

Magdalena Solarska, Anna Midak-Siewirska, Tomasz Dzieciatkowski*

Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa

Wpłynęło w lipcu 2009 r.

1. Wstęp. 2. Adenowirusy. 3. Rotawirusy. 4. Astrowirusy. 5. Kaliciwirusy. 6. Pikornawirusy. 7. Inne wirusy powodujące zaburzenia jelitowe. 8. Metody diagnostyki wirusowych zaburzeń jelitowych. 9. Postępowanie terapeutyczne w przypadku biegunek o etiologii wirusowej. 10. Szczepionki przeciwko wirusom powodującym zaburzenia jelitowe. 11. Podsumowanie

Viruses causing gastroenteritis

Abstract: Acute diarrhea is one of the most common diseases in humans worldwide and viruses are recognized as important causes of this disease, particularly in children. Since the Norwalk virus was identified as a cause of gastroenteritis, the number of viral agents associated with diarrheas in humans has increased steadily. Rotaviruses are one of the most common causes of severe diarrhea in children under 5 years of age. Astroviruses, caliciviruses and enteric adenoviruses are also important etiologic agents of acute gastroenteritis. Other viruses, such as entero-, corona- and herpesviruses, are increasingly being identified as causative agents of diarrhea, especially in immunocompromised persons. In recent years, the availability of diagnostic tests, mainly based on immunoassays or molecular biology techniques, has increased our understanding of this group of viruses. The development of safe and highly effective vaccines – as made against rotavirus – could prevent cases of severe diarrhea and reduce mortality from this disease.

1. Introduction. 2. Adenoviruses. 3. Rotaviruses. 4. Astroviruses. 5. Caliciviruses. 6. Picornaviruses. 7. Other viruses causing gastroenteritis. 8. Diagnostics of viral diarrhea. 9. Therapeutic proceedings. 10. Prevention and prophylaxis against viral gastroenteritis. 11. Summary

Słowa kluczowe: adenowirusy, rotawirusy, biegunki wirusowe

Key words: adenoviruses, rotaviruses, viral diarrhea

1. Wstęp

Ostre biegunki o etiologii wirusowej są jednym z najczęściej występujących zakażeń ludzi na całym świecie i wciąż pozostają jedną z najważniejszych przyczyn śmierci dzieci w wieku do 5 lat [21]. W grupie tej notowano ponad 700 milionów przypadków biegunek wirusowych rocznie, z których 3–5 milionów kończy się zejściem śmiertelnym [58]. Większość z nich ma miejsce w krajach rozwijających, gdzie istotnymi czynnikami są: niedożywienie, niski poziom higieny, zanieczyszczona woda oraz brak podstawowej opieki zdrowotnej [24]. Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego stanowią również problem u pacjentów z obniżoną odpornością, np. w wyniku immunosupresji po przeszczepach [18], a także w przebiegu zakażenia HIV [16, 39].

Pierwsze podejrzenia wirusów jako czynników etiologicznych zaburzeń ze strony układu pokarmowego datują się na lata czterdzieste ubiegłego wieku [32]. Jednak ich bezpośredni udział pozostawał niewyjaśniony do czasu badań K a p i k i a n a, który w 1972 roku jako pierwszy wyizolował wirusa (określonego później jako wirus Norwalk) z próbek kału pobranych w trakcie epidemii biegunki w Stanach Zjednoczo-

nych [31]. W rok później B i s h o p wykrył obecność rotawirusów w błonie śluzowej dwunastnicy u dzieci z zaburzeniami ze strony układu pokarmowego [9], a w roku 1975 stwierdzono obecność astrowirusów [41] i jelitowych szczepów adenowirusów w kale dzieci z ostrą biegunką [47].

Wraz z zastosowaniem nowych metod badawczych ilość rodzin wirusów powiązanych z ostrymi zaburzeniami jelitowymi wciąż wzrasta. Wprowadzenie do diagnostyki metod biologii molekularnej, niezbędne zwłaszcza w badaniach osób poddanych immunosupresji, pozwoliło na przypisanie roli w wywoływaniu biegunek kolejnym wirusom – należącym do korona- czy enterowirusów [5, 11].

2. Adenowirusy

Adenowirusy należą do wirusów bezotoczkowych, których materiałem genetycznym jest dwuniciowe liniowe DNA o wielkości 33–40 tys. par zasad. Do chwili obecnej zidentyfikowano 51 ich serotypów, które podzielono na 6 grup (oznaczonych literami A-F) opierając się na składzie i organizacji DNA, właściwościach hemaglutacyjnych oraz potencjalnej

* Autor korespondencyjny: Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny; ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa; tel. (22) 622 00 28; e-mail: dzieciatkowski@wp.pl

Tabela I

Wirusy powodujące zakażenia żołądkowo-jelitowe

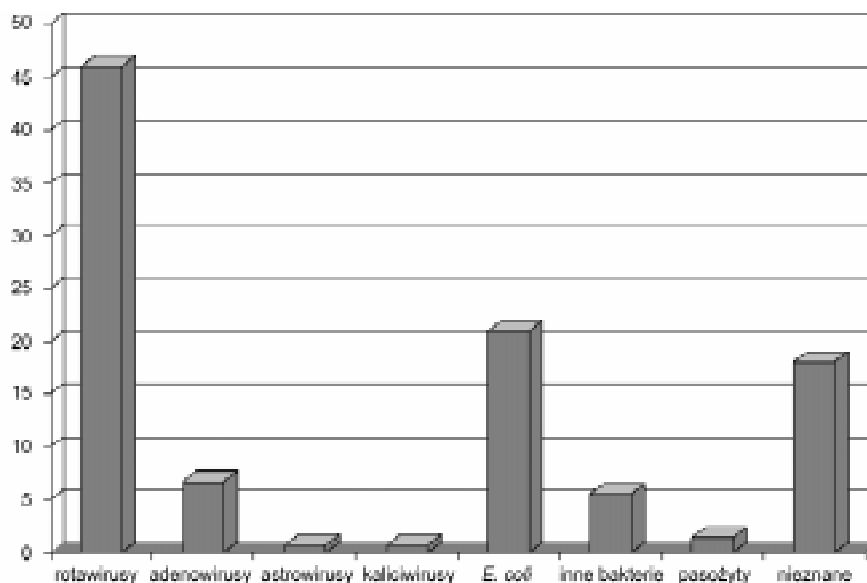
Rodzina wirusów	Wirus	Typ kwasu nukleinowego	Droga przenoszenia	Zasięg występowania
<i>Adenoviridae</i>	HAdV-40, -41	ds DNA	fekalno-oralna, rzadko przez wodę	cały świat
<i>Reoviridae</i>	Rotavirus A Rotavirus B Rotavirus C	ds RNA	fekalno-oralna	cały świat Azja, Afryka Ameryka Płd.
<i>Astroviridae</i>	HAstV	ss (+) RNA	przez wodę, fekalno-oralna	cały świat
<i>Caliciviridae</i>	Norwalk Sapporo	ss (+) RNA	fekalno-oralna	cały świat cały świat
<i>Picornaviridae</i>	HPeV-1, -2 Aichi	ss (-) RNA	fekalno-oralna	cały świat Japonia

onkogenności wobec zwierząt [6]. Za zakażenia układu pokarmowego odpowiedzialne są głównie wirusy z grupy F, do której zaliczono tylko dwa adenowirusy HAdV-40 i -41 [37, 64], choć sporadycznie izoluje się z próbek kału także HAdV-1, -3, -7 oraz 31 [35].

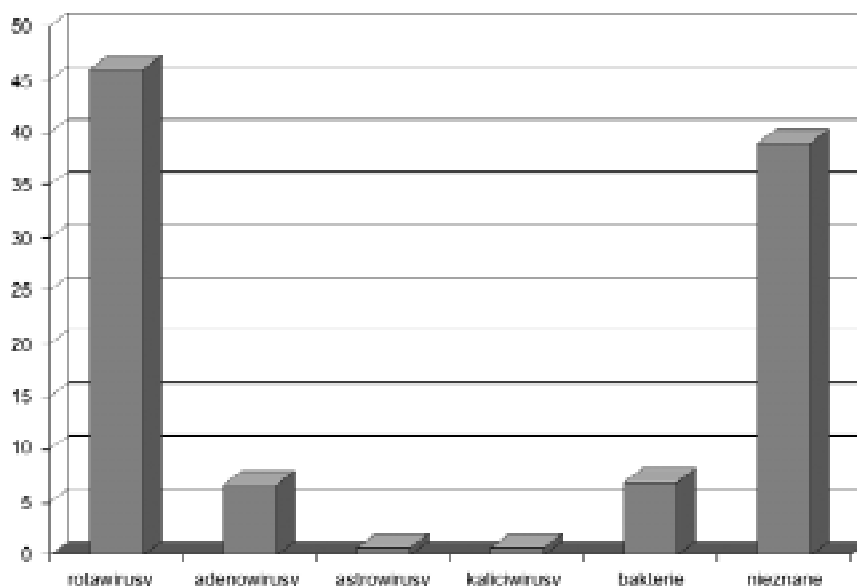
Adenowirusy są jednym z najczęstszych czynników etiologicznych poważnych zakażeń przewodu pokarmowego wśród niemowląt i małych dzieci poniżej 5 roku życia. Wirusy należące do grupy F są rozpowszechnione we wszystkich rejonach świata i wykrywane w 4 do 15% próbek kału pobranych od dzieci z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi [10] – zajmują więc pod względem częstości wywoływania tych schorzeń drugie miejsce po rotawirusach. Przeciwciała przeciwko nim są wykrywane u ok. 50% dzieci poniżej 5 roku życia w Azji, Europie i Ameryce Południowej. EAds (Enteric Adenoviruses) mają związek z przedłużającą się biegunką u niemowląt, mogącą doprowadzić do odwodnienia i niedożywienia dziecka.

Zazwyczaj po okresie inkubacji trwającym 8–10 dni pojawia się biegunka, której towarzyszy niewysoka gorączka, wymioty, bóle brzucha i odwodnienie [43]. Przebieg choroby jest łagodny, samoustępujący i zazwyczaj nie wymaga leczenia. Sezonowa zapadalność na biegunki o etiologii adenowirusowej jest taka sama wśród chłopców i dziewczynek. Częstość zapadania na biegunkę spowodowaną przez adenowirusy wśród dzieci karmionych mlekiem matki wynosi 19,2%, w przeciwieństwie do niemowląt karmionych pokarmem sztucznym 47,8%, co dowodzi, że otrzymywanie przez dziecko przeciwciał matczynych może być wystarczające do zapobiegnięcia zakażeniu [43].

Biegunki adenowirusowe dotyczą głównie dzieci do 2 roku życia, bowiem u większości pacjentów w wieku do lat 4 wykrywane są przeciwciała skierowane przeciwko HAdV-40/41 [35]. Stolce są zazwyczaj wodniste, bez krwawych podbiegnięć. Ilość dziennych wypróżnień może sięgać 15, choć zazwyczaj jest



Rys.1 Udział procentowy czynników etiologicznych powodujących biegunki na świecie u pacjentów pediatrycznych [22, 32].



Rys.2 Udział procentowy czynników etiologicznych powodujących biegunki na świecie u osób dorosłych [22, 32]

mniejsza. Biegunka wywołana przez adenowirusy trwa najczęściej do 11 dni, zauważalnie dłużej od choroby wywołanej przez rotawirusy [35]. Typowa dla jej przebiegu jest także gorączka oraz wymioty. W przeciwieństwie do zakażeń rotawirusami rzadkie są infekcje w obrębie jednej rodziny.

Zakażenia układu pokarmowego wywołane przez enterotropowe szczepy adenowirusów są zazwyczaj łagodne, z tendencjami do samoograniczenia. Możliwe są jednak przypadki ciężkie, które prowadzą do zejść śmiertelnych – dotyczą one głównie pacjentów poddanych immunosupresji [18, 28] i osób z AIDS [16]. Zakażenia w tej grupie pacjentów może przebiegać bezobjawowo, lub pełnoobjawowo ze znacznie ostrzejszym przebiegiem niż u osób immunokompetentnych. Pacjenci pediatryczni po zabiegach transplantacyjnych są trzykrotnie bardziej narażeni na zakażenia niż dorośli, a śmiertelność w tej grupie sięga aż 83% [18].

3. Rotawirusy

Jedną z najczęstszych przyczyn biegunek u niemowląt i małych dzieci do 5 roku życia są zakażenia spowodowane przez rotawirusy, należące do rodziny *Reoviridae*. Wykazują one zdolność zakażenia różnych gatunków ssaków, jednak różnice antygenowe jakimi cechują się poszczególne szczepy sprawiają, że do zakażenia człowieka typami zwierzęcymi dochodzi niezwykle rzadko [19]. Genom rotawirusów składa się z 11 segmentów podwójnej nici RNA, który otoczony jest przez konserwatywne białko VP6. Obecnie, opierając się na obecności i strukturze antygeny białkowe-

go VP6, rotawirusy podzielono na 7 grup głównych oznaczonych A-G, z których patogenne dla człowieka są trzy pierwsze [1]. Najbardziej rozpowszechniona i o największej patogenności jest grupa A, w obrębie której wydzielono dodatkowo 4 podgrupy [4].

Biegunki o etiologii rotawirusowej zazwyczaj powodują ciężkie odwodnienie i niedożywienie chorych, a w ciężkich przypadkach mogą doprowadzić nawet do ich śmierci. W skali światowej każdego roku umiera z tego powodu ok. 500 000 pacjentów pediatrycznych, co szacowane jest na 5% ogólnej liczby zgonów wśród tej grupy wiekowej. W krajach rozwiniętych 1/40 dzieci jest hospitalizowanych z powodu zakażenia rotawirusowego przed ukończeniem 5 roku życia [19, 54]. Najwyższy poziom zakażeń notuje się pomiędzy 3 a 15 miesiącem życia, a 95% dzieci minimum raz przechodzi zakażenie omawianym patogenem przed ukończeniem 5 miesiąca. Interesującą jest obserwacja, iż najmniej niemowląt choruje przed ukończeniem 12 tygodni, co tłumaczone jest przekazywaniem przeciwciał ochronnych wraz z mlekiem matki [4, 19].

Zakażenia rotawirusowe wśród dzieci w przeciwieństwie do dorosłych, wykazują sezonowość zachorowań. Dorośli mający kontakt z chorymi dziećmi należą do grupy osób o największym stopniu ryzyka. Najczęściej transmisja wirusa zachodzi między członkami rodziny. Tego typu zakażenia występują również na oddziałach pediatrycznych [4]. U dorosłych infekcja najczęściej przebiega subklinicznie, zakażenia pełnoobjawowe zostały zanotowane wśród dorosłych żyjących w dużych zgrupowaniach (np. rekruci). Rotawirusy w ok. 9% są czynnikiem etiologicznym biegunek podróży (zajmują drugie miejsce za entero-

toksycznymi szczepami *Escherichia coli*), szczególnie wśród osób odwiedzających takie miejsca jak Wyspy Kanaryjskie czy Ameryka Centralna [1]. Kolejnym źródłem zakażeń rotawirusowych jest personel medyczny. Również obecność pacjentów z obniżoną odpornością, u których występuje długotrwałe wydzielanie wirusa może być źródłem zakażeń w szpitalu [1, 53].

Rotawirusy rozprzestrzeniają się z człowieka na człowieka drogą fekalno-oralną lub też przez kontakt bezpośredni, zanieczyszczone przedmioty, czy zanieczyszczony pokarm. Atakują nabłonek walcowaty na szczycie kosmyków jelitowych w dwunastnicy i górnym odcinku jelita krętego, a zniszczenie tych komórek zaburza prawidłowe wchłanianie pokarmów [19]. Zwykle po replikacji cytolitycznej w dojrzałych enterocytach jelita cienkiego, nowe cząsteczki wirusa zakażają kolejne, odległe części jelita cienkiego i/lub są wydalane do kału w ilości 10^{10} – 10^{11} cząsteczek wirusa na 1 gram kału podczas infekcji u dzieci. Ilość cząsteczek wydzielanych przez dorosłych może być bardzo różna, wynosząca 10–100 razy mniej niż u dzieci [27]. Bezobjawowe, subkliniczne zakażenie najczęściej występujące u dorosłych, przebiega z tak małym wydzielaniem wirusa, że ilość ta jest niewykrywalna przez komercyjne testy diagnostyczne. Dowiedziono, że dojrzałe komórki nabłonka są w czasie infekcji zastępowane przez niedojrzałe enterocyty, które wykazują mniejszą wrażliwość na zakażenie rotawirusem. Cechują się one jednak obniżoną aktywnością enzymatyczną, a co za tym idzie mniejszym wchłanianiem wody, cukrów i jonów [19, 27].

Okres inkubacji rotawirusów trwa 1–3 dni, a symptomy zakażenia są bardzo różne, począwszy od bezobjawowego zakażenia do wodnistej biegunki. Ustąpienie objawów choroby zależy w dużej mierze od statusu immunologicznego chorego. Najwyższe stężenie IgA przeciw rotawirusom występuje pomiędzy 14–17 dniem po infekcji i pozostaje wykrywalne przez ponad rok, ulegając stopniowej redukcji [1, 19]. Korelacja jaka zachodzi między układem immunologicznym a zakażeniem wirusowym nie jest w pełni poznana. Zarówno przeciwciała surowicze, jak i śluzówkowe biorą prawdopodobny udział w ochronie przed infekcją. Antygeny VP7 i VP4 odgrywają kluczową rolę w mobilizacji układu immunologicznego [15]. Pierwsze przeciwciała pojawiające się podczas infekcji wykazują powinowactwo do jednego typu wirusa, charakteryzując się jednocześnie ograniczoną zdolnością do reakcji krzyżowych. Osoby w podeszłym wieku, u których układ humoralny i odpowiedź komórkowa są obniżone, wydalają wiriony potomne przez 35 dni, podczas gdy zdrowi dorośli przez 10 dni. Podobne obserwacje poczyniono u dorosłych nosicieli HIV-1, gdzie często występuje chroniczna biegunka połączona ze stałym wydalaniem niewielkich ilości rotawirusów [1].

4. Astrowirusy

Pierwsze doniesienia na temat wykrycia nowej rodziny *Astroviridae* [48] i powiązania jej z występowaniem epidemii biegunek oraz wymiotów pochodzą z połowy lat 70-tych ubiegłego wieku [2]. Nazwa całej rodziny pochodzi od struktury kapsomerów, które kształtem przypominają gwiazdki [48]. Materiał genetyczny stanowi jednoniciowe RNA o dodatniej polarności. Do chwili obecnej znanych jest 7 serotypów ludzkich astrowirusów [67], z czego serotypy 1–5 mają największe znaczenie. Astrowirusy cechują się opornością na niskie pH, więc podczas transmisji drogą fekalno-oralną soki żołądkowe nie hamują ich dalszego przemieszczania do jelita cienkiego, gdzie wirusy ulegają namnożeniu w enterocytach [56].

Znaczenie epidemiologiczne wywoływanego przez astrowirusy zapalenia układu pokarmowego, nie było pewne w czasach gdy ich obecność można było wykrywać tylko metodą mikroskopii elektronowej, przez co ilość przypadków biegunki i nudności powodowanych przez te patogeny była znacznie zaniżona. Infekcje astrowirusowe są najczęstszymi biegunkami po rotawirusowych w okresie późnej zimy i wczesnej wiosny [57]. Zakażenia mogą wystąpić w każdej grupie wiekowej, chociaż częściej u niemowląt i małych dzieci [64]. W badaniach seroepidemiologicznych wykazano, iż u 70% starszych dzieci i młodych dorosłych występowały przeciwciała przeciw astrowirusom. Do obserwowanych objawów należą biegunka, wymioty, gorączka i bóle brzucha [65]. Są one jednak łagodniejsze w porównaniu objawami wywołanymi przez inne wirusy [49] i stanowią 2–10% zakażeń biegunkowych [56, 57, 65] – co jest porównywalne z infekcjami adenowirusami typu 40/41. Na masowe przypadki infekcji tym patogenem można w szczególności natknąć się w przedszkolach, szkołach, szpitalach i domach starców oraz nieco rzadziej u rekrutów. Zarażenie następuje na drodze zjedzenia skażonej żywności (w szczególności ostryg), oraz na drodze fekalno-oralnej poprzez wodę. Astrowirusy mogą być wydalane przez pacjenta nawet dłużej niż tydzień od momentu zakażenia. Sporadycznie u pacjentów pediatrycznych spotyka się wodnistą biegunkę, bez wymiotów i gorączki [67]. Opisywana też jest wysoka częstotliwość *gastroenteritis* o etiologii *Astroviridae* u pacjentów z obniżoną odpornością, włączając w to nosicieli HIV i chorych na AIDS [39, 57] oraz pacjentów poddanych immunosupresji po zabiegach transplantacyjnych, zwłaszcza w obrębie układu pokarmowego [56]. Zakażenia astrowirusowe zazwyczaj ulegają samowyleczeniu [48, 67], a w literaturze charakteryzowane są jako „samoograniczające” biegunki [56]. Jednakże w przypadku małych dzieci istotne jest leczenie objawowe obejmujące podawanie płynów i uzupełnianie elektrolitów [57].

5. Kaliciwirusy

Do rodziny tej zaliczane są wirusy patogenne dla człowieka oraz zwierząt, zaś nazwa pochodzi od charakterystycznych wgłębień na powierzchni wirionu mających kształt kielichów [61]. Najważniejszymi przedstawicielami rodziny *Caliciviridae* z punktu widzenia patogenności dla człowieka, są sapowirusy [52] oraz norowirusy [71], a wśród nich wirus Norwalk, który swą nazwę zawdzięcza miejscowości w amerykańskim stanie Ohio, gdzie wykryto go po raz pierwszy jako czynnik etiologiczny zapalenia żołądka i jelit u uczniów jednej z tamtejszych szkół [45, 71].

Wszystkie wirusy należące do rodziny *Caliciviridae* mają symetrię ikosahedralną; ich kapsyd zawiera prawie wyłącznie kopie jednego białka strukturalnego a materiał genetyczny stanowi pojedynczą nić RNA o dodatniej polarności [61]. Do chwili obecnej żadnego z przedstawicieli tej rodziny nie daje się hodować w warunkach *in vitro*. Są one źródłem zarówno masowych zachorowań, jak i pojedynczych infekcji układu pokarmowego u przedstawicieli wszystkich grup wiekowych. Są jednak na tyle zróżnicowane, że na podstawie analiz filogenetycznych, że zostały podzielone na 5 genogrup, zawierających 29 genotypów. Dotychczas w Genogrupie 1 (GG1) wyróżniono 8 genotypów, które są patogenami człowieka, natomiast w Genogrupie 2 (GG2) wyróżniono ich 17. Pozostałe 4 genotypy zostały rozdzielone pomiędzy Genogrupami od 3 do 5 [71].

Sezon zimowy sprzyja licznym zakażeniom wirusowym przewodu pokarmowego, zatem i zakażenia kaliciwirusami występują wtedy częściej [40]. Kaliciwirusy przenoszone są drogą fekalno-oralną [45]; do zakażeń dochodzi za pośrednictwem wody, pokarmów, odchodów, ale też przez lotny materiał zakaźny. Zakażenia mogą wystąpić ogniskowo, jako związane ze zbiorowym żywieniem, czy skażoną wodą; możliwe jest też zakażenie bezpośrednio od osoby chorej. Patogeneza choroby związana jest z atrofią kosmków jelita cienkiego [45], a wykonane biopsje wykazały nasilenie apoptozy w nabłonku i blaszce właściwej. Wirusy wykryto w jelicie czczym i/lub krętym, niekiedy także w dwunastnicy [46]. Objawami, które dodatkowo towarzyszą infekcji są bóle brzucha, biegunka i wymioty [10].

Objawy kliniczne nie pozwalają określić z jakim wirusem mamy do czynienia – są to na ogół silne nudności, wymioty i biegunka. Okres inkubacji waha się między 6 a 48 godzin, jednak w niektórych przypadkach może trwać do 60 godzin. 100 cząsteczek wirusa potrafi (mimo bardzo niewielkiej dawki) wywołać w pełni efektywny rozwój wirusa w organizmie człowieka oraz dalsze zakażenia w obrębie populacji. Ponieważ wirus jest usuwany z organizmu razem z ka-

łem i wymiocinami, należy pamiętać iż możliwe jest zakażenie na drodze fekalno-oralnej z powodu tworzących się aerozoli biologicznych. Z paroma wyjątkami, rozprzestrzenianie się wirusów kończy się po 2 tygodniach. Możliwa jest jednak reinfekcja, gdyż układ odpornościowy nie jest w stanie obronić się przed tak zróżnicowanym genetycznie i antygenowo patogenem jakim są norowirusy [3].

Zakażenia przewodu pokarmowego o etiologii kaliciwirusowej występują głównie u dzieci [40, 46, 52]. Odsetek zakażeń przewodu pokarmowego kaliciwirusami wynosi 6–14% [10, 46]. U pacjentów po zabiegach transplantacji jelita cienkiego i wątroby był on wyraźnie wyższy i wynosił ok. 38% [46]. Częstsze zakażenia mają też miejsce u pacjentów HIV-pozytywnych, zwłaszcza dzieci. Dorośli zarówno zakażeni, jak i nie zakażeni, HIV mają jednakowe szanse na infekcję kaliciwirusową. Nie stwierdzono jednak istotnego związku pomiędzy wirusowymi infekcjami przewodu pokarmowego, a występowaniem biegunek u osób z HIV [52]. Norowirusy mogą brać udział w zakażeniach mieszanych wraz z innymi wirusami [40].

W przypadku *gastroenteritis* o etiologii kaliciwirusowej stosuje się leczenie objawowe obejmujące podawanie płynów. Jak dotąd nie ma szczepionki, chroniącej przed zapaleniem żołądka i jelit powodowanego przez kaliciwirusy [3].

6. Pikornawirusy

W skład rodziny *Picornaviridae* wchodzi wiele ważnych patogenów ludzi i zwierząt, które cechują niewielkie wymiary, brak otoczki oraz jednoniciowy RNA jako nośnik informacji genetycznej [59]. Ze względu na właściwości serologiczne oraz organizację kwasu nukleinowego wyróżniono dziewięć gatunków pikornawirusów [33]. Za wywołanie biegunek odpowiedzialne są najczęściej parechowirusy (ludzki parechowirus typu 1 – HPeV-1 oraz typu 2 – HPeV-2), zaliczane do gatunku oznaczonego numerem szóstym, a poprzednio klasyfikowane jako echowirus 22 i echowirus 23 [60]. HPeV-1 i HPeV-2 są często izolowane z przypadków zaburzeń jelitowych u dzieci [17], jednak wykazano również ich udział w neuroinfekcjach w tej samej grupie wiekowej [36]. W badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w Finlandii wykazano, że wśród pacjentów poniżej 12 miesiąca życia specyficzne przeciwciała skierowane przeciwko parechowirusom występują u 20% badanych. Z wiekiem częstość ta wzrasta aż do 97% w grupie osób powyżej 18 roku życia [30].

Kolejnym czynnikiem etiologicznym należącym do pikornawirusów jest wirus Aichi, odkryty pod koniec lat 90-tych w prefekturze Aichi w Japonii, gdzie

wywołał epidemię biegunki wśród dzieci w wieku przedszkolnym (<6 roku życia). Początkowo sądzono, że zakażenie zostało wywołane przez znane dotychczas parechowirusy, lecz dokładne badania serologiczne i molekularne spowodowały wyodrębnienie go jako nowego typu pikornawirusa [69].

7. Inne wirusy wywołujące zaburzenia jelitowe

Oprócz wirusów wymienionych powyżej rodzin, sporadycznie zaburzenia żołądkowo-jelitowe powodują także inne patogeny subkomórkowe. Jednym z nich są torowirusy zaliczane do rodziny *Coronaviridae* [26, 42]. Zaczęto je wiązać z biegunkami ludzi w połowie lat 70 [20], jednak ich rola pozostawała wówczas nie do końca poznana. Udział torowirusów w etiologii biegunek u pacjentów pediatrycznych został potwierdzony jednoznacznie dopiero w 1984 roku [5], a obecnie wykrywa się je również u osób poddanych immunosupresji [29, 34]. Z kolei, zakażenia herpeswirusami, takimi jak CMV czy EBV, są jedną z najczęstszych przyczyn zaburzeń jelitowych u pacjentów z niedoborami immunologicznymi, zwłaszcza u biorców przeszczepów i osób z AIDS [22, 51, 70]. Biegunka spowodowana przez cytomegalowirusa była spotykana szczególnie często u chorych w przebiegu AIDS z liczbą limfocytów CD4 poniżej 100 komórek/mm³ [8, 68], jednak powszechne zastosowanie skojarzonej terapii przeciwwirusowej znacząco zredukowało liczbę zachorowań w tej grupie pacjentów [22].

8. Metody diagnostyki wirusowych zaburzeń jelitowych

Zakażenia wirusami biegunkowymi mogą być diagnozowane przy użyciu mikroskopii elektronowej [50], immunomikroskopii elektronowej, metod serologicznych, takich jak EIA [50] czy ELISA [14], jak również za pomocą technik biologii molekularnej, takich jak RT-PCR [14, 40] oraz hybrydyzacja RNA typu dot-blot [44]. Należy jednak rozważyć zasadność użycia określonej metody w konkretnych przypadkach. Z przeprowadzonych badań wynika bowiem, że EIA jest metodą czulszą w porównaniu z mikroskopią elektronową [50] i immunomikroskopią elektronową [44]. Natomiast metodą hybrydyzacji RNA wirusowego można wykryć wysokie rozcieńczenia materiału genetycznego wirusa. Mimo to, do rutynowej diagnostyki w przypadku dużej liczby próbek poleca się raczej metody immunoenzymatyczne, jako prostsze i o wystarczającej czułości. Natomiast hybrydyzacja może być niezwykle przydatna jako test potwierdzający niejednoznaczne wyniki uzyskane metodą EIA [44].

Materiał, który może być użyty do badań to oprócz próbek kału, materiał z biopsji jelita, gdy zachodzi potrzeba badań histopatologicznych [50]. Autorzy sięgają po coraz bardziej wysublimowane testy diagnostyczne, takie jak ICC-RT-PCR (integrated cell culture-reverse transcription-PCR) – nested PCR, wskazując również potrzebę badania wód powierzchniowych w kierunku zakażeń wirusami, między innymi astrowirusami upatrując w nich źródło zakażeń [13]. Do rutynowej diagnostyki jednak stosowane są komercyjne testy oparte na wykrywaniu antygenów metodami immunochromatograficznymi lub przez aglutynację laktosową. Wyniki prawidłowo dodatnie uzyskiwane są z próbek, w których miano wirusów wynosi 10⁴–10⁷ na gram kału. Ilość wyników fałszywie ujemnych szacuje się na 3–5%. Przy podejrzeniu biegunki wirusowej wskazana jest także jednoczesna diagnostyka w poszukiwaniu bakteryjnego czynnika etiologicznego, a wykrycie wirusów w badanym materiale klinicznym uzasadnia przerwanie dalszych badań bakteriologicznych, co zmniejsza koszty diagnostyczne.

9. Postępowanie terapeutyczne w przypadku biegunek o etiologii wirusowej

Brak specyficznego leku działającego na wirusy biegunkowe powoduje, że nawadnianie poprzez podawanie płynów i elektrolitów pozostaje głównym sposobem leczenia zakażonych pacjentów. Nieliczne badania wykazują skuteczność podawania probiotyków, które skracają czas trwania biegunki [23, 25, 63]. Dzieci karmione mlekiem matki posiadają inną florę fizjologiczną, niż te karmione sztucznym pokarmem, przez co ciężkie biegunki występują u nich rzadziej. Z przeprowadzonych obserwacji wynika, że u dzieci którym podawano preparaty *Lactobacillus*, stwierdzano mniejszą ilość biegunek w porównaniu z grupą kontrolną [12, 23, 63]. Ponadto wykazano redukcję ilości zakażeń rotawirusowych oraz nasilenia ich przebiegu u pacjentów, którym podawano *Bifidobacterium bifidum* i *S. thermophilus* [25, 62]. W zakażeniach dzieci o ciężkim nasileniu można podawać loperamid, kodeinę czy difenoksyilat, jako leki hamujące biegunki [1]. Pewne działanie na rotawirusy wykazuje nitazoxanid – pochodna tiazolidowa – skuteczna w zakażeniach o etiologii *Cryptosporidium parvum*, *Giardia lamblia* i *Clostridium difficile* [38, 54]. Aktywność leku zależy prawdopodobnie od pierścienia salicylowego [38]. Badania laboratoryjne zostały potwierdzone badaniami klinicznymi, z których wynika, że dzieci którym podawano lek miały biegunkę trwającą do 31 godzin, podczas gdy pacjenci z grupy kontrolnej cierpieli na tę dolegliwość 75 godzin. U osób biorących udział w badaniu nie wykryto koinfekcji innymi

patogenami. Prawdopodobnie użycie leku będzie jednak ograniczone wyłącznie do dzieci nieszczepionych [38] oraz jako leczenie empiryczne w ciężkich przypadkach ze względu na podobieństwo objawów zakażenia rotawirusami oraz kryptosporidiozy [54].

10. Szczepionki przeciwko wirusom powodującym zaburzenia jelitowe

Szczepienia przeciwko wirusom biegunkowym mają za zadanie chronić przed umiarkowanym i ciężkim zakażeniem (nie przed lekkim) oraz zmniejszyć liczbę dzieci trafiających do szpitala z powodu odwodnienia. Z tego powodu jest ona potrzebna przede wszystkim w krajach rozwijających.

Wszystkie zarejestrowane do tej pory szczepionki przeciwko rotawirusom są żywe, podawanie doustnie, co ma maksymalnie naśladować zakażenie szczepem dzikim [66]. Pierwsza monowalentna szczepionka została wprowadzona na rynek w latach 70. ubiegłego wieku. Szczepy te były pochodzenia zwierzęcego (bydłęce, małpie), przez co charakteryzowały się naturalną atenuacją wobec ludzi. Zostały wycofane ze względu na niezadowalające efekty [66].

Rotawirusy wykazują zdolność reassortacji *in vitro* w zakażeniach mieszanych, co zostało wykorzystane w rekombinacji szczepionek. Aby uzyskać takie szczepy linie komórkowe zakażane są dwoma różnymi szczepami wirusa, zwierzęcym i ludzkim zawierającym gen kodujący VP7. Następnie wirusy ulegają replikacji, a wiriony potomne są genetyczną kombinacją dwóch wyjściowych wirusów. Reassortny wirus zawiera część genów pochodzenia ludzkiego szczepu i część zwierzęcego. Antygeny VP7 i VP4 odgrywają istotną rolę w immunizacji, dlatego reassortna szczepionka ludzko-zwierzęca zawiera geny kodujące VP7 lub VP4 zapewniając uzyskanie odpowiedzi immunologicznej. Pierwsza reassortna szczepionka była czterowalentna, zawierała antygeny ludzkiego rotawirusa G1-4, oraz szczep małpi. Została zarejestrowana w 1998 roku USA i podawana była dzieciom w 2, 4 i 6 miesiącu życia. Po 9 miesiącach od wprowadzenia na rynek została wycofana, gdyż jako efekt niepożądany po jej podaniu występowało wgłębienie jelita (najczęściej 3–10 dnia po podaniu pierwszej dawki). Mechanizm patologiczny tego zjawiska nadal pozostaje nieznany [15, 26]. W 2006 została zarejestrowana pięciowalentna, żywa reassortna szczepionka, w skład której wchodzi antygeny ludzkich rotawirusów G1-G4 i białko kotwiczące P7 pochodzenia bydłowego. Piąty reassortny wirus zawiera białko kotwiczące ludzkiego szczepu i białko zewnętrzne G6 pochodzące ze szczepu bydłowego. Trzy dawki szczepionki powinny być podawane pomiędzy 6 (minimalny wiek dla podania pierwszej

dawki) a 32 (maksymalny wiek dla podania trzeciej dawki) tygodniem życia w odstępach co 2 miesiące (w 2, 4, 6, miesiącu życia) [15, 27]. Nie ma wskazań do rozpoczynania szczepienia u dzieci powyżej 12 tygodnia życia. Po trzech dawkach efektywność szczepionki chroniąca przed zakażeniem szczepem dzikim wynosi 74% przed ciężkim zapaleniem przewodu pokarmowego, definiowanym jako obfita biegunka z towarzyszącą wysoką temperaturą i wymiotami u 98% przypadków. Karmienie piersią nie jest przeciwwskazaniem do podania szczepionki, dlatego takie dzieci powinny być szczepione zgodnie z wytycznymi. Szczepionka przeciw rotawirusom może być podawana równocześnie z innymi szczepionkami wieku dziecięcego takimi jak: DTa, IPV, HiB, PCV, WZW typu B. Przeciwwskazaniem do szczepienia jest uczulenie dziecka na którykolwiek składnik szczepionki [7, 66].

Dostępna do 2001 roku szczepionka przeciwko adenowirusom zapobiegała wyłącznie zakażeniom dróg oddechowych i zawierała żywe wiriony – z tego też powodu nie było możliwe stosowanie jej u pacjentów poddanych immunosupresji. Nie eliminowała także zagrożenia ze strony adenowirusów biegunkowych należących do podgrupy F, które są największym zagrożeniem dla dzieci. W 1971 roku została wprowadzona na rynek amerykański szczepionka doustna zawierająca żywy, nieatenuowany wirus, serotypów 4 i 7 (grupa E i B). Niespecyficzne namnażenie wirusów w komórkach nabłonka jelita cienkiego nie powodowało objawów chorobowych, a skutkowało wytworzeniem specyficznej odpowiedzi humoralnej [55]. Ze względu na liczne działania niepożądane oraz brak możliwości jej stosowania u osób z niedoborami immunologicznymi, została ona wycofana z użycia. Do chwili obecnej brak jest nowoczesnych i bezpiecznych w użyciu szczepionek podjednostkowych, zwłaszcza skierowanym przeciwko wariantom biegunkowym AdV40 i 41, niezwykle istotnym z pediatrycznego punktu widzenia [55].

11. Podsumowanie

Objawy kliniczne w przebiegu wszystkich biegunek o etiologii wirusowej są zbliżone do siebie, niezależnie od wywołującego je czynnika. Najczęściej obserwuje się liczne, wodniste stolce, wymioty, bóle brzucha z towarzyszącą podwyższoną ciepłotą ciała. Objawy te pojawiają się kilkanaście godzin po pierwszym kontakcie z osobą chorą lub po spożyciu zakażonego pokarmu. W diagnostyce różnicowej, prócz testów serologicznych, pomocne może być też stwierdzenie czasu zachorowania. Do zakażeń rotawirusami, norowirusami oraz sapowirusami dochodzi bowiem w miesiącach zimowych, zakażenia astrowirusami mają najczęściej

Tabela II

Charakterystyczne cechy kliniczne najczęściej występujących biegunek o etiologii wirusowej

Rodzina wirusów	Sezonowość (szczyt zachorowań)	Okres inkubacji	Wymioty	Gorączka	Zakażenia szpitalne
<i>Adenoviridae</i>	brak	8–10 dni	+	++	+
<i>Reoviridae</i>	zimowo-wiosenna	1–3 dni	+++	++	+++
<i>Astroviridae</i>	wiosienno-letnia	24–36 h	+	+	+
<i>Caliciviridae</i>	jesiennie-zimowa	6–48 h	++	++	++
<i>Picornaviridae</i>	brak	12–24 h	+	+	+

miejsce od marca do czerwca, zaś zakażenia adenowirusami zdarzają się przez cały rok. Przebieg choroby i czas utrzymywania się jej objawów zależą zarówno od rodzaju i dawki zakażającej wirusa, a także od wydolności immunologicznej organizmu zakażonego. Duże zróżnicowanie antygenowe poszczególnych szczepów wirusów odpowiedzialnych za wywołanie objawów dyspeptycznych powoduje, iż choroby te nie pozostawiają trwałej odporności.

Rozpoznanie czynników etiologicznych ostrych biegunek wirusowych ma znaczenie przede wszystkim epidemiologiczne i powinno służyć rozwojowi systemu wczesnego powiadamiania o zagrożeniu chorobą oraz wdrożeniu działań profilaktycznych. Do chwili obecnej w Polsce została jedynie dość dobrze rozpoznana sytuacja epidemiologiczna zakażeń spowodowanych przez rotawirusy; brak jest natomiast danych dotyczących zakażeń innymi wirusami biegunkowymi.

Literatura

- Anderson E.J., Weber S.G.: Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect. Dis.* **4**, 91–99 (2004)
- Appleton H., Higgins P.G.: Viruses and gastroenteritis in infants. *Lancet*, **7919**, 1297 (1975)
- Atmar R.L., Estes M.K.: Norwalk viruses and related caliciviruses causing gastroenteritis. [w:] *Clinical virology*. Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (red.) ASM Press, Washington 2002, s. 1041–1060.
- Bass E.S., Pappano D.A., Humiston S.G.: Rotavirus. *Pediatr. Rev.* **28**, 183–191 (2007)
- Beards G.M., Brown W.G., Green J., Flewett T.H.: An enveloped virus in stools of children and adults with gastroenteritis that resembles de Breda virus of calves. *J. Med. Virol.* **20**, 67–78 (1986)
- Benkó M., Harrach B., Both G.W., Russell W.C., Adair B.M., Ádám E., de Jong J.C., Hess M., Johnson M., Kajon A., Kidd A.H., Lehmkuhl H.D., Li Q.-G., Mautner V., Pring-Akerblom P., Wadell G.: Family Adenoviridae, [w:] *Virus taxonomy*. VIIIth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. Fauquet C.M., Mayo M.A., Maniloff J., Desselberger U., Ball L.A. (red.), Academic Press, New York, N.Y. 2004, s.1162.
- Bernstein D.I.: Live attenuated human rotavirus vaccine, Rotarix. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **17**, 188–194 (2006)
- Bini E., Cohen J.: Diagnostic yield and cost-effectiveness of endoscopy in chronic human immunodeficiency virus related diarrhea. *Gastrointest. Endosc.* **48**, 354–361 (1998)
- Bishop R.F., Davidson G.P., Holmes I.H., Ruck B.J.: Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, **7841**, 1281–1283 (1973)
- Bon F., Facia P., Dauvergne M., Tenenbaum D., Planon H., Petion A.M., Pothier P., Kohli E.: Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus, and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon, France. *J. Clin. Microbiol.* **37**, 3055–3058 (1999)
- Caul E.O.K., Paver K., Clarke S.K.R.: Coronavirus particles in faeces from patients with gastroenteritis. *Lancet*, **7917**, 1192 (1975)
- Chandra R.K.: Effect of Lactobacillus on the incidence and severity of acute rotavirus diarrhea in infants. A prospective placebo-controlled double-blind study. *Nutrition Research*, **22**, 65–69 (2002)
- Chapron C.D., Ballester N.A., Fontaine J.H., Frades C.N., Margolin A.B.: Detection of astroviruses, enteroviruses, and adenovirus types 40 and 41 in surface waters collected and evaluated by the information collection rule and an integrated cell culture-nested PCR procedure. *Appl. Environ. Microbiol.* **66**, 2520–2525 (2000)
- De Bruin E., Duizer E., Vennema H., Koopmans P.G.: Diagnosis of norovirus outbreaks by commercial ELISA or RT-PCR. *J. Virol. Methods*, **137**, 259–264 (2006)
- Dennehy P.H.: Rotavirus vaccines – an update. *Vaccine*, **25**, 3137–3147 (2007)
- Dionisio D., Arista S., Vizzi E., Manneschi L.I., Di Lollo S., Trotta M., Sterrantino G., Mininni S., Leoncini F.: Chronic intestinal infection due to subgenus F type 40 adenovirus in a patient with AIDS. *Scand. J. Infect. Dis.* **29**, 305–307 (1997)
- Ehrnst A., Eriksson M.: Epidemiological features of type 22 echovirus infection. *Scand. J. Infect. Dis.* **25**, 275–281 (1993)
- Forrest G.: Gastrointestinal infections in immunocompromised hosts. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **20**, 16–21 (2004)
- Franco M.A., Greenberg H.B.: Rotaviruses. [w:] *Clinical virology*. Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (red.) ASM Press, Washington 2002, s. 743–762.
- Glass R.I.: Other viral agents of gastroenteritis. [w:] *Infections of the gastrointestinal tract*. Blaser M.J., Smith P.D., Raudin J.I., Greenberg H.B., Guerrant R.L. (red.) Raven Press, New York 1995, s. 1055–1064.
- Glass R.I., Kilgore P.E.: Etiology of acute viral gastroenteritis. [w:] *Diarrheal disease*. Gracey M., Walker J.A. (red.) Lippincott-Raven, Philadelphia 1997, s. 38–54.
- Goodgame R.W.: Viral causes of diarrhea. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* **30**, 779–795 (2001)

23. Guarino A., Lo Vecchio A., Canani R.B.: Probiotics as prevention and treatment for diarrhea. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **25**, 18–23 (2009)
24. Guerrant R.L., Hughes J.M., Lima N.L., Crane J.: Diarrhea in developed and developing countries: magnitude, special settings, and etiologies. *Rev. Infect. Dis.* **12**, S41–50 (1990)
25. Heczko P.B., Strus M., Jawień M., Szymański H.: Medyczne zastosowanie probiotyków. *Wiad. Lek.* **58**, 640–646 (2005)
26. Holmes K.V., Lai M.M.C.: Coronaviridae: the viruses and their replication. [w:] *Virology*. Fields B.N., Knipe D.M., Howley P.M. (red.) Lippincott-Raven, Philadelphia 1996: s. 1075–1093.
27. Hyser J.M., Estes M.K.: Rotavirus vaccines and pathogenesis: 2008. *Curr. Opin. Gastroenterol.* **25**, 36–43 (2009)
28. Jalal H., Bibby D.F., Tang J.W., Bennett J., Kyriakou C., Peggs K., Cubitt D., Brink N.S., Ward K.N., Tedder R.S.: First reported outbreak of diarrhea due to adenovirus infection in a hematology unit for adults. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 2575–2580 (2005)
29. Jamieson F., Wang E.I., Bain C., Good J., Duckmanton L., Petric M.: Human torovirus: a new nosocomial gastrointestinal pathogen. *J. Infect. Dis.* **178**, 1263–1269 (1998)
30. Joki-Korpela P., Hyypia T.: Diagnosis and epidemiology of echovirus 22 infections. *Clin. Infect. Dis.* **26**, 129–136 (1998)
31. Kapikian A.Z., Wyatt R.G., Dolin R., Thornhill T.S., Kalica A.R., Chanock R.M.: Visualization by immune electron microscopy of a 27-nm particle associated with acute infectious nonbacterial gastroenteritis. *J. Virol.* **10**, 1075–1081 (1972)
32. Kapikian A.Z.: Overview of viral gastroenteritis. *Arch. Virol.* **12**, S7–19 (1996)
33. King A.M.Q., Brown F., Christian P.: Picornaviridae. [w:] *Virus Taxonomy*. Seventh Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses. van Regenmortel M.H.V., Fauquet C.M., Bishop D.H.L., Carstens E.B., Estes M.K., Lemon S.M., Maniloff J., Mayo M.A., McGeoch D.J., Pringle C.R., Wickner R.B. (red.) Academic Press, San Diego 2000, s. 657–673.
34. Koopmans M.P., Goosen E.S., Lima A.A., McAuliffe I.T., Nataro J.P., Barrett L.J., Glass R.I., Guerrant R.L.: Association of torovirus with acute and persistent diarrhea in children. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **16**, 504–507 (1997)
35. Kotloff K.L., Losonsky G.A., Morris J.G. Jr, Wasserman S.S., Singh-Naz N., Levine M.M.: Enteric adenovirus infection and childhood diarrhea: an epidemiologic study in three clinical settings. *Pediatrics*, **84**, 219–225 (1989)
36. Koskiniemi M., Paetau R., Linnavuori K.: Severe encephalitis associated with disseminated echovirus 22 infections. *Scand. J. Infect. Dis.* **21**, 463–466 (1989)
37. Krajden M., Brown M., Petrasko A., Middleton P.J.: Clinical features of adenovirus enteritis: a review of 127 cases. *Pediatr. Infect. Dis. J.* **9**, 636–641 (1990)
38. Lanata C.F., Franco M.: Nitazoxanide for rotavirus diarrhea. *Lancet*, **9530**, 100–101 (2006)
39. Liste M.B., Natera I., Suarez J.A., Pujol F.H., Liprandi F., Lubert J.E.: Enteric virus infections and diarrhea in healthy and human immunodeficiency virus-infected children. *J. Clin. Microbiol.* **38**, 2873–2877 (2000)
40. Liu C., Grillner L., Jonsson K., Linde A., Shen K., Lindell A.T., Wirgart B.Z., Johansen K.: Identification of viral agents associated with diarrhea in young children a winter season in Beijing, China. *J. Clin. Virol.* **35**, 69–72 (2006)
41. Madeley C.R., Cosgrove B.P.: 28 nm particles in faeces in infantile gastroenteritis. *Lancet*, **7932**, 451–452 (1975)
42. McIntosh K.: Coronaviruses. [w:] *Principles and practice of infectious diseases*. Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R. (red.) Churchill Livingstone, Philadelphia 2000: s. 1767–1770.
43. Modarres S., Jam-Afzon F., Modarres S.: Enteric adenoviruses infection in infants and young children with acute gastroenteritis in Tehran. *Acta. Med. Iran.* **44**, 349–353 (2006).
44. Moe C.L., Allen J.R., Monroe S.S., Gary, Jr. H.E., Humphrey C.D., Hermann J.E., Blacklow N.R., Carcamo C., Koch M., Kim K-H., Glass R.I.: Detection of astrovirus in pediatric stool samples by immunoassay and RNA probe. *J. Clin. Microbiol.* **29**, 2390–2395 (1991)
45. Moreno-Espinosa S., Farkas T., Jiang X.: Human caliciviruses and pediatric gastroenteritis. *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* **15**, 237–245 (2004)
46. Morotti R.A., Kaufman S.S., Fishbein T.M., Chatterjee N.K., Fuschino M.E., Morse D.L., Magid M.S.: Calicivirus infection in pediatric small intestine transplant recipients: pathological considerations. *Hum. Pathol.* **35**, 1236–1240 (2004)
47. Morris C.A., Flewett T.H., Bryden A.S., Davies H.: Epidemic viral enteritis in a long-stay children's ward. *Lancet*, **7897**, 4–5 (1975)
48. Moser L.A., Schultz-Cherry S.: Pathogenesis of astrovirus infection. *Viral Immunol.* **18**, 4–10 (2005)
49. Olesen B., Neimann J., Böttiger B., Ethelberg S., Schiellerup P., Jensen C., Helms M., Scheutz F., Olsen K.E.P., Krogfelt K., Petersen E., Mflbak K., Gerner-Schmidt P. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J. Clin. Microbiol.* **43**, 3636–3641 (2005)
50. Otsu R., Ishikawa A., Mukae K.: Detection of small round structured viruses in stool specimens from outbreaks of gastroenteritis by electron microscopy and reverse transcription-polymerase chain reaction. *Acta Virol.* **44**, 53–55 (2000)
51. Pirsch J.: Cytomegalovirus infection and posttransplant lymphoproliferative disease in renal transplant. Results of the US multicenter Kidney Transplant Study Group. *Transplantation*, **68**, 1203–1205 (1999)
52. Rodriguez-Guillen L., Vizzi E., Alcalá A.C., Pujol F.H., Liprandi F., Lubert J.E. Calicivirus infection in human immunodeficiency virus seropositive children and adults. *J. Clin. Virol.* **33**, 104–109 (2005)
53. Rogers M., Weinstock D.M., Eagan J., Kiehn T., Armstrong D., Sepkowitz K.A.: Rotavirus outbreak on a pediatric oncology floor: possible association with toys. *Am. J. Infect. Control*, **28**, 378–380 (2000)
54. Rossignol J.F., Abu-Zekry M., Hussein A., Santoro M.G.: Effect of nitazoxanide for treatment of severe rotavirus diarrhea: randomized double-blind placebo controlled trial. *Lancet*, **9530**, 124–129 (2006)
55. Ruuskanen O., Meurman O., Akusjärvi G.: Adenoviruses. [w:] *Clinical virology*. Richman D.D., Whitley R.J., Hayden F.G. (red.) ASM Press, Washington 2002, s. 515–535.
56. Sebire N.J., Malone M., Shah N., Anderson G., Gaspar H.B., Cubitt W.D. Pathology of astrovirus associated diarrhea in a pediatric bone marrow transplant recipient. *J. Clin. Pathol.* **57**, 1001–1003 (2004)
57. Seetulsingh P., Collier S.: Neonatal astrovirus gastroenteritis during an inborn nursery outbreak. *J. Hosp. Infect.* **64**, 196–197 (2006)
58. Snyder J.D., Merson M.H.: The magnitude of the global problem of acute diarrhoeal disease: a review of active surveillance data. *Bull. WHO*, **60**, 605–631 (1982)
59. Stanway G.: Structure, function and evolution of picornavirus. *J. Gen. Virol.* **71**, 2483–2501 (1990)

60. Stanway G., Hyypia T.: Parechoviruses. *J. Virol.* **73**, 5249–5254 (1999)
61. Strauss J.H., Strauss E.G.: Family Caliciviridae. [w:] Viruses and human disease. Strauss J.H., Strauss E.G. (red.) Academic Press, San Diego 2002, s. 71–74.
62. Sullivan A., Nord C.E.: The place of probiotics in human intestinal infections. *Int. J. Antimicrob. Agents*, **20**, 313–319 (2002)
63. Szymański H., Pejcz J., Jawień M.: Treatment of acute infectious diarrhoea in infants and children with a mixture of three *Lactobacillus rhamnosus* strains – a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Aliment Pharmacol. Ther.* **23**, 247–253 (2006)
64. Uhnoo I., Wadell G., Svensson L., Johansson M.E.: Importance of enteric adenoviruses 40 and 41 in acute gastroenteritis in infants and young children. *J. Clin. Microbiol.* **20**, 365–372 (1984)
65. Utagawa E.T., Nishizawa S., Sekine S., Hayashi Y., Ishihara Y., Oishi I., Yamashita I., Miyamura K., Yamazaki S., Inouye S., Glass R.I.: Astrovirus as a cause of gastroenteritis in Japan. *J. Clin. Microbiol.* **32**, 1841–1845 (1994)
66. Vesikari T.: Rotavirus vaccines. *Scand. J. Infect. Dis.* **40**, 691–695 (2008)
67. Walter J.E., Mitchell D.K.: Astrovirus infection in children. *Curr. Opin. Infect. Dis.* **16**, 247–253 (2003)
68. Weber R., Ledergerber B., Zbinden R., Altwegg M., Pfyffer G.E., Spycher M.A., Briner J., Kaiser L., Opravil M., Meyenberger C., Flepp M.: Enteric infections and diarrhea in human immunodeficiency virus-infected persons: prospective community-based cohort study. *Arch. Intern. Med.* **159**, 1473–1480 (1999)
69. Yamashita T., Sugiyama M., Tsuzuki H., Sakae K., Suzuki Y., Miyazaki Y.: Application of a polymerase chain reaction for identification and differentiation of Aichi virus, a new member of the picornavirus family associated with gastroenteritis in humans. *J. Clin. Microbiol.* **38**, 2955–2961 (2000)
70. Yuen K.Y., Woo P.C., Liang R.H., Chiu E.K., Chen F.F., Wong S.S., Lau Y.L., Ha S.Y., Peiris J.S., Siau H., Chan T.K.: Clinical significance of alimentary tract microbes in bone marrow transplant recipients. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* **30**, 75–81 (1998)
71. Zheng D.P., Ando T., Fankhauser R.L., Beard R.S., Glass R.I., Monroe S.S.: Norovirus classification and proposed strain nomenclature. *Virology*, **346**, 312–323 (2006)