Как получилось, что именно в последние десятилетия *L. pneumophila* превратилась в значимый контаминант воды различного пользования, хотя ни бактерия, ни болезнь (легионеллез) не были новыми, поскольку аналогичные бактерии были найдены в пятидесятилетних образцах легочной ткани [22, Раздел 4.1.4.]?

Что означает повышение частоты изоляции нетуберкулезных микобактерий из клинических образцов в США, свидетельствующее о большей распространенности легочной патологии, вызванной этими патогенами, по сравнению с туберкулезом [89, Раздел 4.1.5.]?

Как объяснить феномены реассортации и рекомбинации вирусных геномов, что объясняет непредсказуемость степени воздействия патогенных вирусов на восприимчивое население? [41, 42, Раздел 4.2.7.]?

Наконец, в связи с чем до недавнего времени в США ежегодно регистрировалось порядка 50 случаев криптоспоридиоза и ни один не был связан с водой, а в

настоящее время о водных вспышках сообщают с увеличивающейся частотой не только в США, но также во всем мире и в развитых, и в развивающихся странах [39, Раздел 4.3.1.], не говоря уже о высоких уровнях серопозитивности к этим паразитам - 30-35 % (в одном исследовании – 50 %) населения США [54, Раздел 4.3.1.].

Timothy Edgcumbe Ford [41, Раздел 2.1], обзор которого автор часто цитировал в этой работе, высказался по этому поводу достаточно определенно. Возможно, к инфекционным агентам мы должны также добавить каждый водный патоген, у которого появилось устойчивое к антибиотикам или изменилась видимая вирулентность, поскольку они проявляют более высокие риски смертности.

Автор считал бы свою скромную миссию невыполненной, если бы ограничились только постановкой проблемы. Точка зрения сводится к тому, что решение проблемы как минимум предусматривает ее поступательное изучение: от первых эмпирических попыток до системных фундаментальных исследований вопроса. История не нова: такой путь прошла любая сфера знаний. Что мы имеем и что мы должны иметь? Вряд ли от внимательного взгляда любознательного читателя ускользнул тот факт, что подавляющее большинство библиографических ссылок в этой книге представляют собой работы зарубежных авторов. Ни по одной из затронутых проблем нет не только сколько-нибудь весомых отечественных исследований. Нет даже постановки проблемы как таковой. Например, в статье, посвященной нетуберкулезным микобактериям [150, Раздел 4.1.5.] упомянуто, что в ссылках (85) (в монографии их 150) нет *ни одного* (выделено нами) отечественного (будь то СССР или постсоветские страны) источника литературы.

Это неудивительно, поскольку по сути изучать то нечем. Об отсталости нашей методической базы говорилось

не раз. Мы также затрагивали эту тему. Например. По нашим данным [27, Раздел 4.3.1.] за 4 года исследований позитивной на содержание ооцист криптоспоридий была только одна проба водопроводной воды. Для сравнения, в одной из работ [16, Раздел 4.3.1.] констатируется, что *Cryptosporidium oocysts* и *Giardia cysts* (один или оба) обнаружены в 81 % образцов воды общественных и в 47 % - частных резервуаров питьевой воды. Вряд ли стоит это подробно комментировать. В первом случае, то есть у нас, благополучие не более чем мнимое, поскольку мы до сих пор применяем фильтрацию 25-50 л воды через мембранные фильтры, отстаивание и коагуляцию. Тогда как за рубежом применяют различные высокоспецифичные методики и тесты (в сжатом виде в разделе 4.3.1. представлено только 6).

Это то, что мы имеем. А что мы должны иметь? Автор видит выход в комплексном государственно-инвестиционном уровне решения проблемы, ибо исключительно государственный вклад в ее решение, о котором автор неоднократно повторял [19, Введение; 44, 45. Раздел 11] с учетом современных экономических реалий является несостоятельным.

Суть решения проблем, как затронутых в этой книге, так и в целом качества воды состоит в необходимости централизованного досконального на по возможности высоком научном уровне изучения проблемы (в данном случае эпидемической безопасности питьевой воды) и по этим координатам разработать стратегию ее решения. Концепция такого центра под рабочим названием АКВАЦЕНТР давно есть. Такой центр мог бы стать консолидирующим органом привлечения всего научного потенциала к решению многообразных задач, начиная от гидробиологии и заканчивая внедрением конкретных технологий под конкретные проблемы водоснабжения и

водоотведения. В рамках такого центра должны быть созданы с прицелом на плодотворную работу специализированные лаборатории различного профиля, в том числе гигиенистов-водников. Центр должен издавать несколько научных журналов, например «Вода и здоровье». Центр призван быть научно-методическим органом для переподготовки сотрудников в самом широком диапазоне специальностей. Здесь не надо ничего изобретать. Есть превосходные прообразы в других странах. Например, мощная неправительственная, но, вместе с тем праворегулирующая структура в США - Агенство охраны окружающей среды. Есть исследовательские структуры Международной водной ассоциации. Наконец, в некоторых странах в высшей степени продуктивно работают специализированные институты подобного профиля, например, Стокгольмский институт воды или аналогичный институт в Претории (Южная Африка).

В заключении следует отметить, что задача автора состояла в постановке проблемы и необходимости ее решения. Насколько это правомерно, рассудит время, которое, как известно наилучший и наиболее объективный судья.

Поэтому, заключительная фраза первого издания этой книги [27, Введение] остается неизменной во втором в силу ее неослабевающей актуальности: «Если говорить о стремлении куда-то, например, об интеграции в мировое сообщество, в первую очередь в Европу, необходимо ... прежде всего навести порядок в собственном доме. Это напрямую касается порядка с питьевой водой, в которой, как в капле чистой воды, отражается качество жизни».