

## Akutni gastroenteritis u djece izazvan norovirusom – naša iskustva

**Ivona VLADUŠIĆ LUCIĆ, dr. med.,  
specijalist infektologije**  
**Branka BENIĆ, prim. dr. med.,  
specijalist infektologije**  
**Marina OLJAČA, dr. med.,  
specijalizant infektologije**  
**Dubravka BERITIĆ, dr. med.,  
specijalist infektologije**

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević", Zagreb

### Ključne riječi

*Norovirus*  
*gastroenteritis*  
*djeca*

### Key words

*Norovirus*  
*gastroenteritis*  
*children*

**Primljeno:** 2010–05–10

**Received:** 2010–05–10

**Prihvaćeno:** 2011–09–22

**Accepted:** 2011–09–22

### Uvod

Davne 1929. godine američki pedijatar dr. J. Zahorsky prvi je opisao bolest izazvanu norovirusom. Nazvao ju je "winter vomiting disease", no tek je nakon 53 godine, tj. 1972. god. iz pohranjenog uzorka ljudske stolice uz pomoć imunoelektronskog mikroskopa otkriven uzročnik; virus koji je prvotno nazvan *Norwalk*. Kloniranje i sekvencioniranje norwalkvirusnog genoma svrstalo ga je u obitelj *Caliciviridae* [1]. Godine 2002. ime je skraćeno u *Norovirus* i odobreno od Međunarodne udruge za taksonomiju virusa. Norovirusi su genetski raznolika skupina jednolančanih RNA virusa, bez ovojnice, promjera 26 – 34 nm koji se mogu razvrstati u 5 različitih genogrupa (G I, G II, G III, G IV i G V) koje se dalje dijele u genotipove

Stručni članak

Gastroenteritis izazvan norovirusom je blaga bolest kratke inkubacije koja se najčešće javlja među starijom školskom djecom te kod odraslih. Manifestira se kratkotrajnim povraćanjem i/ili proljevom, povremeno praćenim povišenjem tjelesne temperature, glavoboljom, mialgijama i artralijama. Liječenje je simptomatsko. Zbog visoke kontagioznosti nerijetko izaziva hospitalne infekcije. Od 1. listopada 2008. godine do 31. ožujka 2009. godine u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu ukupno je hospitalizirano 154 djece predškolske i školske dobi s dijagnozom akutnog gastroenteritisa/enterokolitisa. Najmlađi bolesnik je imao 3 godine i 8 mjeseci, a najstariji 13 godina i 7 mjeseci. Uzročnik je dokazan u 65 % bolesnika (tj. kod 100 djece), od toga se u dvadesetero (20 %) radilo o *Norovirus*-u. Četvero djece (20 %) akviriralo je *Norovirus* tijekom hospitalizacije, a najveći broj tj. njih osmero (40 %) bilo je zaraženo u kućnoj epidemiji.

### Acute gastroenteritis caused by *Norovirus* in children – our experience

Professional paper

Norovirus gastroenteritis is generally a mild disease of short incubation, occurring mostly in adults and older school-aged children; often presenting with short-term vomiting/and or diarrhea, sometimes with fever, headache and muscle and joint pain. The treatment is symptomatic. It is a highly contagious infection and a common cause of hospital infections. A total of 154 preschool and school-aged children were admitted to the University Hospital for Infectious Diseases in Zagreb under the diagnosis of acute gastroenteritis/enterocolitis, over a six-month period (from October 1, 2008 to March 31, 2009). The youngest patient was 3 years and 8 months old, and the oldest 13 years and 7 months. The causative agent was proved in 65 % of patients (100 children), in 20 % of whom the infection was caused by *Norovirus*. Four children (20 %) acquired *Norovirus* infection during their hospital stay, and eight (40 %) in their immediate family.

(do sada ih je otkriveno najmanje 35). Ribonukleinska kiselina kodira dva proteina: glavni strukturni protein (VP1) te manji, kapsidni protein (VP2) [2]. Tijekom humanih norovirusnih epidemija najčešće se izoliraju norovirusi obuhvaćeni genogrupama I i II [3], a tek povremeno virusi genogrupe IV. Pripadnici preostale dvije genogrupe važniji su u veterinarskoj medicini, iako virusi genogrupe II mogu, osim ljudi, zaraziti i svinje, a genogrupe IV- i pse.

Uzevši u obzir sve dobne skupine, prema nekim podacima, *Norovirus* uzrokuje čak do 86 % epidemija nebakterijskih gastroenteritisa u svijetu [4] te 50 % svih epidemija otrovanja hranom u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD-u) [5]. Prema rijetkim epidemiološkim izvješćima iz manje razvijenih zemalja *Norovirus* je

odgovoran za prosječno 10 % akutnih proljeva kod djece predškolske dobi [6, 7, 8].

Prvi naziv bolesti, "*winter vomiting disease*", asocira da su epidemije na sjevernoj polutki nešto češće zimi. Pojedini autori su pokazali višu incidenciju bolesti tijekom hladnijih i suših dana [9]. Norovirusi, poput virusa gripe, doživljavaju antigenski "*shift i drift*". Uslijed strukturne promjene virusne kapside mijenja se vezno mjesto za oligosaharide u probavnom traktu (receptore). Stvaranjem nove inačice (ili inačica) virusa započinje novi epidemijski val; novi pandemijski se pojavljuje svake 2 – 4 godine, a za posljednji je odgovoran pripadnik G II/4 [10]. Niska infektivna doza (<10 – 100 virusnih čestica) te podatak da u gramu stolice ima i do 10<sup>7</sup> virusa objašnjavaju izrazito visoku kontagioznost [11]. Prenosi se direktno s osobe na osobu (feko-oralno, povraćeno-oralno), no moguć je i indirektni prijenos (zrakom tijekom raspršivanja čestica povraćenog sadržaja ili unosom hrane i vode zagađene uzročnikom). Dokazano je da infekcija može uslijediti i nakon konzumacije hrane koja je stajala blizu mjesta na kojem je prethodno očišćen povraćeni sadržaj. U povoljnim uvjetima, na različitim površinama *Norovirus* može preživjeti do četiri tjedna. Najviši rizik od infekcije putem hrane nosi jedenje sirovih ili nedovoljno termički obrađenih namirnica (školjki, sastojaka salata i sendviča, ...) [12]. Zaštitna je termička obrada na temperaturi od 60 °C u trajanju od jedne minute. Hidrične zaraze rezultat su pijenja vode iz kontaminiranih izvora, kupanja u vodi onečišćenju fekalijama (razina klora u bazenima nije dovoljna za ubijanje virusa!) te konzumacije sirovih namirnica "opranih" zagađenom vodom. Norovirusne epidemije u poluzatvorenim ustanovama šire se zbog kratke inkubacije eksplozivno; obično direktno ili preko kontaminirane hrane [13]. O visini kontagioznosti govore podaci nizozemskih autora nastali proučavanjem epidemije u International Scout u Jamboreeu u kojoj je dokazano da je svaki oboljeli zarazio približno 14 novih osoba prije nego su uvedene pojačane higijenske mjere. Čak i nakon tih mjera svaki bolesnik inficirao je nešto malo više od 2 osobe [14]. Studije na dobrovoljcima pokazuju da postoji asimptomatska infekcija u 30 % zaraženih, no njihova uloga u prijenosu bolesti nije poznata. Terminalna fukoza (A, B, O) antigena krvnih grupa (KG) u probavnom traktu služi kao receptor za promjenjivu norovirusnu domenu virusne kapside (P2). Različite virusne genogrupe pokazuju različitu veznu sklonost za A, B, O antigene. Npr. norovirusi iz genogrupe I se češće vezuju uz antigene KG A i O, a norovirusi GII imaju veći afinitet za antigene KG A i B. U nekim studijama je dokazano da su ljudi koji su nesekretori A, B, O antigena KG otporni na infekciju ovim uzročnikom, čak i ako su izloženi velikoj količini virusa [15, 16, 17].

Poslije ulaska u organizam *Norovirus* se umnaža u tankom crijevu i izaziva prolazne histopatološke promjene, uglavnom na sluznici jejunuma. Mikrovili se ot-

varaju, ali sluznica ostaje intaktna. Navedene promjene u većine obično nestaju unutar 2 tjedna, tek u manjem broja oboljelih zaostaju i do tri puta dulje. Tijekom prvih 14 dana enzimi četkaste prevlake (alkalna fosfataza, trehalaza) pokazuju smanjenu aktivnost. Smatra se da je proljev posljedica prolazne malapsorpcije D-ksiloze i masti, no, precizan mehanizam još nije u potpunosti istražen, kao što nije istražen niti mehanizam nastanka povraćanja. Klinički se simptomi bolesti pojavljuju naglo ili postupno nakon 12 do 48, maksimalno 72 sata (vrijeme inkubacije). Prednjače mučnina, manjak apetita, povraćanje (češće kod djece), grčeviti bolovi u trbuhu, proljev (4 – 8 vodenastih stolica /24 sata). Rjeđe se javljaju slabost, malaksalost, grčevi u mišićima, glavobolja, povišena temperatura do 38,9 °C (u 50 % slučajeva). Simptomi traju 24 do 60 sati. Nakon nestanka simptoma, imunokompetentni bolesnici izlučuju virus stolicom 5 do 7, rjeđe do 13 dana. Imunokompromitirane osobe virus izlučuju dulje (21 – 182 dana), a nedavno su opisana i dva slučaja kroničnog proljeva izazvanog ovim uzročnikom [18]. U razvijenim zemljama bolesnici su najčešće opskrbljeni na nivou Hitne medicinske pomoći i rijetko zahtijevaju bolničku skrb. Iako se obično radi o blagoj bolesti nisu isključeni ni smrtni ishodi (uglavnom zbog dehidracije i njenih posljedica); oko 300 godišnje u SAD-u. Većina umrlih je u krajnjim dobnim skupinama (novorođenčad, mlađa dojenčad, bolesnici stariji od 65 godina) ili u skupini imunodeficientnih osoba [19]. U kliničkoj praksi dokazano je da rutinski laboratorijski krvni testovi nemaju praktičnu vrijednost. Javlja se blaža leukocitoza uz neutrofiliju; biokemijski jetreni testovi su normalni kao i vrijednosti uree i kreatinina. Rijetko je prisutna hipokalijemija. Zbog neprestanih antigenih promjena virusa, specifični imunitet je obično djelomičan i kratkotrajan (do 24 mjeseca), stoga su reinfekcije tijekom života normalna pojava [20]. Dijagnoza se potvrđuje dokazom norovirusnih antigena u stolici ili u povraćenom sadržaju (koristi se komercijalni EIA, minimalne osjetljivosti 55 %). U svijetu je moguća i primjena skupljih i suvremenijih metoda poput real-time PCR eseja. Najbolje je uzorke uzeti unutar 48 – 72 sata po pojavi simptoma, iako pozitivne rezultate možemo očekivati i 5 dana pa čak i 2 tjedna nakon nastupa bolesti. Do završetka kliničkog testiranja dva obećavajuća cjepiva (nazalnog i intramuskularnog) preostaje nam sanitacija površina dezinficijensima s dodatkom klora i pranje ruku kao učinkovita metoda redukcije širenja norovirusa [21].

## Cilj rada

Cilj našeg rada bio je ispitati učestalost bolesti uzrokovane norovirusima među djecom predškolskog i školskog uzrasta koja su primarno zaprimljena u Kliniku s dijagnozom gastroenteritisa ili su ga akvirirali na odjelu te analizirati epidemiološke podatke, kliničke manifestacije bolesti i rutinske krvne laboratorijske parametre kako bi-

smo ih usporedili s objavljenim iskustvima i rezultatima drugih autora.

## Bolesnici i metode

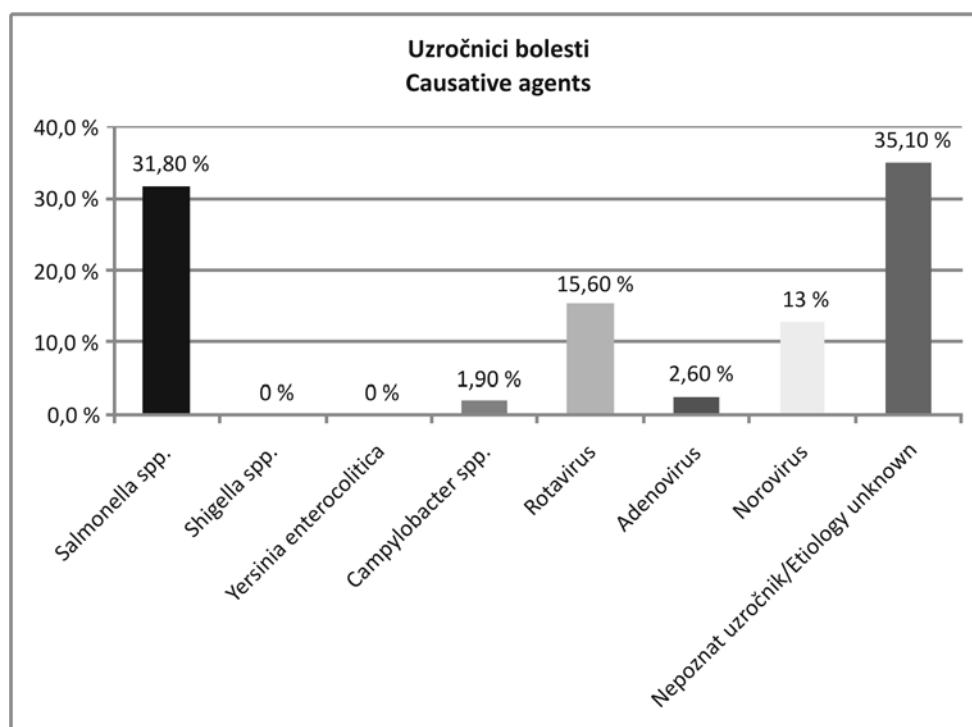
Ovo retrospektivno istraživanje temeljeno je na podacima dobivenim iz povijesti bolesti 154 djece u dobi od 3 – 14 godina liječenih u Klinici za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" u Zagrebu tijekom 6-mjesečnog razdoblja (1. listopada 2008. do 31. ožujka 2009.) pod dijagnozom akutnog gastroenteritisa/enterokolitisa. Uključena su i djeca kod kojih je gastroenterokolitis bio posljedica nozokomijalne infekcije. U mikrobiološkom laboratoriju Klinike za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević" rađene su koprokulture na (salmonelu spp, šigelu spp., kampilobakter spp, jersiniju enterokolitiku), a prisustvo adenovirusnih i rotavirusnih antigena dokazivano je pomoću latex aglutinacije. Za dokaz *Norovirus*-a rabljena je ELISA metoda u Hrvatskom zavodu za javno zdravstvo. Kod djece s dokazanom infekcijom norovirusom dalje su analizirani epidemiološki podaci o kontaktu s oboljelima i mjestu zaraze, potom klinički simptomi bolesti od kojih smo izdvojili pojavu temperature (visinu i duljinu trajanja/u danima), povraćanje i/ili proljev (duljinu trajanja u danima). Obrađeni su i osnovni laboratorijski parametri: brzina sedimentacije eritrocita (SE), koncentracija C-reaktivnog proteina (CRP) te broj leukocita (L) u trenutku pojave simptoma bolesti ili u trenutku hospitalizacije.

## Rezultati

Od 154-ero djece liječene u našoj Klinici pod dijagnozom gastroenteritisa/enterokolitisa mikrobiološkom i imunološkom analizom stolica u njih 100 (64,9 %) dobili smo pozitivan rezultat. U gotovo trećine bolesnika tj. u njih 48 (31,2 %) se radilo o nekoj od salmonela. *Rotavirus* je dokazan u 24 (15,6 %), a *Norovirus*, predmet našeg zanimanja, potvrđen je u 20 (13 %). Troje bolesnika (1,9 %) hospitalizirano je zbog kampilobakter spp, a četvero (2,6 %) zbog *Adenovirus*-a. Šigela spp. i jersinija enterokolitika nisu nađene niti u jednom uzorku stolice (slika 1).

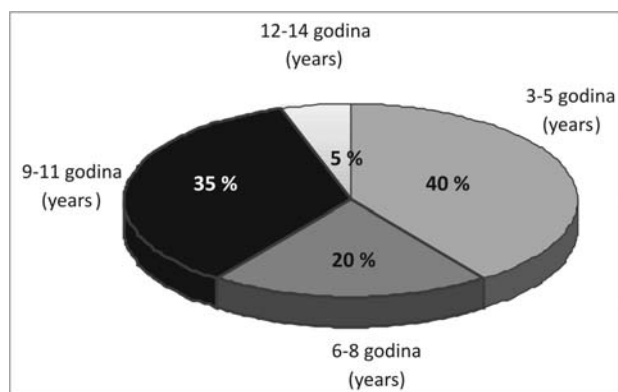
Dalje smo pratili samo djecu kod koje je dokazan *Norovirus* bilo da se radi o bolesnicima liječenim pod tom dijagnozom ili onima koji su norovirusni proljev akvirirali tijekom boravka na odjelu. Najmlađe dijete je imalo 3 godine i 8 mjeseci, a najstarije 13 godina i 7 mjeseci.

Bolest je bila nešto češća u dobnim skupinama od 3 – 5 i od 9 – 11 godina (35 % odnosno 40 % bolesnika) (slika 2). Liječeno je gotovo dvostruko više dječaka (13) nego djevojčica (7). U analiziranom polugodišnjem razdoblju najveći broj bolesnika (njih 75 %) hospitaliziran je tijekom studenog i prosinca (slika 3). Četvero djece razboljelo se u okviru kućne epidemije, po dvoje u školi/predškolskoj ustanovi i tijekom hospitalizacije zbog neke druge bolesti. U njih 4 (20 %) način i mjesto akviriranja infekcije ostali su nepoznati. Niti u jednog oboljelog nismo mogli razlučiti da li se virus širio putem hrane, vode ili kontaktno. Trećina



**Slika 1.** Uzročnici gastroenteritisa/enterokolitisa u naših bolesnika ( $n = 154$ )

**Figure 1.** Causative agents of gastroenteritis/enterocolitis in our patients ( $n = 154$ )



**Slika 2.** Razdioba ispitanika s norovirusnim gastro/enteritisom po dobi ( $n = 20$ )

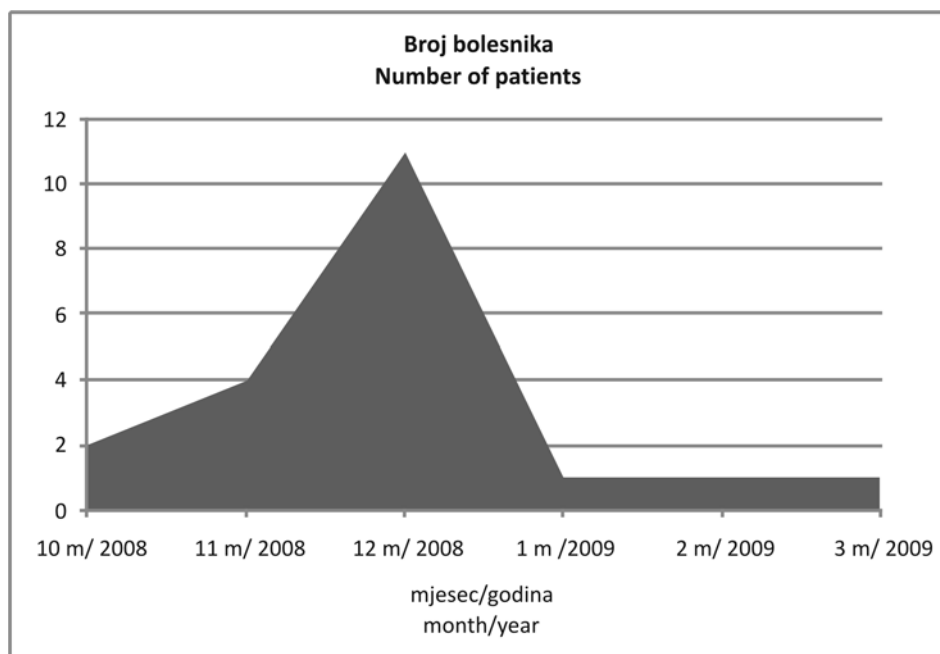
**Figure 2.** Age distribution of subjects with norovirus gastro/enteritis ( $n = 20$ )

djece nije imala povišenu temperaturu. Od preostalih 65%, subfebrilnih je bilo troje, febrilnih devetero, a visoko febrilnih jedno dijete. Febrilitet je trajao maksimalno dva dana. I u jednoj i u drugoj skupini (afebrilni/febrilni) pratili smo pojavu povraćanja odnosno proljeva kao i kombinaciju oba simptoma. U sedmero afebrilnih, troje djece je isključivo povraćalo, jedno je imalo samo proljev, a oba simptoma ukupno troje djece. U skupini febrilnih (njih 13) oba simptoma imao je najveći broj djece (njih 9), samo povraćanje četvero djece, a febrilni proljev bez povraćanja nije zabilježen niti u jednog djeteta (slika 4). Laboratorijski parametri analizirani su u šesnaestero djece u trenutku prijema u bolnicu, od toga SE kod njih 11. Isključena su djeca s nozokomijalnom infekcijom jer nji-

hove upalne parametre zbog osnovne bolesti nismo mogli uzeti u obzir. Od tih jedanaestero troje je u trenutku prijma imalo SE manju od 10/h, a ostali do maksimalno 40/h. CRP smo analizirali kod svih šesnaestero. Ukupno 50 % bolesnika je imalo CRP manji od 10 mg/L, 37,5 % blago povišen (između 11 i 20 mg/L), a svega dvoje viši od 20 mg/L. Maksimalni je bio 97 mg/L. U svih 16 analiziran je i broj L u serumu. Normalan broj leukocita (prema dobnom rasponu) imalo je desetero djece (62,5 %). U šestero kod kojih je zabilježena leukocitoza, leukociti su bili povišeni za manje od 50 % prema graničnoj vrijednosti za dob kod troje djece (18,75 %), jedno dijete (6,25 %) je imalo leukocite za 50 – 100 % više od referentnih, a dvoje djece (12,5 %), je imalo izraženu leukocitozu (leukociti su bili duplo viši nego što je gornja granica normale prema dobi). Maksimalni su bili  $38,1 \times 10^9/L$  kao rezultat jake dehidracije. Sva djece oporavila su se u potpunosti kroz 4 dana, niti kod jednog nisu zabilježene komplikacije bolesti.

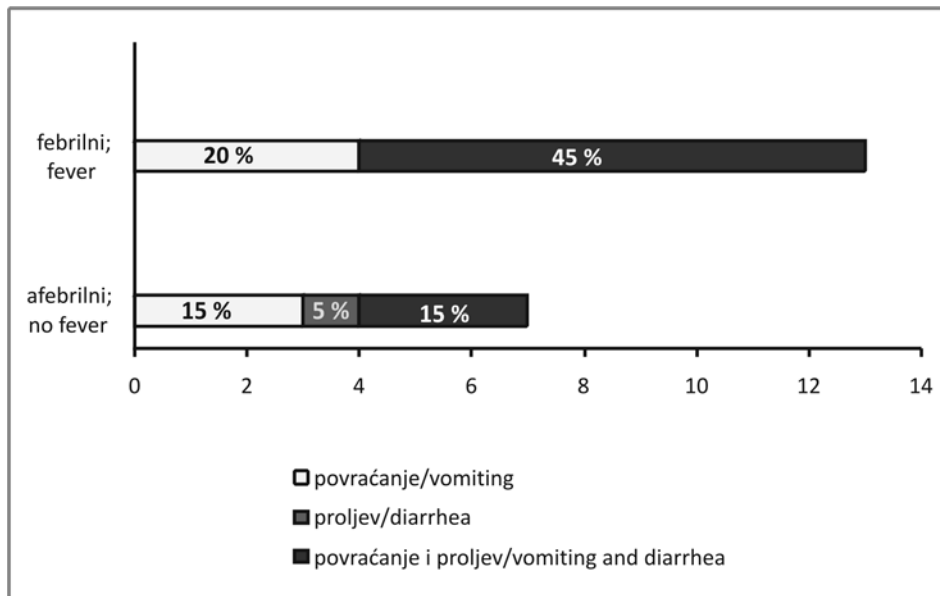
## Rasprava

Udio od 13 % gastroenteritisa izazvanih norovirusom među djecom predškolske i školske dobi koja su hospitalizirana u našoj Klinici zbog proljeva ili su ga akvirirala na Odjelu korelira s rezultatima europskih autora kod kojih se ta brojka kreće od 11,4 % do 17,3 % [23, 24]. Uočili smo grupiranje bolesnika po dobi (slika 2.) tj. nešto češće oboljevanje u dobnim skupinama od 3 – 5 i od 9 – 11 godina (35 % odnosno 40 % bolesnika). Navedeno bi se dalo objasniti većim antigenkim promjenama virusa (u intervalima od 2 – 4 godine) uz relativno kratkotrajnu imunost. Ako



**Slika 3.** Prikaz broja hospitaliziranih bolesnika s norovirusnom infekcijom po mjesecima

**Figure 3.** Monthly distribution of hospitalized patients with norovirus infection



**Slika 4.** Klinički simptomi bolesti u naših ispitanika

**Figure 4.** Clinical symptoms of disease in our subjects

znamo da većina djece u našoj sredini u kolektiv ulazi u dobi od 3 – 5 godina za očekivati je da se u predškolskoj dobi i inficiraju te da zbog relativno kratkotrajne specifične imunosti i ulaska nove antigenske inačice nakon nekoliko godina ponovo postaju podložna razvoju bolesti. Zanimljivo je da smo liječili gotovo dvostruko više dječaka (13) nego djevojčica (7), moguće zbog različitih higijenskih navika kod nas (prvenstveno pranja ruku) jer ostale studije ne pokazuju statistički značajnu prevagu određenog spola među oboljelima [25]. Poznavajući način laganog širenja virusa u zatvorenom prostoru, (kolektivu,...) uz spoznaju o višoj incidenciji bolesti tijekom hladnijih i suših dana [9], jasno je zašto u našoj studiji studeni i prosinac prednjače s brojem hospitaliziranih s dokazanom norovirusnom infekcijom. Čak je 3/4 od ukupnog broja djece liječeno tijekom ova dva mjeseca (slika 3). Najviše ih se razboljelo u okviru kućne epidemije (40 %), podjednaki broj (po 20 %) u školi/predškolskoj ustanovi i tijekom hospitalizacije zbog neke druge bolesti. Ukupno 20 % nozokomijalno akviriranih norovirusnih gastroenteritisa podudara se s podacima španjolskih autora kod kojih je postotak hospitalno stečene bolesti bio 17,2 % [24].

Oko 2/3 djece je bilo febrilno (maksimalno 48 sati), od čega je temperatura iznad 39 °C zabilježena samo kod jednog dječaka. Gotovo identično rezultatima nekih europskih studija [26] najčešća klinička prezentacija bolesti u naših bolesnika je bila febrilni gastroenteritis (45 % djece), a najčešći simptom bolesti – povraćanje (čak u 95 % djece).

Iako je 13-ero (od 20) djece imalo proljev, samo kod jednog nije bio praćen povraćanjem.

Od bolesnika kod kojih su analizirani SE, CRP i L svi su imali SE manju od 40/h; 87,5 % je imalo CRP manji od 20 mg/L, a 62,5 % nije imalo leukocitozu (usprkos povraćanju) čime smo potvrdili da navedeni rutinski krvni laboratorijski parametri kod noroviroze nisu informativni te da ih kod sumnje na ovu bolest u slučaju epidemije možda ne bi trebalo niti vaditi.

## Zaključak

Kod djece predškolske i školske dobi koja zahtijevaju hospitalizaciju zbog akutnog povraćanja i/ili proljeva tijekom hladnijeg perioda godine *Norovirus* se može očekivati u 10–20 %, osobito ako pohađaju kolektiv (predškolske i školske ustanove) ili se razbole u okviru obiteljske epidemije. U većine se bolest manifestira kao jedno ili dvodnevni febrilni gastroenteritis bez komplikacija, što se poklapa i sa iskustvima ostalih autora. Treba imati na umu da nalaz ubrzane SE, visokog CRP-a te izraženije leukocitoze ne isključuje norovirozu, iako su normalne vrijednosti ovih parametara češće.

## Literatura

- [1] Kapikian AZ. Overview of viral gastroenteritis. *Arch Virol Suppl* 1996; 12: 7–19.
- [2] Prasad BV, Crawford S, Lawton JA, Pesavento J, Hardy M, Estes MK. Structural studies on gastroenteritis viruses. *Novartis Found Symp* 2001; 238: 26–37.
- [3] Vinjé J, Green J, Lewis DC, Gallimore CI, Brown DW, Koopmans MP. Genetic polymorphism across regions of the three open reading frames of "Norwalk-like viruses". *Arch Virol* 2000; 145(Suppl.2): 223–41.

- [4] Lindesmith L, Moe C, Marionneau S i sur. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med* 2003; 9: 548–53.
- [5] Widdowson MA, Sulka A, Bulens SN i sur. Norovirus and food-borne disease, United States, 1991–2000. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 95–102.
- [6] Bucardo F, Nordgren J, Carlsson B i sur. Pediatric norovirus diarrhea in Nicaragua. *J Clin Microbiol* 2008; 46: 2573–80.
- [7] Ramudingana P. Detection of rotavirus and norovirus in children under 5 years of age in Pretoria, South Africa and molecular characterization of rotavirus strains. South Africa: University of Limpopo (Medunsa Campus); 2009. Disertacija.
- [8] Chhabra P, Dhongade RK, Kalrao VR, Bavdekar AR, Chitambar SD. Epidemiological, clinical and molecular features of norovirus infections in western India. *J Med Virol* 2009; 81: 922–32.
- [9] Lopman B, Armstrong B, Atchison C, Gray JJ. Host, weather and virological factors drive norovirus epidemiology: time-series analysis of laboratory surveillance data in England and Wales. *PLoS One* 2009; 24: e6671.
- [10] Lopman B, Zambon M, Brown DW. The Evolution of Norovirus, the "Gastric Flu". *PLoS Med* 2008; 5: e42.
- [11] Cannon JL, Lindesmith LC, Donaldson EF, Saxe L, Baric RS, Vinje J. Herd immunity to GII.4 noroviruses is supported by outbreak patient sera. *J Virol* 2009; 83: 5363–74.
- [12] Parashar UD, Monroe SS. "Norwalk-like viruses" as a cause of foodborne disease outbreaks. *Rev Med Virol* 2001; 11: 243–52.
- [13] Noda M, Fukuda S, Nishio OJ. Statistical analysis of attack rate in norovirus foodborne outbreaks. *Int J Food Microbiol* 2007; 122: 216–20.
- [14] Heijne JCM, Teunis P, Morroy G i sur. Enhanced hygiene measures and norovirus transmission during an outbreak. *Emerg Infect Dis* 2009; 15: 24–30.
- [15] Huang P, Farkas T, Marionneau S i sur. Noroviruses bind to human ABO, Lewis, and secretor histo-blood group antigens: identification of 4 distinct strain-specific patterns. *J Infect Dis* 2003; 188: 19–31.
- [16] Huang P, Farkas T, Zhong W i sur. Norovirus and histo-blood group antigens: demonstration of a wide spectrum of strain specificities and classification of two major binding groups among multiple binding patterns. *Virol* 2005; 79: 6714–22.
- [17] Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP. Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis* 2005; 191: 749–54.
- [18] Capizzi T, Makari-Judson G, Steingart R, Mertens WC. Chronic diarrhea associated with persistent norovirus excretion in patients with chronic lymphocytic leukemia: report of two cases. *BMC Infect Dis* 2011; 11: 131.
- [19] Goodgame R. Norovirus gastroenteritis. *Curr Gastroenterol Rep* 2006; 8: 401–8.
- [20] Lindesmith L, Moe C, Lependu J, Frelinger JA, Treanor J, Baric RS. Cellular and humoral immunity following Snow Mountain virus. *J Virol* 2005; 7: 2900–9.
- [21] Jimenez L, Chiang M. Virucidal activity of a quaternary ammonium compound disinfectant against feline calicivirus: a surrogate for norovirus. *Am J Infect Control* 2006; 34: 269–73.
- [22] Pazdiora P, Táborska J, Svecova M, Sýkora J. The diagnosis of norovirus infections in hospitalized children and adolescents with acute gastroenteritis: a study from Pilsen, Czech Republic. *Epidemiol Mikrobiol Imunol* 2009; 58: 167–72.
- [23] Sulik A, Pogorzelska E, Wojtkowska M, Rozkiewicz D, Odak E. Norovirus infection in children hospitalized with acute gastroenteritis in northeastern Poland. *Przegl Epidemiol* 2007; 61: 477–82.
- [24] Junquera CG, de Baranda CS, Mialdea OG, Serrano EB, Sánchez-Fauquier A. Prevalence and clinical characteristics of norovirus gastroenteritis among hospitalized children in Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28: 604–7.
- [25] Guzman-Herrador B, Heier B, Osborg E, Nguyen V, Vold L. Outbreak of Norovirus infection in a hotel in Oslo, Norway, January 2011. *Euro Surveill* 2011; 16: pii19928.
- [26] Narkeviciute I, Tamusauskaite I. Peculiarities of norovirus and rotavirus infections in hospitalised young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 46: 289–92.