

Bolesław Kalicki, Joanna Furgał, Anna Maślany,
Ludmiła Bartoszewicz, Anna Jung

Received: 08.12.2010

Accepted: 15.12.2010

Published: 31.12.2010

Zakażenia żołądkowo-jelitowe o etiologii norowirusowej

Gastrointestinal norovirus infections

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Centralnego Szpitala Klinicznego MON WIM w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM w Warszawie, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Norowirusy – klasyfikowane do rodziny *Caliciviridae* – należą do najczęstszych czynników epidemiologicznych zakażeń żołądkowo-jelitowych. Od niemal pół wieku, kiedy po raz pierwszy opisano objawy choroby powodowanej przez te drobnoustroje, wiedza na ich temat systematycznie rośnie. W pracy przedstawiono aktualne informacje o budowie, drogach zakażenia i symptomach chorobowych powodowanych przez norowirusy oraz metody zapobiegania i leczenia zakażeń przez nich wywołanych. Z uwagi na wysoką zakaźność oraz odporność norowirusów na standardowo stosowane detergenty skuteczna ochrona przed zakażeniem jest bardzo trudna. Objawy chorobowe pojawiają się w ciągu 2 dni od zarażenia, do nudności i wymiotów dołącza się wodnista biegunka. Wśród obecnie stosowanych metod diagnostycznych, czyli mikroskopii elektronowej, testów immunoenzymatycznych oraz RT-PCR, za optymalną uznawana jest ta ostatnia. Nie istnieje przyczynowe leczenie zakażeń norowirusowych ani profilaktyka pierwotna w postaci szczepień ochronnych. Leczenie polega na stosowaniu płynów nawadniających oraz wyrównujących zaburzenia elektrolitowe i kwasowo-zasadowe – w postaci doustnej i dożylniej. Przebieg choroby jest najczęściej samoograniczający się, zazwyczaj nie daje ona odległych powikłań. Bardziej burzliwy i dłuższy przebieg choroby obserwuje się u dzieci, osób starszych oraz z upośledzoną odpornością. Biorąc pod uwagę charakterystykę mikrobiologiczną norowirusów oraz brak możliwości leczenia przyczynowego, w najbliższych latach możemy spodziewać się wzrostu zachorowań o tej etiologii.

Słowa kluczowe: norowirus, biegunka, ostre zapalenie żołądka i jelit, epidemiologia, leczenie

Summary

Noroviruses – members of the family *Caliciviridae* – are one of the most common factors of gastrointestinal infections. For nearly half a century, when the symptoms caused by these microorganisms were first described, knowledge on this subject has been systematically growing. The paper presents the contemporary knowledge on the structure, routes of transmission and symptoms of illness caused by noroviruses. In the thesis we also present the methods of prevention and treatment in gastroenteritis caused by noroviruses. As noroviruses have high infectivity and resistance to typically used detergents, the effective protection against infection is very difficult. Symptoms appear within 2 days after infection, initially starting with nausea and vomiting, then accompanied by watery diarrhea. Among the currently used diagnostic methods – that is electron microscopy, enzyme immunoassay and RT-PCR – for the most optimum is considered the latter. There is no specific treatment of noroviral infections or primary prevention in the form of vaccination. Treatment is based on using rehydrating and rebalancing fluids, helping with electrolyte disturbances, in the form of oral or intravenous administration. The disease course is usually self-limiting and does not give long-term complications. More severe and prolonged course of disease is observed among children, the elderly and people with compromised immune systems. Taking into account the microbiological characteristic of noroviruses and the lack of specific treatment, in the coming years we expect an increase in incidence of acute gastroenteritis of this aetiology.

Key words: norovirus, diarrhea, acute gastroenteritis, epidemiology, therapy

WSTĘP

Norowirusy są uznawane za drugi po zakażeniu rotawirusem czynnik etiologiczny zakażeń pokarmowych u dzieci⁽¹⁻³⁾. Podejrzewa się również, że stanowią one jeden z głównych czynników odpowiadających za objawy biegunki podróżnych⁽⁴⁾. Najczęstszymi objawami zakażenia są nudności, wymioty, kurczowe bóle brzucha i biegunka trwające około 48-72 godzin. Po raz pierwszy objawy choroby powodowane przez norowirusy zanotowano w 1968 roku w miejscowości Norwalk w Ohio u uczniów i nauczycieli tamtejszej szkoły. Nie wyizolowano wówczas żadnego drobnoustroju, który mógłby odpowiadać za rozprzestrzenienie się choroby. Przez kolejne lata regularnie opisywano podobne zakażenia różniące się przebiegiem od tych o znanej etiologii bakteryjnej i pierwotniakowej. Rozwój technik diagnostycznych pozwolił w 1972 roku wyizolować z próbek stolca wirus nazwany Norwalk jako odpowiedzialny za przenoszenie choroby między zakażonymi osobami⁽¹⁾.

BUDOWA I WYSTĘPOWANIE

Norowirusy należą do rodziny *Caliciviridae*. Są małymi (25-35 nm), jednoniciowymi RNA-wirusami, o symetrii ikosaedralnej, nieposiadającymi otoczki lipidowej, mającymi kształt zbliżony do kulistego z 32 wgłębieniami o profilu kielicha (stąd nazwa)⁽⁵⁻⁶⁾. Obecnie wyróżnia się co najmniej 4 ich genotypy: GI, GII, GIII, GIV, u ludzi wykrywane są typy I, II i IV⁽⁷⁾. Do rodziny *Caliciviridae* należą również wirusy określane dawniej jako Norwalk-like oraz Sapporo i Sapporo-like⁽⁴⁾. Norowirusy są patogenami o wybitnie małej dawce zakażającej. Prawdopodobnie wystarczy 18-1000 cząsteczek wirusa, aby wywołać objawy infekcji⁽⁶⁾. Norowirusy są odporne na zamrażanie, podgrzewanie, związki chloru o stężeniu poniżej 10 mg/l, etanol, eter oraz inne detergenty^(5,7). Temperatura 60°C inaktywuje norowirusy dopiero po 30 minutach. Na powierzchniach przedmiotów mogą przetrwać nawet do 7 dni⁽⁵⁾.

EPIDEMIOLOGIA

Do zakażenia norowirusem dochodzi najczęściej drogą fekalno-oralną, poprzez spożycie zakażonej żywności i wody, ponadto możliwe jest zarażenie przez bezpośredni kontakt z osobą zakażoną, ze skażonym otoczeniem oraz zakażonymi przedmiotami codziennego użytku^(3,8). Największy wzrost zachorowań obserwuje się w okresie zimowym⁽⁹⁾. Badania przeprowadzone w USA w latach 1991-2000 dowodzą, że nawet 2/3 nieżyłtów spowodowanych spożyciem zakażonej żywności ma etiologię norowirusową⁽¹⁰⁾. Opisywane są przypadki wystąpienia objawów po spożyciu owoców morza (małży), owoców, tortów weselnych, po posiłkach w res-

tauracjach i placówkach żywienia zbiorowego, a także zakażenia związane z lotem samolotem^(9,11-12). Źródło zakażenia mogą stanowić również baseny pływackie oraz fontanny. Dobrze udokumentowana jest ponadto transmisja wirusa drogą kropelkową⁽¹³⁾. Po przeprowadzeniu badań na ochotnikach okazało się, że osoby z grupą krwi B, nawet jeśli są nosicielami wirusa, są mniej narażone na wystąpienie objawów choroby, w związku z tym podejrzewa się, że istnieje mechanizm naturalnej odporności^(6,14).

OBJAWY KLINICZNE

Objawy ostrego nieżyłtu żołądkowo-jelitowego o etiologii norowirusowej są mało charakterystyczne. Obejmują biegunkę – 87% zakażonych, wymioty – 74%, bóle brzucha – 51%, nudności – 49%, gorączkę – 32%, śluz w stolcu – 19%. U 1/3 chorych zakażenie przebiega bezobjawowo. Krew w stolcu nie jest charakterystyczna dla zakażeń o etiologii norowirusowej⁽¹⁾. Tsuge i wsp. donoszą o przejściowym wzroście transaminaz u dzieci hospitalizowanych z powodu ostrego nieżyłtu żołądkowo-jelitowego związanego z zakażeniem norowirusem⁽¹⁵⁾. Okres inkubacji wirusa wynosi średnio 24-51 godzin. Nudności i wymioty pojawiają się zazwyczaj w pierwszej dobie choroby. Średni czas trwania objawów wynosi 5 dni, biegunka utrzymuje się najczęściej do 4 dni, ale opisywane są przypadki przedłużania się wolnych stolców nawet do 28 dni. Czas trwania choroby jest dłuższy u osób starszych^(1,6). Opisywano również inne niespecyficzne objawy, takie jak: bóle głowy, pogorszenie samopoczucia, dreszcze, bóle mięśniowe, osłabienie⁽⁵⁾.

Przeciętny czas wydalania wirusa, nawet po ustąpieniu objawów, wynosi 5-7 dni. W szczególnych sytuacjach (m.in. u chorych z upośledzoną odpornością) wirus może być wydalany z kałem nawet do 14 dni, a u dzieci do 4 tygodni^(5,7).

DIAGNOSTYKA

Odkąd poznano budowę molekularną norowirusów, za złoty standard w ich wykrywaniu w próbkach kału, wody i żywności uważa się polimerazową reakcję łańcuchową (RT-PCR)⁽⁵⁻⁶⁾. Zaletą tej metody jest jej duża czułość – wykrywa nawet bardzo niskie stężenia wirusa. Z kolei największe ograniczenie metody stanowi wykrywanie tylko nienaruszonych wirionów⁽¹⁴⁾. Innymi dostępnymi środkami diagnostycznymi są mikroskopia elektronowa i metody immunoenzymatyczne. Przeprowadzono szereg badań, z których wynika, że czułość mikroskopii elektronowej jest zdecydowanie wyższa niż czułość testów enzymatycznych. Wysoka swoistość tych drugich sprawia, że są one wykorzystywane w przypadku epidemii, kiedy badaniu poddawana jest duża ilość próbek⁽⁶⁾. Wydaje się

jednak, że żadna z tych metod nie jest konkurencyjna dla RT-PCR⁽¹⁴⁾.

LECZENIE

Leczenie nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii norowirusowej nie różni się od standardowych metod leczenia biegunkę wirusowych i polega na wyrównywaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych i kwasowo-zasadowych poprzez doustne nawadnianie płynami elektrolitowymi. W przypadku ciężkiego odwodnienia bądź obfitych wymiotów polecane jest nawadnianie dożylnie. Leki przeciwbiegunkowe można zastosować u dorosłych tylko w przypadkach bardzo ciężkiej, nieustępującej biegunki. U dzieci leki te są przeciwwskazane z uwagi na możliwość wystąpienia niedrożności porażennej jelit⁽¹⁶⁾. Mimo badań jak dotąd nie udało się stworzyć celowanego leczenia przeciwnorowirusowego⁽⁶⁾.

POWIKŁANIA

Większość chorych zdrowieje szybko i całkowicie, bez późniejszych następstw. Istnieją jednak grupy chorych szczególnie narażonych na możliwe powikłania. U osób starszych, osób z obniżoną odpornością oraz obciążonych chorobami przewlekłymi, a także u dzieci zaburzenia wodno-elektrolitowe i kwasowo-zasadowe oraz wtórne do nich zaburzenia rytmu serca czy ostra niewydolność nerek mogą prowadzić do ciężkiego odwodnienia, a nawet śmierci^(1-2,9). Opisywane są przypadki ostrej niewydolności nerek spowodowanej kamicą moczowodową w przebiegu nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii norowirusowej, która ustępuje spontanicznie, bez późniejszych następstw⁽¹⁷⁾.

ZAPOBIEGANIE

Nie istnieje szczepionka skierowana przeciwko norowirusom^(6,9). Przebiecie zakażenia nie chroni przed następnym zachorowaniem. W związku z tym chorować mogą osoby w różnym wieku, niekiedy wielokrotnie. Jedyną skuteczną metodą zapobiegania zakażeniu jest przestrzeganie zasad higieny, mycie rąk oraz dezynfekcja powierzchni skażonych wirusem^(6,18). Ponieważ norowirusy nie mają osłonki lipoproteinowej⁽⁷⁾, są odporne na rozpuszczalniki lipidów i łagodne detergenty. Skuteczne w dezynfekcji okazują się związki chloru i nadtlenku wodoru. Wirusy te ulegają inaktywacji w środowisku kwaśnym o pH 3 do 5. Niezwykle ważne, szczególnie w ograniczeniu rozprzestrzeniania się zakażeń, jest zachowanie higieny pracowników zakładów opieki zdrowotnej oraz osób przygotowujących posiłki w miejscach żywienia zbiorowego^(5,9). W ramach zapobiegania rozprzestrzenianiu się wirusa konieczne jest izolowanie chorych do czasu ustąpienia objawów^(1,6).

PODSUMOWANIE

W ciągu ostatnich 20 lat wykrywalność norowirusów jako czynników etiologicznych nieżytów żołądkowo-jelitowych znacznie wzrosła. Trudno stwierdzić, czy fakt ten jest spowodowany tylko rozwojem technik diagnostycznych, których czułość i swoistość wciąż rośnie, czy faktycznym zwiększeniem liczby zachorowań. Ich rola w tej jednostce chorobowej będzie wzrastać również ze względu na rozpowszechnienie szczepień przeciwko rotawirusom. W związku z bardzo dużą zakaźnością, brakiem swoistego leczenia oraz trudnością w ich inaktywacji jedyną metodą zapobiegania jest bezwzględne przestrzeganie zasad higieny w zakładach opieki zdrowotnej i w miejscach żywienia zbiorowego oraz izolowanie chorych do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Goodgame R.: Norovirus gastroenteritis. *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2006; 8: 401-408.
2. Kirkwood C.D., Clark R., Bogdanovic-Sakran N., Bishop R.F.: A 5-year study of the prevalence and genetic diversity of human caliciviruses associated with sporadic cases of acute gastroenteritis in young children admitted to hospital in Melbourne, Australia (1998-2002). *J. Med. Virol.* 2005; 77: 96-101.
3. Zintz C., Bok K., Parada E. i wsp.: Prevalence and genetic characterization of caliciviruses among children hospitalized for acute gastroenteritis in the United States. *Infect. Genet. Evol.* 2005; 5: 281-290.
4. Ajami N., Koo H., Darkoh C. i wsp.: Characterization of norovirus-associated traveler's diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 51: 123-130.
5. Dolin R.: Noroviruses – challenges to control. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 1072-1073.
6. Glass R.I., Parashar U.D., Estes M.K.: Norovirus gastroenteritis. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 1776-1785.
7. Rzeżutka A., Kozyra I., Chrobocińska M. i wsp.: Norowirusy w środowisku i żywności – nowe zagrożenie? *Med. Wet.* 2007; 63: 379-383.
8. Evans M.R., Meldrum R., Lane W. i wsp.: An outbreak of viral gastroenteritis following environmental contamination at a concert hall. *Epidemiol. Infect.* 2002; 129: 355-360.
9. Friedman D.S., Heisey-Grove D., Argyros F. i wsp.: An outbreak of norovirus gastroenteritis associated with wedding cakes. *Epidemiol. Infect.* 2005; 133: 1057-1063.
10. Widdowson M.A., Sulka A., Bulens S.N. i wsp.: Norovirus and foodborne disease, United States, 1991-2000. *Emerg. Infect. Dis.* 2005; 11: 95-102.
11. Le Guyader F., Neill F.H., Estes M.K. i wsp.: Detection and analysis of a small round-structured virus strain in oysters implicated in an outbreak of acute gastroenteritis. *Appl. Environ. Microbiol.* 1996; 62: 4268-4272.
12. Kirking H.L., Cortes J., Burrer S. i wsp.: Likely transmission of Norovirus on an airplane, October 2008. *Clin. Infect. Dis.* 2010; 50: 1216-1221.
13. Kuusi M., Nuorti J.P., Maunula L. i wsp.: A prolonged outbreak of Norwalk-like calicivirus (NLV) gastroenteritis.

- tis in a rehabilitation centre due to environmental contamination. *Epidemiol. Infect.* 2002; 129: 133-138.
14. Sulik A., Pogorzelska E., Wojtkowska M. i wsp.: Zakażenia norowirusowe u dzieci hospitalizowanych z ostrą biegunką w północno-wschodniej Polsce. *Przegl. Epidemiol.* 2007; 61: 477-482.
 15. Tsuge M., Goto S., Kato F., Morishima T.: Elevation of serum transaminases with norovirus infection. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 2010; 49: 574-578.
 16. Dubiel B.: Ocena skuteczności loperamidu w leczeniu ostrej biegunki u dzieci – metaanaliza. Opracowanie na podstawie: Loperamide therapy for acute diarrhea in children: systematic review and meta-analysis. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2007; 6: 81-83.
 17. Ashida A., Shirasu A., Nakakura H., Tamai H.: Acute renal failure due to obstructive urate stones associated with norovirus gastroenteritis. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 2377-2378.
 18. Bloomfield S.: Norovirus infection in the home and the role of hygiene. Cheshire (UK): International Scientific Forum on Home Hygiene; 2008. [cytowany 21 kwietnia 2009 r.]. Adres: www.ifh-homehygiene.org/2003/2library/norovirus-review_0901.doc