

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Анна Александровна Косова¹, Владислав Игоревич Чалапа²,
Тарек Мохамедович Итани³, Александр Владимирович Семенов⁴

^{1,2,3} ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

^{2,3,4} ЕНИИВИ ФБУН ГНЦ ВБ «Вектор» Роспотребнадзора, Екатеринбург, Россия

¹ kosova_anna2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>

² neekewa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>

³ itani_tm@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>

⁴ semenov_av@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>

Аннотация

Введение. Норовирусы являются распространенной причиной гастроэнтерита и представляют угрозу для общественного здоровья, вызывая вспышки в медицинских организациях и организованных коллективах. Цель работы – систематизировать текущие данные об эпидемиологии норовирусной инфекции (НВИ) и биологических свойствах норовирусов в данном контексте. **Материалы и методы.** Проведен поиск научных статей по ключевому слову «norovirus» в базе данных Pubmed и по ключевому слову «норовирус» в базе данных РИНЦ. Из поисковой выдачи для обобщения извлечено 338 публикаций. **Результаты и обсуждение.** Норовирусы человека характеризуются генетическим разнообразием и быстро эволюционируют, ускользая от иммунного ответа. В сочетании с высокой контагиозностью и сложностями в культивировании норовирусов это обстоятельство затрудняет создание эффективной вакцины и усиливает важность интенсивной разработки мер неспецифической профилактики и совершенствования системы эпидемиологического надзора, что, помимо прочего, является экономически эффективным, способствуя рациональному использованию ресурсов здравоохранения. Меры неспецифической профилактики НВИ сводятся к обеспечению населения доброкачественными питьевой водой и пищевыми продуктами (в т. ч. за счет совершенствования технологий их деконтаминации), продвижению навыков личной гигиены, своевременной диагностике заболевания и изоляции заболевших из организованных коллективов. Современные методы включают организацию дозорного надзора за НВИ, мониторинг циркуляции возбудителей, внедрение технологий моделирования и прогнозирования заболеваемости. Целесообразно дальнейшее проведение прикладных эпидемиологических исследований для изучения различных противоэпидемических мер и оценки их медико-экономической эффективности, поскольку некоторые из них (включая применение кожных антисептиков) демонстрируют противоречивые результаты. **Заключение.** НВИ является актуальной инфекционной патологией, методы эпидемиологического надзора за которой нуждаются в дальнейшем совершенствовании в направлении повышения чувствительности и точности. Требуются дополнительные исследования эпидемиологической и экономической эффективности существующих мер профилактики: обеспечение микробиологической безопасности воды и пищевых продуктов, своевременное разобщение больных и здоровых, гигиена и антисептика рук.

Ключевые слова: гастроэнтерит, норовирусная инфекция, эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Косова, А. А. Эпидемиологическая характеристика норовирусной инфекции / А. А. Косова, В. И. Чалапа, Т. М. Итани, А. В. Семенов // Уральский медицинский журнал. 2022. 21 (3): С. 114-128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>

@ Косова А. А., Чалапа В. И., Итани Т. М., Семенов А. В.

@ Kosova A. A., Chalapa V. I., Itani T. M., Semenov A. V.

EPIDEMIOLOGICAL PORTRAIT OF NOROVIRAL INFECTION

Anna A. Kosova¹, Vladislav I. Chalapa², Tarek M. Itani³, Alexander V. Semenov⁴^{1, 2, 3} Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia^{2, 3, 4} State Research Center of Virology and Biotechnology «Vector», Ekaterinburg, Russia¹ kosova_anna2003@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0268-8887>² neekewa@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5823-5257>³ itani_tm@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2113-6543>⁴ semenov_av@eniivi.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3223-8219>**Abstract**

Introduction. Noroviruses are a common cause of acute gastroenteritis with significant public health burden, including outbreaks in health facilities, closed and semi-closed settings. This study aims to present a global overview and trends in noroviral epidemiology and highlights the important biological properties of norovirus. **Materials and methods.** The bibliographic databases (PubMed and Russian Science Citation Index) were searched based on the keyword “norovirus” (in English and Russian languages respectively) without restrictions and 338 papers were retrieved. **Results and Discussion.** Human noroviruses are highly genetically diverse and evolve rapidly, evading the host's immune response. In addition to being highly contagious, the lack of a robust cell culture system complicates vaccine development for noroviral infection prevention. This highlights the importance of surveillance and infection control measures, for efficient use of available healthcare resources for maximizing health benefits. Common preventive measures include providing the public with safe water and food (i.e. decontamination), improvement of hand hygiene, early detection, and isolation of infected individuals. Current surveillance techniques include sentinel surveillance, molecular surveillance, disease modeling, and prediction. Further investigations in the field of norovirus prevention and control and its economics are needed, since some studies demonstrate inconsistent results (i.e. effectiveness of hand sanitizers). **Conclusion.** Noroviral infections represent a significant public health burden and current surveillance techniques require further improvement in terms of sensitivity and accuracy. There is a need to push research in the field of prevention and control measures (safety of water and food supply, early isolation of infected patients, sufficient hand hygiene) and their effectiveness.

Key words: acute gastroenteritis, norovirus, surveillance.

For citation:

Kosova A. A., Chalapa V. I., Itani T. M., Semenov A. V. Epidemiological portrait of noroviral infection. Ural medical journal. 2022; 21 (3): 114-128. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-3-114-128>

ВВЕДЕНИЕ

Норовирусная инфекция (НВИ) является самой широко распространенной острой кишечной инфекцией, глобально составляя 18 % случаев гастроэнтерита [1]. По оценочным данным, НВИ ежегодно является причиной порядка 677 миллионов случаев заболевания и 200 тысяч летальных исходов [2]. Неблагоприятные исходы регистрируются главным образом среди детей, лиц пожилого возраста и иммунокомпрометированных пациентов [3]. Ежегодный глобальный экономический ущерб, связанный с НВИ, составляет порядка 4,2 миллиарда долларов (USD) прямых затрат на оказание медицинской помощи и 60,3 миллиарда долларов опосредованного ущерба, связанного со снижением производительности труда, абсентеизмом и родственными социальными явлениями [4].

Цель работы – систематизировать текущие данные об эпидемиологии норовирусной инфекции и биологическим свойствам норовирусов, имеющим значение в контексте эпидемиологического надзора и контроля инфекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящий обзор не является систематическим, поскольку НВИ рассматривается в нем во многих аспектах, однако стратегия поиска литературы для него, по мнению авторов, заслуживает упоминания. Поиск осуществлялся в базе данных Pubmed по следующим поисковым запросам: «norovirus AND virology», «norovirus AND GI.4», «norovirus AND diagnostics», «norovirus AND burden», «norovirus AND surveillance», «norovirus AND control» и в базе данных РИНЦ по ключевому слову «норовирус» без временных ограничений. Из поисковой выдачи было извлечено 338 релевантных публикаций. Найденные публикации сохранялись с помощью библиографического менеджера Zotero 5.0.95.1. Для изучения публикационной активности по теме обзора использовалась система глубокого анализа текстов (text mining) VOSviewer 1.6.16 с визуализацией авторов публикаций, связанных четырьмя и более перекрестными ссылками (рис. 1). На сгенерированном VOSviewer «научном пейзаже» кластеризуются исследователи

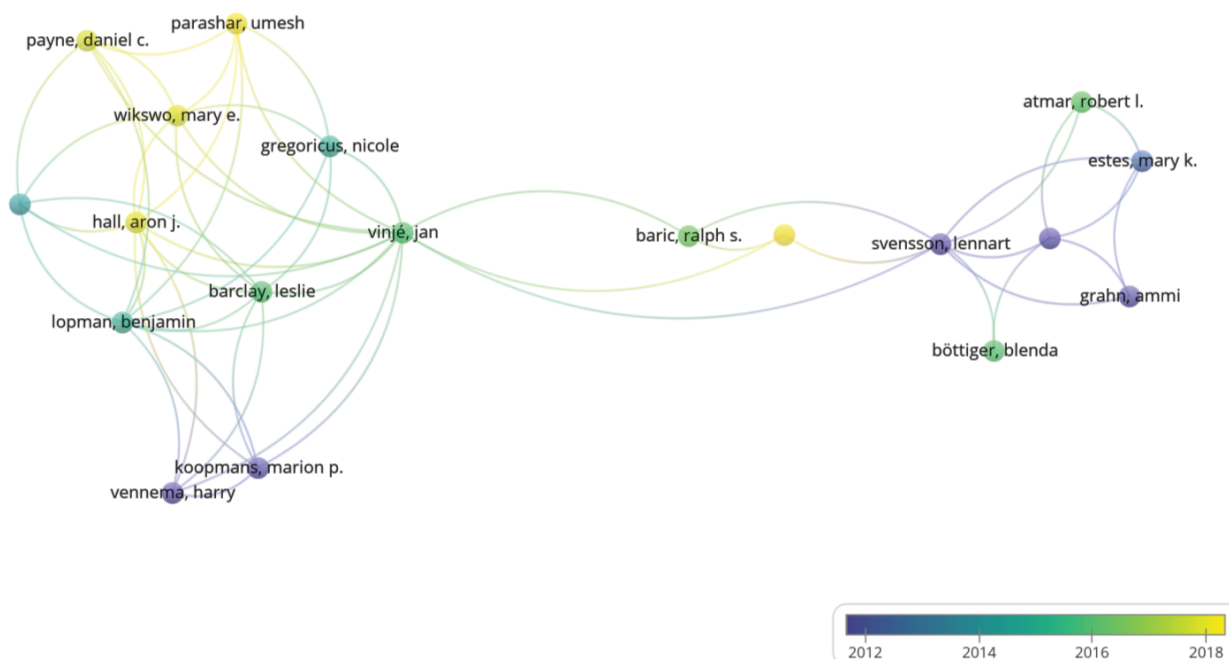


Рис. 1. «Научный пейзаж» публикаций на тему эпидемиологии норовирусной инфекции, библиографическая система Pubmed. Рисунок сгенерирован программой глубокого анализа текстов VOSviewer 1.6.16

Центра контроля заболеваний США (J. Vinje, A. J. Hall, B. A. Lopman), члены исследовательского проекта Norogen (M. Koopman, H. Vennema) и исследователи генетических мутаций, связанных с невосприимчивостью к норовирусам (J. Svensson и др.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Общая характеристика норовирусов и НВИ

Норовирус (вид Norwalk virus) является единственным представителем рода *Norovirus* семейства *Caliciviridae* [5]. Геном норовируса представлен одноцепочечной РНК положительной полярности, содержащей три открытых рамки считывания, вторая из которых имеет длину порядка 1,8 тпн и кодирует главный капсидный белок VP1 с молекулярной массой 57 кДа [6]. Выступающий субдомен Р2 капсидного белка VP1 является основной антигенной детерминантой норовируса, при этом кодирующая его нуклеотидная последовательность является самой вариабельной частью генома [7].

Норовирусы отличаются большим разнообразием: на текущий момент известно десять геногрупп, из которых патогенными для человека являются GI, GII, GIV, GVIII и GIX [5; 8]. Геногруппы, в свою очередь, подразделяются на геноварианты (табл. 1), из которых с 1995 г. доминирующим в патологии человека является GII.4 [9], который вызывает 55–85 % вспышек и связан с повышенным риском неблагоприятных исходов и высокой частотой госпитализации [10]. С 2012 г. пандемическим вариантом данного генотипа стал GII.4 Sydney 2012 [11] (рис. 2). Большой эпидемический потенциал норовируса GII.4 обусловлен:

1) низкой точностью его РНК-зависимой РНК-полимеразы, что приводит к большей скорости накопления мутаций, высокой изменчивости антигенных детерминант вируса и «ускользанию» его от иммунной системы;

2) тропизмом к более широкому разнообразию рецепторов [12].

Также с 2014 г. широкое распространение получил генотип GII.17 [13]. Движущей силой эволюции норовирусов является селективное давление популяционного иммунитета хозяев, приводящее к антигенным дрейфам и сдвигам [14]. Помимо накопления мутаций, изменчивость норовирусов связана с образованием рекомбинантных штаммов [15; 16], что особенно актуально для вирусов, не относящихся к генотипу GII.4 [17]. Это привело к тому, что для классифицирования норовирусов была предложена двойная номенклатура с указанием генотипа по гену VP1 и гену, кодирующему РНК-полимеразу [8].

Таблица 1

Классификация представителей вида Norwalk virus и восприимчивые к ним хозяева [11]

Геногруппы	Число генотипов	Восприимчивые хозяева
GI	9	Человек
GII	27	Человек, домашняя свинья
GIII	3	Подсемейство бычьих, род баранов
GIV	2	Человек, семейство собачьих, семейство кошачьих
GV	2	Подсемейство мышинных
GVI	2	Семейство собачьих
GVII	1	Семейство собачьих
GVIII	1	Человек
GIX	1	Человек
GX	1	Отряд рукокрылых

Примечание. Таксоны, перечисленные через запятую, независимы и не являются подмножествами.

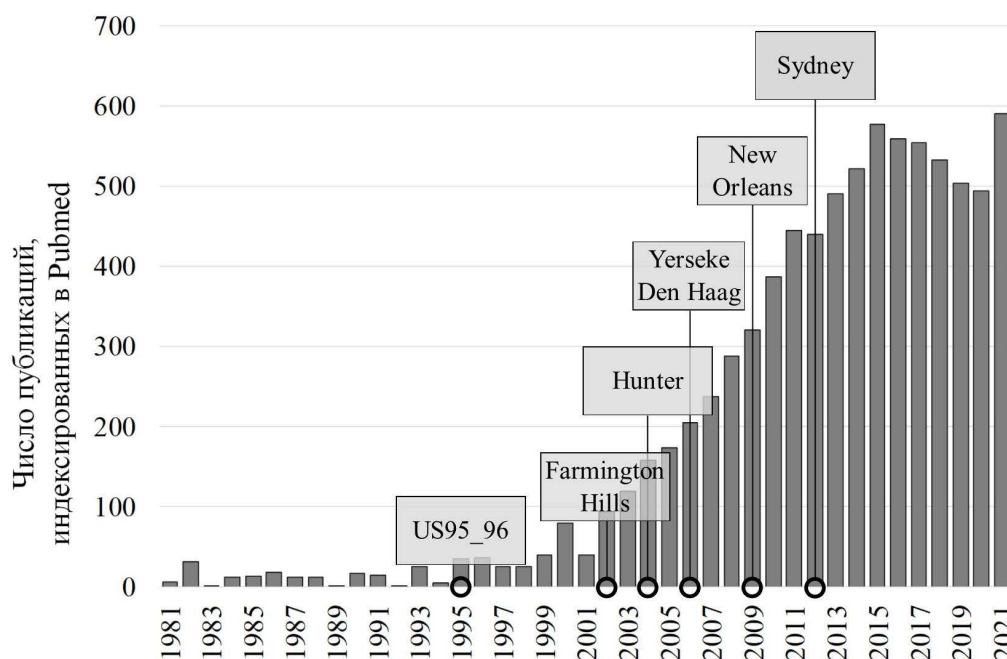


Рис. 2. Многолетняя динамика индексации статей с ключевым словом «norovirus» в базе данных Pubmed и хронология появления штаммов норовируса GII.4 с пандемическим распространением

НВИ сопровождается длительным и массивным выделением вируса из организма больных (до 10^{11} вирусных частиц в 1 грамме фекалий в течение двух недель [18]), при этом пик концентрации вируса в фекалиях нарастает со второго дня заболевания, выходя на плато к девятому дню, и снижается к концу второй недели заболевания [19]. Продолжительность выделения вируса и его концентрация в фекалиях неодинакова для различных геновариантов и максимальна для генотипа GII.4 [19]. Кроме того, пациенты с иммуносупрессией могут выделять вирус гораздо более длительно (до нескольких лет) [20]. Инфицирующая доза крайне мала: по оценкам, ID_{50} составляет от 18 вирусных частиц [21], и, по-видимому, риск заболевания является дозозависимым. Важным обстоятельством является широкая распространенность бессимптомного носительства, составляющая в среднем 7 % всех случаев инфицирования [22]. Вместе с тем перенесение клинически выраженного заболевания сопровождается большей длительностью выделения вируса, чем бессимптомное носительство. Кроме того, нет доказательств, что вирус, выделяемый во время реконвалесцентного или бессимптомного носительства, сохраняет инфекционные свойства [23].

Норовирусы высокоустойчивы во внешней среде: они длительно сохраняются на объектах внешней среды (в течение двух недель нахождения на твердых поверхностях и свыше двух месяцев нахождения в воде [24]), устойчивы к высушиванию, воздействию кислот и слабощелочной pH, инактивируются только при температуре свыше 55°C [25]. Кроме того, на устойчивость норовирусов может влиять присутствие других микроорганизмов,

полисахариды которых повышают устойчивость вирусного капсида. Так, устойчивость норовирусов в водной среде может быть обусловлена их способностью накапливаться в толще бактериальных биопленок, образуемых в естественной среде и на искусственных поверхностях водопроводных конструкций [26].

Норовирусы устойчивы к воздействию детергентов и плохо инактивируются антисептиками на основе этанола и изопропанола, особенно при обработке пористых и загрязненных поверхностей. Так, загрязнение кухонного инвентаря органическими остатками повышает устойчивость норовирусов к дезинфектантам [27]. Для эффективной инактивации норовирусов требуется воздействие галогенсодержащих агентов (например, с концентрацией активного хлора не менее 0,1 %) или окислителей [28; 29]. Коротковолновое ультрафиолетовое облучение (280–100 нм) менее эффективно, чем химическая дезинфекция [30].

Существенным препятствием для изучения свойств норовирусов человека (в т. ч. устойчивости к воздействию физических факторов и дезинфектантов) и разработки вакцины является трудность культивирования возбудителя. Несмотря на то что недавние попытки культивирования норовирусов на энтероидах человека показали обнадеживающие результаты, данная технология отличается трудоемкостью и сложностью масштабирования [31].

Исследования приобретенного иммунитета к норовирусам показывают противоречивые результаты. В раннем исследовании с повторным заражением добровольцев было показано, что продолжительность стойкого иммунитета к норовирусам составляет от двух месяцев до двух лет [32],

в последующем минимальная продолжительность иммунитета среди взрослых была оценена в шесть месяцев [33]. Более поздние исследования [34; 35] дали оценку продолжительности иммунитета в диапазоне от 4 до 9 лет. В иммунном ответе наряду с IgG участвуют IgA. Иммунитет, по-видимому, является типоспецифическим, хотя существуют косвенные признаки, указывающие на существование перекрестного иммунитета [36].

Известно, что отдельные индивиды (до 29 % от общей популяции) частично невосприимчивы к норовирусам из-за дефекта гена системы групп крови АВ0, кодирующего альфа-1,2-фукозилтрансферазу и отсутствия экспрессии олигосахаридного лиганда, необходимого для адсорбции вирионов на поверхности клеток-мишеней [37]. Это обстоятельство следует учитывать при планировании исследований, связанных с изучением риска инфицирования и эффективности профилактических вмешательств.

Инкубационный период НВИ составляет 1–2 дня (в среднем 1,2 суток, межквартильный размах 0,9–1,7) [38], длительность клинически выраженного заболевания у исходно здоровых лиц составляет 1–3 дня. После перенесенного заболевания реконвалесцентное носительство у исходно здоровых лиц продолжается до 4 недель [39].

Лабораторная диагностика НВИ

«Золотым стандартом» для индикации норовирусов в клинических образцах и объектах окружающей среды является полимеразная цепная реакция (ПЦР) [40; 41]. Иммунохроматографические тесты на антиген норовируса могут применяться для экспресс-диагностики у постели больного, но их операционные характеристики в целом невысоки. Большинство подобных тестов имеют относительно высокую специфичность (свыше 85 %), однако их чувствительность варьирует в широких пределах в зависимости от концентрации вируса в исходном образце [42; 43]. Операционные характеристики иммуноферментного анализа на антиген норовирусов еще ниже [44].

Для индикации норовирусов широко применяется ПЦР с обратной транскрипцией и детекцией сигнала в режиме реального времени [45]. Праймеры, используемые для детекции норовирусов, фланкируют участок генома на стыке первой и второй открытых рамок считывания [46]. Материалом для исследования должны быть фекалии заболевших, собранные в первые трое суток заболевания [47].

Для идентификации норовирусов до геногруппы может применяться ПЦР с группоспецифическими праймерами, для идентификации до гено-типа – секвенирование методом Сэнгера участков генома, кодирующих РНК-зависимую РНК-полимеразу и главный капсидный белок VP1 [13]. Секвенирование методом Сэнгера может применяться для расследования вспышек НВИ, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи, включая поиск источника инфекции и установление путей передачи [48]. Также для молекулярно-эпидемиологических исследований применяется полногеномное секвенирование [49].

Источники возбудителя, механизмы, пути и факторы передачи НВИ

Источником возбудителя инфекции являются больной человек или вирусоноситель. Роль домашних животных в качестве источника возбудителя инфекции обсуждается: известно, что у работников сельского хозяйства могут обнаруживаться антитела к бычьему норовирусу [50], существует косвенное доказательство зоонозной передачи, полученное в ходе филогенетического анализа [51], однако прямых доказательств возможности передачи норовирусов от животных человеку с развитием клинически выраженного заболевания нет [52].

Несмотря на существование теорий о возможной передаче норовирусов от животных, единственным доказанным резервуаром возбудителя является человек. Дети раннего возраста, посещающие организованные коллективы, будучи основной группой риска, рассматриваются как главный резервуар возбудителя [53]. Существуют теории о значимой роли иммунокомпрометированных лиц (больных хроническими заболеваниями; лиц, получающих иммуносупрессивную терапию; людей, живущих с ВИЧ) в качестве резервуара норовирусов [54], косвенно подтверждаемые результатами изучения генетического разнообразия возбудителей, циркулирующих в данной когорте пациентов [55]. Известно, что норовирусы, циркулирующие среди лиц с хронической НВИ, быстрее накапливают мутации в структурной части генома, кодирующей субдомен Р2 белка VP1, что выражается в большей частоте замен на сайт в год, и может приводить к появлению новых фенотипов вируса [56]. Вместе с тем результаты математического моделирования указывают на преимущественную роль острых инфекционных состояний в эволюции норовирусов [57].

Перечисленные свойства норовирусов определяют их эффективное распространение в человеческой популяции с реализацией фекально-орального механизма передачи и водного, пищевого и контактно-бытового путей (табл. 2). Наряду с этим доказана возможность прямой передачи возбудителя от больного человека во время рвоты в виде мелкодисперсного аэрозоля (частицы менее 1 мкм) и заражение при его последующем проглатывании [58; 59].

Контактно-бытовой путь передачи и прямая передача от человека к человеку являются доминирующими вариантами передачи возбудителя (по результатам эпидемиологических исследований вспышек [60; 61]). Наряду с контактно-бытовым путем доказана прямая передача норовирусов от человека к человеку в условиях больницы [62], учреждений длительного ухода [63], воинских коллективов [64], детских садов [65], круизных лайнеров [66].

Норовирусы являются ведущим возбудителем заболеваний с пищевым путем передачи [67]. Хотя данный путь и не является основным для передачи норовирусов, он доминирует примерно в 14 % всех вспышек норовирусной инфекции [68]. Данный путь инфицирования может быть связан как

с исходной контаминацией продуктов питания и продуктового сырья до этапа кулинарной обработки, так и с контаминацией блюд на этапе приготовления и упаковывания. Первый вариант пищевой передачи связан с употреблением главным образом свежей зелени, фруктов, ягод [69] (в том числе свежзамороженных [70]), морских моллюсков [71]. Контаминация происходит при орошении посевов

загрязненной водой (растительные продукты) и при загрязнении прибрежных вод (моллюски), при этом установлено, что норовирусы способны проникать в ткани растений через корневую систему [72]. Контаминация на этапе кулинарной обработки или упаковывания как правило связана с бессимптомным или реконвалесцентным носительством у кухонных или вспомогательных работников.

Таблица 2

Источники возбудителя инфекции, механизмы, пути и факторы передачи норовирусной инфекции

Источник возбудителя инфекции	Механизм передачи	Путь передачи	Фактор передачи	Описание
Больной человек (вирусоноситель)	Фекально-оральный	Контактно-бытовой	Предметы быта и обстановки	Доминирующий вариант передачи возбудителя (по результатам эпидемиологических расследований вспышек [60]). Доказана прямая передача норовирусов от человека к человеку в условиях больниц [62], учреждений длительного ухода [63], воинских коллективов [64], детских садов [65], круизных лайнеров [66]
		Пищевой	Продукты питания (свежие и подвергнутые кулинарной обработке)	Заражение нередко связано с употреблением продуктов питания, контаминированных до этапа кулинарной обработки и употребляемых в сыром виде, главным образом свежей зелени, фруктов, ягод [69] (в том числе свежзамороженных [70]), морских моллюсков [71] Контаминация на этапе кулинарной обработки или упаковывания как правило связана с бессимптомным или реконвалесцентным носительством у кухонных или вспомогательных работников. Типичные блюда, связанные со вспышками НВИ, это холодные закуски [73]
		Водный	Питьевая вода, вода рекреационных водоемов и фонтанов	Реализуется при употреблении питьевой воды, контаминированной фекалиями. Также заражение возможно при купании в загрязненном водоеме [75] или пешеходном фонтане [15]
Больные животные	Неизвестно			Возможность зоонозной передачи норовирусов не доказана [52]. Тем не менее она не исключается, поскольку описаны случаи обнаружения у сельскохозяйственных работников антител к бычьему норовирусу [50]

Примечание. НВИ – норовирусная инфекция.

Типичные блюда, связанные со вспышками НВИ, это холодные закуски [73], что может быть объяснено отсутствием термической обработки и большой площадью контакта приготавливаемых продуктов с руками кухонного работника, поверхностями и кухонным инвентарем. Кроме того, отмечена растущая значимость замороженных ягод в качестве фактора передачи норовирусов, связываемая с широкой распространенностью носительства норовирусов и несовершенством технологий деконтаминации продуктов, подлежащих заморозке в свежем виде [74].

Водный путь передачи реализуется при употреблении питьевой воды, контаминированной фекалиями в результате аварий на системах водоотведения, сбросов загрязненной воды в водоисточники, паводков. Также заражение возможно при купании в загрязненном водоеме [75] или бассейне

при несоблюдении технологии очистки воды [76]. Описана вспышка НВИ, связанные с эксплуатацией пешеходных («сухих») фонтанов (фонтан без чаши, размещенный на площади или тротуарной поверхности, вода поступает в него из-под поверхности и тут же отводится обратно в подземный резервуар) [15]. Содержание норовирусов в воде поверхностных водоемов зависит от удаленности источника фекального загрязнения и технологии обработки сточных вод, поступающих в водоисточник [77]. Наряду с описанным возможны вспышки НВИ, связанные с употреблением воды из кулеров [78].

Для различных геногрупп норовирусов характерно неодинаковое значение тех или иных факторов передачи. Так, представители геногруппы GII легче передаются напрямую от человека к человеку и пищевым путем, в то время как для геногруппы GI в большей степени характерен водный

путь передачи [79]. Наиболее распространенный возбудитель вспышек с пищевым путем передачи – норовирус генотипа GII.4 [68].

Проявления эпидемического процесса НВИ и факторы риска

Заболеваемость НВИ варьирует в широких пределах в зависимости от региона, изучаемых возрастных групп и регистрируемых исходов (заболевание, обращение за медицинской помощью, госпитализация). По результатам систематического обзора, проведенного T. Inns et al. [80], заболеваемость НВИ за год составляет от 2,4 до 600 случаев на 100 тысяч населения. В числе прочего, авторы связывают это с отсутствием стандартизации показателя по возрасту.

В масштабном исследовании, проведенном в США, частота обращения за медицинской помощью в связи с НВИ составила 140 и 570 случаев на 100 тысяч населения для обращения в приемный покой и обращения за амбулаторной помощью соответственно [81]. По данным метаанализа [82], ежегодная заболеваемость НВИ в КНР составляет 6 % (95 % ДИ 4,7–7,6), при этом показатель заболеваемости детей в возрасте до пяти лет составляет 15,6 % (95 % ДИ 9,1–23,2).

На фоне пандемии COVID-19 произошло многократное снижение регистрируемого уровня заболеваемости НВИ, что, по-видимому, связано как с внедрением противозидемических мер, так и с недоучетом случаев в результате смещения фокуса внимания медицинских специалистов [83].

Закономерности распространения НВИ в человеческой популяции определяются главным образом ходом эволюции норовирусов, в ходе которой геном возбудителя приобретает мутации и рекомбинации. В целом многолетняя динамика НВИ является отражением сложных взаимосвязей между природно-климатическими факторами, спектром циркулирующих геновариантов и популяционным иммунитетом. С момента внедрения в практику вакцины против ротавирусной инфекции существовали опасения, что по мере снижения циркуляции ротавирусов в популяции возрастет доля НВИ в структуре ОКИ и, соответственно, заболеваемость НВИ. Однако в ходе многолетних наблюдений эта гипотеза не подтвердилась [84].

Типичная сезонность НВИ в северном полушарии характеризуется подъемом заболеваемости в холодное время года с октября по март [85]. При этом сезонность может быть двухволновой с подъемами заболеваемости в начале зимы и весной. Эти подъемы заболеваемости приходятся на начало и конец эпидемического сезона ротавирусной инфекции, при этом на пике заболеваемости ротавирусной инфекцией заболеваемость НВИ может снижаться [86]. Природа сезонности НВИ до конца не ясна, по-видимому, она обусловлена сочетанием природно-климатических и социальных факторов, биологических свойств возбудителя и хозяина. Во-первых, частота детекции норовирусов объяснимо увеличивается со снижением температуры и солнечной инсоляции [87]. Во-вторых, в холодное время года увеличивается длительность пребывания людей в закрытых помещениях и снижается общая резистентность.

К числу модифицируемых факторов риска заболевания НВИ относятся прямой контакт с больными гастроэнтеритом, несоблюдение правил гигиены рук, искусственное вскармливание или недостаточное потребление грудного молока [88], посещение детского сада [89], прием ингибиторов протонной помпы [90], употребление сырых продуктов [91], нескорректированная дислипидемия, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки [92].

К числу протективных факторов, ассоциированных с уменьшением риска заболевания, относится подрезание ногтей у детей [91].

Экономические потери, обусловленные заболеванием НВИ

По данным исследования, проведенного в США, один симптоматически выраженный случай НВИ связан с прямыми затратами на медицинскую помощь стоимостью 48 долларов США (USD) и потерями, связанными с утратой трудоспособности, стоимостью 416 USD (всего 464 USD). Медианная оценка экономических потерь, обусловленных вспышками НВИ, составила 7,6 млн USD, варьируя от года к году в диапазоне от 7,5 до 8,2 млн USD. Экономические потери от спорадических случаев оцениваются в 0,2–2,3 млрд USD прямых затрат на оказание медицинской помощи и 1,4–20,7 млрд USD потерь, обусловленных утратой трудоспособности (всего 1,5–23,1 млрд USD потерь от спорадических случаев. Общие экономические потери от НВИ оцениваются в 10,6 миллиарда USD, 89 % которых связано с утратой трудоспособности [93].

В исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве [94], стоимость затрат на оказание медицинской помощи по поводу одного случая НВИ оценивается в 30 фунтов стерлингов, совокупные годовые экономические потери от НВИ – в 81 миллион фунтов стерлингов (95 % ДИ 63–106 фунтов стерлингов).

Серьезные экономические потери от НВИ связаны со случаями внутрибольничного инфицирования. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в Соединенном Королевстве, уменьшение коечного фонда, связанное с внутрибольничными вспышками НВИ, было оценено в 88 000–113 000 коек за один эпидемический сезон. С внутрибольничными случаями НВИ столкнулись 80 % медицинских организаций. Экономические потери от простоя медицинских организаций составили 5,7–7,5 миллиона фунтов стерлингов, потери с учетом нетрудоспособности заболевших медицинских работников составили 6,9–10,0 миллионов фунтов стерлингов.

Исследований экономических потерь от НВИ в России в общедоступных публикациях найти не удалось.

Эпидемиологический надзор за НВИ

Становление эпидемиологического надзора за НВИ было во многом связано с распространением молекулярно-генетического метода детекции норовируса и вытеснением ранее использовавшегося микроскопического метода, что совпало с пандемическим распространением генотипа GII.4, штаммов US95_96 (1995 г.), Farmington Hills (2002 г.), Hunter (2004 г.), Yerseke (2006 г.), Den Haag (2006 г.), а в последующем New Orleans (2009 г.) и Sydney

(2012 г.) [95] (рис. 2). В России в этот период регистрировались вспышки [96; 97], общий подъем регистрируемой заболеваемости и увеличение доли НВИ в структуре острых кишечных инфекций [98; 99].

Среди исходно здоровых людей НВИ протекает в виде кратковременного легкого заболевания, и во многих странах мира не считается заболеванием, о спорадических случаях которого надлежит уведомлять органы, осуществляющие эпидемиологический надзор [100–102]. Для изучения проявлений эпидемического процесса НВИ применяются такие подходы, как пассивный надзор и мониторинг циркуляции норовирусов [103; 104], синдромный [105] и дозорный надзор за ОКИ с участием врачей общей практики [106–108], моделирование эпидемического процесса и ретроспективные поперечные популяционные исследования с оценкой доли НВИ в структуре ОКИ [102] (рис. 3).

В качестве исхода, регистрируемого системой эпидемиологического надзора, рассматривается заболевание, обращение за медицинской помощью и госпитализация с последующим лабораторным подтверждением диагноза НВИ.

По мере актуализации проблемы НВИ эпидемиологический надзор за ней развивался в направлении увеличения диагностической чувствительности. Это привело к переходу на модель дозорного эпидемиологического надзора (sentinel surveillance), который определяется как «надзор, основанный на выборках популяции, отобранных для того, чтобы представить соответствующий опыт определенных групп. Дозорный надзор полезен в изучении таких деликатных вопросов, как ВИЧ/СПИД, или в ситуациях, когда можно достичь более высокого уровня взаимодействия благодаря участию профессиональных организаций, таких как институты или сеть семейных врачей для раннего выявления эпидемии. Необходимо использовать стандартные определения случая и протоко-

лы, несмотря на отсутствие статистически достаточной выборки» [109]. Дозорный эпидемиологический надзор успешно применяется в странах Евросоюза, США и Китае в дополнение к мониторингу циркуляции норовирусов – этиологических агентов, вызвавших вспышки [104; 106–108].

Мониторинг циркуляции норовирусов осуществляется международной сетью Noronet, объединяющей лаборатории, представляющие данные на добровольной основе. Агрегирование и анализ данных проводится на базе Института общественного здоровья и окружающей среды Министерства здравоохранения, социального обеспечения и спорта Нидерландов. Создатели определили Noronet как «свободную глобальную сеть научных работников учреждений и университетов в сфере общественного здравоохранения для обмена вирусологическими, эпидемиологическими и молекулярными данными о норовирусах» [110]. Первоначально возникнув как FBVE (The Foodborne Viruses in Europe) в 1999 г., проект был масштабирован и в настоящее время участие в коллаборации принимают исследователи из стран Евросоюза, США, Великобритании, Австралии, Новой Зеландии, Канады, России, Японии, Китая, Гонконга, Чили, Южной Африки. Доступ к ресурсам сети предоставляется участникам проекта. Аналитическое наполнение портала включает оценку частоты встречаемости различных типов норовирусов в годовой и месячной динамике и в разрезе стран-участников. Частью проекта является программное средство для автоматизации типирования норовирусов по нуклеотидным последовательностям [111].

Схожий проект, предназначенный для служебного пользования, существует в России (база данных NogoGen) [112]. База данных содержит полные нуклеотидные последовательности генома норовирусов, а также частичные последовательности генома норовирусов, выявленных на территории Российской Федерации (РФ), извлеченные из базы

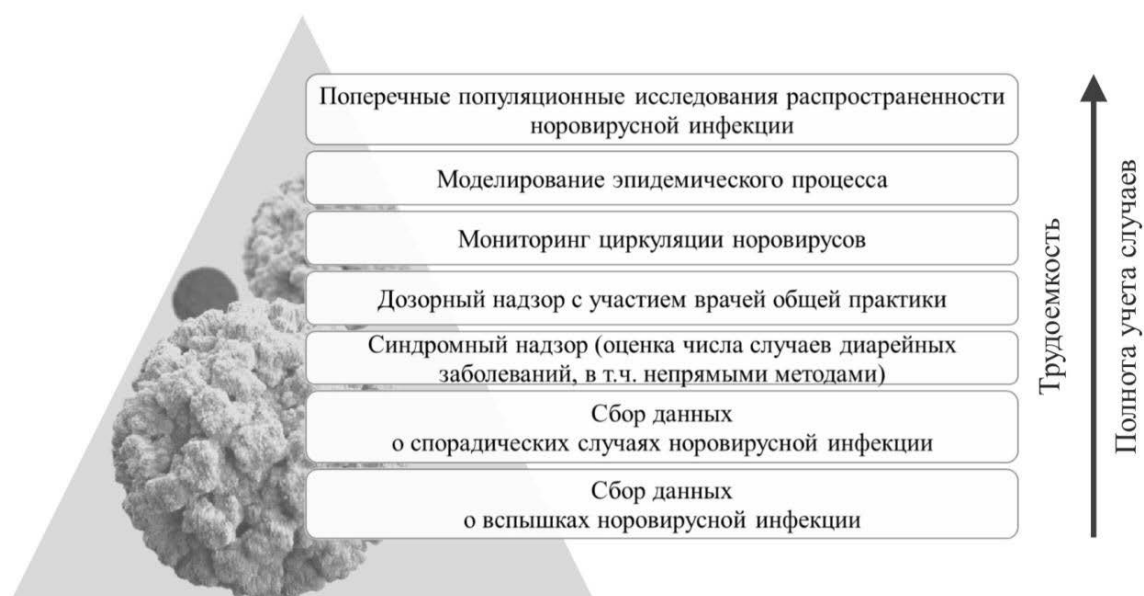


Рис. 3. Современные методы эпидемиологического надзора за норовирусной инфекцией, упорядоченные по степени трудоемкости и полноты учета случаев

данных GenBank (NCBI, США) по ключевым словам и по фамилиям отечественных авторов. Имеются также данные о хозяине вируса, длине нуклеотидной последовательности, стране и дате получения вирусного изолята, дате отправки последовательностей для регистрации, ссылки на соответствующие статьи в PubMed.

Помимо мониторинга циркуляции норовирусов в человеческой популяции, существуют сети мониторинга норовирусов в питьевой воде как часть общего мониторинга качества питьевой воды [113], что может быть особенно актуальным для России в связи с существенным износом водопроводных сетей [114].

Поскольку большинство случаев НВИ не попадает в поле зрения специалистов общественного здравоохранения, для оценки заболеваемости применяются специальные методы. Так, Референс-группа по эпидемиологии детского здоровья ВОЗ (WHO Child Health Epidemiology Reference Group, CHERG) и Референс-группа по эпидемиологии инфекций с пищевым путем передачи ВОЗ (Foodborne Disease Burden Epidemiology Reference Group, FERG) проводят оценку заболеваемости НВИ путем экстраполяции этиологической структуры заболеваемости ОКИ, полученной по данным выборочных исследований и систематических обзоров, на зарегистрированные случаи обращения за медицинской помощью по поводу заболеваний с клиникой диареи [115]. Анализ проводится раздельно для двух возрастных категорий 0–5, 6 и более лет. Поскольку случаи НВИ могут протекать с клиникой рвоты без диареи, в расчет вносится дополнительная поправка.

Более сложная методика оценки подразумевает использование регрессионного анализа. Для этого

строится модель, описывающая заболеваемость ОКИ не норовирусной этиологии. Остатки модели (не вписывающийся в нее компонент) используются для расчета числа случаев НВИ [81].

Хотя в России случаи НВИ подлежат обязательному статистическому учету, получение точных данных о заболеваемости населения путем пассивного агрегирующего надзора затруднительно, поскольку не все заболевшие обращаются за медицинской помощью, а для обратившихся не всегда доступна лабораторная диагностика заболевания (рис. 4).

Профилактические и противоэпидемические мероприятия в отношении НВИ

Наиболее действенные меры профилактики НВИ сводятся к обеспечению населения чистой питьевой водой и безопасными пищевыми продуктами, продвижению навыков личной гигиены, своевременной изоляции заболевших из организованных коллективов.

Основными мерами профилактики НВИ в организованных детских коллективах детей (дошкольных и школьных) являются недопущение в коллектив и своевременная изоляция больных детей, гигиена рук, поддержание чистоты и обеспечение безопасности продуктов питания [116; 47].

НВИ является распространенной причиной вспышек гастроэнтерита в медицинских организациях, ее доля в структуре заболеваемости гастроэнтеритами, связанными с оказанием медицинской помощи, составляет до одной четвертой [117]. Помимо очевидной угрозы для здоровья пациентов, НВИ нередко вызывает заболевания среди медицинского персонала больниц и является распространенным профессиональным заболеванием. Так, по данным Mattner et al. [118] в 86 %

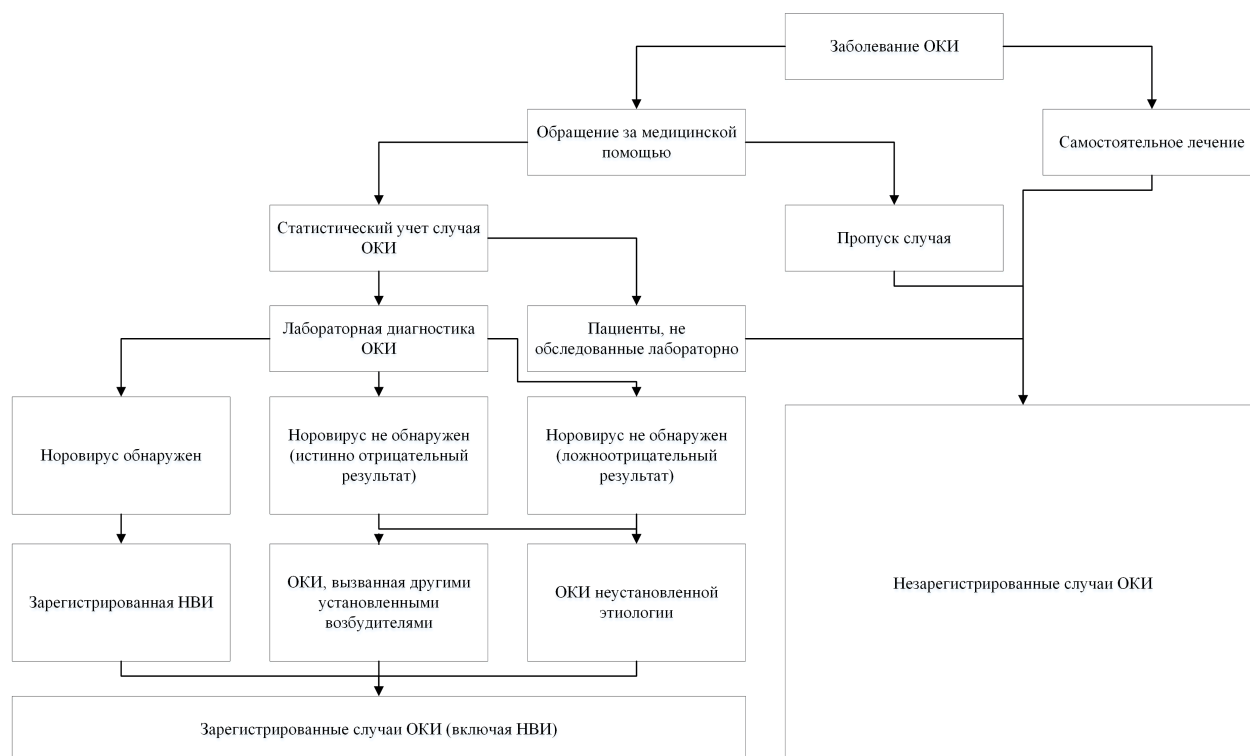


Рис. 4. Принципиальная схема государственной регистрации случаев норовирусной инфекции в России. Здесь: НВИ – норовирусная инфекция, ОКИ – острая кишечная инфекция

вспышек НВИ в медицинских организациях в числе пострадавших оказываются медики. Более того, описаны вспышки НВИ в медицинских организациях, во время которых доля заболевших медицинских работников была сопоставима с долей заболевших пациентов [119]. НВИ высококонтагиозна и характеризуется непродолжительным инкубационным периодом, поэтому раннее распознавание случая заболевания и факта вспышки чрезвычайно важно и требует постоянной готовности лабораторной базы.

Изоляция заболевших является эпидемиологически и экономически эффективной мерой контроля, особенно в отделениях с большим показателем оборота койки [120], в которых риск возникновения вспышек особенно высок [121]. Этот факт также подтверждается данными исследования, в котором сравнивалась заболеваемость НВИ в стационарах с многоместными палатами (классическая планировка по Найтингейл) и палатами, поделенными на индивидуальные отсеки с дверями. Было показано, что в стационаре индивидуальным размещением пациентов частота вспышек НВИ в три раза меньше в сравнении со стационаром классической планировки [122]. Изоляция заболевших может быть отменена через двое суток после исчезновения симптомов. В случае заболевания НВИ пациента с сопутствующими хроническими заболеваниями, особенно связанными с иммунодефицитом, может потребоваться изоляция на больший срок.

Помимо очевидной передачи НВИ при прямом контакте с заболевшим, в условиях медицинских организаций НВИ легко передается контактно-бытовым путем при загрязнении окружающих предметов [123]. Это подчеркивает особую важность дезинфекционных мероприятий с применением хлорсодержащих дезинфектантов и окислителей после предварительной очистки поверхностей от видимых органических загрязнений, которые делают инактивацию норовирусов неэффективной (см. выше).

Основные подходы к эпидемиологическому расследованию вспышек и контролю за норовирусной инфекцией в организованных коллективах [101]

- Эпидемиологическое расследование следует инициировать немедленно, со сбором клинических и эпидемиологических данных и привлечением лабораторной службы для установления источника возбудителя инфекции, путей и факторов передачи.

- Необходимо следить за тщательностью гигиенической обработки рук с использованием воды и мыла. Использование спиртосодержащих кожных антисептиков допустимо в качестве дополнительной, но не альтернативной меры.

- Заболевших работников следует отстранять от работы до истечения по крайней мере 72 часов от момента исчезновения симптомов.

- Необходимо ввести дополнительные меры к недопущению контаминации пищевых продуктов, включая использование перчаток и дезинфекцию кухонного инвентаря.

- Все загрязненные поверхности следует обрабатывать хлорсодержащими дезинфектантами с концентрацией активного хлора не менее 0,5 % после предварительной очистки от видимых загрязнений.

- Для диагностики следует отбирать образцы фекалий в первые 72 часа заболевания. Диагностику следует проводить методом ПЦР в режиме реального времени.

- Дополнительным методом установления источника возбудителя инфекции, путей и факторов передачи является генотипирование патогена.

Высокую эффективность в условиях педиатрического стационара показала практика создания мультидисциплинарной команды и внедрения системы контроля качества. Свою действенность продемонстрировали такие мероприятия, как контроль соблюдения правил гигиены рук, контроль состояния здоровья медиков и сбор информации о появлении среди них симптомов гастроэнтерита, изоляция заболевших в отдельную палату с размещением предупреждающего знака на входе, опрос посетителей на предмет наличия симптомов гастроэнтерита и ограничение посещений во время эпидемического сезона, контроль применения средств индивидуальной защиты при работе с заболевшими пациентами, контроль качества дезинфекционных мероприятий и проведение дополнительных генеральных уборок в палатах с пациентами, находящимися на лечении свыше 14 дней [124]. Внедрение концептуально схожей методики профилактики НВИ в медицинских организациях Соединенного Королевства также продемонстрировало высокую эффективность. В течение пяти лет число вспышек в стационарах снизилось на 91 %, число случаев заболевания среди пациентов – на 92 %, число случаев заболевания среди медицинского персонала – на 81 %, число дней нетрудоспособности – на 88 % [125].

Пациенты пожилого возраста являются группой риска тяжелого течения НВИ, что также выражается в большей частоте и длительности госпитализации, а показатель летальности в данной группе лиц в два раза выше, чем среди детей до пяти лет, при этом летальность и частота госпитализации выше среди пострадавших в результате вспышек, которые сравнительно сложно контролировать [126]. Показано, что особую опасность в качестве источника возбудителя инфекции представляют заболевшие пациенты, нежели персонал, при этом наибольший риск передачи вируса отмечен в случае наличия клиники рвоты [127]. Эффективными противоэпидемическими мерами является немедленное разобщение больных и здоровых, ограничение перемещения пациентов и недопущения работы с инфицированными и здоровыми одних и тех же медицинских работников [128].

Оценка целесообразности применения кожных антисептиков на спиртовой основе в контексте профилактики НВИ дала противоречивые результаты. В исследовании Gruber et al. использование антисептиков в быту было связано со снижением риска заболевания [129]. Однако исследование в

условиях учреждения длительного ухода за взрослыми пациентами показало увеличение риска заболевания НВИ, связанное с применением кожно-антисептика взамен мытья рук с мылом [130].

Отдельного упоминания заслуживает проблема контаминации норовирусами продуктов питания, употребляемых без предварительной термической обработки (зеленые овощи, свежие ягоды, моллюски). Деконтаминация таких продуктов требует применения новых технологически сложных подходов, обеспечивающих надежную инактивацию норовирусов с сохранением органолептических свойств продукта. Перспективными методами деконтаминации подобных объектов является применение холодной плазмы и сверхвысокого давления, однако эти технологии требуют дальнейшего совершенствования и дополнительного изучения их эффективности [131; 132].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большое генетическое разнообразие и изменчивость возбудителя, а также известные проблемы с культивированием норовирусов *in vitro* и *in vivo* являются существенным препятствием для разработки эффективной вакцины, соответственно, важным направлением профилактики видится совершенствование эпидемиологического надзора. Это может быть достигнуто широким внедрением современных методов диагностики НВИ, организацией активного дозорного надзора, мониторинга циркуляции возбудителя на постоянной основе, внедрением современных технологий моделирования и прогнозирования динамики заболеваемости, проведением прикладных эпидемиологических исследований для изучения различных противоэпидемических мер и оценки их медико-экономической эффективности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Farahmand M. [et al.]. Global prevalence and genotype distribution of norovirus infection in children with gastroenteritis: A meta-analysis on 6 years of research from 2015 to 2020 // *Reviews in Medical Virology*. 2021. Vol. 32, № 1. P. e2237.
2. Pires S. M. [et al.]. Aetiology-Specific Estimates of the Global and Regional Incidence and Mortality of Diarrhoeal Diseases Commonly Transmitted through Food // *PLoS ONE*. 2015. Vol. 10, № 12. P. e0142927.
3. Trivedi T. K. [et al.]. Clinical characteristics of norovirus-associated deaths: a systematic literature review // *American Journal of Infection Control*. 2013. Vol. 41, № 7. P. 654-657.
4. Bartsch S. M., Lopman B. A., Ozawa S., Hall A. J., Lee B. Y. Global Economic Burden of Norovirus Gastroenteritis // *PLOS ONE*. 2016. Vol. 11, № 4. P. e0151219.
5. Vinjé J. et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Caliciviridae // *The Journal of General Virology*. 2019. Vol. 100, № 11. P. 1469–1470.
6. Prasad B. V. [et al.]. X-ray crystallographic structure of the Norwalk virus capsid // *Science*. 1999. Vol. 286, № 5438. P. 287–290.
7. Chakravarty S. [et al.]. Evolutionary trace residues in noroviruses: importance in receptor binding, antigenicity, virion assembly, and strain diversity // *Journal of Virology*. 2005. Vol. 79, № 1. P. 554–568.
8. Chhabra P. [et al.]. Updated classification of norovirus genogroups and genotypes // *The Journal of General Virology*. 2019. Vol. 100, № 10. P. 1393–1406.
9. Kroneman A. [et al.]. Proposal for a unified norovirus nomenclature and genotyping // *Archives of Virology*. 2013. Vol. 158, № 10. P. 2059–2068.
10. Desai R. [et al.]. Severe outcomes are associated with genogroup 2 genotype 4 norovirus outbreaks: a systematic literature review // *Clinical Infectious Diseases*. 2012. Vol. 55, № 2. P. 189–193.
11. Ge L. [et al.]. Genomic and biological characterization of a pandemic norovirus variant GII.4 Sydney 2012 // *Virus Genes*. 2020. Vol. 56, № 2. P. 174–181.
12. Bull R. A., White P. A. Mechanisms of GII.4 norovirus evolution // *Trends in Microbiology*. 2011. Vol. 19, № 5. P. 233–240.
13. van Beek J. [et al.]. Molecular surveillance of norovirus, 2005–2016: an epidemiological analysis of data collected from the NoroNet network // *The Lancet. Infectious Diseases*. 2018. Vol. 18, № 5. P. 545–553.
14. Lindesmith L. C., Donaldson E. F., Lobue A. D., Cannon J. L., Zheng D.-P., Vinje J., Baric R. S. Mechanisms of GII.4 norovirus persistence in human populations // *PLoS medicine*. 2008. Vol. 5, № 2. P. e31.
15. Бутакова Л. В., Сапега Е. Ю., Троценко О. Е., Зайцева Т. А., Каравянская Т. Н., Лебедева Л. А. Водная вспышка острой кишечной инфекции, обусловленная рекомбинантным норовирусом генотипа GII.P7-GII.6, в городе Хабаровске в 2019 году // *Здоровье населения и среда обитания*. 2020. Т. 6, № 327. С. 50–54.
16. Tohma K. [et al.]. Genome-wide analyses of human noroviruses provide insights on evolutionary dynamics and evidence of coexisting viral populations evolving under recombination constraints // *PLoS pathogens*. 2021. Vol. 17, № 7. P. e1009744.
17. Parra G.I. Emergence of norovirus strains: A tale of two genes // *Virus Evolution*. 2019. Vol. 5, № 2. P. vez048.
18. Gustavsson L. [et al.]. Slow clearance of norovirus following infection with emerging variants of genotype GII.4 strains // *Journal of Clinical Microbiology*. 2017. Vol. 55, № 5. P. 1533–1539.
19. Cheng H.Y. [et al.]. Viral shedding in gastroenteritis in children caused by variants and novel recombinant norovirus infections // *Medicine*. 2021. Vol. 100, № 12. P. e25123.
20. Bok K., Green K. Y. Norovirus Gastroenteritis in Immunocompromised Patients // *The New England journal of medicine*. 2012. Vol. 367, № 22. P. 2126.
21. Teunis P.F.M. [et al.]. Norwalk virus: How infectious is it? // *Journal of Medical Virology*. 2008. Vol. 80, № 8. P. 1468–1476.
22. Qi R. [et al.]. Global Prevalence of Asymptomatic Norovirus Infection: A Meta-analysis // *EClinicalMedicine*. 2018. Vol. 2, № 3. P. 50–58.
23. Wu Q.S. [et al.]. Norovirus shedding among symptomatic and asymptomatic employees in outbreak settings in Shanghai, China // *BMC infectious diseases*. 2019. Vol. 19, № 1. P. 592.
24. Barclay L. [et al.]. Infection control for norovirus // *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2014. Vol. 20, № 8. P. 731.
25. Pogan R., Dülfer J., Uetrecht C. Norovirus assembly and stability // *Current Opinion in Virology*. 2018. Vol. 31. P. 59–65.

26. Wingender J., Flemming H. C. Biofilms in drinking water and their role as reservoir for pathogens: The second European PhD students workshop: Water and health ? Cannes 2010 // International Journal of Hygiene and Environmental Health. 2011. Vol. 214, № 6. P. 417–423.
27. Takahashi H. [et al.]. Effect of food residues on norovirus survival on stainless steel surfaces // PloS One. 2011. Vol. 6, № 8. P. e21951.
28. Tuladhar E. [et al.]. Residual viral and bacterial contamination of surfaces after cleaning and disinfection // Applied and Environmental Microbiology. 2012. Vol. 78, № 21. P. 7769.
29. Zonta W. [et al.]. Comparative virucidal efficacy of seven disinfectants against murine norovirus and feline calicivirus, surrogates of human norovirus // Food and Environmental Virology. 2016. Vol. 8, № 1. P. 1–12.
30. Ciofi-Silva C.L. [et al.]. Norovirus recovery from floors and air after various decontamination protocols // The Journal of Hospital Infection. 2019. Vol. 103, № 3. P. 328–334.
31. Ettayebi K. [et al.]. Insights and Enhanced Human Norovirus Cultivation in Human Intestinal Enteroids // mSphere. 2021. Vol. 6, № 1. P. e01136–20.
32. Parrino T.A. [et al.]. Clinical Immunity in Acute Gastroenteritis Caused by Norwalk Agent // New England Journal of Medicine. 1977. Vol. 297, № 2. P. 86–89.
33. Johnson P.C. [et al.]. Multiple-Challenge Study of Host Susceptibility to Norwalk Gastroenteritis in US Adults // The Journal of Infectious Diseases. 1990. Vol. 161, № 1. P. 18–21.
34. Simmons K. [et al.]. Duration of Immunity to Norovirus Gastroenteritis // Emerging Infectious Diseases. 2013. Vol. 19, № 8. P. 1260.
35. Blazevic V. [et al.]. Development and maturation of norovirus antibodies in childhood // Microbes and Infection. 2016. Vol. 18, № 4. P. 263–269.
36. Ford-Siltz L. A., Tohma K., Parra G. I. Understanding the relationship between norovirus diversity and immunity // Gut Microbes. 2021. Vol. 13, № 1. P. e1900994.
37. Lindesmith L. [et al.]. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection // Nature Medicine. 2003. Vol. 9, № 5. P. 548–553.
38. Lee R.M. [et al.]. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review // BMC Infectious Diseases. 2013. Vol. 13. P. 446.
39. Atmar R.L. [et al.]. Norwalk virus shedding after experimental human infection // Emerging Infectious Diseases. 2008. Vol. 14, № 10. P. 1553.
40. Dung T. T. N. [et al.]. The validation and utility of a quantitative one-step multiplex RT real-time PCR targeting rotavirus A and norovirus // Journal of Virological Methods. 2013. Vol. 187, № 1. P. 138–143.
41. Kumthip K. [et al.]. Comparative evaluation of norovirus infection in children with acute gastroenteritis by rapid immunochromatographic test, RT-PCR and real-time RT-PCR // Journal of Tropical Pediatrics. 2017. Vol. 63, № 6. P. 468–475.
42. Jonckheere S. [et al.]. Multicenter evaluation of the revised RIDA® QUICK test (N1402) for rapid detection of norovirus in a diagnostic laboratory setting // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2017. Vol. 88, № 1. P. 31–35.
43. Kaplon J. [et al.]. Diagnostic Accuracy of Four Commercial Triplex Immunochromatographic Tests for Rapid Detection of Rotavirus, Adenovirus, and Norovirus in Human Stool Samples // Journal of Clinical Microbiology. 2020. Vol. 59, № 1. P. e01749–20.
44. Kele B., Lengyel G., Deak J. Comparison of an ELISA and two reverse transcription polymerase chain reaction methods for norovirus detection // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2011. Vol. 70, № 4. P. 475–478.
45. Ramanan P. [et al.]. Detection and differentiation of norovirus genogroups I and II from clinical stool specimens using real-time PCR // Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. 2017. Vol. 87, № 4. P. 325–327.
46. Kageyama T. [et al.]. Broadly reactive and highly sensitive assay for Norwalk-like viruses based on real-time quantitative reverse transcription-PCR // Journal of Clinical Microbiology. 2003. Vol. 41, № 4. P. 1548.
47. Updated Norovirus Outbreak Management and Disease Prevention Guidelines. URL : <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6003a1.htm> (дата обращения: 27.01.2022).
48. Holzknecht B. J. [et al.]. Sequence analysis of the capsid gene during a genotype II.4 dominated norovirus season in one university hospital: identification of possible transmission routes // PLoS ONE. 2015. Vol. 10, № 1. P. e0115331.
49. Fischer T. K., Rasmussen L. D., Fonager J. Taking gastro-surveillance into the 21st century // Journal of Clinical Virology. 2019. Vol. 117. P. 43–48.
50. Widdowson M. A. [et al.]. Detection of serum antibodies to bovine norovirus in veterinarians and the general population in the Netherlands // Journal of Medical Virology. 2005. Vol. 76, № 1. P. 119–128.
51. Villabruna N. [et al.]. Phylogenetic investigation of norovirus transmission between humans and animals // Viruses. 2020. Vol. 12, № 11. P. E1287.
52. Li J. [et al.]. New interventions against human norovirus: progress, opportunities, and challenges // Annual Review of Food Science and Technology. 2012. Vol. 3. P. 331–352.
53. Hebbelstrup B. [et al.]. Children attending day care centers are a year-round reservoir of gastrointestinal viruses // Scientific Reports. 2019. Vol. 9, № 1. P. 3286.
54. Karst S. M., Baric R. S. What is the reservoir of emergent human norovirus strains? // Journal of Virology. 2015. Vol. 89, № 11. P. 5756–5759.
55. van Beek J. [et al.]. Whole-genome next-generation sequencing to study within-host evolution of norovirus (NoV) among immunocompromised patients with chronic NoV infection // The Journal of Infectious Diseases. 2017. Vol. 216, № 12. P. 1513–1524.
56. Nilsson M. [et al.]. Evolution of human Calicivirus RNA in vivo: accumulation of mutations in the protruding P2 domain of the capsid leads to structural changes and possibly a new phenotype // Journal of Virology. 2003. Vol. 77, № 24. P. 13117.
57. Eden J. S. [et al.]. Persistent infections in immunocompromised hosts are rarely sources of new pathogen variants // Virus Evolution. 2017. Vol. 3, № 2. P. vex018.
58. de Graaf M., Villabruna N., Koopmans M. P. Capturing norovirus transmission // Current Opinion in Virology. 2017. Vol. 22. P. 64–70.
59. Alsved M. [et al.]. Sources of airborne norovirus in hospital outbreaks // Clinical Infectious Diseases. 2020. Vol. 70, № 10. P. 2023–2028.

60. Kroneman A. [et al.]. Analysis of integrated virological and epidemiological reports of norovirus outbreaks collected within the foodborne viruses in Europe network from 1 July 2001 to 30 June 2006 // *Journal of Clinical Microbiology*. 2008. Vol. 46, № 9. P. 2959.
61. Jin M. [et al.]. Norovirus outbreak surveillance, China, 2016–2018 // *Emerging Infectious Diseases*. 2020. Vol. 26, № 3. P. 437–445.
62. Gallimore C. I. [et al.]. Asymptomatic and symptomatic excretion of noroviruses during a hospital outbreak of gastroenteritis // *Journal of Clinical Microbiology*. 2004. Vol. 42, № 5. P. 2271–2274.
63. Wick J. Y. Norovirus: noxious in nursing facilities-almost unavoidable // *The Consultant Pharmacist*. 2012. Vol. 27, № 2. P. 98–104.
64. Grotto I. [et al.]. An outbreak of norovirus gastroenteritis on an Israeli military base // *Infection*. 2004. Vol. 32, № 6. P. 339–343.
65. Gallimore C. I. [et al.]. Noroviruses associated with acute gastroenteritis in a children's day care facility in Rio de Janeiro, Brazil // *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2004. Vol. 37, № 3. P. 321–326.
66. Takkinen J. Recent norovirus outbreaks on river and seagoing cruise ships in Europe // *Weekly releases (1997–2007)*. 2006. Vol. 11, № 24. P. 2973.
67. Lee H., Yoon Y. Etiological Agents Implicated in Foodborne Illness World Wide // *Food Science of Animal Resources*. 2021. Vol. 41, № 1. P. 1–7.
68. Verhoef L. [et al.]. Norovirus genotype profiles associated with foodborne transmission, 1999–2012 // *Emerging Infectious Diseases*. 2015. Vol. 21, № 4. P. 592–599.
69. Baert L. [et al.]. Review: norovirus prevalence in Belgian, Canadian and French fresh produce: a threat to human health? // *International Journal of Food Microbiology*. 2011. Vol. 151, № 3. P. 261–269.
70. Maunula L. [et al.]. Detection of human norovirus from frozen raspberries in a cluster of gastroenteritis outbreaks // *Eurosurveillance*. 2009. Vol. 14, № 49. P. 19435.
71. Nishida T. [et al.]. Genotyping and quantitation of noroviruses in oysters from two distinct sea areas in Japan // *Microbiology and Immunology*. 2007. Vol. 51, № 2. P. 177–184.
72. Esseili M. A. [et al.]. Tissue Distribution and Visualization of Internalized Human Norovirus in Leafy Greens // *Applied and Environmental Microbiology*. 2018. Vol. 84, № 12. P. e00292–18.
73. Baert L. [et al.]. Reported foodborne outbreaks due to noroviruses in Belgium: the link between food and patient investigations in an international context // *Epidemiology & Infection*. 2009. Vol. 137, № 3. P. 316–325.
74. Bozkurt H. [et al.]. Outbreaks, occurrence, and control of norovirus and hepatitis A virus contamination in berries: A review // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2021. Vol. 61, № 1. P. 116–138.
75. Bosch A. Human enteric viruses in the water environment: a minireview // *International Microbiology*. 1998. Vol. 1, № 3. P. 191–196.
76. Bonadonna L., Rosa G. L. A review and update on waterborne viral diseases associated with swimming pools // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019. Vol. 16, № 2. C. 166.
77. Lodder W. J. [et al.]. Presence of enteric viruses in source waters for drinking water production in The Netherlands // *Applied and Environmental Microbiology*. 2010. Vol. 76, № 17. P. 5965–5971.
78. Blanco A. [et al.]. Norovirus in Bottled Water Associated with Gastroenteritis Outbreak, Spain, 2016 // *Emerging Infectious Diseases*. 2017. Vol. 23, № 9. P. 1531–1534.
79. Matthews J. E. [et al.]. The epidemiology of published norovirus outbreaks: a systematic review of risk factors associated with attack rate and genogroup // *Epidemiology and Infection*. 2012. Vol. 140, № 7. P. 1161.
80. Inns T. [et al.]. Community-based surveillance of norovirus disease: a systematic review // *BMC Infectious Diseases*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 657.
81. Gastañaduy P. A. [et al.]. Burden of norovirus gastroenteritis in the ambulatory setting – United States, 2001–2009 // *The Journal of Infectious Diseases*. 2013. Vol. 207, № 7. P. 1058–1065.
82. Zhou H. L. [et al.]. Burden of acute gastroenteritis caused by norovirus in China: A systematic review // *The Journal of Infection*. 2017. Vol. 75, № 3. P. 216–224.
83. Епифанова Н. В. [и др.]. Циркуляция норовирусов в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы : сб. трудов XIII Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского; IV Всероссийской научно-практической конференции; VI Всероссийского симпозиума, Москва, 24–26 мая 2021 года. Москва : Общество с ограниченной ответственностью «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2021. С. 59.*
84. Hungerford D. [et al.]. Epidemiology and genotype diversity of norovirus infections among children aged < 5 years following rotavirus vaccine introduction in Blantyre, Malawi // *Journal of Clinical Virology*. 2020. Vol. 123. P. 104–248.
85. Lopman B. [et al.]. Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales // *PloS one*. 2009. Vol. 4, № 8. P. e6671.
86. Епифанова Н. В. [и др.]. Острые кишечные инфекции вирусной этиологии по данным многолетних наблюдений на территории Нижнего Новгорода // *Медицинский алфавит*. 2016. Т. 1, № 6. С. 30–34.
87. Greer A. L., Drews S. J., Fisman D. N. Why «winter» vomiting disease? Seasonality, hydrology, and Norovirus epidemiology in Toronto, Canada // *EcoHealth*. 2009. Vol. 6, № 2. P. 192–199.
88. Wu C.-Y. [et al.]. Clinical characteristics and risk factors for children with norovirus gastroenteritis in Taiwan // *Journal of Microbiology, Immunology, and Infection (Wei Mian Yu Gan Ran Za Zhi)*. 2021. Vol. 54, № 5. P. 909–917.
89. Heusinkveld M. [et al.]. Potential causative agents of acute gastroenteritis in households with preschool children: prevalence, risk factors, clinical relevance and household transmission // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2016. Vol. 35, № 10. P. 1691–1700.
90. Prag C., Prag M., Fredlund H. Proton pump inhibitors as a risk factor for norovirus infection // *Epidemiology and Infection*. 2017. Vol. 145, № 8. P. 1617.
91. Dai Y.C. [et al.]. Surveillance and risk factors of norovirus gastroenteritis among children in a southern city of China in the fall-winter seasons of 2003–2006 // *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2010. Vol. 46, № 1–2. P. 45–50.

92. Kobayashi D. [et al.]. Factors associated with the detection of norovirus among asymptomatic adults // *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2021. P. S1198–743X(21)00321-9.
93. Bartsch S. M., O'Shea K. J., Lee B. Y. The clinical and economic burden of norovirus gastroenteritis in the United States // *The Journal of infectious diseases*. 2020. Vol. 222, № 11. P. 1910–1919.
94. Tam C. C., O'Brien S. J. Economic Cost of Campylobacter, Norovirus and Rotavirus Disease in the United Kingdom // *PloS One*. 2016. Vol. 11, № 2. P. e0138526.
95. Vinjé J. Advances in Laboratory Methods for Detection and Typing of Norovirus // *Journal of Clinical Microbiology*. 2015. Vol. 53, № 2. P. 373.
96. Сбитнева Н. Н. [и др.]. Вспышка острых кишечных заболеваний, вызванная норовирусами 1 генотипа в Екатеринбурге в 2006 году // Молекулярная диагностика – 2007, Москва, 28–30 ноября 2007 года / под редакцией В.И. Покровского. Москва, 2007. С. 312–313.
97. Епифанова Н. В. [и др.]. Вспышка острой кишечной инфекции, вызванная норовирусом генотипа GII.1, в Нижнем Новгороде // *Инфекционные болезни*. 2014. Vol. 12, № S1. С. 97–98.
98. Епифанова Н. В. [и др.]. Возрастание частоты обнаружения норовирусов в Нижнем Новгороде и Дзержинске в 2008–2009 гг. // *Труды Института полиомиелита и вирусных энцефалитов имени МП Чумакова РАМН. Медицинская вирусология*. 2009. Т. 26. С. 29–30.
99. Сергеев В. И. [и др.]. Тенденции в многолетней динамике заболеваемости населения острыми кишечными инфекциями и эпидемиологические особенности вспышек в последние годы // *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2015. Т. 20, № 4. С. 17–21.
100. Statutory notifiable diseases. Centre for Health Protection, Department of Health. The Government of the Hong Kong Special Administrative Region. – URL: https://cdis.chp.gov.hk/CDIS_CENO_ONLINE/disease.html (дата обращения: 20.11.2021).
101. Surveillance Case Definitions for Current and Historical Conditions. Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health & Human Services. URL: <https://ndc.services.cdc.gov> (дата обращения: 20.11.2021).
102. Zhou H. [et al.]. The epidemiology of norovirus gastroenteritis in China: disease burden and distribution of genotypes // *Frontiers of Medicine*. 2020. Vol. 14, № 1. P. 1–7.
103. Bernard H. [et al.]. Epidemiology of norovirus gastroenteritis in Germany 2001–2009: eight seasons of routine surveillance // *Epidemiology and Infection*. 2014. Vol. 142, № 1. P. 63–74.
104. Shah M. P. [et al.]. Near real-time surveillance of U.S. norovirus outbreaks by the norovirus sentinel testing and tracking network – United States, August 2009–July 2015 // *Morbidity and mortality weekly report*. 2017. Vol. 66, № 7. P. 185–189.
105. Donaldson A. L. [et al.]. School attendance registers for the syndromic surveillance of infectious intestinal disease in UK children: protocol for a retrospective analysis // *JMIR research protocols*. 2022. Vol. 11, № 1. P. e30078.
106. De Grazia S. [et al.]. Sentinel hospital-based surveillance for norovirus infection in children with gastroenteritis between 2015 and 2016 in Italy // *PloS One*. 2018. Vol. 13, № 12. P. e0208184.
107. Guo S. [et al.]. Monitoring the results of foodborne diseases in sentinel hospitals in Wenzhou city, China from 2014 to 2015 // *Iranian Journal of Public Health*. 2018. Vol. 47, № 5. P. 674–681.
108. Taniuchi M. [et al.]. Etiology of diarrhea requiring hospitalization in Bangladesh by quantitative polymerase chain reaction, 2014–2018 // *Clinical Infectious Diseases*. 2021. Vol. 73, № 9. P. e2493–e2499.
109. Ласт Дж. М. [лит. подгот. текста А. В. Полуниной; пер. с англ. А. Никольской]. Эпидемиологический словарь. 4-е изд. Москва: Глобус, 2009. 316 р.
110. NoroNet / RIVM. URL: <https://www.rivm.nl/en/noronet> (дата обращения: 12.01.2022).
111. Kroneman A. [et al.]. An automated genotyping tool for enteroviruses and noroviruses // *Journal of Clinical Virology*. 2011. Vol. 51, № 2. P. 121–125.
112. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621347 Российская Федерация. Нуклеотидные последовательности генома норовирусов (NoroGen) : № 2019621259 : заявл. 16.07.2019 : опубл. 22.07.2019 / Н. В. Епифанова, В. Ю. Епифанов ; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Нижегородский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени акад. И. Н. Блохиной» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (ФБУН ННИИЭМ имени акад. И. Н. Блохиной).
113. Pouey J. [et al.]. Implementation of a national waterborne disease outbreak surveillance system: overview and preliminary results, France, 2010 to 2019 // *Eurosurveillance*. 2021. Vol. 26, № 34. P. 2001–2466.
114. Демин А. П. Региональные различия в обеспечении населения России централизованным водоснабжением и безопасной питьевой водой / А. П. Демин // *Региональные исследования*. 2019. № 2 (64). С. 80–91.
115. World Health Organization WHO estimates of the global burden of foodborne diseases: foodborne disease burden epidemiology reference group 2007–2015. WHO estimates of the global burden of foodborne diseases. World Health Organization, 2015. 255 p.
116. Guidelines for the public health management of gastroenteritis outbreaks due to norovirus or suspected viral agents in Australia. Australian Government Department of Health and Ageing. Australian Government Department of Health and Ageing. URL: <https://www1.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-cdna-norovirus.htm> (дата обращения: 20.11.2021).
117. Sandmann F. G. [et al.]. Estimating the hospital burden of norovirus-associated gastroenteritis in England and its opportunity costs for nonadmitted patients // *Clinical Infectious Diseases*. 2018. Vol. 67, № 5. P. 693.
118. Mattner F., Guyot A., Henke-Gendo C. Analysis of norovirus outbreaks reveals the need for timely and extended microbiological testing // *The Journal of Hospital Infection*. 2015. Vol. 91, № 4. P. 332–337.
119. Sideroglou T. [et al.]. Management and investigation of viral gastroenteritis nosocomial outbreaks: lessons learned from a recent outbreak, Greece, 2012 // *Hippokratia*. 2014. Vol. 18, № 3. P. 204.
120. Sadique Z. [et al.]. Cost-effectiveness of ward closure to control outbreaks of norovirus infection in United Kingdom national health service hospitals // *The Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 213, Suppl 1. P. S19–26.

121. Lopman B. A. [et al.]. Institutional risk factors for outbreaks of nosocomial gastroenteritis: survival analysis of a cohort of hospital units in South-west England, 2002-2003 // The Journal of Hospital Infection. 2005. Vol. 60, № 2. P. 135–143.
122. Darley E. S. R. [et al.]. Impact of moving to a new hospital build, with a high proportion of single rooms, on healthcare-associated infections and outbreaks // The Journal of Hospital Infection. 2018. Vol. 98, № 2. P. 191–193.
123. Facciola A. [et al.]. The role of the hospital environment in the healthcare-associated infections: a general review of the literature // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2019. Vol. 23, № 3. P. 1266–1278.
124. Hei H. [et al.]. Development of a novel prevention bundle for pediatric healthcare-associated viral infections // Infection Control and Hospital Epidemiology. 2018. Vol. 39, № 9. P. 1086–1092.
125. Mitchell C. [et al.]. Reducing the number and impact of outbreaks of nosocomial viral gastroenteritis: time-series analysis of a multidimensional quality improvement initiative // BMJ quality & safety. 2016. Vol. 25, № 6. P. 466–474.
126. Lindsay L. [et al.]. A decade of norovirus disease risk among older adults in upper-middle and high income countries: a systematic review // BMC Infectious diseases. 2015. Vol. 15, № 1. P. 1–16.
127. Adams C. [et al.]. Quantifying the roles of vomiting, diarrhea, and residents vs. staff in norovirus transmission in U.S. nursing home outbreaks // PLoS computational biology. 2020. Vol. 16, № 3. P. e1007271.
128. Chen Y., Hall A. J., Kirk M. D. Norovirus Disease in Older Adults Living in Long-Term Care Facilities: Strategies for Management // Current Geriatrics Reports. 2017. Vol. 6, № 1. P. 26–33.
129. Gruber J. F. [et al.]. Risk Factors for Norovirus Gastroenteritis among Nicaraguan Children // The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 2017. Vol. 97, № 3. P. 937–943.
130. Blaney D. D. [et al.]. Use of alcohol-based hand sanitizers as a risk factor for norovirus outbreaks in long-term care facilities in northern New England: December 2006 to March 2007 // American Journal of Infection Control. 2011. Vol. 39, № 4. P. 296–301.
131. Lacombe A. [et al.]. Nonthermal inactivation of norovirus surrogates on blueberries using atmospheric cold plasma // Food Microbiology. 2017. Vol. 63. P. 1–5.
132. Lou F. [et al.]. Variable High-Pressure-Processing Sensitivities for Genogroup II Human Noroviruses // Applied and Environmental Microbiology. 2016. Vol. 82, № 19. P. 6037–6045.

Сведения об авторах:

А. А. Косова – кандидат медицинских наук, доцент
В. И. Чалапа – аспирант
Т. М. Итани – кандидат биологических наук
А. В. Семенов – доктор биологических наук

Information about authors:

A. A. Kosova – MD, Ph.D. Associate Professor
V. I. Chalapa – postgraduate student
T. M. Itani – Ph.D. in biology
A. V. Semenov – Ph.D., Doctor of biology

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests. The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза не применима.

Ethics approval is not applicable.

Информированное согласие не требуется.

Informed consent is not required.

Статья поступила в редакцию 04.05.2022; одобрена после рецензирования 11.05.2022; принята к публикации 03.06.2022.

The article was submitted 04.05.2022; approved after reviewing 11.05.2022; accepted for publication 03.06.2022.