

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева И.А., Чупринина Р.П., Борисевич И.В. и др. Молекулярно-генетическая характеристика производственных штаммов коклюшных бактерий. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2013, 3(70):63-70.
2. Ашмарин И.П., Воробьев А.А. В кн.: «Статистические методы в микробиологических исследованиях». Л., 1962.
3. Борисова О.Ю., Гадуа Н.Т., Пименова А.С. и др. Структура популяции штаммов возбудителя коклюша на территории России. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2016, 4(89): 22-28.
4. Зайцев Е.М., Брицина М.В., Озерецковская Н.У. и др. Культивирование биопленок *Bordetella pertussis* на абиотическом субстрате. *Журн. микробиол.* 2019, 1:49-53.
5. Романова Ю. М., Гинцбург А.Л. Бактериальные биопленки как естественная форма существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина. *Журн. микробиол.* 2011, 3: 99-109.
6. Ценева Г.Я., Курова Н.Н. Микробиологическая характеристика возбудителя коклюша и лабораторная диагностика коклюша. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2003, 4(5):329-341.
7. Ashworth L.A.E., Irons L.I., Dowsett A.B. Antigenic relationship between serotype specific agglutinin and fimbriae of *Bordetella pertussis*. *Infect. Immun.* 1982, 37:1278-1281.
8. Bronne-Shanbury C.J., Dolby J.M. The stability of the serotypes of *Bordetella pertussis* with particular reference to serotype 1,2,3,4. *J. Hyg. (Lond)*. 1976, 76(2):277-286.
9. Caro V., Bouchez V., Guiso N. Is the Sequenced *Bordetella pertussis* Strain Tohama I Representative of the Species? *J. of Clinical Microbiology*. 2008, 46 (6):2125-2128.
10. Cattelan N., Jennings-Gee J., Dubey P. et al. Hyperbiofilm Formation by *Bordetella pertussis* Strains Correlates with Enhanced Virulence Traits. *Infect Immun.* 2017, 85(12): e00373-17.
11. Kapil P., Merkel T.J. Pertussis vaccines and protective immunity. *Curr Opin Immunol.* 2019, 8 (59):72-78.

Поступила 22.06.19

Контактная информация: Зайцев Евгений Михайлович, д.м.н.,
105064, Москва, М. Казенный пер, 5а, р.т.(495)916-22-63

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

В.Г.Акимкин¹, Ю.А.Захарова², Е.П.Игонина³, Е.В.Болгарова²

НОЗОКОМИАЛЬНЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

¹Центральный НИИ эпидемиологии, Москва; ²Екатеринбургский НИИ вирусных инфекций;
³Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Москва

Проведен анализ данных зарубежной литературы из поисковой базы данных PubMed за 10-летний период о распространенности нозокомиальных респираторных вирусных инфекций (НРВИ). Установлена необходимость использования при оценке частоты встречаемости стан-

дартного определения случая и лабораторной панели на основе мультиплексной полимеразной цепной реакции. В целом, выявлено преобладание в этиологической структуре риновирусов. Обоснована актуальность внедрения в работу неспецифических противоэпидемических мероприятий в отношении широкого спектра других респираторных патогенов, в числе которых наибольшую актуальность имели респираторно-синцитиальные вирусы, метапневмовирусы, аденовирусы, вирусы гриппа и парагриппа, коронавирусы. К редким видам были отнесены боксавирусы и мимивирусы. Биологическое разнообразие патогенов, вызывающих НРВИ, диктует необходимость активного внедрения в работу лабораторной службы медицинских учреждений методов молекулярной генетики с целью качественной этиологической диагностики, разработки и реализации схем адекватной противовирусной терапии, а также эффективных программ профилактики, реализация которых позволит существенно снизить риск распространения этих инфекций и экономические затраты.

Журн. микробиол., 2019, № 5, С. 50—61

Ключевые слова: нозокомиальные вирусные инфекции, респираторные патогены, этиологическая диагностика, стандартное определение случая, профилактические мероприятия.

V.G.Akimkin¹, Yu.A.Zakharova², E.P.Igonina³, E.V.Bolgarova²

NOSOCOMIAL RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS: STATE OF THE PROBLEMS

¹Central Institute of Epidemiology, Moscow; ²Yekaterinburg Research Institute of Viral Infections; ³Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, Moscow, Russia

We scanned the PubMed search database for literature on the incidence of nosocomial respiratory viral infections (NRVI) published over a ten-year period. Necessity to apply the standard case definition and the laboratory panel based on the multiplex polymerase chain reaction in frequency assessment was established. In general, predominance of rhinoviruses in the etiological structure was detected. Rationale was given for introduction of nonspecific epidemic prevention activities against a broad spectrum of other respiratory pathogens including high-priority respiratory syncytial viruses, metapneumoviruses, adenoviruses, influenza and parainfluenza viruses and coronaviruses. Bocaviruses and mimiviruses were designated as rare species. The biological diversity of the pathogens causing NRVI calls for active promotion of molecular genetics techniques in the work of the laboratory services of health facilities to perform quality etiological diagnosis, design relevant antiviral therapy regimens and effective prevention programs whose implementation will lead to significant reduction in the spread risk of these infections and the treatment costs.

Zh. Mikrobiol. (Moscow), 2019, No. 5, P. 50—61

Key words: nosocomial viral infections, respiratory pathogens, etiological diagnosis, standard case definition, preventive activities

За 10-летний период (с 2008 по 2017 год) в базе данных PubMed при поисковом запросе «nosocomial respiratory viral infection» было найдено в среднем по 32 публикации в год, посвященных нозокомиальным респираторным вирусным инфекциям (НРВИ) [22]. Однако, литературные источники, позволяющие оценить истинный масштаб данной проблемы в отдельном медицинском учреждении, немногочисленны. Как известно, на результат расчета кумулятивной инцидентности влияет выбор критериев, составляющих эпидемиологическое стандартное определение случая инфекции. Сложность оценки данного показателя по НРВИ обусловлена различными подходами и рядом объективных причин: отсутствием стандартизованного реестра возбудителей НРВИ; невысокой аналитической надежностью традицион-

ных серологических методов обнаружения вирусов; накоплением новых данных о спектре возбудителей, ассоциированных с НРВИ. Так, в США для подтверждения случая НРВИ у госпитализированных лиц с симптомами острого респираторного заболевания (ОРЗ) рекомендовано использовать стандартное определение случая нозокомиальной инфекции и диагностическую панель на основе мультиплексной ПЦР с технологией флуоресцирующих микросфер [13]. Лабораторная панель рассчитана на определение вирусов гриппа А (генов общего матриксного белка, Н1, Н3, Н1N1-2009), аденовирусов, общего фрагмента генома энтеровирусов и риновирусов (в США положительный результат без расшифровки относят к риновирусам), коронавируса (NL63, HKU1, 229E, OC43), респираторно-синцитиальных вирусов А и В, вирусов парагриппа (1, 2, 3, 4 типа), метапневмовирусов, бокавирусов.

Установленный случай НРВИ определяют как наличие признаков инфекции дыхательных путей у пациента с положительным результатом лабораторного тестирования, у которого время, прошедшее с момента поступления в стационар до появления первых симптомов заболевания, превышало верхнюю границу инкубационного периода. Вероятный случай НРВИ расценивают как заболевание, возникшее у пациента в пределах верхней границы инкубационного периода. Пациент может быть включен в расчет повторно, если в период пребывания в стационаре наблюдалось полное исчезновение симптомов, а затем их новое появление. Если второй эпизод был вызван другим вирусом, то случай НРВИ считался установленным, если аналогичным вирусом — вероятным.

В ретроспективном исследовании, проведенном в 2015 году, Chow E.J. and Mermel L.A. [11] описан пример такого комплексного подхода к изучению заболеваемости НРВИ в университетском госпитале (США). В результате за год было выявлено 40 случаев НРВИ (32 установленных и 8 вероятных) у 38 пациентов, из которых 17 случаев — в госпитале для взрослых и 23 — в госпитале для детей. Ни у кого из взрослых с НРВИ не наблюдалось рвоты или конъюнктивита, в то время как данные симптомы наблюдались в 15% и 2,5% случаев среди детей. Этиологическая структура НРВИ, часть из которых носила сочетанный характер, была представлена: риновирусами/энтеровирусами (без расшифровки) — 25 случаев (57%); респираторно-синцитиальными вирусами — 6 (14%); метапневмовирусами — 4 (9%); вирусами гриппа А — 3 (6,8%); аденовирусами — 3 (6,8%); коронавирусами — 2 (4,5%); вирусами парагриппа — 1 (2,3%). Вирусы гриппа В обнаружены не были. Таким образом, в этиологической структуре НРВИ доминировали риновирусы/энтеровирусы как среди взрослых — 11 (61%), так среди детей — 14 (54%). Доля вирусов гриппа А и В оказалась незначительной. Инцидентность составила 5 на 10000 поступивших в стационар пациентов за год у взрослых и 44 — у детей. Авторы публикации обратили внимание на то, что показатели инцидентности НРВИ у детей устойчиво (на порядок) превышали аналогичные показатели у взрослых (44 и 5) и практически совпали с результатами, опубликованными в США в 1980 году (55 и 4 соответственно) [53].

Sidler J.A. et al. [52] в Университетском детском госпитале в Базеле (Швейцария) использовали панель диагностических тестов для определения респираторных вирусов (грипп А и В, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирус, коронавирус, метапневмовирус, риновирус) и рассчитали показатель инцидентности НРВИ, составивший 1,3 случая на 1000 пациенто-дней. В этиологической структуре преобладали риновирусы — 73% (22 из 30 случаев). Применение современных молекулярно-генетических методов исследования и стандартного определения случая нозокомиальной инфекции выявило более высокий показатель инцидентности НРВИ среди детей, поступающих в стационары неотложной помощи (acute-care hospitals).

Таким образом, анализ этиологической структуры НРВИ установил доминирующую роль Rhinovirus, в связи с чем, этиологическая диагностика НРВИ в период сезонного подъема заболеваемости по мнению авторов не должна ограничиваться вирусами гриппа.

При анализе публикаций представлены особенности эпидемического процесса с участием некоторых актуальных возбудителей НРВИ.

Риновиролы. Louie J.K. et al. [36] установили, что в 2003 году в течение 6-недельного периода в пансионате для престарелых (США) наблюдались респираторные заболевания у 56 пациентов и у 26 лиц из числа обслуживающего персонала. Распространение инфекции среди персонала характеризовалось высокой кумулятивной инцидентностью (attack rate) [2]. У 12 постояльцев исход инфекции был летальным. В 7 из 13 образцов секционного материала на культуре клеток были обнаружены риновирусы, 6 изолятов из них идентифицированы как риновирус А82. Другие респираторные вирусы и бактериальные патогены обнаружены не были. Wald T.G. et al. [58] описали эпидемическую вспышку риновирусной инфекции в пансионате для ветеранов (Италия). В период с 14.08.1993 г. по 02.09.1993 г. выявлено 67 заболевших пациентов, в образцах из носоглотки которых (33 смыва) выделен риновирус. Все заболевшие имели симптомы поражения верхних отделов дыхательных путей, 71% — симптомы системного воспаления, 66% — поражения нижних дыхательных путей, 52% — симптомы при аускультации легких, 34% — гастроинтестинальные симптомы. У 17 инфицированных, имевших в анамнезе хронические обструктивные заболевания легких, наблюдалось ухудшение течения основного заболевания, один из пациентов скончался от дыхательной недостаточности, несмотря на проводившееся лечение.

Hicks L.A. et al. [20] описали эпидемическую вспышку риновирусной инфекции в двух пансионатах для престарелых лиц в штате Пенсильвания (США). В учреждении А из 170 постояльцев 40 заболели респираторным заболеванием, у 13 из них рентгенологически подтверждена пневмония, 15 — переведены в стационар, 2 — скончались. В образцах биоматериалов от 10 пациентов в 4 случаях методом ПЦР с обратной транскрипцией был обнаружен риновирус. В учреждении В из 124 постояльцев 77 заболели респираторным заболеванием, у 40 — рентгенологически подтверждена пневмония, 12 — переведены в стационар, 5 — скончались. В образцах биоматериалов у 6 пациентов из 19 методом ПЦР был обнаружен риновирус.

Результаты исследований, представленные выше, позволили с высокой долей вероятности предположить, что внедрение молекулярно-генетических методов диагностики НРВИ позволит точнее выявить связь риновирусов с клиническими формами ринита и тяжелыми случаями ОРЗ вирусной этиологии в организациях здравоохранения и учреждениях социальной защиты.

Респираторно-синцитиальные вирусы. Эпидемические вспышки НРВИ, вызванные респираторно-синцитиальными вирусами (РСВ), были описаны уже вскоре после открытия данных возбудителей в 1956 году [5,24]. У взрослых и детей клинические проявления инфекции обычно ограничиваются диагнозом «простуда», однако у недоношенных или ослабленных детей, пожилых лиц и лиц с иммунодефицитами РСВ могут вызвать бронхолит или пневмонию.

РСВ-инфекции характеризуются высокой контагиозностью. В исследовании Lindsley W.G. et al. [33] было установлено, что 32% образцов воздуха, отобранных из стационарных точек в клинике неотложной медицинской помощи Университета Западной Вирджинии (Моргантаун), содержат РНК РСВ. Двухступенчатые циклонные аэрозольные пробоотборники, разделяющие частицы аэрозоля на три фракции,

размещали попарно в штативах на высоте 152 см («верхний штатив») и 102 см («нижний штатив»). Интервал между исследованиями составлял 4-5 часов, длительность эксперимента — 11 дней. В образцах определяли РНК РСВ методом ПЦР в режиме реального времени. Особого внимания заслуживает факт обнаружения РНК РСВ в частицах аэрозоля размером $<4,1$ мкм (четверть всех положительных проб), что свидетельствует о возможности длительного присутствия вируса в воздухе учреждения и его последующего попадания в нижние отделы дыхательных путей.

РСВ считают одной из ведущих причин заболеваний нижних отделов дыхательных путей у детей во всех странах мира [28]. Разными авторами сообщалось о НРВИ, связанных с РСВ в блоках интенсивной терапии новорожденных и в детских палатах стационаров. Maille L. et al. [40] изучали НРВИ, вызванные РСВ в детских палатах Университетского госпитального центра в Пуатье (Франция) в период с октября 1996 по сентябрь 1998 года. РСВ-инфекцию считали нозокомиальной, если она возникала после 7 суток пребывания пациента в госпитале и в носоглоточных аспиратах иммунофлуоресцентным методом был обнаружен вирус. В ходе исследований было установлено, что из 224 случаев РСВ-инфекции были обусловлены субтипом В — 49,5%, субтипом А (эпидемические штаммы) — 44,9%, в том числе 5 случаев (2,2%) отнесены к нозокомиальным. Продолжительность пребывания пациентов при внебольничной РСВ-инфекции составила 4,8 суток, при нозокомиальной — 38,8, что свидетельствовало о тяжелом течении инфекционного процесса. Berner R. et al. [6] опубликовали результаты ретроспективного наблюдения за случаями НРВИ, обусловленными РСВ в Университетском детском госпитале во Фрайбурге (Германия) в период с января 1988 по декабрь 1997 года. Всего в группе наблюдения из 1064 пациентов был зарегистрирован 1171 эпизод заболевания, исследовано 1664 образцов биоматериала. Частота нозокомиальной РСВ-инфекции составила 38%.

Macartney K.K. et al. оценили затраты на реализацию программы, направленную на снижение заболеваемости нозокомиальными РСВ-инфекциями [37]. Исследования проведены в 304-коечном детском госпитале в Филадельфии (США). Программа предусматривала раннее выявление пациентов с симптомами респираторного заболевания, лабораторное подтверждение РСВ, выявление групп риска среди пациентов и медицинского персонала, использование барьерных методов (халаты, перчатки, маски), обучение сотрудников. Заболеваемость РСВ изучали ретроспективно, глубина исследований составила 8 лет. Стратифицированные показатели рассчитывали до и после внедрения программы инфекционного контроля, включая плотность кумулятивной инцидентности в расчете на 1000 пациенто-дней. Затраты на внедрение программы складывались из цены на лабораторные исследования, изоляционно-ограничительные мероприятия и управленческие решения. Стоимость стандартного случая нозокомиальной РСВ-инфекции определяли путем сравнения материальных затрат на лечение пациентов с РСВ и пациентов без РСВ (выборочная совокупность по 30 человек в каждой группе). В результате исследований установлено, что внутрибольничный характер инфицирования РСВ имел место у 148 пациентов (88 случаев до внедрения программы, 60 случаев — после). Стратифицированный показатель относительного риска по Mantel-Haenszel до и после внедрения программы соответствовал 61 (95% доверительный интервал 53 — 69). Расчет относительного риска развития инфекции при ожидаемой оценочной величине 100 и наблюдаемой величине 60 дал величину оценки эффективности программы, как 10 предотвращенных за сезон случаев РСВ-инфекции. При этом суммарная стоимость программы за сезон составила 15627 USD или 1563 USD на один предотвращенный случай РСВ. Средняя стоимость одного случая НРВИ, обус-

ловленного РСВ, обошлась госпиталю в 9419 USD, соотношение рентабельности составило 1:6. Таким образом, каждый доллар, потраченный на программу инфекционного контроля по РСВ, позволил сэкономить 6 долларов.

Метапневмовирусы. С момента открытия метапневмовируса человека (МПВЧ) в 2001 году в научной литературе сообщалось об эпидемических вспышках МПВ-инфекции в учреждениях долгосрочного ухода за больными в разных странах. Все вспышки сопровождались поражением верхних и нижних отделов дыхательных путей с летальными исходами [10,32,35]. Neu N. et al. [46] в ретроспективном исследовании (с 01 января по 30 апреля 2010 года) определили ведущее значение МПВЧ в развитии НРВИ гриппоподобного типа на примере 136-коечного педиатрического госпиталя длительного ухода (США). Случай гриппоподобного заболевания (ГПЗ) определяли при наличии лихорадки, кашля, патологических изменений в ротоглоточном секрете, высокой потребности в кислороде и (или) наличии одышки. За изучаемый период времени было зарегистрировано 69 случаев ГПЗ у 61 (41%) из 150 резидентов. Вирусная этиология инфекции установлена в 27 (39%) случаях, включая МПВЧ (n = 19), РСВ (n = 3), вирус гриппа А (n = 2), вирус парагриппа (n = 2), аденовирус (n = 1). Перевод в госпиталь неотложной помощи (acute care hospitals) потребовался 27 пациентам. В целом, высокая вероятность развития ГПЗ была ассоциирована с трахеостомией, показатель смертности составил 1,6%. Таким образом, на протяжении 4 месяцев в педиатрическом госпитале долгосрочного ухода в 39% случаев ГПЗ имели вирусную этиологию, из них 70% составлял МПВЧ.

Matsuda S. et al. [41] описали две эпидемические вспышки респираторных заболеваний в двух отделениях Национального госпиталя для инвалидов в префектуре Эхима (Япония). В отделении А в сентябре 2011 года заболели 34 из 159 пациентов, в отделении В в июне 2012 года — 8 из 58. МПВЧ был обнаружен в назальных и глоточных мазках у 17 пациентов и был представлен субтипом А2 (в отделении А) и субтипом В2 (в отделении В). Средняя продолжительность лихорадочного периода у пациентов составила 6,8 дней. В 79% случаев температура тела превышала 38°C и сопровождалась кашлем и отхождением мокроты. В 11 случаях имели место рентгенологические признаки бронхита или пневмонии. При исследовании сывороток крови пациентов из отделения А антитела к МПВЧ были выявлены в 95% случаев (151 из 159). Связь уровня титров антител с наличием клинических проявлений инфекции отсутствовала, однако проведенные исследования позволили выявить рецидивирующие формы заболевания. Voivin G. et al. [7] опубликовали данные эпидемиологического расследования вспышки МПВЧ в учреждении долгосрочного ухода для престарелых лиц (Квебек, Канада). Результаты получены с использованием опроса пациентов, вирусологических (материал назофарингеальных мазков с выделением вируса на культуре клеток), молекулярно-биологических (методом ПЦР с обратной транскрипцией), а также гистопатологических и иммуногистохимических исследований. В период с 01 января по 15 февраля 2006 г. симптомы ГПЗ наблюдались у 27% пациентов (96 из 364). В некоторых отделениях кумулятивная инцидентность (attack rate) достигала 72% (31 из 43). В большинстве случаев клинические проявления инфекции были обусловлены поражением верхних отделов дыхательных путей, в одном отделении у 21% заболевших с лабораторно подтвержденной МПВЧ инфекцией наблюдались признаки поражения нижних дыхательных путей. Показатель летальности для подтвержденных случаев в целом составил 50% (3 из 6), для вероятных случаев — 9,4% (9 из 96). Филогенетический анализ нуклеотидных последовательностей МПВЧ выявил одновременную циркуляцию двух вариантов МПВЧ в различных отделениях стационара.

Аденовирусы. В 2000 году Palomino M.A. et al. [48] сообщили о вспышке НРВИ, вызванной вариантом 7h аденовируса (AdV) в детском госпитале в Сантьяго (Чили). В результате ее развития зарегистрировано 20 случаев внутрибольничного заражения, 4 ребенка скончались. Qiu S. et al. [50] впервые сообщили о применении метода полногеномного секвенирования AdV для выяснения связи между двумя вспышками ОРЗ, вызванными новым вариантом серотипа AdV 7, вторая вспышка была внутрибольничной. Заболевания зарегистрированы в Китае с декабря 2012 по февраль 2013 года. Имеются единичные сообщения о НРВИ, вызванных другими серотипами аденовирусов. Так, Lessa F.C. et al. [31] опубликовали результаты исследований вспышки НРВИ, вызванной AdV 14 среди военных курсантов в штате Техас (США). В период с апреля по июнь 2007 года в военный госпиталь поступили 15 курсантов с пневмонией, вызванной AdV 14, что привело к распространению инфекции среди персонала. Из 218 обследованных сотрудников госпиталя 35 (16%) имели повышенные титры антител к аденовирусу, из них 28 были отнесены к лабораторно подтвержденным случаям заболевания, 7 — к вероятным случаям. В 1997 году Sanchez M.P. et al. [51] описали вспышку НРВИ, обусловленную AdV 35 в психиатрическом госпитале (США). В период развития эпидемического процесса 14 из 53 пациентов и 4 из 200 штатных сотрудников заболели пневмонией. Из 14 пациентов 13 были переведены для лечения в другой стационар, 5 — нуждались в ИВЛ, 1 — умер. Аденовирусная инфекция была подтверждена у 17 из 18 лиц с пневмонией, из них AdV 35 различными методами удалось определить у 8 заболевших. В 1988 году Brummitt C.F. et al. [8] представили материалы о групповой заболеваемости аденовирусом AdV 3a в госпитале Миннеаполиса (США). Заражение 38 сотрудников с симптомами ОРЗ произошло от пациентки госпиталя с диссеминированной аденовирусной инфекцией и иммунодефицитом, у которой случай закончился летальным исходом. Идентичность всех 38 выделенных штаммов AdV 3a от заболевших сотрудников в ходе вирусологического исследования была доказана методом рестрикционного анализа с 6 эндонуклеазами. У 4 контактировавших лиц (все пациенты госпиталя), выявлена сероконверсия к аденовирусу на фоне бессимптомного носительства.

Вирусы гриппа. В обзоре Voirgin N. et al. [56] систематизированы данные о нозокомиальных вспышках, вызванных вирусами гриппа за период с 1950 по август 2007 года (США). Отмечено, что нозокомиальные вспышки гриппа происходят почти во всех типах госпиталей, а их последствия для исхода заболевания и экономические затраты на лечение весьма значительны. Источники возбудителя инфекции часто остаются неизвестны. Ими могут быть пациенты, сотрудники или посетители с легкой формой заболевания. Тем не менее, расследования нозокомиальных вспышек гриппа помогают предотвратить вторичные случаи инфекции и совершенствовать противоэпидемические мероприятия.

Macesic N. et al. [38] опубликовали результаты эпидемиологического исследования случаев внутрибольничных инфекций среди взрослых, госпитализированных с диагнозом грипп в период с апреля 2010 по ноябрь 2011 года (Мельбурн, Австралия). Выявлены 598 случаев гриппа, из них 26 (4,3%) были отнесены к нозокомиальным. Alvarez-Lerma F. et al. [1] изучали ятрогенные инфекции, обусловленные гриппом А (H1N1)pdm09 и их влияние на клиническое течение заболевания. Данные получены из базы Испанского регистра и содержали информацию о пациентах с тяжелыми формами гриппа, поступивших в отделения интенсивной терапии в период с 2009 по 2015 год. Случай заболевания считали нозокомиальным, если дата постановки диагноза «грипп» и начало противовирусной терапии превышала 7 суток от даты поступления пациента в стационар. Таким образом, в группе из 2421 пациентов с

диагнозом грипп А (H1N1)pdm09 к нозокомиальным были отнесены 224 (9,3%) случая. Установлено, что внутрибольничное заражение вирусом гриппа А (H1N1)pdm09 существенно повышало риск летальных исходов среди пациентов ОРИТ. Bearden A. et al. [3] опубликовали результаты расследования вспышки НРВИ, вызванной вирусом гриппа А (H1N1) в октябре 2009 в детском гематологическом стационаре (США). В течение 21-дневного периода там заболели 2 пациента и 4 штатных сотрудника, у всех диагноз гриппа А (H1N1)pdm09 был подтвержден методом ПЦР. У вирусов, выделенных из назофарингеальных мазков заболевших методом секвенирования по Сэнгеру, были охарактеризованы гены гемагглютинаина и полимеразы (PB2). Все выделенные вирусы были идентичны по представленным локусам. В научной литературе неоднократно сообщалось о вспышках НРВИ, вызванных вирусами гриппа А в детских отделениях интенсивной терапии [14,42,45]. Так, Valley-Omar Z. et al. [54] проведен сравнительный анализ результатов эпидемиологического расследования НРВИ, вызванных вирусом гриппа А (H1N1) в детском госпитале в Кейптауне (ЮАР) в 2011 году. Филогенетический анализ позволил предположить их внутрибольничное распространение, что подразумевало наличие бессимптомных и неучтенных случаев гриппа у пациентов, посетителей и персонала.

Вирусы парагриппа. Наибольшее количество публикаций о нозокомиальных инфекциях парагриппозной этиологии (преимущественно парагриппа серотипа 3) связано с трансплантацией костного мозга в онкогематологических стационарах [19,21,23,27,30,39,47]. Авторами установлено, что инкубационный период составляет от 1 до 4 дней. Чаще других вирус парагриппа поражает верхние отделы дыхательных путей. Инфекционный процесс протекает в форме крупа, среднего отита, ОРЗ, бронхита, реже как инфекция центральной нервной системы. Одним из наиболее распространенных осложнений является прогрессирование заболевания и переход в инфекцию нижних отделов дыхательных путей (встречается у 20-39% реципиентов костного мозга). При этом уровень смертности может достигать до 30%. Для снижения высоких показателей летальности авторы рекомендуют раннее начало внутривенного введения рибавирина.

Ряд публикаций описывали случаи НРВИ парагриппозной этиологии в отделениях новорожденных [43,44] и детских стационарах (intermediate care unit) [26]. Описан случай вспышечной заболеваемости в Университетском госпитале в Испании [17]. Greninger A.L. et al. [18] сообщили о применении метода метагеномного секвенирования нового поколения (mNGS) для ускоренной расшифровки вспышки НРВИ, вызванной вирусом парагриппа 3, в детском госпитале (США). Проанализированы образцы от 3 пациентов (выявлены в общем медицинском отделении в течение 12-дневного периода) и 10 контрольных образцов (от пациентов в поликлинических условиях). В двух из трех случаев с внутрибольничной инфекцией определена идентичная геномная последовательность вируса. Время доставки и подготовки проб для секвенирования составило менее 24 часов, время от момента взятия проб до получения результата — менее 60 часов. Таким образом, применение метода mNGS позволило в короткий срок установить этиологию и характер НРВИ, провести эффективные противоэпидемические мероприятия.

Реже нозокомиальные респираторные инфекции вызывал вирус парагриппа 4 серотипа. Так, возбудитель был обнаружен в Гонконге в 2004 году при групповой заболеваемости в пансионате для детей с пороками развития. Диагноз подтвержден методом ПЦР с обратной транскрипцией [29].

Коронавирусы. Ретроспективный эпидемиологический анализ пандемии, вызванной MERS-CoV, указывает на первую вспышку этого заболевания в апреле

2012 года (Эз-Зарк, Иордания). Тогда в отделении интенсивной терапии от пневмонии скончались два медицинских работника [15]. Однако, официальным началом пандемии принято считать смерть пациента от пневмонии и почечной недостаточности в июне 2012 года в Саудовской Аравии, где впервые выделен «новый» вирус. Крупнейшая вспышка MERS-CoV за пределами Ближнего Востока произошла в Южной Корее в 2015 году, распространение вируса было нозокомиальным: 1 случай первичной инфекции, 25 случаев — вторичной и 11 — третичной [49]. Настороженность в отношении пандемического распространения MERS-CoV сохраняется до настоящего времени, поскольку в странах Ближнего востока близкородственные вирусы выделяют от верблюдов и летучих мышей. Данные о нозокомиальном характере заболеваний медицинских работников в период пандемий SARS-CoV и MERS-CoV (в том числе с летальными исходами) были представлены в работе Liu S. et al. [34]. Во время пандемии SARS-CoV 2003 года, охватившей 29 стран мира, доля заболевших медицинских работников составила 21,07% (1706 из 8096), во время пандемии MERS-CoV 2015 года — 13,37% (183 из 1368). Летальность среди заболевших медицинских работников при SARS-CoV составила 12,24%, в общей популяции — 24,50% ($p < 0,001$), при MERS-CoV соответственно — 7,03% и 36,96%. Достоверных отличий в показателях летальности медицинских работников от MERS-CoV и SARS-CoV не выявлено ($p=0,181$). Сравнительный анализ данных о внутрибольничном характере инфицирования SARS-CoV и MERS-CoV представлен в работе Chowell G. et al. [12]. Установлено, что нозокомиальное распространение обоих вирусов в период подъема заболеваемости сопровождалось их ранним сверхбыстрым распространением (early super-spreading events), что вызвало всплеск вторичных случаев инфекции.

Бокавирусы. Бокавирусы человека были открыты в 2005 году, в настоящее время род Bocavirus, относящийся к семейству Parvoviridae, включает у человека 4 типа: hBoV1, hBoV2, hBoV3, hBoV4. С респираторными заболеваниями связывают лишь hBoV1 [57], остальные 3 типа ассоциированы с гастроэнтеритом [25]. Сообщения об их нозокомиальном распространении единичны [9,16].

Мимивирусы. Мимивирусы были открыты относительно недавно, в 2003 году. Их относят к семейству Mimiviridae, включающему 3 вида: Acanthamoeba Polyphaga Mimivirus, Acanthamoeba Castellanii и Cafeteria Roenbergensis Virus. Жизненный цикл мимивирусов связан с их репродукцией в фагоцитирующих простейших микроорганизмах — амебах Acanthamoeba spp. Исследование амеба-ассоциированных микроорганизмов в качестве возбудителей пневмонии (культуральными методами, ПЦР и серологическими методами) у пациентов в отделениях интенсивной терапии проведено Berger P.; установлено, что у 8 из 210 заболевших пневмонией пациентов был идентифицирован A. polyphaga mimivirus [4]. Vinsen A., La Scola B., Forel J.M. et al. обсуждали в своих работах возможное участие данного вируса в этиологии внутрибольничной пневмонии у человека, вызванной Acanthamoeba spp. [55].

Таким образом, обзор источников зарубежной литературы, посвященный нозокомиальным респираторным вирусным инфекциям, позволил сделать вывод об их широком распространении. Биологическое разнообразие патогенов, вызывающих ОРВИ, связанных с оказанием медицинской помощи, диктует необходимость активного внедрения в работу лабораторной службы медицинских учреждений методов молекулярной генетики с целью качественной этиологической диагностики, разработки и реализации схем адекватной противовирусной терапии, а также эффективных программ профилактики, что позволит снизить риск их распространения и экономические затраты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Alvarez-Lerma F., Marin-Corral J., Vila C. et al. H1N1 GETGAG/SEMICYUC Study Group. Characteristics of patients with hospital-acquired influenza A (H1N1)pdm09 virus admitted to the intensive care unit. *J. Hosp. Infect.* 2017, 95 (2): 200-206. doi:10.1016/j.jhin.2016.12.017.
2. Atmar R.L. Uncommon (ly considered) manifestations of infection with rhinovirus, agent of the common cold. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41 (2): 266-267. doi: 10.1086/430927.
3. Bearden A., Friedrich T.C., Goldberg T.L. et al. An outbreak of the 2009 influenza a (H1N1) virus in a children's hospital. *Influenza Other Respir Viruses.* 2012, 6 (5): 374-379. doi:10.1111/j.1750-2659.2011.00322.x.
4. Berger P., Papazian L., Drancourt M. et al. Ameba-associated microorganisms and diagnosis of nosocomial pneumonia. *Emerg. Infect. Dis.* 2006, 12 (2): 248-255. doi:10.3201/eid1202.050434.
5. Berkovich S. Acute respiratory illness in the premature nursery associated with respiratory syncytial virus in-fectious. *Pediatrics.* 1964, 34: 753-760.
6. Berner R., Schwoerer F., Schumacher R.F. et al. Community and nosocomially acquired respiratory syncytial virus infection in a German paediatric hospital from 1988 to 1999. *Eur. J. Pediatr.* 2001, 160 (9): 541-547. doi: 10.1007/s004310100801.
7. Boivin G., De Serres G., Hamelin M.E. et al. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 44 (9): 1152-1158. doi: 10.1086/513204.
8. Brummitt C.F., Cherrington J.M., Katzenstein D.A. et al. Nosocomial adenovirus infections: molecular epidemiology of an outbreak due to adenovirus 3a. *J. Infect. Dis.* 1988, 158 (2): 423-432.
9. Calvo C., Garcia-Garcia M.L., Blanco C. et al. Human bocavirus infection in a neonatal intensive care unit. *J. Infect.* 2008, 57 (3): 269-271. doi:10.1016/j.jinf.2008.06.004.
10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Outbreaks of human metapneumovirus in two skilled nursing facilities -West Virginia and Idaho, 2011-2012. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2013, 62 (46): 909-913.
11. Chow E.J., Mermel L.A. Hospital-acquired respiratory viral infections: incidence, morbidity, and mortality in pediatric and adult patients. *Open Forum Infect. Dis.* 2017, 4 (1): ofx006. doi: 10.1093/ofid/ofx006.
12. Chowell G., Abdirizak F., Lee S. et al. Transmission characteristics of MERS and SARS in the healthcare setting: a comparative study. *BMC Med.* 2015, 13:210. doi:10.1186/s12916-015-0450-0.
13. Class II Special Controls Guidance Document: Respiratory Viral Panel Multiplex Nucleic Acid Assay — Guidance for Industry and FDA Staff. URL: <http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Guidances/>.
14. Cunney R.J., Bialachowski A., Thornley D. et al. An outbreak of influenza A in a neonatal intensive care unit. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2000, 21 (7): 449-454.
15. de Groot R.J., Baker S.C., Baric R.S. et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *J. Virol.* 2013, 87 (14): 7790-7792. doi: 10.1128/JVI.01244-13.
16. Durigon G.S., Oliveira D.B., Vollet S.B. et al. Hospital-acquired human bocavirus in infants. *J. Hosp. Infect.* 2010, 76 (2): 171-173. doi:10.1016/j.jhin.2010.04.028.
17. Godoy C., Peremiquel-Trillas P., Andres C. et al. A molecular epidemiological study of human parainfluenza virus type 3 at a tertiary university hospital during 2013-2015 in Catalonia, Spain. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2016, 86 (2): 153-159. doi:10.1016/j.diagmicrobio.2016.07.023.
18. Greninger A.L., Zerr D.M., Qin X. et al. Rapid metagenomic next-generation sequencing during an investigation of hospital-acquired human parainfluenza virus 3 infections. *J. Clin. Microbiol.* 2016, 55 (1): 177-182. doi: 10.1128/JCM.01881-16.
19. Harvala H., Gaunt E., McIntyre C. et al. Epidemiology and clinical characteristics of parainfluenza virus 3 outbreak in a haemato-oncology unit. *J. Infect.* 2012, 65 (3): 246-254. doi: 10.1016/j.jinf.2012.04.011.
20. Hicks L.A., Shepard C.W., Britz P.H. et al. Two outbreaks of severe respiratory disease in nursing homes associated with rhinovirus. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006, 54 (2): 284-289. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.00529.x.
21. Hohenthal U., Nikoskelainen J., Vainionpaa R. et al. Parainfluenza virus type 3 infections in a hematology unit. *Bone Marrow Transplant.* 2001, 27 (3): 295-300.
22. Home — PubMed — NCBI. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> (дата обращения 03.06.2018).

23. Kakiuchi S., Tsuji M., Nishimura H. et al. Human parainfluenza virus type 3 infections in patients with hematopoietic stem cell transplants: the mode of nosocomial infections and prognosis. *Jpn J. Infect. Dis.* 2018, 71 (2): 109-115. doi:10.7883/yoken.JJID.2017.424.
24. Kapikian A.Z., Bell J.A., Mastrotta F.M. et al. An outbreak of febrile illness and pneumonia associated with respiratory syncytial virus infection. *Am. J. Hyg.* 1961, 74: 234-248.
25. Kapoor A., Simmonds P., Slikas E., Li L. et al. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J. Infect. Dis.* 2010, 201 (11): 1633-1643. doi:10.1086/652416.
26. Karron R.A., O'Brien K.L., Froehlich J.L., Brown V.A. Molecular epidemiology of a parainfluenza type 3 virus outbreak on a pediatric ward. *J. Infect. Dis.* 1993, 167 (6): 1441-1445.
27. Kim T., Jin C.E., Sung H. et al. Molecular epidemiology and environmental contamination during an outbreak of parainfluenza virus 3 in a haematology ward. *J. Hosp. Infect.* 2017, 97 (4): 403-413. doi:10.1016/j.jhin.2017.09.003.
28. La Rosa G., Fratini M., Della Libera S. et al. Viral infections acquired indoors through airborne, droplet or contact transmission. *Ann. Ist. Super. Sanita.* 2013, 49 (2): 124-132. doi: 10.4415/ANN_13_02_03.
29. Lau S.K., To W.K., Tse P.W. et al. Human parainfluenza virus 4 outbreak and the role of diagnostic tests. *J. Clin. Microbiol.* 2005, 43 (9): 4515-4521.
30. Lee A.V., Bibby D.F., Oakervee H. et al. Nosocomial transmission of parainfluenza 3 virus in hematological patients characterized by molecular epidemiology. *Transpl. Infect. Dis.* 2011, 13 (4): 433-437. doi: 10.1111/j.1399-3062.2011.00603.x.
31. Lessa F.C., Gould P.L., Pascoe N. et al. Health care transmission of a newly emergent adenovirus serotype in health care personnel at a military hospital in Texas, 2007. *J. Infect. Dis.* 2009, 200 (11): 1759-1765. doi:10.1086/647987.
32. Liao R.S., Appelgate D.M., Pelz R.K. An outbreak of severe respiratory tract infection due to human metapneumovirus in a long-term care facility for the elderly in Oregon. *J. Clin. Virol.* 2012, 53 (2): 171-173. doi: 10.1016/j.jcv.2011.10.010.
33. Lindsley W.G., Blachere F.M., Davis K.A. et al. Distribution of airborne influenza virus and respiratory syncytial virus in an urgent care medical clinic. *Clin. Infect. Dis.* 2010, 50 (5): 693-698. doi: 10.1086/650457.
34. Liu S., Chan T.C., Chu Y.T. et al. Comparative epidemiology of human infections with Middle East respiratory syndrome and Severe Acute Respiratory Syndrome Coronaviruses among healthcare personnel. *PLoS One.* 2016, 11 (3): e0149988. doi: 10.1371/journal.pone.0149988.
35. Louie J.K., Schnurr D.P., Pan C.Y. et al. A summer outbreak of human metapneumovirus infection in a long-term-care facility. *J. Infect. Dis.* 2007, 196 (5): 705-708.
36. Louie J.K., Yagi S., Nelson F.A. et al. Rhinovirus outbreak in a long-term care facility for elderly persons associated with unusually high mortality. *Clin. Infect. Dis.* 2005, 41 (2): 262-265. doi: 10.1086/430915.
37. Macartney K.K., Gorelick M.H., Manning M.L. et al. Nosocomial respiratory syncytial virus infections: the cost-effectiveness and cost-benefit of infection control. *Pediatrics* 2000, 106 (3): 520-526. doi: 10.1542/peds.106.3.520.
38. Macesic N., Kotsimbos T.C., Kelly P., Cheng A.C. Hospital-acquired influenza in an Australian sentinel surveillance system. *Med. J. Aust.* 2013, 198 (7): 370-372.
39. Maeng S.H., Yoo H.S., Choi S.H. et al. Impact of parainfluenza virus infection in pediatric cancer patients. *Pediatr. Blood Cancer.* 2012, 59 (4): 708-710. doi: 10.1002/psc.23390.
40. Maille L., Beby-Defaux A., Bourgoin A. et al. Nosocomial infections due to rotavirus and respiratory syncytial virus in pediatric wards: a 2-year study. *Ann. Biol. Clin. (Paris).* 2000, 58 (5): 601-606.
41. Matsuda S., Nakamura M., Hirano E. et al. Characteristics of human metapneumovirus infection prevailing in hospital wards housing patients with severe disabilities. *Jpn J. Infect. Dis.* 2013, 66 (3): 195-200.
42. Meibalan R., Sedmak G.V., Sasidharan P. et al. Outbreak of influenza in a neonatal intensive care unit. *J. Pediatr.* 1977, 91 (6): 974-976.
43. Meissner H.C., Murray S.A., Kiernan M.A. et al. A simultaneous outbreak of respiratory syncytial virus and parainfluenza virus type 3 in a newborn nursery. *J. Pediatr.* 1984, 104 (5): 680-684.
44. Moisiuk S.E., Robson D., Klass L. et al. Outbreak of parainfluenza virus type 3 in an intermediate care neonatal nursery. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1998, 17 (1): 49-53.

45. Munoz F.M., Campbell J.R., Atmar R.L. et al. Influenza A virus outbreak in a neonatal intensive care unit. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999, 18 (9): 811-815.
46. Neu N., Plaskett T., Hutcheon G. et al. Epidemiology of human metapneumovirus in a pediatric long-term care facility. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 2012, 33 (6): 545-550. doi: 10.1086/665727.
47. Nichols W.G., Erdman D.D., Han A. et al. Prolonged outbreak of human parainfluenza virus 3 infection in a stem cell transplant outpatient department: insights from molecular epidemiologic analysis. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2004, 10 (1): 58-64.
48. Palomino M.A., Larranaga C., Avendano L.F. Hospital-acquired adenovirus 7h infantile respiratory infection in Chile. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2000, 19 (6): 527-531.
49. Park H.Y., Lee E.J., Ryu Y.W. et al. Epidemiological investigation of MERS-CoV spread in a single hospital in South Korea, May to June 2015. *Euro. Surveill.* 2015, 20 (25): 1-6.
50. Qiu S., Li P., Liu H. et al. Whole-genome sequencing for tracing the transmission link between two ARD outbreaks caused by a novel HAdV serotype 7 variant, China. *Sci. Rep.* 2015, 5: 13617. doi: 10.1038/srep13617.
51. Sanchez M.P., Erdman D.D., Torok T.J. et al. Outbreak of adenovirus 35 pneumonia among adult residents and staff of a chronic care psychiatric facility. *J. Infect. Dis.* 1997, 176 (3): 760-763.
52. Sidler J.A., Haberthur C., Dumoulin A. et al. A retrospective analysis of nosocomial viral gastrointestinal and respiratory tract infections. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2012, 31: 1233-1238.
53. Valenti W.M., Menegus M.A., Hall C.B. et al. Nosocomial viral infections: I. Epidemiology and significance. *Infect. Control.* 1980, 1 (1): 33-37.
54. Valley-Omar Z., Nindo F., Mudau M. et al. Phylogenetic exploration of nosocomial transmission chains of 2009 Influenza A/H1N1 among children admitted at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa in 2011. *PLoS One.* 2015, 10 (11): e0141744. doi:10.1371/journal.pone.0141744.
55. Vincent A., La Scola B., Forel J.M. et al. Clinical significance of a positive serology for mimivirus in patients presenting a suspicion of ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2009, 37 (1):111-118. doi:10.1097/CCM.0b013e318192fa8b.
56. Voirin N., Barret B., Metzger M.H., Vanhems P. Hospital-acquired influenza: a synthesis using the Outbreak Reports and Intervention Studies of Nosocomial Infection (ORION) statement. *J. Hosp. Infect.* 2009, 71 (1): 1-14. doi: 10.1016/j.jhin.2008.08.013.
57. von Linstow M.L., Høgh M., Høgh B. Clinical and epidemiologic characteristics of human bocavirus in Danish infants: results from a prospective birth cohort study. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2008, 27 (10): 897-902. doi:10.1097/INF.0b013e3181757b16.
58. Wald T.G., Shult P., Krause P. et al. A rhinovirus outbreak among residents of a long-term care facility. *Ann. Intern. Med.* 1995, 123 (8): 588-593.

Поступила 17.06.19

Контактная информация: Захарова Ю.А.,
620000, Екатеринбург, ул. Летняя, 23, п.т. (343)261-99-47

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

М.Н.Бойченко, Е.О.Кравцова, В.В.Зверев

МЕХАНИЗМЫ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ПАРАЗИТИЗМА БАКТЕРИЙ

Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

Алгоритм внутриклеточного паразитирования бактерий не зависит от того, является ли бактерия абсолютным или внутриклеточным паразитом. В зависимости от локализации бактериальной репликативной ниши внутриклеточные паразиты делятся на цитозольные и вакуолярные. Бактерии родов *Rickettsia*, *Shigella*, *Chlamydia* и вид *Listeria monocytogenes* используют в процессе внутриклеточного паразитирования аппарат полимеризации актина клетки хозяина. Эти бакте-