

ВКЛАД САПО- И АСТРОВИРУСОВ В ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ КИШЕЧНЫМИ ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Шилова Ю.А.*, Поклонская Н.В., Амвросьева Т.В., Колтунова Ю.Б., Бельская И.В.

Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии, Филимонова 23, г. Минск, 220114, Республика Беларусь

* *jusa-89@yandex.ru*

АБСТРАКТ

Значительное разнообразие возбудителей острых кишечных инфекций (ОКИ) вирусной этиологии диктует необходимость изучения их типового разнообразия и вклада вызываемых ими инфекций, включая малоизученные, в формирование заболеваемости. Целью представленной работы было установление частоты встречаемости астровирусов (АсВ) и саповирусов (СпВ) у пациентов с ОКИ на территории нашей страны, особенностей их циркуляции и генетического разнообразия. Показана достаточно регулярная регистрация астро- и саповирусной инфекций у пациентов с ОКИ, частота которой составила 3,0% и 2,3%, соответственно. Преимущественно возбудители этих инфекций обнаруживались у детей 4-7 лет, однако статистически значимых различий в частоте их детекции у пациентов разных возрастных групп не выявлено. Не зарегистрированы также сезонные колебания активности циркуляции данных вирусных агентов. Анализ генетического разнообразия выявленных АсВ и СпВ позволил установить принадлежность изолятов, идентифицированных в 2018-2021 гг., к 2 генотипам АсВ – HAsV-3, HAsV-4 и к 3 генотипам СпВ – GII.1, GI.2, GII.5.

Ключевые слова: острая кишечная инфекция, астровирусы, саповирусы, молекулярное типирование, генотип.

ВВЕДЕНИЕ

Острые кишечные инфекции (ОКИ) занимают 2 место в мире по распространенности после респираторных. Наряду с доминирующими возбудителями вирусных ОКИ (ротавирусы, норовирусы, аденовирусы F), определенный вклад в структуру данных инфекций вносят астровирусы (АсВ) и саповирусы человека (СпВ).

АсВ безоболочечные вирусы, геном которых представлен одноцепочечной +РНК. Они могут вызывать различные клинические формы болезни – от легкой диареи до системного заболевания, а также выявляются в отсутствие каких-либо симптомов инфекции [1]. В Европейских странах частота выявления АсВ у пациентов с ОКИ варьирует от 0 до 6,9% [2]. Семейство *Astroviridae* представлено 2 родами: *Avastrovirus* и *Mamastrovirus* (MAstVs), последний включает 19 видов, четыре из которых содержат патогены, способные поражать человека (MAstV 1, 6, 8, 9). Классические АсВ (HAsV 1-8) относятся к MAstV 1, а «новые», ассоциированные с развитием энцефалита и менингита у людей и животных, к MAstV6, MAstV8, MAstV9 [3, 4].

СпВ являются причиной от 1,3% до 26% случаев ОКИ, могут вызывать групповую и спорадическую заболеваемость [5]. Как правило, СпВ приводят к развитию более легких форм ОКИ, чем рота- и норовирусы, однако в некоторых случаях могут являться причиной госпитализации [6]. По данным мета-анализа суммарная частота выявления СпВ у пациентов с ОКИ составляет 3,4%, варьируя в разных регионах от 1 до 17%[7]. Саповирусы принадлежат к роду *Sapovirus*, который входит в состав семейства *Caliciviridae* вместе с одними из наиболее частых этиологических агентов ОКИ – норовирусами. На основании филогенетического анализа последовательностей гена капсидного белка VP1 СпВ выделяют 15 генотипов, четыре из которых способны инфицировать людей (GI, GII, GIV и GV, которые включают 7, 8, 1, 2 генотипа, соответственно) [8].

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследо-

вания было изучить вклад АсВ и СпВ в формирование заболеваемости ОКИ в Республике Беларусь.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалом для исследований служили пробы фекалий, полученные от пациентов с различными формами ОКИ, возраст которых варьировал от 8 дней до 92 лет. Все образцы были получены из областных центров гигиены и эпидемиологии (ЦГЭ) Республики Беларусь или Минского городского ЦГЭ от госпитализированных пациентов. Данные о географическом местоположении пациентов, пробы биологического материала которых использовались в работе, были доступны за 2019-2021 гг. Доли проб, полученных из разных областей Беларуси, распределялись следующим образом: Брестская область 7%, Витебская область 16%, Гомельская область 11%, Гродненская область 3%, Минская область 18%, Могилевская область 24%, г. Минск 21%. Биологический материал, собранный в ходе расшифровки случаев групповой заболеваемости, в исследование не включался.

Детекцию АсВ осуществляли в 1841 образце фекалий, собранных с 2009 по 2021 гг. Выявление СпВ проводили в 1253 пробах, отобранных с 2018 г. по 2021 г.

Детекцию АсВ и СпВ проводили методом ОТ-ПЦР-РВ с помощью праймеров и зондов из литературных источников (АсВ [9], СпВ [10], (таблица 1) и набора «ArtMMLV ревертаза» (АртБиоТех, Беларусь) в соответствии с разработанными стандартными операционными процедурами. Использовался следующий режим амплификации: 1 цикл 52°C 15 мин; 1 цикл 95°C 5 мин; 45 циклов 95°C 10 сек, 54°C 30 сек, 67°C 15 сек.

Выявление энтеровирусов, норовирусов 1-2 генотипов, ротавирусов А, аденовирусов F в исследуемом материале осуществляли с помощью наборов «ОКВИ-ПЦР» (пр-ва РНПЦ эпидемиологии и микробиологии, Беларусь) методом ОТ-ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов реакции в режиме «реального времени» (ОТ-ПЦР-РВ).

Таблица 1 – Последовательности праймеров, использованные в ОТ-ПЦР-РВ

Возбудитель	Назначение	Название	Нуклеотидная последовательность	Ссылки
СпВ	Диагностическая ПЦР	SLVfA	ACCAGGCTCTCGCCACCTA	[10]
		SLVr	GCCCTCCATYTCAAACACTAWTTT	
		SLVpr	ROX-CTGTACCACCTATGAACCA-BHQ2	
AcВ	Диагностическая ПЦР	ASTvpr	ROX-CCCCADCCATCATCATCTTCATCA-BHQ2	[9]
		AsVs	TCTYATAGACCGYATTATTGG	
		AsVas	TCAAATCTACATCATCACCAA	
AcВ	ПЦР для секвенирования 2 раунд	Mon245	TTAGTGAGCCACCAGCCATC	[12]
		Mon244	GGTGTCACAGGACCAAAACC	
AcВ	ПЦР для секвенирования 1 раунд	Mon269	CAACTCAGGAAACAGGGTGT	
		Mon270	TCAGATGCATTGTCATTGGT	
СпВ	ПЦР для секвенирования	SLV5317	CTCGCCACCTACRAWGCBTGGTT	[11]
		SLV5749	GGRCYTCAA AVSTACCBCCCCA	

Накопление фрагментов нуклеотидных последовательностей генов капсидного белка VP1 СпВ проводили в ходе одностадийной ПЦР при помощи праймеров из литературных источников [11], AcВ – с помощью гнездовой ПЦР с праймерами Mon244-5, Mon269-270 [12] (таблица 1). Нуклеотидные последовательности загружены в GenBank: коды доступа AcВ OR292319-OR292324, СпВ OR292325-OR292334. Поиск гомологичных последовательностей осуществляли в базе данных NCBI с помощью программы BLAST [13]. Компьютерный анализ последовательностей (множественное выравнивание, определение эволюционных расстояний, филогенетическую реконструкцию и определение статистической значимости ее топологии) проводили и с помощью программных продуктов MEGA (Molecular evolutionary genetics analysis) версии 6.0 [14]. Филогенетические деревья построены методом максимального правдоподобия с использованием трехпараметрической модели нуклеотидных замен Тамуры. В узлах древа указаны значения бутстреппинга (проанализировано 1000 псевдореplikатов).

Статистический анализ данных. Различия частотных характеристик качественных переменных оценивали по методу нормальной аппроксимации (Вальда). Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Планки погрешностей на рисунках отображают стандартную ошибку.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для изучения распространенности астровирусной инфекции у пациентов с ОКИ были проведены исследования 1841 проб фекалий, собранных от пациентов с различными формами ОКИ с 2009 по 2021 г. Частота выявления AcВ составила 2,99% (55 из 1841). Доля проб, содержащих AcВ, в разные годы варьировала от 0 до 11,83% (рисунок 1).

Только у 0,81% пациентов AcВ были единственным обнаруженным кишечным вирусом, тогда как у 2,17% пациентов вместе с AcВ детектировались другие возбудители. Чаще AcВ выявлялись совместно с ротавирусами группы А (n=16, 0,87%) и норовирусами 2 генотипа (n=7, 0,38%). У одного пациента одновременно были об-



Рисунок 1 – Частота выявления AcВ в разные годы (2009 – 2021 г.) у пациентов с диагнозом ОКИ (столбчатая диаграмма – годовая частота выявления AcВ, график с маркерами – количество исследованных проб за год)

наружены 5 кишечных вирусов: AcВ, норовирусы 1 и 2 генотипа, ротавирус А, аденовирус F. Изучение сезонности астровирусной инфекции проводили на основании сравнения частоты детекции AcВ в биологическом материале по месяцам в течение года (рисунок 2).



Рисунок 2 – Помесячная частота выявления AcВ у пациентов с диагнозом ОКИ (столбчатая диаграмма – частота выявления AcВ, график с маркерами – количество исследованных проб)

Максимальная частота их выявления имела место в октябре (6,94%, 5/72), январе (4,55%, 6/132), феврале (5,34%, 15/281). В целом зимой AcВ детектировались в 1,78-2 раза чаще, чем в любую другую пору года, однако статистически значимых различий с другими сезонами не выявлено ($P > 0,05$). Полученные данные согласуются с ис-

следованиями сезонности циркуляции этих вирусов в Российской Федерации, где выраженной зависимости от времени года, также не было установлено [15].

Сравнение частоты обнаружения АсВ у пациентов разных возрастов показало, что чаще всего АсВ выявлялись у детей 4-7 лет (4,95%, 11/222, рисунок 3).

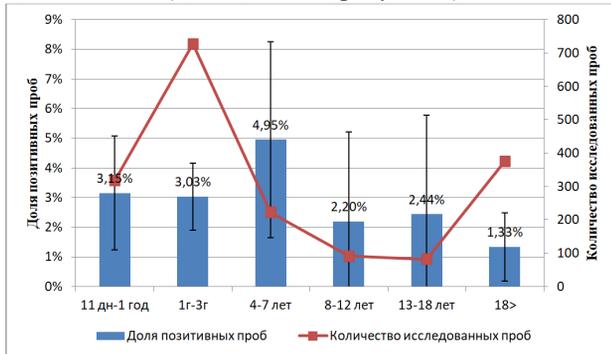


Рисунок 3 – Частота выявления АсВ у пациентов с диагнозом ОКИ разных возрастных групп (столбчатая диаграмма – частота выявления АсВ, график с маркерами – количество обследованных пациентов)

У детей других возрастных групп данный показатель варьировал не значительно, в пределах 0,95%. Медианный возраст пациентов с астровирусной инфекцией составил 2,5 года. Сравнительный анализ частоты обнаружения АсВ у детей и взрослых не показал статистически значимых различий ($3,27\% \pm 0,92\%$ и $1,33\% \pm 1,16\%$, соответственно $P > 0,05$)

Из 55 проб, содержащих РНК АсВ, секвенирование нуклеотидной последовательности удалось провести для 6 изолятов (10,9% положительных проб). В отношении идентифицированных АсВ проводили молекулярное типирование, по результатам которого установлена их принадлежность к генотипам HAsV-3 (2 изолята) и HAsV-4 (4 изолята) (рисунок 4). В пределах соответствующих генотипов все АсВ, идентифицированные в Беларуси, формировали монофилетические кластеры. Наиболее близкими к белорусским изолятам АсВ были штаммы, обнаруженные на территории США в 2016 (HAsV-4) и 2017 (HAsV-3) годах.

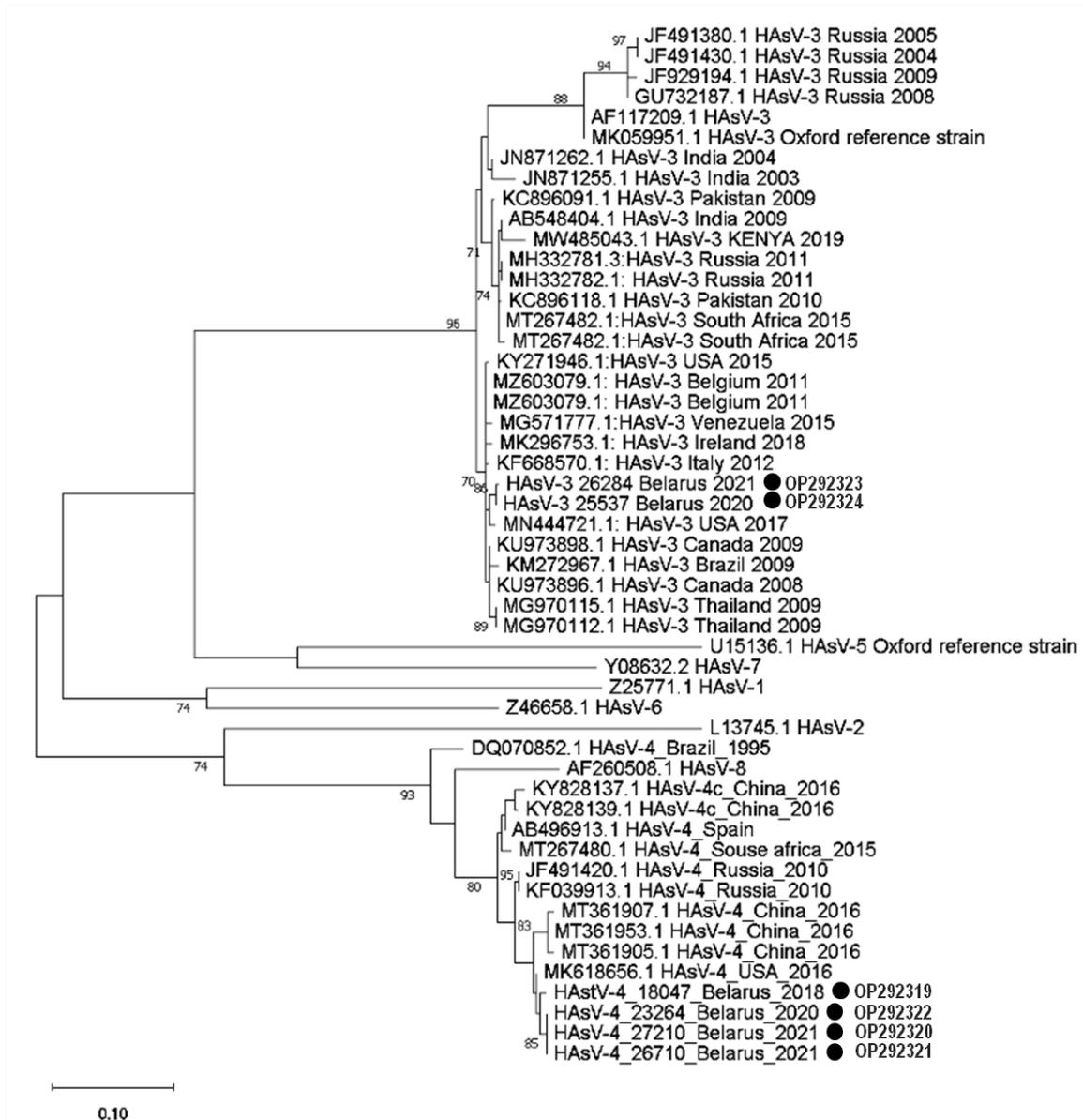


Рисунок 4 – Результат филогенетической реконструкции на основе анализа 51 нуклеотидных последовательностей АсВ длиной 383 нуклеотида. Изоляты идентифицированные в Беларуси отмечены ●

По данным официальной регистрации в Республике Беларусь в 2009-2010 гг. СпВ вызвали 2 эпизода групповой заболеваемости у взрослых. Однако изучение их вклада в формирование спорадической заболеваемости ОКИ на тот момент не проводилось. Следует отметить, что по информации зарубежных исследователей в последние годы в ряде стран был зафиксирован рост заболеваемости острым гастроэнтеритом (ОГЭ), вызванной СпВ [5]. Поэтому, начиная с 2018 г. нами были активизированы исследования, направленные на установление частоты саповирусной инфекции у пациентов с ОКИ в нашей стране. В 2018-2021 гг. выявление СпВ проводили в 1253 образцах фекалий от пациентов с клиническими признаками ОКИ. Полученные результаты позволили обнаружить присутствие СпВ у 2,31% пациентов (у 1,68% они были единственными детектированными кишечными вирусами, у 0,64% выявлялись вместе с другими вирусными патогенами). Частота обнаружения СпВ у пациентов с ОКИ в разные годы варьировала от 1,05% до 4,51% (рисунок 5).

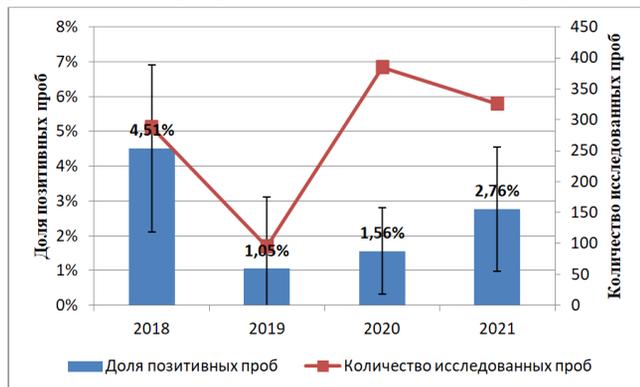


Рисунок 5 – Частота выявления СпВ в разные годы (2018 - 2021 г.) у пациентов с диагнозом ОКИ (столбчатая диаграмма – годовая частота выявления СпВ, график с маркерами – количество исследованных проб за год)

Сезонные колебания детекции СпВ в представленной работе не выявлены (рисунок 6). Наиболее часто они обнаруживались в марте (5,23%) и в июне (6,12%), тогда как в образцах, полученных от заболевших в мае, ноябре и декабре, РНК данных возбудителей не детектировалась.



Рисунок 6 – Помесечная частота выявления СпВ у пациентов с диагнозом ОКИ (столбчатая диаграмма – частота выявления СпВ, график с маркерами – количество исследованных проб)

Наиболее часто СпВ выявлялись в биологическом материале детей 4-7 лет (3,59%, 6/167), реже - детей 1-3 года (2,96%, 15/506, рисунок 7). Медианный возраст пациентов с саповирусной инфекцией составил 3 года. Статистически значимых отличий в частоте обнаружения СпВ у де-

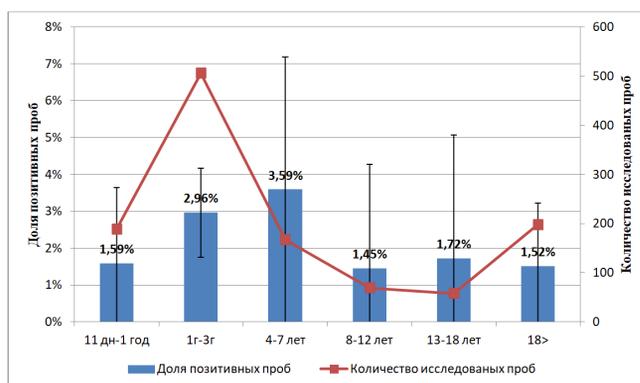


Рисунок 7 – Частота выявления СпВ у пациентов с диагнозом ОКИ разных возрастных групп (столбчатая диаграмма – частота выявления СпВ, график с маркерами – количество обследованных пациентов) и взрослых не обнаружено (2,63%±1%, 1,52%±1,39%, соответственно P>0.05).

Идентифицированные по результатам выполненного молекулярного типирования изоляты СпВ (N=10) принадлежали к генотипам GI.1 (1 изолят), GI.2 (7 изолятов), GI.5 (2 изолята). Циркуляция наиболее распространенного в мировом масштабе генотипа GI.1 [5] в Беларуси не выявлена (рисунок 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам выполненных исследований частота выявления АсВ в разные годы варьировала от 0 до 11,83%, средний ее показатель составил 2,99% и оказался ниже общемирового показателя (11,0%) [16]. Вместе с тем, он был сопоставим с частотой регистрации данного возбудителя в некоторых европейских странах: в Нидерландах (2,5%), Италии (3%), Германии (5%), а также в Российской Федерации (1,8%) и странах Азии (Китай 1,6-2,8%, Южная Корея 1,9%, Тайвань 2,6%) [17-26]. Несколько чаще АсВ регистрировались в США (7,0%) и Канаде (9,5%) и в странах Африки (9,9% в Кении и Гамбии, 10,3% в Республике Конго, 14% в Египте, 19.4% в Нигерии) [27-32].

В наших исследованиях АсВ выявлялись в течение всего года с незначительным ростом частоты обнаружения в осенне-зимний период, хотя статистически значимых различий в сезонности их циркуляции не было установлено. Аналогичная ситуация имела место по данным зарубежных исследований: в Китае, Германии, Российской Федерации самая высокая заболеваемость приходилась на осенне-зимний сезон с максимумом в феврале [19, 20, 33].

В исследованной нами выборке образцов биологического материала с большей частотой АсВ выявлялись у детей в возрасте 4-7 лет (4,95%), до 1 года (3,15%), 1-3 г. (3,03%), что согласуется с литературными данными, свидетельствующими о преимущественной их детекции у детей в возрасте до 5 лет [16].

Как известно, наиболее часто встречающимся «классическим» генотипом АсВ является HAsV-1, реже обнаруживаются генотипы HAsV-2-5 [34], хотя в некоторых регионах последние могут быть преобладающими. Так в Новосибирске с незначительным отрывом от HAsV-1 преобладал HAsV-4 (48%) и был доминирующим в 2014 г [20]. В Германии на втором месте по частоте обнаружения

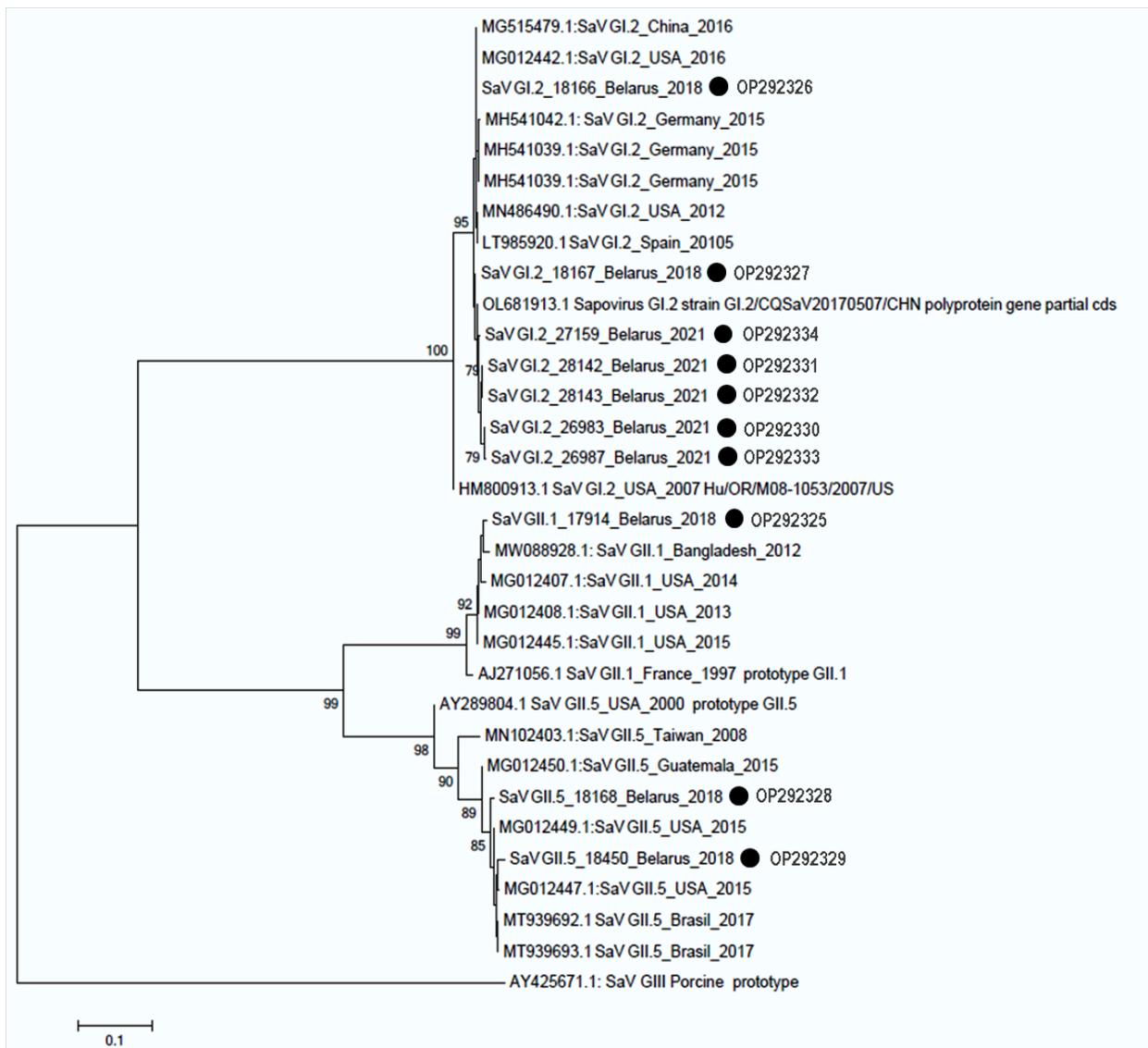


Рисунок 8 – Результат филогенетической реконструкции на основе анализа 32 нуклеотидных последовательностей СпВ длиной 390 нуклеотидов. Изоляты идентифицированные в Беларуси, отмечены ●.

среди «классических» АсВ находился HAsV-3 (17,02%), а в 2014 году он был доминирующим (61,5%) [19]. По полученным нами данным в Республике Беларусь зарегистрирована циркуляция генотипов HAsV-3, HAsV-4. Несмотря на то, что генотип HAsV-4 идентифицировался чаще, говорить о его преобладании затруднительно в связи с малым количеством генотипированных изолятов. Активная циркуляция данных генотипов в популяции отмечалась также в Болгарии и Италии [35-36].

Средняя частота выявления СпВ в наших исследованиях составила 2,31%, она незначительно отличалась от таковой в ряде стран Европы (в Нидерландах - 3,8%, в Италии - 6,0%, в Финляндии - 1,4% -5,5%, в Германии - 1,8% - 2,4%), кроме Испании, где данный показатель был значительно выше (13% - 16%) [5].

По полученным в наших исследованиях данным СпВ обнаруживались во все сезоны года с пиками в марте и июне. По результатам проведенных в Финляндии и Испании исследований также не выявлено статистически значимых отличий по сезонности циркуляции СпВ, однако зарегистрировано увеличение частоты их обнаружения в весенние месяцы [37-38].

По имеющимся литературным данным наиболее вы-

сокая распространенность СпВ отмечается среди детей в возрасте до 5 лет [39]. Полученные нами результаты соответствуют данной тенденции: чаще СпВ обнаруживались у детей в возрасте 4-7 лет (3,59%) и 1-3 года (2,96%), медианный возраст составил 3 года.

Как известно, в мировом масштабе геногруппа СпВ GI имеет наибольшее распространение [5]. По результатам генотипирования большинство идентифицированных в Беларуси изолятов СпВ также относилось к GI: 7 изолятов принадлежали генотипу GI.2. Среди геногруппы GII наиболее распространенным является генотип GII.1 [5], циркуляция которого на территории Беларуси также подтвердилась результатами представленной работы. Интересно отметить, что 2 генотипированных изолята принадлежали генотипу GII.5, который относительно мало распространен в мире. Этот генотип был выявлен также в Испании (3,22%), Финляндии (6,38%), Канаде (8%), Таиланде (12%, 16%) [5, 28, 37, 38]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Астровирусная и саповирусная инфекции регулярно регистрируются у пациентов с ОКИ практически во всех странах мира, и, как свидетельствуют полученные нами

результаты, Беларусь не является исключением.

По данным представленного исследования частота их выявления в нашей стране среди пациентов с клиническими признаками ОКИ составила 3% и 2,3%, соответственно. Возбудители этих инфекций чаще обнаруживались у детей 4-7 лет, однако статистически значимых различий частоты детекции АсВ и СпВ у пациентов различных возрастных групп не выявлено. В наших исследованиях не установлены также сезонные колебания активности циркуляции данных возбудителей.

По результатам молекулярного типирования АсВ и СпВ установлена принадлежность изолятов, идентифицированных в 2018-2021 гг., к 2 генотипам АсВ – HAsV-3, HAsV-4 и к 3 генотипам СпВ - GII.1, GI.2, GII.5. Принимая во внимание значительную генетическую вариабельность этих возбудителей, способность вызывать групповую заболеваемость и вероятность усиления их активности, ранее показанную в других странах, представляется целесообразным проводить периодический мониторинг их циркуляции среди пациентов с ОКИ с последующей идентификацией обнаруженных генотипов молекулярными методами. Полученные данные будут представлять несомненный интерес для понимания вклада разных возбудителей в формирование инфекционной кишечной заболеваемости и могут быть основой для прогнозирования возможных сценариев развития эпидситуации.

ЛИТЕРАТУРА

- Wei H. et al. High divergence of human astrovirus genotypes circulating in pediatric patients hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand, 2017–2020 // *Sci Rep.* 2021. Vol. 11, № 1. P. 23266. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02745-7>
- Vu D.-L. et al. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond // *Viruses.* 2017. Vol. 9, № 2. P. 33. doi:10.3390/v9020033
- Sandoval-Jaime C. Astrovirus reverse genetics systems, a story of success // *Current Opinion in Virology.* 2020. Vol. 44. P. 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.06.009>
- Pérot P., Lecuit M., Eloit M. Astrovirus Diagnostics // *Viruses.* 2017. Vol. 9. № 10. doi:10.3390/v9010010
- Becker-Dreps S., González F., Bucardo F. Sapovirus: an emerging cause of childhood diarrhea // *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2020. Vol. 33, № 5. P. 388–397. doi:10.1097/QCO.0000000000000671.
- Oka T. et al. Comprehensive Review of Human Sapoviruses // *Clin. Microbiol. Rev.* 2015. Vol. 28, № 1. P. 32–53.
- Razizadeh M. H., Khatami A., Zarei M. Global molecular prevalence and genotype distribution of Sapovirus in children with gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol.* 2022 Vol. 32, № 3. doi: 10.1002/rmv.2302
- Makhaola K., Moyo S., Kebaabetswe L.P. Distribution and Genetic Variability of Sapoviruses in Africa // *Viruses.* 2020. Vol. 12, № 5. P. 490. doi:10.3390/v12050490
- Bennett S., Gunson R.N. The development of a multiplex real-time RT-PCR for the detection of adenovirus, astrovirus, rotavirus and sapovirus from stool samples // *Journal of Virological Methods.* 2017. Vol. 242. P. 30–34. 0.1016/j.jviromet.2016.12.016
- Logan C., O’Leary J.J., O’Sullivan N. Real-time reverse transcription PCR detection of norovirus, sapovirus and astrovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis // *Journal of Virological Methods.* 2007. P. 9. doi:10.1016/j.jviromet.2007.05.031
- Yan H. et al. Detection of norovirus (GI, GII), Sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR // *Journal of Virological Methods.* 2003. Vol. 114, № 1. P. 37–44. doi:10.1016/j.jviromet.2003.08.009
- Noel J.S. et al. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing // *J Clin Microbiol.* 1995. Vol. 33, № 4. P. 797–801. doi: 10.1128/jcm.33.4.797-801.1995
- Altschul S.F. et al. Basic Local Alignment Search Tool // *J. Mol. Biol.* 1990. Vol. 215. P. 403–410. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2
- Tamura K. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0 // *Molecular Biology and Evolution.* 2013. Vol. 30, № 12. P. 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197
- Боднев С.А. и др. Распространенность норовирусов среди детей раннего возраста в г. Новосибирске в 2007 г. // *Сибирский медицинский журнал (Иркутск).* 2008. 82. № 7.
- Bosch A., Pintó R.M., Guix S. Human Astroviruses // *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 27, № 4. P. 1048–1074.
- Nijhuis R.H.T. et al. PCR assays for detection of human astroviruses: In silico evaluation and design, and in vitro application to samples collected from patients in the Netherlands // *Journal of Clinical Virology.* 2018. Vol. 108. P. 83–89.
- De Grazia S. et al. Assessing the burden of viral co-infections in acute gastroenteritis in children: An eleven-year-long investigation // *Journal of Clinical Virology.* 2020. Vol. 129. P. 104513.
- Jacobsen S. Co-circulation of classic and novel astrovirus strains in patients with acute gastroenteritis in Germany // *Journal of Infection.* 2018. Vol. 76. P. 457-464.
- Капустин Д. В. и др. Клинико-эпидемиологическая характеристика астровирусной инфекции у госпитализированных взрослых в Новосибирске // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2018. 155. № 7. С 67-72
- Tao Z. et al. Novel astrovirus types circulating in Shandong Province (Eastern China) during 2016: A clinical and environmental surveillance // *Journal of Clinical Virology.* 2019. Vol. 116. P. 69–73.
- Wu. L. . et al. Epidemiology and Genetic Characterization of Classical Human Astrovirus Infection in Shanghai, 2015–2016 // *Frontiers in Microbiology.* 2020. Vol. 11. P. 8.
- Kim J.-S. et al. Molecular Epidemiology of Human Astrovirus in Stool Samples From Patients With Acute

Gastroenteritis in Korea, 2013–2017 // *Ann Lab Med*. 2019. Vol. 39, № 4. P. 367–372.

24. Chen C.-J. et al. Clinical and Epidemiologic Features of Severe Viral Gastroenteritis in Children: A 3-Year Surveillance, Multicentered Study in Taiwan With Partial Rotavirus Immunization // *Medicine*. 2015. Vol. 94, № 33. P. e1372.

25. Thongprachum A. et al. Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients: Four-Year Study of Viruses Cause Diarrhea in Japan // *J. Med. Virol*. 2015. Vol. 87, № 7. P. 1141–1148.

26. Khamrin P. et al. Multiple astrovirus MLB1, MLB2, VA2 clades, and classic human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Japan: Astrovirus in Children With Diarrhea in Japan // *J. Med. Virol*. 2016. Vol. 88, № 2. P. 356–360.

27. Hassan F. et al. Viral Etiology of Acute Gastroenteritis in <2-Year-Old US Children in the Post-Rotavirus Vaccine Era // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2019. Vol. 8, № 5. P. 414–421.

28. Zhuo R. et al. Molecular Epidemiology of Human Sapovirus among Children with Acute Gastroenteritis in Western Canada // *J Clin Microbiol* / ed. Diekema D.J. 2021. Vol. 59, № 10. P. e00986-21.

29. Meyer C.T. et al. Prevalence of classic, MLB-clade and VA-clade Astroviruses in Kenya and The Gambia // *Virol J*. 2015. Vol. 12, № 1. P. 78.

30. Tsague B.N. et al. Occurrence of human astrovirus associated with gastroenteritis among Congolese children in Brazzaville, Republic of Congo // *International Journal of Infectious Diseases*. 2020. Vol. 95. P. 142–147.

31. Zaki M.S., Kheir N.A. Molecular study of astrovirus, adenovirus and norovirus in community acquired diarrhea in children: One Egyptian center study // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. 2017. Vol. 7, № 11. P. 987–990.

32. Arowolo K.O. et al. Molecular epidemiology of astrovirus in children with gastroenteritis in southwestern Nigeria // *Arch Virol*. 2020. Vol. 165, № 11. P. 2461–2469.

33. Luo X. et al. Detection and characterization of human astrovirus and sapovirus in outpatients with acute gastroenteritis in Guangzhou, China // *BMC Gastroenterol*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 455.

34. Donato C., Vijaykrishna D. The Broad Host Range and Genetic Diversity of Mammalian and Avian Astroviruses // *Viruses*. 2017. Vol. 9, № 5. P. 102.

35. Mladenova Z. et al. Aetiology of acute paediatric gastroenteritis in Bulgaria during summer months: prevalence of viral infections // *Journal of Medical Microbiology*. 2015. Vol. 64, № 3. P. 272–282.

36. Medici M.C. et al. Molecular detection and epidemiology of astrovirus, bocavirus, and sapovirus in Italian children admitted to hospital with acute gastroenteritis, 2008–2009 // *J. Med. Virol*. 2012. Vol. 84, № 4. P. 643–650.

37. Pitkänen O., Vesikari T., Hemming-Harlow M. The role of the sapovirus infection increased in gastroenteritis after national immunisation was introduced // *Acta Paediatr*. 2019. Vol. 108, № 7. P. 1338–1344

38. Varela M.F. et al. Human Sapovirus among Outpatients with Acute Gastroenteritis in Spain: A One-Year Study // *Viruses*. 2019. Vol. 11, № 2. P. 144.

39. Valcarce M.D. et al. Global distribution of sporadic sapovirus infections: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE* / ed. Flacco M.E. 2021. Vol. 16, № 8. P. e0255436.

REFERENCES

1. Wei H. et al. High divergence of human astrovirus genotypes circulating in pediatric patients hospitalized with acute gastroenteritis in Chiang Mai, Thailand, 2017–2020 // *Sci Rep*. 2021. Vol. 11, № 1. P. 23266. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02745-7>

2. Vu D.-L. et al. Epidemiology of Classic and Novel Human Astrovirus: Gastroenteritis and Beyond // *Viruses*. 2017. Vol. 9, № 2. P. 33. doi:10.3390/v9020033

3. Sandoval-Jaime C. Astrovirus reverse genetics systems, a story of success // *Current Opinion in Virology*. 2020. Vol. 44. P. 57–65. <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2020.06.009>

4. Pérot P., Lecuit M., Eloit M. Astrovirus Diagnostics // *Viruses*. 2017. Vol. 9, № 10. doi:10.3390/v9010010

5. Becker-Dreps S., González F., Bucardo F. Sapovirus: an emerging cause of childhood diarrhea // *Current Opinion in Infectious Diseases*. 2020. Vol. 33, № 5. P. 388–397. doi:10.1097/QCO.0000000000000671.

6. Oka T. et al. Comprehensive Review of Human Sapoviruses // *Clin. Microbiol. Rev*. 2015. Vol. 28, № 1. P. 32–53.

7. Razizadeh M. H., Khatami A., Zarei M. Global molecular prevalence and genotype distribution of Sapovirus in children with gastrointestinal complications: A systematic review and meta-analysis // *Rev Med Virol*. 2022 Vol. 32, № 3. doi: 10.1002/rmv.2302

8. Makhaola K., Moyo S., Kebaabetswe L.P. Distribution and Genetic Variability of Sapoviruses in Africa // *Viruses*. 2020. Vol. 12, № 5. P. 490. doi:10.3390/v12050490

9. Bennett S., Gunson R.N. The development of a multiplex real-time RT-PCR for the detection of adenovirus, astrovirus, rotavirus and sapovirus from stool samples // *Journal of Virological Methods*. 2017. Vol. 242. P. 30–34. 0.1016/j.jviromet.2016.12.016

10. Logan C., O’Leary J.J., O’Sullivan N. Real-time reverse transcription PCR detection of norovirus, sapovirus and astrovirus as causative agents of acute viral gastroenteritis // *Journal of Virological Methods*. 2007. P. 9. doi:10.1016/j.jviromet.2007.05.031

11. Yan H. et al. Detection of norovirus (GI, GII), Sapovirus and astrovirus in fecal samples using reverse transcription single-round multiplex PCR // *Journal of Virological Methods*. 2003. Vol. 114, № 1. P. 37–44. doi:10.1016/j.jviromet.2003.08.009

12. Noel J.S. et al. Typing of human astroviruses from clinical isolates by enzyme immunoassay and nucleotide sequencing // *J Clin Microbiol*. 1995. Vol. 33, № 4. P. 797–801. doi: 10.1128/jcm.33.4.797-801.1995

13. Altschul P.S.F. et al. Basic Local Alignment Search

- Tool // *J. Mol. Biol.* 1990. Vol. 215. P. 403-410. DOI: 10.1016/S0022-2836(05)80360-2
14. Tamura K. et al. MEGA6: Molecular Evolutionary Genetics Analysis Version 6.0 // *Molecular Biology and Evolution.* 2013. Vol. 30, № 12. P. 2725–2729. doi: 10.1093/molbev/mst197
15. Bodnev S.A. i dr. Rasprostranennost' norovirusov sredi detej rannego vozrasta v g. Novosibirske v 2007 g // *Sibirskij Medicinskij Zhurnal (Irkutsk).* 2008. 82. № 7.
16. Bosch A., Pintó R.M., Guix S. Human Astroviruses // *Clin. Microbiol. Rev.* 2014. Vol. 27, № 4. P. 1048–1074. doi:10.1128/CMR.00013-14
17. Nijhuis R.H.T. et al. PCR assays for detection of human astroviruses: In silico evaluation and design, and in vitro application to samples collected from patients in the Netherlands // *Journal of Clinical Virology.* 2018. Vol. 108. P. 83–89.
18. De Grazia S. et al. Assessing the burden of viral co-infections in acute gastroenteritis in children: An eleven-year-long investigation // *Journal of Clinical Virology.* 2020. Vol. 129. P. 104513.
19. Jacobsen S. Co-circulation of classic and novel astrovirus strains in patients with acute gastroenteritis in Germany // *Journal of Infection.* 2018. Vol. 76. P. 457-464.
20. Kapustin D. V. i dr. Kliniko-epidemiologicheskaya kharakteristika astrovirusnoy infektsii u gositalizirovannykh vzroslykh v Novosibirske // *Ekspierimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya.* 2018. 155. № 7. S 67-72
21. Tao Z. et al. Novel astrovirus types circulating in Shandong Province (Eastern China) during 2016: A clinical and environmental surveillance // *Journal of Clinical Virology.* 2019. Vol. 116. P. 69–73.
22. Wu. L. . et al. Epidemiology and Genetic Characterization of Classical Human Astrovirus Infection in Shanghai, 2015–2016 // *Frontiers in Microbiology.* 2020. Vol. 11. P. 8.
23. Kim J.-S. et al. Molecular Epidemiology of Human Astrovirus in Stool Samples From Patients With Acute Gastroenteritis in Korea, 2013-2017 // *Ann Lab Med.* 2019. Vol. 39, № 4. P. 367–372.
24. Chen C.-J. et al. Clinical and Epidemiologic Features of Severe Viral Gastroenteritis in Children: A 3-Year Surveillance, Multicentered Study in Taiwan With Partial Rotavirus Immunization // *Medicine.* 2015. Vol. 94, № 33. P. e1372.
25. Thongprachum A. et al. Four-year study of viruses that cause diarrhea in Japanese pediatric outpatients: Four-Year Study of Viruses Cause Diarrhea in Japan // *J. Med. Virol.* 2015. Vol. 87, № 7. P. 1141–1148.
26. Khamrin P. et al. Multiple astrovirus MLB1, MLB2, VA2 clades, and classic human astrovirus in children with acute gastroenteritis in Japan: Astrovirus in Children With Diarrhea in Japan // *J. Med. Virol.* 2016. Vol. 88, № 2. P. 356–360.
27. Hassan F. et al. Viral Etiology of Acute Gastroenteritis in <2-Year-Old US Children in the Post-Rotavirus Vaccine Era // *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society.* 2019. Vol. 8, № 5. P. 414–421.
28. Zhuo R. et al. Molecular Epidemiology of Human Sapovirus among Children with Acute Gastroenteritis in Western Canada // *J Clin Microbiol / ed. Diekema D.J.* 2021. Vol. 59, № 10. P. e00986-21.
29. Meyer C.T. et al. Prevalence of classic, MLB-clade and VA-clade Astroviruses in Kenya and The Gambia // *Virology.* 2015. Vol. 12, № 1. P. 78.
30. Tsague B.N. et al. Occurrence of human astrovirus associated with gastroenteritis among Congolese children in Brazzaville, Republic of Congo // *International Journal of Infectious Diseases.* 2020. Vol. 95. P. 142–147.
31. Zaki M.S., Kheir N.A. Molecular study of astrovirus, adenovirus and norovirus in community acquired diarrhea in children: One Egyptian center study // *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* 2017. Vol. 7, № 11. P. 987–990.
32. Arowolo K.O. et al. Molecular epidemiology of astrovirus in children with gastroenteritis in southwestern Nigeria // *Arch Virol.* 2020. Vol. 165, № 11. P. 2461–2469.
33. Luo X. et al. Detection and characterization of human astrovirus and sapovirus in outpatients with acute gastroenteritis in Guangzhou, China // *BMC Gastroenterol.* 2021. Vol. 21, № 1. P. 455.
34. Donato C., Vijaykrishna D. The Broad Host Range and Genetic Diversity of Mammalian and Avian Astroviruses // *Viruses.* 2017. Vol. 9, № 5. P. 102.
35. Mladenova Z. et al. Aetiology of acute paediatric gastroenteritis in Bulgaria during summer months: prevalence of viral infections // *Journal of Medical Microbiology.* 2015. Vol. 64, № 3. P. 272–282.
36. Medici M.C. et al. Molecular detection and epidemiology of astrovirus, bocavirus, and sapovirus in Italian children admitted to hospital with acute gastroenteritis, 2008-2009 // *J. Med. Virol.* 2012. Vol. 84, № 4. P. 643–650.
37. Pitkänen O., Vesikari T., Hemming-Harlow M. The role of the sapovirus infection increased in gastroenteritis after national immunisation was introduced // *Acta Paediatr.* 2019. Vol. 108, № 7. P. 1338–1344
38. Varela M.F. et al. Human Sapovirus among Outpatients with Acute Gastroenteritis in Spain: A One-Year Study // *Viruses.* 2019. Vol. 11, № 2. P. 144.
39. Valcarce M.D. et al. Global distribution of sporadic sapovirus infections: A systematic review and meta-analysis // *PLoS ONE / ed. Flacco M.E.* 2021. Vol. 16, № 8. P. e0255436.

SAPOVIRUS AND ASTROVIRUS ACUTE GASTROENTERITIS IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Shilova Yu.A., Paklonskaya N.V., Amvrosieva T.V., Kaltunova Yu.B., Belskaya I.V.

The Republican Research and Practical Center of Epidemiology and Microbiology, Filimonova 23, Minsk, 220114, Republic of Belarus

* *jusa-89@yandex.ru*

ABSTRACT

A significant variety of causative agents of acute gastroenteritis (AGE) of viral etiology dictates the need of studying their typical diversity and the contribution of the infections they cause, including little-studied ones, to the incidence. The aim of the presented work was to establish the frequency of astroviruses (HAsV) and sapoviruses (SaV) occurrence in patients with acute intestinal infections in our country, the characteristics of their circulation and genetic diversity. Astro- and sapovirus infections were detected in 3.0% and 2.3% of patients with AGE, respectively. Most often they were found in children aged 4-7, however, there were no significant differences in the frequency of their detection in patients of different age groups. Neither seasonal fluctuations in the circulation activity of these viral agents have been registered. The analysis of the genetic diversity of identified HAsV and SaV showed that the isolates identified in 2018-2021 belong to 2 HAsV genotypes - HuAsV-3, HuAsV-4 and to 3 SaV genotypes - GII.1, GI.2, GII.5.

Keywords: acute gastroenteritis, astrovirus, sapovirus, molecular typing, genotype.

**БЕЛОРУС РЕСПУБЛИКАСЫНДАҒЫ ІШЕКТИҢ ВИРУС ИНФЕКЦИЯЛАРЫНЫҢ ІШІНДЕГІ
САПО- ЖӘНЕ АСТРОВИРУСТАРДЫҢ ҮЛЕСІ**

Шилова Ю.А., Поклонская Н.В., Амвросьева Т.В., Колтунова Ю.Б., Бельская И.В.

Республикалық эпидемиология және микробиология ғылыми-практикалық орталығы, Филимонова 23, Минск қ., 220114, Беларусь Республикасы

* *jusa-89@yandex.ru*

АНДАТПА

Вирустық этиологияның жіті ішек инфекциялары (ЖИ) қоздырғыштарының айтарлықтай алуан түрлілігі олардың түрлік ерекшеліктерін, соның ішінде аз зерттелген инфекциялардың түрлерін анықтау мен олар тудыратын аурулардың үлесін зерттеу қажеттілігін талап етеді. Ұсынылған жұмыстың мақсаты біздің еліміздегі жедел ішек инфекцияларымен ауыратын науқастарда астровирустар (AcV) және саповирустар (SpV) жиілігін, олардың циркуляция ерекшеліктерін және генетикалық әртүрлілігін анықтау болды. ЖИ бар науқастарда астро- және саповирусты инфекциялардың тұрақты тіркелуі көрсетілді, олардың жиілігі сәйкесінше 3,0% және 2,3% құрады. Көбінесе бұл инфекциялардың қоздырғыштары 4-7 жас аралығындағы балаларда табылды, дегенмен әртүрлі жас топтарындағы науқастарда астро- және саповирусты анықтау жиілігінде айтарлықтай айырмашылықтар болған жоқ. Аталған вирустық агенттердің циркуляция белсенділігінің маусымдық ауытқуы тіркелмеген. Анықталған AcV және SpV генетикалық әртүрлілігін талдау кезінде 2018-2021 жылдары анықталған изоляттардың 2 AcV генотипіне - HAsV-3, HAsV-4 және 3 AcV генотипіне - GII.1, GI.2, GII.5 жататыны анықталды.

Кілтті сөздер: острая кишечная ин жіті ішек инфекциялары, астровирустар, саповирустар, молекулалық типтеу, генотип.