

Anna Grzeszczuk, Danuta Prokopowicz

CRYPTOSPORIDIUM PARVUM – WSPÓŁCZESNE ZAGROŻENIE CZŁOWIEKA

Klinika Obserwacyjno-Zakaźna Akademii Medycznej w Białymstoku
Kierownik: prof zw. dr hab. *Danuta Prokopowicz*

Cryptosporidium, pierwotniak odkryty w 1907 roku, przez wiele lat uznawany był za rzadki i o małym znaczeniu patogenetycznym. Dopiero opisanie zachorowań o śmiertelnym przebiegu wśród pacjentów z AIDS zwróciło uwagę świata medycznego na tę inwazję. Dalsze badania wykazały, iż jest to prawdopodobnie najbardziej rozpowszechniony czynnik etiologiczny biegunek na całym świecie, oporność zaś cyst na powszechnie stosowane sposoby odkażania wody pitnej oraz ich małe wymiary stwarzają duże ryzyko zachorowań.

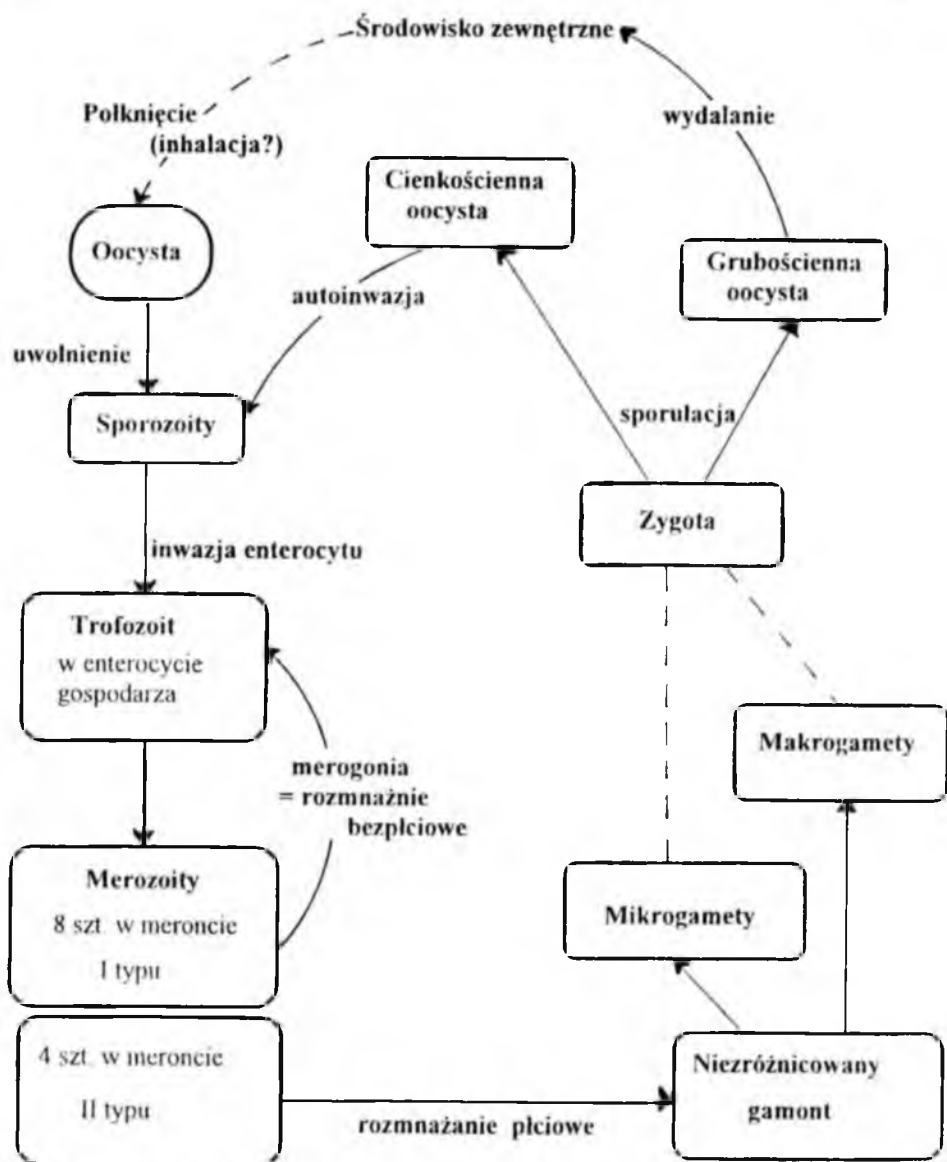
Po odkryciu przez Tyzera *Cryptosporidium* sp. na początku naszego stulecia, pasożyt ten przez wiele lat był uważany za rzadko występujący i o małym znaczeniu, głównie weterynaryjnym (31). Pierwszy opis zarażenia człowieka pochodzi z 1976 roku, gdzie *C. parvum* zidentyfikowano w biopsji jelita cienkiego jako czynnik etiologiczny biegunki o ciężkim przebiegu u 3 letniego, uprzednio zdrowego dziecka z terenów wiejskich w Tennessee (23).

W czasie kolejnych lat opisywano pojedyncze zachorowania, aż do roku 1982, kiedy to CDC (Centers for Disease Control and Prevention) doniosło o bardzo ciężkim przebiegu biegunki, zakończonej śmiercią wywołanej *Cryptosporidium* u 14 spośród 21 pacjentów z AIDS (5).

CZYNNIK ETIOLOGICZNY

C. species występuje powszechnie w środowisku zwierzęcym. Zarażenie tym pierwotniakiem wykazano u ponad 30 gatunków ssaków, ptaków, gadów i ryb. Opisano ponad 20 gatunków rodzaju *Cryptosporidium*. Obecnie za najważniejsze uważa się 6 gatunków:

- C. parvum* – stwierdzony u człowieka i przeżuwaczy
- C. muris* – u gryzoni
- C. meleagridis* i *C. baileyi* – u ptaków
- C. crotali* – u gadów
- C. nasorum* – u ryb (7).



Źródło opracowanie własne wg danych piśmiennictwa

Ryc. 1. Cykl rozwojowy *Cryptosporidium parvum*

Fig. 1. Life cycle of *Cryptosporidium parvum*

Zarażenie człowieka wywołuje *C. parvum*. Pierwotniak ten, bytujący śródkomórkowo ale pozycytoplazmatycznie, należy do rodzaju *Cryptosporidium*, typu Apicomplexa, gromady Sporozoa, podgromady Coccidia (20). Do tej samej podgromady

Coccidia należą również bardziej znane rodzaje jak Plasmodium, Toxoplasma a także Babesia, Sarcocystis, Isospora i Eimeria (20).

Najnowsze badania molekularne wykazały istnienie dwu odrębnych genotypów *C. parvum*, różnicowanych na podstawie polimorfizmu genetycznego obserwowanego w locus białka adhezyjnego (thrombospondin-related TRAP – C2) (24). Genotyp 1 był izolowany jedynie od ludzi, zaś genotyp 2 – od cieląt i osób z bliskiego kontaktu z zarażonymi zwierzętami lub po spożyciu pokarmów prawdopodobnie zanieczyszczonych odchodami bydła. Ponadto badania eksperymentalne wykazały, że izolaty o genotypie 2 były zakaźne dla myszy oraz cieląt w rutynowych warunkach laboratoryjnych, podczas gdy izolaty genotypu 1 – nie wykazywały tej zdolności. Wyniki te sugerują występowanie dwóch odrębnych dróg transmisji zarażenia *C. parvum* u ludzi (24).

Cykl rozwojowy *Cryptosporidium* zachodzi u jednego żywiciela. Połknięcie oocysty, najczęściej w wyniku kontaktu z zarażonym zwierzęciem lub człowiekiem, bądź z zanieczyszczonym środowiskiem (np.: ujęcie wodne) prowadzi do ekscystacji spontanicznej bądź po kontakcie z kwasami żółciowymi czy enzymami trawiennymi. Uwalniane są 4 ruchome sporozoitów, o kształcie bananopodobnym, które przylegają do ściany komórki nabłonkowej, a następnie do niej wnikają. Pasożyt bytuje w wakuoli o dwu ścianach z komórki gospodarza i dwóch błonach pochodzących od pasożyta, co czyni go pasożytem wewnątrzkomórkowym ale zewnątrzcytoplazmatycznym (22). Miejscem inwazji jest nabłonek z rąbkami szczoteczkowymi najczęściej przewodu pokarmowego, rzadziej drogi żółciowe czy oddechowe. Sporozoitów dojrzwają bezpłciowo do postaci merontów. Meronty uwalniają do światła jelita merozoitów (meronty I typu – 8 sztuk, meronty typu II – 4 sztuki), które z kolei zarażają kolejne komórki gospodarza zamykając cykl masywnej autoinwazji. Niektóre merozoitów zapoczątkowują fazę rozmnażania płciowego dojrzwając w mikrogamencie do mikrogamety i w makrogamencie do makrogamety, dających po połączeniu zygotę. Większość zygot (ok. 80%) dojrzwają do grubościennej oocysty, zawierającej 4 sporozoitów i wydalanej z kałem w inwazyjnej formie. Część zygot przechodzi w postaci cienkościennej oocysty, pozostającej w jelicie gospodarza i ponownie uwalniającej sporozoitów (rycina 1) (15, 29, 32).

DANE EPIDEMIOLOGICZNE

Do zarażenia dochodzi najczęściej drogą pokarmową. Źródłem zarażenia może być osoba chora, zarażone zwierzę, woda pitna. Opisanie w ostatnich dziesięciu latach epidemie wodnopochothane dotknęły ponad 427 000 osób (29). Możliwe są także zarażenia przy korzystaniu z basenów pływackich.

Dawka zakaźna 50% – ID_{50} dla człowieka wynosi 132 oocysty, podczas gdy zarażone cielę wydalają ich od 1 do 5 mln w gramie kału (10, 25).

Zarażenie *Cryptosporidium* rozpoznano w ponad 60 krajach na 6 kontynentach (33). Częstość zarażeń, oceniana na podstawie wykrywania osób wydalających oocysty wydaje się być większa w krajach rozwijających się niż stojących na wyższym poziomie socjoekonomicznym, a tym samym sanitarno-higienicznym. Wykluczając udokumentowane epidemie wodno-pochodne częstość inwazji *C. parvum* oceniana

Tabela I Odsetek zarażonych *C. parvum* wśród osób immunokompetentnych i zakażonych HIV w krajach rozwiniętych i rozwijających się wg Guerrant (14)

Per cent of individuals infected by *C. parvum* among immunocompetent and HIV-infected persons in developed and developing countries according to Guerrant (14)

	Badani	
	z biegunką	bez biegunki
Osoby immunokompetentne z krajów rozwiniętych (%)	2,2 (0,26-22) [N = 2232/107 329]	0,2 (0-2,4) [N = 3/1 941]
z krajów rozwijających się (%)	6,1 (1,4-40,9) [N = 1486/24 269]	1,5 (0-7,5) [N = 61/4146]
Zakażeni HIV z krajów rozwiniętych (%)	14 (6-70) [N = 148/1 074]	0 (0-0) [n = 0/35]
z krajów rozwijających się (%)	24 (8,7-48) [N = 120/503]	5 (4,9-5,3) [N = 5/101]

N – liczba zarażonych/liczba badanych

Tabela II. Odsetek zarażonych *C. parvum* wśród osób immunokompetentnych i zakażonych HIV w Polsce wg różnych autorów (13, 21, 27, 30)

Per cent of individuals infected by *C. parvum* among immunocompetent and HIV-infected persons in Poland according to various authors (13, 21, 27, 30)

	Badani	
	z biegunką	bez biegunki
Osoby immunokompetentne dzieci (%)	4,6 [3,9-5,7] ^{a,c} [N = 15/324]	0 ^b [N = 0/43]
dorośli (%)	6,1 ^b [N = 8/131]	
Zakażeni HIV dorośli (%)	50 ^e [N = 1/2]	0 ^e [N = 0/43]
		12,5 ^d [N = 4/32]

a – Siński (27), b – Grzeszczuk (dane nie publikowane), c – Śpiewak (30),

d – Majewska (brak danych nt. występowania biegunki) (21), e – Grzeszczuk (13)

N – liczba zarażonych/liczba badanych

jest na 1-3% w uprzemysłowionych krajach Europy i Ameryce Pn., natomiast w krajach mniej rozwiniętych – od 5 (Azja) do 10% (Afryka) (33).

W wielu badaniach, dzieci szczególnie poniżej 2 roku życia, były częściej zarażone niż dorośli (32).

Częstość inwazji *C. parvum* na podstawie przeglądu 78 doniesień dotyczących osób immunokompetentnych oraz 22 odnoszących się do zakażonych HIV zebrano w tabeli I (1, 14).

Pierwsze polskie badania tej inwazji pochodzą z roku 1988 i dotyczą dzieci z zespołem biegunkowym (tab. II). U czworga z 6 badanych dzieci, zarażonych

C. parvum dzieci stwierdzono niedobór IgA. W badaniach własnych nie wykryto zarażenia *Cryptosporidium* w 43 osobowej grupie dzieci z domu dziecka ani wśród 16 dzieci z zespołem biegunkowym, natomiast wśród 131 osób dorosłych z biegunką odsetek osób zarażonych wynosił 6,1% (dane nie publikowane).

Liczne badania serologiczne potwierdzają kontakt z *C.* wśród zdrowych osób. Częstość wykrywania swoistych przeciwciał waha się w szerokim zakresie i jest wyższa w populacjach osób z krajów rozwijających się.

OBRAZ KLINICZNY

Okres wylegania wynosi od 7–10 dni, jakkolwiek podczas szpitalnego zarażenia osób HIV+ prawdopodobnie niewielką dawką *C.* (źródło zarażenia – kostki lodu) okres wylegania był dłuższy i wynosił 13 dni (26, 32).

Charakterystycznym objawem kryptosporidiozy jest wodnista biegunka, której towarzyszą kurczowe bóle brzucha, gorączka (raczej niewysoka), ogólne osłabienie, złe samopoczucie, upośledzenie łaknienia, nudności i wymioty (32). Stolce biegunkowe mogą zawierać domieszkę śluzu, rzadziej leukocytów bądź krwi. Nasilenie biegunki jest różne; u pacjentów z AIDS objętość stolca dochodziła do 12–17 litrów na dobę (5). Objawy utrzymują się różnie długo i zależą od stanu immunologicznego gospodarza. U osób bez niedoborów immunologicznych dochodzi do samowyleczenia, natomiast wśród osób żyjących z HIV przewlekłe zarażenie nie rozwija się do chwili utrzymywania się liczby limfocytów T (CD4) > 180 komórek/ml (11). U 87% osób HIV+ z niższą liczbą limfocytów rozwija się przewlekła choroba.

Badania laboratoryjne nie wykazują charakterystycznych odchyień od normy, jakkolwiek może wystąpić eozynofilia (32).

Opisano również inne objawy kliniczne łączone z inwazją *Cryptosporidium*, w tym zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie wątroby, zapalenie trzustki, odczynowe zapalenie stawów oraz inwazje płucne (32).

PATOGENEZA KRYPTOSPORIDIOZY

Clark i Sears opisują dokładnie sekwencję zmian patogenetycznych w przebiegu kryptosporidiozy (6). Inwazja enterocytów przez sporozycy i merozoicy *C. parvum* powoduje obumieranie i złuszczenie zarażonych enterocytów. Zjawisko to zapoczątkowuje hyperplazję komórek krypt, zastępujących zniszczony nabłonek a także nacieki z komórek zapalnych do blaszki właściwej. Łącznie, zniszczenie komórek absorbcyjnych jelita oraz hyperplazja komórek krypt, wydzielających Cl^- przesuwają jelitową równowagę wchłaniania i sekrecji w kierunku sekrecji. Układ immunologiczny gospodarza nasila odpowiedź wydzielniczą, prawdopodobnie w odpowiedzi na produkcję cytokin, stymulowaną inwazją pasożyta. Makrofagi wydzielają $TNF-\alpha$, który może stymulować fibroblasty lub inne komórki w blaszce właściwej do wydzielania PGE_2 . Zjawisko to promuje następnie wydzielanie chlorków i hamuje resorpcję $NaCl$. Obserwowane spłaszczenie kosmków oraz hyperplazja krypt, postrzegane dotychczas jedynie jako próba regeneracji zniszczonego nabłonka, może odzwierciedlać również

kompleksowe mechanizmy obronne gospodarza, obejmujące hypersekrecję jelitową prowadzącą do napływu przeciwciał ochronnych i przeciwbakteryjnych peptydów (6). W oparciu o obserwacje ciężkiego, przypominającego cholere przebiegu kryptosporidiozy oraz stwierdzenie braku korelacji intensywności inwazji i nasilenia biegunki doprowadziły do powstania hipotezy, że *C. parvum* może produkować enterotoksynę (6).

OBRAZ PATOMORFOLOGICZNY

W niektórych przypadkach błona śluzowa jelita jest makroskopowo niezmieniona, w innych natomiast jest przekrwiona z objawami ostrego zapalenia i punkcikowatymi wybroczynami, bez owrzodzeń (12).

W opisach obrazu mikroskopowego błony śluzowej jelita w przebiegu kryptosporidiozy dostrzegane zmiany są bądź minimalne bądź dochodzi do istotnych zaburzeń strukturalnych (15, 18). W przewlekłej kryptosporidiozie, dominujące zmiany występują w jelicie cienkim. Obserwuje się skrócenie i destrukcję kosmków, zmiany metaplastyczne ze zwiększoną mitozą oraz zapalenia z ropniami krypt jelitowych. Geneta i wsp. wykazują dodatnią korelację obserwowanych zmian histopatologicznych u osób zakażonych HIV z intensywnością zarażenia kryptosporidium tj. liczbą wydalanych oocyst (12).

DIAGNOSTYKA

Jelitowe zarażenie kryptosporidium diagnozowano początkowo w oparciu o badanie skrawków histologicznych (32). Pobieranie wycinków jest jednak procedurą inwazyjną. Mikroorganizmy wydają się wystawać do światła jelita ze względu na swoją śródkomórkową lecz zewnątrzcytoplazmatyczną lokalizację. W barwieniu hematoksyliną – eozyną kryptosporidium wybarwia się zasadochłonnie. W badaniach Ma i Soave zarażenie *C.* potwierdzono biopsyjnie jedynie u 4 spośród 11 pacjentów wydalających oocysty (19).

Oocysty *C.* zidentyfikowano po raz pierwszy w badaniu mikroskopowym kału cieląt z zastosowaniem barwienia metodą Giemsy w roku 1979, zaś w kale ludzi w 1980 roku (32). Małe oocysty, o rozmiarach 4–6 μm , wybarwiają się purpurowo, analogicznie jak komórki drożdży o podobnych wymiarach.

W celu długotrwałego przechowywania, próbki kału mogą być konserwowane w 2,5% dwuchromianie potasowym, w którym oocysty pozostają żywotne aż 6 miesięcy (7). Flotacja czy sedymentacja jest szczególnie pomocna w wykrywaniu oocyst w próbkach niepiętnego stolca.

Zmodyfikowana metoda Ziehl-Neelsena, po raz pierwszy opisana w 1981 roku stała się najczęściej stosowaną metodą barwienia w większości laboratoriów (20, 32). Okrągłe oocysty wybarwiają się na różowo lub czerwono, podczas gdy resztki kałowe zabarwiają się na niebiesko lub zielono, zależnie od użytego barwnika kontrastowego.

Clavel i wsp. wykazali, że optymalną liczbą badanych próbek kału są trzy w przypadku osób immunokompetentnych i dwie u osób zakażony HIV, przy stosowaniu zmodyfikowanej metody Ziehl-Neelsena po zageszczeniu w roztworze formaliny i octanu etylowego (4).

LECZENIE KRYPTOSPORIDIOZY

Leczenie kryptosporidiozy pozostaje nadal problemem. Chemioterapeutyki jak paromomycyna, letrazuril i azitromycyna wywierają jedynie ograniczony, przejściowy efekt wobec zarażenia *C.* i nie są skuteczne przy lokalizacji w drogach żółciowych (2, 3, 16, 34). Jednakże badania Smitha i wsp. nad zastosowaniem terapii skojarzonej paromomocyną i azitromocyną wykazały znaczącą redukcję wydalanych oocyst oraz pewną kliniczną poprawę (28). Opisano również trwałą remisję przewlekłej kryptosporidiozy przy długotrwałym stosowaniu małych dawek azitromocyny (8). Wykazano również ochronny efekt klarytromocyny i rifabutyliny, stosowanych leczniczo bądź w profilaktyce zakażenia *Mycobacterium avium* complex, wobec zarażenia *C.* (17). Nadal jednak pozostaje ważne postępowanie objawowe z zastosowaniem loperamidu, opioidów czy analogów somatostatyny (32). Pewne nadzieje budzi nitazoxanide, lek przeciwpasożytniczy stosowany od kilku lat w tasieńczykach (9).

Interesujące są wyniki zastosowania inhibitorów proteazy w połączeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy HIV-1, polegające na pełnej klinicznej, mikrobiologicznej i histologicznej odpowiedzi u osób zarażonych *C. parvum* (3). Jednakże szybki nawrót choroby przy spadku limfocytów CD4 oraz przetrwanie nacieków z komórek CD8 oraz makrofagów w ścianie jelita sugeruje, że nie doszło do eradykacji zarażenia (3).

Kryptosporidium jest mało znanym w Polsce enteropatogenem, zaś dotychczasowe badania potwierdzają jego występowanie w naszym kraju. Wobec trudności eradykacji zarażenia tym pierwotniakiem i łatwości, z jaką szerzą się inwazje na świecie koniecznością jest uświadomienie sobie jego roli w patogenezie nieżytów żołądkowo-jelitowych oraz innych, rzadszych zespołów chorobowych.

A. Grzeszczuk, D. Prokopowicz B.

CRYPTOSPORIDIUM PARVUM – AN EMERGING THREAT

SUMMARY

The current opinions on the biology, epidemiology and potential role of *Cryptosporidium parvum* as an emerging, highly infectious threat are presented. Available Polish data concerning the frequency of cryptosporidiosis were gathered and the diagnostic procedures, pathogenesis and treatment of cryptosporidiosis are described.

PIŚMIENNICTWO

1. Adal KA, Sterling CR, Guerrant RL. *Cryptosporidium* and related species. W: „Infections of the gastrointestinal tract” pod redakcją Blaser MJ, Smith PD, Ravdin JI, Greenberg HB, Guerrant RL, Raven Press, New York 1995; 1107.
2. Bissuel F, Cotte L, Rabdonirina M, i in. Paromomycin: an effective treatment for cryptosporidial diarrhoea in patients with AIDS. *Clin Infect Dis* 1994; 18:447-449.
3. Carr A, Marriott D, Field A, i in. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *Lancet* 1998; 351: 256-261.

4. Clavel A, Arnal AC, Sanchez EC, i in. Evaluation of the optimal number of fecal specimens in the diagnosis of cryptosporidiosis in AIDS and immunocompetent patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 46-49.
5. Centers for Disease Control and Prevention. Cryptosporidiosis: an assessment of chemotherapy of males with acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *MMWR* 1982; 31: 589-592.
6. Clark DP, Sears CL. The pathogenesis of cryptosporidiosis. *Parasitol Today* 1996; 12: 221-225.
7. Current WL, Garcia LS. Cryptosporidiosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4: 325-358.
8. Dionisio D, Orsi A, Sterrantino G, i in. Chronic cryptosporidiosis in patients with AIDS: stable remission and possible eradication after long-term, low dose azithromycin. *J Clin Pathol* 1998; 51: 138-142.
9. Doumbo O, Rossignol JF, Pichard E. Nitazoxanide in the treatment of cryptosporidial diarrhoea and other intestinal parasitic infections associated with acquired immunodeficiency syndrome in tropical Africa. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 56: 637-639.
10. DuPont HL, Chappell CL, Sterling CR, i in. The infectivity of *Cryptosporidium parvum* in healthy volunteers. *N Engl J Med* 1995; 332: 855-859.
11. Flanigan T, Whalen C, Turner J i in. Cryptosporidium infection and CD4 counts. *Ann Intern Med* 1992; 116: 840-842.
12. Geneta RM, Chappell CL, White AC, i in. Duodenal morphology and intensity of infection in AIDS - related intestinal cryptosporidiosis. *Gastroenterology* 1993; 105: 1769-1775.
13. Grzeszczuk A, Prokopowicz D. Zakażenie *Cryptosporidium parvum* wśród zakażonych ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV) w Polsce północno-wschodniej. *Klinika Chor. Zakaźnych i Zakażenia Szpit., w druku.*
14. Guerrant RL. Cryptosporidiosis: An Emerging Highly Infectious Threat. *Emerg Inf Dis* 1997; 3: 51-57.
15. Gutierrez Y. The intestinal apicomplexa: *Cryptosporidium*, *Isospora* and *Sarcocystis*. W: Gutierrez Y.: *Diagnostic pathology of parasitic infections with clinical correlations.* Lea & Febiger 1990; Filadelfia, Londyn.
16. Harris M, Deutsch G, MacLean D, i in. A phase I study of letrozol in AIDS-related cryptosporidiosis. *AIDS* 1994; 8: 1109-1113.
17. Holmberg SD, Moorman AC, Von Bargen JC, i in. Possible effectiveness of clarithromycin and rifabutin for cryptosporidiosis chemoprophylaxis in HIV disease. Outpatient Study (HOPS) Investigators. *JAMA* 1998; 279: 384-386.
18. Lefkowitz JH, Krumholz S, Feng-Chen KC, i in. Cryptosporidiosis of the human small intestine: A light and electron microscopic study. *Hum Pathol* 1984; 15: 746-752.
19. Ma P, Soave R. Three-step stool examination for cryptosporidiosis in 10 homosexual men with protracted watery diarrhoea. *J Infect Dis* 1983; 147: 824-828.
20. Ma P. *Cryptosporidium* spp. and *Isospora belli*. W: „Opportunistic infections in Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome”. pod redakcją: Leoung G, Mills J. Marcel Dekker, New York 1989; 55-377.
21. Majewska AC, Sulima P, Werner A, i in. Cryptosporidiosis in HIV-positive patients. *Wiad Parazytol* 1998; 44: 320.
22. Marcial MA, Madara JL *Cryptosporidium*: Cellular localization, structural analysis of absorptive cell-parasite membrane-membrane interactions in guinea pigs, and suggestion of protozoan transport by M cells. *Gastroenterology* 1986; 90: 583-594.
23. Nime FA, Burek JD, Page DL, i in. Acute enterocolitis in a human being infected with the protozoan *Cryptosporidium*. *Gastroenterology* 1976; 70: 592-598.
24. Peng MM, Xiao L, Freeman AR, i in. Genetic polymorphism among *Cryptosporidium parvum* isolates: evidence of two distinct human transmission cycles. *Emerg Infect Dis* 1997; 3, 567-573.
25. Doniesienie na konferencji. Perryman L.E.: Zoonotic implications of Cryptosporidiosis. Przedstawiono na: 1st International Conference on Emerging Zoonoses, Jerusalem, November 24-28, 1996; Abstract book 83.

26. Ravn P, Lundgren JD, Kjaeldgaard P, i in. Nosocomial outbreak of cryptosporidiosis in AIDS patients. *BMJ* 1991; 320: 277-280.
27. Siński E, Szklarczyk J, Oralewska B. *Cryptosporidium* sp. infection in children with symptoms of gastroenteritis. *Acta Parasitol Pol* 1988; 33: 295-301.
28. Smith NH, Cron S, Valdez LM, i in. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *J Infect Dis* 1998; 178: 900-903.
29. Smith HV, Rose JB. Waterborne cryptosporidiosis: current status. *Parasitol Today* 1998; 14: 14-22.
30. Śpiewak E, Małafiej E, Wierzbicka E. The role of *Cryptosporidium parvum* and rotaviruses in diarrhoea of infants. *Wiad Parazytol* 1998; 44: 325.
31. Tyzzer EE. A sporozoan found in the peptic glands of the common mouse. *Proc Soc Exp Biol Med* 1907; 5: 12-13.
32. Ungar BLP: *Cryptosporidium*. W: Mandell G.L., Bennet J.E., Dolin R.: *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone 1995, Nowy Jork, Edynburg, Londyn, Melbourne, Tokio, 2500-2510.
33. Ungar BLP. *Cryptosporidiosis in humans*. W: *Cryptosporidiosis of man and animals*. pod redakcją: Dubey JP, Speer CA, Fayer R. Boca Raton, FL, CRC Press 1990; 59-82.
34. White AC, Chappell CL, Hayat CS, i in. Paromomycin for cryptosporidiosis in AIDS: a prospective, double-blind trial. *J Infect Dis* 1994; 70: 419-424.

Adres autora:

dr n. med. Anna Grzeszczuk

Klinika. Obserwacyjno – Zakaźna AMB

ul. Żurawia 14, 15-540 Białystok