

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА АСТРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У ГОСПИТАЛИЗИРОВАННЫХ ВЗРОСЛЫХ В НОВОСИБИРСКЕ

Капустин Д. В.^{1,3}, Краснова Е. И.^{1,3}, Жираковская Е. В.², Хохлова Н. И.^{1,3}, Соколов С. Н.^{2,4}, Тикунова Н. В.², Куимова И. В.¹, Евстропов А. Н.¹, Кузнецова В. Г.¹, Панасенко Л. М.¹, Извекова И. Я.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (630091, Новосибирск, Россия)

² ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (Новосибирск, Россия)

³ ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (Новосибирск, Россия)

⁴ ФБУН Государственный научный центр вирусологии и биотехнологии «Вектор» Роспотребнадзора (Кольцово, Новосибирская область, Россия)

CLINICO-EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTIC OF ASTROVIRUS INFECTION IN HOSPITALIZED ADULTS IN NOVOSIBIRSK

Kapustin D. V.^{1,3}, Krasnova E. I.^{1,3}, Zhirakovskaia E. V.², Khokhlova N. I.^{1,3}, Sokolov S. N.^{2,4}, Tikunova N. V.², Kuimova I. V.^{1,3}, Evstropov A. N.¹, Kuznetsova V. G.¹, Panasenko L. M.¹, Izvekova I. Ya.¹

¹ Federal State Budget Educational Institution of Higher Education "Novosibirsk State Medical University" of the Ministry of Health of Russia (FSBEI HE NSMU MOH Russia) (630091, Novosibirsk, Russia)

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine of the SB RAS (Novosibirsk, Russia)

³ City Infectious Clinical Hospital No.1 (Novosibirsk, Russia)

⁴ State Research Center of Virology and Biotechnology Vector (Koltsovo, Novosibirsk Oblast, Russia)

Для цитирования: Капустин Д. В., Краснова Е. И., Жираковская Е. В., Хохлова Н. И., Соколов С. Н., Тикунова Н. В., Куимова И. В., Евстропов А. Н., Кузнецова В. Г., Панасенко Л. М., Извекова И. Я. Клинико-эпидемиологическая характеристика астровирусной инфекции у госпитализированных взрослых в Новосибирске. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;155(7): 67–72.

For citation: Kapustin D. V., Krasnova E. I., Zhirakovskaia E. V., Khokhlova N. I., Sokolov S. N., Tikunova N. V., Kuimova I. V., Evstropov A. N., Kuznetsova V. G., Panasenko L. M., Izvekova I. Ya. Clinico-epidemiological characteristic of astrovirus infection in hospitalized adults in Novosibirsk. Experimental and Clinical Gastroenterology. 2018;155(7): 67–72.

Капустин Д. В. — ассистент кафедры инфекционных болезней

Краснова Е. И. — заведующий кафедрой инфекционных болезней, д.м.н., профессор

Жираковская Е. В. — научный сотрудник лаборатории молекулярной микробиологии, к.б.н.

Хохлова Н. И. — доцент кафедры инфекционных болезней, к.м.н.

Соколов С. Н. — отдел «Коллекция микроорганизмов», научный сотрудник

Тикунова Н. В. — заведующий лабораторией Молекулярной микробиологии, д.б.н.

Куимова И. В. — профессор кафедры инфекционных болезней, д.м.н., доцент

Евстропов А. Н. — заведующий кафедрой микробиологии, профессор, д.м.н.

Кузнецова В. Г. — профессор кафедры инфекционных болезней, д.м.н., доцент

Панасенко Л. М. — профессор кафедры пропедевтики детских болезней, д.м.н., доцент

Извекова И. Я. — профессор кафедры инфекционных болезней, д.м.н.

Kapustin D. V. — assistant of the department of Infectious Diseases

Krasnova E. I. — Head of the department of Infectious Diseases, Doctor of Medicine, professor

Zhirakovskaia E. V. — Laboratory of Molecular Microbiology, Novosibirsk, researcher of the laboratory of molecular biology, candidate of biological sciences

Khokhlova N. I. — assistant professor of the department of Infectious Diseases, candidate of medical sciences

Sokolov S. N. — research fellow

Tikunova N. V. — Laboratory of Molecular Microbiology, Novosibirsk, head of the laboratory of molecular biology, doctor of biological sciences

Kuimova I. V. — professor of department of Infectious Diseases, Doctor of Medicine

Evstropov A. N. — Head of the department of Microbiology, Doctor of Medicine, professor

Kuznetsova V. G. — professor of department of Infectious Diseases, Doctor of Medicine

Panasenko L. M. — assistant professor of the department of Propaedeutics Childhood Diseases, Doctor of Medicine

Izvekova I. Ya. — professor of the department of Infectious Diseases, Doctor of Medicine

Хохлова Наталья Игоревна

Khokhlova Nataliya I.

talitas@bk.ru

Резюме

Цель исследования: определение клинико-эпидемиологических особенностей астровирусной инфекции у взрослых жителей Новосибирска, госпитализированных с острым гастроэнтеритом (ОГЭ), и генетическая характеристика выявленных изолятов астровируса.

Материалы и методы: Обследованы 1469 больных в возрасте от 15 лет до 91 лет, госпитализированных с диагнозом ОГЭ с января 2016 г. по февраль 2018 г. Наряду с общепринятыми методами диагностики, исследованы фекалии методом ПЦР на присутствие астровирусов, а также ротавирусов и норовирусов второй геногруппы.

Результаты: Вирусная этиология ОГЭ установлена у 311 (21.2%) человек. Астровирусная инфекция диагностирована у 27 (1.8%), уступая по частоте норовирусной (13.5%) и ротавирусной (5.7%). Астровирусы регистрировались преимущественно у пациентов в возрасте до 30 лет (88.9%). В половине случаев астровирусного ОГЭ (48.1%) установлено употребление накануне заболевания морепродуктов. Астровирусный ОГЭ протекал в среднетяжелой форме, характеризовался лихорадкой с первого дня болезни, у большинства больных субфебрильной (92.6%). У 81.4% пациентов наблюдалась водянистая диарея, у остальных 18.6% больных, заболевание протекало в форме острого гастрита. Достоверных отличий клинических симптомов, показателей гемограммы и копрограммы у больных астровирусным ОГЭ от других вирусных ОГЭ не установлено. В периоде наблюдения циркулировали астровирусы трех генотипов, HАstV-4 (48%), HАstV-1 (44.5%) и HАstV-8 (7.5%). В 2016 году HАstV-4 был доминирующим, а затем HАstV-1 стал преобладающим к концу 2017 года. У двух больных впервые в Новосибирске был определен HАstV-8.

Заключение: Отсутствие специфических проявлений вирусных ОГЭ различной этиологии, включая астровирусный ОГЭ, определяет необходимость внедрения в клиническую практику тест-систем для верификации вирусных возбудителей. Исследование генетического разнообразия астровирусов позволяет выявить смену доминирующего генотипа и важно для понимания закономерностей циркуляции астровирусов как в Новосибирской области, так и на территории России в целом.

Ключевые слова: острый гастроэнтерит, астровирусы, норовирусы, ротавирусы, клиническая и эпидемиологическая характеристика, полимеразная цепная реакция, генотипирование

Summary

Objectives of the study: determination of clinical and epidemiological features of astrovirus infection in adult residents of Novosibirsk hospitalized with acute gastroenteritis (AGE), and genetic characteristics of the identified isolates of astrovirus.

Materials and methods: 1469 patients aged 15 to 91 years, hospitalized with a diagnosis of AGE in the period from January 2016 to February 2018 were examined. Along with the generally accepted methods of diagnosis, feces were examined by PCR for the presence of astroviruses, rotaviruses and noroviruses of the second genogroup.

Results: Viral etiology of AGE was established in 311 (21.2%) people. Astrovirus infection was diagnosed in 27 (1.8%), inferior in frequency to noroviruses (13.5%) and rotaviruses (5.7%). Astroviruses were detected throughout the year, mostly in patients under the age of 30 (88.9%). Half of the cases of astrovirus AGE (48.1%) showed consumption of seafood on the eve of disease. Astrovirus AGE proceeded in a moderate form, characterized by fever from the first day of the disease, in most patients with subfebrile (92.6%). In 81.4% of patients, watery diarrhea was observed, in the remaining 18.6% of patients the disease proceeded in the form of acute gastritis. Significant differences of clinical symptoms, indicators of a haemogram and coprogram in patients with astroviruses AGE from other viral AGE are not installed. Astroviruses of three genotypes, HАstV-4 (48%), HАstV-1 (44.5%) and HАstV-8 (7.5%) were circulating during the observation period. In 2016, HАstV-4 was dominant, and then HАstV-1 became dominant by the end of 2017. In two patients for the first time in Novosibirsk, HАstV-8 was determined.

Conclusion: The absence of specific manifestations of viral AGE of various etiologies, including astrovirus AGE, determines the need to introduce into clinical practice test systems for the verification of viral pathogens into clinical practice. The study of the genetic diversity of astroviruses reveals the change of the dominant genotype and is important for understanding the patterns of astrovirus circulation both in the Novosibirsk region and in Russia as a whole.

Key words: acute gastroenteritis, astroviruses, noroviruses, rotaviruses, clinical and epidemiological characteristics, polymerase chain reaction, genotyping

Исследование проводилось по базовому проекту ПФНИ ГАН (№ 55.1.1, 0309–2016–0002) «Биология бактериально-вирусных сообществ». Клинические базы: ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России, кафедра инфекционных болезней; ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН (г. Новосибирск), лаборатория молекулярной микробиологии; ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» (г. Новосибирск)

Введение

Острый гастроэнтерит (ОГЭ) остается актуальной проблемой здравоохранения во многих странах мира, занимая второе место в структуре инфекционных заболеваний [1]. Благодаря использованию молекулярно-генетических методов диагностики известно, что доля ОГЭ вирусной этиологии весьма значительна и в разных странах колеблется от 20 до 70% [2–3]. Лидирующими этиологическими агентами вирусных ОГЭ являются ротавирусы и норовирусы, а также подтверждена роль в возникновении ОГЭ других вирусов, таких как астровирусы человека (HAstV), кишечные аденовирусы, саповирусы, пикорновирусы и др. [2]. В последнее десятилетие возрос научный интерес к роли астровирусов в патологии человека [5–8]. Однако верификация этой инфекции весьма редко проводится в рутинной медицинской практике.

Астровирусы относятся к семейству *Astroviridae* и подразделяются на два рода; представители рода *Mamastrovirus* могут вызывать заболевания у различных видов млекопитающих, включая человека, а род *Avastrovirus* включает астровирусы птиц [9]. Астровирусы имеют мелкий икосаэдрический вирион диаметром 28–30 нм и одноцепочечный (+) РНК геном длиной до 7200 нуклеотидов. Со времени идентификации HAstV в 1975 году в образцах фекалий детей с острой диареей эти вирусы рассматриваются как этиологические агенты вирусного ОГЭ [5–6]. До недавнего времени считалось, что с патологией человека ассоциируют только астровирусы 8 серотипов (HAstV-1 – HAstV-8), которые называют классическими (MAstV 1) [10]. Однако в 2008 году методами секвенирования нового поколения (СНП) выявлены две новые, генетически отличающиеся группы HAstV, классифицированные как HAstV-MLB (MAstV 6) и HAstV-VA/HMO (MAstV 8 и MAstV 9) [5,10].

Частота обнаружения HAstV в спорадических случаях ОГЭ в мире в среднем составляет 11%, в различных регионах мира она значительно варьирует – от 1,2% до 38,6% [10]. Исследования,

проведенные на территории Российской Федерации, показали встречаемость классических HAstV в различные годы от 2,6% до 7% [11–14]. HAstV-1 является наиболее распространенным в мире [10]. Установлено, что около 90% человеческой популяции в возрасте от 9 лет и старше имеют антитела против HAstV-1 [15]. Генетическое разнообразие HAstV на одной территории может заметно изменяться со временем и отличаться от спектра генотипов, циркулирующих в других географических регионах [5,10].

Астровирусная инфекция не обладает клиническими особенностями, позволяющими дифференцировать ее от других вирусных кишечных инфекций. Классические HAstV являются частой причиной среднетяжелого ОГЭ у детей до 5 лет, протекающего как самоограничивающееся заболевание с водянистой диареей в течение 2–3 дней [16]. Недавно как классические, так и новые HAstV были идентифицированы как причина поражений центральной нервной системы у иммуносупрессированных лиц, что свидетельствует о способности астровирусов инфицировать различные ткани и органы [17]. Астровирусная инфекция у этих лиц может вызывать как ОГЭ, так и приводить к тяжелой или даже фатальной системной инфекции с развитием астровирус-ассоциированного энцефалита и менингита [5]. Также HAstV часто детектируются в качестве ко-инфекции с другими кишечными патогенами со сложным патогенезом [18–19].

У взрослых астровирусный ОГЭ возникает чаще в пожилом возрасте и у иммуносупрессированных лиц [20,21]. Однако информация о распространенности и проявлениях астровирусного ОГЭ у взрослых весьма ограничена [22,23].

Целями данного исследования являются: а) определение клинико-эпидемиологических особенностей астровирусного ОГЭ у госпитализированных взрослых жителей Новосибирска в 2016–2018 гг.; б) молекулярно-генетическая характеристика выделенных изолятов HAstV.

Материалы и методы

В обследование включены 1469 взрослых больных, госпитализированных в ГБУЗ НСО «Городская инфекционная клиническая больница № 1» г. Новосибирска в период с января 2016 года по февраль 2018 года с диагнозом ОГЭ. Критериями диагностики ОГЭ были острое начало болезни, наличие диареи и/или рвоты, лихорадки, болей в животе. В исследование не включались лица с признаками иммуносупрессии, в том числе ВИЧ-инфицированные. От каждого больного получено письменное информированное согласие на участие в исследовании, с соблюдением добровольности в соответствии с Федеральным законом РФ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

У всех пациентов оценивались выраженность и продолжительность клинических симптомов на фоне проводившейся в стационаре патогенетической терапии (диета, регидратация,

энтеросорбенты); определялись показатели гемограммы и копрограммы при поступлении и в динамике заболевания.

В клинике для верификации этиологии заболевания всем больным проводились: бактериологическое исследование фекалий и рвотных масс, серологическое исследование (РНГА с шигеллезными и сальмонеллезными антигенами), копроскопия для выявления простейших и яиц гельминтов. В лаборатории молекулярной микробиологии ИХБФМ СО РАН осуществлялся скрининг образцов фекалий на наличие геномной РНК ротавирусов группы А и группы С, норовирусов второй геногруппы и астровирусов методом обратной транскрипции-полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) с использованием набора оригинальных специфических праймеров. Выделение РНК вирусов из осветленных экстрактов фекалий

производили методом аффинной сорбции на силикагеле, используя набор реагентов, в соответствии с инструкцией производителя. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием набора реагентов, со случайными гексамерными праймерами. Разделение специфических продуктов амплификации выполняли методом электрофореза в 1,5% агарозном геле.

Для генотипирования астровирусов определяли нуклеотидную последовательность фрагмента второй открытой рамки считывания (ORF2), кодирующей капсидный белок. Секвенирование проводили методом Сэнгера с использованием автоматического секвенатора. Полученные

нуклеотидные последовательности анализировали с помощью программы FinchTV (Geospiza, WA, USA) и сравнивали с последовательностями, опубликованными в GenBank NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) с использованием программы BLASTN2.8.0+.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica-10. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Различия средних значений количественных показателей оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Среди обследованных 1469 больных ОГЭ было 45,7% мужчин и 54,3% женщин, в том числе 5,7% беременных. Возраст больных варьировал от 15 до 91 года (средний возраст $36,4 \pm 4,13$ лет). Преобладали пациенты молодого и среднего возраста – 87,2%.

Вирусная этиология ОГЭ была установлена у 311 (21,2%) человек. В том числе астровирусная инфекция диагностирована у 27 человек, что составило 1,8% от общего числа больных ОГЭ (рис. 1). Норовирусная инфекция выявлена у 199 человек (13,5%), следующими были ротавирусы группы А – 81 человек (5,5%) и в трех случаях выявлены ротавирусы группы С (0,02%). Только у двух пациентов наблюдались вирусные инфекции сочетанной этиологии, астровирус/ротавирус в одном и астровирус/норовирус в другом случае. Доля больных ОГЭ с верифицированными бактериальными инфекциями была 15,8%. Из общего числа пациентов ОГЭ сальмонеллез диагностирован у 8,1%, дизентерия – у 1,7%. Другие уточненные бактериальные инфекции составили 6,0%. Во всех случаях астровирусы выявлялись без сочетания с бактериальными патогенами.

Анализ сезонности ОГЭ показал, что число случаев вирусных диарей у взрослых в 2016 г. было выше в зимние месяцы, а в 2017 г. – зимние и весенние месяцы (рис. 2). Астровирусы регистрировались в течение всего года, статистически значимой сезонности не наблюдалось.

Возраст пациентов с астровирусным ОГЭ варьировал от 15 до 47 лет, средний возраст больных составил $24,2 \pm 2,70$ лет. Доминировали лица от 15 до 30 лет (88,9%). У больных старше 50 лет астровирусного ОГЭ зафиксировано не было. Доля женщин преобладала – 55,6%. Интересно отметить, что около половины больных (48,1%) в анамнезе отмечали накануне заболевания употребление морепродуктов (роллы с угрем, салаты с креветками, мидии).

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании распространенность астровирусной инфекции среди взрослых пациентов, госпитализированных с ОГЭ в Новосибирске, составила 1,8%, что относительно ниже распространенности, установленной в нашем

У всех 27 больных с астровирусным ОГЭ была диагностирована среднетяжелая форма болезни. Заболевание сопровождалось лихорадкой с первого дня болезни, которая была у большинства больных субфебрильной (92,6%) и у остальных – умеренной. Продолжительность ее варьировала от 1 до 4 дней (средняя продолжительность – $1,7 \pm 0,49$ дней).

У подавляющего большинства пациентов (81,4%) с астровирусным ОГЭ наблюдалась водянистая диарея (за исключением 18,6% больных, у которых заболевание протекало в форме острого гастрита). Частота диареи варьировала от 2 до 11 раз в сутки. Диарея чаще продолжалась 2 или 3 дня (у 31,3% и 34,8% больных соответственно), у 23,6% больных – 1 сутки, у 10,3% – 4 дня (в среднем $2,9 \pm 0,24$ дней). Рвота отмечалась у половины больных (49,4%), в 72,3% случаев она продолжалась одни сутки, у 27,7% была в течение 2 суток (в среднем $1,2 \pm 0,30$ дней).

При копроскопии у больных астровирусным ОГЭ в 14,5% случаях выявлены единичные измененные лейкоциты. В гемограмме при поступлении число лейкоцитов было в норме у большинства (86,4%). Средний показатель лейкоцитов составил $5,7 \pm 1,78 \times 10^9$ /л и достоверно не отличался от других вирусных ОГЭ. У 14,7% больных регистрировался лейкоцитоз, его уровень варьировал от $9,1$ до $13,6 \times 10^9$ /л. Лейкопения выявлена только у одного больного.

Все выявленные изоляты астровируса были генотипированы. В 2016–2017 гг. в Новосибирске со-циркулировали классические астровирусы трех генотипов: HАstV-4 (48%), HАstV-1 (44,5%) и HАstV-8 (7,5%). В 2016 году доминировал HАstV-4 (61,5%), и у двух больных впервые в Новосибирске был определен HАstV-8. В 2017 году преобладающим стал HАstV-1 (58,3%). В течение двухлетнего периода наблюдалась постепенная смена HАstV-4 на HАstV-1.

предыдущем исследовании в 2009 году – 4% [4]. Эти результаты сопоставимы с данными о частоте астровирусной инфекции у больных ОГЭ, полученными в Германии – 1–3,6% [24]. Доля астровирусной инфекции в этиологической структуре ОГЭ

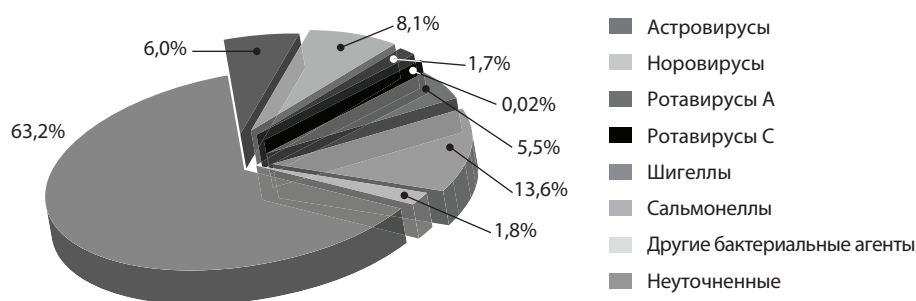


Рисунок 1.
Этиологическая структура
ОГЭ у госпитализированных
взрослых (n=1469)

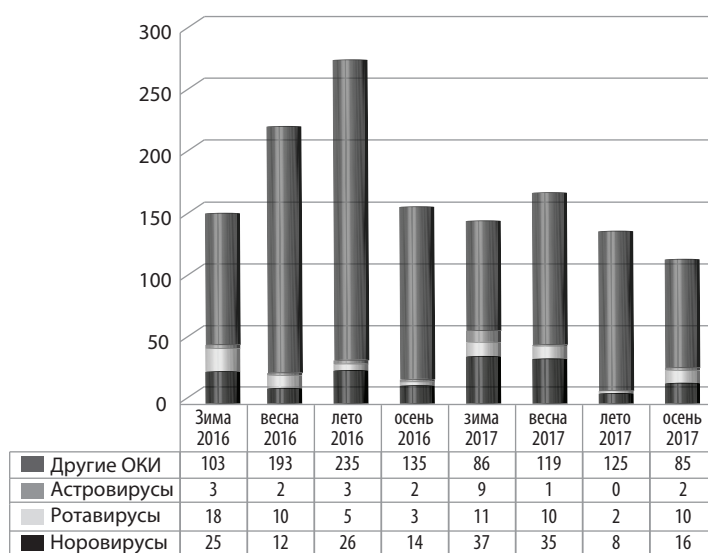


Рисунок 2.
Распределение случаев
ОГЭ различной этиологии
у госпитализированных
взрослых в различные сезо-
ны 2016–2017 гг.

у госпитализированных взрослых значительно уступала доле норовирусной и ротавирусной инфекций, что согласуется с данными литературы [5–6].

Анализ клинической картины астровирусного ОГЭ у взрослых пациентов без признаков иммуносупрессии выявил, что он в целом имел характерные для вирусных ОГЭ черты и протекал в среднетяжелой форме. Сравнение клинических и лабораторных показателей у больных ОГЭ различной этиологии не выявило достоверных отличий, за исключением большей частоты умеренной лихорадки при норовирусном ОГЭ ($p < 0,05$).

Секвенирование частичной последовательности капсидного гена HAsV показало, в 2016 году преимущественно циркулировали классические HAsV-4, однако HAsV-1 сменили их полностью к концу 2017 г. Наши предыдущие исследования показали, что HAsV-4 достаточно редко встречался у детей младшего возраста [11–12]. HAsV-1, который является самым распространенным в мире, выявлялся нами как у госпитализированных детей, так и молодых людей в 2009 году [4]. В 2016 году астровирусная инфекция у двух больных была вызвана редким HAsV-8, который прежде в Новосибирске не выявлялся. Стоит отметить, что в 2009 году нами было зафиксировано инфицирование пациента преклонного возраста (71 год) другим редким HAsV-6 [4]. Эти данные позволяют

предположить, что в детстве формируется специфический иммунитет к астровирусам, циркулирующим на данной территории, и у большинства взрослых людей астровирусная инфекция может протекать в скрытой или легкой форме. Но появление астровирусов редких или новых генотипов может вызвать более тяжелую форму заболевания, которая требует госпитализации.

С учетом неспецифичности клинической картины вирусных ОГЭ, точная верификация их этиологии возможна лишь с применением специфических методов диагностики, в частности, молекулярных методов. Это способствовало бы определению правильной тактики патогенетической терапии и позволило бы избежать необоснованного назначения антибактериальных препаратов. Установление вирусной этиологии ОГЭ целесообразно и с эпидемиологической точки зрения, как при вспышках, так и в спорадических случаях. Полученные данные показывают необходимость разработки и внедрения в клиническую практику универсальных тест-систем для выявления вирусов, являющихся наиболее распространенными этиологическими агентами ОГЭ. А выявление у взрослых пациентов вирусов редких генотипов подтверждает актуальность дальнейших исследований молекулярно-генетического разнообразия астровирусов, циркулирующих в Новосибирской области.

Литература | Reference

1. Desselberger U. Global issues related to enteric viral infections. *Virus disease*. 2014; 25(2):147–9. <http://dx.doi.org/10.1007/s13337-014-0223-y>
2. Oude Munnink B.B. and van der Hoek L. Viruses Causing Gastroenteritis: The Known, The New and Those Beyond. *Viruses*. 2016; 8(2):42. <http://dx.doi.org/10.3390/v8020042>
3. Zhang Z., Lai S., Yu J., et al. Etiology of acute diarrhea in the elderly in China: A six-year observational study. *PLoS One*. 2017; 12(3): e0173881. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0173881>
4. Жираковская Е.В., Тикунов А. Ю., Курильчиков А. М. и др. Этиологическая структура острых кишечных инфекций у взрослых в Новосибирске. *Инфекционные болезни*. 2013; 11(2):31–37.
Zhirakovskaya E. V., Tikunov A. Yu., Kurilshchikov A. M., Demina A. V., Pokrovskaya I. V., Sheronova O. B., Pozdnyakova L. L., Netesova S. V., Tikunova N. V. The etiological structure of acute enteric infections in adults in Novosibirsk. *Infektsionnye bolezni* 2013; 11(2): 31–37.
5. Vu D.L., Bosch A., Pinto R.M., Guix S. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond. *Viruses*. 2017; 9(2): pii: 33. <http://dx.doi.org/10.3390/v9020033>
6. Johnson C., Hargest V., Cortez V., et al. Astrovirus Pathogenesis. *Viruses*. 2017; 9(1): pii: E22. <http://dx.doi.org/10.3390/v9010022>
7. Pérot P, Lecuit M, Eloit M. Astrovirus Diagnostics. *Viruses*. 2017; 9(1): pii: E10. <http://dx.doi.org/10.3390/v9010010>
8. De Benedictis P, Schultz-Cherry S, Burnham A., Cattoli G. Astrovirus infections in humans and animals – Molecular biology, genetic diversity, and interspecies transmissions. *Infect. Genet. Evol.* 2011; 11(7):1529–1544. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2011.07.024>
9. Mendez E and Arias CF. Astroviruses. In: Knipe DN, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 6th. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott, Williams and Wilkins, 2013; P. 609–928.
10. Bosch A, Pinto RM, Guix S. Human Astroviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2014; 27(4):1048–74. <http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00013-14>
11. Тикунов А.Ю., Жираковская Е. В., Юн Т.Э. и др. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске. *Вопросы вирусологии*. 2010; 55(6):19–23.
Tikunov A. Yu., Zhirakovskaya E. V., Yun T. E. et al. Molekulyarno-geneticheskaya kharakteristika astrovirusov, tsirkuliruyushchikh v Novosibirske [Molecular genetic characteristics of astroviruses circulating in Novosibirsk]. *Voprosy virusologii – Questions of virology*. 2010; 55(6):19–23.
12. Тикунов А.Ю., Жираковская Е. В., Соколов С. Н. и др. Генетическое разнообразие астровирусов, выявленных в 2008–09 годах в Новосибирске. *Бюллетень СО РАМН*. 2010; 30(6):144–149.
Tikunov A. Yu., Zhirakovskaya E. V., Sokolov S. N. et al. Genetic diversity of astroviruses revealed in Novosibirsk in 2008–2009. *The Siberian Scientific Medical Journal*. 2010; 30(6):144–149.
13. Епифанова Н.В., Новикова Н. А., Ефимов Е. И. и др. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Нижнем Новгороде. *ЖМЭИ*. 2012; (6):32–39.
Epifanova N. V., Novikova N. A., Efimov E. I. et al. Molecular-genetic characteristic of astroviruses circulating in Nizhny Novgorod. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2012;(6):32–39.
14. Подколзин А.Т., Коновалова Т.А., Яковенко М. Л. и др. Астровирусная инфекция в Российской Федерации. *Вопросы вирусологии*. 2013; 58(3):32–37.
Podkolzin A. T., Kononova T. A., Yakovenko M. L. et al. Astrovirusnaya infektsiya v Rossiyskoy Federatsii [Astrovirus infection in the Russian Federation]. *Voprosy virusologii – Questions of virology*. 2013; 58(3):32–37.
15. Mitchell D.K., Matson D. O., Cubitt W. D., et al. Prevalence of antibodies to astrovirus types 1 and 3 in children and adolescents in Norfolk, Virginia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1999; 18:249–254.
16. Siqueira J.A.M., Oliveira D. S., Carvalho T. C.N., et al. Astrovirus infection in hospitalized children: Molecular, clinical and epidemiological features. *J Clin. Virol.* 2017; 94:79–85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2017.07.014>
17. Vu D.L., Cordey S., Brito F., Kaiser L. Novel human astroviruses: Novel human diseases? *J. Clin. Virol.* 2016; 82:56–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2016.07.004>
18. Meyer C.T., Bauer I. K., Antonio M., et al. Prevalence of classic, MLB-clade and VA-clade Astroviruses in Kenya and The Gambia. *Virol. J.* 2015; 12:78. <http://dx.doi.org/10.1186/s12985-015-0299-z>
19. Pativada M., Nataraju S. M., Ganesh B., et al. Emerging trends in the epidemiology of human astrovirus infection among infants, children and adults hospitalized with acute watery diarrhea in Kolkata, India. *Infect. Genet. Evol.* 2012; 12(8):1685–1693. <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.07.018>
20. Jarchow-Macdonald A.A., Halley S., Chandler D., et al. First report of an astrovirus type 5 gastroenteritis outbreak in a residential elderly care home identified by sequencing. *J. Clin. Virol.* 2015; 73:115–119. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2015.11.006>
21. Grohmann G.S., Glass R. I., Pereira H. G., et al. Enteric viruses and diarrhea in HIV-infected patients. *N. Engl. J. Med.* 1993; 329:14–20.
22. Eckardt AJ and Baumgart DC. Viral gastroenteritis in adults. *Recent Pat Antiinfect. Drug Discov.* 2011; 6(1):54–63. <http://dx.doi.org/10.2174/157489111794407877>
23. Chau M.L., Hartantyo S. H., Yap M., et al. Diarrheagenic pathogens in adults attending a hospital in Singapore. *BMC. Infect. Dis.* 2016; 16(1):32. <http://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1354-0>
24. Jacobsen S., Hohne M., Mas M. A., et al. Co-circulation of classic and novel astrovirus strains in patients with acute gastroenteritis in Germany. *J Infect.* 2018. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.006>