

Калицивирусная инфекция

А.А.Мухина, Г.А.Шипулин, А.Т.Подколзин, В.В.Малеев

Центральный НИИ эпидемиологии Министерства здравоохранения РФ, Москва

В настоящем обзоре литературы обобщены последние данные по таксономии и классификации калицивирусов. Приводится наиболее полная характеристика эпидемиологии и клинической симптоматики калицивирусной инфекции. Описаны основные работы, касающиеся иммунологического ответа и проблемы резистентности к данной инфекции. Кратко представлены основные принципы диагностики норовирусной и саповирусной инфекций.

Ключевые слова: калицивирусная инфекция, гастроэнтерит, педиатрия, эпидемиология

Caliciviral infection

A.A.Mukhina, G.A.Shipulin, A.T.Podkolzin, V.V.Maleev

Central Research Institute of Epidemiology, Ministry of Public Health of the Russian Federation, Moscow

The present review of literature generalizes recent data on taxonomy and classification of caliciviruses. The most complete characteristic of epidemiology and clinical symptoms of caliciviral infection is given. Major works related to the immunological response and problems of resistance to this infection are described. The basic principles of diagnosing noroviral and sapoviral infections are touched upon.

Key words: caliciviral infection, gastroenteritis, pediatrics, epidemiology

Этиология и классификация

Семейство *Caliciviridae* объединяет большую группу сходных по морфологии и отличных по антигенным свойствам РНК-позитивных однопитевых вирусов. Диаметр вирусных частиц составляет 27 нм. При изучении в электронном микроскопе на поверхности вирусов заметны 32 углубления, по форме напоминающих чашечку, и поэтому вирусные частицы получили название калицивирусов (от лат. *Calyx* – чашка).

История изучения калицивирусов началась в 1972 г., когда во время изучения вспышки острого гастроэнтерита, произошедшей в 1968 г. в г. Норфолк (США), был обнаружен новый возбудитель, названный Норфолк-вирусом. Норфолк-вирус и сходные с ним вирусные агенты, вызывающие массовые заболевания острым гастроэнтеритом, были объединены по характерным морфологическим признакам в группу с названием «маленькие округлые вирусы» (small round structured viruses – SRSVs) и отнесены к семейству *Picornaviridae*. В 1979 г. накопление информации о строении и многообразии SRSV позволило выделить самостоятельное семейство *Caliciviridae*, состоящее из одного рода *Calicivirus*. Затем в 1997 г. многочисленные данные о генетической вариабельности калицивирусов позво-

лили в семействе *Caliciviridae* сформировать 4 рода: *Norwalk-like viruses* (NLVs), *Sapporo-like viruses* (SLVs), *Lagovirus* и *Vesivirus*. Только Норфолк-подобные вирусы (NLVs) и Саппоро-подобные вирусы (SLVs) патогенны для человека (*Human Caliciviruses* – HuCVs) [1]. В июле 2002 г. названия «Норфолк-подобные вирусы» и «Саппоро-подобные вирусы» были заменены на «норовирусы» и «саповирусы», соответственно [2]. В настоящее время обозначения SRSVs, HuCVs и classical HuCVs (прежнее название саповирусов) считаются устаревшими и не используются.

Размер генома калицивирусов составляет около 7650 пар оснований (п.о.) у норовирусов и 7350 п.о. у саповирусов. Три открытые рамки считывания (ОРС) кодируют структурные и неструктурные белки, которые являются предшественниками структурных белков, ферментами и факторами регуляции инфекционного процесса в зараженной клетке. К структурным белкам относятся геликаза, протеаза, полимеразы (ОРС 1) и белок капсида (ОРС 2).

Классификация норовирусов неоднократно претерпевала изменения, и до сих пор в литературе наряду с современными названиями встречаются устаревшие и малоиспользуемые обозначения норовирусов. Здесь приводится как современная, так и устаревшая систематика норовирусов.

В 1995 г. T.Ando et al. предложили генетическую классификацию норовирусов, которая коррелировала с данными по серотипированию, и выделенные 4 генетические группы обозначили как P1-A, P1-B, P2-A и P2-B [3]. Систематика 1995 г. основывалась на результатах филогенетического анализа участка ОРС2 размером 81 п.о. и не отражала всего генетического разнообразия норовирусов, поэтому позже была изменена. В настоящее время этой классификацией пользуются лишь в единичных случаях [4].

Для корреспонденции:

Мухина Анна Александровна, аспирант научно-производственной лаборатории по разработке и производству препаратов для диагностики инфекционных заболеваний человека и животных ЦНИИЗ Министерства здравоохранения РФ

Адрес: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, 3А
Телефон: (095) 304-2201

Статья поступила 20.02.2004 г., принята к печати 20.05.2004 г.

Эпидемиология

В 2000 г. принята современная классификация норовирусов, в основе которой лежит филогенетический анализ участка гена, кодирующего белок капсида размером 283 п.о. и аминокислотной последовательности размером 94 аминокислот (ак.), соответствующей данной области генома. Результаты, полученные при филогенетическом анализе наиболее варибельной области OPC2 размером 283 п.о. (94 ак.) и полноразмерной последовательности OPC2 размером 1725 п.о. (575 ак.) 38 изолятов норовирусов, были идентичными [1, 3]. В связи с этим для отнесения вновь выявленных изолятов к тому или иному генотипу достаточно проанализировать небольшую область вирусного генома.

В соответствии с предложенной классификацией, норовирусы разделяются на 3 генотипа¹, которые объединяют многочисленные кластеры² вирусов (рис. 1). Первый генотип состоит из 7 кластеров (G1/1-G1/7), второй генотип – из 8 кластеров (G2/1 – G2/8), а третий генотип – из 2 кластеров. В отличие от норовирусов генотипов 1 и 2, патогенных для человека, норовирусы генотипа 3 вызывают заболевания только у крупного рогатого скота и характеризуются меньшей варибельностью генома [5]. Вирусы генотипа 1 обнаружены у людей, генотипа 2 – у людей и свиней. Недавно был выделен норовирус мышей (*Murine Norovirus-1*) и норовирус человека *Alphatron/1998/NL*, которые пока не классифицированы [3, 6].

Кроме 3 генотипов норовирусов, Т.Андо et al. выделяют еще 4 серотипа (обозначаются UK1–UK4). Данные по серотипированию были получены с использованием твердофазной иммунной электронной микроскопии. В настоящий момент нет данных о соответствии между генетическим и антигенном разнообразии норовирусов [3, 7].

Саповирусы являются вторым патогенным для человека родом семейства *Caliciviridae* и характеризуются более высокой консервативностью генома по сравнению с норовирусами. Аминокислотные последовательности полимеразы и белка капсида саповирусов различаются на 56 и 28%, соответственно, тогда как аналогичные показатели для норовирусов равны 62 и 42%. Согласно последней классификации саповирусов, основанной на филогенетическом анализе нескольких участков генома, выделяют 3 генотипа саповирусов [8]. Только генотипы 1 и 2 саповирусов патогенны для человека. Генотип 3 саповирусов (*porcine enteric calicivirus* – PEC) поражает желудочно-кишечный тракт свиней и в отличие от других сапо- и норовирусов способен репродуцироваться в культурах клеток *in vitro* (см. рис. 1) [9].

Существует гипотеза о способности калицивирусов образовывать рекомбинанты, но данных, подтверждающих это предположение, пока недостаточно [10].

Сведения, накопленные за последние 20 лет, показали, что калицивирусная инфекция – широко и повсеместно распространенное заболевание, поражающее преимущественно детское население. Калицивирусная инфекция выявлена во всех странах мира, где проводились исследования: США [11], Великобритании [1], Японии [10, 12], России [13], Кении [12], Нидерландах [14], Франции [15], Швеции [16], Китае [17] и др.

Возраст. Серологические исследования свидетельствуют о высокой заболеваемости калицивирусной инфекцией

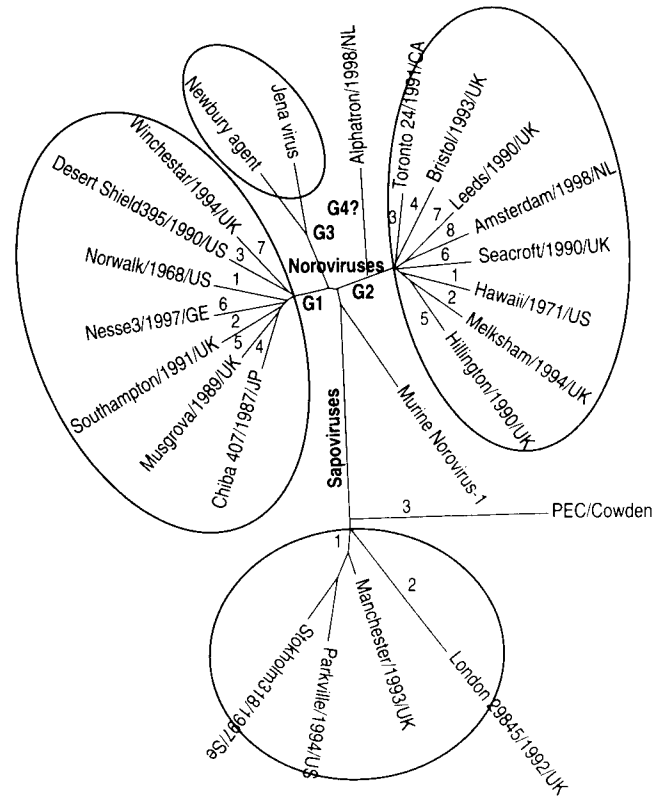


Рис. 1. Классификация калицивирусов.

Филогенетическое дерево построено по участку 1530 п.о. гена, кодирующего белок капсида (область 862–2392 п.о. Desert Shield virus) по алгоритму neighbor joining с использованием Kimura 2 parameter, с помощью программ Vector NTI 6.0 и Mega 2.0.

Номера GenBank референтных штаммов, использованных для построения филогенетического дерева:

норовирусы генотипа 1: M87661 (Norwalk /1968/US), L07418 (Southampton/1991/UK), U04469 (Desert Shield 395/1990/US), AB022679 (Chiba 407/1987/JP), AJ277614 (Musgrova/1989/UK), AF093797 (Hesse 3/1997/GE), AJ277609 (Winchester/1994/UK);

норовирусы генотипа 2: U07611 (Hawaii/1971/US), X81879 (Melksham/1994/UK), U02030 (Toronto 24/1991/CA), X76716 (Bristol/1993/UK), AJ277607 (Hillington/1990/UK), AJ277620 (Seacroft/1990/UK), AJ277608 (Leeds/1990/UK), AF195848 (Amsterdam/1998/NL);

норовирусы, генотип не определен: AF195847 (Alphatron/1998/NL);

норовирусы (крупного рогатого скота) генотипа 3: AF097917

(Newbury agent), AJ0111099 (Jena virus);

норовирус мышей: AY228235 (*Murine Norovirus-1*);

саповирусы: X86560 (Manchester/1993/UK), U73124 (Parkville/1994/US), U95645 (London29845/1992/UK), AF194182 (Stockholm 318/1997/Se), AF182760 (PEC/Cowden).

¹Генотип – единица классификации, объединяющая кластеры, которые группируются вместе при построении филогенетических деревьев и сходны по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям между собой (> 60% гомологии по ак.), но отличны от других кластеров (< 50% гомологии по ак.) [3].

²Генетический кластер – наименьшая единица классификации, объединяющая штаммы, которые группируются вместе при построении филогенетических деревьев и сходны по нуклеотидным и аминокислотным последовательностям между собой, но отличны от других штаммов.

во всех возрастных группах, при этом первоначальный контакт с возбудителем происходит в течение первых лет и даже первых месяцев жизни ребенка. Заболеваемость калицивирусной инфекцией зависит от экономического уровня развития страны и социальных факторов. Так, в США в группе детей первых 5 лет жизни антитела к вирусу Норфолк были обнаружены менее, чем у 20% обследованных, а в группе детей старшего возраста (11–15 лет) антитела встречались уже у 65%. Для сравнения, у жителей Бангладеш и Эквадора частота выявления противовирусных антител была значительно выше и достигала 75–100% у детей первых 5 лет жизни. Напротив, в одном из изолированных поселений индейцев свидетельств перенесенной норовирусной инфекции не было ни у одного человека [18]. По данным S.Nakata et al., в Кении уровень сероконверсии к норовирусам генотипов 1 и 2 был неодинаков: к возрасту 2 года антитела к генотипам 1 и 2 появлялись приблизительно у 50% населения и в случае инфицирования норовирусами генотипа 1 сохранялись на уровне 50–70% в течение всей жизни, тогда как при инфицировании норовирусами генотипа 2 к 12–19 годам антитела обнаруживались уже у 90–100% населения и оставались на стабильно высоком уровне (~90%) в последующие годы [12]. В результате серологического исследования, проведенного S.Nakata et al., было показано, что эпидемиология сапо- и норовирусной инфекции генотипа 2 похожа: к 2–5 годам саповирусным гастроэнтеритом переболевает 70–80% населения, и число серопозитивных лиц сохраняется высоким (70–90%) во всех возрастных группах [12].

В Китае наблюдается несколько иная картина: при рождении 94–99% детей имеют антитела к норовирусам генотипов 1 и 2, к 7–11 мес жизни количество серопозитивных детей снижается до 36–41%, в течение последующих 5–6 лет происходит активная иммунизация детей, и к 7 годам антитела к генотипам 1 и 2 калицивирусов обнаруживаются уже у 100% детей [17].

Уровень заболеваемости калицивирусными гастроэнтеритами в разных возрастных группах населения неодинаков. Норовирусным гастроэнтеритом чаще болеют дети от 0 до 11 лет (до 80% всех случаев) и взрослые старше 64 лет (13%). У людей среднего возраста норовирусный гастроэнтерит встречается достаточно редко. Саповирусы поражают детей младшего возраста (19% всех случаев зарегистрированы у детей первых 6 мес жизни), реже встречаются у детей 1–11 лет (5–9%) и у людей старшего возраста (более 64 лет – 3%). Ни у кого из обследованных в возрасте 12–64 лет саповирусная инфекция не обнаружена [14]. Учитывая данные о 90–100% серопозитивности взрослого населения и значительно меньшем разнообразии саповирусов (4 кластера по сравнению с 7 кластерами генотипа 1 и 8 кластерами генотипа 2 норовирусов), можно предположить наличие более эффективной иммунной защиты от саповирусов, нежели от норовирусов [12].

Принимая во внимание утверждение об отсутствии длительного протективного иммунитета при норовирусной инфекции, можно допустить, что число взрослых, которые инфицируются норовирусами, не отличается от такового среди детей [19, 20]. Причинами меньшей зарегистрированной заболеваемости взрослого населения могут быть

1) большее число бессимптомных форм, что обусловлено зрелостью иммунной системы; 2) большее число легких форм заболевания с исчезновением всех симптомов в течение 1–2 дней и соответственно меньшей обращаемости за медицинской помощью.

Восприимчивость. Установлено существование лиц, невосприимчивых к норовирусной инфекции [21]. В эксперименте у 9 (17,6%) из 51 инфицированного вирусом Норфолк (генотип 1) клинические проявления заболевания отсутствовали, не изменялся уровень гуморальных антител к норовирусу и вирусные маркеры (РНК методом полимеразной цепной реакции и поверхностный белок методом иммуноферментного анализа) не обнаруживались в фекалиях. У 13 (30,9%) из 42 заболевших наблюдалась бессимптомная форма инфекции (повышение уровня антител к норовирусу на фоне полного здоровья). И только у 29 (58,8%) из 51 развился острый норовирусный гастроэнтерит. Позже была выдвинута гипотеза о связи между резистентностью к норовирусам и АВ0-группами крови [22, 23]. Так, наличие антигена В в фенотипах В0, ВВ и АВ (III и IV группа крови) достоверно снижало риск заболевания норовирусным гастроэнтеритом генотипа 1: невосприимчивы к инфекции оказались 100% людей с фенотипом АВ и 40% – с фенотипом В0, ВВ; инфекция протекала в стертой форме у остальных 60% обследованных с III группой крови [23]. Аналогичные данные были получены во время вспышки острого гастроэнтерита, произошедшей в британских военных частях, дислоцированных в Афганистане [22, 24].

Недавно работы по изучению взаимодействия норовирусов генотипа 1 с системой групповых антигенов АВН получили продолжение [25]. Оказалось, что вирусоподобные частицы связываются с клетками только людей секреторного типа (Se+) (на клетках и в жидкостях организма, которых обнаруживаются группоспецифические антигены А, В и Н). Ген FUT2 кодирует белок α -фукозилтрансферазу, который, участвуя в реакции модификации, приводит к образованию антигена Н типа 1. Рецептор Н типа 1 является предшественником групповых антигенов системы АВ0 и Lewis, представленных на поверхности эпителиоцитов и эритроцитов.

Оказалось, что *in vitro* вирус Норфолк связывается с антигеном Н типа 1. Среди европейского населения 20% являются гомозиготными носителями рецессивной инактивирующей мутации G428A в гене FUT2, и эпителиальные клетки таких людей не имеют антигена Н типа 1. Следовательно, такие лица (несекреторный тип (Se–)) резистентны к норовирусной инфекции [25].

Данная гипотеза получила экспериментальное подтверждение. При заражении добровольцев было установлено, что в 100% случаев пациенты несекреторного типа (Se–) оставались невосприимчивыми к вирусу Норфолк (генотип 1) даже при введении максимальных инфицирующих доз вируса. Но был обнаружен некоторый парадокс: у большинства резистентных к вирусу Норфолк Se– обследованных лиц были обнаружены IgG-антитела, свидетельствующие о перенесенной ранее норовирусной инфекции. Было высказано предположение, что среди всего разнообразия норовирусов существуют изоляты, способные инфици-

цировать людей несекреторного типа и индуцировать появление антител, вступающих в перекрестные взаимодействия с вирусом Норфолк [25].

Исследования P.Huang et al. подтверждают предположение о неоднородной восприимчивости к норовирусной инфекции [26]. При изучении взаимодействия *in vitro* нескольких норовирусов генотипов 1 и 2 с антигенами систем ABO, Lewis и Se в слюне было обнаружено, что вирусы, принадлежащие к одному генотипу, связываются с различными групповыми антигенами. Так, вирусы генотипа 2 *Grimbsy* (кластер 4) и *Hillington* (кластер 5) поражают лиц секреторного типа, а норовирус генотипа 2 *Idaho falls* (кластер 6) инфицирует только людей несекреторного типа. При этом норовирус *Grimbsy* связывается с антигенами слюны всех лиц секреторного типа, тогда как норовирус *Hillington* взаимодействует только со слюной лиц, имеющих антигены A и B. В работе P.Huang et al. также было продемонстрировано избирательное взаимодействие норовирусов генотипа 1 со слюной всех представителей секреторного типа, за исключением лиц, имеющих антиген B (III и IV группа крови), что является подтверждением клинических наблюдений [22–24] и экспериментальных работ *in vivo*, проведенных L.Lindesmith et al. [25].

Таким образом, справедливо утверждение, что все изоляты норовирусов могут по-разному связываться с групповыми антигенами систем ABO, Lewis. Вероятно, это является причиной доминирования одних изолятов норовирусов над другими: например, норовирусы кластера 4 инфицируют всех индивидуумов секреторного типа, т.е. ~ 80% европейского населения, и поэтому вызывают до 50–90% всех вспышек калицивирусных гастроэнтеритов [26]. И, наоборот, лиц, восприимчивых к норовирусам генотипа 1, несколько меньше (I, II и реже III группа крови), и, вероятно, поэтому норовирусы генотипа 1 примерно в 10 раз реже, чем норовирусы генотипа 2, вызывают острые гастроэнтериты.

Итак, существует 3 типа реакций, развивающихся у человека при инфицировании норовирусами: 1) генетически обусловленная резистентность к вирусу (описана выше); 2) развитие короткого протективного иммунитета и невосприимчивость к инфекции; 3) восприимчивость, даже при повторных заражениях (рис. 2).

Распространенность. Заболевания калицивирусной природы регистрируются в виде спорадических случаев (характерно для детей), групповых заболеваний и массовых вспышек. Считается, что реальное число спорадических случаев в 300 раз превышает число зарегистрированных. Для сравнения, этот показатель составляет 3 и 10 при сальмонеллезной и кампилобактериозной инфекциях соответственно [27]. Частота определения калицивирусов в фекалиях детей, больных острыми кишечными инфекциями, составляет 6–17% от общего числа заболевших, причем норовирусы генотипа 1 встречаются приблизительно в 10 раз реже норовирусов генотипа 2 [13, 15, 28–30]. У детей саповирусы, по разным данным, вызывают 3–19% случаев острых кишечных инфекций [9]. У взрослых саповирусная инфекция встречается крайне редко [4, 9]. По нашим данным норовирусы генотипа 1 были выявлены у 0,6% детей с острыми кишечными инфекциями, норовирусы генотипа 2 – у 20%, саповирусы – у 0,4% (данные не опубликованы).

По данным B.Svenungsson et al., у взрослых калицивирусный гастроэнтерит составляет не более 3% от общей суммы спорадических случаев острых кишечных инфекций, хотя столь низкая частота встречаемости данного возбудителя может быть связана с низкой чувствительностью лабораторного исследования, использованного в работе, – электронной микроскопии [31]. В исследовании B.Foley et al. частота обнаружения норовирусов генотипа 2 в фекалиях больных в возрасте 40–70 лет равнялась 10,5% (аналогичные данные для детей 3–10 лет), а у пожилых старше 70 лет норовирусы встречались в 4 раза чаще – в 42% случаев [4].

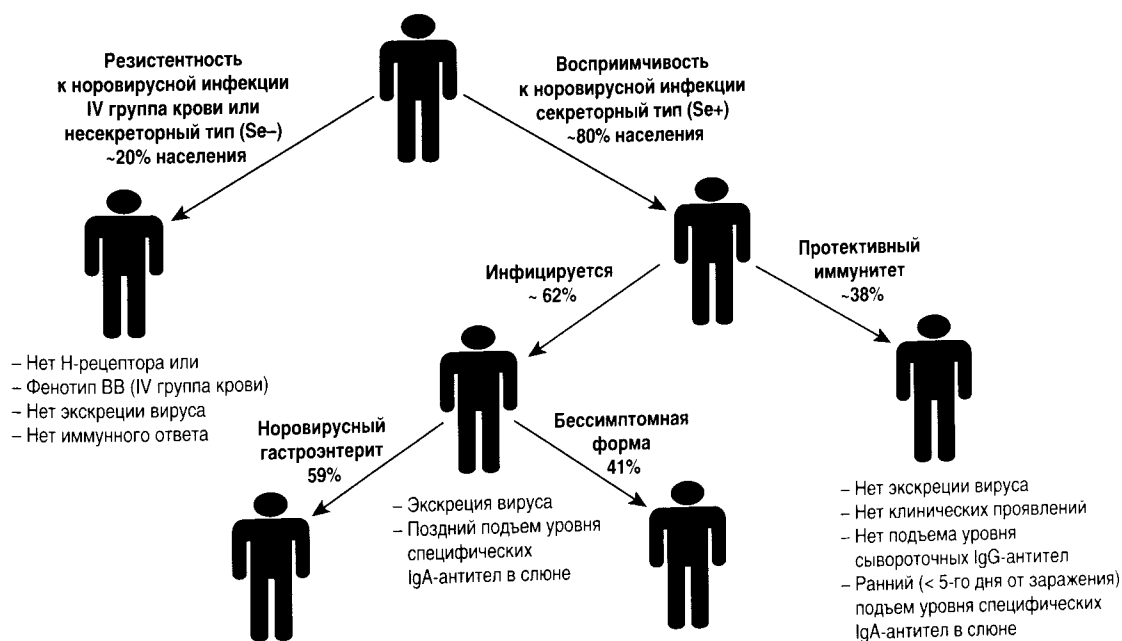


Рис. 2. Модель различных типов взаимодействия с норовирусной инфекцией (на примере норовируса генотипа 1 Norwalk /1968/US) [25].

Калицивирусы вызывают 36–40% вспышек острых кишечных инфекций, или 90% вспышек острых кишечных инфекций небактериальной природы [32–34]. Большинство вспышек связано с норовирусами генотипа 2, реже генотипа 1, а саповирусы вызывают лишь незначительную часть случаев массовой заболеваемости [32, 35, 36].

Не вызывает сомнений доминирование норовирусов генотипа 2 над норовирусами генотипа 1: в 94–98% массовых и спорадических случаев гастроэнтеритов были обнаружены представители генотипа 2 [30, 37]. Циркулирующие изоляты норовирусов отличаются гетерогенностью, но наиболее часто обнаруживаются норовирусы генотипа 2 кластера 4 [26]. Во многих исследованиях выявлены эндемичные вирусы, которые преобладают над циркулирующими изолятами других кластеров в данном географическом регионе [4, 30, 37]. При многолетнем изучении молекулярной эпидемиологии норовирусов отмечена смена доминирующих изолятов [10].

Сезонность. Большинство исследователей в разных странах мира отмечают выраженную сезонность калицивирусной инфекции: число ее случаев резко возрастает в осенне-зимнее время и достигает максимума в декабре [38]. Подъем заболеваемости норовирусной инфекцией начинается на 1–2 мес раньше, чем ротавирусной инфекции, – в сентябре–октябре, а рост числа заболеваний саповирусной инфекцией немного запаздывает и отмечается только к февралю [32, 39]. Летом регистрируются единичные эпизоды калицивирусной инфекции.

Тем не менее большинство вспышек и массовых заболеваний происходит в течение всего года, без сезонных колебаний. Исключение составляют лишь вспышки в больницах, увеличение числа которых происходит одновременно с ростом спорадической заболеваемости и становится максимальным в период с ноября по апрель [32, 33].

Пути передачи инфекции. Сведения о животных как источниках заражения людей отсутствуют. Кроме того, до сих пор не удается воспроизвести калицивирусную инфекцию в экспериментальных условиях на животных.

Калицивирусная инфекция – высококонтагиозное заболевание с фекально-оральным механизмом передачи. Инфекция распространяется контактно-бытовым, пищевым и водным путями. При развитии вспышек в различных лечебно-профилактических учреждениях инфекция передается контактно-бытовым путем в 85% случаев [33]. При массовом заражении людей в местах общественного питания, гостиницах и во время развлекательных мероприятий доминирует пищевой путь инфицирования, с последующим распространением инфекции контактно-бытовым путем и развитием вторичных очагов. Для пищевого пути инфицирования не характерны сезонные колебания. По данным национальной системы надзора США FoodNet, 56% пищевых вспышек острых кишечных инфекций было вызвано калицивирусами. Следует предположить, что часть вспышек кишечных инфекций неустановленной этиологии, протекающих по типу пищевых токсикоинфекций, имеет не бактериальную природу, как считалось ранее, а именно калицивирусную [40].

Калицивирусы обнаруживают в многочисленных продуктах питания: морепродуктах, свежих ягодах и овощах, пти-

це, мясе, хлебобулочных изделиях [11, 33]. Считается, что массовые заболевания норовирусным гастроэнтеритом ассоциированы с морепродуктами (чаще устрицами), которые контаминированы сточными водами при нарушении условий выращивания и транспортировки, а затем не проходят должную термическую обработку [11, 39, 41, 42]. Кроме зараженных продуктов, источником инфекции часто являются сотрудники мест общественного питания, участвующие в приготовлении пищи. Более одной трети пищевых вспышек связано с инфицированным персоналом [33].

Несмотря на длительное (1–2 мес) выделение вируса с фекалиями, в Великобритании сотрудникам мест общественного питания разрешается возвращаться на работу после перенесенного норовирусного гастроэнтерита уже через 48 ч с момента прекращения диареи [14, 21]. Необходимо отметить, что при этом не требуется проведение никаких лабораторных исследований [27].

Не менее актуальным является водный путь передачи калицивирусной инфекции. Неоднократно описаны вспышки, вызванные загрязнением питьевой воды канализационными стоками [43, 44]. В связи с высокой устойчивостью норовирусов к действию дезинфектантов и низкой инфицирующей дозой происходит накопление вируса в источниках питьевой воды (например, колодцах), что приводит к возникновению вспышечной заболеваемости.

Одним из факторов, способствующих передаче калицивирусной инфекции контактно-бытовым путем, является мелкодисперсный аэрозоль рвотных масс, который либо, распыляясь, попадает в верхние дыхательные пути и проглатывается вместе со слюной, либо через плохо вымытые руки попадает в пищу или передается контактно-бытовым путем [36, 45]. Было подсчитано, что при рвоте в окружающую среду выделяется 30 млн. вирусных частиц, при этом инфицирующая доза составляет всего 10–100 вирусных частиц, поэтому вероятность аэрогенного распространения инфекции высока, особенно при большом скоплении людей, принимающих пищу (в местах общественного питания) [46]. Диссеминация вирусов происходит также через контаминированные предметы, на которых вирусы остаются жизнеспособными в течение длительного времени [47]. Это является причиной частого возникновения вторичных случаев инфекции, поддерживая тем самым волнообразную заболеваемость в очаге.

Вспышечная заболеваемость. По данным многочисленных исследований, в Европе вспышки калицивирусной инфекции регистрируются в больницах – 40–50%, лечебно-профилактических учреждениях с длительным пребыванием контингента (дома престарелых, детские дома и т.п.) – 26–39%, гостиницах – 7,8%, школах – 4–4,5%, местах общественного питания – 6% [32, 33]. В США, напротив, рестораны и кафе являются наиболее частым местом возникновения вспышек – 49%, реже поражаются дома престарелых – 30% и школы – 10% [11]. Вспышки калицивирусной инфекции зарегистрированы на круизных пассажирских и военных судах, во время футбольных матчей, а также военных действий [11, 19, 24, 36, 48, 49]. Так, массовая заболеваемость норовирусным гастроэнтеритом была зафиксирована в наземных подразделениях армии США во время операции «Буря в пустыне» в Ираке в 1991 г. [49]. Во время войны в В

Афганистане в 2002 г. среди британских военных также была зарегистрирована вспышка норовирусного гастроэнтерита, отличавшаяся тяжелым течением [24].

Во время вспышек в больницах, домах престарелых и других лечебно-профилактических учреждениях заболевают до 80% всех находившихся в стационаре, из них 45–60% пациентов и 25–40% обслуживающего персонала [35]. Там же фиксируются и самые многочисленные вспышки (более 50 человек).

Вспышки калицивирусной инфекции охватывают от 2 до 1024 человек, в половине случаев число пострадавших не превышает 9–30 [33, 39]. Их длительность колеблется от нескольких дней до нескольких месяцев. Наиболее продолжительные (8–9 дней) эпизоды зафиксированы в больницах, школах и различных лечебно-профилактических учреждениях, более короткие (2–5 дня) – при инфицировании в местах общественного питания и в гостиницах [33].

Клиническая картина

Патоморфология и патогенез. Изучение патологических проявлений инфекции проводилось только в экспериментах по заражению добровольцев. У всех инфицированных вирусом Норфолк (генотип 1) или Гавайи (генотип 2) были описаны кратковременные воспалительные изменения в слизистых оболочках верхних отделов тонкой кишки, характерные для острых энтеритов, сопровождающиеся атрофией ворсинок. Состояние слизистых оболочек желудка и прямой кишки оставалось без патологических изменений. Патоморфологическая картина при норовирусном гастроэнтерите характеризовалась утолщением и укорочением отчетных ворсинок, инфльтрацией мононуклеарами собственной пластинки [21]. Кроме того, отмечалось снижение ферментативной активности клеток щеточной каймы и развитие вторичной дисахаридной недостаточности, при этом уровень аденилатциклазы в слизистых тонкой кишки не изменялся [50].

Таким образом, гистологические изменения в слизистой оболочке тонкой кишки при гастроэнтерите, вызванном норовирусами, очень сходны с картиной ротавирусного гастроэнтерита, но отличия состоят в том, что при норовирусной инфекции в апикальном отделе эпителиоцитов отмечается вакуолизация цитоплазмы и увеличивается глубина крипт, чего не наблюдается при ротавирусном гастроэнтерите [51]. Механизм патогенеза двух заболеваний, по-видимому, также имеет общие черты – нарушается всасывание дисахаридов, лактозы, что приводит к появлению водянистой диареи.

Иммунитет. В настоящий момент нет животных моделей норовирусной инфекции, и, кроме этого, до сих пор не удается культивировать калицивирусы. Поэтому большинство работ, посвященных иммунной защите при норовирусной инфекции, основано на модельных экспериментах по инфицированию добровольцев и изучению взаимодействия вирусоподобных частиц с сыворотками пациентов. В связи с этим большинство вопросов иммунной защиты при норовирусной инфекции остается открытым.

Приобретенный иммунитет. Нет однозначных данных о том, как долго сохраняется защитный иммунитет после перенесенной норовирусной инфекции. В экспериментах

по инфицированию добровольцев показано, что иммунитет от повторного заболевания, вызванного гомологичным вирусом, сохраняется, по разным данным, от 6–14 нед до нескольких месяцев и лет [20, 21]. Считается, что заболевание повторяется при реинфицировании гомологичным вирусом спустя 27–42 мес после острого гастроэнтерита [20]. При инфицировании вирусом другого генотипа, например, вирусом Гавайи (генотип 2), у добровольцев, перенесших гастроэнтерит, вызванный вирусом Норфолк (генотип 1), вновь развивается острая инфекция [52].

Таким образом, доказано, что у пациентов, перенесших норовирусный гастроэнтерит, развивается кратковременный постинфекционный иммунитет, защищающий только от гомологичного вируса. Существует ли более продолжительная защита от повторной инфекции, не ясно. Также не ясно, как изменяется восприимчивость к повторному заражению людей, перенесших инфекцию: появляется резистентность или, наоборот, повышается риск заболевания [19, 20]. Многочисленные наблюдения показали отсутствие протективных свойств специфических антител у взрослых, тогда как у детей существовала корреляция между наличием антител и защитой от повторного заражения [19, 20, 53]. Данный парадокс, вероятно, объясняется тем, что в детском возрасте контакт с норовирусами происходит настолько часто, что в организме постоянно присутствуют факторы кратковременной иммунной защиты [53]. Вероятно, немаловажную роль в противовирусном иммунитете играют неспецифические факторы местной защиты, обусловленные наличием секреторных IgA антител.

Клиническая симптоматика. При изучении калицивирусной инфекции основное внимание всегда уделялось эпидемиологическим и диагностическим аспектам проблемы, и работ, посвященных подробному описанию клинической симптоматики, крайне мало. Считается, что для острого норовирусного гастроэнтерита характерны только легкие формы заболевания, течение болезни непродолжительное, без осложнений, исход, как правило, благоприятный, и поэтому лечения не требуется [16, 24, 27, 33, 48]. Были даже сформулированы диагностические критерии Каплана, позволяющие с высокой вероятностью предположить, что вспышка острой кишечной инфекции имеет норовирусную природу: большое число заболевших одновременно, инкубационный период 15–50 ч, наличие симптомов острого гастроэнтерита (чаще рвоты) более чем в 50% случаев, средняя продолжительность заболевания 12–60 ч, отсутствие бактериальных возбудителей в фекалиях больных [54]. Еще один диагностический критерий, предложенный С. Hedberg и М. Osterholm, предполагает более частое возникновение рвоты, чем повышение температуры, у больных норовирусной инфекцией [55].

Вряд ли подобное описание клинической картины можно экстраполировать на всех людей, потенциально восприимчивых к данному возбудителю. Дело в том, что вспышки происходят, как правило, среди взрослого населения (дома престарелых, больницы, гостиницы, рестораны, круизные пароходы, армейские подразделения) и вызываются одним типом вирусов, тогда как наиболее восприимчивая к инфекции часть населения – это дети, а в популяции

циркулирует великое разнообразие вирусов. Наиболее подробное описание клинической картины калицивирусной инфекции дали ученые из Нидерландов, проведя большое популяционное исследование спорадических случаев острых кишечных инфекций [14].

Большинство эпизодов норовирусного гастроэнтерита протекает в легкой и средне-тяжелой формах, госпитализация требуется редко (330 из 100 000 случаев), заболевание заканчивается самовыздоровлением, однако возможны смертельные исходы (у пожилых и иммуносупрессированных больных) с частотой 75 на 100 000 заболевших [33].

Заболевание начинается остро, продромального периода нет. Инкубационный период составляет 12–48 ч [16, 24, 27, 33]. В клинической картине заболевания ведущим является синдром гастроэнтерита, который характеризуется развитием диареи (в 87% случаев при норовирусной и в 95% при саповирусной инфекции), рвоты (74 и 60% соответственно), болей в животе и тошноты. Синдром интоксикации выражен умеренно и представлен лихорадочной реакцией у 32 и 43% больных с норовирусной и саповирусной инфекцией соответственно. Обращает внимание то, что у детей первого года жизни в клинической картине норовирусного гастроэнтерита доминирует диарейный синдром (95%), рвота отмечается только у 59%, и температурная реакция сопровождает заболевание всего у 24% больных. У больных саповирусным гастроэнтеритом в данной возрастной группе перечисленные симптомы встречаются чаще, и заболевание протекает несколько тяжелее (диарея – 95%, рвота – 44%, лихорадка – 50%). У взрослых больных норовирусным гастроэнтеритом диарея (91%) практически всегда сопровождается рвотой (82%), выраженными болями в животе, и, в отличие от детей первого года жизни, температурная реакция отмечается практически в 2 раза чаще (в 45% случаев). При саповирусном гастроэнтерите частота обнаружения основных симптомов (диарея, рвота, боли в животе и лихорадка) в разных возрастных группах одинаковая [14, 16].

Продолжительность заболевания определяется сроками нормализации стула – в среднем 5 и 6 дней для норовирусной и саповирусной инфекций соответственно. У части больных норовирусным гастроэнтеритом (~20% детей первого года жизни и ~10% взрослых) диарейный синдром сохраняется до 10 дней и более (в редких случаях диарея продолжается более 28 дней) [14]. Ранее было установлено, что более длительная диарея (в сравнении с ротавирусным гастроэнтеритом) характерна для саповирусной инфекции и может продолжаться в течение 2 нед [12].

Рвота прекращается в первые 1–2 дня заболевания, одновременно с лихорадочной реакцией. Однако у части детей младшего возраста рвота сохраняется в течение недели от начала заболевания. Длительность рвоты уменьшается с увеличением возраста пациентов. В 75% случаев гастроэнтериты характеризуются как среднетяжелые, в остальных – как легкие [14].

Вероятно, разная продолжительность и частота встречаемости симптомов гастроэнтерита обусловлена как индивидуальными факторами (восприимчивость, преморбидный фон и др.), так и генетическим разнообразием циркулирующих норо- и саповирусов. Для подтверждения этой

гипотезы и сравнения с приведенной выше клинической характеристикой норовирусной инфекции следует описать клинику вспышки гастроэнтерита, вызванного норовирусом генотипа 2 [16]. Диарейный синдром поражал 72% взрослых и 52% детей, рвота встречалась чаще у детей (81%), чем у взрослых (64%). Дети и взрослые с одинаковой частотой жаловались на тошноту и сильные боли в животе, частота лихорадочных реакций также была практически одинаковой (35 и 44% соответственно). Одна треть заболевших детей перенесли острый гастрит, 14% – острый энтерит. Симптомы заболевания купировались в течение 3–4 дней, после чего наступало выздоровление [16].

Экскреция вирусов происходит с рвотными массами и фекалиями, и максимальное количество вируса выделяется в первые дни болезни и продолжается в течение 2 нед и более от начала заболевания [21]. У 1/4 больных, большую часть из которых составляли дети первого года жизни, наличие норовирусов в фекалиях было зафиксировано в течение 3 нед. Элиминация саповирусов происходила быстрее, и к 15-му дню от начала заболевания вирус в фекалиях был обнаружен только у 14% пациентов, а уже к концу 3-й недели саповирусы не выявлялись. Длительность экскреции вирусов уменьшалась прямо пропорционально возрасту пациентов и не зависела от тяжести перенесенного заболевания. Вероятно, скорость очищения организма от калицивирусов зависит от типа возбудителя и от эффективности специфической иммунной защиты.

Безусловно, длительность экскреции вирусов напрямую зависит от метода детекции вируса. Чем выше чувствительности диагностического метода, тем больше сроки элиминации возбудителя. Мы наблюдали длительное (более 7 недель) выделение норовируса генотипа 2 с фекалиями при нормальном самочувствии и оформленном стуле у ребенка 10 мес (данные не опубликованы). Длительная экскреция вируса и большое число (41%) бессимптомных форм заболевания иллюстрируют механизмы, поддерживающие циркуляцию вируса и стабильно высокий уровень спорадической и вспышечной заболеваемости [25].

Диагностика

Постановка диагноза калицивирусного гастроэнтерита по клинической симптоматике, особенно при спорадической заболеваемости, вряд ли представляется возможной ввиду сходства с рядом инфекционных заболеваний и отсутствия патогномичных признаков. В случае вспышечной заболеваемости рекомендуется придерживаться диагностических критериев Каплана и Гедберга [54, 55]. Но для этиологического подтверждения диагноза необходимы лабораторные исследования.

Лабораторные исследования. Лабораторная диагностика калицивирусной инфекции основывается на нескольких методических подходах, таких как электронная микроскопия, иммуноферментный анализ и молекулярные методы исследования, среди которых оптимальным является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Главным недостатком электронной микроскопии является низкая чувствительность исследования. В связи с этим электронная микроскопия практически не используется для рутинной диагностики

калицивирусной инфекции и все реже применяется в качестве эталонного метода при расследовании вспышек.

Иммуноферментные тест-системы для определения антигенов и антител не позволяют выявлять все разновидности калицивирусов, что связано с высокой вариабельностью поверхностных белков, используемых для создания подобных диагностикумов. Пока остается открытым вопрос о наличии перекрестных серологических реакций между вирусами двух генетических групп или одной генетической группы, но принадлежащих к разным кластерам. Соответствие между генетическим и антигенным разнообразием калицивирусов пока не выявлено [3, 7]. Долгое время считалось, что у норовирусов генотипов 1 и 2, и тем более у саповирусов, отсутствуют общие антигенные эпитопы. Был проведен ряд работ по созданию моноклональных антител, каждое из которых отличалось строгой специфичностью и не обладало способностью вступать в перекрестные реакции с другими вирусами [56]. Однако в 2002 г. N.Kitamoto et al. описали гибридную клеточную линию, полученную на мышах, иммунизированных *per os* норовирусными вирусоподобными частицами. Моноклональные антитела к вирусу Норфолк (генотип 1) и вирусу Кашима (генотип 2), продуцируемые гибридомой, обладали перекрестной реактивностью и узнавали общие антигенные детерминанты на вирусах генотипов 1 и 2 одновременно [7]. Кроме этого, были впервые получены моноклональные антитела к саповирусам.

Таким образом, сейчас ведутся активные разработки иммуноферментных тест-систем для одновременной детекции антигенов норовирусов генотипов 1 и 2, а также саповирусов, и уже появились первые сообщения о коммерчески доступных иммуноферментных тестах (Dako Cytomation, Ely, UK) [57].

Практически все данные по эпидемиологии и клинике калицивирусной инфекции были получены с помощью ПЦР – прямого метода молекулярной диагностики, позволяющего выявлять вирусную РНК как в клиническом материале, так и в объектах окружающей среды, включая пищевые продукты. Практически каждый исследователь калицивирусной инфекции стремился предложить собственный формат ПЦР и выбрать специфические праймеры. Это привело к накоплению огромного опыта и материала, позволяющего в скором времени выбрать наилучшие условия ПЦР для стандартизации исследований во всем мире. Следует заметить, что нами также были предложены и успешно опробованы на клиническом материале оригинальные условия ПЦР [13].

Лечение и вакцинопрофилактика

На сегодняшний день специфического лечения норовирусной инфекции нет. В настоящее время проводятся работы по созданию профилактических вакцин против норовирусной инфекции. Пока нет данных о необходимости тотальной вакцинации. Но очевидно, что было бы целесообразным вакцинировать организованные коллективы людей (военные, туристы, контингент домов престарелых и детских домов), вспышки среди которых часты и социальны значимы [50].

Проблемами для создания вакцин являются 1) спорные вопросы иммунной защиты, в том числе отсутствие достоверных данных о длительности иммунитета и эффективности местной защиты; 2) генетическое разнообразие норовирусов; 3) отсутствие перекрестного иммунитета при инфицировании разными типами норовирусов; 4) невозможность культивирования калицивирусов; 6) отсутствие животных моделей заболевания.

В настоящее время ведутся работы по созданию пероральных мукозальных вакцин на основе вирусоподобных частиц, которые содержат 180 копий поверхностного белка норовирусов, не реплицируются, но обладают способностью к самосборке. Также вирусоподобные частицы кислотостойчивы и, вероятно, проникают в пейеровы бляшки. Перечисленные свойства являются важными факторами пригодности вирусоподобных частиц для создания вакцин на их основе [50].

В доклинических испытаниях по пероральной и интраназальной иммунизации мышей вирусоподобными частицами с добавлением и без добавления усиливающего иммунный ответ адьюванта (холерный токсин) были описаны специфический гуморальный ответ (у 100% мышей появлялись специфические IgG-антитела) и локальная реакция организма в виде повышения уровня IgA в фекалиях [58, 59]. Затем умеренная иммуногенная активность (~5-кратное увеличение титра IgG-антител) вирусоподобных частиц в отсутствие адьювантов была продемонстрирована в клинических испытаниях на добровольцах [60]. Следует отметить, что иммунный ответ при пероральном введении вирусоподобных частиц был значительно ниже, чем при инфицировании добровольцев живым норовирусом. Во всех перечисленных работах использовали вирусоподобные частицы, полученные в бакуловирусной системе.

Недавно были созданы экспериментальные линии трансгенных растений (табак и картофель), экспрессирующих поверхностный белок норовирусов [61, 62]. При трехкратной иммунизации трансгенным картофелем у добровольцев были получены следующие результаты: серологическая реакция в виде повышения уровня IgG, IgM в 12 и 7 раз зафиксирована у 30 и 40% испытуемых соответственно; повышение секреторных IgA в стуле и мононуклеарных клетках крови отмечено у 30 и 95% пациентов соответственно [62].

Остается неясным, насколько сильную и продолжительную защиту способен обеспечить иммунный ответ, индуцируемый вирусоподобными частицами. В данный момент нет возможности создания диагностикумов для выявления вируснейтрализующих антител (так как до сих пор не удается культивировать калицивирусы) и оценки напряженности протективного иммунитета. Кроме того, существуют опасения о развитии иммунной толерантности к живым вирусам после пероральной или интраназальной вакцинации с использованием трансгенных растений. Тем не менее в скором времени следует ожидать продолжения исследований по разработкам мукозальных вакцин. В управлении по пищевым продуктам и лекарственным средствам США (FDA) в настоящее время находятся на рассмотрении проекты, посвященные иммунизации добровольцев норовирусными вакцинами, получен-

ными из трансгенных томатов, с последующим инфицированием живым норовирусом [63].

В настоящем обзоре литературы обобщены последние данные по таксономии и классификации, эпидемиологии и клинике калицивирусной инфекции, описаны основные работы, касающиеся иммунного ответа и проблемы резистентности к данной инфекции. Некоторые вопросы патогенеза и иммунологии остаются нерешенными, и подчас противоречивыми, но тем не менее заслуживающими внимания. В связи с большим количеством работ, посвященных лабораторной диагностике норовирусной и саповирусной инфекции, нам не представляется возможным подробное освещение этой проблемы в настоящем обзоре.

Литература

- Green K.Y., Ando T., Balayan M.S., et al. Taxonomy of the Caliciviruses. *JID* 2000; 181(2): 322–30.
- ICTV message. [online] [Cited 19 December 2002]. <http://www.danforthcenter.org/iltab/ICTVnet/asp/iPublicMessageDisplayPost.asp?PID=33>.
- Ando T., Noel J.S., Fankhauser R.L. Genetic classification of «Norwalk-like viruses». *JID* 2000; 181(2): 336–48.
- Foley B., O'Mahony J., Morgan S.M. Detection of sporadic cases of Norwalk-like virus (NLV) and astrovirus infection in a single Irish hospital from 1996–1998. *J Clin. Virol.* 2000; 17: 109–17.
- Oliver S.L., Dasriardi A.M., Wong S., et al. Molecular characterization of bovine enteric caliciviruses: a distinct third genogroup of noroviruses (Norwalk-like viruses) unlikely to be of risk to humans. *J Virol* 2003; 77: 2789–98.
- Karst S.M., Wobust C.E., Lay M., et al. STAT1-dependent innate immunity to a Norwalk-like virus. *Science* 2003; 299: 1575–8.
- Kitamoto N., Tanaka T., Natori K., et al. Cross-reactivity among several recombinant calicivirus virus-like particles (VLPs) with monoclonal antibodies obtained from mice immunized orally with one type of VLP. *J Clin Microbiol* 2002; 40(7): 2459–65.
- Schuffenecker I., Ando T., Thouvenot D., et al. Genetic classification of «Sapporo-like viruses». *Arch Virol* 2001; 146: 2115–32.
- Vinje J., Deiji H., van der Heide R., et al. Molecular detection and epidemiology of Sapporo-like viruses. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 530–6.
- Iritani N., Seto Y., Kubo H., et al. Prevalence of Norwalk-like virus infections in cases of viral gastroenteritis among children in Osaka City, Japan. *J Clin Microbiol* 2003; 41: 1756–9.
- Centers for Disease control and Prevention. «Norwalk-Like viruses.» Public health consequences and outbreak management. *MMWR* 2001; 50(No. RR-9): 2–10.
- Nakata S., Honma S., Numata K., et al. Prevalence of human calicivirus infection in Kenya as determined by enzyme immunoassays for three genogroups of the virus. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3160–3.
- Мухина А.А., Шипулин Г.А., Боковой А.Г. и др. Первый опыт изучения калицивирусной инфекции у детей в г. Москве. *Вопросы вирусологии* 2002; 5: 15–21.
- Rockx B., Wit M., Vennema H., et al. Natural history of human Calicivirus infection: a prospective cohort study. *CID* 2002; 35: 246–53.
- Bon F., Dauvergne M., Tenenbaum D., et al. Prevalence of group A Rotavirus, Human Calicivirus, Astrovirus, and Adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 3055–8.
- Götz H., Ekdahl K., Lindback J., et al. Clinical spectrum and transmission characteristics of infection with Norwalk-like virus: finding from a large community outbreak in Sweden. *CID* 2001; 33: 622–8.
- Jing Y., Huo Y., Wang L.P., et al. Seroprevalence against Norwalk-like human calicivirus in Beijing, China. *J Med Virol* 2000; 60: 97–101.
- Greenberg H.B., Valdesuso J., Kapikian A.Z., et al. Prevalence of antibody to the Norwalk virus in various countries. *Infect Immun* 1979; 26: 270–3.
- Farkas T., Thornton S.A., Wilton N., et al. Homologous versus heterologous immune responses to Norwalk-like viruses among crew members after acute gastroenteritis outbreaks on 2 US navy vessels. *JID* 2003; 187: 187–93.
- Parrino T.A., Schreiber D.S., Trier J.S., et al. Clinical immunity in acute gastroenteritis caused by Norwalk agent. *N Engl J Med* 1977; 297: 86–9.
- Graham D.Y., Jiang X., Tanaka T., et al. Norwalk virus infection of volunteers: new insights based on improved assays. *JID* 1994; 170: 34–43.
- Hennessy E.P., Green A.D., Connor M.P., et al. Norwalk Virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *JID* 2003; 188: 176–7.
- Hutson A.M., Atmar R.L., Graham D., et al. Norwalk virus infection and disease is associated with ABO histo-blood group type. *JID* 2002; 185: 1335–7.
- Ahmad K. Norwalk-like virus attacks troops in Afganistan. *The Lancet Infectious Disease* 2002; 2: 391.
- Lindesmith L., Moe C., Marionneau S., et al. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nature Medicine* 2003; 9(5): 548–53.
- Huang P., Farkas T., Marionneau S., et al. Noroviruses bind to human ABO, Lewis and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *JID* 2003; 188: 19–31.
- Cowden J.M. Winter vomiting. *BMJ* 2002; 324: 249–50.
- Koopmans M., Vinje J., de Wit M., et al. Molecular epidemiology of human enteric Caliciviruses in the Netherlands. *JID* 2000; 181(2): 262–9.
- Tompkins D.S., Hudson M.J., Smith H.R., et al. A study of infectious intestinal disease in England: microbiological findings in cases and controls. *Commun Dis Public Health* 1999; 2: 108–13.
- Kirkwood C.D., Bishop R.F. Molecular detection of human Calicivirus in young children hospitalized with acute gastroenteritis in Melbourne, Australia, during 1999. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2722–4.
- Svenungsson B., Lagergren A., Ekwal E., et al. Enteropathogens in adult patients with diarrhea and healthy control subjects: a 1-year prospective study in a Swedish clinic for infectious disease. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 770–8.
- Hedlund K.O., Rubilar-Abreu E., Svensson L. Epidemiology of Calicivirus infections in Sweden, 1994–1998. *JID* 2000; 181(2): 275–80.
- Lopman B.A., Adak G.K., Reacher M.H., et al. Two epidemiological patterns of Norovirus outbreaks: surveillance in England and Wales, 1992–2000. *Emerg Infect Dis* [serial online] 2003 Jan; available from: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol9no1/020175.htm>.
- Kapikian A.Z., Estes M.K., Chanock R.M. Norwalk group of viruses. In: Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M., et al. *Fields virology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 783–810.
- Gonin P., Couillard M. Genetic diversity and molecular epidemiology of Norwalk-like viruses. *JID* 2000; 182: 691–7.
- Becker K.M., Moe C.L., Southwick K.L., et al. Transmission of Norwalk virus during a football game. *N Engl J Med* 2000; 343: 1223–7.
- Maguire A.J., Green J., Brown D.W., et al. Molecular epidemiology of outbreaks of gastroenteritis associated with small round-structured viruses in East Anglia, United Kingdom, during the 1996–1997 Season. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 8189.
- Mounts A.W., Ando T., Koopmans M., et al. Cold weather seasonality of gastroenteritis associated with Norwalk-like viruses. *JID* 2000; 181(2): 284–7.
- Inouye S., Yamashita K., Yamadera S., et al. Surveillance of viral gastroenteritis in Japan: pediatric cases and outbreak incidents. *JID* 2000; 181(2): 270–4.
- Солодовников Ю.П., Зайцев Б.Е. Методические рекомендации по расследованию вспышек острых кишечных инфекций. М., 1997.
- Berg D., Kohn M., Farley T.A., et al. Multi-state outbreaks of acute gastroenteritis traced to fecal-contaminated oysters harvested in Louisiana. *JID* 2000; 181(2): 381–6.

Калицивирусная инфекция

42. Shieh Y., Monroe S.S., Fankhauser R.L., et al. Detection of Norwalk-like virus in shellfish implicated in illness. *JID* 2000; 181(2): 360–6.
43. Anderson A. D., Heryford A.G., Sarisky J.P., et al. A waterborne outbreak of Norwalk-like virus among snowmobilers – Wyoming, 2001. *JID* 2003; 187: 303–6.
44. Brown C.M., Cann J.M., Simons G., et al. Outbreak of Norwalk virus in a Caribbean island resort: application of molecular diagnostics to ascertain the vehicle of infection. *Epidemiol Infect* 2001; 126: 425–32.
45. Marks P.J., Vipond I.B., Carlisle D., et al. Evidence for airborne transmission of Norwalk-like virus (NLV) in a hotel restaurant. *Epidemiol Infect* 2000; 124: 481–7.
46. Caul E.O. Small round structured viruses: airborne transmission and hospital control. *Lancet* 1994; 343: 1240–2.
47. Kuusi M., Nuorti J.P., Maunula L., et al. A prolonged outbreak of Norwalk-like calicivirus (NLV) gastroenteritis in a rehabilitation center due to environmental contaminatin. *Epidemiol Infect* 2002; 129: 133–8.
48. Cramer E.H. Outbreaks of gastroenteritis associated with noroviruses on cruise ships – United states, 2002. *MMWR* 2002; 51: 1112–5.
49. McCarthy M., Estes M., Hyams K.C. Norwalk-like virus infection in military forces: epidemic potential, sporadic disease, and the future direction of prevention and control efforts. *JID* 2000; 181(2): 387–91.
50. Estes M.K., Ball J.M., Guerrero R.A., et al. Norwalk virus vaccines: challenges and progress. *JID* 2000; 181: 367–73.
51. Букринская А.Г., Грачева Н.М., Васильева В.И. Ротавирусная инфекция. М.: Медицина, 1989. 108–27.
52. Wyatt R.G., Dolin R., Blachlow N.R., et al. Comparison of tree agents of acute infectious nonbacterial gastroenteritis by cross-challenge in volunteers. *JID* 1974; 129: 709–14.
53. Matsui S.M., Greenberg H.B. Immunity to calicivirus infection. *JID* 2000; 181(2): 331–5.
54. Kaplan J.E., Gary G.W., Baron R.C., et al. Epidemiology of Norwalk gastroenteritis and the role of Norwalk virus in outbreaks of acute none-bacterial gastroenteritis. *Ann Intern Med* 1982; 96: 756–61.
55. Hedberg C.W., Osterholm M.T. Outbreaks of food-borne and waterborne viral gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev* 1993; 6: 199–210.
56. Jiang X., Wilton N., Zhong W.M., et al. Diagnosis of Human Caliciviruses by use of enzyme immunoassays. *J Clin. Microbiol.* 2000; 181(2): 349–59.
57. Richards A.F, Lopman B.A., Gunn A., et al. Evaluation of a commercial ELISA for detecting Norwalk-like virus antigen in faeces. *J Clin. Virol.* 2002; 4: 123–9.
58. Ball J.M., Hardy M.E., Atmar R.L., et al. Oral immunization with recombinant Norwalk-like particles induces a systemic and mucosal immune response in mice. *J Virol* 1998; 72: 1345–53.
59. Guerrero R.A., Ball J.M., Estes M.K., et al. Recombinant Norwalk-like particles administered by the oral or intranasal route are immunogenic in BALB-c mice. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 68–71.
60. Ball J.M., Graham D.Y., Opekun A.R., et al. Recombinant Norwalk-like virus particles given orally to volunteers: phase I study. *Gastroenterology* 1999; 117: 40–8.
61. Mason H.S., Ball J.M., Shi J.J. et al. Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunization in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 95: 5335–40.
62. Tacket C.O., Mason H.S., Losonsky G., et al. Human immune responses to a novel Norwalk virus vaccine delivered in transgenic potatoes. *JID* 2000; 182: 302–5.
63. Bonetta L. Edible vaccines: not quite ready for prime time. *Nature Medicine* 2002; 8(2): 94.