

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ-СОФИЯ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ИНФЕКЦИОЗНИ БОЛЕСТИ, ПАРАЗИТОЛОГИЯ И
ТРОПИЧЕСКА МЕДИЦИНА

Д-р Методи Бориславов Попов

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧНИ ПРОУЧВАНИЯ ВЪРХУ ВИРУСНИ
ГАСТРОЕНТЕРИТИ ПРИ ДЕЦА ОТ 0 ДО 10 ГОДИНИ

Дисертационен труд
за придобиване на научно-образователна степен „доктор“
Докторска програма „Инфекциозни болести“

Научен ръководител: Доц. д-р Нина Янчева- Петрова, дм

2023

София

Съдържание :

Използвани съкращения.....	4
Въведение	6
Благодарности.....	7
ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР.....	8
История на вирусните чревни инфекции.....	8
Разпространение на вирусните чревни инфекции в България.....	12
Ротавирусни гастроентерити.....	16
Аденовирусни гастроентерити.....	28
Норовирусни ентерити.....	34
Астровирусни гастроентерити.....	41
Вируси, подобни на Norwalk.....	46
Други вируси, предизвикващи гастроентерити в детската възраст.....	48
Общи принципи на лечение на вирусните гастроентерити.....	50
ГЛАВА II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ.....	51
ГЛАВА III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ.....	52
1. Материали.....	52
2. Методи.....	52
2.1 клинични методи.....	53
2.2 лабораторни методи.....	53
2.3 статистически методи.....	60

ГЛАВАШ.РЕЗУЛТАТИ	61
Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на болните с ротавирусни чревни инфекции при пациентите, неваксинирани за ротавирус.....	66
Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на болните с ротавирусни чревни инфекции, ваксинирани за ротавирус.....	70
Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на норовирусните инфекции.....	78
Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на астровирусните инфекции.....	84
Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на аденовирусните чревни инфекции.....	87
Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции.....	90
Сравнителен анализ на рота, норовирусните и вирусните чревни неуточнени инфекции по категориите на изследваните признаци.....	95
ОБСЪЖДАНЕ.....	123
ИЗВОДИ.....	131
ПРИНОСИ.....	132
КНИГОПИС.....	134
ПУБЛИКАЦИИ.....	160
УЧАСТИЕ В КОНГРЕСИ И КОНФЕРЕНЦИИ.....	160

Използвани съкращения:

На кирилица:

АГЕ- аденовирусен гастроентерит

ЕМ- електронна микроскопия

ЕС- Европейски съюз

ИХТ-имунохроматографски тестове

ДНК- дезоксирибонуклеинова киселина

МБАЛ-Многопрофилна болница за активно лечение

НГЕ- норовирусен гастроентерит

РГЕ- ротавирусен гастроентерит

РНК-рибонуклеинова киселина

САЩ- Съединени американски щати

СБАЛИПБ-Специализирана болница за активно лечение по инфекциозни и паразитни болести

УМБАЛ-Университетска многопрофилна болница за активно лечение

На латиница:

Av-астровирус

Adv- аденовирус

2A, 2B, 2C, 3A, 3B, 3C- неструктурни протеини

HdAv-човешки аденовирус

В-Е- антигенни ротавирусни групи

CDC – Център за контрол на заразните заболявания

DLP- двуслойна частица с хелиращи агенти

dntP-дезоксирибонуклеотид трифосфатаза

ECHO-еховируси

EIA- твърдофазов микротитърен имуноанализ

EPA-Агенция за опазване на околната среда на САЩ

FC-свободен хлор

G1P, G2P, G3P, G4P, -ротавирусни генотипове

LIC- малък вирусен пептид на капсидния протеин

nm -нанометра

P1, P2, P3-кодиращи области

Ph- показател за киселинно-алкалното състояние

RIA-радиоимунен ензимен анализ

RV-ротавирус

RV1-Ротарикс, ваксина с човешки ротавирусен щам

RV5-Ротатек, реатсортна петвалентна ваксина, съдържаща човешко-говежди ротавирус

RT-PCR-Real Time Polymerase Reaction

SRSVs-малки кръгли структурни вируси

VP1,VP2, VP3,VP4, VP5, VP6, VP7, -гликопротеини, структурни компоненти на ротавирусите

Въведение:

Вирусните чревни инфекции са сериозен здравен проблем не само в развиващите се, но и в развитите страни. До седемдесетте години на миналия век тези инфекции са били непознати на човечеството, но се е предполагало, че висок процент от заболяванията с диарийен синдром са причинени от тях. След откриването на норовирусите с помощта на електронната микроскопия знанията както за тях, така и за останалите вирусни чревни инфекции продължават да нарастват.

Относително малък брой автори в световната литература правят сравнение по отношение на демографските и клинично-лабораторните характеристики при пациентите с вирусни чревни инфекции. Още по-рядко са описвани сходствата и различията в клиничното протичане, както и в продължителността на болничния престой и са правени сравнителни анализи между молекулярно-биологичните методи (RT-PCR) и имунохроматографските тестове (ИХТ) като методи за доказването на етиологичен вирусен чревен агент във фекалните проби. Съвременните Real Time RT-PCR намират все по-широко приложение в клиничната практика. Те дават възможност за относително бързо поставяне на етиологична диагноза чрез използването на метод с висока чувствителност и специфичност. Още по-бързи с възможност за поставяне на диагнозата до леглото на болния са имунохроматографските тестове (ИХТ), които дават възможност резултатът да се получи до петнадесетата минута.

В нашето проучване е направена оценка и сравнение по отношение на демографските, клиничните и параклиничните признаци при децата с вирусни чревни инфекции от 0 до 10 години.

Благодарности:

Благодаря на моя научен ръководител, доц. д-р Нина Янчева за подкрепата, за търпението, както и за насоките и напътствията, които ми даде при изготвянето на този дисертационен труд!

Благодаря на Българското дружество по инфекциозни болести за финансовата подкрепа, оказана ми за закупуването на китовете за имунохроматографски тестове, в частност благодаря и на проф. Татяна Червенякова, изпълнителен директор на СБАЛИБ “Проф. Иван Киров“ ЕАД гр. София, за това, че ми предостави възможността да бъда част от болницата с най-дългогодишни традиции в страната, както и с най-богат опит в лечението на инфекциозните заболявания!

Благодаря на проф. Лилия Пекова, моя пръв учител по инфекциозни болести, за това, че ме запали по тази специалност и ме въведе в научните среди още от моите студентски години!

Благодаря на доц. д-р Любомира Николаева-Гломб, завеждащ лабораторията по Ентеровирусни инфекции към НЦЗПБ в гр. София, както и на целия нейн екип за съвместната и плодотворна работа!

Благодаря и на майка ми, която за съжаление вече не е сред нас, за това, че ме е научила да се боря до последно и да постигам набелязаните си цели!

Благодаря на всички останали - колеги, лекари, медицински сестри, приятели за подкрепата и помощта, която са ми оказвали!

I.ЛИТЕРАТУРЕН ОБЗОР:

История на вирусните чревни инфекции

Острата диария е причина за над 179 милиона амбулаторни посещения годишно в Съединените щати. Тя може да бъде категоризирана като възпалителна или невъзпалителна, като и двата вида имат инфекциозни и неинфекциозни причини. Инфекциозната невъзпалителна диария е вирусна по етиология и е най-често срещаната.

Здравната тежест от инфекциозната диария е значителна особено сред децата, както в САЩ, така и в световен мащаб. Всяка година в САЩ повече от 210 000 деца под 5-годишна възраст са хоспитализирани за гастроентерит, като прекарват средно 4,5 дни в болница, а разходите за тези хоспитализации достигат почти 1 милиард долара годишно. През периода 1973-1983 година, средно 500 деца в САЩ загиват от диария всяка година, а също така сто деца губят двадесет и пет учебни дни в резултат на остър гастроентерит. Около 14% от децата в Съединените щати се лекуват от лекари за ротавирусна диария. В световен мащаб се регистрират между 3 и 5 милиарда случая на диария, от които 5-10 милиона са смъртни случаи годишно.

До 1970-те години диагностичните техники за инфекциозна диария са ограничени до бактерии и протозои и етиологичен агент може да бъде идентифициран в ограничена част от случаите. Изследователите обаче предположили, че вирусите могат да са причина за много от случаите с неизвестна етиология. През 1972 г. при изследването на проби от изпражнения електронната микроскопия идентифицира агента Norwalk, най-честата вирусна причина за огнища на гастроентерит сред възрастните. През 1978 г. същата техника се използва за откриване и на ротавируса, най-честата причина за тежка диария при деца. Оттогава знанията за тези и други

по-скоро открити патогени са се увеличили. За съжаление диагностичната технология е недостатъчно развита, за да позволи определянето на тежестта на заболяването на всеки от известните вирусни патогени. Дори при нараснали диагностични търсения агентът не може да бъде идентифициран за почти половината от случаите с диария.

Текущите приоритети в изследванията на чревните вируси включват следните аспекти: подобряване на диагностичните методи за откриване на известни патогени с цел определяне на тяхната ендемична важност и роля в развитието на епидемичните огнища; идентифициране на нови агенти, свързани с 50% от случаите на диария, които още нямат установена етиология и изследване на начините на предаване на болестите и методите за тяхното предотвратяване, включително анализ на характеристиките на естествения имунитет и разработване на ефективни ваксини [30, 159, 195].

Ротавирусът остава водещата причина за диария като цяло, а вирусите от семейство *Caliciviridae* причиняват най-много огнища в индустриализираните страни. С подобряването на диагностичните техники обаче значението на астровируса и други недостатъчно докладвани досега патогени става все по-очевидно и броят на вирусите, свързани с гастроентерит, продължава да нараства. Обсъжда се и появата на коронавирус с тежък остър респираторен синдром като най-важната нововъзникваща инфекция през последните години и причина за значително стомашно-чревно заболяване.

Патогенните човешки чревни вируси представляват многобройна и разнородна група, чиито представители са от различни вирусни семейства: *Picornaviridae* (полиовируси и неполиомиелитни ентеровируси, пареховируси, Аичи вируси, косавируси, саливируси, вирус на хепатит А), *Caliciviridae* (норовируси, саповируси), *Reoviridae* (човешки ротавируси А, В и С), *Adenoviridae* (човешки аденовируси, тип 40 и 41), *Astroviridae*,

Parvoviridae (чревни бокавируси), Coronaviridae (човешки коронавируси, торовируси), Cycloviridae, Picobirnaviridae, Polyomaviridae (JС и КI полиомавируси), Hерeviridae (вирус на хепатит E) и други [43, 70,197, 198].

Всички тези вируси се предават предимно по фекално-орален или контактен път. Те се размножават в клетките на стомашно-чревния тракт и се излъчват чрез фецеса във високи концентрации. Между 10^5 и 10^{11} зрели вирусни частици се съдържат в 1 грам фекална маса. Повечето патогенни чревни вируси са изключително стабилни в околната среда и могат да запазят жизнеспособността си до няколко месеца. Това прави контаминацията на повърхности, като дръжки на врати, кранове на мивки, бутони в асансьори, телефони и слушалки, компютърни клавиатури, книги, термометри, тоалетни чинии, съществена за разпространението на инфекцията, особено в затворени помещения, споделяни от множество хора. Почти всички чревни вируси могат да доведат до инфекции в болници и са свързани с медицинското обслужване. Характерна епидемиологична особеност за мнозинството патогенни човешки чревни вируси е значителният дял на безсимптомните инфекции [3].

Децата са изложени на по-голям риск от сериозни чревни вирусни инфекции в сравнение с възрастните поради редица причини. Най-значителната причина е незрелостта на тяхната имунна система. Съществуват също и значителни физиологични и поведенчески разлики между възрастните и децата, които излагат децата на по-голям риск от експозиция и сериозни инфекции с чревни вируси. Въпреки че повечето чревни вируси причиняват леки или асимптоматични инфекции, те могат да доведат до разнообразие от сериозни и животозастрашаващи заболявания. Пикът на честотата на повечето чревни вирусни заболявания е у децата под две години, въпреки че всички възрастови групи деца могат да бъдат

засегнати. Повечето от тези инфекции са по-сериозни и водят до по-висока смъртност сред децата, отколкото сред възрастните.

По-голямата част от децата се заразяват с ротавирус през първите две години от живота си. Честотата на ентеровирусите и други чревни вируси варира от 10% до 40% сред децата и зависи от възрастта. Приблизително половината или дори повече от инфекциите са асимптомни. Чревните вирусни заболявания оказват значително влияние върху преките и косвени разходи за здравеопазване, включително загуба на работоспособност. Водят и до няколко милиарда долара загуби годишно в САЩ [97].

Разпространение на вирусните чревни инфекции в България:

В нашата страна данни за разпространението на вирусните чревни инфекции са налице едва след 2005г. Възрастова структура на ротавирусните гастроентерити на хоспитализирани лица в България през периода 2005-2009г. показва, че най-малкият пациент, при който са доказани ротавируси, е на възраст 11 дни, най-възрастният – на 63 год. Средната възраст на инфектираните с ротавируси пациенти е била $22,70 \pm 38,82$ мес, която е по-ниска от тази на неинфектираните с ротавируси пациенти - $31,36 \pm 75,06$ мес.

Общо децата на възраст 6-23 мес. са съставлявали 59% от доказаните случаи на ротавирусни гастроентерити. В тази възраст обикновено възниква първата ротавирусна инфекция, която е най-тежка и често изисква болнично лечение поради бързо развиващата се дехидратация.

Ротавирусните гастроентерити са се доказвали целогодишно, като най-голяма честота са имали през студените месеци на годините.

През периода 2005-2009г. са изследвани за ротавируси фекални проби на пациенти с остри гастроентерити от 18 области на страната. Най-голям брой проби за изследване са постъпвали от регионите София-град и София-област (СБАЛИПБ «Проф. Иван Киров» и УМБАЛ «Св.Анна», София), следвани от Пазарджик, Пловдив, Плевен, Бургас, Варна и Стара Загора. [6, 7, 8, 9, 10, 11, 13,14].

Процентът на позитивните за ротавируси фекални проби варира през отделните години в широки граници, като най-нисък (13%, 6/46) е бил при пробите от Плевен през 2008г., а най-висок (56%, 14/25) - при пробите от Стара Загора също през 2008г. За регионите София-град и София-област, откъдето през целия период са изследвани голям брой проби, е установен

висок процент на позитивност за ротавируси (средно 38%). По отношение на регионите Разград, Добрич, Благоевград, Монтана, Велинград, Шумен и В.Търново не могат да се направят изводи за честотата на разпространение на ротавирусните инфекции поради малкия брой изпратени проби за изследване.

Според специфичността на гените, кодиращи повърхностните белтъци VP7 и VP4, всеки ротавирусен щам би следвало да се характеризира като G (VP7) и като P (VP4) тип. 1364 щаме (85,1%) са били характеризирани като моноинфекции по G (VP7) тип и 1401 (87,4%) - по P (VP4) тип. Смесени инфекции са определени в общо 99 пациенти (6,2%): 33 (2,1%) – по G тип; 50 (3,1%) - по P тип, а 16 (1%) – по двата типа. При 74 щаме е било невъзможно определянето на G типа, при 49 щаме – на P типа, а 34 щаме са нетипируеми по G и по P тип.

С цел изясняване на ролята на норовирусите при спорадични случаи на диарийни заболявания и определяне на тяхното място в етиологичната структура на острите гастроентерити в детска възраст са изследвани 470 фекални проби от деца, хоспитализирани с клиника на остър гастроентерит в различни инфекциозни звена на територията на Р. България през периода декември 2006г. - април 2007г. Възрастта на изследваните пациенти варира от 25 дни до 12 год., като 95,6% са на възраст под 5 години, 4,4% - на възраст от 5 до 7 год., а едно дете – на 12 год. Изследването е извършено с помощта на специфични антиген-доказващи ELISA тестове: Rotavirus, Norovirus, Astrovirus и Adenovirus (R-biopharm, Germany). Всяка фекална проба е тествана спрямо четирите най-често срещани ентеропатогенни вируси. Положителните резултати за норовирусен антиген са потвърдени с метода RT-PCR с използване на праймерите JV12/JV13, изхождащи от геномния регион, кодиращ вирусната рибонуклеинова (РНК)-полимераза. Вирусни ентеропатогени са доказани в 220 (46,8%) от изследваните общо 470

фекални проби. От тях 210 проби съдържат само по един вирусен ентеропатоген: ротавирус от група А - в 127 проби (27% от всички изследвани), норовирус – в 55 проби (11,7%), ентерален аденовирус - в 27 проби (5,7%) и астровирус – в 1 проба (0,2%). Смесени инфекции от два вирусни ентеропатогена са открити в 10 (2,1%) проби: ротавирус + аденовирус (8 проби, 1,7%); ротавирус + норовирус (1 проба, 0,2%); норовирус + аденовирус (1 проба, 0,2%) (фиг. 3). Резултатите показват, че норовирусите са причинили общо 57 (12,1%) от изследваните случаи на остри гастроентерити, изискващи болнично лечение, и заемат второ място след ротавирусите от група А (136 случая, 28,9%). Последните са водещи етиологични агенти на остри гастроентерити в детска възраст. Данни показват, че средната възраст (в месеци) на пациентите с доказани ротавируси е $22,47 \pm 15,95$; норовируси – $23,75 \pm 16,05$; аденовируси - $23,92 \pm 22,61$, като различията не са били статистически значими. Средната възраст на пациентите, неинфектирани с изследваните вирусни ентеропатогени, е била по-голяма – $27,07 \pm 23,54.9$

С цел проучване разпространението на норовирусите у нас и на тяхната роля в етиологията на тежко протичащите остри гастроентерити в детска възраст са изследвани чрез RT-PCR 110 фекални проби на деца, хоспитализирани по повод на остър гастроентерит в София, Пловдив, Перник и Стара Загора главно през периода декември 2009г. - март 2010г.

Пациентите, при които се доказва норовирусна етиология на заболяването, са на възраст 3 мес. – 9 год. Двадесет и два (85%) от доказаните случаи на норовирусни гастроентерити са възникнали през януари 2010г., три случая (12%) - през февруари 2010 г. и един случай (4%) - през декември 2009г. Тези данни потвърждават зимната сезонност на норовирусните инфекции. Не е установен нито един случай на заболяване през топлите месеци на годината. Норовирусни инфекции са доказани във

всички четири проучени региони на страната. Проведените у нас проучвания показат важната роля на норовирусите в инфекциозната чревна патология и потвърждават необходимостта от създаване на система за надзор на тези широко разпространени инфекции [6, 7, 8, 9, 10, 11, 13,14].

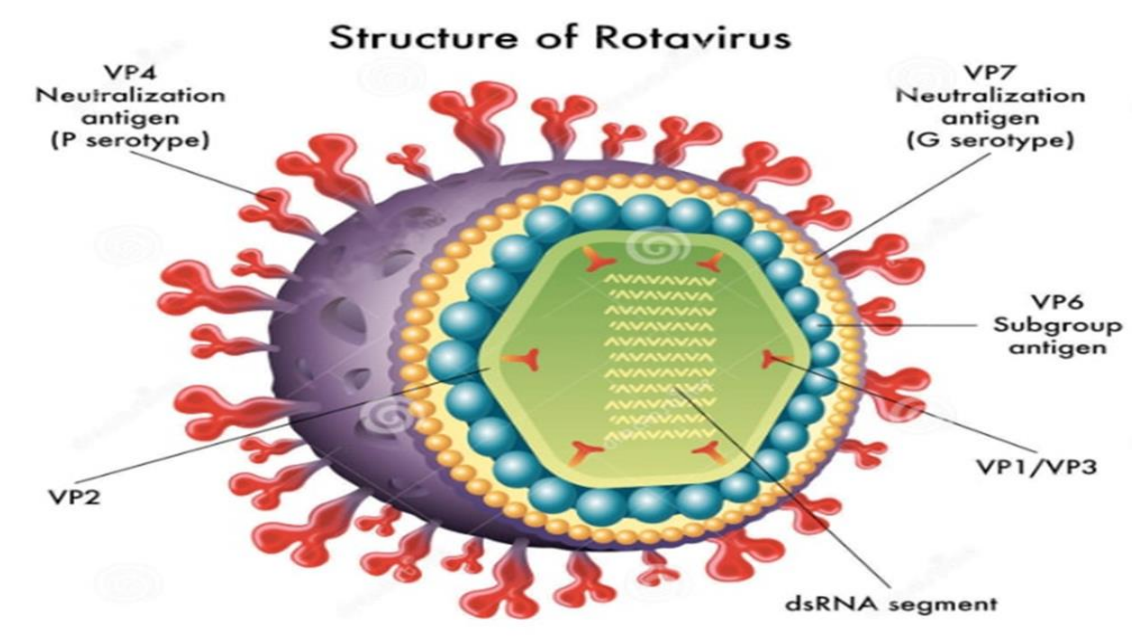
През 2012 г. са регистрирани 17 591 случая на заболели от чревна инфекция деца до 19-год. възраст, което представлява 26.69% от общия брой заразни заболявания, отчетени в страната. С най-висока заболяемост е възрастовата група на новородените и кърмачетата до 1 г. – 4 911.35%₀₀₀, и децата на 1-4 г. – заболяемост 3310.19%₀₀₀. При децата на възраст 5-19 г. заболяемостта спада, като в отделните групи варира между 958.09 и 244.10%₀₀₀[16].

В структурата на инфекциозната заболяемост и през 2020 г. с най-висок относителен дял са случаите на варицела (55,10%), следвани от случаите на гастроентерити и ентероколити (22,99%) [2].

Ротавирусни гастроентерити

Етиология

Ротавирусите (RV) принадлежат към род *Rotavirus* на семейство *Reoviridae*. Те са РНК вируси, които под електронен микроскоп наподобяват на колело, откъдето е взето и името на рода им. Вирусът е с размери 65-100 nm в диаметър. Геномът на вируса се състои от 11 сегмента двойноверижна РНК. Съдържа 6 структурни протеина (VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7) и 6 не-структурни протеина (NSP1, NSP2, NSP3, NSP4, NSP5, NSP6). Нуклеиновата киселина е заобиколена от два слоя капсид -вътрешен капсид (VP6) и външен капсид (VP7). VP4 е шипчест протеин, който се намира на клетъчната повърхност и играе ролята на рецептор [24, 25, 26] (фиг.1).



Фиг.1. Схематично представяне на ротавирус (Източник: <https://www.babyfoodpedia.com/rotavirus-hranit-fakti/>)

RV притежават сравнителна устойчивост във външната среда. По различни повърхности(вкл. мръсни ръце) се съхраняват жизнени в продължение на часове. Във фекалиите остават инфекциозни с месеци. Поради отсъствието на липидна мембрана, вирусната частица е устойчива на действието на различни детергенти и дезинфектанти, съдържащи спирт, етер и други. RV се инактивират сравнително бързо на 100 градуса и при Ph над 10 и под 3.

Класификация

Съществува голямо антигенно и геномно разнообразие сред съвместно циркулиращи човешки ротавируси. Има най-малко 7 групи (A-G) и 4 подгрупи в рамките на група A. За разграничаване на типовете в рамките на група A през 1989г. е предложена бинарна класификационна система, подобна на тази, която се използва при грипните вируси. Тя се базира на имуногенната реактивност и генетичната структура на два от белтъците на външната обвивка VP4 и VP7, които независимо един от друг предизвикват имунен отговор и образуване на неутрализиращи антитела. Разграничени са най-малко 19 типа G и повече от 27 типа P, от които най-малко 10 вида G и поне 11 типа P са открити при хората [53].

G генотиповете до голяма степен отговарят на G серотиповете и се обозначават с арабски цифри. За P генотиповете е възприета двойна номенклатура, която включва антигенната и генетична класификация на VP4. Когато P серотипът е известен, се обозначава с арабска цифра, следвана понякога от главна буква и P генотип, обозначен с арабска цифра в квадратни скоби. При хората са изолирани 11 G типа (G1-G6, G8-G12) и 12 P типа(P1A[8], P1B[4], P2A [6], P2C [6], P3 [9], P4[10], P5A [3], P6 [1], P8 [11], P11 [14], P12[19], P[25].

Антигенното семейство, наречено група А, е най-често срещаното при хората, докато другите антигенни групи (В-Г) се считат за строги зоонозни [148, 149]. През 1982 г. обаче епидемия от ротавирус от група В засегнала милиони хора в Китай (включително възрастни, деца и новородени). От тогава са възникнали и други огнища от тази група, макар и да са засегнали по-малко хора [160]. Тъй като ротавирусът от група В е често срещан диаричен патоген за свине и тъй като всички ротавируси имат сегментиран геном (подобен на грип), способен на антигенни промени чрез преасортиране на гени, изследователите са предположили, че епидемията от човешка група В е възникнала от преасортиране, което позволява свински вирус да се размножава в човешките черва. Ротавирусите от група С са също предимно патогени за свинете, но са открити сред хората във всички части на света [157]. В Япония и Англия са се появили огнища, но значението на ротавирусите от група С при ендемични заболявания е неизвестно [106]. Въпреки че и двете групи ротавируси от група В и група С при хора са докладвани в САЩ, серумните проучвания показват, че експозицията е била минимална в миналото. Тъй като популацията в САЩ е почти изцяло възприемчива, степента до която тези атипични ротавируси представляват потенциален риск за общественото здраве там е неясна [192].

Епидемиология

Ротавирусният гастроентерит (РГЕ) е социално значимо заболяване. 95% от децата от една до пет години прекарват ротавирусна инфекция. Той е и най-честата причина за тежка диария в детската възраст [17,18,32]. В САЩ всяка година се регистрират около 3,5 млн. случая, в ЕС- 3,6 млн., а в световен мащаб -140 милиона. Ежегодно от ротавирусен ентерит в света умират 800 000 души, предимно деца в развиващите се страни. Данните от Европейския център за контрол и превенция на заболявания (ECDC) сочат,

че смъртността от ротавирусни ентерити в страните от Европейския съюз (ЕС) е много ниска (0,2 на 100 000 деца под 5 години) [138].

В Съединените американски щати пиковата честота на ротавирусната диария е сред децата на възраст от шест месеца до две години, въпреки че в развиващите се страни и по-малките бебета са също засегнати. До четиригодишна възраст повечето деца са били заразени и са придобили имунитет, което вероятно ги предпазва от тежкия синдром на дехидратация, но високата инфекциозна доза или пониженият имунитет могат да доведат до по-леки заболявания сред по-големите деца или възрастните. Една трета от родителите, чиито деца са заразени с ротавирус, се разболяват, а ротавирусната диария може да възникне и сред пътниците в развиващите се страни, възрастните хора и лицата с инвалидизиращи или имunosупресивни състояния [27]. В САЩ ротавирусната активност е концентрирана в по-студените месеци на годината -октомври-април, а в страните от ЕС декември-май [99].

Като рискови за ротавирусен ентерит се посочват деца с ниско тегло при раждането, най-вече деца, родени с тегло под 2500г, деца, отглеждани в домове, деца, родени от майки с образование по-ниско от средното, а на кърмата се отдава протективно значение[50].

След откриването си преди повече от 40 години ротавирусът (RV) се счита за основна причина за заболяемостта и смъртността при кърмачета и деца, особено в развиващите се страни. Почти всяко дете в света под петгодишна възраст е изложено на риск от RV инфекция. Изчислено е, че 90% от смъртните случаи, свързани с RV, се случват в развиващите се страни в Африка и Азия.

Ротавирусите са основната причина за тежък остър гастроентерит сред деца под петгодишна възраст в световен мащаб, което води до над 215 000 смъртни случая, предотвратими с ваксина годишно[40].

Въпреки че класическият ротавирусен гастроентерит се среща при деца на възраст между 6 и 24 месеца, инфекцията с ротавирус е често срещана във всички възрастови групи. На практика всички възрастни са били заразени, както се вижда от наличието на серумни антитела, но прекарана инфекция не предпазва от нова инфекция със същия или различен серотип. Ротавирусната инфекция при възрастни пациенти е наблюдавана в пет категории:

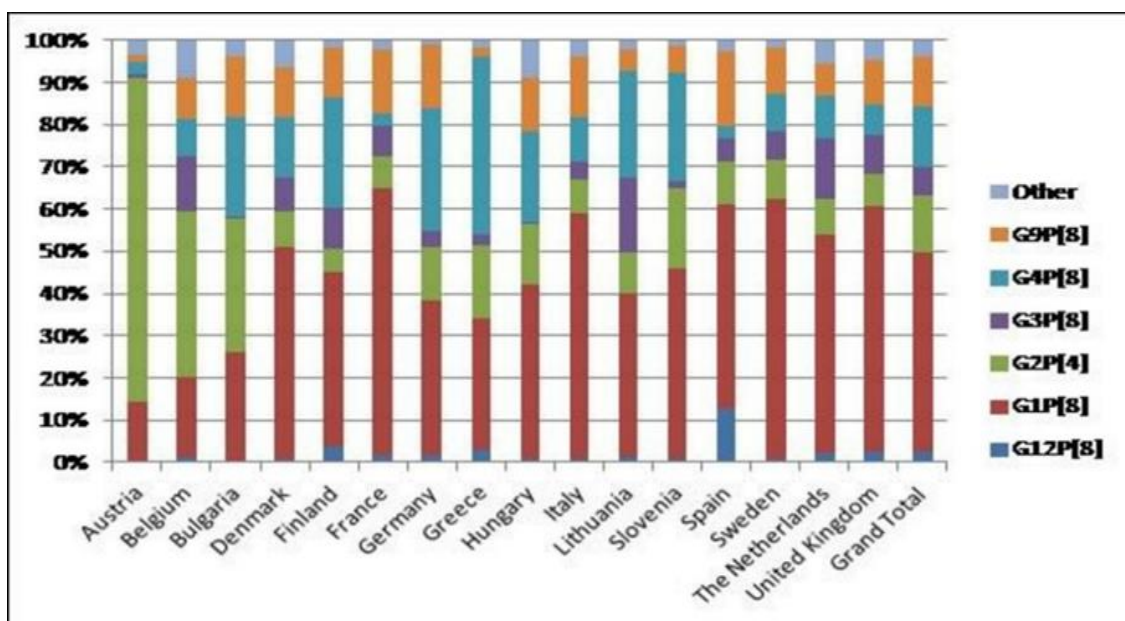
- вторични контакти от педиатрични случаи, с променлива степен на контагиозния индекс при възрастни;
- водни огнища, които често се характеризират с по-висок контагиозен индекс при възрастни, отколкото при деца;
- диария на пътуващите;
- епидемично разпространение в изолирани или затворени популации, често при липса на контакт с деца;
- ендемични инфекции, които могат да представляват 5%-10% от спорадичните случаи на диария при възрастни.

Срещат се чести безсимптомни инфекции с ротавирус, които имат значение в епидемиологията на заболяването. Въпреки че ротавирусните инфекции при възрастни протичат по-леко от тези при деца, се съобщава за смъртни случаи и при възрастни [62,84].

В ЕС не е налично официално наблюдение на ротавирусни инфекции или циркулиращи щамове. От проучванията за тежестта на заболяването се отбелязва, че ротавирусите причиняват сезонни пикове на диарийни заболявания между декември и май, въпреки това през цялата година се установява продължително нискостепенно предаване. Повечето деца се срещат с ротавирусна инфекция на възраст между шест и тридесет и шест

месеца в ЕС. Тежко заболяване от ротавирусни гастроентерити (РГЕ) може да се развие при всяко дете.

Циркулиращите ротавирусни генотипове варират според сезона и страната и всяка година се отбелязва ко-циркулация на няколко генотипа. Въпреки това по-голямата част от случаите при хора в ЕС и по света са причинени от пет генотипа в рамките на ротавирус от серогрупа А: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] и G9P(119) (фиг.2).



Фиг.2.Общо разпределение на шестте по-често срещани ротавирусни генотипа по държави между 2006 и 2013г.

(Източник <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/annual-epidemiological-report-2013.pdf>:)

Инкубационният период на заболяването е 1-2 дни, а периодът на излъчване на ротавирусите с изпражненията над три седмици. Асимптомните носители са чести. Ротавирусите се предават главно от човек на човек по фекално-орален път, но предаването може да стане и чрез

замърсени предмети (напр. дръжки на врати, кранове, тоалетни седалки и играчки), по въздушно-капков път и чрез замърсена вода или храна. Инфекциозната доза е много ниска. Между десет и сто вирусни частици са достатъчни, за да предизвикат заболяване при податливи индивиди [99].

Човек с ротавирусна диария може да отдели приблизително един трилион инфекциозни частици в милилитър изпражнения. Тъй като инфекциозната доза при едно дете може да бъде най-малко десет частици, инфекциозността не е паралелна с наличието на симптоми. Съобщава се за асимптоматична ротавирусна екскреция сред половината от децата в деня преди диарията и сред една трета през седмицата след края на симптомите. Много деца могат да отделят ротавирус и никога да не се разболеят. Когато храната или водата са замърсени до степен, че тя преодолява имунитета на възрастните, ротавирусната диария сред възрастните може да бъде относително често срещана. В Тайланд е установено, че 5% от гастроентеритите при възрастни са причинени от ротавирус. Нозокомиалното разпространение на ротавирус сред педиатричните популации е често срещано [101]. Ротавирусът в дневните центрове, както в ендемична, така и в епидемична форма, също е чест. Съобщава се и за огнища в кърмаческа възраст, но инфекцията сред доносени деца обикновено е доброкачествена, може би защото майчините антитела, пренесени през третия триместър, предпазват от заболявания през първите 3-6 месеца от живота. Преждевременно родените деца са с по-висок риск. Сред възрастните се съобщава за огнища, причинено от ротавирусно замърсяване на общинско водоснабдяване, а предаването на храни се предполага в две други огнища, включващи банкети.

Инфекцията обикновено довежда до дългосрочен имунитет, но асимптоматична или минимално симптоматична реинфекция може да се прояви през целия живот. Имунитетът обикновено отслабва сред

възрастните хора, което ги прави податливи отново на тежко заболяване [88,138].

Клинична картина

Клиничната картина на ротавирусните инфекции е полиморфна. В неонаталната възраст инфекцията е под формата на носителство. Клинично проявените форми засягат възрастта между 6 месеца и 5 години. При по-големите деца заболяването започва остро. Успоредно с бързото влошаване на общото състояние и умерената начална фебрилна реакция се появяват симптомите от страна на гастро-интестиналния тракт. Повръщането е характерен, ранен и диагностично важен симптом при ротавирусните гастроентерити (РГЕ). Среща се в 70% от децата с ротавирус и продължава от един до три дни. Диарийният синдром е основна проява на РГЕ. Интензитетът и продължителността му са в основата на настъпилите усложнения.

Диария се установява в 80 до 100% от болните. Понякога това е единствен симптом на заболяването. Изхожданията са воднисти, обикновено без патологични примеси с кисела миризма. Времетраенето на диарията варира от 3 до 5, рядко 7 дни. При повечето пациенти се установява метеоризъм и куркане на червата като израз на оживената чревна перисталтика. Ентеритният синдром се съпровожда с умерени, а при по-големите деца с изразени коремни болки. В около 30-40% от пациентите се установяват катарални прояви от страна на горните дихателни пътища. При по-голяма част от болните се открива дехидратация. Преобладават I и II степен на обезводняване [19,109,125].

Известно е, че макар и рядко могат да се наблюдават неврологични прояви като гърчове, енцефалопатия и енцефалит поради ротавирусни инфекции. Засягането на малкия мозък е изключително рядко, но е

наблюдавано при дете с ротавирусен ентерит [199]. Съобщава се и за полиомиелитоподобен синдром, асоцииран с ротавирус [42].

Установени са също така и данни за завишаване на чернодробните трансминази при пациентите с ротавирусен ентерит [171,174]. Токсичен мегаколон и инвагинация също могат да бъдат усложнения на ротавирусната инфекция[60,83]. Автори от Япония съобщават и за бъбречна недостатъчност, възникнала сред пациенти с ротавирусен ентерит [95].

Диагноза

Диагнозата на РГЕ е относително лесна. Базира се на характеристиките на диарийния синдром-воднисти, кисели изпражнения, в съчетание с начално повръщане и остри катарални прояви от страна на горните дихателни пътища. От значение са и епидемиологичните данни – възраст на пациентите, сезонност и др [19].

Екскрецията на ротавируси може да бъде потвърдена чрез анализ на проби от изпражнения, като се използват ИХТ, ELISA методите и тестове за откриване на генома на вируса (PCR), както и с помощта на електронна микроскопия [99].

Диференциална диагноза

Диференциална диагноза се налага с бактериалните гастроентерити, протичащи с водниста диария като салмонелози, холерен ентерит, диария на пътуващите. При тях от значение са епидемиологичните данни, както и промените в кръвната картина. Повръщането, предхождащо диарийния синдром и тежката дехидратация насочват към гастроентерит с вирусна етиология. Бактериалните ентероколити, причинени от ентероколити с инвазивен механизъм като шигелоза, кампилобактериоза и йерсиниоза,

протичат с изразени системни признаци и хемоколит. Дехидратацията при тях не е водеща.

Диференциална диагноза се налага да се прави и останалите вирусни гастроентерити. При повечето от тях диарията не е водниста, не настъпват сериозни белези на дехидратация при пациентите, продължителността на норо- и астровирусните ентерити е по-кратка от тази на РГЕ, а единствено с по-дълга продължителност на диарийния синдром са аденовирусните гастроентерити (АГЕ). Въпреки това диагнозата на тези заболявания само по клинична картина е трудна [19].

Лечение :

Лечението на ротавирусните ентерити е патогенетично и е основно насочено към заместването на загубените течности и електролити. Рехидратацията може да бъде осъществена с помощта на перорални разтвори на СЗО при деца с лека или умерена по степен дехидратация.

Интравенозните рехидратиращи инфузии трябва да се прилагат при деца, които повръщат, при деца с променено съзнание и при деца, които не могат или не искат да пият [33, 51,116, 129,168, 192].

Ранното хранване на децата с диарийен синдром е абсолютно наложително. Храненето с адаптирано безлактозно мляко трябва да се възобнови възможно най-рано, а ако детето е на кърма, кърменето не бива да се преустановява[129]. Единственото антидиарийно средство, което се препоръчва при деца с остра диария, е racecodatril. Той е показан за лечение на остра секреторна диария при деца и възрастни.

Профилактика

-Неспецифична профилактика

Общите защитни мерки за предпазване от ротавирусни инфекции трябва да включват щателна хигиена на ръцете на всички, които се грижат за болни с тези заболявания. Въпреки подобрените социално-икономически стандарти и хигиена в страните от ЕС през последните 50 години циркулацията на ротавирусите не е намаляла. Резистентността към физическа инактивация, заедно с големия брой вирусни частици, отделяни в изпражненията довеждат до ефективно предаване на човешките ротавируси. Те могат да се задържат върху сухи повърхности до два месеца. В помещенията с болни трябва да се извършва дезинфекция на повърхностите. Да се избягва контактът на кърмачетата и малките деца с болни от остър гастроентерит [19].

-Специфична профилактика

През 2006 г. в ЕС бяха разрешени две живи атенюирани ваксини за перорална употреба, осигуряващи превенция срещу ротавирусна болест; Rotarix, моновалентна ваксина (RV1), разработена от човешки ротавирусен щам, атенюиран чрез сериен пасаж в клетъчна култура (GlaxoSmithKline Biologicals, Rixensart, Белгия) и RotaTeq, реасортантна петвалентна ваксина срещу човешки-говежди ротавирус (RV5), получена от няколко клетки културно адаптирани човешки ротавирусни щамове и говежди ротавирусен щам. (Sanofi Pasteur MSD, Лион, Франция [155, 139].

Индикацията за тези ваксини е активна имунизация на кърмачета за профилактика на гастроентерит, дължащ се на ротавирусна инфекция.

Ефикасността на ваксините е оценена в рандомизирани, контролирани клинични изпитвания и двете ротавирусни ваксини са показали, че са ефективни срещу хоспитализация поради G1P[8], G2P[4], G3P[8] и G4P[8] и

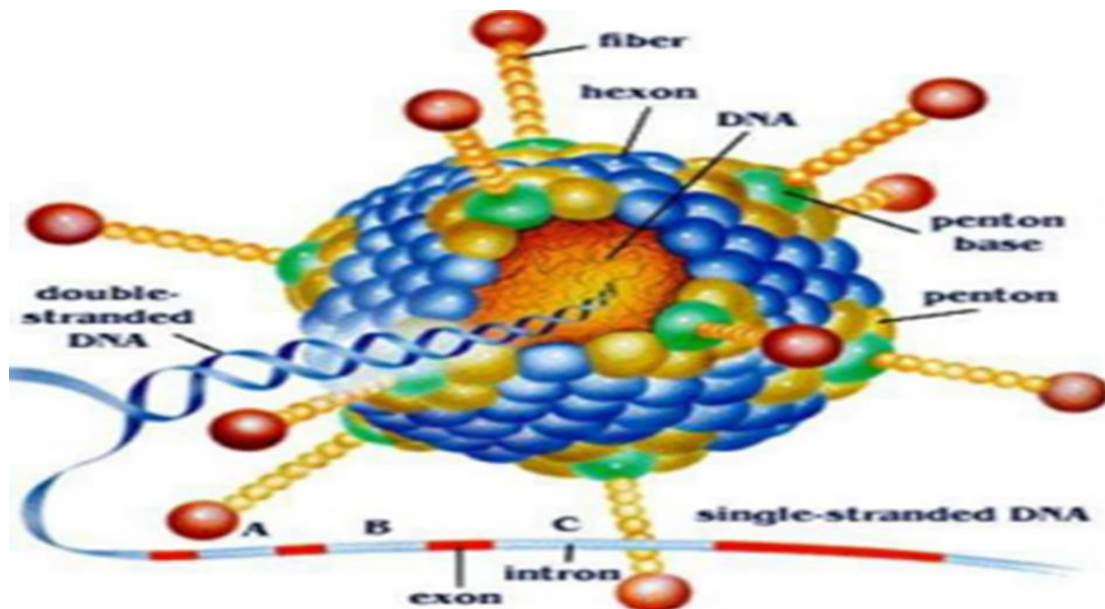
G9P[8] ротавирусни генотипове. Освен това е доказано, че RV5 е ефективен срещу G12P. Ефикасността на ваксината срещу други генотипове не е оценявана в условия на ниска смъртност от ротавирус. Проучванията за ефективност на ваксината срещу ротавирусна хоспитализация показват защита в диапазона 80-90% при въвеждането на ротавирусни ваксини в педиатричните имунизационни програми. Освен това колективният имунитет допринася за цялостното въздействие на програмите за ваксиниране, осигуряващи защита на напр. по-големи братя и сестри на ваксинирани лица [36,39,70,80,84,99,108,118,151,189]. След 2015г. двете живи орални ваксини са въведени в повече от 95 страни в света [67].

Въвеждането на ваксината в Обединеното кралство е довело да значителен спад в броя на хоспитализациите от ротавирусен гастроентерит [149]. Сериозен проблем обаче се оказва намаляването на ефективността на ваксините в развиващите се страни с течение на времето [103]. Поради това е разработена жива атенюирана ваксина Rotarix с човешки щам RIX4414 със специфичност на G1P1A P. Изпитанията на RIX4414 при кърмачета са започнали в развитите и развиващите се страни по света, като резултатите са намаление на честота на срещане на тежкия ротавирусен гастроентерит в условия, където едновременно циркулират множество серотипове. Тези окуражаващи резултати изискват по-нататъшна оценка на ваксината в световен мащаб и особено в развиващите се страни с най-голяма нужда, поради това изпитанията на ваксината продължават [143].

Аденовирусни гастроентерити

Етиология

Аденовирусите са голи вируси с размери между 70 и 90 nm и кубичен тип симетрия на капсида. Последният е изграден от 252 капсомера, разположени по повърхността на икосаедъра и 12 пентона, намиращи се по върховете. Всеки от пентоните е снабден с нишковиден израстък –фибер, който има роля на прикрепващ протеин. Геномът е съставен от линейна двойноверижна ДНК-молекула. Хексоантигените са групоспецифични и индуцират образуването на комплемент свързващи антитела. Пентоантигените са свързани с токсичните и хемаглутиниращи свойства на вируса и предизвикват поява на вируснеутралиращи антитела, а фибер антигените са типовоспецифични (фиг.3) [73,178]. Аденовирусите са чувствителни на изсушаване и на липоразтворители и при Ph-6-9, а някои дори и при Ph-3. Оцеляват в секретите на стомашно-чревния тракт, а във вода оцеляват по-дълго от ентеровирусите и вируса на хепатит А, което се дължи на тяхната двойноверижна ДНК.



Фиг.3. Схематично представяне на аденовирус

(Източник: <https://newslab.ru/article/434861>)

Класификация

Човешките аденовируси принадлежат към род Mastadenovirus, наброяващ около 50 серотипа и са разпределени в седем подгрупи от А до G. Серотиповете 40 и 41 принадлежат към подрод F. Тези аденовируси не се изолират от рутинната клетъчна култура. Някои от тях биха могли да растат в клетъчни линии като HEK-293. Други видове извършват частичен цикъл на репликация, при който някои вирусни антигени могат да бъдат открити чрез имунофлуоресценция. На табл. 1 по-долу са представени основните серотипове аденовируси и заболяванията, които те предизвикват.

Епидемиология

В редица проучвания се посочва, че в педиатричната практика чревните аденовируси са вторите по значимост причинители на вирусни гастроентерити (ВГЕ) след ротавирусите. В страни като Бразилия след въвеждането на ротавирусната ваксинация и Турция те са водещи причинители на вирусни чревни инфекции. Изследвания от Азия, Африка, Европа, Северна и Южна Америка доказват, че аденовирусите тип 40 и 41 предизвикват 2 до 22% от детските диарии сред хоспитализирани и амбулаторни пациенти, като в повечето публикации този процент е между 4 и 10. Човешките аденовируси причиняват широк спектър от клинични синдроми, като най-често аденовируси тип 40 и 41 са свързани с диария при кърмачета и малки деца [107,135,184,193]. Други серотипове аденовируси, по-специално 31, също са свързани с диария[49].

При изследвания на фекалните проби на хора в три града в Западна Индия-Пуна, Аурангабад и Нагпур се установява, че най-често срещаните серотипове аденовируси са -40,41 и 31[189]. Общият процент на HdAv инфекция при случаи на детски гастроентерит по време на 4-годишно проучване в Унагрия е бил 8,1%[29]. Степента на позитивност на аденовирусите във фекалните проби на деца от Албания е 23,2% [105].

Табл.1. Серотипове аденовируси и типа инфекции, които предизвикват

HdAv Субтип	Серотип	Тип на инфекциите, които предизвикват
A	12, 18, 31	гастроинтестинални, респираторни и инфекции на отделителната система
B, type 1	3, 7, 16, 21	кератоконюктивити, Гастроинтестинални, респираторни и инфекции на отделителната система
B, type 2	11, 14, 34, 35	гастроинтестинални, респираторни и инфекции на отделителната система
C	1, 2, 5, 6	гастроинтестинални, респираторни и инфекции на отделителната система, хепатити
D	8–10, 13, 15, 17, 19, 20, 22–30, 32, 33, 36–39, 42–49	кератоконюктивит, гастроинтестинални инфекции
E	4	кератоконюктивит, респираторни инфекции
F, G	F40, 41 G52	гастроинтестинални

Механизмът на предаване на заразата е фекално-орален и самото заболяване се среща целогодишно. Инкубационният период е между 3 и 10 дни.

Аденовирусите са широко признати причини за респираторни, очни и пикочно-полови инфекции. Серотипове 40 и 41 (наричани преди това ентерални аденовируси) засягат главно червата. Пиковата честота е сред децата под двегодишна възраст, но по-големите деца и възрастните могат да бъдат инфектирани с или без симптоми [193]. Инфекциите се наблюдават през цялата година без ясни пикове. Не е установена статистически значима връзка между аденовирусната инфекция и промяната в метеорологичните условия [58,193].

Предаването от човек на човек е основният механизъм за разпространението на инфекцията. Документирано е асимптоматично носителство, но като цяло инфекциозността е паралелна на симптоматично заболяване. Съобщаваните огнища се проявяват в болници и сред общества с ниски доходи [72,145]. Нечесто са засегнати контактните възрастни. Счита се, че дългосрочният имунитет е придобит по време на детска инфекция [72, 186].

Клинична картина

Заболяването започва остро с повишаване на температурата до субфебрилни стойности. Повечето кърмачета и малки деца са със субфебрилитет 2-3 дни. Обикновено първият симптом от страна на гастроинтестиналния тракт е воднистата диария, последвана от повръщане в разстояние на 1 до 2 дни. Дехидратация настъпва в около 20% от болните и е леко изразена. Продължителността на заболяването обикновено не надвишава 12 дни, но по изключение може да достигне и до две седмици. [19, 184].

Диагноза

За диагностиката на аденовирусните инфекции важно значение имат данните от клиничната картина, както и епидемиологичните данни. АГЕ трябва да се подозират при деца под двегодишна възраст със субфебрилни стойности на температурата и диария, последвана от повръщане в последващите ден до два, както и при лица с персистираща диария (до две седмици). За бърза диагностика могат да се използват ИХТ, но прилагането на PCR анализи в реално време увеличи чувствителността и скоростта на откриване и позволи бързо количествено определяне и генотипиране на пациентите с аденовируси [98,135].

Диференциална диагноза

Диференциална диагноза се налага да се прави с останалите вирусни гастроентерити. При ротавирусните ентерити температурата достига доста по-високи стойности, изпражненията са воднисти, но с кисела и неприятна миризма, норовирусните и астровирусните гастроентерити са с доста по-кратка продължителност. При норовирусните и ротавирусните гастроентерити повръщането обикновено е първият симптом, а за норовирусите, рядко и единствен. Диференциална диагноза се налага да се прави и с бактериалните гастроентерити, а продължителността на заболяването не изключва и възможността за диференциална диагноза с хроничните възпалителни и невъзпалителни заболявания на червата [19].

Лечение:

Няма одобрени специфични антивирусни лекарства за аденовирусните чревни инфекции. В повечето случаи аденовирусните инфекции са леки и самоограничаващи се и могат да се овладеят със симптоматични средства- антипиретици, антимицитици и антидиарийни препарати. При наличие на дехидратация в зависимост от степента ѝ се прилагат разтвори за перорална или интравенозна рехидратация [192].

Профилактика:

-Неспецифична профилактика:

Продължителното миене на ръцете с топла вода и сапун в продължение на над двадесет секунди, избягването на доксването на носа, устата и очите с немити ръце са едни от простите, но ефективни методи за предпазване от аденовирусни инфекции. Кашлянето и кихането в кърпичка или лакътната сгъвка, изолирането у дома при наличие на симптоми, избягването на използване на общи прибори за хранене с други хора, избягването на тесни контакти също са начини за предпазване от аденовирусни инфекции.

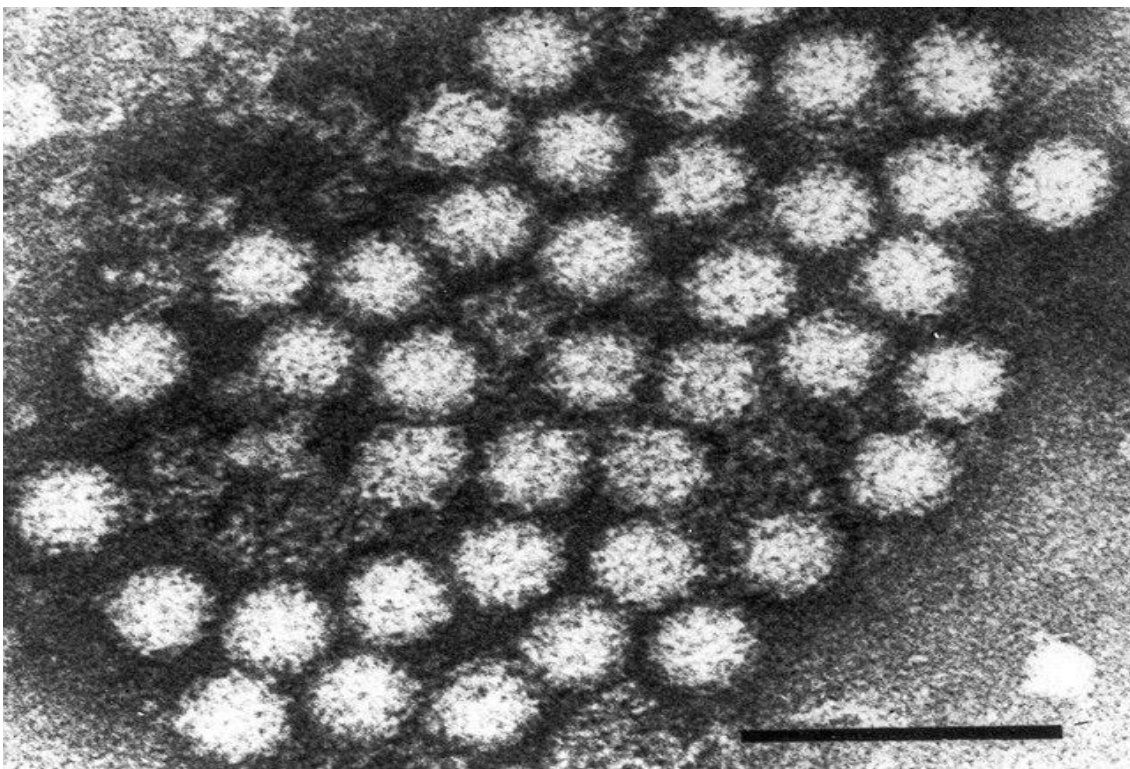
Честото миене на ръцете е особено важно за детските и здравни заведения, а за предотвратяване на огнища е необходимо да се използват дезинфектантни с висока концентрация на хлор [192].

-Специфична профилактика

В момента няма одобрена аденовирусна ваксина за широко приложение. Такава ваксина се предоставя на военнослужещи, които са изложени на по-висок риск от заразяване и е само за определени серотипове. Ваксината не е одобрена за използване извън армията. Учените все още не се оценили ефективността и безопасността на ваксината сред общата популация, а освен това не са тествали и ваксината при лица с отслабен имунитет.

Норовирусни гастроентерити

Норовирусните гастроентерити (НГЕ) се причиняват от вирус от семейство Caliciviridae[154]. Вирусите от семейство Caliciviridae представляват малки окръглени микроорганизми, които са с диаметър около 35 nm. Капсидът им е изграден от 180 копия на един структурен белтък, означен като VP1 с икосаедрална симетрия. Вирусният геном представлява едноверижна РНК(+) молекула с големина около 8 kb. Имат отчетлива вирионна морфология с чашковидни вдлъбнатини върху сферична капсидна повърхност (фиг.4) [112,161]. Noro и Sapо-вирусите са високоустойчиви във външната среда и при въздействие на различни физични и химични фактори. Те се съхраняват жизнени в питейни води, по повърхността на мръсни ръце, храни и предмети от околната среда.



Фиг.4.Изображение на норовирус под електронна микроскопия.

(Източник:https://bg-m.iliveok.com/health/norovirusi-pri-hora-genotipovetestove-uslozhneniya_123639i16098.html)

Класификация

Семейство Caliciviridae включва единадесет рода, от които членове на седем заразяват бозайници, включително и хората (Lagovirus, Norovirus, Nebovirus, Recovirus, Sapovirus, Valovirus и Vesivirus). Всеки един от тези родове обикновено има един или два генотипа [54,74, 195].

Епидемиология

Вирусът Norwalk и други човешки норовируси са отговорни за почти половината от всички случаи на гастроентерит в световен мащаб, а също така се считат за най-честата причина за диария при деца и възрастни в индустриализираните страни.

Вирусите от родовете Norovirus и Sapovirus са честа причина за небактериален гастроентерит при хора и животни и за избухване на епидемични огнища [28,55,65,92,146,156,177,179,182,192]. От седем калицивирусни огнища, съобщени в литературата от 1979 г. насам, всички се случват в институционални условия. Четири огнища са засегнали деца: един в дом за сираци и друг в училище в Япония и един в болница за кърмачета и друг в училище в Англия. В докладваните огнища майките на заразени деца рядко са били болни, което предполага, че младите възрастни запазват ефективен имунитет от по-ранни експозиции, въпреки че огнищата сред възрастните хора предполагат, че този имунитет може да отслабне с възрастта [90,104]. Три избухвания включват възрастни хора в сестрински домове (хосписи) в Англия и Япония. Степента на заразяване варира от 50% до 70%. Епидемични огнища са описани и в САЩ [25,57,65,66,182]. Във военни лагери също са регистрирани огнища от норовирусен ентерит[111,147]. Норовирусните ентерити се посочват като най-честия

етиологичен агент за възникването на хранителни взривове в Япония[183]. Разпределението на епидемичните огнища в Каталуния според обстановката показва преобладаване на кетъринг услугите в- 39,6%, старческите домове и заведенията за дългосрочни грижи -в 26,8% и училищата в-11,9%.

Заедно с ротавируса калицивирусите са най-честите причинители на зимни гастроентерити във Франция. Едно британско проучване предполага, че приблизително 3% от децата, а друго, че 6,6 % от хоспитализирани за диария отделят калицивирус. Проучване в САЩ пък е установило приблизително същия процент за деца с диария в дневните центрове. Въз основа на проучвания за разпространението на антителата на обединени серумни проби от много части на света повечето хора изглежда са били заразени на възраст 12 години, а пиковото придобиване е между 3 месеца и 6 години. Сезонността не е известна. Норо и саповирусите са открити чрез обща RT-PCR в проби от изпражнения от 5,1% и 2,4% от случаите с остър гастроентерит, за които е консултиран пациент от общопрактикуващ лекар и в 16,5% и 6,3% от случаите на гастроентерит в общността в Нидерландия [100]. От епидемичните огнища във Финландия 60,6% са предизвикани от норовируси. [120]

Наблюдението, използващо молекулярни диагностични методи, разработени през последното десетилетие, показва, че човешките калицивируси, особено норовирусите са най-важната причина за педиатричен остър гастроентерит след ротавирусите [128]. Норовирусите също причиняват тежки гастроентерити при деца, изискващи хоспитализация. Саповирусът, морфологично и генетично различен род калицивирус, причинява главно по-лек ендемичен педиатричен гастроентерит. Норовирусите и саповирусите са генетично разнообразни и множество генетични типове циркулират съвместно в една и съща общност.

Калицивирусите се разпространяват по фекално-орален път и се намират в замърсени повърхностни и подземни води. Откриват се както в питейни, така и в отпадъчни води. Въпреки че жизнеспособен вирус не е изолиран от никакви проби от въздух, взети след симулирано повръщане, концентрации на човешки калицивируси от ≥ 10 образуващи плака единици/mL са открити от почти всички проби, взети от пода [88/90]. Те включват малки капчици течност, които се разпространяват на 3 m от „депото на повръщане“. Има доказателства, че концентрацията на човешки калицивирус зависи както от обема на пробата, така и от местоположението. Това доказва, че норовирусът може да оцелее, ако бъде изхвърлен дори в рамките на малки далеч достигащи капчици при концентрации, способни да предизвикат инфекция. Такива капчици биха могли лесно да останат незабелязани и да бъдат пренебрегнати по време на почистване, добавяйки се към предизвикателството да се контролират епидемиите от норовирус [115].

Предполага се, че предаването между хора е от съществено значение за ендемичните заболявания, но замърсените миди, отглеждани особено в по-студени води, студените храни и питейната вода също са фактори за предаване на заразата [69,77,85,175].

Като цяло протичането е благоприятно, въпреки че има данни за смъртни случаи от норовирусен ентерит [132,173].

Няколко фактора повишават трансмисивността на норовируса: малкият инокулум, необходим за предизвикване на инфекция (< 100 вирусни частици), продължителното отделяне на вируса и способността му да оцелее в околната среда [152]. Екскрецията на норовирусните в изпражненията продължава до над 28 дни [152,183].

Клинична картина

Инкубационният период на заболяването е 1-3 дни, като болестта продължава средно 4 дни.

Типичен клиничен симптом за норовирусните гастроентерити е многократното обилно повръщане или повръщането като „обстрелване със снаряд“. Най-често диарията и повръщането се съчетават, въпреки че заболяването може да протече само с един от посочените симптоми. Диарийният синдром е с умерен интензитет-4-8 дефекации за 24 часа. Изпражненията са воднисти или кашави и не съдържат патологични примеси. По-голяма част от пациентите се оплакват в началото от коремни болки и/или гадене. Налице са общо неразположение, болки по мускулите и по-изключение главоболие. В приблизително половината от болните се регистрира субфебрилитет. Дехидратацията е рядка. Заболяването се самоограничава в срок от 48 до 72 часа [19,97].

Диагноза

Диагнозата на НГЕ може да се подозира по епидемиологични, клинични данни и отрицателни резултати от бактериологичното изследване на фекалните проби за патогенна чревна флора.

Описано е разработването на твърдофазов микротитърен ензимен имуноанализ (EIA) за откриване на антиген на Norwalk вирус в проби от изпражнения. EIA е сравнен с предварително разработен радиоимуноанализ (RIA) за откриване на антиген на Norwalk вирус в изпражнения. Доказването на специфични вирусни антигени във фекални проби се извършва с помощта на ИХТ и метода ELISA. Молекулярните техники за детекция и анализ (RT-PCR) разширяват възможностите за бърза и точна диагностика на тези

вируси. PCR методът има най-висока чувствителност за доказването на норовирусите -94,1% [65,136].

Диференциална диагноза

Диференциална диагноза се налага да се прави с останалите вирусни гастроентерити, с бактериалните чревни инфекции и с неинфекциозния гастродуоденит. Избухванията от остър вирусен гастроентерит, причинени от саповирус или астровирус, трудно се различават от тези, причинени от норовирус, поради подобна клинична изява. Необходими са молекулярни анализи на проба от изпражнения за точна диагноза на вирусната причина за острия гастроентерит [200].

Лечение:

Не съществуват специфични етиологични средства за лечение на НГЕ. Прилагат се симптоматични средства против повръщането и диарията, а при настъпила дехидратация разтвори за перорална или интравенозна рехидратация.

Профилактика

- Неспецифична профилактика

Норовирусният гастроентерит е труден за контролиране поради широко разпространения му характер и липсата на подходящ антивирусен препарат или ваксина за предотвратяване на инфекция.

Неспецифичната профилактика се състои в хигиенни мерки като правилно измиване на ръцете след ползването на санитарните помещения и особено преди приготвянето на храна, изолиране на болните пациенти, ако това е възможно, внимателно почистване и дезинфекция с препарати с вирусоциден ефект, особено на обществени места, където е било налице контаминация с повърнати материи. При почистване на повръщането е препоръчителна употребата на маски, за да се предотврати аерозолният

начин за предаване на инфекцията и използване на ръкавици. За работещите в хранително-вкусовата промишленост се препоръчва отстраняване от работа до изчезване на стомашно-чревните симптоми и 48 часа след приключването им. За здравните работници се препоръчва ползването дезинфектанти с вирусоциден ефект 14 дни след изчезването на симптомите.

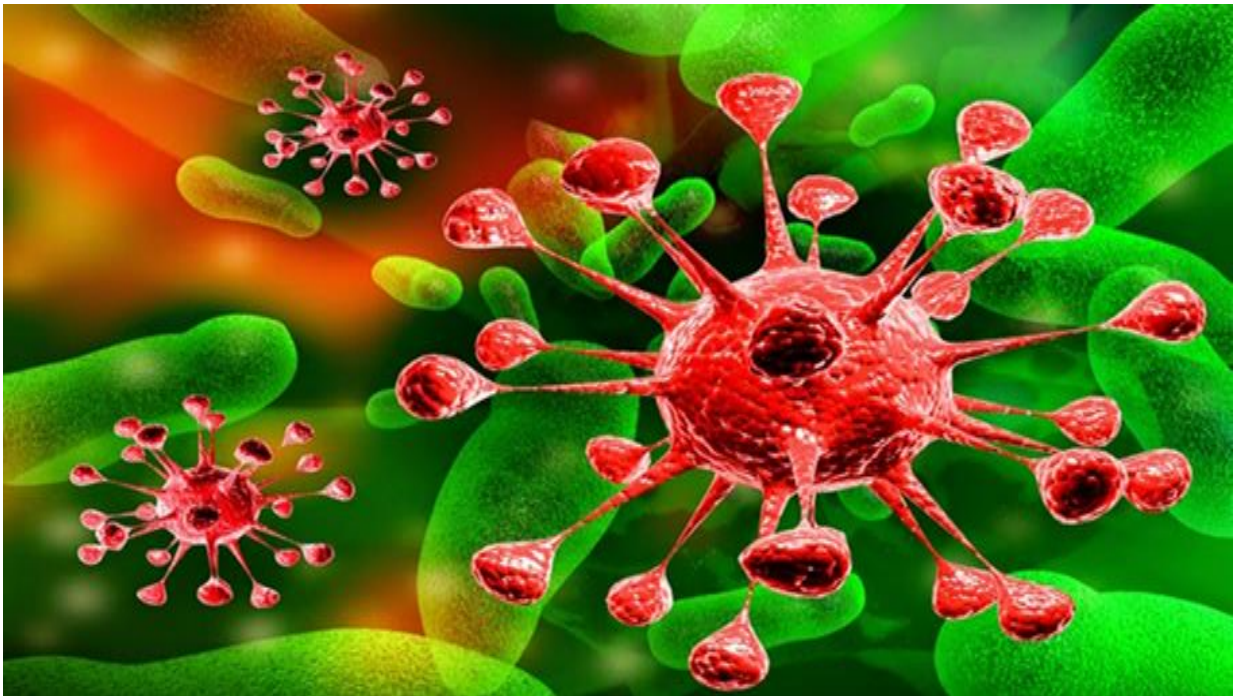
-Специфична профилактика

Въпреки че са правени опити за създаването на ваксина за норовирусен ентерит, към момента одобрена ваксина за профилактика на заболяването няма. Възлагат се надежди за създаването на ваксина с вирусopodobни частици, която да може да осигури защита срещу инфекция след заразяване с хомоложен вирус [91].

Астровирусни гастроентерити

Етиология

Откритите малко след 1975г. човешките астровируси (фиг.5) все повече се идентифицират като важни причинители на диарийни заболявания при деца [29,144]. Те са едноврижни РНК-вируси без обвивка[45]. Описани са два човешки серотипа астровируси, като се смята, че човешкият серотип 1 е по-често срещаният [107,196]. Тежестта на заболяването от астровирусната инфекция все още не е напълно оценена и те остават едни от най-малко проучените вирусни чревни инфекции [45].



Фиг.5.Изображение на астровирус

(Източник:http://paratecnicosdelaboratorio.blogspot.com/2015/04/astrovirus_11.html)

Епидемиология

В проучвания, проведени в Германия, астровирусната инфекция се открива най-често в проби от деца на 3-4 години (15%), следвани от деца на 1-2 години (8,6%), а нивата на откриване при възрастни на астровирусни инфекции са доста по-ниски (1%-3,6%). Установени са голям брой (71,3%) съпътстващи инфекции, главно с норо- или ротавируси [86].

Учени от Сан Франциско съобщават за ниско ниво на разпространение на астровирусните чревни инфекции, при прочуване, целящо да изясни причинителите на чревните неуточнени инфекции [84]. Степента на положителност на астровирусни гастроентерити в Мадагаскар е оценена на 2,1%, в Индия е оценена на 3,1%, в Испания-5,3%, а в Китай - 9% [169,170,171]. Разпределението по възраст на пациентите с астровирусни гастроентерити в Бразилия показва високо разпространение на положителни случаи при деца под една година [167].

Установена е по-висока степен на позитивност на астровирусите при пациентите с персистираща диария, както и в по-висока степен при амбулаторни, отколкото при хоспитализирани пациенти с небактериален гастроентерит [124,185].

От февруари 2001 г. до януари 2002 г. са регистрирани 97 произволно избрани амбулаторни посещения за диария сред деца на възраст < 36 месеца в Аржентина. Единични проби на изпражнения от всяко дете са събирани и тествани за астровирусен антиген чрез ензимен имуноанализ. Астровирусите са открити в 12,37% от епизодите на диарията. Всички положителни случаи са при деца от 4 до 18 месеца, но най-висок е процентът е при деца на възраст от 4 до 6 месеца (23,80%). Клиничните симптоми на свързаната с астровирус диария са били фебрилитет в 41,66%, повръщане в 25,00% и дехидратация в 8,33%, а общо 16,66% са изисквали хоспитализация.

Между 2000-2002 г. астровирусната инфекция е била потвърдена и при 0,8% от 2606 деца, приети за диария в университетската болница в Пилзен, Чехия[140].

Проучванията на хоспитализираните деца показват, че астровирусите могат да съставляват 3% -5% от приема за диария. Основно засегнати са децата под седемгодишна възраст, въпреки че възрастните могат да бъдат заразени и да страдат от леки заболявания. Данните от проучване, проведено в САЩ, показват, че антитела към всички серотипове на астровирусите присъстват в изследваните проби. 75% от британските деца са придобили антитела на възраст до 10 години.

Съобщено е за четири астровирусни огнища от Великобритания и Япония: детска градина, педиатрично отделение и два старчески дома. В детската градина се съобщава за 50% контагиозен индекс, като вторичното предаване на заболяването е към семейства, които се срещат в една трета от случаите[70,141,194].

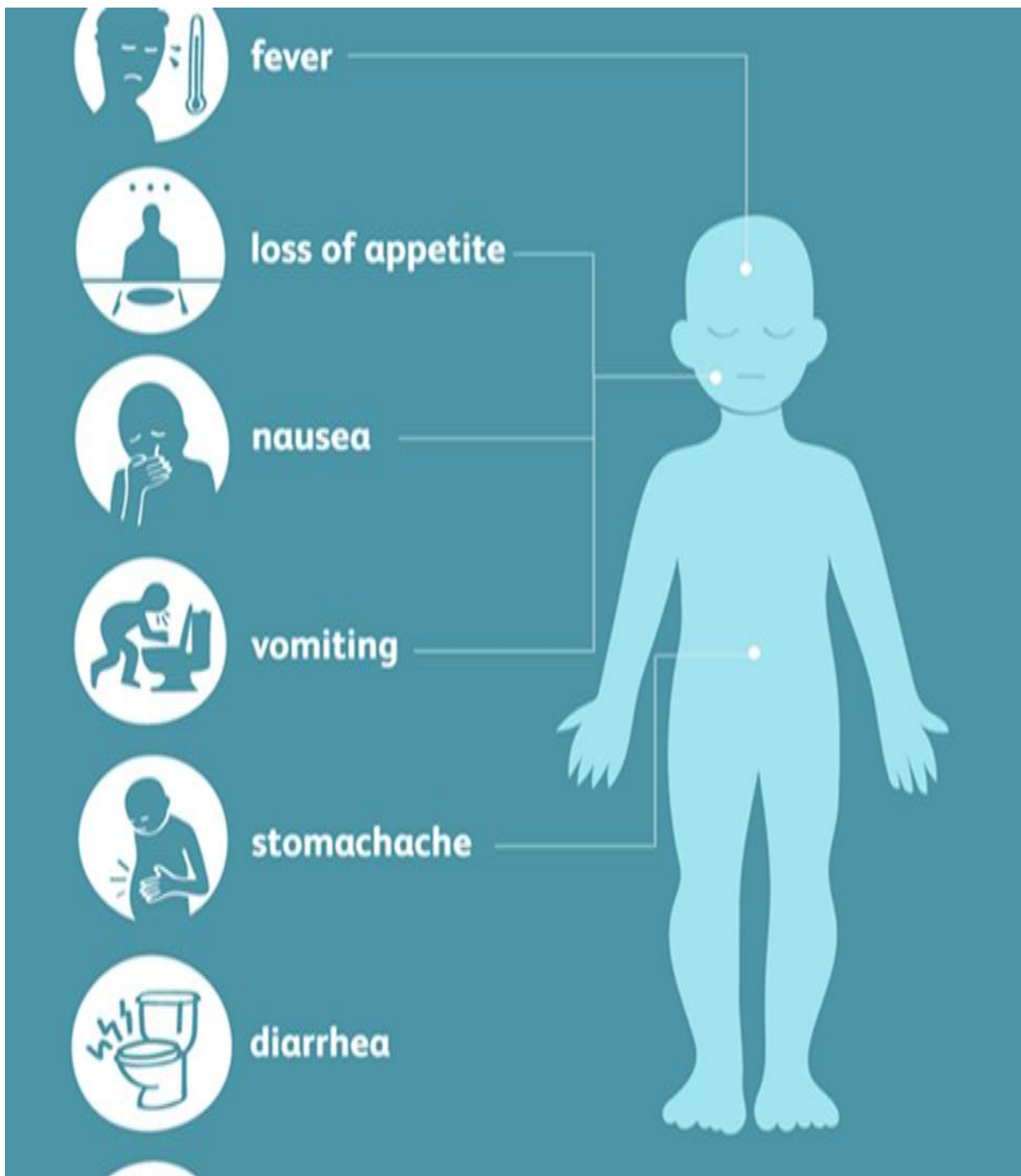
Астровирусът дълго може да се задържи в питейна вода. Остатъчна инфекциозност се установява след два часа в присъствието на 1 mg FC/литър. Австралийските данни показват сезонност през зимата [13].

Въпреки че по-голямата част от начините на заразяване са от човек на човек сред децата, замърсената вода и ракообразните са източници на патогена във Великобритания. Документирано е и асимптоматично отделяне.

Клинична картина

Инкубационният период на заболяването е между 24 и 36 часа, като болестта продължава 1-4 дни. Стомашно-чревните симптоми са неспецифични, състоящи се в повръщане, диария, треска и коремна болка

(фиг.6). Астровирусът при патици е свързан с хепатит, но не се съобщава за чернодробно засягане при хора.



Фиг.6.Клинична характеристика на астровирусните инфекции

(Източник:<https://www.verywellhealth.com/overview-of-astrovirus-4181967>)

Диагноза

Диганозата на астровирусните ентерити само по клинична картина е трудна задача, предвид факта, че те са едни от най-малко проучените вирусни чревни инфекции.

Съществуват различни методи за потвърждение на астровирусна инфекция. Настоящите методи включват електронна микроскопия (ЕМ), клетъчна култура, имуноанализ, полимеразна верижна реакция (PCR) и различни други молекулярни подходи [70,141,194].

Диференциална диагноза

Диференциална диагноза се налага главно с останалите вирусни гастроентерити.

Лечение

Няма специфично лечение за астровирусните ентерити. Прилагат се симптоматични средства, рехидратираща терапия и диета [192].

Профилактика

Профилактиката е неспецифична и включва мерки за подобряване на хигиената.

Вируси, подобни на Norwalk

История и епидемиология

Вирусът Norwalk е представителен агент на хетерогенна група вируси, наричани още малки кръгли структурирани вируси (SRSVs). Антигенните взаимовръзки между многото членове на този клас са сложни и агентите обикновено се идентифицират от местата, където е възникнало огнище (например Хавай, Снежна планина, окръг Монтгомъри, Таунтън, Амулрий, Сапоро и Отофуке). Въпреки че Norwalk-подобните вируси могат да играят роля в ендемичната диария, технологията за диагностика им все още не е достатъчно развита.

Документираните пътища на предаване включват вода, храна (особено миди и салати), аерозол и контакт от човек на човек. Японски учени доказват, че дори при по-висока температура на водата, в чревните жлези на стридите бързо навлизат Norwalk и Norwalk – подобните вируси, което има голямо епидемично значение. Основният фактор, който бързо унищожава патогенните вируси са ултравиолетовите лъчи, което предполага, че при изкуствените ферми за стриди, този метод би бил удачен за обеззаразяване.

Редица доклади описват хода на огнища, причинени от Norwalk-подобни агенти, обикновено включващи възрастни и по-големи деца. Огнищата са разнообразни и включват банкети, круизни кораби, гериатрични съоръжения, психиатрични отделения, спешни отделения, кафенета, басейни, къмпинги, футболни отбори, хотели, училища, общежития, заведения за бързо хранене и други. Подобни на Norwalk, Norwalk подобните агенти създават ниско фоново ниво на инфекция в дадена общност, докато заразен индивид не замърси общ източник и възникне взривно огнище. Въпреки че вторичните случаи могат да умножат броя на засегнатите лица, огнищата обикновено са ограничени до 1-2

седмици, освен ако предаването е улеснено от затворена среда (напр. старчески дом) или удължено чрез обновяване на податливата популация (напр. нов набор от пътници на круизен кораб).

Проучванията сред доброволци са документирали парадокса, че лицата с най-високи предишни нива на Norwalk антитела са с най-висок риск от развитие на симптоматична инфекция. Нивата на антителата на повечето хора срещу вируса на Norwalk се повишават след инфекцията, тези титри обикновено достигат пик до третата седмица и персистират до приблизително шест седмици, след което намаляват. Въпреки че съществуващите антителни нива корелират с риска от симптоматично заболяване при експозиция на вируса, остро повишените такива антитела изглежда корелира с резистентността към реинфекция. Естеството на резистентност и податливост към агентите, подобни на Norwalk, е недобре проучено.

Клинична картина

Инкубационният период е 24-48 часа, а средната продължителност на заболяването е 12-60 часа. В повечето случаи се наблюдава гадене с повръщане, некървава диария и коремни спазми. Тези симптоми се наблюдават във всички възрастови групи, но диарията е сравнително по-разпространена сред възрастните, докато по-голямата част от децата са с повръщане. От 25% до 50% от засегнатите лица също съобщават за главоболие, треска, втрисане и миалгии. Възрастни са починали по време на заболяване, причинено от Norwalk-подобни вируси, вероятно от електролитен дисбаланс.

Други вируси, предизвикващи гастроентерити в детската възраст

Pestivirus

Едно проучване показва, че в резерв от Аризона 23% от деца под двегодишна възраст с гастроентерит с неизвестна етиология са антиген-положителни за пестивирус, в сравнение с 3% от контролите. Болестта е сравнително лека и продължителността е 3 дни. Проучвания на антитела на серумни проби от Аризона, Мериленд и Перу предполагат, че 30% -50% от децата и възрастните са били заразени, като пиковата експозиция се наблюдава във възрастовата група по-малка от 2 години[122].

Picobirnavirus

Доклади от Бразилия документират случаи на диария при хора, причинени от пикобирнавирус, за които се смята, че са причина за диария само при животни. Значението на този патоген е неизвестно [23].

Parvovirus

Парвовирусоподобните частици са идентифицирани чрез електронна микроскопия в проби от изпражненията на деца и болни хора във Великобритания. Връзката на тези частици с болестта е неясна, но те са свързани с огнища на гастроентерит, свързани с черупчести.

Остър ентеровирусен гастроентерит.

Ентеровирусните са род от семейство Picornaviridae. От човека са изолирани около 70 типа. Нормално те се размножават в лигавицата на гастроинтестиналния тракт , където могат да причинят субклична или лека инфекция [1, 16].

Ентеровирусният гастроентерит е описан предимно при кърмачета и малки деца под 3-годишна възраст. Причинява се както от коксаки , така и от ЕСНО вируси. Заболяването започва остро с повишаване на температурата до 38 градуса, болки в корема, повръщане и диария. На ден

болните изхождат по пет-шест кашави или воднисто-кашави изхождания без патологични примеси с малко количество слуз. Не настъпва тежка дехидратация и нарушаване на водно-солевия баланс. Обикновено заболяването преминава за 3 до 5 дни. Тежките форми са изключителна рядкост.

Торовирусни гастроентерити

Торовирусите са известни причини за диария при едрия рогат добитък и се съобщава за идентифицирането им в човешки проби от Великобритания. Значението на торовируса като причина за заболяване при човека е неизвестно.

Грипни вируси

Редица автори в световната литература съобщават и за наличие на диспептични прояви при пациентите с грипни вируси. Едни от тях съобщават за по-често срещане на диарийен синдром при пациентите с птичи грип АН5N1, а други при свинския грип АН1N1 [201, 202].

Коронавируси

Коронавирусите са добре установени причини за диария при животните и хората. Тези вируси са идентифицирани в изпражненията на хора с гастроентерит, обикновено при деца под двегодишна възраст. В светлината на епидемията от ковид 19, редица автори в световен мащаб, в това число и от България описват гастроинтестинални симптоми при пациентите, заразени със Sars -coV 2 като диария е регистрирана в 2 до 49,5% от случаите (в това число и при деца). Повечето автори съобщават за изявата на диария в ранните фази на ковид 19 и при пациентите, инфектирани с ВА1.5 вариант на вируса[203,204, 205].

Общи принципи за лечение на вирусните гастроентерити:

Вирусните гастроентерити са самоограничаващи се заболявания. В част от случаите лечението може да се осъществи и у дома, с помощта на разтвори за перорална рехидратация при лека и умерена по тежест дехидратация, като може да се предпише и Ondasetron с цел да се предотврати повръщането и да се подобри поносимостта към разтворите за перорална рехидратация. Хоспитализацията и приложението на интравенозни разтвори за рехидратация се препоръчват за деца, при които пероралната рехидратация не е дала отчетлив ефект или са с признаци на тежка дехидратация и шок. Съвременните препоръки са да се възстанови, колкото се може по-скоро кърменето или храненето с адаптирани безлактозни млека при по-малките пациенти [192].

Последните постижения вероятно ще допринесат допълнително за намаляване на заболеваемостта и смъртността вследствие на острия инфекциозен гастроентерит. Наскоро се появи голям брой проучвания, подкрепящи употребата на антиеметичния препарат ондансетрон. В развиващите се страни рутинната употреба на цинк вече се препоръчва от много експерти, докато в развитите страни употребата на пробиотични агенти се свързва със значителни ползи при остър инфекциозен гастроентерит[68].

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ:

Цел: Целта на настоящото проучване е да се определи етиологичното разнообразие от вируси при деца с остра диария до 10г., да се опишат демографските и клинично-лабораторните характеристики на децата с вирусни гастроентерити, както и да се оцени тежестта на протичане и прогнозата на заболяванията.

Задачи:

1. Да се осъществи етиологично разшифроване на ротавирусните гастроентерити

2. Да се осъществи етиологично разшифроване на аденовирусните гастроентерити

3. Да се осъществи етиологично разшифроване на норовирусните гастроентерити

4. Да се осъществи етиологично разшифроване на астровирусните гастроентерити

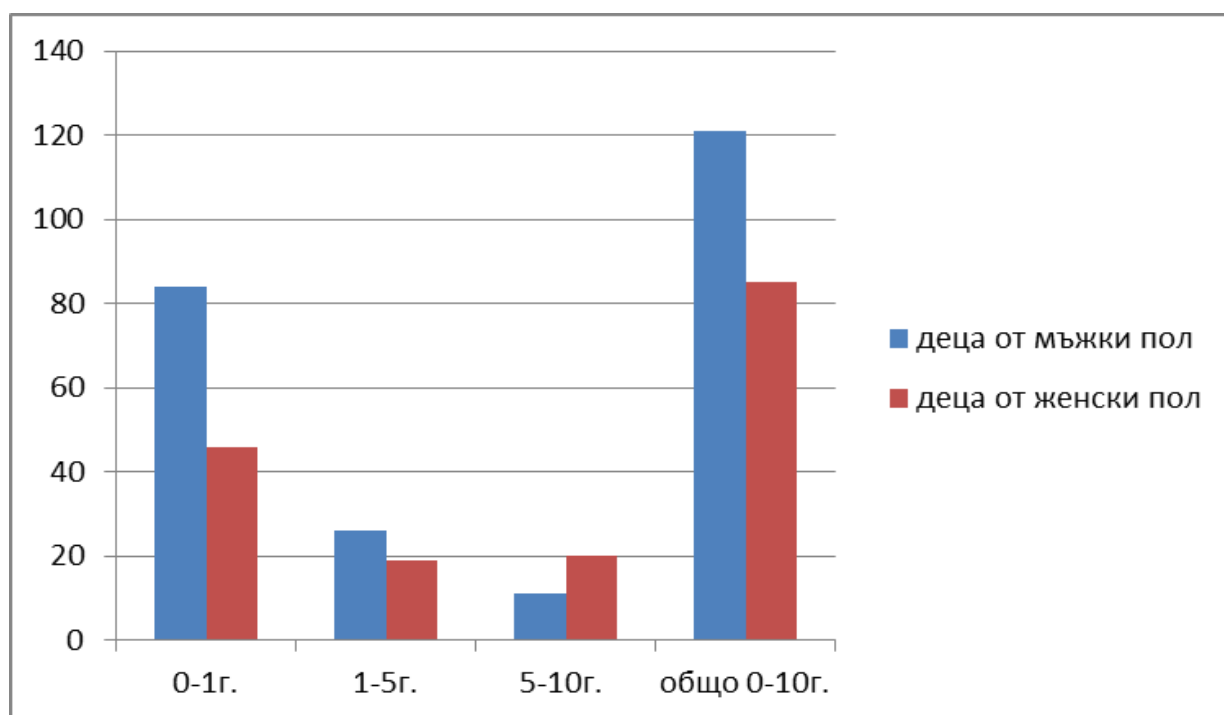
5. Сравнителен анализ в клиничното протичане на рота-, норо- и вирусните чревни, неуточнени инфекции

6. Сравнителен анализ на методите за диагностика -ИХТ и Real-time PCR при острите вирусни гастроентерити

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ:

1.Материали

Обследвани са 200 пациента (деца), от които са взети за изследване фекални проби за вирусологични, микробиологични и паразитологични анализи. Част от децата са лекувани в СБАЛИПБ“ Проф. Иван Киров“ЕАД, а друга в Отделение по инфекциозни болести на МБАЛ“ Св. Иван Рилски“ ЕООД гр. Дупница за периода януари 2018- декември 2022г. Възрастовото и половото им разпределение е представено на фиг.7.



Фиг.7. Разпределение на участниците по пол и възрастови групи

2.Методи

При всички пациенти са използвани класическите клинични и лабораторни методи, а за обработката на получените резултатите - статистическите.

2.1.Клинични методи

Оценена е тежестта на заболяването по следните критерии:

фебрилитет, коремна болка, гадене, повръщане, диария, респираторни симптоми и гърчова симптоматика.

2.1.Лабораторни методи

2.2.1 Параклинични методи

При всички пациенти с вирусни чревни инфекции е осъществен лабораторен анализ на основните показатели от пълната кръвна картина- левкоцити, хемоглобин, тромбоцити и СУЕ, на част от пациентите е изследвана и йонограма (Клинична лаборатория на СБАЛИПБ“ Проф. Иван Киров“ ЕАД, със завеждащ лабораторията д-р Иванка Габърска и клинична лаборатория на МБАЛ“ Св. Иван Рилски“ ЕООД гр. Дупница със завеждащ лаборатория д-р Недялко Калъчев).

2.2.2 Специфични методи

На всички болни са проведени имунохроматографските тестове като бърз тест „ до леглото на болния“, като данните, получени от тях, сме сравнили с данните, получени от молекулярно-биологичния анализ – Real Time PCR

PCR-методиката е осъществена в Лаборатория „Ентеровируси“ към НЦЗПБ гр. София със завеждащ Доц.д-р Л. Гломб

Имунохроматографски тестове

Имунохроматографският тест е най-разпространеният тест в клиничните лаборатории по света в областта на бързата диагностика. Бързите тестове, известни също като имунохроматографски анализи, са прости тестови устройства, предназначени да открият наличието (или отсъствието) на целеви антиген или антитяло в биологична проба (кръв,

фецес, урина, слюнка и др.) без необходимост от специализирано и скъпо оборудване. Принципът на имунохроматографския тест е същият като метода ELISA. Единствената разлика е, че капилярното действие извършва имунологична реакция върху хроматографската хартия. За тази система се използват две специфични антитела срещу антигена. Едно от антителата се имобилизира върху хроматографската хартия, докато друго се маркира с колоидно злато и се инфилтрира в тампон за проба. Имунохроматографският модул се завършва чрез прикрепване на подложката за проба в края на мембраната. Течната проба се пуска върху подложката за проби. Антигенът в пробата образува имунокомплекс с антитялото, белязано с колоидно злато. Неговият комплекс се движи заедно с течната проба и осъществява контакт с имобилизираното върху мембраната антитяло. Следва образуване на имунокомплекс с имобилизираното антитяло. Това води до генериране на цветна червено-розова линия. Появата на червено-розова линия върху мембраната показва наличието на търсения антиген в пробата. Течността на пробата мигрира през мембраната много бързо, което прави възможно откриването на наличието или отсъствието на антиген в рамките на 15 минути, както е показано на изображението по-долу.

Компоненти на имунохроматографския тест включват:

1. Подложка за проби: действа като гъба и задържа излишната течност от пробата. След като се накисне, течността мигрира към втория елемент.

2. Конюгирана подложка: Изсушен формат на биоактивни частици в матрица, която съдържа всичко необходимо, за да гарантира оптимизирана химическа реакция между целевата молекула напр. антиген - антитяло, която е имобилизирана върху повърхността на частицата.

3. Контрола: Съдържа антитяло, което улавя свободно латекс/злато, за да потвърди, че тестът е работил правилно.

4.Тест: Съдържа специфична молекула за улавяне и улавя само онези частици, върху които е имобилизирана молекула антиген или антитяло.

При изследване на проба фецес за антитела или антигени е нужно малко количество проба да се смеси с буфер, съпровождащ теста. Смесват се добре чрез разклащане или вортексиране за няколко секунди. След което се накапват няколко капки в отбелязаната за целата ямка върху тестовата плочка. Отчита се след петнадесетата минута. За всеки отделен тест се следват инструкциите на производителя.

Тълкуване на резултатите от имунохроматографския тест се осъществява по следния начин:

Отрицателен тест: Поява само на една лента в контролната област.

Положителен тест: Поява на двете ленти в тестовите и контролните региони.

Невалиден тест: Няма лента изобщо или лента само в тестовия регион.

Забележка: Тестът е положителен, дори и при много бледа лента в тестовия регион.

Имунохроматографските тестове са обещаващ инструмент за надеждно ниво на диагностична ефективност. Бързите анализи могат да бъдат извършени за 15-20 минути. Те намаляват необходимостта от обучение на персонал и скъпо оборудване. Може да се използва при тежки полеви условия. За съжаление анализите не са толкова чувствителни, колкото другите имуноанализи като ELISA или RIA (radioimmunoassay). Резултатите от имунохроматографските тестове трябва да бъдат потвърдени от други референтни тестове.

Чувствителността на ИХТ е 75,8%, а чувствителността -99,2%.

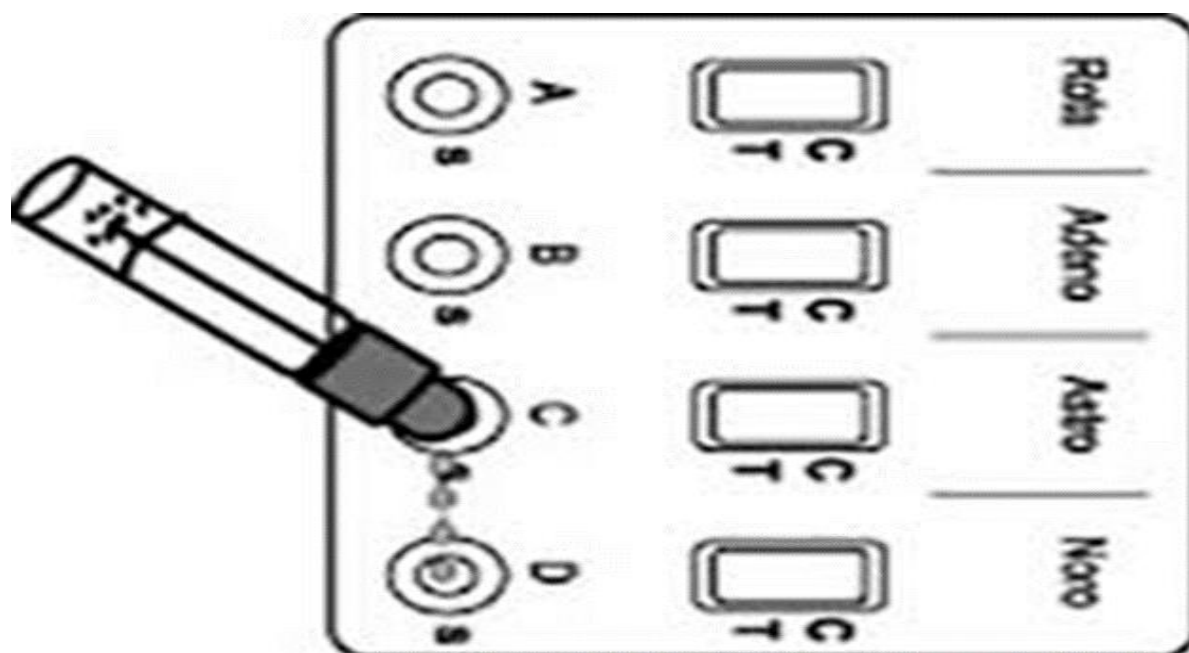
Real Time PCR

Полимеразно-верижната реакция (Polymerase Chain Reaction PCR) представлява *in vitro* техника за размножаване на специфични ДНК участъци. Състои се от следните етапи: 1. Екстракция (изолиране) на вирусната нуклеинова киселина; 2. При вирусите с РНК геном - обратна транскрипция (Reverse Transcription) - синтезиране на комплементарна ДНК (кДНК, cDNA); 3. Намножаване (амплифициране) на кДНК с помощта на вирус-специфични олигонуклеотиди (праймери) и стабилна при нагряване ДНК полимераза. Ензимът има способността да чете оригинала в посока 3'-5' и да синтезира новата комплементарна ДНК верига в посока 5'-3', използвайки свободни динуклеотидтрифосфатази (dNTP) като градивни блокчета. 4. Визуализиране на продуктите на PCR (ампликони). При Real Time PCR освен праймери реакционната смес включва и сонда (TaqMan® сонда) – специфичен олигонуклеотид, който се свързва към амплифицираните ДНК фрагменти между участъците на свързване на праймерите. Към 5' края на сондата е прикрепен репортер (флуорофор, излъчващ флуоресцентна светлина), а към 3' края - гасител (quencher - вещество, поглъщащо флуоресцентната светлина на репортера, когато репортерът и гасителят са близко разположени). В процеса на изграждане на новата комплементарна ДНК молекула полимеразата разгражда сондата, разделяйки репортера и гасителя. Флуоресцентната светлина на репортера не се поглъща от гасителя, а се излъчва, като лъчението се мониторира от PCR детектора по време на всеки цикъл. Амплификацията на таргетната молекула се регистрира като повишаване с времето на флуоресценцията в сравнение с фоновия сигнал. Освободените молекули на репортера се натрупват с повишаване на броя на циклите и така повишаването на флуоресценцията е пропорционално на количеството на амплифицирания продукт.

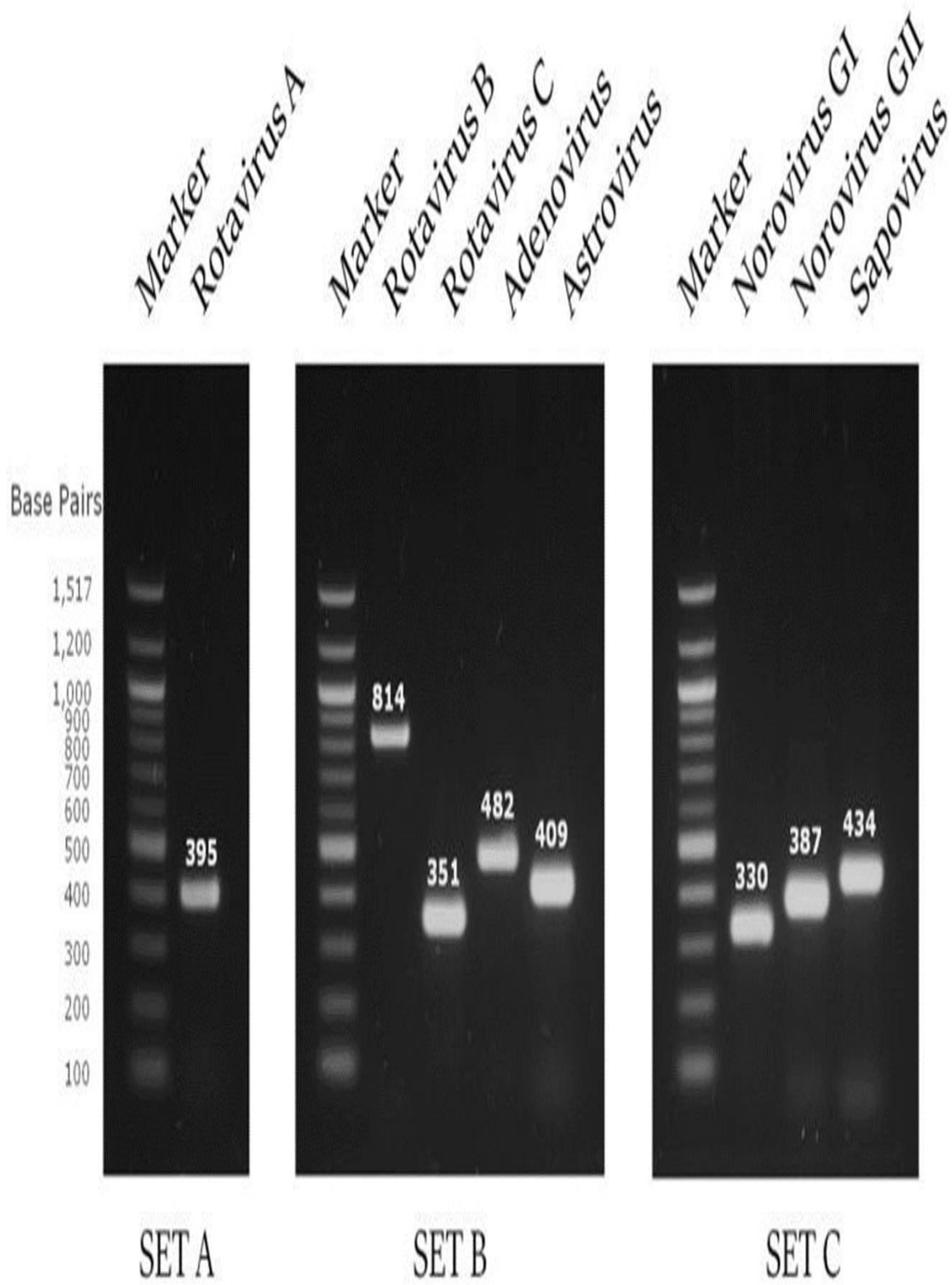
Методът Real Time PCR позволява доказване, типирание и субтипирание на чревните вируси и клинични проби и се отличава с висока чувствителност -88% и специфичност-99%.

На всички болни, включени в проучването, са осъществени микробиологични изследвания, извършени от д-р Ивелина Томова, завеждащ микробиологичната лаборатория на СБАЛИПБ“ Проф. Иван Киров“ ЕАД, като всички резултати са с отрицателен бактериален растеж.(фиг.9) Пациентите, в чиито фекални проби са открити бактерии, са изключени от анализите.

Проведени са и паразитологични изследвания, извършени от д-р Росица Чипева в паразитологичната лаборатория на СБАЛИПБ“ Проф. Иван Киров“ ЕАД- не са установени хелминти и протозози в изследваните фекални проби.



Фиг.8.Имунохроматографски тестове.



Phi2.9.Real-Time PCR

2.3. Статистически методи:

Данните са въведени и обработени със статистическия пакет IBM SPSS Statistics 23.0. За ниво на значимост, при което се отхвърля нулевата хипотеза, бе прието $p < 0.05$.

Бяха приложени следните методи:

1. Дескриптивен анализ – в табличен вид е представено честотното разпределение на разглежданите признаци, разпределени по групи на изследване.

2. Вариационен анализ – за оценка на характеристиките на централната тенденция и статистическо разсейване.

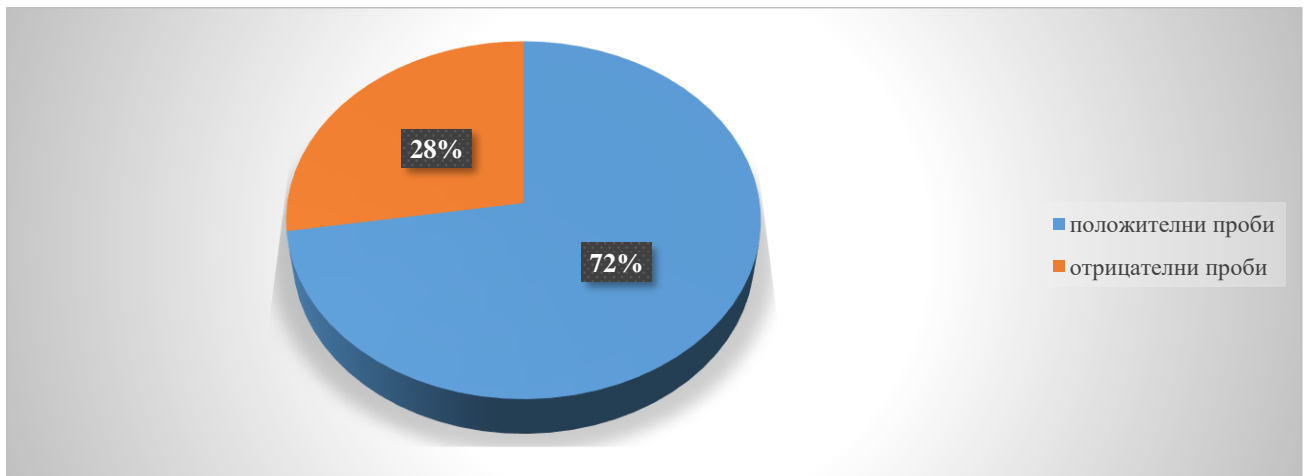
3. Графичен анализ – за визуализация на получените резултати.

4. Алтернативен анализ – за сравняване на относителни дялове.

5. Точен тест на Фишер и тест χ^2 - за проверка на хипотези за наличие на връзка между категорийни променливи.

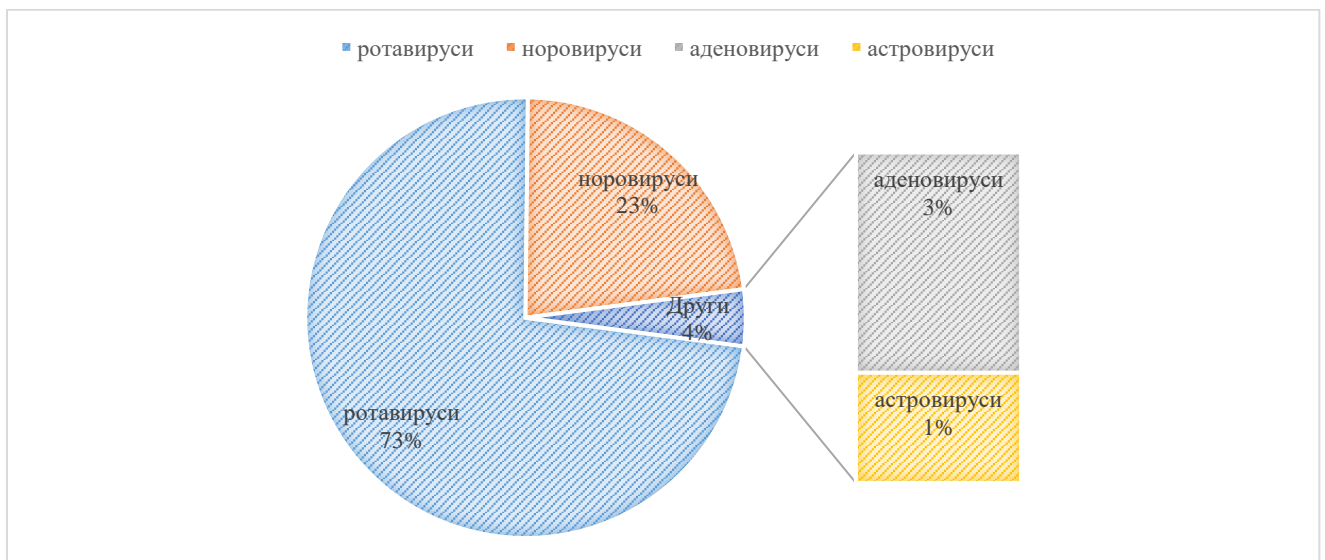
6. Anova -за проверка на хипотези за наличие на връзка между количествени променливи.

IV. РЕЗУЛТАТИ:



Фиг.10. Разпределение на положителните и отрицателните проби ИХТ за вирусни чревни инфекции

От фиг.10 става ясно, че от изследваните 200 проби 72% са положителни, а 28% -отрицателни за изследваните чревни вируси.



Фиг.11.Разпределение на положителните ИХТ за вируси по етиологичния агент

От фиг.11 се вижда, че най-голям (73%) е относителният дял на ротавирусните ентерити, на второ място след тях се нареждат норовирусните, в значително по-малко пациенти се откриват аденовируси и

в много малък брой- астровируси, с неуточнени вирусни чревни инфекции са останалите пациенти-55 на брой.

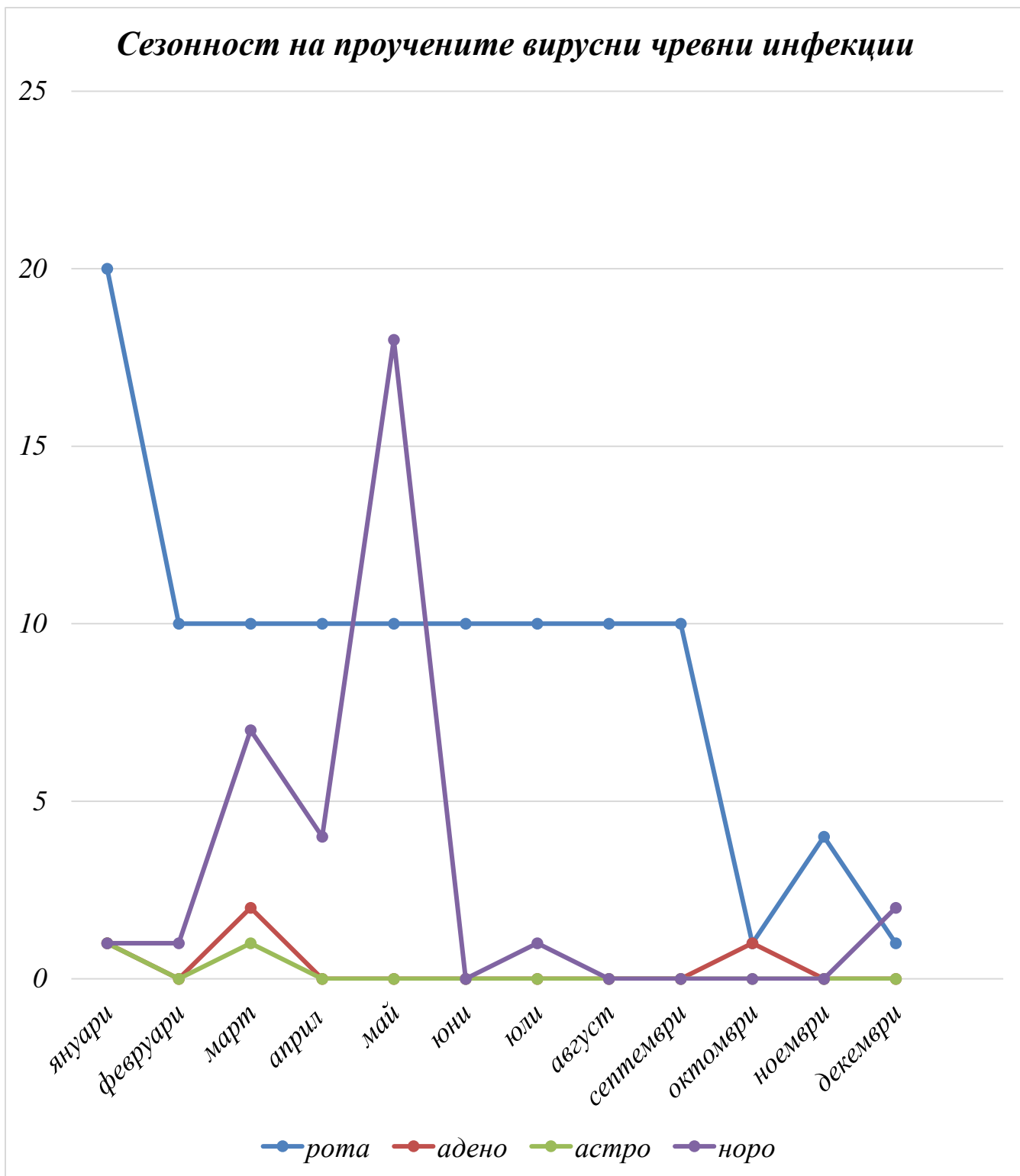
Табл.2.Разпределение на пациентите по пол спрямо етиологичните агенти в брой

Етиологичен агент	Пациенти от мъжки пол	Пациенти от женски пол
ротавируси 0-1год.	14	7
ротавируси 1-5год.	52	27
ротавируси 5-10год.	1	1
ротавируси ваксинирани0-1год.	0	0
ротавируси ваксинирани1-5год.	0	4
ротавируси ваксинирани5- 10год.	0	0
норовируси0-1год.	5	10
норовируси1-5год.	9	2
норовируси5-10год.	2	5
аденовируси 0-1год.	2	0
аденовируси1-5год.	1	0
аденовируси 5-10год.	0	1
астровируси 0-1год.	1	0
астровируси-1-5год.	1	0
астровируси 1- 10год.	0	0
Вирусни чревни неуточнени 0-1год.	4	1
Вирусни чревни неуточнени 1-5год.	20	8

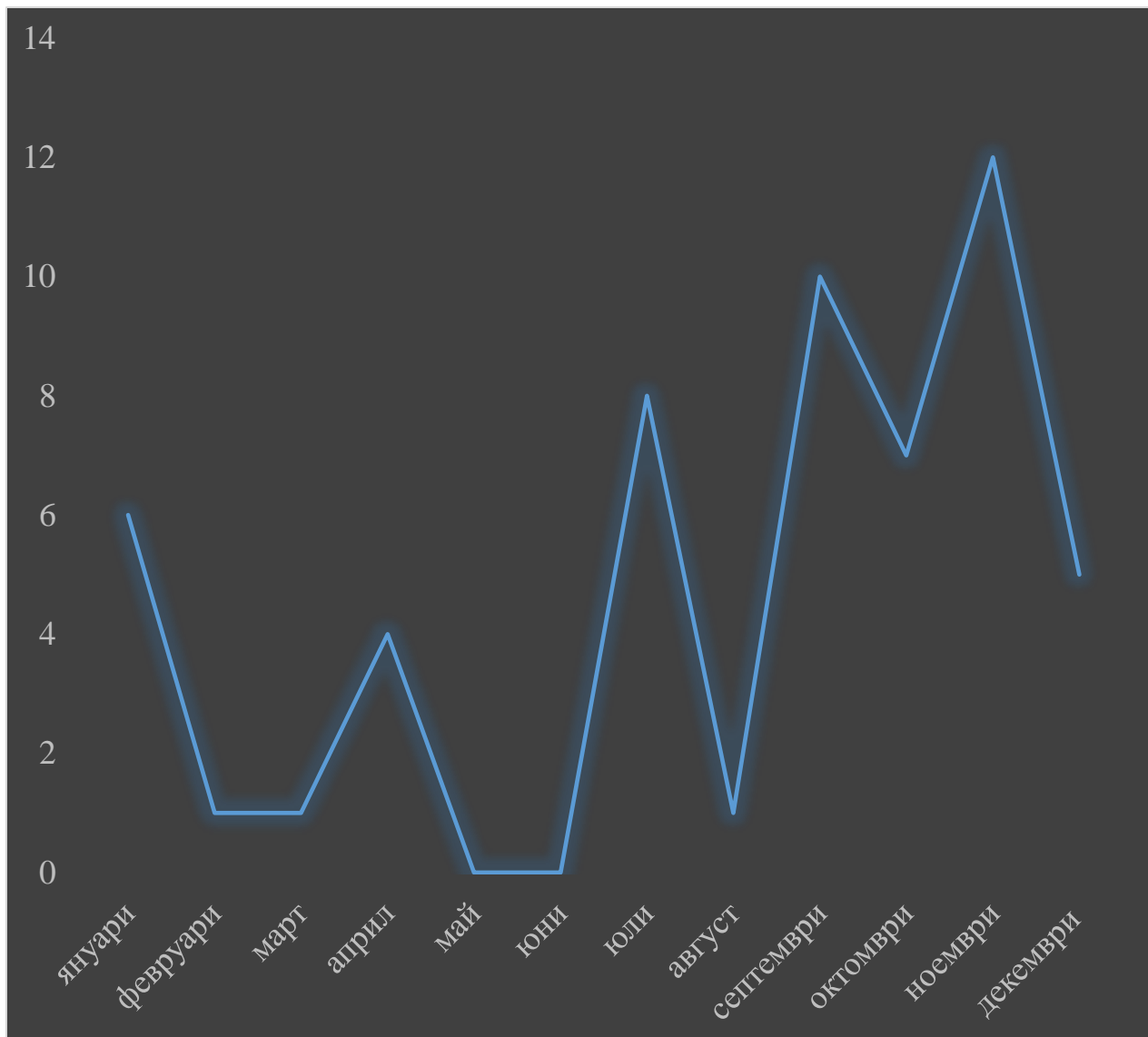
Вирусни чревни неуточнени 5-10год.	8	14
--	---	----

От табл.2 се вижда, че съществено превалиране на мъжкия пол има при пациентите с ротавирусните и норовирусните ентерити във възрастовата група от 1-5г, лек превес на женския пол отчитаме във възрастовата група от 5-10 години при пациентите с норовирусен ентерит. Като цяло намиране преобладаване на мъжкия пол. Преобладаване на мъжкия пол наблюдаваме и във възрастовата група от 1-5 г. при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции.

Най-висока заболяемост отчитаме във възрастовата група от една до пет години. Голям процент от вирусните чревни неуточнени инфекции в нашето проучване засягат децата във възрастовата група 5-10г.



Фиг.12. Честота на вирусните чревни, уточнени инфекции в зависимост от сезонността (2018-2022)



Фиг.13.Честота на вирусните чревни, неуточнени инфекции в зависимост от сезонността (2018-2022)

От фиг.12 става ясно, че единствено норовирусните инфекции са с отчетлива сезонност през зимно-пролетния период с пик на заболяването през месеците април и май.

От фиг. 13 е видно, че пиковете на вирусните чревни, неуточнени инфекции се наблюдават основно през летните месесци на годината и есенния сезон в периода октомври- ноември .

Демографски и клинико-лабораторни характеристики на пациентите с ротавирусни чревни инфекции, ваксинирани за ротавирус

Табл.3. Демографски показатели на децата с ротавирусен ентерит

Демографски показатели	Ротавирусен ентерит n= 102
Деца от 0 до 1 година	21 (20,6%)
Деца от 1 до 5 години	79 (77,5%)
Деца от 5 до 10 години	2 (2%)
Деца от мъжки пол	67 (65,7%)
Деца от женски пол	35 (34,3%)
Градски жители	92 (90,2%)
Жители на селата	9 (8,8%)
Деца от български произход	86 (84,3%)
Деца от малцинствен произход	16 (15,7%)

От табл.3 се вижда, че около две трети от пациентите с ротавирусен ентерит, които не са ваксинирани за ротавирус са във възрастовата група от една до пет години- 79 от децата, наблюдаваме съществено превалиране на мъжкия пол при децата с ротавирусен ентерит, неваксинирани за ротавирус, над половината -67 от тях са момчета. По-голямата част от пациентите с ротавирусен ентерит са градски жители-90,2%, а селското население е под 10%. Основната част заболели деца с ротавирусен ентерит са от български произход-84,3%, а децата от малцинствата са доста по-малко -15,1%.

Табл.4. Рангово разпределение по симптоми на пациентите с ротавирусни гастроентерити, неваксинирани за ротавирус

Категории:	n =102	в %-
Гадене	14	13,7%
Повръщане	88	86,3%
Коремни болки	3	2,9%
Диария	100	98%
Патологични примеси в изпражненията	4	3,8%
Гърчове	4	3,9%
Респираторни симптоми	17	15,7%

Табл.4 илюстрира симптомите, които наблюдаваме при пациентите с ротавирусни инфекции, които не са ваксинирани за ротавирус. Симптома гадене сме отчели в по-малко от 1/5 от нашите пациенти с ротавирус, неваксинирани за ротавирус, повръщането се среща в над 2/3 от пациентите ни, а по литературни данни този симптом е ранен и важен диагностичен признак за ротавирусните ентерити. За коремни болки са съобщили незначителна част от заболялите, като отдаваме този факт на това, че повечето от пациентите ни са в по-малките възрастови групи и не могат да съобщят за тях. Диария сме регистрирали в почти цялата изследвана група, но патологични примеси от кръв и слуз само при 4, гърчове също при 4 от децата, а респираторни симптоми в по-малко от 1/5.

Табл.5.Честотно разпределение на пациентите с ротавирусен ентерит, неваксинирани за ротавирус, доказани като положителни посредством имунохроматографските тестове и PCR

Категории по ИХТ	Категории по PCR
Отрицателни -0	Отрицателни- 0
Положителни -102	Положителни -102

Табл 5. доказва, че всички положителни на имунохроматографски тест пациенти за ротавирусен ентерит са доказани като положителни и посредством Real Time PCR методиката. Нямаме статистически значима разлика($p > 0.05$).

Лабораторни характеристики на пациентите с ротавирус, неваксинирани за ротавирус

Табл.6.Минимални, максимални и средни стойности на клиничко-лабораторните показатели при пациентите с ротавирусни инфекции, които не са ваксинирани за ротавирус

	левкоцити	хемоглобин	тромбоцити	СУЕ
Mean	7,484	118,04	247,412	9,47
N	102	102	102	102
Std. Deviation	3,0560	10,383	93,6707	7,419
% of Total N	96,2%	96,2%	96,2%	96,2%
% of Total Sum	97,6%	96,1%	96,2%	97,4%
Minimum	2,5	92	28,9	5
Maximum	17,8	146	613,0	50
Median	6,950	117,00	235,500	7,00
Std. Error of Mean	,3026	1,028	9,2748	,735

От посочената по-горе таблица се вижда, че не сме наблюдавали съществени отклонения в стойностите на основните клиничко-лабораторни показатели при децата с ротавирусни ентерити, неваксинирани срещу ротавирус.

Табл.7.Максимални , минимални и средни стойности на йонограмата при пациентите с ротавирусни чревни инфекции, неваксинирани за ротавирус, при които е изследвана

	Стойности на К при ротавирусните инфекции	Стойности на Na при ротавирусните инфекции	Стойности на Cl при ротавирусните инфекции
N Valid	22	22	22
Missing	0	0	0
Mean	4,2586	145,2682	105,3955
Std. Error of Mean	,07209	4,49176	,80750
Median	4,3000	141,4000	106,0000
Mode	4,30	142,00	99,00 ^a
Std. Deviation	,33814	21,06822	3,78751
Range	1,55	106,00	11,00
Minimum	3,35	133,00	99,00
Maximum	4,90	239,00	110,00

В табл.7 сме посочили стойностите на основните йони, изследвани при по-тежките наши пациенти с ротавирусен ентерит. От нея се вижда , че най-ниските стойности на К са 3,35 ммол/л/, а най-високите-4,90.

Поради използването на подхода на Хиршхорн, който включва приложението 10 ммол/л К в разтвор от 500мл, не сме отчитали стойностите на К-йони в динамика при повечето болни, а само при по-тежките пациенти с по-сериозни белези на дехидратация. Същото важи и за пациентите с норовирусни гастроентерити, както и за пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции.

Демографски и клинико-лабораторни характеристики на пациентите с ротавирусни чревни инфекции, ваксинирани за ротавирус.

Табл.8.Демографски показатели на пациентите с ротавирусен ентерит, ваксинирани за ротавирус

Демографски показатели	Ротавирусен ентерит , ваксинирани за ротавирус n= 4
Деца от 0 до 1 година	0 (0%)
Деца от 1 до 5 години	4(100%)
Деца от 5 до 10години	0(0%)
Деца от мъжки пол	0(0%)
Деца от женски пол	4(100%)
Градски жители	4(100%)
Жители на селата	0(0%)
Деца от български произход	4(100%)
Деца от малцинствен произход	0(0%)

Табл.8 сочи, че пациентите, които са ваксинирани срещу ротавирусен ентерит, са само и единствено във възрастовата група от една до пет години. За предходните години не е имало налична ваксина. По препоръка ваксинацията за ротавирусен ентерит се прави между 6 и 24 седмици, така че е напълно нормално децата под една година също да бъдат ваксинирани в нисък процент или въобще да не бъдат ваксинирани. Прави впечатление, че 100 % от ваксинираните деца са от женски пол и няма нито едно дете, което да е ваксинирано от мъжки пол. 100% от ваксинираните деца са жители на градовете и няма нито едно, което да е ваксинирано и да е от село.

Всички пациенти, които са ваксинирани за ротавирусен ентерит, са от български произход. Липсват пациенти от малцинствен произход, които да са ваксинирани за ротавирус.

Табл.9. Рангово разпределение на симптомите при пациентите с ротавирусни гастроентерити, ваксинирани за ротавирус

Категории:	n =4	в %-100
Гадене	2	50
Повръщане	2	50
Коремни болки	2	50
Диария	4	100

На таблица 9 е представено ранговото разпределение на симптомите при пациентите с ротавирусен ентерит, които са ваксинирани за ротавирус. При половината от пациентите с ротавирус, ваксинирани за ротавирус се изявяват симптомите гадене, коремни болки и повръщане. В цялата група е налице диария, но болните ваксинирани за ротавирус нямат патологични примеси от кръв и слуз в изпражненията. Гърчове и респираторни симптоми в тази група не са регистрирани.

Табл.10. Честотно разпределение на пациентите с ротавирусен ентерит, ваксинирани за ротавирус, доказани като положителни посредством имунохроматографските тестове и PCR

Категории по ИХТ	Категории по PCR
Отрицателни -0	Отрицателни- 0
Положителни -4	Положителни -4

Таблица 10 сочи, че пациентите, които са тествани за ротавирусен ентерит посредством ИХТ и са ваксинирани за ротавирус, са и положителни посредством PCR методиката.

Няма статистически значима разлика ($p > 0.05$). Следователно, от гледна точка на икономическа ефективност, за доказване на ротавирусните инфекции биха могли да се използват и бързите ИХТ.

Лабораторни характеристики на пациентите с ротавирусен ентерит , ваксинирани за ротавирус

Табл.11. Минимални, максимални и средните стойности на клиничко-лабораторните показатели при пациентите с ротавирусни инфекции, които са ваксинирани за ротавирус

	левкоцити	хемоглобин	тромбоцити	СУЕ
Mean	4,675	122,75	246,500	6,50
N	4	4	4	4
Std. Deviation	1,1206	8,382	11,2101	,577
% of Total N	3,8%	3,8%	3,8%	3,8%
% of Total Sum	2,4%	3,9%	3,8%	2,6%
Minimum	3,8	116	235,0	6
Maximum	6,3	135	260,0	7
Median	4,300	120,00	245,500	6,50
Std. Error of Mean	,5603	4,191	5,6051	,289

Няма и съществени отклонения в стойностите на клиничко-лабораторните показатели при пациентите , положителни за ротавирус, но ваксинирани за заболяването.

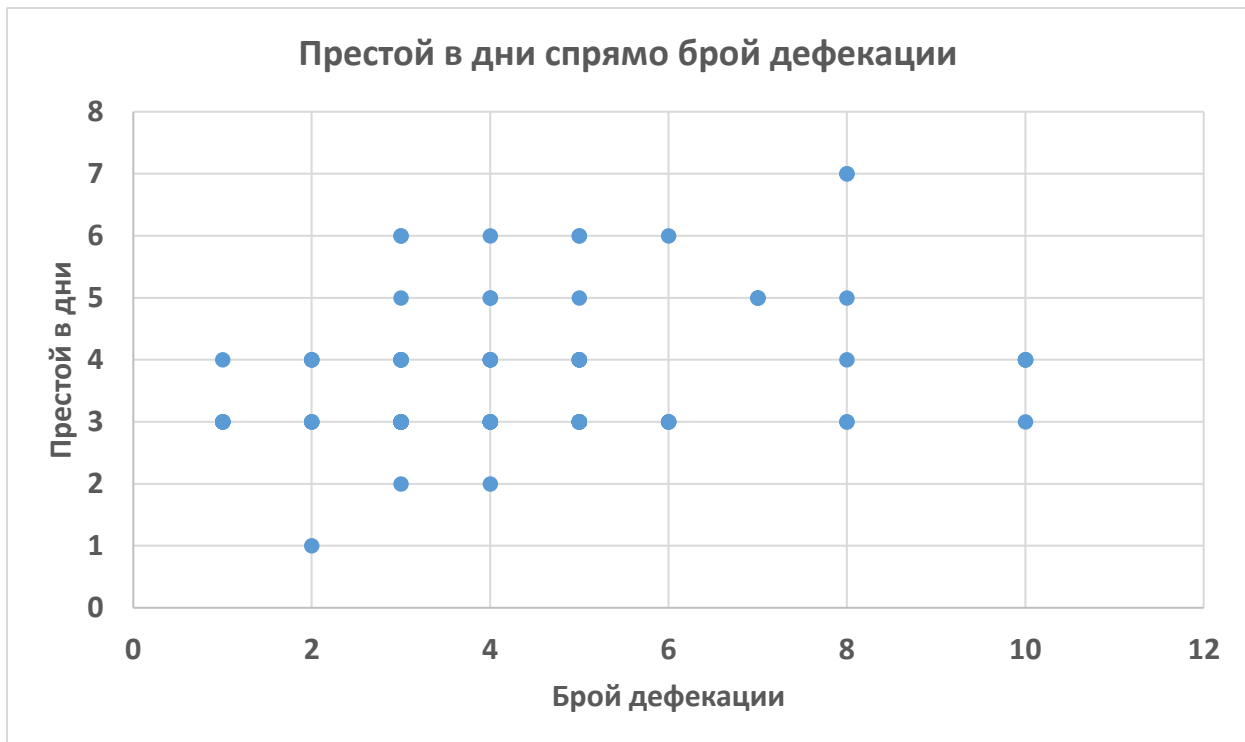
Не сме провели изследвания на основните микроелементи от йонограмата, тъй като пациентите, ваксинирани за ротавирусен ентерит са с по-лека клинична картина, а освен това и при тях е използван подхода на Хиршхорн.

Потърсихме дали се наблюдава статистически значима разлика между броя на дефекациите и продължителността на болничния престой при пациентите с ротавирусен ентерит, както и дали има зависимост между стойностите на фебрилитета и продължителността на болничния престой при пациентите с ротавирусен ентерит, а също така има ли разлика в продължителността на болничния престой при пациентите, които са ваксинирани за ротавирус и тези, които не са.

Не установихме статистически значима разлика между продължителността на болничния престой и броя дефекации.

Хипотези за статистически значима разлика се формират между еднакви параметри със само две алтернативи. Например между дефекации при пациенти със и без ваксина. Такъв тип хипотеза по-скоро означава, че на всяко ниво на дефекации средният престой в дни за всички пациенти с този брой е почти еднакъв, или не е различим. Затова предпочетохме да се търси дали има функционална зависимост, доколко влияе дефекацията на престоя в болницата.

От фиг.14 ясно се вижда, че не е възможно да се установи ясна функционална зависимост между броя на дефекациите и продължителността на болничния престой спрямо броя дефекации при пациентите с ротавирусни гастроентерити. За тези пациенти без ваксина имаме достатъчно данни.

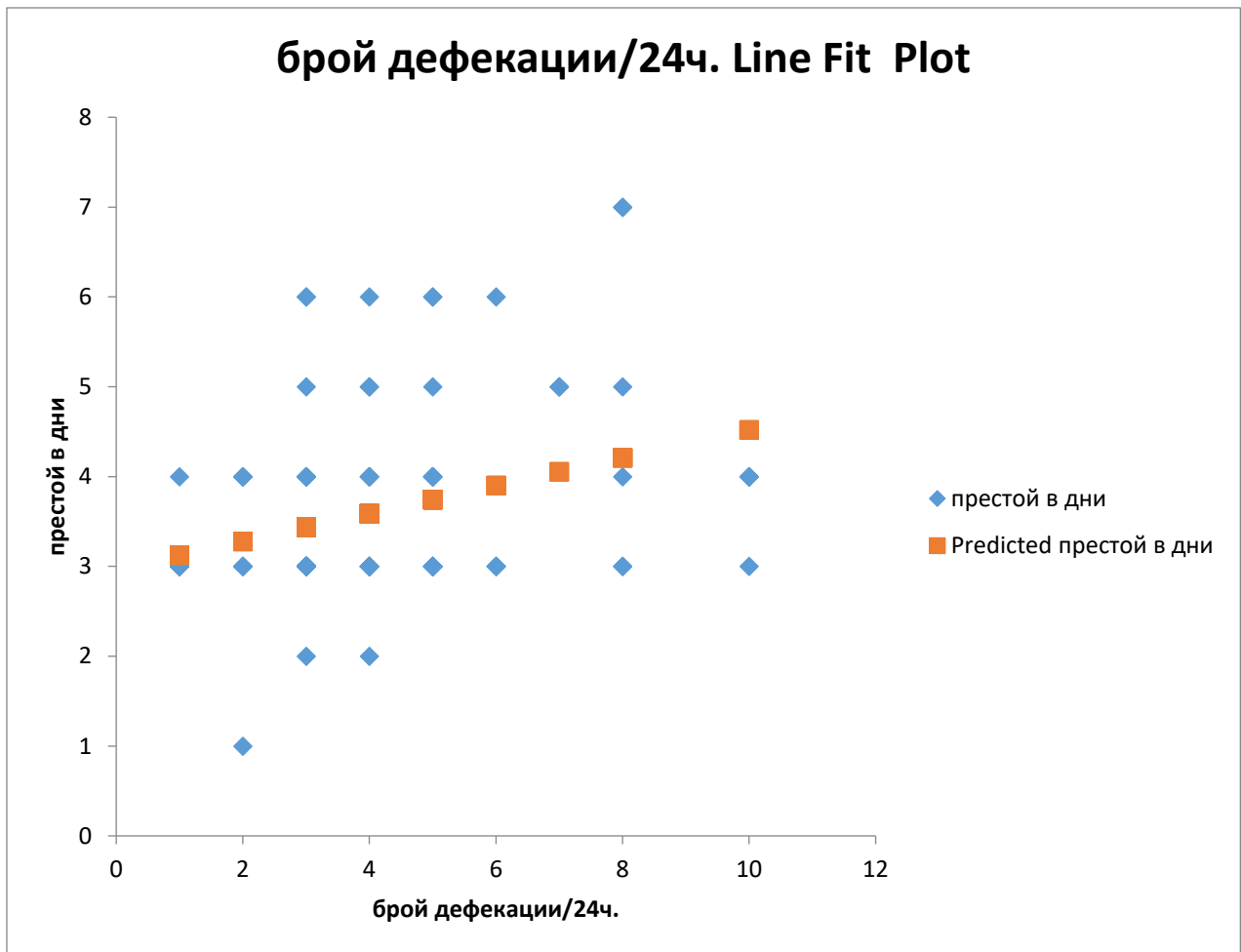


Фиг.14.Престой в дни спрямо брой дефекации при ротавирусни гастроентерити без ваксина

Това може да се види и аналитично, чрез опит за построяване на линейна регресия. (Фиг.15)

Съществува известна тенденция за увеличаване на престоя с нарастване на броя дефекации, но се обяснява само 10% от вариацията с това ($R^2 = 0.10$). Самите параметри на линейния модел (1) са статистически значими със съответни $p_b = 4.510^{-25}$ и $p_a = 0,000948$ значително под 0.05

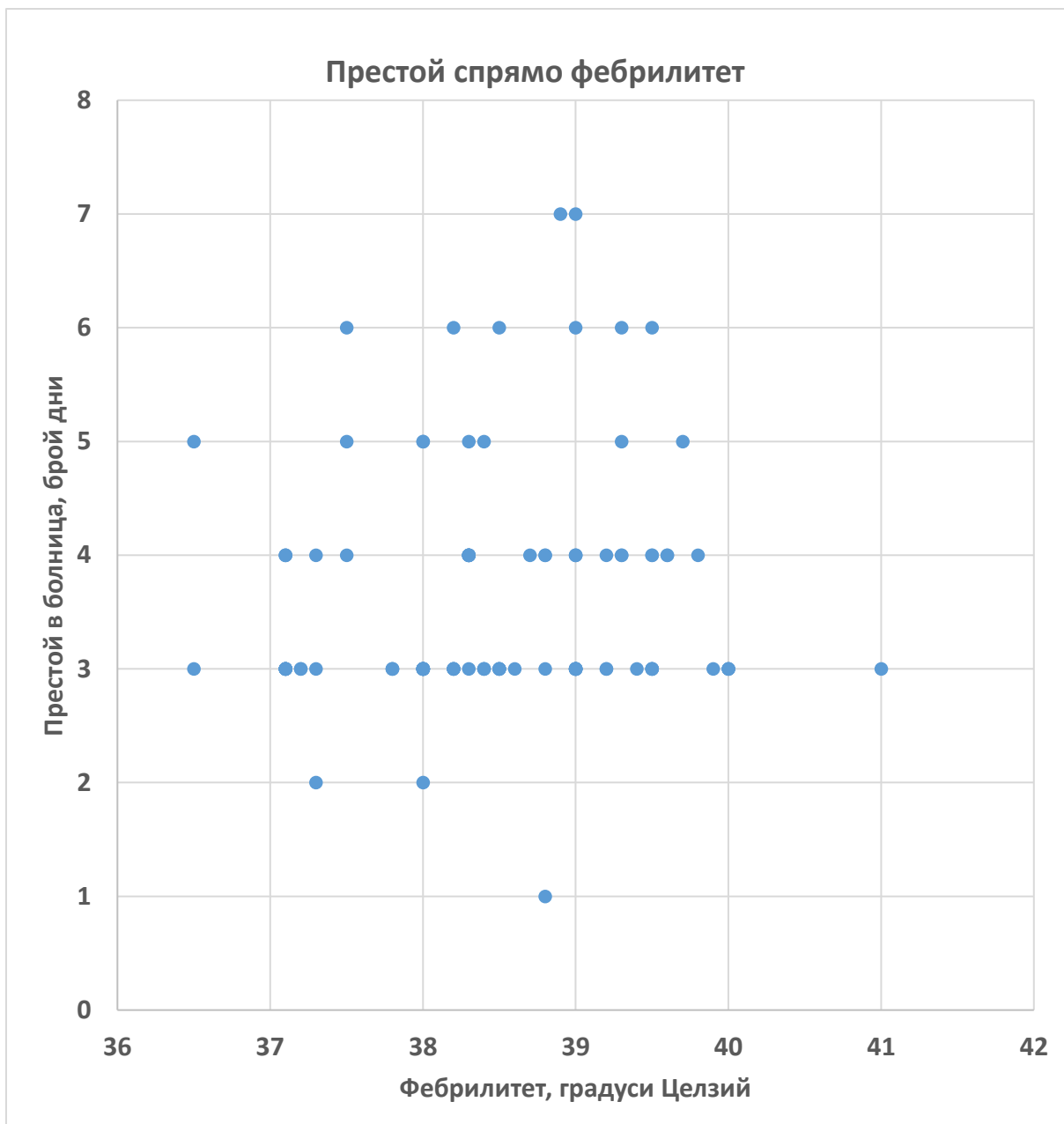
$$y = ax + b = 0,154947x + 2,970516$$



Фиг.15.Престой в дни спрямо брой дефекации при ротавирусни гастроентерити без ваксина, линейна регресия

Не установихме и статистически значима разлика между продължителността на болничния престой и стойностите на фебрилитета при пациентите с ротавирусни инфекции (фиг.16).

Не съществува такава зависимост, нито дори тенденция. Регресията не обяснява никаква част от вариацията (0.0008%), защото липсва дори тенденция за увеличаване на престоя спрямо фебрилитета.



Фиг.16. Функционална зависимост между болничния престой и фебрилитета при пациентите с ротавирусни гастроентерити, които не са ваксинирани

Не установихме и статистически значима разлика между броя дефекации при пациенти, хоспитализирани за ротавирусен ентерит със и без ваксина.

Средният брой дефекации при пациентите без ваксина е 4,176470588 (102), със стандартно отклонение - 2,17279199, а при пациентите, които са

получили ваксина: 2,75 (4), със стандартно отклонение-0,5. Въпреки, че е налице сериозна разлика в броя на дефекациите в двете групи не сме установили статистически значима зависимост между броя на дефекациите при пациентите, които са ваксинирани за ротавирус и при пациентите, които не са ваксинирани, като причината за това е малкият брой ваксинирани пациенти -едва 4.

Установихме обаче статистически значима разлика между престоя в дни при пациенти, ваксинирани за ротавирус, и между престоя в дни, при пациенти, неваксинирани за ротавирус.

Без ваксина средният престой в дни е 3,617647 (102), със стандартно отклонение 1.044022, а при пациентите с ваксина – 2.5 (4) със стандартно отклонение – 1.2910

Хипотезата, че има значима разлика между двете популации, изглежда основателна, защото $p < 0.0409$.

**Демографски и клиничко-лабораторни характеристики на
норовирусните инфекции**

Табл.12. Честотно разпределение на пациентите с норовирусен ентерит по демографски показатели

Демографски показатели	Норовирусен ентерит n= 33
Деца от 0 до 1 година	15(45%)
Деца от 1 до 5 години	11(33%)
Деца от 5 до 10 години	7(21%)
Деца от мъжки пол	15(45%)
Деца от женски пол	18(54%)
Градски жители	13(39,4%)
Жители на селата	20(60,6%)
Деца от български произход	32(97%)
Деца от малцинствен произход	1(3%)

От табл.12 се вижда, че по-голямата част от децата с норовирусни ентерити са от възрастовата група 1-5 години. Отчитаме лек превес на женския пол и по -значителен такъв по отношение на населеното място. Свързваме това с регистриран епидемичен взрив от норовирусен ентерит в детска градина на територията на с. Ресилово, община Сапарева баня.

Пациентите с норовирусен ентерит от малцинствен произход са в незначителен процент.

Табл.13. Рангово разпределение на симптомите на пациентите с норовирусен ентерит

Категории:	n =33	в %-100
Повръщане	16	48,5
Диария	16	48,5
Респираторни симптоми	1	3%

На табл. 13 е представено ранговото разпределение на симптомите при пациентите с норовирусни ентерити. В приблизително от половината болни сме регистрирали повръщане и приблизително толкова и диария. Респираторни симптоми сме отчели само при едно дете.

Табл.14. Честотно разпределение на пациентите с норовирусен ентерит, доказани като положителни посредством имунохроматографските тестове

Категории по ИХТ	Категории по PCR
Отрицателни -0	Отрицателни- 0
Положителни -33	Положителни -33

Табл.14 сочи, че всички пациенти с норовирусен ентерит, които са положителни посредством имунохроматографските тестове, са положителни и на Real Time PCR методиката. Не регистрираме статистически значима зависимост($p>0,05$).

Лабораторни характеристики на пациентите с норовирусни ентерити

Табл.15.Максимални, минимални и средни стойности на основните лабораторни показатели на пациентите с норовирусни ентерити.

	Левкоцити	Хемоглобин	Тромбоцити	СУЕ
Valid	33	33	33	33
Missing	0	0	0	0
Mean	5,4233	,0000	178,4545	4,1818
Median	,0000	,0000	159,0000	4,0000
Mode	,00	,00	,00	,00
Std. Deviation	7,21382	,00000	199,76910	4,69344
Minimum	,00	,00	,00	,00
Maximum	22,00	,00	763,00	15,00

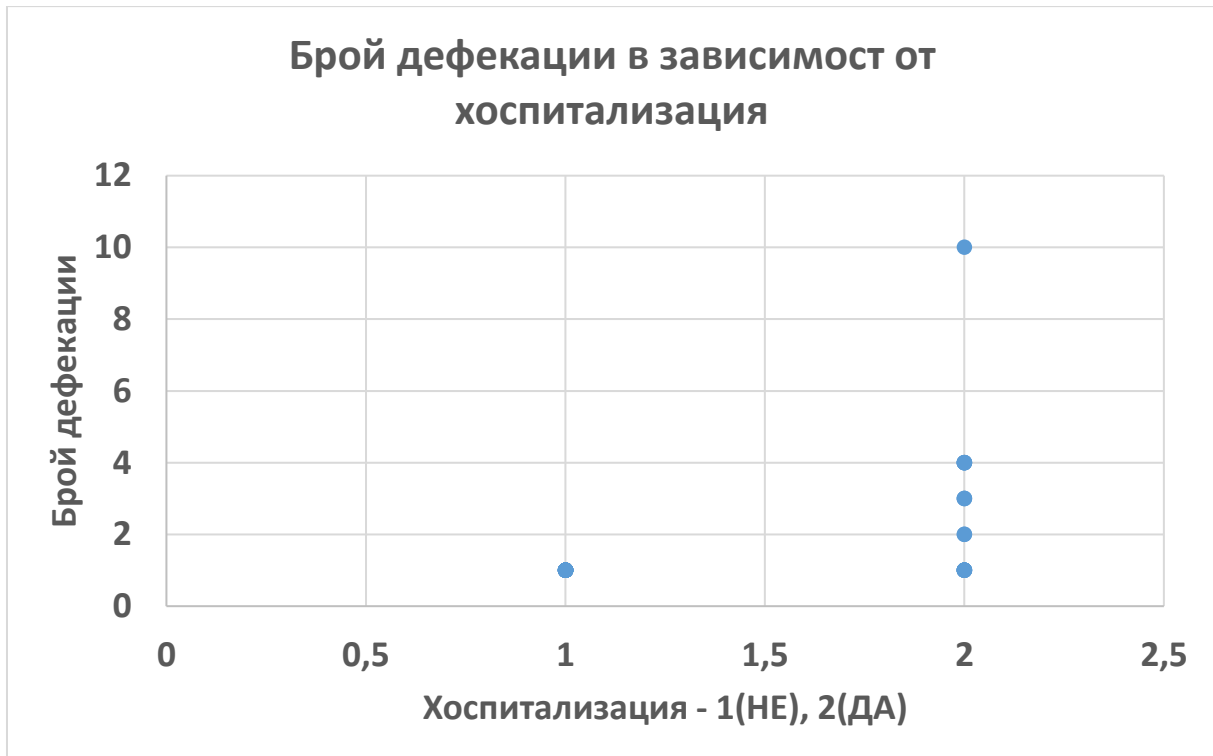
Не се наблюдават и съществени отклонения в стойностите на основните клиничко-лабораторни показатели при пациентите с норовирусни ентерити, както се вижда от табл.15.

Табл.16. Минимални, максимални и средни стойности на йонограмата, при пациентите с норовируси, при които е изследвана

	Стойности на К при норовирусите	Стойности на Na при норовирусите	Стойности на Cl при норовирусите
N Valid	5	5	5
Missing	17	17	17
Mean	4,6860	140,6000	103,8800
Std. Error of Mean	,30476	1,63095	1,39800
Median	4,5000	139,0000	105,0000
Mode	4,03 ^a	139,00	99,40 ^a
Std. Deviation	,68145	3,64692	3,12602
Range	1,71	9,00	7,60
Minimum	4,03	138,00	99,40
Maximum	5,74	147,00	107,00

На табл.16 сме посочили стойностите на основните показатели от йонограмата. Не наблюдаваме хипокалиемия, за разлика от пациентите с ротавирусни инфекции.

Установихме статистически значима зависимост между броя на дефекациите при пациентите, които не са хоспитализирани за норовирусен ентерит, и тези, които са ($p < 0,05$), като това може да се види изобразено на Фиг.17.



Фиг.17.Брой дефекации , в зависимост от хоспитализацията при пациентите с норовирусни ентерити

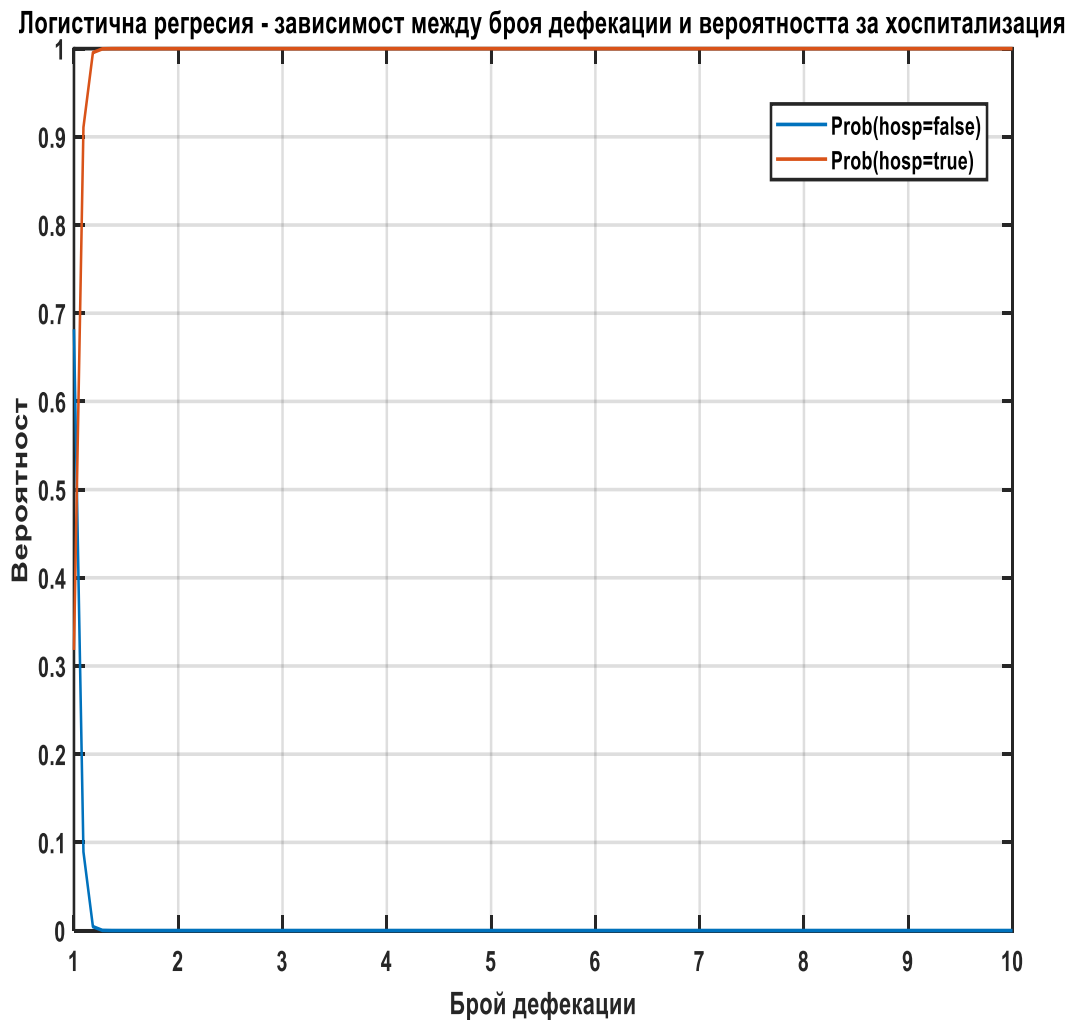
Може да се направи логистична регресия, която да покаже зависимостта – Фигура 18.

N – брой дефекации

$$\ln \left(\frac{P_{\{\text{нехоспитализиран}\}}}{P_{\{\text{хоспитализиран}\}}} \right) = 34.6955 - 33.9334 \cdot N \quad (3)$$

P_value и на двата параметъра е по-малка от 10^{-51}

Логаритъм от число, по-малко от единица, е отрицателно число. С увеличаване на броя на дефекациите логаритъмът става отрицателно и все по-малко число, което означава, че вероятността да си хоспитализиран - $P\{\text{хоспитализиран}\}$ е все по-голяма от тази да не си - $P\{\text{нехоспитализиран}\}$



Фиг.18.Зависимост между броя дефекации и вероятността за хоспитализация

**Демографски и клинико-лабораторни показатели на астровирусните
инфекции**

Табл.17.Честотно разпределение на пациентите с астровирусен ентерит по демографски показатели

Възраст	Астровирусен ентерит n= 2
Деца от 0 до 1 години	1 (50%)
Деца от 1 до 5 години	1 (50%)
Деца от 5 до 10 години	0 (0%)
Деца от мъжки пол	2 (100%)
Деца от женски пол	0 (0%)
Градски жители	2 (100%)
Жители на селата	0 (0%)
Деца от български произход	2 (100%)
Деца от малцинствен произход	0 (100%)

На табл.17 са представени демографските характеристики на пациентите с астровирусен ентерит. Всички деца са във възрастовите групи до пет години, от мъжки пол са, градски жители и от български произход.

Табл.18.Рангово разпределение на симптомите при пациентите с астровирусен ентерит

Категории:	n =2	в %-100
Повръщане	1	50%
Диария	2	100%

Табл.18 ни показва ранговото разпределение на симптомите при пациентите с астровирусен ентерит. В едно от децата сме регистрирали повръщане, а при двете и диария.

Табл.19.Честотно разпределение на пациентите с астровирусен ентерит, доказани като положителни посредством имунохроматографските тестове и PCR

Категории по ИХТ	Категории по PCR
Отрицателни -0	Отрицателни- 1
Положителни -2	Положителни -1

Табл.19 сочи, че едно от децата, което е положително на ИХТ е положително и посредством PCR методиката, а другото положително на ИХТ е отрицателно на PCR.

Лабораторни характеристики на пациентите с астровирусни ентерити

Табл.20.Максимални, минимални и средни стойности на основните клиничко-лабораторни показатели при пациентите с астровирусни ентерити.

	левкоцити	хемоглобин	хематокрит	тромбоцити	СУЕ
N Valid	2	2	2	2	2
Missing	2	2	2	2	2
Mean	6,4500	118,5000	,00	295,0000	10,5000
Std. Error of Mean	3,15000	6,50000	,000	40,00000	4,50000
Median	6,4500	118,5000	,00	295,0000	10,5000
Mode	3,30 ^a	112,00 ^a	0	255,00 ^a	6,00 ^a
Std. Deviation	4,45477	9,19239	,000	56,56854	6,36396
Minimum	3,30	112,00	0	255,00	6,00
Maximum	9,60	125,00	0	335,00	15,00

От табл.20 е ясно, че не се наблюдават съществени отклонения в основните клиничко-лабораторни показатели при пациентите с астровирусен ентерит.

**Демографски и клинико-лабораторни характеристики на
аденовирусните чревни инфекции**

Табл.21.Разпределение на пациентите с аденовирусен ентерит по демографски показатели

	Аденовирусен ентерит n= 4
Деца от 0 до 1 година	2(50%)
Деца от 1 до 5 години	1(25%)
Деца от 5 до 10години	1(25%)
Деца от мъжки пол	3(75%)
Деца от женски пол	1(25%)
Градски жители	4(100%)
Жители на селата	0(0%)
Деца от български произход	4(100%)
Деца от малцинствен произход	0(0%)

Табл.21 ни показва, че половината от децата с аденовирусни ентерити са във възрастовата група до една година, повече от половината са от мъжки пол. Висчки са градски жители и са деца от български произход.

Табл.22.Рангово разпределение по симптоми на пациентите с аденовирусен ентерит

Категории:	n =4	в %-100
Гадене	1	25%
Повръщане	4	100%
Коремни болки	1	25%
Диария	4	100%
Гърчове	1	25%

На табл.22 е представено ранговото разпределение на симптомите при децата с аденовирусни ентерити. Гадене сме регистрирали в ¼ от болните. Повръщане в цялата кохорта, коремни болки в ¼, диария също при всички, а при едно от децата сме регистрирали фебрилен гърч.

Табл.23.Честотно разпределение на пациентите с аденовирусен ентерит, доказани като положителни посредством имунохроматографските тестове и PCR

Категории по ИХТ	Категории по PCR
Отрицателни -0	Отрицателни- 0
Положителни -4	Положителни -4

Табл.23 сочи, че пациентите с аденовирусни ентерити, които са положителни за аденовирусни ентерити посредством ИХТ, са положителни и посредством PCR методиката.

Лабораторни характеристики на пациентите с аденовирусни ентерити

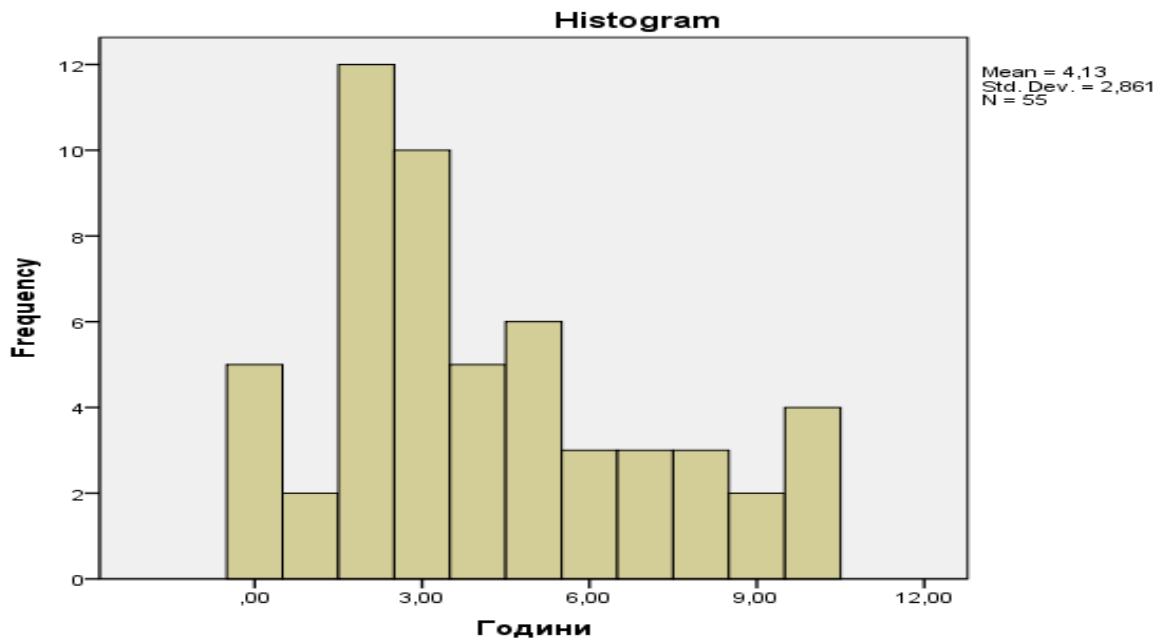
Табл.24.Максимални, минимални и средни стойности на пациентите с аденовирусни ентерити

	Левкоцити	Хемоглобин	Тромбоцити	СУЕ
Valid	4	4	4	4
Missing	0	0	0	0
Mean	10,2750	117,7500	293,2500	8,5000
Std. Error of Mean	1,44244	5,86480	72,58027	,95743
Median	9,9500	115,5000	277,5000	9,0000
Mode	7,10 ^a	106,00 ^a	140,00 ^a	10,00
Std. Deviation	2,88487	11,72959	145,16054	1,91485
Minimum	7,10	106,00	140,00	6,00
Maximum	14,10	134,00	478,00	10,00

От табл.24 е видно, че не се наблюдават съществени отклонения в стойности на основните клиничко-лабораторни показатели.

При пациентите с аденовирусни ентерити не сме изследвали микроелементите Na, K CL, тъй като дехидратацията при тях не е била тежка, и сме приложили интравенозни разтвори по метода на Хиршхорн. Детето с гръчова симптоматика е без отклонения в йонограмата и кислелинно-алкалния статус.

Демографски и клиничко-лабораторни характеристики при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции



Фиг.19.Графично представяне на разпределението по години при пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции(хистограма)

Табл.25.Честотно разпределение по демографски показатели на пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции

Възраст	Вирусни чревни неуточнени инфекции n= 55
Деца от 0до 1година.	6(10,9%)
Деца от 1-5години	28(50,9%)
Деца от 5-10години.	21(38,2%)
Деца от мъжки пол	32(58,2%)
Деца от женски пол	23(41,8%)
Градски жители	46(83,6%)
Жители на селата	9(16,4%)
Деца от български произход	32(58,2%)
Деца от малцинствен произход	23(41,8%)

Таблица 25 сочи, че основната част заболели деца, при които не са доказани рота-, норо-, адено- или астровируси са във възрастовата група 1-5 години. По-голямата част от децата са от мъжки пол, градски жители и от български произход. Пациентите от малцинствен произход в групата на вирусните чревни, неуточнени инфекции също не са малко-41,8%.

Табл.26.Рангово разпределение на симптомите при пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции

Категории:	n =55	в %-100
Гадене	1	1,8%
Повръщане	42	76,4%
Коремни болки	28	50,9%
Диария	53	94,5%
Респираторни симптоми	6	10.9%

На табл. 26 е представено ранговото разпределение на симптомите при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции. Отчели сме гадене в незначителен процент, повръщане в над 2/3 от болните, диария също в повече от над 2/3 и респираторни симптоми в 1/10.

Табл.27.Честотно разпределение на пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции, изследвани посредством имунохроматографските тестове и PCR

Категории по ИХТ	Категории по PCR
Отрицателни -55	Отрицателни- 55
Положителни -0	Положителни -0

От табл. 27 е видно, че всички пациенти, които са отрицателни за чревни вируси посредством ИХТ са отрицателни на PCR методиката.

Лабораторни характеристики на пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции

Табл.28.Максимални, минимални и средни стойности на основните клиничко-лабораторни показатели при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции

		Левкоцити	Хемоглобин	Тромбоцити	СУЕ
N	Valid	55	55	55	55
	Missing	2	2	2	2
Mean		9,8533	118,9455	312,6000	9,6364
Std. Error of Mean		,33658	1,92230	12,85374	,73643
Median		9,5900	122,0000	309,0000	8,0000
Mode		7,00 ^a	129,00	189,00 ^a	6,00
Std. Deviation		2,49613	14,25615	95,32587	5,46153
Minimum		2,50	80,00	104,00	3,00
Maximum		14,80	146,00	574,00	30,00
Percentiles	25	8,2000	108,0000	247,0000	6,0000
	50	9,5900	122,0000	309,0000	8,0000
	75	11,7000	129,0000	364,0000	11,0000

Не се наблюдават съществени отклонения в стойностите на основните клиничко-лабораторни показатели при пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции, видно от табл.28.

Табл.29. Минимални, максимални и средни на йонограмата на пациентите с вирусни чревни инфекции, при които е изследвана:

Statistics				
		Стойности на K при неуточнените чревни инфекции	Стойности на Na при неуточнените чревни инфекции	Стойности на хлора при неуточнените чревни инфекции
N	Valid	22	22	22
	Missing	0	0	0
Mean		4,5732	139,3545	104,2136
Std. Error of Mean		,28254	1,89569	1,01641
Median		4,4100	139,7000	104,5000
Mode		4,00 ^a	139,00	103,00
Std. Deviation		1,32522	8,89155	4,76738
Range		6,85	45,00	22,30
Minimum		3,15	104,00	91,70
Maximum		10,00	149,00	114,00

На табл.29 са представени стойностите на микроелементите при пациентите с по-тежка дехидратация, които сме изследвали. Тук също сме регистрирали пациенти с хипокалиемия, както и такива с хиперкалиемия, но средната стойност на всички микроелементи на нашите пациенти с вирусни чревни, неуточнени инфекции не се различава от нормалните им стойности.

Пациентите с аденовирусни инфекции, астровирусни инфекции и с ротавирусни инфекции, ваксинирани срещу ротавирус, са малко на брой, поради което не е възможно те да бъдат статистически обработени. Пациентите ни с ротавирусни инфекции(не ваксинирани срещу ротавирус), норовирусни инфекции и вирусни чревни инфекции, са достатъчно на брой, за да може между тях да се направят статистически сравнителни анализи между различните групи.

Сравнителен анализ на групите с различните видове чревни вируси по категории на изследваните клинични признаци

Табл.30.Сравнителен анализ в протичането на рота- и норовирусните гастроентерити по категориите на изследваните признаци.

Показател	Ротавирусни ентерити		Норовирусни ентерити		<i>P value</i>
	n =	%	n =	%	
Пол					
Мъжки пол	92	90,2	15	45,5	p<0,005
Женски пол	9	8,8	18	54,5	p<0,005
Градски жители	92	90,2	13	39,4	p<0,005
Жители на селата	9	8,8	20	60,6	p<0,005
Деца от български произход	86	84,3	33	100	p>0,05
Деца от малцинствен произход	16	15,7	0	0	p>0,05
Коремни болки	3	2,9	0	0	p>0,05
Гадене	14	13,7	0	0	p>0,05
Повръщане	88	86,3	31	93,9	p>0,05

Диария	100	98	16	48,5	p<0,05
Наличие на респираторни симптоми	8	7,8	1	3	p>0,05
Наличие на гърчова симптоматика	4	3,9	0	0	p>0,05
Наличие на патологични примеси	4	3,9	0	0	p>0,05

От табл. 30 се вижда установената статистически значима зависимост по отношение на пола, населеното място и симптома „диария“ при пациентите с ротавирусни и норовирусни ентерити(фиг.20,21 и 26). За всички тези категории изследвани признаци $p<0,05$. По-голяма част от децата с ротавирусни ентерити са от мъжки пол, а по-голямата част от пациентите с норовирусен ентерит са от женски пол, по-голямата част от децата с ротавирусен ентерит са жители на градовете, а по-висок е процентът на децата от селата с норовирусен ентерит. Причината затова е факта, че основния ни контингент пациенти с норовирусни ентерити са част от епидемичен взрив, възникнал в детска градина в с. Ресилово, община Сапарева баня. Статистически значима разлика установяваме и по отношение на симптома „диария“. Повече от половината от пациентите ни с норовирусен ентерит са с липса на този симотом.

Табл.31. Сравнителен анализ в протичането на ротавирусните ентерити и вирусните чревни, неуточнени инфекции по категориите на изследваните признаци

Показател	Ротавирусни ентерити		Вирусни чревни неуточнени инфекции		P value
	n =	%	n =	%	P value
Пол					
Мъжки пол	92	90,2	30	54,5	p<0,05
Женски пол	9	8,8	25	45,4	p<0,05
Градски жители	92	90,2	46	83,6	p>0,05
Жители на селата	9	8,8	9 ^a	16,4	p>0,05
Деца от български произход	86	84,3	32	58,2	p>0,05
Деца от малцинствен произход	16	15,7	23	41,8	p>0,05
Коремни болки	3	2,9	28	50,9	p<0,05
Гадене	14	13,7	1	1,8	p<0,05
Повръщане	88	86,3	42	76,4	p>0,05

Диария	100	98	52	94,5	p>0,05
Наличие на респираторни симптоми	8	7,8	6	10,9	p>0,05
Наличие на гърчова симптоматика	4	3,9	0	0	p>0,05
Наличие на патологични примеси	4	3,9	0	0	p>0,05

Табл.31 илюстрира наличието на статистически значима зависимост по отношение на пола и симптомите „коремни болки“ и „гадене“ при пациентите с ротавирусни инфекции и вирусни чревни, неуточнени инфекции (фиг.20,23 и 24). За всички тези категории $p<0,05$. По-голям е значителния дял на мъжкия пол при пациентите с ротавирусни ентерити, а по-голям е значителния дял на женския пол при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции. Значително по-голям процент от децата с вирусни чревни, неуточнени инфекции са с коремни болки, а значително по-голям процент от децата с ротавирусни ентерити са с гадене.

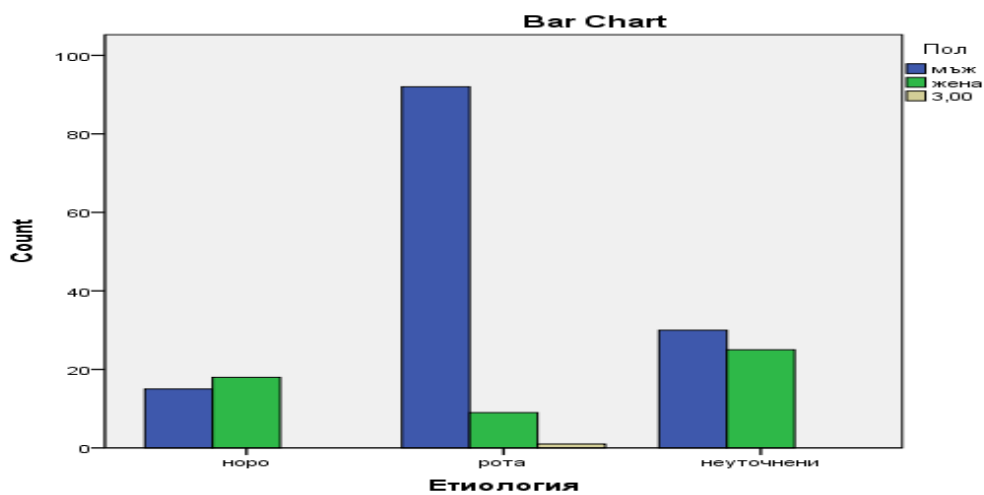
Табл.32. Сравнителен анализ в протичането на норовирусните ентерити и вирусните чревни, неуточнени инфекции

Показател	Норовирусни ентерити		Вирусни чревни неуточнени инфекции		<i>P value</i>
	n =	%	n =	%	
Пол					
Мъжки пол	15	45,5	30	54,5	p>0,05
Женски пол	18	54,5	25	45,4	p>0,05
Градски жители	13	39,4	46	83,6	p<0,05
Жители на селата	20	60,6	9 ^a	16,4	p<0,05
Деца от български произход	33	100	32	58,2	p<0,05
Деца от малцинствен произход	0	0	23	41,8	p<0,05
Коремни болки	0	0	28	50,9	p<0,05
Гадене	0	0	1	1,8	p>0,05
Повръщане	31	93,9	42	76,4	p>0,05
Диария	16	48,5	52	94,5	p<0,05

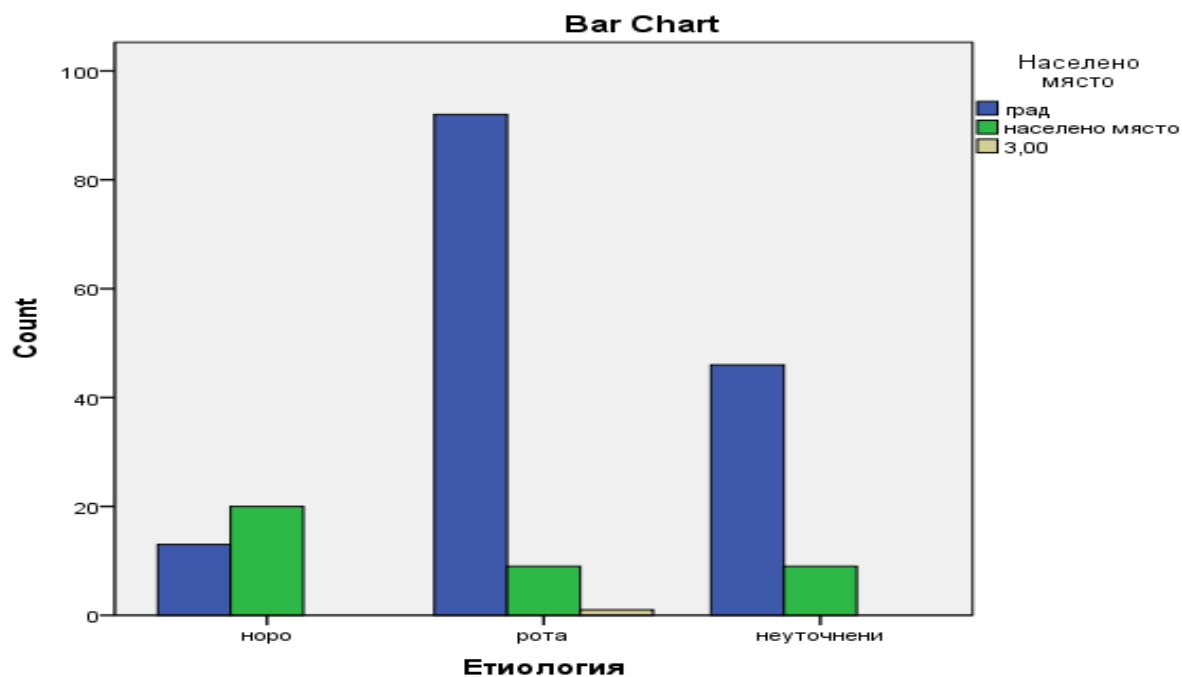
Наличие на респираторни симптоми	1	3	6	10,9	p>0,05
Наличие на гърчова симптоматика	0	0	0	0	p>0,05
Наличие на патологични примеси	0	0	0	0	p>0,05

От табл.32 се вижда, че сме установили статистически значима зависимост по отношение на населеното място, етноса, симптомите коремни болки и диария при пациентите с норовирусни ентерити и неуточнени вирусни чревни инфекции (фиг.21,22, 23 и 26). По-голям е делът на децата с вирусни чревни, неуточнени инфекции, които са жители на градовете, а значително по-голям е делът на пациентите от селата с норовирусни ентерити, което отдаваме както в по-горния сравнителен анализ между ротавирусните и норовирусните ентерити на факта, че по-голямата част от нашите пациенти с норовирусни ентерити са част от епидемичния взрив, възникнал в детската градина в с. Ресилово. Само едно от децата с норовирусен ентерит е от малцинствен произход, а останалите са от български, видимо по-значителен е делът на пациентите от малцинствен произход с вирусни чревни, неуточнени инфекции. Симптомите коремни болки и диария са доста по-често срещани се при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции, а повече от децата с норовирусен ентерит са с липса на симптома диария и не са съобщили за коремни болки. За всички по-горе изброени категории при пациентите с норовирусни ентерити и неуточнени вирусни чревни инфекции $p<0,05$.

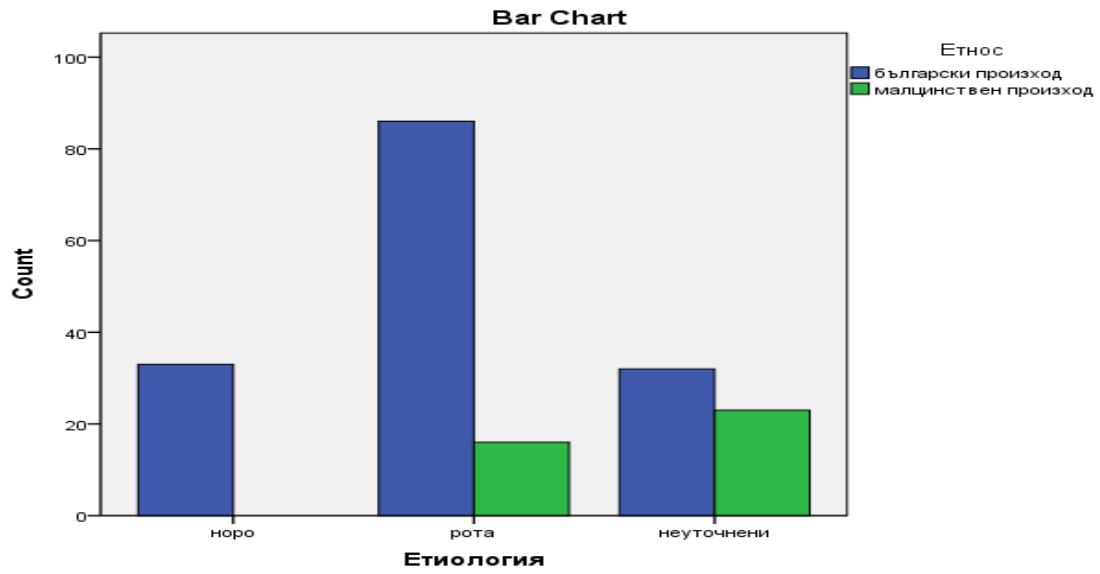
По-долу посочените в таблиците данни са изобразени и графично:



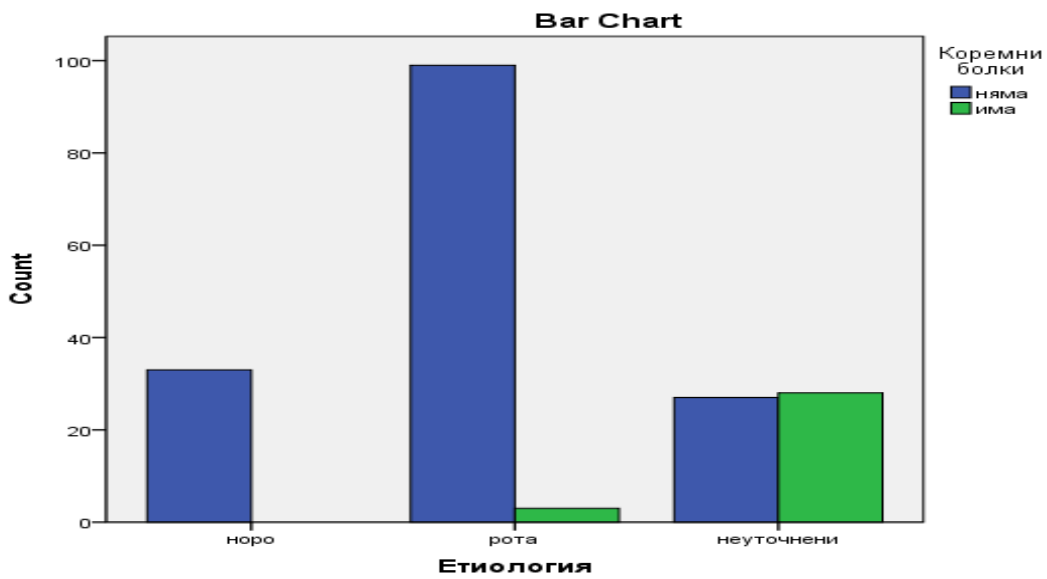
Фиг.20. Сравнителен анализ на изследваните групи по пол



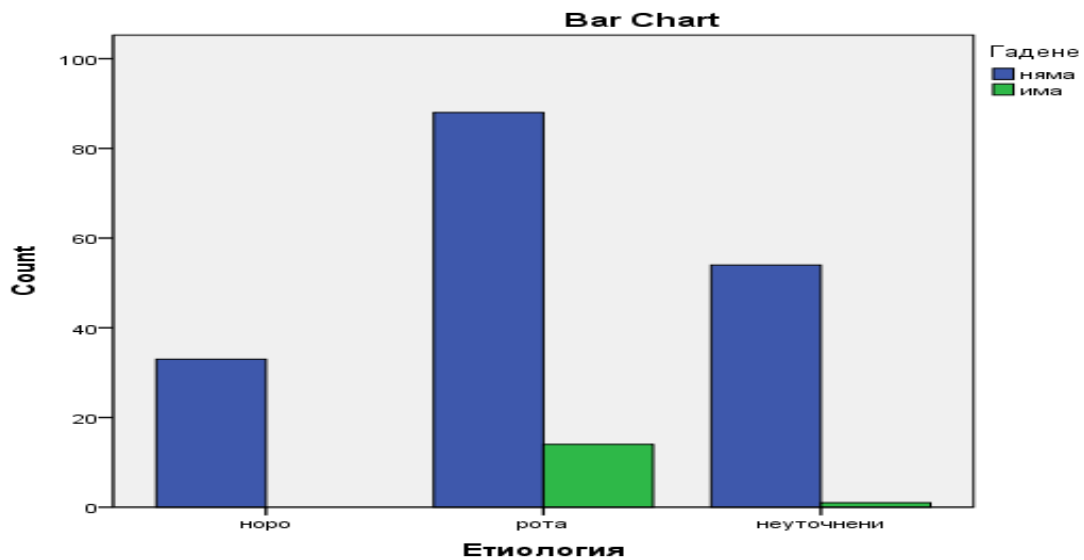
Фиг.21. Сравнителен анализ на изследваните групи по населено място



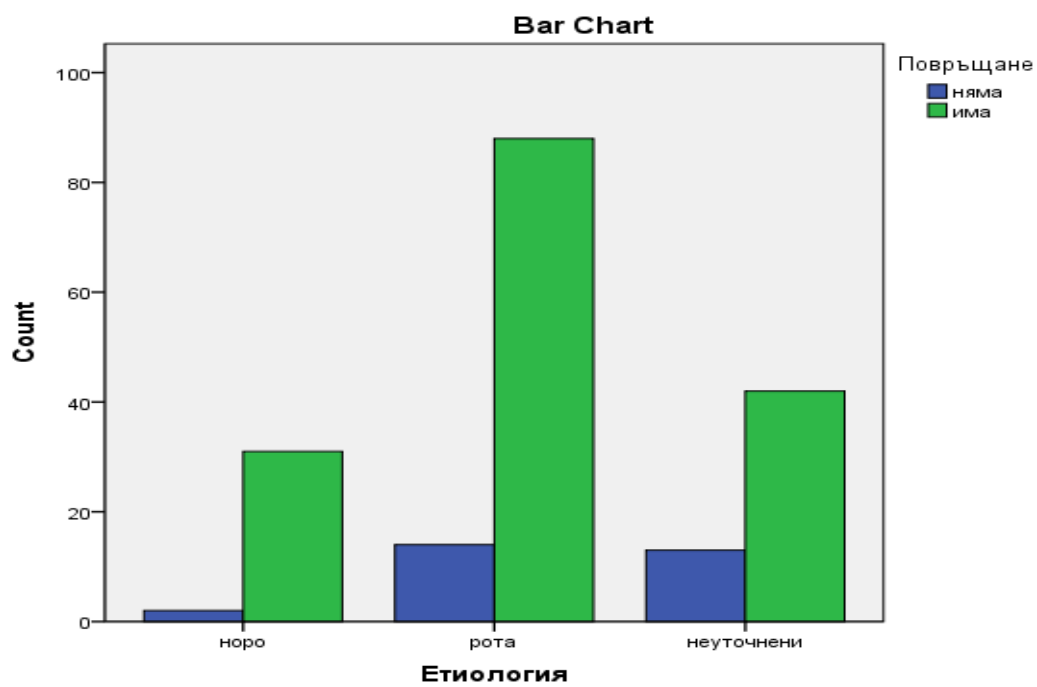
Фиг.22. Сравнителен анализ на изследваните групи по етнос



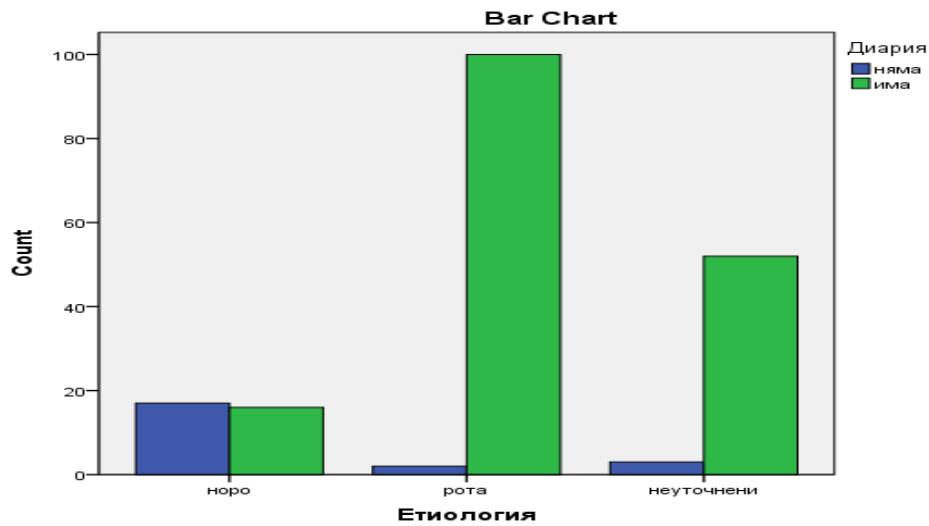
Фиг.23. Сравнителен анализ на изследваните групи по симптома „болки в корема“



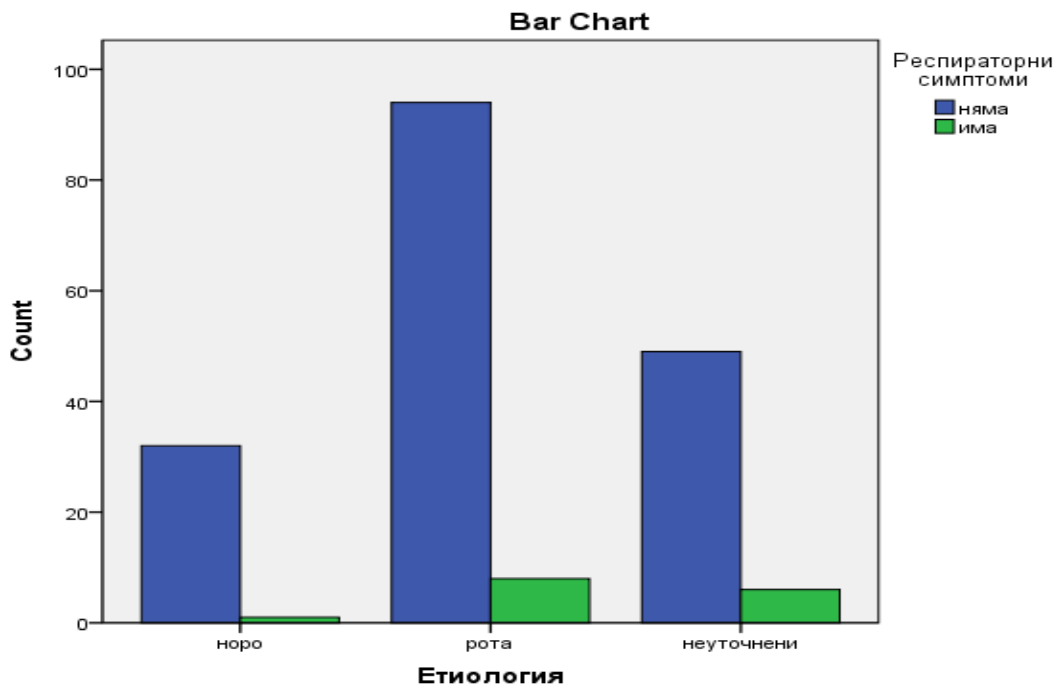
Фиг.24. Сравнителен анализ на изследваните групи по симптома „ гадене“



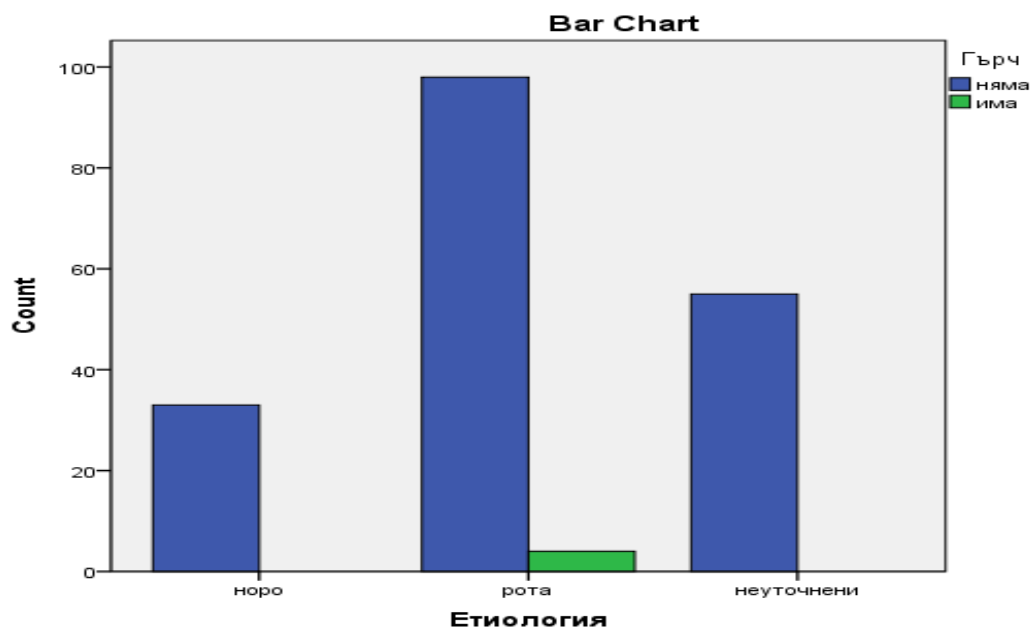
Фиг.25. Сравнителен анализ на изследваните групи по симптома „повръщане“



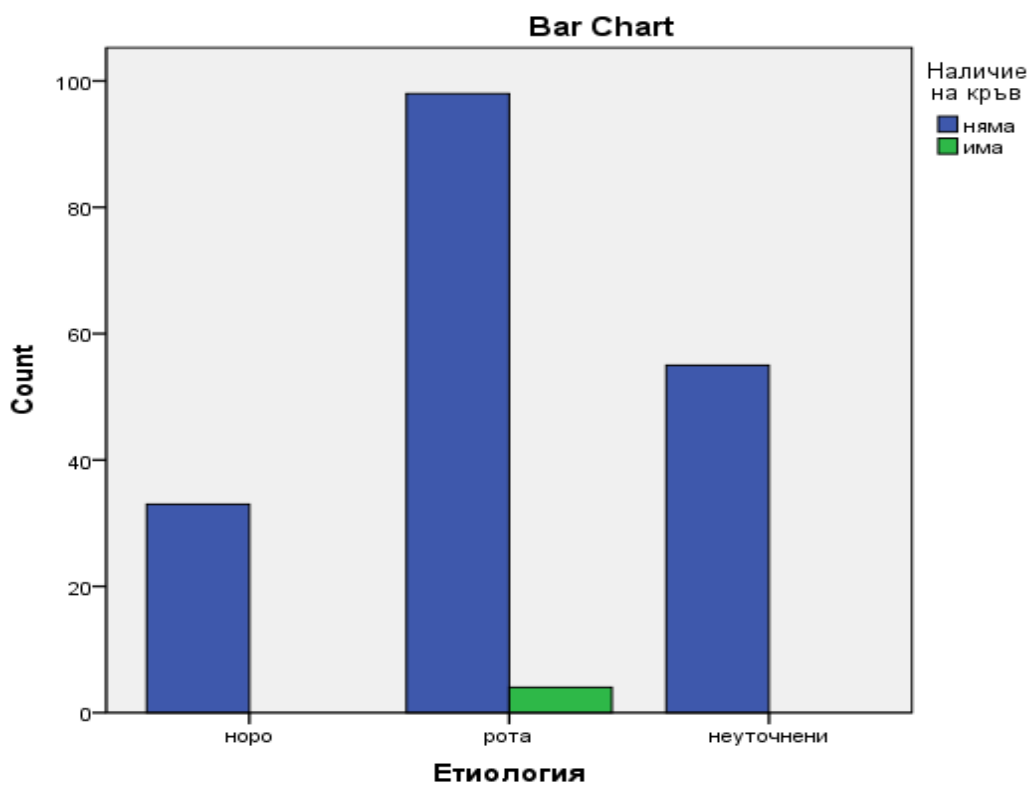
Фиг.26. Сравнителен анализ на изследваните групи по симптома „диария“



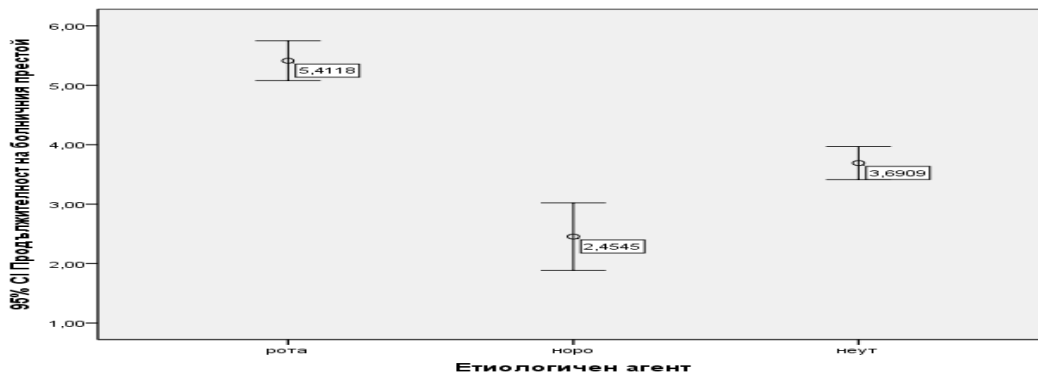
Фиг.27. Сравнителен анализ на изследваните групи по респираторни симптоми



Фиг.28. Сравнителен анализ на изследваните групи по гърчова симптоматика



Фиг.29. Сравнителен анализ на изследваните групи по наличието на патологични примеси в изпражненията



Фиг.30. Сравнителен анализ в продължителността на болничния престой при пациентите с ротавирусни ентерити, неваксинирани за ротавирус, пациентите с норовирусни ентерити и тези с вирусни чревни неуточнени инфекции

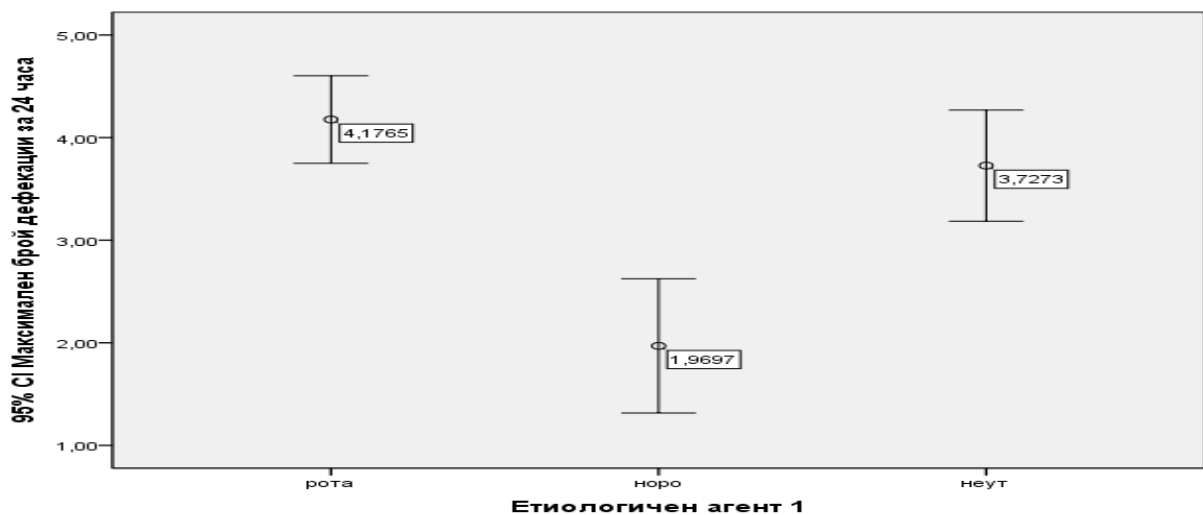
Установихме статистически значима разлика по отношение на продължителността на болничния престой, в зависимост от етиологичния агент (фиг.30).

Средният болничен престой при пациентите с ротавирусен ентерит е 5,4118, със стандартно отклонение 1,70237, при пациентите с норовирусен ентерит 2,4545 със стандартно отклонение 1,60255, а при пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции 3,6909 със стандартно отклонение 1,03410 ($p < 0,05$). Най-продължителен е болничният престой при пациентите с ротавирусен ентерит, а най-кратък при пациентите с норовирусен ентерит.

Статистически значима разлика наблюдаваме и в максималния брой дефекации спрямо етиологичния агент ($p < 0,05$) (фиг.31). Данните, включващи средните стойности на максималния брой дефекации, както и техните стандартни отклонения, са посочени на табл.33. Най-голяма е средната стойност на максималния брой дефекации при ротавирусните ентерити, а най-малка при норовирусните :

Табл.33.Средни стойности по етиологични агенти на максималния брой дефекации

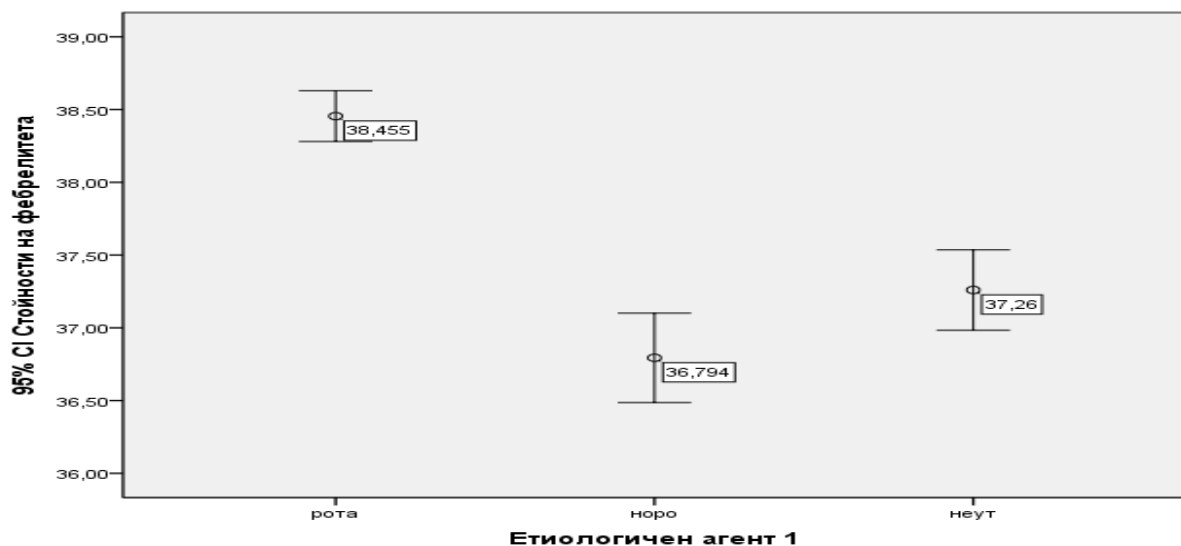
Етиологичен агент		Максимален брой дефекации за 24 часа
Рота	Mean	4,1765
	N	102
	Std. Deviation	2,17279
Норо	Mean	1,9697
	N	33
	Std. Deviation	1,84535
неут	Mean	3,7273
	N	55
	Std. Deviation	2,00420
Total	Mean	3,6632
	N	190
	Std. Deviation	2,21161



Фиг.31. Сравнителен анализ на средната стойност на максималния брой дефекации по етиологични сравнявани агенти, графично представяне

Табл. 34. Средни стойности на фебрилитета по етиологични агенти:

Етиологичен агент		Стойности на фебрилитета
Ротавируси	Mean	38,4549
	N	102
	Std. Deviation	,88883
Норовируси	Mean	36,7939
	N	33
	Std. Deviation	,86636
Неуточнени чревни инфекции	Mean	37,2600
	N	55
	Std. Deviation	1,02136
Total	Mean	37,8205
	N	190
	Std. Deviation	1,15756

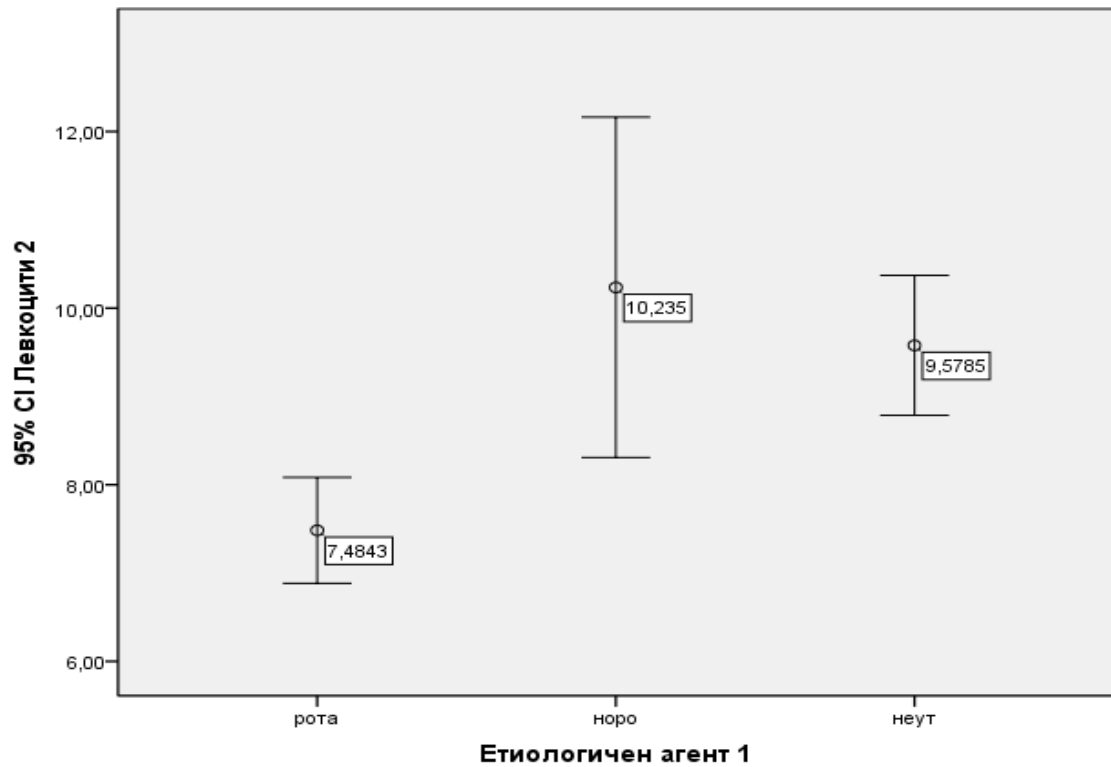


Фиг.32. Сравнителен анализ в средните стойности на фебрилитета по етиологични агенти

Наблюдаваме статистически значима разлика и в средните стойности на фебрилитета по етиологични агенти($p < 0,05$)(фиг32.,табл.34). Най-високи стойности на фебрилитета отчитаме при пациентите с ротавирусен ентерит, а най-ниски при пациентите с норовирусен ентерит, средната стойност на фебрилитета при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции се доближава до субфебрилните такива.

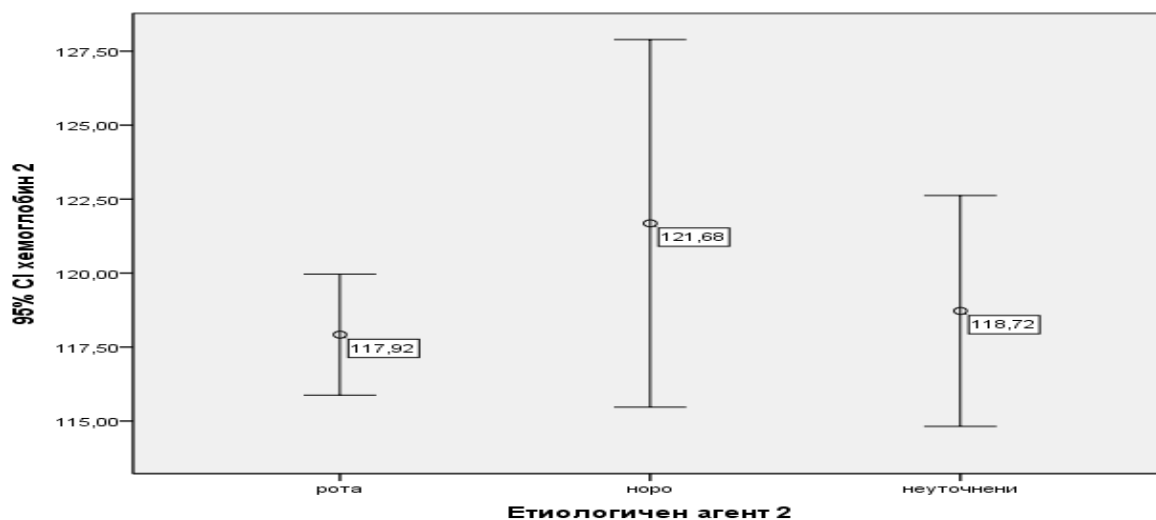
Статистически значима разлика наблюдаваме и в два от основните клинико-лабораторни показатели -левкоцити и тромбоцити спрямо етиологичните агенти($p < 0,05$) (фиг33 и фиг.35).

Не установяваме статистически значима разлика по отношение на хемоглобина и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) спрямо етиологичните агенти ($p > 0,05$).



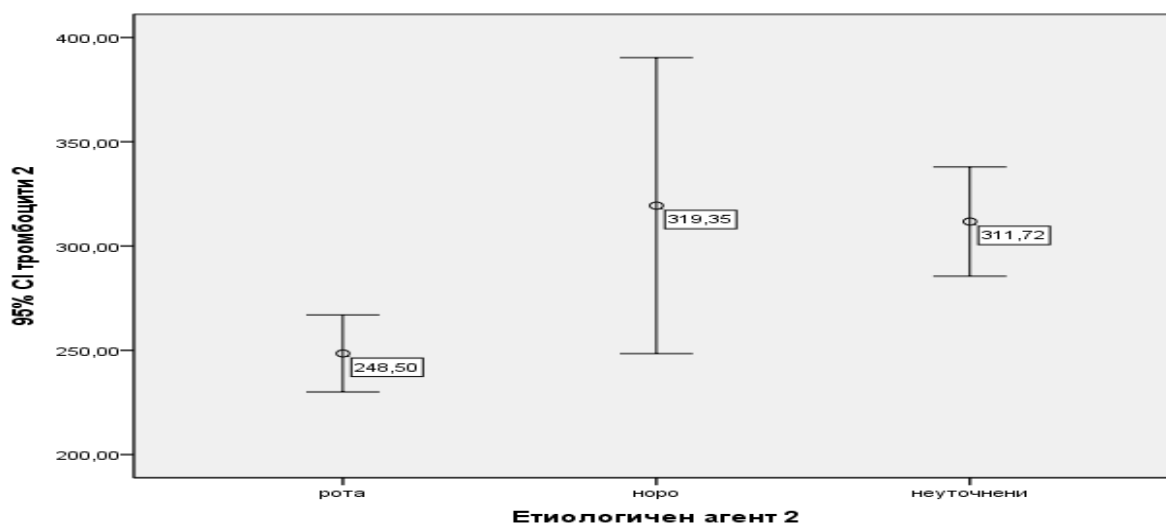
Фиг.33. Сравнителен анализ на средните стойности на левкоцитите по отношение на етиологичните агенти

От фиг.33 се вижда, че най-голяма е средната стойност на левкоцитите при пациентите с норовирусни гастроентерити, а на най-ниска при пациентите с ротавируси, неваксинирани за ротавирусен ентерит.



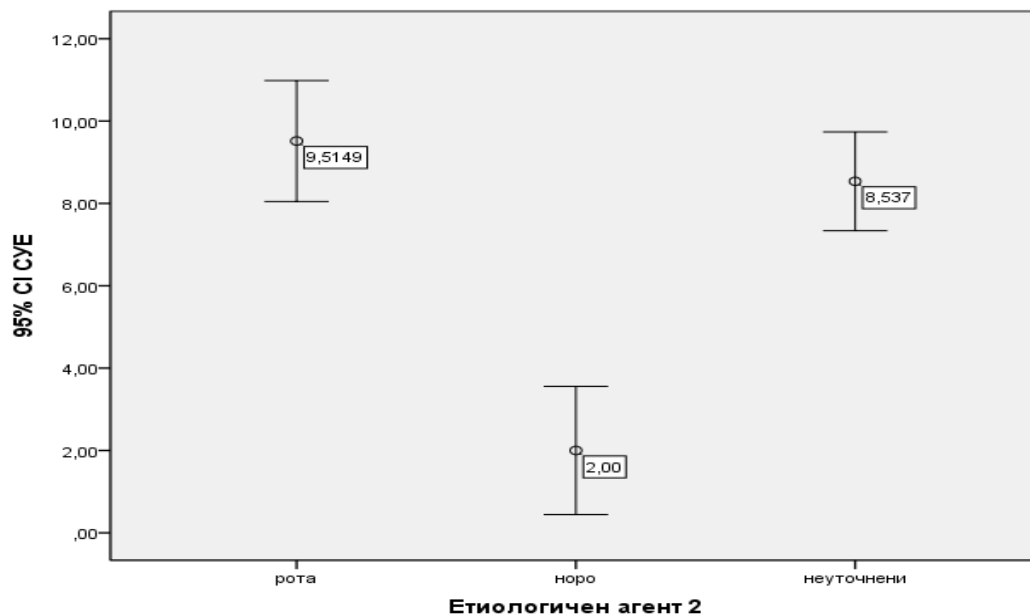
Фиг.34. Сравнителен анализ на средните стойности на хемоглобина по етиологични агенти

На фиг.34 е показано, че средните стойности на хемоглобина при пациентите с ротавирусен ентерит са почти еднакви със средните стойности на пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции, а пък те двете не се различават съществено и от средните стойности на хемоглобина при норовирусните инфекции.



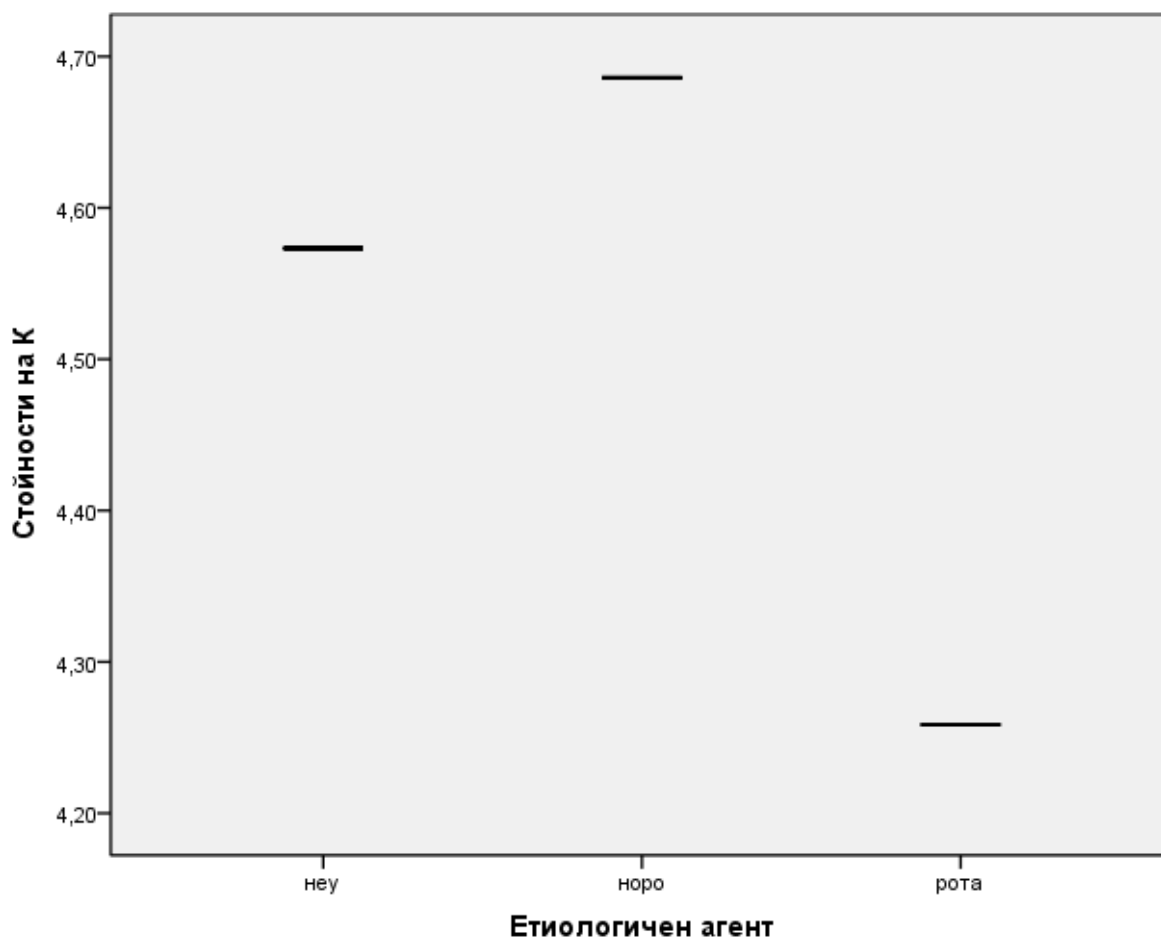
Фиг.35. Сравнителен анализ в средните стойности на тромбоцитите по етиологичните, сравнявани агенти

От фиг.35 се вижда, че най-голяма е средната стойност на тромбоцитите при пациентите с норовирусни ентерити, а най-ниска при пациентите с ротавируси, така както е и съотношението на левкоцитите.



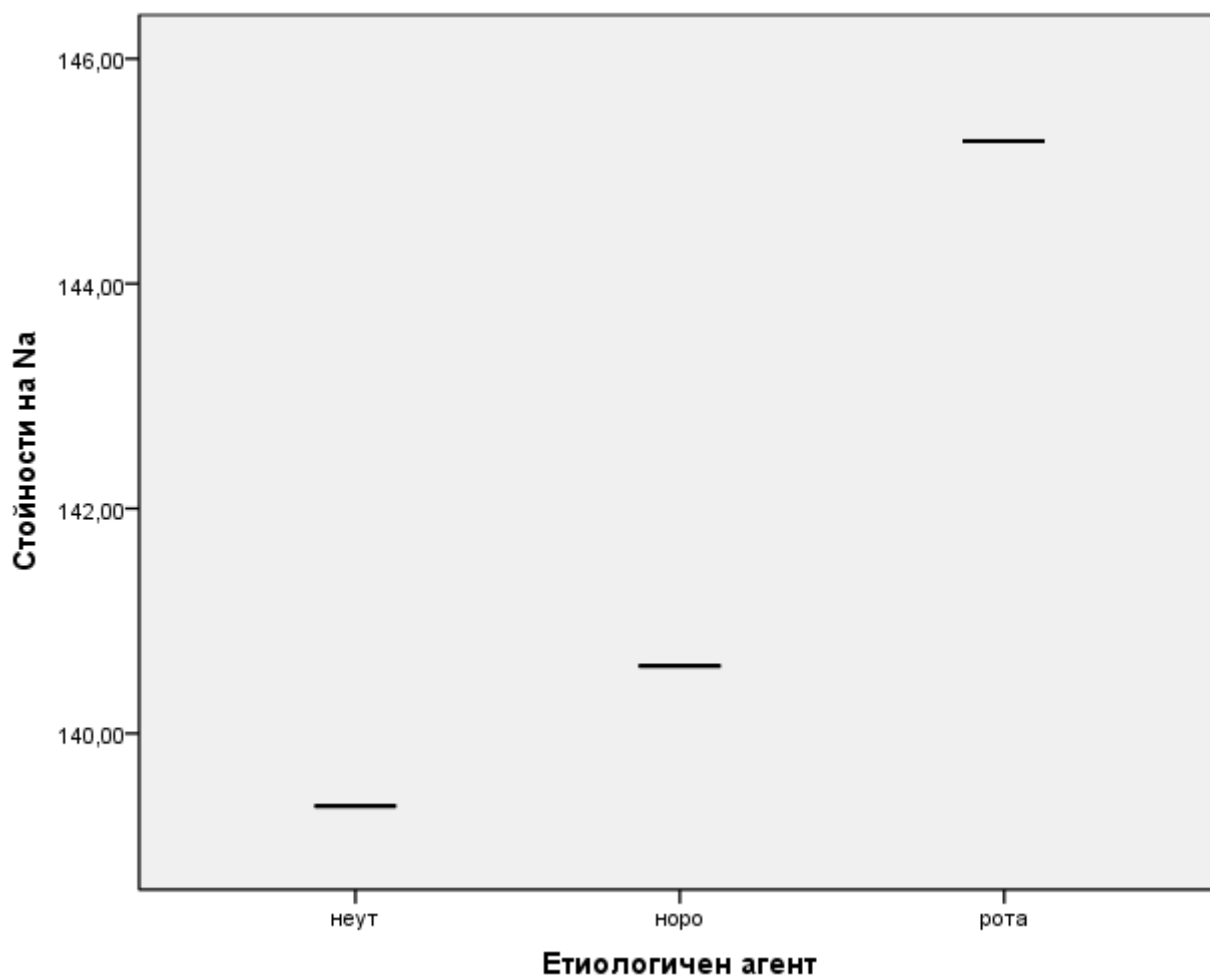
Фиг.36. Сравнителен анализ в средните стойности на СУЕ по етиологичните, сравнявани агенти:

Въпреки че от фигура 36 ясно личи разликата в средните стойности на СУЕ при ротавирусите и норовирусите, данните които имаме за норовирусните ентеритити не са достатъчни, за да докажем статистически значимата разлика между стойностите на СУЕ при двата вируса.



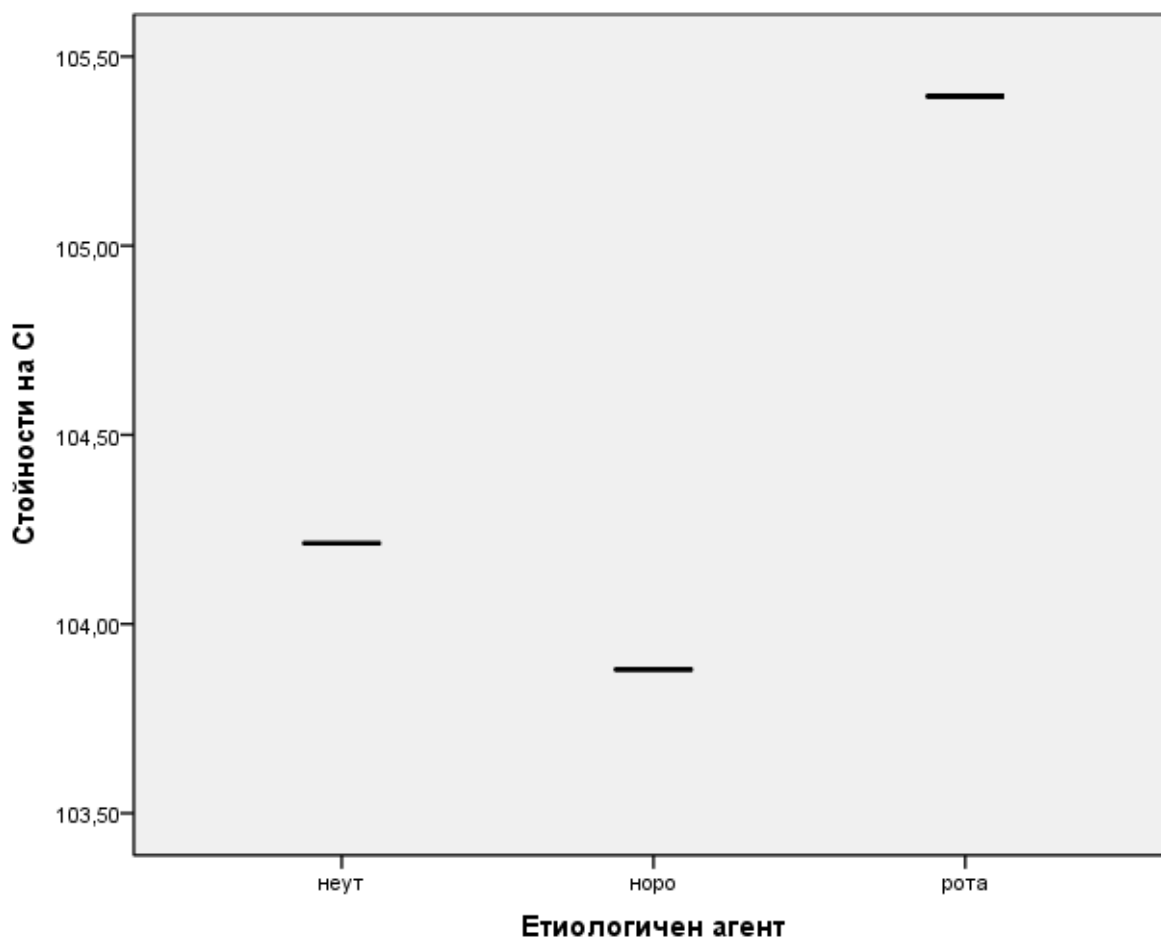
Фиг.37. Сравнителен анализ в средните стойности на микроелемента К при пациентите с ротавирусни, норовирусни и вирусни чревни, неуточнени инфекции при които той е изследван

От фиг.37 се вижда, че не сме установили статистически значима зависимост по отношение на микроелемента К и сравняваните етиологични агенти. Най-ниски са нивата на К при пациентите с ротавирусни ентерити, в тази група сме отчели и най-ниските негови минимални нива.



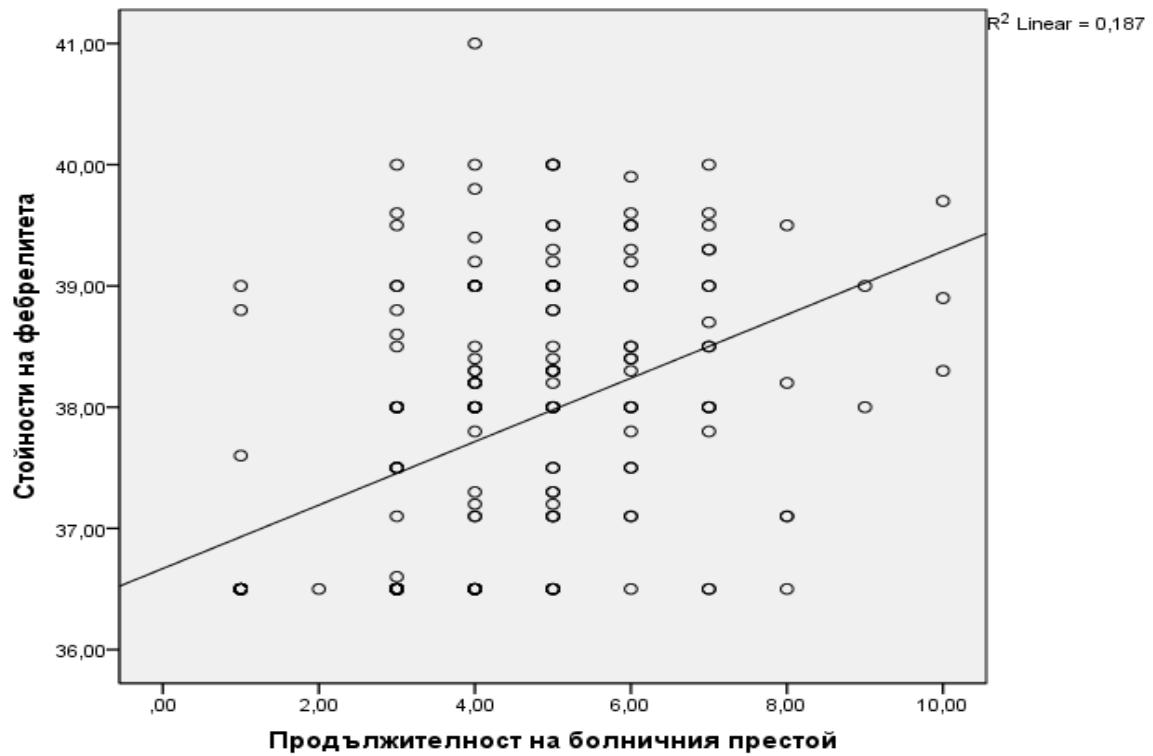
Фиг.38. Сравнителен анализ в средните стойности на микроелемента Na при пациентите с ротавируси, норовируси и вирусни чревни, неуточнени инфекции при които е изследван

От фиг.38 се вижда, че не сме установили статистически значима зависимост по отношение на микроелемента Na и сравняваните етиологични агенти. Най-ниски са нивата на Na при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции.



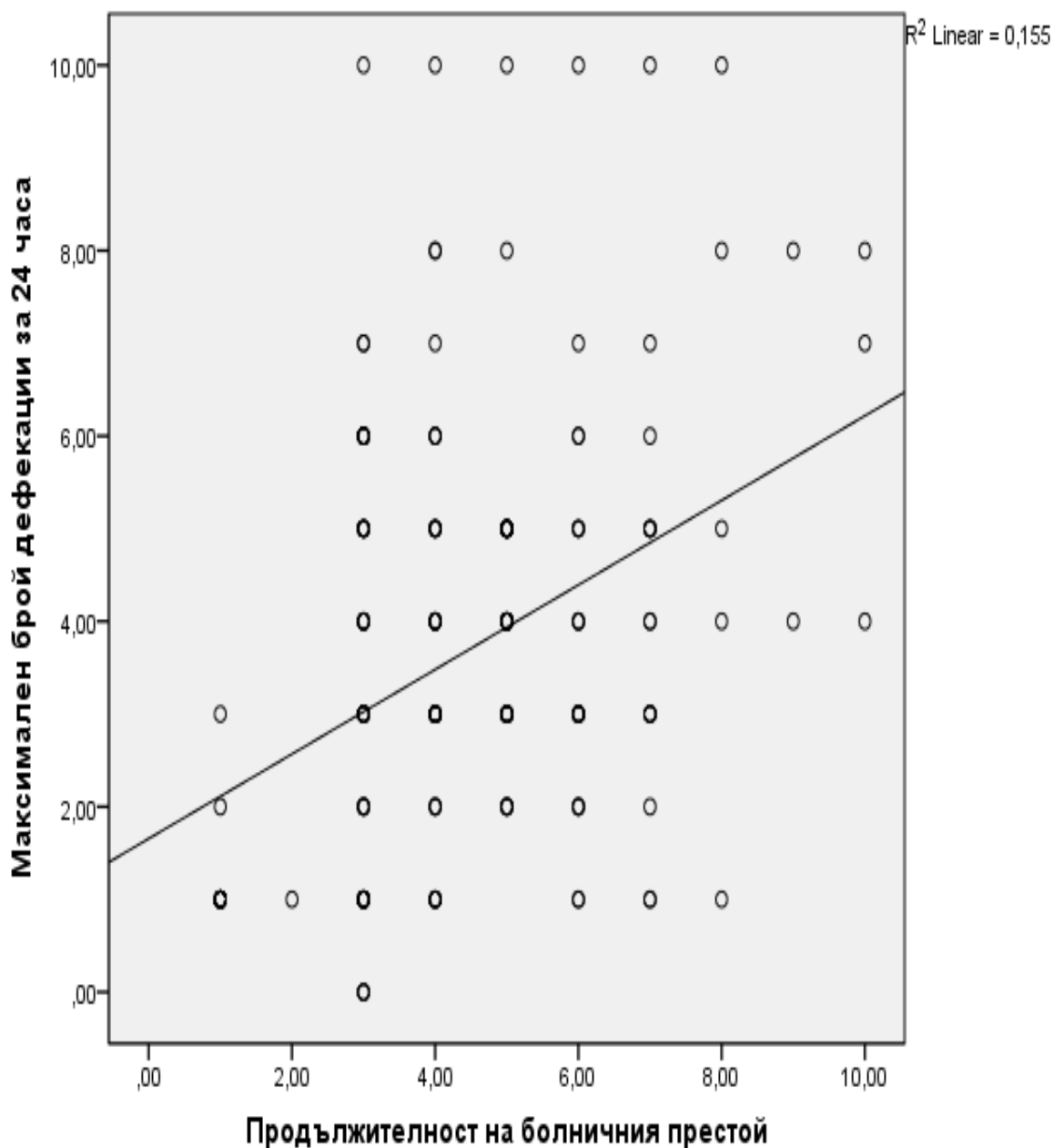
Фиг.39. Сравнителен анализ в средните стойности на микроелемента Сі при пациентите с ротавируси, норовируси и вирусни чревни, неуточнени инфекции при които е изследван.

От фиг.39 се вижда, че не сме установили статистически значима зависимост по отношение на микроелемента Сі и сравняваните етиологични агенти. Най-ниски са нивата на Сі при пациентите с норовирусни ентерити.



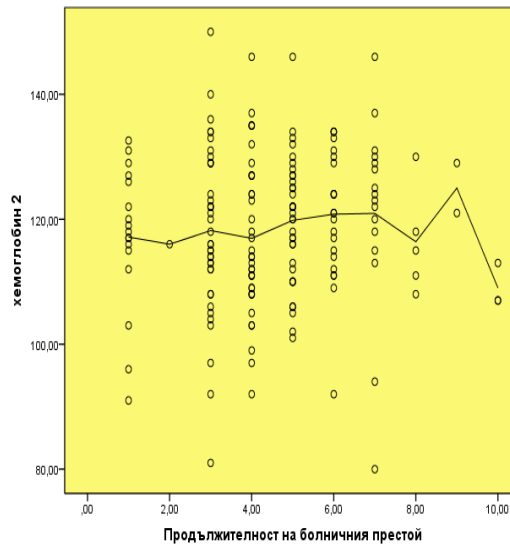
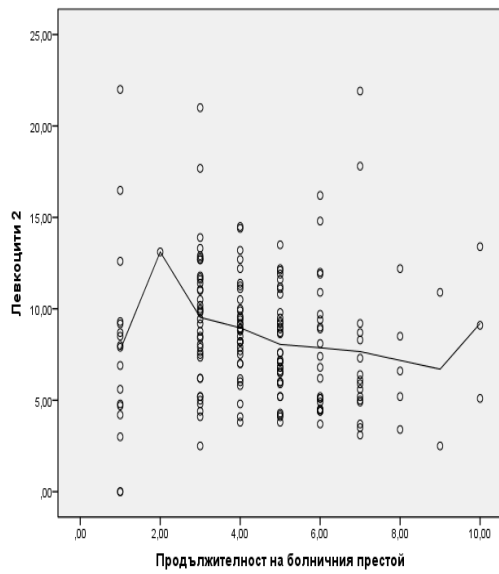
Фиг.40. Сравнителен анализ между стойностите на фебрилитета и продължителността на болничния престой

Ако по-горе данните за ротавируса сами по себе си не показаха статистически значима зависимост между фебрилитета и продължителността на болничния престой, то разгледани общо данните за всички вирусни чревни инфекции показват, че колкото по-висок е фебрилитетът толкова по-голяма е продължителността и на болничния престой, тоест, връзката е права.

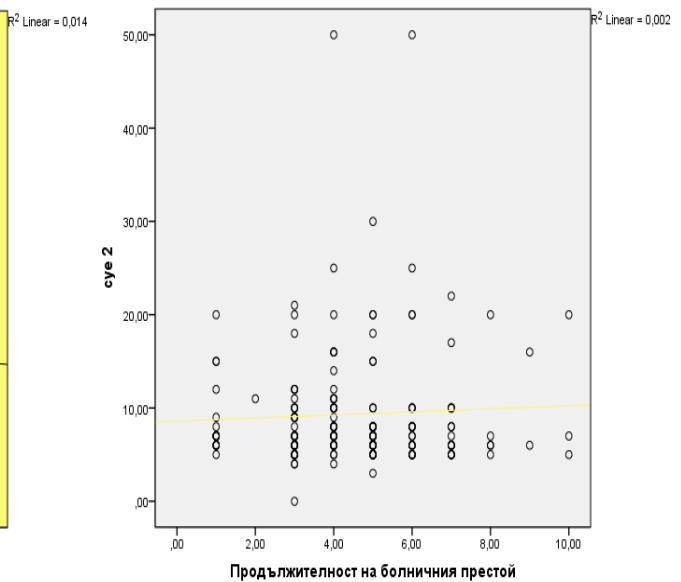
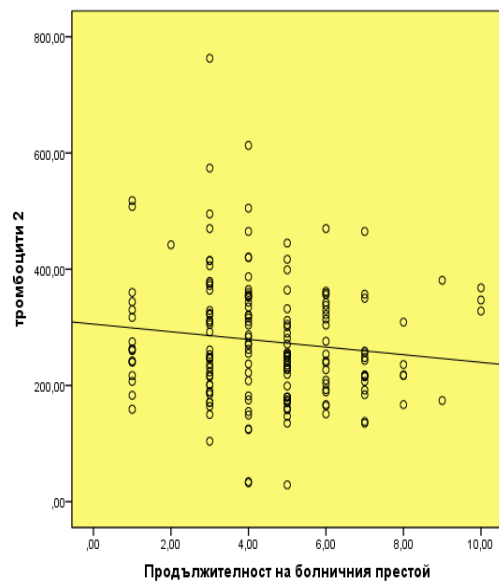


Фиг 41. Сравнителен анализ в продължителността на болничния престой и максималния брой дефекации:

От фиг. 41 е ясно също, че с увеличаване на максималния брой на дефекациите, общо за всички изследвани пациенти се увеличава и продължителността на болничния престой .



фиг.42г.



Фиг. 42) а, б, в, г. Сравнителен анализ на между продължителността на болничния престой и стойностите на основните изследвани клинично-лабораторни показатели при всички изследвани пациенти: (а-левкоцити, б-хемоглобин, в-тромбоцити, г- СУЕ)

От фиг.42 се вижда, че не се установява статистически значима зависимост между продължителността на болничния престой и основните клинично-лабораторни показатели при нашите пациенти.

Статистически зависимости между вирусните чревни уточнени инфекции:

Статистически значима разлика има в средните възрасти по етнос – $p=0.019<0.05$: Пациентите от български произход, които са общо 128 от всички с вирусни чревни уточнени инфекции, имат средна възраст 2.56 години, а тези от малцинствен произход, които са общо 17 – 1.01 години

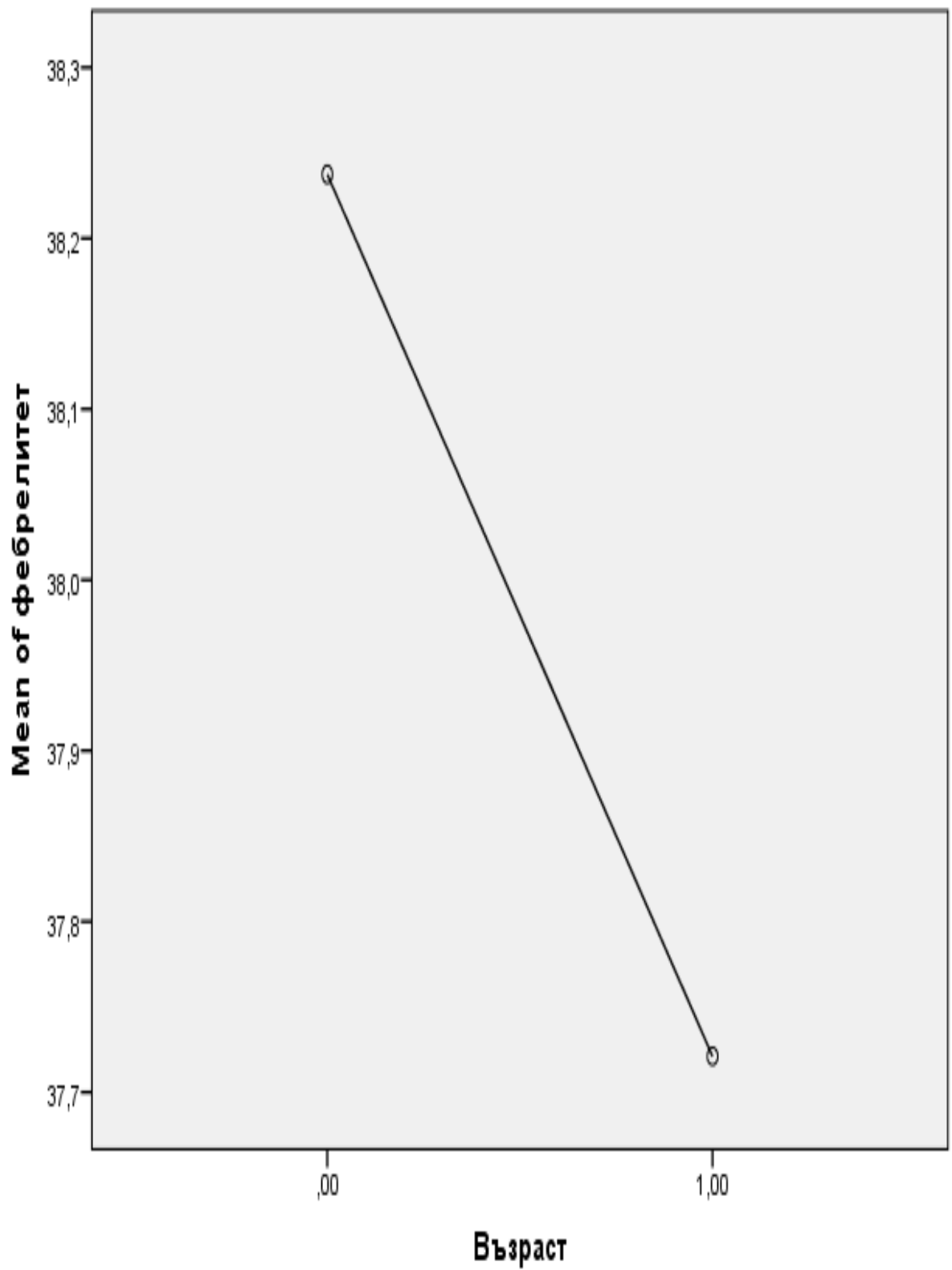
Разлика има по отношение на диарията и етноса, която обаче не е статистически значима, тъй като повечето от децата от български произход (109 от 128) също са с диария.

Със статистическо ниво на значимост – $p=0.007<0.05$ са стойностите на фебрилитета при децата под две години и при по-големите (фиг.43)

Децата до две години включително са 88, със средна температура 38.238

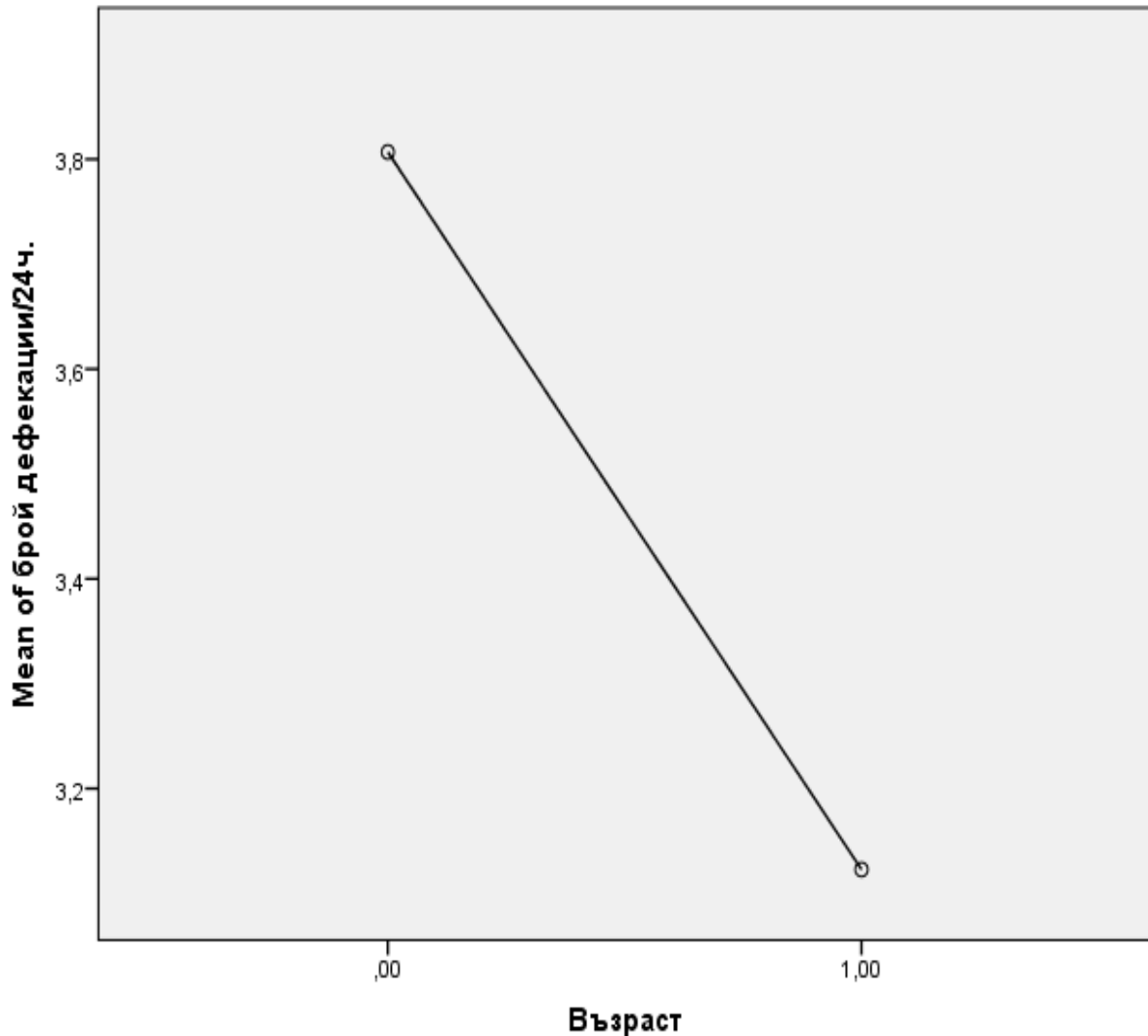
Децата над две години са 57 със средна температура 37.721

Със статистическо ниво на значимост са и нивата на хемоглобина между големите (121,874 g/L) и малките (117,209 g/L) пациенти ($p<0,05$), но това ниво на статистическа значимост е отчететено и като е взето предвид, че нормалната стойност на хемоглобина при децата до една година е под 107 g/L и въпреки доказаната статистически значима разлика, практически не е от значение.



Фиг.43. Възраст и фебрилитет

Сходни показатели има при броя дефекации – по-големите деца са със значимо по-малко дефекации -3.12 срещу 3.81, $p=0.074$ близко до 0.05



Фиг. 44. Възраст и среден брой дефекации.

Значима разлика има и при диарията – значително по-малко деца тук са с диария, при по-големите – средна стойност 1.75 срещу 1.94 (средно между 1 и 2 като категория за диарията, отразява по-ниската пропорция при по-големите), $p=0.001$

Значима е и при повръщането – средна стойност при големите от 1.81 срещу 1.96 при малките, $p=0.006$

ОБСЪЖДАНЕ:

При проведеното проспективно проучване, включващо 200 пациенти, се наблюдава разнообразие от етиологичните агенти, причинители на инфекциозен гастроентерит. Вирусните чревни инфекции, независимо от причинителя протичат със сходна клинична симптоматика. За уточняване на етиологичната им диагноза се използват съвременните имунохроматографски тестове, а за верификация молекулярно-биологичните методи.

Най-големият процент от етиологично потвърдените чревни инфекции са ротавирусните, въпреки наличието на ваксина в страната. Доброволните ваксинации в Полша също не са довели до значителен спад в разпространението на ротавирусните инфекции и те продължават да бъдат водещи в етиологията на вирусните гастроентерити и там, въпреки че се смята, че ваксинационното покритие е 25%[194]. На следващо място се нареждат вирусните чревни, неуточнени инфекции, след тях норовирусите, а адено- и астровирусите се доказват изключително рядко.

Данните от нашето проучване съвпадат с данните на автори от Нигерия, провели проучване през 2008г., които също отчитат, че ротавирусът си остава най-често срещаната причина за небактериален гастроентерит, както и с данни на автори от Индия и Египет, които също посочват, че основният етиологичен агент дори и след 2019г. при тях си остава ротавирусът, но с тази разлика, че той е на първо място преди адено- и астровирусите, без да е направена съпоставка с норовирусните гастроентерити [175,176].

Вирусологичните тестове, проведени във Франция през периода 1997-1999г., откриват ротавирус в 17,3% от пробите, калицивирус в 7,3%, астровирус в 6,8%, аденовирус в 0,7%, а данни от 2002г. в Германия сочат,

че ротавирусът се среща в 79% (102/129), докато норовирус в 35% , чревен аденовирус в 14% и астровирус в 4% [196,199].

Данните от проучване, проведено в Бразилия през 2006г, след въвеждането на ротавирусната ваксинация в страната, сочат че 16% от изследваните пациенти са били с аденовирус, 8% с норовирус, 6% с ротавирус и 0% с астровирус. Тези данни показват, че въвеждането на ротавирусната ваксинация в страната значително допринася за намаляването на хоспитализациите от ротавирусен ентерит. Данни на авторите от Тайван, дори и след въвеждането на ротавирусната ваксина показват, че честота на потвърждаване на ротавирусните инфекции е 21,2%, на норовирусните-14,9%, на аденовирусите-3,74 и астровирусните - 2,10%. [157, 200].

Проучвания в Турция доказват, че аденовирусът е водеща причина за небактериален гастроентерит при децата. Автори от Япония при проучване през 2007-2008г., установяват еднаква честота на хоспитализациите от норо- и ротавирусен ентерит и правят изводи, че като тежест хоспитализациите от норовирусен ентерит не се различават съществено от тези с ротавируси [187].

За най-голяма честота на изолиране на астровируси от фекалните проби съобщават автори от Северна Италия през 2018г, а автори от Тайланд съобщават за по-висока честота на изолиране на астровируси спрямо аденовируси [34,81].

Нашите данни показват, че при етиологично доказаните вируси основно засегнати са децата във възрастовата група от една до пет години. Тенденцията е голяма част от децата с вирусни чревни, неуточнени инфекции да са над пет години. Във възрастта до една година не се наблюдава доминиране на определени етиологични агенти, въпреки това

обаче прави впечатление, че аденовирусите и астровирусите, макар и в малък процент се наблюдават по-често в този възрастов диапазон.

Нашите анализи съвпадат с данните на повечето автори от развитите страни и Бразилия [138,139,145,147,167].

Най-голям е броят на пациентите с рота- и норовирусни инфекции във възрастовата група от една до пет години, както и на вирусните чревни неуточнени инфекции, макар че спрямо останалите етиологично уточнени агенти при вирусните чревни, неуточнени инфекции е най-голям относителният дял на децата във възрастовата група 5-10 години. Тези данни съвпадат с данните от проучванията на проф. Нели Корсун, проведени в периода 2005-2009г. и показват, че вирусните чревни, неуточнени инфекции се наблюдават основно в по-големите възрастови групи. Изследователи от Бангладеш посочват, че при тях норовирусните инфекции се срещат по-често във възрастта под 24 месеца [186].

Статистически достоверна разлика откриваме по отношение на пола спрямо етиологичния агент при сравняваните групи. Мъжкият пол преобладава при пациентите с ротавирусни ентерити, сравнено с пациентите с норовируси и вирусни чревни неуточнени инфекции ($p < 0,05$).

Luo L, Gu Y и други автори също откриват значително по-високи нива на доверителните интервали при пациенти с ротавирусен ентерит в по-малките възрастови групи, като установяват доминиране на женския пол в по-големите [178]. По-висока честота на разпространение сред мъжкия пол и в по-малките възрастови групи доказват и изследователите от Иран [180]. Автори от Полша обаче съобщават за по-висока честота на срещане на ротавирусната диария при момичета спрямо бактериалните гастроентерити при момчета [170].

Не установяваме статистически значима разлика по отношение на клинични прояви, лабораторни отнасяния и брой дефекации между ваксинирани и неваксинирани за ротавирус пациенти, това се дължи на малкия брой ваксинирани за заболяването деца.

Норовирусните гастроентерити в нашето проучване са по-често срещани през зимно –пролетния сезон, което съвпада с данните на други български автори. Автори от Германия съобщават за епидемия от норовирусен гастроентерит през зимните месеци, в САЩ данните са за висока честота на норовирусните инфекции през периода октомври-май, в Бангладеш циркулират през зимата и дъждовните сезони, а данните за разпространението на норовирусите в Латинска Америка показват, че там те се срещат през всички сезони, поради големите климатични разлики в региона. Адено и астровирусите в нашето проучване са наблюдавани основно в есенно-зимните месеци, което съвпада с данните на авторите от болницата в Мерсин, Турция [134].

Статистически достоверна разлика откриваме в средните стойности на фебрилитета, като най-голяма средна стойност отчитаме при пациентите с ротавирусни инфекции, а най-ниска при пациентите с норовируси. Автори от Бразилия при проучвания върху норовирусните инфекции съобщават за по-високи средни стойности на фебрилитета- над 38,2 градуса, което е в контраст с нашето проучване, обаче други автори от Тайван установяват по –високи стойности на фебрелитета при пациентите с ротавирусни инфекции [181].

Повръщането и диарията се наблюдават при всички наши пациенти с вирусни чревни, както уточнени, така и неуточнени инфекции, като статистически значими разлики откриваме в симптомите коремна болка и диария с ниво на значимост $p < 0,05$. Коремната болка е доста по-често срещана при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции, за

разлика от пациентите с ротавирусни и норовирусни ентерити, а диария не е налице в повече от половината пациенти с норовирусни гастроентерити. Авторите, провели проучване в Бразилия, съобщават, че всички техни пациенти с норовирусни гастроентерити са били с диаричен синдром. Те съобщават дори, че 10,22% от техните пациенти са били с примеси на кръв в дефекациите.

Статистически достоверна разлика не откриваме по отношение на патологичните примеси в изпражненията, които се срещат основно сред пациентите с ротавирусните чревни инфекции, но броят пациенти е много малък, за да можем да докажем такава по отношение на сравняваните етиологични агенти ($p > 0,05$).

При пациентите с вирусни чревни инфекции се наблюдават и респираторни симптоми, като в нашето проучване те са в по-голям процент при пациентите с ротавирусни чревни инфекции и с вирусни чревни, неуточнени инфекции, но няма статистически значима зависимост по отношение на тях спрямо етиологичните сравнявани агенти ($p > 0,05$).

Нашите наблюдения показват по-тежко протичане при ротавирусните ентерити, като при тях е налице и гърчова симптоматика, но се среща в много нисък процент болни и не намираме статистически достоверна разлика между сравняваните етиологични агенти, както такава не намираме и по отношение на симптомите гадене и повръщане ($p > 0,05$).

Авторите от Тайван съобщават за по-висока честота на срещане на гърчовата симптоматика при пациентите с норовирусни инфекции, но тъй като при тях пациентите са в по-голям брой, те отчитат и статистически значима разлика между изявата на гърчова симптоматика при пациентите с ротавирусни инфекции, спрямо тези с норовирусни ентерити ($p > 0,05$) [184].

Случаите на норовирус са били клинично неразличими от тези с ротавирусен произход при деца на възраст под две години, докато те са били

малко по-леки при по-възрастната група пациенти при проучване, направено в Полша [195].

Статистически значима разлика наблюдаваме и в два от основните клиничко-лабораторни показатели - левкоцити и тромбоцити спрямо етиологичните агенти. Левкоцитите и тромбоцитите са доста по-завишени при пациентите с норовирусни инфекции спрямо тези с ротавирусни и вирусни чревни, неуточнени инфекции ($p < 0,05$). Не установяваме статистически значима разлика по отношение на хемоглобина и скоростта на утаяване на еритроцитите (СУЕ) спрямо етиологичните агенти ($p > 0,05$).

Установихме статистически значима разлика между продължителността на болничния престой по етиологични агенти.

Средният болничен престой при пациентите с ротавирусен ентерит е 5,4118 дни със стандартно отклонение 1,70237, докато при пациентите с норовирусен ентерит 2,4545 дни със стандартно отклонение 1,60255, а при пациентите с вирусни чревни неуточнени инфекции 3,6909 дни със стандартно отклонение 1,03410 ($p < 0,05$). Най-продължителен е болничният престой при пациентите с ротавирусен ентерит, а най-кратък при пациентите с норовирусен ентерит. Тези наши данни се различават от данните на авторите от Франция, които отчитат, че средната продължителност на хоспитализацията е статистически значимо по-ниска за деца с ротавирусен гастроентерит въпреки по-честата дехидратация, наблюдавана сред децата с ротавирусен спрямо тези с астровирусен или калицивирусен гастроентерит [196].

Статистически значима разлика наблюдаваме и в максималния брой дефекации в зависимост от етиологичния агент ($p < 0,05$).

Не сме установили статистически достоверна разлика и по отношение на продължителността на болничния престой спрямо основните

клинико-лабораторни показатели при всички пациенти в нашето изследване ($p < 0,05$).

Статистически значими достоверни разлики откриваме в следните категории признаци при пациентите с уточнени вирусни чревни инфекции: средните възрасти при децата от български и малцинствен произход, средните стойности на фебрилитета при по-големите и по-малките деца, повръщането при по-големите и при по-малките деца и диарията при по-големите и при по-малките деца. За всички тези изредени по-горе показатели ($p < 0,05$).

Най-лоша е прогнозата при ротавирусните инфекции при децата в по-малките възрастови групи, фебрилитета при тях достига стойности до 40 градуса, част от тях макар и в по-нисък процент имат изява и на фебрилни гърчове, патологични примеси от кръв в изпражненията, а болничния им престой е с най-дълга продължителност. Прогнозата обаче е сравнително по-добра при пациентите, които са ваксинирани, но данните ни не са достатъчни това да се докаже статистически, поради малкия брой ваксинирани за ротавирус пациенти. Със сравнително още по-добра прогноза е групата на пациентите с вирусните чревни, неуточнени инфекции, децата с тази диагноза са с по-кратка продължителност на болничния престой от тази на пациентите с ротавирусни инфекции и с по-дълга от тази на пациентите с норовируси. Най-добра е прогнозата за норовирусните гастроентерити, тъй като те протичат с по-лека клинична картина, при определени пациенти дори и само с един симптом и отминават най-бързо, продължителността на болничния престой е най-кратка. Тези данни кореспондират с повечето от данните на авторите в световната литература. Редица автори съобщават за висока смъртност от ротавирусен ентерит, както в развиващите се така и в развитите страни. Данните ни обаче се различават от авторите от Тайван и Полша, като авторите от

Тайван регистрират фебрилни гърчове по-често при пациентите с норовирусни гастроентерити, а авторите от Полша не намират разлика в прогнозата между рота- и норовирусните гастроентерити [184] [195]

ИЗВОДИ:

1. В представеното проспективно проучване от проследените хоспитализирани пациенти с вирусни чревни инфекции от 2018г. до 2022г. на възраст от нула до десет години най-голям е относителният дял на пациентите във възрастовата група от една до пет години.

2. Мъжкият пол е преобладаващият при пациентите с ротавирусен ентерит, докато при другите сравнявани групи не откриваме статистически значима разлика по отношение на пола ($p < 0,05$).

3. Най-висока е средната стойност на фебрилитета при пациентите с ротавирусни ентерити спрямо останалите сравнявани агенти ($p < 0,05$).

4. Гърчова симптоматика и патологични примеси в изпражненията се наблюдават в много малка част от пациентите с ротавирусни ентерити, както и респираторните симптоми. В незначителен процент регистрираме гърчова симптоматика при пациентите с аденовирусни ентерити и респираторни симптоми при пациентите с норовирусни ентерити.

5. Не е отчетено преобладаване на симптомите гадене и повръщане при пациентите с различни етиологични агенти.

6. Коремната болка по-често се демонстрира при пациентите с вирусни чревни, неуточнени инфекции, които включват и по-големите възрастови групи.

7. Значителен процент от пациентите с норовирусни гастроентерити са без диаричен синдром.

8. Установява се статистически значима разлика в стойностите на тромбоцитите и левкоцитите при рота- и норовирусните гастроентерити.

9. Най-дълъг среден болничен престой е отчетен при децата с ротавирусен ентерит, а най-кратък при тези с норовирусни гастроентерити.

ПРИНОСИ:

Приноси с оригинален научен характер

1. Направен е проспективен анализ на циркулиращите вирусни чревни инфекции за период от четири години, използвайки имунохроматографски и високочувствителни молекулярни методи.

2. Анализирани са вирусните причинители на диарийни заболявания при деца до 10 години за четиригодишен период в два региона в страната.

3. Определена е водещата роля на ротавирусния ентерит сред останалите чревни вируси за тежко протичане на заболяемостта при пациентите на възраст под пет години, независимо от наличната ваксина. Ваксината към момента е препоръчителна в България. Ваксинационното покритие е изключително ниско и ваксината би могла да бъде включена в задължителния имунизационен календар на Р. България.

4. Направен е сравнителен анализ по отношение етиология, клиника и параклиника и етиологично недоказани чревни вирусни инфекции по време на сезонна заболяемост, обхващайки период от четири години.

Приноси с научно-приложен и потвърдителен характер

1. Установени са различията в протичането при различните чревни инфекции по етиологични агенти, както и при вирусните чревни инфекции с недоказан етиологичен агент.

2. Оценен е средният болничен престой в зависимост от типа на изследваните чревни вируси.

3. Сравнени са етиологично потвърдени и етиологично непотвърдени чревни инфекции по отношение на възраст, пол, клинични признаци и параклинични показатели.

4. Сравнени са чувствителността и специфичността на използваните до леглото на болния имунохроматографски тестове с високочувствителните молекулярно-биологични методи.

Книгопис:

1. Андонова Р., Попов Г., Баймакова М., Плочев К. Ентеровирусни инфекции. Клинични и диагностични особености. Медпост. 2018, 29, 20-24
2. Владимирова Н., Каменов Г., Богданов Н., Минкова А., Стоицова С., Пармакова К. Остри заразни болести през 2020г. в България. Основни епидемиологични показатели
3. Гломб Л., Стоянова А., Георгиева И. Вируси в стомашно-чревния тракт. Медицинфо. 10.2019. 18-21
4. Гоцева А., Насева Е. Вирусни гастроентерити. Медицинфо. Октомври 2020. 12:15
5. Донков Ж., Вълков Т., Страшимиров Д., Янчева Н. и др. Клинико-епидемиологично проучване на взрив от норовирусен гастроентерит в гр. Правец, България
6. Корсун Н., Младенова З., Ценова Г., Тихолова М., Мангъров А., Найденова Н. и съавт. Клинични и епидемиологични особености на ротавирусните инфекции в България през 2006-2007г. Практическа педиатрия, 2008, 3: 18-20
7. Корсун Н., Младенова З., Ценова Г., М. Тихолова. Етиологична структура на вирусните гастроентерити при хоспитализирани деца в България. Практическа педиатрия, 2008, 4: 2-6
8. Корсун Н., З. Младенова., А. Цветанска, М. Борисова, Б. Чаков, Г. Каменов, М. Тихолова, Т. Тасева, П. Петров. Етиологична роля на норовирусите при нозокомиални взривове от остри гастроентерити. Медицински преглед, 2009, XLV, (2): 62-66
9. Корсун Н., З. Младенова. Ротавирусни гастроентерити в България през 2009г. Практическа педиатрия, 2010, 9, 14-15

10. Корсун Н., З.Младенова, М.Тихолова, Н.Найденова, А.Мангърров, Ц.Геонова, П.Петров, А.Николова, З.Георгиева, М.Русенова, Н.Тодорова, Л.Панчев, Е.Бадаланова, К.Петева, П.Илиева, Р.Комитова, М.Ненова, М.Стойчева, Б.Кайрякова, С.Станчева. Ротавирусни гастроентерити сред хоспитализирани деца в България през 2005-2009г. Педиатрия, 2010, 50(4): 46-48
11. Корсун Н., З.Младенова, И.Алексиев, А.Стейер. Генетична хетерогенност на ротавирусните щамове, циркулиращи в България през периода 2005-2009г. Мед. преглед, 2011, 3, 37-42
12. Кълвачев З. Аденовируси GP news 2; 2015
13. Младенова З., Корсун Н., Ценова Г. и ротавирус изследователска група. Епидемиологични и вирусологични аспекти на ротавирусните гастроентерити в България през 2007 г. Педиатрия, 2008, 1: 52-55
14. Младенова З., Корсун Н., Геонова Ц. и ротавирус изследователска група. Честота на ротавирусните заболявания и генотипове ротавируси, доминиращи в България през 2007г. Инфектология, 2008, XLV (1): 34-38
15. Попов Г. Вирусни чревни инфекции. GP news.2020. Вирусни чревни инфекции | GPNews
16. Пармакова К. Петров А. Асева Г. Младенова З. Харизанов Р. Чревни инфекции в детската възраст. Мединфо. 8. 2013. Чревни инфекции в детската възраст – сп. МЕДИНФО (medinfo.bg)
17. Слънчева Б. Ротавирусни инфекции. GP news. 2022, 2. Ротавирусни инфекции | GPNews
18. Тихолова М. Ротавирусни гастроентерити. Състояние на заболяемостта и възможности за специфична профилактика . Мединфо. Брой 11.2012.
19. Тихолова М. Инфекциозни болести. София. Арсо.2012г.

20. Червенякова Т, Страшимиров Д. Ентеровируси. *Мединфо*. 2017/ 10. 1-4
MI-10_I.qxd (medinfo.bg)
21. Нина Янчева. Ротавирусни инфекции. *Мединфо*. Февруари 2017. 28-32
22. Abe T, Kobayashi M, Araki K, Kodama H, Fujita Y, Shinozaki T, Ushijima H. Infantile convulsions with mild gastroenteritis. *Brain Dev*. 2000 Aug;22(5):301-6. doi: 10.1016/s0387-7604(00)00111-x. PMID: 10891637.
23. Ahmad Nazaktabar. Molecular epidemiology and phylogenetic analysis of bovine picobirnaviruses causing calf diarrhea, in *Iran Vet Res Forum*
24. Akdag AI, Gupta S, Khan N, Upadhyay A, Ray P. Epidemiology and clinical features of rotavirus, adenovirus, and astrovirus infections and coinfections in children with acute gastroenteritis prior to rotavirus vaccine introduction in Meerut, North India. *J Med Virol*. 2020 Aug;92(8):1102-1109. doi: 10.1002/jmv.25645. Epub 2019 Dec 18. PMID: 31785000.
25. Alexander WJ, Holmes JR, Shaw JF, Riley WE, Roper WL. Norwalk virus outbreak at a college campus. *South Med J*. 1986 Jan;79(1):33-6, 40. doi: 10.1
26. Aminu M, Esona MD, Geyer A, Steele AD. Epidemiology of rotavirus and astrovirus infections in children in northwestern Nigeria. *Ann Afr Med*. 2008 Dec;7(4):168-74. doi: 10.4103/1596-3519.55658. PMID: 19623918
27. Anderson EJ, Weber SG. Rotavirus infection in adults. *Lancet Infect Dis*. 2004 Feb;4(2):91-9. doi: 10.1016/S1473-3099(04)00928-4. PMID: 14871633; PMCID: PMC7106507.
28. Ayukekbong JA, Mesumbe HN, Oyero OG, Lindh M, Bergström T. Role of noroviruses as aetiological agents of diarrhoea in developing countries. *J Gen Virol*. 2015 Aug;96(8):1983-1999. doi: 10.1099/vir.0.000194. Epub 2015 May 22. PMID: 26002299.
- 097/00007611-198601000-00011. PMID: 3003923.

29. Bányai K, Kisfali P, Bogdán A, Martella V, Melegh B, Erdman D, Szucs G. Adenovirus gastroenteritis in Hungary, 2003-2006. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2009 Aug;28(8):997-9. doi: 10.1007/s10096-009-0722-8. Epub 2009 Mar 4. PMID: 19259710.
30. Barr W, Smith A. Acute diarrhea. *Am Fam Physician*. 2014 Feb 1;89(3):180-9. PMID: 24506120.
31. Barbara Di Martino , Gianvito Lanave Federica Di Profio , Irene Melegari , Fulvio Marsilio , Michele Camero , Cristiana Catella Paolo Capozza , Krisztián Bányai , Vanessa R Barrs , Canio Buonavoglia , Vito Martella Identification of feline calicivirus in cats with enteritis; *Transbound Emerg Dis* 2020 Nov;67(6):2579-2588. doi: 10.1111/tbed.13605. Epub 2020 May 14
32. Bartlett AV 3rd, Bednarz-Prashad AJ, DuPont HL, Pickering LK. Rotavirus gastroenteritis. *Annu Rev Med*. 1987;38:399-415. doi: 10.1146/annurev.me.38.020187.002151. PMID: 3034135.
33. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. *Pediatr Rev*. 2007;28:183–19
34. Bergallo M, Galliano I, Daprà V, Rassa M, Montanari P, Tovo PA. Molecular Detection of Human Astrovirus in Children With Gastroenteritis, Northern Italy. *Pediatr Infect Dis J*. 2018 Aug;37(8):738-742. doi: 10.1097/INF.0000000000001899. PMID: 30004391..
35. Berner R, Schumacher RF, Forster J. Survey on rotavirus infections in a German pediatric hospital. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 1997;16(6):479-81.
36. Bernstein DI. RIX4414 (Rotarix): a live attenuated human rotavirus vaccine. *J Pediatr (Rio J)*. 2007 May-Jun;83(3):193-5. doi: 10.2223/JPED.1632. PMID: 17551651.

37. Bosch A, Pintó RM, Guix S. Human astroviruses. *Clin Microbiol Rev.* 2014 Oct;27(4):1048-74. doi: 10.1128/CMR.00013-14. PMID: 25278582; PMCID: PMC4187635.
38. Campos CJ, Lees DN. Environmental transmission of human noroviruses in shellfish waters. *Appl Environ Microbiol.* 2014 Jun;80(12):3552-61. doi: 10.1128/AEM.04188-13. PMID: 24705321; PMCID: PMC4054135.
39. Castilla J, Beristain X, Martinez-Artola V, Navascues A, Garcia Cenoz M, Avarez N, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines in preventing cases and hospitalizations due to rotavirus gastroenteritis in Navarre, Spain. *Vaccine.* 2012;30(3):539-43
40. Cates JE, Tate JE, Parashar U. Rotavirus vaccines: progress and new developments. *Expert Opin Biol Ther.* 2022 Mar;22(3):423-432. doi: 10.1080/14712598.2021.1977279. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34482790.
41. Celik C, Gozel MG, Turkay H, Bakici MZ, Güven AS, Elaldi N. Rotavirus and adenovirus gastroenteritis: time series analysis. *Pediatr Int.* 2015 Aug;57(4):590-6. doi: 10.1111/ped.12592. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25625610
42. Chou IC, Tsai CH, Tsai FJ. Rotavirus associated with poliomyelitis-like syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Oct;17(10):930-1. doi: 10.1097/00006454-199810000-00022. PMID: 9802644
43. Chhabra P, Samoilovich E, Yermalovich M, Chernyshova L, Gheorghita S, Cojocar R, Shugayev N, Sahakyan G, Lashkarashvili M, Chubinidze M, Zakhashvili K, Videbaek D, Wasley A, Vinjé J. Viral gastroenteritis in rotavirus negative hospitalized children <5 years of age from the independent states of the former Soviet Union. *Infect Genet Evol.* 2014 Dec;28:283-8. doi: 10.1016/j.meegid.2014.10.013. Epub 2014 Oct 19. PMID: 25460823.
44. Gonçalves G, Gouveia E, Mesquita JR, Almeida A, Ribeiro A, Rocha-Pereira J, São José Nascimento M. Outbreak of acute gastroenteritis caused by adenovirus

type 41 in a kindergarten. *Epidemiol Infect.* 2011 Nov;139(11):1672-5. doi: 10.1017/S0950268810002803. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21156097.

45.Cortez V, Meliopoulos VA, Karlsson EA, Hargest V, Johnson C, Schultz-Cherry S. Astrovirus Biology and Pathogenesis. *Annu Rev Virol.* 2017 Sep 29;4(1):327-348. doi: 10.1146/annurev-virology-101416-041742. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28715976.

46.Cubitt WD, McSwiggan DA, Moore W. Winter vomiting disease caused by calicivirus. *J Clin Pathol.* 1979 Aug;32(8):786-93. doi: 10.1136/jcp.32.8.786. PMID: 229128; PMCID: PMC1145810

47. Dalton RM, Roman ER, Negrodo AA, Wilhelmi ID, Glass RI, Sánchez-Fauquier A. Astrovirus acute gastroenteritis among children in Madrid, Spain. *Pediatr Infect Dis J.* 2002 Nov;21(11):1038-41. doi: 10.1097/00006454-200211000-00012. PMID: 12442026

48.Davidson GP. Viral diarrhoea. *Clin Gastroenterol.* 1986 Jan;15(1):39-53. PMID: 3006951

49.De Francesco MA, Lorenzin G, Meini A, Schumacher RF, Caruso A. Nonenteric Adenoviruses Associated with Gastroenteritis in Hospitalized Children. *Microbiol Spectr.* 2021 Sep 3;9(1):e0030021. doi: 10.1128/Spectrum.00300-21. Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319131; PMCID: PMC8552676.

50.Dennehy PH, Cortese MM, Bégué RE, Jaeger JL, Roberts NE, Zhang R, Rhodes P, Gentsch J, Ward R, Bernstein DI, Vitek C, Bresee JS, Staat MA. A case-control study to determine risk factors for hospitalization for rotavirus gastroenteritis in U.S. children. *Pediatr Infect Dis J.* 2006 Dec;25(12):1123-31. doi: 10.1097/01.inf.0000243777.01375.5b. PMID: 17133157.

51.Desselburg U. Rotaviruses. *Virus res* 2014 Sep 22; 190:75-96 doi. 10.1016/j

52. Desselberger U. Rotavirus infections: guidelines for treatment and prevention. *Drugs*. 1999 Sep;58(3):447-52. doi: 10.2165/00003495-199958030-00005. PMID: 10493272.
53. Desselberger U, Iturriza-Gómara M, Gray JJ. Rotavirus epidemiology and surveillance. *Novartis Found Symp*. 2001;238:125-47; discussion 147-52. doi: 10.1002/0470846534.ch9. PMID: 11444024
54. Desselberger U. Caliciviridae Other Than Noroviruses. *Viruses*. 2019 Mar 21;11(3):286. doi: 10.3390/v11030286. PMID: 30901945; PMCID: PMC6466229
55. Doménech-Sánchez A. Gastroenteritis outbreak caused by norovirus associated with the children's club of a hotel located in Majorca, Spain. *Clin Microbiol Infect*. 2011 Jun;17(6):949-51. doi: 10.1111/j.1469-0691.2010.03342.x. Epub 2010 Nov 2. PMID: 20718800.
56. Donelli G, Superti F. The rotavirus genus. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 1994 Aug-Nov;17(3-4):305-20. doi: 10.1016/0147-9571(94)90050-7. PMID: 8001352.
57. Doyle TJ, Stark L, Hammond R, Hopkins RS. Outbreaks of noroviral gastroenteritis in Florida, 2006-2007. *Epidemiol Infect*. 2009 May;137(5):617-25. doi: 10.1017/S0950268808000630. Epub 2008 Apr 23. PMID: 18430264
58. Durepaire N, Pradie MP, Ploy MC, Mounier M, Ranger-Rogez S, Martin C, Denis F. Les adénovirus dans les prélèvements de selles en milieu hospitalier. Comparaison avec les principaux agents des gastroentérites (rotavirus, Campylobacter, Salmonella) [Adenoviruses from stool samples in hospital units. Comparison with main pathogens in gastroenteritis (rotavirus, Campylobacter, Salmonella)]. *Pathol Biol (Paris)*. 1995 Sep;43(7):601-10. French. PMID: 8570265.

59. Eliason BC, Lewan RB. Gastroenteritis in children: principles of diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 1998 Nov 15;58(8):1769-76. PMID: 9835852.
60. El-Hodhod MA, Nassar MF, Ezz El-Arab S, Ahmed EF. Rotavirus fecal antigen retrieval in infantile intussusception. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008 Sep;27(9):879-81. doi: 10.1007/s10096-008-0506-6. Epub 2008 Apr 29. PMID: 18443833.
61. Essa SG, Zaki MES, Elmansoury EA, Hassan RH, El Kheir NYA. Molecular Study of Adenovirus Genotypes 40 and 41 in Children with Acute Gastroenteritis. *Infect Disord Drug Targets*. 2022 May 9. doi: 10.2174/1871526522666220509054535. Epub ahead of print. PMID: 35532250
62. Esona MD, Gautam R. Rotavirus. *Clin Lab Med*. 2015 Jun;35(2):363-91. doi: 10.1016/j.cll.2015.02.012. PMID: 26004648
63. European Medicines Agency: European Public Assessment Report Rotateq.
64. European Medicines Agency: European Public Assessment Report Rotarix
65. Fang ZY, Xie HP, Lv HX, Zhang Q, Duan ZJ, Steele D, Jiang B, Jiang X. Investigation of human calicivirus (HuCV) diarrhea among infantile and young children in China, 1999--2005 *Bing Du Xue Bao*. 2007 Jan;23(1):9-15. Chinese. PMID: 17886714.
66. Fankhauser RL, Noel JS, Monroe SS, Ando T, Glass RI. Molecular epidemiology of "Norwalk-like viruses" in outbreaks of gastroenteritis in the United States. *J Infect Dis*. 1998 Dec;178(6):1571-8. doi: 10.1086/314525. PMID: 9815206
67. Fischer TK, Rasmussen LD, Fonager J. Taking gastro-surveillance into the 21st century. *J Clin Virol*. 2019 Aug;117:43-48. doi: 10.1016/j.jcv.2019.05.013. Epub 2019 May 31. PMID: 31176211.

68. Freedman SB. Acute infectious pediatric gastroenteritis: beyond oral rehydration therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2007 Aug;8(11):1651-65. doi: 10.1517/14656566.8.11.1651. PMID: 17685883.
69. Gaulin C, Frigon M, Poirier D, Fournier C. Transmission of calicivirus by a foodhandler in the pre-symptomatic phase of illness. *Epidemiol Infect*. 1999 Dec;123(3):475-8. doi: 10.1017/s095026889900299x. PMID: 10694160; PMCID: PMC2810783
70. Glass RI, 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. doi: 10.1002/0470846534.ch2. PMID: 11444035.
71. Gong LM, Ge Q, Lu YY, Zhang YJ, Yan JY, Zhou M, Yu Z. [Molecular epidemiology of norovirus in outbreaks of gastroenteritis in Zhejiang from 2006 to 2007]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2009 Feb;30(2):147-50. Chinese. PMID: 19565875.
72. Gonçalves G, Gouveia E, Mesquita JR, Almeida A, Ribeiro A, Rocha-Pereira J, São José Nascimento M. Outbreak of acute gastroenteritis caused by adenovirus type 41 in a kindergarten. *Epidemiol Infect*. 2011 Nov;139(11):1672-5. doi: 10.1017/S0950268810002803. Epub 2010 Dec 15. PMID: 21156097
73. Greber UF. Adenoviruses - Infection, pathogenesis and therapy. *FEBS Lett*. 2020 Jun;594(12):1818-1827. doi: 10.1002/1873-3468.13849. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32538496
74. Green KY, Ando T, Balayan MS, Berke T, Clarke IN, Estes MK, Matson DO, Nakata S, Neill JD, Studdert MJ, Thiel HJ. Taxonomy of the caliciviruses. *J Infect Dis*. 2000 May;181 Suppl 2:S322-30. doi: 10.1086/315591. PMID: 10804145

75. Grohmann GS, Murphy AM, Christopher PJ, Auty E, Greenberg HB. Norwalk virus gastroenteritis in volunteers consuming depurated oysters. *Aust J Exp Biol Med Sci.* 1981 Apr;59(Pt 2):219-28. doi: 10.1038/icb.1981.17. PMID: 6789806
76. Grøndahl-Rosado RC, Yarovitsyna E, Trettenes E, Myrmel M, Robertson LJ. A One Year Study on the Concentrations of Norovirus and Enteric Adenoviruses in Wastewater and A Surface Drinking Water Source in Norway. *Food Environ Virol.* 2014 Dec;6(4):232-45. doi: 10.1007/s12560-014-9161-5. Epub 2014 Aug 3. PMID: 25086639
77. Guarines KM, Mendes RPG, de Magalhães JJF, Pena L. Norovirus-associated gastroenteritis, Pernambuco, Northeast Brazil, 2014-2017. *J Med Virol.* 2020 Aug;92(8):1093-1101. doi: 10.1002/jmv.25631. Epub 2019 Dec 9. PMID: 31743458.
78. Guix S, Bosch A, Pintó RM. Human astrovirus diagnosis and typing: current and future prospects. *Lett Appl Microbiol.* 2005;41(2):103-5. doi: 10.1111/j.1472-765X.2005.01759.x. PMID: 16033504.
79. Hagbom M, Lin J, Falkeborn T, Serrander L, Albert J, Nordgren J, Sharma S. Replication in Human Intestinal Enteroids of Infectious Norovirus from Vomit Samples. *Emerg Infect Dis.* 2021 Aug;27(8):2212-2214. doi: 10.3201/eid2708.210011. PMID: 34287131; PMCID: PMC8314841
80. Hammond GW, Hannan C, Yeh T, Fischer K, Mauthe G, Straus SE; DNA hybridization to diagnose enteric adenoviral infection from directly observed human fecal samples. *J Clin Microbiol* 1987; 25: 1881-5
81. Herrmann JE, Taylor DN, Echeverria P, Blacklow NR. Astroviruses as a cause of gastroenteritis in children. *N Engl J Med.* 1991 Jun 20;324(25):1757-60. doi: 10.1056/NEJM199106203242501. PMID: 1645459.
82. Honma S. [Characteristic of Norwalk gastroenteritis and its prevention]. *Nihon Rinsho.* 2002 Jun;60(6):1202-7. Japanese. PMID: 12078095.

83. Hung CW, Wu WF, Wu CL. Rotavirus gastroenteritis complicated with toxic megacolon. *Acta Paediatr.* 2009 Nov;98(11):1850-2. doi: 10.1111/j.1651-2227.2009.01444.x. Epub 2009 Jul 24. PMID: 19650837.
84. Hungerford D, Read JM, Cooke RP, Vivancos R, Iturriza-Gómara M, Allen DJ, French N, Cunliffe N. Early impact of rotavirus vaccination in a large paediatric hospital in the UK. *J Hosp Infect.* 2016 Jun;93(2):117-20. doi: 10.1016/j.jhin.2015.12.010. Epub 2015 Dec 31. PMID: 26876744
85. Iizuka S, Oka T, Tabara K, Omura T, Katayama K, Takeda N, Noda M. Detection of sapoviruses and noroviruses in an outbreak of gastroenteritis linked genetically to shellfish. *J Med Virol.* 2010 Jul;82(7):1247-54. doi: 10.1002/jmv.21791. PMID: 20513092.
86. Jacobsen S, Höhne M, Marques AM, Beslmüller K, Bock CT, Niendorf S. Co-circulation of classic and novel astrovirus strains in patients with acute gastroenteritis in Germany. *J Infect.* 2018 May;76(5):457-464. doi: 10.1016/j.jinf.2018.02.006. Epub 2018 Feb 14. PMID: 29454018
87. Jin M, Sun JL, Chang ZR, Li HY, Liu N, Zhang Q, Cui SX, Zhang J, Wang ZJ, Duan ZJ. [Outbreaks of noroviral gastroenteritis and their molecular characteristics in China, 2006 - 2007]. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2010 May;31(5):549-53. Chinese. PMID: 21163035
88. Jit M, Pebody RG, Chen AC, Andrews N, Edmunds WJ. Estimating the number of deaths with rotavirus as a cause in England and Wales. *Hum Vaccin.* 2007;3(1):23-6
89. Johnson C, Hargest V, Cortez V, Meliopoulos VA, Schultz-Cherry S. Astrovirus Pathogenesis. *Viruses.* 2017 Jan 22;9(1):22. doi: 10.3390/v9010022. PMID: 28117758; PMCID: PMC5294991.

90. JunYalda Lucero, David O Matson, Shai Ashkenazi, Sergio George, Miguel O'Ryan 29. Norovirus: Facts and Reflections from Past, Present, and Future; *Viruses*; 2021 Nov 30; 13(12):2399. doi: 10.3390/v13122399
91. Kanda A. [Norovirus gastroenteritis in adult]. *Nihon Rinsho*. 2012 Aug; 70(8):1371-5. Japanese. PMID: 22894075.
92. Kapikian AZ. Overview of viral gastroenteritis. *Arch Virol Suppl*. 1996; 12:7-19. doi: 10.1007/978-3-7091-6553-9_2. PMID: 9015097.
93. Karampatsas K, Osborne L, Seah ML, Tong CYW, Prendergast AJ. Clinical characteristics and complications of rotavirus gastroenteritis in children in east London: A retrospective case-control study. *PLoS One*. 2018 Mar 22; 13(3):e0194009. doi: 10.1371/journal.pone.0194009. PMID: 29565992; PMCID: PMC5863974
94. Kawada J, Arai N, Nishimura N, Suzuki M, Ohta R, Ozaki T, Ito Y. Clinical characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Japan. *Microbiol Immunol*. 2012 Nov; 56(11):756-9. doi: 10.1111/j.1348-0421.2012.00498.x. PMID: 22889384
95. Kawashima H, Kashiwagi Y, Nishimata S. [Rotavirus infection]. *Nihon Rinsho*. 2012 Aug; 70(8):1376-80. Japanese. PMID: 22894076
96. Kelkar SD, Bhide VS, Ranshing SS, Bedekar SS. Rapid ELISA for the diagnosis of rotavirus. *Indian J Med Res*. 2004 Feb; 119(2):60-5. PMID: 15055484.
97. Kerwat K, Aepinus C, Wulf H. *Krankenhaushygiene. Norovirus-Erkrankungen [Hospital hygiene. Norovirus infections]*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2011 Feb; 46(2):98-9. German. doi: 10.1055/s-0031-1272878. Epub 2011 Feb 10. PMID: 21312143.
98. Khan NU, Shamsullah, Shahidullah, Shah AA, Zaidi SSZ, Chen Z. Epidemiology of Human Adenovirus in Pakistani Children Hospitalized with

Community-Acquired Gastroenteritis under the Age of Five Years. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Oct 1;19(19):12534. doi: 10.3390/ijerph191912534. PMID: 36231834; PMCID: PMC9566016.

99. Knipe D, Howley P. Chapter 25 Rotaviruses. *Fields Virology* 2012; 2.

100. Koopmans M, Horzinek MC. Toroviruses of animals and humans: a review. *Adv Virus Res*. 1994;43:233-73. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60050-0. PMID: 8191955; PMCID: PMC7130569

101. Korycka M. Rotawirusowe zakazenia szpitalne [Nosocomial rotavirus infections]. *Przegl Epidemiol*. 2004;58(3):467-73. Polish. PMID: 15730011.

102. Krisztián Bányai Mary K Estes, Vito Martella , Umesh D Parashar 4Viral gastroenteritis *Lancet*;2018 Jul 14;392(10142):175-186. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31128-. Epub 2018

103. Kuate Defo Z, Lee B. New approaches in oral rotavirus vaccines. *Crit Rev Microbiol*. 2016 May;42(3):495-505. doi: 10.3109/1040841X.2014.962479. Epub 2014 Sep 30. PMID: 25268934.

104. Lanata C, Fischer-Walker C, Olascoaga A, Torres C, Aryee M, Black R. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review. *PLoS ONE*. 2013.

105. La Rosa G, Della Libera S, Petricca S, Iaconelli M, Donia D, Saccucci P, Cenko F, Xhelilaj G, Divizia M. Genetic Diversity of Human Adenovirus in Children with Acute Gastroenteritis, Albania, 2013-2015. *Biomed Res Int*. 2015;2015:142912. doi: 10.1155/2015/142912. Epub 2015 Aug 3. PMID: 26339589; PMCID

106. Lee SG, Youn SH, Oh MH, Rhee OJ, Oh S, Paik SY. Molecular characterization of two strains of porcine group C rotavirus. *J Microbiol*. 2011 Dec;49(6):1058-62. doi: 10.1007/s12275-011-1088-z. Epub 2011 Dec 28. PMID: 22203575

107. Lee B, Damon CF, Platts-Mills JA. Pediatric acute gastroenteritis associated with adenovirus 40/41 in low-income and middle-income countries. *Curr Opin Infect Dis.* 2020 Oct;33(5):398-403. doi: 10.1097/QCO.0000000000000663. PMID: 32773498; PMCID: PMC8286627
108. Leino T, Ollgren J, Salo H, Tiihonen P, Kilpi T. First year experience of rotavirus immunisation programme in Finland. *Vaccine.* 2012 Dec 17;31(1):176- PubMed PMID: 23122991. Epub 2012/11/06. eng.
109. Leung AK, Kellner JD, Davies HD. Rotavirus gastroenteritis. *Adv Ther.* 2005 Sep-Oct;22(5):476-87. doi: 10.1007/BF02849868. PMID: 16418157.
110. Lin HC, Kao CL, Chang LY, Hsieh YC, Shao PL, Lee PI, Lu CY, Lee CY, Huang LM. Astrovirus gastroenteritis in children in Taipei. *J Formos Med Assoc.* 2008 Apr;107(4):295-303. doi: 10.1016/S0929-6646(08)60090-X. PMID: 18445543.
111. Lopes-João A, Mesquita JR, de Sousa R, Oleastro M, Penha-Gonçalves C, Nascimento MS. Acute gastroenteritis outbreak associated to norovirus GI.9 in a Portuguese army base. *J Med Virol.* 2017 May;89(5):922-925. doi: 10.1002/jmv.24704. Epub 2016 Dec 26. PMID: 27704549
112. Lopman BA, Brown DW, Koopmans M. Human caliciviruses in Europe. *J Clin Virol.* 2002 Apr;24(3):137-60. doi: 10.1016/s1386-6532(01)00243-8. PMID: 11856616
113. Ludwig-Begall LF, Mauroy A, Thiry E. Noroviruses-The State of the Art, Nearly Fifty Years after Their Initial Discovery. *Viruses.* 2021 Aug 4;13(8):1541. doi: 10.3390/v13081541. PMID: 34452406; PMCID: PMC8402810
114. Luo L, Gu Y, Wang X, Zhang Y, Zhan L, Liu J, Yan H, Liu Y, Zhen S, Chen X, Tong R, Song C, He Y. Epidemiological and clinical differences between sexes and pathogens in a three-year surveillance of acute infectious gastroenteritis in

Shanghai. *Sci Rep.* 2019 Jul 10;9(1):9993. doi: 10.1038/s41598-019-46480-6. PMID: 31292502; PMCID: PMC6620335

115. Makison Booth C, Frost G. Potential distribution of viable norovirus after simulated vomiting. *J Hosp Infect.* 2019 Jul;102(3):304-310. doi: 10.1016/j.jhin.2019.02.010. Epub 2019 Feb 21. PMID: 30797885

116. Maldonado YA, Yolken RH. Rotavirus. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1990 Sep;4(3):609-25. doi: 10.1016/0950-3528(90)90052-i. PMID: 1962726

117. Maria Söderlund-Venermo Emerging Human Parvoviruses: The Rocky Road to Fame *Annu Rev Virol*1994;43:233-73. doi: 10.1016/s0065-3527(08)60050-0

118. Marlow R, Muir P, Vipond B, Lyttle M, Trotter C, Finn A. Assessing the impacts of the first year of rotavirus vaccination in the United Kingdom. *Eurosurveillance.* 2015;20(48). 119. Mas Marques A, Diedrich S, Huth C, Schreier E. Group A rotavirus genotypes in Germany during 2005/2006. *Arch Virol.* 2007;152(9):1743-9. doi: 10.1007/s00705-007-0998-x. Epub 2007 Jun 8. PMID: 17557132

120. Maunula L, Von Bonsdorff CH. Norovirus genotypes causing gastroenteritis outbreaks in Finland 1998-2002. *J Clin Virol.* 2005 Nov;34(3):186-94. doi: 10.1016/j.jcv.2005.03.004. PMID: 15914082

121. Marie-Cardine A, Gourlain K, Mouterde O, Castignolles N, Hellot MF, Mallet E, Buffet-Janvresse C. Epidemiology of acute viral gastroenteritis in children hospitalized in Rouen, France. *Clin Infect Dis.* 2002 May 1;34(9):1170-8. doi: 10.1086/339807. Epub 2002 Apr 1. PMID: 11941542

122. Matthias Schweizer , Ernst Peterhans; Pestiviruses; *Annu Rev Anim Biosci*

123 Mattison K. Norovirus as a foodborne disease hazard. *Adv Food Nutr Res.* 2011;62:1-39. doi: 10.1016/B978-0-12-385989-1.00001-6. PMID: 21504820

124. McIver CJ, Palombo EA, Doultree JC, Mustafa H, Marshall JA, Rawlinson WD. Detection of astrovirus gastroenteritis in children. *J Virol Methods*. 2000 Jan;84(1):99-105. doi: 10.1016/s0166-0934(99)00133-0. PMID: 10644092
125. Mayanskiy NA, Mayanskiy AN, Kulichenko TV. [Rotavirus infection: epidemiology, pathology, vaccination]. *Vestn Ross Akad Med Nauk*. 2015;(1):47-55. Russian. doi: 10.15690/vramn.v70i1.1231. PMID: 26027271
126. Mena KD, Gerba CP. Waterborne adenovirus. *Rev Environ Contam Toxicol*. 2009;198:133-67. doi: 10.1007/978-0-387-09647-6_4. PMID: 19253037
127. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009--conclusions and recommendations. *Releve epidemiologique hebdomadaire / Section d'hygiene du Secretariat de la Societe des Nations = Weekly epidemiological record / Health 45*. Section of the Secretariat of the League of Nations. 2009 Jun 5;84(23):220-36. PubMed PMID: 19499606. Epub 2009/06/09. engfre.
128. Monica B, Ramani S, Banerjee I, Primrose B, Iturriza-Gomara M, Gallimore CI, Brown DW, M F, Moses PD, Gray JJ, Kang G. Human caliciviruses in symptomatic and asymptomatic infections in children in Vellore, South India. *J Med Virol*. 2007 May;79(5):544-51. doi: 10.1002/jmv.20862. PMID: 17385696; PMCID: PMC2473265.
129. Nalin DR, Levine MM, Mata L, de Céspedes C, Vargas W, Lizano C, Loria AR, Simhon A, Mohs E. Oral rehydration and maintenance of children with rotavirus and bacterial diarrhoeas. *Bull World Health Organ*. 1979;57(3):453-9. PMID: 225048; PMCID: PMC2395823.
130. Noda M, Uema M. [Current topics on inactivation of norovirus]. *Kokuritsu Iyakuhin Shokuhin Eisei Kenkyusho Hokoku*. 2011;(129):37-54. Japanese. PMID: 22259842.

131. Oh DY, Gaedicke G, Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.* 2003 Sep;71(1):82-93. doi: 10.1002/jmv.10449. PMID: 12858413.
132. Okada M, Tanaka T, Oseto M, Takeda N, Shinozaki K. Genetic analysis of noroviruses associated with fatalities in healthcare facilities. *Arch Virol.* 2006 Aug;151(8):1635-41. doi: 10.1007/s00705-006-0739-6. Epub 2006 Mar 9. PMID: 16521046
133. Oldak 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. doi: 10.2478/v10039-009-0046-z. PMID: 20022857
134. Ozdemir S, Delialioğlu N, Emekdaş G. Akut gastroenteritli çocuklarda rotavirus, adenovirus ve astrovirus sıklığının araştırılması ve epidemiyolojik özelliklerinin değerlendirilmesi [Investigation of rotavirus, adenovirus and astrovirus frequencies in children with acute gastroenteritis and evaluation of epidemiological features]. *Mikrobiyol Bul.* 2010 Oct;44(4):571-8. Turkish. PMID: 21063969.
135. Pabbaraju K, Wong S, Fox JD. Detection of adenoviruses. *Methods Mol Biol.* 2011;665:1-15. doi: 10.1007/978-1-60761-817-1_1. PMID: 21116792
136. Pang X, Lee BE. Laboratory diagnosis of noroviruses: present and future. *Clin Lab Med.* 2015 Jun;35(2):345-62. doi: 10.1016/j.cll.2015.02.008. Epub 2015 Apr 4. PMID: 26004647
137. Papaventsis DC, Dove W, Cunliffe NA, Nakagomi O, Combe P, Grosjean P, Hart CA. Human astrovirus gastroenteritis in children, Madagascar, 2004-2005. *Emerg Infect Dis.* 2008 May;14(5):844-6. doi: 10.3201/eid1405.070563. PMID: 18439379; PMCID: PMC2600253.

138. Parashar UD, Bresee JS, Gentsch JR, Glass RI. Rotavirus. *Emerg Infect Dis*. 1998 Oct-Dec;4(4):561-70. doi: 10.3201/eid0404.980406. PMID: 9866732; PMCID: PMC2640254.
139. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discov Med*. 2012 Jan;13(68):85-97. PMID: 22284787; PMCID: PMC3738915.
140. Pazdiora P, Jelínková H, Svecová M, Táborská J. First experience with diagnosing astroviral infections in children hospitalized in Pilsen (Czechia). *Folia Microbiol (Praha)*. 2006;51(2):129-32. doi: 10.1007/BF02932167. PMID: 16821722
141. Pérot P, Lecuit M, Eloit M. Astrovirus Diagnostics. *Viruses*. 2017 Jan 12;9(1):10. doi: 10.3390/v9010010. PMID: 28085120; PMCID: PMC5294979
142. Phan TG, Nordgren J, Ouermi D, Simpore J, Nitiema LW, Deng X, Delwart E. New astrovirus in human feces from Burkina Faso. *J Clin Virol*. 2014 Jun;60(2):161-4. doi: 10.1016/j.jcv.2014.03.024. Epub 2014 Apr 13. PMID: 24775733; PMCID: PMC4047031
143. Phua KB, Emmanuel SC, Goh P, Quak SH, Lee BW, Han HH, Ward RL, Bernstein DI, De Vos B, Bock HL. A rotavirus vaccine for infants: the Asian experience. *Ann Acad Med Singap*. 2006 Jan;35(1):38-44. PMID: 16470273.
144. Podkolzin AT, Konovalova TA, Iakovenko ML, Braslavskaja SI, Shipulin GA. [Astroviral infection in Russian Federation]. *Vopr Virusol*. 2013 May-Jun;58(3):32-7. Russian. PMID: 24006631.
145. Portes SA, Volotão Ede M, Rocha MS, Rebelo MC, Xavier Mda P, Assis RM, Rose TL, Miagostovich MP, Leite JP, Carvalho-Costa FA. A non-enteric adenovirus A12 gastroenteritis outbreak in Rio de Janeiro, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2016 May 24;111(6):403-6. doi: 10.1590/0074-02760160030. PMID: 27223654; PMCID: PMC4909040.

146. Pringle K, Lopman B, Vega E, Vinje J, Parashar UD, Hall AJ. Noroviruses: epidemiology, immunity and prospects for prevention. *Future Microbiol.* 2015;10(1):53-67. doi: 10.2217/fmb.14.102. PMID: 25598337
147. Queiros-Reis L, Lopes-João A, Mesquita JR, Penha-Gonçalves C, Nascimento MSJ. Norovirus gastroenteritis outbreaks in military units: a systematic review. *BMJ Mil Health.* 2021 Feb;167(1):59-62. doi: 10.1136/bmjmilitary-2019-001341. Epub 2020 May 13. PMID: 32409618
148. Rotavirus Mathew D Esona, Rashi Gautam; Clin Lab Med???
149. Rotavirus Mathew D Esona, Rashi Gautam; Clin Lab Med
150. Rabenau HF, Stürmer M, Buxbaum S, Walczok A, Preiser W, Doerr HW. Laboratory diagnosis of norovirus: which method is the best? *Intervirology.* 2003;46(4):232-8. doi: 10.1159/000072433. PMID: 12931032
151. Raboni S.M; Damasio G. et al Sonia Maria Raboni , Guilherme Augusto Costa Damasio , Carla EO Ferreira , Luciane A Pereira , Meri B Nogueira , Luine R Vidal , Cristina R Cruz , и Sergio M Almeida , Mem Inst Oswaldo Cruz; Acute gastroenteritis and enteric viruses in hospitalized children in south Brazil; etiology, seasonality and clinical outcomes . 2014 July; 109 (4): 428–435. doi: 10.1590 / 0074-0276140066
152. Robilotti E, Deresinski S, Pinsky BA. Norovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Jan;28(1):134-64. doi: 10.1128/CMR.00075-14. PMID: 25567225; PMCID: PMC4284304.
153. Romalde JL. New molecular methods for the detection of hepatitis A and Norwalk viruses in shellfish. *Microbiologia.* 1996 Dec;12(4):547-56. PMID: 9018688.
154. Ruether IG, Dimitriou TG, Tsakogiannis D, Kyriakopoulou Z, Amoutzias GD, Gartzonika C, Levidiotou-Stefanou S, Markoulatos P. Characterization of novel intergenogroup and intergenotype recombinant noroviruses from central

- Greece. *Mol Cell Probes*. 2014 Aug;28(4):204-10. doi: 10.1016/j.mcp.2014.04.001. Epub 2014 Apr 18. PMID: 24751495.
- 155.Sadiq A, Bostan N, Yinda KC, Naseem S, Sattar S. Rotavirus: Genetics, pathogenesis and vaccine advances. *Rev Med Virol*. 2018 Nov;28(6):e2003. doi: 10.1002/rmv.2003. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30156344.
156. Sagalova OI, Bryzgalova IV, Podkolzin AT, Maleev VV. [Norovirus infection in general hospitals for adults]. *Ter Arkh*. 2009;81(4):60-4. Russian. PMID: 19514424
- 157.Sánchez-Fauquier A, Roman E, Colomina J, Wilhelmi I, Glass RI, Jiang B. First detection of group C rotavirus in children with acute diarrhea in Spain. *Arch Virol*. 2003 Feb;148(2):399-404. doi: 10.1007/s00705-002-0921-4. PMID: 12557002.
- 158.Satoshi Komoto , Koki Taniguchi; *Uirusu*2014;64(2):179-90. doi: 10.2222/jsv.64.179.
- 159.Schwab KS, Shaw RD. Infectious diarrhoea. *Viruses*. Baillieres Clin Gastroenterol. 1993 Jun;7(2):307-31. doi: 10.1016/0950-3528(93)90044-s. PMID: 8364245; PMCID: PMC7135450.
- 160.Sen A, Kobayashi N, Das S, Krishnan T, Bhattacharya SK, Naik TN. The evolution of human group B rotaviruses. *Lancet*. 2001 Jan 20;357(9251):198-9. doi: 10.1016/S0140-6736(00)03596-0. PMID: 11213100
- 161.Schaffer FL, Bachrach HL, Brown F, Gillespie JH, Burroughs JN, Madin SH, Madeley CR, Povey RC, Scott F, Smith AW, Studdert MJ. *Caliciviridae*. *Intervirology*. 1980;14(1):1-6. doi: 10.1159/000149155. PMID: 7203966.
- 162.Shamkhali Chenar S, Deng Z. Environmental indicators of oyster norovirus outbreaks in coastal waters. *Mar Environ Res*. 2017 Sep;130:275-281. doi: 10.1016/j.marenvres.2017.08.009. Epub 2017 Aug 25. PMID: 28864396

163. Sharif N, Ahmed SN, Sharif N, Alzahrani KJ, Alsuwat MA, Alzahrani FM, Khandaker S, Monifa NH, Okitsu S, Parvez AK, Ushijima H, Dey SK. High prevalence of norovirus GII.4 Sydney among children with acute gastroenteritis in Bangladesh, 2018-2021. *J Infect Public Health*. 2023 Jul;16(7):1015-1022. doi: 10.1016/j.jiph.2023.05.002. Epub 2023 May 5. PMID: 37178475
164. Schnagl RD, Barton N, Patrikis M, Tizzard J, Erlich J, Morey F. Prevalence and genomic variation of Norwalk-like viruses in central Australia in 1995-1997. *Acta Virol*. 2000 Oct;44(5):265-71. PMID: 11252671
165. Schwab KS, Shaw RD. Infectious diarrhoea. *Viruses*. Baillieres Clin Gastroenterol. 1993 Jun;7(2):307-31. doi: 10.1016/0950-3528(93)90044-s. PMID: 8364245; PMCID: PMC7135450
166. Shokrollahi MR, Noorbakhsh S, Monavari HR, Ghavidel Darestani S, Vosoughi Motlagh A, Javadi Nia S. Acute nonbacterial gastroenteritis in hospitalized children: a cross sectional study. *Jundishapur J Microbiol*. 2014 Dec 1;7(12):e11840. doi: 10.5812/jjm.11840. PMID: 25741426; PMCID: PMC4335547
167. Siqueira JAM, Oliveira DS, Carvalho TCN, Portal TM, Justino MCA, da Silva LD, Resque HR, Gabbay YB. Astrovirus infection in hospitalized children: Molecular, clinical and epidemiological features. *J Clin Virol*. 2017 Sep;94:79-85. doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.014. Epub 2017 Jul 25. PMID: 28772169.
- Rozwoj. 2006 Apr-Jun;10(2):519-27. Polish. PMID: 16825723.
168. Steele JC Jr. Rotavirus. *Clin Lab Med*. 1999 Sep;19(3):691-703. PMID: 10549433.
169. Stock I. Infektionen durch Noroviren [Norovirus infections]. *Med Monatsschr Pharm*. 2007 Oct;30(10):362-70; quiz 371-2. German. PMID: 17966285.126.

170. Szlagatys-Sidorkiewicz A, Kurlenda J, Liberek A, Bełza K, Krzykowski G, Bako W, Jankowska A, Góra-Gebka M, Sikorska-Wiśniewska G, Marek A, Raczowska-Kozak J. Etiologia ostrych biegunek pozaszpitalnych u dzieci [Etiology of community - acquired acute diarrhea in children]. *Med Wieku Rozwoj.* 2006 Apr-Jun;10(2):519-27. Polish. PMID: 16825723.
171. Tabin R, Nusslé D. Entérites à rotavirus chez l'enfant [Rotavirus enteritis in children]. *Helv Paediatr Acta Suppl.* 1980 May;(44 Suppl):1-28. French. PMID: 6257626
172. Tan M, Jiang X. Norovirus gastroenteritis, increased understanding and future antiviral options. *Curr Opin Investig Drugs.* 2008 Feb;9(2):146-51. PMID: 18246517.
173. Tang JY, Xie HP, Hu HK, Duan ZJ, Fang ZY. [Epidemiological investigation of an outbreak of acute gastroenteritis caused by human calicivirus in Lulong County]. *Zhonghua Shi Yan He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi.* 2007 Sep;21(3):232-4. Chinese. PMID: 17971930.
174. Teitelbaum JE, Daghistani R. Rotavirus causes hepatic transaminase elevation. *Dig Dis Sci.* 2007 Dec;52(12):3396-8. doi: 10.1007/s10620-007-9743-2. Epub 2007 Apr 12. PMID: 17431773.
175. Terio V, Martella V, Moschidou P, Di Pinto P, Tantillo G, Buonavoglia C. Norovirus in retail shellfish. *Food Microbiol.* 2010 Feb;27(1):29-32. doi: 10.1016/j.fm.2009.07.005. Epub 2009 Jul 17. PMID: 19913688.
176. Teunis PFM, Le Guyader FS, Liu P, Ollivier J, Moe CL. Noroviruses are highly infectious but there is strong variation in host susceptibility and virus pathogenicity. *Epidemics.* 2020 Sep;32:100401. doi: 10.1016/j.epidem.2020.100401. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32721875.
177. Thiel HJ, König M. Caliciviruses: an overview. *Vet Microbiol.* 1999 Sep 1;69(1-2):55-62. doi: 10.1016/s0378-1135(99)00088-7. PMID: 10515270.

178. Thomas Lion;FEBS Lett;2019 Dec;593(24):3571-3582. doi: 10.1002/1873-3468.13576. Epub 2019 Sep 8.
179. Thornton AC, Jennings-Conklin KS, McCormick MI. Noroviruses: agents in outbreaks of acute gastroenteritis. *Disaster Manag Response*. 2004 Jan-Mar;2(1):4-9. doi: 10.1016/j.dmr.2003.11.001. PMID: 14760287
180. Toczyłowski K, Jackowska K, Lewandowski D, Kuryłonek S, Waszkiewicz-Stojda M, Sulik A. Rotavirus gastroenteritis in children hospitalized in northeastern Poland in 2006-2020: Severity, seasonal trends, and impact of immunization. *Int J Infect Dis*. 2021 Jul;108:550-556. doi: 10.1016/j.ijid.2021.05.070. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34089885.
181. Torner N, Martinez A, Broner S, Moreno A, Camps N, Domínguez A; Working Group for the Study of Acute Viral Gastroenteritis Outbreaks in Catalonia. Epidemiology of Acute Gastroenteritis Outbreaks Caused by Human Calicivirus (Norovirus and Sapovirus) in Catalonia: A Two Year Prospective Study, 2010-2011. *PLoS One*. 2016 Apr 27;11(4):e0152503. doi: 10.1371/journal.pone.0152503. PMID: 27120472; PMCID: PMC4847761
182. Tsugawa T, Numata-Kinoshita K, Honma S, Nakata S, Tatsumi M, Sakai Y, Natori K, Takeda N, Kobayashi S, Tsutsumi H. Virological, serological, and clinical features of an outbreak of acute gastroenteritis due to recombinant genogroup II norovirus in an infant home. *J Clin Microbiol*. 2006 Jan;44(1):177-182. doi: 10.1128/JCM.44.1.177-182.2006. PMID: 16390967; PMCID: PMC1351937
183. Tu ET, Bull RA, Kim MJ, McIver CJ, Heron L, Rawlinson WD, White PA. Norovirus excretion in an aged-care setting. *J Clin Microbiol*. 2008 Jun;46(6):2119-21. doi: 10.1128/JCM.02198-07. Epub 2008 Apr 16. PMID: 18417655; PMCID: PMC2446857

- 184.Uhnoo I, Svensson L, Wadell G. Enteric adenoviruses. *Baillieres Clin Gastroenterol.* 1990 Sep;4(3):627-42. doi: 10.1016/0950-3528(90)90053-j. PMID: 1962727.
- 185..Unicomb LE, Banu NN, Azim T, Islam A, Bardhan PK, Faruque AS, Hall A, Moe CL, Noel JS, Monroe SS, Albert MJ, Glass RI. Astrovirus infection in association with acute, persistent and nosocomial diarrhea in Bangladesh. *Pediatr Infect Dis J.* 1998 Jul;17(7):611-4. doi: 10.1097/00006454-199807000-00007. PMID: 9686727
- 186.Urs F Greber Adenoviruses - Infection, pathogenesis and therapy *EBS Lett*
- 187.Valerie Cortez, Victoria A Meliopoulos, Erik A, Karlsson, Virginia Hargest, Cydney Johnson 1, Stacey Schultz-Cherry; *Astrovirus Biology and Pathogenesis Annu Rev Virol* 2017 Sep 29;4(1):327-348. doi: 10.1146/annurev-virology-101416-041742. Epub 2017 Jul 17
- 188.Valkov T., D. Strashimirov, G. Donkov, N. Yancheva, Y. Mitova-Mineva, V.Doycheva, B. Kayrakova, I. Tomova, M. Tiholova, T. Cherveniyakova. Clinical and epidemiological investigations of an outbreak of gastroenteritis with norovirus etiology in Pravets, Bulgaria, March 2016. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences Tome 72, No 10, 201*
- 189.Verma H., Chitiambar SD; Varanasi G; Identification and characterization of enteric adenoviruses and children hospitalized for acute gastroenteritis; *J Med Virol* 2009 June 181(1) 60-4
- 190.Verma H, Chitambar SD, Gopalkrishna V. Astrovirus associated acute gastroenteritis in western India: predominance of dual serotype strains. *Infect Genet Evol.* 2010 May;10(4):575-9. doi: 10.1016/j.meegid.2010.01.008. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20117249.

191.Venermo M. Emerging Human Parvoviruses: The Rocky Road to Fame. *Annu Rev Virol.* 2019 Sep 29;6(1):71-91. doi: 10.1146/annurev-virology-092818-015803. Epub 2019 Jul 5. PMID: 31283445

192..www.cdc.gov

193.Wadell G, Allard A, Johansson M, Svensson L, Uhnoo I. Enteric adenoviruses. *Ciba Found Symp.* 1987;128:63-91. doi: 10.1002/9780470513460.ch5. PMID: 3036447

194.Walter JE, Mitchell DK. Astrovirus infection in children. *Curr Opin Infect Dis.* 2003 Jun;16(3):247-53. doi: 10.1097/00001432-200306000-00011. PMID: 12821816

195. Wang DP, Wu QP, Kou XX. [Development of noroviruses]. *Wei Sheng Wu Xue Bao.* 2007 Oct;47(5):942-6. Chinese. PMID: 18062279

196.Wang YX, Duan ZJ, Li YN. [Research advance in human astrovirus]. *Bing Du Xue Bao.* 2012 Jun;28(4):482-7. Chinese. PMID: 22978177

197.Wilhelmi de Cal I, Mohedano del Pozo RB, Sánchez-Fauquier A. Rotavirus y otros virus productores de gastroenteritis aguda en la infancia [Rotavirus and other viruses causing acute childhood gastroenteritis]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008 Nov;26 Suppl 13:61-5. Spanish. doi: 10.1157/13128782. PMID: 19100169; PMCID: PMC7130379

198.Wilhelmi I, Roman E, Sánchez-Fauquier A. Viruses causing gastroenteritis. *Clin Microbiol Infect.* 2003 Apr;9(4):247-62. doi: 10.1046/j.1469-0691.2003.00560.x. PMID: 12667234; PMCID: PMC7129320.

199.Yeom JS, Park JS, Kim YS, Kim RB, Choi DS, Chung JY, Han TH, Seo JH, Park ES, Lim JY, Woo HO, Youn HS, Park CH. Neonatal seizures and white matter injury: Role of rotavirus infection and probiotics. *Brain Dev.* 2019 Jan;41(1):19-28. doi: 10.1016/j.braindev.2018.07.001. Epub 2018 Jul 18. PMID: 30029958.

- 200.Zbinden A. Virale Gastroenteritis: Es muss nicht immer Norovirus sein [Acute Viral Gastroenteritis: Viruses Other Than Norovirus]. *Praxis* (Bern 1994). 2019;108(5):335-339. German. doi: 10.1024/1661-8157/a003182. PMID: 3094004
- 201.Dilantika C, Sedyaningsih ER, Kasper MR, Agtini M, Listiyaningsih E, Uyeki TM, Burgess TH, Blair PJ, Putnam SD. Influenza virus infection among pediatric patients reporting diarrhea and influenza-like illness. *BMC Infect Dis*. 2010 Jan 7;10:3. doi: 10.1186/1471-2334-10-3. PMID: 20053294; PMCID: PMC2820480.
- 202.Crépey P, Pivette M, Desvarieux M. Potential impact of influenza A/H1N1 pandemic and hand-gels on acute diarrhea epidemic in France. *PLoS One*. 2013 Oct 4;8(10):e75226. doi: 10.1371/journal.pone.0075226. PMID: 24124479; PMCID: PMC3790785
- 203.Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeysuriya V, Seneviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2021 Dec 2;115(12):1362-1388. doi: 10.1093/trstmh/trab042. PMID: 33728439; PMCID: PMC7989191.
- 204.Megyeri K, Dernovics Á, Al-Luhaibi ZII, Rosztóczy A. COVID-19-associated diarrhea. *World J Gastroenterol*. 2021 Jun 21;27(23):3208-3222. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3208. PMID: 34163106; PMCID: PMC8218355.
- 205.Shchikota AM, Pogonchenkova IV, Turova EA, Starodubova AV, Nosova NV. [COVID-19-associated diarrhea]. *Vopr Pitan*. 2021;90(6):18-30. Russian. doi: 10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30. Epub 2021 Oct 26. PMID: 35032121.

Публикации/Статии:

1. Valeri Velev, Maria Pavlova, Ekaterina Alexandrova, Ivan Ivanov, Metodi Popov. Campylobacter infection in children and adults in Bulgaria: comparative characteristics and antimicrobial resistance. 2022/12/31 36 , 1 ; 292-29 с IF 1,4.

2. Попов М. Велев В. Аденовирусни инфекции. Медицинфо. 2022(2): 18-20

3. Методи Попов. Вирусни чревни инфекции. Медицински дайджест. 2022 (6):130-134

Участие с доклади в научни конгреси/конференции:

1. Попов М., Томов Т, Л. Николаева-Гломб, Т. Червенякова. Клинико-диагностични проучвания върху вирусните гастроентерити в детската възраст. XIII национална годишна конференция по инфекциозни болести - Старосел 03-05.10.2019г.

2. Попов М., В. Велев А. Мангъров, Л. Николаева Гломб. Съвременни патогенетични механизми при ентеровирусните инфекции и преглед на терапевтичните стратегии, прилагани за лечението им. XI Национален виртуален конгрес по инфекциозни болести - София 08-10.10.2020г.

3. М. Попов, М. Павлова. Е. Александрова, Иван Иванов, Адриана Ангелова, Ели Христозова, Иван Лютаков, Валери Велев. Cl. difficile инфекция след преболели от ковид 19. XIV Национална конференция по инфекциозни болести- Пловдив 07-09.10.2021

