

ROTAVÍRUSOVÉ INFEKCE

MUDr. Pavol Šimurka¹, MUDr. Mária Štefkovičová, PhD., MPH², MUDr. Zuzana Krištúfková³

¹Detské oddelenie, Fakultná nemocnica Trenčín

²Regionálny ústav verejného zdravotníctva so sídlom v Trenčíne

³Slovenská zdravotnícka univerzita Bratislava

Rotavírusy sú najčastejšou príčinou závažných hnačkových ochorení u dojčiat a malých detí na celom svete, vrátane európskych krajín. Rotavírusovú gastroenteritídu (RVGE) prekonajú prakticky všetky deti do 5 rokov. V rozvojových krajinách je RVGE treťou najčastejšou príčinou úmrtí na infekčné ochorenia v tejto vekovej skupine. Vo vyspelých krajinách je problémom pre vysoký výskyt ochorenia, častejšiu potrebu hospitalizácie ako iné akútne gastroenteritídy a ako najčastejšia príčina nozokomiálnych infekcií u detí. Sanitačné a protiepidemiologické opatrenia proti prenosu infekcie majú obmedzenú účinnosť. Jedinou prevenciou vzniku klinicky významnej infekcie je očkovanie. **Kľúčové slová:** rotavírusy, rotavírusová gastroenteritída, očkovanie, Rotarix, RotaTeq.

ROTAVIRAL INFECTIONS

Rotaviruses are the most common cause of diarrhoeal diseases in infants and small children worldwide, including European countries. Rotaviral gastroenteritis affects virtually all children up to 5 years of age. In developing countries it is the third most cause of mortality out of infectious causes in this age group. In developed countries, rotaviruses are responsible for high morbidity, increased hospital admissions due to acute gastroenteritis and present the most common cause of nosocomial infections in children. Preventive sanitary and epidemiological measures have only limited impact. The only way of prevention of clinically important cases is vaccination.

Key words: rotavirus, rotavirus gastroenteritis, vaccination, Rotarix, Rotateq.

Pediatr. pro Praxi, 2007; 8(6): 336–342

Úvod

Rotavírus (RV) bol prvýkrát popísaný v roku 1963 ako agens vyvolávajúce hnačku u myšiacich mláďat. Ako patogén ľudského gastrointestinálneho ochorenia bol identifikovaný o 10 rokov neskôr, keď ho Ruth F. Bishop a spolupracovníci zistili v zapálenej sliznici u šiestich detí, ktoré mali gastroenteritídu a boli hospitalizované v Royal Children's Hospital v austrálskom Melbourne (5). V roku 1974 dostal meno podľa svojho vzhľadu v elektrónovom mikroskope, kde pripomína koleso od voza (4).

Rotavírus

Rotavírus je zložený z troch vrstiev. Jadro tvorí 11 segmentovaná dvojvláknová RNA. Vonkajšia vrstva obsahuje dva významné vírusové proteíny (VP) – **VP7 (alebo G-proteín) a VP4 (alebo P-proteín)**. Tie určujú sérotyp vírusu a indukujú tvorbu neutralizačných protilátok. Segmentovaný genóm umožňuje veľké genetické zmeny a ich rozmanitosť. Cirkulácia identických vírusov je výnimočná. Dochádza k nej prakticky len pri epidémiách. **Vírus je veľmi stabilný a môže prežívať v prostredí dni až týždne.** Spôsobuje infekcie u mnohých druhov cicavcov. Kmene u zvierat sú antigénne odlišné od kmeňov spôsobujúcich humánne infekcie a tak len výnimočne môžu byť príčinou ochorenia u ľudí (2, 4, 13).

Epidemiológia

RV sú hlavnou príčinou ťažkej hnačky u detí do 5 rokov, globálne vo svete je pre RVGE ročne ambulantne ošetrovaných viac ako 25 miliónov detí a hospitalizovaných cez 2 milióny detí pre RVGE (15). V roku 2006 bolo v Českej republike v informačnom

systéme hygienickej služby EPIDAT hlásených 5 595 vírusových gastroenteritíd – A08 (24). Na Slovensku v roku 2006 bolo do epidemiologického informačného systému (EPIS) hlásených 653 rotavírusových ochorení, z toho 185 u dojčiat a 320 u detí vo vekovej skupine 1–4ročných. Väčšina hlásení je od hospitalizovaných detí. Podobne ako v ČR nebolo zistené úmrtie na infekciu (3). Počty hlásených ochorení sú výrazne poddimenzované. Možno to demonštrovať na príklade zo spádovej oblasti Detského oddelenia Fakultnej nemocnice Trenčín v porovnaní s celoslovenským hlásením do EPIS (graf 1) tiež z analýzy hlásení ochorenia u hospitalizovaných detí. Výrazný rozdiel v počtoch možno zistiť pri retrospektívnom a prospektívnom zbieraní údajov (graf 2).

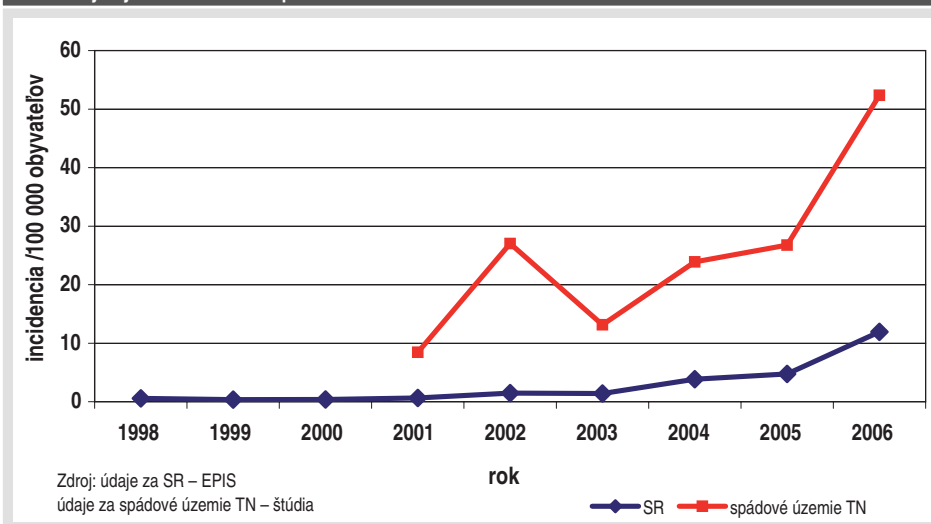
V rozvojových krajinách v roku 2004 bolo odhadovaných 527 000 (475 000–580 000) úmrtí detí

s RV infekciou. V nich tri štvrtiny detí získavajú prvú infekciu pred ukončením prvého roku života, v rozvinutých krajinách väčšina je u 1–4ročných. Závažný priebeh býva vo veku 6–24 mesiacov. **RV reinfekcia je častá, ale primoinfekcia býva klinicky najzávažnejšia.** V miernom pásme má typický sezónny charakter s vrcholom v zimných mesiacoch (12, 15).

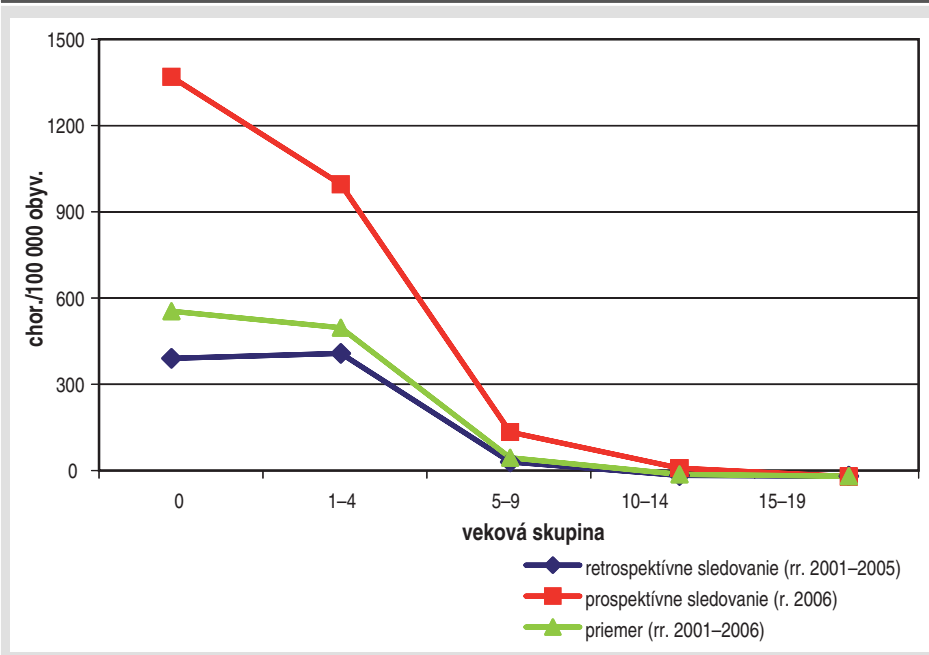
RV sa vylučujú vo veľmi vysokých koncentráciách ($> 10^{12}$ viriónov/gram stolice), pričom na vyvolanie infekcie stačí, aby sa do tenkého čreva dostal 1 plak pozostávajúci z 10 viriónov (4, 18). Masívne vylučovanie vírusu nastáva zvyčajne už 2 dni pred začiatkom hnačiek a trvá do 7–10 dní od začiatku symptómov, u imunodeficientných detí sa môžu dokázať RV v stolici ešte 30 dní po prekonaní infekcie (2, 15).

Nákaza vzniká priamo pri kontakte s chorým človekom alebo nepriamo cez kontaminované povrchy

Graf 1. Výskyt RVGE v SR a spádovom území FN Trenčín r. 1998–2006



Graf 2. Vekovošpecifická chorobnosť RVGE v spádovom území FN Trenčín



rôznych vecí. Typickým mechanizmom prenosu je fekálno-orálny prenos, infekcia sa šíri kontaminovanými rukami veľmi rýchlo. Vírus je prítomný na hračkách, povrchoch a bežne spôsobuje epidémie v rodinách, detských zariadeniach alebo nemocniciach. Keďže ide o značne rezistentný vírus, aj v zariadeniach s dobrým hygienickým štandardom je účinnosť protiepidemických opatrení pomerne nízka. Diskutuje sa aj o možnosti prenosu vzdušnou cestou infikovanými kvapôčkami pri vracaní a kašli (2, 6).

Patogenéza

Po orálnej expozícii sa veľa RV infekčných častíc inaktivuje nízkym pH v žalúdku. Po prieniku do tenkého čreva (stačí niekoľko prežívajúcich mikroorganizmov) stúpajúce pH a prítomnosť trypsínu indukuje konformačné zmeny proteínu VP4 kapsidy, čo je dôležité pri väzbe na dozrievajúci enterocyt na povrchu klkov hornej časti tenkého čreva. V priebehu 1–2 dní po replikácii vírusov sa infekcia (a replikácia vírusov) šíri črevom od proximálneho jejuna do ilea, slizničné lézie vznikajú v dôsledku poškodenia zakončení klkov v čreve. Zničením zasiahnutých buniek narušuje trávenie a absorpciu živín, rozvíja hnačku s únikom tekutín a elektrolytov do tenkého čreva. Osmotická hnačka sa vysvetľuje znížením disacharidázovej aktivity v poškodenom kefkovom leme a tiež inhibíciou kotransportu sodíka spusteným **neštruktúrnym proteínom NSP4**. Proteín NSP4 účinkuje ako vírusový enterotoxín. Navodzuje sekrečnú hnačku podobne ako toxíny pri bakteriálnych infekciách čreva, napr. šigelóze a cholere. NSP4 je prvým zisteným vírusovým enterotoxínom, jeho identifikácia naznačuje možnosť existencie spoločných patogenetických mechanizmov medzi

vírusovými a bakteriálnymi patogénmi. RV navodzuje sekreciu črevnej tekutiny a iónov aktiváciou enterálneho nervového systému nachádzajúceho sa v stene čreva. Predpokladá sa, že táto neurologická stimulácia sekrecie tekutín môže pôsobiť ako obranný mechanizmus hostiteľa proti toxínom (4, 13).

Klinický obraz

Klinické spektrum RV nákazy môže byť podobne ako pri iných infekciách s priebehom bezpríznakovým, miernym i veľmi závažným. Záleží nielen na imunitnom vybavení jedinca, veku a stave výživy dieťaťa, ale tiež na infekčnej dávke, vyvolávajúcom kmeni RV s rôznym potenciálom patogenity a na ďalších faktoroch.

Symptomatická infekcia má klasickú triádu príznakov – **horúčka, vracanie a vodnaté hnačky**. Po krátkej inkubačnej dobe (1–3 dni) sa zjaví vzostup teploty a opakované vracanie. Horúčky a vracanie trvajú 1–3 dni, ale už 1. deň ochorenia sa tiež zjavujú časté a veľmi objemné vodnaté stolice, väčšinou bez patologickej prímеси. Len ojedinele môže byť prímесь krvi a hlienu. Ochorenie môže prebehnúť len pod obrazom vracania a subfebrilných teplôt, bez hnačky.

Z ďalších príznakov je pozorované výrazné nechutenstvo v prvých 2–3 dňoch ochorenia a meteorizmus, staršie deti sa sťažujú na bolesti brucha. Celé ochorenie pri priaznivom priebehu trvá 3–8 dní a je nezriedka prekvapivo náhle ukončené, s úpravou vodnatých stolíc formovanou stolicou. Tento príznak môže u detí pomôcť v odlíšení RVGE od bakteriálnych hnačkových ochorení. U imunokompromitovaných pacientov niekedy býva priebeh protiahovanejší a RVGE môže postihnúť aj orgány mimo gastrointestinálneho traktu.

Najdôležitejšou **komplikáciou** RVGE je dehydratácia s poruchou elektrolytovej rovnováhy, extrarenálnou poruchou funkcie obličiek a ďalšími dôsledkami vychádzajúcimi z extrémnych strát tekutín a minerálov. Výsledkom môže byť hypovolemický šokový stav so svojimi dôsledkami (1, 7, 18).

Diagnóza

Klinická diagnóza ochorenia je založená na anamnestických údajoch, epidemiologických súvislostiach, klinickom obraze (horúčka, vracanie, objemné vodnaté stolice) a laboratórnom vyšetrení.

Stanovenie diagnózy RVGE vyžaduje laboratórne potvrdenie. Hoci je komerčne dostupná široká škála diagnostických testov, **enzýmová imunoanalýza (EIA)** využívajúca väzbu antigénu na monoklonovú alebo polyklonovú protilátku je dostatočne vysoko citlivá metóda na dôkaz RV antigénu priamo v stolici. V bežnej praxi sa u nás najčastejšie využíva metóda latexovej aglutinácie k dôkazu antigénov rotavírusov a adenovírusov v natívnej stolici. Prírodná RV infekcia aj RV vakcinácia indukujú tvorbu protilátok, ktoré sú zistiteľné sérologickými metódami (15).

Liečba

V súčasnosti nie sú dostupné žiadne špecifické antivirové, ktoré by účinkovali proti RV. Podobne ako pri všetkých vírusových infekciách liečba antibiotikami nie je vhodná, narušením črevnej mikroflóry môže nepriaznivo ovplyvniť hojenie poškodeného epitelu.

Liečba na ovplyvnenie vracania a hnačky je kritizovaná pre vytvorenie „falošného pocitu istoty, následkom ktorého je odloženie potrebného dohľadu v starostlivosti o choré dieťa“ (4). Symptomatická liečba môže odvrátiť záujem ošetrojúceho personálu alebo rodičov od viac dôležitej hydratácie, úpravy elektrolytov a výživy. U detí sú antiperistaltické preparáty kontraindikované pre možnosť rozvoja paralytického ilea. Farmakologické prípravky s antiperistaltickým alebo antisekrečným účinkom a adsorbenciá (smektit) nie sú vhodné pre liečbu hnačky (15, 19).

Nejednotné názory sú na liečbu probiotikami (19). Druhy ako *Lactobacillus* a *Bifidobacterium* pôsobia v zmysle mikrobiálnej bariéry proti viac patogénnejším črevným baktériám a môžu modulovať humorálnu imunitu proti rotavírusom. Viacero štúdií ukázalo benefit liečby probiotikami pri hnačke. Súčasná meta-analýza o podávaní *Lactobacillus species* demonštrovala skrátenie trvania hnačky o 0,7 dňa a pokles počtu stolíc o 1,6 za 2 dni ochorenia (22).

Pasívna imunizácia formou dojčenia má prospešný účinok proti RV infekcii. Podobne je dokázaný efekt na priebeh ochorenia podávaním ľudských imunoglobulínov perorálne. Táto liečba prichádza v úvahu u predpokladaného závažného priebehu a u niektorých imunodeficientných stavov (4).

Tabuľka 1. Zloženie rehydratačného ESPGHAN roztoku

sodík	60 mmol/l	dávka úplne nahrádza straty sodíka hnačkovitou stolicou
draslík	20 mmol/l	dávka je postačujúca k prevencii hypokaliémie zo strát draslíka stolicou
chloridy	≥ 25 mmol/l	sú potrebné na zabezpečenie glukózo-sodíkového transportu
citrát sodný dihydrát	10 mmol/l	alkalizačná zložka na úpravu acidózy
glukóza	74–111 mmol/l	možno ju podávať aj vo forme polyméru v podobe ryžového škrobu
osmolalita	200–250 mOsm/kg	

Tabuľka 2. Schéma dávkovania orálneho rehydratačného roztoku (ORS)

Stupeň dehydratácie (%)	Zvládnutie dehydratácie ORS/kg/4 hodiny (ml)	Udržanie hydratácie ORS/kg/hmotnosť/na každú vodnatú stolicu (ml)
5	30–50	10
5–10	50–100	10
10	100–150	10

Základom liečby je podávanie tekutín, perorálne alebo parenterálne, s cieľom predchádzať alebo korigovať dehydratáciu. Veľmi dôležitým liečebným opatrením je čo najskoršia realimentácia, ktorá vo forme dobre tolerovaných potravín má zabrániť ďalšiemu poškodeniu črevnej sliznice. Deti s miernym stupňom dehydratácie, ktoré nevracajú, je najvhodnejšie rehydratovať perorálne. Straty tekutín sú takto nahradzované rýchlejšie ako pri intravenózne rehydratácii. Podávame chladnejšie prisladené roztoky minerálov po malých dávkach, osvedčené sú orálne rehydratačné roztoky. Pre naše podmienky je vhodné zloženie roztoku odporúčané Európskou spoločnosťou pre detskú gastroenterológiu, hepatológiu a výživu (**ESPGHAN**) – **roztok Kulišek** v lekárňach – určené pre európske deti, obsahuje menej sodíka v porovnaní s pôvodným, už u nás nepoužívaným WHO roztokom (tabuľka 1, 2). Ak dehydratácia presiahne 5%, je potrebné zvažovať hospitalizáciu. Intravenózna rehydratácia je indikovaná pri významnej dehydratácii sprevádzanej úbytkom hmotnosti väčším ako 10%, nezládnuteľnom vracaní, nadmerných stratách tekutín vodnatými stolicami, pri distenzii brucha.

Čo najskôr po fáze rehydratácie, niekedy už za 4–6 hodín po začiatku infúznej liečby, je potrebné začať s realimentáciou. Pri RVGE je včasná realimentácia nevyhnutná pre udržanie integrity epitelu črevnej sliznice, ktorá je závislá na prísune živiny z črevného lúmenu. Dojčenie sa neodporúča prerušiť, len podávať medzi dávkami orálny rehydratačný roztok. Realimentácia má byť nielen skorá, ale aj rýchla, mlieko je možné podávať hneď po fáze rehydratácie, na rozdiel od prístupu pri hnačkových ochoreniach inej etiológie (1, 4, 10, 13).

Rotavírusové vakcíny

Údaje o vysokej mortalite na RVGE v rozvojových krajinách a ekonomickej záťaži ochorenia na zdravotnícky systém vo vyspelých krajinách vyústili k orientácii na prevenciu infekcie a vývoj vakcín. V roku 1998 bola v USA uvedená do celoplošného očkovania vakcína **RotaShield**. Postupne bol zistený zvýšený výskyt intususcepcí u očkovaných

detí a po 11 mesiacoch používania bolo celoplošné očkovanie zrušené. Zatiaľ bolo zaočkovaných 900 000 detí, po analýze bol výskyt intususcepcie odhadovaný na 1 prípad na 5 až 12 tisíc očkovaných detí. Na prerušenie očkovania nie je jednotný názor (6, 15). Dôležitosť prevencie ochorenia viedla k vývoju nových vakcín, ktoré boli pod prísny dohľadom z hľadiska bezpečnosti. V súčasnosti sú dostupné aj u nás 2 vakcíny, u ktorých bezpečnosť potvrdilo už dostatočne dlhé obdobie sledovania v praktickom používaní (8, 16, 23).

Rotateq je pentavalentná vakcína a je tvorená 5 reassortantami boviných a ľudských rotavírusov. Vakcína je vyrobená v podobe perorálneho roztoku pre okamžité použitie po vybratí z chladničky, kde má byť skladovaná pri teplotách v rozmedzí 2–8 °C. Je to živá vakcína a teda neobsahuje tiomerzal. Očkovacia schéma sa skladá z 3 dávok. Prvá dávka sa dá podať od veku 6 týždňov a nie neskôr ako vo veku 12 týždňov. Medzi dávkami musia byť intervaly najmenej 4 týždne, všetky 3 dávky by mali byť podané do veku 32 týždňov (14, 15).

Rotarix je monovalentná humánna živá vakcína pochádzajúca z atenuovaného kmeňa získaného od asymptomatického dieťaťa. Podobne ako Rotateq neobsahuje tiomerzal. Vakcína je dodávaná v liekovej forme prášku pre prípravu perorálnej suspenzie s rozpúšťadlom. Po zmiešaní by sa mala podávať ihneď. Očkovacia schéma sa skladá z dvoch dávok. Prvá dávka sa môže podávať od 6 týždňov veku ale nie po 12. týždni veku, a druhá má nasledovať neskôr s intervalom 4 týždne. Obe dávky by sa mali aplikovať pokiaľ je možné pred dosiahnutím 16 týždňov a nie po 24 týždni veku (14, 15).

Pracovná skupina expertov ESPID (European Society for Paediatric Infectious Diseases – Európska spoločnosť pre detské infekčné choroby) a ESPGHAN vypracovala odporúčenia pre použitie rotavírusových vakcín v Európe. 7 „evidence-based“ odporúčaní je nasledovných (21):

- v súčasnosti sú v Európe schválené dve RV vakcíny (Rotarix a RotaTeq), obe môžu byť používané na kontrolu a prevenciu závažných RVGE.

Tieto vakcíny sú účinné a bezpečné a redukovujú záťaž RV infekcie v Európe.

- očkovanie proti RV infekciám má byť včlenené do všetkých európskych imunizačných schém a môže byť zaradené oddelene alebo súčasne s inaktivovanými vakcínami
- v krajinách, kde je ešte vo vakcinačnom programe orálna poliovakcína (OPV), sa odporúča dvoj-týždňový interval medzi OPV a RV vakcináciou
- prvá dávka RV vakcíny má byť podaná medzi 6. a 12. týždňom veku a kompletne očkovanie (Rotarix 2 dávky a RotaTeq 3 dávky) má byť ukončené v 6. mesiaci veku
- postmarketingový monitoring pre závažné vedľajšie príhody má svoje opodstatnenie pre RV vakcináciu
- u predčasne narodených detí a detí s HIV infekciou sa má realizovať RV očkovanie ako očkovanie u zdravých detí, rozhodnutie závisí na lekárovi
- u závažných imunodeficientných stavov sa RV očkovanie neodporúča.

Záver

RV je vedúcou príčinou závažnej gastroenteritídy u detí do 5 rokov všade na svete. Prakticky všetky deti, či bohaté alebo chudobné, v rozvojových alebo industrializovaných krajinách, sú aspoň raz infikované do veku 2–3 rokov. Prvé infekcie sú zvyčajne spojené s akútnou hnačkou, ktorá môže mať závažný priebeh s nepredvídateľne rýchlou progresiou do život ohrožujúcej dehydratácie (20).

Jednou zo základných charakteristík RV infekcie v miernom podnebí je **sezonalita**, v Európe od neskorej jesene do jari, s typickým vrcholom v zime. Tento vrchol sa zjavuje v tom istom čase, ako je maximálny výskyt chrípky (epidemické obdobie) a respiračnej syncytial vírusovej (RSV) infekcie. Výsledkom je preťaženie zdravotných pediatrických služieb v tomto období, s obmedzením rozsahu výkonov (napr. chirurgických alebo všeobecne neakútnych diagnostických), prepĺnenie detských oddelení a zvýšené riziko **nozokomiálnych nákaz**. Hoci väčšina RV infekcií sa získa v komunite, pravidelne sú dokumentované prepuknutia epidémií v detských nemocniciach, zariadeniach predškolskej starostlivosti a sociálnych inštitúciách. RV je zvyčajne najčastejšou príčinou nozokomiálnych infekcií u malých detí, dôsledkom býva predĺženie hospitalizácie, rehospitalizácia a niekedy až uzatvorenie oddelení (9, 20).

RVGE je spojená s rozsiahlou **ekonomickou záťažou**. Počítajú sa do nej priame náklady na ambulantné vyšetrenia, vyšetrenia v pohotovostnej službe, hospitalizácie a tiež nepriame náklady spojené so starostlivosťou o choré dieťa v domácnosti, ako dôsledok je strata pracovných dní u rodičov. Nepriame náklady v západnej Európe 2 až 3krát pre-

kračujú priame. Zvyčajne sa udáva, že tvoria až 75 % celkovej ekonomickej záťaže pri RV infekciách (17, 20).

Jedinou prevenciou závažnej RV infekcie je očkovanie. Odborníci WHO a aj z Európy v oficiálnych dokumentoch odporúčajú zaradiť RV vakcináciu do celoplošných národných vakcinačných programov (11, 15, 20, 21). Väčšina európskych štátov nemá zistenú ekonomickú záťaž, ktorú v zdravotníckom systéme RV infekcia vyvoláva, preto je ochorenie výrazne podceňované zdravotníckymi pracovníkmi, rodičmi, manažérmi zdravotnej politiky a aj samotnými politikmi, ktorí v konečnom dôsledku o zaradení očkovania rozhodujú. Dokonca veľká časť o RV infekcii ani nevie (11, 20). Pediatri (hlavne pediatri primárnej starostlivosti), infektológovia a epidemiológovia sú rozhodujúcimi zdravotníckymi profesionálmi, ktorí môžu dokázať význam RV vakcinácie z celospoločenského pohľadu a presvedčiť tých, ktorí o hradení očkovania môžu rozhodnúť – zdravotníckych manažérov, manažérov zdravotných poisťovní, politikov, ale aj rodičov, ostatných zdravotníckych pracovníkov, odborníkov v starostlivosti o dieťa a všeobecne verejnosť a iné významné skupiny, ako sú médiá a pod. Zdá sa, že na toto presvedčenie bude treba ešte veľa práce.

MUDr. Pavol Šimurka

Hurbanova 43, 911 01 Trenčín

e-mail: simurka@nsptn.sk

Literatúra

1. Ambrožová H. Klinický obraz dehydrovaného dítäte – terapie prŕjŕmŕ u kojencŕ. Klin Mikrobiol Inf Lék 1996; 2: 134–138.
2. American Academy of Pediatrics. Rotavirus infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: Report of the committee on infectious diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006: 572–574.
3. Avdičová M. Epidemiologická situácia v SR v roku 2006. RŰVZ Banská Bystrica, 2007.
4. Bass ES, Pappano DA, Humiston SG. Rotavirus. Pediatrics in Review 2007; 28: 183–191.
5. Bishop R, Davidson G, Holmes I et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. Lancet 1973; 2 (7841): 1281–1283.
6. Clark HF, Offit PA, Glass RI, Ward RL. Rotavirus vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA. Vaccines. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Inc. (USA) 2004: 1327–1345.
7. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: The REVEAL Study. J Infect Dis 2007; 195 (Suppl 1): S26–S35.
8. Glass RI, Parashar UD. The promise of new rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006; 354: 75–77.
9. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(Suppl): S12–S21.
10. King CK, Glass R, Bresee JS, Duggan C. Centers for disease control and prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. MMWR Recomm Rep 2003; 52(RR-16): 1–16.
11. Lepage P. Rotavirus infection in Europe. Time for effective prevention? Pediatr Infect Dis J 2006; 25(Suppl): S5–S6.
12. Parashar UD, Gibson CJ, Bresee JS, Glass RI. Rotavirus and severe childhood diarrhea. Emerg. Infect. Dis 2006; 12: 304–306.
13. Pazdiora P, Táborská J. Prŕjŕmová onemocnŕní vyvolaná rotaviry. Praha: Grada Avicenum 2004. 144 s.
14. Pazdiora P. Rotaviróvé infekce, současné možnosti očkování. Pediatrie pro praxi 2007; 2: 88–91.
15. Rotavirus vaccines. WHO position paper. Weekly epidemiological Record 2007; 82: 285–296.
16. Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR et al. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. N Engl J Med 2006; 354: 11–22.
17. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T. Burden of rotavirus disease in European Union countries. Pediatr Infect Dis J 2006; 25(Suppl): S7–S11.
18. Šrámková L, Rýc M. Virové gastroenteritidy v klinické praxi. Praha: Grada Avicenum 1993. 160 s.
19. Táborská J, Pazdiora P. Smecta a Lactobacillus ND v léčbě akutních dětských prŕjŕmŕ. Čs. Pediat. 1997; 52: 29–33.
20. Van Damme P, Van der Wielen M, Ansaldi F. Rotavirus vaccines: considerations for successful implementation in Europe. Lancet Infect Dis 2006; 6: 805–812.
21. Van Damme P. ESPID-ESPGHAN Rotavirus Expert Working Group. Evidence-based recommendations for use of rotavirus vaccines in Europe. 25th Annual Meeting of the ESPID, Porto, Portugal, 2007: s. 3 (abstrakt).
22. Van Niel C, Feudtner C, Garrison M et al. Lactobacillus therapy for acute infectious diarrhoea in children: a meta-analysis. Pediatrics 2002; 109: 678–684.
23. Vesikari T, Matson DO, Dennehy P et al. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. N Engl J Med 2006; 354: 23–33.
24. Zprávy CEM (SZŰ Praha) 2007; 16(1): 9.