

На правах рукописи



Трясолобова Марина Аркадьевна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО
ПРОЦЕССА И ФАКТОРОВ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СЕРОЗНОГО
МЕНИНГИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АНГИНЫ И ГАСТРОЭНТЕРИТА
ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

14.02.02 – эпидемиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Пермь – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Сергевнин Виктор Иванович, доктор медицинских наук, профессор.

Официальные оппоненты:

Миндлина Алла Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эпидемиологии и доказательной медицины

Малышев Владимир Васильевич – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры микробиологии Федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «09» сентября 2021 г. в ____ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.128.02 на базе Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26).

С диссертацией можно ознакомиться на сайте www.fcisk.ru ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» и в библиотеке ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26), с авторефератом на сайтах www.fcisk.ru и www.vak.minobrnauki.gov.ru.

Автореферат разослан « ____ » _____ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент



Марина Александровна Землянова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность проблемы энтеровирусной инфекции (ЭВИ) определяется широким распространением возбудителей, возникновением вспышек, полиморфизмом клиники и отсутствием средств специфической профилактики (Сейбиль В.Б., Малышкина Л.П., 2005; Епифанова Н.В. и соав., 2010; Новикова Н.А. и соав., 2019; Zheng Y. et al., 2017). С момента введения в 2006 г. официального учета инфекции, вызываемой энтеровирусами (ЭВ), в России ежегодно регистрируется от 4 до 10 тыс. случаев заболеваний, интенсивность эпидемического процесса составляет 3–7 на 100 тыс. населения.

ЭВИ отличается выраженным разнообразием клинических проявлений и отсутствием патогномичных клинических симптомов, что определяет необходимость лабораторного подтверждения диагноза (Протасеня И.И., 2010). В то же время показания к специфическому лабораторному обследованию пациентов на ЭВ, обозначенные в Санитарных Правилах «Профилактика энтеровирусной (неполио) инфекции» (СП 3.1.2950-11), разнонаправленны (герпангина, афтозный стоматит, миокардит, геморрагический конъюнктивит, увеит, миалгия и др.), что затрудняет организацию целенаправленной специфической лабораторной диагностики. К тому же количество лабораторий, осуществляемых вирусологическую и молекулярно-генетическую идентификацию ЭВ на местах, ограничено. Соответственно регистрируемый уровень заболеваемости не отражает интенсивности эпидемического процесса, что затрудняет изучение эпидемиологии ЭВИ (Сергевнин В.И., 2015).

Степень разработанности темы. Из числа клинически выраженных форм ЭВИ на большинстве территорий наиболее часто регистрируются серозный менингит (СМ), герпетическая ангина (ГА) и гастроэнтерит (ГЭ) (Сапега Е.Ю. и соав., 2011; Фомина С.Г., Новикова Н.А., 2014; Амвросьева Т.В. и соав., 2014). Эти варианты ЭВИ различаются очень существенно. СМ представляет собой тяжелое системное заболевание, тогда как ГА и ГЭ

протекают доброкачественно и обычно заканчиваются в течение нескольких дней. При этом для ЭВИ характерны два механизма передачи возбудителей – фекально-оральный (основной) и аэрозольный (дополнительный) (Бичурина М.А. и соав., Wu X et al., 2014). Можно допустить, что соотношение этих механизмов и соответствующих путей передачи возбудителей при СМ, ГА и ГЭ неодинаково, что, однако, требует изучения.

Для ЭВИ характерен сезонный рост заболеваемости в летне-осенний период времени (Новик Е.С. и соав., 2009; Coantes et al., 2019). Чаще всего такую сезонность связывают с водным путем передачи, который активизируется в теплый период года вследствие ухудшения качества воды распределительной сети (Троценко О.Е. и соав., 2014; Шепин О.П., 2008; Park S.K. et al., 2010). Не исключено, что в жаркие месяцы наблюдается максимальная эксплуатация водопровода, что сопровождается увеличением количества аварийных ситуаций на водопроводе, что может оказать влияние на внутригодовую динамику заболеваемости населения ЭВИ. Роль аварий на водопроводных сетях в эпидемиологии ЭВИ остается неизученной.

В последние годы все более увеличивается потребление населением в питьевых целях бутилированной воды (Рахманин Ю.А., 2018). Вопрос о том, может ли являться бутилированная вода фактором передачи возбудителей ЭВИ, до настоящего времени остается открытым.

Цель исследования – сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса и ведущих факторов передачи возбудителей серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии.

Задачи исследования

1. Определить тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми бактериальными и вирусными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, включая ЭВИ, на примере Пермского края.
2. Изучить проявления эпидемического процесса ЭВИ (внутригодовая динамика, структура по клиническим формам, серотипам возбудителя,

возрастным и социальным группам населения) по данным официальной регистрации заболеваемости населения г. Перми и результатам вирусологического и молекулярно-генетического обследования больных и общавшихся с ними лиц в эпидемических очагах.

3. Оценить частоту энтеровирусной контаминации хозяйственно-бытовых стоков, воды централизованного и нецентрализованного водоснабжения, воды открытых водоемов, овощей и фруктов по результатам вирусологических и молекулярно-генетических исследований.

4. Определить ведущие факторы передачи возбудителя при разных клинических формах ЭВИ по результатам эпидемиологического обследования эпидемических очагов и лабораторного контроля проб внешней среды.

5. Оценить влияние частоты аварий на водопроводных сетях на интенсивность и внутригодовую динамику заболеваемости населения различными клиническими формами ЭВИ.

6. Дать эпидемиолого-микробиологическую оценку бутилированной воды как потенциального фактора передачи возбудителя энтеровирусного гастроэнтерита и других острых кишечных инфекций.

Научная новизна

На примере Пермского края выявлено снижение заболеваемости населения бактериальными острыми кишечными инфекциями, обусловленное улучшением качества пищевых продуктов и питьевой воды по микробиологическим показателям и, напротив, рост заболеваемости вирусными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя на фоне внедрения новых тестов лабораторной диагностики.

Выявлено сходство проявлений эпидемического процесса (многолетняя и внутригодовая динамика, структура по серологическим типам возбудителя) и ведущих путей и факторов передачи возбудителей серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии. Определена приоритетная роль воды централизованного и

нецентрализованного водоснабжения, а также открытых водоемов как факторов передачи возбудителей при всех трех клинических формах ЭВИ.

Доказано, что одним из факторов риска заболеваемости населения серозным менингитом, герпетической ангины и гастроэнтеритом энтеровирусной этиологии являются, в частности, аварии на водопроводных сетях, обуславливающие снижение качества питьевой воды по бактериологическим и вирусологическим показателям. Показано, что аварии чаще регистрируются в теплый период года, что является одной из причин летне-осенней сезонности эпидемического процесса ЭВИ.

Получены эпидемиолого-микробиологические доказательства роли бутилированной воды как фактора передачи возбудителей ЭВИ и других острых кишечных инфекций бактериальной и вирусной этиологии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены новые данные о проявлениях эпидемического процесса и ведущих путях и факторах передачи возбудителей серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии.

Подготовлены 3 программы по изучению широты циркуляции энтеровирусов среди населения и объектов окружающей среды Пермского края: 2012–2014 гг., 2016–2017 гг., 2019–2022 гг.

Подготовлены 4 предписания главного государственного санитарного врача по Пермскому краю: № 5 от 28.09.16 г. «О проведении дополнительных противоэпидемических мероприятий в связи с сезонным подъемом заболеваемости энтеровирусной инфекцией»; № 3 от 10.08.18 г. «О проведении дополнительных санитарно-противоэпидемических мероприятий в связи с сезонным подъемом заболеваемости энтеровирусной инфекцией»; №12 от 11.05.18 г. «О введении дополнительных мероприятий по профилактике энтеровирусной инфекции»; № 24 от 28.06.19 г. «О введении дополнительных профилактических и противоэпидемических мероприятии в связи с сезонным подъемом заболеваемости энтеровирусной инфекцией».

Результаты работы могут быть использованы специалистами учреждений Роспотребнадзора в ходе осуществления эпидемиологического надзора за ЭВИ и врачами медицинских организаций при проведении первичных противоэпидемических мероприятий.

Результаты исследования внедрены в работу Управления Роспотребнадзора по Пермскому краю (справка о внедрении № 59-00-14/11-9086-2021 от 31.03.2021 г.), ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае (акт внедрения № 1391 от 01.04.2021 г.) и в учебный процесс кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России (акт внедрения от 30.03.2021 г.).

Методология и методы исследований. Методология исследования включала оценку проявлений эпидемического процесса, путей передачи возбудителей и факторов риска заболеваемости населения ЭВИ. Используются эпидемиологические, вирусологические, молекулярно-генетические и статистические методы исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. В последние годы на фоне внедрения новых тестов лабораторной диагностики наблюдается рост заболеваемости населения вирусными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя. Проявления эпидемического процесса основных клинических форм ЭВИ (серозный менингит, герпетическая ангина, гастроэнтерит) сходны. Некоторые различия выявлены лишь в возрастной структуре заболевших, которая при серозном менингите характеризуется регистрацией заболеваемости среди детей более старшего возраста, чем при герпетической ангине и гастроэнтерите.
2. При всех трех доминирующих клинических вариантах ЭВИ (серозный менингит, герпетическая ангина, гастроэнтерит) приоритетную роль играет водный путь передачи возбудителей, который реализуется за счет употребления воды централизованного и нецентрализованного источников водоснабжения, а

также купания в открытых водоемах. Водный путь передачи активизируется в летне-осенний период года вследствие увеличения количества аварийных ситуаций на водопроводных сетях, а также за счет купания в открытых водоемах. Выявлена роль бутилированной воды как факторов передачи возбудителей энтеровирусного гастроэнтерита и других острых кишечных инфекций.

Степень достоверности и апробация результатов. Диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ПГМУ имени академика Е.А. Вагнера, номер госрегистрации № 115030310051.

Достоверность результатов исследования и выводов основана на достаточном по объему материале, использовании современных методов исследования и статистической обработки данных. Комиссия, сформированная в соответствии с приказом и.о. ректора Н.В. Минаевой № 13 от 18.01.2021 г., подтверждает подлинность первичных материалов, личный вклад автора.

Работа апробирована на заседании кафедры эпидемиологии и гигиены ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 15 от 11.12.2020 г.), заседании межкафедрального научного координационного совета по проблемам общественного здоровья и санитарно-эпидемиологического обеспечения населения ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (протокол № 2 от 25.02.2021 г.) и рекомендована к защите.

Основные положения работы доложены и обсуждены на заседаниях Пермского отделения Всероссийского научно-практического общества эпидемиологов, микробиологов и паразитологов (Пермь, 2012-2016), Всероссийских научно-практических конференциях с международным участием (Москва, 2015; Тюмень, 2018).

Публикации. Фрагменты исследования опубликованы в 13 печатных работах, в том числе в 11 изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки

России для публикации основных положений диссертаций на соискание ученой степени.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 117 страницах компьютерного текста, иллюстрирована 20 рисунками и 27 таблицами; состоит из введения, обзора литературы, главы «Материалы и методы исследования», двух глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций. Список литературы включает 139 источников, в том числе 73 работы отечественных и 66 работ зарубежных авторов.

Личный вклад. Автором проведены эпидемиологические и организованы лабораторные исследования, проведены статистическая обработка результатов, анализ, обобщение и обсуждение результатов, подготовлены публикации и методические рекомендации по теме диссертации. Доля участия автора в сборе и обобщении материалов составляет 80 %.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обсуждается актуальность изучаемой проблемы.

В первой главе представлены данные литературы относительно нерешенных проблем понимания механизма развития эпидемического процесса доминирующих клинических форм ЭВИ.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» определены объем исследований и направления применения эпидемиологического, вирусологического, молекулярно-генетического и статистического методов анализа.

На примере Пермского края за 2000–2018 гг. изучены тенденции в многолетней динамике заболеваемости острыми фекально-оральными инфекциями, бактериальной и вирусной этиологии, включая ЭВИ. К бактериальным острым кишечным инфекциям (ОКИ) были отнесены дизентерия, кишечный иерсиниоз, эшерихиозы и инфекции, вызванные условно-патогенными бактериями, к вирусным – ротавирусная, норовирусная и

ЭВИ. Параллельно оценке заболеваемости были проанализированы результаты бактериологического контроля пищевых продуктов и питьевой воды на соответствие требованиям санитарных правил по микробиологическим показателям.

Проведено эпидемиологическое обследование 350 эпидемических очагов энтеровирусного СМ, 150 очагов ГА и 61 очаг ГЭ по месту жительства заболевших, зарегистрированных на территории г. Перми. В очагах проведен опрос заболевших о характере питания и водопользования. Параллельно были опрошены здоровые лица того же возраста и социального состава (175, 142 и 41 чел. соответственно).

По данным ООО «Новогор Прикамья» изучена частота аварий на водопроводных сетях г. Перми за 2010–2018 гг.

Обобщены результаты лабораторного обследования на ЭВ пациентов, госпитализированных в медицинские организации г. Перми с первичным диагнозом СМ (743 чел.), ГА (844 чел.) и ГЭ (129 чел.), а также общавшихся с ними лиц (637 чел.). У больных СМ исследовали спинномозговую жидкость (СМЖ), ГА – смывы с миндалин и фекалии, ГЭ – фекалии. У общавшихся исследовали фекалии. Все больные и общавшиеся лица были обследованы в ПЦР. Материал от части больных и общавшихся, кроме того, исследовали вирусологическим методом.

На наличие маркеров ЭВ исследовали 1464 пробы воды распределительной сети, 178 проб воды нецентрализованных источников, 293 пробы воды открытых водоёмов, 57 смывов с поверхности овощей и фруктов. Все пробы исследовали в ПЦР.

В течение года по ходу технологического процесса производства бутилированной воды на одном из предприятий г. Перми исследовано 117 проб бутилированной воды и 28 смывов с оборудования.

Лабораторные исследования проводили на базе Центра гигиены и эпидемиологии в Пермском крае. Детекцию РНК ЭВ в ПЦР осуществляли с

использованием тест-системы "АмплиСенс Enterovirus-FL" (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора) в соответствии с «Инструкцией». Для вирусологических исследований использовали культуры тканей RD, НЕР-2, L₂₀B. ЭВ идентифицировали в реакции нейтрализации с помощью диагностических типоспецифических иммунных сывороток (ФГУП «Предприятие по производству бактериальных и вирусных препаратов Института полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова РАМН, Москва).

Исследования бутилированной воды и смывов на ДНК/РНК вирусов и бактерий осуществляли в ПЦР-реакции с помощью тест-системы «АмплиСенс ОКИ скрин-Fl» и "АмплиСенс Enterovirus-FL" (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора). Спектр исследований включал детекцию ДНК аденовирусов группы F, РНК ротавирусов группы А, РНК норовирусов 2 генотипа, РНК астровирусов, а также ДНК шигелл (*Shigella* spp.), энтероинвазивных *E. coli*, сальмонелл (*Salmonella* spp.), термофильных кампилобактерий (*C. jejuni*, *C. coli*, *C. lari*), а также РНК ЭВ.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программ «Statistica 6» и WinPepi (PEPI-for-Windows). Были рассчитаны 95 % доверительные интервалы показателей (ДИ). Оценку достоверности различий показателей определяли с помощью критерия χ^2 Пирсона, а при малых количествах наблюдений – точного метода Фишера. В ходе оценки факторов риска рассчитывали отношения шансов (Odds Ratio, OR) и соответствующие 95 % доверительные интервалы (95 % ДИ). Проводили корреляционный и кросс-корреляционный анализы.

В третьей главе рассмотрены проявления эпидемического процесса и ведущие факторы передачи возбудителей основных клинических форм ЭВИ.

При изучении многолетней динамики заболеваемости населения ОКИ выявлены разнонаправленные тенденции эпидемического процесса ОКИ, вызванными бактериями и вирусами (Рисунок 1). Заболеваемость ОКИ бактериальной природы за 2000–2018 гг. снижалась со среднегодовым темпом

3,6 %, тогда как вирусными ОКИ, напротив, нарастала со среднегодовым темпом 65,4 %.

Из числа острых фекально-оральных вирусных инфекций регистрировались: ротавирусная инфекция (РВИ), норовирусная инфекция (НВИ) и ЭВИ. РВИ диагностировалась во все годы, отмечен рост заболеваемости со среднегодовым темпом 63,1 %. ЭВИ стала выявляться с 2006 г., а НВИ – с 2011 г. в связи с внедрением молекулярно-генетических методов диагностики.

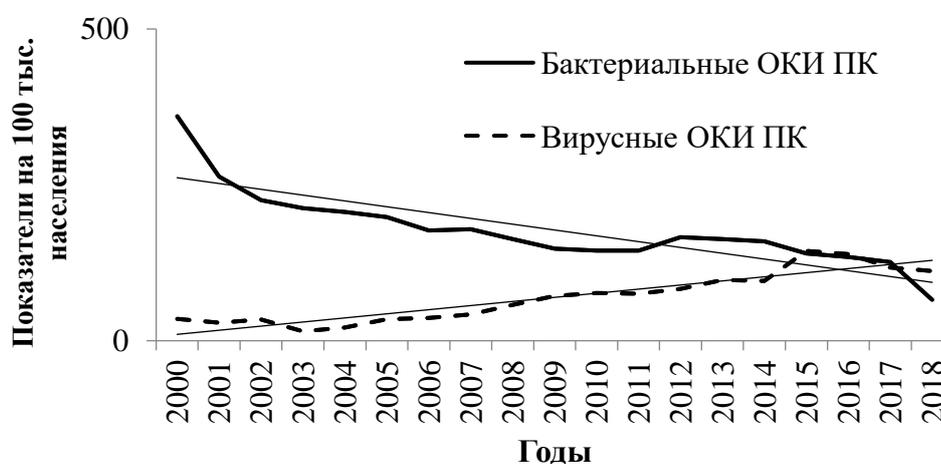


Рисунок 1 – Многолетняя динамика заболеваемости населения Пермского края бактериальными и вирусными ОКИ (на 100 тыс.)

Снижение заболеваемости бактериальными ОКИ в последние годы могло быть связано с улучшения качества пищевых продуктов и питьевой воды по бактериологическим показателям. За период наблюдения доля проб пищевых продуктов, не отвечающих санитарным нормам по бактериологическим показателям, снижалась со среднегодовым темпом 3,0 %. В 2000 г. этот показатель составлял 10,3 %, в 2018 г. – 4,7 %. Количество нестандартных проб воды распределительной сети централизованного водоснабжения снижалась со среднегодовым темпом 4,0 %. В 2000 г. доля нестандартных проб составляла 7,2 %, в 2018 г. – 1,8 %. Коэффициент корреляции между заболеваемостью бактериальными ОКИ и долей нестандартных по бактериологическим

показателям проб пищевых продуктов и питьевой воды составил 0,9 и 0,8 соответственно ($p < 0,01$ в обоих случаях).

Рост заболеваемости ОКИ вирусной природы, включая ЭВИ, в последние мог быть обусловлен расширением спектра диагностических исследований. ЭВИ, например, стали диагностировать с применением не только вирусологического метода на культуре клеток, но и молекулярно-генетическим методом (ПЦР) с использованием тест-системы "АмплиСенсEnterovirus-FL" (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора).

По данным официальной регистрации заболеваемость ЭВИ населения, проживающего на территории г. Перми за период с 2010–2018 гг. колебалась от 3,1 до 41,2, в среднем составив 16,3 на 100 тыс. населения. Регистрировались преимущественно 3 клинические формы ЭВИ – СМ, ГА и ГЭ, доля которых составила 45,3; 36,6 и 12,4 % соответственно.

Результаты лабораторного обследования больных с первичным диагнозом СМ, ГА и ГЭ показали, что количество больных указанными формами ЭВИ, у которых методом ПЦР была обнаружена РНК ЭВ, составило 48,7; 78,4 и 36,3 % соответственно. Процент находок ЭВ на культуре клеток у больных составил 34,4; 47,7 и 25,0 %.

Серотипирование ЭВ выявило, что от больных при СМ преимущественно выделяются серотипы Эхо 4, 6, 7, 17, 25, 30, 31, Коксаки А9, при ГА – ЕСНО 6, 17, 18, 39; Коксаки А 2, 5, 7; Коксаки В 1, 3, 4, 5, при ГЭ – Эхо 6 и Коксаки А5. При этом доминирующими во всех случаях оказались серотип Эхо 6 и 30.

При анализе внутригодовой динамики эпидемического процесса ЭВИ было выявлено, что в среднем за 2010–2018 гг. сезонный подъем заболеваемости (превышение показателя верхнего предела круглогодичной формы эпидемического процесса) при всех клинических формах ЭВИ наступал в июле и заканчивался в октябре. Максимальный уровень заболеваемости был отмечен в августе. Аналогичные результаты были получены и при оценке характера инфицированности больных по сезонам года. По данным ПЦР

инфицированность больных СМ, ГА и ГЭ в летний и осенний периоды года оказалась выше, чем в зимние и весенние месяцы ($p=0,001-0,0008$).

Анализ заболеваемости ЭВИ по возрастным группам показал, что при всех клинических формах чаще болели дети, чем взрослые (Рисунок 2). В то же время СМ достоверно чаще болели дети 3–6 и 7–14 лет, тогда как ГА и ГЭ – дети 1–2 лет ($p=0,0005$ во всех случаях). По социальному составу группой риска заболеваемости СМ оказались организованные дети 3–6 лет, ГА и ГЭ – организованные дети 1–2 лет ($p=0,01$).

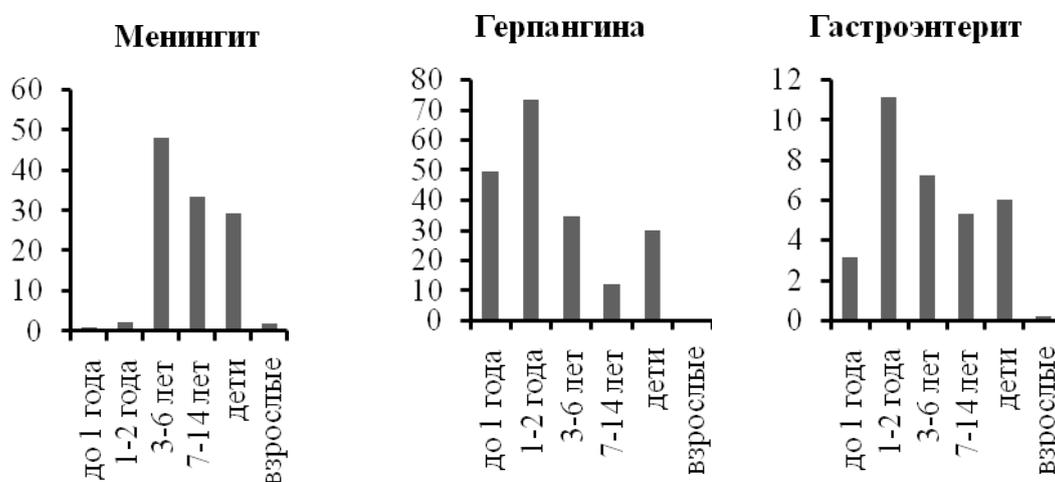


Рисунок 2 - Заболеваемость серозным менингитом, герпангиной и гастроэнтеритом разных возрастных группах населения за 2010–2018 гг. (на 100 тыс.)

Сходные данные о возрастнo-социальных группах риска были получены при оценке инфицированности разных контингентов населения, обследованных с диагностической целью при постановке первичных диагнозов СМ, ГА и ГЭ. По данным ПЦР-исследования при СМ показатели инфицированности ЭВ были максимальными среди детей 1–14 лет (преимущественно среди детей ДОУ и школьников). При ГА и ГЭ наибольший уровень инфицированности был отмечен среди детей 1–7 лет (дети ДОУ и неорганизованные дошкольники). Преимущественную регистрацию заболеваемости и повышенную инфицированность ЭВ при СМ среди детей до 14, а ГА и ГЭ среди детей 1–2 лет можно объяснить более тяжелым клиническим течением СМ по сравнению с

ГА и ГЭ. Очевидно, что при возникновении СМ за медицинской помощью обращаются не только дети младшего возраста, но и лица более старшего возраста и взрослые. В то же время при заболевании ГА и ГЭ дети старшего возраста и взрослые, вероятно, обращаются за медицинской помощью не всегда.

Интенсивность эпидемического процесса ЭВИ отразилась на вирусной контаминация хозяйственно-бытовых сточных вод. Оказалось, что в стоках за 2010–2018 гг. РНК ЭВ была обнаружена в 74,8 % случаях, ЭВ на культуре клеток были выделены в 65,1 % проб. Отмечено увеличение показателя контаминации сточных вод РНК ЭВ в летне-осенний период времени до 88,9 % против 59,4 % в зимне-весенний сезон ($p=0,001$). В стоках было выделено и серотипировано 362 штамма ЭВ 27 серологических типов. Наиболее часто выделялся серотип ЕСНО 6 (в 15,4 % случаев), доминирующий в этиологии ЭВИ среди населения изучаемой территории.

В четвертой главе рассмотрены факторы передачи возбудителей ЭВИ и факторы риска заболеваемости. Эпидемиологическое обследование эпидемических очагов ЭВИ выявило ведущее значение водного пути передачи возбудителя при всех изучаемых клинических формах заболевания (Таблица 1). При СМ отмечена достоверная связь заболевших с купанием в открытых водоемах ($\chi^2=5,6$; $p=0,02$, OR=1,7, ДИ=1,0–2,6), употреблением некипяченой воды централизованных источников ($\chi^2=4,4$, $p=0,03$, OR=1,6, ДИ=1,0–3,0), нецентрализованных источников ($\chi^2=4,3$; $p=0,03$, OR=1,7, ДИ=1,0 – 2,8), свежих овощей, фруктов, ягод и приготовленных из них блюд ($\chi^2=10,1$, $p=0,002$, OR=2,0, ДИ=1,3–3,3). Отсутствовала статистически значимая связь с употреблением бутилированной воды, а также молоком и молочными продуктами. ГА была связана с купанием в открытых водоемах ($\chi^2=16,4$; $p=0,0006$, OR=2,9, ДИ=1,7–4,9), употреблением некипяченой воды централизованных источников ($\chi^2=11,4$, $p=0,001$, OR=3,4, ДИ=1,6–7,3) и бутилированной воды ($\chi^2=12,8$, $p=0,001$, OR=2,9, ДИ=1,6–5,4). Не было

достоверной связи с употреблением некипяченой воды нецентрализованных источников, употреблением сырых овощей, фруктов, ягод и приготовленных из них блюд, а также молочных продуктов. При ГЭ была обнаружена связь заболевших только с употреблением некипяченой воды централизованных источников ($\chi^2=4,0$, $p=0,04$, $OR=3,3$, $ДИ=1,0-11,5$).

Таблица 1 – Результаты опроса заболевших серозным менингитом, герпетической ангиной и гастроэнтеритом и лиц контрольных групп на наличие в анамнезе некоторых факторов риска

Потенциальные факторы риска	Клинические формы	Доля лиц, у которых в анамнезе были факторы риска, %		χ^2 (p)	OR (ДИ)
		больные	здоровые		
Употребление некипяченой воды нецентрализованных источников	СМ	23,7	15,4	4,3 (0,03)	1,7 (1,0–2,8)
	ГА	19,5	11,4	3,1 (0,07)	1,8 (0,9–3,7)
	ГЭ	9,8	4,9	0,5 (0,48)	2,1 (0,4–11,2)
Употребление некипяченой воды централизованных источников	СМ	21,1	13,1	4,4 (0,03)	1,6 (1,0–3,0)
	ГА	22,9	8,1	11,3 (0,001)	3,4 (1,5–7,2)
	ГЭ	22,9	8,1	4,0 (0,04)	3,3 (1,0–11,5)
Употребление бутилированной воды	СМ	22,8	17,7	1,5 (0,22)	1,3 (0,8–2,2)
	ГА	32,4	14,1	12,7 (0,001)	2,9 (1,5–5,3)
	ГЭ	27,8	16,3	1,7 (0,19)	1,9 (0,8–5,2)
Купание в открытых водоёмах	СМ	31,4	21,4	5,6 (0,01)	1,7 (1,0–2,6)
	ГА	45,2	22,2	16,4 (0,0006)	2,8 (1,6–4,9)
	ГЭ	39,3	31,1	0,6 (0,43)	1,43 (0,6–3,2)
Употребление овощей, фруктов, ягод	СМ	75,1	59,1	10,1 (0,002)	2,0 (1,3–3,3)
	ГА	50,0	52,0	0,05 (0,82)	0,9 (0,5–1,4)
	ГЭ	55,7	47,5	0,5 (0,46)	1,4 (0,6–3,0)
Употребление молока и молочных продуктов	СМ	14,3	17,5	0,4 (0,42)	0,7 (0,4–1,4)
	ГА	25,6	24,3	0,02 (0,89)	1,1 (0,6–1,8)
	ГЭ	27,8	19,6	0,7 (0,39)	1,6 (0,6–3,9)

В период 2010–2018 гг. на РНК ЭВ в ПЦР было исследовано 293 пробы воды открытых водоемов, 1464 пробы воды распределительной сети централизованного водоснабжения, 178 проб нецентрализованного водоснабжения. В воде открытых водоёмов РНК ЭВ была обнаружена в 2,3 % случаев. В воде централизованного водоснабжения ЭВ были обнаружены в 0,4

% случаев, в воде нецентрализованного водоснабжения – в 1,7 % случаев. Следовательно, вода открытых водоемов может оказаться фактором передачи ЭВ при купании, а вода централизованного и нецентрализованного водоснабжения – при употреблении ее в питьевых целях и приготовлении пищевых продуктов.

По результатам исследования 57 смывов с поверхности овощей, фруктов и ягод РНК ЭВ была обнаружена в 10 % проб, в т. ч. с зелени в 33,3 %, с помидоров – в 15,4 %, с яблок – в 14,3 %. На культуре клеток ЭВ были идентифицированы в пяти из девяти исследуемых проб. Следовательно, овощи, фрукты и приготовленные из них блюда могут быть факторами передачи ЭВ.

С целью изучения механизмов вирусной контаминации воды распределительной сети была проанализирована частота аварийных ситуаций на водопроводных сетях г. Перми за 2010–2018 гг. Оказалось, что общее количество зарегистрированных аварий за 9 лет составило 8164, из них 70,1 % сопровождалось отключением водоснабжения отдельных территории на 6 часов и более. При этом количество аварий закономерно возрастало в июле–августе. Если в январе–июне, сентябре–декабре среднегодовое количество аварий колебалось от 82,0 до 99,1, в то в июле и августе составило 141,4 и 160,7 соответственно.

Установлено, что аварийные ситуации на водопроводе влияют на качество воды по микробиологическим показателям. Коэффициент корреляции между количеством аварий и долей нестандартных проб воды по содержанию колиформных бактерий составил 0,66 ($p=0,01$). Коэффициент корреляции между количеством аварий и долей нестандартных проб по содержанию РНК ЭВ составил 0,49 ($p=0,04$). Коэффициенты детерминации оказались равными 0,48 и 0,32 соответственно.

Сопоставление заболеваемости СМ, ГА и ГЭ с внутригодовой динамикой среднемесячного многолетнего количества аварий на водопроводе выявило четкое совпадение сезонного подъема заболеваемости с количеством аварий

(Рисунок 3). Коэффициенты корреляции между месячной заболеваемостью серозным СМ, ГА и ГЭ энтеровирусной этиологии, с одной стороны, и количеством аварий на водопроводных сетях за анализируемые годы, с другой, составили 0,56, 0,68, 0,64 ($p < 0,05$), коэффициенты регрессии – 0,01, 0,02, 0,003, коэффициенты детерминации – 24,5, 41,9 и 35,4 % соответственно.

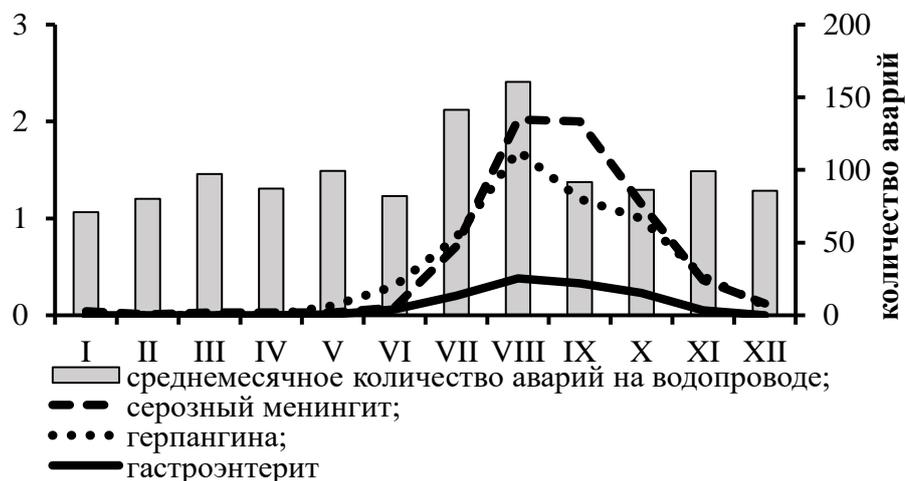


Рисунок 3 – Внутригодовая динамика заболеваемости населения г. Перми серозным менингитом, герпетической ангиной, гастроэнтеритом на 100 тыс. населения и количества аварий на водопроводных сетях за 2010–2018 гг.

Таким образом, количество аварийных ситуаций на водопроводных сетях возрастает в летний период времени, что, по-видимому, является следствием максимального потребления воды в теплые месяцы. Аварии сопровождаются отключением воды и вследствие отрицательного давления в сетях приводят к подсосу сточных и ливневых вод в распределительную сеть и соответственно к снижению качества питьевой воды по бактериологическим и вирусологическим показателям. В результате активизируется «централизованный» водный путь передачи возбудителей ЭВИ в теплый период года.

По данным комплексной микробиологической оценки бутилированной воды оказалось, что исходная вода в 42,9 % случаев содержала ДНК/РНК вирусов и бактерий. На этапах обработки уровень загрязнения воды снизился

до 13,0 – 22,7 %, в среднем до 19,6 % (критерий Фишера=0,045). Пробы готовой продукции содержали ДНК/РНК кишечных вирусов в 20,0 % случаев. Лабораторный контроль тары под воду и укупорочных изделий (крышек) показал, что 14,3 % смывов содержат ДНК/РНК кишечных вирусов.

Высокий уровень нестандартных анализов по ходу технологического цикла производства воды указывает на недостаточную эффективность процесса обработки воды, что может быть связано с выработкой ресурса фильтрующих элементов, нарушениями графика промывки и дезинфекции системы обратного осмоса, несоответствием мощности оборудования объёму обрабатываемой воды, ручной операцией розлива продукта в тару и ее укупорки, а также изначально высоким микробным загрязнением исходной воды (сырья).

Результаты оценки пейзажа микроорганизмов, изолированных по результатам обнаружения РНК/ДНК в ПЦР-реакции из проб воды, показали, что в пробах исходной воды, на этапах водоподготовки, в смывах и в готовом продукте преобладали аденовирусы, доля которых в целом составила 75,7 %. Доля эпизодов выделения РНК сальмонелл оказалась равной 4,1 %, ДНК *Campylobacter* – 4,1 %, РНК норовирусов – 4,1 %, РНК ЭВ – 15,1 %. В целом контаминация проб воды и смывов ДНК/РНК кишечных вирусов и бактерий в весенне-летний период года (39,7 %) по сравнению с осенне-зимним (4,5 %) оказалась в 8,8 раз выше ($\chi^2 = 19,2$, $p = 0,0005$, OR = 11,6, 95% ДИ=3,2–50,5).

Таким образом, материалы эпидемиологического обследования эпидемических очагов в сочетании с результатами бактериологического, вирусологического и протозоологического исследования проб бутилированной воды на этапах ее производства свидетельствуют, что бутилированная вода может оказаться фактором передачи возбудителей ОКИ и ЭВИ.

В заключении диссертации представлены основные результаты исследований и перспективные направления дальнейшей разработки темы.

ВЫВОДЫ

1. Выявлено снижение заболеваемости населения бактериальными острыми кишечными инфекциями (дизентерия, эшерихиозы, кампилобактериоз, кишечные инфекции с условно-патогенными бактериями) на фоне улучшения качества пищевых продуктов и питьевой воды по бактериологическим показателям и, напротив, резкий рост заболеваемости вирусными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя (рота-, норо-, энтеровирусные инфекции), связанный с улучшением качества диагностических вирусологических исследований.

2. Основными клиническими формами энтеровирусной инфекции на изучаемой территории в последние годы являются серозный менингит, герпетическая ангина и гастроэнтерит. Их доля в структуре всех клинических вариантов инфекции в среднем за 2010–2018 гг. составила 45,3, 36,6 и 12,4 % соответственно. По результатам комплексного вирусологического и молекулярно-генетического методов исследования больных с первичным диагнозом «серозный менингит», «герпетическая ангина», «гастроэнтерит» и общавшихся с ними лиц в эпидемических очагах энтеровирус и (или) его РНК были выявлены у 62,0, 64,4 и 75,9 % больных и у 61,9, 69,2 и 62,5 % общавшихся лиц соответственно.

3. Результаты серологического типирования энтеровирусов, выделенных от больных серозным менингитом, герпетической ангиной, гастроэнтеритом и общавшихся с больным лиц выявили сходство серотипового пейзажа возбудителей. Доминирующим при всех клинических формах энтеровирусной инфекции на изучаемой территории оказался серотип Эхо 6, реже встречался серотип Эхо 30. Указанные серотипы вирусов преобладали и в структуре энтеровирусов, выделенных в пробах сточных хозяйственно-фекальных вод.

4. Отмечено сходство в характере внутригодовой динамики эпидемического процесса разных клинических форм энтеровирусной инфекции. По результатам оценки регистрируемой заболеваемости, вирусологического и молекулярно-

генетического обследования больных вирусными инфекциями с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя (рота-, норо-, энтеровирусные инфекции) и общавшихся с ними лиц, сезонная активизация эпидемического процесса серозным менингитом, герпетической ангиной и гастроэнтеритом наблюдается в теплый период года (июль-октябрь). Среднегодовалая доля сезонной заболеваемости в структуре эпидемического процесса указанных клинических форм энтеровирусной инфекции составила 44,8, 45,8 и 48,6 % соответственно.

5. Установлены некоторые различия в возрастной структуре заболевших серозным менингитом, герпетической ангиной и гастроэнтеритом. Группой риска заболеваемости герпетической ангиной и гастроэнтеритом энтеровирусной этиологии являются дети 1–2 лет. Серозным менингитом чаще болеют дети 7–14 лет, что может быть связано с более тяжелым течением этого заболевания, вынуждающего обращаться за медицинской помощью не только детей младшего возраста, но и лиц более старших возрастных групп.

6. Результаты эпидемиологического обследования эпидемических очагов свидетельствуют, что факторами передачи возбудителя серозного менингита, герпетической ангины и гастроэнтерита энтеровирусной этиологии являются, в частности, некипяченая вода централизованных и нецентрализованных (скважины, колодцы, ключи) источников, вода открытых водоемов во время купания, а также свежие овощи, фрукты, ягоды и приготовленные из них блюда. В воде распределительной сети централизованного водоснабжения РНК энтеровирусов определена в 0,8 % случаев, в воде нецентрализованных источников – в 1,7 %, в воде открытых водоёмов – в 2,3 % случаев. С поверхности овощей, фруктов и ягод РНК энтеровирусов обнаружена в 10,5 % проб. В хозяйственно-бытовых сточных водах изучаемой территории РНК энтеровирусов в ПЦР выявлены в 74,8 % случаев, при вирусологическом исследовании – в 65,1 % проб.

7. Одной из причин активизации водного пути передачи возбудителей основных клинических форм энтеровирусной инфекции в летне-осенние месяцы является увеличение в этот период количества аварийных ситуаций на водопроводных сетях, сопровождающихся ухудшением качества питьевой воды по бактериологическим и вирусологическим показателям. Коэффициенты корреляции между месячным количеством аварийных ситуаций и долей проб воды распределительной сети, не отвечающих санитарным требованиям по содержанию колиформных бактерий и РНК энтеровирусов, оказались равными 0,66 и 0,49 ($p < 0,05$) соответственно. Коэффициенты корреляции между месячной заболеваемостью серозным менингитом, герпетической ангиной, гастроэнтеритом энтеровирусной этиологии, с одной стороны, и количеством аварий на водопроводных сетях за анализируемые годы, с другой, составили 0,56, 0,68, 0,64 ($p < 0,05$) соответственно, коэффициенты регрессии – 0,01, 0,02, 0,003.

8. Установлена связь между употреблением бутилированной воды и случаями энтеро-, рота-, норовирусной инфекции, а также острыми кишечными инфекциями неустановленной этиологии. В пробах бутилированной воды на этапах ее производства обнаружены ДНК/РНК энтеро-норо-аденовирусов, сальмонелл, кампилобактерий. Частота выделения РНК энтеровирусов составила в среднем 3,0 %. Результаты подтверждают, что бутилированная вода может быть фактором передачи возбудителей энтеровирусной инфекции и ряда острых кишечных инфекций (сальмонеллез, кампилобактериоз, острая кишечная инфекция неясной этиологии).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Руководителям и специалистам учреждений Роспотребнадзора:

1. Решить организационные вопросы, направленные на расширение объемов вирусологического исследования проб окружающей среды (вода распределительной сети, нецентрализованных источников, открытых водоемов, бутилированная вода, салатная продукция, молочные продукты). Ограничить

количество вирусологических исследований хозяйственно-бытовых сточных вод, поскольку уровень их контаминация косвенно отражает лишь интенсивность эпидемического процесса энтеровирусной инфекции, но мало способствует установлению путей и факторов передачи возбудителей

2. В ходе эпидемиологического обследования эпидемических очагов энтеровирусной инфекции и эпидемиологического анализа (оперативного, ретроспективного) учитывать ведущую роль водного пути передачи возбудителей, особенно в теплый период года. В процессе эпидемиологической диагностики использовать данные о частоте и характере аварийных ситуаций на объектах водоснабжения, а также результаты исследований питьевой воды, воды открытых водоемов, бутилированной воды, пищевых продуктов бактериологическим, вирусологическим и молекулярно-генетическим методами.

Врачам лечебного профиля:

1. При подозрении на случай энтеровирусной инфекции осуществлять сбор эпидемиологического анамнеза с акцентом на факт употребления некипяченой воды, бутилированной воды, салатной продукции, овощей и фруктов, купания в открытых водоемах в пределах возможного срока заражения.

2. Для подтверждения диагноза ЭВИ по возможности использовать одновременно вирусологический и молекулярно-генетический методы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России

1. Сергевнин В.И., Трясолобова М.А., Рыжаенков В.Г. Может ли бутилированная вода оказаться фактором передачи возбудителей острых кишечных инфекций? // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2014. – № 4. – С.24–27.

2. Кузовникова Е.Ж., Трясолобова М.А., Сергевнин В.И. Эпидемиологические особенности вспышек острых кишечных инфекций в Пермском крае в последние годы // Медицинский алфавит. – 2014. – Т.3, № 16. – С.66–68.

3. Опыт и результаты эпидемиологического обследования эпидемических очагов по месту жительства заболевшего с использованием аналитического приема «случай-контроль» / Е.Ж. Кузовникова, **М.А. Трясолобова**, В.И. Сергевнин, Ю.И. Ладейщикова // Здоровье населения и среда обитания. – 2015. – № 4. – С. 50–52.
4. Тенденции в многолетней динамике заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями и эпидемиологические особенности вспышек в последние годы / В.И. Сергевнин, Е.Ж. Кузовникова, **М.А. Трясолобова**, Ю.И. Ладейщикова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т.20 – № 4. – С. 17-21.
5. Проявления эпидемического процесса и пути передачи возбудителя энтеровирусного серозного менингита / В.И. Сергевнин, **М.А. Трясолобова**, Е.В. Кудреватых, Е.Ж. Кузовникова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 2015. – № 6. – С. 87-90.
6. Частота обнаружения неполиомиелитных энтеровирусов в хозяйственно-фекальных стоках, воде и некоторых пищевых продуктах / В.И. Сергевнин, **М.А. Трясолобова**, Е.В. Кудреватых, Е.Ж. Кузовникова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т.95, № 6. – С. 525–528.
7. Сергевнин В.И., Кузовникова Е.Ж., **Трясолобова М.А.** Внутригодовая динамика эпидемического процесса острых кишечных инфекций и причины, обуславливающие ее характер / // Медицинский алфавит. – 2017. – Т.2, № 18 (315). – С. 32–33.
8. Сравнительная оценка проявлений эпидемического процесса и ведущих факторов передачи возбудителей серозного менингита и герпетической ангины энтеровирусной этиологии / В.И. Сергевнин, **М.А. Трясолобова**, М.Ю. Девятков, Е.Ж. Кузовникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2018. – Т. 23 – № 6. – С. 274–278.
9. О связи сезонных подъемов заболеваемости населения энтеровирусной инфекцией и вирусным гепатитом А с авариями на водопроводных сетях / В.И.

Сергевнин, М.Ю. Девятков, **М.А. Трясолобова**, Е.Ж. Кузовникова // Санитарный врач. – 2018. – № 3. – С. 39–42.

10. Сергевнин В.И., **Трясолобова М.А.** Клинико-эпидемиологические особенности новых полиэтиологичных вирусных инфекций // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2018. – № 6. – С. 70–75.

11. Сергевнин В.И., **Трясолобова М.А.** Летняя сезонность заболеваемости энтеровирусной инфекцией населения разных климатических поясов и ее причины // Медицинский алфавит. – 2019. – Т.2 – № 32. – С. 29–31.

Публикации в научных изданиях вне перечня ВАК

1. Оценка проявлений эпидемического процесса серозного менингита и герпетической ангины энтеровирусной этиологии / В.И. Сергевнин, М.А. Трясолобова, М.Г. Меньшикова, С.Д. Новгородова, И.А. Окунева, А.В. Бикмиева // Материалы 10 Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. – 2018. – С.197.

2. Оценка роли водного пути передачи возбудителя энтеровирусной инфекции / М.А. Трясолобова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2015. – № 7. – часть 2. – С. 131-134.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВГА – вирусный гепатит А

МО – медицинская организация

МГМ - молекулярно-генетический метод

НПЭВ – неполиомиелитные энтеровирусы

НВИ – норовирусная инфекция

ОКИ – острые кишечные инфекции

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РВИ – ротавирусная инфекция

ЭВ – энтеровирус

ЭВИ – энтеровирусная инфекция

Научное издание

Трясолобова Марина Аркадьевна

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПРОЯВЛЕНИЙ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА
И ФАКТОРОВ ПЕРЕДАЧИ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ СЕРОЗНОГО МЕНИНГИТА,
ГЕРПЕТИЧЕСКОЙ АНГИНЫ И ГАСТРОЭНТЕРИТА ЭНТЕРОВИРУСНОЙ
ЭТИОЛОГИИ**

14.02.02 – эпидемиология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Подписано в печать 13.05.2021. Тираж 100 экз.
Усл. печ. л. 1,0. Формат 60×84/16. Заказ № 911/2021.

Отпечатано с готового оригинал-макета
в типографии издательства Пермского национального
исследовательского политехнического университета
614990, г. Пермь, Комсомольский пр., 29, к. 113.
Тел.: (342) 219-80-33