

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe u powracających z podróży

Gastrointestinal disorders in returning travellers

STRESZCZENIE

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obok chorób skóry, gorączek niewiadomego pochodzenia oraz infekcji dróg oddechowych należą do najczęstszych problemów zdrowotnych u podróżnych powracających z tropikalnych i subtropikalnych destynacji. Najczęściej raportowaną jednostką chorobową jest tak zwana biegunka podróżnych, czyli co najmniej trzy luźne stolce w ciągu doby z minimum jednym z objawów chorobowych, takich jak nudności, wymioty, bóle brzucha. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunki podróżnych jest enterotoksyczna *Escherichia coli* (EPEC). Objawy chorobowe pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych dwóch tygodni pobytu w nowym środowisku i trwają średnio 4–5 dni. Ponieważ wielu podróżnych realizuje wyjazdy zagraniczne trwające 1–2 tygodnie, okres występowania objawów może przypadać na ich powrót, stąd zgłaszalność pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi do placówek służby zdrowia w kraju macierzystym nie należy do rzadkości.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, tom 12, nr 4, 115–126

Słowa kluczowe: zaburzenia żołądkowo-jelitowe, podróżni, medycyna podróży

ABSTRACT

Gastrointestinal disorders, apart from dermatoses, fever of unknown origin and respiratory tract infections are the most frequent medical conditions diagnosed in travellers returned from tropical and subtropical destinations. Of all reported gastrointestinal complaints, traveller's diarrhoea (at least three loose stools within 24 hrs accompanied by at least one of the following symptoms: nausea, vomiting, abdominal pain) is the most common. In the majority of cases enterotoxigenic *Escherichia coli* (EPEC) is found to be responsible for causing traveller's diarrhoea. Signs and symptoms of the disease usually manifest within the first two weeks of travel and persist for 4–5 days on average. As most tourists travel abroad for a period of 1–2 weeks, the first symptoms may be observed after travel, hence it is not uncommon that patients with travel-associated gastrointestinal disorders report to their local health-care providers.

Forum Medycyny Rodzinnej 2018, vol 12, no 4, 115–126

Key words: gastrointestinal disorders, travellers, travel medicine

Krzysztof Korzeniewski

Kierownik Zakładu Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej Wojskowego Instytutu Medycznego

Adres do korespondencji:

plk dr hab. med. Krzysztof Korzeniewski,
prof. nadzw. WIM
Wojskowy Instytut Medyczny
Zakład Epidemiologii i Medycyny Tropikalnej
ul. Grudzińskiego 4, 81–103 Gdynia
tel: +48 665 707 396,
e-mail: kkorzeniewski@wim.mil.pl

WSTĘP

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe należą do najczęstszych zmian chorobowych występujących u podróżnych, stanowiąc ponad 25% wszystkich problemów zdrowotnych podróżujących z krajów wysoko rozwiniętych do regionów świata o uciążliwych warunkach środowiskowych. Najczęściej raportowaną jednostką chorobową jest tak zwana biegunka podróżnych, definiowana jako trzy lub więcej luźne stolce w ciągu doby ze współtowarzyszącym co najmniej jednym objawem chorobowym, takim jak bóle brzucha, parcie na stolec, nudności, wymioty. Inna definicja zaproponowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) dla dzieci poniżej 5. roku życia określa biegunkę podróżnych jako trzy lub więcej luźne stolce w ciągu doby lub częstszy niż zwykle pasaż jelitowy u danego pacjenta. Najczęstszym czynnikiem etiologicznym biegunki podróżnych jest enterotoksyczna *Escherichia coli* (ETEC). Objawy chorobowe pojawiają się zazwyczaj w ciągu pierwszych kilku dni pobytu w nowych warunkach środowiskowych i trwają średnio 4–5 dni. Ponieważ wielu podróżnych realizuje wyjazdy zagraniczne trwające 1–2 tygodnie, okres występowania objawów może przypadać na powrót, stąd zgłaszalność pacjentów z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi do placówek służby zdrowia w kraju macierzystym nie należy do rzadkości. U około 10% pacjentów z biegunką podróżnych objawy utrzymują się przez ponad tydzień, u kolejnych 5–10% trwają przez dwa i więcej tygodni. Biegunka podróżnych zazwyczaj ma stosunkowo lekki przebieg i ustępuje samoistnie, ale może również przybrać ciężki obraz kliniczny i wymagać hospitalizacji [1, 2].

Oprócz czynnika etiologicznego, którym w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych u podróżnych są najczęściej bakterie, pasożyty i wirusy, powstawaniu zmian chorobowych mogą sprzyjać uciążliwe warunki klimatyczne (wysoka temperatura i wilgotność powietrza) oraz niskie standardy sanitarne

przechowywania produktów żywnościowych i przygotowywania posiłków. Głównym czynnikiem ryzyka pojawienia się objawów gastroenterologicznych jest brak higieny żywności i żywienia oraz konsumpcja wody i posiłków niewiadomego pochodzenia od lokalnych sprzedawców. Największe ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych jest związane z co najmniej 2-tygodniowym pobytem w Azji Południowej i Południowo-Wschodniej, na Bliskim Wschodzie i w strefie klimatu gorącego Ameryki Południowej, co jest istotne z punktu widzenia zbierania wywiadu od pacjenta z problemami zdrowotnymi. Region podróży jest ważny w kontekście ustalenia czynnika etiologicznego. Enterotoksyczna *E. coli* (ETEC), najczęstsza przyczyna biegunki podróżnych, jest diagnozowana zwłaszcza po pobycie w Afryce i Ameryce Południowej. Z kolei w Azji Południowej i Południowo-Wschodniej dominują *Campylobacter* spp., *Vibrio* spp. i *Salmonella* spp. [3]. Informacja o konsumpcji żywności od ulicznych sprzedawców daje wiedzę o możliwej etiologii infekcyjnej, ale jest zbyt ogólna do ustalenia czynnika chorobotwórczego. W przypadku konsumpcji owoców morza częstym czynnikiem etiologicznym objawów chorobowych jest przecinkowiec cholery. Przy biegunce po spożyciu morskich skorupiaków należy również brać pod uwagę zakażenie norowirusami i WZW typu A. W przypadku kontaktu z lokalnymi zwierzętami należy rozważyć zakażenie *Campylobacter* spp. lub zarażenie *Giardia intestinalis*. Przy zbieraniu wywiadu od pacjenta z objawami gastroenterologicznymi ważne są pytania o stosowaną immunoprofilaktykę przed wyjazdem. Szczepienia przeciw WZW typu A, cholercze, zakażeniom norowirusowym zmniejszają ryzyko zakażenia patogenami powodującymi wyżej wymienione schorzenia. Większą uwagę należy zwrócić na diagnostykę duru brzuszego ze względu na skuteczność immunizacyjną szczepionki podawanej doustnie (Vivotif) i pozajelitowo (Typhim Vi), nie przekraczającą 50–80% [2].

Przyjmuje się, że zapadalność na infekcyjne i inwazyjne schorzenia gastroenterologiczne, w tym biegunkę podróźnych, jest związana z cechami osobniczymi podróżujących i predysponuje do wystąpienia objawów chorobowych osoby z niedokwaśnością żołądka, z grupą krwi „O”, nieswoistymi zapaleniami jelit, osoby produkujące większe ilości mediatorów zapalenia, takich jak IL-8, laktoferyna, czy IL-10. Podróżni z zaburzeniami odporności należą do grupy ryzyka wystąpienia przewlekłego procesu chorobowego (biegunki trwające powyżej dwóch tygodni) spowodowanego przez czynniki atypowe, na przykład *Microsporidia* [4].

EPIDEMIOLOGIA

Ponad pół miliarda ludzi z krajów rozwiniętych każdego roku udaje się w podróż zagraniczną, w tym około 100 milionów ludzi podróżuje do krajów rozwijających się. Około 8% podróżnych do krajów o uciążliwych warunkach środowiskowych wymaga opieki medycznej podczas podróży lub po powrocie, z czego ponad 25% wymaga pomocy w związku z występującymi zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi [5–8]. Najwyższa zachorowalność występuje u dzieci poniżej 2. roku życia oraz wśród dorosłych w przedziale wiekowym 20–30 lat [9]. Wśród problemów gastroenterologicznych dominuje biegunka podróźnych, dla której określono trzy poziomy ryzyka:

- podróżni z krajów wysoko rozwiniętych, przebywający przez kilka tygodni w krajach o podobnym standardzie sanitarnym (Stany Zjednoczone, Kanada, Europa Zachodnia, Australia, Nowa Zelandia) — wskaźniki zachorowań nie przekraczają 8%;
- podróżni z krajów wysoko rozwiniętych, przebywający przez kilka tygodni na południu Europy, w Republice Południowej Afryki, na Karaibach — wskaźniki zachorowań 8–20%;
- podróżni z krajów wysoko rozwiniętych, przebywający przez kilka tygodni

w krajach rozwijających się Azji, Afryki, Ameryki Południowej — wskaźniki zachorowań 20–65% [10].

W ostatnich latach wskaźniki zachorowalności na choroby biegunkowe zmniejszyły się wśród podróżnych udających się do tych krajów Azji, w których nastąpił wzrost ekonomiczny i poprawa warunków sanitarnych. W dalszym ciągu wysoka zachorowalność utrzymuje się u podróżnych wyjeżdżających do Azji Południowej (Indie), na Bliski Wschód, do Afryki Północnej (Egipt), Afryki Subsaharyjskiej i Ameryki Środkowej [11]. W odróżnieniu od publikacji z ostatnich dwóch dekad, w których zachorowalność na choroby biegunkowe szacowano na 65% [12], obecne wyniki badań wykazują, że u podróżnych podczas 2-tygodniowego pobytu w krajach rozwijających się zachorowalność na choroby biegunkowe wynosi 10–40% [13].

Głównym czynnikiem ryzyka wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych u podróżnych jest miejsce pobytu z jego warunkami środowiskowymi. Problemy gastroenterologiczne dotyczą: < 2/100 tysięcy podróżnych odwiedzających kontynentalną Europę i Stany Zjednoczone; > 20 — Wyspy Kanaryjskie; 65 — Turcję, Tajlandię oraz 185/100 tysięcy podróżnych — Egipt [14]. Czynnikiem ryzyka jest również długość pobytu w uciążliwych warunkach środowiskowych (dni vs. tygodnie) [11], jak również styl podróżowania (podróżni z plecakiem, nocujący na campingach, w hostelach, konsumujący lokalną żywność) [15]. Dolegliwości gastryczne pojawiają się rzadziej u turystów stacjonarnych (hotel, plaża, basen) w porównaniu z podróżnymi wypoczywającymi na wycieczkach objazdowych [12], jak również rzadziej u turystów na statkach wycieczkowych w porównaniu z wypoczywającymi w hotelach na lądzie [16]. Najważniejsze w aspekcie ryzyka wystąpienia problemów gastroenterologicznych jest unikanie konsumpcji żywności niewiadomego pochodzenia. Powszechnie znane powiedzenie *boil it, cook it, peel it, or forget it* jest cały czas aktualne [17].

Według WHO na niespełna 4,5 miliarda zachorowań z powodu chorób infekcyjnych i inwazyjnych przewodu pokarmowego co roku umiera 1,9 miliona osób. Szacuje się, że 99% zgonów notuje się w krajach rozwijających się. Mimo że problemy gastroenterologiczne z dominującą biegunką podróżnych zazwyczaj nie stanowią zagrożenia dla życia, jednak w stanach znacznego odwodnienia i wyniszczenia organizmu stan kliniczny pacjentów, szczególnie pochodzących z krajów rozwiniętych, może radykalnie się zmienić. Niebezpieczne są w szczególności epidemie cholery, szigelozy, duru brzuszego występujące w krajach Trzeciego Świata, które stanowią zagrożenie nie tylko dla ludności miejscowej, ale również dla populacji krajów rozwiniętych, do których mogą być zawlekane, na przykład przez turystów lub imigrantów [18]. Najczęściej izolowanym czynnikiem etiologicznym zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w szczególności biegunki podróżnych, jak wspomniano wcześniej, jest enterotoksyczna *E. coli* (ETEC). Dominacja ETEC została potwierdzona w pracach opublikowanych w latach 1973–2008. Patogen został zidentyfikowany u 33,6% podróżnych z objawami chorobowymi odwiedzających Amerykę Południową, 31,2% — Afrykę i 30,1% Azję Południową; z kolei w Azji Południowo-Wschodniej enterotoksyczną *E. coli* rozpoznano tylko u 7% podróżnych objawowych. Szczep ETEC wytwarza enterotoksyny zaburzające komórkowy transport jonów. Należą do nich toksyny ciepłochwiejne (*heat labile*) (LT-I i LT-II) oraz toksyny ciepłostabile (*heat stable*) (ST) [19]. Znacznie częściej spotykana jest ETEC produkująca ST niż LT. Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań można przypuszczać, że w przyszłości występowanie ETEC na terenach Ameryki Południowej i Afryki sukcesywnie będzie się zmniejszać [20]. Do innych szczepów wywołujących zaburzenia żołądkowo-jelitowe z dominacją biegunki podróżnych zalicza się enteroagregacyjną *E. coli* (EAEC), enteropatogenną *E. coli* (EPEC) oraz szczep

adherencyjny (DAEC) [21]. W odróżnieniu od większości regionów świata najczęstszym czynnikiem etiologicznym problemów gastroenterologicznych u podróżujących do Azji Południowo-Wschodniej jest *Campylobacter* spp. (około 32%). Z kolei patogen ten rzadko jest przyczyną zachorowań w innych regionach świata [22]. Podobnie *Shigella* spp. występuje znacznie częściej na terenie Azji, podczas kiedy w populacji ogólnej liczba zachorowań wynosi zaledwie 2% i jest niewiele wyższa od zakażeń *Salmonella* spp., występujących głównie u osób odwiedzających Afrykę. Przecinkowce (w tym *Vibrio cholerae*), poza zlokalizowanymi epidemiami na różnych kontynentach, w większości przypadków izolowane są na terenie Azji (obecnie największa epidemia cholery, która od kwietnia 2017 r. dotknęła już ponad milion mieszkańców, występuje w Jemenie) [23]. Do głównych patogenów wirusowych zaburzeń żołądkowo-jelitowych zaliczane są norowirusy, rzadziej rotawirusy. Do infekcji układu pokarmowego o etiologii wirusowej dochodzi najczęściej na terenach Afryki i Ameryki Południowej [2]. W odróżnieniu od osób, u których podczas wyjazdu lub po powrocie wystąpiły kilkudniowe epizody dolegliwości gastroenterologicznych, podróżni z utrzymującymi się objawami chorobowymi wykazują większe prawdopodobieństwo zarażenia pasożytami jelitowymi (*G. intestinalis*, *Entamoeba histolytica*, *Cryptosporidium parvum*) [24].

OBRAZ KLINICZNY

Oceniając stan zdrowia pacjenta powracającego z podróży z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi, dane z wywiadu (czas, miejsce pobytu, czynniki ryzyka) oraz badanie przedmiotowe są kluczowe dla podjęcia właściwego procesu diagnostyczno-terapeutycznego [6, 25]. Patogeny i objawy chorobowe są często charakterystyczne dla określonych warunków środowiskowych oraz występujących czynników ryzyka (konsumowanie napojów i żywności na lokalnym rynku), dlatego tak ważne jest

Tabela 1

Czynniki etiologiczne wywołujące biegunkę podróżnych

Czynnik etiologiczny	Obraz kliniczny
ETEC (enterotoksyczna <i>Escherichia coli</i>) <i>Vibrio cholerae</i> Norowirusy i rotawirusy <i>Giardia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Cyclospora</i>	Biegunka bez cech zapalenia (ostra, wodnista biegunka bez gorączki, brak krwi i/lub ropy w stolcu)
<i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i> <i>Escherichia coli</i> O157:H7 <i>Vibrio parahaemolyticus</i> <i>Yersinia enterocolitica</i> <i>Plesiomonas shigelloides</i> <i>Entamoeba histolytica</i>	Biegunka z cechami zapalenia (gorączka, krew, śluz i/lub ropa w stolcu)
<i>Cyclospora</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Giardia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Microsporidia</i> (podróźni z zaburzeniami odporności)	Biegunka przewlekła (trwająca ≥ 14 dni)

Źródło: Sanford C.A., Pottinger P.S., Jong E.C. (red.) The Travel and Tropical Medicine Manual. Elsevier Inc. 2017.

dokładne zebranie wywiadu [25]. Należy znać okresy wylęgania określonych jednostek chorobowych. Ostry stan, z objawami ze strony przewodu pokarmowego pojawiającymi się poniżej 14 dni od czasu ekspozycji, sugeruje etiologię bakteryjną lub wirusową, natomiast objawy występujące powyżej 14 dni mogą wskazywać na zarażenia pasożytnicze [26]. Większość objawów żołądkowo-jelitowych u podróżnych ma przebieg łagodny; dominuje biegunka, która zazwyczaj nie przekracza pięciu stolców na dobę. Objawy współwystępujące ograniczają się najczęściej do nudności i bólów brzucha. Obecność wysokiej gorączki oraz śladów krwi, śluzu lub ropy w stolcu może sugerować zakażenie inwazyjnymi patogenami, takimi jak *Salmonella* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., *E. coli* O157:H7, *E. histolytica*, i jednocześnie zmniejszać prawdopodobieństwo działania takich czynników etiologicznych, jak ETEC, norowirusy, *G. intestinalis* i *Vibrio* spp., które z reguły wywołują wodniste biegunki bez gorączki i obecności krwi w stolcu. Oczywiście brak krwistej biegunki nie musi świadczyć o braku inwazyjnego patogenu, poza tym należy brać pod uwagę mnogie zakażenia, wywołane więcej niż jednym patogenem [1]. Przewlekłe, wodniste biegunki, trwające ponad dwa tygodnie bez stanów gorączkowych, sugerują zarażenie

G. intestinalis lub innymi pierwotniakami jelitowymi, takimi jak *C. parvum*, *Microsporidia* czy *Cyclospora* [1, 27, 28] (tab. 1).

Obraz kliniczny biegunek może sugerować patogenezę choroby. Pieniste i tryskające stolce z charakterystycznym ustępowaniem objawów po zastosowaniu głodówki przemawiają za biegunką osmotyczną (pH < 5,5, luka osmotyczna > 125 mOsm/l, Na < 70 mmol/l, substancje redukujące > 0,5%). W tym rodzaju biegunki płyny przechodzą do światła jelita, zgodnie z gradientem stężeń. Może łatwo dojść do odwodnienia i utraty elektrolitów. Jeżeli biegunka jest wodnista, obfita, bez domieszki krwi lub śluzu i bez towarzyszących bólów brzucha, ma charakter sekrecyjny (luka osmotyczna < 50 mOsm/l, Na > 70 mmol/l) [21]. Z biegunką sekrecyjną, której towarzyszą ostre bóle brzucha, mamy do czynienia w zakażeniu precinkowcem cholery. Domieszka ropy, śluzu, krwi w stolcu świadczy o uszkodzeniu enterocytów i charakteryzuje biegunkę wysiękową. Towarzyszą jej zwykle objawy ogólne, takie jak gorączka, wzrost markerów stanu zapalnego (CRP, OB). Ten rodzaj biegunki występuje w zakażeniu bakteriami z rodzaju *Salmonella*, *Shigella* [24]. W przypadku biegunki przewlekłej, utrzymującej się przez wiele tygodni, występują stale lub napadowo pojawiające się objawy żołądkowo-jelitowe,

takie jak bóle brzucha, wzdęcia oraz naprzemienne biegunki i zaparcia. U 5–10% osób cierpiących na biegunkę podróźnych rozwija się zespół jelita drażliwego indukowany infekcją jelitową. Do czynników ryzyka wystąpienia zespołu jelita drażliwego należy płeć żeńska (około dwie trzecie chorych), młody wiek, stres lub depresja, gorączka lub utrata masy ciała w trakcie infekcji jelitowej, infekcja spowodowana przez *Campylobacter* spp. [28].

Oprócz najczęściej występujących wśród podróźnych biegunek, należy pamiętać również o możliwości wystąpienia zatruc pokarmowych, za które odpowiedzialne są zazwyczaj inne gatunki patogenów. Do zatruc pokarmowych podróźnych dochodzi najczęściej w wyniku spożycia nieprawidłowo przygotowanej termicznie lub nieprawidłowo przechowywanej żywności, zwykle w niskich standardach sanitarnych. Mechanizm działania zachodzi w dwojaki sposób: po spożyciu toksyn produkowanych przez bakterie obecne w żywności lub samych bakterii, które namnażają się w przewodzie pokarmowym, gdzie produkują enterotoksyny wchłaniające się w jelicie cienkim, co prowadzi do wystąpienia objawów chorobowych. Do bakterii najczęściej powodujących wystąpienie zatrucia pokarmowego, powszechnie występujących w środowisku,

należą *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* i *Clostridium botulinum* (typ A, B, E). Objawy chorobowe wywołwane przez enterotoksyny *S. aureus* i *B. aureus*, *C. perfringens* typu A charakteryzują się obrazem klinicznym ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego z krótkim okresem wylegania (zazwyczaj kilka godzin), z dominacją takich objawów, jak wymioty, biegunka i bóle brzucha. Zakażenie *C. perfringens* typu C może prowadzić do martwiczego zapalenia błony śluzowej jelit. Zatrucie pokarmowe toksyną *C. botulinum* prowadzi do zmian chorobowych w układzie nerwowym (botulizm) [29] (tab. 2).

Badanie przedmiotowe podróźnych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi może nie decydować o rozpoznaniu ze względu na podobieństwo objawów spowodowanych przez różne czynniki etiologiczne, aczkolwiek jest przydatne w kontekście określenia stanu ogólnego pacjenta, nasilenia i długości trwania objawów. U pacjenta skarżącego się na biegunkę podróźnych brzuch zazwyczaj nie jest bolesny przy ucisku; przy miejscowej bolesności uciskowej należy brać pod uwagę zapalenie wyrostka robaczkowego, chorobę wrzodową, zapalenie trzustki, uchyłkowatość, chorobę Bowela. Tkliwość w rzucie wątroby u podróźnego z biegunką może sugerować

Tabela 2

Czynniki etiologiczne wywołujące zatrucia pokarmowe podróźnych

Czynnik etiologiczny	Okres inkubacji	Źródło zakażenia	Obraz kliniczny
<i>Clostridium perfringens</i>	6–24 godziny	Mięso, drób	Kurczowe bóle brzucha, biegunka, wymioty; rzadziej gorączka
<i>Staphylococcus aureus</i>	30 min–8 godzin; średnio 2–4 godziny	Kremowe desery, sałatki, mięso	Wymioty, kurczowe bóle brzucha, biegunka
<i>Bacillus cereus</i> (enteric syndrome)	1–6 godzin	Ryż, warzywa, mięso (<i>fried rice syndrome</i>)	Wymioty, kurczowe bóle brzucha, biegunka
<i>Bacillus cereus</i> (diarrheal syndrome)	6–24 godziny	Kremy deserowe, sosy, mięso, produkty zbożowe	Biegunka, kurczowe bóle brzucha, wymioty; rzadziej gorączka
<i>Clostridium botulinum</i>	2 godz.–8 dni; średnio 12–48 godzin	Typy A i B: nieprawidłowo przyrządzane i przechowywane mięso i warzywa; typ E: nieprawidłowo przyrządzane i przechowywane ryby	Podwójne lub nieostre widzenie, światłowstręt, zaburzenia mowy; nudności i wymioty; szybko postępujący symetryczny paraliż mięśni motorycznych i oddechowych

Źródło: Sanford C.A., Pottinger P.S., Jong E.C. (red.) The Travel and Tropical Medicine Manual. Elsevier Inc. 2017

ostre, wirusowe zapalenie wątroby lub ropień pełzakowy wątroby w przebiegu zarażenia *E. histolytica* [2, 28].

DIAGNOSTYKA

Decyzja o wykonaniu badań laboratoryjnych jest uzależniona od stanu ogólnego pacjenta, rodzaju, długości trwania i nasilenia objawów. Podróżny, który uskarża się na występowanie biegunki (poniżej pięciu luźnych stolców na dobę z miernie nasilonymi objawami współistniejącymi, tj. bólami brzucha, nudnościami, parciem na stolec) przez okres krótszy niż 5 dni, z reguły nie wymaga wykonywania badań diagnostycznych, gdyż schorzenie ma charakter samoograniczający. Diagnostykę włącza się w następujących przypadkach: biegunka ma charakter przewlekły, występują nasilone objawy chorobowe, jest prowadzona diagnostyka różnicowa innych chorób (np. nieswoiste zapalenia jelit) wymagająca wykluczenia infekcji jelitowej, pacjent ma upośledzoną odporność w przebiegu innych stanów chorobowych, w miejscu pobytu występuje epidemia choroby przenoszonej drogą pokarmową [21]. Diagnostykę należy bezwzględnie wprowadzić w przypadku masywnej biegunki (oddawanie > 10 stolców na dobę), gorączki, obecności krwi lub śluzu w stolcu, podeszłego wieku pacjenta. Podstawą diagnostyki są badania mikrobiologiczne (hodowla) i parazytologiczne (mikroskopia świetlna) kału. W diagnostyce wirusów stosuje się testy immunoenzymatyczne [1, 29, 30] (tab. 3).

Oprócz badań mikrobiologicznych, parazytologicznych oraz komercyjnych testów do wykrywania określonych patogenów, zasadne jest wykonanie badań rutynowych, takich jak morfologia krwi z rozmazem oraz badania monitorujące wydolność nerek i wątroby [2]. Chcąc poszerzyć diagnostykę w przypadku ujemnych lub wątpliwych wyników hodowli i mikroskopii świetlnej, należy wykonać badanie molekularne, w celu wykrycia materiału genetycznego drobnoustrojów. Nie ma wskaźnika hematologicznego, który różnicowałby

biegunkę bakteryjną od wirusowej. Są natomiast wskaźniki, które świadczą o zakaźnym charakterze biegunki, takie jak białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*) (> 12 mg/dl), prokalcytonina, liczba pałeczkowatych leukocytów (> 100/mm³). Badanie endoskopowe może być pomocne w różnicowaniu samostnie ustępującego infekcyjnego zapalenia okrężnicy od nieswoistych zapaleń jelit. U małych dzieci lub u pacjentów z odwodnieniem ciężkiego stopnia, wymagających dożylnego podania płynów (przedłużony czas powrotu włośniczkowego, zmniejszone napięcie skóry, nieprawidłowy rytm oddychania, utrata masy ciała), należy systematycznie monitorować i w razie konieczności uzupełniać niedobory wodno-elektrolitowe [21, 28].

Najczęściej diagnozowanymi patogenami bakteryjnymi zaburzeń żołądkowo-jelitowych u podróżnych są ETEC, *Salmonella*, *Shigella* i *Campylobacter*, które stanowią 45–50% wszystkich czynników etiologicznych chorób biegunkowych. Ponieważ czynnik bakteryjny dominuje w rozpoznaniach chorobowych, diagnostyka mikrobiologiczna (hodowla) powinna należeć do często zlecanych badań dodatkowych. Z kolei w przypadku zarażeń pasożytniczych (helminy i pierwotniaki jelitowe), będących przyczyną problemów gastroenterologicznych u 5–10% podróżnych, złotym standardem diagnostycznym powinna być mikroskopia świetlna z wykorzystaniem kilku metod koproscopowych w poszukiwaniu jaj, larw i cyst pasożytów (metody zagęszczające: flotacja do wykrywania helmintów oraz sedimentacja do wykrywania pierwotniaków). Zakażenia wirusami, które stanowią 10–15% biegunek podróżnych (głównie norowirusy i rotawirusy), często prowadzą do samowyleczenia pacjentów w ciągu kilku dni, z kolei w przypadkach nasilenia objawów gastroenterologicznych, kiedy stosuje się wyłącznie leczenie objawowe, zaleca się diagnostykę immunoenzymatyczną w celu potwierdzenia lub wykluczenia etiologii wirusowej. W 30% przypadków biegunki podróżnych nie udaje

Tabela 3

Obraz kliniczny i diagnostyka zaburzeń żołądkowo-jelitowych u powracających z podróży

Czynnik etiologiczny	Okres inkubacji	Objawy chorobowe	Okres trwania objawów	Źródło zakażenia/zarażenia	Diagnostyka
<i>Campylobacter jejuni</i>	2–5 dni	Gorączka, bóle brzucha, wymioty, biegunka (możliwa obecność krwi w stolcu)	2–10 dni	Niedogotowane mięso drobiowe, niepasteryzowane mleko, zanieczyszczona woda	Mikrobiologiczna (hodowla)
<i>Clostridium difficile</i>	5 dni–5 tygodni	Gorączka, bóle brzucha, biegunka	4 dni–tygodnie	Kolonizacja i wcześniej stosowane leki przeciwdrobnoustrojowe	Testy immunoenzymatyczne wykrywające toksyny A i B
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	1–8 dni	Bóle brzucha, wymioty, nasiloną biegunka, często z krwią	5–10 dni	Niedogotowane mięso wołowe, niepasteryzowane mleko, zanieczyszczona woda i produkty żywnościowe	Mikrobiologiczna (hodowla), testy immunoenzymatyczne wykrywające toksynę Shiga
Enterotoksyczna <i>Escherichia coli</i> (ETEC)	1–3 dni	Bóle brzucha, wodnista biegunka	3–7 dni	Zanieczyszczona woda i produkty żywnościowe	Typowanie genetyczne szczepów <i>E. coli</i>
<i>Salmonella enteritidis</i>	1–3 dni	Gorączka, bóle brzucha, wymioty, biegunka	4–7 dni	Jaja, drób, mleko, surowe warzywa i owoce	Mikrobiologiczna (hodowla)
<i>Shigella</i> spp.	24–48 godzin	Gorączka, bóle brzucha, biegunka	4–7 dni	Zanieczyszczona woda i produkty żywnościowe, kontakt z osobami zakażonymi	Mikrobiologiczna (hodowla)
<i>Vibrio cholerae</i>	24–72 godziny	Zagrażające życiu odwodnienie spowodowane nasiloną wodnistą biegunką i wymiotami	3–7 dni	Zanieczyszczona woda, zanieczyszczona żywność, w tym owoce morza	Mikrobiologiczna (hodowla)
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	2–48 godzin	Wodnista biegunka, bóle brzucha, nudności, wymioty	2–5 dni	Niedogotowane lub surowe owoce morza	Mikrobiologiczna (hodowla)
<i>Yersinia enterocolica</i>	24–48 godzin	Gorączka, bóle brzucha, wymioty, biegunka z krwią	1–3 tygodnie	Niedogotowana wieprzowina, mleko, woda	Mikrobiologiczna (hodowla)
Norowirus	12–48 godzin	Gorączka, bóle mięśni, bóle brzucha, nudności, wymioty, biegunka	12–60 godzin	Zanieczyszczona woda, owoce morza, kontakt z osobami zakażonymi	Testy immunoenzymatyczne
Rotawirus	24–72 godziny	Gorączka, nudności, wymioty, wodnista biegunka	4–10 dni	Kontakt z osobami zakażonymi	Testy immunoenzymatyczne
<i>Giardia intestinalis</i>	9–15 dni	Przewlekła biegunka, bóle brzucha, wzdęcia, utrata masy ciała	> 14 dni	Zanieczyszczona woda i żywność, kontakt z osobami zakażonymi	Mikroskopia świetlna (metody sedymentacyjne)
<i>Entamoeba histolytica</i>	8–30 dni	Biegunka z domieszką śluzu i krwi, bóle brzucha; postać przewlekła (ropień pełzakowy wątroby)	> 14 dni	Zanieczyszczona woda i żywność	Mikroskopia świetlna (metody sedymentacyjne), biologia molekularna (PCR); USG jamy brzusznej (ropień pełzakowy wątroby)
<i>Cryptosporidium parvum</i>	3–12 dni	Wodnista biegunka, bóle brzucha, nudności i wymioty, utrata masy ciała	> 14 dni	Zanieczyszczona woda i żywność, kontakt z osobami zakażonymi	Mikroskopia świetlna (preparaty barwione metodą Ziehl-Neelsena)

Źródło: Sanford C.A., Pottinger P.S., Jong E.C. (red.) The Travel and Tropical Medicine Manual. Elsevier Inc. 2017

się ustalić etiologii schorzenia, mimo zastosowania różnych metod diagnostycznych. W takiej sytuacji, przy utrzymywaniu się objawów, niezbędna staje się konsultacja gastroenterologiczna, która pozwoli na rozpoznanie nieinfekcyjnej przyczyny choroby, na przykład nieswoistego zapalenia jelit (choroba Crohna, wrzodziejące zapalenie jelit). Wśród pierwotniaków jelitowych w krajach rozwijających dominują *G. intestinalis*, *E. histolytica* i *C. parvum*. Pomimo tego, nie należą one do najczęściej występujących patogenów jelitowych u podróżnych z zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi. *G. intestinalis* i *C. parvum* stanowią 1–4% przyczyn biegunek podróźnych, natomiast *E. histolytica* < 1%. Sytuacja zmienia się, gdy biegunki mają charakter przewlekły, wówczas etiologia pierwotniakowa występuje znacznie częściej [1, 4, 28, 31].

LECZENIE

Podstawą leczenia zaburzeń żołądkowo-jelitowych, w szczególności biegunki, jest dostne lub pozajelitowe nawodnienie w celu wyrównania niedoborów gospodarki wodno-elektrolitowej. U zdrowych osób dorosłych nawadnianie organizmu można prowadzić dostępnymi napojami. Dzieci, osoby starsze i chore powinny otrzymać doustną terapię nawadniającą płynami o mniejszej osmolarności, poprawiającej absorpcję w przewodzie pokarmowym. Biegunka podróźnych nie jest przeciwwskazaniem do spożywania produktów stałych. Przyjmowany pokarm działa korzystnie na przewod pokarmowy, ponieważ pozwala na odbudowę i regenerację enterocytów uszkodzonych podczas procesu zapalnego. Jedynie w przypadku występowania nudności i wymiotów uzasadnione jest zastosowanie diety, nie zapominając o stałym nawadnianiu. Leczenie objawowe stosuje się w celu szybkiego opanowania dolegliwości. Często przyjmowane są środki zapierające, które stosunkowo szybko redukują liczbę luźnych stolców i ograniczają występowanie nudności. Stosowane są zazwyczaj związki

bizmutu (o działaniu ściągającym), a także środki pobudzające receptor opioidowy i zwiększające napięcie mięśni gładkich, takie jak difenoksylat czy loperamid. Należy jednak pamiętać, że takie leki zapierające, jak loperamid, mają wpływ jedynie na mięśniówkę gładką i nie zmniejszają wysięku ani wydzieliny z gruczołów jelitowych. W związku z powyższym, mogą hamować oczyszczanie przewodu pokarmowego z toksyn, a tym samym wydłużać czas trwania choroby. Dlatego też coraz częściej sugeruje się skojarzone stosowanie środków zapierających z leczeniem chemioterapeutykami. Ponieważ w etiologii biegunki podróźnych dominuje czynnik bakteryjny, uzasadnione jest zastosowanie leków o szerokim spektrum działania bakteriobójczego. Leczenie chemioterapeutykami jest szczególnie zalecane w przypadku biegunki z towarzyszącymi bólami brzucha, skurczami lub gorączką. W schemacie leczenia znajdują się fluorochinolony (ciprofloksacyna, lewofloksacyna), azytromycyna i rifaksymina. Fluorochinolony są często stosowane u podróżujących do Ameryki Środkowej i Afryki Subsaharyjskiej, nie są natomiast zalecane w Azji Południowo-Wschodniej, gdzie głównym patogenem biegunki podróźnych jest *Campylobacter*, bakteria wykazująca lekooporność w stosunku do chinolonów sięgającą 60% (lekiem pierwszego rzutu powinna być azytromycyna). W ostatnich latach szczególnego znaczenia nabrała rifaksymina, zatwierdzona w leczeniu biegunki podróźnych, wywołanej przez nieinwazyjną *E. coli*. Lek jest skuteczny w leczeniu łagodnych biegunek sekrecyjnych występujących w 95% w Ameryce Łacińskiej i Afryce oraz w 90% w Azji Południowej. Rifaksymina nie wchłania się z przewodu pokarmowego i ma znikomy efekt ogólnoustrojowy. Należy pamiętać, że część przypadków biegunki podróźnych może mieć etiologię wirusową i stosowanie wyżej wymienionych leków nie będzie wówczas skuteczne. W łagodnych biegunkach wirusowych objawy powinny samoistnie ustąpić

w ciągu 24–72 godzin. U osób z przewlekłą biegunką, u których podejrzewa się zarażenie pierwotniakami, należy zastosować leczenie metronidazolem, który w biegunkach wywoływanych przez *Giardia intestinalis*, jest lekiem z wyboru [10, 20].

ZAPOBIEGANIE

Unikanie zakupu żywności od ulicznych sprzedawców, częste mycie rąk, zwłaszcza podczas korzystania z toalet i przed każdym posiłkiem, mycie warzyw i owoców przed spożyciem, picie butelkowanej wody, unikanie picia napojów z lodem niewiadomego pochodzenia, unikanie konsumpcji niepasteryzowanych produktów mlecznych oraz lodów lokalnej produkcji [2, 10]. Dotychczasowe badania wykazały, że metodami zmniejszającymi ryzyko wystąpienia zaburzeń żołądkowo-jelitowych są: restrykcyjny dobór jedzenia i napojów przeznaczonych do spożycia, higiena osobista oraz immunoprofilaktyka (szczepienia) [27]. Jeszcze na początku lat 70. i 80. XX wieku jako chemioprowfilaktykę chorób biegunkowych stosowano doksycylinę. Jednak w 1980 r., podczas *Consensus Development Conference*, eksperci medycyny podróży zdecydowali, że należy zaniechać profilaktycznego stosowania antybiotyków działających ogólnoustrojowo, ze względu na działania niepożądane (kandydoza pochwy, rzekomobłoniaste zapalenie jelit) oraz rosnącą lekooporność [20]. Zastosowanie chemioterapeutyków jako prewencji jest jednak wskazane w niektórych przypadkach, na przykład u osób z ciężkimi chorobami współistniejącymi, u których wystąpienie biegunki mogłoby spowodować istotne pogorszenie stanu zdrowia. W ostatnich latach zwrócono uwagę na korzystny efekt stosowania rifaksyminy, która nie wchłania się z przewodu pokarmowego, ma znikomy efekt ogólnoustrojowy i charakteryzuje się niewielkim wzrostem lekooporności flory jelitowej. Badania nad stosowaniem rifaksyminy w profilaktyce biegunki podróżnych przeprowadzono

u osób podróżujących do Meksyku, uzyskując 72-procentową skuteczność prewencji. Wśród leków wykorzystywanych w chemioprowfilaktyce biegunki znajdują się również związki bizmutu, które stosowane cztery razy dziennie redukują ryzyko zachorowania o 65%. Osoby podróżujące z obszarów o zachowanych standardach higienicznych do obszarów wysokiego ryzyka zachorowania na infekcje przewodu pokarmowego, są narażone na wystąpienie biegunki, jednak ryzyko to maleje wraz z wydłużaniem pobytu na danym terenie, co sugeruje nabycie naturalnej odporności na lokalne patogeny. Dodatkowo, podróżujący z jednego kraju rozwijającego się do drugiego wykazują niższe prawdopodobieństwo zachorowania w związku z nabytą wcześniej odpornością. Wskazuje to na rozpowszechnienie tych samych patogenów na obszarach o niskim poziomie higieny [27]. Stwierdzono, że podróżni przebywający przez dłuższy okres w Ameryce Środkowej wytwarzali przeciwciała anty-LT i rzadziej występowała u nich biegunka w porównaniu z nowoprzybyłymi turystami. To spostrzeżenie doprowadziło do rozwoju badań nad produkcją szczepionki przeciwko biegunce podróżnych, w szczególności szczepionki przeciw enterotoksycznej *E. coli*. Odkryto, że jednostka wiążąca w *V. cholerae* jest antygenowo i biochemicznie podobna do LT szczepu ETEC. Doustna szczepionka przeciw cholerze zawiera różne serotypy i biotypy zabitych szczepów *V. cholerae* z komponentą zrekombinowanej podjednostki wiążącej toksyny cholery. W momencie jej podania osoba nabywa również czasową ochronę przeciwko zakażeniom wywołanym przez ETEC (trwającą około 3 miesiące). Kolejne wyniki badań wykazały jednak, że wzrost ochrony przeciwko LT-ETEC jest nieznaczny i wynosi około 7% [2]. W związku z powyższym, na obecnym poziomie wiedzy stosowanie doustnej szczepionki przeciw *V. cholerae* jako prewencji przeciwko biegunce podróżnych wydaje się bezcelowe [20].

PODSUMOWANIE

U podróżnych podczas pobytu w odmiennych warunkach środowiskowych spośród zaburzeń żołądkowo-jelitowych dominują biegunki o ostrym przebiegu (utrzymujące się przez kilka dni), głównie o etiologii bakteryjnej (enterotoksyczna *E. coli*), rzadziej wirusowej lub pasożytniczej. Z kolei wśród osób szukających pomocy w placówkach służby zdrowia po powrocie z podróży przeważają biegunki przewlekłe (utrzymujące się przez ponad dwa tygodnie), zazwyczaj o etiologii pasożytniczej. Diagnostyka w przypadku biegunek o prawdopodobnej etiologii bakteryjnej opiera się na klasycznych metodach mikrobiologicznych (hodowla), w biegunkach o etiologii wirusowej na testach immunoenzymatycznych, natomiast w przypadku biegunek pasożytniczych (wywoływanych zarówno przez pierwotniaki, jak i helminty) podstawą jest co najmniej trzykrotne badanie kału w mikroskopii świetlnej, ze szczególnym uwzględnieniem metod zagęszczających, sedymentacji w rozpoznawaniu pierwotniaków oraz flotacji w diagnostyce

helmintów. W procesie diagnostycznym przewlekłych biegunek należy uwzględnić różnicowanie ze schorzeniami o etiologii nieinfekcyjnej lub poinfekcyjnej. Należą do nich między innymi zespół złego wchłaniania oraz zespół jelita drażliwego. Zespół złego wchłaniania, powstający na skutek nieprawidłowości w trawieniu i wchłanianiu składników odżywczych z przewodu pokarmowego, występuje w przebiegu takich jednostek chorobowych, jak celiakia (enteropatia z nadwrażliwości na gluten), mukowiscydoza, przewlekłe zapalenie lub rak trzustki, stan po resekcji żołądka, niedobory enzymatyczne (niedobór laktazy powodujący nietolerancję laktozy, niedobór sacharazy, izomaltazy — nietolerancja sacharazy, niedobór aldolazy — nietolerancja fruktozy). Zespół jelita drażliwego (IBS, *irritable bowel syndrome*) jest idiopatyczną, czynnościową chorobą przewodu pokarmowego o nie do końca poznanej etiologii, charakteryzującą się bólami i wzdęciami brzucha oraz zaburzeniami wypróżnień w postaci biegunek lub zaparć [1].

PIŚMIENNICTWO

1. Bhatti MM, Enzler M. Approach to Diarrhoea in Returned Travellers. In: Sanford CA, Pottinger PS, Jong EC. ed. The Travel and Tropical Medicine Manual. Elsevier Inc 2017.
2. Steffen R, Hill DR, DuPont HL. Traveler's diarrhea: a clinical review. JAMA. 2015; 313(1): 71–80, doi: [10.1001/jama.2014.17006](https://doi.org/10.1001/jama.2014.17006), indexed in Pubmed: 25562268.
3. Hill DR, Beeching NJ. Travelers' diarrhea. Curr Opin Infect Dis. 2010; 23(5): 481–487, doi: [10.1097/QCO.0b013e32833dfca5](https://doi.org/10.1097/QCO.0b013e32833dfca5), indexed in Pubmed: 20683261.
4. Ross AGP, Olds GR, Cripps AW, et al. Enteropathogens and chronic illness in returning travelers. N Engl J Med. 2013; 368(19): 1817–1825, doi: [10.1056/NEJMra1207777](https://doi.org/10.1056/NEJMra1207777), indexed in Pubmed: 23656647.
5. Freedman DO, Weld LH, Kozarsky PE, et al. GeoSentinel Surveillance Network. Spectrum of disease and relation to place of exposure among ill returned travelers. N Engl J Med. 2006; 354(2): 119–130, doi: [10.1056/NEJMoa051331](https://doi.org/10.1056/NEJMoa051331), indexed in Pubmed: 16407507.
6. DuPont HL. Clinical practice. Bacterial diarrhea. N Engl J Med. 2009; 361(16): 1560–1569, doi: [10.1056/NEJMc0904162](https://doi.org/10.1056/NEJMc0904162), indexed in Pubmed: 19828533.
7. Hill DR. The burden of illness in international travelers. N Engl J Med. 2006; 354(2): 115–117, doi: [10.1056/NEJMp058292](https://doi.org/10.1056/NEJMp058292), indexed in Pubmed: 16407506.
8. Swaminathan A, Torresi J, Schlegelhauf P, et al. GeoSentinel Network. A global study of pathogens and host risk factors associated with infectious gastrointestinal disease in returned international travellers. J Infect. 2009; 59(1): 19–27, doi: [10.1016/j.jinf.2009.05.008](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2009.05.008), indexed in Pubmed: 19552961.
9. Mach T Biegunka podróżnych Gastroenterol Klin. 2011; 3: 121–126.
10. Korzeniewski K. Medycyna podróży. Kompendium. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2016: 169–171, 311–312.
11. Lalani T, Maguire JD, Grant EM, et al. IDCRP TravMil Study Group. Epidemiology and self-treatment of travelers' diarrhea in a large, prospective cohort of department of defense beneficiaries. J Travel Med. 2015; 22(3): 152–160, doi: [10.1111/jtm.12179](https://doi.org/10.1111/jtm.12179), indexed in Pubmed: 25483360.
12. Steffen R, Tornieporth N, Clemens SAC, et al. Epidemiology of travelers' diarrhea: details of a global survey. J Travel Med. 2004; 11(4): 231–237, indexed in Pubmed: 15541226.

13. Pitzurra R, Steffen R, Tschopp A, et al. Diarrhoea in a large prospective cohort of European travellers to resource-limited destinations. *BMC Infect Dis.* 2010; 10: 231, doi: [10.1186/1471-2334-10-231](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-231), indexed in Pubmed: [20684768](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20684768/).
14. Siikamaki H, Kivela P, Fotopoulos M, et al. Illness and injury of travellers abroad: Finnish nationwide data from 2010 to 2012, with incidences in various regions of the world. *Euro Surveill.* 2015; 20(19): 15–26, indexed in Pubmed: [25990358](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25990358/).
15. Piyaphanee W, Kusolsuk T, Kittittrakul C, et al. Incidence and impact of travelers' diarrhea among foreign backpackers in Southeast Asia: a result from Khao San road, Bangkok. *J Travel Med.* 2011; 18(2): 109–114, doi: [10.1111/j.1708-8305.2010.00484.x](https://doi.org/10.1111/j.1708-8305.2010.00484.x), indexed in Pubmed: [21366794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21366794/).
16. Launders NJ, Nichols GL, Cartwright R, et al. Self-reported stomach upset in travellers on cruise-based and land-based package holidays. *PLoS One.* 2014; 9(1): e83425, doi: [10.1371/journal.pone.0083425](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0083425), indexed in Pubmed: [24427271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24427271/).
17. Shlim DR. Looking for evidence that personal hygiene precautions prevent traveler's diarrhea. *Clin Infect Dis.* 2005; 41 Suppl 8: S531–S535, doi: [10.1086/432947](https://doi.org/10.1086/432947), indexed in Pubmed: [16267714](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16267714/).
18. Girard MP, Steele D, Chaignat CL, et al. A review of vaccine research and development: human enteric infections. *Vaccine.* 2006; 24(15): 2732–2750, doi: [10.1016/j.vaccine.2005.10.014](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.10.014), indexed in Pubmed: [16483695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16483695/).
19. Virella G. Mikrobiologia i choroby zakaźne. Wyd. I polskie (przekł. Heczko PB.). Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2000.
20. Jiang ZD, Dupont HL, Brown EL, et al. Microbial etiology of travelers' diarrhea in Mexico, Guatemala, and India: importance of enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* and *Arcobacter* species. *J Clin Microbiol.* 2010; 48(4): 1417–1419, doi: [10.1128/JCM.01709-09](https://doi.org/10.1128/JCM.01709-09), indexed in Pubmed: [20107088](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20107088/).
21. Milewska J, Dereń J, Korzeniewski K. Biegunka podróżnych. *Lek Wojsk.* 2013; 92(3): 337–343.
22. Shah N, DuPont HL, Ramsey DJ. Global etiology of travelers' diarrhea: systematic review from 1973 to the present. *Am J Trop Med Hyg.* 2009; 80(4): 609–614, indexed in Pubmed: [19346386](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19346386/).
23. ProMED-mail. Cholera, diarrhea and dysentery update: Asia (Yemen). <http://www.promedmail.org> (27.05.2018).
24. Gascón J. Epidemiology, etiology and pathophysiology of traveler's diarrhea. *Digestion.* 2006; 73(1): 102–108, doi: [10.1159/000089785](https://doi.org/10.1159/000089785).
25. Thielman N, Guerrant R. Acute infectious diarrhea. *N Eng J Med.* 2004; 350(1): 38–47, doi: [10.1056/nejmcp031534](https://doi.org/10.1056/nejmcp031534).
26. Casburn-Jones AC. Management of infectious diarrhoea. *Gut.* 2004; 53(2): 296–305, doi: [10.1136/gut.2003.022103](https://doi.org/10.1136/gut.2003.022103).
27. Ekdahl K, Andersson Y. Imported giardiasis: impact of international travel, immigration, and adoption. *Am J Trop Med Hyg.* 2005; 72(6): 825–830, indexed in Pubmed: [15964971](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15964971/).
28. de la Cabada Bauche J, Dupont HL. New developments in Traveler's Diarrhea. *Gastroenterol Hepatol (NY).* 2011; 7(2): 88–95, indexed in Pubmed: [21475415](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21475415/).
29. Jong EC. Food poisoning: toxic syndromes. In: Sanford CA, Pottinger PS, Jong EC. ed. *The travel and tropical medicine manual.* Elsevier Inc. 2017: 444–450.
30. Humphries RM, Linscott AJ. Laboratory diagnosis of bacterial gastroenteritis. *Clin Microbiol Rev.* 2015; 28(1): 3–31, doi: [10.1128/CMR.00073-14](https://doi.org/10.1128/CMR.00073-14), indexed in Pubmed: [25567220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25567220/).
31. Pawlowski SW, Warren CA, Guerrant R. Diagnosis and treatment of acute or persistent diarrhea. *Gastroenterology.* 2009; 136(6): 1874–1886, doi: [10.1053/j.gastro.2009.02.072](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.02.072), indexed in Pubmed: [19457416](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19457416/).