

Infekcje jelitowe u dzieci

Elżbieta Ołdak

15.1.

WPROWADZENIE, DEFINICJE

Infekcje jelitowe u dzieci najczęściej objawiają się biegunką. Biegunka może być jedynym objawem zakażenia przewodu pokarmowego, lecz częściej towarzyszą jej inne objawy, takie jak: podwyższona ciepłota ciała, nudności, wymioty, bóle brzucha oraz utrata łaknienia. U dzieci, zgodnie z definicją WHO, ostrą biegunkę można rozpoznać wtedy, gdy dziecko oddaje co najmniej trzy płynne lub półpłynne stolce na dobę przez 3–4 dni, lecz nie dłużej niż 14 dni lub nawet jeden stolec dziennie, ale zawierający patologiczne domieszki, takie jak krew, śluz czy ropę. Powyższa definicja WHO nie ma zastosowania w odniesieniu do niemowląt karmionych wyłącznie pokarmem matki, u których oddawanie częstych i o luźnej konsystencji stolców jest fizjologią. W celach praktycznych zatem biegunką u dzieci, niezależnie od wieku i sposobu żywienia, określamy znamienne zwiększenie liczby wypróżnień o zmienionej konsystencji w porównaniu z poprzednim okresem. Zwiększona niż zwykle liczba stolców o prawidłowej konsystencji i bez domieszek patologicznych nie jest biegunką.

Amerykańska Akademia Pediatrii (*American Academy of Pediatrics*, AAP) definiuje ostry niezbyt żołądkowo-jelitowy (*acute gastroenterocolitis*) jako chorobę biegunkową o nagłym początku z lub bez towarzyszących objawów, trwającą nie dłużej niż 10 dni. AAP ogranicza stosowanie powyższej definicji do dzieci w wieku od 1. m.ż. do 5. r.ż., zamieszkujących kraje bogate. Jeżeli oddawanie nieprawidłowych stolców trwa powyżej 14 dni, biegunkę definiujemy jako przewlekającą się, a powyżej 30 dni jako przewlekłą. Określenie czasu trwania biegunki u dzieci może być pomocne w diagnozowaniu przyczyn choroby. Ostra biegunka najczęściej powodowana jest czynnikami infekcyjnymi, natomiast przyczyny biegunki przewlekłej są bardziej złożone i wymagają szczegółowych, wielodyscyplinarnych badań diagnostycznych, a także specjalistycznego leczenia przyczynowego.

15.2.

CZNNIKI PRZYCZYNOWE I EPIDEMIOLOGIA OSTREJ BIEGUNKI U DZIECI

Analizując przyczyny biegunki u dzieci, można je podzielić na infekcyjne i nieinfekcyjne. Spośród niezliczonej liczby potencjalnych patogenów człowieka, ok. 20 zidentyfikowano jako istotne czynniki przyczynowe ostrej biegunki infekcyjnej o umiarkowanym i/lub ciężkim przebiegu. Należą do nich m.in.: rotawirusy, norowirusy, bakterie

z rodzaju *Shigella*, *Salmonella*, biegunkotwórcze szczepy *E. coli*, *V. cholerae*, *C. jejuni* oraz *Cryptosporidium*. Częstość wirusowych i bakteryjnych zakażeń przewodu pokarmowego u dzieci jest zmienna i zależy od wielu czynników, takich jak: wiek dziecka w chwili zachorowania, miejsce zamieszkania (rejon świata), warunki socjalno-higieniczne życia, stan zdrowia dziecka przed wystąpieniem epizodu biegunkowego czy warunki klimatyczne (sezon roku).

W krajach uprzemysłowionych główną przyczyną ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci są zakażenia wirusowe (75–90%), z rotawirusami na czele listy. W krajach ubogich Afryki Subsaharyjskiej i Azji Południowo-Wschodniej dominującymi czynnikami przyczynowymi biegunki u dzieci do 5. r.ż. pozostają bakterie (tab. 15.1).

Tabela 15.1.

Etiologia ostrej, infekcyjnej biegunki/nieżytu żołądkowo-jelitowego u dzieci w krajach rozwiniętych i ubogich

KRAJE ROZWIŃIĘTE (USA) [ACUTE GASTROENTERITIS GUIDELINE TEAM, 2011]		KRAJE UBOGIE (AFRYKA SUBSAHARYJSKA) [FLETCHER, 2011]	
Wirusy (od 75% do 90%)		Wirusy (21,9%)	
	<i>Rotavirus</i>		<i>Rotavirus</i> (19,5%)
	Jelitowe adenowirusy 40/41		<i>Norovirus</i> (9,5%)
	<i>Calicivirus</i> (<i>Norowirus</i> i <i>Sapowirus</i>)		<i>Adenovirus</i> (9,2%)
	<i>Astrovirus</i>		<i>Astrovirus</i> (5%)
Bakterie (10% do 20%)		Bakterie (39,8%)	
	<i>Salmonella non-typhi</i> spp.		biegunkotwórcze <i>E. coli</i>
	<i>Campylobacter jejuni, coli</i>		enterotoksyczna <i>E. coli</i>
	<i>Yersinia enterocolitica</i>		<i>Shigella</i> spp.
	enterokrwotoczna <i>E. coli</i> (STEC)		<i>Salmonella</i> spp.
	inne biegunkotwórcze <i>E. coli</i>		<i>Campylobacter</i> spp.
	<i>Clostridium difficile</i>		<i>Vibrio</i> spp.
	<i>Shigella</i> spp.		<i>Staphylococcus aureus</i>
			<i>Clostridium difficile</i>
Pasożyty (mniej niż 5%)		Pasożyty (25,9%)	
	<i>Giardia intestinalis</i>		<i>Cryptosporidium</i> spp.
	<i>Cryptosporidium</i>		<i>Cyclospora</i> spp.
			<i>Entamoeba</i> spp.
			<i>Blastocystis hominis</i>
			<i>Ascaris lumbricoides</i>

15.2.1. ROTAWIRUSY

Przed wprowadzeniem na rynek szczepionek przeciw rotawirusom grupy A w latach 2006–2008 zakażenia rotawirusami w Stanach Zjednoczonych były przyczyną 22–54% przypadków ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci. Podobnie w innych krajach rozwiniętych, w tym w Polsce, rotawirusy pozostają dominującym czynnikiem przyczynowym ostrej biegunki infekcyjnej, zwłaszcza u dzieci poniżej 5. r.ż. W Polsce w 2008 r. rotawirusy były przyczyną ostrej biegunki u 47,5% dzieci do 5. r.ż. przyjętych do leczenia szpitalnego. Wrażliwość dzieci na zakażenie rotawirusami jest taka sama zarówno w krajach rozwiniętych, jak i rozwijających się, lecz pierwszy kontakt z rotawirusami w krajach rozwiniętych ma miejsce między 6. a 24. m.ż. dziecka, podczas gdy w krajach rozwijających się znacznie wcześniej, czyli w 1. r.ż. Ciężki przebieg biegunki powodowanej zakażeniem rotawirusami obserwuje się z reguły po pierwotnym kontakcie dziecka z rotawirusem, chociaż w krajach ubogich zarówno pierwszy, jak i kolejne zakażenia rotawirusami w okresie niemowlęcym skutkują ciężkim przebiegiem choroby z licznymi, wodnistymi stolcami oraz wymiotami, w krótkim czasie prowadzą do ciężkiego odwodnienia lub nawet do zgonu dziecka. Wg ostatniego raportu WHO, na świecie odnotowuje się ok. 450 tysięcy zgonów rocznie z powodu biegunki rotawirusowej, z których 90% dotyczy dzieci. Ponad 300 zgonów na 100 tysięcy przypadków notuje się w ubogich krajach Afryki i Azji i ok. jeden zgon na 100 tysięcy przypadków w krajach europejskich. W krajach rozwiniętych zakażenia rotawirusami u dzieci do 5. r.ż. stanowią poważny problem zdrowia publicznego. Wg oszacowań z 2003 r., biegunka rotawirusowa była przyczyną 2,3 miliona hospitalizacji i 24 milionów wizyt ambulatoryjnych. Stopniowe wprowadzanie szczepień przeciw rotawirusom do narodowych programów szczepień ochronnych, zgodnie z zaleceniem WHO, przyczyniło się w ostatnich latach do powolnej poprawy w zakresie powyższych wskaźników. Biegunki rotawirusowe mogą występować jako zachorowania sporadyczne lub szerzą się epidemicznie, głównie w dużych zbiorowiskach dzieci, takich jak ośrodki opieki zbiorowej dzieci (żłobki, przedszkola, sierocińce) lub oddziały pediatryczne czy szpitalne oddziały ratunkowe (ogniska zakażeń szpitalnych). Rotawirusy są szeroko rozpowszechnione w środowisku na całym świecie. W krajach o klimacie umiarkowanym szczyt zachorowań przypada na miesiące zimowe, od grudnia do kwietnia, natomiast w krajach o klimacie tropikalnym zakażenia występują przez cały rok. Zakażenia szerzą się na drodze fekalno-oralnej, czyli przez kontakt ze skażonymi dłońmi, skażonymi przedmiotami, a także przez wypicie skażonej wody lub spożycie skażonych pokarmów. Transmisji zakażeń sprzyja masywna i długo trwająca eliminacja wirusów w stolcach, niska dawka infekcyjna (poniżej 100 cząstek rotawirusa) oraz względnie duża odporność na stosowane środki dezynfekcyjne.

15.2.2. NOROWIRUSY

Drugim pod względem częstości zakażeń czynnikiem przyczynowym ostrych biegunek u dzieci, zwłaszcza w krajach rozwiniętych, jest norowirus. Norowirusy należą do

rodziny *Caliciviridae*, w której sklasyfikowano ludzkie kaliciwirusy (*Norovirus* i *Sapovirus*), zakażające głównie ludzi, oraz zwierzęce kaliciwirusy (*Lagovirus*, *Vesivirus* i *Nebovirus*), zakażające głównie zwierzęta. W przeciwieństwie do rotawirusów, do chwili obecnej nie udało się uzyskać hodowli norowirusów w warunkach *in vitro*, a badania na modelach zwierzęcych są również utrudnione. Niemniej jednak identyfikacja norowirusów w stolcu biegunkowym osób zakażonych, przy użyciu mikroskopii elektronowej lub badania seroprewalencji norowirusów z zastosowaniem dostępnych norowirusów i surowic pochodzących od różnych populacji, wskazywała na to, że norowirusy są istotną przyczyną ognisk zakażeń epidemicznych na całym świecie i w różnych grupach wiekowych. Punktem przełomowym w badaniach nad norowirusami było poznanie sekwencji pełnego genomu norowirusa, a następnie synteza cząsteczek wirusopodobnych (*virus-like particles*, VLPs). Opisane osiągnięcia otworzyły pole do dalszych, genetycznych badań porównawczych między różnymi odmianami ludzkich kaliciwirusów, do badań porównawczych ich zgodności antygenowej, wykrywania antygenów norowirusów w próbkach kału, pochodzącego od osób chorych i zdrowych, a także do badań seroprewalencji norowirusów z wykorzystaniem technik syntezy znacznych ilości cząsteczek VLPs z ludzkich kaliciwirusów o różnej sekwencji genowej. Współczesna wiedza na temat epidemiologii zakażeń ludzkimi kaliciwirusami jest obszerna, chociaż nadal niepełna. Najwięcej badań dotyczy zakażeń norowirusami, ponieważ rozpowszechnione są one na całym świecie, tak w krajach uprzemysłowionych jak i ubogich, oraz są odpowiedzialne za ponad 90% ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych u ludzi powodowanych przez kaliciwirusy. Szacuje się, że norowirusy są odpowiedzialne za 684 miliony epizodów biegunki u ludzi na całym świecie i za 212 tysięcy przypadków zgonów rocznie, niezależnie od grupy wiekowej i dróg transmisji. Według powyższych oszacowań, norowirusy są główną przyczyną zgonów z powodu choroby biegunkowej u osób powyżej 5. r.ż. i drugą u dzieci poniżej 5. r.ż. Wprawdzie współczynniki śmiertelności są istotnie wyższe w krajach ubogich, to jednak współczynniki zachorowalności są podobne we wszystkich rejonach WHO. W krajach bogatych i średnio zamożnych, które wprowadziły skuteczne programy szczepień przeciw rotawirusom, norowirusy stały się główną przyczyną ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego u dzieci i poważnym obciążeniem dla budżetów zdrowotnych oraz kosztów społecznych. Bartsch i wsp. oszacowali, że zakażenia norowirusami pochłaniają rocznie 4,2 miliardy dolarów amerykańskich kosztów bezpośredniej opieki medycznej i 60,3 miliardów dolarów amerykańskich kosztów społecznych. $\frac{2}{3}$ tych kosztów generują zachorowania u dzieci poniżej 5. r.ż.

Duże rozpowszechnienie norowirusów na całym świecie wiąże się z licznymi drogami ich transmisji. Norowirusy podobnie do rotawirusów szerzą się na drodze fekalno-oralnej przez spożycie skażonych produktów pokarmowych lub wody (zakażenie pokarmowe), kontakt ze skażonymi przedmiotami oraz przez bezpośredni kontakt osoby wrażliwej na zakażenie z osobą zakażoną. Osoba zakażona wydalą norowirusy nie tylko ze stolcem, lecz także z wymiotami. Cząstki norowirusów rozpylane w czasie wymiotów skażają środowisko, opadając na otaczające powierzchnie i przedmioty. Obecne są również w powietrzu w postaci aerozolu. Po zainhalowaniu i połknięciu takiego aerozolu przez osoby pozostające w pobliżu osoby chorej mogą one ulec

zakażeniu. Utrzymywaniu się norowirusów w środowisku sprzyjają ponadto: długi okres eliminacji wirusów wraz ze stolcem, który trwa od kilku tygodni do kilku miesięcy od ustąpienia objawów choroby biegunkowej, oraz względna oporność norowirusów na działanie środków dezynfekcyjnych.

Obecnie uważa się, że norowirusy są główną przyczyną ognisk epidemicznych zakażeń nabywanych drogą pokarmową i są odpowiedzialne za 30–80% takich ognisk. Epidemiczne ogniska zakażeń żołądkowo-jelitowych mogą występować w różnych lokalizacjach, lecz najczęściej w zbiorowiskach ludzkich korzystających ze wspólnej kuchni, takich jak statki, hotele, restauracje, szkoły, obozy wakacyjne czy szpitale. Każdy z produktów pokarmowych może być skażony norowirusami, najczęściej skażenie dotyczy jednak warzyw liściastych, produktów serwowanych na surowo oraz owoców morza.

Zakażenia norowirusami notowane są przez cały rok, lecz zwiększoną liczbę zachorowań obserwuje się od listopada do stycznia. Generalnie, przebieg choroby jest łagodny i samoograniczający się, jednak w grupie niemowląt oraz dzieci dwuletnich, a także u osób z obniżoną odpornością choroba ma przebieg ciężki, zbliżony do zakażeń rotawirusowych.

15.2.3.

ADENOWIRUSY

Trzecim pod względem częstości czynnikiem przyczynowym wirusowych nieżytów żołądkowo-jelitowych u dzieci są adenowirusy. Spośród licznych odmian serologicznych adenowirusów, adenowirusy sklasyfikowane w podrodzaju F (serotypy 40 i 41) są główną przyczyną infekcji jelitowych. Zakażenia adenowirusami 40 i 41 występują najczęściej u dzieci poniżej 24. m.ż., mają ciężki przebieg, porównywalny z zakażeniami rotawirusami. Przebiegają z gorączką, bólami brzucha, luźnymi stolcami z obecnością śluzu. Objawy utrzymują się długo, średnio 10 dni. Objawom ze strony przewodu pokarmowego często towarzyszą symptomy ze strony układu oddechowego (katar, kaszel). Biegunki adenowirusowe stanowią 2–16% wszystkich biegunek infekcyjnych u dzieci, w zależności od badanej populacji, okresu prowadzenia badań i stosowanych metod diagnostycznych. Niższy odsetek zachorowań odnotowuje się przy stosowaniu metod immunoenzymatycznych ukierunkowanych na wykrywanie serotypów jelitowych adenowirusa. Wyższy odsetek identyfikacji ludzkich adenowirusów w próbkach kału od dzieci z ostrym nieżytem żołądkowo-jelitowym uzyskuje się przy zastosowaniu bardziej czułych metod molekularnych. Steyer i wsp., analizując czynniki przyczynowe ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych u dzieci do 6. r.ż. przy zastosowaniu klasycznych metod molekularnych, wykazali obecność jelitowych adenowirusów (40/41) w 7,4% badanych próbek pobranych od dzieci chorych, podczas gdy w grupie dzieci zdrowych nie zidentyfikowano ani jednego przypadku. Próbkę kału od dzieci chorych, z których nie uzyskano patogenów jelitowych, poddano kolejnej ocenie z zastosowaniem bardziej czułej metody sekwencjonowania nukleotydów nowej generacji. W 16 z 38 badanych próbek wykryto sekwencje kwasu nukleinowego potencjalnych patogenów wirusowych, w tym w dwóch próbkach adenowirusy

należące do podrodzaju C. Odmienne od jelitowych serotypy adenowirusa wyizolowano również w badaniach nad etiologią ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych prowadzonych w Albanii w latach 2013–2015 u dzieci do 7. r.ż. Wprawdzie serotypy jelitowe F identyfikowano najczęściej (42,4% dodatnich próbek), lecz także serotypy należące do innych podrodzajów identyfikowano względnie często – serotypy C w 39,4% próbek, serotypy B w 15,1% i serotypy A w 3% dodatnich próbek. W tej sytuacji należy rozważyć, czy istnieje udokumentowany związek między objawami nieżyty żołądkowo-jelitowego a potencjalnym patogenem identyfikowanym bardzo czułymi metodami w próbkach stolca. Potencjalne patogeny jelitowe identyfikuje się również w próbkach stolca pobieranego od zdrowych klinicznie dzieci, mogą one zatem być dowodem wcześniejszej infekcji, zakażenia bezobjawowego lub zanieczyszczenia. Przedstawione wątpliwości wymagają dalszych badań.

15.2.4.

ASTROWIRUSY I INNE WIRUSY JELITOWE

Ostrą biegunkę/nieżyt żołądkowo-jelitowy u dzieci powodują również astrowirusy, parechowirusy, enterowirusy, koronawirusy, wirusy Aichi i pikornawirusy. Astrowirusy po raz pierwszy zidentyfikowali Appleton i Higgins w 1975 r., oglądając w mikroskopie elektronowym próbki stolca pobranego od dzieci z objawami biegunki i wymiotów. Badacze obserwowali małe, okrągłe cząstki przypominające wyglądem gwiazdy na niebie. W tym samym roku zastosowano wobec nich nazwę *astrowirusy* (od greckiej nazwy „astron” oznaczającej gwiazdy). Współcześnie astrowirusy klasyfikowane są w rodzinie *Astroviridae*, wydzielonej z rodzin *Picornaviridae* i *Caliciviridae*. W obrębie rodziny *Astroviridae* wyróżniono dwa rodzaje wirusów – *Mamastrovirus* i *Avastrovirus*. Serotypy sklasyfikowane w rodzaju *Mamastrovirus* zdolne są do zakażenia wielu ssaków, w tym ludzi, a szczepy w rodzaju *Avastrovirus* zakażają wiele gatunków ptaków. Wśród licznych odmian serologicznych astrowirusów powodujących zakażenia u ludzi, osiem odmian zidentyfikowanych najwcześniej, a obecnie nazywanych klasycznymi serotypami astrowirusów, identyfikuje się najczęściej w próbkach kału dzieci z biegunką astrowirusową. Typowo astrowirusy powodują łagodną, wodnistą biegunkę, która utrzymuje się do 2–3 dni i ustępuje samoistnie. Bieguncie często towarzyszą inne objawy, takie jak wymioty, gorączka, utrata łaknienia i bóle brzucha. Wymioty obserwowane są znacznie rzadziej w porównaniu z zakażeniami rotawirusami czy kaliciwirusami, a okres wylegania choroby jest dłuższy, wynosi średnio 4,5 dnia. Ciężki przebieg choroby z wiremiami i objawami ze strony innych układów zdarza się wyjątkowo rzadko, głównie u dzieci z niedoborami odporności, w tym zakażonych wirusem HIV. Większość objawowych zakażeń astrowirusami ma miejsce u małych dzieci, poniżej 2. r.ż. Astrowirusy są przyczyną 2–9% przypadków ostrej, niebakteryjnej biegunki u dzieci. Astrowirusy, podobnie jak inne wirusy jelitowe, szerzą się na drodze fekalno-oralnej i powodują zarówno zakażenia sporadyczne, jak i ogniska zachorowań epidemicznych. Źródłem zakażenia często są pokarmy i woda skażona wirusami. Skażeniu astrowirusami produktów spożywczych i wody sprzyja ich względna stabilność w wodzie pitnej i morskiej.