

## СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2017

УДК 616.98:579.842.15]-053.2-036.88-02-078

Паркина Н.В., Сакалкина Е.В., Гусева А.Н., Кулешов К.В., Ольнева Т.А., Гоптарь И.А., Домонова Э.А., Матосова С.В., Сильвейстрова О.Ю., Хромова Н.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А.

### ИЗУЧЕНИЕ ЭТИОЛОГИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ С ЛЕТАЛЬНЫМИ ИСХОДАМИ У ДЕТЕЙ В ОЧАГЕ ГРУППОВОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ШИГЕЛЛЁЗОМ

ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, 111123, г. Москва, Россия, ул. Новогиреевская, д. 3а

В доме инвалидов для детей с тяжёлой патологией нервной системы на фоне вспышки шигеллёза у 42 пострадавших, вызванного *Shigella flexneri* 2a, были отмечены 4 летальных исхода среди детей, госпитализированных в одно из отделений инфекционного стационара.

Цель работы – проведение расширенной этиологической диагностики среди пострадавших и оценка возможной роли выявленных патогенов в развитии летальных исходов. Этиологическая диагностика проводилась с применением методов амплификации нуклеиновых кислот и бактериологических методов исследований. Для характеристики патогенов наряду с фенотипическими методами использовали методы макрорестрикционного анализа с разделением продуктов рестрикции в пульсирующем электрическом поле (PFGE), полногеномного (next-generation sequencing – NGS) и сэнгеровского секвенирования.

Эпидемиологические данные и результаты лабораторных исследований позволили рассматривать в качестве наиболее вероятной причины летальных исходов у пострадавших генерализованную HSV-1-инфекцию (*Herpes simplex virus* – вирус простого герпеса 1-го типа).

Ключевые слова: HSV-1; инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП); шигеллёз.

Для цитирования: Паркина Н.В., Сакалкина Е.В., Гусева А.Н., Кулешов К.В., Ольнева Т.А., Гоптарь И.А., Домонова Э.А., Матосова С.В., Сильвейстрова О.Ю., Хромова Н.А., Подколзин А.Т., Шипулин Г.А. Изучение этиологии заболеваний с летальными исходами у детей в очаге групповой заболеваемости шигеллёзом. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2017; 22(6): 311-319. DOI: 10.17816/EID41010.

Parkina N.V., Sakalkina E.V., Guseva A.N., Kuleshov K.V., Olneva T.A., Goptar I.A., Domonova E.A., Matosova S.V., Silveystrova O.Yu., Khromova N.A., Podkolzin A.T., Shipulin G.A.

#### ENHANCED INVESTIGATION OF ETIOLOGY OF DISEASES DURING THE SHIGELLOSIS OUTBREAK WITH FATAL OUTCOMES AMONG CHILDREN

Central Research Institute for Epidemiology, 3A, Novogireyevskaya str., Moscow, 111123, Russia

The outbreak of shigellosis caused by *Shigella. flexneri* 2a which affected a total of 42 persons was revealed by epidemiological analysis and microbiological testing in a nursing home for disabled children with a severe pathology of the nervous system. At the same time, four fatal cases among children were registered. The main purpose of our study was to perform an enhanced investigation to find potentially novel etiological agent among affected persons especially in cases with fatal outcome. We applied a broad range of commercial kits based on the nucleic acid amplification techniques as well as bacteriological methods for etiological diagnosis. Additionally, several *S. flexneri* 2a isolates and revealed bacterial pathogens were subjected to pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) and Whole Genome Sequencing (WGS) for expanded genetic characterization as well as demonstration of their clonality and the presents/absence of unusual pathogenic determinants. Genetic relationship between viral pathogens was characterized by Sanger sequencing of phylogenetically informative regions.

Epidemiological data and lab testing allowed considering the generalized herpes simplex virus type 1 infection (HSV-1) to be a possible cause of fatal cases.

Key words: shigellosis; healthcare-associated infections (HAIs); herpes simplex virus type 1 (HSV-1).

**For citation:** Parkina N.V., Sakalkina E.V., Guseva A.N., Kuleshov K.V., Olneva T.A., Goptar I.A., Domonova E.A., Matosova S.V., Silveystrova O.Yu., Khromova N.A., Podkolzin A.T., Shipulin G.A. Enhanced investigation of etiology of diseases during the shigellosis outbreak with fatal outcomes among children. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*. (Epidemiology and Infectious Diseases, Russian Journal). 2017; 22(6): 311-319. (In Russian). DOI: 10.17816/EID41010.

**For correspondence:** Alexander T. Podkolzin, Doctor of Medical Sciences, Head laboratory of Enteric Diseases Molecular Diagnostics and Epidemiology «Federal Budget Institute of Science Central Research Institute for Epidemiology», 111123, Novogireyevskaya St. 3A, Moscow, Russia. E-mail: apodkolzin@pcr.ru

#### Information about authors:

Parkina N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3948-1385>

Sakalkina E.V. <https://orcid.org/0000-0003-4182-0585>

Guseva A.N. <https://orcid.org/0000-0002-7199-6103>

Для корреспонденции: Подколзин Александр Тихонович, доктор мед. наук, зав. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, e-mail: apodkolzin@mail.ru

Kuleshov K.V. <https://orcid.org/0000-0002-5238-7900>  
Olneva T.A. <https://orcid.org/0000-0002-4821-7992>  
Goptar I.A. <https://orcid.org/0000-0002-7445-8044>  
Domonova E.A. <https://orcid.org/0000-0001-8262-3938>  
Matosova S.V. <https://orcid.org/0000-0001-5158-1755>  
Silveystrova O.Yu. <https://orcid.org/0000-0001-8412-9765>  
Khromova N.A. <https://orcid.org/0000-0003-2550-4793>  
Podkolzin A.T. <https://orcid.org/0000-0002-0044-3341>  
Shipulin G.A. <https://orcid.org/0000-0002-3668-6601>

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

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

Received 29.01.2018

Accepted 05.02.2018

## Введение

Летальные исходы в очагах групповой заболеваемости диарейными инфекциями являются экстраординарным событием, требующим детального изучения всех возможных факторов риска их развития. Эти факторы могут быть обусловлены как уникальными свойствами патогена, вызвавшего вспышку, так и иметь совершенно иную природу, требующую расширенного анализа лабораторных и эпидемиологических данных.

Представленное наблюдение иллюстрирует возможность сочетания внебольничной вспышки кишечной инфекции с внутрибольничной инфекцией, ассоциированной с развитием летальных исходов у пострадавших.

## Материалы и методы

**Описание очага.** Фоновая вспышка развилась в детском доме-интернате для детей с тяжёлой врождённой патологией центральной нервной системы (ЦНС). Первый случай заболевания зарегистрирован 24.07.2016 г. В период до 11.08.2016 г. заболел 31 ребенок и 11 сотрудников интерната. Были госпитализированы 23 ребенка. Изоляты *S. flexneri 2a* выявлены у 15 детей (всего пострадавших – 31 ребёнок), и ДНК *Shigella spp./EIEC* (энтероинвазивные *E. coli*) – в фекалиях 23 из 27 обследованных детей. В период с 24.07.2016 г. по 11.08.2016 г. пострадавших госпитализировали в инфекционное отделение районной муниципальной больницы, после 13.08.2016 г. пациентов перевели в областную больницу.

Четыре ребёнка, у которых впоследствии наступил летальный исход, были госпитализированы в инфекционное отделение районной муниципальной больницы в период с 27.07.2016 г. по 03.08.2016 г. Трое из них (P1, P2 и P4) находились в одной палате, пациент P3 в отдельном боксе (рис. 1).

Все умершие пациенты имели в качестве основного заболевания тяжёлую неврологическую патологию (органические поражения головного мозга, врождённые пороки развития ЦНС). Прижизненно, на основании записей в историях болезней, у данных пациентов были верифицированы разные

ведущие клинические синдромы, определявшие тяжесть их состояния (табл. 1).

**Лабораторные исследования.** Для установления этиологии вспышки кишечной инфекции использовали бактериологическую диагностику и набор реагентов Amplisens® ОКИ скрин-FL. Идентичность штаммов *S. flexneri 2a* оценивали с применением метода макрорестрикционного анализа с разделением продуктов рестрикции в пульсирующем электрическом поле (PFGE) с использованием эндонуклеаз рестрикции *XbaI* и *NotI*, использованием стандартных протоколов Международной сети по надзору за кишечными инфекциями PulseNet (<http://www.pulsenetinternational.org/>).

Для характеристики генетических детерминант факторов вирулентности изолятов *S. flexneri 2a*, а также определения филогенетических отношений с ранее секвенированными геномами проводили полногеномное секвенирование. ДНК-библиотеки готовили с применением набора реагентов Nextera («Illumina», США) с последующим секвенированием на приборе MiSeq («Illumina», США) в виде парно-концевых прочтений 2 × 250 п.о. В качестве геномов для сравнения использовалась выборка из 354 изолятов *S. flexneri* различных серотипов (Xv, X, 2a, 2b, 1b, 3a, 4av, Y, 3b, 4a, 1a, Yv, 1c, 1c, 4bv, 5b, 5a, 4b, 1cv), которые были ассоциированы со случаями дизентерии в различных регионах мира на протяжении 1913–2011 гг. [1]. Филогенетический анализ базировался на определении матрицы высококачественных единичных однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) путём картирования нуклеотидных прочтений каждого из геномов на референс-геном *S. flexneri 2a str. 301*, согласно ранее разработанному алгоритму анализа [2]. Полученную SNP-матрицу использовали для последующей реконструкции филогенетического дерева с использованием пакета программ PhyML v 3 методом максимального правдоподобия (Maximum Likelihood tree).

Оценка идентичности изолятов патогенов вирусной природы проводилась с применением методик секвенирования по Сэнгеру информатив-

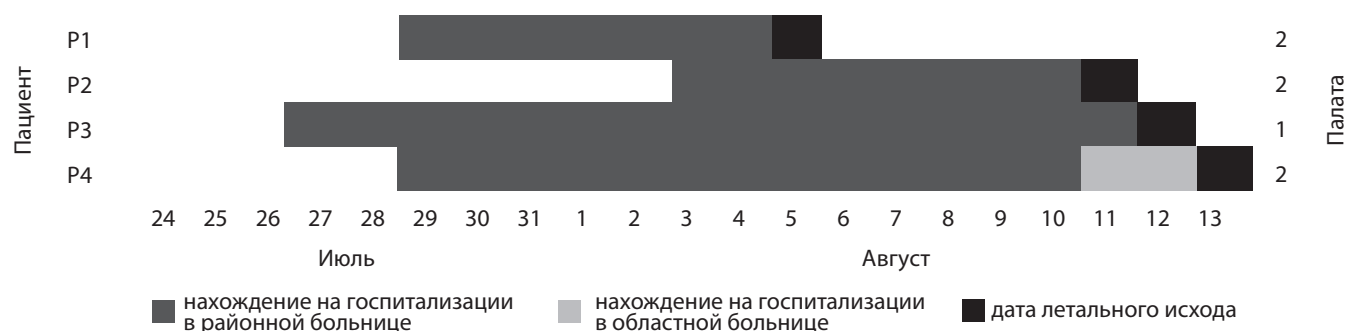


Рис. 1. Сроки госпитализации, развития летальных исходов и расположение в палатах отделения четырёх умерших детей.

ных для филогенетического анализа участков их генома.

Для исследования аутопатов от умерших пациентов наряду с культуральной диагностикой использовали следующие наборы реагентов: АмплиСенс® EBV/CMV/HHV6-скрин-FL (№ ФСР 2010/09502 от 15.05.2012); АмплиСенс® Enterovirus-FL (№ ФСР 2008/02264 от 29.07.2014); АмплиСенс® HSV I, II-FL (№ ФСР 2007/00827 от 18.11.2011); АмплиСенс® Influenza virus A/B-FL (№ ФСР 2009/05010 от 12.10.2012); АмплиСенс® Legionella pneumophila-FL (№ ФСР 2010/07097 от 18.11.2011); АмплиСенс® Listeria monocytogenes-скрин/монитор-FL (№ РЗН 2015/3111 от 18.09.2015); АмплиСенс® MRSA-скрин-титр-FL (№ ФСР 2012/13998 от 29.10.2012); АмплиСенс® N. meningitidis/H. influenzae/S. pneumoniae-FL (№ ФСР 2011/12380 от 25.11.2011); АмплиСенс® Salmonella typhi-FL (№ ФСР 2010/07826 от 18.11.2011); АмплиСенс® Vibrio cholerae-FL (№ ФСР 2011/11139 от 04.05.2012); АмплиСенс® Yersinia enterocolitica/pseudotuberculosis-FL (№ ФСР 2010/07830 от 18.11.2011); АмплиСенс® ОКИ скрин-FL (№ ФСР 2008/02265 от 17.11.2011); АмплиСенс® ОРВИ-скрин-FL (№ ФСР 2011/11258 от 22.07.2011); Ам-

плиСенс® Эшерихиозы-FL (№ ФСР 2010/07977 от 18.11.2011); АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL (№ РЗН 2013/879 от 12.07.2013); АмплиСенс® MDR MBL-FL (№ РЗН 2013/729 от 01.07.2013); методики выявления генов карбапенемаз (MDR Ab-OXA) и бета-лактамаз расширенного спектра (MDR ESBL CTX-M), C. difficile ТОКСИН А+В Тест («Novamed», Израиль) (РУ № ФСЗ 2011/09636).

Для выявления возможной внутрибольничной циркуляции патогенов проведено исследование назогастральных зондов и препарата, использовавшегося для энтерального питания детей, смывов с посуды, поверхностей столов, тумбочек, пеленальных столов, стен, спинок кроватей, дверных ручек, смесителей, ручек телефонов, клавиатур.

## Результаты

*Анализ антибиотикорезистентности и молекулярно-генетическое субтипирование изолятов S. flexneri 2a.* Исследуемые изоляты имели резистентность к цефотаксиму, норфлоксацину, цефуроксиму, ципрофлоксацину, ампициллину, налидиксовой кислоте, стрептомицину, тетрациклину (спектр по EUCAST и/ или CLSI).

Девять исследованных изолятов *S. flexneri 2a*

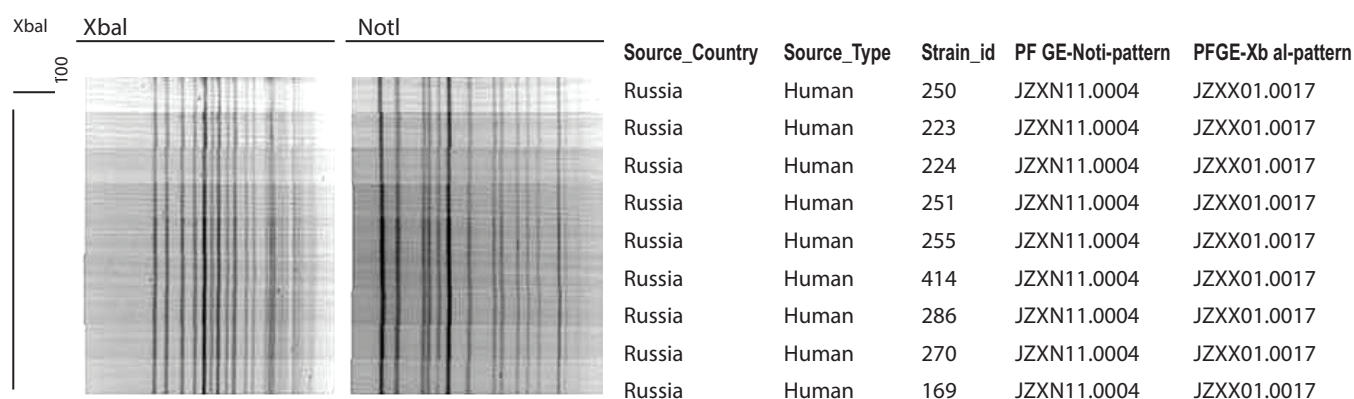


Рис. 2. Сравнение PFGE-профилей девяти исследованных изолятов *S. flexneri 2a*, ассоциированных с групповой заболеваемостью.

Характеристика пациентов с развитием летальных исходов

Пациент	Пол	Возраст (г. мес)	Основное заболевание	Синдром, определявший тяжесть состояния	Медицинские процедуры
P1	Ж	8 л. 11 м.	ВПР* ЦНС, симптоматическая эпилепсия, окклюзионная гидроцефалия, дистрофия типа гипотрофии III степени, ДЦП <sup>#</sup> , дисфункция шунта	Гемоколит, токсикоз, эксикоз III ст.	Периферический венозный катетер, назогастральный зонд, внутриполостной вентрикулоперитонеальный катетер
P2	Ж	6 л.	Органическое поражение ГМ <sup>†</sup> , ДЦП, спастический квадрипарез, симптоматическая эпилепсия, субкомпенсированная гидроцефалия	Гипоксический отёк: набухание ГМ на фоне эпилептического припадка, дислокационный синдром	Центральный венозный катетер
P3	Ж	5 л. 4 м.	ВПР ГМ, гидроцефалия в стадии декомпенсации, ДЦП, спастический квадрипарез	Ринофаринготрахеит, сепсис, ДВС-синдром <sup>§</sup> , отёк лёгких	Центральный венозный катетер, внутриполостной вентрикулоперитонеальный катетер
P4	Ж	4 г. 10 м.	Органическое поражение ЦНС, симптоматическая эпилепсия, окклюзионная гидроцефалия	Синдром Рэя, острый некроз печени	Периферический венозный катетер, назогастральный зонд, мочевого катетера, внутриполостной вентрикулосубгалеальный катетер

Примечание. \* – врождённые пороки развития; # – детский церебральный паралич; † – головной мозг; § – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание.

имели идентичный PFGE-паттерн при использовании *XbaI*- и *NotI*-рестриктаз (JZXX01.0017 JZXXN11.0004) (рис. 2).

Полученная комбинация PFGE-профилей являлась уникальной в сравнении с имеющимися сведениями по локальной базе данных.

Непосредственное сравнение набора выявленных SNP между вспышечными изолятами показало, что количество различий по SNP при попарном сравнении геномов варьирует в узких пределах – 3–8 SNP, что, с одной стороны, указывает на наличие уникальных характеристик для каждого из изолятов, а с другой – подтверждает клональность изолятов, т. е. принадлежность изолятов к одному групповому очагу заболевания.

Полногеномный филогенетический анализ с ранее секвенированными геномами *S. flexneri* позволил показать, что группа изолятов из данного очага формирует уникальную монофилетическую ветвь среди поздних секвенированных геномов *S. flexneri*, принадлежащих к филогруппе 3 (PG3). Наиболее близкими к исследуемым изолятам являются изоляты, выделенные в Бангладеш в 2009–2010 гг., что свидетельствует о принадлежности данных штаммов к азиатскому генотипу (рис. 3).

Анализ представленности генов факторов вирулентности в геномах изученных изолятов не позволил выявить уникальных факторов, способных объяснить высокий риск развития летальных исходов у нескольких пострадавших. Для всех изолятов характерно присутствие двух островов патогенности: острова патогенности шигелл 1 (SHI-1) и острова патогенности шигелл 2 (SHI-2). Дополнительно выявлен ряд генов, кодирующих второстепенные факторы вирулентности, к которым относились кластер генов, кодирующих систему транспорта железа (*sitABCD*), оперон, ответствен-

ный за биосинтез энтеробактина (*entABECFD*, *ferABCDG*), и оперон генов, кодирующих белки адгезии к эпителиальным клеткам (*fimCDEFGHIB*). Каких-либо характерных генетических преобразований данных регионов выявлено не было.

Поиск и исследование дополнительных этиологических агентов – возможной причины летальных исходов. Группировка летальных исходов по территориальному (в пределах одного отделения) и временному (в течение 9 сут) признаку требовала исключения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП).

Таким образом, исследование аутопсийного материала было направлено на выявление общих патогенов, которые могли иметь потенциальную ассоциацию с неблагоприятным исходом болезни. Положительные результаты тестирования обобщены в табл. 2.

Комбинированное применение бактериологических исследований и методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), направленных на детекцию генетических детерминант антибиотикорезистентности, позволило сузить спектр условно-патогенной микрофлоры до группы метициллинрезистентных стафилококков. У двух пациентов были выявлены различные виды стафилококков – *S. aureus* и *S. epidermidis*. У двух других пациентов (P3 и P4) – *S. haemolyticus*. Однако при оценке идентичности изолятов *S. haemolyticus* с использованием метода PFGE (по рестриктазе *SmaI*) между ними были выявлены достоверные различия (данные не представлены), что свидетельствовало об отсутствии эпидемиологической связи между данными случаями (данные не представлены).

Другим патогеном, выявленным у всех умерших пациентов, был HSV-1 (вирус простого гер-

## Положительные результаты тестирования образцов аутопсийного материала

Пациент	Тип аутоптата	Salmonella (Ct)	Shigella (Ct)	St. pneumo-niae (Ct)	HSV-1 (Ct)	EBV/CMV /HHV-6 (lg копий ДНК /10 <sup>5</sup> клеток)	Ген мес А (коп/мл)	Cl. Difficile (toxА/В)
P1*	Мозг		27	30	28	EBV 1,2; HHV-6 2,0	9050	
	Лёгкие		26		28	EBV 1,2; HHV-6 1,6	78 400	
	Селезёнка		27		26	EBV 1,9; HHV-6 1,6	12 700	
	Кишечник		27		29	EBV 1,1; HHV-6 2,1	7100	
P2	Мозг				23	CMV 1,3	9100	
	Лёгкие				18	EBV 1,7; CMV 1,5; HHV-6 1,4		
	Селезёнка				20	EBV 1,6; HHV-6 1,7		
	Кишечник				21	EBV 1,9; HHV-6 2,0		сомнит.
P3	Мозг		39		19			
	Лёгкие				13	CMV 2,1	6800	
	Селезёнка				16			
	Кишечник		42		19	CMV 2,6	469 200	положит.
P4	Мозг				15		6100	
	Лёгкие				13	EBV 1,8; CMV 1,4; HHV-6 2,1		
	Селезёнка	36	36	38	8	EBV 2,0; HHV-6 1,4		
	Кишечник				14	HHV6 1,8	6600	

Примечание. \* – исследование проводилось по образцам аутопсийного материала, взятым после эксгумации на 5-й день после захоронения. HSV-1 – вирус простого герпеса типа 1; EBV (Epstein-Barr Virus) – вирус Эпштейна-Барр; CMV (Cytomegalovirus) – цитомегаловирус; HHV-6 (Human Herpes Virus-6) – вирус герпеса человека 6-го типа.

песа 1-го типа). ДНК HSV-1 детектирована в образцах аутопсийного материала в высоких концентрациях у всех умерших пациентов (см. табл. 2). Также ДНК HSV-1 выявлена в образцах слюны у трёх из 167 сотрудников интерната и детей, не находившихся на госпитализации (в низкой концентрации). Для оценки идентичности изолятов HSV-1 использовали секвенирование области *US-4* гена гликопротеина *G*, с использованием методики, описанной ранее [3]. Для оценки естественной гетерогенности циркулирующих штаммов HSV-1 в сравнение включили 3 изолята, выделенные от сотрудников интерната (не находившихся на госпитализации в стационаре) и 4 изолята от лиц с герпесвирусной инфекцией в другом регионе (г. Москва). Все изоляты HSV-1 от умерших пациентов относились к геногруппе В/С, в то время как остальные включённые в исследование изоляты – к группе А. Субвидовая характеристика данных изолятов показала их идентичность на изучаемом участке генома (585 п.н.о. участка *US-4* гена гликопротеина *G*).

Результаты филогенетического анализа HSV-1 представлены на рис. 4.

При исследовании смывов с оборудования и мебели инфекционного отделения стационара, в которое госпитализировали детей, образцов пре-

парата, использовавшегося для энтерального питания, и назогастральных зондов ДНК HSV-1 выявлена не была.

## Обсуждение

Этиология основной вспышки диарейного заболевания, послужившей поводом для госпитализации пациентов, не вызвала сомнений. Однако шигеллёз, обусловленный *S. flexneri 2a*, не мог объяснить летальные исходы у четверых пострадавших, несмотря на сопутствующую неврологическую патологию. Тяжёлое течение диарейных инфекций с относительно поздним развитием летальных исходов – на 8–17-й день заболевания, может быть вызвано развитием гемолитико-уремического синдрома (ГУС). Наиболее частой этиологической причиной ГУС, развившегося после эпизода диареи в анамнезе, являются инфекции, вызванные *Stx* 1/2-продуцирующими штаммами эшерихий и шигелл. Среди шигелл способность к продукции шигоподобных токсинов является наиболее типичной для *S. dysenteriae* 1-го типа. Несмотря на отсутствие объективных указаний на наличие у пациентов ГУС, с учётом приведённых в литературе данных о возможности продукции шигоподобных токсинов другими видами шигелл, представлялось необходимым

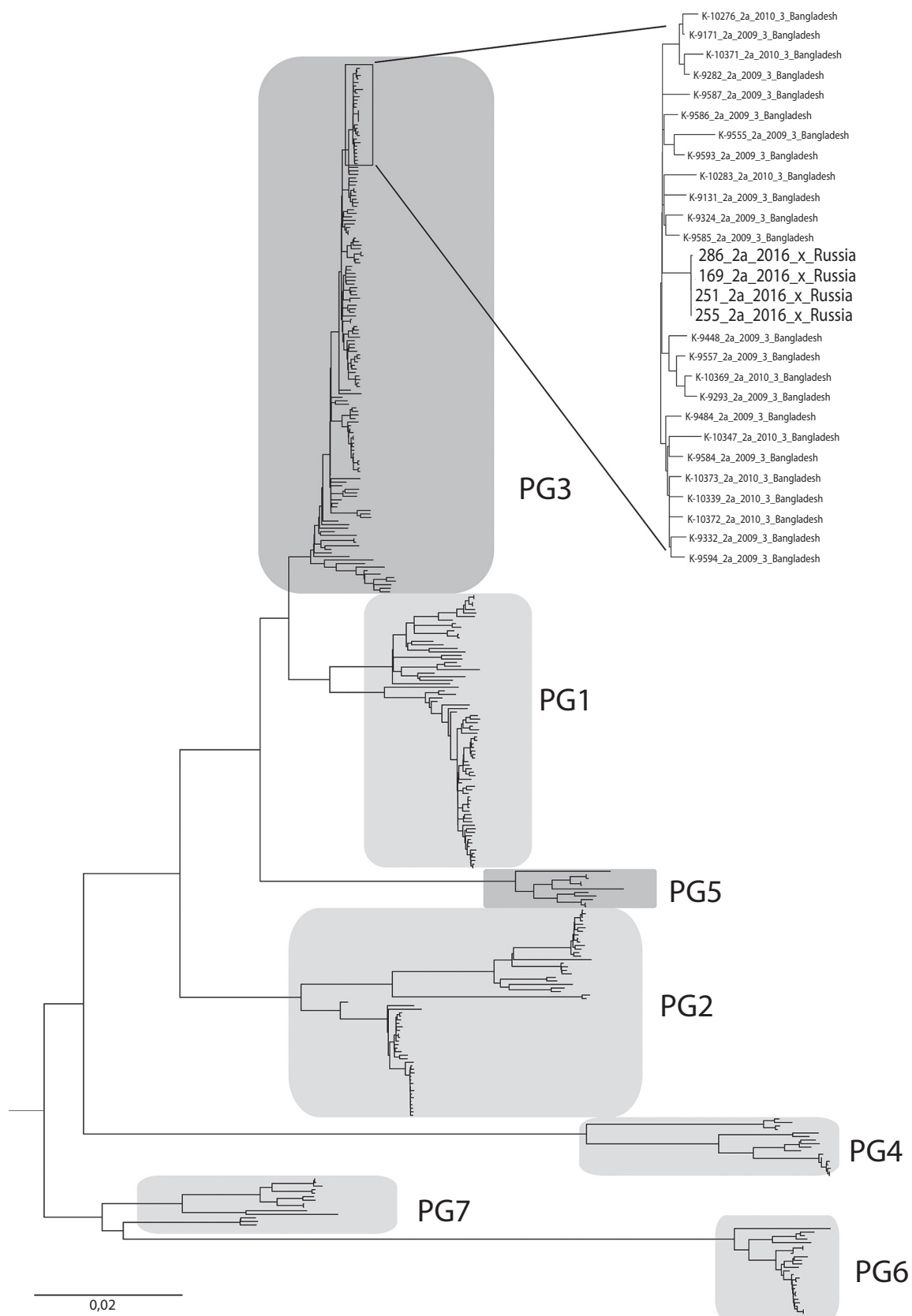


Рис. 3. Филогенетическое дерево, построенное по методу максимального правдоподобия PhyML среди 359 изолятов *S. flexneri* различных серотипов на основе выявленной матрицы однонуклеотидных вариаций. Заливкой обозначены группы изолятов, принадлежащие к определённым филогруппам (PG 1–7) [1]. Филогенетическое положение изолятов от погибших пациентов представлено на увеличенном фрагменте (выделены жирным шрифтом).

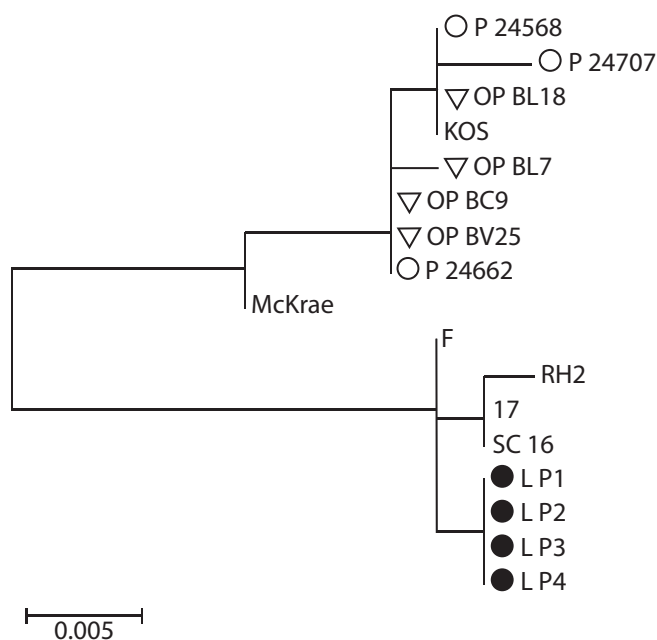


Рис. 4. Результаты филогенетического анализа участка *US-4* гена гликопротеина *G* HSV-1, NJ, 585 п.н.о.

Нуклеотидные последовательности изолятов от погибших пациентов обозначены круглыми маркерами черного цвета, от других пострадавших и персонала интерната – круглыми маркерами без заливки, от лиц из другого географического региона – треугольными маркерами без заливки (GenBank Accession number: LP1 - KY828126, LP2 - KY828127, LP3 - KY828128, LP4 - KY828129, P24568 - KY828122, P24662 - KY828123, P24707 - KY828124, BL7 - KY828132, BL18 - KY828133, BV25 - KY828134, BC9 - KY828130). Референтные штаммы (GenBank Accession number): RH2 - AB618031, F - GU734771, McKrae - KT425107, KOS - KT887224, SC16 - KX946970, 17 - X14112.

исключить данную особенность у вызвавших вспышку штаммов [4–6]. Потенциальная способность к продукции шигоподобных токсинов была исключена как применением наборов реагентов для специфической детекции генов *Stx* 1-го и 2-го типов, так и данными полногеномного секвенирования, подтвердившими отсутствие в геномах данных изолятов гомологов указанных генов. Более того, анализ факторов вирулентности шигелл не позволил выявить их уникальных комбинаций, которые потенциально могли обуславливать атипично тяжёлое течение заболеваний.

Таким образом, возникла необходимость выявления других общих для данных пациентов патогенов, которые могли иметь связь с неблагоприятным исходом заболеваний. Для решения данной задачи проведён широкий спектр лабораторных исследований, основу которого составляли амплификационные тесты.

В аутоптатах всех пациентов выявлены генетические маркеры (ген *tesA*) метициллинрезистентных стафилококков. Однако их видовая и субвидовая (PFGE) характеристика показала гетерогенность данных изолятов, что не позволяло рассматривать их как общий фактор, действовавший на умерших пациентов, и делало маловероятной их ведущую роль в развитии летальных исходов.

Для оценки частоты выявления ДНК HSV-1 в аналогичных образцах аутопсийного материала проанализированы результаты исследования проведённого совместно ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора и ГБУЗ «Морозовская ГДКБ» ДЗМ в Москве [8]. При исследовании аутопсийного материала детей ( $n = 101$ ) с подозрением на ранний и поздний неонатальный сепсис, умерших в возрасте до года, ДНК HSV-1 не выявлена ни в одном из проанализированных образцов.

Максимальные концентрации (минимальные значения  $C_t$ ) ДНК HSV-1 обнаружены у умерших пациентов в аутоптатах лёгких и селезёнки. Значения  $C_t$ , выявленные в данных образцах у пациентов P2, P3 и P4, были существенно выше ( $C_t$  8–18), чем обычно детектируемые аналогичным набором реагентов в клинических образцах (образцы спинномозговой жидкости, содержимого везикул, респираторные мазки:  $30,34 \pm 5,12$  (Mean  $\pm$  SD;  $n = 286$ ), по данным клинико-диагностической лаборатории отдела молекулярной диагностики и эпидемиологии ФБУН «ЦНИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора). Более низкие концентрации ДНК HSV-1 выявлены у пациента P1, что может быть связано с проведением исследования после эксгумации трупа на 5-й день после захоронения.

При оценке возможности внутрибольничного инфицирования HSV-1 необходимо принимать во внимание среднюю длительность инкубационного периода при этом заболевании. При описанных вспышках, вызванных HSV-1, на 5-й день заболе-

При оценке возможности внутрибольничного инфицирования HSV-1 необходимо принимать во внимание среднюю длительность инкубационного периода при этом заболевании. При описанных вспышках, вызванных HSV-1, на 5-й день заболе-

При оценке возможности внутрибольничного инфицирования HSV-1 необходимо принимать во внимание среднюю длительность инкубационного периода при этом заболевании. При описанных вспышках, вызванных HSV-1, на 5-й день заболе-

вание развивалось у 27–55% инфицированных, на 7-й день – у 73% и на 8 день – у 91–93% [9].

В нашем исследовании у первого пациента летальный исход наступил на 8-й день пребывания в стационаре, у остальных трёх детей – спустя 7, 8 и 9 дней после первого случая (см. рис. 1). Таким образом, можно предполагать различные сроки вероятного инфицирования. С учётом хронологии госпитализаций и наступления летальных исходов, возможным источником инфицирования для пациентов Р2, Р3 и Р4 был пациент Р1.

### Заключение

Полученные результаты согласуются с клиническими наблюдениями других авторов, описывающих развитие внутрибольничных вспышек герпесвирусных инфекций в форме пневмоний и геморрагического трахеобронхита, сопровождающихся высокой летальностью (у 7 из 8 пострадавших пациентов) [7].

Данное наблюдение явилось примером того, как комплекс эпидемиологических данных и результатов лабораторных исследований позволил установить наиболее вероятную роль герпесвирусной инфекции, вызванной HSV 1-го типа, в развитии летальных исходов у четырёх пациентов, что заставляет более широко оценивать потенциальный спектр возбудителей, обуславливающих возможность возникновения инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и способных определять прогноз заболевания [1].

**Финансирование.** Исследование не имело финансовой поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА

- Connor T.R., Barker C.R., Baker K.S., Weill F.-X., Talukder K.A., Smith A.M. et al. Species-wide whole genome sequencing reveals historical global spread and recent local persistence in *Shigella flexneri*. *Elife*. 2015; 4:e07335.
- Kuleshov K.V., Kostikova A., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Tikhonov S.N., Savelieva I.V. et al. Comparative genomic analysis of two isolates of *Vibrio cholerae* O1 Ogawa El Tor isolated during outbreak in Mariupol in 2011. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016; 44: 471–8.
- Rekabdar E., Tunbäck P., Liljeqvist J.-Å., Bergström T. Variability of the glycoprotein G gene in clinical isolates of herpes simplex virus type 1. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1999; 6(6): 826–31.
- Lamba K., Nelson J.A., Kimura A.C., Poe A., Collins J., Kao A.S. et al. Shiga Toxin 1–Producing *Shigella sonnei* Infections, California, United States, 2014–2015. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(4): 679.
- Gray M.D., Lacher D.W., Leonard S.R., Abbott J., Zhao S., Lampel K.A. et al. Prevalence of Shiga toxin-producing *Shigella* species isolated from French travellers returning from the Caribbean: an emerging pathogen with international implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(8): 765: 9–14.

- tions. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(8): 765: e9- e14.
- Gray M.D., Lampel K.A., Strockbine N.A., Fernandez R.E., Melton-Celsa A.R., Maurelli A.T. Clinical isolates of Shiga toxin 1a–producing *Shigella flexneri* with an epidemiological link to recent travel to Hispaniola. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(10): 1669.
- Engelmann I., Gottlieb J., Meier A., Sohr D., Ruhparwar A., Henke-Gendo C. et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Critical Care*. 2007; 11(6): R119.
- Скачкова Т.С., Сильвейстрова О.Ю., Ракчеева О.В., Шипулина О.Ю., Кисляков А.Н., Арчкова Х.М., Семина Ю.И. Применение полимеразной цепной реакции в режиме реального времени для выявления возбудителей инфекций в аутопсийном материале. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015; (9): 79–80.
- Anderson B. Managing herpes gladiatorum outbreaks in competitive wrestling: the 2007 Minnesota experience. *Current sports medicine reports*. 2008; 7(6): 323-7.

### REFERENCES

- Connor T.R., Barker C.R., Baker K.S., Weill F.-X., Talukder K.A., Smith A.M. et al. Species-wide whole genome sequencing reveals historical global spread and recent local persistence in *Shigella flexneri*. *Elife*. 2015; 4:e07335.
- Kuleshov K.V., Kostikova A., Pisarenko S.V., Kovalev D.A., Tikhonov S.N., Savelieva I.V. et al. Comparative genomic analysis of two isolates of *Vibrio cholerae* O1 Ogawa El Tor isolated during outbreak in Mariupol in 2011. *Infection, Genetics and Evolution*. 2016; 44: 471–8.
- Rekabdar E., Tunbäck P., Liljeqvist J.-Å., Bergström T. Variability of the glycoprotein G gene in clinical isolates of herpes simplex virus type 1. *Clinical and diagnostic laboratory immunology*. 1999; 6(6): 826–31.
- Lamba K., Nelson J.A., Kimura A.C., Poe A., Collins J., Kao A.S. et al. Shiga Toxin 1–Producing *Shigella sonnei* Infections, California, United States, 2014–2015. *Emerging infectious diseases*. 2016; 22(4): 679.
- Gray M.D., Lacher D.W., Leonard S.R., Abbott J., Zhao S., Lampel K.A. et al. Prevalence of Shiga toxin-producing *Shigella* species isolated from French travellers returning from the Caribbean: an emerging pathogen with international implications. *Clinical Microbiology and Infection*. 2015; 21(8): 765: 9–14.
- Gray M.D., Lampel K.A., Strockbine N.A., Fernandez R.E., Melton-Celsa A.R., Maurelli A.T. Clinical isolates of Shiga toxin 1a–producing *Shigella flexneri* with an epidemiological link to recent travel to Hispaniola. *Emerging infectious diseases*. 2014; 20(10): 1669.
- Engelmann I., Gottlieb J., Meier A., Sohr D., Ruhparwar A., Henke-Gendo C. et al. Clinical relevance of and risk factors for HSV-related tracheobronchitis or pneumonia: results of an outbreak investigation. *Critical Care*. 2007; 11(6): R119.
- Skachkova T.S., Sil'veystrova O.Yu., Rakcheeva O.V., Shipulina O.Yu., Kislyakov A.N., Archkova Kh.M., Semina Yu.I. The use of polymerase chain reaction in real time to identify infectious agents in autopsy material. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2015; 9: 79–80. (in Russian)
- Anderson B. Managing herpes gladiatorum outbreaks in competitive wrestling: the 2007 Minnesota experience. *Current sports medicine reports*. 2008; 7(6): 323-7.

Поступила 29.01.2018

Принята в печать 05.02.2018

### Сведения об авторах:

**Паркина Наталья Владимировна**, мл. науч. сотр. ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: parkina@cmd.su;



**Сакалкина Екатерина Викторовна**, мл. науч. сотр. ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [evzauseva@cmd.su](mailto:evzauseva@cmd.su); **Гусева Анна Николаевна**, мл. науч. сотр. ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [anna302bis@mail.ru](mailto:anna302bis@mail.ru); **Кулешов Константин Валерьевич**, канд. мед. наук, науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [konstantinkul@gmail.com](mailto:konstantinkul@gmail.com); **Ольнева Татьяна Александровна**, мл. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [epid-oki@pcr.ru](mailto:epid-oki@pcr.ru); **Гоптарь Ирина Александровна**, науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [IrinaGoptar@cmd.su](mailto:IrinaGoptar@cmd.su); **Домонова Эльвира Алексеевна**, ст. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [elvira.domonova@pcr.ms](mailto:elvira.domonova@pcr.ms); **Матосова Светлана Влади-**

**ровна**, мл. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [svetlana.matosova@cmd.su](mailto:svetlana.matosova@cmd.su); **Сильвейстрова Ольга Юрьевна**, мл. науч. сотр., ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [olga.silveystrova@pcr.ms](mailto:olga.silveystrova@pcr.ms); **Хромова Наталья Анатольевна**, врач КДЛ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [hromova@cmd.su](mailto:hromova@cmd.su); **Подколзин Александр Тихонович**, доктор мед. наук, зав. лаб. молекулярной диагностики и эпидемиологии кишечных инфекций отдела молекулярной диагностики (ЛМДиЭ КИ ОМДиЭ) ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [apodkolzin@pcr.ru](mailto:apodkolzin@pcr.ru); **Шипулин Герман Александрович**, канд. мед. наук, руководитель ОМДиЭ ФБУН «Центральный НИИ Эпидемиологии» Роспотребнадзора, E-mail: [shipgerman@gmail.com](mailto:shipgerman@gmail.com)

### Уважаемые авторы и читатели журнала!

Обращаем ваше внимание на то, что мы обновили сайт нашего журнала, новый адрес сайта: [www.medlit.ru/journalsview/infections](http://www.medlit.ru/journalsview/infections)

Теперь вы можете подписаться через наш сайт на электронную версию журнала или купить отдельные статьи по издательской цене. Для этого нужно пройти регистрацию на сайте.