

НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н.И. Хохлова, Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, И.Я. Извекова

Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия

Norovirus infection (systematic review)

N.I. Khokhlova, D.V. Kapustin, E.I. Krasnova, I.Ya. Izvekova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

Резюме

Доля норовирусной инфекции составляет 17–20% всех случаев острого гастроэнтерита в мире. Доминирующая II геногруппа норовирусов характеризуется быстрой изменчивостью. Новый рекомбинантный норовирус GII.P16-GII.2 вызвал резкий рост случаев гастроэнтерита в странах Азии и Европы в зимний сезон 2016–2017 гг. Эпидемиологическими особенностями норовирусной инфекции являются длительное выделение возбудителя из организма больных и вирусовыделителей, особенно у лиц с иммуносупрессией, реализация различных путей передачи (пищевого, водного, контактно-бытового, аэрозольного), высокая контагиозность, зимняя сезонность в странах северного полушария. В последние годы созданы две человеческие системы для культивирования норовирусов *in vitro*, установлен двойной тропизм норовирусов к иммунным клеткам и эпителиальным клеткам кишечника, изучается жизненный цикл норовирусов. Микробиота и ее члены могут быть либо протективными, либо стимулирующими для норовирусной инфекции. *Lactobacillus* могут играть защитную роль против норовирусной инфекции. Доказано существование хронической норовирусной инфекции длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммунодефицитом. Тяжелая форма норовирусной инфекции и летальные исходы чаще регистрируются у детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью и иммунокомпроментированных лиц. Клиническая картина норовирусного гастроэнтерита во многом сходна с другими вирусными гастроэнтеритами, что определяет необходимость лабораторной верификации диагноза. Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией получил наибольшее распространение в мире для диагностики инфекции у пациентов и для обнаружения вируса в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. До сих пор нет одобренных вакцин и противовирусных препаратов против этой инфекции. Рекомендуемые терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами, включают назначение специфических пробиотиков, таких как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii*, диосмектит и рацекадоотрил.

Ключевые слова: норовирусная инфекция, острый гастроэнтерит, эпидемиология, клинические проявления, диагностика.

Abstract

The share of norovirus infection is 17–20% of all cases of acute gastroenteritis in the world. The dominant II genotype of noroviruses is characterized by rapid variability. The new recombinant norovirus GII.P16-GII.2 caused a sharp increase in the incidence of gastroenteritis in Asian and European countries during the winter season 2016–2017. The epidemiological features of norovirus infection are long-term excretion of the pathogen from the body of patients and carriers of viruses, especially in persons with immunosuppression; the implementation of various transmission routes (food, water, contact, aerosol), high contagiousity, winter seasonality in the countries of the northern hemisphere. In recent years, two human systems for the cultivation of noroviruses *in vitro* have been created, a double tropism of noroviruses has been established for immune cells and epithelial cells of the intestine, and the life cycle of noroviruses has been studied. The microbiota and its members can be either protective or stimulating for norovirus infection. *Lactobacillus* may play a protective role against norovirus infection. The existence of chronic norovirus infection lasting from several months to several years is proved, especially in patients with immunodeficiency. Severe form of norovirus infection and deaths are more often recorded in young children, the elderly, patients with comorbidity and immunocompromised individuals. The clinical picture of norovirus gastroenteritis is similar in many respects to other viral gastroenteritis, which determines the need for laboratory verification of the diagnosis. The polymerase chain reaction method with reverse transcription is the most widely used in the world for diagnosing infection in patients and for detecting the virus in food and environmental objects. There are still no approved vaccines and antiviral drugs against this infection. Recommended therapeutic interventions include, along with rehydration with hypoosmolar solutions, the administration of specific probiotics such as *Lactobacillus GG* or *Saccharomyces boulardii*, diosmectin and racecadotril.

Key words: norovirus infection, acute gastroenteritis, epidemiology, clinical manifestations, diagnostics.

Введение

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) является актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира. В структуре инфекционных заболеваний он занимает второе место после острых респираторных вирусных инфекций [1]. ОГЭ приводит к 1,45 млн ежегодных смертей во всем мире. В последнее десятилетие в различных регионах все чаще регистрируются массовые вспышки и даже эпидемии ОГЭ, ведущая этиологическая роль в которых принадлежит вирусным агентам [2, 3]. Доля вирусных ОГЭ в структуре острых кишечных инфекций (ОКИ) в разных странах варьирует от 20 до 70% [4, 5], в РФ в 2016 г. она составила 55,6% от числа ОКИ с верифицированной этиологией [6]. Известными этиологическими агентами вирусных ОГЭ являются ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы человека, аденовирусы и др. [7].

Норовирусы в настоящее время считаются самой частой причиной спорадических случаев и вспышек ОГЭ в мире. По данным мета-анализа за 2008–2014 гг., суммарная частота норовирусной инфекции у пациентов с ОГЭ составила 17–20% вне зависимости от возраста больных [2]. Аналогичные данные получены при мета-анализе частоты норовирусной инфекции в развивающихся странах за 1990–2016 гг.: ее доля составляла 15–18% всех случаев ОГЭ, вне зависимости от возраста, пола, социальной группы [8]. В странах с эффективными программами вакцинации против ротавирусной инфекции заболеваемость ею существенно снизилась, что привело к преобладанию норовирусного ОГЭ [9]. Норовирусная инфекция может вызывать тяжелые случаи болезни с неблагоприятным исходом у детей и пожилых [10], ею обусловлено более 200 тыс. летальных исходов в мире ежегодно [9]. Доказано наличие хронической норовирусной инфекции у пациентов с иммунодефицитом [11, 12].

Этиология

Свое название Norwalk virus получил по местности Норуолк, штат Огайо, где в ноябре 1968 г. была зарегистрирована вспышка ОГЭ среди 50% учащихся начальной школы [13]. В 1972 г. методом иммуноэлектронной микроскопии консервированных проб фекалий был обнаружен вирус, который получил название вирус Норуолк. [14]. Название рода *Norovirus* было утверждено Международным комитетом по таксономии вирусов в 2002 г.

Норовирусы содержат одноцепочечную молекулу РНК, относятся к семейству *Caliciviridae*. Род норовирусов включает в себя более 40 различных штаммов, которые подразделяются на 7 геногрупп. Вирусы геногрупп III и V вызывают поражение

желудочно-кишечного тракта у крупного рогатого скота и некоторых видов грызунов. Геногруппы VI, VII включают пока только единичные изоляты, выделенные от человека. Вирусы, входящие в состав геногрупп I, II, IV, вызывают заболевание у человека. Геногруппа II встречается в 10 раз чаще остальных, в ее составе идентифицируют 23 генотипа [15]. В течение последних десятилетий в мире доминировал один генетический кластер норовирусов (генотип II геногруппы GII.4) [16]. Установлено, что генотипы доминирующей II геногруппы норовирусов характеризуются быстрой изменчивостью. Исследования показали, что около 5% норовирусов GII.4 каждый год эволюционируют в новые генетические варианты, и у них, как полагают, есть механизм, который позволяет вирусу уклоняться от иммунной системы. [17]. Более того, генетическая рекомбинация, которая не является редкостью для геногруппы GII.4, увеличивает их разнообразие [18].

Смена генотипов норовирусов, как правило, приводит к росту спорадической и групповой заболеваемости. К. Kwok et al. (2017) сообщили о появлении в Гонконге (Китай) нового рекомбинантного норовируса GII.P16-GII.2. Эпидемия, вызванная GII.P16-GII.2 зимой 2016–2017 гг., по сравнению со своим предшественником GII.4, характеризовалась манифестными клиническими проявлениями и увеличением числа госпитализированных больных. Новый рекомбинантный вариант GII. P16-GII.2 вызвал резкий рост случаев ОГЭ в Азии и Европе, что указывает на его широкое географическое распространение. В РФ генотип норовируса GII.P17-GII.17, имевший максимальную частоту выявления в 2016 г., с начала 2017 г. также уступил лидерство генотипу GII.P16-GII.2 [6]. Установлено, что GII.P16-GII.2 претерпел изменения в зоне основного гена вирусного капсида VP1 и норовирусной 3С протеазы, которые играют важную роль в патогенезе заболевания [19].

Эпидемиология

Норовирусный ОГЭ — высококонтагиозное антропонозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи [20]. Источником инфекции является больной человек или вирусовыделитель. Пик выделения норовирусов приходится на острый период болезни (106 вирусных копий на 1 г фекалий) с последующей продолжительной (до 7 недель) их экскрецией. Описано длительное (до 19–380 дней) выделение норовируса у иммунокомпromетированных больных без клинических симптомов ОГЭ [11]. Наряду с основным фекально-оральным механизмом передачи норовирусной инфекции, рвота может также играть роль в реализации аэрозольного механизма распространения инфекции [21].

Норовирусы распространяются типичными для ОКИ путями – водным, пищевым, контактно-бытовым. Соотношение путей передачи трудно определить ввиду высокой доли нерегистрируемых случаев инфекции и сложностей идентификации факторов передачи [22]. Несколько характеристик норовирусов облегчают их распространение. Во-первых, низкая инфекционная доза (приблизительно от 18 до 1000 вирусных частиц) [23] позволяет вирусу распространяться через капли, индивидуальный контакт и загрязнение окружающей среды, о чем свидетельствуют частота вторичной инфекции (30% и более) при близких контактах и у членов семьи. Во-вторых, выделение вируса предшествует проявлениям болезни у 30% лиц, подвергшихся инфицированию, и может продолжаться долго после заболевания, увеличивая потенциальный риск вторичного распространения [24]. В-третьих, вирус может выдерживать широкий диапазон температур (от замерзания до 60°C) и сохраняться на поверхностях окружающей среды, в рекреационной и питьевой воде, а также в различных продуктах питания, включая сырые устрицы, фрукты и овощи, которые орошаются сточными водами и употребляются в пищу сырыми. В-четвертых, из-за большого разнообразия штаммов норовирусов и отсутствия полной перекрестной защиты, а также отсутствия долговременного иммунитета, повторные инфекции могут возникать на протяжении всей жизни. Наконец, норовирусный геном легко претерпевает мутации, которые вызывают антигенный сдвиг и рекомбинацию, что, в свою очередь, приводит к возникновению новых штаммов, способных инфицировать восприимчивых хозяев [21].

Норовирусы обнаруживают в многочисленных продуктах питания – морепродуктах (особенно двустворчатых моллюсках), свежих ягодах и овощах, птице, мясе, хлебобулочных изделиях. Michel A. et al. (2007) сообщили о случаях сохранения вируса и передачи его через лед, используемый в пищевых целях [25]. Kauppinen A. et al. (2017) в эксперименте доказали, что норовирусы размножаются значительно быстрее в холодных средах (3° С), нежели в оптимальных (21° С) [26]. Эта особенность норовирусов нашла отражение в ведущих факторах передачи: норовирусы часто выявляли в замороженных полуфабрикатах (малине, капусте и др.), употребление в пищу которых вызывало локальные вспышки в населенных пунктах по всему миру [27].

В последнее время отмечены случаи «атипичных» путей передачи возбудителя. Так, T.L. Zhang et al. (2017) сообщили о вспышке ОГЭ в детском саду в провинции Цзянсу, Китай, в июне 2017 г., связанной с распространением возбудителя по системе вентиляции. Эпидемиологический анализ

данной вспышки исключил другие факторы передачи: было установлено отсутствие норовирусов в образцах продуктов и питьевых источниках, тогда как исследование промывных вод из вентиляции показало высокую концентрацию вируса GII.P16-GII.2 [4].

Вспышки норовирусной инфекции часто возникают в местах большого скопления людей, таких как дома ухода, больницы, круизные корабли, рестораны, отели, лагеря отдыха. Более подвержены заболеванию норовирусным ОГЭ лица из групп высокого риска: дети младшего возраста и пожилые люди, путешественники, военнослужащие, пациенты, страдающие иммунодефицитом, и после трансплантации органов [21, 28].

Норовирусы является нередкой причиной внутрибольничных инфекций. Доля норовирусного ОГЭ в структуре внутрибольничных ОКИ составляет 38–56% [29]. Отличительной особенностью данной инфекции является то, что при внутрибольничном распространении заражению подвержены не только пациенты лечебных учреждений, но и в большой степени медицинский персонал, поражение которого может достигать 50% [30]. При развитии вспышек в лечебно-профилактических учреждениях инфекция, в основном, передается контактно-бытовым путем (85% случаев). Одним из факторов, способствующих реализации этого пути, является формирование мелкодисперсного аэрозоля рвотных масс, который, распыляясь, контаминирует предметы ухода, попадает в верхние дыхательные пути и проглатывается вместе со слюной. Каждый больной с норовирусным ОГЭ заражает в среднем 14 человек; а после реализации жестких санитарно-гигиенических мер – в среднем 2 человека [20].

Зимняя сезонность норовирусной инфекции давно признана, что нашло отражение и в историческом названии норовирусного ОГЭ – «зимняя рвотная болезнь» [9, 13]. В ряде исследований обнаружена ассоциация между сезонностью норовирусного ОГЭ и климатическими/погодными явлениями. Установлено, что на эпидемический цикл норовирусной инфекции влияют такие факторы окружающей среды, как температура воздуха от –6,6° С до 20° С, относительная влажность от 10% до 66% и дожди от 1 дня до 3 месяцев до вспышки, которые способствуют быстрому размножению норовирусов [31]. Повышенную частоту норовирусной инфекции в холодные месяцы года также связывают со скученностью населения и длительным пребыванием в помещениях. Активации норовирусной инфекции способствуют низкий популяционный иммунитет и появление новых генетических вариантов вируса [9]. R.Y. Kraut et al. (2017) показали, что циклическое сезонное течение норовирусной инфекции характерно для

стран, расположенных в северном полушарии, где имеется отчетливая смена времен года, тогда как в странах южного полушария преобладает вспышечный характер заболевания норовирусными ОГЭ, связанный с фекальным загрязнением водоемов [32].

Новые аспекты биологии норовируса и патогенеза инфекции

Последние несколько лет исследования норовирусов были отмечены рядом новаторских достижений, которые преодолели технические барьеры и раскрыли новые аспекты биологии данного возбудителя. Первым среди них было получение двух разных систем культивирования *in vitro* для норовирусов человека [33]. Ранее тропизм норовирусов человека к иммунным клеткам наблюдался на некоторых животных моделях [34]. Хотя попытки культивирования человеческих норовирусов в макрофагах, полученных из крови и дендритных клеток, оказались безуспешными, некоторые линии В-клеток человека (BJAB, Raji, Namalwa) поддерживали инфекцию штаммом GII.4 Сидней норовируса человека [35]. Последующая работа продемонстрировала применимость этой системы культивирования *in vitro* для исследований эффективности лекарственных препаратов против норовирусов [36]. В настоящее время проводятся исследования восприимчивости этих клеточных линий к другим штаммам и генотипам норовирусов человека. В дополнение к наблюдаемой норовирусной инфекции иммунных клеток, тропизм норовирусов человека к эпителиальным клеткам кишечника был уже давно предсказан с учетом наблюдающихся желудочно-кишечных симптомов и выявляемых нарушений эпителиальных клеток при норовирусном ОГЭ [37]. Однако предыдущие попытки культивировать человеческие норовирусы в эпителиальных клетках кишечника *in vitro* оказались безуспешными. Недавний прорыв связан с использованием энтероидных культур, полученных из стволовых клеток двенадцатиперстной кишки, тощей кишки или подвздошной кишки, в качестве другой системы культивирования *in vitro* для норовирусов человека. Они оказались восприимчивы к человеческой норовирусной инфекции и демонстрируют цитопатические эффекты норовирусов [38, 39]. Открытие двух человеческих систем культивирования норовирусов *in vitro* обеспечивает технологический прогресс для столь необходимых базовых и трансляционных исследований в будущем.

Выявленный двойной тропизм норовирусов человека для В-клеток и энтероцитов *in vitro* вызывает вопросы о природе типов клеток, инфицированных норовирусами, *in vivo*. Интригующие новые данные, полученные из иммуноокрашен-

ных небольших участков кишечника пациентов, инфицированных норовирусами, подтверждают их двойной тропизм к иммунным клеткам и эпителиальным клеткам кишечника. Исследованиями U.C. Karandikar et al. (2016) продемонстрирована экспрессия структурных и/или неструктурных белков норовирусов в клетках CD68+ или DC-SIGN+ (то есть макрофагах и дендритных клетках), CD3+ (то есть внутриэпителиальных лимфоцитах и Т-клетках) и клетках ворсинок (то есть энтероцитах). Вопрос о том, инфицированы ли человеческие В-клетки норовирусами *in vivo*, пока не решен, так как CD20+ В-клетки не были обнаружены в гистологических срезах пациентов, инфицированных норовирусами [40].

В последнее десятилетие продолжалось изучение жизненного цикла норовирусов. Установлено, что первый этап его включает присоединение вириона к рецепторам поверхности клетки хозяина, представленным отдельными олигосахаридными остатками человеческого гисто-группового антигена (HBGA), фрагментами сиаловой кислоты, гликолипидами и гепарансульфатом через взаимодействие субдомена P2 VP1-белка вируса [41]. Исследования, проведенные с мышинными норовирусами (MNV), показали, что они проникают в клетку через независимый от pH некатрин и некавеолин-опосредованный эндоцитарный путь, который зависит от динамина-2 и холестерина [42]. При вхождении в цитоплазму вирусный геном не покрыт оболочкой и ведет себя как шаблон мРНК для трансляции вирусной РНК [41]. Затем предварительно упакованный неструктурный белок (VPg) опосредует трансляцию ORF1 генома вирусной РНК в большой полипротеин. Далее зрелый полипротеин взаимодействует с вирусом и выпускает ряд неструктурных белков, таких как p48, NTP, p22, VPG, 3C и RdRp. Считается, что репликация норовирусов происходит в комплексе репликации (RC), который образован путем рекрутирования мембран хозяина (эндоплазматический ретикулум, гольджи, эндосомы) и вирусных неструктурных белков p48 и p22 [43]. RC представляет собой мембранную структуру, которая содержит вирусные неструктурные белки, вирусный РНК-геном и белки клеток-хозяев, которые облегчают репликацию вируса. Субгеномные РНК транслируются в структурные белки VP1 и VP2, которые собираются для образования новых вирионных капсидов. После сборки структурных белков и упаковки новой геномной РНК зрелые вирионы высвобождаются из клеток. В настоящее время механизмы, связанные со сбором вируса, инкапсидированием и выпуском собранного вириона для завершения жизненного цикла вируса, плохо изучены, что приводит к трудностям в культивировании калицивирусов в целом.

Недавние исследования привели к признанию того, что инфекция, вызванная кишечными вирусами, включая норовирусы, зависит от комменсальной микробиоты [44]. Провирусные или противовирусные функции микробиоты являются прямыми и косвенными. В случае норовирусов одним из примеров прямого эффекта является усиление GII.4 норовирусной инфекции В-лимфоцитов комменсальной бактерией SENG-6, штаммом *Enterobacter cloacae* [44]. Другим прямым провирусным действием бактерий при норовирусной инфекции является повышение стабильности вирусных частиц и защита вирионов от теплового стресса [45]. Считается, что косвенные механизмы осуществляются посредством модуляции антивирусного иммунного ответа микробиотой. Это согласуется с наблюдаемым увеличением вирусной нагрузки мышиноного норовируса в подвздошной среде обычных мышей по сравнению с мышами, пролеченными антибиотиками или свободными от бактерий [44, 46].

В отличие от провирусных эффектов микробиоты, по крайней мере один бактериальный род, *Lactobacillus*, может играть защитную роль против норовирусной инфекции. S. Nagata et al. (2011) показали во время вспышки норовирусного ОГЭ, что более высокое количество *Lactobacillus* в кишечнике у больных вследствие приема ферментированного пробиотиком молока коррелировало с более быстрым выздоровлением [47]. Аналогичным образом, H. Lee et al. (2016) в экспериментальной работе на мышах показали, что более высокое содержание *Lactobacillus* после лечения витамином А коррелировало с ингибированием мышиной норовирусной инфекции. Эти первоначальные наблюдения позволяют предполагать, что микробиота и ее члены могут быть либо протективными, либо стимулирующими для норовирусной инфекции [48].

Характер иммунитета к норовирусам является ключевым фактором, определяющим перспективы профилактики с использованием вакцин. Современные научные данные свидетельствуют, что для элиминации норовируса необходим координированный ответ врожденных иммунных механизмов, цитотоксичности CD8+ лимфоцитов и гуморального ответа, с регулирующим действием CD4+ лимфоцитов [49]. Повторная норовирусная инфекция может возникать как из-за непродолжительного иммунитета, так и из-за огромного разнообразия штаммов, которые не дают перекрестной защиты.

В последние годы доказано существование хронической норовирусной инфекции длительностью от нескольких месяцев до нескольких лет, особенно у пациентов с иммунодефицитом [11, 49]. V.T. Tomov et al. (2017) при экспериментальном

изучении механизмов хронизации норовирусной инфекции установили, что в ответ на внедрение норовируса активировались MNV-специфические Т-клетки памяти (кластер CD8 +), которые в течение 72 ч реагировали на продолжающуюся репликацию вируса. Спустя 72 ч способность MNV-специфических Т-клеток памяти обнаруживать норовирус существенно снижалась, а потом они и вовсе переставали реагировать на продолжающуюся репликацию норовирусов. Авторы предположили, что со временем норовирус во время репликации синтезирует специфические белки (капсулу), сходные с клеточным составом хозяина, которые обеспечивают уклонение вируса от иммунной системы [50]. T. He et al. (2017) отмечают частое обнаружение норовирусов у больных с онкологическими заболеваниями кишечника. Онкогенность норовирусов активно изучается [51].

Клиническая картина

Во время первой верифицированной вспышки норовирусного ОГЭ у школьников в 1968 г. первичные случаи заболевания проявлялись у большинства тошнотой (98%) и рвотой (92%), у 58% больных отмечались боли в животе, у 52% — слабость, у 38% — диарея, у 34% — лихорадка. Болезнь длилась от 1 до 24 ч, с полным выздоровлением во всех случаях. Возникновение вторичных случаев ОГЭ (у 32%) при семейных контактах позволило оценить длительность периода инкубации — до 48 ч [13].

Дальнейшие клинические наблюдения показали, что для норовирусного ОГЭ характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром — вялость, слабость, снижение аппетита, у детей младшего возраста — беспокойство. Лихорадочная реакция может быть различной степени выраженности, чаще бывает непродолжительной. Поражение желудочно-кишечного тракта является ведущим симптомом норовирусного ОГЭ, наиболее характерными симптомами являются боли в животе и многократная рвота, которая у большинства пациентов сохраняется 1–2 дня. Почти у половины больных диарейный синдром отсутствует или выражен минимально. В первые сутки стул может быть оформленным, затем становится кашицеобразным или жидким, продолжительность диареи колеблется от 1 до 4 дней [20]. Норовирусная инфекция чаще протекает в форме гастроэнтерита, реже — в форме гастроэнтероколита. Стул водянистый, желтого или зеленого цвета без патологических примесей, в количестве от 4 до 8 раз в день. У 1/3 пациентов в кале обнаруживают примеси слизи и прожилки крови [52, 53]. Характерны несильные, ноющие, реже схваткообразные боли в эпигастрии и мезогастррии. В большинстве случаев отмечается острое начало болезни, когда все основные симптомы появляются в 1-е сутки,

в ряде случаев отмечается подострый вариант начала болезни, когда к 1–2 симптомам (чаще боли в животе и рвота) на 2-й день заболевания присоединяются диарея и лихорадка [20]. Течение норовирусного ОГЭ во многом сходно с другими вирусными ОГЭ – ротавирусным, саповирусным и др. Несмотря на различия в генетической последовательности норовирусов, болезнь, вызываемая разными их генотипами, клинически неотличима [29].

В большинстве случаев норовирусного ОГЭ регистрируется легкая форма болезни, среди госпитализированных больных преобладает среднетяжелая форма [54]. Вспышки норовирусного ОГЭ, обусловленные штаммами GII.4, характеризовались более тяжелыми последствиями, включая смерть, чем вспышки, вызванные не-GII.4-штаммами [55]. Тяжелая форма заболевания и летальные исходы чаще регистрируются у детей младшего возраста, пожилых, пациентов с коморбидностью и иммунокомпроментированных лиц [56].

Большинство наблюдений клиники норовирусного ОГЭ касаются детей, в то время как данные о проявлениях заболевания у взрослых немногочисленны. В нашем недавнем исследовании (Е.И. Краснова и др., 2017) при изучении клиники норовирусного ОГЭ у госпитализированных взрослых без признаков иммуносупрессии было установлено, что он в целом имел характерные для вирусных ОГЭ черты и в большинстве случаев протекал в среднетяжелой форме (98,4%). Наряду с этим, были выявлены такие особенности норовирусного ОГЭ, как большая частота умеренной лихорадки по сравнению с ротавирусным и астровирусным ОГЭ, большая частота рвоты, чем при астровирусной инфекции, и большая встречаемость болей в эпигастрии и меньшая в мезогастррии по сравнению с ротавирусной инфекцией. Также при норовирусном ОГЭ чаще регистрировался относительный лимфоцитоз по сравнению с другими вирусными ОГЭ [57].

Бессимптомная форма норовирусной инфекции регистрируется чаще у детей: частота экскреции вируса с фекалиями, по данным литературы, варьирует у них от 11% до 49%. Асимптоматическая экскреция норовирусов имеет как эпидемиологическое значение (источник заражения), так и диагностические последствия: диарея, вызванная другой причиной у носителя норовирусов, может быть ошибочно диагностирована как норовирусный ОГЭ [56].

В последние годы появляются новые сообщения о проявлениях хронической норовирусной инфекции у лиц с иммуносупрессией. J. Woodward et al. (2017) показали, что у ВИЧ-инфицированных она характеризуется тяжелой энтеропатией, приводящей в атрофии ворсинчатого эпителия кишеч-

ника и мальабсорбции [11]. По данным L.K. Brown et al. (2017), у пациентов с первичным иммунодефицитом возникает предрасположенность к хронической инфекции, выражающаяся в продолжающейся диарее, потере веса и потребности в парентеральном питании [12]. По данным обзора исследований норовирусной инфекции у лиц после трансплантации, максимальная длительность симптомов гастроэнтерита достигала 33–420 дней у больных после пересадки стволовых клеток и 898–1004 дня после пересадки почек, а максимальная продолжительность экскреции норовирусов достигала 420 и 898 дней в группах больных соответственно [56].

По мнению J.R. Brown et al. (2017 Superinfections), пациенты с хронической норовирусной инфекцией, которые являются постоянно ПЦР-позитивными, наиболее вероятно остаются инфицированными одним и тем же вирусом, однако случаи суперинфицирования также возникают, приводя к микст-инфекции. Пациенты с прерывистым выделением норовирусов, очевидно, представляют случаи реинфекции различными генотипами, однако авторами допускается и рецидивирующая инфекция. Эти данные определяют значимость контроля инфицирования у иммуносупрессированных пациентов, т.к. они остаются восприимчивыми к новым норовирусам, несмотря на текущую или недавно перенесенную инфекцию [49].

Лабораторная диагностика

Отсутствие специфической клинической картины норовирусного ОГЭ определяет необходимость лабораторной верификации диагноза. Чувствительность метода электронной микроскопии для диагностики норовирусной инфекции невысока – 35–50%. Норовирусы в стуле детектируются только в течение первых 24–48 ч после начала болезни и редко обнаруживаются через 72 ч после появления рвоты или диареи [52]. Более широко используется иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антигенов норовирусов геногрупп GI и GII, чувствительность тест-систем ИФА оценивается как 60–90% при специфичности, близкой к 100%, но на практике чувствительность метода не превышает 70% [58, 59]. Также разработаны иммунохимические тесты для выявления антигенов норовируса в качестве экспресс-диагностики норовирусной инфекции, специфичность их близка к 100%, а время проведения анализа не превышает 15 мин [60].

В последнее десятилетие для обнаружения РНК норовирусов получил распространение метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ПЦР-ОТ), который используется как для диагностики инфекции у пациентов, так и для

обнаружения вируса в пищевых продуктах и объектах окружающей среды. При известной высокой чувствительности и специфичности метода необходимо учитывать, что обнаружение норовирусов в фекалиях методом ОТ-ПЦР может быть ограничено такими факторами, как низкие концентрации вируса, неправильное хранение образцов, неэффективность вирусной экстракции РНК, а также наличие фекальных ингибиторов обратной транскриптазы [61, 62].

С. Hartard et al. (2017) в качестве диагностической тест-системы использовали специфические РНК-бактериофаги (FRNAPH) для индикации норовирусов в устрицах, активно использующихся в пищевой промышленности в Европе. Сравнительное исследование показало, что FRNAPH не отличаются по специфичности и чувствительности от классического метода ПЦР [63].

Специфическая профилактика и лечение

Несмотря на открытие норовирусов человека более четырех десятилетий назад, до сих пор нет одобренных вакцин и противовирусных препаратов против этой инфекции [33]. В настоящее время продолжается разработка вакцин, однако она сильно затруднена из-за быстрой генетической изменчивости норовирусов и их склонности к «уклонению» от иммунного ответа, что способствует низкой иммуногенности вакцины [8].

В лечении норовирусного ОГЭ основным направлением является купирование дегидратации и электролитных нарушений. Противорвотные средства и ингибиторы моторики кишечника могут играть роль в лечении некоторых пациентов [20, 56]. Согласно Рекомендациям Европейского общества детской гастроэнтерологии, гепатологии и питания и Европейского общества детских инфекционных болезней, для ведения больных ОГЭ у детей эффективные терапевтические вмешательства, наряду с регидратацией гипоосмолярными растворами, включают назначение специфических пробиотиков, таких как *Lactobacillus GG* или *Saccharomyces boulardii*, диосмектит и рацекадотрил [64].

У пациентов с сохраняющимися симптомами гастроэнтерита, особенно у новорожденных, пожилых и лиц с ослабленным иммунитетом, наличие специфической терапии было бы ценным, однако убедительных данных ее эффективности не получено. Единичные наблюдения касаются использования нитазоксанида, рибавирина и энтерального введения иммуноглобулина человека у таких пациентов [12, 56]. В качестве терапевтического потенциала для лечения норовирусного ОГЭ рассматриваются вирус-специфические моноклональные антитела [65]. В настоящее время также находятся в разработке ингибиторы протеаз вируса [66].

Литература

- Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190: 75-96.
- Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8):725-730.
- Blanco A, Guix S, Fuster N, et al. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(9):1531-1534.
- Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173881.
- Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, et al. Norwegian Enhanced Pediatric Immunisation Surveillance (NorEPIS) Network. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(4):396-400.
- Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2016 году», 2017. — С. 103 – 105.
- Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses.* 2016; 8(2): pii E42.
- Nguyen GT, Phan K, Teng I, Pu J, Watanabe T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(40):e8139.
- Ahmed SM, Lopman BA and Levy KA Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS One.* 2013; 8(10): e75922.
- Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19:1198 – 1205.
- Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(3):363 – 370.
- Brown LK, Clark I, Brown JR, et al. Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev Med Virol.* 2017. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28271593.
- Adler JL, Zickl R. 1969. Winter vomiting disease. *J Infect Dis* 1969;119: 668 – 673.
- Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. 1972. *J Virol* 10:1075 – 1081.
- Vega E, Barclay L, Gregoricus N, et al. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):147-155.
- Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, et al. Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol.* 2007;81(18):9932-9941.
- Debbink K, Costantini V, Swanstrom J, et al. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles. *Curr Protoc Microbiol.* 2013; 5; PubMed PMID:24510290; PubMed Central PMCID: PMC3920292
- Eden JS, Hewitt J, Lim KL, et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology.* 2014; 450-451:106-113.
- Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(11):1852-1855.
- Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям больным норовирусной инфекцией ФГБУ НИИДИ ФМБА РОССИИ, Общественная организация «Евроазиатское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) – 2015. – 86 с.

21. Glass I, Parashar UD, Estes MK, Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med*. 2009; 361(18): 1776-1785.
22. Hassard F, Sharp JH, Taft H, et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food Environ Virol*. 2017; 9(2):123-141.
23. Teunis PF, Rutjes SA, Westrell T, de Roda Husman AM. Characterization of drinking water treatment for virus risk assessment. *Water Res*. 2009; 43(2):395-404.
24. Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis*. 2008; 14:1553 – 1557.
25. Michel A., FitzGerald R., Whyte D., et al. Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland. *Eurosurveillance* 2007; 12(7): e11-2.
26. Kauppinen A, Miettinen IT. Persistence of Norovirus GII Genome in Drinking Water and Wastewater at Different Temperatures. *Pathogens*. 2017; 6(4): pii e48.
27. Lee HM, Lee JH, Kim SH, et al. Correlation between changes in microbial/physicochemical properties and persistence of human norovirus during cabbage Kimchi fermentation. *J Microbiol Biotechnol*. 2017 Oct 11. doi:10.4014/jmb.1707.07041
28. Heijne JC, Teunis P, Morroy G, et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis*. 2009; 15(1):24-30.
29. Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet*. 2004; 363(9410):682-688.
30. Chadwick PR, Beards G, Brown D, et al. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses. *J Hosp Infect*. 2000;45(1):1-10.
31. Chenar SS, Deng Z. Development of genetic programming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks. *Water Res*. 2017; 128: 20-37.
32. Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, Honish L. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2017; 12; 10.1155/2017/9258140.
33. Bartnicki E, Cunha JB, Kolawole AO, Wobus CE. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res*. 2017; 26; 6:79. doi:10.12688/f1000research.10081.1.eCollection
34. Bok K, Parra GI, Mitra T, et al.: Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108(1):325 – 330.
35. Jones MK, Grau KR, Costantini V, et al. : Human norovirus culture in B cells. *Nat Protoc*. 2015; 10(12):1939 – 1947.
36. Kolawole AO, Rocha-Pereira J, Elftman MD, et al.: Inhibition of human norovirus by a viral polymerase inhibitor in the B cell culture system and in the mouse model. *Antiviral Res*. 2016;132:46 – 49.
37. Dolin R, Levy AG, Wyatt RG, et al. Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent. Jejunal histopathology and serologic response. *Am J Med*. 1975; 59(6):761 – 768.
38. Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, et al.: Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut*. 2009; 58(8):1070 – 1077.
39. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. : Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science*. 2016;353(6306):1387 – 1393.
40. Karandikar UC, Crawford SE, Ajami NJ, et al.: Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. *J Gen Virol*. 2016; 97(9):2291 – 300.
41. Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol*. 2014 Feb;95(Pt 2):278-291.
42. Perry JW, Taube S, Wobus CE. Murine norovirus-1 entry into permissive macrophages and dendritic cells is pH-independent. *Virus Res*. 2009; 143(1):125-129.
43. Denison MR. Seeking membranes: positive-strand RNA virus replication complexes. *PLoS Biol*. 2008;6(10): e270. doi: 10.1371/journal.pbio.0060270.
44. Jones MK, Watanabe M, Zhu S, et al. : Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science*. 2014; 346(6210):755 – 759.
45. Li D, Breiman A, le Pendu J, et al.: Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress. *Front Microbiol*. 2015; 6:659.
46. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K: An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature*. 2014; 516(7529):94 – 108.
47. Nagata S, Asahara T, Ohta T, et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br J Nutr*. 2011;1 06(4):549 – 556.
48. Lee H, Ko G: Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Sci Rep*. 2016; 6: 25835. doi:10.1038/srep25835.
49. Brown JR, Roy S, Tutill H, et al. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections. *J Clin Virol*. 2017;20; 96:44-48.
50. Tomov VT, Palko O, Lau CW, et al. Differentiation and Protective Capacity of Virus-Specific CD8(+) T Cells Suggest Murine Norovirus Persistence in an Immune-Privileged Enteric Niche. *Immunity*. 2017; 47(4): 723-738.
51. He T, McMillen TA, Qiu Y, et al. Norovirus Loads in Stool Specimens of Cancer Patients with Norovirus Gastroenteritis. *J Mol Diagn*. 2017; 19(6): 836-842.
52. Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1982; 146:184-189.
53. Dolin R, Treanor JJ, Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 1987; 155:365-376.
54. Шестакова, И.В. Норовирусная инфекция / И.В.Шестакова // *Consilium Medicum*. – 2013. – Т. 15, № 12. – С. 34 – 37.
55. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis*. 2012.55(2):189-193.
56. Robiloti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2015; 28(1):134-64.
57. Краснова, Е.И. Клинико-лабораторные особенности острых вирусных гастроэнтеритов у взрослых жителей Новосибирска / Е.И. Краснова [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2016. – № 9 (133). – С.14 – 18.
58. Dimitriadis A, Marshall JA. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2005; 24:615-618.
59. Richards AF, Lopman B, Gunn A, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003; 26:109-115.
60. Зайко, С.Д. Иммунохимическая диагностика норовирусной инфекции / С.Д. Зайко // *Клинико-лабораторный консилиум*. – 2009. – № 5. – С. 67 – 71.
61. Beuret C. Simultaneous detection of enteric viruses by multiplex real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 2004; 115:1-8.
62. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health-care costs. *J Clin Microbiol*. 2017. pii: JCM.01457-17
63. Hartard C, Leclerc M, Rivet R, et al. F-specific RNA bacteriophages, especially members of subgroup II, should be re-considered as good indicators of viral pollution of oysters. *Appl Environ Microbiol*. 2017 Oct 27. pii: AEM.01866-17

64. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1):132-152.

65. Chen Z, Sosnovtsev SV, Bok K, et al. Development of Norwalk virus-specific monoclonal antibodies with therapeutic potential for the treatment of Norwalk virus gastroenteritis. *J Virol* 2013; 87:9547 – 9557.

66. Galasiti Kankanamalage AC, Weerawarna PM, Kim Y, et al. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26(3):297-308.

References

1. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res.* 2014; 190: 75-96.

2. Ahmed SM, Hall AJ, Robinson AE, et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2014; 14(8):725-730.

3. Blanco A, Guix S, Fuster N, et al. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(9):1531-1534.

4. Zhang Z, Lai S, Yu J, et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One.* 2017; 12(3):e0173881.

5. Bruun T, Salamanca BV, Bekkevold T, et al. Norwegian Enhanced Pediatric Immunisation Surveillance (NorEPIS) Network. Burden of Rotavirus Disease in Norway: Using National Registries for Public Health Research. *Pediatr Infect Dis J.* 2016; 35(4):396-400.

6. Gosudarstvennyj doklad "O sostojanii sanitarno-jepidemiologicheskogo blagopoluchija naselenija v Rossijskoj Federacii 2016", 2017, pp.103-105

7. Oude Munnink BB, van der Hoek L. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses.* 2016; 8(2): pii E42.

8. Nguyen GT, Phan K, Teng I, Pu J, Watanabe T. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis in developing countries. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(40):e8139.

9. Ahmed SM, Lopman BA and Levy KA Systematic Review and Meta-Analysis of the Global Seasonality of Norovirus. *PLoS One.* 2013; 8(10): e75922.

10. Hall AJ, Lopman BA, Payne DC, et al. Norovirus disease in the United States. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19:1198 – 1205.

11. Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(3):363 – 370.

12. Brown LK, Clark I, Brown JR, et al. Norovirus infection in primary immune deficiency. *Rev Med Virol.* 2017. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28271593.

13. Adler JL, Zickl R. 1969. Winter vomiting disease. *J Infect Dis* 1969;119: 668 – 673.

14. Kapikian AZ, Wyatt RG, Dolin R, et al. Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. 1972. *J Virol* 10:1075 – 1081.

15. Vega E, Barclay L, Gregoricus N, et al. Genotypic and epidemiologic trends of norovirus outbreaks in the United States, 2009 to 2013. *J Clin Microbiol.* 2014;52(1):147-155.

16. Siebenga JJ, Vennema H, Renckens B, et al. Epochal evolution of GGII.4 norovirus capsid proteins from 1995 to 2006. *J Virol.* 2007;81(18):9932-9941.

17. Debbink K, Costantini V, Swanstrom J, et al. Human norovirus detection and production, quantification, and storage of virus-like particles. *Curr Protoc Microbiol.* 2013; 5; PubMed PMID:24510290; PubMed Central PMCID: PMC3920292

18. Eden JS, Hewitt J, Lim KL, et al. The emergence and evolution of the novel epidemic norovirus GII.4 variant Sydney 2012. *Virology.* 2014; 450-451:106-113.

19. Kwok K, Niendorf S, Lee N, et al. Increased Detection of Emergent Recombinant Norovirus GII.P16-GII.2 Strains in Young Adults, Hong Kong, China, 2016-2017. *Emerg Infect Dis.* 2017; 23(11):1852-1855.

20. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi detjam bol'nym norovirusnoj infekciej FGBU NIIDI FMBA ROSSII, Obshhestvennaja organizacija «Evroaziatskoe obshhestvo po infekcionnym boleznyam», Obshhestvennaja organizacija «Associacija vrachej infekcionistov Sankt-Peterburga i Leningradskoj oblasti» (AVISPO) – 2015 – 86.

21. Glass I, Parashar UD, Estes MK, Norovirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2009; 361(18): 1776-1785.

22. Hassard F, Sharp JH, Taft H, et al. Critical Review on the Public Health Impact of Norovirus Contamination in Shellfish and the Environment: A UK Perspective. *Food Environ Virol.* 2017; 9(2):123-141.

23. Teunis PF, Rutjes SA, Westrell T, de Roda Husman AM. Characterization of drinking water treatment for virus risk assessment. *Water Res.* 2009; 43(2):395-404.

24. Atmar RL, Opekun AR, Gilger MA, et al. Norwalk virus shedding after experimental human infection. *Emerg Infect Dis.* 2008; 14:1553 – 1557.

25. Michel A., FitzGerald R., Whyte D., et al. Norovirus outbreak associated with a hotel in the west of Ireland. *Eurosurveillance* 2007; 12(7): e11-2.

26. Kauppinen A, Miettinen IT. Persistence of Norovirus GII Genome in Drinking Water and Wastewater at Different Temperatures. *Pathogens.* 2017; 6(4): pii e48.

27. Lee HM, Lee JH, Kim SH, et al. Correlation between changes in microbial/physicochemical properties and persistence of human norovirus during cabbage Kimchi fermentation. *J Microbiol Biotechnol.* 2017 Oct 11. doi:10.4014/jmb.1707.07041

28. Heijne JC, Teunis P, Morroy G, et al. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis.* 2009; 15(1):24-30.

29. Lopman B, Vennema H, Kohli E, et al. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant. *Lancet.* 2004; 363(9410):682-688.

30. Chadwick PR, Beards G, Brown D, et al. Management of hospital outbreaks of gastro-enteritis due to small roundstructured viruses. *J Hosp Infect.* 2000;45(1):1-10.

31. Chenar SS, Deng Z. Development of genetic programming-based model for predicting oyster norovirus outbreak risks. *Water Res.* 2017; 128: 20-37.

32. Kraut RY, Snedeker KG, Babenko O, Honish L. Influence of School Year on Seasonality of Norovirus Outbreaks in Developed Countries. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2017; 12; 10.1155/2017/9258140.

33. Bartnicki E, Cunha JB, Kolawole AO, Wobus CE. Recent advances in understanding noroviruses. *F1000Res.* 2017; 26; 6:79. doi:10.12688/f1000research.10081.1.eCollection

34. Bok K, Parra GI, Mitra T, et al.: Chimpanzees as an animal model for human norovirus infection and vaccine development. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108(1):325 – 330.

35. Jones MK, Grau KR, Costantini V, et al. : Human norovirus culture in B cells. *Nat Protoc.* 2015; 10(12):1939 – 1947.

36. Kolawole AO, Rocha-Pereira J, Elftman MD, et al.: Inhibition of human norovirus by a viral polymerase inhibitor in the B cell culture system and in the mouse model. *Antiviral Res.* 2016;132:46 – 49.

37. Dolin R, Levy AG, Wyatt RG, et al. Viral gastroenteritis induced by the Hawaii agent. Jejunal histopathology and serologic response. *Am J Med.* 1975; 59(6):761–768.
38. Troeger H, Loddenkemper C, Schneider T, et al.: Structural and functional changes of the duodenum in human norovirus infection. *Gut.* 2009; 58(8):1070–1077.
39. Ettayebi K, Crawford SE, Murakami K, et al. : Replication of human noroviruses in stem cell-derived human enteroids. *Science.* 2016;353(6306):1387–1393.
40. Karandikar UC, Crawford SE, Ajami NJ, et al.: Detection of human norovirus in intestinal biopsies from immunocompromised transplant patients. *J Gen Virol.* 2016; 97(9):2291–300.
41. Thorne LG, Goodfellow IG. Norovirus gene expression and replication. *J Gen Virol.* 2014 Feb;95(Pt 2):278-291.
42. Perry JW, Taube S, Wobus CE. Murine norovirus-1 entry into permissive macrophages and dendritic cells is pH-independent. *Virus Res.* 2009; 143(1):125-129.
43. Denison MR. Seeking membranes: positive-strand RNA virus replication complexes. *PLoS Biol.* 2008;6(10): e270. doi:10.1371/journal.pbio.0060270.
44. Jones MK, Watanabe M, Zhu S, et al. : Enteric bacteria promote human and mouse norovirus infection of B cells. *Science.* 2014; 346(6210):755–759.
45. Li D, Breiman A, le Pendu J, et al.: Binding to histo-blood group antigen-expressing bacteria protects human norovirus from acute heat stress. *Front Microbiol.* 2015; 6:659.
46. Kernbauer E, Ding Y, Cadwell K: An enteric virus can replace the beneficial function of commensal bacteria. *Nature.* 2014; 516(7529):94–108.
47. Nagata S, Asahara T, Ohta T, et al. Effect of the continuous intake of probiotic-fermented milk containing *Lactobacillus casei* strain Shirota on fever in a mass outbreak of norovirus gastroenteritis and the faecal microflora in a health service facility for the aged. *Br J Nutr.* 2011;1 06(4):549–556.
48. Lee H, Ko G: Antiviral effect of vitamin A on norovirus infection via modulation of the gut microbiome. *Sci Rep.* 2016; 6: 25835. doi:10.1038/srep25835.
49. Brown JR, Roy S, Tutill H, et al. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections. *J Clin Virol.* 2017;20; 96:44-48.
50. Tomov VT, Palko O, Lau CW, et al. Differentiation and Protective Capacity of Virus-Specific CD8(+) T Cells Suggest Murine Norovirus Persistence in an Immune-Privileged Enteric Niche. *Immunity.* 2017; 47(4): 723-738.
51. He T, McMillen TA, Qiu Y, et al. Norovirus Loads in Stool Specimens of Cancer Patients with Norovirus Gastroenteritis. *J Mol Diagn.* 2017; 19(6): 836-842.
52. Dolin R, Reichman RC, Roessner KD, et al. Detection by immune electron microscopy of the Snow Mountain agent of acute viral gastroenteritis. *J Infect Dis* 1982; 146:184-189.
53. Dolin R, Treanor JJ, Madore HP. Novel agents of viral enteritis in humans. *J Infect Dis* 1987; 155:365-376.
54. Shestakova I.V. Norovirusnaja infekcija (Norovirus infections), Consilium Medicum; 2013, N12, pp.34-37.
55. Desai R, Hembree CD, Handel A, et al. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review. *Clin Infect Dis.* 2012.55(2):189-193.
56. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(1):134-64.
57. Krasnova E.I. et al. Kliniko-laboratornye osobennosti ostryh virusnyh gastroenteritov u vzroslyh zhitelej Novosibirsk (clinical and laboratory features of acute viral gastroenteritis in adults, residents of Novosibirsk), *Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastroenterologija*, 2016, N9 (133), pp.14-18.
58. Dimitriadis A, Marshall JA. Evaluation of a commercial enzyme immunoassay for detection of norovirus in outbreak specimens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2005; 24:615-618.
59. Richards AF, Lopman B, Gunn A, et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin Virol* 2003; 26:109-115.
60. Zajko S.D. Immunohimicheskaja diagnostika norovirusnoj infekcii (Current diagnosis of infections gastroenteritis caused by norovirus), *Kliniko-laboratornyj konsilium*, 2009, N5, pp. 67-71.
61. Beuret C. Simultaneous detection of enteric viruses by multiplex real-time RT-PCR. *J Virol Methods* 2004; 115:1-8.
62. Beal SG, Tremblay EE, Toffel S, et al. A gastrointestinal PCR panel improves clinical management and lowers health-care costs. *J Clin Microbiol.* 2017. pii: JCM.01457-17
63. Hartard C, Leclerc M, Rivet R, et al. F-specific RNA bacteriophages, especially members of subgroup II, should be re-considered as good indicators of viral pollution of oysters. *Appl Environ Microbiol.* 2017 Oct 27. pii: AEM.01866-17
64. Guarino A, Ashkenazi S, Gendrel D, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 59(1):132-152.
65. Chen Z, Sosnovtsev SV, Bok K, et al. Development of Norwalk virus-specific monoclonal antibodies with therapeutic potential for the treatment of Norwalk virus gastroenteritis. *J Virol* 2013; 87:9547–9557.
66. Galasiti Kankanamalage AC, Weerawarna PM, Kim Y, et al. Anti-norovirus therapeutics: a patent review (2010-2015). *Expert Opin Ther Pat.* 2016; 26(3):297-308.

Авторский коллектив:

Хохлова Наталья Игоревна — доцент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, к.м.н., доцент; тел.: 8(383)218-19-95, e-mail: talitas@bk.ru

Капустин Дмитрий Вячеславович — ассистент кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета; тел.: 8(383) 218-19-95, e-mail: geksoegen08@mail.ru

Краснова Елена Игоревна — заведующая кафедрой инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н., профессор; тел. 8(383)218-19-95, e-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Извекова Ирина Яковлевна — профессор кафедры инфекционных болезней Новосибирского государственного медицинского университета, д.м.н.; тел. 8(383)218-19-95, e-mail: izvekova@inbox.ru