

ХАРАКТЕРИСТИКА СЛУЧАЕВ ОСТРОЙ ДИАРЕИ У ВЗРОСЛЫХ БОЛЬНЫХ С ПОЗИТИВНОЙ РЕАКЦИЕЙ КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА НА НОРОВИРУС

Е.А. Кожухова¹, И.В. Горбова²

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

²СПб ФГБУЗ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В отношении пока неуправляемой норовирусной инфекции имеет место отчетливая тенденция к увеличению частоты ее регистрации, в том числе среди взрослых. При позитивной реакции клинического материала на норовирус симптоматика острой диареи у взрослых нередко отличается от классического патогенетически обусловленного течения норовирусной инфекции, что делает целесообразным проведение клинико-лабораторных сопоставлений. Проводили когортное ретроспективное исследование. Анализировали результаты клинико-лабораторного обследования 146 госпитализированных взрослых больных острой кишечной инфекцией (ОКИ) средней тяжести, в клиническом материале которых (фекалиях) выявляли маркер возбудителя норовирусной инфекции. Специфическое обследование для выявления различных возбудителей острой диареи наряду с классическими стандартными методами (культуральный, серологический на основе определения специфических антител в диагностическом титре или при его 4-кратном приросте, иммуноферментный) включало исследование фекалий пациента методом ПЦР с использованием набора «Амплиценс®ОКИ скрин-FL» (Интерлабсервис, Россия). Анализ результатов обследования показал, что наряду с генетическим маркером норовируса у 54,1% взрослых больных острой диареей одновременно выявляли другие энтеропатогены, в том числе бактериальные — более чем у трети (36,3%) пациентов. В клиническом материале пациентов, поступивших на 4 день острой диареи и позднее (в сравнении с теми, кто поступал в первые 3 дня болезни), значимо чаще (в 1,5 раза) выявляли ассоциацию норовируса с другими возбудителями острой кишечной инфекции ($p = 0,03$), преимущественно за счет ассоциации с астровирусом (ПЦР-методом) ($p = 0,04$) и с *Shigella* spp. (культуральным и серологическим методами) ($p = 0,03$). В клиническом материале пациентов, принимавших antimicrobные препараты на догоспитальном этапе, в сравнении с теми, кто эти препараты не использовал, в сочетании с норовирусом в 2,1 раза чаще выявляли ротавирус. Ассоциации этого фактора с частотой детекции других как бактериальных, так и вирусных патогенов не выявили. При наличии проявлений синдрома колита в группе лиц с позитивной реакцией клинического материала на норовирус велика вероятность вирусно-бактериальной кишечной микст-инфекции, что подтвердили выявлением *Salmonella* spp. культуральным и ПЦР-методами, соответственно, в 7,6 и 3 раза чаще, чем у больных без колита. У больных с признаками гемоколита в сравнении с теми, у кого гемоколит не документировали, в 11 раз чаще выявляли *Salmonella* spp. именно культуральным методом ($p = 0,01$).

Ключевые слова: острая диарея, культуральный метод, ИФА-метод, ПЦР-метод, норовирус, ассоциация энтеропатогенов.

Адрес для переписки:

Кожухова Елена Алексеевна
197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8,
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова.
Тел./факс: 8 (812) 338-70-58, 234-47-98;
8 (905) 221-05-98 (моб.).
E-mail: elko35@gmail.com

Contacts:

Elena A. Kozhukhova
197022, Russian Federation, St. Petersburg, L'va Tolstogo str., 6/8,
Pavlov First St. Petersburg State Medical University.
Phone/fax: +7 (812) 338-70-58, 234-47-98;
+7 (905) 221-05-98 (mobile).
E-mail: elko35@gmail.com

Библиографическое описание:

Кожухова Е.А., Горбова И.В. Характеристика случаев острой диареи у взрослых больных с позитивной реакцией клинического материала на норовирус // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 375–380.
doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380

Citation:

Kozhukhova E.A., Gorbova I.V. Characteristics of acute diarrhea in adult patients positive for Norwalk virus // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 375–380.
doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380

CHARACTERISTICS OF ACUTE DIARRHEA IN ADULT PATIENTS POSITIVE FOR NORWALK VIRUSKozhukhova E.A.^a, Gorbova I.V.^b^a Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation^b S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. Remaining unmanageable, Norwalk virus infection is clearly tended to be recorded at higher rate, including adult patients. In many cases, clinical picture of adult acute diarrhea in patients positive for Norwalk virus in clinical samples vs. pathogenetically-caused norovirus infection differs, thereby justifying comparison of clinical and laboratory data. A cohort retrospective study with 146 hospitalized adult patients suffering from acute moderate diarrhea positive for fecal Norwalk virus was performed. Along with standard laboratory tests (culturing, serologic for detecting 4-fold increase in titer between paired serum samples, ELISA), detection of diarrhea-linked agents included PCR kit Amplisens® AII-bacto-screen-FL Lab (Interlabservice). The data obtained demonstrated that in adult patients with acute diarrhea 54.1% of cases were positive for Norwalk virus as well as for other enteric pathogens, including bacteria found in 36.3% of cases. Moreover, clinical samples of patients with acute diarrhea hospitalized at least on day 4 vs. day 3 after the onset were significantly more often (by 1.5-fold) positive for association between Norwalk virus and other acute enteric infection agents mainly due to astrovirus ($p = 0.03$; PCR data) and *Shigella* spp. (culture-based and serologic methods; $p = 0.03$). In addition, Norwalk virus was associated with rotavirus, but not other enteric pathogens, at 2.1-fold higher rate in clinical samples from patients treated vs. untreated with antimicrobials before hospitalization. Finally, clinical samples positive for Norwalk virus from patients with vs. without developed colitis syndrome were at higher risk of developing virus-bacterial enteric infection detecting *Salmonella* spp. at 7.6- and 3-fold higher rate verified by culture-based and PCR assay, respectively. Importantly, patients with vs. without hemorrhagic colitis *Salmonella* spp. verified primarily a culture-based method was detected by 11-fold more frequently ($p = 0.01$).

Key words: acute diarrhea, culture method, ELISA, PCR, Norwalk virus, enteropathogen association.

Введение

Достаточно широкое внедрение молекулярно-биологических лабораторных методов диагностики внесло существенный вклад в представление об эпидемиологии острых диарей (ОД) и их современной структуре [9, 12, 22]. В настоящее время в Российской Федерации, как и в других странах, лидерами среди вирусных возбудителей острых диарей, наиболее значимыми по частоте возникновения как спорадической, так и вспышечной заболеваемости, являются ротавирусы и норовирусы [7, 8, 18, 13]. На фоне повсеместного достаточно эффективного внедрения вакцины против ротавирусной инфекции [2, 21], в отношении пока неуправляемой норовирусной инфекции имеет место отчетливая тенденция к увеличению частоты ее регистрации, в том числе в многопрофильных стационарах для взрослых [6], и к повышению летальности от нее среди детей [1]. Классическим течением норовирусной инфекции у неиммунного детского организма является гастроэнтерит [19]. У взрослых пациентов норовирусная инфекция может протекать как с выраженной диарейной симптоматикой, так и бессимптомно с длительным выделением вируса в окружающую среду и широкой его циркуляцией [14, 16].

Клиническая картина острой диареи у взрослых нередко развивается на фоне сопутствующей хронической патологии желудочно-кишечного тракта [10, 11], что может сделать ее отличной от классического патогенетически обусловленного течения инфекции [3, 4], значительно затрудняя диагностику. Кроме того, хорошо

известно, что возможны варианты острых диарей, вызванных ассоциацией различных энтеропатогенов, в том числе вирусно-бактериальных [5, 20], что может манифестироваться проявлениями, также не укладывающимися в рамки классического течения моноинфекции. Все эти обстоятельства у взрослых больных инфекционной диареей создают существенные трудности ее верификации, по результатам которой предпринимаются дальнейшие клинико-эпидемиологические шаги. В связи с этим достаточно актуальным представляется сравнительный анализ клинической симптоматики острой диареи с результатами специфического лабораторного обследования взрослого пациента из-за необходимости их корректной интерпретации с учетом возможной коморбидности, микст-инфекции, спектра использованных методов.

Цель исследования — проанализировать клинико-лабораторные характеристики госпитализированных взрослых больных острой диареей с позитивной реакцией клинического материала на норовирус, выявленной по результатам комплексного специфического обследования.

Материалы и методы

Проводили когортное ретроспективное исследование. Анализировали результаты клинико-лабораторного обследования 146 госпитализированных взрослых больных острой кишечной инфекцией (ОКИ) средней тяжести, в клиническом материале которых (фекалиях) выявляли генетический маркер возбудителя норовирусной инфекции. Комплексное специфиче-

ческое лабораторное обследование включало культуральный метод для выявления *Salmonella* spp. (с использованием сред обогачения), *Shigella* spp., *E. coli*, серологический метод (на основе определения специфических антител в диагностическом титре или при его 4-кратном приросте) — для выявления *Salmonella* spp., *Shigella* spp., иммуноферментный метод для выявления антигенов рота- и аденовирусов, а также ПЦР-метод (исследование фекалий) с помощью набора «Амплиценс®ОКИ скрин-FL» (Интерлабсервис, Россия) для выявления генетических маркеров *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *E. coli*, рота-, астро-, адено- и Norwalk вирусов.

Анализ полученных результатов проводили параметрическими и непараметрическими методами с помощью пакета программ SAS. Применяли элементы многофакторного дисперсионного анализа. Частотные характеристики сравнивали с использованием таблиц сопряженности, критерия независимости χ^2 и точного критерия Фишера. Оценивали относительные риски с учетом значений доверительных интервалов.

Критический уровень значимости p при проведении исследования считали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

В когорте обследованных больных несколько преобладали женщины (61%). Лица 60 лет и старше составили 9,6%. В целом сопутствующая неинфекционная патология имела место более чем у половины (55,5%) больных, сопутствующая хроническая патология желудочно-кишечного тракта — у 32,4% пациентов. В стационар больные поступали преимущественно на 1–3 дня заболевания, хотя почти у $1/5$ части пациентов документированы достаточно поздние сроки госпитализации — на 4 день болезни и позднее (табл. 1).

Каждый пятый (21% больных) пациент указал на факт приема антимикробных препаратов (АМП) на догоспитальном этапе.

Анализ клинических проявлений показал, что наряду с симптоматикой гастроэнтерита, более чем у четверти больных (28,4%) документировали проявления колитического синдрома, патогенетически не свойственного норовирусной инфекции [15, 17].

Результаты детекции энтеропатогенов всеми использованными лабораторными методами представлены в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, норовирус в качестве единственного возбудителя был обнаружен только у 45,9% пациентов. В остальных 54,1% случаев выявляли различные ассоциации норовируса с другими возбудителями, в том числе с бактериальными — более чем у трети больных (53 человека, 36,3%). Среди последних у 67,9% пациентов бактериальный патоген наряду с норовирусом был выявлен только методом

ПЦР. У остальных 17 из 53 больных (32,1%) — одновременно ПЦР и культуральными методами.

У пациентов, поступавших на 4 день болезни и позднее (в сравнении с теми, кто поступил в первые 3 дня заболевания), значительно чаще лабораторно обнаруживали ассоциацию норовируса с другими энтеропатогенами [73,1 и 49,6%, $p = 0,032$; коэффициент корреляции (КК) 2, 2, $p = 0,03$; относительный риск (ОР): 1, 5, доверительный интервал (ДИ): 1,1–2,0]. Так, значимо чаще у поступивших в более поздние сроки выявляли ассоциацию норовируса с астровирусом (методом ПЦР) (23,1 и 8,4% у поступивших в 1–3 дня болезни, $p = 0,042$; КК 2, 2, $p = 0,031$; ОР: 2, 7, ДИ: 1,1–6,9) и норовируса с *Shigella* spp. (культуральным и серологическим методами) (7,7 и 0% соответственно, $p = 0,031$; КК 3, 1, $p = 0,002$).

Тенденция к более частой детекции *Shigella* spp. одновременно с норовирусом также имела место у лиц 60 лет и старше (в сравнении с более молодыми пациентами) (21,4 и 6,1%, $p = 0,073$), причем преимущественно за счет разницы результата при использовании именно ПЦР-метода (21,4 и 5,3%, $p = 0,057$; КК 2, 3, $p = 0,023$; ОР: 4, 0, ДИ: 1,2–13,9).

Анализ ассоциации применения антимикробных препаратов (АМП) на догоспитальном этапе и результата специфической лабораторной диагностики показал, что в клиническом материале тех, кто принимал АМП, значительно чаще наряду с норовирусом обнаруживали ротавирус (табл. 3) ($p = 0,043$). Ассоциации этого фактора с частотой детекции других как бактериальных, так и вирусных патогенов не выявили.

Сопоставление клинической симптоматики с результатами выявления возбудителей острой диареи показало, что из когорты обследованных больных у лиц с проявлениями колитического синдрома в сравнении с пациентами без них *Salmonella* spp. выявляли значительно чаще (32,5 и 10,9% соответственно, $p = 0,005$; КК 3, 2, $p = 0,002$; ОР: 3, ДИ: 1,5–6,1). Различия оказались

Таблица 1. Сроки заболевания при поступлении в стационар

Table 1. Data on disease day at the moment of hospital admittance

День болезни (д.б.) на момент госпитализации Disease day (d.d.)	N (количество пациентов) N (number of patients)	%
На 4 д.б. и позднее The 4 th d.d. and later	26	17,9
На 1–3 д.б. The 1 st – 3 rd d.d.	119	82,1
Всего/Total	145	100,0
Данные отсутствуют Missing data	1	
Всего/Total	146	

значимыми как при использовании культурального (15 и 2%, $p = 0,007$; КК 3, 1, $p = 0,002$; ОР: 7, 6, ДИ: 1,6–36,0), так и ПЦР — метода (30 и 10,9% у лиц без колита, $p = 0,01$; КК 2, 8, $p = 0,005$; ОР: 2, 8, ДИ: 1,3–5,7) специфической диагностики.

Выраженной ассоциации детекции других бактериальных и вирусных энтеропатогенов с наличием у пациентов синдрома колита не выявили.

Таблица 2. Результаты детекции возбудителей острой диареи у обследованных больных

Table 2. Results of AD agent detection in patients examined

Возбудитель Etiologic agent	N	%
Shigella spp. + норовирус <i>Shigella</i> spp. + Norwalk virus	5	3,4
Salmonella spp. + норовирус <i>Salmonella</i> spp. + Norwalk virus	15	10,3
Escherichia coli + Campylobacter spp. + норовирус <i>Escherichia coli</i> + <i>Campylobacter</i> spp. + Norwalk virus	2	1,4
Campylobacter spp. + норовирус <i>Campylobacter</i> spp. + Norwalk virus	8	5,5
Shigella spp. + норовирус + ротавирус <i>Shigella</i> spp. + Norwalk virus + Rotavirus	3	2,0
Норовирус + ротавирус + астровирус Norwalk virus + Rotavirus + Astrovirus	2	1,4
Salmonella spp. + норовирус + ротавирус <i>Salmonella</i> spp. + Norwalk virus + Rotavirus	7	4,8
Shigella spp. + норовирус + астровирус <i>Shigella</i> spp. + Norwalk virus + Astrovirus	1	0,7
Salmonella spp. + норовирус + ротавирус + астровирус <i>Salmonella</i> spp. + Norwalk virus + Rotavirus + Astrovirus	3	2,0
Escherichia coli + норовирус <i>Escherichia coli</i> + Norwalk virus	3	2,0
Escherichia coli + норовирус + ротавирус <i>Escherichia coli</i> + Norwalk virus + Rotavirus	1	0,7
Норовирус Norwalk virus	67	45,9
Campylobacter spp. + норовирус + ротавирус <i>Campylobacter</i> spp. + Norwalk virus + Rotavirus	2	1,4
Shigella spp. + Campylobacter spp. + норовирус <i>Shigella</i> spp. + <i>Campylobacter</i> spp. + Norwalk virus	2	1,4
Норовирус + астровирус Norwalk virus + Astrovirus	10	6,8
Shigella spp. + норовирус + ротавирус + астровирус <i>Shigella</i> spp. + Norwalk virus + Rotavirus + Astrovirus	1	0,7
Норовирус + ротавирус Norwalk virus + Rotavirus	14	9,6
Всего Total	146	100

Более детальный анализ клинико-лабораторных сопоставлений показал, что имела место тенденция более частой детекции бактериальных энтеропатогенов именно стандартными методами у пациентов с документированным синдромом гемоколита в сравнении с лицами без него (50 и 10%, $p = 0,063$; коэффициент корреляции 2, 5, $p = 0,013$; ОР: 4, 9, ДИ: 1,6–14,8). Более того, у больных с проявлениями гемоколита по сравнению с теми, у кого эти проявления отсутствовали, наряду с генетическим маркером норовируса в 11 раз чаще выявляли такой бактериальный энтеропатоген, как *Salmonella* spp., именно культуральным методом (табл. 4), что не противоречит патогенетическим особенностям сальмонеллезной инфекции.

Сопоставление результатов детекции бактериальных энтеропатогенов методом ПЦР с наличием проявлений гемоколита у пациентов исследуемой когорты значимой ассоциации не выявило.

Выводы

При комплексном специфическом лабораторном обследовании взрослых больных острой диареей наряду с генетическим маркером норовируса у 54,1% лиц одновременно выявляются другие энтеропатогены, в том числе бактериальные — более чем у трети пациентов (36,3%).

В клиническом материале взрослых пациентов, поступающих на 4 день острой диареи и позднее (в сравнении с теми, кто поступает в первые 3 дня болезни), значимо чаще (в 1,5 раза) выявляется ассоциация норовируса с другими возбудителями острой кишечной инфекции

Таблица 3. Прием антимикробных препаратов (АМП) на догоспитальном этапе и частота выявления ротавируса (наряду с норовирусом) у обследованных пациентов

Table 3. Antimicrobials (AMCs) administered prior to hospitalization as well as rate of rotavirus (along with Norwalk virus) detection in patients examined

Прием АМП до госпитализации Antimicrobials administered prior to hospitalization	Наличие маркера ротавируса Rotavirus markers	Всего Total		
		Да Yes	Нет No	
Да Yes	N	11	19	30
	%	36,7	63,3	100,0
Нет No	N	20	93	113
	%	17,7	82,3	100,0
Всего Total	N	31	112	143
	%	21,7	78,3	100,0

Примечание. $p = 0,043$; коэффициент корреляции Спирмена: 2,27, $p = 0,025$; ОР = 2,1, CI: 1,1–3,8.

Note. $p = 0,043$; Spearman correlation coefficient: 2.27, $p = 0.025$; OR = 2.1, CI: 1.1–3.8.

($p = 0,03$), преимущественно за счет ассоциации с астровирусом ($p = 0,04$) и с *Shigella* spp. (культуральным и серологическим методами) ($p = 0,03$).

В клиническом материале пациентов, принимающих антимикробные препараты на догоспитальном этапе, в сравнении с теми, кто эти препараты не использует, наряду с Norwalk в 2,1 раза чаще одновременно выявляется ротавирус.

У взрослых больных острой диареей с позитивной реакцией клинического материала на норовирус при наличии синдрома колита велика вероятность вирусно-бактериальной кишечной микст-инфекции, что подтверждается выявлением *Salmonella* spp. культуральным и ПЦР-методами, соответственно, в 7,6 и 3 раза чаще, чем у больных без колита. У больных с признаками гемоколита в сравнении с теми, у кого гемоколит не документируют, в 11 раз чаще выявляют *Salmonella* spp. именно культуральным методом ($p = 0,01$).

Таблица 4. Наличие синдрома гемоколита и результаты высева *Salmonella* spp. в когорте обследованных больных

Table 4. Hemorrhagic colitis and *Salmonella* spp. detected by culture-based method in patient cohort

Гемоколит Hemorrhagic colitis		<i>Salmonella</i> spp. inoculum		Всего Total
		Да Yes	Нет No	
Есть Yes	N	2	2	4
	%	50,0	50,0	100,0
Нет No	N	6	132	138
	%	4,3	95,7	100,0
Всего Total	N		134	142
	%		94,4	100,0

Примечание. $p = 0,016$; коэффициент корреляции Спирмена: 4,1, $p = 0,000$; OR = 11,5, CI: 3,3–40,3.

Note. $p = 0.016$; Spearman correlation coefficient: 4.1, $p = 0.000$; OR = 11.5, CI: 3.3–40.3.

Список литературы/References

- Боднев С.А., Малеев В.В., Жираковская Е.В., Юн Т.Э., Тикунов А.Ю., Никифорова Н.А., Корсакова Т.Г., Клемешева В.В., Качко А.В., Подколзин А.Т., Тикунова Н.В. Норовирусы как этиологический фактор острых кишечных инфекций у детей раннего возраста в Новосибирске // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2010. № 1. С. 40–44. [Bodnev S.A., Maleev V.V., Zhirakovskaya Ye.V., Yun T.E., Tikunov A.Yu., Nikiforova N.A., Korsakova T.G., Klemesheva V.V., Kachko A.V., Podkolzin A.T., Tikunova N.V. Noroviruses as an etiological factor of acute enteric infections in Novosibirsk infants. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni = Epidemiology and Infectious Diseases*, 2010, no. 1, pp. 40–44. (In Russ.)]
- Ермоленко К.Д., Лобзин Ю.В., Гончар Н.В. Вирусные гастроэнтериты у детей: современные представления об эпидемиологии и профилактике // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7. С. 22–32. [Ermolenko K.D., Lobzin Yu.V., Gonchar N.V. Viral gastroenteritis in children: modern concepts of epidemiology and prevention. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2015, vol. 7, pp. 22–32. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-3-22-32 (In Russ.)]
- Кожухова Е.А., Иващенко В.Д., Горбова И.В. Детекция энтеропатогенов для верификации острых диарей у взрослых больных // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2013. Т. 20, № 2. С. 62–66. [Kozhukhova E.A., Ivaschenko V.D., Gorbova I.V. Enteropathogene detection for verification of adult acute diarrhea cases. *Uchenye zapiski Sankt-Peterburgskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta imeni akademika I.P. Pavlova = The Scientific Notes of the I. P. Pavlov St. Petersburg State Medical University*, 2013, no. 2, pp. 62–66. (In Russ.)]
- Любезнова О.Н., Утенкова Е.О. Ротавирусная и норовирусная инфекции у взрослых // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2017. Т. 12. С. 32–35. [Lyubeznova O.N., Utenkova E.O. Rotavirus and norovirus infection in adult. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza = Medical News of the North Caucasus*, 2017, vol. 12, pp. 32–35. (In Russ.)]
- Полянская Н.А., Лобова Е.Ф., Мунаева Ш.Д., Забара В.И., Елистратова Г.А. Клинико-лабораторная характеристика и катамнестическое наблюдение за детьми с микст-вариантом ротавирусной инфекции // Вестник новых медицинских технологий. 2013. Т. 20, № 2. С. 146–149. [Polyanskaya N.A., Lobova E.F., Munaeva Sh.D., Zabara V.I., Elistratova G.A. Clinical and laboratory characteristics and catamnestic observation after the children with mixed-version of rotaviral infection. *Vestnik novykh medicinskih tehnologij = Journal of New Medical Technologies*, 2013, vol. 20, no. 2, pp. 146–149. (In Russ.)]
- Сагалова О.И., Брызгалова И.В., Подколзин А.Т., Малеев В.В. Норовирусная инфекция в многопрофильных стационарах для взрослых // Терапевтический архив. 2009. Т. 81, № 4. С. 60–63. [Sagalova O.I., Bryzgalova I.V., Podkolzin A.T., Maleev V.V. Norovirus infection in general hospitals for adults. *Terapevticheskij arhiv = Therapeutic archive*, 2009, vol. 81, no. 4, pp. 60–63. (In Russ.)]
- Сагалова О.И., Пищулова О.А., Нечет В.А., Подколзин А.Т., Малеев В.В., Абрамычева Н.Ю., Фенске Е.Б. Характеристика этиологической структуры острых кишечных инфекций у взрослых по данным инфекционного стационара // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2007. № 5. С. 7–12. [Sagalova O.I., Pishchulova O.A., Nechet V.A., Podkolzin A.T., Maleev V.V., Abramychyeva E.Yu., Fenske E.B. Characteristic of the etiologic structure of acute enteric infections in adults based on the data from infectious diseases hospital. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2007, no. 5, pp. 7–12. (In Russ.)]
- Семена А.В., Малышев В.В., Финогеев Ю.П., Мясников И.О., Макаров Д.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика вспышки острых кишечных диарейных инфекций // Журнал инфектологии. 2009. Т. 1, № 2–3. С. 48–51. [Semena A.V., Malyshev V.V., Finogeev Yu.P., Myasnikov I.O., Makarov D.A. Clinical and epidemiological characteristics of outbreaks of acute intestinal diarrheal infections. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2009, vol. 1, no. 2–3, pp. 48–51. doi: 10.22625/2072-6732-2009-1-2,3-48-51 (In Russ.)]
- Сергеева А.В., Послова Л.Ю., Ковалишена О.В., Благонравова А.С., Епифанова Н.В., Сашина Т.Д., Морозова О.В., Новикова Н.А. Молекулярно-генетический мониторинг острых кишечных инфекций вирусной этиологии в детском

- многопрофильном стационаре // Инфекция и иммунитет. 2015. Т. 5, № 3. С. 243–252. [Sergeeva A.V., Poslova L.Yu., Kovalishena O.V., Blagonravova A.S., Epifanova N.V., Sashina T.D., Morozova O.V., Novikova N.A. Viral etiology acute intestinal infections molecular monitoring in children's hospital. *Infektsiya i immunitet = Russian Journal of Infection and Immunity*, 2015, vol. 5, no. 3, pp. 243–252. doi: 10.15789/2220-7619-2015-3-243-252 (In Russ.)]
10. Цинзерлинг В.А., Белинская Е.И., Свистунов В.В. Клинико-морфологические подходы к дифференциальной диагностике дифтеритических колитов // Журнал инфектологии. 2015. Т. 7, № 2. С. 5–13. [Tsinslerling V.A., Belinskaya E.I., Svistunov V.V. Clinical and morphological approaches to the differential diagnosis of diphtheric colitis. *Zhurnal infektologii = Journal of Infectology*, 2015, vol. 7, no. 2, pp. 5–13. doi: 10.22625/2072-6732-2015-7-2-5-13 (In Russ.)]
 11. Ющук Н.Д., Розенблюм А.Ю., Пархоменко Ю.Г., Ефремова Л.В., Тишкевич О.А., Карманов М.И., Каншина Н.Н., Бузов В.П., Бергман Г.А. Клинико-морфологические особенности шигеллеза Флекснера у больных с отягощенным преморбидным фоном // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2002. № 2. С. 77–79. [Iushchuk N.D., Rozenblium A.Yu., Parkhomenko I.G., Efremova L.V., Tishkevich O.A., Karmanov M.I., Kanshina N.N., Burov V.P., Bergman G.A. Clinical and morphological aspects of shigellosis Flexneri in patients with an aggravated premorbid state. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2002, no. 2, pp. 77–79. (In Russ.)]
 12. Яковлев А.А., Мусатов В.Б., Котлярова С.И., Неверов В.А., Кинго З.Н., Федуняк И.П., Лукашевич Э.Н. Возможности высокотехнологичной идентификации возбудителей острых кишечных инфекций в Санкт-Петербурге // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последиplomного образования. 2010. Т. 2, № 3. С. 5–8. [Yakovlev A.A., Musatov V.B., Kotlyarova S.I., Neverov V.A., Kingo Z.N., Fedunyak I.P., Lukashevich E.N. Features high-tech identification of pathogens acute intestinal infections in St. Petersburg. *Vestnik Sankt-Peterburgskoj medicinskoj akademii poslediplomnogo obrazovaniya = Bulletin of Saint Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education*, 2010, no. 3, pp. 5–8. (In Russ.)]
 13. Ajami N.J., Koo H.L., Darkoh C., Atmar R.L., Jiang Z.D., DuPont H.L. Characterization of Norovirus-associated travelers' diarrhea. *Clin. Infect. Dis.*, 2010, vol. 51, no. 2, pp. 123–130.
 14. Bisseux M., Colombet J., Mirand A., Roque-Afonso A.-M., Abravanel F., Izopet J., Archimbaud C., Peigue-Lafeuille H., Debroas D., Bailly J.-L., Henquell C. Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015. *Euro Surveill.*, 2018, vol. 23, no. 7. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.7.17-00237
 15. Blutt S.E., Conner M.E. The gastrointestinal frontier: IgA and viruses. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4, p. 402. doi: 10.3389/fimmu.2013.00402
 16. Bok K., Green K.Y. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *New Engl. J. Med.*, 2013, vol. 368, no. 10, p. 971. doi: 10.1056/NEJMc1301022
 17. Desai D., Faubion W.A., Sandborn W.J. Review article: biological activity markers in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacol. Ther.*, 2007, vol. 25, iss. 3, pp. 247–255.
 18. Di Bartolo I., Pavoni E., Tofani S., Consoli M., Galuppini E., Losio M.N. Waterborne norovirus outbreak during a summer excursion in Northern Italy. *New Microbiol.*, 2015, vol. 38, no. 1, pp. 109–112.
 19. Koo H.L., Ajami N., Atmar R.L., DuPont H.L. Noroviruses: the leading cause of gastroenteritis worldwide. *Discov. Med.*, 2010, vol. 10, no. 50, pp. 61–70.
 20. Nitzan O., Elias M., Chazan B., Raz R., Saliba W. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease: role in pathogenesis and implications in treatment. *World J. Gastroenterol.*, 2013, vol. 19, no. 43, pp. 7577–7585. doi:10.3748/wjg.v19.i43.7577
 21. Tate J.E., Burton A.H., Boschi-Pinto C., Steele A.D., Duque J., Parashar U.D. 2008 estimate of world wide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.*, 2012, vol. 12, no. 2, pp. 136–141. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70253-5
 22. Van Alphen L.B., Dorléans F., Schultz A.C., Fonager J., Ethelberg S., Dalgaard C. The application of new molecular methods in the investigation of a waterborne outbreak of norovirus in Denmark, 2012. *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 9: e105053. doi: 10.1371/journal.pone.0105053

Авторы:

Кожухова Е.А., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории хронических вирусных инфекций НИЦ при кафедре инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия;

Горбова И.В., зав. клинико-диагностической лабораторией ФГБУЗ Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина, Санкт-Петербург, Россия.

Authors:

Kozhukhova E.A., PhD (Medicine), Senior Researcher, Chronic Viral Infection Laboratory of the Research Center (Branch of the Infectious Diseases and Epidemiology Department), Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation;

Gorbova I.V., Head of the Clinical Diagnostics Laboratory, S.P. Botkin Clinical Infectious Diseases Hospital, St. Petersburg, Russian Federation.

Поступила в редакцию 11.05.2018
Отправлена на доработку 22.03.2019
Принята к печати 05.04.2019

Received 11.05.2018
Revision received 22.03.2019
Accepted 05.04.2019