

Występowanie rotawirusów i adenowirusów u dzieci z objawami biegunki na terenie Dolnego Śląska

Rotavirus and adenovirus occurrence in children with diarrhea symptoms in Lower Silesia

MONIKA OLEKSY^{1,2/}, KATARZYNA KOLIGOT^{3/}, ANDRZEJ DRYŚ^{4/}, GRAŻYNA GOŚCINIAK^{3/}

^{1/} Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej i Gromadzenia Materiału Biologicznego, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

^{2/} Zakład Mikrobiologii Farmaceutycznej i Parazytologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

^{3/} Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

^{4/} Katedra i Zakład Chemii Fizycznej, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

Wprowadzenie. Ostre biegunki są jedną z najczęstszych dolegliwości w okresie noworodkowym i niemowlęcym. Szacuje się, że rocznie na całym świecie z ich powodu umiera 1,87 mln dzieci poniżej 5 r.ż. (19% zgonów w tej grupie wiekowej). Najczęstszą przyczyną biegunek infekcyjnych u dzieci są zakażenia wirusowe.

Cel. Określenie częstości występowania zakażeń rotawirusami i adenowirusami wśród dzieci z objawami biegunki oraz korelacji między występowaniem tych zakażeń a porą roku.

Materiały i metody. 3911 próbek kału pacjentów w wieku: <1 m-ca do 18 r.ż. z objawami biegunki, hospitalizowanych w latach 2009-2014 w jednym z wrocławskich szpitali przebadano pod kątem występowania antygenów wirusowych. Do badania zastosowano szybki test diagnostyczny oparty na technice immunochromatograficznej.

Wyniki. W okresie badań wykrywalność rotawirusów wahała się między 13,19 a 20,58%; średnio 16,65%. Badania wykazały ponad 30% infekcji rotawirusowych u dzieci poniżej pierwszego roku życia oraz prawie 25% zakażeń u dzieci w wieku 1-3 lat. Korelacja częstości występowania biegunek o etiologii rotawirusowej z wiekiem pacjenta była ujemna, a rotawirusy najczęściej infekowały w pierwszym kwartale roku. Adenowirusy wykrywano ze średnią częstością 3,63%; najwięcej wykazano w 2010 r. (9,26%), a najmniej w 2009 r. (1,69%). Zakażenia adenowirusowe występowały średnio u jednego dziecka na 20 we wszystkich grupach wiekowych i nie korelowały z porą roku.

Wnioski. Zakażenia rotawirusowe występują ponad 4,5 razy częściej niż adenowirusowe i stanowią poważny problem u dzieci poniżej 3 r.ż.. Ryzyko infekcji wzrasta zimą i wczesną wiosną, a rosnąca ilość powikłań zmusza do głębszej analizy zagadnienia.

Słowa kluczowe: rotavirus, adenovirus, biegunki, zakażenie układu pokarmowego, dzieci

Introduction. Acute diarrhea is one of the most common ailments in the neonatal period and infancy. It is estimated that each year 1.87 million children under 5 years of age (19% of deaths in this age group) around the world die due to diarrhea. The most common cause of infectious diarrhea in children are viral infections.

Aim. To determine the prevalence of rotavirus and adenovirus among children with symptoms of diarrhea and the correlation between the occurrence of these infections and season.

Material & Method. 3911 stool samples of patients aged <1 month to 18 years with symptoms of diarrhea, hospitalized between 2009-2014 at one of Wrocław hospitals were tested for the presence of viral antigens. The study used a rapid diagnostic test based on immunochromatography.

Results. During the study period the rotavirus detection rate ranged between 13.19 and 20.58%; average 16.65%. The studies have shown more than 30% of rotaviral infections in children under one year of age and less than 25% of infections in children aged from 1 to 3 years. The correlation of rotavirus diarrhea incidence with the patient's age was negative, and rotavirus most commonly infected in the first quarter of the year. Adenoviruses were detected with an average rate of 3.63% – the highest demonstrated in 2010 – 9.26%, the lowest in 2009 – 1.69%. Adenoviral infection occurred on the average in 1 out of 20 children in all age groups and did not correlate with the season.

Conclusion. Rotaviral infections are more than 4.5 times more frequent than adenoviral ones and represent a serious problem in children under 3 years of age. The risk of infection increases in winter and early spring, and the growing number of complications should induce a deeper analysis of the subject.

Key words: rotavirus, adenovirus, diarrhea, gastroenteritis, children

© Hygeia Public Health 2015, 50(4): 598-603

www.h-ph.pl

Nadesłano: 05.09.2015

Zakwalifikowano do druku: 20.11.2015

Adres do korespondencji / Address for correspondence

mgr Monika Oleksy

Pracownia Przesiewowych Testów Aktywności Biologicznej

i Gromadzenia Materiału Biologicznego, UM we Wrocławiu

ul. Borowska 211A, 50-556 Wrocław

tel. 502 24 41 17, e-mail: em.oleksy@gmail.com

Wprowadzenie

Ostre biegunki są jedną z najczęstszych dolegliwości w okresie wczesnego dzieciństwa. Największa zapadalność oraz najgroźniejszy przebieg ostrych biegunek dotyczy okresu noworodkowego i niemowlęcego, w których z powodu niedojrzałości czynnościowej organizmu łatwo dochodzi do zachwiania homeostazy ustroju [1].

WHO mianem biegunki określa oddanie przez dziecko karmione w sposób sztuczny lub mieszany trzech lub więcej stolców o płynnej lub luźnej konsystencji w ciągu doby; u dzieci karmionych piersią dwóch wypróżnień więcej niż zazwyczaj [2]. Biegunka, to również zwiększenie ilości wypróżnień bez względu na wiek dziecka, czy sposób karmienia [3] oraz oddanie jednego stolca patologicznego zawierającego elementy, takie jak: krew, ropę czy śluz [4-6].

Zwykle biegunka jest podstawowym objawem zakażenia przewodu pokarmowego, które może mieć podłoże: bakteryjne, wirusowe lub pasożytnicze [2, 7]. Pod względem klinicznym biegunki dzielimy na ostre i przewlekłe. Kryterium podziału stanowi czas utrzymywania się objawów, do 14 dni i powyżej 14 dni [4].

Leczenie ostrych biegunek ma zwykle charakter objawowy, jednak z epidemiologicznego punktu widzenia istotne jest ustalenie etiologii choroby [1]. U dzieci najczęstszą przyczyną biegunek infekcyjnych są zakażenia wirusowe, wśród których szczególne znaczenie mają: rotawirusy, adenowirusy i norowirusy [2, 3, 7-12]. Stanowią one poważny problem w krajach rozwijających się, gdzie śmiertelność z powodu biegunek jest bardzo wysoka [2]. Dotyczy to głównie krajów Afryki i Południowo-Wschodniej Azji [13], w których to rocznie z powodu biegunek umiera 1,46 mln dzieci, co stanowi 78% zgonów w skali świata [14]. Śmiertelność z powodu biegunek to problem globalny, jest ona jedną z trzech głównych przyczyn zgonów wśród dzieci [15]. Szacuje się, że rocznie na całym świecie z ich powodu umiera 1,87 mln dzieci poniżej 5 r.ż., co stanowi 19% zgonów w tej grupie wiekowej [14].

Rotawirusy

Rotawirusy, to małe (średnica ok. 75 nm) kuliste wirusy należące do rodziny *Reoviridae*, których genom składa się z 11 segmentów podwójnej nici RNA otoczonej trójwarstwowym kapsydem. Pierwszą, wewnętrzną warstwę, tworzą białka VP1-3, natomiast środkową i główną – białko VP6 zawierające determinanty antygenowe, które pozwalają sklasyfikować rotawirusy do 7 różnych antygenowo grup (A do G), z których dla ludzi zaraźliwe są A, B i C; najpowszechniejsza jest grupa A [10, 16, 17]. Na podstawie budowy an-

tygenowej najbardziej immunogennego białka, jakim jest glikoproteina VP7 tworząca zewnętrzną warstwę płaszczki białkowej, zidentyfikowano 14 serotypów rotawirusów grupy A (serotypy G). Serotypy G1-G4 są odpowiedzialne za większość zakażeń objawowych w krajach rozwiniętych. W ostatnich latach badania molekularne nad etiologią biegunek wirusowych w Europie ujawniają coraz częstsze występowanie serotypu G9, który wcześniej był odpowiedzialny za objawy dyspeptyczne, głównie u dzieci z krajów rozwijających się. Przy użyciu przeciwciał monoklonalnych wyróżniono kolejne 10 serotypów (serotypy P) korespondujących z odpowiedzialnym za wirulencję białkiem VP4, zlokalizowanym na zewnętrznej warstwie kapsydu w postaci kolczystych wypustek. Większość ludzkich szczepów rotawirusów zawiera 2 serotypy P: 1. P1A, najczęściej występujący łącznie z serotypami G1, G3 lub G4 oraz 2. P1B, kojarzący się z serotypem G2 [16-21]. Rotawirusy są zdolne także do produkcji niestrukturalnej proteiny NSP4, którą uważa się za pierwszą zdefiniowaną wirusową enterotoksynę [22]. Do zakażenia dochodzi drogą feralno-oralną, okres namnażania wirusa trwa ok. 4 dni i odbywa się w cytoplazmie enterocytów. Następnie wiriony są wydalane z obfitym, wodnistym kałem biegunkowym [23, 24].

Adenowirusy

Adenowirusy po raz pierwszy wyizolowano z tkanki adenoidalnej. Genom stanowi liniowy, dwuniciowy DNA zawierający ok. 30-35 tys. par zasad, otoczony ikozaedralnym kapsydem, bezpośrednio oddziałującym z komórkami gospodarza. Kapsyd osiągający ok. 65-80 nm średnicy, zbudowany jest z 252 kapsomerów: 240 heksonów oraz 12 pentonów. Heksony tworzące ściany boczne są trimerami trzech identycznych łańcuchów polipeptydowych zbudowanych z trzech segmentów: centralnie położonego regionu zmiennego oraz dwóch konserwatywnych regionów flankujących. Każdy penton ma na szczycie wysunięte na zewnątrz trimerowe włókienko, którego domeny wykazują zdolność do wiązania odpowiednich receptorów komórkowych [25]. Wśród 41 ludzkich adenowirusów, na podstawie sekwencji nukleotydów wyróżniono 6 podrodzajów (A do F). Zakażenia układu pokarmowego powodowane są głównie przez wirusy z grupy F, szczególnie serotypy 40 i 41 oraz z grupy A [26].

Objawy kliniczne infekcji adenowirusowej utrzymują się dłużej niż w przypadku biegunek wywołanych zakażeniem rotawirusowym i trwają zwykle 7-8 dni [27]. Biegunka krwawa występuje rzadko, powszechne są natomiast wymioty i bóle brzucha. Uwagę zwraca fakt, że 57% chorych, z powodu biegunki o podłożu adenowirusowym zostaje przyjętych do szpitala [28].

Cel

Określenie częstości występowania zakażeń rotawirusami i adenowirusami wśród dzieci z objawami biegunki oraz korelacji między występowaniem tych zakażeń a porą roku.

Materiały i metody

W latach 2009-2014 przebadano 3911 próbek kału pobranych od pacjentów w wieku <1 r.ż. do 18 r.ż. z objawami biegunki, hospitalizowanych na Oddziałach Pediatrycznych Samodzielnego Publicznego Szpitala Klinicznego nr 1 we Wrocławiu. Do wykrywania rotawirusów i adenowirusów w kale zastosowano szybki test diagnostyczny VIKIA® Rota-Adeno (firmy bioMérieux). Był to test jakościowy, o wysokiej czułości (Rotawirus 100%; Adenowirus 97,6%) i 100% specyficzności, oparty na technice immunochromatograficznej (ICT). Zasada testu opiera się na wiązaniu przez specyficzne monoklonalne mysie przeciwciała, zlokalizowane na pasku testowym cząsteczek odpowiedniego wirusa. Test wykonywano zgodnie z instrukcją (50 µl rozcieńczonego w roztworze azydku sodu, zhomogenizowanego kału наносono do okienka testowego); wynik odczytywano 10 minut po nakropieniu próbki.

Do analizy statystycznej danych zastosowano test statystyczny χ^2 Pearsona. Wartości $p \leq 0,05$ przyjmowano za statystycznie istotne. Wyniki opracowano przy pomocy programu Statistica 10.

Wyniki

Częstość występowania rotawirusów we wszystkich przebadanych próbkach wyniosła 16,65%. Najwięcej antygenów rotawirusa wykazano w 2011 r., kiedy to wynik pozytywny uzyskano od 20,58% przebadanych w tym roku chorych, najmniej pozytywnych wyników otrzymano w 2012 r. (13,19%). Między poszczególnymi latami wystąpiły różnice istotne statystycznie ($p=0,018$). Adenowirusy, jako czynnik etiologiczny biegunki u dzieci wykryto w 142 przypadkach, co stanowiło 3,63% spośród 3911 osób, biorących udział w badaniu. Najwięcej infekcji (wyników dodatnich) wystąpiło w 2010 r. (9,26%), najmniej w 2009 r. (1,69%). Analizując częstość wykrywania antygeny adenowirusowego w poszczególnych latach zaobserwowano różnice istotne statystycznie, $p < 0,00001$ (tab. I).

Najwięcej infekcji rotawirusowych wystąpiło w grupie dzieci poniżej 1 r.ż. Grupa ta liczyła 656 osób; antygen rotawirusowy wykryto u 200 spośród nich (30,49%). Kolejną liczną grupę stanowiły dzieci w wieku od 1-3 lat: 1161 osób, a rotawirusa wykazano u 283 (24,38%). Rotawirusy wykazano w 17,18% próbek kału pochodzących od dzieci w wieku 4-6 lat.

Tabela I. Częstość występowania rotawirusów i adenowirusów u dzieci z objawami biegunki w latach 2009-2014

Table I. Incidence of rotaviruses and adenoviruses in children with symptoms of diarrhea between 2009-2014

Rok /Year	Liczba próbek /number of samples	Rotawirusy /rotavirus		Adenowirusy /adenovirus	
		wyniki dodatnie /positive results	% ogółu /% of total	wyniki dodatnie /positive results	% ogółu /% of total
2009	177	33	18,64	3	1,69
2010	367	61	16,62	34	9,26
2011	588	121	20,58	24	4,08
2012	667	88	13,19	39	5,85
2013	1089	172	15,79	19	1,74
2014	1023	176	17,20	23	2,25
Ogółem /Total	3911	651	16,65	142	3,63

W pozostałych grupach wiekowych odsetek próbek dodatnich wynosił od 7,38 do 12,48%. Pomiedzy grupami wystąpiły różnice istotne ($p < 0,00001$) statystycznie (ryc. 1).

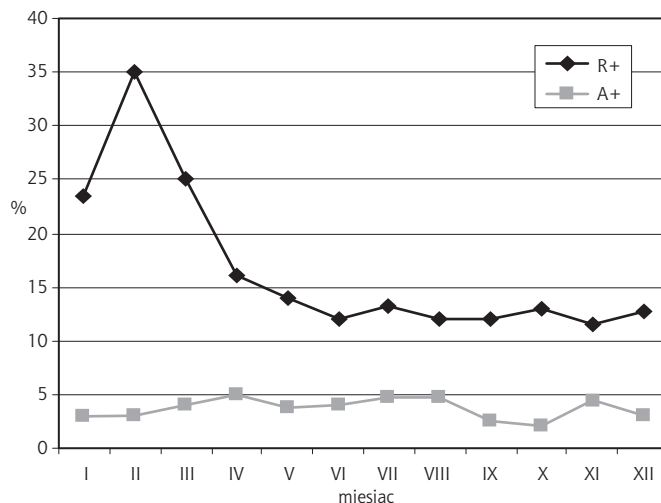
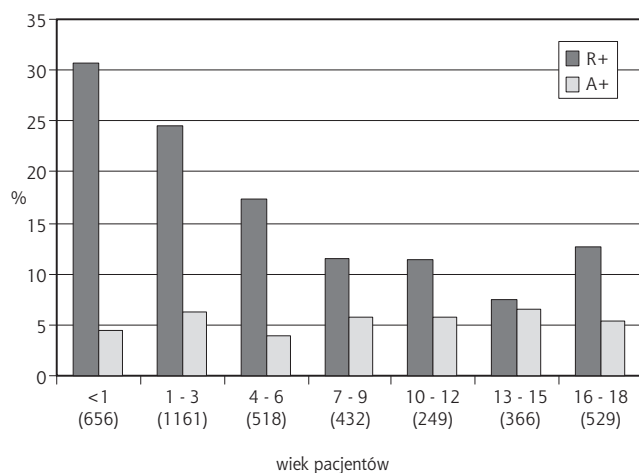
Analizując badane grupy pod względem częstości wykrywania antygenów adenowirusowych nie zaobserwowano między nimi różnic istotnych statystycznie ($p=0,358$). U dzieci w wieku 1-3 oraz 13-15 lat stwierdzono odpowiednio: 6,20% i 6,56% wyników pozytywnych; w pozostałych grupach wiekowych procent zakażeń wynosił od 3,86 do 5,62 (ryc. 1).

Do największej liczby zakażeń rotawirusowych doszło w lutym (35,14%). W tym okresie, spośród 313 przebadanych próbek, uzyskano 110 wyników dodatnich. Infekcje często obserwowano również w styczniu oraz marcu (23,58 i 25,06%). W pozostałych miesiącach ilość zakażeń oscylowała między 11,55 a 16,18%. Pomiedzy poszczególnymi miesiącami wystąpiły różnice istotne ($p < 0,00001$) statystycznie (ryc. 1).

Biegunki o podłożu adenowirusowym najczęściej obserwowano w kwietniu, lipcu, sierpniu i listopadzie (~4,5%). W pozostałych miesiącach częstość zakażeń oscylowała między 1,92 a 3,84%. Nie zaobserwowano różnic istotnych statystycznie ($p=0,625$) pomiędzy zapadalnością na infekcje wywołane adenowirusami w poszczególnych miesiącach (ryc. 1).

Dyskusja

Ustawiczne monitorowanie epidemiologii wirusowych zakażeń układu pokarmowego potwierdza istotność problemu. W zależności od rodzaju wirusa i okresu prowadzenia badań obserwuje się podobne trendy na całym świecie. Własne badania na materiale z lat 2009-2014 z Wrocławia i okolic, ukazały rotawirusy jako szczególne zagrożenie u dzieci poniżej 3 r.ż., gdzie w okresie noworodkowym i niemowlęcym do zakażenia dochodzi u co trzeciego pacjenta, natomiast



Ryc. 1. Częstość występowania infekcji rotawirusowych (R+) i adenowirusowych (A+) w latach 2009-2014 w zależności od wieku pacjenta (w latach) oraz w poszczególnych miesiącach

Fig. 1. Incidence of rotaviral (R+) and adenoviral (A+) infections between 2009-2014 depending on patient's age (in years) and each month

w okresie poniemowlęcym u niespełna co czwartego. Zakażenia adenowirusowe występują średnio u jednego dziecka na 20 we wszystkich grupach wiekowych i nie korelują z porą roku – w przeciwieństwie do rotawirusów, które infekują szczególnie w okresie zimowym i wczesnowiosennym. W miesiącu lutym stwierdzono zakażenie rotawirusami u ponad 35% przebadanych pacjentów. Modlińska-Cwalińska i wsp. w swoich badaniach wykazali prawie 50% poziom zakaźności rotawirusami u dzieci ok. 3 lat [29]. W Pakistanie do 2010 r. problem dotyczył aż 2/3 pacjentów poniżej 5 r.ż. [19]; w Maroku w roku 2011 r. ponad 1/4 dzieci w tym wieku była zakażona [30]. W badaniach własnych najwięcej antygenów rotawirusa wykazano w 2011 r. (20,58%), a statystycznie najmniej w 2012 r. (13,19%).

Ostatnie badania przeprowadzone w Afryce [20] i Tajlandii [31], wskazują na duże zróżnicowanie oraz możliwości transmisji i mutacji rotawirusów ludzkich grupy A, z tymi atakującymi inne ssaki. Za zakażenia u ludzi odpowiedzialnych jest co najmniej 5 szczepów, a nabycie odporności na jeden z nich nie daje trwałej ochrony przed pozostałymi, jedynie łagodzi objawy kolejnych infekcji. Najprostszą metodą profilaktyki zakażeń przenoszonych drogą oralno-fekalną czy kropelkową, jest szeroko pojęta higiena, ograniczanie liczby łóżek na oddziałach i kontrola migracji pacjentów. Jednak trwałość wirusa powoduje, że typowe działania sanitarne mogą być nieefektywne.

W ostatnich latach co raz częściej pojawiają się również doniesienia dotyczące powikłań narządowych infekcji rotawirusowych. Wiosną 2013 r. Pocięcha i wsp. opisali zakażenia dróg oddechowych: płuc (5%) i oskrzeli (10%), jako drugie co do częstości występowania, po zaburzeniach dotyczących układu

pokarmowego powikłania zakażeń rotawirusami [32]. Alfajaro w 2014 r. powołał się na przypadki izolowania rotawirusów od osób zakażonych z serca, śledziony, nerek, wątroby, pęcherza moczowego oraz komórek i wydzielin układu oddechowego [33]. Mazur-Melewska opisała powikłania neurologiczne w wyniku zakażenia rotawirusem u 6-letniej dziewczynki [34].

Naturalnymi czynnikami zwiększającymi odporność na zakażenie rotawirusami (HRV) jest właściwa dieta oraz prawidłowy ekosystem mikrobiontów przewodu pokarmowego. Szczególne znaczenie ma karmienie piersią, ponieważ w mleku matki aż do 9. miesiąca laktacji obecne są przeciwciała w klasie IgA neutralizujące HRV [35]. Przeciwciała przeciwko rotawirusom zawarte w mleku matki, jednak nie tylko chronią organizm niemowlęcia przed cząsteczkami wirusa ale również wpływają destrukcyjnie na wiriony zawarte w szczepionkach [36], wobec tego niezwykle istotne jest ustawiczne prowadzenie badań nad udoskonaleniem szczepionek i czynnikami ochronnymi dla nich [37], a także nad preparatami aktywnymi wobec wirusów infekujących przewód pokarmowy [8].

Obecnie dostępne są dwie szczepionki: Rotarix (Glaxo-SmithKline) oraz RotaTeq (MSD), wprowadzone na rynek, także polski, w latach 2004-2006. Rotarix jest szczepionką monowalentną (RV1), żywą, atenuowaną, uzyskaną z ludzkiego szczepu 89-12 – RIX 4414 (G1, P1A). Uzasadnieniem dla stosowania szczepionki monowalentnej jest odporność krzyżowa, powstająca na skutek powtarzających się naturalnych zakażeń. RotaTeq jest szczepionką pentawalentną (RV5), żywą, atenuowaną, zawierającą resegregowany genowo szczep ludzko-bydłęcy zawierający typy G1, G2, G3, G4 oraz P1A (wykazuje skuteczność w ochronie przed zakażeniem RV serotypu G9) [38].

Od 2006 r., w Polsce szczepienia ochronne przeciwko rotawirusom zostały wprowadzone na listę szczepień zalecanych. W tym samym czasie zaczęto powszechnie stosować je również w Brazylii i do dziś zaobserwowano spadek częstości występowania biegunek o etiologii rotawirusowej u dzieci o 43,8% [39].

W Polsce, do chwili obecnej dość dobrze poznana została sytuacja epidemiologiczna zakażeń rotawirusami zarówno w warunkach szpitalnych, jak i pozaszpitalnych. Coraz większego znaczenia nabierają badania molekularne, które jako najbardziej czułe i swoiste, dają możliwość śledzenia kierunków rozprzestrzeniania się konkretnych serotypów.

Wnioski

Pomimo upowszechnienia szczepionek przeciwko rotawirusom, zakażenia układu pokarmowego przez nie wywołwane wciąż stanowią istotny problem na terenie Dolnego Śląska i dotyczą blisko 20% pacjentów poniżej 18 r.ż., przy czym szczególnym zagrożeniem są dla dzieci poniżej 3 r.ż. (ponad 25% wyników dodatnich). Adenowirusy zakażają znacznie rzadziej, we wszystkich grupach wiekowych na podobnym poziomie, oscylującym średnio w granicach 5%. Infekcyjność rotawirusów wzrasta szczególnie w zimie i wczesną wiosną, podczas gdy zakażenia adenowirusami nie wykazują związku z porami roku.

Piśmiennictwo / References

- Pytrus T, Iwańczak F, Gościński G. Etiological factors in acute diarrhoeal disease in children up to three years of age, treated in the Department of Pediatrics and Gastroenterology in 1992-1996. *Med Sci Monitor* 1998, 4: 688-692.
- The treatment of diarrhoea: a manual for physicians and other senior health workers. WHO 2005, Geneva, Switzerland. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/43209/1/9241593180.pdf> (10.08.2015).
- Szajewska H, Mrukowicz J. Zasady postępowania w ostrej biegunce infekcyjnej u dzieci. *Pediatr Współcz* 2005, 7(1): 45-55.
- Szczeklik A (red). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2010: 766-770.
- Halon A, Samet A, Gładysz A, Inglot M. Biegunki – etiopatogeneza i klinika w świetle współczesnej wiedzy. *Przew Lek* 2000, 10: 19-26.
- Socha J. Choroby przewodu pokarmowego. [w:] *Pediatrics*. Tom 1. Kubicka K, Kawalec W. PZWL, Warszawa 2010: 345-358.
- Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done. UNICEF/WHO 2009.
- Mohamed MS, Abd El-Hameed RH, Sayed AI, et al. Novel antiviral compounds against gastroenteric viral infections. *Arch Pharm (Weinheim)* 2015, 348(3): 194-205.
- Czerwionka-Szaflarska M, Adamska I. Ostra biegunka u dzieci – najnowsze wytyczne. *Forum Med Rodz* 2009, 3(6): 431-438.
- Cardine AM, Gourlain K, Mouterde O, et al. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis* 2002, 34(9): 1170-1178.
- Tran A, Talmud D, Lejeune B, et al. Prevalence of rotavirus, adenovirus, norovirus, and astrovirus infections and coinfections among hospitalized children in northern France. *J Clin Microbiol* 2010, 48(5): 1943-1946.
- Desselberger U. Global issues related to enteric viral infections. *Virusdisease* 2014, 25(2): 147-149.
- Bishop R. Discovery of rotavirus: implications for child health. *J Gastroenterol Hepatol* 2009, 24(Suppl 3): 81-85.
- Boschi-Pinto C, Velebit L, Shibuya K. Estimating child mortality due to diarrhoea in developing countries. *Bull WHO* 2008, 86: 710-717.
- Scott B, Curtis V, Rabie T. Protecting Children from diarrhoea and acute respiratory infections: the role of hand washing promotion in water and sanitation programmes. *WHO Regional Health Forum* 2003, 7(1): 42-47.
- McClain B, Settembre E, Temple BR, et al. X-ray crystal structure of the rotavirus inner capsid particle at 3.8 Å resolution. *J Mol Biol* 2010, 397: 587-599.
- Mądry E, Krawczyński M. Rotawirusy. Zagadnienia genetyczno-immunologiczne oraz epidemiologia i diagnostyka zakażeń. *Pediatr Pol* 1999, 73: 1147-1152.
- Santos N, Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev Med Virol* 2005, 15(1): 29-56.
- Alam MM, Khurshid A, Shaikat S, et al. Viral Etiologies of Acute Dehydrating Gastroenteritis in Pakistani Children: Confounding Role of Parechoviruses. *Viruses* 2015, 7(1): 378-393.
- Nyaga MM, Jere KC, Esona MD, et al. Whole genome detection of rotavirus mixed infections in human, porcine and bovine samples co-infected with various rotavirus strains collected from sub-Saharan Africa. *Infect Genet Evol* 2015, 31: 321-334.
- Ahmed S, Klena J, Albana A, et al. Characterization of human rotaviruses circulating in Iraq in 2008: Atypical G8 and high prevalence of P[6] strains. *Infect Genet Evol* 2013, 16: 212-217.
- Ball JM, Tian P, Zeng CQ, et al. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996, 272: 101-104.
- Dziubek Z. Biegunki zakaźne. Zakaźne zatrucia pokarmowe. [w:] *Choroby zakaźne i pasożytnicze*. Dziubek Z (red). PZWL, Warszawa 2010: 391-400.
- Casburn-Jones AC, Farthing MJG. Management of infectious diarrhoea. *Gut* 2004, 53: 296-305.
- Rynas S, Dzieciatkowski T, Młynarczyk G. Zakażenia adenowirusami u pacjentów z zaburzeniami odporności. *Postępy Hig Med Dosw* 2013, 67: 964-972.
- Dzieciatkowski T, Rola A, Midak-Siewirska A. Adenowirusowe zakażenia ludzi. *Post Mikrobiol* 2008 47(1): 15-22.
- Ódak E, Sulik A, Rotkiewicz D, Al-Hwish MA. Ostre biegunki wirusowe u dzieci. *Wiad Lek* 2006, 59(7-8): 534-537.

28. Hamedi A, Sadeghian A, Syedi J. Incidence of rotavirus diarrhea in children under 6 years referred to the Pediatric Emergency and Clinic of Ghaem Hospital, Mashhad, Iran. *Iranian J Ped Soc* 2010, 2(2): 70-74.
29. Modlińska-Cwalińska A, Mania A, Mazur-Melewska K i wsp. Kliniczna i laboratoryjna charakterystyka infekcji rotawirusowych u dzieci. *Pediatr Pol* 2012, 87(3): 249-254.
30. El Qazoui M, Oumzil H, Baassi L, et al. Rotavirus and Norovirus infections among acute gastroenteritis children in Morocco. *BMC Infect Dis* 2014, 14: 300.
31. Maneekarn N, Khamrin P. Rotavirus associated gastroenteritis in Thailand. *Virusdisease* 2014, 25(2): 201-207.
32. Pocięcha W, Bałanda A, Marszałec M. Powikłania choroby rotawirusowej u dzieci – obserwacje własne, opisy przypadków. *Forum Zakażeń* 2013, 4(1): 21-27.
33. Alfajaro MM, Cho KO. Evidences and consequences of extra-intestinal spread of rotaviruses in humans and animals. *Virusdisease* 2014, 25(2): 186-194.
34. Mazur-Melewska K, Jonczyk-Potoczna K, Szpura K, et al. Transient lesion in the splenium of the corpus callosum due to rotavirus infection. *Childs Nerv Syst* 2015, 31(6): 997-1000.
35. Dziechciarz P, Wernik T, Zalewski T. Wewnątrzodziałowe zakażenia rotawirusami. *Pediatr Pol* 1997, 72: 499-502.
36. Trang NV, Braeckman T, Lernout T, et al. Prevalence of rotavirus antibodies in breast milk and inhibitory effects to rotavirus vaccines. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2014, 10(12): 3681-3687.
37. Angel J, Steele DA, Franco MA. Correlates of protection for rotavirus vaccines: Possible alternative trial endpoints, opportunities, and challenges. *Hum Vaccin Immunother* 2014, 10(12): 3659-3671.
38. Łoś-Rycharska E, Czerwionka-Szaflarska M. Biegunki rotawirusowe – dlaczego warto im zapobiegać. *Prz Gastroenterol* 2011, 6(2): 60-68.
39. Montenegro FM, Falbo AR, Germano EM, et al. Reduction in Rotavirus Disease and Sustained Predominance of G2P[4] Rotavirus Strain following Introduction of Rotavirus Vaccine in Recife, Brazil. *J Trop Pediatr* 2015, 61(3): 206-209.