

НОРОВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ: КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ

Мусин М.А.¹, Никольская М.И.¹

¹ - Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автор, ответственный за переписку:

Никольская Маргарита Ильдаровна, студентка 504 группы лечебного факультета ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России. nikolskayami@bk.ru

Резюме

В настоящее время норовирусы, РНК-вирусы семейства Caliciviridae, являются основным этиологическим фактором спорадических случаев и эпидемических вспышек острого вирусного гастроэнтерита во всем мире. В современных условиях наблюдается отчётливая тенденция к увеличению частоты регистрации случаев норовирусной инфекции во всех возрастных группах, что определяет эту инфекцию как важную глобальную проблему для здоровья и здравоохранения. Чаще заболевание проходит самостоятельно, однако норовирус может вызывать как легкий, так и тяжелый острый гастроэнтерит с явлениями общей интоксикации организма. Тяжелая форма норовирусной инфекции, опасные для жизни осложнения и летальные исходы чаще регистрируются у детей младшего возраста, пожилых людей, пациентов с иммуносупрессией. Доказано существование хронической норовирусной инфекции у лиц с иммунодефицитными состояниями. Возможно развитие суперинфекции, вирусно-бактериальной кишечной микст-инфекции, а также возникновение рецидивов заболевания. У беременных женщин в структуре причин острого вирусного гастроэнтерита выявлено преобладание норовирусной инфекции над другими вирусными агентами. Широко распространено бессимптомное течение инфекции, со стойким выделением вируса из организма в окружающую среду длительностью до нескольких лет. Данная работа стремится собрать актуальные представления о норовирусной инфекции, ее основных клинических характеристиках и проявлениях, а также о современных методах лабораторной диагностики, необходимых для качественной и быстрой верификации диагноза и осуществления мер инфекционного контроля с целью сокращения распространения норовируса. Кроме того, приведены современные данные, отражающие статистику частоты регистрации спорадических случаев норовирусной инфекции на фоне начала пандемии новой коронавирусной инфекции. Описаны современные данные о лабораторных молекулярно-биологических и серологических методах диагностики для обнаружения норовирусов в биологических материалах больных лиц и вирусовыделителей. Наиболее часто используются иммуноферментный анализ для выявления антигенов норовирусов геногрупп

GI и GII, экспресс-иммунохроматографические анализы и количественная полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в реальном времени. Широкий спектр аналитических методик диктует необходимость внедрения их в повсеместную клиническую практику.

Ключевые слова: норовирус, норовирусная инфекция, гастроэнтерит, инфекционная диарея, диагностика.

Введение

Во многих странах мира возбудители вирусной природы занимают ведущее место в структуре причин острых кишечных инфекций. Возрастающая доступность методов лабораторной диагностики и совершенствование методов регистрации и мониторинга кишечных инфекций дают возможность широко выявлять различных возбудителей вирусных диарей. В настоящее время норовирусы признаны самой частой причиной спорадических случаев и эпидемических вспышек вирусных гастроэнтеритов [8,21]. Норовирусная инфекция широко распространена: её частота составляет до 20% всех случаев острого гастроэнтерита во всем мире, независимо от возраста, пола, социального положения [6], а также до 30% эпидемий диареи в развитых странах [1]. В Российской Федерации с 2011 по 2020 гг. отмечается тенденция к росту заболеваемости норовирусной инфекцией [5]. В подавляющем большинстве она протекает в легкой форме. Основными клиническими проявлениями являются тошнота, рвота и диарея [1,10]. Однако в некоторых случаях заболевание может вызывать тяжелое течение с развитием обезвоживания и неблагоприятным исходом, особенно у детей, лиц с ослабленным иммунитетом и пожилых людей [6,8,10]. Своевременное осуществление мер инфекционного контроля остается основой борьбы со вспышками норовируса [25]. Поскольку

быстрый рост заболеваемости норовирусной инфекцией является серьезной проблемой общественного здравоохранения, быстрая и качественная лабораторная диагностика имеет немаловажное значение для осуществления мер контроля, направленных на сокращение распространения вируса и масштабов вспышек.

Основная часть

Классическим течением норовирусной инфекции у неиммунного организма является острый гастроэнтерит [29]. Впервые вирус был идентифицирован во время вспышки 1968 года в Норуолке, клиническая картина заболевания проявлялась в основном такими симптомами, как тошнота, рвота, диарея и субфебрильная температура [25]. Дальнейшие исследования норовирусов позволили получить более сложное представление об инфекции.

Заболевание может протекать как с выраженной симптоматикой, так и бессимптомно с длительным (от 20 до 40 дней) выделением вируса в окружающую среду и его широкой циркуляцией [8]. По данным исследований, пик выделения приходится на острый период болезни (10^5 - 10^9 вирусных копий на 1 г фекалий) [28].

Инкубационный период относительно короткий, по результатам исследований в среднем он составляет 24-48 часов,

реже, примерно в 5% случаев, он сокращается до 12 часов [19].

Характерно острое начало заболевания. Клинические наблюдения показали, что для норовирусного гастроэнтерита характерен умеренно выраженный интоксикационный синдром, проявляющийся вялостью, слабостью, ознобом, головной болью, миалгиями, снижением аппетита. Лихорадка может быть различной степени выраженности, чаще бывает субфебрильной и непродолжительной [3,21]. Наиболее частыми симптомами поражения желудочно-кишечного тракта являются тошнота и нечастая кратковременная рвота, диарея, боли в животе, метеоризм. Диарея при норовирусной инфекции осмотического типа: стул водянистый, желтого или зеленого цвета, без патологических примесей, в количестве от 4 до 8 раз в день [3]. Чаще отмечаются умеренные, ноющие, реже схваткообразные боли в эпигастрии и мезогастррии. У большинства больных средняя продолжительность этих симптомов составляет 1-3 дня [25].

В структуре причин острого вирусного гастроэнтерита у беременных выявлено существенное преобладание норовирусной этиологии заболевания - 51,4%. Заболевание у беременных женщин протекает чаще в среднетяжелой форме и имеет характерные для норовирусной инфекции клинические черты, которые манифестируют в первые сутки. Лихорадка регистрировалась у всех пациенток, которая в большинстве случаев была субфебрильной и продолжалась 1-3 дня. Частота водянистой диареи варьировала от 5 до 14 раз в сутки, частота рвоты - от 1 до 9 раз в сутки. Продолжительность болевого синдрома составляла 1-3 дня. Большинство беременных отмечали боли в мезогастррии, реже - в эпигастрии и по всему животу. Ни у одной

пациентки с норовирусным гастроэнтеритом не было угрозы прерывания беременности. У всех пациенток выраженность эксикоза не превышала I степени [2].

Распространенность бессимптомного течения инфекции в разных странах мира достигает до 49%. Бессимптомное выделение вируса из организма имеет не только эпидемиологическое, но и диагностическое значение. Диарея, вызванная другим инфекционным агентом, у бессимптомного носителя может быть ошибочно диагностирована как вызванная норовирусами [25].

Иммуносупрессия значительно изменяет характер норовирусной инфекции, приводя к более продолжительному и тяжелому течению заболевания, а также чрезвычайно стойкому выделению вируса. У людей с иммунодефицитными состояниями доказана роль норовирусов в развитии хронической инфекции [30]. Вместе с тем, при хроническом течении отмечается более длительное выделение вируса, продолжающееся от нескольких недель до нескольких лет [8].

Пожилой и ранний детский возраст являются факторами риска тяжелого течения норовирусной инфекции и неблагоприятного исхода. Во многих клинических исследованиях описаны тяжелые патологические состояния, обусловленные норовирусом. У новорожденных, особенно с низкой массой тела и недоношенных, на фоне инфекции может развиваться постинфекционный синдром раздраженного кишечника, а также некротический энтероколит, являющийся серьезным опасным для жизни заболеванием [15,27]. Имеются данные о случае развития опасной для жизни ишемии и перфорации толстой кишки из-за инфекции, вызванной норовирусом, у

взрослых [7]. Возможно развитие внекишечных осложнений, таких как судороги у детей раннего возраста, острое нарушение функции печени и энцефалопатия, ассоциированных с норовирусной инфекцией [16,17,24].

Согласно данным исследований, норовирус является одной из основных причин вирусной диареи у онкологических больных. У таких пациентов инфекция протекает хронически, способствуя изменению барьерной функции слизистой оболочки кишечника, снижению качества жизни, развитию кахексии, необходимости прерывания лечения онкологического заболевания [18]. По результатам десятилетнего ретроспективного исследования в онкологическом центре с 2005 по 2015 год вирусно-ассоциированная диарея, вызванная норовирусом, встречалась примерно в 50% случаев [12].

Норовирус недавно был определен как основная причина тяжелой диареи среди реципиентов трансплантата почки. Хроническая норовирусная инфекция развивается после трансплантации на фоне иммуносупрессивной терапии. В клиническом исследовании были установлены возможные риски развития инфекции: предтрансплантационный диабет и лимфопения, что подчеркивает необходимость индивидуальных иммуносупрессивных режимов у пациентов из группы риска и усиленных профилактических стратегий для сохранения функции трансплантата [13].

У ВИЧ-инфицированных пациентов норовирусная инфекция характеризуется тяжелой энтеропатией, обусловленной атрофией ворсинок эпителия кишечника, и развитием синдрома мальабсорбции. Диарея разрешается после улучшения ответа Т-клеток (CD4⁺) на антиретровирусную терапию. У людей,

страдающих первичными иммунодефицитными состояниями, часто встречаются симптомы острого гастроэнтерита, связанные с норовирусной инфекцией. Выделение вируса в окружающую среду у пациентов с симптомами наблюдалось в три раза чаще, чем у пациентов с бессимптомным течением. [30].

Пациенты с хронической норовирусной инфекцией могут быть подвержены развитию суперинфекции и возникновению рецидивов. По результатам исследований около 67% пациентов, которые перестали выделять вирус, были повторно инфицированы другим генотипом, поскольку люди с ослабленным иммунитетом остаются восприимчивыми к новым норовирусным инфекциям. Суперинфекция развивалась у 17% хронически инфицированных людей [9]. В клиническом материале пациентов, поступающих с острой диареей, часто выявляется ассоциация норовируса с другими возбудителями острой кишечной инфекции. При комплексном специфическом лабораторном обследовании взрослых больных острой диареей наряду с генетическим маркером норовируса примерно у 50% лиц одновременно выявляются другие энтеропатогены, в том числе бактериальные - более чем у трети пациентов, что подтверждает высокую вероятность вирусно-бактериальной кишечной микст-инфекции [4].

В настоящее время активно обсуждается влияние новой коронавирусной инфекции на течение норовирусного гастроэнтерита. Результаты исследования в Соединенных Штатах Америки (Филадельфия, штат Пенсильвания) показали устойчивое снижение положительных реакций на норовирус в образцах стула и снижение частоты регистрации спорадических случаев норовирусной инфекции после начала пандемии COVID-19 [23]. В

Российской Федерации в 2020 году показатель заболеваемости норовирусной инфекцией снизился в 2 раза по сравнению с 2019 годом, что также может быть связано с началом пандемии новой коронавирусной инфекции [5].

Клиническая картина норовирусного гастроэнтерита во многом сходна с другими вирусными острыми гастроэнтеритами, именно поэтому необходима лабораторная верификация диагноза. Молекулярно-биологические и серологические лабораторные методы позволяют окончательно и достоверно установить этиологию заболевания, однако если такие диагностические методы недоступны, для быстрого выявления вспышек норовируса пользуются клинико-эпидемиологическими критериями Каплана:

1. Рвота более чем в 50% случаев;
2. Средний инкубационный период от 24 до 48 часов;
3. Средняя продолжительность болезни от 12 до 60 часов;
4. Отрицательный бактериальный посев на кишечные инфекции.

Стоит учитывать, что эти критерии имеют умеренную чувствительность, что требует дальнейшего лабораторного подтверждения норовирусной инфекции [21].

За последние годы был достигнут значительный прогресс в разработке диагностических методов для обнаружения норовирусов человека. В качестве биологического материала преимущественно используют образцы кала, поскольку они содержат большее количество вируса. Обнаружение норовируса в образцах испражнений с использованием молекулярных методов в настоящее время является рутинным исследованием [23,29].

Правильность интерпретации результатов диагностических тестов на норовирус зависит от качества образцов, представленных на анализ. Они должны быть собраны в специальный закрытый контейнер в течение 48–72 часов с момента появления симптомов. Перед исследованием образцы следует охладить до 4°C или заморозить при -20°C для длительного хранения. Рвотные массы являются альтернативным биологическим материалом для исследований на норовирус, который можно использовать в качестве дополнения к анализу образцов кала во время расследований эпидемических вспышек [25].

Достаточно широко используется иммуноферментный анализ (ИФА) для выявления антигенов норовируса генотипов GI и GII в образцах кала. Чувствительность этого метода оценивается как 60–90%, при специфичности, близкой к 100%. Факторы, от которых зависит процент чувствительности, включают вирусную нагрузку в биологическом материале и вирусные генотипы, представленные в наборе образцов. Несколько исследований, в которых оценивалась эффективность ИФА для выявления норовируса при расследовании эпидемических вспышек по сравнению со случаями спорадического гастроэнтерита, показали, что эти анализы более чувствительны в условиях вспышки [11,14].

Обнаружение антигена норовируса с помощью экспресс-иммунохроматографических анализов может стать альтернативой стандартным ИФА для скрининга кала в условиях непосредственного оказания медицинской помощи. Чувствительность экспресс-метода составляет от 17–92%. Тесты имеют высокую специфичность около 100%. Учитывая эти характеристики, положительные результаты теста являются надежными, хотя отрицательные результаты теста могут

потребовать подтверждения с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией [21,25].

Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) является золотым стандартом для обнаружения и типирования норовируса. При обычной ОТ-ПЦР чувствительность отдельных анализов составляет 52-73%, что обуславливает низкую эффективность метода. Этот недостаток метода устранен с разработкой ОТ-ПЦР в реальном времени для обнаружения и генотипирования норовирусов. В большинстве современных анализов используются специфичные для геногрупп олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентные зонды, обычно нацеленные на небольшую область генома. Существуют мультиплексные анализы, которые позволяют одновременно обнаружить наличие нескольких генотипов норовирусов. Например, одновременное обнаружение штаммов GI и GII [22,26].

За последние 50 лет методы диагностики норовирусов значительно улучшились. В современных условиях все

больше расширяется спектр аналитических методик. Новые разработки в области молекулярной лабораторной диагностики норовирусной инфекции включают биосенсоры (такие как моноклональные антитела, аптамеры), исследованные на предмет их способности концентрировать норовирусы, анализы на основе микроматриц и анализы на основе омиксов [20,31].

Заключение

В условиях современного мира, широкое распространение норовирусной инфекции и тенденция к росту заболеваемости создает опасность возникновения масштабных эпидемических вспышек.

Необходимо внедрение в рутинную клиническую практику доступных универсальных тест-систем для быстрой и эффективной диагностики норовирусной инфекции. Именно быстрая диагностика и определение подтипов норовирусов имеет решающее значение для предотвращения распространения вируса во всем мире, а также для совершенствования своевременной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

Infectious Diseases: National Guide / Ed. Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. - М.: GEOTAR-Media, 2009: 750-751. Russian. (Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Ющука Н.Д., Венгерова Ю.Я. - М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009: 750-751).

Kapustin D.V., Krasnova E.I., Khokhlova N.I. et al. Acute viral gastroenteritis in pregnant women. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018; (11): 75-82. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-75-82 Russian. (Капустин Д.В., Краснова Е.И., Хохлова Н.И. и соавт. Острый вирусный гастроэнтерит у беременных. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; (11): 75-82. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-159-11-75-82)

Kapustin D.V., Khokhlova N.I., Krasnova E.I. et al. Modern aspects of acute gastroenteritis of viral etiology. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; (2): 106-117. doi: 10.31549/2542-1174-2019-2-106-117 Russian. (Капустин Д.В., Хохлова Н.И., Краснова Е.И. и соавт. Современные аспекты острого гастроэнтерита вирусной этиологии. Journal of Siberian Medical Sciences. 2019; (2): 106-117. doi: 10.31549/2542-1174-2019-2-106-117)

Kozhukhova E.A., Gorbova I.V. Characteristics of cases of acute diarrhea in adult patients with a positive reaction of clinical material to norovirus. Infection and immunity. 2019; 9 (2): 375-380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380 Russian. (Кожухова Е.А., Горбова И.В. Характеристика случаев острой диареи у взрослых больных с позитивной реакцией клинического материала на норовирус. Инфекция и иммунитет. 2019; 9 (2): 375-380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380)

- тивной реакцией клинического материала на норовирус. *Инфекция и иммунитет*. 2019; 9(2): 375-380. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-375-380)
- On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. Moscow: Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 2021: 145-147. Russian. (О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021: 145-147)
- Ahmed S.M., Hall A.J., Robinson A.E., et al. Global prevalence of norovirus in cases of gastroenteritis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014; 14(8): 725-730. doi: 10.1016/S1473-3099(14)70767-4
- Beredjikian C.M., Olf M., Abusaman A., Becker R., Jonescheit J. Case report: Colon ischemia and perforation as a result of Norovirus infection. *Int. J. Surg. Case Rep*. 2021;78: 85-87. doi: 10.1016/j.ijscr.2020.11.130
- Bok K., Green K.Y. Norovirus gastroenteritis in immunocompromised patients. *New Engl. J. Med*. 2013; 368 (10): 971. doi: 10.1056 / NEJMc1301022
- Brown J.R., Roy S., Tutill H., Williams R., Breuer J. Super-infections and relapses occur in chronic norovirus infections. *Journal of Clinical Virology: the Official Publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2017; 96: 44-48. doi: 10.1016/j.jcv.2017.09.009
- Capece G., Gignac E. *Norovirus*. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2021.
- Costantini V., Grenz L., Fritzingler A., et al. Diagnostic accuracy and analytical sensitivity of IDEIA Norovirus assay for routine screening of human norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*. 2010; 48 (8): 2770-2778. doi: 10.1128/JCM.00654-10
- Ghosh N., Malik F.A., Daver R.G., Vanichanan J., Okhuysen P.C. Viral associated diarrhea in immunocompromised and cancer patients at a large comprehensive cancer center: a 10-year retrospective study. *Infect Dis (Lond)*. 2017; 49(2): 113-119. doi: 10.1080/23744235.2016.1224384
- Gras J., Abdel-Nabey M., Dupont A., Le Goff J., Molina J.M., Peraldi M.N. Clinical characteristics, risk factors and outcome of severe Norovirus infection in kidney transplant patients: a case-control study. *BMC Infect Dis*. 2021; 21(1): 351. doi: 10.1186/s12879-021-06062-2
- Gray J.J., Kohli E., Ruggeri F.M., et al. European multicenter evaluation of commercial enzyme immunoassays for detecting norovirus antigen in fecal samples. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*. 2007; 14(10): 1349-1355. doi: 10.1128/CVI.00214-07
- Hassan E., Baldrige M.T. Norovirus encounters in the gut: multifaceted interactions and disease outcomes. *Mucosal Immunology*. 2019; 12(6): 1259-1267. doi: 10.1038/s41385-019-0199-4
- Hu M.H., Lin K.L., Wu C.T., Chen S.Y., Huang G.S. Clinical Characteristics and Risk Factors for Seizures Associated With Norovirus Gastroenteritis in Childhood. *Journal of Child Neurology*. 2017; 32(9): 810-814. doi: 10.1177/0883073817707302
- Ito S., Takeshita S., Nezu A., et al. Norovirus-associated encephalopathy. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2006; 25(7): 651-652. doi: 10.1097/01.inf.0000225789.92512.6d
- Kondapi D.S., Ramani S., Estes M.K., Atmar R.L., Okhuysen P.C. Norovirus in Cancer Patients: A Review. *Open Forum Infect Dis*. 2021; 8(6): 126. doi: 10.1093/ofid/ofab126
- Lee R.M., Lessler J., Lee R.A., et al. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*. 2013; 13: 446. doi: 10.1186/1471-2334-13-446
- Liu L., Moore M.D. A survey of analytical techniques for noroviruses. *Foods*. 2020; 9: 318. doi: 10.3390/foods9030318
- Ludwig-Begall, L.F.; Mauroy, A.; Thiry, E. Noroviruses — The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery. *Viruses* 2021; 13(8), 1541. doi: 10.1099 / vir.o.036392-0
- Miura T., Parnaudeau S., Grodzki M., Okabe S., Atmar R.L., Le Guyader F.S. Environmental detection of genogroup I, II, and IV noroviruses by using a generic real-time reverse transcription-PCR assay. *Appl. Environ. Microbiol*. 2013; 79: 6585-6592. doi: 10.1128/AEM.02112-13
- Nachamkin I., Richard-Greenblatt M., Yu M., Bui H. Reduction in Sporadic Norovirus Infections Following the Start of the COVID-19 Pandemic, 2019-2020, Philadelphia. *Infect Dis Ther*. 2021; 10(3): 1793-1798. doi: 10.1007/s40121-021-00473-z

Nakajima H., Watanabe T., Miyazaki T., et al. Acute liver dysfunction in the course of norovirus gastroenteritis. *Case Reports in Gastroenterology*. 2012; 6(1): 69-73. doi: 10.1159/000336202

Robilotti E., Deresinski S., Pinsky B.A. Norovirus. *Clinical Microbiology Reviews*. 2015; 28(1): 134-164. doi: 10.1128/CMR.00075-14

Shigemoto N., Fukuda S., Tanizawa Y., Kuwayama M., Ohara S., Seno M. Detection of norovirus, sapovirus, and human astrovirus in fecal specimens using a multiplex reverse transcription-PCR with fluorescent dye-labeled primers. *Microbiol. Immunol.* 2011; 55: 369-372. doi: 10.1111/j.1348-0421.2011.00325.x

Stuart R.L., Tan K., Mahar J.E., et al. An outbreak of necrotizing enterocolitis associated with norovirus genotype GII.3. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2010; 29: 644-647. doi: 10.1097/inf.ob013e3181d824e1

Teunis P.F., Sukhrie FH., Vennema H., et al. Shedding of norovirus in symptomatic and asymptomatic infections. *Epidemiology and Infection*. 2015;

143(8): 1710-1717. doi: 10.1017/S095026881400274X

Vinje J. Advances in laboratory methods for detection and typing of norovirus. *Journal of Clinical Microbiology*. 2015; 53(2): 373-381. doi: 10.1128/JCM.01535-14

Woodward J., Gkrania-Klotsas E., Kumararatne D. Chronic norovirus infection and common variable immunodeficiency. *Clin Exp Immunol.* 2017; 188(3): 363-370. doi: 10.1111/cei.12884

Yu C., Wales S.Q., Mammel M.K., Hida K., Kulka M. Optimizing a custom tiling microarray for low input detection and identification of unamplified virus targets. *J. Virol. Methods*. 2016; 234: 54-64. doi: 10.4172/2379-1764.1000239