

**Uniwersytet Medyczny  
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu**

**Lek. med. Małgorzata Mielewczyk-Małecka**

**Diagnostyka i leczenie biegunek ostrych u dzieci  
w warunkach szpitala powiatowego w latach 2006-2010**

**Rozprawa doktorska**

**Promotor: Prof. zw. dr hab. Wojciech Cichy**

**Poznań 2012**

Składam serdeczne podziękowania promotorowi pracy  
**Prof. zw. dr hab. med. Wojciechowi Cichemu**  
Kierownikowi I Katedry Pediatrii i Kliniki Gastroenterologii Dziecięcej  
i Chorób Metabolicznych  
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
za wszechstronną pomoc w realizacji tej pracy, życzliwość i zaufanie

Pani **dr Mirosławie Kaczmarek**  
serdecznie dziękuję  
za opracowanie statystyczne materiału badawczego  
oraz za okazaną mi życzliwość

**Arturowi, Marcie, Sławkowi i Wojtkowi**

dziękuję  
za wyrozumiałość i codzienne wsparcie

## SPIS TREŚCI

1. Objaśnienie skrótów .....	7
2. Wstęp .....	8
2.1. Definicja ostrej biegunki .....	9
2.2. Klasyfikacja ostrych biegunek infekcyjnych .....	10
2.3. Przebieg kliniczny choroby .....	11
2.4. Ocena kliniczna pacjenta .....	12
2.4.1. Wywiad .....	12
2.4.2. Badanie fizykalne .....	12
2.4.3 Diagnostyka laboratoryjna .....	15
2.5. Wytyczne leczenia ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci według ESPGHAN/ESPID .....	16
2.5.1. Leczenie nawadniające .....	16
2.5.2. Postępowanie żywieniowe .....	18
2.5.3. Leczenie farmakologiczne .....	19
2.6 Profilaktyka ostrej biegunki.....	24
3. Cele pracy.....	29
4. Materiał i metodyka badań.....	30
4.1. Badana populacja.....	30
4.2. Metody badań.....	31
4.3. Badania statystyczne.....	33
5. Wyniki badań.....	35
5.1. Analiza epidemiologiczna.....	35
5.2. Analiza etiologii ostrych biegunek.....	37
5.3. Sezonowość zachorowań.....	40
5.4. Czas hospitalizacji.....	43
5.5. Choroby współistniejące.....	50
5.6. Stężenie białka C-reaktywnego.....	52
5.7. Postępowanie lecznicze.....	53
5.7.1. Nawadnianie.....	54
5.7.2. Leki przeciwwymiotne i uspokajające.....	56
5.7.3. Probiotyki.....	57

5.7.4. Leki przeciwbiegunkowe.....	59
5.7.5. Antybiotyki.....	61
6. Omówienie wyników i dyskusja.....	65
7. Wnioski.....	77
8. Streszczenie.....	78
9. Summary.....	81
10. Piśmiennictwo.....	84

## **1. Objaśnienie skrótów**

**AAP** – American Academy of Pediatrics (Amerykańska Akademia Pediatrii)

**ACIP** – Advisory Committee on Immunization Practices (Komitet Doradczy do spraw Praktyk Szczepień)

**CFU** – colony forming unit (jednostka tworząca kolonie)

**CRP** - C-Reactive Protein (białko C-reaktywne)

**DPN** – doustne preparaty nawadniające

**ELISA** – Enzyme Linked Immunosorbent Assay (test immunoenzymatyczny)

**ESPGHAN** - European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci)

**ESPID** - European Society for Paediatric Infectious Diseases (Europejskie Towarzystwo Chorób Infekcyjnych u Dzieci)

**HRV** – human rotavirus (ludzki wirus rota)

**PTGHiŻD** – Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci

**PWE** – Płyn wieloelektrolitowy

**RVGE** – rotavirus gastroenteritis (nieżyt żołądkowo-jelitowy o etiologii rotawirusowej)

**SD** – odchylenie standardowe

**SPZOZ** - Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej w Wągrowcu

**UNICEF** – The United Nations International Children's Emergency Fund (Międzynarodowy Fundusz Narodów Zjednoczonych Pomocy Dzieciom)

**USAID** – United States Agency for International Development (Amerykańska Agencja do spraw Rozwoju Międzynarodowego)

**WHO** – World Health Organisation (Światowa Organizacja Zdrowia)

## **2. Wstęp**

Sytuację epidemiologiczną w zakresie m.in. chorób zakaźnych, zatruc pokarmowych, chorób pasożytniczych czy zakażeń żołądkowo-jelitowych można określić w ostatnich latach w Polsce jako względnie stabilną. Konsekwentnie prowadzona i w miarę możliwości finansowych naszego kraju uaktualniana i rozwijana polityka szczepień zapobiegawczych doprowadziła do wyraźnej poprawy sytuacji epidemiologicznej wielu chorób. Jednak odnosząc zapadalność na niektóre choroby zakaźne w Polsce do sytuacji epidemiologicznej w innych krajach Unii Europejskiej musimy być świadomi istniejących stale do rozwiązania podstawowych problemów w tym np. przestrzegania zasad higieny.

Jak wynika z corocznie publikowanych w Przeglądzie Epidemiologicznym danych, w populacji pediatrycznej naszego kraju, nadal znaczący problem stanowiły np. w roku 2006 zatrucia pokarmowe i zakażenia żołądkowo-jelitowe oraz biegunki u dzieci do lat 2 w tym: wirusowe, bakteryjne i bliżej nieokreślone o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu [94].

Rok 2006 podano dlatego, iż od niego datują się prowadzone w pracy doktorskiej badania. Z cytowanej wyżej pracy wynika dodatkowo, iż w 2006 roku (w porównaniu do roku 2005) liczba zarejestrowanych zatruc pokarmowych wywołanych przez pałeczki *Salmonella* zmniejszyła się wprawdzie o 16,5% (z 15 815, tj. 41,4/100 tys.; do 13 210, tj. 34,6/100 tys.), a innych bakteryjnych zatruc pokarmowych razem o 7,4% (z 4 261, tj. 11,2/100 tys., do 3 947, tj. 10,4/100 tys.), ale jednocześnie wzrosła znacząco liczba zarejestrowanych zakażeń żołądkowo-jelitowych: bakteryjnych - ogółem o 23,2% (z 5 079, tj. 13,3/100 tys. do 6 258, tj. 16,4/100 tys.) oraz wirusowych i innych określonych o 64,9% (z 12 533, tj. 32,8/100 tys. do 20 671, tj. 54,2/100 tys.). Wzrost liczby zarejestrowanych zakażeń żołądkowo-jelitowych wiązał się głównie, jak można przypuszczać, z rozwojem diagnostyki zakażeń wywołanych przez takie czynniki bakteryjne jak: *Campylobacter*, *E.coli* czy *Yersinia*, oraz przez rota- i norowirusy. Otwartym pozostaje pytanie czy taka diagnostyka jest ogólnie dostępna w Polsce zwłaszcza w szpitalach powiatowych.

Autorzy cytowanego artykułu stwierdzają bowiem, podobnie jak to wynika z obserwacji własnych inspirowanych rozprawą doktorską, że opóźnienia i niedostatki w zakresie diagnostyki mikrobiologicznej zatruc pokarmowych i zakażeń żołądkowo-jelitowych stanowią w Polsce nadal mankament systemu nadzoru epidemiologicznego. W warunkach szpitali powiatowych poprawa tej diagnostyki



związana mogłaby być ze skuteczniejszym kierunkowym leczeniem biegunek ostrych, które nadal w warunkach polskich stanowią częsty problem w lecznictwie zamkniętym, zwłaszcza w trzech pierwszych latach życia. W krajach europejskich mają zwykle (choć nie zawsze) przebieg łagodny, a zgony z ich powodu lub z następowych powikłań występują rzadko. Dane epidemiologiczne z roku 2006 w Polsce, w grupie biegunek u dzieci do 2 roku życia, podają niewielki wzrost liczby biegunek bliżej nieokreślonych o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu – o 7,0% (z 8 075, tj. 1 133,3/100 tys. dzieci w tym wieku do 8 637, tj. 1 191,5/100 tys.), nieco większy wzrost liczby zakażeń żołądkowo-jelitowych o etiologii bakteryjnej – o 13,9% (z 2 354, tj. 330,3/100 tys. do 2 681 tj. 369,9/100 tys.) i – zgodnie z tendencją obserwowaną już od 2002 roku – znaczący wzrost liczby zakażeń o etiologii wirusowej – o 45,9% (z 6 877 tj. 965,3/100 tys. do 10 036 tj. 1 384,5/100 tys.) [94]. W tej ostatniej kategorii zwraca uwagę wzrost zakażeń rotawirusowych nabywanych zarówno w środowisku domowym jak też w żłobkach oraz szpitalach [69].

## **2.1. Definicja ostrej biegunki**

Pojęciem ostrej biegunki określa się stan chorobowy, w którym niemowlę karmione sztucznie, dziecko lub osoba dorosła oddają 3 lub więcej stolców płynnych lub półpłynnych w ciągu 24 godzin lub jeden tzw. stolec patologiczny, zawierający krew, śluz lub ropę (WHO, 1958). U noworodków i niemowląt karmionych piersią wydalanie w ciągu 12 godzin więcej niż 3 luźnych stolców uważane jest za stan fizjologiczny. Często lepszym wskaźnikiem ostrej biegunki jest zmiana dotychczasowej konsystencji stolca niż liczba wypróżnień. Za ostrą biegunkę uznawana jest również zwiększona objętość wydalanego stolca: u niemowląt powyżej 10g/kg masy ciała w ciągu doby, a u dzieci starszych powyżej 200g w ciągu doby. Objawy chorobowe ostrej biegunki utrzymują się nie dłużej niż 7-14 dni (zwykle 5-10 dni) [48,84].

## 2.2. Klasyfikacja ostrych biegunek infekcyjnych

Czynniki infekcyjne są najczęstszą przyczyną ostrej biegunki u dzieci. Dominują zakażenia wirusowe, rzadziej bakteryjne lub wywołane toksynami bakteryjnymi. Pierwotniaki lub pasożyty w nielicznych tylko przypadkach są czynnikiem etiologicznym ostrej biegunki u dzieci (Tab.1) [9, 63,82,91].

**Tab. 1 Etiologia ostrej biegunki u dzieci**

Wirusy	Bakterie	Toksyny bakteryjne	Pierwotniaki i pasożyty
Rotawirusy grupy A <i>Calicivirus</i> <i>Norovirus</i> <i>Astrovirus</i> <i>Adenovirus</i> (typ 40/41) Rotawirusy grupy B, C	<i>Salmonella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Yersinia</i> bakterie beztlenowe	<i>Staphylococcus aureus</i> (toksyna: A, B, C, D, E)	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Microsporidia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora sp.</i> <i>Trichiuris trichiura</i>

Najczęstszym patogenem wirusowym są rotawirusy grupy A [6,28]. Według danych ESPGHAN/ESPID z 2007r. przyczyny ostrej biegunki infekcyjnej różnią się w poszczególnych grupach wiekowych. Poniżej 1 roku życia najczęstszymi enteropatogenami są: *Rotavirus*, *Adenovirus*, *Norovirus* i *Salmonella*. U dzieci między 2 a 4 rokiem życia do wyżej wymienionych dołączają się *Campylobacter* i *Yersinia*, a powyżej 5 roku życia dominuje *Campylobacter* i *Salmonella* (Tab.2) [67].

**Tab.2 Etiologia ostrej biegunki u dzieci w zależności od wieku**

Patogen	< 1 roku życia	2- 4 rok życia	>5 roku życia
Rotavirus	+	+	+
Norovirus	+	+	
Adenovirus	+	+	
Salmonella	+	+	+
Campylobacter		+	+
Yersinia		+	

## 2.3 Przebieg kliniczny choroby

Biegunki ostre u dzieci, zwłaszcza w trzech pierwszych latach życia, stanowią częsty problem pediatrycznego leczenia podstawowego i szpitalnego.

W krajach europejskich mają zwykle przebieg łagodny. Zgony z ich powodu lub z następowych powikłań występują rzadko. Pomimo tego, ostre biegunki stanowią istotny problem dotyczący zdrowia publicznego w populacji dziecięcej [26]. W Polsce, według danych Państwowego Zakładu Higieny, w 2007r. odnotowano 22 683 zachorowania na biegunki u dzieci do 2 roku życia. Analiza danych z ostatnich kilku lat, po okresie wyraźnego obniżania się liczby zachorowań, wskazuje tendencję wzrostową w tej grupie wiekowej [46,91]. Przebieg ostrej biegunki zależy w większym stopniu od jej etiologii niż od wieku dziecka. Nie można wskazać na zespół objawów choroby, który w sposób jednoznaczny mógłby definiować rodzaj patogenu, wywołującego ostrą biegunkę infekcyjną [26,67]. Objawami klinicznymi sugerującymi etiologię bakteryjną jest nagły początek choroby, wysoka gorączka (nawet powyżej 40 stopni C), ciemne, śluzowate stolce, obecność krwi w stolcu, bóle brzucha lub zajęcie ośrodkowego układu nerwowego. Natomiast wymioty, niewielkie podwyższenie temperatury ciała, towarzyszące objawy z górnych dróg oddechowych (katar, kaszel), białe, obfite, kwaśne stolce, gwałtowne narastanie odwodnienia przemawiają raczej za przyczyną wirusową infekcji.

Przebieg kliniczny ostrej biegunki u dzieci może być różny, od lekkiej wodnistej biegunki po ciężką biegunkę z wymiotami i gorączką. Niemowlęta i małe dzieci ze względu na podatność na odwodnienie są szczególnie narażone na niebezpieczeństwo skrajnego odwodnienia z zaburzeniami elektrolitowymi, wstrząsem oligowolemicznym i śmiercią włącznie [2,8].

Najczęstszą przyczyną biegunki infekcyjnej o ciężkim przebiegu są zakażenia rotawirusowe. Według zaktualizowanych, szacunkowych danych dla Polski wynika, że rocznie 172 tysiące dzieci poniżej 5 roku życia, z biegunką rotawirusową wymaga opieki ambulatoryjnej, 21,5 tysiąca dzieci wymaga leczenia szpitalnego, a 13 dzieci umiera [54].

## **2.4 Ocena kliniczna pacjenta**

Ostra biegunka może być pierwszym objawem chorób spoza przewodu pokarmowego, takich jak: zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, posocznica, zapalenie płuc, ostre zapalenie ucha środkowego i zakażenie układu moczowego. Same wymioty mogą stanowić pierwszy objaw chorób metabolicznych, zastoinowej niewydolności serca, zatrucia substancjami toksycznymi lub urazu. W celu wykluczenia poważnych chorób, w trakcie oceny dziecka z ostrą biegunką konieczne jest zebranie szczegółowego wywiadu chorobowego i przeprowadzenie dokładnego badania fizykalnego [31].

### **2.4.1 Wywiad**

W wywiadzie chorobowym istotne jest określenie czasu wystąpienia wymiotów i biegunki, ich częstość, ilość i konsystencja, obecność w stolcu śluzu, ropy lub krwi. Konieczne jest odnotowanie objętości ostatnio przyjętych płynów i pokarmów, diurezy, masy ciała przed biegunką, objawów towarzyszących, takich jak gorączka lub zmiany stanu świadomości. Niezwykle ważna jest informacja o przewlekłych chorobach dziecka, ostatnio przebytych zakażeniach, zażywanych lekach. Zbierając wywiad społeczny należy zapytać o liczbę i status opiekunów dziecka (pod tym pojęciem rozumiemy np. rodziców, prawnych opiekunów, rodziców zastępczych) oraz warunki socjalno-ekonomiczne [26].

### **2.4.2 Badanie fizykalne**

Częścią badania fizykalnego jest pomiar masy ciała, temperatury, częstotliwości rytmu serca, oddechu oraz ciśnienia tętniczego. Szczególnie ważnej oceny stanu ogólnego wymagają niemowlęta i dzieci, które wyglądają na osłabione, apatyczne, mało reaktywne. Stopień zapadnięcia gałek ocznych, ciemiaczka, obecność łez, wygląd warg, błony śluzowej jamy ustnej i języka, sprężystość skóry dostarczają informacji o nasileniu odwodnienia. Pogłębione oddechy mogą wskazywać na kwasicę metaboliczną. Cicha lub w ogóle niesłyszalna perystaltyka może świadczyć o hipokaliemii [26,31].

Nasilenie odwodnienia, głównego objawu klinicznego, oddaje ciężkość przebiegu ostrej biegunki. Oznaki odwodnienia mogą być niejednoznaczne.

Obniżenie ciśnienia tętniczego jest u niemowląt i małych dzieci późnym, zapowiadającym wstrząs objawem odwodnienia i odpowiada deficytowi płynów

>10%. Przyspieszona czynność serca i zmniejszony przepływ obwodowy mogą zmieniać się w zależności od temperatury ciała. Stwierdzenie zmniejszonej ilości oddawanego moczu może być trudne u niemowląt z biegunką.

W badaniu przedmiotowym najlepszymi parametrami określającymi stopień odwodnienia są: przedłużony czas powrotu kapilarnego (włośniczkowego), zmniejszona sprężystość skóry, nieprawidłowy rytm oddychania.

Czas powrotu kapilarnego powinien być mierzony w ciepłym otoczeniu, na palcu kończyny górnej ułożonej na poziomie serca. Badanie polega na stopniowym zwiększaniu ucisku dalszej części opuszki palca, a po jej zblednięciu natychmiastowym zwolnieniu ucisku. Wartość prawidłowa wynosi <1,5-2 sekund. Napięcie skóry ocenia się na bocznej ścianie jamy brzusznej na poziomie pępka. Fałd skóry ujęty między kciuk a palec wskazujący w warunkach prawidłowych wraca do poprzedniego położenia od razu po zwolnieniu ucisku. Nieprawidłowy rytm oddychania cechuje głęboki, szybki oddech [26].

W praktyce, zgodnie z zaleceniami WHO, wyróżnia się trzy stopnie odwodnienia, co stanowi podstawę do podjęcia odpowiedniego postępowania leczniczego:

- I stopień – brak lub odwodnienie małego stopnia (spadek masy ciała <3%)
- II stopień – odwodnienie łagodne i umiarkowane (spadek masy ciała o 3-9%)
- III stopień – ciężkie odwodnienie (spadek masy ciała >9%) [26, 31].

Odwodnienie w następstwie biegunek pozostaje wciąż wiodącą przyczyną śmiertelności u dzieci na całym świecie. W jednej z ostatnich publikacji stwierdzono jednak, że istnieje nadal praktyczna trudność w klinicznej ocenie stopnia odwodnienia i dotyczy ona swoistości i specyficzności wszystkich trzech najbardziej popularnych skal tj. WHO, Gorelick i CDS (Clinical Dehydration Scale) [60].

**Tab.3 Kliniczne objawy odwodnienia u dziecka [31]**

<b>objaw</b>	<b>I stopień</b>	<b>II stopień</b>	<b>III stopień</b>
stan świadomości	dobry, przytomne	prawidłowy, osłabione, rozdrażnione	apatyczne, senne, nieprzytomne
pragnienie	pije normalnie, może odmawiać przyjmowania płynów	spragnione, pije łąpczywie	Pije słabo, niezdolne do picia
częstotliwość rytmu serca	prawidłowa	Prawidłowa lub zwiększona	tachykardia, w najcięższych przypadkach bradykardia
tętno	prawidłowe	prawidłowe lub słabo napięte	słabo napięte, nitkowate lub niewyczuwalne
oddech	prawidłowy	prawidłowy, przyspieszony	pogłębiony
oczy	prawidłowe	nieznacznie zapadnięte	głęboko zapadnięte
łzy	obecne	mało	nieobecne
jama ustna i język	wilgotne	suche	bardzo suche
fałd skórny	Rozprostowuje się szybko	Rozprostowuje się w czasie < 2 s	Rozprostowuje się w czasie > 2 s
napływ kapilarny	prawidłowy	wydłużony	wydłużony, minimalny
kończyny	ciepłe	chłodne	zimne, marmurkowane, sine
diureza	Prawidłowa lub zmniejszona	zmniejszona	minimalna

### 2.4.3 Diagnostyka laboratoryjna

Do klinicznej oceny dzieci chorych na ostrą biegunkę dodatkowe badania laboratoryjne, obejmujące m.in. ocenę stężenia elektrolitów, morfologię krwi, posiewy krwi i moczu oraz badania mikrobiologiczne, zwykle nie są konieczne [26,31,76]. Mogą być one jednak wskazane w przypadku podejrzenia posocznicy lub zakażenia układu moczowego. Wykonanie posiewów bakteriologicznych stolca jest pomocne w przypadku biegunki krwistej, zazwyczaj jednak nie jest wymagane w ostrej biegunce u chorych z prawidłową odpornością [26,31].

Dodatnie wyniki posiewu kału uzyskuje się zaledwie u ok.2% badanych, koszt badania jest wysoki, dlatego też jego rutynowe wykonywanie jest uznawane za najmniej celowe ze wszystkich badań mikrobiologicznych.

Racjonalne wskazania do wykonywania posiewów kału dotyczą dzieci, które oddały ponad 10 stolców w dobie poprzedzającej wykonanie posiewu, odbyły podróż do krajów o zwiększonym ryzyku zachorowania na biegunkę bakteryjną lub pasożytniczą, w starszym wieku, z obecnością krwi lub śluzu w stolcu i bólem brzucha [26]. Wykonanie posiewu kału i jego badanie należy rozważyć w przypadku przewlekającej się biegunki, kiedy planowane jest rozpoczęcie swoistej terapii przeciwbakteryjnej (np. w przebiegu czerwonki) lub gdy konieczne jest wykluczenie infekcyjnej etiologii (np. w przypadku nieswoistego zapalenia jelit) [31].

Metodą diagnostyczną spełniającą warunek szybkiego zdefiniowania czynnika etiologicznego, pomagającą w podjęciu decyzji o izolacji chorego jest identyfikacja wirusa w próbce kału. W praktyce klinicznej szeroko stosowany jest test immunoenzymatyczny ELISA, testy lateksowo-aglutynacyjne oraz testy oparte na technice immunochromatograficznej. Testy te wykrywają białko VP6 osłonki wszystkich typów rotawirusa, są łatwe do wykonania i charakteryzują się wysoką czułością, pokrywającą się aż w 90% z identyfikacją rotawirusów w mikroskopii elektronowej. Niektóre z testów służą do równoczesnej identyfikacji rotawirusów i adenowirusów (test Vikia Rota-Adeno). Materiałem do wyżej wymienionych testów są próbki kału pobrane od pacjentów z objawami ostrej biegunki. Stwierdzono, że w ostrej fazie choroby pacjent wydała duże ilości wirusa w kale [93].

Dotychczas nie znaleziono wskaźnika hematologicznego, który w sposób wiarygodny pomógłby w różnicowaniu biegunek bakteryjnych i niebakteryjnych.

Stężenie CRP powyżej 10mg/l w surowicy krwi przemawia za obecnością stanu zapalnego o różnej etiologii. Najwyższe wartości obserwuje się w zakażeniach

bakteriami Gram ujemnymi. Ze względu na właściwości dynamicznego reagowania CRP jest markerem aktywności stanu zapalnego.

Umiarkowaną przydatność mają badania kału oceniające liczbę leukocytów, obecność krwi utajonej i laktoferynę. Aktualnie, zgodnie z wytycznymi ESPGHAN/ESPID nie zaleca się rutynowego wykonywania badań laboratoryjnych kału w diagnostyce biegunki [26]. Brak jest również wskazań do wykonywania endoskopii w diagnostyce ostrej biegunki u dzieci.

Według zaleceń ESPGHAN/ESPID z 2008r. u dzieci z umiarkowanym odwodnieniem, u których można podejrzewać układową chorobę metaboliczną, endokrynologiczną lub niedrożność jelit oraz u wszystkich dzieci z odwodnieniem ciężkiego stopnia, należy oznaczyć stężenie elektrolitów w surowicy krwi. Badanie to jest wskazane także u wszystkich dzieci nawadnianych dożylnie. W ocenie niedoboru płynów ustrojowych mogą być pomocne badania stężenia mocznika w surowicy krwi, wodorowęglanów i glikemii [26].

## **2.5 Wytyczne leczenia ostrej biegunki infekcyjnej u dzieci według ESPGHAN/ESPID**

### **2.5.1 Leczenie nawadniające**

Terapią pierwszego wyboru u dzieci z ostrą biegunką jest nawadnianie doustne lub przez sondę nosowo-żołądkową. Uważa się, że nawadnianie enteralne rzadziej wywołuje ciężkie działania niepożądane (zapalenie żył), wymaga krótszej hospitalizacji w porównaniu z terapią dożylną i jest skuteczne u większości dzieci [26,31].

Według aktualnych zaleceń WHO, w leczeniu ostrej biegunki u dzieci należy stosować tzw. płyn o zmniejszonej osmolarności, zawierający jony Na w stężeniu 75mmol/l. ESPGHAN zaleca stosowanie tzw. płynów hipoosmolarnych, w których stężenie jonów Na wynosi 60mmol/l. Z dostępnych w Polsce DPN kryteria te spełniają: Floridral, Gastrolit, Hipp ORS 200, Humana Elektrolit o smaku bananowym i Orsalit. Stwierdzono, że DPN o zmniejszonej osmolarności zmniejszają ryzyko nieplanowanego nawadniania dożylnego, objętość oddawanych stolców i częstotliwość wymiotów [26,67]. Natomiast ryzyko hiponatremii jest podobne u dzieci otrzymujących standardowy DPN, ponieważ jedynie w przypadku cholery występuje duża utrata jonów Na. Biegunki o pozostałej etiologii cechuje niska utrata jonów Na.



**Tab.4 Doustne płyny nawadniające**

	WHO (1975)	ESPGHAN (1992)	WHO (2002)
glukoza (mmol/l)	111	74-111	75
Na (mmol/l)	90	60	75
K (mmol/l)	20	20	20
zasada (mmol/l)	30	30	30
Cl (mmol/l)	80	60	65
osmolarność (mOsm/l)	311	225-260	245

**Tab.5 Doustne płyny nawadniające dostępne w Polsce**

	WHO (2002)	Floridral	Gastrolit	Hipp ORS 200	Orsalit
glukoza (mmol/l)	75	89	80	67	75
Na (mmol/l)	75	60	60	55	75
K (mmol/l)	20	20	20	25	20
zasada (mmol/l)	30 (10 cytr.)	14 (cytr.)	30	7 (cytr.)	10 (cytr.)
osmolarność (mOsm/l)	245	214	240	240	245

Nawadnianie dziecka z biegunką służy wyrównywaniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i kwasowo-zasadowej, powstałych wskutek oddawania luźnych stolców, wymiotów i gorączki. U dzieci z I i II stopniem odwodnienia podaje się DPN w ilości 50-100ml/kg masy ciała, dodatkowo 10ml/kg na każdy wodnisty stolec lub 2ml/kg na każdy epizod wymiotów. Pierwsza faza rehydratacji trwa krótko, zwykle 3-4 godziny, bezpośrednio po wyrównaniu odwodnienia zaleca się leczenie podtrzymujące DPN w celu pokrycia podstawowego zapotrzebowania wodnego.

U dzieci z masą ciała poniżej 10kg należy podać 100ml DPN na każdy kg masy ciała w ciągu doby, z masą 10-20kg 1000ml DPN i dodatkowo 50ml na każdy kg masy ciała powyżej 10kg, u dzieci z masą ciała powyżej 20kg 1500ml DPN i dodatkowo 20ml na każdy kg masy powyżej 20kg [26,67].

Wskazaniem do nawadniania dożylnego u dzieci jest ciężkie odwodnienie, wstrząs, utrata przytomności, niedrożność przewodu pokarmowego, uporczywe wymioty pomimo prawidłowego podawania DPN, bardzo młody wiek dziecka, znaczny niepokój, współistnienie innych chorób, które mogą wpłynąć niekorzystnie na przebieg biegunki. W nawadnianiu dożylnym stosuje się płyn Ringera, fizjologiczny roztwór soli lub podobne roztwory w szybkim wlewie kroplowym w dawce 20ml/kg masy ciała aż do uzyskania poprawy perfuzji tkankowej i stanu świadomości. U dzieci osłabionych lub niedożywionych zaleca się dawkę 10ml/kg masy ciała ze względu na ograniczoną zdolność do zwiększenia rzutu serca. Kontynuacją leczenia nawadniającego jest podawanie mieszaniny 5% glukozy z 0,9% NaCl w proporcji 1:1 dożylnie lub DPN 100ml/kg masy ciała w ciągu 4 godzin. Zaleca się wczesne wprowadzanie DPN dla uzupełniania bieżących strat wody i elektrolitów, ponieważ sprzyja to szybszemu wprowadzeniu żywienia i szybszemu ustępowaniu kwasicy [26,31].

## **2.5.2 Postępowanie żywieniowe**

Zgodnie z wytycznymi ESPGHAN i AAP u dzieci z ostrą biegunką bez cech odwodnienia należy stosować dietę odpowiednią do wieku [10,31]. Natomiast u dzieci odwodnionych optymalne jest wznowienie żywienia nie później niż 4-6 godzin po rozpoczęciu intensywnego nawadniania. Kaloryczność powinna być zgodna z zapotrzebowaniem dobowym.

Wczesne podjęcie karmienia skraca czas trwania biegunki, wpływa korzystnie na zwiększenie masy ciała, nie zwiększając ryzyka niepowodzenia leczenia i nie wydłużając czasu hospitalizacji [24].

W leczeniu żywieniowym karmienie piersią jest traktowane jako prewencja zakażenia wirusowego przewodu pokarmowego. Udowodniono, że obecność w organizmie niemowlęcia przeciwciał IgA, dostarczanych z pokarmem matki, przeciwciał przekazanych przez łożysko w czasie ciąży oraz kolonizacja bakteriami *Lactobacillus bifidus*, obecnymi w mleku kobiecym, pełnią rolę ochronną i modulują przebieg choroby. Dlatego ESPGHAN zaleca kontynuację karmienia piersią w czasie każdego epizodu biegunki. Można również bezpiecznie kontynuować karmienie mlekiem modyfikowanym zawierającym laktozę. Rutynowe wprowadzanie mleka modyfikowanego, mieszanek sojowych lub hydrolizatów białek u dzieci z ostrą biegunką nie znajduje uzasadnienia. Nie zaleca się natomiast podawania napojów o

dużej zawartości cukru, ponieważ może to spowodować nawrót biegunki lub jej nieznaczne wydłużenie [26,31].

**Tab.6 Żywnienie w czasie ostrej biegunki**

Niemowlęta karmione piersią	Kontynuacja karmienia piersią przez cały czas trwania biegunki
Niemowlęta karmione sztucznie	Mleko dla niemowląt stosowane przed wystąpieniem biegunki po 3-4 godz. nawadniania doustnego DPN
Starsze dzieci	Dieta stosowana przed wystąpieniem biegunki

### 2.5.3 Leczenie farmakologiczne

**Leczenie przeciwwymiotne**, mimo pewnych korzyści klinicznych, nie jest zalecane jako postępowanie rutynowe u dzieci z ostrą biegunką. Leki przeciwwymiotne mogą powodować zatrzymanie płynów i toksyn, które organizm usunąłby z treścią wymiotną, powodują też sedację, a niekiedy reakcje pozapiramidowe. Wykazano, że ondansetron (antagonista receptorów serotoninowych 5-HT<sub>3</sub>) i metoklopramid (antagonista receptorów dopaminowych) nasilają objawy biegunki [26,89].

**Lek hamujący motorykę przewodu pokarmowego** – Loperamid, nie powinien być stosowany u niemowląt i małych dzieci z ostrą biegunką z uwagi na możliwość ciężkich działań niepożądanych (zaburzenia świadomości, a nawet zgon) [26,37].

W praktyce często stosuje się **leki o działaniu adsorbującym**. Smectyn dwuoktanościenny (uwodniony glinokrzemian magnezu) posiada zdolność wiązania endo- i egzotoksyn, bakterii oraz rotawirusów, zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów. ESPGHAN dopuszcza stosowanie smectynu jako terapię wspomagającą standardowe nawadnianie oraz racekadotrylu (acetorfanu) jako leku hamującego wydzielanie wody i elektrolitów do światła jelita [26]. Nie zaleca natomiast stosowania takich leków o działaniu adsorpcyjnym jak: kaolin z pektynami, attapulgit lub węgiel aktywowany, a także zasadowego salicylanu bizmutawego jako leku hamującego wydzielanie (efekty toksyczne salicylanów).

Niejasny mechanizm działania **leków homeopatycznych** i niewystarczające badania kliniczne sprawiają, że ta grupa leków nie jest zalecana przez ESPGHAN w terapii ostrych biegunek u dzieci. Również dane dotyczące **leków ziołowych** nie są

wystarczające, aby ESPGHAN mogło rekomendować je w leczeniu ostrej biegunki u dzieci.

Obecnie trwają badania nad ustaleniem zasad **suplementacji cynku** w leczeniu dzieci z biegunką, ze względu na jego udział we wchłanianiu wody i elektrolitów oraz wpływ na aktywność enzymów rąbka szczoteczkowego, odporność komórkową i humoralną [5, 26, 58, 73, 89]. Wyniki badań przeprowadzonych w Indiach potwierdzają skuteczność suplementacji cynku w DPN podawanych niemowlętom poniżej 6 miesiąca życia z ostrą biegunką [44]. Najnowsze badania sugerują, że podawanie cynku z niskoosmolarnymi płynami rehydracyjnymi może zmniejszać czas trwania i ciężkość epizodów biegunkowych poniżej 3 miesięcy. WHO i UNICEF rekomendują suplementację cynku 20mg/dzień przez 10-14 dni u dzieci z ostrą biegunką, a także prewencyjnie 10mg/dzień u dzieci poniżej 6 miesiąca życia [5, 58]. Tak więc, na świecie zakłada się, że suplementacja cynkiem jest skuteczna i bezpieczna zarówno w zmniejszaniu ciężkości objawów, a także w skróceniu czasu trwania choroby, natomiast w Polsce, gdzie niedobór cynku jest rzadki nie zaleca się podaży tego pierwiastka [75].

Rutynowe wdrażanie **leczenia chemioterapeutykami** (Nifuroksazyd, Furazolidon) oraz **antybiotykami** nie znajduje uzasadnienia bez względu na rodzaj drobnoustroju odpowiedzialnego za rozwój biegunki. Patogen jest rzadko ustalony podczas zgłaszania się pacjenta do lekarza a ostra biegunka ma tendencję do samoistnego ustępowania.

Zgodnie ze stanowiskiem ESPGHAN nie należy stosować leczenia przeciwdrobnoustrojowego u większości dzieci z ostrą biegunką bez współistniejących chorób. Antybiotykoterapię zaleca się w przypadku zakażenia wywołanego przez *Shigella* potwierdzonego posiewem lub podejrzenia takiego zakażenia. Najskuteczniejsze w leczeniu są cefalosporyny trzeciej generacji, azytromycyna, kwas nalidyksowy i fluorochinolony. Leczenie antybiotykami ma na celu zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań, zwłaszcza zespołu hemolityczno-mocznicowego. U dzieci z biegunką wywołaną przez *Salmonella* bez współistniejących chorób również nie należy stosować antybiotyków. Wskazaniem do terapii antybiotykowej w tej grupie dzieci są współistniejące zaburzenia odporności, anatomiczna lub czynnościowa asplenia, glikokortykosteroidoterapia, terapia immunosupresyjna, nieswoiste zapalenie jelit, achlorhydria, a także młody wiek dziecka (do ukończenia 3 miesiąca życia). W biegunce wywołanej przez

*Campylobacter* zaleca się wdrożenie antybiotykoterapii w ciągu 3 dni od pojawienia się objawów i to jedynie w przypadku biegunki z krwią oraz w celu ograniczenia rozprzestrzeniania się zakażenia w zbiorowiskach dziecięcych (żłobki, przedszkola, instytucje zamknięte). Brak jednoznacznych zaleceń ESPGHAN odnośnie antybiotykoterapii biegunki wywołanej przez enterokrwotoczną *E.coli* produkującą toksynę Shiga (STEC). W przypadku biegunki wywołanej przez *Vibrio cholerae* stosuje się doksycylinę, a u dzieci od ukończenia 2 miesiąca życia i poniżej 8 roku życia trimetoprim/sulfametoksazol. W zakażeniach *Clostridium difficile*, które często wywołuje biegunkę poantybiotykową wystarcza zwykle odstawienie antybiotyku. W przypadkach o cięższym przebiegu stosuje się doustnie metronidazol, a wobec szczepów opornych doustną wankomycynę.

Spośród najczęstszych pasożytów wymienianych jako czynnik etiologiczny ostrej biegunki u dzieci są *Cryptosporidium* i *Giardia*. Zakażenia *Cryptosporidium* są zwykle łagodne, dotyczą dzieci w pierwszych dwóch latach życia, ale u chorych na AIDS wywołuje zakażenia oportunistyczne. Lekiem z wyboru jest wówczas nitazoksanid. Obecność *Giardia* należy podejrzewać w przypadkach o przebiegu nietypowym, wobec niewykrycia innych drobnoustrojów. W leczeniu stosuje się metronidazol, tynidazol lub nitazoksanid. Pełzakowica wywołana przez *Entamoeba histolytica* jest rzadka w krajach europejskich, badania w jej kierunku są wskazane w przypadku pacjentów z biegunką krwotoczną, którzy przebywali na terenach endemicznego występowania tego pasożyta. Leczenie powinno uwzględniać zastosowanie preparatów amebobójczych działających w świetle jelita (jodochinol, paromomycyna, diloksanid) a w przypadku objawów spoza przewodu pokarmowego stosuje się metronidazol lub tynidazol [26].

Postępowaniem zgodnym z wytycznymi ESPGHAN jest podawanie **probiotyków**, ale tylko szczepów o udowodnionej skuteczności, w odpowiednich dawkach, łącznie z nawadnianiem [26, 77]. Probiotyki to żywe mikroorganizmy, które podane doustnie wywołują korzystny efekt zdrowotny na organizm gospodarza poprzez modyfikację składu mikroflory jelita grubego i zwalczanie chorobotwórczych drobnoustrojów jelitowych. Probiotykami, w przypadku których wykazano brak oporności na antybiotyki oraz brak możliwości przeniesienia antybiotykooporności na inne bakterie są *Lactobacillus GG*, *Saccharomyces boulardi* i *Lactobacillus reuteri*. Wiele badań [25,26,62] wykazało korzystne działanie probiotyków w leczeniu ostrej biegunki poprzez skrócenie czasu jej trwania średnio o 1 dzień oraz zmniejszenie liczby i

objętości stolców biegunkowych. Dotyczy to głównie biegunek o etiologii wirusowej, przede wszystkim u niemowląt i małych dzieci. Minimalna skuteczna dawka probiotyku nie jest dokładnie określona. Zwyczajowo dawki stosowane w poszczególnych produktach wahają się od  $10^6$  do  $10^9$  jednostek tworzących kolonie (CFU). W większości sytuacji klinicznych skuteczną dawką jest  $5-10 \times 10^9$  CFU, a w przypadku *Saccharomyces boulardi* 250-500mg/dobę [80].

**Tab.7 Dostępne w Polsce wybrane preparaty zawierające probiotyki o udokumentowanym działaniu w ostrej biegunce u dzieci [81]**

probiotyk	nazwa handlowa preparatu
<i>Lactobacillus GG</i>	Dicoflor
<i>Lactobacillus reuteri DSM-17938</i>	BioGaia – krople probiotyczne
<i>Saccharomyces boulardi</i>	Enterol

Wykonane dotychczas badania i metaanalizy [13] wykazały mniejszą częstość zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej oraz elektrolitowej w leczeniu skojarzonym ostrej biegunki DPN z LGG. Mechanizm pozytywnego wpływu LGG na przebieg infekcji oraz czynność przewodu pokarmowego jest złożony i nie do końca poznany. Wykazano, że LGG moduluje czynność pompy  $\text{Cl}^-/\text{OH}^-$  w jelitach oraz zmniejsza stopień uszkodzenia, powodowanych stresem oksydacyjnym, połączeń ścisłych między komórkami nabłonka. Hamuje również proces apoptozy komórek nabłonka, syntetyzuje substancje cytoprotekcyjne i przeciwdrobnoustrojowe oraz moduluje czynność układu immunologicznego. Działając bezpośrednio, m.in. poprzez syntezę krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych, jak i pośrednio, wspomagając organizm gospodarza w walce z infekcją, poprawia stan śluzówki jelita grubego. Utrata zdolności adsorpcyjnych nabłonka jelita grubego prowadzi m.in. do rozwoju kwasicy. Podanie LGG przyspiesza wyrównanie zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej [13].

ESPGHAN dopuszcza stosowanie innych probiotyków, pod warunkiem, że wyniki badań klinicznych z randomizacją (lub metaanalizy) o wysokiej jakości wykażą ich skuteczność. Obawy dotyczące bezpieczeństwa szerokiego stosowania probiotyków wiążą się z ryzykiem translokacji bakteryjnej i wystąpienia sepsy oraz rozwoju antybiotykooporności [26].

W leczeniu ostrej biegunki u dzieci ESPGHAN nie zaleca natomiast stosowania **prebiotyków** – nieulegających trawieniu składników żywności (oligosacharydy), które korzystnie oddziałują na gospodarza poprzez selektywną stymulację wzrostu i/lub aktywności bakterii probiotycznych w okrężnicy. Badania przeprowadzone w Belgii w 2010r. [85] wykazały skrócenie średnio o 1 dzień trwania ostrej biegunki u dzieci, którym podawano **synbiotyki** (*Streptococcus thermophilus*, *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium infantis* w połączeniu z fruktooligosacharydami) w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Istnieją też doniesienia naukowe [75], że częściowo zhydrolizowana żywica guarowa i skrobia oporna na trawienie amylazą skracają czas trwania biegunki.

## 2.6 Profilaktyka ostrej biegunki

Głównym czynnikiem etiologicznym ostrej biegunki o ciężkim przebiegu u dzieci poniżej 5 roku życia są rotawirusy [6, 28]. Koszty leczenia szpitalnego dzieci z tym zakażeniem stanowią istotne obciążenie systemu opieki zdrowotnej na całym świecie. Dlatego szczególną uwagę zwraca się na metody profilaktyki [79].

Ponieważ główną drogą szerzenia się zakażenia jest droga fekalno-oralna [34,83], ochrona grupy najbardziej narażonej, czyli niemowląt i małych dzieci poprzez **poprawę warunków sanitarno-higienicznych i częste mycie rąk** jest oczywista [50, 78].

Ze względu na możliwość transmisji wirusa na drodze kropelkowej, co podkreśla wielu autorów [22,70], efektywną metodą profilaktyki jest **izolacja chorych**. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów leczonych szpitalnie ze względu na łatwość szerzenia się infekcji rotawirusowych i możliwość wywoływania zakażeń szpitalnych w oddziałach dziecięcych.

Dużą rolę w profilaktyce biegunek rotawirusowych odgrywa **karmienie piersią** [50]. Stwierdzono, że w pierwszych miesiącach życia zakażenia rotawirusami zdarzają się rzadko, mają przebieg bezobjawowy lub lekki. Przypisuje się to funkcji ochronnej, jaką pełnią przeciwciała przekazane przez łożysko w czasie ciąży, ale przede wszystkim przeciwciała IgA zawarte w mleku kobiecym i *Lactobacillus bifidus* kolonizujący przewód pokarmowy dziecka i modulujący przebieg choroby [40,43].

Badania flory bakteryjnej stolca niemowląt karmionych piersią i karmionych mlekiem modyfikowanym wykazały znaczne różnice. W stolcu niemowląt karmionych piersią dominują bakterie z rodzaju *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*. Mikroflora niemowląt karmionych mlekiem modyfikowanym jest bardziej zróżnicowana, tworzą ją bakterie z rodzaju *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Staphylococcus*, *Clostridium* i *Escherichia coli*, istnieją także różnice gatunkowe bakterii z rodzaju *Bifidobacterium* [3]. Na tej podstawie wywnioskowano, że mikroflora jelitowa wpływa na stan zdrowia i samopoczucie człowieka i podjęto próby **stosowania bakterii probiotycznych** w profilaktyce zakażeń przewodu pokarmowego. Potwierdzono skuteczność niektórych bakterii probiotycznych w profilaktyce biegunki związanej z antybiotykoterapią (*Lactobacillus E/N*, *Oxy*, *Pen*, *Lactobacillus rhamnosus GG*, *Saccharomyces boulardi*), co uzasadnia stanowisko Polskiej Grupy Ekspertów dotyczące zaleceń profilaktyki tego typu biegunki [14,65]. Istnieje doniesienie naukowe [3], że dodatek *Bifidobacterium lactis* w ilości  $1,9 \times 10^8$  CFU na 1g proszku mleka początkowego



i *Streptococcus thermophilus* w ilości  $0,14 \times 10^8$  CFU na 1g proszku prowadzi do zmniejszenia częstości biegunek szpitalnych i zmniejsza ryzyko zakażenia rotawirusem. Do tej pory jednak brak wystarczającej liczby danych na temat klinicznych skutków dodawania probiotyków do modyfikowanego mleka początkowego i następnego oraz do preparatów dietetyczno-leczniczych. Warto natomiast upowszechniać karmienie piersią jako naturalną, prostą i tanią metodę profilaktyki zakażeń przewodu pokarmowego, zwłaszcza o etiologii rotawirusowej. Profilaktyczne **podawanie antybiotyków** można rozważyć w szczególnych grupach pacjentów (dzieci z upośledzoną odpornością) lub w szczególnych warunkach (w celu opanowania epidemii).

Przeprowadzono kilka badań zebranych przez A.Guarino i wsp. [26], w których oceniano **immunoprofilaktykę bierną** za pomocą doustnych preparatów przeciwciał (gammaglobulina ludzka, preparat hiperimmunizowanej siary krowiej, przeciwciała bydlęce przeciwko RV). Korzystny efekt biernej immunoprofilaktyki był widoczny jednak tylko podczas trwania leczenia i nie potwierdzono ochrony długotrwałej. Metoda ta może mieć zastosowanie w wybranych grupach ryzyka (np. hospitalizowane wcześniaki). Dotychczas w sprzedaży nie są dostępne żadne preparaty do podawania doustnego, zawierające przeciwciała przeciwko rotawirusom.

Najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zakażeniom rotawirusowym jest **immunoprofilaktyka czynna**. Pierwsze próby wytworzenia skutecznej szczepionki zabezpieczającej przed zakażeniem rotawirusowym prowadzono od chwili wykrycia wirusa w 1973r. równoległe w dwóch ośrodkach badawczych w USA i w Australii [69].

W 1996r. opublikowano wyniki badań wskazujące na 100% skuteczność szczepionki w profilaktyce zakażeń rotawirusowych o ciężkim przebiegu [61], co wkrótce potwierdzono na podstawie innych prób klinicznych [30,59,71]. Komitet Doradczy Szczepionek i Produktów Biologicznych FDA (U.S. Food and Drug Administration Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee) w dniu 12 grudnia 1997r. wydał opinię o pełnym bezpieczeństwie i dużej skuteczności szczepionki (Rota-Shield). Amerykańska Akademia Pediatria (AAP *American Academy of Pediatrics*), Komitet Doradczy ds. Praktycznej Immunizacji (ACIP *Advisory Committee on Immunization Practices*) oraz Amerykańska Akademia Medycyny Rodzinnej (*American Academy of Family Physicians*) zarekomendowały

szczepionkę do stosowania u dzieci w wieku 2, 4 i 6 miesięcy w USA. Niestety na 1,5 mln podanych dawek u piętnaścioro dzieci wystąpiło wglębienie jelit, co potraktowano jako odczyn niepożądany i wycofano rekomendację [2,27]. Od tego czasu trwały intensywne prace nad przygotowaniem nowej szczepionki przeciwko rotawirusom i badania jej skuteczności [23].

W lutym 2006r. w USA zarejestrowano Rota Teq, a w kwietniu 2008r. Rotarix [4]. Europejska Agencja Leków zatwierdziła obie doustne szczepionki: RotaTeq i Rotarix w roku 2006 [87]. Przedstawiona poniżej informacja o szczepionkach nie wiąże się co prawda bezpośrednio z głównym celem rozprawy doktorskiej to jednak podano ją w aspekcie możliwej i obecnie szeroko promowanej profilaktyki oraz spełnienia edukacyjnego celu rozprawy doktorskiej.

Szczepionka RotaTeq wytwarzana jest przez Sanofi Pasteur w Lyonie, we Francji, zarejestrowano ją w ponad 61 krajach a kolejne 131 czeka na rejestrację. RotaTeq stosowana jest w powszechnych szczepieniach w Stanach Zjednoczonych. Jest szczepionką pięcioskładnikową i zawiera atenuowane wirusy cielęce połączone z fragmentami wirusa ludzkiego. Wchodzące w jej skład serotypy G1, G2, G3, G4 i P1 rotawirusa najczęściej powodują zakażenia żołądkowo-jelitowe u dzieci [64]. Skuteczność tej szczepionki jest oceniana na 72,5-75% w stosunku do infekcji rotawirusowych wszystkich stopni ciężkości i na 100% w odniesieniu do ciężkich zakażeń. Posiada wysoką immunogenność i wysoki profil bezpieczeństwa, co potwierdzają badania kliniczne [11,90]. Jedyne objawy niepożądane opisywane w piśmiennictwie to: biegunka o lekkim przebiegu i gorączka [86, 88]. Schemat szczepienia składa się z trzech dawek: pierwszą dawkę można podać od 6 tygodnia życia, lecz nie później niż w 12 tygodniu życia, kolejne dawki należy podawać w co najmniej 4 tygodniowych odstępach. Cykl szczepienia należy ukończyć przed 20-22 tygodniem życia, najpóźniej do 26 tygodnia życia. Szczepionka może być podawana równocześnie z innymi szczepionkami podawanymi zgodnie z kalendarzem szczepień [54].

Szczepionka Rotarix jest produkowana przez GlaxoSmithKline Biologicals w Rixensart, w Belgii, jest monowalentna, zawiera żywe, atenuowane ludzkie rotawirusy (RV; RIX 4414). Rotarix począwszy od października 2007r. zarejestrowano w 102 krajach, a w 18 kolejnych złożono wnioski o rejestrację. Szczepionkę tę stosuje się w ramach narodowego programu szczepień co najmniej w 5 krajach: Brazylia, Salwador, Meksyk, Panama, Wenezuela [87]. Schemat

szczepienia składa się z dwóch dawek: pierwszą można podać od 6 tygodnia życia, drugą – najlepiej przed ukończeniem 16 tygodnia, najpóźniej do ukończenia 24 tygodnia życia. Odstęp między dawkami powinien wynosić co najmniej 4 tygodnie.

Ze względu na narastającą skłonność do wgłobień jelita, których szczyt zaobserwowano między 4 a 9 miesiącem życia dziecka zalecane jest zakończenie pełnego cyklu szczepienia przed 6 miesiącem życia.

**Tab.8 Porównanie dostępnych szczepionek rotawirusowych [54]**

Szczepionka	Rota Teq	Rotarix
Typ	Pięciowalentna G1, G2, G3, G4, P1A[8]	Monowalentna szczep ludzki G1 P1A[8]
Schemat szczepienia	Trzy dawki 2,4,6 miesiąc życia	Dwie dawki 2,4 miesiąc życia
Droga podania	Doustna	Doustna
Skuteczność w zapobieganiu RVGE o ciężkim przebiegu	100%	96%
Skuteczność w zapobieganiu RVGE o każdym stopniu ciężkości	72,5-75%	87%
Redukcja konieczności hospitalizacji	96%	100%

Ogólne zasady ustalania schematu szczepienia mają na uwadze optymalną odpowiedź na szczepienie zależną od wieku, stanu odpornościowego i rodzaju szczepionki. Zalecenia uwzględniają ryzyko zachorowania, ryzyko powikłań poszczepiennych oraz ryzyko upośledzenia odpowiedzi immunologicznej przez biernie przekazywane przez matkę przeciwciała [72]. Dlatego analizy epidemiologiczne i obserwacje kliniczne dzieci z ostrą biegunką wywołaną przez rotawirusy stanowią podstawę do ustalenia optymalnego schematu profilaktyki czynnej. Badania takie, przeprowadzone w Poznaniu w latach 2002-2005 wykazały etiologię rotawirusową biegunek u 20-30% hospitalizowanych dzieci [69]. Ze względu na tendencję wzrostową udziału tych patogenów w etiologii ostrej biegunki

stosowanie szczepień zapobiegawczych staje się koniecznością. Skuteczność szczepionek potwierdzają dane z 2010r. opublikowane przez Changa i wsp. [92], dotyczące hospitalizacji z powodu biegunki o etiologii rotawirusowej u dzieci w latach 2003-2008 w stanie Nowy Jork. Analiza wykazała zmniejszenie odsetka hospitalizacji dzieci szczepionych w wieku od 1 do 23 miesiąca życia aż o 83%, a dzieci starszych nieszczepionych o 70%, w porównaniu ze średnimi wartościami z lat 2003-2006, kiedy szczepienia nie były jeszcze wprowadzone. Koszty hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej w stanie Nowy Jork zmniejszyły się szacunkowo o 10 milionów dolarów w skali roku. Podobne wyniki opublikowane w 2011 roku uzyskano w badaniach w Sydney [15]. Rekomendacje ACIP szczegółowo określają maksymalny wiek szczepionego dziecka, przeciwwskazania, powikłania i sytuacje specjalne, bez wskazania preferencji dla żadnej z dostępnych szczepionek [2,4,11].

W Polsce dokumentem, który reguluje zasady szczepień jest Program Szczepień Ochronnych, publikowany przez Głównego Inspektora Sanitarnego.

Zasady te są zgodne z wytycznymi ESPGHAN/ESPID dotyczącymi szczepienia przeciwko rotawirusom opublikowanymi w 2008r. Zgodnie z aktualnym dokumentem, z dnia 18 sierpnia 2011r., szczepienia przeciwko rotawirusom należą do szczepień zalecanych, czyli nie są finansowane ze środków Ministerstwa Zdrowia. Dawkowanie obowiązuje według zaleceń producenta. W praktyce istotną barierę w powszechnym stosowaniu szczepień przeciwko rotawirusom stanowi wysoka cena szczepionki [79].

Szczepienia przeciwko innym drobnoustrojom odpowiedzialnym za wystąpienie objawów ostrej biegunki nie są aktualnie prowadzone nigdzie na świecie, chociaż zaawansowane są prace nad szczepionkami przeciwko Shigella, enterotoksycznym szczepom *Escherichia coli* i *Campylobacter jejuni*.

Epidemia zakażeń enterokrwotocznym szczepem *E.coli* (EHEC) w Europie na przełomie maja i czerwca 2011r., wywodząca się z terenu Niemiec, która zebrała kilkadziesiąt ofiar śmiertelnych, ukazuje jak wielkie zagrożenie kryje się nadal w drobnoustrojach. Jednocześnie wskazuje na konieczność prowadzenia dalszych intensywnych badań nad wytworzeniem odpowiednich szczepionek i upowszechniania wiedzy na temat skutecznej obrony przed drobnoustrojami, jaką dają szczepienia ochronne.

### **3.Cele pracy**

Ostre biegunki u dzieci, mimo postępów w diagnostyce i leczeniu, stanowią nadal istotny problem zdrowotny. Po infekcjach układu oddechowego są najczęstszą chorobą okresu niemowlęcego i częstym powodem hospitalizacji.

Według oceny ESPGHAN/ESPID oraz Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia Dzieci postępowanie diagnostyczno-lecznicze (praktyka ambulatoryjna, a zwłaszcza szpitalna) odbiega od obowiązujących zaleceń.

W oparciu o powyższe stwierdzenia uznano za uzasadnione postawienie głównego celu rozprawy oraz celów szczegółowych dotyczących oceny postępowania diagnostyczno-terapeutycznego stosowanego w warunkach szpitala powiatowego w latach 2006-2010 w odniesieniu do obowiązujących poprzednio, a ostatnio zmodyfikowanych wytycznych (ESPGHAN/ESPID Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe 2009).

Celem głównym pracy była analiza diagnostyki i sposobu leczenia ostrych biegunek u hospitalizowanych dzieci w latach 2006-2010 z uwzględnieniem udziału czynników infekcyjnych w etiologii choroby. Cel główny realizowano w oparciu o cele dodatkowe rozprawy, którymi były:

1. Ocena sezonowości zachorowań oraz charakteru zakażeń (bakteryjne, wirusowe).
2. Określenie struktury wieku w badanej populacji hospitalizowanych dzieci z ostrą biegunką.
3. Przebieg ostrej biegunki u dzieci z uwzględnieniem:
  - czasu hospitalizacji
  - obecności chorób współistniejących
  - stężenia białka C-reaktywnego
4. Ocena postępowania terapeutycznego w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu w odniesieniu do wytycznych ESPGHAN/ESPID.

## **4. Materiał i metodyka badań**

### **4.1. Badana populacja**

Badaną populację stanowią pacjenci pediatryczni w liczbie 957 dzieci (w tym 515 chłopców i 442 dziewczynki), przyjętych do Oddziału Dziecięcego SPZOZ w Wągrowcu w okresie od 1 stycznia 2006 roku do 31 grudnia 2010 roku. Do próby badanej włączono wszystkie dzieci w wieku od 0 do ukończenia 18 roku życia, u których wstępnym rozpoznaniem była ostra biegunka, wymioty lub ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy. Wiek pacjenta określono na podstawie daty urodzenia i daty przyjęcia do oddziału, brano pod uwagę liczbę ukończonych lat, a w grupie niemowląt liczbę ukończonych miesięcy.

Oddział Dziecięcy SPZOZ w Wągrowcu świadczy usługi medyczne z zakresu pediatrii dla najmłodszych mieszkańców miasta Wągrowca i powiatu wągrowieckiego oraz dla dzieci czasowo przebywających na tym terenie.

Dzieci objęte badaniem podzielono wstępnie na dwie grupy: z tzw. "czystą biegunką" i biegunką z chorobami współistniejącymi. W pierwszej grupie znalazło się 404 dzieci, natomiast w grupie z biegunką i chorobami współistniejącymi 553 dzieci.

W grupach badanych analizowano dane epidemiologiczne takie jak: wiek, płeć oraz dane dotyczące etiologii ostrej biegunki, długości hospitalizacji oraz miesiąca kalendarzowego, w którym wystąpiło zachorowanie.

Dokładnej analizie poddano dane z badania podmiotowego, przedmiotowego, parametrów badań laboratoryjnych, oceny ciężkości prezentowanych objawów klinicznych i oceny przebiegu hospitalizacji, z uwzględnieniem stosowanego nawadniania, leczenia przeciwbiegunkowego, stosowania antybiotyków, leków przeciwwymiotnych i probiotyków.

## 4.2. Metody badań

Analiza hospitalizacji dzieci w latach 2006-2008 była oparta o dane zgromadzone w Dziale Statystyki Medycznej SPZOZ w Wągrowcu (dane retrospektywne), natomiast dane z lat 2009-2010 gromadzono na bieżąco korzystając z historii chorób.

W powyższym materiale analizowano:

1. Liczbę dni hospitalizacji, obliczoną na podstawie daty przyjęcia dziecka do szpitala i daty wypisu,
2. Wiek dziecka w chwili przyjęcia, obliczony na podstawie daty urodzenia i daty przyjęcia do szpitala (liczbę ukończonych miesięcy lub lat życia),
3. Płeć dzieci,
4. Rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie kodów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD -10.

Wstępne rozpoznanie kliniczne stawiano w gabinetach lekarzy rodzinnych kierujących dziećmi do szpitala, Izbie Przyjęć SPZOZ w Wągrowcu lub w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu. Rozpoznanie stawiano na podstawie wywiadu lekarskiego przeprowadzonego z rodzicami lub opiekunami prawnymi dziecka i badania przedmiotowego dziecka. Postępowanie to uzupełniano badaniami dodatkowymi.

Wśród badań dodatkowych wykonywanych najczęściej przy przyjęciu do oddziału były: morfologia krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów w surowicy, stężenie mocznika lub kreatyniny, stężenie glukozy, stężenie białka C-reaktywnego oraz badanie ogólne moczu. Dodatkowo u większości dzieci pobierano wymaz z odbytu w celu ustalenia ewentualnej etiologii bakteryjnej biegunki, a w niektórych przypadkach pobierano próbkę kału do badania wirusologicznego. Posiewy kału wykonywano w Laboratorium Bakteriologicznym SPZOZ w Chodzieży (typowanie *Salmonella*), ponieważ SPZOZ w Wągrowcu nie dysponuje samodzielną pracownią bakteriologiczną. Badania wirusologiczne wykonywano w Niepublicznym Zakładzie Opieki Zdrowotnej Laboratorium Medycznym „Analityk” s.c. w Wągrowcu.

Dane dotyczące hospitalizacji dzieci w latach 2006-2010 poddano szczegółowej analizie. Dokumentacja medyczna obejmowała:

- historie chorób,
- karty obserwacji lekarsko-pielęgniarskich,

-wyniki badań diagnostycznych: laboratoryjnych, bakteriologicznych, wirusologicznych oraz radiologicznych wykonywanych u dzieci przyjmowanych do szpitala.

Na podstawie dokumentacji medycznej uzyskano informacje dotyczące hospitalizacji dziecka, które obejmowały datę przyjęcia i wypisu, wiek dziecka, płeć oraz szczegółowe dane dotyczące:

A) badania podmiotowego:

- czas trwania i rodzaj objawów choroby, które były przyczyną zgłoszenia się do lekarza i hospitalizacji,
- dietę dziecka przed zachorowaniem,
- obecność podobnych objawów u członków rodziny lub osób mających kontakt z dzieckiem (opiekunów, koleżanek, kolegów).

B) badania przedmiotowego:

Pierwsze badanie przedmiotowe, pozwalające na ocenę stanu ogólnego, przeprowadzono podczas przyjęcia do oddziału w izbie przyjęć Oddziału Dziecięcego SPZOZ w Wągrowcu. Badanie obejmowało ocenę stanu ogólnego, stopnia odwodnienia, obecności chorób towarzyszących oraz pomiar masy ciała i temperatury ciała.

Kolejne badania przedmiotowe oceniające stan ogólny dziecka, stopień odwodnienia oraz obecność chorób towarzyszących przeprowadzono codziennie, podczas porannych i wieczornych wizyt lekarsko-pielęgniarskich.

Dodatkowo prowadzono całodobową obserwację kliniczną dotyczącą występujących objawów klinicznych: wymiotów, liczby i charakterystyki oddawanych stolców, toru gorączkowego. Dane z tych obserwacji a także ilość spożytych płynów i pokarmów zapisywano w karcie obserwacji klinicznej pacjenta. Choroby towarzyszące ostrej biegunce rozpoznawano na podstawie codziennego badania przedmiotowego oraz w wyniku konsultacji specjalistycznych.

C) badań dodatkowych:

Wszystkie dzieci przyjmowane do szpitala miały w zależności od stanu lub przyjętego schematu pobieraną krew na badania laboratoryjne obejmujące: morfologię krwi z rozmazem, stężenie elektrolitów ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ), stężenie białka



C-reaktywnego (CRP), stężenie glukozy, stężenie mocznika lub kreatyniny oraz miały pobierany mocz do badania ogólnego. W ciężkich przypadkach (wg oceny lekarza dyżurnego) wykonywano gazometrię krwi włośniczkowej, na podstawie której oceniano stopień zaawansowania zaburzeń w gospodarce kwasowo-zasadowej.

W badaniu uwzględniono normy obowiązujące w NZOZ Laboratorium Medycznym „Analityk” s.c. w Wągrowcu.

**Tab.9 Zestawienie norm laboratoryjnych parametrów hematologicznych i biochemicznych według NZOZ Laboratorium Medycznego „Analityk” s.c. w Wągrowcu**

<b>PARAMETR (w surowicy krwi)</b>	<b>ZAKRES NORMY I JEDNOSTKI</b>
Hematokryt	0,37-0,54 l/l
Liczba leukocytów	4-10 G/l
Niedobór zasad (BE)	+2,0 – (-2)
Stężenie sodu	135-148 mmol/l
Stężenie potasu	3,6 – 5,6 mmol/l
Stężenie CRP	0-10mg/l
Mocznik	10-50 mg%
Kreatynina	0,6-1,1 mg%

### **4.3. Badania statystyczne**

W obrębie 957 osobowej grupy badanych dzieci analizowano zależności między następującymi parametrami:

#### **A. Mierzalnymi:**

1. wiek
2. liczba dni hospitalizacji
3. wartości CRP

#### **B. Jakościowymi:**

1. płeć
2. etiologia ostrej biegunki w poszczególnych latach badania
3. miesiąc kalendarzowy, w którym wystąpiło zachorowanie
4. metody leczenia
  - sposób nawadniania
  - stosowanie leków przeciwbiegunkowych

- stosowanie leków przeciwwymiotnych
- stosowanie antybiotyków
- stosowanie probiotyków

Zmienne jakościowe (B) mierzone na skalach nominalnej i porządkowej opisano licznosciami i odpowiadajacymi im procentami. Dla zbadania zaleznosci pomiedzy kategoriami (wariantami) tych zmiennych zastosowano test niezaleznosci chi-kwadrat. Za pomoca tego testu zbadano wystepowanie powiazan pomiedzy wiekiem dziecka i dlugoscia pobytu w szpitalu a zastosowanym sposobem leczenia, tj. stosowaniem w leczeniu hospitalizowanych dzieci kroplowki, antybiotykow, lekow przeciwwymiotnych, lekow przeciwbiegunkowych oraz probiotykow.

W analizie zmiennych ilosciowych (A) wykorzystano miary statystyki opisowej, w tym: srednia arytmetyczna, odchylenie standardowe, mediane, kwartyly dolny i kwartyly gorny. Weryfikacji normalnosci rozkladu zmiennej "liczba dni pobytu w szpitalu" oraz „poziom CRP” dokonano testem Shapiro-Wilka. Z uwagi na niespeelnienie tego warunku weryfikacji postawionych hipotez badawczych dotyczacych tej zmiennej oraz pomiarow dokonanych na skalach porzadkowych zastosowano test nieparametryczny Kruskala-Wallisa. Przy pomocy testu zweryfikowano hipotezy dotyczace wystepowania roznic w dlugosci hospitalizacji ze wzgledu na:

- a) wiek dzieci, w tym odrębnie w podgrupie dzieci z tzw. "czystą biegunką" oraz w podgrupie dzieci z biegunką i chorobami towarzyszącymi,
- b) etiologię choroby,
- c) okres pobytu w szpitalu, z uwzględnieniem miesiąca i roku pobytu w szpitalu

Ponadto za pomoca testu Kruskala-Wallisa zbadano istotnosc roznic w wartosci CRP w okreslonych grupach wiekowych dzieci. Przy pomocy testu U Manna sprawdzono hipoteze o braku roznic w dlugosci pobytu w szpitalu w grupie pacjentow, u ktorzych stosowano antybiotyki oraz w grupie, ktora nie byla leczona antybiotykiem.

Przy statystycznym opracowaniu wynikow posluzono sie metodami statystycznymi zestawionymi w pozycjach 1 i 47 piśmiennictwa.

Na przeprowadzenie badan stanowiacych przedmiot rozprawy doktorskiej, opartej w calosci o analize danych z historii chorob uzyskano w dniu 18.03.2010 roku zgode Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu.

## 5. Wyniki badań

### 5.1. Analiza epidemiologiczna

W badanym przedziale czasowym 2006-2010 hospitalizowano w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu 4411 dzieci, w tym 957 dzieci z ostrą biegunką co stanowi 21,7% ogółu hospitalizowanych. W kolejnych latach badania stwierdzono wzrost odsetka dzieci z ostrą biegunką w stosunku do liczby wszystkich hospitalizowanych dzieci (od 18,8% w 2006r. do 22,1% w 2010r.). W roku 2009 liczba dzieci z ostrą biegunką stanowiła aż 25,2% przyjętych do oddziału dzieci.

**Tab.10 Pacjenci hospitalizowani w latach 2006-2010**

rok hospitalizacji	liczba dzieci hospitalizowanych	liczba chorych z biegunką	dziewczynki	chłopcy
2006	862	162 (18,8%)	71	91
2007	828	169 (20,4%)	82	87
2008	973	212 (21,8%)	88	124
2009	893	225 (25,2%)	110	115
2010	855	189 (22,1%)	91	98
<b>razem</b>	<b>4411</b>	<b>957 (21,7%)</b>	<b>442</b>	<b>515</b>

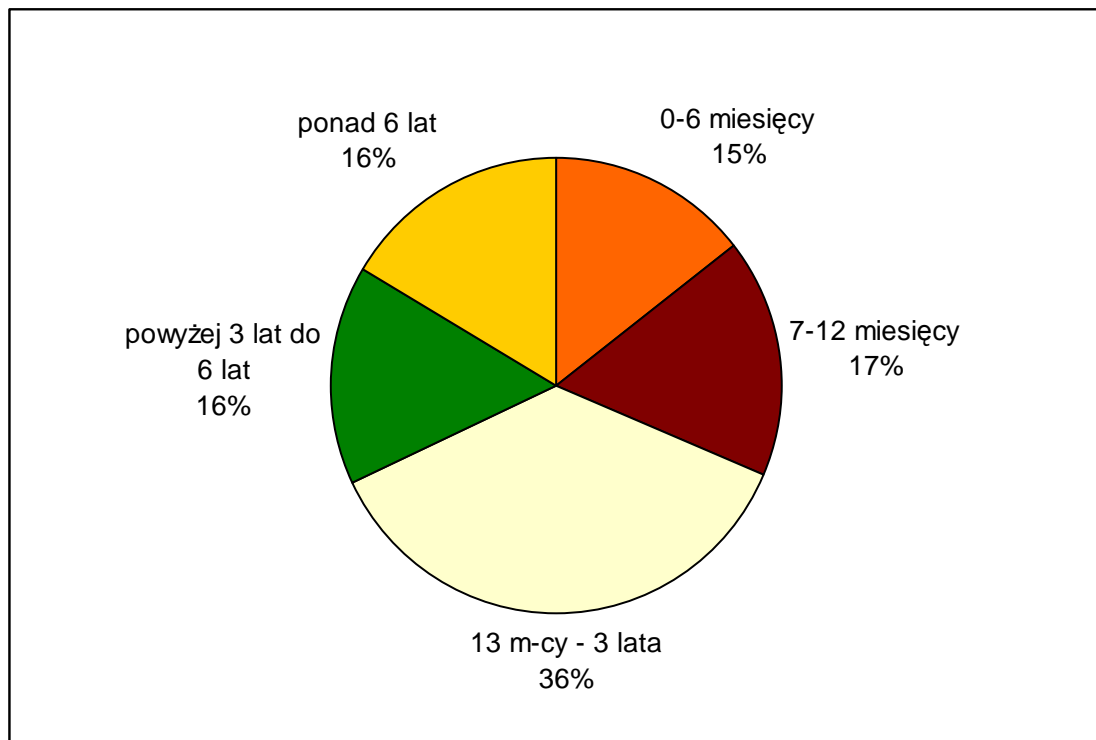
W poszczególnych latach obserwowano przewagę liczebną chłopców przyjmowanych do szpitala, chociaż różnica nie była istotna statystycznie ( $p > 0,05$ ).

Grupę badanych dzieci z ostrą biegunką pogrupowano w 5 przedziałów wiekowych:

1. 0 - 6 miesiąc życia
2. 7 - 12 miesiąc życia
3. 13 miesiąc życia - 36 miesiąc życia
4. 37 miesiąc życia - 6 rok życia
5. powyżej 6 roku życia

Zdecydowaną większość hospitalizowanych dzieci z ostrą biegunką stanowiły dzieci małe, poniżej 3 roku życia (68%), dzieci w wieku 3-6 lat było 16%, powyżej 6 roku życia także 16%.

**Ryc.1 Struktura wieku dzieci leczonych w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu**



**Tab.11 Liczba hospitalizowanych dzieci z ostrą biegunką w podziale według wieku i roku hospitalizacji**

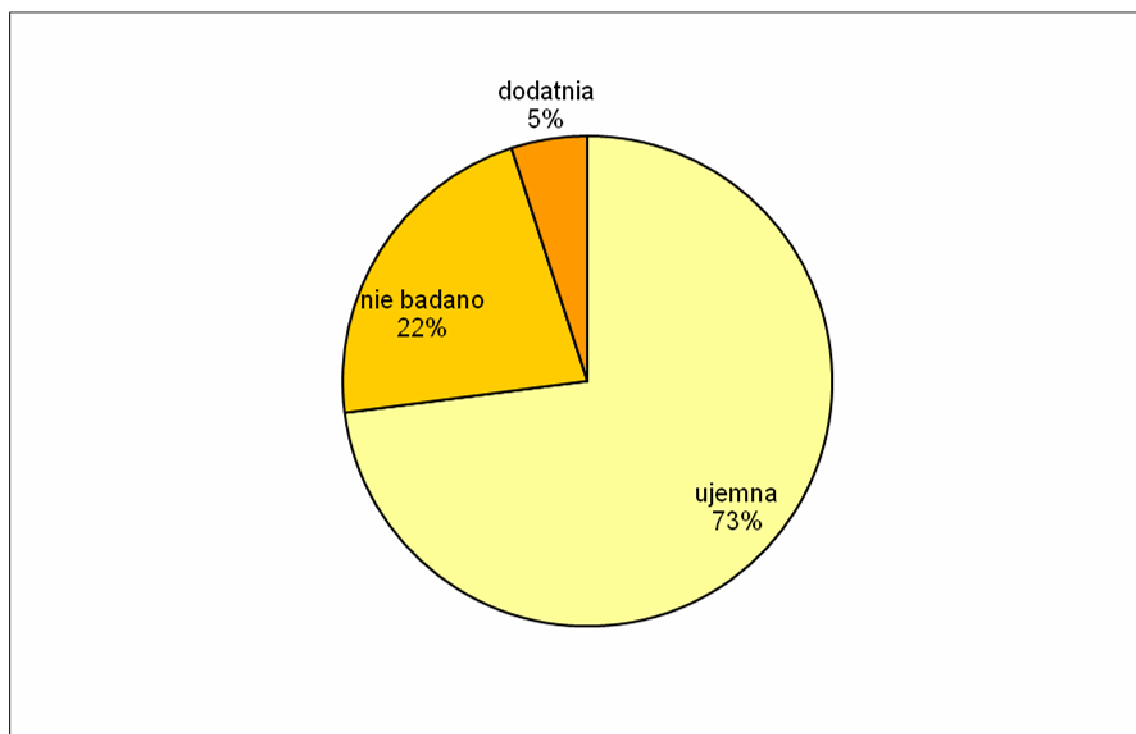
Lata	Przedziały wieku					Razem
	0 – 6 mies.	7-12 mies.	13mies.- 3 r.życia	>3r.życia <6r.życia	>6r.życia	
<b>2006</b>	15	22	60	39	26	<b>162</b>
<b>2007</b>	28	33	54	26	28	<b>169</b>
<b>2008</b>	25	35	86	26	40	<b>212</b>
<b>2009</b>	37	35	78	38	37	<b>225</b>
<b>2010</b>	34	36	72	21	26	<b>189</b>
<b>Razem</b>	<b>139</b>	<b>161</b>	<b>350</b>	<b>150</b>	<b>157</b>	<b>957</b>

## 5.2. Analiza etiologii ostrych biegunek

Grupa badana w latach 2006-2010 liczyła 957 dzieci. Wyniki badań bakteriologicznych w kierunku salmonellozy uzyskano u 746 dzieci (78%). Obecność bakterii z rodzaju *Salmonella* stwierdzono w 48 przypadkach (5%), wymazy ujemne były u 698 dzieci (73%). W 211 przypadkach (22%) wymazy albo nie były pobrane, albo nie odnotowano wyniku w dokumentacji medycznej.

W badanych wymazach bakteriologicznych nie stwierdzono innych bakterii, które byłyby odpowiedzialne za wystąpienie objawów ostrej biegunki.

**Ryc.2 Proporcje wyników badań bakteriologicznych u dzieci w kierunku zakażeń *Salmonellą***



Zestawienie liczbowe wyników badań bakteriologicznych w odniesieniu do wieku dziecka przedstawia Tab. 12.

W przedziale wiekowym od 0 do ukończenia 6 miesiąca życia u 6 dzieci stwierdzono w wymazie bakteriologicznym z odbytu bakterie z rodzaju *Salmonella*, u dzieci w wieku między 7 a 12 miesiącem życia stwierdzono 5 przypadków *Salmonelli*. W grupie wiekowej między 13 miesiącem życia a 3 rokiem życia bakterie z rodzaju *Salmonella* stanowiły czynnik etiologiczny ostrej biegunki w 15 przypadkach. U dzieci starszych wykazano etiologię salmonellozową w 22

przypadkach, z czego 9 dotyczyło dzieci w przedziale wiekowym od 3 do 6 roku życia, a 13 dzieci powyżej 6 roku życia.

**Tab.12    Udział zakażeń salmonellozowych w poszczególnych grupach wiekowych**

lata	Przedziały wieku					razem
	0-6 mies.	7-12 mies.	13mies.- 3 r.życia	>3r.życia <6 r.życia	>6r.życia	
<b>2006</b>	1	3	4	5	3	16
<b>2007</b>	3	1	2	2	3	11
<b>2008</b>		1	4		5	10
<b>2009</b>	1		3	1	2	7
<b>2010</b>	1		2	1		4
<b>Razem</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>13</b>	<b>48</b>

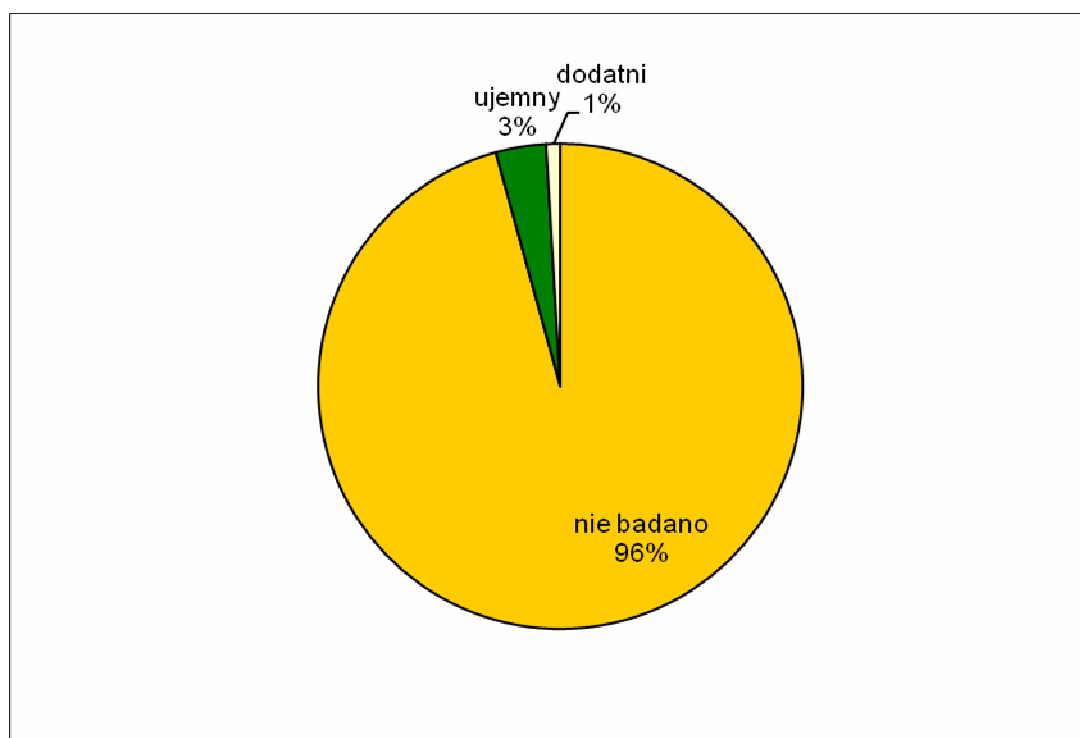
Badania kału na obecność rotawirusów zaczęto wykonywać w 2009 r. W latach 2009 i 2010 badania te wykonano u 41 spośród 414 osobowej grupy dzieci z rozpoznaniem ostrej biegunki, hospitalizowanych w tym okresie (225 dzieci w roku 2009 i 189 dzieci w roku 2010).

**Tab.13 Etiologia ostrej biegunki w poszczególnych przedziałach wiekowych.**

Czynniki etiologiczne (Patogen)	Wynik	Liczba badanych dzieci	Przedziały wiekowe				
			0-6 miesięcy	7-12 miesięcy	13 mies.- - 3 r.ż.	>3 r.ż. < 6 r.ż.	ponad 6 lat
Salmonella	ujemny	<b>698</b>	90	128	269	103	108
	nie badano	<b>211</b>	43	28	66	38	36
	dodatnia	<b>48</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>15</b>	<b>9</b>	<b>13</b>
	Razem	<b>957</b>	139	161	350	150	157
Rotawirusy	nie badano	<b>916</b>	134	154	327	147	154
	ujemny	<b>32</b>	5	5	16	3	3
	dodatni	<b>9</b>	<b>0</b>	<b>2</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
	Razem	<b>957</b>	139	161	350	150	157

Potwierdzenie etiologii rotawirusowej uzyskano u 9 dzieci: 2 – w przedziale wieku 7-12 miesięcy, pozostałe 7- w wieku między 13 miesiącem, a 3 rokiem życia.

**Ryc.3 Etiologia wirusowa w świetle wyników badań**



### 5.3. Sezonowość zachorowań

Biorąc pod uwagę datę przyjęcia do szpitala oceniono sezonowość zachorowań w poszczególnych latach badania. W całej grupie badanej obliczono liczbę i procent przyjęć dzieci do szpitala z powodu ostrej biegunki, w poszczególnych miesiącach kalendarzowych lat badania 2006-2010.

**Tab.14 Hospitalizacja dzieci z rozpoznaniem biegunki w latach 2006-2010 w podziale na miesiące kalendarzowe w liczbach bezwzględnych**

Miesiąc	Rok badania					Ogółem
	2006	2007	2008	2009	2010	
I	28	16	29	23	16	<b>112</b>
II	18	9	18	18	24	<b>87</b>
III	19	23	25	36	31	<b>134</b>
IV	17	17	15	31	12	<b>92</b>
V	15	15	18	19	25	<b>92</b>
VI	19	15	25	16	15	<b>90</b>
VII	16	8	22	4	15	<b>65</b>
VIII	9	12	16	12	11	<b>60</b>
IX	4	6	8	17	8	<b>43</b>
X	3	9	14	11	12	<b>49</b>
XI	7	18	12	17	12	<b>66</b>
XII	7	21	10	21	8	<b>67</b>
Razem	162	169	212	225	189	<b>957</b>

**Tab.15 Hospitalizacja dzieci z rozpoznaniem biegunki w latach 2006-2010 w podziale na miesiące kalendarzowe w odsetkach (%)**

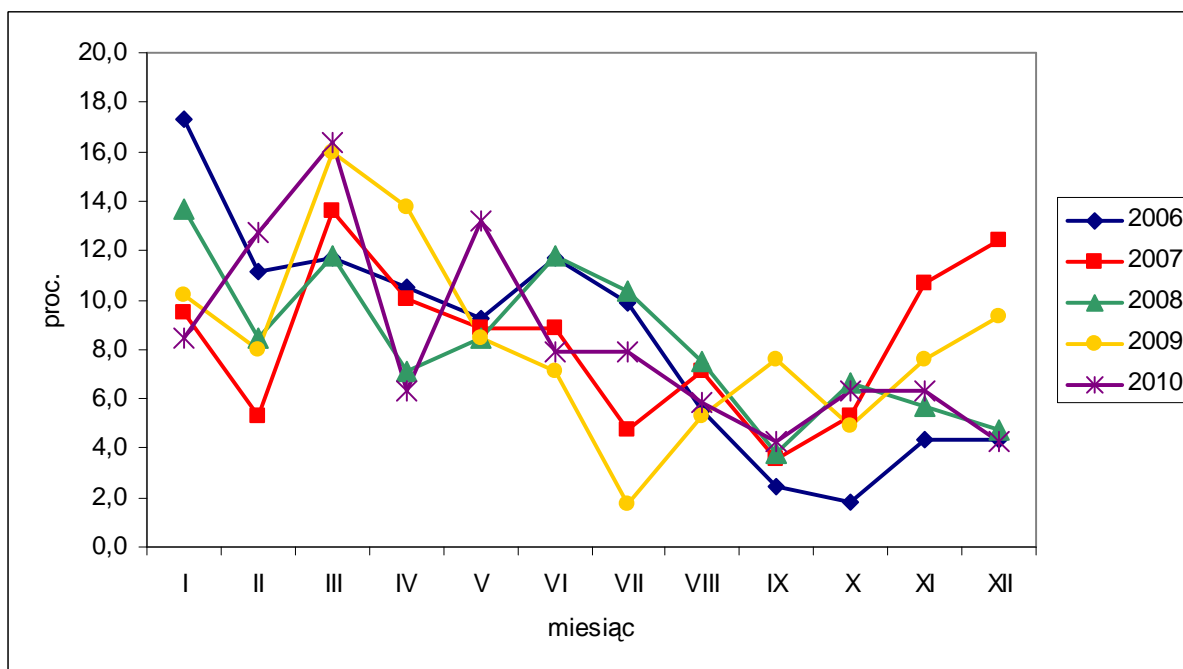
Miesiąc	Rok badania					Ogółem
	2006	2007	2008	2009	2010	
I	17,3	9,5	13,7	10,2	8,5	<b>11,7</b>
II	11,1	5,3	8,5	8,0	12,7	<b>9,1</b>
III	11,7	13,6	11,8	16,0	16,4	<b>14,0</b>
IV	10,5	10,1	7,1	13,8	6,3	<b>9,6</b>
V	9,3	8,9	8,5	8,4	13,2	<b>9,6</b>
VI	11,7	8,9	11,8	7,1	7,9	<b>9,4</b>
VII	9,9	4,7	10,4	1,8	7,9	<b>6,8</b>
VIII	5,6	7,1	7,5	5,3	5,8	<b>6,3</b>
IX	2,5	3,6	3,8	7,6	4,2	<b>4,5</b>
X	1,9	5,3	6,6	4,9	6,3	<b>5,1</b>
XI	4,3	10,7	5,7	7,6	6,3	<b>6,9</b>
XII	4,3	12,4	4,7	9,3	4,2	<b>7,0</b>
Razem %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	<b>100,0</b>



Na poziomie istotności  $\alpha=0,05$  sprawdzono hipotezę o braku różnic w liczbie hospitalizowanych pacjentów w poszczególnych latach w ujęciu miesięcznym. Wartość testu wynosi  $H=15,11355$ , a poziom prawdopodobieństwa testowego  $p=0,0045$ , co pozwala stwierdzić, że występują istotne statystycznie różnice w liczbie pacjentów przyjętych do szpitala w poszczególnych latach w ujęciu miesięcznym.

Z przeprowadzonego testu porównań wielokrotnych wynika, że istotne statystycznie różnice w liczbie hospitalizowanych pacjentów w poszczególnych miesiącach (styczeń/luty, listopad/grudzień) dotyczą roku 2006 i 2007 ( $p=0,0015$ ). Różnice pomiędzy pozostałymi latami są nieistotne statystycznie (ryc.4).

**Ryc.4 Odsetek dzieci hospitalizowanych z rozpoznaniem biegunki w latach 2006-2010 w ujęciu miesięcznym**

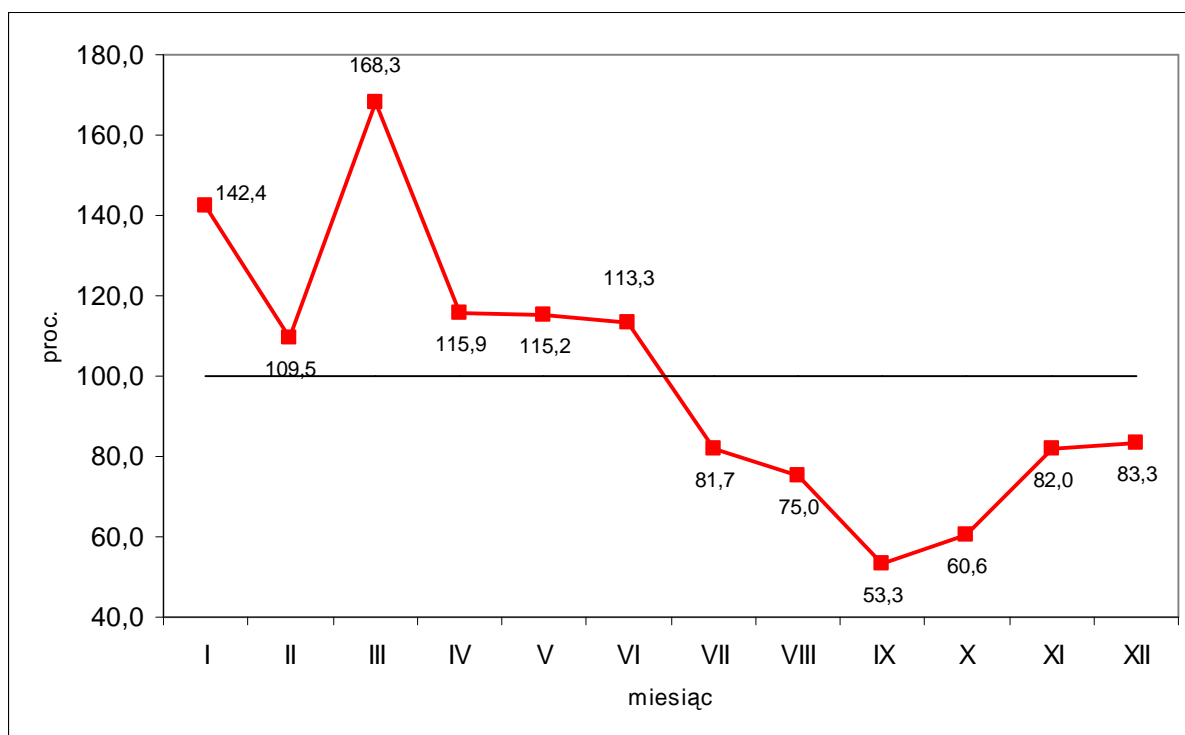


Przyjęto założenie, że wahania liczby dzieci przyjmowanych do szpitala z rozpoznaniem biegunki są wahaniami o charakterze multiplikatywnym (tj. amplituda w poszczególnych miesiącach zmienia się, ale mniej więcej w stałym stosunku).

Na wykresie (ryc.5) zaprezentowano miesięczne wskaźniki sezonowości. Prosta na wysokości 100% obrazuje stan teoretyczny, w którym wahania sezonowe nie występują. Z przeprowadzonych obliczeń wynika, że największa liczba dzieci

z objawami biegunki jest przyjmowana w miesiącu marcu (jest ona wyższa o 68,3% niż przeciętnie w roku). Wyższa niż przeciętnie liczba zachorowań występuje także w miesiącu styczniu (+42%). Najniższa liczba zachorowań z rozpoznaniem biegunki występuje w miesiącu wrześniu, w którym jest ona niższa od przeciętnej częstości o 46,7%. Podobna sytuacja występuje także w miesiącu październiku, w którym przyjmowanych jest o 39,4% mniej dzieci z rozpoznaniem biegunki niż przeciętnie w roku. Różnica pomiędzy marcem, charakteryzującym się największą liczbą przyjęć do szpitala dzieci z rozpoznaniem biegunki, a wrześniem, w którym liczba przyjęć jest najmniejsza, wynosi 115 procent. Można więc mówić o bardzo dużej sezonowości zachorowań z rozpoznaniem biegunki.

**Ryc.5 Miesięczne wskaźniki sezonowości liczby dzieci przyjmowanych do szpitala z rozpoznaniem biegunki w latach 2006-2010**

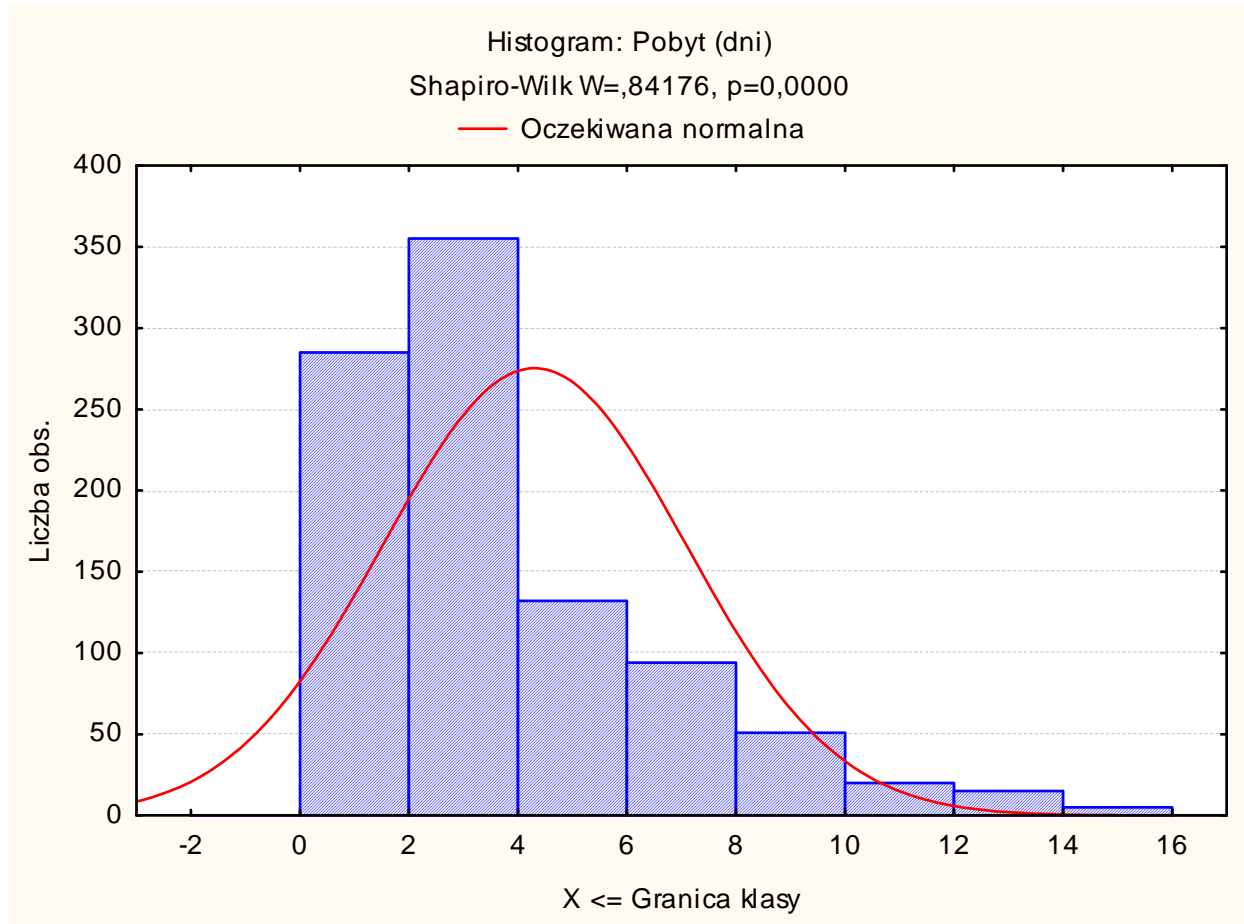


Stwierdzone u 48 dzieci w latach 2006-2010 przypadki biegunki wywołanej przez *Salmonellę* występowały pojedynczo w ciągu całego roku kalendarzowego, co pozwoliło na wyciągnięcie wniosków o braku sezonowości zachorowań.

## 5.4.Czas hospitalizacji

Jak podano już w metodyce czas hospitalizacji pacjentów obliczono na podstawie daty przyjęcia i daty wypisu ze szpitala.

Ryc.6 Test normalności rozkładu zmiennej liczba dni pobytu w szpitalu



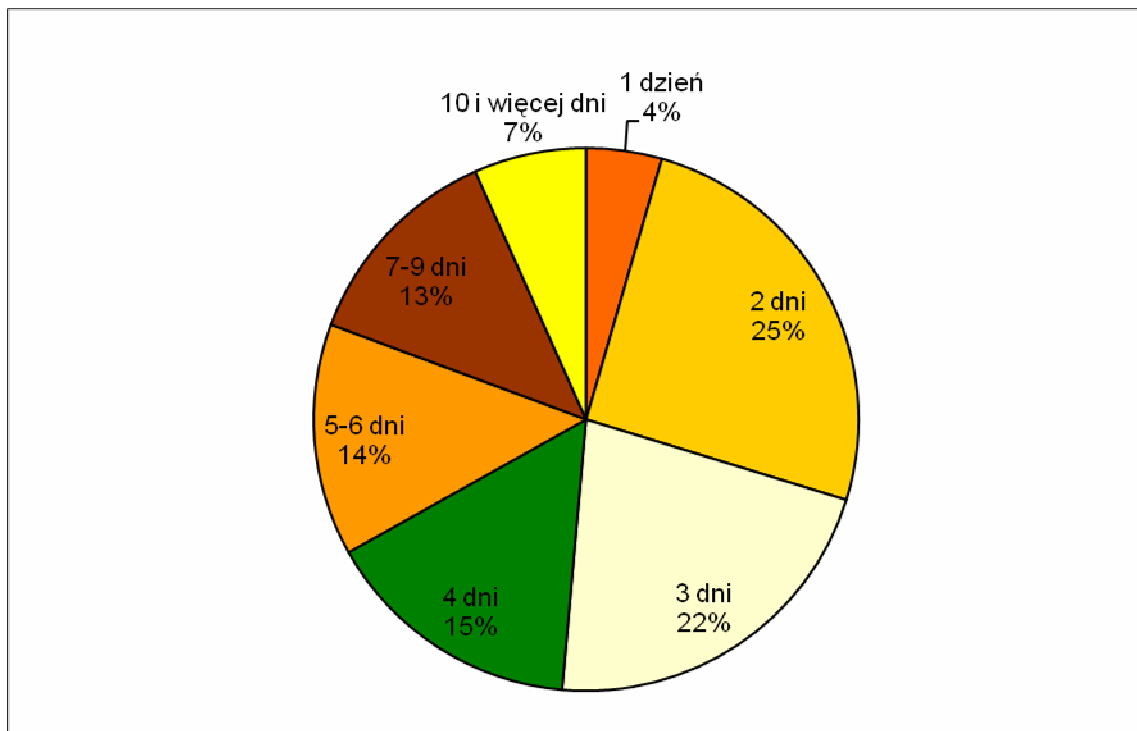
Weryfikacji normalności rozkładu zmiennej „liczba dni pobytu w szpitalu” dokonano testem W Shapiro-Wilka. W świetle wyników testu ( $W=0,84$ ,  $p=0,00$ ) należy odrzucić hipotezę zerową, że rozkład analizowanej zmiennej jest rozkładem normalnym. W związku z tym w prowadzonej analizie porównawczej grup pacjentów zastosowano testy nieparametryczne: test U Manna-Whitneya oraz test Kruskala-Wallisa, które przedstawiono również w pkt. 4.3.

**Tab.16 Zestawienie parametrów statystycznych w odniesieniu do przedziałów wieku hospitalizowanych dzieci**

Analizowane parametry statystyczne								
Przedział wieku hospitalizowanych dzieci	Średnie	n	Odch.std	Minimum	Maksimum	Q25	Mediana	Q75
0-6 miesięcy	5,43	139	3,53	1	15	3	4	8
7-12 miesięcy	5,15	161	3,10	1	15	3	4	7
13 m-cy - 3 lata	3,97	350	2,43	1	14	2	3	5
>3 lata do 6 lat	3,57	150	2,13	1	13	2	3	4
ponad 6 lat	3,90	157	2,42	1	13	2	3	5
<b>Razem</b>	<b>4,30</b>	<b>957</b>	<b>2,77</b>	<b>1</b>	<b>15</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

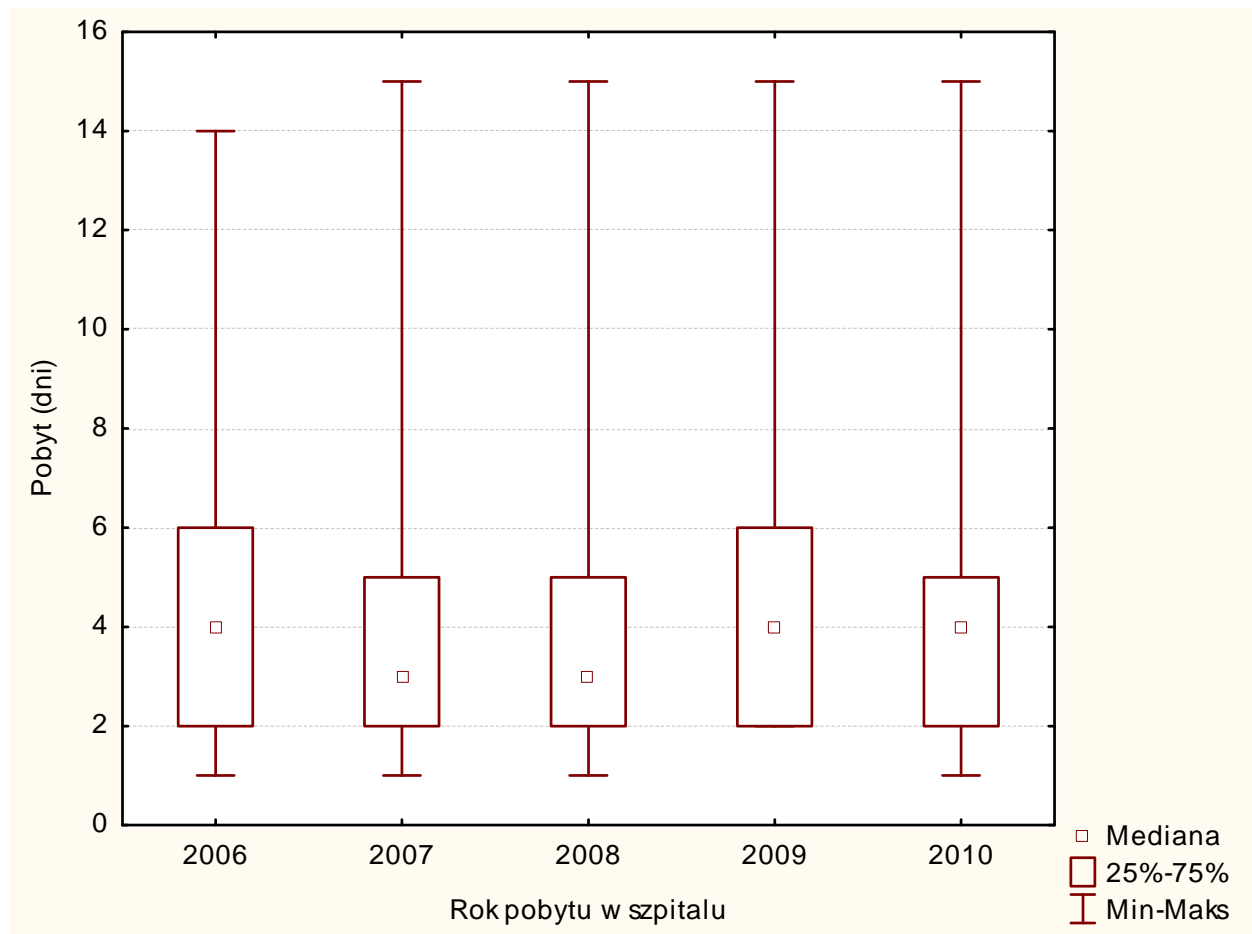
Średni czas hospitalizacji badanych dzieci wynosi 4,3 dnia. Wartość mediany wskazuje, że połowa pacjentów przebywała w szpitalu 3 dni lub krócej, a połowa dłużej niż 3 dni. Tylko ¼ pacjentów była hospitalizowana 2 dni lub krócej (Q25=2) a ¼ ogółu pacjentów była leczona w warunkach szpitalnych 5 dni i dłużej (Q75=5).

**Ryc.7 Struktura badanej grupy dzieci z biegunką w odniesieniu do czasu hospitalizacji u dziecka**



Stosując test Shapiro-Wilka przeprowadzono analizę statystyczną istotności różnic czasu leczenia szpitalnego wyrażonego w dniach w poszczególnych latach hospitalizacji. Potwierdzono hipotezę o braku różnic w długości pobytu w szpitalu między analizowanymi latami 2006-2010.

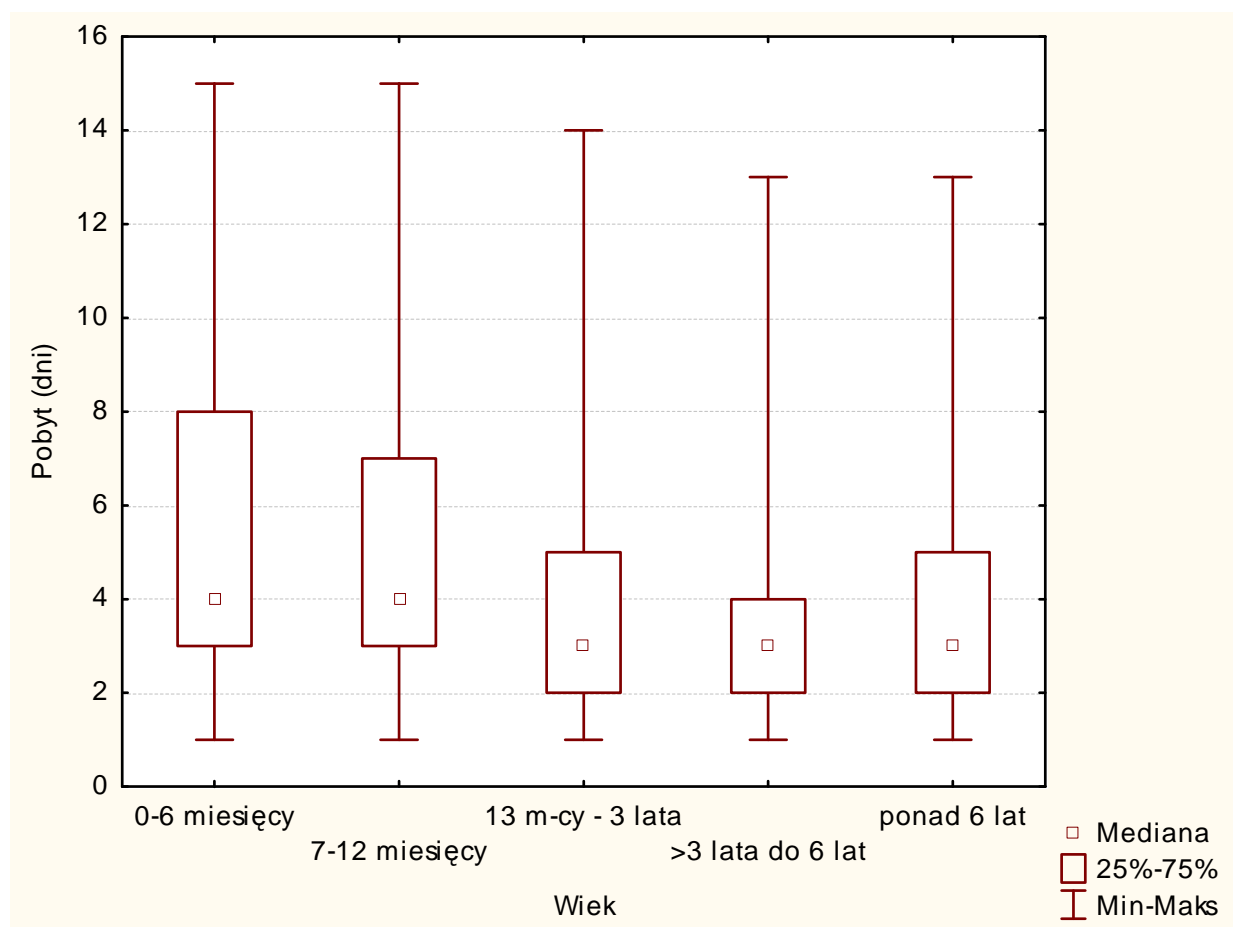
Ryc.8 Czas hospitalizacji (w dniach) w poszczególnych latach badania



Przeprowadzono również analizę statystyczną istotności różnic w długości czasu leczenia szpitalnego pacjentów z różnych grup wiekowych (test Shapiro-Wilka, rozdz. 4.3.)

Na poziomie istotności  $\alpha=0,05$  sprawdzono hipotezę o braku różnic w długości pobytu w szpitalu dzieci w różnych grupach wiekowych. Wartość testu  $H=46,49419$ , a poziom prawdopodobieństwa testowego  $p=0,000$ , co pozwala stwierdzić, że wiek jest czynnikiem istotnie różnicującym czas pobytu w szpitalu. Zaobserwowano zróżnicowanie czasu hospitalizacji dzieci z określonych grup wiekowych. Najdłuższa hospitalizacja występuje w przypadku najmłodszych pacjentów, średni czas leczenia szpitalnego wynosi 5,4 dnia dla dzieci do 6 miesięcy życia oraz 5,15 dla dzieci w grupie 7-12 miesięcy. Warto odnotować, że aż 1/4 najmłodszych pacjentów przebywała w szpitalu ponad 8 dni.

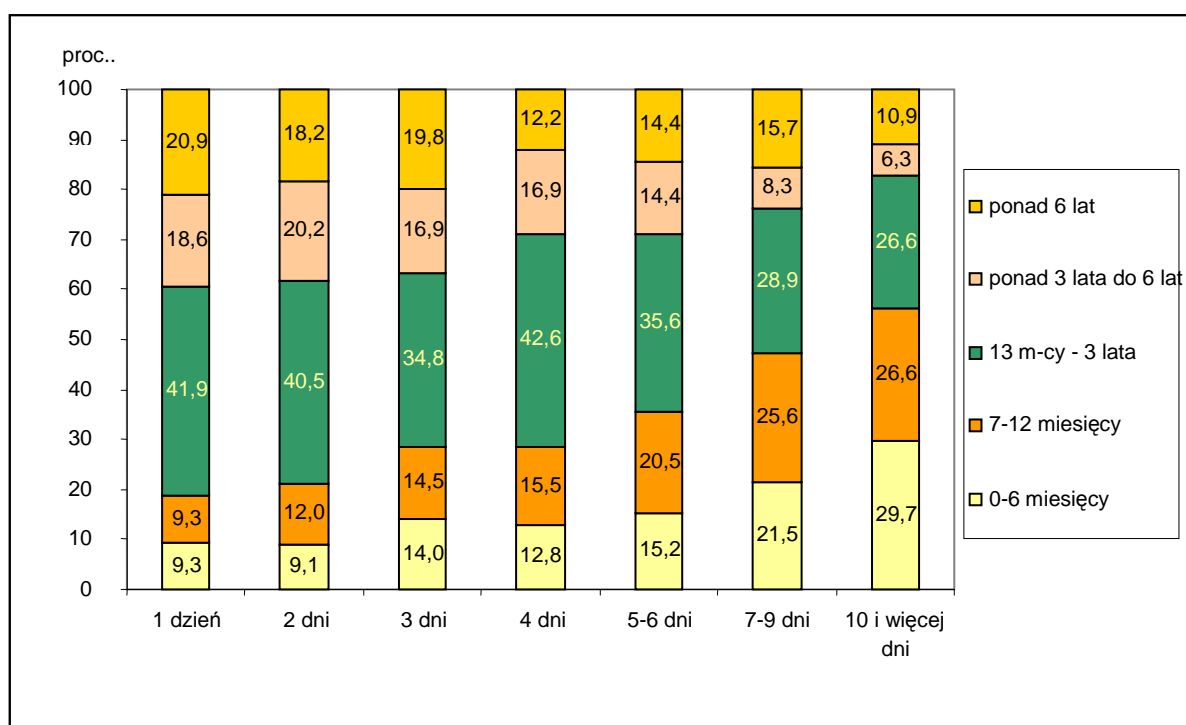
**Ryc.9 Czas hospitalizacji (w dniach) w poszczególnych grupach wiekowych**



Z przeprowadzonego testu porównań wielokrotnych wynika, że istotne statystycznie są różnice czasu hospitalizacji pomiędzy pacjentami w grupie wiekowej do 6 miesięcy, a pacjentami z grup wiekowych powyżej roku, tj. 13 miesięcy - 3 lata, ponad 3 - 6 lat oraz ponad 6 lat (wartość  $p < 0,05$ ). Nieistotne statystycznie są natomiast różnice pomiędzy pacjentami zakwalifikowanymi do grup wiekowych powyżej roku (wartość  $p > 0,05$ ).

**Ryc.10 Czas hospitalizacji dzieci leczonych w szpitalu powiatowym**

## w odniesieniu do wieku



Wśród dzieci hospitalizowanych 10 dni i dłużej prawie 83% stanowią dzieci poniżej 3 roku życia, z czego ponad 56% to niemowlęta.

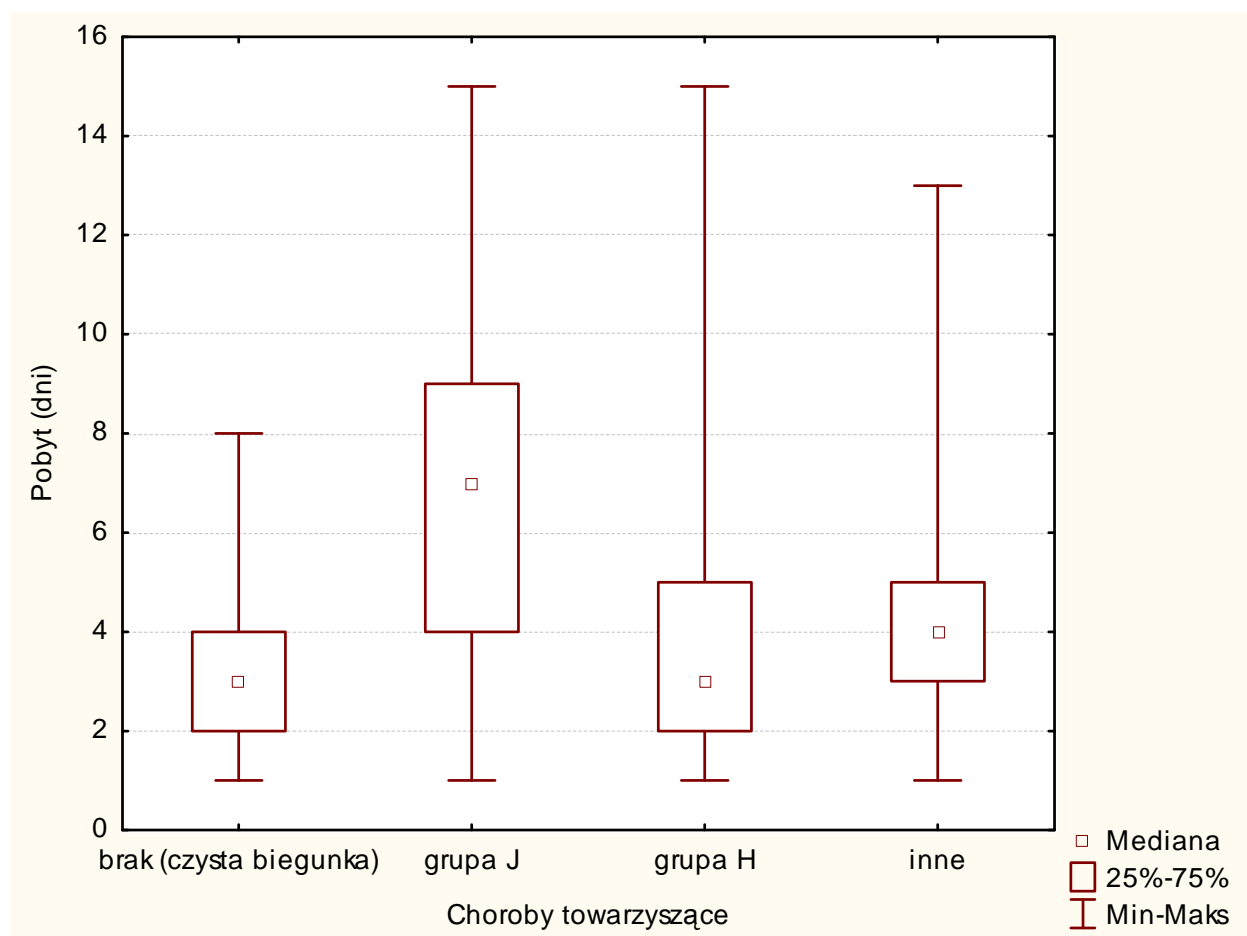
Analizie poddano również długość hospitalizacji w zależności od chorób współistniejących z ostrą biegunką.

Czas hospitalizacji w grupie 404 dzieci z tzw. czystą biegunką wynosił od 1 do 8 dni, średnio 2,97 dnia. Różnice między poszczególnymi przedziałami wiekowymi okazały się statystycznie nieistotne. Natomiast w grupie 553 dzieci z biegunką i chorobami współistniejącymi czas hospitalizacji wynosił od 1 do 15 dni, średnio 4,95 dnia. Najdłużej hospitalizowane były dzieci ze współistniejącymi z biegunką infekcjami układu oddechowego. W tej grupie, liczącej 263 dzieci, średni czas hospitalizacji wynosił 6,55 dnia.

Współistniejące z ostrą biegunką inne infekcje, głównie układu moczowego, w grupie 138 dzieci, w mniejszym stopniu niż infekcje układu oddechowego wpływały na wydłużenie czasu hospitalizacji. W tej grupie dzieci średni czas hospitalizacji wynosił 4,36 dnia.

**Ryc.11 Czas hospitalizacji (w dniach) w zależności od chorób współistniejących**





Wykres typu ramka-wąsy ilustruje statystycznie istotną dłuższą hospitalizację grupy dzieci ze współistniejącą z biegunką infekcją układu oddechowego w porównaniu do grupy dzieci z tzw. czystą biegunką.

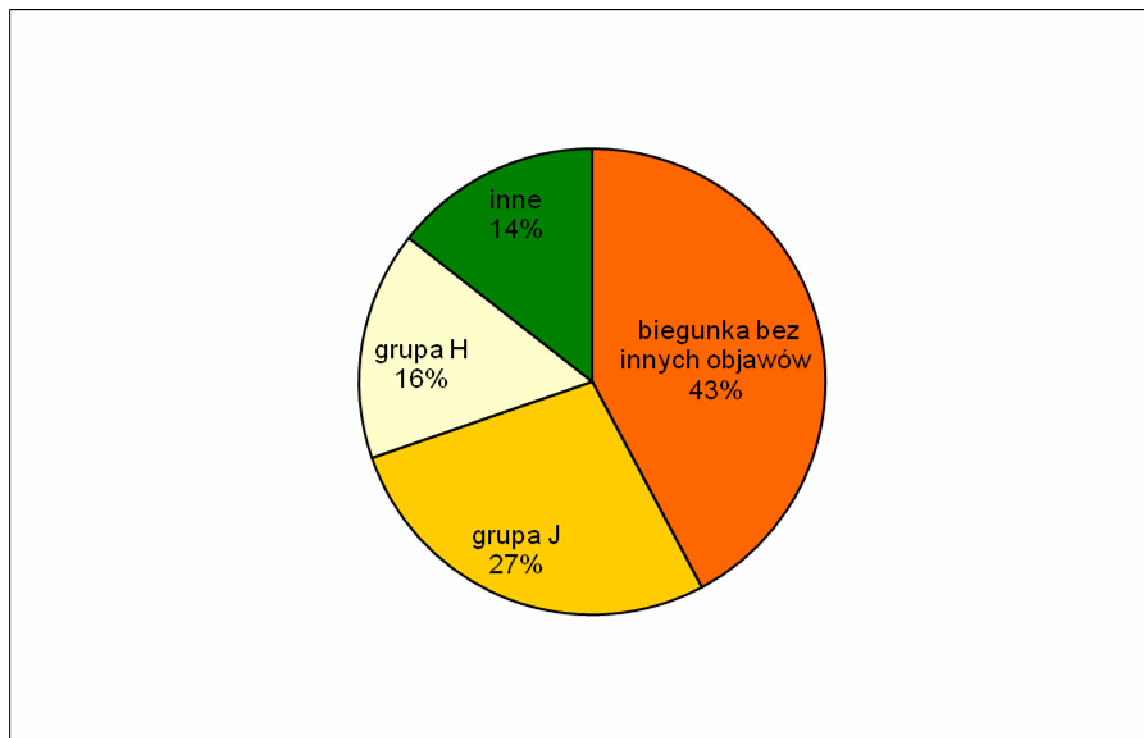
## 5.5. Choroby współistniejące

Oстрым biegunkom u dzieci często towarzyszyły inne infekcje i stany chorobowe. W badanej grupie 957 dzieci z tzw. czystą biegunką (bez chorób współistniejących) było 404 pacjentów, co stanowiło 42,2% i 553 pacjentów z biegunką i chorobami współistniejącymi, co stanowiło 57,8%.

**Tab.17 Udział chorób współistniejących z ostrą biegunką**

stan kliniczny	Choroby współistniejące							
	infekcje układu oddechowego		zapalenie ucha środkowego		inne choroby		razem	
	n	%	n	%	n	%	n	%
czyste biegunki	x	x	x	x	x	x	404	42,2
Biegunki z chorobami współistniejącymi	263	27,5	152	15,9	138	14,4	553	57,8
<b>Razem</b>							<b>957</b>	<b>100</b>

**Ryc.12 Procentowy rozkład rozpoznań chorób współistniejących u hospitalizowanych dzieci z ostrą biegunką**



Chorobami współistniejącymi z ostrą biegunką były:

- infekcje układu oddechowego (grupa J) – 263 dzieci (27,5%)
- zapalenia ucha środkowego (grupa H) – 152 dzieci (15,9%)
- inne choroby (głównie układu moczowego)– 138 dzieci (14,4%)

Infekcje układu oddechowego współistniejące z ostrą biegunką u dzieci występowały najczęściej w miesiącach zimowo-wiosennych (styczeń, marzec, kwiecień i grudzień), natomiast zapalenia ucha środkowego częściej rozpoznawano między lutym a czerwcem. Pozostałe choroby współistniejące z ostrą biegunką u dzieci, głównie dotyczące układu moczowego występowały dość równomiernie w okresie całego roku kalendarzowego.

**Tab.18 Choroby współistniejące z ostrą biegunką w przedziałach wiekowych**

Wiek	Liczebność badanej populacji	Choroby współistniejące z biegunką			
		RAZEM	Grupa J	Grupa H	Inne
0-6m.	139	101 (72,7%)	38 (27,3%)	26 (18,7%)	37 (26,7%)
7-12m.	161	109 (67,7%)	52 (32,3%)	37 (23,0%)	20 (12,4%)
13m.-3r.ż.	350	198 (56,6%)	93 (26,6%)	73 (20,9%)	32 (9,1%)
>3-6r.ż.	150	74 (49,3%)	41 (27,3%)	13 (8,7%)	20 (13,3%)
>6r.ż.	157	71 (45,2%)	39 (24,8%)	3 (1,9%)	29 (18,5%)
<b>RAZEM</b>	<b>957 (100%)</b>	<b>553 (57,8%)</b>	<b>263 (27,5%)</b>	<b>152 (15,9%)</b>	<b>138 (14,4%)</b>

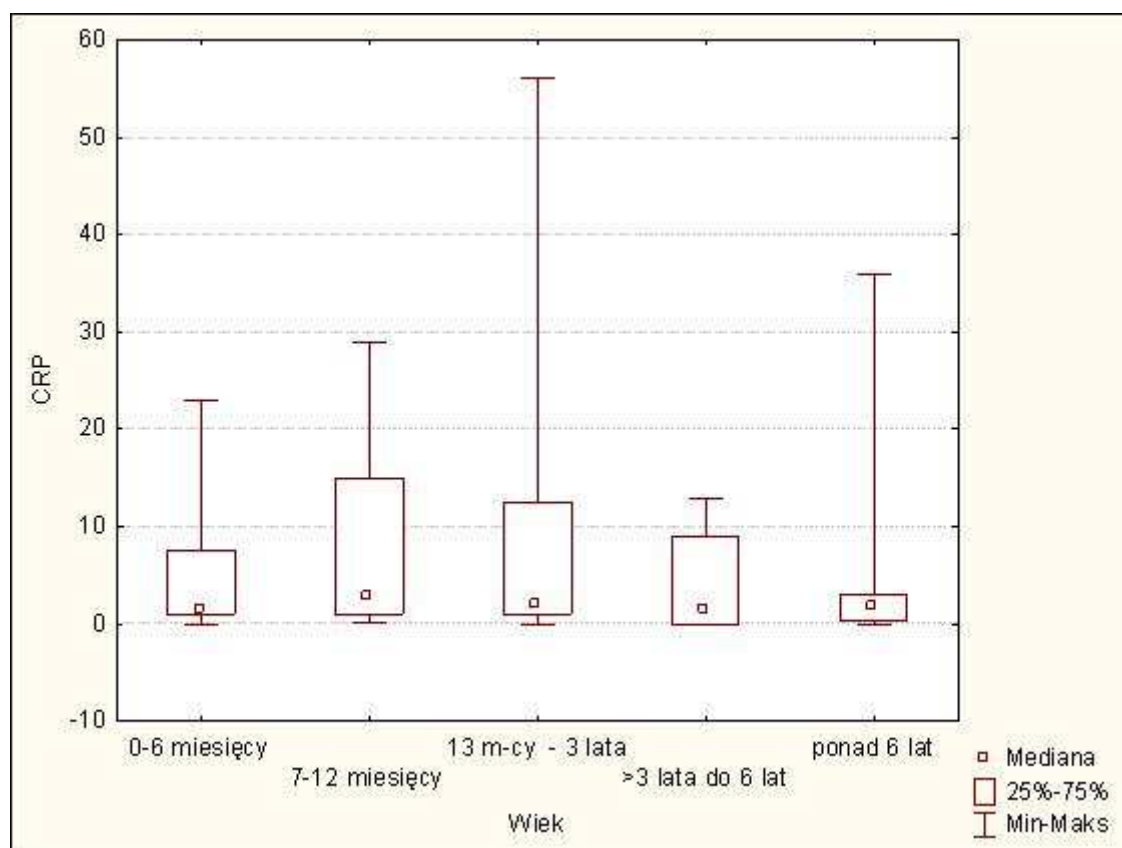
Choroby współistniejące z biegunką częściej występowały w grupach dzieci najmłodszych. W przedziale wieku 0 - 6 miesiąc życia dodatkowe infekcje rozpoznano u 73% dzieci, 7 - 12 miesiąc u 68%. Od 2 roku życia stopniowo obniżał się odsetek chorób współistniejących: w przedziale wiekowym 13 miesiąc - 3 rok życia - 57%, w przedziale 3 - 6 rok życia - 49%, powyżej 6 roku życia - 45%.

W każdym przedziale wieku z ostrą biegunką najczęściej współistniały infekcje układu oddechowego (tab.18). Współistnienie z biegunką innych chorób wydłużało czas pobytu dziecka w szpitalu i modyfikowało sposób jego leczenia.

## 5.6. Stężenie białka C-reaktywnego

Do wykonywanych badań laboratoryjnych u dzieci z ostrą biegunką, hospitalizowanych w SPZOZ w Wągrowcu w latach 2006-2010 należało stężenie białka C-reaktywnego. Ocena stężenia CRP nie była jednak przeprowadzona rutynowo. W latach 2009-2010 losowo wybrano 50 dzieci, którym przy przyjęciu do szpitala oznaczono CRP. W tej grupie u 38 dzieci (76%) CRP było w granicach normy, a u 12 pacjentów (24%) stężenie CRP było podwyższone (maksymalnie do 56mg/l). Średnia wartość CRP w badanej grupie dzieci nie przekraczała normy laboratoryjnej tj.10mg/l. Nie stwierdzono również różnic statystycznie istotnych w zakresie CRP między analizowanymi przedziałami wieku hospitalizowanych dzieci.

**Ryc.13 Wartość CRP w poszczególnych grupach wiekowych**

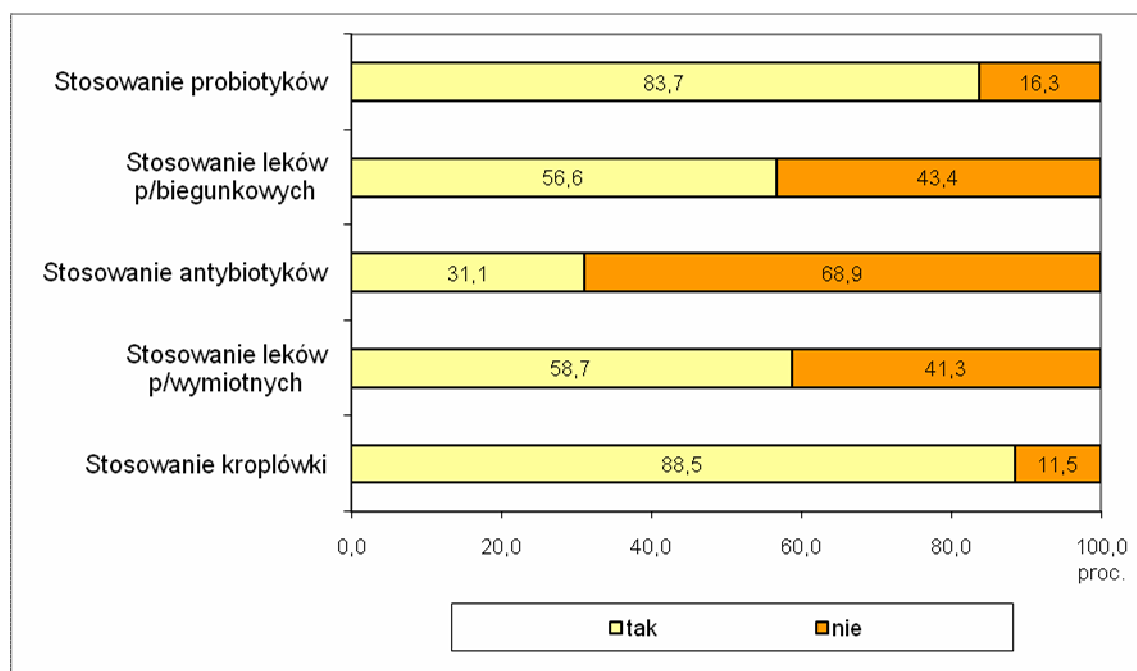


Wartości CRP nie były oznaczane wielokrotnie w trakcie hospitalizacji dziecka, dlatego nie można dokonać analizy przydatności tego markera w monitorowaniu leczenia ostrej biegunki u dzieci. Podkreślić jednak należy, że wysokie CRP może mieć wartość diagnostyczną przy ocenie stopnia ciężkości ostrej biegunki.

## 5.7. Postępowanie lecznicze

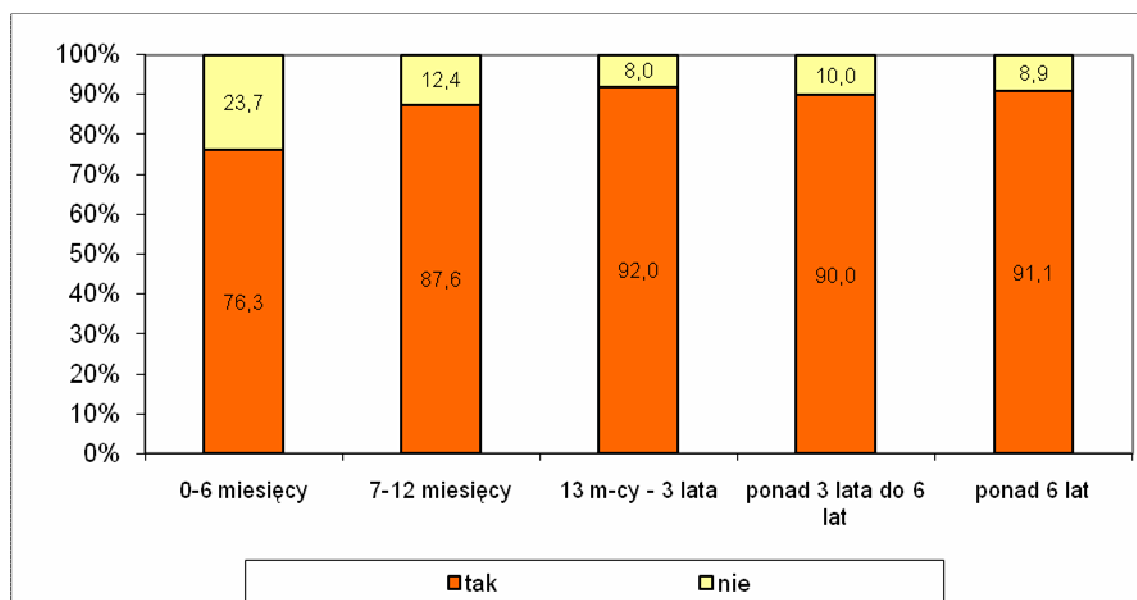
Leczenie ostrej biegunki u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu w latach 2006-2010 było wielokierunkowe. Poza postępowaniem dietetycznym obejmowało ono: nawadnianie, podawanie probiotyków, leków przeciwwymiotnych, adsorbujących lub chemioterapeutyków. U 1/3 części dzieci zastosowano antybiotyki (ryc.14).

**Ryc.14 Rozkład procentowy stosowanych leków u dzieci z ostrą biegunką.**



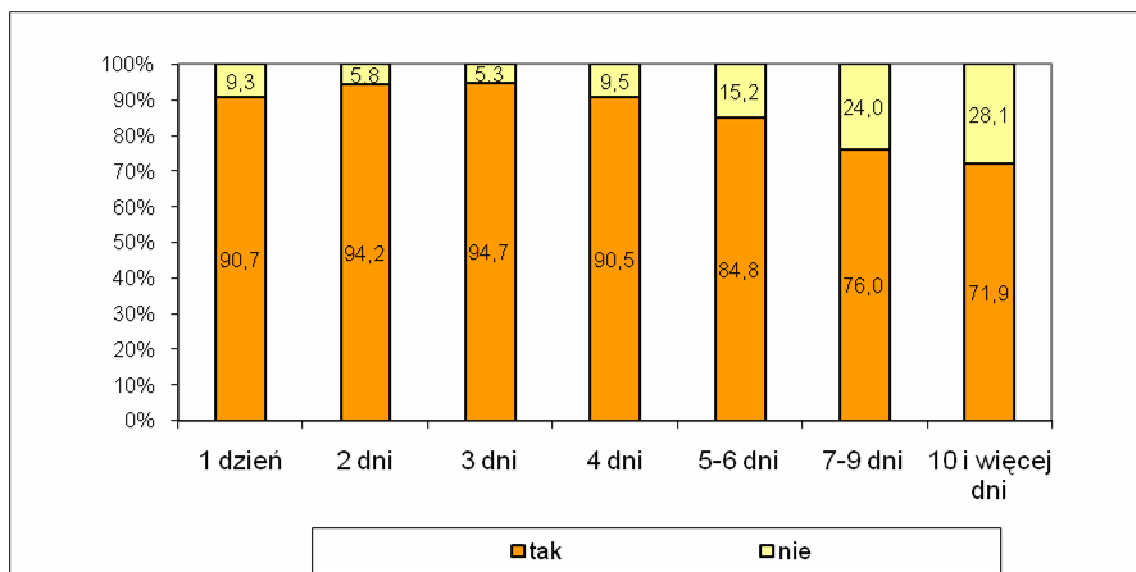
U wszystkich dzieci przyjętych do szpitala z ostrą biegunką stosowano nawadnianie doustne. Podawano Floridral, płyn wieloelektrolitowy, marchwiankę, wodę mineralną niegazowaną lub herbatkę. Oprócz nawadniania doustnego stosowano dożylnie wlewy kroplowe z 5% glukozy i 0,9% NaCl w stosunku 2:1. Nawadnianie dożylnie prowadzono u 847 pacjentów, co stanowi 88,5% całej 957 osobowej grupy badanej.

**Ryc.15 Stosowanie kroplówki w leczeniu ze względu na wiek hospitalizowanych dzieci**



Nawadnianie dożylnie stosowano u dzieci we wszystkich przedziałach wieku, najczęściej (92%) między 2 a 3 r.ż. W grupie dzieci najmłodszych, do 6 miesiąca życia 3/4 nawadniano dożylnie (ryc.15)

**Ryc.16 Stosowanie nawadniania dożylnego a czas hospitalizacji**



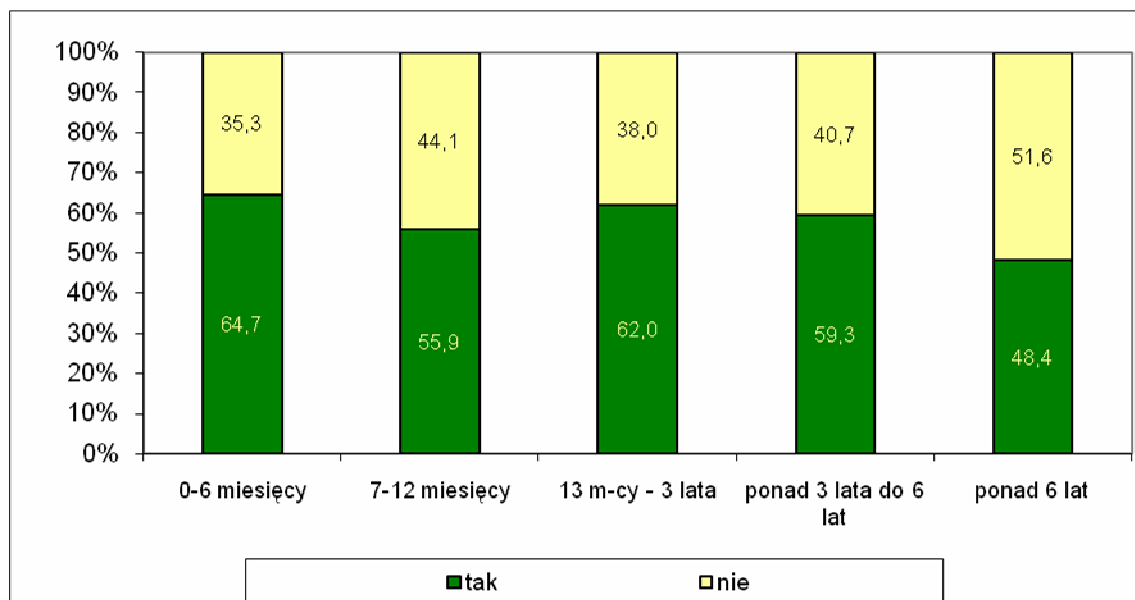
Nawadnianie dożylnie stosowano najczęściej (powyżej 90% hospitalizowanych dzieci) w pierwszych 3-4 dniach pobytu w szpitalu. W kolejnych dniach hospitalizacji częstość nawadniania dożylnego zmniejszała się stopniowo od 84,8% do 71,9% leczonych dzieci (ryc.16).

## 5.7.2

### Leki przeciwwymiotne i uspakajające

U części dzieci hospitalizowanych z powodu ostrej biegunki, które wymiotowały lub miały odruchy wymiotne stosowano leki przeciwwymiotne (58,7%), głównie promethazine (Diphergan), podawany najczęściej domięśniowo, rzadziej doustnie. Poza tym stosowano również phenobarbital (Luminal), zwykle doustnie, a u niemowląt także w postaci czopków doodbytniczych.

**Ryc.17 Stosowanie leków przeciwwymiotnych i uspakajających w poszczególnych grupach wiekowych**

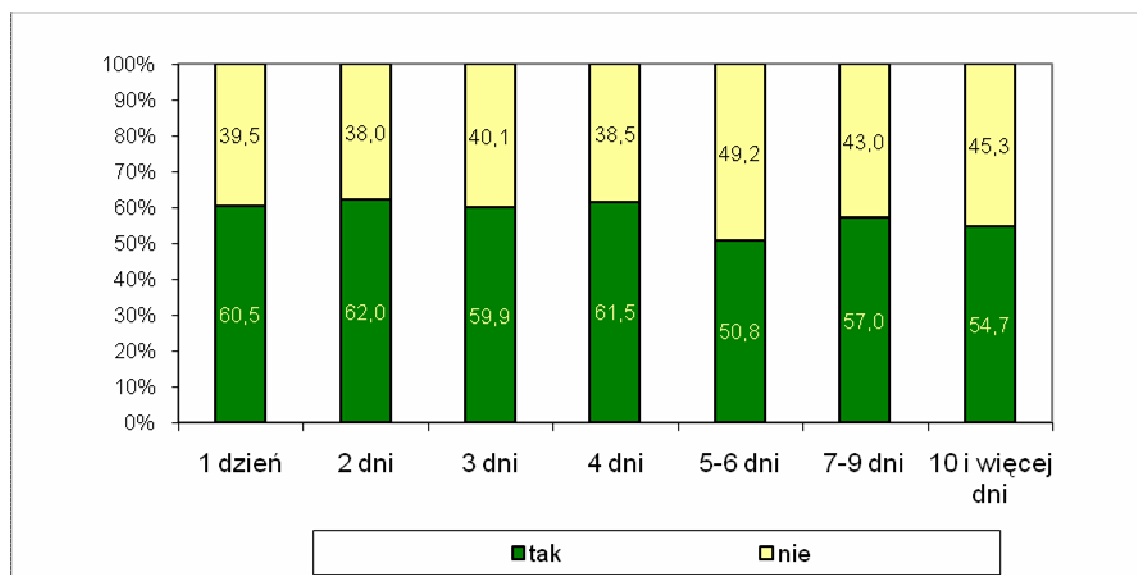


Leki przeciwwymiotne stosowano najczęściej w dwóch grupach dzieci najmłodszych: 0 – 6 m. ż. (64,7%) i 2 -3 r.ż. (59,3%). Jedynie u dzieci powyżej 6 roku życia mniej niż 50% otrzymywała leki przeciwwymiotne (ryc.17).

Czas hospitalizacji w niewielkim stopniu wpływał na częstość stosowania tych leków. U ponad połowy dzieci, niezależnie od czasu hospitalizacji stosowano leki przeciwwymiotne (ryc.18).



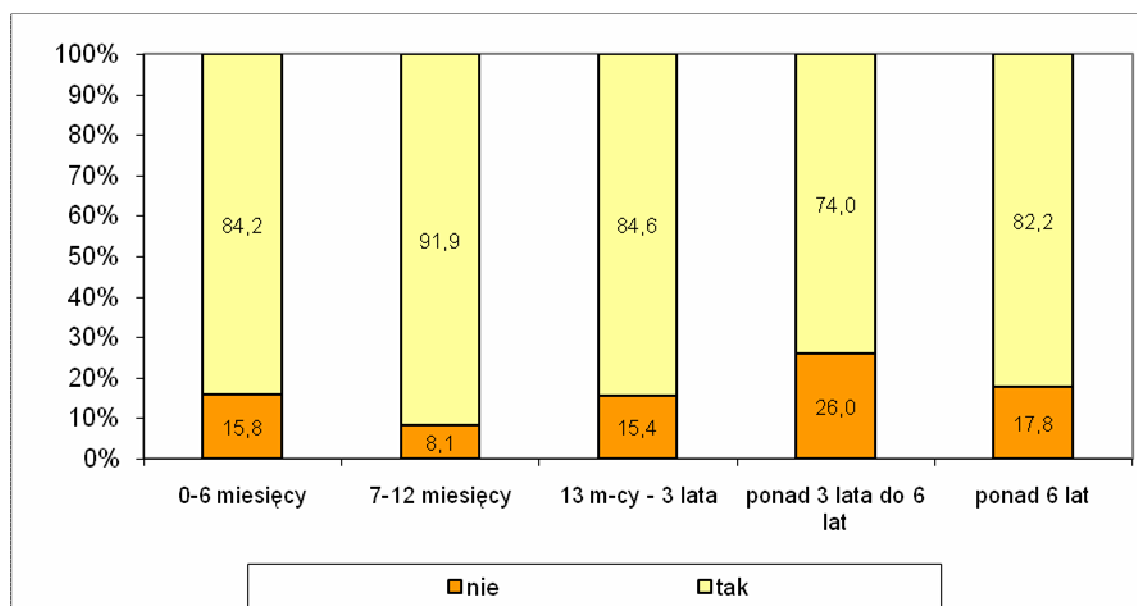
**Ryc.18 Stosowanie leków przeciwwymiotnych a czas hospitalizacji**



### 5.7.3 Probiotyki

Wśród probiotyków podawanych dzieciom z ostrą biegunką były szczepy *Lactobacillus rhamnosus*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium* (Lakcid, Lacidofil, Dicoflor i Linex). Z wyżej wymienionych preparatów jedynie Dicoflor zawierający szczep bakteryjny *Lactobacillus rhamnosus* GG ma udokumentowaną skuteczność terapeutyczną w ostrych biegunkach u dzieci i jest zalecany przez ESPGHAN/ESPID.

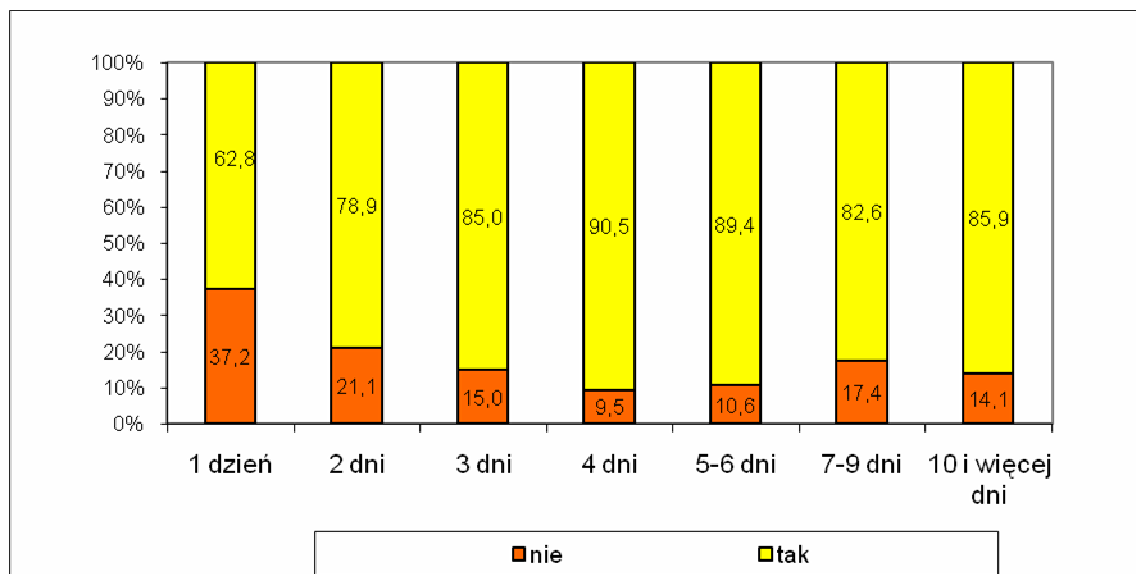
**Ryc.19 Stosowanie probiotyków w poszczególnych grupach wiekowych**



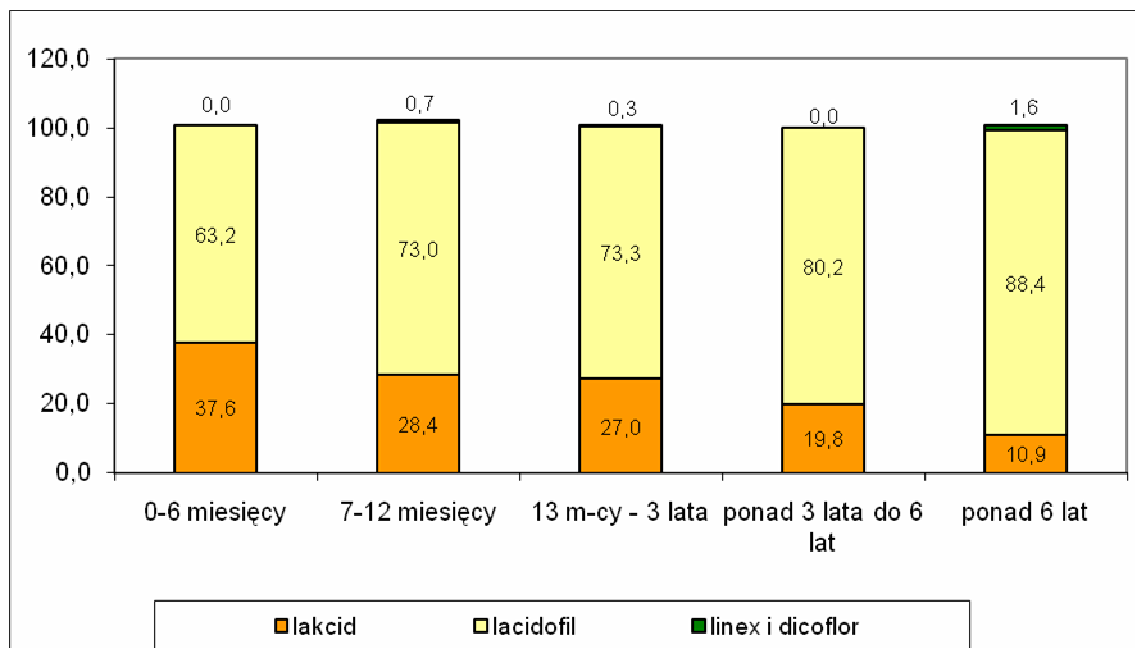
Jedna ampułka Lakcidu zawiera 2 miliardy pałeczek *Lactobacillus rhamnosus*, jedna kapsułka Lacidofilu zawiera 2 miliardy bakterii kwasu mlekowego: *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus acidophilus*, jedna kapsułka Linexu zawiera 1 miliard pałeczek *Lactobacillus acidophilus* (LA-5), 1 miliard pałeczek *Bifidobacterium animalis* ((BB-12) oraz prebiotyki: inulinę i oligofruktozę. Jedna kapsułka lub saszetka Dicofluoru 30 zawiera 3 miliardy bakterii *Lactobacillus rhamnosus* szczepu GG.

Probiotyki podawano dzieciom w każdej grupie wiekowej. Zdecydowana większość pacjentów (83,7%) w trakcie leczenia otrzymywała probiotyk, ponad 60% dzieci już w pierwszej dobie hospitalizacji.

### Ryc.20 Stosowanie probiotyków a czas hospitalizacji



Ryc.21 Rodzaj stosowanych probiotyków u dzieci w zależności od wieku

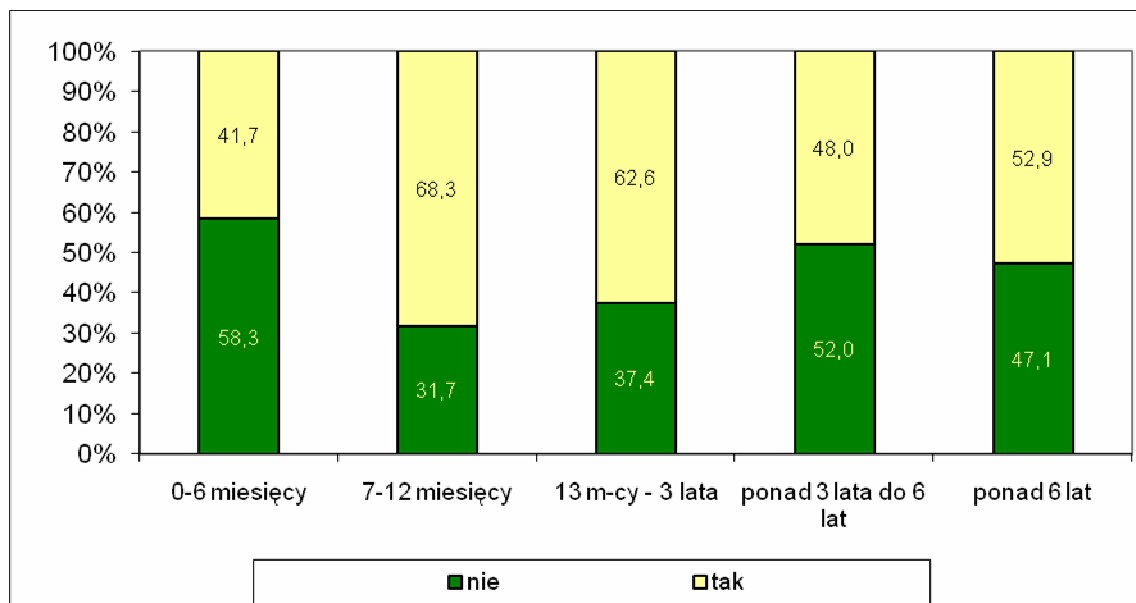


#### 5.7.4. Leki przeciwbiegunkowe

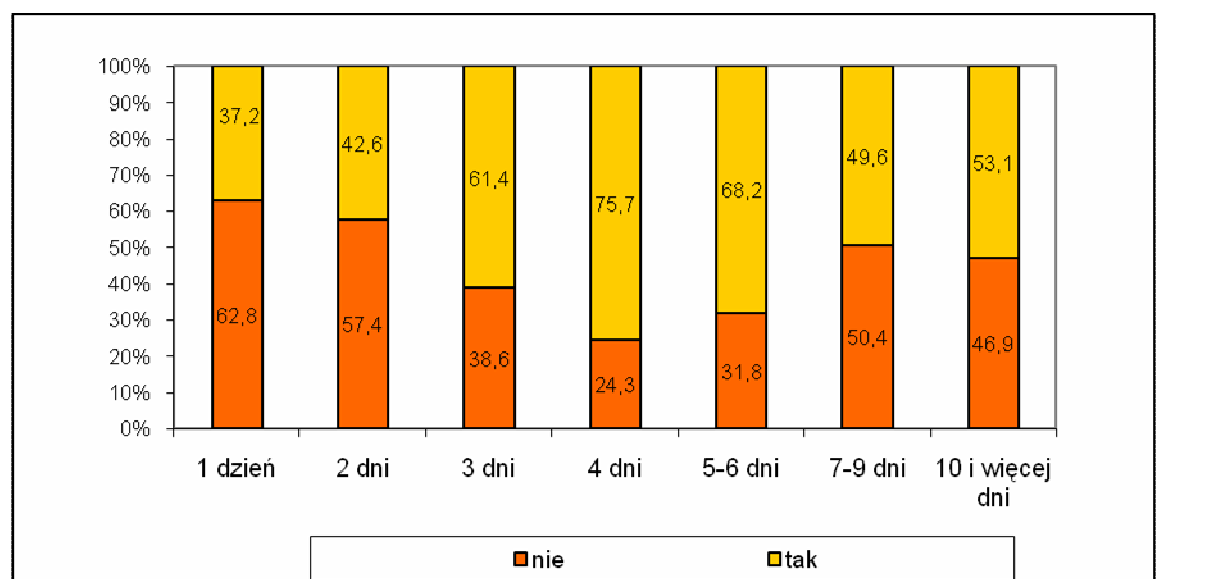
Leczenie przeciwbiegunkowe stosowano u ponad połowy (56,6%) hospitalizowanych dzieci (ryc.22).

W leczeniu przeciwbiegunkowym najczęściej stosowano Smectę, a w przypadku podejrzenia tła bakteryjnego biegunki i/lub wymiotów podawano Nifuroksazyd lub Furazolidon. U ponad 60% dzieci leczonych od 3 do 6 dni podawano leki przeciwbiegunkowe (ryc.23). Najczęściej Smectę lub chemioterapeutyki otrzymywały dzieci w grupach wiekowych 7-12 miesięcy oraz 13 miesięcy - 3 lata (ryc.24).

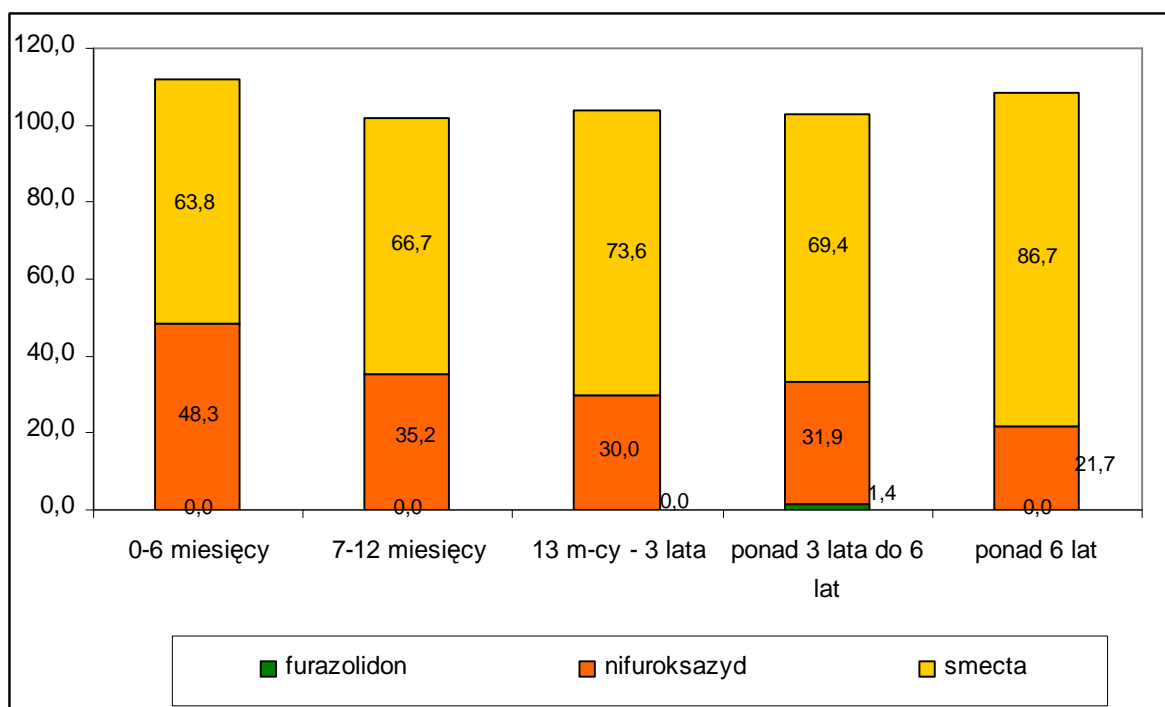
**Ryc.22 Stosowanie środków przeciwbiegunkowych w poszczególnych grupach wiekowych**



**Ryc.23 Stosowanie środków przeciwbiegunkowych w leczeniu hospitalizowanych dzieci a okres pobytu w szpitalu**



**Ryc.24 Rodzaj stosowanych środków przeciwbiegunkowych w leczeniu dzieci w zależności od wieku**



### 5.7.5 Antybiotyki

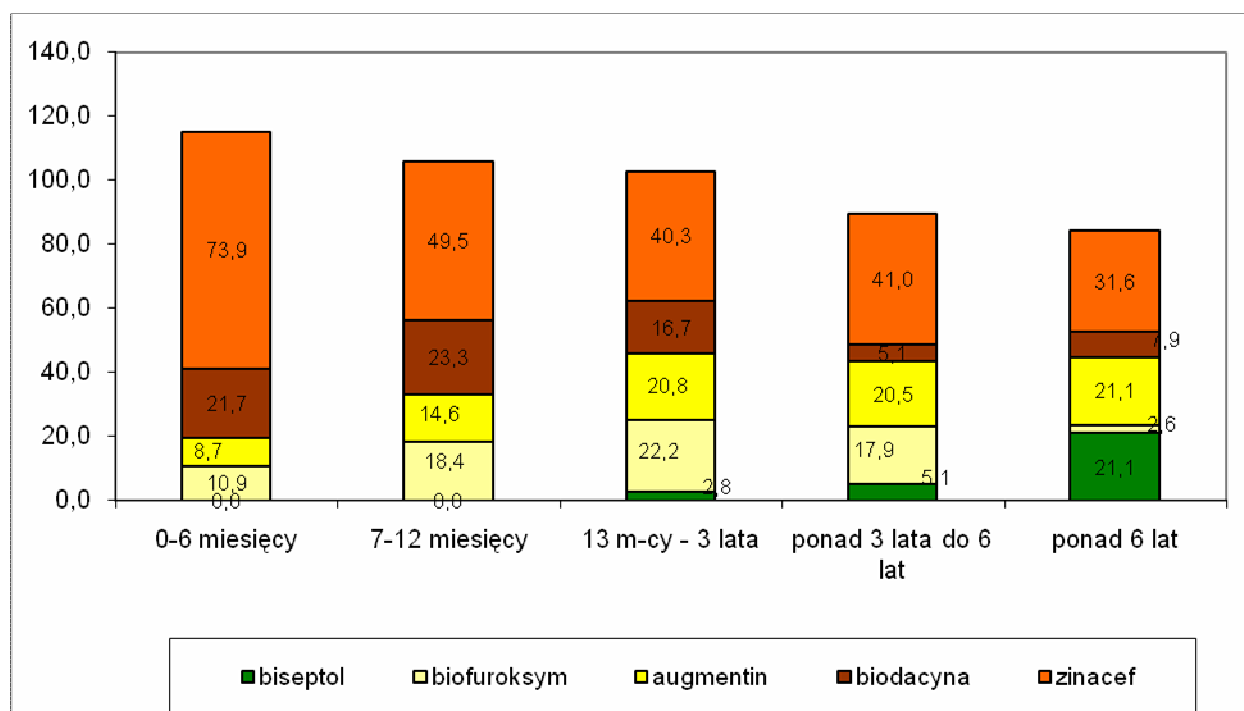
Terapię antybiotykową podejmowano u dzieci z ostrą biegunką i współistniejącymi chorobami infekcyjnymi. W grupie 404 dzieci z czystą biegunką (bez współistniejących chorób infekcyjnych) antybiotyków podano 24 dzieciom (5,9%).

W 553 osobowej grupie dzieci z biegunką i współistniejącymi chorobami infekcyjnymi antybiotyków zastosowano w 274 przypadkach (49,5% tej grupy dzieci).

Najczęściej stosowano: Cefuroksym (Zinacef - 47,7%, Biofuroksym - 16,1%), Biodacynę (17,1%) i Amoksylinę z kwasem klawulanowym (Augmentin - 16,8%) . W analizie antybiotykoterapii uwzględniono dodatkowo Sulfametoksazol/Trimetoprim (Biseptol - 4,0%) ponieważ, podobnie jak antybiotyki, chemioterapeutyk ten był podawany drogą dożylną (ryc.25).

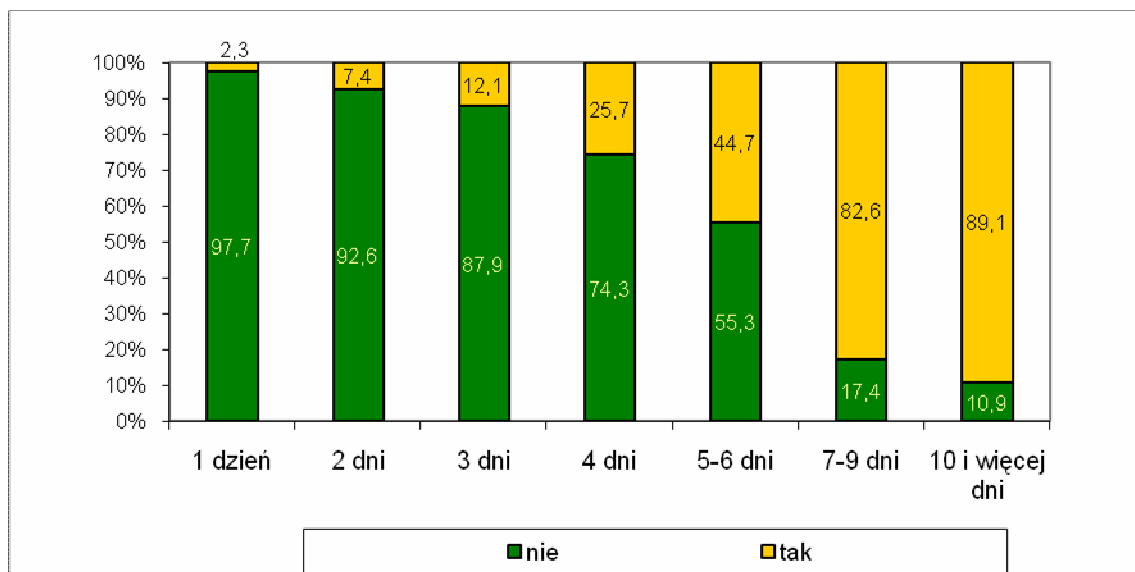
U pozostałych 279 dzieci (50,5%), mimo dodatkowej choroby, nie wprowadzono antybiotyku, gdyż najczęściej były to dzieci z nieżytem ucha środkowego wymagającym jedynie leczenia miejscowego lub dzieci z infekcjami wirusowymi.

**Ryc.25 Najczęściej stosowane antybiotyki w leczeniu dzieci z ostrą biegunką w grupach według wieku**



Cefuroksym (Zinacef i Biofuroksym) był antybiotykiem najczęściej podawanym w każdej grupie wiekowej (63,8%), u dzieci powyżej 1 roku życia ponad 1/5 miała wprowadzony Augmentin, a w grupie dzieci powyżej 6 roku życia równie często jak Augmentin stosowano Biseptol. Część dzieci, zwłaszcza w grupach najmłodszych otrzymywała równocześnie dwa antybiotyki, najczęściej cefuroksym z Biodacyną. Żadne z hospitalizowanych dzieci nie otrzymywało antybiotyku drogą doustną.

**Ryc.26 Stosowanie antybiotyków w leczeniu hospitalizowanych dzieci a okres pobytu w szpitalu**



Kryterium wprowadzenia antybiotykoterapii był rodzaj współistniejącej z ostrą biegunką choroby i jej przebieg.

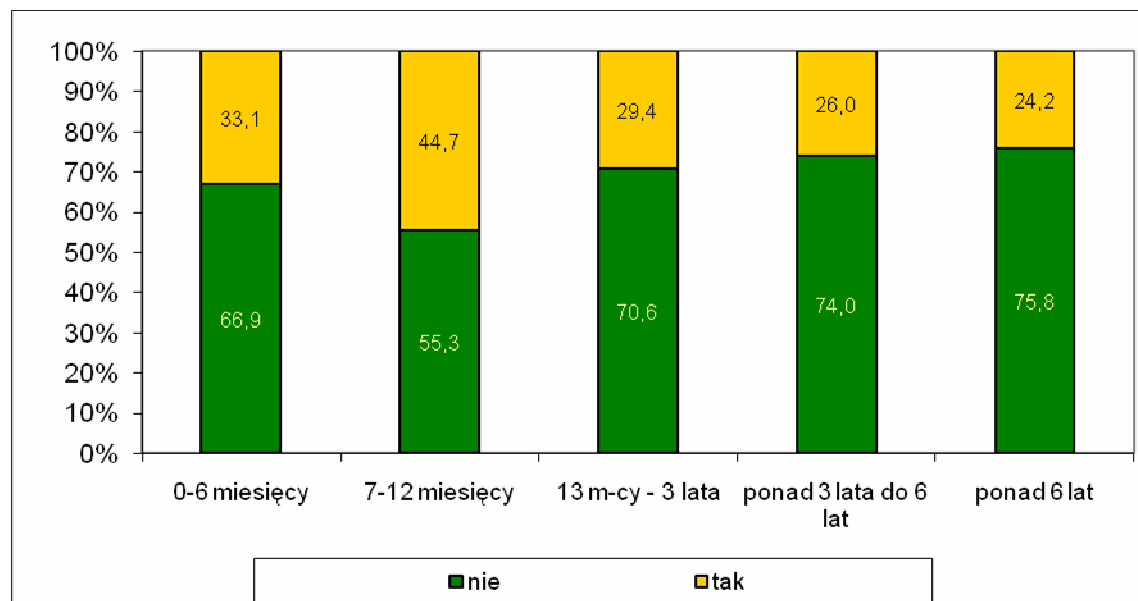
W grupie 263 dzieci z infekcjami układu oddechowego podawano antybiotyk w 219 przypadkach (83,3%), w grupie 152 dzieci z infekcjami ucha środkowego antybiotyk otrzymało 26 (17,1%), a w grupie 138 dzieci z innymi chorobami 29 (21%) było leczonych antybiotykiem.

Podanie antybiotyku najczęściej wiązało się z dłuższym niż 6 dni okresem hospitalizacji. Ponad 80% dzieci, które otrzymywały antybiotyk było leczonych 7 dni lub dłużej (ryc.26).

Wiek dziecka nie miał znaczenia w podjęciu decyzji o podaniu antybiotyku. Od 24,2% do 44,7% dzieci w każdym przedziale wiekowym otrzymywało antybiotyk (ryc.27). Ostrej biegunce u dzieci najmłodszych w 1 r.ż. w przedziale wiekowym 7-12 m.ż. i poniżej 7m.ż., częściej towarzyszyły choroby infekcyjne i miały one cięższy przebieg, dlatego w tej grupie wiekowej odsetek dzieci leczonych antybiotykiem był najwyższy.

**Ryc.27 Stosowanie antybiotyków w podziale według przedziałów wieku hospitalizowanych dzieci**





## 6 . Omówienie wyników i dyskusja

Ostra biegunka infekcyjna u dzieci jest nadal częstym problemem pediatrycznego leczenia podstawowego i szpitalnego. W skali świata liczbę przypadków ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego u dzieci poniżej 5 roku życia szacuje się na około 3 do 5 bilionów rocznie, w tym notuje się 1,5-2,5 mln zgonów.

Ostra biegunka o etiologii wirusowej jest główną przyczyną śmierci w krajach rozwijających się oraz wiodącą przyczyną zachorowalności i hospitalizacji dzieci w krajach uprzemysłowionych [7,19, 36,51]. Liczba zgonów zmniejszyła się w istotny sposób w latach 80 i 90 ubiegłego wieku dzięki światowej kampanii propagującej leczenie z zastosowaniem nawadniania doustnego. WHO, AAP oraz grupa robocza ESPGHAN/ESPID, a także biblioteka Cochrane rekomendują doustne nawadnianie i szybką realimentację w przypadkach biegunki o przebiegu łagodnym i umiarkowanym.

Najnowsze wytyczne dotyczące postępowania w ostrej biegunce u dzieci w Europie są wynikiem współpracy dwóch głównych towarzystw naukowych: ESPGHAN i ESPID. W sposób prosty i przejrzysty, w oparciu o długoletnie obserwacje i badania naukowe prezentują zalecenia dla lekarzy pierwszego kontaktu i lekarzy szpitalnych odnośnie postępowania z dzieckiem w okresie ostrej biegunki. Informują także o zakresie badań, które należy wykonać i uściślają wskazania do hospitalizacji. Niestety, zarówno praktyka ambulatoryjna, jak i szpitalna, często odbiegają od obowiązujących zaleceń. Częściowo wynika to z funkcjonujących od lat schematów leczenia, braku znajomości aktualnych zaleceń, a także z ograniczeń finansowych polskich szpitali, zwłaszcza powiatowych.

Oprócz obowiązku zgłaszania biegunek bakteryjnych, w Polsce od 2005 roku istnieje obowiązek zgłaszania również biegunek o etiologii wirusowej. Statystykę tych zachorowań prowadzi Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Wskaźnik zapadalności na biegunkę rotawirusową wzrastał w latach 2005-2008 od 26,2/100 tysięcy populacji w roku 2005 do 62,1/100 tysięcy w roku 2008 [54]. Najprawdopodobniej w dużym stopniu tak wysoki wzrost zachorowalności na ostrą biegunkę rotawirusową wynika ze zwiększonej liczby wykonywanych w tym kierunku badań i lepszej zgłaszalności. Prezentowane wskaźniki zapadalności na biegunkę rotawirusową odnoszą się do całej populacji. Zakładając, że około 90% przypadków biegunki rotawirusowej dotyczy dzieci poniżej 5 roku życia, wskaźniki zapadalności w tej grupie wiekowej są wielokrotnie wyższe. Dane epidemiologiczne są jednak niepełne, ponieważ 97% zgłoszeń dotyczy dzieci hospitalizowanych. W

liczbach bezwzględnych oznacza to, że średnio 20 tysięcy dzieci zakażonych rotawirusami wymaga hospitalizacji rocznie w Polsce. W dyskusji i omówieniu wyników przyjęto konwencję analizy polegającą na porównywaniu wyników własnych z podobnymi parametrami przedstawionymi w kierunkowych publikacjach. I tak dla przypomnienia podstawowych założeń pracy ponowiona zostaje informacja, iż badania wykonano w latach 2006-2010 na 957 osobowej grupie dzieci w wieku od 0 do 18 r.ż. Ten przedział wiekowy objęty jest opieką oddziału dziecięcego SPZOZ w Wągrowcu.

Wykazany w kolejnych latach badania rosnący odsetek dzieci z ostrą biegunką wśród ogółu hospitalizowanych dzieci potwierdza narastającą skalę problemu.

W pracy przyjęto, iż podobnie jak w innych publikacjach ostra biegunka w szpitalu powiatowym wywołana będzie przede wszystkim etiologią bakteryjną i wirusową [69].

Badania wymazu z odbytu w kierunku etiologii bakteryjnej wykonywano rutynowo. W czasie pięcioletniej obserwacji stwierdzono 48 przypadków salmonellozy w różnych grupach wiekowych: 6 przypadków w grupie od 0 do 6 miesiąca życia, 5 przypadków w grupie między 7 a 12 miesiącem życia, 15 przypadków w grupie od 13 miesiąca do 3 roku życia, 9 w grupie między 3 a 6 rokiem życia i 13 powyżej 6 roku życia.

Pojedyncze przypadki biegunki salmonellozowej występowały w ciągu całego roku, nie stwierdzono sezonowości tego typu infekcji. W latach 2006-2010 w styczniu odnotowano 6, w lutym 3, w marcu 3, w kwietniu 2, w maju 5, w czerwcu 4, w lipcu 6, w sierpniu 5, we wrześniu 1, w październiku 6, w listopadzie 5 i w grudniu 2 przypadki biegunki salmonellozowej. W badaniach bakteriologicznych nie stwierdzono ani razu innego niż *Salmonella* patogenu bakteryjnego.

Badania kału na obecność rotawirusa wykonywano w badanej populacji dopiero od roku 2009. Badania te wykonywano sporadycznie, w wybranych przypadkach, zaś o ich zasadności decydował lekarz dyżurny. W latach 2009-2010 wykonano 41 takich badań, uzyskując wynik dodatni w 9 przypadkach. W roku 2009 odnotowano 3 przypadki ostrej biegunki o etiologii rotawirusowej w miesiącu kwietniu, a w roku 2010 po 1 przypadku w lutym, kwietniu i maju oraz 3 przypadki biegunki rotawirusowej w miesiącu czerwcu. Biegunki o tej etiologii dotyczyły w 2 przypadkach dzieci w grupie wiekowej między 7 a 12 miesiącem życia i w 7 przypadkach dzieci w grupie wiekowej od 13 miesiąca życia do 3 roku życia. Zbyt mała ilość

wykonywanych badań w kierunku rotawirusa uniemożliwiła dokładną analizę czynnika etiologicznego ostrej biegunki.

Kolejnym celem rozprawy było określenie **struktury wiekowej** charakterystycznej dla infekcji biegunkowych. W badanej 957 osobowej grupie dzieci 650 przypadków ostrej biegunki dotyczyło dzieci poniżej 3 roku życia, co stanowi 68% wszystkich dzieci hospitalizowanych z ostrą biegunką w badanym przedziale czasu. Potwierdza to doniesienia o szczególnej podatności tej grupy wiekowej na infekcje przewodu pokarmowego [7,18].

W poszczególnych latach obserwowano **przewagę liczebną chłopców** przyjmowanych do szpitala z rozpoznaniem ostrej biegunki. Stanowili oni 53,8% badanej grupy, ale różnica nie była istotna statystycznie.

Analizując częstość występowania ostrej biegunki w poszczególnych miesiącach w kolejnych latach stwierdzono, że największa liczba dzieci z objawami biegunki jest przyjmowana w miesiącu marcu (wyższa o 68,3% niż przeciętnie w roku) oraz w styczniu (wyższy o 42% poziom zachorowań niż przeciętnie w roku). Natomiast najniższy poziom zachorowań z rozpoznaniem biegunki występuje w miesiącu wrześniu (niższy o 46,7% niż przeciętnie w roku) i październiku (niższy o 39,4% niż przeciętnie w roku). Dlatego ten okres zachorowań sugeruje etiologię wirusową biegunek. Ponieważ **sezonowość** przypadająca na miesiące zimowo-wiosenne jest typowa dla infekcji rotawirusowych, o czym donosi wielu autorów [10,21,45,49]. Według niektórych badaczy szczyt zachorowań na biegunki rotawirusowe przypada na miesiące jesienno-zimowe, skąd nazwa anglosaska „choroba zimowych wymiotów” [42,57]. Polscy autorzy obserwowali dwa szczyty zachorowań przypadające na listopad i grudzień oraz maj [68], inni natomiast największą liczbę zachorowań odnotowali w styczniu i kwietniu [18,20,38]. Różnice występowania szczytów zachorowań zależą w naszym klimacie od warunków temperaturowych. Długa i mroźna zima przesuwają szczyt zachorowań na miesiące wiosenne [32]. Istnieją doniesienia o wiosenno-letnich biegunkach wywołanych norowirusami, które obok rotawirusów są drugą przyczyną ostrej biegunki wirusowej u dzieci w Polsce [53]. Poznanie czynnika etiologicznego wymaga dokładnych badań molekularnych, co pozwoli w przyszłości na opracowanie skutecznej szczepionki [19,52].

W pracy określono również **długość hospitalizacji** dzieci z ostrą biegunką. Średni czas hospitalizacji ogółu dzieci z ostrą biegunką wynosił 4,3 dnia.

Analiza statystyczna nie wykazała różnic w długości pobytu w szpitalu w latach 2006-2010. Natomiast obserwowano różnice w długości pobytu dzieci w szpitalu w zależności od wieku. Najdłuższej hospitalizacji wymagały dzieci najmłodsze, dla których średni czas hospitalizacji wynosił 5,4 dnia (grupa od 0 do 6 miesiąca życia) i 5,15 dnia (grupa od 7 do 12 miesiąca życia). Warto podkreślić fakt, że aż 25% najmłodszych pacjentów było hospitalizowanych dłużej niż 8 dni. Średni czas hospitalizacji dzieci z ostrą biegunką wynosił 4,3 dnia i był zbliżony do wyników badań angielskich i amerykańskich, w których średni czas hospitalizacji wynosił 5,5 dnia [63,65]. Inne badania pochodzące a Wielkiej Brytanii podają średni czas hospitalizacji 2 dni [66]. Różnice te mogą wynikać ze stopnia nasilenia choroby, z różnych kryteriów zwalniania pacjentów do domu, odmiennych metod leczenia a także czynników socio-ekonomicznych, które w polskich warunkach odgrywają ważną rolę w podjęciu decyzji o hospitalizacji dziecka.

Różnice czasu hospitalizacji w SPZOZ w Wągrowcu dotyczyły również dzieci z tzw. "czystą biegunką" oraz tych, u których bieguncie towarzyszyły inne choroby.

W pierwszej grupie (z czystą biegunką) czas hospitalizacji wynosił od 1 do 8 dni, średnio 2,97 dnia, nie stwierdzono istotnych różnic statystycznych w długości hospitalizacji w poszczególnych grupach wiekowych.

Natomiast w drugiej grupie (z biegunką i chorobami współistniejącymi) czas hospitalizacji wynosił od 1 do 15 dni, średnio 4,95 dnia.

Najdłużej hospitalizowane były dzieci z biegunką i współistniejącymi infekcjami układu oddechowego. Średni czas hospitalizacji w tej grupie wynosił 6,55 dnia.

Można więc stwierdzić, że obecność choroby współistniejącej z ostrą biegunką powodowała wydłużenie czasu hospitalizacji. Brak jednolitych kryteriów zwalniania hospitalizowanego dziecka do domu utrudnia porównanie przebiegu ostrej biegunki u dzieci w różnych ośrodkach lecznictwa zamkniętego.

Wśród **chorób współistniejących** z ostrą biegunką u dzieci były infekcje układu oddechowego, zapalenia ucha środkowego i inne choroby, głównie dotyczące układu moczowego. Dzieci z tzw. „czystą biegunką” było 404, co stanowi 43% ogółu badanej grupy, natomiast dzieci z biegunką i współistniejącymi chorobami było 553, co stanowi 57%. W grupie chorób współistniejących z ostrą biegunką w 263 przypadkach (27,5%) były to infekcje układu oddechowego. Poczynione obserwacje własne dotyczące częstości występowania biegunki izolowanej i biegunki współistniejącej z innymi chorobami są zbieżne ze spostrzeżeniami innych polskich

autorów [12,21]. Według niektórych z nich infekcje układu oddechowego towarzyszą ostrym biegunkom rotawirusowym u 20% dzieci [21], według innych nawet u 33,9% dzieci [12]. Może to przemawiać za opisywaną przez wielu autorów drogą kropelkową przenoszenia wirusa [16, 55].

Dość często, bo u 152 dzieci stwierdzano również współistniejące z biegunką zapalenie ucha środkowego. Inne choroby towarzyszące biegunce, głównie dotyczące układu moczowego wystąpiły u 138 dzieci. Na podstawie danych z wywiadu lekarskiego ustalono, że objawy biegunkowe w części przypadków były poprzedzone objawami nieżytu górnych dróg oddechowych, a towarzyszące biegunce wymioty częściej predysponowały do zmian zapalnych ucha środkowego.

Rozpoznanie innych chorób współistniejących z ostrą biegunką ustalano na podstawie wykonywanych badań przedmiotowych, obrazowych, laboratoryjnych lub konsultacji.

Spośród badań laboratoryjnych analizowano **stężenie białka C-reaktywnego**, które jest czułym wskaźnikiem procesu zapalnego. Badania CRP nie były wykonywane rutynowo u każdego pacjenta z rozpoznaniem ostrej biegunki.

W niniejszej pracy wykorzystano do analizy losowo wybranych 50 pacjentów z tzw. "czystą biegunką", u których oznaczono przy przyjęciu wartość CRP. W 38 przypadkach wartości CRP mieściły się w granicach normy laboratoryjnej, w 12 przypadkach przekraczały wartość przyjętą za prawidłową, czyli 10mg/l.

Maksymalna stwierdzona wartość CRP wynosiła 56mg/l.

Nie stwierdzono zależności podwyższonej wartości CRP od wieku hospitalizowanego dziecka. Ponieważ badanie wartości CRP nie było powtarzane w trakcie leczenia szpitalnego, nie można ocenić znaczenia tego parametru jako markera aktywności stanu zapalnego u dzieci z biegunką hospitalizowanych w SPZOZ w Wągrowcu.

Szczegółowej analizie poddano **sposób leczenia** dzieci z ostrą biegunką hospitalizowanych w SPZOZ w Wągrowcu w latach 2006-2010 w odniesieniu do aktualnych wytycznych.

Zalecane przez ESPGHAN/ESPID jako postępowanie z wyboru **nawadnianie doustne** w celu uzupełniania płynów oraz wyrównywania gospodarki elektrolitowej i kwasowo-zasadowej rzadko było stosowane. Zaledwie 11,5% badanej grupy dzieci nie miało podawanych kroplowych wlewów nawadniających, zdecydowana większość (88,5%) otrzymywała kroplówki. Należy przypuszczać, że ścisłe ustalenie sposobu nawadniania doustnego przez gremia ekspertów (np. WHO,

ESPGHAN/ESPID) może być wskazaniem dla krajów rozwijających się, w których możliwość stosowania kroplowych wlewów nawadniających rzadziej jest dostępna. Przyjąć należy, że określenie w wytycznych ścisłych wskazań do nawadniania dożylnego miało na celu zapobieżenie ewentualnym powikłaniom leczenia dożylnego (np. zapalenie żył) i uświadomienie większej skuteczności leczniczej stosowania DPN (szybsze wprowadzanie żywienia doustnego, szybsze ustępowanie kwasicy) [17]. Metaanaliza 16 badań z randomizacją, w których uczestniczyło 1545 dzieci do 15 roku życia chorych na ostry nieżyt żołądkowo-jelitowy (z różnych krajów i regionów geograficznych świata) wykazała, że nawadnianie doustne jest co najmniej tak samo skuteczne jak dożylnie, skraca czas hospitalizacji i zmniejsza ryzyko poważnych działań niepożądanych [78].

W trakcie pięcioletniej obserwacji nie stwierdzono wprawdzie powikłań zapalno-zakrzepowych nakłuwanych żył, ale dzieci nawadniane dożylnie bardziej odczuwały stres szpitalny i częściej wymagały podawania leków uspokajająco-nasennych. Stosowanie nawadniania dożylnego wynika prawdopodobnie z utrwalonego przekonania lekarzy o mniejszej skuteczności nawadniania doustnego lub przez zgłąbnik nosowo-żołądkowy. W nawadnianiu doustnym rzadko korzystano z DPN preferowanych przez ESPGHAN/ESPID. Najczęściej stosowane PWE, marchwianka, woda mineralna lub herbatka nie spełniają kryteriów DPN zalecanego w leczeniu ostrej biegunki u dzieci. Również **postępowanie żywieniowe** często nie było zgodne z zaleceniami ESPGHAN/ESPID. Powrót do żywienia z okresu przed wystąpieniem objawów biegunki następował wprawdzie po 4-6 godzinach, ale zalecano stopniowe rozszerzanie diety, wprowadzając mniejsze porcje mleka lub dietę sucharkowo-ryżowo-marchwiową i stopniowo zwiększano kolejne porcje posiłku oraz uzupełniano jego skład. Schemat taki wypracowano w ciągu wieloletniej obserwacji, która wykazała, że szybki powrót do normalnej diety nie zawsze jest możliwy ze względu na brak łaknienia dziecka, jego lęk przed ponownym bólem brzucha lub wymiotami, a niekiedy nawrót dolegliwości.

W wielu badaniach przeprowadzonych w krajach rozwijających się potwierdzono bezpieczeństwo stosowania pokarmów na bazie warzyw bogatych w skrobię, podkreślając ich niską cenę i powszechną dostępność. W krajach rozwiniętych skuteczność takiej diety (często stosowanej w Polsce marchwianki) nie była przedmiotem oceny [76]. Natomiast zgodnie z wytycznymi ESPGHAN/ESPID w przypadku karmienia dziecka piersią zalecano utrzymanie tego karmienia.

W ostrej biegunce nie zalecano w trakcie hospitalizacji zmiany mleka modyfikowanego, kontynuując podawanie mleka stosowanego wcześniej, chociaż według danych Sochy [74] w Polsce około 13% dzieci po ostrej biegunce wykazuje objawy nietolerancji laktozy. Zwykle jednak nie wymaga ona stosowania diety eliminacyjnej.

W leczeniu farmakologicznym u ponad połowy dzieci (58,7%) podawano **leki przeciwwymiotne** (promethazine, phenobarbital), wykorzystując również ich działanie uspokajająco-nasenne. Miało to niewątpliwy związek z częstym stosowaniem nawadniania dożylnego i koniecznością uspokojenia dziecka. Wymioty są typowym objawem ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego wywołanego przez rotawirusy, utrzymują się przez pierwsze 1-3 dni i stanowią często przeszkodę w stosowaniu nawadniania doustnego. Badania dotyczące stosowania leków przeciwwymiotnych w USA, Kanadzie i kilku krajach europejskich (Hiszpania, Włochy, Niemcy, Wielka Brytania) wykazały, że użycie tych leków w ostrej biegunce jest częste w praktyce klinicznej, mimo iż standardy postępowania nie zalecają ich podawania. Oszacowano, że 68% dzieci w Niemczech, 75% we Francji i 1,6% w Wielkiej Brytanii otrzymywało leczenie przeciwwymiotne. Dimenhidrinat (lek antyhistaminowy) był najczęściej stosowany w Niemczech i Kanadzie, w USA najczęściej stosowano prometazynę, a w Hiszpanii, Francji i we Włoszech podawano domperidon (antagonista receptora dopaminowego). Dość często stosowano również metoklopramid. W najmniejszym procencie we wszystkich badanych krajach zalecano ondasetron (antagonista receptora serotoninowego), mimo że jego skuteczność terapeutyczną potwierdzono w wyniku badania opublikowanego przez N.Pfeila i wsp. [56].

Według wytycznych ESPGHAN/ESPID nie ma wskazań do stosowania leków przeciwwymiotnych u wymiotujących dzieci z ostrym nieżytem żołądkowo-jelitowym, chociaż nie można wykluczyć, że w przyszłości będzie konieczna weryfikacja zalecenia dotyczącego podawania ondasetronu. Niestety w polskich warunkach stosowanie tego leku może być ograniczone ze względów ekonomicznych. Pomimo że ESPGHAN/ESPID nie zalecają rutynowego podawania leków przeciwwymiotnych, ich stosowanie u niektórych dzieci okazuje się niezbędne.

Na przebieg ostrej biegunki u dzieci korzystny wpływ wywierają **probiotyki**. Mimo że nie analizowano skuteczności leczniczej podawanych probiotyków, a tylko ich rodzaj, to jednak z uwagi na rozszerzające się zainteresowanie nimi przez



badaczy w wielu krajach, zdecydowano o przedstawieniu w rozprawie obecnie obowiązującego stanowiska dotyczącego ich stosowania, zwłaszcza w ostrych biegunkach u dzieci. Aktualnie na liście probiotycznych bakterii lub drożdży znajduje się wiele szczepów, będących składnikami szeregu probiotycznych preparatów farmakologicznych, a także mleka modyfikowanego dla niemowląt. Udokumentowane pozytywne działanie probiotyków spowodowało powszechne ich stosowanie w chorobach przewodu pokarmowego o etiologii infekcyjnej, w nietolerancji laktozy, zaparciach, kolkach niemowlęcych i otyłości [81]. Wykazano również działanie probiotyków w zapobieganiu alergii pokarmowej i próchnicy zębów [3]. Probiotyki są powszechnie uznawane za bezpieczne, uzyskały nawet status GRAS (ang.: Generally Recognized As Safe – Powszechnie Uznawane za Bezpieczne) przyznany przez FDA (ang.: Food and Drug Administration – Ministerstwo Żywności i Leków). Uważa się, że ryzyko związane z zakażeniem bakteriami probiotycznymi jest znikome, zalecana jest jednak ostrożność przy ich stosowaniu u wcześniaków, pacjentów z niedoborem odporności, ciężko chorych w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Stosowanie probiotyków jako terapii uzupełniającej wraz z DPN w ostrej biegunce u dzieci jest uzasadnione tylko w odniesieniu do określonych szczepów probiotycznych i w odpowiedniej dawce [13,80]. ESPGAN/ESPID w aktualnych wytycznych dotyczących leczenia ostrej biegunki u dzieci dopuszcza podawanie probiotyków o udowodnionej skuteczności takich jak *Lactobacillus GG* i *Saccharomyces boulardi*, przestrzegając przed możliwością zagrożeń w postaci antybiotykooporności lub przeniesienia tej cechy na inne bakterie w przypadku podawania dowolnych probiotyków. Przeprowadzone we Francji i Libanie w 2010r. wieloośrodkowe badania wpływu suplementacji mleka probiotykiem *Saccharomyces boulardi* podawanego dzieciom z ostrą biegunką wykazały znamienne skrócenie czasu trwania biegunki i szybszy powrót masy ciała niż w przypadku żywienia mlekiem standardowym [35].

W badanej grupie dzieci z ostrą biegunką hospitalizowanych w SPZOZ w Wągrowcu do najczęściej podawanych probiotyków należały Lakcid i Lacidofil. Jedna ampułka Lakcidu zawiera 2 mld bakterii *Lactobacillus rhamnosus*, które wykazują odporność na kwas solny i sole kwasów żółciowych, obniżają pH w jelitach, zapobiegając rozwojowi bakterii chorobotwórczych. Jedna kapsułka Lacidofilu zawiera 2mld bakterii *Lactobacillus rhamnosus R0011* i *Lactobacillus acidophilus R0052*, które pomagają w utrzymaniu prawidłowego składu flory bakteryjnej

przewodu pokarmowego. Wyniki metaanalizy z udziałem wyżej wymienionych szczepów bakteryjnych potwierdzają ich skuteczność w zmniejszeniu nasilenia objawów biegunki u dzieci, skracając czas trwania epizodów ostrej biegunki średnio o 1 dzień. Badania nie są jednak jednorodne i dlatego probiotyki te nie są rekomendowane przez ESPGHAN/ESPID w leczeniu ostrej biegunki u dzieci, zaś rekomendację uzyskały np. *Lactobacillus rhamnosus* GG (Dicoflor) [81].

Zarówno Lakcid jak i Lacidofil są stosowane w leczeniu uzupełniającym dzieci hospitalizowanych z przyczyn infekcyjnych w oddziale dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu od wielu lat. Niewątpliwą zaletą tych preparatów jest ich łatwa rozpuszczalność, dobra tolerancja przez dzieci i niska, często promocyjna cena dla szpitala.

Badania nad korzystnym wpływem probiotyków w różnych chorobach, zwłaszcza infekcjach biegunkowych są prowadzone w wielu krajach świata. W latach 2009-2010 w Hiszpanii przeprowadzono analizę wpływu szczepu *Lactobacillus salivarius* jako suplementu mleka następnego u 6 – miesięcznych niemowląt, udowadniając bezpieczeństwo i dobrą tolerancję tego probiotyku [39]. Istnieją również doniesienia naukowe z Włoch z 2010 roku o korzystnym wpływie prebiotyków i cynku dodawanych do DPN podawanego dzieciom z ostrą biegunką [58]. Potwierdzają to badania przeprowadzone w 2010 i w 2011 roku w Indiach. U dzieci poniżej 6 miesiąca życia z ostrą biegunką stosowano DPN z dodatkiem cynku, wykazując lepszy efekt leczniczy niż w przypadku standardowego DPN [44]. Być może kolejne udokumentowane doniesienia naukowe wpłyną na modyfikację zaleceń ESPGHAN/ESPID dotyczących leczenia ostrej biegunki u dzieci.

Spośród leków przeciwbiegunkowych jako terapię wspomagającą standardowe nawadnianie ESPGHAN/ESPID dopuszczają stosowanie **smectynu dwuoktanościennego** jako leku o zdolnościach wiązania endo- i egzotoksyn. W oddziale dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu Smecta była najczęściej podawanym lekiem przeciwbiegunkowym w każdej grupie wiekowej (średnio 72% leczonych), dominowała u dzieci powyżej 6 roku życia (86,7% ).

Dzieci najmłodsze gorzej tolerowały Smectę ze względu na jej smak i częściej w tej grupie wiekowej decydowano się na zmianę leku, podając **Nifuroksazyd** lub **Furazolidon**, albo wprowadzano od początku kuracji jeden z tych leków zwłaszcza przy podejrzeniu bakteryjnej etiologii ostrej biegunki. Oba te leki, pochodne

nitrofuranu, wykazują działanie przeciwbakteryjne na patogenne szczepy *E.Coli*, *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp* [29].

Wytyczne ESPGHAN/ESPID zakładają tendencję ostrej biegunki do samoistnego ustępowania niezależnie od rodzaju drobnoustroju wywołującego chorobę, tym bardziej, że w chwili zgłaszania się pacjenta, patogen nie jest znany. Dlatego ESPGHAN/ESPID nie rekomendują rutynowego podawania pochodnych nitrofuranu. Pomimo tego powyższe leki nadal są często stosowane w leczeniu ostrej biegunki u dzieci.

W badanej grupie 957 dzieci z ostrą biegunką było 404 dzieci, u których nie występowały inne choroby infekcyjne. Zdecydowana większość dzieci tej grupy nie otrzymywała **antybiotyku** (94,1%). U 24 dzieci (5,9%) włączono dożylną terapię antybiotykową wobec utrzymujących się objawów gorączkowych i podejrzenia etiologii bakteryjnej biegunki. Pozostała 553 osobowa grupa dzieci oprócz objawów biegunkowych manifestowała objawy infekcji układu oddechowego, ucha środkowego lub układu moczowego. Wśród dzieci tej grupy w 274 przypadkach (49,5%) podano antybiotyk z powodu rozpoznania bakteryjnego zapalenia płuc, oskrzeli, noso-gardła, ucha środkowego lub dróg moczowych, potwierdzonego w wielu przypadkach, chociaż nie zawsze badaniem bakteriologicznym. Powodem włączenia terapii antybiotykami dożylnymi było także podejrzenie bakteryjnej etiologii biegunki przy niemożności podania leku przeciwbakteryjnego drogą doustną. Postępowanie takie było podyktowane ogólnym stanem zdrowia i indywidualnym doświadczeniem lekarza prowadzącego pacjenta.

ESPGHAN/ESPID zalecają stosowanie antybiotyku w ostrej biegunce u dzieci jedynie w wyjątkowych sytuacjach. Wskazaniem do antybiotykoterapii jest mikrobiologicznie udowodniona infekcja pałeczką *Shigelli*, a w grupie wysokiego ryzyka zakażenie pałeczką *Salmonelli*. Antybiotyki mają również zastosowanie w leczeniu zakażeń wywołanych przez *Campylobacter* lub enteropatogenne i enterotoksyczne szczepy *Escherichia coli*. W praktyce szpitala powiatowego wobec kilkudniowego okresu oczekiwania na wynik wymazu bakteriologicznego, który przekracza niejednokrotnie okres hospitalizacji dziecka jest niekiedy włączana antybiotykoterapia.

Postępowanie takie nie jest jednak rutynowe, a podanie antybiotyku zawsze poprzedza rozważenie potencjalnych korzyści i ewentualnych działań niepożądanych. Najczęściej stosowanym antybiotykami były cefuroksym (63,8%), ze

względu na szerokie spektrum działania bakteriobójczego w stosunku do bakterii Gram ujemnych i Gram dodatnich. Decyzję o podaniu antybiotyku podejmowano na podstawie przebiegu choroby, niezależnie od wieku dziecka. Najczęściej jednak antybiotykoterapia dotyczyła dzieci najmłodszych (w grupie wiekowej 7-12 miesięcy 44,7%, w grupie 0-6 miesięcy 33,1% dzieci otrzymywało antybiotyk), ponieważ towarzyszące infekcje częściej występowały w tej grupie i były bardziej nasilone.

Opublikowane w 2010r. wyniki przekrojowego badania ankietowego dotyczącego leczenia domowego ostrych biegunek u dzieci, przeprowadzonego w Pradze wykazały, że najczęściej podawanymi płynami nawadniającymi była herbata czarna (86,2%) i woda mineralna (41,9%). DPN podawano jedynie u 1,9% dzieci z epizodem ostrej biegunki. Pełnowartościowa dieta była wprowadzana rzadko (u 5,2% dzieci), większość dzieci miała dietę modyfikowaną (75,2%). U 52,4% dzieci stosowano leki (najczęściej smectyn i/lub probiotyk, a w 6,4% przypadków leki przeciwdrobnoustrojowe) [33].

W leczeniu ambulatoryjnym biegunek dziecięcych w Polsce stosowanie DPN odpowiadających wytycznym ESPGHAN/ESPID jest również mało rozpowszechnione. Doktorantka podziela tę obserwację w oparciu o doświadczenie własne i znane jej trudności w promowaniu aktywnej postawy rodziców/opiekunów dziecka w zakresie nawadniania. Być może wczesne nawadnianie odpowiednim DPN, wczesna realimentacja i ograniczenie szerokiego stosowania leków przeciwdrobnoustrojowych w leczeniu ostrej biegunki zmniejszyłoby liczbę dzieci wymagających późniejszej hospitalizacji.

Istotną rolę ogrywa także świadomość społeczeństwa w zakresie korzyści wynikających z powszechnych **szczepień ochronnych**. Przeprowadzone w 2009 roku we Francji ankietowe badanie matek posiadających co najmniej jedno dziecko w wieku poniżej 2 roku życia wykazało wysoką świadomość zagrożeń związanych z ostrym nieżytem żołądkowo-jelitowym o etiologii rotawirusowej u dzieci. Prawie wszystkie matki (94%) uważały tę chorobę za ciężką, zaraźliwą, często związaną z hospitalizacją dziecka z powodu wymiotów i odwodnienia. Ponad 88% ankietowanych matek pozytywnie odniosło się do doustnej szczepionki i zadeklarowało zamiar zaszczepienia kolejnego dziecka przeciwko rotawirusom [27]. Na zakażenie rotawirusami narażone są wszystkie niemowlęta i małe dzieci.

Ponieważ nie są znane czynniki ryzyka pozwalające przewidzieć wystąpienie ciężkiej postaci zakażenia, a w konsekwencji hospitalizacji a nawet zgonu, nie jest

możliwe podawanie szczepionki przeciwko rotawirusom tylko dzieciom z grupy ryzyka. Dlatego powszechne szczepienie wszystkich niemowląt może skutecznie zmniejszyć zachorowalność na ostrą biegunkę rotawirusową i zapobiec jej skutkom [7,36].

Ostre biegunki u dzieci, jak wynika z cytowanych w różnych miejscach w rozprawie prac, stanowią nadal bardzo poważny problem w różnych formach i na różnych poziomach leczenia pediatricznego (także szpitalnego) [41]. Są one przede wszystkim następstwem zakażeń wirusowych [20,21,38,49] a następnie bakteryjnych, co potwierdzono także wynikami własnymi. Klinicznie charakteryzują się niezwykle szybko pojawiającą się biegunką z lub bez wymiotów, nudnościami, gorączką i bólem brzucha. Niezależnie od przyczyny współcześnie zalecane, a nawet rekomendowane przez organizacje międzynarodowe (WHO, UNICEF, USAID), a także krajowe (np. w Polsce PTGHiŻ.Dz.) postępowanie terapeutyczne obejmuje przede wszystkim aktywne adekwatne do strat nawadnianie w celu leczenia różnej wielkości stopnia odwodnienia. Niestety nie zawsze ocena ta jest łatwa i wiarygodna nawet z użyciem opisanych w piśmiennictwie skal (WHO, Gorelick, CDS) . Opublikowana ostatnio praca, będąca metaanalizą wykonaną w oparciu o dane z Medline, Embase, The Cochrane Library, wskazuje na stałą aktualność konieczności właściwego, aktywnego postępowania diagnostycznego i możliwie zgodnego z rekomendacjami międzynarodowymi postępowania leczniczego. W oparciu o przegląd systematyczny 42 prac naukowych stwierdzić należy, iż do takiego postępowania należą: szczepienia przeciw rotawirusom w celu zapobiegania zapaleniu żołądkowo-jelitowemu, nawadnianie enteralne (doustne lub dożołądkowe), żywienie dietą bezlaktozową, podawanie cynku, loperamidu i probiotyków, a także w uzasadnionych przypadkach ondansetronu w celu leczenia wymiotów) [15].

Odnosząc do powyższych stwierdzeń uzyskane wyniki i mając na uwadze fakt, że sposób leczenia dzieci z ostrą biegunką (na przykładzie analizowanego oddziału pediatricznego w jednym z polskich szpitali powiatowych) nie zawsze był zgodny z zaleceniami ESPGHAN/ESPID przyjęte postępowanie lecznicze uznać należy jednak za skuteczne i bezpieczne. Dowodem na to jest fakt, że żadne z hospitalizowanych w latach 2006-2010 dzieci z ostrą biegunką nie zmarło.

## **7. Wnioski**

1. Ostra biegunka jest częstą przyczyną hospitalizacji na oddziałach dziecięcych szczególnie w szpitalach pierwszego stopnia referencji.
2. Prawdopodobnie częstsza etiologia wirusowa ostrych biegunek u dzieci jest jeszcze niedostatecznie potwierdzana badaniami testowymi kału, stąd ocena skali zjawiska w regionie oddziałów szpitala powiatowego może być tylko szacunkowa.
3. Sposób leczenia dzieci z ostrą biegunką na przykładzie analizowanego oddziału pediatrycznego w szpitalu powiatowym nie zawsze był zgodny w 5-leciu 2006-2010 z zaleceniami ESPGHAN/ESPID. Najczęściej wyraża się to preferowaniem nawadniania dożylnego, zbyt częstym podawaniem leków przeciwwymiotnych i antybiotyków oraz probiotyków o nieudokumentowanej skuteczności.
4. Ostre biegunki infekcyjne u dzieci wykazują sezonowość o największym nasileniu w miesiącach zimowo-wiosennych.
5. Szczególną podatność na infekcje przewodu pokarmowego wykazują dzieci poniżej 3 roku życia.
6. Czas hospitalizacji jest dłuższy u dzieci poniżej 1 roku życia i wydłuża się u dzieci ze współistniejącymi chorobami infekcyjnymi, zwłaszcza układu oddechowego.
7. Pomimo braku pełnej spójności postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z wytycznymi ESPGHAN/ESPID sposób leczenia ostrych biegunek u dzieci w warunkach szpitala powiatowego skutkuje dobrym efektem leczniczym w okresie kilkudniowej hospitalizacji.
8. Uświadomienie korzyści z karmienia niemowląt piersią i ich częstsze wdrożenie w praktyce oraz wprowadzenie powszechnych szczepień rotawirusowych stanowi istotną drogę do obniżenia zapadalności na ostre biegunki, zwłaszcza o ciężkim przebiegu.

## **8. Streszczenie**

Ostra biegunka infekcyjna u dzieci jest nadal częstym problemem pediatrycznego leczenia szpitalnego. Spośród wielu czynników infekcyjnych rotawirusy są uważane za główną przyczynę ostrej biegunki u dzieci poniżej 5 roku życia. Szacunkowo każdego roku u dzieci poniżej 5 roku życia występuje 3 do 5 mln epizodów biegunkowych, a 1,5-2,5 miliona dzieci umiera. Opracowane przez europejskie towarzystwa naukowe ESPGHAN i ESPID wytyczne dotyczące postępowania w ostrej biegunce u dzieci mają na celu ujednoczenie metod diagnostycznych i terapeutycznych, zgodnych z najnowszą wiedzą medyczną, najbardziej skutecznych i najmniej obciążających dla chorego dziecka.

Niestety praktyka ambulatoryjna i szpitalna często odbiegają od obowiązujących zaleceń.

W pracy poddano analizie postępowanie diagnostyczne i lecznicze u 957 dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia, hospitalizowanych w latach 2006-2010 z powodu ostrej biegunki w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu, w odniesieniu do aktualnych wytycznych ESPGHAN/ESPID. Wykazano narastający odsetek dzieci z ostrą biegunką wśród ogółu hospitalizowanych dzieci w kolejnych latach badania.

W tym okresie, mimo rutynowego wykonywania wymazów bakteriologicznych zaledwie w 48 przypadkach wykryto etiologię bakteryjną – salmonellozową. Nie stwierdzono sezonowości tego typu infekcji.

Badania w kierunku infekcji o etiologii rotawirusowej wykonano jedynie u 41 dzieci. Dodatni wynik stwierdzono u 9 dzieci. Brak rutynowo wykonywanych badań kału w kierunku zakażenia rotawirusami uniemożliwia dokładną ocenę udziału tego czynnika etiologicznego w ostrej biegunce infekcyjnej w rejonie oddziału szpitala powiatowego.

W kolejnych latach badania najwyższą zachorowalność wykazano w miesiącach marcu i styczniu, a najniższą we wrześniu i październiku. Sugeruje to etiologię wirusową biegunek, ponieważ sezonowość przypadająca na miesiące jesienno-zimowe jest charakterystyczna dla biegunek rotawirusowych.

W badanej 957 osobowej grupie dzieci w 68% ostrą biegunkę stwierdzono u dzieci poniżej 3 roku życia, co potwierdza szczególną podatność tej grupy wiekowej na zakażenia przewodu pokarmowego.

Czas hospitalizacji wynosił średnio 4,3 dnia. Jednak dzieci najmłodsze były hospitalizowane dłużej (grupa od 0 do 6 miesiąca życia średnio 5,4 dnia, grupa od 7 do 12 miesiąca średnio 5,15 dnia). Dłużej hospitalizowano dzieci z biegunką i chorobami współistniejącymi (średnio 4,95 dnia) w porównaniu do grupy z „czystą biegunką” (średnio 2,97 dnia). Przy współistnieniu infekcji układu oddechowego (27,5%) średni czas hospitalizacji wynosił 6,55 dnia. Ta koincydencja z dużym prawdopodobieństwem wskazuje również na etiologię wirusową biegunki. Rzadziej stwierdzano zapalenie ucha środkowego lub zakażenie układu moczowego. Najczęściej jednorazowe badanie stężenia białka C-reaktywnego uniemożliwiło ocenę jego przydatności w monitorowaniu leczenia, choć nie wykluczyło udziału w diagnostyce stopnia ciężkości ostrej biegunki u dzieci.

Sposób leczenia hospitalizowanych dzieci odniesiono do aktualnych wytycznych ESPGHAN/ESPID, wskazując na brak zgodności z preferowanym postępowaniem szpitalnym. Większość dzieci (88,5%) otrzymywała kroplówki, natomiast nawadnianie doustne rzadko prowadzono przy użyciu DPN zalecanych przez ESPGHAN/ESPID.

Rutynowym postępowaniem było stopniowe rozszerzanie diety po kilkugodzinnej przerwie żywieniowej. Z reguły zalecano kontynuowanie karmienia piersią lub podawanie mleka stosowanego przed zachorowaniem.

W leczeniu farmakologicznym częstą praktyką było podawanie leków przeciwwymiotnych (promethazine, phenobarbital), mimo że standardy postępowania ich nie zalecają. Działanie uspokajająco-nasenne tych leków wykorzystywano również przy stosowaniu kroplówek.

Spośród probiotyków najczęściej podawano *Lactobacillus rhamnosus* i *Lactobacillus acidophilus* (Lacid lub Lacidofil), które nie mają rekomendacji ESPGHAN/ESPID ze względu na brak wiarygodnych badań dotyczących ich skuteczności w terapii ostrej biegunki u dzieci.

Najczęściej podawanym lekiem przeciwbiegunkowym była Smecta, zwłaszcza u dzieci powyżej 6 roku życia. Dzieci młodsze częściej otrzymywały Nifuroksazyd lub Furazolidon, ze względu na gorszą tolerancję Smecty i/lub podejrzenie tła bakteryjnego infekcji jelitowej. W wytycznych ESPGHAN/ESPID brak wskazań do podawania leków przeciwdrobnoustrojowych, w tym antybiotyków, ze względu na tendencję do samoistnego ustępowania choroby niezależnie od etiologii biegunki.



Dożylną terapię antybiotykową prowadzono u 553 dzieci spośród 957 hospitalizowanych w oddziale dziecięcym SPZOZ w Wągrowcu z powodu ostrej biegunki z współistnieniem objawów infekcji z innych narządów lub układów. Spośród 404 dzieci z „czystą” biegunką 24 otrzymało antybiotyk z powodu podejrzenia tła bakteryjnego biegunki i utrzymującej się gorączki. Było to podyktowane cięższym ogólnym stanem dziecka i wynikało z doświadczenia lekarza. Antybiotykoterapię podejmowano częściej u dzieci najmłodszych, u których infekcje były najczęstsze i manifestacja kliniczna infekcji była wyrażona najsilniej. Najczęściej stosowanym antybiotykiem był cefuroksym.

Sposób leczenia ostrych biegunek infekcyjnych u dzieci w warunkach szpitala powiatowego, mimo wielu rozbieżności z aktualnymi wytycznymi ESPGHAN/ESPID, okazał się skuteczny. Ze względu na aspekt ekonomiczny i stresogenne oddziaływanie wykonywanych kroplowych wlewów dożylnych celowe jest wcześniejsze i szersze stosowanie DPN, co najprawdopodobniej ograniczyłoby stosowanie leków przeciwwymiotnych i antybiotyków. W stosowaniu probiotyków priorytet powinny mieć szczepy rekomendowane przez ESPGHAN/ESPID, o udokumentowanej efektywności na skrócenie przebiegu ostrej biegunki.

Istotne znaczenie prewencyjne mają również szczepienia przeciwko rotawirusom z uwagi na dominującą rolę tych patogenów w etiologii ostrych biegunek u dzieci i znaczny wpływ szczepień na obniżenie zapadalności na ostre biegunki.

## **9. Summary**

Acute infectious diarrhea in children is still an often encountered problem in pediatric hospital treatment. Among many infectious agents RV are considered main cause of acute diarrhea in children under five years old. It is estimated that every year there are 3 to 5 billion episodes of diarrhea in children's' under 5 years old and 1,5-2,5 millions children dies as a result of them. Recommendations established by European scientific societies: ESPGHAN and ESPID regarding treatment of acute diarrhea in children aim to uniform diagnostic and therapeutic methods according to the newest medical knowledge, choosing the most efficient and the least burdening for the ill child.

Unfortunately ambulatory and hospital practice does not follow the current recommendations.

The thesis analyzes diagnostic and treatment procedures in 957 children ages 0 to 18 years old, which were hospitalized in 2006-2010 due to acute diarrhea at Pediatric Department of SPZOZ in Wągrowiec in relation to the current recommendations of ESPGHAN/ESPID. It was demonstrated a growing percentage of children with acute diarrhea among all hospitalized children in subsequent years the study. In this period, despite of routine bacteriological smear tests, only in 48 cases bacterial etiology was detected: salmonellosis. This type of infection did not show seasonal behavior.

Tests to establish RV etiology was. performed only in 41 patients. Positive RV test results was found in 9 children. There is a lack of routine stool testing for RV which makes impossible a thorough assessment of this etiology factor in acute infectious diarrhea in the region of a Wągrowiec district hospital.

Over the years the highest infection rates were found in March and January and the lowest in September and October. Such distribution suggests viral etiology of the diarrhea because seasonal autumn-winter behavior is characteristic for RV diarrhea.

Of 957 member group of children 68% were those under 3 years old which shows a high susceptibility of that age group to gastrointestinal tract infections.

Average hospitalization period was 4.3 days. However the youngest children were hospitalized longer (the group from 0 to 6 months old was hospitalized for 5.4 days and the group from 7 to 12 month old was hospitalized for 5.15 days on average).

Children with diarrhea and coexistent diseases were hospitalized longer (4.95 days on average) than the group with „pure diarrhea” (on average 2.97 days).

When respiratory system infection was present (27.5%), average hospitalization period was 6.55 days. This coincidence with high probability also supports viral etiology of the diarrhea. Inner ear and urinary system infections were more rare. Most often one time test of C-reactive protein concentration did not allow for evaluation of its usefulness for treatment monitoring, however it contributed to the diagnosis of the degree of severity of the diarrhea in children.

Treatment method of hospitalized children was compared to the current guidelines of ESPGHAN/ESPID, showing the lack of compliance with preferred hospital proceedings. Most of children (88.5%) received an i.v. drip, however oral hydration was rarely done by using DPN recommended by ESPGHAN/ESPID.

Routine proceeding was a gradual expansion of diet after several hours long break in feeding. As a rule breastfeeding or giving milk was recommended the way it was used before the illness. In pharmacological treatment giving anti-vomiting drugs (promethazine, phenobarbital) was often practiced, although the standard proceedings don't recommend that. Sedative and sleeping side-effect of these drugs were also used while applying an i.v. drip.

Among probiotics, the most administered were *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus acidophilus*, which do not have ESPGHAN/ESPID recommendation due to lack of credible research regarding their effectiveness in therapy of acute diarrhea in children.

The most often administered anti-diarrhea drug was Smecta, especially for children above 6 years old. Younger children were given more often Nifuroxazide or Furazolidone because of a lower tolerance of Smecta and/or due to a suspicion of background bacterial intestine infection. In the guidelines of ESPGHAN/ESPID there is no indication regarding administration of antimicrobial drugs, including antibiotics due to the tendency for spontaneous subsiding of the illness independent of diarrhea's etiology.

Intravenous antibiotic therapy was carried out in 553 out of 957 children hospitalized at Pediatric Department of SPZOZ in Wagrowiec due to acute diarrhea with coexistent symptoms of infection in other organs and systems. Out of 404 children with „pure” diarrhea 24 were treated with an antibiotic due to a suspicion of bacterial background (cause) of the diarrhea and persistent fever. Such treatment was

dictated by more serious general health state of the child and was stemming from physician's experience. Antibiotic therapy was taken up more often in the youngest children which had the most infections with very strong clinical manifestation. The most used antibiotic was cefuroxime.

Despite many discrepancies from current guidelines of ESPGHAN/ESPID, the manner of treatment of acute infectious diarrhea in children in a district hospital has demonstrated its effectiveness. Because of economical and stress-generating effect of intravenous drips it is advisable to apply DPN earlier and broader. That, most probably would reduce the need for anti-vomiting drugs and antibiotics. In application of probiotics, the priority should be given to strains recommended by ESPGHAN/ESPID to provide documented effectiveness in shortening the course of acute diarrhea.

Significant importance in prevention have also vaccinations against RV because of the dominant role of these pathogens in etiology of acute diarrhea in children and considerable influence of vaccinations on reduction in falling ill with acute diarrhea.

## 10. Piśmiennictwo

1. Aczel Amir D.: Statystyka w zarządzaniu. Wyd. Nauk. PWN Warszawa 2007.
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. MMWR Morb. Mortal. Weekly Rep. 2006; 8: 1-13.
3. Agostoni C., Axelsson I., Braegger C., Goulet O., Koletzko B., Michaelsen K.F., Rigo J., Shamir R., Szajewska H., Turck D., Weaver L.T.: Bakterie probiotyczne w produktach żywieniowych dla niemowląt. Komentarz Komitetu Żywnienia Europejskiego Towarzystwa Gastroenterologii, Hepatologii i Żywnienia Dzieci (ESPGHAN). Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2004; 38: 365-374.
4. American Academy of Pediatrics. Komisja ds. Chorób Zakaźnych: Zapobieganie chorobie rotawirusowej: uaktualnione wytyczne stosowania szczepionki przeciw rotawirusom. Pediaatria po Dyplomie 2010, 14(1): 12-23.
5. Bajait C, Thawani V.: Role of zinc in pediatric diarrhea. Indian J Pharmacol 2011,43:232-235.
6. Bern C., Glass R.I.: Impact of diarrheal diseases worldwide. Kapikian A.Z. (red.) Viral infections of the gastrointestinal tract. 2<sup>nd</sup>: Merceel Dekker New York Inc., 1995.
7. Bernstein D.I.: Rotavirus overview. Pediatr Infect Dis J. 2009, 28(3): S50-3.
8. Carlson J.A., Middleton P.J., Szymanski M.T., Huber J., Petric M.: Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. Am J Dis Child 1978, 132: 477-479.
9. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.: Management of infectious diarrhoea. Gut, 2004, 53: 296-305.
10. Charles M.D., Holman R.C., Curns A.T., Parashar U.D., Glass R.I., Bresee J.S.: Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. Pediatr Infect Dis J 2006; 25:489-493.
11. Cortese M.M., Parashar U.D.: Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP). MMWR Recommendations and Reports Febr.6, 2009/58(RR02); 1-25.
12. Czerwionka-Szaflarska M., Müller L.: Analiza obrazu klinicznego pozaszpitalnych zakażeń rotawirusowych u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Annales Academiae Bydostiensis* 2003; 17: 17-23.
  13. Czerwionka-Szaflarska M., Murawska S., Swincow G.: Ocena wpływu doustnego leczenia probiotykiem i/lub doustnym płynem nawadniającym na przebieg ostrej biegunki u dzieci. *Przegl. Gastroenterol.* 2009,4(3): 166-172.
  14. Czerwionka-Szaflarska M., Dobrzańska A., Chybicka A., Jackowska T., Lukas W., Ryżko J., Szajewska H., Szczapa J.: Stanowisko Grupy Ekspertów w sprawie profilaktyki biegunki związanej ze stosowaniem antybiotyków u dzieci. *Pediatr Pol* 2010; 85(6): 604-608.
  15. Dalby-Payne J.R., Elliott E.J.: Gastroenteritis in children. *Clin Evid (Online)* 2011, pii:0314.
  16. Dennehy P.H., Nelson S.M., Crowley B.A., Saracen C.L.: Detection of rotavirus RNA in hospital air samples by polymerase chain reaction (PCR). *Pediatr Res* 1998; 43: 143-157.
  17. Fonseca B.K., Holdgate A., Craig J.C.: Enteral vs intravenous therapy for children with gastroenteritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2004,158: 483-490.
  18. Ford-Jones E.L., Wang E., Petric M., Corey P., Moineddin R., Fearon M.: Rotavirus-associated diarrhea in outpatient settings and child care centres. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 2000,154: 586-593.
  19. Glass R.I., Bresee J., Jiang B., Gentsch J., Ando T., Fankhauser R., Noel J., Parashar U., Rosen B., Monroe SS.: Gastroenteritis viruses: an overview. *Novartis Found Symp.* 2001, 238:5-19; discussion 19-25.
  20. Glass R.I., Kilgore P.E., Holman R.C., Jin S., Smith J.C., Woods P.A., Clarke M.J., Ho M.S., Gentsch J.R.: The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996,174 (Suppl 1): 5-11.
  21. Gocyla U., Obuchowicz A., Ślimok M., Kalita B., Sikora A., Świętochowska-Chechlińska A., Skałba-Skrabska M.: Analiza częstości występowania

- biegunki rotawirusowej u pacjentów oddziału klinicznego pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu w okresie rocznym. *Przegl. Pediatr.* 2001, 31: 124-126.
22. Gray J., Vesicari T., Van Damme P., Giaquinto C., Mrukowicz J., Guarino A., Dagan R., Szajewska H., Usonis V.: Rotavirus. *Med. Prakt. – Pediaatria – Wyd. Specjalne* 2/2009: 65-76.
23. Greek K.Y.: Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody response in adult and infant rotavirus vaccines: implications for vaccine development. *J Infect Dis* 1990, 161:667-679.
24. Gregorio GV, Dans LF, Sivestre MA.: Early versus delayed refeeding for children with acute diarrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011 Jul 6 (7):CD007296.
25. Guandalini S.: Probiotics for prevention and treatment of diarrhea. *J Clin Gastroenterol* 2011 Nov: Suppl: S149-53.
26. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H.: Postępowanie w ostrej biegunce u dzieci w Europie. Aktualne (2008) wytyczne European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition oraz European Society for Paediatric Infectious Disease. *Med. Prakt. - Pediaatria – Wyd. Specjalne* 2/2009: 4-63.
27. Haas H., Olives J.-P., Virey B., Klein P.: Enquête sur la perception de la gastro-entérite et de l'infection à *Rotavirus* par les mères en France. *Pathol. Biol.* 2010, 58: e43-e47.
28. Haffejee I.E.: The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995, 20: 275-286.
29. Ignyś I.: Gastroenterologia i parazytologia. [w] *Farmakoterapia dzieci i młodzieży.* (red. Krawczyński M.). PZWL, Warszawa 2009:187-208.
30. Joensuu J., Koskenniemi E., Pang X.L., Vesikari T.: Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997, 350: 1205-1209.
31. King C.K., Glass R., Bresee J.S., Duggan C.: Managing acute gastroenteritis among children oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2003,52(RR-16):1-16.

32. Kołakowska T., Czerwionka Szaflarska M., Wojtanowska H.: Rotawirusy jako czynnik etiologiczny ostrych zespołów biegunkowych niemowląt i małych dzieci województwa bydgoskiego. *Przegl. Pediatr.* 1994; 22-23.
33. Kudlova E.: Home management of Acute Diarrhoea in Czech Children. *JPGN.* 2010, 50(5): 510-515.
34. Lasota B.: Biegunka – pojedynek drobnoustrojów. *Świat Medycyny i Farmacji;* lipiec 2009: 34-40.
35. Le Luyer B., Makhoul G., Duhamel J.-F.: Étude multicentrique, contrôlée en double insu d'une formule adaptée enrichie en *Saccharomyces boulardii* dans le traitement des diarrhées aiguës du nourisson. *Archiv. Pediatie* 2010, 17: 459-465.
36. Leung A.K., Kellner J.D., Davies H.D.: Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther.* 2005, 22 (5): 476-87.
37. Li S.-T.T, Grossman d.c., Cummings P.: Ocena skuteczności loperamidu w leczeniu ostrej biegunki u dzieci – metaanaliza. *Med. Prakt.- Pediatia* 2007, 6(54) 81-82.
38. Łukasik E., Rusek-Zychma M., Łukasik M., Żabka A., Karczewska K., Kasner J.: Diagnostyka i klinika ostrych biegunek rotawirusowych u dzieci hospitalizowanych w Śląskim Centrum Pediatrii w Zabrze w latach 1997-200. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* 2001, 3: 237-244.
39. Maldonado J., Lara-Villoslada F., Sierra S., Sempere L., Gomez M., Rodriguez J.M., Boza J., Xaus J., Olivares M.: Safety and tolerance of the human milk probiotic strain *Lactobacillus salivarius* CECT5713 in 6-month-old children. *Nutrition* 2010, 26: 1082-1087.
40. Mastretta E., Gianino P., Longo P., Laccisaglia A., Sartore M., Russo R., Mazzaccara A.: Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002, 50: 13-17.
41. Matson D.O., Estes M.K.: Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J Infect Dis* 1990, 162: 598-604.
42. Mądry E., Krawczyński M.: Rotawirusy. Zagadnienia genetyczno-immunologiczne oraz epidemiologia i diagnostyka zakażeń. *Pediat Pol* 1999, 74: 1147-1152.



43. Mądry E., Krawczyński M.: Rotawirusy. Cz.II. Patofizjologia i klinika zakażenia, leczenie i zapobieganie. *Pediatr. Pol.* 2000, 75: 259-265.
44. Mazumder S., Taneja S., Bhandari N., Dube B., Agarwal RC, Mahalanabis D., Fontaine O., Black R.E.: Effectiveness of zinc supplementation plus oral rehydration salts for diarrhoea in infants aged less than 6 months in Haryana state, India. *Bull World Health Organ* 2010, 88: 754-760
45. Medici M.C., Martinelli M., Arcangeletti M.C., Pinardi F., De Conto F., Dodi I., Viridis R., Abelli L.A., Aloisi A., Zerbini L., Valcavi P., Calderaro A., Bernasconi S., Izzi G.C., Dettori G., Chezzi C.: Epidemiological aspects of human rotavirus infections in children hospitalized with acute gastroenteritis in an area of northern Italy. *Acta Bio Medica Ateneo Parmense* 2004, 75: 100-106.
46. Meldunki roczne o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach związkami chemicznymi w Polsce. PZH 2006.
47. Młynarski S.: Analiza danych rynkowych i marketingowych z wykorzystaniem programu STATISTICA. Wyd. Akad. Ekonom. w Krakowie. Kraków 2003.
48. Mrukowicz J.: Zakażenia przewodu pokarmowego i ostra biegunka zakaźna. [w]: *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna.* (red.Konturek S.) Wyd. Lek. PZWL, Warszawa 2001: 262-294.
49. Mrukowicz J.Z., Krobicka B., Duplaga M., Kowalska-Duplaga K., Domański J., Szajewska H., Kantecki M., Iwańczak F., Pytrus T.: Epidemiology and impact of rotavirus diarrhea in Poland. *Acta Paediatr* 1999, 88 Suppl: 53-60.
50. Mrukowicz J., Szajewska H., Vesicari T.: Zapobieganie chorobie rotawirusowej – możliwości inne niż szczepienie. *Med. Prakt. – Pediaatria – Wyd. Specjalne* 2/2009: 77-84.
51. Olives J.-P., Mas E.: Viral acute diarrhea: clinical and evolutive aspects. *Arch. Pediatr.* 2007,14: S152-5.
52. Ołdak E., Sulik A., Rozkiewicz D., Al-Hwish M.A.: Acute viral gastroenteritis in children. *Wiad Lek.* 2006, 59(7-8): 534-7.
53. Ołdak E., Sulik A., Rozkiewicz D., Liwoch-Nienartowicz N, Zawadzka E.: Norovirus and Rotavirus – two major causative agents of sporadic viral gastroenteritis in hospitalized Polish children. *Adv Med Sci.* 2009, 54(2):183-6.
54. Ołdak E.: Rotawirusowy niezyt żołądkowo-jelitowy – lepiej zapobiegać, niż leczyć. *Zakażenia* nr 6/2010 (reprint).

55. O'Ryan M.L., Matson D.O., Estes M.K., Bartlett A.V., Pickering L.K.: Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care center in Huston. *J Infect Dis.* 1990; 162:810-816.
56. Pfeil N., Uhlig U., Kostev K., Carius R., Schroder H., Kiess W., Uhlig H.H.: Antiemetic medications in children with presumed infectious gastroenteritis-pharmacoepidemiology in Europe and Northern America. *J Pediatr* 2008, 153:659-62.
57. Parashar U.D., Chung M.A., Holman R.C., Ryder R.W., Hadler J.L., Glass R.I.: Use of state hospital discharge data to assess the morbidity from rotavirus diarrhea and to monitor impact of a rotavirus immunization program: a pilot study in Connecticut *Pediatrics* 1999, 104: 489-494.
58. Passariello A., Terrin G., De Marco G., Cecere G., Ruotolo S., Marino A., Cosenza L., Tardi M., Nocerino R., Canani R.B.: Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhea: A randomized controlled trial. *J Pediatr* 2011, 158: 288-92.
59. Perez-Schael I., Guntinas M.J., Perez M., Pagone V., Rojas A.M., Gonzales R., Cunto W., Hashino Y., Kapikian A.Z., : Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *N.Engl.J.Med.* 1997; 337: 1181-1187.
60. Pringle K, Shah SP, Umulisa I, Munyaneza RBM, Dushimiyimana JM, Stegmann K, Musavuli J, Ngabitsinze P, Stulac S, Levine AC. Comparing the accuracy of the three popular clinical dehydration scales in children with diarrhea. *International J of Emergency Medicine* 2011, 4:58.
61. Rennels M.B., Glass R.I., Dennehy P.H., Bernstein D.L., Pichichero M.E., Zito E.T., Mack M.E., Davidson B.L., Kapikian A.Z.: Safety and efficacy of high dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines – report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics* 1996, 97:7-13.
62. Riaz M, Alam S, Malik A, Ali S,M.: Efficacy and safety of *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhea: a double blind randomised controlled trial. *Indian J Pediatr.* 2011. DOI 10.1007/s12098-011-0573-z.
63. Rudkowski Z.: Postępy w chorobach zakaźnych. *Medycyna Praktyczna Pediatria* 2003, 2(26): 60-61.

64. Ruggeri FM, Delogu R, Petouchoff T, Tcheremenskaia O, De Petris S, Fiore L: Molecular characterization of rotavirus strains from children with diarrhea in Italy, 2007-2009. *J Med Virol.* 2011 83(9): 1657-68.
65. Ruszczyński M., Szajewska H.: Profilaktyka biegunki związanej z antybiotykoterapią. *Med. Prakt. Pediatria, Wyd. specjalne* 1/2011: 44-47.
66. Ryan M.J., Ramsay M., Brown D., Gay N.J., Farrington C.P., Wall P.G.: Hospital admission attributable to rotavirus infection in England and Wales. *J Infect Dis* 1996; 174, (Suppl.1): 12-18.
67. Rybak A.: Wytyczne postępowania w ostrej biegunce u dzieci – nowości i zmiany. *Standardy Med/ Pediatria* 2008,5 (3): 275-284.
68. Rytlevska M., Bako W., Ratajczak B., Marek A., Gwizdek A., Czarnecka-Rudnik D., Swiatkowska H., Tyl J., Korzon M.: Epidemiological and clinical characteristics of rotaviral diarrhea in children from Gdańsk, Gdynia and Sopot. *Med. Sci. Monitor* 2000, 6: 117-122.
69. Salamon-Słowińska D.: Ostre biegunki u dzieci poniżej 5. roku życia – aspekty kliniczne i epidemiologiczne. Rozprawa doktorska. Poznań 2008.
70. Santosham M., Yolken R.H., Wyatt R.G., Bertrando R., Black R.E., Spira W.M., Sack R.B.: Epidemiology of rotavirus diarrhea in a prospectively monitored American Indian population. *J. Infect. Dis.* 1985,152: 778-783.
71. Santosham M., Moulton L.H., Reid R., Croll J., Weatherholt R., Ward R., Forro J., Zito E., Mack M., Breneman G., Davidson B.L.: Efficacy and safety of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccine in Native American populations. *J.Pediatr.* 199,; 131: 632-638.
72. Sawiec P., Mrukowicz J.: Ogólne wytyczne dotyczące szczepień ochronnych. Zalecenia Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ACIP). *Med. Prakt. Pediatria, Wyd. specjalne* 1/2009.
73. Socha J.: Postępy w gastroenterologii cz.I. *Med. Prakt. – Pediatria* 2003, 2(26): 77-81.
74. Socha J., Socha P.: Różnicowanie biegunek: [w] Zaburzenia czynnościowe układu pokarmowego u dzieci i młodzieży (red. Ryżko J., Socha J.) W. L. PZWL, Warszawa, 2004: 212-216.
75. Szajewska H., Gieruszczak-Białek D.: Czy wytyczne ESPGHAN/ESPID dotyczące postępowania w ostrej biegunce u dzieci są nadal aktualne? *Med. Prakt. – Pediatria, Wyd. specjalne* 3/2010: 2-6.

76. Szajewska H., Chmielewska A., Gieruszczak-Białek D., Patro B., Jędrzejczyk A., Banaś J.: Ostra biegunka. Med. Prakt. – Pediaatria, Wyd. specjalne 1/2011: 38-43.
77. Szajewska H.: Postępy w gastroenterologii cz.II. Med. Prakt. – Pediaatria, 2003, 2(26): 82-89.
78. Szajewska H.: Postępy w gastroenterologii i żywieniu dzieci w 2004r. Med. Prakt. – Pediaatria, 2005, 2(38): 45-57.
79. Szajewska H., Wanke M.: Prewencja nieżyty żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej u dzieci – zalecenia amerykańskiej komisji Doradczej ds. Szczepień. Komentarz. Standardy Med./Pediaatria 2009. Nr 3. T.6: 414-416.
80. Szajewska H.: Probiotyki w Polsce – kiedy, jakie i dlaczego? Gastroenterol. Klin. 2010, 2(1): 1-9.
81. Szajewska H.: Zastosowanie probiotyków w pediatrii. Standardy medyczne/Pediaatria 2008, 5(4): Reprint. Str.1-11
82. Szczepaniak Z., Jarzabek Z.: Rotawirusy i ich rola w stanach biegunkowych ludzi. Post. Mikrobiol. 1997; 36: 167-184.
83. Szenborn L.: Postępy w chorobach zakaźnych dzieci w 2006 roku. Med. Prakt. Pediaatria, 2007, 6(54): 61-69.
84. The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers. World Health Organization. Geneva: WHO, 1995. Available at World Health Organization: Position Paper on Rotavirus vaccines. Weekly Epidemiological Record 1999; 74: 33-40.
85. Vandeplass Y., De Hert S.G.: Randomised clinical trial: the synbiotic food supplement probiotal vs. placebo for acute gastroenteritis in children. Aliment Pharmacol Ther 2011; 34: 862-867.
86. Vesikari T., Block S., Goveia M., Rivers S., Adeyi B., Dallas M., Bauder J., Boslego J., Heaton P.: Efficacy, Immunogenicity, and safety of pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end shelf life. Pediatrics 2007; 119: 11-18.
87. Vesikari T., Van Damme P., Giaquinto C., Gray J., Mrukowicz J., Dagan R., Guarino A., Szajewska H., Usonis V.: Szczepienia przeciw rotawirusom w Europie. Wytyczne European Society for Paediatric Infectious Diseases i European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Med. Prakt. – Pediaatria, Wydanie specjalne 2/2009: 85-100.

88. Vesikari T., Matson D.O., Dennehy P., Van Damme P., Santosham M., Rodriguez Z., Dallas M.J., Heyse J.F., Goveia M.G., Black S.B., Shinefield H.R., Christie C.D., Ylitalo S., Itzler R.F., Coia M.L., Onorato M.T., Adeyi B.A., Marshall G.S., Gothefors L., Campens D., Karvonen A., Watt J.P., O'Brien K.L., DiNubile M.J., Clark H.F., Boslego J.W., Offit P.A., Heaton P.M.: Safety and efficacy pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2006; 354: 23-33.
89. Walker-Smith J.A., Sandhu B.K., Isolauri E., et al.: Guidelines prepared by the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhea. Recommendations for feeding in childhood gastroenteritis. *European Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1997, 24: 619-620.
90. Wang F.T., Mast Ch., Glass R.J., Loughlin J., Seeger J.D.: Effectiveness of the pentavalent rotavirus vaccine in preventing gastroenteritis in the United States. *Pediatrics* 2010, 125:208-213.
91. Woźniakowska-Gęsicka T., Wiśniewska-Ligier M.: Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci. *Terapia* 2010, nr 6. z.1 (240). Reprint. Str.: 3-6
92. Wysocki J.: Postępy w wakcynologii w 2010 roku. *Med. Prakt. – Pediaatria*, 2011, 3(75): 7-12.
93. Yolken R.H., Kim H.W., Clem T., Wyatt R.G., Kalica A.R., Chanock R.M., Kapikian A.Z.: Enzyme-linked immunosorbent assai (ELISA) for detection of human rotavirus-like agent of infantile gastroenteritis. *Lancet* 1977, 2: 263-267.
94. Zieliński A., Czarkowski M.P.: Choroby zakaźne w Polsce w 2006 r. *Przegl. Epidemiol.* 2008,62(2): 207-218.