



Бокавирусная инфекция у детей с острым гастроэнтеритом

Краснова Е.И.¹ • Тюменцев А.И.² • Тикунова Н.В.² • Хохлова Н.И.¹ • Проворова В.В.¹

В обзоре представлены данные о наиболее значимых этиологических факторах острого гастроэнтерита у детей и относительно новых возбудителях – бокавирусах (HBoV) – с учетом возможностей современной верификации вирусных болезней. HBoV человека семейства *Parvoviridae* выделен из содержимого носоглотки при острой респираторной вирусной инфекции у детей в 2005 г. и впоследствии был зарегистрирован как респираторный патоген. Помимо признаков острого респираторного заболевания у больных с HBoV-инфекцией нередко отмечаются проявления острого гастроэнтерита. В разных регионах мира у детей, больных острой кишечной инфекцией, методом полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием в фекалиях обнаружена ДНК HBoV. В молекулярно-генетических исследованиях установлено наличие 4 генетически различающихся вариантов. HBoV 1-го геноварианта чаще

обнаруживается в мазках из носоглотки детей с острой респираторной вирусной инфекцией, HBoV 2-, 3-, 4-го геновариантов – в фекалиях при остром гастроэнтерите. Вопрос о том, является ли HBoV кишечным патогеном, пока остается открытым. Установлена высокая частота коинфекции HBoV (до 60% и более) с другими вирусами кишечной группы при остром гастроэнтерите у детей. Полученные в исследованиях высокие титры ДНК в образцах фекалий больных острым гастроэнтеритом детей показали, что HBoV не только присутствует в кишечнике, но и осуществляет репликацию. Важность изучения особенностей молекулярной эволюции бокавируса не вызывает сомнения, поскольку не все известно об особенностях его жизненного цикла, механизмах репликации генома, отсутствует система культивирования данных вирусов и животных моделей вызываемых ими заболеваний. Метод детекции HBoV-антител в сыроворотке человека

пока изучен только при остром респираторном заболевании, установлена высокая частота серопозитивности к HBoV и высокий уровень антител у больных детей, коррелирующий с высокой вирусной нагрузкой. Целесообразно изучить встречаемость и генетическое разнообразие HBoV, ассоциированных с острым гастроэнтеритом, на разных территориях Российской Федерации, поскольку в международной базе данных GenBank отсутствуют геномные последовательности изолятов бокавирусов, выявленных в России. Изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических особенностей бокавирусной инфекции у детей с острой кишечной инфекцией представляется перспективным исследованием.

Ключевые слова: острый гастроэнтерит, бокавирусная инфекция, вирусные инфекции у детей

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-40-47

Острый гастроэнтерит – весьма распространенное заболевание независимо от возраста и региона проживания. В развитых странах в течение года у каждого человека случается как минимум один эпизод острой диареи. Среди детей заболеваемость выше, манифестное течение – более выраженное. В мире ежегодно регистрируется примерно 1,5 млрд случаев острого гастроэнтерита и 1,5–2,5 млн связанных с ним летальных исходов (преимущественно в развивающихся странах и среди детей до 5 лет). У пожилых людей, особенно иммунокомпрометированных, повышение заболеваемости и смертности от диарейных заболеваний определяется серьезными функциональными изменениями в организме. В США смертность от острого гастроэнтерита может достигать 50% в возрастной группе старше 73 лет [1]. Но не только высокая заболеваемость, повсеместная распространенность и тяжесть в группах риска позволяют держать в центре внимания проблему острого гастроэнтерита. Перенесенная острая

кишечная инфекция (ОКИ) – признанный фактор формирования хронической патологии желудочно-кишечного тракта (в том числе синдрома раздраженной кишки), снижения иммунологической резистентности [2].

Понимание причины острого гастроэнтерита остается неполным. В лучших лабораториях мира расшифровать его этиологию удается только в 67–85% случаев [3]. Этиологическая роль в развитии ОКИ бактерий и простейших была установлена давно. Сравнительно недавно пересмотрен «вклад» кампилобактеров и криптоспоридий. Ротавирус и «кишечный» аденовирус стали известны около 40 лет назад. Ротавирус вызывает наибольшее число случаев острого гастроэнтерита у детей до 5 лет. Последующее развитие молекулярной диагностики позволило установить ассоциацию с ОКИ других вирусов. Сегодня как наиболее частый этиологический агент при развитии эпидемических вспышек ОКИ во всех возрастных группах определяется норовирус. В образцах фекалий заболевших чаще обнаруживается его 2-й генотип (GII), чем



1-й (GI). Исследования показали, что при спорадических случаях острого гастроэнтерита у детей доля норовирусной инфекции составляет от 9 до 20% [4–6]. Этиологическими агентами могут быть также виды калицивирусов – саповирусы и астровирусы. Саповирусы реже, чем норовирусы, вызывают острый гастроэнтерит, наиболее поражаемый контингент – дети до 5 лет, при этом симптоматика может быть более манифестной, чем при рота- и норовирусной инфекции. Астровирусы у детей до 5 лет встречаются примерно в 8,6% случаев [7–9]. У детей первого года жизни в местах проживания с неблагоприятными санитарно-гигиеническими условиями доля астровирусной инфекции может достигать 39% [10]. К другим вирусным этиологическим агентам острого гастроэнтерита относят торовирус, пикобирнавирус, пикотринавирус, пестивирус, коронавирус [11, 12].

В 2005 г. T. Allander и соавт. идентифицировали как человеческий патоген новый бокавирус человека (HBoV) семейства *Parvoviridae*, в Швеции были зафиксированы первые случаи вызванного им острого респираторного заболевания (ОРЗ) верхних и нижних дыхательных путей [13]. Вирус оказался небольших размеров (18–26 нм), геном его представлен одноцепочечной (+) ДНК [14]. До 2007 г. его выделяли только у детей с ОРЗ, впоследствии он получил название HBoV1.

X.W. Qu и соавт. в 8–29% случаев выделяли HBoV в мазках из носоглотки у детей, болеющих ОРЗ и имеющих проявления со стороны желудочно-кишечного тракта [15]. Идея, что HBoV играет роль в возникновении острого гастроэнтерита, появилась вследствие частой манифестации гастроинтестинальных симптомов при ОРЗ у детей. Далее последовал целый ряд исследований, направленных на выявление HBoV в образцах от больных ОКИ в различных регионах мира [16–29].

J.I. Lee и соавт. у 962 детей, госпитализированных с острым гастроэнтеритом в Сеуле (Южная Корея), изучали роль разных этиологических агентов, в том числе вирусов, с исследованием фекалий методами иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции (ПЦР) [17]. Все изучаемые образцы тестировались на другие вирусы кишечной группы, а также эшерихии, сальмонеллы, иерсинии, кампилобактеры, шигеллы. Вирусная этиология установлена в 44% наблюдений: чаще всего – 25% – диагностирована ротавирусная инфекция, норовирусы определены в 13,7% случаев, реже выявлялись аденовирусы (3%), астровирусы (1,1%) и бокавирусы (0,8%). Обнаружение бокавирусов всего в 8 случаях из 962 подтвердило их небольшое значение в качестве причины острого гастроэнтерита. Средний

Краснова Елена Игоревна – д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, педиатрический факультет¹
✉ 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация.
Тел.: +7 (913) 787 09 00.
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Тюменцев Александр Игоревич – мл. науч. сотр., лаборатория молекулярной микробиологии²

Тикунова Нина Викторовна – д-р биол. наук, заведующая лабораторией молекулярной микробиологии²

Хохлова Наталья Игоревна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, педиатрический факультет¹

Проворова Вероника Валерьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры инфекционных болезней, педиатрический факультет¹

возраст детей с HBoV-инфекцией составил 17 месяцев. Чаще болели дети первого года жизни (45%); на долю пациентов в возрасте от 1 до 3 лет пришлось 40%, до 5 лет – 15%. Более чем один вирусный агент обнаружен у 23 (2,4%) больных, при этом чаще совместно выявлялись рота- и норовирусы. У 5 из 8 (62,5%) пациентов с HBoV-инфекцией она была смешанной с рота- (3 случая), астро- (1) и норовирусной (1). У всех 8 детей отмечался диарейный синдром, у 5 – лихорадка до 39 °С длительностью от 1 до 7 дней, у 3 – рвота, у 2 – ринорея и кашель. Назофарингеальные образцы не были собраны. Все ПЦР-позитивные образцы фекалий на HBoV были подтверждены секвенированием, которое показало, что 4 последовательности парциального NP1 гена были полностью идентичны ST1 и ST2 оригинальных изолятов, идентифицированных T. Allander и соавт. в Швеции [13].

D. Vicente и соавт. (Испания) обследовали 527 детей в возрасте до 3 лет с острым гастроэнтеритом без респираторных симптомов, ДНК HBoV определена в фекалиях 48 (9,1%) детей [18]. У 2-й группы из 520 детей с клиникой ОРЗ аналогичного возраста без кишечного синдрома ДНК HBoV в фарингеальном аспирате обнаружена в 40 (7,7%) случаях. Секвенирование показало более 95% идентификации с изолятом, полученным T. Allander и соавт. [13], позднее обозначенным как HBoV1. Из 40 HBoV-положительных результатов анализов, взятых из носоглотки у детей с ОРЗ, в 25 (62,5%) случаях установлена коинфекция с риновирусами, респираторно-синцитиальными вирусами, вирусами гриппа А и В, корона-, аденовирусами. Из 48 HBoV-положительных результатов анализов фекалий у детей с острым гастроэнтеритом 28 (58,3%) показали коинфекцию с рота-, норовирусами, кампилобактером и сальмонеллой.

С июня 2003 по декабрь 2005 г. M.C. Albuquerque и соавт. обследовали в Рио-де-Жанейро (Бразилия) 705 детей в возрасте до 15 лет (средний возраст 3,5 года) [19]. Помимо скрининга с помощью ПЦР для обнаружения ДНК HBoV, образцы фекалий тестировались на другие вирусы кишечной группы, а также эшерихии, сальмонеллы, шигеллы, иерсинии, кампилобактеры. Потенциальные патогены, включая HBoV, были выявлены в 215 (30,5%) случаях, из них ротавирусы – в 11,9%, аденовирусы – в 4,8%, норовирусы – в 3,4%, астровирусы – в 0,3%, энтеропатогенные бактерии – у 8,1%. Позитивными на HBoV оказались 14 (2%) образцов, средний возраст заболевших составил 1,9 года; 78,6% детей были до 2 лет. Коинфекция (с адено-, норо- и ротавирусами) отмечена только у 3 из 14 больных. Клинически у всех наблюдалась диарея,

¹ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; 630091, Новосибирская область, г. Новосибирск, Красный проспект, 52, Российская Федерация

² ФГБУН Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук; 630090, Новосибирская область, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 8, Российская Федерация



лихорадка – у 2, рвота – у 1. Ни у одного пациента с НВов-инфекцией не регистрировался респираторный синдром. Полученные исследователями высокие титры ДНК в образцах фекалий показали, что НВов реплицируется в кишечнике человека. Секвенирование установило 91–99% сходства изолятов с таковыми, полученными в Китае.

S.K. Lau и соавт. в течение одного года провели пилотное проспективное обследование 1435 детей (средний возраст – 2,7 года, медиана возраста – 17 месяцев) с острым гастроэнтеритом [20]. В 30 образцах фекалий от 25 (2,1%) пациентов обнаружен НВов. Случаи выявления НВов у детей с ОКИ регистрировались чаще в холодное время года (с сентября по февраль). Диарейный синдром продолжался от 1 до 4 дней с частотой стула от 3 до 20 раз в сутки, рвота была у 8 пациентов, лихорадка – у 17, катаральный синдром – у 14. В большинстве случаев выявлялась коинфекция (ротавирусной в 9, сальмонеллой – в 2, кампилобактером – в 1, золотистым стафилококком – в 1 случае). Только в 3 (12%) наблюдениях обнаружена моноинфекция НВов.

Позднее установлено, что имеются 4 различающихся генетически варианта НВов. Открытый ранее вирус обозначили как НВов1, он встречается в носоглоточных смывах, полученных от детей с ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей, а также в образцах фекалий детей с острым гастроэнтеритом [30]. В 2009–2010 гг. род *Bocaparvovirus* расширился тремя новыми вирусными вариантами: в 2009 г. при проведении метагеномного исследования фекалий детей с ОКИ в Австралии был найден бокавирус человека 2-го генотипа (НВов2) [3], затем в образцах фекалий обнаружены генетически различающиеся варианты – НВов3, НВов4, встречающиеся довольно редко [3, 31, 32].

J.L. Arthur и соавт. (Австралия) при исследовании 197 образцов фекалий от больных острым гастроэнтеритом только в 134 из них обнаружили известные вирусные и бактериальные патогены, в 32% наблюдений этиология ОКИ осталась нерасшифрованной [3]. После проведения детекции НВов он был определен в 17 из 63 (9,1%) патоген-негативных случаев. В данном исследовании впервые были выявлены два новых парвовируса – 2-го и 3-го геновариантов. Авторы указывали, что проведенные до них наблюдения не включали серьезные проспективные контролируемые исследования, поэтому причинность НВов в развитии острого гастроэнтерита не была определена. В группе контроля (здоровые люди) НВов был обнаружен в 5,9% случаев. Таким образом, не найдено статистически значимых различий в ассоциации НВов с острым гастроэнтеритом по сравнению со здоровыми. Тем

не менее, как констатируют исследователи, детекция НВов2 и НВов3 в 25% случаев нерасшифрованного по этиологии острого гастроэнтерита наводит на мысль о необходимости дальнейшего изучения роли этих вирусов в развитии ОКИ. Далее на основе выявленной высокой генетической дивергенции НВов2 разделили на три субгенотипа: НВов2А, НВов2В, НВов2С [32, 33]. Поскольку генетическое внутривидовое разнообразие кишечных вирусов НВов2–4 намного больше, чем у НВов1, S. Völz и соавт. пришли к выводу о возможном эволюционировании НВов1 от основного кишечного патогена к респираторному [34].

Геном НВов представлен линейной одноцепочечной ДНК, его длина составляет 5,3 тысячи нуклеотидов. Геном содержит открытые рамки трансляции, кодирующие неструктурный белок NS1, который играет важную роль в репликации ДНК парвовирусов; нуклеофосфопротейн NP1, уникальный белок НВов, не имеющий сходства с другими белками парвовирусов; два структурных белка VP1 и VP2 [35]. Белок NP1 имеет большое значение в репликации, а также индуцирует остановку клеточного цикла и апоптоз в раковых клетках человека линии HeLa [36]. В репликации, помимо NS1, необходимы белки человека. NS1 способен усиливать транскрипцию с вирусного промотора, участвует в упаковке ДНК в сформированные капсиды, а также отвечает за цитопатический эффект парвовирусов [37]. Белки NS1 и NP1 являются антагонистами продукции интерферона-β; это потенциальный механизм, с помощью которого НВов противодействует врожденному иммунитету человека [38].

Жизненный цикл парвовируса изучен на модели близкородственных к НВов бычьего парвовируса и минутного вируса собак. Прикрепление вируса к рецептору на поверхности клетки-хозяина приводит к эндоцитозу вириона в клетку, после чего вирион проникает в цитоплазму за счет увеличения проницаемости эндосомальной мембраны клетки-хозяина. Из цитоплазмы по системе микротрубочек вирион транспортируется в ядро, где белки клетки-хозяина превращают его в двухцепочечную молекулу. Когда клетка входит в S-фазу, происходит транскрипция двухцепочечной ДНК в вирусные мРНК, затем наступает репликация вирусного генома. Дочерние одноцепочечные ДНК могут превращаться в двухцепочечные и участвовать в новых актах транскрипции и репликации, а также могут быть упакованы в новые вирионы, которые высвобождаются из клетки-хозяина. На модели эмбриональных бычьих эпителиоцитов трахеи установлен цитопатический эффект бычьего парвовируса, что приводило к некрозу и апоптозу зараженных клеток



[39]. Наряду со способностью подавлять интерфероновый статус вирусы HBoV для улучшения репликации могут его тонко регулировать. Установлено, что HBoV могут персистировать в клетках хозяина, формируя эписомы [40]. Предположительно, интерферон может способствовать переходу HBoV-инфекции в латентную форму. Известно, что интерферон-регулирующий фактор IFN-7 является ключевым медиатором в переходе Эпштейн-Барр-вирусной инфекции в латентную форму. В геноме HBoV присутствует потенциальный участок связывания IFN-7, и вполне вероятно, что хронизация HBoV-инфекции может происходить по механизму, сходному с таковым для вируса Эпштейна – Барр [41]. В исследованиях S.K. Lau и соавт. персистирующая HBoV-инфекция с детекцией вируса из респираторного тракта и кишечника наблюдалась у пациентов с фоновой патологией (продолгование инфекции на фоне иммуносупрессии) [20].

Важность изучения особенностей молекулярной эволюции бокавируса не вызывает сомнения, поскольку не все известно об особенностях его жизненного цикла, механизмах репликации генома. Это сложно, поскольку отсутствует система культивирования данных вирусов и животных моделей вызываемых ими заболеваний. Остается неизученным вопрос, приобрели ли бокавирусы в процессе своей эволюции механизмы, которые способны ограничивать и подавлять иммунитет хозяина. Имеются ли в структуре вирусов белки, способные вызывать секреторную диарею подобно белку NSP4 ротавирусов? Установлено, что ближайшие родственники HBoV бычий парвовирус и минутный вирус собак разрушают небольшие интестинальные клетки крипт, следствием этого становится дилатация ворсинок и их низкорослость. В инфицированных клетках выявляются внутриядерные включения (тельца) [42]. Эти исследования свидетельствуют: при инфицировании позвоночных речь может идти не о простом носительстве бокавирусов, а об их внутриклеточном паразитировании, приводящем к гибели клеток и таким образом – к острому гастроэнтериту. Парвовирусы, инфицируя животных, преимущественно собак 8–12 недель жизни, вызывают клиническую картину рвоты, анорексии, сонливости, диареи, параклинически – лейкопению, что требует проведения регидратации [43].

До 2008 г. ничего не было известно об иммунитете при HBoV-инфекции. В 2007 г. R. Endo и соавт. впервые использовали метод детекции HBoV-антител в сыворотке человека. Поскольку капсидные протеины VP1 и VP2 у парвовируса B-19 известны как иммунодоминантные антигены, способные экспрессироваться в про- и эукариотических клетках

и использоваться как диагностические реагенты для B-19-инфекции, возникло предположение, что VP1-протеин HBoV подобным образом способен вызывать образование антител. В новом иммунофлюоресцентном исследовании с использованием Tn-5 клеток, инфицированных бакуловирусом насекомых, экспрессирующим VP1-протеин HBoV, и 204 сывороток от детей и взрослых, госпитализированных с ОРЗ в периоде с 1998 по 2005 г., в 71% случаев обнаружены иммуноглобулины (Ig) G к HBoV. Титры антител варьировали от 1:40 до 1:1280 [44]. У 8 из 161 ребенка (5%) в возрасте от 6 месяцев до 3 лет с инфекцией нижних дыхательных путей титры IgG повышались в динамике от 1:40 до 1:2560, у них же в крови и назофарингеальном содержимом выявлялась ДНК в ПЦР. Вирусная нагрузка была высокой и составила в острой фазе $7 \times 10^4 - 1,5 \times 10^6$ /мл, а в периоде реконвалесценции $5 \times 10^2 - 1,9 \times 10^4$ /мл.

К. Kantola и соавт. исследовали HBoV-специфический системный В-клеточный иммунный ответ у детей с ОРЗ [45]. Сыворотка от 49 из 117 детей с острым ринитом, у которых ПЦР назофарингеального содержимого оказалась позитивной на HBoV, тестировалась в иммуноблоте с использованием двух рекомбинантных HBoV-капсидных антигенов, при этом у 24 (50%) детей обнаружены IgM, у 36 (73%) – IgG. У большинства больных с повышенным уровнем антител определены высокие значения ДНК в ПЦР назофарингеального содержимого и в крови. Эти данные позволили авторам выдвинуть следующую гипотезу: высокий уровень ДНК приводит к острой инфекции, а низкий делает ее клинически малозначимой. Таким образом, было установлено, что респираторная HBoV-инфекция приводит к системному, преимущественно В-клеточному иммунному ответу и может быть диагностирована серологически. У детей с высоким уровнем антител отмечалась высокая вирусная нагрузка в содержимом из носоглотки и крови.

Среди здоровых людей установлен высокий уровень серопозитивности к HBoV, который в большой мере зависит от возраста исследуемой группы и составляет примерно 40% у детей в возрасте от 18 до 23 месяцев, около 100% у детей старше 2 лет, в среднем 76,6% у детей старше 3–5 лет и 96% у взрослых [46, 47]. Самой низкой серопозитивность оказалась для HBoV4 (0,8–5%), далее следуют HBoV3 (10–38,7%), HBoV2 (34–49,3%) и HBoV1 (66,9–96%) [46, 48].

HBoV2–4 до сих пор не были обнаружены в крови, в то время как HBoV1 вызывает системную инфекцию, ведущую к кратковременной виремии и индукции специфических антител. Однако HBoV2–4 не искали в образцах сыворотки пациентов с ОКИ,



а только у детей с острой респираторной вирусной инфекцией [49].

Заключение

НВов и парвовирус В-19 – лишь два представителя семейства *Parvoviridae*, которые ассоциируются с заболеваниями человека. Сегодня НВов обнаруживается в образцах, полученных из респираторного тракта и может выступать этиологическим агентом, вызывающим развитие ОРЗ верхних и нижних дыхательных путей у детей первого года жизни и раннего возраста. Результаты исследований, проведенных в разных регионах мира, показали, что НВов попадает в желудочно-кишечный тракт детей с острым гастроэнтеритом и проявлениями ОРЗ. Высокая частота обнаружения НВов в фекалиях у детей с острым гастроэнтеритом, сочетание симптомов ОРЗ и острого гастроэнтерита и отсутствие других интестинальных патогенов указывают на то, что новый вирус является как кишечным, так и респираторным патогеном, может передаваться воздушно-капельным путем. Эта предварительная гипотеза требует дальнейших исследований связи НВов с заболеваниями кишечника. В одних исследованиях, представленных в обзоре, НВов обнаруживался только в образцах фекалий детей с симптоматикой ОКИ, в других – как у больных ОКИ, так и у здоровых. Отсутствие доказательства причинности не исключает того, что бокавирус может быть патогеном. Высокая частота кодетекции НВов с респираторными и кишечными вирусами – феномен, который не выявляется для других известных вирусов респираторной и кишечной групп, – говорит о его роли в возникновении заболеваний человека. Важно уточнить, играют ли НВов причинную

роль при коинфекции или действуют как усиливающий фактор, который повышает степень тяжести инфекции, вызванной разными патогенами.

Целесообразно изучить встречаемость и генетическое разнообразие НВов, ассоциированных с гастроэнтеритами, на разных территориях Российской Федерации, поскольку в международной базе данных GenBank отсутствуют геномные последовательности изолятов бокавирусов, выявленных в России. Низкое генетическое разнообразие НВов позволяет одному геноварианту (НВов1) быть ответственным за развитие как ОКИ, так и ОРЗ. Это отличает бока- от коронавируса, у последних отмечается высокая частота рекомбинаций. Отсутствие вариативности в поверхностном белке НВов позволяет предполагать, что НВов-инфекция может случаться только однократно с последующим развитием пожизненного иммунитета за счет нейтрализующих антител. Данное предположение согласуется с фактом, что НВов-инфекция развивается преимущественно у новорожденных и маленьких детей. Пролонгирование как ОРЗ, так и ОКИ с персистенцией НВов соответственно в респираторном тракте и кишечнике более 1 месяца у иммунокомпрометированных пациентов с существенной фоновой патологией отмечено в исследовании S.K. Lau и соавт. [20].

Изучение молекулярно-эпидемиологических и клинических особенностей бокавирусной инфекции у детей с ОКИ представляется перспективным исследованием, позволяющим охарактеризовать не только ее долю в общей структуре данных заболеваний, но и сезонность бокавирусного гастроэнтерита, возрастную структуру, возможности существования в виде моно- и микст-инфекции. ©

Литература

1. Trinh C, Prabhakar K. Diarrheal diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(4):833–56. vii. doi: 10.1016/j.cger.2007.06.005.
2. Горелов АВ, Усенко ДВ. Ротавирусная инфекция у детей. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(6):78–84.
3. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009;5(4):e1000391. doi: 10.1371/journal.ppat.1000391.
4. Iritani N, Seto Y, Kubo H, Murakami T, Haruki K, Ayata M, Ogura H. Prevalence of Norwalk-like virus infections in cases of viral gastroenteritis among children in Osaka City, Japan. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1756–9. doi: 10.1128/JCM.41.4.1756-1759.2003.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.* 2003;71(1):82–93. doi: 10.1002/jmv.10449.
6. Zhirakovskaja EV, Tikunov AV, Bodnev SA, Klemesheva VV, Netesov SV, Tikunova NV. Molecular epidemiology of noroviruses associated with sporadic gastroenteritis in children in Novosibirsk, Russia, 2003–2012. *J Med Virol.* 2015;87(5):740–53. doi: 10.1002/jmv.24068.
7. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, Simó M, Bosch A, Pintó RM. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 2002;40(1):133–9. doi: 10.1128/JCM.40.1.133-139.2002.
8. Ratcliff RM, Doherty JC, Higgins GD. Sensitive detection of RNA viruses associated with gastroenteritis by a hanging-drop single-tube nested reverse transcription-PCR method. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4091–9. doi: 10.1128/JCM.40.11.4091-4099.2002.
9. Тикунов АЮ, Жираковская ЕВ, Юн ТЭ, Боднев СВ, Нетесов СВ, Тикунова НВ. Молекулярно-генетическая характеристика астровирусов, циркулирующих в Новосибирске. Вопросы вирусологии. 2010;55(6):19–23.
10. Maldonado Y, Cantwell M, Old M, Hill D, Sanchez ML, Logan L, Millan-Velasco F, Valdespino JL, Sepulveda J, Matsui S. Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J Infect Dis.* 1998;178(2):334–9.
11. Jamieson FB, Wang EE, Bain C, Good J, Duckmanton L, Petric M. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis.* 1998;178(5):1263–9.
12. Rosen BI, Fang ZY, Glass RI, Monroe SS. Cloning of human picobirnavirus genomic segments and development of an RT-PCR detection assay. *Virology.* 2000;277(2):316–29. doi: 10.1006/viro.2000.0594.



13. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(36):12891–6. doi: 10.1073/pnas.0504666102.
14. Gurda BL, Parent KN, Bladek H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, Castro A, McKenna R, Olson N, Brown K, Baker TS, Agbandje-McKenna M. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J Virol*. 2010;84(12):5880–9. doi: 10.1128/JVI.02719-09.
15. Qu XW, Duan ZJ, Qi ZY, Xie ZP, Gao HC, Liu WP, Huang CP, Peng FW, Zheng LS, Hou YD. Human bocavirus infection, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(1):165–8. doi: 10.3201/eid1301.060842.
16. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol*. 2006;44(3):1132–4. doi: 10.1128/JCM.44.3.1132-1134.2006.
17. Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis*. 2007;196(7):994–7. doi: 10.1086/521366.
18. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(4):636–7. doi: 10.3201/eid1304.061501.
19. Albuquerque MC, Rocha LN, Benati FJ, Soares CC, Maranhão AG, Ramirez ML, Erdman D, Santos N. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13(11):1756–8. doi: 10.3201/eid1311.070671.
20. Lau SK, Yip CC, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RK, Zhou B, So LY, Lau YL, Chan KH, Woo PC, Yuen KY. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis*. 2007;196(7):986–93. doi: 10.1086/521310.
21. Chiochansin T, Thongmee C, Vimolket L, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis and healthy controls. *Jpn J Infect Dis*. 2008;61(6):479–81.
22. Yu JM, Li DD, Xu ZQ, Cheng WX, Zhang Q, Li HY, Cui SX, Miao-Jin, Yang SH, Fang ZY, Duan ZJ. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol*. 2008;42(3):280–5. doi: 10.1016/j.jcv.2008.03.032.
23. Cheng WX, Jin Y, Duan ZJ, Xu ZQ, Qi HM, Zhang Q, Yu JM, Zhu L, Jin M, Liu N, Cui SX, Li HY, Fang ZY. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2008;47(2):161–7. doi: 10.1086/589244.
24. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol*. 2008;43(3):340–2. doi: 10.1016/j.jcv.2008.07.014.
25. Karalar L, Lindner J, Schimanski S, Kertai M, Segerer H, Modrow S. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(6):633–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02889.x.
26. Kantola K, Sadeghi M, Antikainen J, Kirveskari J, Delwart E, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. *J Clin Microbiol*. 2010;48(11):4044–50. doi: 10.1128/JCM.00686-10.
27. Nadji SA, Poos-Ashkan L, Khalilzadeh S, Baghaie N, Shiraghaei MJ, Hassanzad M, Bolursaz MR. Phylogenetic analysis of human bocavirus isolated from children with acute respiratory illnesses and gastroenteritis in Iran. *Scand J Infect Dis*. 2010;42(8):598–603. doi: 10.3109/00365540903582442.
28. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukrapol N, Kongsricharoern T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infect Genet Evol*. 2012;12(3):565–9. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025.
29. Tymentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, Kurilshchikov A, Babkin I, Klemesheva V, Netesov S, Tikunova N. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol*. 2016;37:143–9. doi: 10.1016/j.meegid.2015.11.015.
30. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(6):521–3. doi: 10.1097/INF.0b013e318216dd81.
31. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chiochansin T, Naeem A, Shaikat S, Alam MM, Sharif S, Angez M, Zaidi S, Delwart E. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis*. 2009;199(2):196–200. doi: 10.1086/595831.
32. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, Triki H, Bahri O, Oderinde BS, Baba MM, Bukbuk DN, Besser J, Bartkus J, Delwart E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis*. 2010;201(11):1633–43. doi: 10.1086/652416.
33. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ, Qiu J, Soderlund-Venermo M, Tattersall P, Tijssen P, Gatherer D, Davison AJ. The family Parvoviridae. *Arch. Virol*. 2014;159(5):1239–47.
34. Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Müller A, Tillmann RL, Kupfer B, Bode U, Lentze MJ, Simon A. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol*. 2007;40(3):229–35. doi: 10.1016/j.jcv.2007.07.017.
35. Böhmer A, Schildgen V, Lüsebrink J, Ziegler S, Tillmann RL, Kleines M, Schildgen O. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *J Virol Methods*. 2009;158(1–2):199–201. doi: 10.1016/j.jviromet.2009.02.010.
36. Sun B, Cai Y, Li Y, Li J, Liu K, Li Y, Yang Y. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Virology*. 2013;440(1):75–83. doi: 10.1016/j.virol.2013.02.013.
37. Li L, Cotmore SF, Tattersall P. Parvoviral left-end hairpin ears are essential during infection for establishing a functional intranuclear transcription template and for efficient progeny genome encapsidation. *J Virol*. 2013;87(19):10501–14. doi: 10.1128/JVI.01393-13.
38. Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, Zhang X, Ke X, Bai B, Mao P, Hu Q, Wang H. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFN promoter. *J Immunol*. 2012;189(3):1144–53. doi: 10.4049/jimmunol.1200096.
39. Abdel-Latif L, Murray BK, Renberg RL, O'Neill KL, Porter H, Jensen JB, Johnson FB. Cell death in bovine parvovirus-infected embryonic bovine tracheal cells is mediated by necrosis rather than apoptosis. *J Gen Virol*. 2006;87(Pt 9):2539–48. doi: 10.1099/vir.0.81915-0.
40. Babady NE, Mead P, Stiles J, Brennan C, Li H, Shuhtar S, Stratton CW, Tang YW, Kamboj M. Comparison of the Luminex xTAG RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *J Clin Microbiol*. 2012;50(7):2282–8. doi: 10.1128/JCM.06186-11.
41. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods*. 2010;165(2):254–60. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.02.005.
42. Hall GA. Comparative pathology of infection by novel diarrhoea viruses. *Ciba Found Symp*. 1987;128:192–217.
43. Murphy FA, Gibbs EP, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary virology*. 3rd edition. San Diego: Academic Press; 1999. 629 p.
44. Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoshi R, Ma X, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol*. 2007;45(10):3218–23. doi: 10.1128/JCM.02140-06.
45. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jartti T, Lehtinen P, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis*. 2008;46(4):540–6. doi: 10.1086/526532.
46. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens*. 2013;2(1):1–12. doi: 10.3390/pathogens2010001.
47. Hustedt JW, Christie C, Hustedt MM, Esposito D, Vazquez M. Seroepidemiology of human bocavirus infection in Jamaica. *PLoS One*. 2012;7(5):e38206. doi: 10.1371/journal.pone.0038206.
48. Guo L, Wang Y, Zhou H, Wu C, Song J, Li J, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Wang J, Hung T. Differential seroprevalence of human bocavirus species 1–4 in Beijing, China. *PLoS One*. 2012;7(6):e39644. doi: 10.1371/journal.pone.0039644.
49. Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jartti T, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Seroepidemiology of human bocaviruses 1–4. *J Infect Dis*. 2011;204(9):1403–12. doi: 10.1093/infdis/jir525.



References

1. Trinh C, Prabhakar K. Diarrheal diseases in the elderly. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(4):833–56. vii. doi: 10.1016/j.cger.2007.06.005.
2. Gorelov AV, Usenko DV. Rotavirus infection in children. *Current Pediatrics.* 2008;7(6):78–84. Russian.
3. Arthur JL, Higgins GD, Davidson GP, Givney RC, Ratcliff RM. A novel bocavirus associated with acute gastroenteritis in Australian children. *PLoS Pathog.* 2009;5(4):e1000391. doi: 10.1371/journal.ppat.1000391.
4. Iritani N, Seto Y, Kubo H, Murakami T, Haruki K, Ayata M, Ogura H. Prevalence of Norwalk-like virus infections in cases of viral gastroenteritis among children in Osaka City, Japan. *J Clin Microbiol.* 2003;41(4):1756–9. doi: 10.1128/JCM.41.4.1756-1759.2003.
5. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.* 2003;71(1):82–93. doi: 10.1002/jmv.10449.
6. Zhirakovskaia EV, Tikunov AY, Bodnev SA, Klemesheva VV, Netesov SV, Tikunova NV. Molecular epidemiology of noroviruses associated with sporadic gastroenteritis in children in Novosibirsk, Russia, 2003–2012. *J Med Virol.* 2015;87(5):740–53. doi: 10.1002/jmv.24068.
7. Guix S, Caballero S, Villena C, Bartolomé R, Latorre C, Rabella N, Simó M, Bosch A, Pintó RM. Molecular epidemiology of astrovirus infection in Barcelona, Spain. *J Clin Microbiol.* 2002;40(1):133–9. doi: 10.1128/JCM.40.1.133-139.2002.
8. Ratcliff RM, Doherty JC, Higgins GD. Sensitive detection of RNA viruses associated with gastroenteritis by a hanging-drop single-tube nested reverse transcription-PCR method. *J Clin Microbiol.* 2002;40(11):4091–9. doi: 10.1128/JCM.40.11.4091-4099.2002.
9. Tikunov AY, Zhirakovskaya EV, Yun TE, Bodnev SA, Netesov SV, Tikunova NV. Molecular genetic characteristics of astroviruses circulating in Novosibirsk. *Problems of Virology.* 2010;55(6):19–23. Russian.
10. Maldonado Y, Cantwell M, Old M, Hill D, Sanchez ML, Logan L, Millan-Velasco F, Valdespino JL, Sepulveda J, Matsui S. Population-based prevalence of symptomatic and asymptomatic astrovirus infection in rural Mayan infants. *J Infect Dis.* 1998;178(2):334–9.
11. Jamieson FB, Wang EE, Bain C, Good J, Duckmanton L, Petric M. Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J Infect Dis.* 1998;178(5):1263–9.
12. Rosen BI, Fang ZY, Glass RI, Monroe SS. Cloning of human picobirnavirus genomic segments and development of an RT-PCR detection assay. *Virology.* 2000;277(2):316–29. doi: 10.1006/viro.2000.0594.
13. Allander T, Tammi MT, Eriksson M, Bjerkner A, Tiveljung-Lindell A, Andersson B. Cloning of a human parvovirus by molecular screening of respiratory tract samples. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(36):12891–6. doi: 10.1073/pnas.0504666102.
14. Gurda BL, Parent KN, Bladec H, Sinkovits RS, DiMattia MA, Rence C, Castro A, McKenna R, Olson N, Brown K, Baker TS, Agbandje-McKenna M. Human bocavirus capsid structure: insights into the structural repertoire of the parvoviridae. *J Virol.* 2010;84(12):5880–9. doi: 10.1128/JVI.02719-09.
15. Qu XW, Duan ZJ, Qi ZY, Xie ZP, Gao HC, Liu WP, Huang CP, Peng FW, Zheng LS, Hou YD. Human bocavirus infection, People's Republic of China. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):165–8. doi: 10.3201/eid1301.060842.
16. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, Kikuta H. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2006;44(3):1132–4. doi: 10.1128/JCM.44.3.1132-1134.2006.
17. Lee JI, Chung JY, Han TH, Song MO, Hwang ES. Detection of human bocavirus in children hospitalized because of acute gastroenteritis. *J Infect Dis.* 2007;196(7):994–7. doi: 10.1086/521366.
18. Vicente D, Cilla G, Montes M, Pérez-Yarza EG, Pérez-Trallero E. Human bocavirus, a respiratory and enteric virus. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(4):636–7. doi: 10.3201/eid1304.061501.
19. Albuquerque MC, Rocha LN, Benati FJ, Soares CC, Maranhão AG, Ramirez ML, Erdman D, Santos N. Human bocavirus infection in children with gastroenteritis, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(11):1756–8. doi: 10.3201/eid1311.070671.
20. Lau SK, Yip CC, Que TL, Lee RA, Au-Yeung RK, Zhou B, So LY, Lau YL, Chan KH, Woo PC, Yuen KY. Clinical and molecular epidemiology of human bocavirus in respiratory and fecal samples from children in Hong Kong. *J Infect Dis.* 2007;196(7):986–93. doi: 10.1086/521310.
21. Chieochansin T, Thongmee C, Vimolket L, Theamboonlers A, Poovorawan Y. Human bocavirus infection in children with acute gastroenteritis and healthy controls. *Jpn J Infect Dis.* 2008;61(6):479–81.
22. Yu JM, Li DD, Xu ZQ, Cheng WX, Zhang Q, Li HY, Cui SX, Miao-Jin, Yang SH, Fang ZY, Duan ZJ. Human bocavirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in China. *J Clin Virol.* 2008;42(3):280–5. doi: 10.1016/j.jcv.2008.03.032.
23. Cheng WX, Jin Y, Duan ZJ, Xu ZQ, Qi HM, Zhang Q, Yu JM, Zhu L, Jin M, Liu N, Cui SX, Li HY, Fang ZY. Human bocavirus in children hospitalized for acute gastroenteritis: a case-control study. *Clin Infect Dis.* 2008;47(2):161–7. doi: 10.1086/589244.
24. Campe H, Hartberger C, Sing A. Role of Human Bocavirus infections in outbreaks of gastroenteritis. *J Clin Virol.* 2008;43(3):340–2. doi: 10.1016/j.jcv.2008.07.014.
25. Karalar L, Lindner J, Schimanski S, Kertai M, Segerer H, Modrow S. Prevalence and clinical aspects of human bocavirus infection in children. *Clin Microbiol Infect.* 2010;16(6):633–9. doi: 10.1111/j.1469-0691.2009.02889.x.
26. Kantola K, Sadeghi M, Antikainen J, Kirveskari J, Delwart E, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Real-time quantitative PCR detection of four human bocaviruses. *J Clin Microbiol.* 2010;48(11):4044–50. doi: 10.1128/JCM.00686-10.
27. Nadji SA, Poos-Ashkan L, Khalilzadeh S, Baghaie N, Shiraghaei MJ, Hassanzad M, Bolorsaz MR. Phylogenetic analysis of human bocavirus isolated from children with acute respiratory illnesses and gastroenteritis in Iran. *Scand J Infect Dis.* 2010;42(8):598–603. doi: 10.3109/00365540903582442.
28. Khamrin P, Malasao R, Chaimongkol N, Ukarpol N, Kongsricharoen T, Okitsu S, Hayakawa S, Ushijima H, Maneekarn N. Circulating of human bocavirus 1, 2, 3, and 4 in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand. *Infect Genet Evol.* 2012;12(3):565–9. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025. doi: 10.1016/j.meegid.2012.01.025.
29. Tymentsev A, Tikunov A, Zhirakovskaia E, Kurilshchikov A, Babkin I, Klemesheva V, Netesov S, Tikunova N. Human bocavirus in hospitalized children with acute gastroenteritis in Russia from 2010 to 2012. *Infect Genet Evol.* 2016;37:143–9. doi: 10.1016/j.meegid.2015.11.015.
30. Jartti T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Vuorinen T, Hedman K, Ruuskanen O. No efficacy of prednisolone in acute wheezing associated with human bocavirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(6):521–3. doi: 10.1097/INF.0b013e318216dd81.
31. Kapoor A, Slikas E, Simmonds P, Chieochansin T, Naeem A, Shaikat S, Alam MM, Sharif S, Angez M, Zaidi S, Delwart E. A newly identified bocavirus species in human stool. *J Infect Dis.* 2009;199(2):196–200. doi: 10.1086/595831.
32. Kapoor A, Simmonds P, Slikas E, Li L, Bodhidatta L, Sethabutr O, Triki H, Bahri O, Oderinde BS, Baba MM, Bukbuk DN, Besser J, Bartkus J, Delwart E. Human bocaviruses are highly diverse, dispersed, recombination prone, and prevalent in enteric infections. *J Infect Dis.* 2010;201(11):1633–43. doi: 10.1086/652416.
33. Cotmore SF, Agbandje-McKenna M, Chiorini JA, Mukha DV, Pintel DJ, Qiu J, Soderlund-Venermo M, Tattersall P, Tijssen P, Gatherer D, Davison AJ. The family Parvoviridae. *Arch. Virol.* 2014;159(5):1239–47.
34. Völz S, Schildgen O, Klinkenberg D, Ditt V, Müller A, Tillmann RL, Kupfer B, Bode U, Lentze MJ, Simon A. Prospective study of Human Bocavirus (HBoV) infection in a pediatric university hospital in Germany 2005/2006. *J Clin Virol.* 2007;40(3):229–35. doi: 10.1016/j.jcv.2007.07.017.
35. Böhmer A, Schildgen V, Lüsebrink J, Ziegler S, Tillmann RL, Kleines M, Schildgen O. Novel application for isothermal nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *J Virol Methods.* 2009;158(1–2):199–201. doi: 10.1016/j.jviro.2009.02.010.
36. Sun B, Cai Y, Li Y, Li J, Liu K, Li Y, Yang Y. The nonstructural protein NP1 of human bocavirus 1 induces cell cycle arrest and apoptosis in HeLa cells. *Virology.* 2013;440(1):75–83. doi: 10.1016/j.virol.2013.02.013.
37. Li L, Cotmore SF, Tattersall P. Parvoviral left-end hairpin ears are essential during infection for establishing a functional intranuclear transcription template and for efficient progeny genome



- encapsidation. *J Virol.* 2013;87(19):10501–14. doi: 10.1128/JVI.01393-13.
38. Zhang Z, Zheng Z, Luo H, Meng J, Li H, Li Q, Zhang X, Ke X, Bai B, Mao P, Hu Q, Wang H. Human bocavirus NP1 inhibits IFN- β production by blocking association of IFN regulatory factor 3 with IFN β promoter. *J Immunol.* 2012;189(3): 1144–53. doi: 10.4049/jimmunol.1200096.
39. Abdel-Latif L, Murray BK, Renberg RL, O'Neill KL, Porter H, Jensen JB, Johnson FB. Cell death in bovine parvovirus-infected embryonic bovine tracheal cells is mediated by necrosis rather than apoptosis. *J Gen Virol.* 2006;87(Pt 9):2539–48. doi: 10.1099/vir.0.81915-0.
40. Babady NE, Mead P, Stiles J, Brennan C, Li H, Shuptar S, Stratton CW, Tang YW, Kamboj M. Comparison of the Luminex xTAG RVP Fast assay and the Idaho Technology FilmArray RP assay for detection of respiratory viruses in pediatric patients at a cancer hospital. *J Clin Microbiol.* 2012;50(7):2282–8. doi: 10.1128/JCM.06186-11.
41. Lassaunière R, Kresfelder T, Venter M. A novel multiplex real-time RT-PCR assay with FRET hybridization probes for the detection and quantitation of 13 respiratory viruses. *J Virol Methods.* 2010;165(2):254–60. doi: 10.1016/j.jviromet.2010.02.005.
42. Hall GA. Comparative pathology of infection by novel diarrhoea viruses. *Ciba Found Symp.* 1987;128:192–217.
43. Murphy FA, Gibbs EP, Horzinek MC, Studdert MJ. *Veterinary virology.* 3rd edition. San Diego: Academic Press; 1999. 629 p.
44. Endo R, Ishiguro N, Kikuta H, Teramoto S, Shirakoshi R, Ma X, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T. Seroepidemiology of human bocavirus in Hokkaido prefecture, Japan. *J Clin Microbiol.* 2007;45(10): 3218–23. doi: 10.1128/JCM.02140-06.
45. Kantola K, Hedman L, Allander T, Jarro T, Lehtinen P, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Serodiagnosis of human bocavirus infection. *Clin Infect Dis.* 2008;46(4):540–6. doi: 10.1086/526532.
46. Schildgen O. Human bocavirus: lessons learned to date. *Pathogens.* 2013;2(1):1–12. doi: 10.3390/pathogens2010001.
47. Hustedt JW, Christie C, Hustedt MM, Esposito D, Vazquez M. Seroepidemiology of human bocavirus infection in Jamaica. *PLoS One.* 2012;7(5):e38206. doi: 10.1371/journal.pone.0038206.
48. Guo L, Wang Y, Zhou H, Wu C, Song J, Li J, Paranhos-Baccalà G, Vernet G, Wang J, Hung T. Differential seroprevalence of human bocavirus species 1–4 in Beijing, China. *PLoS One.* 2012;7(6):e39644. doi: 10.1371/journal.pone.0039644.
49. Kantola K, Hedman L, Arthur J, Alibeto A, Delwart E, Jarro T, Ruuskanen O, Hedman K, Söderlund-Venermo M. Seroepidemiology of human bocaviruses 1–4. *J Infect Dis.* 2011;204(9):1403–12. doi: 10.1093/infdis/jir525.

Bocavirus infection in children with acute gastroenteritis

Krasnova E.I.¹ • Tyumentsev A.I.² • Tikunova N.V.² •
Khokhlova N.I.¹ • Provorova V.V.¹

The review presents the data on the most important causative factors of acute gastroenteritis in children and on relatively new pathogens, such as bocavirus (HBoV), considering modern potential for verification of viral disorders. Human HBoV, belonging to *Parvoviridae* family, has been isolated from nasopharyngeal discharge in children with acute respiratory viral infection in 2005. Later on it was registered as a respiratory pathogen. Despite symptoms of an acute respiratory disease, HBoV-infected patients frequently present with acute gastroenteritis. In various regions of the world, fecal HBoV DNA has been found in children with acute intestinal infection by means of the polymerase chain reaction and subsequent sequencing. Molecular genetic studies showed the presence of 4 genetically different viral types. HBoV genotype 1 is more frequently found in nasopharyngeal smears from children with acute respiratory viral infection, whereas HBoV genotypes 2, 3, and 4 are isolated from feces in those with acute gastroenteritis. If HBoV is an intestinal pathogen, remain an unresolved issue. There is a high rate of HBoV co-infection (up to 60% and more) with other intestinal viruses in children with acute gastroenteritis. High fecal DNA titers found in the studies in children with acute gastroenteritis have

shown that HBoV is not only present in the bowel, but also is replicating there. The importance of studies on characteristics of molecular evolution of bocavirus is undoubted, while there are gaps in knowledge on its life cycle, mechanisms of genome replication; there is neither cultivation technique for this virus, nor animal models for disorders it may cause. The assay for anti-HBoV detection in human serum has been studied only in acute respiratory disease; high rates of HBoV seropositive patients and high antibody titers have been found in children correlating with a high viral load. It could be relevant to study prevalence and genetic variance of HBoV associated with acute gastroenteritis in various territories of the Russian Federation, because the international database GenBank does not have any genomic sequences of bocavirus isolated found in Russia. Investigation of molecular epidemiological and clinical characteristics of bocaviral infection in children with acute intestinal infection seems promising.

Key words: acute gastroenteritis, bocavirus infection, viral infections in children

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-40-47

Krasnova Elena I. – MD, PhD, Professor, Head of the Chair of Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics¹
✉ 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630091, Russian Federation.
Tel.: +7 (913) 787 09 00.
E-mail: krasnova-inf@rambler.ru

Tyumentsev Aleksandr I. – Junior Research Fellow, Laboratory of Molecular Microbiology²

Tikunova Nina V. – PhD, Doctor of Biol. Sci., Head of Laboratory of Molecular Microbiology²

Khokhlova Natal'ya I. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics¹

Provorova Veronika V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Infectious Diseases, Faculty of Pediatrics¹

¹ Novosibirsk State Medical University; 52 Krasnyy prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630091, Russian Federation

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences; 8 Akademika Lavrent'eva prospekt, Novosibirsk, Novosibirskaya oblast', 630090, Russian Federation