



ПРОБЛЕМЫ ВИРУСНЫХ ГАСТРОЭНТЕРИТОВ У ВЗРОСЛЫХ

Т.В. Антонова¹, О.Е. Побегалова¹, О.В. Горчакова¹, Д.А. Лиознов^{1,2}

¹Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

²Научно-исследовательский институт гриппа им. А.А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

Problems of viral gastroenteritis in adults

T.V. Antonova¹, O.E. Pobegalova¹, O.V. Gorchakova¹, D.A. Lioznov^{1,2}

¹First Saint-Petersburg State Medical University named after I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

²Research Institute of Influenza named after A.A. Smorodintsev, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Обзор посвящен актуальной проблеме современной инфектологии – вирусным гастроэнтеритам. Совершенствование методов лабораторной диагностики позволило идентифицировать значительное число вирусных патогенов, для которых установлено или допущается развитие гастроэнтерита. Основными возбудителями являются ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы и др., при этом лидирующее положение в развитии спорадических случаев и вспышек гастроэнтерита занимает норовирус.

Для взрослых характерно преимущественно нетяжелое и кратковременное самолимитирующее течение заболевания. Основным фактором риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода вирусного гастроэнтерита у взрослых является любое иммунодефицитное состояние, в связи с чем необходимо принимать во внимание возраст больного, коморбидную патологию, применение иммуносупрессивной терапии.

Особенно уязвимой группой являются онкологические больные и реципиенты трансплантации солидных органов и стволовых клеток крови. У таких больных вирусный гастроэнтерит часто приобретает хроническую форму с длительным периодом вирусовыделения, что нередко сопровождается мутацией вируса. В свою очередь, вирусная инфекция может оказывать влияние на течение неинфекционной патологии и терапевтическую тактику, приводя к необходимости отмены иммуносупрессивных препаратов и обуславливая развитие посттрансплантационных осложнений.

Ключевые слова: вирусный гастроэнтерит, норовирус, пожилые пациенты, первичный и вторичный иммунодефицит, реципиенты трансплантаций.

Введение

Несмотря на впечатляющие успехи, достигнутые в общественном здравоохранении в XX в., по оценкам Всемирной организации здравоохранения инфекции остаются глобальной проблемой. В обзоре, посвященном перспективам инфекционной патологии в XXI в., подчеркивается, что они

Abstract

The review is devoted to a challenging problem of modern infectology – viral gastroenteritis. The improvement of laboratory diagnostic methods has made it possible to identify a significant number of viral pathogens for which gastroenteritis has been established or is considered possible. The main pathogens are rotaviruses, noroviruses, sapoviruses, astroviruses, etc., while norovirus is the primary cause of sporadic cases and outbreaks of gastroenteritis.

Adults experience a predominantly mild and short-term self-limiting course of the disease. The main risk factor for severe course and unfavorable outcome of viral gastroenteritis in adults is any immunodeficiency condition, and therefore the patient's age, concomitant diseases, and the use of immunosuppressive therapy should be taken into account.

Cancer patients and recipients of solid organ and blood stem cell transplantation are a particularly vulnerable group. In these patients, viral gastroenteritis often becomes chronic with a long period of viral shedding, which is frequently accompanied by the virus mutation. In turn, a viral infection can affect the course of non-infectious diseases and therapeutic approach, resulting in the need to discontinue immunosuppressive agents and causing post-transplant complications.

Key words: viral gastroenteritis, norovirus, elderly patients, primary and secondary immunodeficiency, transplant recipients.

по-прежнему будут оставаться важной проблемой здравоохранения, прежде всего, из-за снижения иммунокомпетентности в результате старения населения, широкого применения химиотерапии при новообразованиях и аутоиммунной патологии, а также лучшего выживания лиц с первичными иммунодефицитами [1]. По результатам

другого исследования высказано суждение о том, что в XXI в. особую озабоченность будет вызывать острая диарея у взрослых и детей [2].

В клинической практике существует собирательное понятие «Острые кишечные инфекции» (ОКИ), возбудителями которых могут быть вирусы, бактерии и простейшие. Однако в большинстве случаев ОКИ остаются без этиологической расшифровки и регистрируются по синдромальному диагнозу — острые гастрит, энтерит, колит, а также их комбинации. По мнению большинства исследователей, одной из наиболее распространенных патологий человека является острый гастроэнтерит различной этиологии, не всегда уточненной [3, 4].

В Российской Федерации острые кишечные инфекции занимают одно из ведущих мест в структуре инфекционной заболеваемости и по экономической значимости. В свою очередь, доля кишечных инфекций неустановленной этиологии в 2023 г. среди всех ОКИ составила 64,5% [5]. На данный показатель влияют разнообразие факторы, в том числе подходы к лабораторному обследованию больных кишечными инфекциями в медицинской организации, качество выполнения мероприятий преаналитического этапа обследования и др.

Совершенствование микробиологических и вирусологических методов позволило идентифицировать новые возбудители ОКИ. Многочисленные данные последних десятилетий свидетельствуют о преимущественно вирусной этиологии острой диареи у детей и взрослых (примерно в 75% случаев), как в индустриальных, так и развивающихся странах [4, 6, 7]. Примером может служить Сахалинская область, где в период с 2011 по 2019 г. произошло значимое увеличение вирусных ОКИ с 44% до 75% [8].

В РФ почти половина случаев ОКИ установленной этиологии (44,62%) в 2023 г. приходится на ротавирусную инфекцию. Отмечен рост заболеваемости норовирусной инфекцией, в 2022 г. он составил 29,98 случаев на 100 тыс. населения, в 2023 г. — уже 34,51 случаев 100 тыс. населения, что превышает среднемноголетний показатель в 2 раза [5].

В большинстве исследований, посвященных вирусным ОКИ, отмечают их глобальное распространение, лидирующее положение среди актуальной инфекционной патологии вообще и в большей степени в педиатрической практике. Ротавирус (*Rotavirus*) — наиболее частая и изученная причина тяжелой диареи у детей в возрасте до 5 лет. Исторически ротавирус был наиболее распространенной причиной тяжёлого течения болезни у детей младшего возраста во всём мире. Бесспорным достижением следует признать создание вакцин против ротавирусной инфекции, они лицензиро-

ваны и с 2006 г. успешно применяются. Эти препараты уже значительно снизили заболеваемость детей ротавирусной инфекцией в странах, где они широко используются [6, 7].

Частое выявление неидентифицированных острых гастроэнтеритов побуждало к поискам новых вирусов — возбудителей ОКИ. С тех пор как норовирус (*Norovirus*) в 1972 г. был идентифицирован как причина гастроэнтерита, количество вирусных агентов, ассоциированных с диарейными заболеваниями у людей, неуклонно росло. При этом увеличивается не только число новых вирусов-возбудителей, но и новых штаммов известных патогенов [9].

Бесспорно, важную роль играет совершенствование методов диагностики вирусных кишечных инфекций, внедрение в практику молекулярно-генетических исследований кала методами амплификации нуклеиновых кислот, включая ПЦР в режиме реального времени, ПЦР с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) и др. Так, широкое применение в практике метода ОТ-ПЦР позволило идентифицировать норовирусы в клинических образцах, а также в продуктах питания, воде и других образцах окружающей среды. Это значительно увеличило число подтвержденных ОКИ вирусной этиологии.

Исследование кала или ректального мазка методом иммуноферментного анализа позволяет обнаруживать антигены возбудителей ОКИ. К экспресс-методам относятся иммунохроматографическое исследование кала, реакция латекс-агглютинации, иммунофлуоресцентный анализ.

Имеется успешный опыт применения мультиплексных ПЦР-панелей для выявления как бактериальных, так и вирусных патогенов [10]. Проведено сравнение мультиплексной ПЦР-панели с традиционными методами диагностики острого гастроэнтерита. При анализе 333 образцов, собранных в период с 2019 по 2020 г., частота обнаружения энтеропатогенов в кале была значительно выше при использовании мультиплексной ПЦР-панели по сравнению с традиционными методами диагностики — 39,9% против 15,0% соответственно.

Очевидное преимущество использования мультиплексной ПЦР-панели для тестирования образцов кала на наличие возбудителей инфекционного гастроэнтерита заключается в возможности повысить эффективность их выявления и значительно сократить время получения результата. Так, мультиплексная панель позволила получить результаты исследования в среднем за 2,2 ч, при этом результаты бактериологического посева получены через 77,5 ч и через 22,1 ч — при тестировании на антигены патогенов [11].

Перспективным для верификации инфекций является метагеномный анализ. Он позволяет одновременно обнаруживать и характеризовать

геном всех микроорганизмов, присутствующих в биологическом материале пациента. Метагеномное секвенирование определяет спектр вирусов, включая новые (неизвестные) патогены, присутствующие в кале во время эпизода острой диареи [12]. Ограничением данного метода в настоящее время является его стоимость.

С практической точки зрения, при ОКИ особенно востребованы методы ранней идентификации возбудителя. В этом отношении представляет интерес использование биосенсоров, которые объединяют диагностические возможности биомедицины с современными технологическими достижениями микроэлектроники, оптоэлектроники и нанотехнологий. Например, при биосенсорной диагностике аналитическое устройство, состоящее из биологических элементов и физико-химических компонентов, подает сигнал при обнаружении вирусного антигена [13].

Основные этиологические агенты вирусных гастроэнтеритов — это ротавирусы (*Rotavirus*) и норовирусы (*Norovirus*). Возбудителями ОКИ являются также астровирусы (*Astroviruses*), аденовирусы (*Adenoviruses*, типы 40 и 41), саповирусы (*Sapovirus*), энтеровирусы (*Enterovirus*) Коксаки и ЕСНО и некоторые другие.

Выявление новых вирусов в кале пациентов с диареей нуждается в подтверждении их клинического значения при данной патологии. В отношении потенциальных возбудителей вирусных ОКИ нередко имеются противоречивые данные. Примером могут служить бокавирусы (*Human bocavirus*) и пикобирнавирусы (*Picobirnaviruses*). Бокавирус человека рассматривается как этиологический фактор респираторной инфекции, прежде всего у детей. Вместе с тем, вирус обнаруживается в образцах кала при остром гастроэнтерите. Накопленная к настоящему времени информация не позволяет выявить причинно-следственную связь между бокавирусом и гастроэнтеритом [14]. При оценке спектра кишечных вирусов у ВИЧ-инфицированных пациентов с диареей достоверно чаще регистрировали пикобирнавирусы, чем у пациентов без диареи [15]. Между тем в настоящее время продолжается изучение природы пикобирнавирусов, их носителей (резервуаров), условной патогенности у человека, при этом многие вопросы до настоящего времени не имеют ответов [16].

Интересны наблюдения авторов обзора, систематизирующих вирусные гастроэнтериты по 2 эпидемиологическим сценариям [17]:

1) вирусные кишечные инфекции у детей первых лет жизни, повсеместно распространенные, независимо от санитарно-гигиенических и экономических условий, вызванные ротавирусами, аденовирусами (энтеропатогенные типы 40, 41), астровирусами и калицивирусами (саповирус).

После перенесенного заболевания формируется стойкий постинфекционный иммунитет, который обеспечивает защиту от тяжелого заболевания при повторном заражении;

2) вирусные диареи, вызванные в основном норовирусом, характеризуются эпидемическими вспышками и поражением людей всех возрастов. Значительное антигенное разнообразие этих вирусов объясняет нестойкий кратковременный постинфекционный иммунитет, в связи с чем возможны повторные эпизоды на протяжении жизни.

Возможны спорадические случаи вирусного гастроэнтерита, но чаще заболевание выявляют во время вспышек в замкнутых сообществах, таких как детские сады, дома престарелых, круизные лайнеры и т.п.

В быстром распространении и вспышечном характере норовирусной инфекции имеют значение свойства возбудителя: малая инфицирующая доза, выделение вируса до и в течение нескольких недель после начала заболевания, устойчивость к воздействию обычных дезинфицирующих средств. Широкая температурная устойчивость (от 0 до 60°C) создает условия для развития норовирусной инфекции в холодные сезоны так называемая зимняя рвота [18].

Одним из ведущих звеньев патогенеза ОКИ является развитие воспалительных изменений кишечника различной степени выраженности, повышение секреции и проницаемости стенки тонкой кишки. При вирусных ОКИ снижение ферментативной активности каемчатых энтероцитов приводит к повышению концентрации дисахаридов в просвете кишки, росту осмотического давления, что способствует нарушению процессов реабсорбции воды, электролитов и клинически проявляется развитием диареи. Например, энтеропатогенное действие ротавируса заключается также в повреждении цитоскелета энтероцитов, отторжении микроворсинок и развитии вторичной мальабсорбции. Кроме того, развитие диареи связано со специфическим для ротавируса NSP4-белком, который является энтеротоксином и вызывает секреторную диарею подобно бактериальным токсинам. Норовирусная инфекция приводит к структурным и функциональным изменениям тонкой кишки с развитием осмотического и секреторного компонента диареи [19].

Особенности вирусных кишечных инфекций у взрослых

У взрослых вирусные ОКИ преимущественно имеют нетяжелое и кратковременное самолимитирующее течение. Острый гастроэнтерит, вызванный разными возбудителями, имеет клиническое сходство и верифицируется исключительно с помощью лабораторной диагностики.

При легких формах кишечных инфекций взрослые пациенты часто не обращаются за медицинской помощью или получают ее амбулаторно, нередко без этиологической верификации. Кроме того, распространено бессимптомное течение вирусных ОКИ, при этом пациенты являются скрытыми источниками инфекции.

Нетяжелые формы заболевания лечат в основном симптоматическими средствами. При значимой гиповолемии требуется интенсивная терапия для восстановления водно-электролитного баланса [18].

К 4 наиболее распространенным причинам вирусного гастроэнтерита у взрослых относят: калицивирусы (преимущественно норовирусы), астровирусы, энтеровирусы и ротавирусы. Несмотря на то, что большинство детей младшего возраста встречаются с этими возбудителями и приобретают постинфекционный иммунитет, с возрастом он ослабевает, что приводит к развитию манифестных форм острого гастроэнтерита у взрослых, включая тяжелые формы [20].

По мнению авторов обзора E.J. Anderson, S.G. Weber (2004), ротавирус в течение 30 лет признавался наиболее частой причиной инфекционного гастроэнтерита у детей раннего возраста. При этом роль ротавируса как патогена у взрослых долгое время недооценивалась. Ротавирусная инфекция у взрослых обычно проявляется тошнотой, недомоганием, головной болью, болями в животе, диареей и лихорадкой. Как правило, симптомы проходят быстро. Инфекция также может протекать бессимптомно. Вместе с тем, ротавирусная инфекция у взрослых с ослабленным иммунитетом может иметь тяжелое или затяжное течение, что требует повышенного внимания [21].

В исследовании по оценке распространенности ротавирусной инфекции у взрослых пациентов, госпитализированных по поводу диареи в Чикаго, США, в течение года проведены бактериальные посевы кала и выявление ротавируса методом ИФА. Ротавирус обнаружен в 2,9% случаев, бактериальные патогены (*Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*) выявлены в 3,3%. Следует подчеркнуть, что ротавирус был обнаружен преимущественно у пациентов с иммунодефицитом, в том числе у ВИЧ-инфицированных. Ротавирусная диарея диагностирована у пациентов более старшего возраста чаще, чем бактериальная [22].

В Чешской Республике проведен ретроспективный анализ распространенности ротавирусной инфекции среди различных возрастных групп населения за период с 1998 по 2006 г. За 9 лет большинство заболевших (76–89%) составили дети в возрасте до 5 лет. В этот период было зарегистрировано 6 летальных исходов, непосредственно связанных с ротавирусной инфекцией: 3 случая

у детей в возрасте до 2 лет и 3 случая у пожилых пациентов, заболевание которых было связано со вспышками в домах престарелых [23]. На примере ротавирусной инфекции многие исследователи отмечают, что наиболее уязвимыми к вирусным возбудителям ОКИ являются 2 возрастные группы — дети до 5 лет и лица старше 65 лет.

По мере внедрения вакцинации против ротавирусной инфекции произошло снижение заболеваемости среди детей, которое, по представленным данным, оказывало влияние на эпидемическую ситуацию и во взрослой популяции, однако в разных регионах оно было неоднозначным. Так, в США примерно через 2 года после внедрения специфической вакцинации детей наблюдалось резкое снижение заболеваемости ротавирусной инфекцией среди как привитых, так и непривитых детей. Кроме того, вакцинация детей коррелировала со снижением почти на 50% случаев выявления ротавирусов у взрослых с гастроэнтеритом [24].

В Бразилии проведено наблюдение за ротавирусными гастроэнтеритом у взрослых старше 18 лет в течение 8-летнего периода от начала вакцинации детей. Выявлено снижение заболеваемости у детей, однако у взрослых заболеваемость ротавирусным гастроэнтеритом варьировала от 0,7% до 12,9%, и, по мнению авторов, вакцинация детей не оказывала влияния на заболеваемость в старших возрастных группах [25].

В проведенном в Ирландии исследовании оценили влияние вакцинопрофилактики ротавирусной инфекции у детей на вирусную этиологию гастроэнтерита у людей в возрасте 65 лет и старше в до- и постпрививочное время. Протестировано 22 593 образца кала от пожилых пациентов, в 11% был обнаружен один или более вирусов. Норовирус обнаружен в большинстве случаев — 82%; ротавирус — в 9%, саповирус — в 6%, астровирус — в 3%. Установлено, что в период после вакцинации заболеваемость ротавирусной и норовирусной инфекциями достоверно снизилась в группах пожилых пациентов. Большинство исследователей подтверждают влияние вакцинации на снижение частоты ротавирусного гастроэнтерита у детей, что сократило число источников инфекции и, возможно, способствовало снижению заболеваемости среди пожилых людей [7, 26].

В РФ число привитых против ротавирусной инфекции детей ежегодно увеличивается с момента введения вакцинации в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, но охват целевой когорты в целом по стране как в 2022 г. (7,15%), так и в 2023 г. (12,07%) оставался крайне низким для влияния на эпидемический процесс [5].

В обзоре, опубликованном 8 лет назад под названием «Огромное и разнообразное глобальное

бремя норовирусом», норовирус характеризуется авторами как важный патоген: он является наиболее частой причиной диареи в мире; основным возбудителем алиментарных вспышек заболеваний (в системе общественного питания); ключевой инфекцией, передающейся при оказании медицинской помощи (вспышки в медицинских учреждениях); распространённой причиной диареи, связанной с путешествиями. Отчасти из-за его повсеместного распространения и серьёзного влияния на разнообразные группы населения значительно затруднены противоэпидемические мероприятия [6].

В течение 5 лет в одном из медицинском центров в США были собраны обезличенные данные пациентов с острым гастроэнтеритом. Из 22 наиболее распространенных возбудителей гастроэнтерита в анализ были включены только вирусные патогены: аденовирус, астровирус, норовирус, ротавирус и саповирус. У 25,5% пациентов острый гастроэнтерит имел вирусную этиологию. Значимо чаще болели дети (73%), реже — взрослые (27%). Во всех возрастных группах наиболее часто регистрировали норовирусную инфекцию, причем ее распространенность среди взрослых была значительно выше, чем у детей [27].

Также в США проанализированы случаи обращения за медицинской помощью пациентов с острым гастроэнтеритом в период с 2014 по 2016 г. При исследовании образцов кала на наличие норовируса, ротавируса, сановируса и астровируса была сформирована репрезентативная выборка пациентов. Среди обратившихся за медицинской помощью преобладали пациенты с норовирусным гастроэнтеритом. Наиболее часто за медицинской помощью обращались дети в возрасте до 5 лет и пожилые люди. В большинстве случаев пациенты нуждались лишь в амбулаторной помощи [28].

Основная информация о характере течения вирусных ОКИ у взрослых основана на анализе заболевания у стационарных пациентов. У взрослых пациентов на тяжесть течения вирусного гастроэнтерита существенное влияние оказывает коморбидность. Кроме того, следует учитывать возможность микст-инфекции. Эти положения подтверждает проспективное когортное исследование, в которое включены 96 пациентов старше 18 лет, госпитализированных с внебольничным острым гастроэнтеритом в Германии. Образцы кала были исследованы на наличие 26 возбудителей ОКИ. Сопутствующие заболевания оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсона. У 79 больных выявлены один или несколько патогенов. Наиболее часто выявляли *Campylobacter* spp. (35%), затем норовирус (23%), *Salmonella* spp. (20%) и ротавирус (15%). У 22% пациентов

было обнаружено более 1 возбудителя. Чаще встречалось одновременное инфицирование пациентов ротавирусной и сальмонеллезной инфекциями. Продолжительность пребывания в больнице не зависела от возбудителя, но была связана с коморбидностью [29].

В США провели проспективное многоцентровое исследование взрослых пациентов с острым гастроэнтеритом на базе отделений неотложной помощи. Образцы сыворотки, ректальные мазки и/или образцы цельного кала были протестированы на наличие обширной группы вирусных, бактериальных и паразитарных патогенов. Патогенные микроорганизмы были обнаружены у 25% из 364 пациентов. Наиболее часто выявляемыми патогенами оказались норовирус (26%), ротавирус (18%) и разновидности сальмонеллы (5,3%) [30].

Проанализированы 78 историй болезни пациентов с ротавирусной инфекцией (средний возраст $47,9 \pm 5,8$ лет), госпитализированных в Кировскую инфекционную клиническую больницу. Диагноз подтвержден обнаружением в кале РНК вируса методом ПЦР и антигена методом ИФА. У 76,9% пациентов диагностирована среднетяжелая форма ротавирусной инфекции с признаками острого гастроэнтерита, у 42% больных в сочетании с катарально-респираторным синдромом. Практически у всех больных (95%) инфекция сопровождалась лихорадкой, в половине случаев — субфебрильной, продолжительностью в среднем $3,1 \pm 0,5$ дня [31].

В исследование, проведенное в г. Новосибирске в 2016–2017 гг., включены 1047 пациентов, госпитализированных с острым гастроэнтеритом (за исключением лиц с признаками иммуносупрессии, в том числе ВИЧ-инфицированных). Наряду с общепринятыми методами лабораторной диагностики, применяли ПЦР для выявления в фекалиях РНК вирусов. Вирусные диареи составили пятую часть (20,8%), с преобладанием норовирусной инфекции (13,6%). Возраст пациентов с норовирусной инфекцией варьировал от 15 до 89 лет, средний возраст — $32,7 \pm 1,8$ лет. Большинство были лица молодого возраста (59,3%), доля больных среднего возраста — 27,9% и пожилого — 12,8%. У всех пациентов диагностирована среднетяжелая форма с характерными признаками гастроэнтерита, за исключением тяжелой формы в 1 случае [32].

Таким образом, для взрослых пациентов характерны нетяжелые формы заболевания. В то же время есть контингент пациентов, который предрасположен к тяжелому и осложненному течению вирусного гастроэнтерита с риском летального исхода. При этом значительную роль играют вспышки инфекции в коллективах, где находятся пожилые люди.

Вспышки вирусных острых гастроэнтеритов у пожилых пациентов

Повсеместно регистрируют вспышки ротавирусного гастроэнтерита в учреждениях по уходу за престарелыми. Ослабленный иммунитет пожилых пациентов и сопутствующая патология способствуют распространению инфекции и развитию тяжелого течения заболевания, иногда со смертельным исходом.

Описана вспышка ротавирусной инфекции в учреждении по уходу за престарелыми в Бразилии в октябре 2015 г. Заразились 22 пациента (25,9% постояльцев учреждения, средний возраст — 85,5 лет) и 6 представителей персонала (8,5%, средний возраст — 28 лет). Источником инфекции оказалась сотрудница. В работе авторы дискутируют о возможности применения у пожилых людей вакцин против ротавирусной инфекции, зарегистрированных для применения у детей [33].

Показательны 2 вспышки ротавирусного гастроэнтерита в 2 крупных домах престарелых в США. Клинически и лабораторно подтверждена ротавирусная инфекция у 26% из 324 постояльцев и у 11% из 855 постояльцев. Вспышки продолжались от 7 до 9,5 недель. Средний возраст пациентов составил 84 года и 88 лет соответственно, госпитализация потребовалась 17% пациентов. Следует отметить, что у части пациентов отмечали длительное обнаружение ротавируса в кале методом ИФА или ПЦР (до 35 дней) [34]. Сходная ситуация описана в 2000 г.: у жителей и сотрудников дома престарелых диагностирован ротавирусный гастроэнтерит, при этом один постоялец умер в результате осложнений инфекции [35].

Большой интерес исследователей привлекают вспышки норовирусного гастроэнтерита. Так, анализ вспышек вирусного гастроэнтерита в Европе, основанный на данных мониторинга «Вирусы алиментарного происхождения в Европе» в период 1995—2000 гг., установил, что норовирус является причиной более 85% ($n = 3714$) всех небактериальных вспышек гастроэнтерита за пятилетие [36]. Позже, в 2002 г., в европейских странах отметили резкое увеличение числа вспышек норовирусного гастроэнтерита в нетипичный для него весенне-летний период, что совпало с обнаружением нового геноварианта норовируса с мутацией в гене полимеразы, что подтверждает вариабельность норовируса [37].

Норовирусы играют существенную роль в развитии госпитальных вспышек ОКИ у взрослых пациентов. Так, в г. Екатеринбурге в 2003—2007 гг. из многопрофильных стационаров для взрослых в связи с возникновением групповых и спорадических заболеваний ОКИ были переведены 70 пациентов с острым гастроэнтеритом в инфекционную

больницу. Методом ПЦР у 77,8% пациентов была установлена этиология ОКИ. В подавляющем большинстве случаев обнаружен норовирус как моноинфекция (87,8%) и в 12,2% случаев в сочетании с другими возбудителями. В госпитальных вспышках у пожилых пациентов преобладала среднетяжелая форма норовирусной инфекции [38].

Вспышки норовирусного гастроэнтерита по всему миру приводят к значительным прямым и косвенным расходам на здравоохранение. У взрослых старше 65 лет течение заболевания часто бывает тяжелым и продолжительным. Эта возрастная группа несет значительную долю бремени [39].

Вспышки вирусных ОКИ у взрослых могут быть иной этиологии. Так, в 2013 г. в доме-интернате для пожилых людей в Шотландии у 7 сотрудников и 13 постояльцев верифицирована вспышка острого гастроэнтерита, вызванного астровирусом 5-го типа. Этот тип астровируса ранее не встречался в Шотландии и редко описывался в литературе [40].

Опубликованы 2 интересных исследования, целью которых было изучение группы показателей, которые позволили оценить глобальное бремя и динамику смертности от ротавирусной и норовирусной инфекции за 30 лет (с 1990 по 2019 г.). Авторы проанализировали стандартизированный по возрасту коэффициент смертности от этих инфекций в зависимости от пола, географического региона и социально-демографического индекса. За тридцатилетие стандартизированный коэффициент смертности для ротавирусной инфекции значительно снизился с 11,4 до 3,4 случаев на 100 тыс. населения. Уровень смертности был повсеместно самым высоким среди детей в возрасте до 5 лет. Наибольшее количество летальных исходов регистрировали в странах Африки, Океании и Южной Азии. При этом в странах Северной Америки показатель смертности среди людей в возрасте старше 70 лет оказался выше, чем среди детей первых 5 лет жизни [41].

Аналогичное исследование проведено в отношении норовирусной инфекции. Стандартизированный по возрасту коэффициент смертности значительно снизился (в 2,6 раза): с 5,0 в 1990 г. до 1,9 в 2019 г. Смертность от норовирусной инфекции в 2019 г. по-прежнему была самой высокой в африканском регионе, несмотря на значительное снижение за последние десятилетия. Однако в развитых странах коэффициент смертности имел тенденцию к росту от 0,12 в 1990 г. до 0,24 в 2019 г., в основном среди людей старше 70 лет [42].

Результаты этих исследований подтверждают эпидемическую значимость норовирусной и ротавирусной инфекций и увеличение доли пожилых людей в возрастной структуре летальных исходов.

Вирусные кишечные инфекции у иммунокомпрометированных взрослых пациентов

В современных условиях значительно увеличивается пул пациентов с вторичными иммунодефицитами. В обзоре не затронуты вопросы вирусных кишечных инфекций у больных ВИЧ-инфекцией, поскольку данная группа характеризуется вторичным специфическим иммунодефицитом, что определяет особенный подход у таких больных в отношении спектра возбудителей и клинико-лабораторных проявлений и требует отдельного рассмотрения проблемы. В свою очередь, терапевтическая иммуносупрессия связана с широким применением при онкологических и аутоиммунных заболеваниях трансплантации органов и тканей, и ряде других состояний широкого спектра препаратов и методов лечения (например, лучевая терапия), подавляющих иммунную систему.

У пациентов с иммунодефицитом заболеваемость вирусными гастроэнтеритами значительно выше, чем у иммунокомпетентных лиц. Демонстративны результаты анализа случаев ротавирусной инфекции в голландском центре высокоспециализированной медицинской помощи за 5-летний период. У 294 пациентов инфекция подтверждена наличием вируса в кале. Пациенты с иммуносупрессией составили 57% (20 чел.) среди взрослых и 12% (32 чел.) среди детей. У взрослых ротавирусная инфекция встречалась в 7,4 раза чаще при наличии иммунодефицита, чем у иммунокомпетентных пациентов [7, 43, 44].

Для изучения клинического и эпидемиологического значения норо- и саповирусной инфекции у взрослых реципиентов почечных трансплантатов проведено ретроспективное исследование 41 госпитализированного пациента с острой или хронической диареей. У 16 из них диагностированы норовирусная (преимущественно) или саповирусная инфекции. По сравнению с бактериальными инфекциями, вирусные диареи приводили к большей потере массы тела на момент госпитализации и отличались в 8,7 раза более продолжительным течением симптомов и более частой необходимостью снижения дозы иммунодепрессанта (миклофеноловой кислоты). У 10 из 14 больных, участвовавших в долгосрочном исследовании, обнаружен длительный период вирусывыделения — в среднем 289 дней (107 — 581 день). У большинства пациентов с вирусной диареей развилась острая почечная недостаточность, у 5 впоследствии произошло отторжение трансплантата [45].

В другом исследовании среди 985 реципиентов почечного трансплантата в среднем через 46 месяцев после трансплантации было выявлено 72 случая норовирусной диареи. На фоне уменьшения

иммуносупрессии диарея продолжалась в среднем 40 дней. Случаи острого отторжения трансплантата были значительно чаще среди пациентов с норовирусной инфекцией — в 13,8% против 4,2% у лиц без инфекции (методом случай — контроль). Авторы установили факторы риска развития норовирусной инфекции: наличие диабета до трансплантации и лимфопения [46].

Следующий клинический случай иллюстрирует длительную вирусную диарею и факторы риска у реципиента трансплантата. Мужчина 47 лет с тяжелым обострением хронической диареи был госпитализирован с повышением уровня креатинина в сыворотке крови. В анамнезе — сахарный диабет 1 типа, осложненный почечной недостаточностью, потребовавшей трансплантации почки и поджелудочной железы. Пациент сообщил о продолжительной диарее с частотой стула 5 — 8 раз в течение 25 лет. За последние 3 месяца частота дефекаций увеличилась до 12 раз в день, за 6 месяцев он похудел на 15 кг. Диагностирована тяжелая хроническая саповирусная инфекция у реципиента почки и поджелудочной железы с развитием острого повреждения почек и кахексии. Ранее были описаны случаи саповирусной инфекции, приведшей к тяжелой хронической диарее у пациентов после трансплантации почки [47].

Всё чаще встречаются случаи хронической, преимущественно норовирусной, кишечной инфекции у пациентов после трансплантации почек, сердца, поджелудочной железы, сопровождающейся длительным вирусывыделением. Описан случай норовирусной инфекции, которая длилась 2543 дня у реципиента поджелудочной железы [48].

В онкогематологии широко применяется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). Проблемы реципиентов сходны с пациентами после трансплантации солидных опухолей. В США в многоцентровом ретроспективном исследовании взрослых и детей, получивших трансплантацию солидных опухолей и ТГСК, было выявлено 280 пациентов с норовирусной инфекцией, преимущественно взрослых (74,1%). Первичный диагноз норовирусной инфекции был поставлен в среднем через 36 месяцев после трансплантации, у большинства пациентов инфекция проявлялась продолжительной диареей — в среднем 85,9 дня, максимально до 2100 дней. Нуждались в госпитализации 71,3% пациентов. 4 пациента умерли в течение 30 дней, а ещё 3 — в течение 180 дней после начала норовирусной инфекции [49]. Длительное выделение норовируса (в среднем 61,6 дня) и присутствие РНК норовируса в сыворотке крови (в среднем 33,6 дня) у реципиентов ТГСК сопровождалось гастроэнтеритом. Норовирусная инфекция ассоциировалась с развитием острой реакции «Трансплантат против хозяина» [50].

Описаны случаи гастроэнтеритов астровирусной и саповирусной этиологии у онкологических пациентов, получавших трансплантацию органов или тканей, которые также сопровождались длительной диареей и вирусовыделением [51].

Активно обсуждается длительное течение вирусных гастроэнтеритов у лиц с иммуносупрессией любого происхождения. Первичные врожденные иммунодефициты у взрослых встречаются значительно реже, чем вторичные, так как обычно проявляются или сразу после рождения, или в течение первых 2 лет жизни. Однако менее выраженные генетические дефекты иммунного ответа могут манифестировать позже, например, у взрослых пациентов примером служит общий переменный иммунодефицит (ОВИД). Современные возможности эффективной терапии этой группы пациентов значительно увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни.

ОВИД – одно из наиболее распространенных в Европе врожденных иммунодефицитных заболеваний, потенциально серьезным осложнением которого является длительно текущий норовирусный гастроэнтерит. Гистологическая картина поражения кишечной стенки схожа с целиакией. Типичный тяжёлый норовирусный энтерит проявляется рецидивирующей диареей, нарушением всасывания в кишечнике, воспалением и атрофией ворсинок [52, 53, 54]. В этой группе пациентов наиболее активно обсуждаются вопросы лечения норовирусного гастроэнтерита с применением различных лекарственных средств.

В обзоре, опубликованном в 2017 г., приводятся данные о результатах лечения тяжелого хронического норовирусного гастроэнтерита у пациентов с ОВИД. Авторы позиционируют рибавирин как единственный препарат, который подавляет норовирус у пациентов с ОВИД. В то же время в работе приведен клинический случай, свидетельствующий о неоднозначности такой терапии. Пациентка 48 лет с ОВИД и хроническим норовирусным гастроэнтеритом не отреагировала на терапию рибавирином, несмотря на оптимизацию дозировки с помощью мониторинга уровня препарата в плазме крови [52, 53].

Опубликованы отчеты по конкретным случаям лечения хронической норовирусной инфекции у пациентов с ОВИД. Так, у пациента с ослабленным иммунитетом и хронической норовирусной инфекцией оценивали результаты последовательного лечения нитазоксанидом, рибавирином, интерфероном альфа-2а и иммуноглобулинами, вводимыми назодуоденально. Кроме того, эти средства также применяли для измерения ингибирования норовируса в культурах кишечных энтероидов *in vitro*. Уровни вирусной РНК определяли в образцах кала и плазмы пациента и секвениро-

вали вирусные геномы. Ни один из препаратов не привёл к снижению уровня вирусной РНК в фекалиях или плазме. Однако во время лечения рибавирином наблюдалось повышенное накопление мутаций в геноме вируса с появлением новых уникальных штаммов [55, 56]. Есть примеры подавления репликации вируса при введении пациентам иммуноглобулинов, вероятно, за счет уменьшения иммунодефицита [55]. Лица с первичным иммунодефицитом выделяют норовирус в течение более длительного времени, чем иммунокомпетентные больные, что способствует развитию мутаций и появлению новых вариантов вируса [57].

Остается еще раз констатировать, что в настоящее время не существует эффективного противовирусного средства или вакцины против норовирусной инфекции.

С момента открытия норовируса исследования по изучению механизма заражения, подавления репликации вируса, созданию противовирусных препаратов были затруднены из-за отсутствия надёжной лабораторной системы культивирования норовируса. Недавний прорыв в разработке такой системы с применением органоидов/энтероидов кишечника человека, полученных из стволовых клеток, позволяет поддерживать воспроизводимую репликацию вируса. Это внушает оптимизм в отношении создания вакцины против норовируса и противовирусных лекарственных средств [58].

В настоящее время различными биотехнологическими компаниями во всем мире ведутся разработки и исследования новых противовирусных препаратов, ингибиторов полимеразы норовируса. К их числу относятся аналоги нуклеозидов, СМХ521 и 20-С-метилцитидин [59], нунуклеозидный ингибитор СХ-6258 гидрохлорид гидрат [60]. Помимо этого, изучается активность в отношении норовируса молнупиравира и рупинтривира – препаратов, зарегистрированных для лечения других вирусных инфекций [59, 61].

Также в различных странах, в том числе и в РФ [62], ведутся разработки рекомбинантных вакцин против норовирусной инфекции. Основными кандидатами являются препараты на основе капсидного белка VP1 (проходят клинические исследования 2 и 3 фазы) и субвирусных частиц (P-particles) (на стадии доклинических исследований) [59].

Заключение

Ранее казавшиеся не столь значимыми в эпидемиологическом и клиническом плане острые кишечные инфекции вирусной этиологии приобретают в настоящее время весомое значение в патологии человека. Основными возбудителями являются ротавирусы, норовирусы, саповирусы, астровирусы и др., при этом лидирующие позиции

в развитии спорадических случаев и вспышек гастроэнтерита занимает норовирусная инфекция.

Острый вирусный гастроэнтерит является наиболее частой клинической формой кишечной инфекции независимо от возраста больных, при этом у взрослых отмечается преимущественно нетяжелое и кратковременное самолимитирующее течение инфекции, что объясняет редкое обращение за медицинской помощью. Поэтому публикации по теме обзора в основном имеют описательный характер, в них представлены характеристики течения острого инфекционного процесса разной этиологии у взрослых пациентов.

Следует отметить, что пациенты с любым иммунодефицитным состоянием представляют особые группы риска тяжелого течения и неблагоприятного исхода вирусного гастроэнтерита. Учитывая современные достижения медицины и демографические тренды, эта когорта представлена значительным числом пациентов.

Снижение иммунокомпетентности в результате старения населения — физиологическая иммуносупрессия — позволяет отнести пациентов старше 65 лет к группе риска тяжелого течения вирусного гастроэнтерита. Также необходимо учитывать риски вспышек острого гастроэнтерита, чаще норовирусной этиологии, в учреждениях по уходу за пожилыми людьми. Возрастное ослабление иммунитета и/или множественные сопутствующие заболевания могут способствовать распространению инфекции в закрытом коллективе и представлять риск тяжелого течения заболевания, в том числе с неблагоприятным исходом. Следует отметить, что вирусная инфекция может оказывать влияние на течение неинфекционной патологии и терапевтическую тактику у пожилых людей в связи с коморбидностью.

Онкологические заболевания являются одной из серьезных проблем здравоохранения. Применение инновационных методов лечения, совершенствование протоколов химиотерапии, широкое внедрение в практику трансплантации органов и гемопоэтических стволовых клеток приводят к увеличению продолжительности жизни пациентов. Серьезной проблемой терапии этих пациентов остаются различные инфекционные заболевания в условиях иницированного иммунодефицита, в том числе вирусные кишечные инфекции. Вирусный гастроэнтерит, чаще норовирусный, у онкологических пациентов приводит к снижению качества жизни, прерыванию лечения основного заболевания, нарушению функции слизистой оболочки кишки и, как следствие, полноценного питания, вплоть до кахексии. С инфекцией также ассоциируют отторжение трансплантата.

У пациентов с выраженным иммунодефицитом вследствие проведения химиотерапии, трансплан-

тации органов или костного мозга, так же, как у пациентов с врожденным иммунодефицитом, например ОВИД, норовирусный гастроэнтерит часто приобретает хроническое течение с длительной диареей и вирусовыделением, что нередко сопровождается мутацией в геноме вируса.

Клинические проявления острого гастроэнтерита вирусной этиологии имеют сходство с бактериальными инфекциями и верифицируются исключительно с помощью лабораторных методов. Своевременная верификация вирусной диареи имеет значение для выбора терапевтической тактики и позволяет избежать нерационального назначения антибиотиков [10, 11, 28]. Кроме того, лабораторная диагностика и регистрация случаев вирусных ОКИ важны для понимания эпидемиологической ситуации и планирования профилактических мероприятий.

В настоящее время успешно проводятся поиск и разработка средств противовирусной терапии и специфической профилактики норовирусной инфекции, а также стратегий их применения в различных возрастных группах, что вселяет оптимизм.

Литература

1. Kumate, J. Infectious diseases in the 21st century / J. Kumate // Arch. Med. Res. — 1997. — Vol. 28, №2. — P. 155-161.
2. Cohen, M.L. Changing patterns of infectious disease / M.L. Cohen // Nature. — 2000. — Vol. 406, № 6797. — P. 762-767.
3. Wilhelmi, I. Viruses causing gastroenteritis / I. Wilhelmi, E. Roman, A. Sánchez-Fauquier // Clin. Microbiol. Infect. — 2003. — Vol. 9, №4. — P. 247-262.
4. Farthing, M. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M.A. Salam, G. Lindberg, et al. // J. Clin. Gastroenterol. — 2013. — Vol. 47, №1. — P. 12-20.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — 2024. — 364 с.
6. Lopman, B.A. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control / B.A. Lopman, D. Steele, C.D. Kirkwood, U.D. Parashar // PLoS Med. — 2016. — Vol. 13, №4. — e1001999.
7. Meier, J.L. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations / J.L. Meier // Gastroenterol. Clin. North. Am. — 2021. — Vol. 50, №2. — P. 305-322.
8. Сапега, Е.Ю. Современные особенности эпидемиологических проявлений острых кишечных инфекций вирусной этиологии у детей и подростков в Сахалинской области / Е.Ю. Сапега, Л.В. Бутакова, О.Е. Троценко // Журнал инфектологии. — 2024. — Т. 16, № 3. — С. 123-132.
9. Kajon, A.E. Characterization of Human Adenoviruses of Medical Importance: Isolation of Infectious Virus from Clinical Specimens and Molecular Typing / A.E. Kajon, D.M. Lamson, K.S. George // Curr. Protoc. — 2023. — Vol. 3, №11. — e916.
10. Kang, H.M. The role of rapid syndrome diagnostic testing of gastrointestinal pathogens as a tool to support clinical decision-making in the pediatric emergency department / H.M. Kang., I.H. Yu, D.K. Jeong // Ann Klin. Microbiol. Antimicrobiol. — 2024. — Vol. 23, №1. — P. 3.

11. Ambrosius-Eichner, J. Comparative evaluation of the detection rate, workflow and associated costs of a multiplex PCR panel versus conventional methods in diagnosis of infectious gastroenteritis / J. Ambrosius-Eichner, M. Hogardt, A. Berger, et al. // *J. Med. Microbiol.* — 2024. — Vol.73, №2.
12. Mohammad, H.A. Analysis of viral diversity in stool samples from infants and children with acute gastroenteritis in Kuwait using Metagenomics approach / H.A. Mohammad, N.M. Madi, W. Al-Nakib // *Virol. J.* — 2020. — Vol.17, №1. — P. 10.
13. Babaei, A. Recent Advances in Early Diagnosis of Viruses Associated with Gastroenteritis by Biosensors / A. Babaei, N. Rafiee, B. Taheri, et al. // *Biosensors (Basel).* — 2022. — Vol.12, №7. — P. 499.
14. Foulongne, V. Le bocavirus humain (HBoV) [Human bocavirus (HBoV)] / V. Foulongne, M. Segondy. // *Pathol. Biol. (Paris).* — 2009. — Vol.57, №2. — P. 197-202.
15. Grohmann, G.S. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group / G.S. Grohmann, R.I. Glass, H.G. Pereira, et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, №1. — P. 14-20.
16. Ghosh, S. The True Host/s of Picobirnaviruses / S. Ghosh, Y.S. Malik. // *Front Vet. Sci.* — 2021-Vol.7. — P. 615293.
17. Glass, R.I. Gastroenteritis viruses: an overview / R.I. Glass, J. Bresee, B. Jiang, et al. // *Novartis Found Symp.* — 2001. — Vol. 238. — P. 5-19; discussion 19-25.
18. Krenzer, M.E. Viral gastroenteritis in the adult population: the GI peril / M.E. Krenzer // *Crit Care Nurs. Clin. North. Am.* — 2012. — Vol. 24, №4. — P. 541-553.
19. Малеев, В.В. Новые направления терапии острых инфекционных диарей / В.В. Малеев, А.А. Плоскирева // *РМЖ.* — 2019. -№5. — С.45—48.
20. Eckardt, A.J. Viral gastroenteritis in adults / A.J. Eckardt, D.C. Baumgart. // *Recent. Pat. Antiinfect. Drug. Discov.* — 2011. — Vol. 6, №1. — P. 54-63.
21. Anderson, E.J. Rotavirus infection in adults / E.J. Anderson, S.G. Weber // *Lancet Infect. Dis.* — 2004. — Vol.4, №2. — P. 91-99.
22. Anderson, E.J. Rotavirus in adults requiring hospitalization / E.J. Anderson, B.Z. Katz, J.A. Polin, et al. // *J. Infect.* — 2012. — Vol. 64, №1. — P. 89-95.
23. Pazdiora, P. Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination / P. Pazdiora, C. Beneš // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* — 2013. — Vol. 62, №4. — P. 131—137.
24. Anderson, E.J. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination / E.J. Anderson, D.B. Shippee, M.H. Weinrobe, et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56, №6. — P.755-760.
25. Luchs, A. Rotavirus in adults, Brazil, 2004-2011: G2P[4] dominance and potential impact on vaccination / A. Luchs, A. Cilli, S.G. Morillo, et al. // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 18, №1. — P. 53-59.
26. Yandle, Z. Indirect impact of rotavirus vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly / Z. Yandle, S. Coughlan, J. Dean, et al. // *J. Clin. Virol.* — 2021. — Vol. 137. — P. 104780.
27. Sharma, P.C. Navigating Viral Gastroenteritis: Epidemiological Trends, Pathogen Analysis, and Histopathological Findings / P.C. Sharma, M. McCandless, S.P. Sontakke, et al. // *Cureus.* — 2024. — Vol. 16, №5. — e61197.
28. Burke, R.M. Norovirus and Other Viral Causes of Medically Attended Acute Gastroenteritis Across the Age Spectrum: Results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States / R.M. Burke, C.P. Mattison, Z. Marsh, et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2021. — Vol.73, №4. — e913-e920.
29. Jansen, A. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study / A. Jansen, K. Stark, J. Kunkel, et al. // *BMC Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 8. — P. 143.
30. Bresee, J.S. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States / J.S. Bresee, R. Marcus, R.A.Venezia, et al. // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 205, №9. — P. 1374-1381.
31. Любезнова, О.Н. Ротавирусная и норовирусная инфекции у взрослых / О.Н. Любезнов, Е.О. Утенкова // *Медицинский вестник Северного кавказа.* — 2017. — Т.12, №1. — С.32—35.
32. Краснова, Е.И. Острый норовирусный гастроэнтерит у взрослых. / Е.И. Краснова, Д.В. Капустин, Н.И. Хохлова и др. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* — 2017. — №9. — С 25-29.
33. Luchs, A. Outbreak of G2P[4] rotavirus gastroenteritis in a retirement community, Brazil, 2015: An important public health risk? / Luchs A, Madalosso G, Cilli A, et al. // *Geriatr. Nurs.* — 2017. — Vol. 38, №4. — P. 283-290.
34. Cardemil, C.V. Rotavirus Investigation Team. Two rotavirus outbreaks caused by genotype G2P[4] at large retirement communities: cohort studies / C.V. Cardemil, M.M. Cortese, A. Medina-Marino, et al. // *Ann Intern. Med.* — 2012. — Vol. 157, №9. — P. 621-631.
35. Edmonson, L.M. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population / L.M. Edmonson, J.O. Ebbert, J.M. Evans. // *J Am Med. Dir. Assoc.* — 2000. — Vol.1, №4. — P. 175-179.
36. Lopman, B.A. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000 / B.A. Lopman, M.H. Reacher, Y. Van Duynhoven, et al. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9, №1. P- 90-96.
37. Lopman B. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli, et al. // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, №9410. — P. 682-688.
38. Сагалова, О.И. Норовирусная инфекция в многопрофильных стационарах для взрослых / О.И. Сагалова, И.В. Брызгалова, А.Т. Подколзин, В.В. Малеев // *Терапевт. арх.* — 2009. — Т.81, №4. — С.60-64.
39. Tsai, H. Norovirus disease among older adults / H. Tsai, P. Yune, M. Rao // *Ther Adv. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 14, №9. — P: 20499361221136760.
40. Jarchow-Macdonald, A.A. First report of an astrovirus type 5 gastroenteritis outbreak in a residential elderly care home identified by sequencing. / A.A. Jarchow-Macdonald, S. Halley, D. Chandler, et al. // *J. Clin. Virol.* — 2015. — Vol.73. — P. 115-119.
41. Du, Y. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study / Y. Du, C. Chen, X. Zhang, et al. // *Virol. J.* — 2022. — Vol. 19, №1. — P.166.
42. Zhang, X. Global Burden and Trends of Norovirus-Associated Diseases From 1990 to 2019: An Observational Trend Study / X. Zhang, C. Chen, Y. Du, et al. // *Front Public Health.* — 2022. — Vol. 10. — P. 905172.
43. Bruijning-Verhagen, P. Rotavirus disease course among immunocompromised patients; 5-year observations from a tertiary care medical centre / P. Bruijning-Verhagen, M.D. Nipshagen, H. de Graaf, M.J.M. Bonten // *J. Infect.* — 2017. — Vol.75, №5. — P. 448-454.
44. Хохлова, Н.И. Норовирусная инфекция (обзор литературы) / Н.И. Хохлова, Д.В. Капустин, Е.И. Краснова, И.Я. Извекова // *Журнал инфектологии.* — Т.10, №1. — 2018. — С.5-14.
45. Roos-Weil, D. Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea / D. Roos-Weil, K. Ambert-Balay, F. Lanternier, et al. // *Transplantation.* — 2011. — Vol. 92, №1. — P. 61-69.

46. Gras, J. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study / J. Gras, M. Abdel-Nabey, A. Dupont et al. // *BMC Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 21. — P.351.
47. Amin, K. Diarrhea in a Patient With Combined Kidney-Pancreas Transplant / K. Amin, V. Choksi, S.S. Farouk, M.A. Sparks // *Am J. Kidney Dis.* — 2021. — Vol. 7, №2. — P. A13-A16.
48. Echenique, I.A. Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus / I.A. Echenique, V. Stosor, L. Gallon, et al. // *Transpl. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 18, №1. — P. 98-104.
49. Callegari, M. Presentation, management, and outcomes of norovirus in adult and pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients: A multicenter, retrospective study / M. Callegari, L.A. Danziger-Isakov, A. Rose, et al. // *Transpl. Infect. Dis.* — 2024. — Vol.26, №3. — e14270.
50. Lemes, L.G. Prospective study on Norovirus infection among allogeneic stem cell transplant recipients: prolonged viral excretion and viral RNA in the blood / L.G. Lemes, T.S. Corr a, F.S. Fiaccadori, et al. // *J. Clin. Virol.* — 2014. — Vol. 61, №3. — P. 329-333.
51. Cintron, M. Prevalence of astrovirus and sapovirus among adult oncology patients with acute gastroenteritis using a multiplexed gastrointestinal pathogen PCR panel / M. Cintron, K. Jani, J. Madhavappallil, et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2024. — Vol. 43, №3. — P. 525-531.
52. Woodward, J. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency / J. Woodward, E. Gkrania-Klotsas, D. Kumararatne // *Clin. Exp. Immunol.* — 2017. — Vol. 188, №3. — P. 363-370.
53. Gonz lez-Morcillo, G. Ribavirin-resistant chronic norovirus infection-associated enteropathy in common variable immunodeficiency. Case report and review of the literature / G. Gonz lez-Morcillo, B. Calder n-Hernanz, X. Serrano-L pez de Las, et al. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2022. — Vol. 46, №8. — P.101956.
54. Moral Moral, P. Norovirus infection as a model of chronic or recurrent infection in common variable immunodeficiency / P. Moral Moral, D. Cabañero-Navalon, V. Garcia-Bustos, et al. // *Rev. Esp. Quimioter.* — 2022. — Vol. 3, №3. — P.63-66.
55. Van Kampen, J.J.A. Clinical and In Vitro Evidence Favoring Immunoglobulin Treatment of a Chronic Norovirus Infection in a Patient With Common Variable Immunodeficiency / J.J.A. van Kampen, V.A.S.H. Dalm, P.L.A. Fraaij, et al. // *J. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 226, №10. — P.1781-1789.
56. Ottosson, L. Long Term Norovirus Infection in a Patient with Severe Common Variable Immunodeficiency / L. Ottosson, M. Hagbom, R. Svernlöv, et al. // *Viruses.* — 2022. — Vol. 14, №8. — P. 1708.
57. Kondapi, D.S. Norovirus in Cancer Patients: A Review / D.S. Kondapi, S. Ramani, M.K. Estes, et al. // *Open Forum Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 8, №6. — ofab126.
58. Hayashi, T. Human norovirus cultivation systems and their use in antiviral research / T. Hayashi, S. Kobayashi, J. Hirano, K. Murakami // *J. Virol.* — 2024. — Vol. 98, №4. — e0166323.
59. Chen, J. Advances in human norovirus research: Vaccines, genotype distribution and antiviral strategies / J. Chen, Z. Cheng, J. Chen, et al. // *Virus. Res.* — 2024. — Vol. 350. — P.199486.
60. Liu, Y. CX-6258 hydrochloride hydrate: A potential non-nucleoside inhibitor targeting the RNA-dependent RNA polymerase of norovirus / Y. Liu, Q. Li, H. Shao, et al. // *Virology.* — 2024. — Vol. 595. — P.110088.
61. Santos-Ferreira, N. Molnupiravir inhibits human norovirus and rotavirus replication in 3D human intestinal enteroids / N. Santos-Ferreira, J. Van Dycke, W. Chiu, et al. // *Antiviral. Res.* — 2024. — Vol. 223. — P.105839.
62. Лапин, В.А. Получение рекомбинантного белка VP1 норовируса и его антигенные и иммуногенные свойства / В.А. Лапин, Д.В. Новиков, Е.В. Мохонова Е.В. и др. // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 2024. — Т. 101, №5. — С. 661-667.

References

1. Kumate, J. Infectious diseases in the 21st century / J. Kumate // *Arch. Med. Res.* — 1997. — Vol. 28, №2. — P. 155-161.
2. Cohen, M.L. Changing patterns of infectious disease / M.L. Cohen // *Nature.* — 2000. — Vol. 406, № 6797. — P. 762-767.
3. Wilhelmi, I. Viruses causing gastroenteritis / I. Wilhelmi, E. Roman, A. Sánchez-Fauquier // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2003. — Vol. 9, №4. — P. 247-262.
4. Farthing, M. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective / M. Farthing, M.A. Salam, G. Lindberg, et al. // *J. Clin. Gastroenterol.* — 2013. — Vol. 47, №1. — P. 12-20.
5. O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2023 godu: Gosudarstvennyj doklad. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelej i blagopoluchiya cheloveka. — 2024. — 364 s.
6. Lopman, B.A. The Vast and Varied Global Burden of Norovirus: Prospects for Prevention and Control / B.A. Lopman, D. Steele, C.D. Kirkwood, U.D. Parashar // *PLoS Med.* — 2016. — Vol. 13, №4. — e1001999.
7. Meier, J.L. Viral Acute Gastroenteritis in Special Populations / J.L. Meier // *Gastroenterol. Clin. North. Am.* — 2021. — Vol.50, №2. — P. 305-322.
8. Sapega, E.YU. Sovremennye osobennosti epidemiologicheskikh proyavlenij ostryh kishhechnyh infekcij virusnoj etiologii u detej i podrostkov v Sahalinskoj oblasti / E.YU. Sapega, L.V. Butakova, O.E. Trocenko // *Zhurnal infektologii.* — 2024. — T.16, №3. — S.123-132.
9. Kajon, A.E. Characterization of Human Adenoviruses of Medical Importance: Isolation of Infectious Virus from Clinical Specimens and Molecular Typing / A.E. Kajon, D.M. Lamson, K.S. George // *Curr. Protoc.* — 2023. — Vol. 3, №11. — e916.
10. Kang, H.M. The role of rapid syndrome diagnostic testing of gastrointestinal pathogens as a tool to support clinical decision-making in the pediatric emergency department / H.M Kang., I.H. Yu, D.K. Jeong // *Ann Klin. Microbiol. Antimicrobial.* — 2024. — Vol. 23, №1. — P. 3.
11. Ambrosius-Eichner, J. Comparative evaluation of the detection rate, workflow and associated costs of a multiplex PCR panel versus conventional methods in diagnosis of infectious gastroenteritis / J. Ambrosius-Eichner, M. Hogardt, A. Berger, et al. // *J. Med. Microbiol.* — 2024. — Vol. 73, №2.
12. Mohammad, H.A. Analysis of viral diversity in stool samples from infants and children with acute gastroenteritis in Kuwait using Metagenomics approach / H.A. Mohammad, N.M. Madi, W. Al-Nakib // *Virol. J.* — 2020. — Vol. 17, №1. — P. 10.
13. Babaei, A. Recent Advances in EarL Diagnosis of Viruses Associated with Gastroenteritis by Biosensors / A. Babaei, N. Rafiee, B. Taheri, et al. // *Biosensors (Basel).* — 2022. — Vol. 12, №7. — P. 499.
14. Foulongne, V. Le bocavirus humain (HBoV) [Human bocavirus (HBoV)] / V. Foulongne, M. Segondy. // *Pathol. Biol. (Paris).* — 2009. — Vol. 57, №2. — P. 197-202.
15. Grohmann, G.S. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. Enteric Opportunistic Infections Working Group / G.S. Grohmann, R.I. Glass, H.G. Pereira, et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1993. — Vol. 329, №1. — P. 14-20.

16. Ghosh, S. The True Host/s of Picobirnaviruses / S. Ghosh, Y.S. Malik. // *Front Vet. Sci.* — 2021- Vol. 7. — P. 615293.
17. Glass, R.I. Gastroenteritis viruses: an overview / R.I. Glass, J. Bresee, B. Jiang, et al. // *Novartis Found Symp.* — 2001. — Vol. 238. — P. 5-19; discussion 19-25.
18. Krenzer, M.E. Viral gastroenteritis in the adult population: the GI peril / M.E. Krenzer // *Crit Care Nurs. Clin. North. Am.* — 2012. — Vol. 24, №4. — P. 541-553.
19. Maleev, V.V. Novye napravleniya terapii ostryh infekcionnyh diarej / V.V. Maleev, A.A. Ploskireva // *RMZH.* — 2019. -№ 5. — S.45—48.
20. Eckardt, A.J. Viral gastroenteritis in adults / A.J. Eckardt, D.C. Baumgart. // *Recent. Pat. Antiinfect. Drug. Discov.* — 2011. — Vol. 6, №1. — P. 54-63.
21. Anderson, E.J. Rotavirus infection in adults / E.J. Anderson, S.G. Weber // *Lancet Infect. Dis.* — 2004. — Vol.4, №2. — P. 91-99.
22. Anderson, E.J. Rotavirus in adults requiring hospitalization / E.J. Anderson, B.Z. Katz, J.A. Polin, et al. // *J. Infect.* — 2012. — Vol. 64, №1. — P. 89-95.
23. Pazdiora, P. Rotavirus gastroenteritis in the Czech Republic before the start of vaccination / P. Pazdiora, C. Bene // *Epidemiol. Mikrobiol. Imunol.* — 2013. — Vol. 62, № 4. — P. 131—137.
24. Anderson, E.J. Indirect protection of adults from rotavirus by pediatric rotavirus vaccination / E.J. Anderson, D.B. Shippee, M.H. Weinrobe, et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56, №6. — P.755-760.
25. Luchs, A. Rotavirus in adults, Brazil, 2004-2011: G2P[4] dominance and potential impact on vaccination / A. Luchs, A. Cilli, S.G. Morillo, et al. // *Braz. J. Infect. Dis.* — 2014. — Vol. 18, №1. — P. 53-59.
26. Yandle, Z. Indirect impact of rotavirus vaccination on viral causes of acute gastroenteritis in the elderly / Z. Yandle, S. Coughlan, J. Dean, et al. // *J. Clin. Virol.* — 2021. — Vol. 137. — P. 104780.
27. Sharma, P.C. Navigating Viral Gastroenteritis: Epidemiological Trends, Pathogen Analysis, and Histopathological Findings / P.C. Sharma, M. McCandless, S.P. Sontakke, et al. // *Cureus.* — 2024. — Vol. 16, №5. — e61197.
28. Burke, R.M. Norovirus and Other Viral Causes of Medically Attended Acute Gastroenteritis Across the Age Spectrum: Results from the Medically Attended Acute Gastroenteritis Study in the United States / R.M. Burke, C.P. Mattison, Z. Marsh, et al. // *Clin. Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 73, №4. — e913-e920.
29. Jansen, A. Aetiology of community-acquired, acute gastroenteritis in hospitalised adults: a prospective cohort study / A. Jansen, K. Stark, J. Kunkel, et al. // *BMC Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 8. — P. 143.
30. Bresee, J.S. The etiology of severe acute gastroenteritis among adults visiting emergency departments in the United States / J.S. Bresee, R. Marcus, R.A. Venezia, et al. // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 205, №9. — P. 1374-1381.
31. Lyubeznova, O.N. Rotavirusnaya i norovirusnaya infekcii u vzroslyh / O.N. Lyubeznov, E.O. Utenkova // *Medicinskij vestnik Severnogo kavkaza.* — 2017. — T.12, № 1. — S.32—35.
32. Krasnova, E.I. Ostryj norovirusnyj gastroenterit u vzroslyh. / E.I. Krasnova, D.V. Kapustin, N.I. Hohlova i dr. // *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya.* — 2017. — № 9. — S. 25-29.
33. Luchs, A. Outbreak of G2P[4] rotavirus gastroenteritis in a retirement community, Brazil, 2015: An important public health risk? / Luchs A, Madalosso G, Cilli A, et al. // *Geriatr. Nurs.* — 2017. — Vol. 38, №4. — P. 283-290.
34. Cardemil, C.V. Rotavirus Investigation Team. Two rotavirus outbreaks caused by genotype G2P[4] at large retirement communities: cohort studies / C.V. Cardemil, M.M. Cortese, A. Medina-Marino, et al. // *Ann Intern. Med.* — 2012. — Vol. 157, №9. — P. 621-631.
35. Edmonson, L.M. Report of a rotavirus outbreak in an adult nursing home population / L.M. Edmonson, J.O. Ebbert, J.M. Evans. // *J Am Med. Dir. Assoc.* — 2000. — Vol. 1, №4. — P. 175-179.
36. Lopman, B.A. Viral gastroenteritis outbreaks in Europe, 1995-2000 / B.A. Lopman, M.H. Reacher, Y. Van Duynhoven, et al. // *Emerg. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 9, №1. P. 90-96.
37. Lopman B. Increase in viral gastroenteritis outbreaks in Europe and epidemic spread of new norovirus variant / B. Lopman, H. Vennema, E. Kohli, et al. // *Lancet.* — 2004. — Vol. 363, № 9410. — P. 682-688.
38. Sagalova, O.I. Norovirusnaya infekciya v mnogoprofil'nyh stacionarah dlya vzroslyh / O.I. Sagalova, I.V. Bryzgalova, A.T. Podkolzin, V.V. Maleev // *Terapevt. arh.* — 2009. — T.81, №4. — S.60 -64.
39. Tsai, H. Norovirus disease among older adults / H. Tsai, P. Yune, M. Rao // *Ther Adv. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 14, №9. — P: 20499361221136760.
40. Jarchow-Macdonald, A.A. First report of an astrovirus type 5 gastroenteritis outbreak in a residential elderly care home identified by sequencing. / A.A. Jarchow-Macdonald, S. Halley, D. Chandler, et al. // *J. Clin. Virol.* — 2015. — Vol.73. — P. 115-119.
41. Du, Y. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study / Y. Du, C. Chen, X. Zhang, et al. // *Virol. J.* — 2022. — Vol. 19, №1. — P.166.
42. Zhang, X. Global Burden and Trends of Norovirus-Associated Diseases From 1990 to 2019: An Observational Trend Study / X. Zhang, C. Chen, Y. Du, et al. // *Front Public Health.* — 2022. — Vol. 10. — P. 905172.
43. Bruijning-Verhagen, P. Rotavirus disease course among immunocompromised patients; 5-year observations from a tertiary care medical centre / P. Bruijning-Verhagen, M.D. Nipshagen, H. de Graaf, M.J.M. Bonten // *J. Infect.* — 2017. — Vol.75, №5. — P. 448-454.
44. Hohlova, N.I. Norovirusnaya infekciya (obzor literatury) / N.I. Hohlova, D.V. Kapustin, E.I. Krasnova, I.YA. Izvekova // *Zhurnal infektologii.* — T.10, № 1. — 2018. — S.5-14.
45. Roos-Weil, D. Impact of norovirus/sapovirus-related diarrhea in renal transplant recipients hospitalized for diarrhea / D. Roos-Weil, K. Ambert-Balay, F. Lanternier, et al. // *Transplantation.* — 2011. — Vol. 92, №1. — P. 61-69.
46. Gras, J. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study / J. Gras, M. Abdel-Nabey, A. Dupont et al. // *BMC Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 21. — P.351.
47. Amin, K. Diarrhea in a Patient With Combined Kidney-Pancreas Transplant / K. Amin, V. Choksi, S.S. Farouk, M.A. Sparks // *Am J. Kidney Dis.* — 2021. — Vol. 7, №2. — P. A13-A16.
48. Echenique, I.A. Prolonged norovirus infection after pancreas transplantation: a case report and review of chronic norovirus / I.A. Echenique, V. Stosor, L. Gallon, et al. // *Transpl. Infect. Dis.* — 2016. — Vol. 18, №1. — P. 98-104.
49. Callegari, M. Presentation, management, and outcomes of norovirus in adult and pediatric solid organ and hematopoietic stem cell transplant recipients: A multicenter, retrospective study / M. Callegari, L.A. Danziger-Isakov, A. Rose, et al. // *Transpl. Infect. Dis.* — 2024. — Vol.26, №3. — e14270.
50. Lemes, L.G. Prospective study on Norovirus infection among allogeneic stem cell transplant recipients: prolonged viral excretion and viral RNA in the blood / L.G. Lemes, T.S. Corrêa, F.S. Fiaccadori, et al. // *J. Clin. Virol.* — 2014. — Vol. 61, №3. — P. 329-333.

51. Cintron, M. Prevalence of astrovirus and sapovirus among adult oncology patients with acute gastroenteritis using a multiplexed gastrointestinal pathogen PCR panel / M. Cintron, K. Jani, J. Madhavappallil, et al. // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2024. — Vol. 43, №3. — P. 525-531.
52. Woodward, J. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency / J. Woodward, E. Gkrania-Klotsas, D. Kumararatne // *Clin. Exp. Immunol.* — 2017. — Vol. 188, №3. — P. 363-370.
53. González-Morcillo, G. Ribavirin-resistant chronic norovirus infection-associated enteropathy in common variable immunodeficiency. Case report and review of the literature / G. González-Morcillo, B. Calderón-Hernanz, X. Serrano-López de Las, et al. // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* — 2022. — Vol. 46, №8. — P.101956.
54. Moral Moral, P. Norovirus infection as a model of chronic or recurrent infection in common variable immunodeficiency / P. Moral Moral, D. Cabañero-Navalon, V. Garcia-Bustos, et al. // *Rev. Esp. Quimioter.* — 2022. — Vol. 3, № 3. — P.63-66.
55. Van Kampen, J.J.A. Clinical and In Vitro Evidence Favoring Immunoglobulin Treatment of a Chronic Norovirus Infection in a Patient With Common Variable Immunodeficiency / J.J.A.van Kampen, V.A.S.H. Dalm, P.L.A. Fraaij, et al. // *J. Infect. Dis.* — 2022. — Vol. 226, №10. — P.1781-1789.
56. Ottosson, L. Long Term Norovirus Infection in a Patient with Severe Common Variable Immunodeficiency / L. Ottosson, M. Hagbom, R. Svernlöv, et al. // *Viruses.* — 2022. — Vol. 14, №8. — P. 1708.
57. Kondapi, D.S. Norovirus in Cancer Patients: A Review / D.S. Kondapi, S. Ramani, M.K. Estes, et al. // *Open Forum Infect. Dis.* — 2021. — Vol. 8, №6. — ofab126.
58. Hayashi, T. Human norovirus cultivation systems and their use in antiviral research / T. Hayashi, S. Kobayashi, J. Hirano, K. Murakami // *J. Virol.* — 2024. — Vol. 98, №4. — e0166323.
59. Chen, J. Advances in human norovirus research: Vaccines, genotype distribution and antiviral strategies / J. Chen, Z. Cheng, J. Chen, et al. // *Virus. Res.* — 2024. — Vol. 350. — P.199486.
60. Liu, Y. CX-6258 hydrochloride hydrate: A potential non-nucleoside inhibitor targeting the RNA-dependent RNA polymerase of norovirus / Y. Liu, Q. Li, H. Shao, et al. // *Virology.* — 2024. — Vol. 595. — P.110088.
61. Santos-Ferreira, N. Molnupiravir inhibits human norovirus and rotavirus replication in 3D human intestinal enteroids / N. Santos-Ferreira, J. Van Dycke, W. Chiu, et al. // *Antiviral. Res.* — 2024. — Vol. 223. — P.105839.
62. Lapin, V.A. Poluchenie rekombinantnogo belka VP1 norovirusa i ego antigennye i immunogennye svojstva / V.A.Lapin, D.V. Novikov, E.V. Mohonova E.V. i dr. // *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii.* — 2024. — T. 101, №5. — S. 661-667.

Сведения об авторах:

Антонова Тамара Васильевна — профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: antonovativ28@yandex.ru

Побегалова Ольга Евгеньевна — ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: pobegalovaoe@gmail.com

Горчакова Ольга Владимировна — научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ, ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58, e-mail: gorchakova-spmu@yandex.ru

Ллознов Дмитрий Анатольевич — заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; директор Научно-исследовательского института гриппа им. А.А. Смородинцева, д.м.н., профессор; тел.: 8(812) 338-60-40, 8(812)499-15-00, e-mail dlioznov@yandex.ru