

Gunta Laizāne

ORCID 0000-0002-1866-9517

Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās
īpatnības, molekulārā epidemioloģija un ar
veselību saistītā ģimenes dzīves kvalitāte
Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā
hospitalizētiem bērniem

Promocijas darbs zinātniskā doktora grāda
“zinātnes doktors (*Ph.D.*)” iegūšanai

Nozare – klīniskā medicīna
Apakšnozare – pediatrija

Rīga, 2020

Promocijas darbs veikts Rīgas Stradiņa universitātes Pediatrijas katedrā un Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā.

Promocijas darba vadītāja:

Dr. habil. med. profesore **Dace Gardovska,**

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. habil. med. profesore **Ludmila Vīksna,**

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesore **Ilva Daugule,**

Latvijas Universitāte

MD, PhD profesors **Timo Vesikari,**

Tamperes Universitātes Vakcīnu pētījuma centra direktors, Somija

Promocijas darbs tiks aizstāvēts 2020. gada 7. septembrī plkst. 15.00 Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:

<https://www.rsu.lv/promocijas-darbi>

Pētnieciskā darba finansējums un atbalsts:

1. Valsts pētījumu programma “Biomedicīna sabiedrības veselībai (Biomedicine)” projekta “Akūtu un hronisku slimību kompleksa izpēte bērniem diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādei slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes pagarināšanai, dzīves kvalitātes un sabiedrības veselības uzlabošanai”, apakšprojekts Nr. 5.6.2.
2. RSU grants (rsu zp 06/2013; 2-3/155) “Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija hospitalizētiem bērniem un ar to saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte”.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. asociētā profesore **Dace Zavadska**

Anotācija

Neskatoties uz iespējamo specifisko prevenciju, Rota vīruss kā etioloģiskais aģents saglabā savu aktualitāti kopējā gastroenterītu grupā, jo izraisa klīniski smagi noritošu infekciju nevakcinētiem bērniem un saglabā augstu hospitalizācijas risku. Kopš 2006. gada pieejamas vakcīnas ar drošu pielietojumu – pentavalentā Rotateq® un monovalentā Rotarix® vakcīna, kas ievērojami samazina Rota vīrusu infekcijas morbiditāti un mortalitāti. Akūtas saslimšanas ietekme uz pacienta aprūpētāju dzīves kvalitāti globāli ir maz pētīta, tomēr uz pierādījumiem balstītā literatūrā atrodami dati par statistiski ticamu sociāli ekonomisku un emocionālu slogu akūtas Rota vīrusu infekcijas gadījumā.

Darba mērķis bija pētīt Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, to molekulāro epidemioloģiju un ģimenes ar veselību saistīto dzīves kvalitāti Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem.

Pētījuma dizains – kvantitatīvs šķēsgriezuma pētījums. Pētījums sastāv no divām daļām. Pirmajā sadaļā tika pētītas Rota vīrusa klīniskās, sociāli epidemioloģiskās īpatnības un veikta fēču molekulārbioloģiskā izmeklēšana. Otrajā sadaļā tika pētīts pacientu ģimenes emocionālais, sociālais un ekonomiskais slogs, kā arī bērna dzīves kvalitāte un ar to saistītie faktori slimības epizodes laikā. Pētījumā izmantotas aprakstošās statistikas metodes. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$. Datu analīze tika veikta, izmantojot SPSS (*Statistical Package for the Social Science, Version 22.0*) programmu.

Pētījumā tika iekļauti 527 pacienti, kuri bija Rota vīrusa pozitīvi un laika periodā no 2013. gada marta līdz 2015. gada decembrim saņēma ārstēšanu Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. Šo pacientu vidējais vecums bija 26,1 mēnesis. Smaga slimības gaita tika konstatēta 87,0% ($n = 402$) pacientu ($p < 0,001$), un vidēji bērni tika stacionēti 2,5. slimības dienā. Dominējošā P un G genotipu

kombinācija pētījumā iesaistītajiem pacientiem 60,2% (n = 278) bija G4P[8], secīgi 12,1% (n = 56) G9P[8], 10,6% (n = 49) G2P[4], 6,5% (n = 30) G1P[8], 4,1% (n = 19) G3P[8], 3,5% (n = 16) G8P[8], 2,6% (n = 12) G2P[8]. Reti sastopami bija G1P[4] un G4P[4] – katrs no tiem izdalīts tikai vienā paraugā un veido 0,2% (n = 1) no kopējā pacientu skaita.

Pētījuma gaitā tika atrasta statistiski ticama korelācija starp noteiktu Rota vīrusa genotipu un vemšanas simptoma intensitāti. Genotipam G1P[8] ir statistiski nozīmīgas atšķirības vemšanas skaita ziņā, salīdzinot ar genotipiem G4P[8], G8P[8] un G9P[8] ($p < 0,05$).

Statistiski ticama korelācija tika atrasta starp stresu/trauksmi un bērna raudulīguma ($p < 0,001$), trauksmes/aizkaitināmības līmeni ($p < 0,001$), kā arī drudža līmeni ($p = 0,02$). Sociālā sloga indikatoru – nepieciešamību veikt izmaiņas ikdienas plānos (darba, mācību, brīvā laika, ar mājsaimniecību saistītie plāni) atzīmēja 79,0% (n = 413) bērnu aprūpētāju. Bērna vecums, mātes vecums un mātes izglītība statistiski ticami korelē ar sociālo slogu ($p < 0,001$). Ekonomiskā sloga izvērtēšanai par indikatoru tika izvēlētas kavētās darba dienas, un neviens no faktoriem statistiski ticami nav saistāms ar RV infekcijas izraisītu ekonomisku slogu, proti, kavētām darba dienām.

Ņemot vērā Rota vīrusu infekcijas radīto kopējo slogu, pētījuma rezultāti pierāda, ka vakcinācija pret Rota vīrusu infekciju ir zinātniski pamatots profilakses veids. Iespējams, multidisciplināra komunikācija ar vecākiem par slimības gaitu un simptomu attīstības secību mazinātu psihoemocionālo slogu, tādējādi mazinot negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselību.

Saturs

Saīsinājumi	7
Ievads.....	8
Darba aktualitāte	8
Darba mērķis	10
Darba uzdevumi	10
Pētījumam izvirzītie jautājumi	11
Darba zinātniskā novitāte	11
1. Materiāli un metodes	12
1.1. Pētījuma uzbūve	12
1.2. Literatūras atlase.....	12
1.3. Pētījuma dizains	13
1.4. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.....	13
1.5. Pētījuma sadaļu un metožu apraksts	14
I sadaļa	14
II sadaļa.....	20
1.6. Datu statistiskās apstrādes metodes	21
2. Rezultāti.....	22
2.1. Rezultāti I	22
2.2. Rezultāti II.....	32
2.2.1. Pacienta un vecāku demogrāfisko datu raksturojums	32
2.2.2. Objektīvais un subjektīvais bērna veselības stāvokļa.....	33
novērtējums.....	33
2.2.3. Ar slimību saistītā emocionālā, sociālā un ekonomiskā sloga	
ietekmes uz ģimenes dzīves kvalitāti izvērtējums.....	33
2.2.4. Faktoru saistība ar slimības ietekmi uz ģimenes dzīves kvalitāti ...	34
3. Diskusija	37
Secinājumi	48

Praktiskās rekomendācijas	50
Publikācijas un ziņojumi	51
Publikācijas	51
Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs	52
Pateicības.....	54
Literatūras saraksts	55

Saīsinājumi

AGS	akūts gastroenterīts
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca
FDR	viltus atklājumu līmenis (angl. – <i>false discovery rate</i>)
I/V	intravenoza pieeja, ievade
NIP	Nacionālā imunizācijas programma
PQR	polimerāzes ķēdes reakcija
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RV	Rota vīruss
RV5	pentavalentā Rota vīrusu vakcīna
RVI	monovalentā Rota vīrusu vakcīna
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
VP	strukturālie vīrusa proteīni

Ievads

Darba aktualitāte

Uz pierādījumiem balstītas literatūras dati liecina, ka akūts bērnu vecuma gastroenterīts vēl joprojām uzskatāms par globāli aktuālu problēmu augstās saslimstības un mirstības dēļ. Attīstītās valstīs mirstības rādītāji ir salīdzinoši zemi, tomēr uzskatāms, ka akūts gastroenterīts ir biežākais hospitalizācijas iemesls pēc pneimonijas un rada ievērojamu sociāli ekonomisko slogu veselības aprūpē kopumā (Florez et al., 2020; Hartmann et al., 2019; ECDC, 2017; Walker et al., 2013).

Līdz 1973. gadam, kad tika atklāts Rota vīruss, dominēja neprecizētas etioloģijas gastroenterīta diagnoze (Bishop et al., 2009; Bishop et al., 1973; Davidson et al., 1975; Flewett et al., 1975). Pagājušā gadsimta trīsdesmitajos gados zinātnieki sāka diferencēt virālu un bakteriālu akūta gastroenterokolīta etioloģiju, tomēr joprojām nespēj noteikt visus ierosinātājus. Šajā laikā ir atpazīta daļa enteropatogēno baktēriju, kuras izraisa saslimšanu *Cholera infantum*, kurai ir augsti mirstības rādītāji Eiropā (Bishop et al., 2009). Atkarībā no simptomiem un sezonalitātes tiek runāts par “vasaras caureju” un “ziemas vemšanas slimību” (Bishop et al., 1973). Zinātnieki rūpīgi turpina darbu pie etioloģijas precizēšanas.

Mūsdienās attīstītajās valstīs vadošā gastroenterītu etioloģija ir virāla (Hartmann et al., 2019; Randy et al., 2018). Pagājušā gadsimta septiņdesmitajos gados tika uzsākti pētījumi par Rota vīrusu lomu kopējā bērnu vecuma gastroenterītu grupā. Pētniecību aizsāka ASV zinātnieki, līdztekus izstrādājot specifisku prevenciju – vakcīnu pret Rota vīrusu infekciju (Plotkin et al., 2008). Viena no valstīm Eiropā, kura aktīvi iesaistās gastroenterītu virālās etioloģijas izpētē, ir Somija. Deviņdesmito gadu sākumā parādījās pirmā vakcīna – Rotashield®, kas pasargāja bērnus no smagi noritošas Rota vīrusu infekcijas, taču saistībā ar paaugstinātu komplikāciju risku drīzumā tika pārtraukta tās

izmantošana prevencijā (ACIP, 1999). No 2006. gada ir pieejamas jaunas vakcīnas ar drošu pielietojumu – pentavalentā Rotateq® un monovalentā Rotarix® vakcīna, kas ievērojami samazina Rota vīrusu infekcijas saslimstību un mirstību valstīs, kur vakcinācija iekļauta Nacionālajā imunizācijas programmā un sasniedz pietiekamu pārklājumu (Burke et al., 2020; Richardson et al., 2010). Vakcinācijas rezultātā tiek panākta droša imunitāte pret smagām, vidēji smagām slimības formām un komplikācijām (Burke et al., 2020; ECDC, 2017; Velazquez et al., 1996; Franko et al., 2006).

Eiropā dominējošie Rota vīrusu genotipi ir G1–G4 un G9, un esošās vakcīnas, radot krustenisku imunitāti, pasargā bērnus no smagas, vidēji smagas slimības gaitas un iespējamām komplikācijām (Burke et al., 2020; Van Damme et al., 2007; PVO, 2018).

Neskatoties uz iespējamo prevenciju, Rota vīruss kā etioloģiskais aģents saglabā savu aktualitāti kopējā gastroenterītu grupā, jo izraisa klīniski smagi noritošu infekciju nevakcinētiem bērniem un saglabā augstu hospitalizācijas risku (Florez et al., 2020; Zavadska et al., 2016; PVO, 2018; ECDC, 2017).

Akūtas saslimšanas ietekme uz pacienta aprūpētāju dzīves kvalitāti kopumā ir maz pētīta. Uz pierādījumiem balstītā literatūrā atrodami dati par statistiski nozīmīgu sociāli ekonomisku un emocionālu slogu akūtas Rota vīrusu infekcijas gadījumā (Mast et al., 2009; Giaquinto et al., 2007).

Latvijā zīdaiņu vakcinācija pret Rota vīrusu infekciju uzsākta 2015. gada janvārī. Pierādīto Rota vīrusu gadījumu skaits 2015. gadā sasniedz 150,5 gadījumus uz 100 000 iedzīvotāju, 2018. gadā skaits samazinājies līdz 63,1 gadījumam uz 100 000 iedzīvotāju (SPKC 2019). 2017. gadā Latvijā vakcinācija pret Rota vīrusu bija jāsaņem 21 465 bērniem līdz viena gada vecumam. Pilnu vakcinācijas kursu saņēmis 18 521 bērns. 2017. gadā saņemti 1224 rakstiski atteikumi no vakcinācijas, kā arī 1372 bērnu nevakcinēšanas iemesli nav zināmi (SPKC 2019). Ņemot vērā SPKC statistikas datus, skaidri iezīmējas lokāla

mēroga pierādījumu nepieciešamība par Rota vīrusu vakcinācijas drošību un efektivitāti, kas būtu izmantojami sabiedrības izglītošanai.

No 2015. līdz 2018. gadam Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā (BKUS) ārstēti 2459 pacienti ar Rota vīrusu (SSK kods A08.0) diagnozi. Vidējais stacionārā pavadīto dienu skaits vienam pacientam ir 3,54 dienas. Kopumā minētajā laika periodā šī pacientu grupa stacionārā pavadījusi 8721 gultasdienu. Pēc BKUS Ekonomikas un finanšu departamenta datiem, vienas gultasdienas izmaksas BKUS veido 286,27 EUR, tātad viena Rota vīrusu klīniskā gadījuma izmaksas ir vidēji 1013 EUR.

Līdz šim Latvijā nav veikti pētījumi par Rota vīrusu klīniskajām īpatnībām, molekulāro epidemioloģiju un šīs infekcijas ietekmi uz ģimenes ar veselību saistīto dzīves kvalitāti. Līdz ar to pētnieciskā darba tēma uzskatāma par aktuālu.

Darba mērķis

Pētīt Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, to molekulāro epidemioloģiju un ģimenes ar veselību saistīto dzīves kvalitāti Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem.

Darba uzdevumi

1. Noteikt dominējošos Rota vīrusu genotipus BKUS hospitalizētiem bērniem.
2. Analizēt iespējamo Rota vīrusu infekcijas klīnisko pazīmju un sociāli epidemioloģisko īpatnību saistību ar konkrētiem cirkulējošiem vīrusa genotipiem.
3. Analizēt izdalīto genotipu atbilstību drošai prevencijas turpināšanai ar Latvijā pieejamām Rota vīrusu vakcīnām.

4. Noteikt Rota vīrusa infekcijas radīto emocionālo, sociālo un ekonomisko slogu un ar to saistītos faktorus pacientu ģimenēs.

Pētījumam izvirzītie jautājumi

1. Vai pastāv korelācija starp Rota vīrusu molekulāro raksturojumu un slimības norises smagumu?

2. Vai molekulārā epidemioloģija Latvijā būtiski neatšķiras no citām valstīm?

3. Vai pastāv lokālo Rota vīrusu genotipu iespējamība?

4. Vai Rota vīrusu infekcija BKUS stacionēto bērnu aprūpētājiem un ģimenei kopumā radījusi psihoemocionālu un sociālekonomisku slogu, un ar kādiem faktoriem tas ir saistīts?

Darba zinātniskā novitāte

1. Latvijā pirmo reizi veikts pētījums par Rota vīrusu molekulāro epidemioloģiju un ģimenes ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, kā arī pirmo reizi pētīta ar veselību saistīta dzīves kvalitāte akūtas slimības gadījumā pediātriskā populācijā.

2. Identificēti cirkulējošie Rota vīrusu genotipi, noteikta to atbilstība imunitātes veidošanai saistībā ar Latvijā pielietotām Rota vīrusu vakcīnām.

3. Gūti statistiski ticami pierādījumi Rota vīrusu infekcijas radītajam emocionālajam un sociālajam slogam.

1. Materiāli un metodes

1.1. Pētījuma uzbūve

Pētījums “Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija un ģimenes dzīves kvalitāte Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem” tika uzsākts 2013. gadā un veidots no divām sadaļām – I un II.

I sadaļa – tika pētītas Rota vīrusa klīniskās un sociāli epidemioloģiskās īpatnības, kā arī veikta bioloģiskā materiāla molekulārbioloģiskā izmeklēšana, dsRNS izdalīšana un sekvenčēšana pēc VP4 un VP7 sekvenčēm.

II sadaļa – pētījumā iekļauto pacientu un vecāku emocionālā, sociālā un ekonomiskā sloga, kā arī ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un ar to saistīto faktoru analizēšana slimības epizodes laikā.

1.2. Literatūras atlase

Ar mērķi noteikt, atlasīt un analizēt uz pierādījumiem balstītas medicīnas zinātnisko literatūru par pētījuma tēmu tika veikta literatūras atlase, kas balstīta uz sistēmiska literatūras apskata izveides principiem.

Literatūras apskata izveidei tika izmantota informācija, kas gūta uz pētāmo jautājumu attiecināmas starptautiskās ekspertu apvienības mājaslapās (EuroRotaNet, European Society for Pediatric Infectious Diseases u. c.), kā arī citu valstu nacionālās vadlīnijas, nacionālo veselības statistikas centru dati, dažādu veselības organizāciju dati (National Institute for Health and Clinical Excellence, The NHS Centre for Reviews and Dissemination, National Institute of General Medical Sciences (NIGMS), WHO) un medicīniskās datubāzes:

- PubMed,
- ScienceDirect,

- The Cochrane Library,
- The Centre for Evidence-Based Medicine,
- SCOPUS.

Publikācijām tika noteikti atlases ierobežojumi: tikai vienības ar kopsavilkumiem, kā arī meklēto publikāciju laiks netika ierobežots. Tika izslēgta publikāciju atkārtošānās.

Kā atslēgvārdi tika izmantoti: “Rotavirus”, “Rotavirus gastroenteritis”, “Clinical characterization”, “Acute”, “Molecular epidemiology”, “Genotyping”, “Viral immunity”, “Health-related quality of life”, “Childhood”, “Impact”, “Family”.

1.3. Pētījuma dizains

Pētījums “Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija un ģimenes dzīves kvalitāte Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem” ir kvantitatīvs šķērsriezuma pētījums. Tas tika veikts Valsts sabiedrībā ar ierobežotu atbildību “Bērnu klīniskā universitātes slimnīca” (BKUS), Rīgas Stradiņa universitātes (RSU) Pediatrijas katedrā, RSU Onkoloģijas institūta Molekulārās bioloģijas laboratorijā, kā arī Sabiedrības veselības un epidemioloģijas katedrā laika posmā no 2013. gada marta līdz 2015. gada decembrim. Pētījuma veikšanai tika saņemta Rīgas Stradiņa universitātes Ētikas komitejas atļauja.

1.4. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

I sadaļa – pētījumā tika iekļauti 527 pacienti vecumā no 0 līdz 18 gadiem, kuri stacionāri BKUS ar diagnozi – Rota vīrusu izraisīts akūts gastroenterīts. Visi pētījumā iekļautie pacienti vai pacientu vecāki parakstījuši piekrišanas formu dalībai pētījumā. Molekulāri bioloģiskai analizēšanai par derīgiem atzīti 497

pētījuma pacientu bioloģiskā materiāla paraugi, kuriem izdalīts dsRNS, kas kalpoja kā iekļaušanas kritērijs.

II sadaļa – pētījumā iekļauti 527 pacientu vecāki, kuri parakstījuši piekrišanu dalībai pētījumā.

Par izslēgšanas kritēriju kalpoja iztrūkstoša rakstiska piekrišana I un II sadaļai vai bioloģiskā materiāla neatbilstība turpmākai molekulāri bioloģiskai analizēšanai I sadaļā.

1.5. Pētījuma sadaļu un metožu apraksts

Pētījuma mērķa grupu veido stacionētie bērni (vecumā līdz 17 gadiem, ieskaitot), kuriem apstiprināta Rota vīrusa infekcija. Saskaņā ar BKUS statistikas datiem laikā no 2013. gada janvāra līdz 2015. gada decembrim mērķa grupas apjoms bija 3034 bērni. Izvēloties tradicionālu (95%) ticamības līmeni un kļūdas robežu (5%), kā arī pieņemot, ka pētāmās pazīmes sagaidāmā izplatība populācijā ir 50% (tā kā pētīta tiek nevis vienas konkrētas, bet dažādu pazīmju izplatība, turklāt šāda tipa pētījums valstī tiek veikts pirmo reizi, sagaidāmā prevalence (izplatība) tiek tradicionāli izvēlēta šādā – 50/50 – līmenī), tika aprēķināts, ka šķērsriezuma pētījumam ar nejaušu atlases metodi nepieciešamais minimālais atlases lielums ir 327 bērni.

I sadaļa

Laika posmā no 2013. līdz 2015. gadam pētījumā tika iekļauti 527 bērni ar AGE, kuri vērsās pēc palīdzības Bērnu klīniskās universitātes slimnīcas (BKUS) Neatliekamās palīdzības nodaļā un secīgi tika stacionēti ar diagnozi – akūts Rota vīrusu etioloģijas gastroenterīts (SSK kods A08.0). Rota vīrusu etioloģija fēcēs pierādīta ar eksprestestu RIDA QUICK Rotavirus, kura pamatā ir imūnhromatogrāfijas metode.

Šai pētījuma sadaļai tika izstrādāta anketa (sk. darba pielikumā). Pēc iekļaušanas pētījumā katram pacientam tika piešķirts anonīms identifikācijas numurs.

Pētnieks aizpildīja anketu visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem pirmajā pētījuma dienā. Tajā tika ietverta šāda informācija:

- pacienta demogrāfiskie dati;
- slimības anamnēze;
- epidemioloģiskā anamnēze;
- sociālā anamnēze;
- laboratorie rādītāji (leikocītu, eritrocītu, trombocītu skaits, hematokrits, hemoglobīns un CRO),
- dehidratācijas smaguma pakāpes izvērtēšana pēc PVO skalas,
- slimības smaguma pakāpes noteikšana pēc Vesikari skalas.

Vispārējai slimības smaguma pakāpes noteikšanai tika izmantota 20 punktu Vesikari skala, kurā tika ņemtas vērā šādas pazīmes:

- maksimālais vēdera izeju un vemšanu skaits 24 stundās;
- diarejas un vemšanas ilgums dienās;
- aksilārā temperatūra;
- dehidratācijas pakāpe;
- terapija.

Interpretējot skalas rādītājus, slimības norise ir smaga, ja ir iegūti vairāk nekā 11 punkti, vidēji smaga – ja ir iegūti 7–10 punkti (Ruuska et al., 1990). Visiem pētījuma I sadaļas dalībniekiem tika savākts un iesaldēts (-20°C) bioloģiskais materiāls – fekāles. Sasaldētais bioloģiskais materiāls tika nogādāts RSU Onkoloģijas institūta Molekulārās bioloģijas laboratorijā turpmākai analizēšanai. Kopējais paraugu skaits $N = 527$.

RNS izdalīšana no bioloģiskā materiāla

RNS tika izdalīta 497 paraugiem ($n = 497$). Rota vīrusa RNS no fēcēm tika izdalīta, izmantojot QIAamp Viral, RNA mini reaģentu komplektu (Qiagen, Vācija), balstoties uz ražotāja izstrādāto protokolu. Protokols izstrādāts tā, lai maksimāli izslēgtu kontaminācijas starp dažādiem paraugiem.

Aptuveni 0,5–1 ml fēcū parauga tika sašķaidīts ar fizioloģisko šķīdumu attiecībā 1:10. Pēc rūpīgas paraugu sakratīšanas tie tika centrifugēti 20 min pie 1000 g apgriezieniem 4°C temperatūrā. RNS tika izdalīta no 140 µl fēcū suspensijas. Sākotnēji paraugs tika lizēts denaturējošā buferī, lai inaktivētu ribonukleāzi un nodrošinātu neskartas vīrusa RNS izdalīšanu. Paraugiem tika pievienota nesēja RNS, un iegūtais maisījums tika uzņemts uz QIAamp Mini silīcija membrānas. Sāļu koncentrācija un lizāta pH nodrošina, ka proteīni un citi potenciāli kontaminējošie piemaisījumi, kas var inhibēt enzīmātiskās reakcijas, nenogulsnējas uz membrānas. Uz membrānas saistītā RNS tika mazgāta, izmantojot divus dažādus ražotāja izstrādātus buferus, kas, neietekmējot RNS saistību pie membrānas, ievērojami uzlabo RNS tīrību, atbrīvojoties no atlikušajiem piemaisījumiem. Iegūtā RNS koncentrētā formā tika eluēta ražotāja izstrādātajā buferī un uzglabāta –20 °C temperatūrā.

VP7 (G) un VP4 (P) genotipu identificēšana

G un P genotipu noteikšana tika veikta, izmantojot reversās transkripcijas–polimerāzes ķēdes reakciju (RT-PKĶR) un Sangera sekvenēšanu. RT-PKĶR veikšanai tika izmantots GoTaq 1-Step-RT-qPCR System reaģentu komplekts (Promega, ASV), balstoties uz ražotāja izstrādāto protokolu un ar ražotāja (Promega, ASV) reaģentiem. Šis reaģentu komplekts ļauj veikt cDNS sintēzi un mērķa rajonu amplifikāciju vienā reakcijā.

Amplifikācijas rezultātā tika iegūts 663 bp garš produkts VP4 genotipam un 880 bp garš produkts VP7 genotipam (sk. 1.1. tabulu, 1.2. tabulu, 1.3. tabulu, 1.4. tabulu).

1.1. tabula

Darbā izmantotie praimeri (Aly et al., 2015)

Praimeru secība	Amplificējamais genotips	Atsauce
5`-TAT GCT CCA GTN AAT TGG-3` F	VP4	Aly M et al., 2015
5`-ATT GCA TTT CTT TCC ATA ATG-3` R		
5`-ATG TAT GGT ATT GAA TAT ACC AC-3` F	VP7	
5`-ATG TAT GGT ATT GAA TAT ACC AC-3` R		

1.2. tabula

Reakcijas maisījums viena soļa RT-PĶR un mērķa rajona amplifikācijai

Reāģents	Daudzums vienai reakcijai	Gala koncentrācija
GoTaq® qPCR Master Mix, 2X	25 µl	1 ×
GoScript™ RT Mix for 1-Step RT-qPCR (50X)	1 µl	1 ×
Praimeris F	5 µl	50 nM
Praimeris R	5 µl	50 nM
RNS	5 µl	5 ng/ µl
Ribonukleāzes brīvs ūdens	9 µl	-
Kopējais reakcijas tilpums	50 µl	-

**Izmantotā programma reversajai transkripcijai un VP4 amplifikācijai
(Aly et al., 2015)**

	Ciklu skaits	Temperatūra/laiks
Reversā transkripcija	1	50 °C/30 min
Reversās transkriptāzes inaktivācija	1	95 °C/15 min
Denaturācija	35	94 °C/1 min
Hibridizācija		50 °C/1 min
Polimerizācija		72 °C/1 min
Amplifikācijas nobeigums	1	72 °C/10 min

**Izmantotā programma reversajai transkripcijai un VP7 amplifikācijai
(Aly et al., 2015)**

	Ciklu skaits	Temperatūra/laiks
Reversā transkripcija	1	50 °C/305 min
Reversās transkriptāzes inaktivācija	1	95 °C/15 min
Denaturācija	40	94 °C/1 min
Hibridizācija		Gradients 45 °C → 65°C/45 sek
Polimerizācija		72 °C/1 min
Amplifikācijas nobeigums	1	72 °C/10 min

Lai atbrīvotos no liekajiem sāļiem un nukleotīdiem, tika veikta PĶR (polimerāzes ķēdes reakcija) produktu attīrīšanai, izmantojot MinElute 96UF PCR Purification reaģentu komplektu (Qiagen, Germany), balstoties uz ražotāja izstrādāto protokolu un ar ražotāja izstrādātajiem reaģentiem. Pēc paraugu attīrīšanas tika mērīta to koncentrācija, izmantojot spektrofotometru NanoDrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, ASV). Šai koncentrācijai pēc attīrīšanas jābūt aptuveni 5 ng/μl. Vienai sekvencēšanas reakcijai nepieciešami 7,5 ng PĶR produkta. Ja šī koncentrācija bija lielāka, nekā nepieciešams, attīrītais PĶR produkts tika atšķaidīts līdz nepieciešamajai koncentrācijai, savukārt

samazinātas koncentrācijas gadījumā sekvencēšanas reakcijai tika pievienots lielāks tilpums PĶR produkta, samazinot ūdens daudzumu reakcijā.

Sekvencēšanas reakcija tika veikta, izmantojot ABI PRISM BigDye terminator cycle reagentu komplektu (Applied Biosystems, ASV). Kā nākamā tika veikta sekvencēšanas reakcija, kuras rezultātā tika iegūti fluorescenti iezīmēti produkti, kas atšķiras par vienu nukleotīda garumu. Iegūtie fragmenti tika attīrīti, tos izgulsnējot ar etanolu un nātrija acetātu. Pēc tam paraugi tika denaturēti, tam izmantojot formamīdu kā denaturējošo aģentu un inkubējot tos pie 95 °C/5 min. Sagatavotie paraugi tika analizēti ģenētiskajā analizatorā Applied Biosystems (ABI) Prism 3130 Genetic Analyzer (Life Technologies, ASV) pēc kapilārās elektroforēzes principa, kas ļauj, tiem pārvietojoties gar detekcijas kameru, nolasīt fluorescentās krāsas emisiju (sk. 1.5. un 1.6. tabulu).

1.5. tabula

Reakcijas maisījums sekvencēšanas reakcijai

Reaģents	Daudzums vienai reakcijai	Gala koncentrācija
Sekvencēšanas buferis 5X	2 µl	2,5 ×
BigDye terminator mix	0,3 µl	-
Praimeris (F vai R)	1 µl	10 nM
Attīrīts PĶR produkts	4 µl	-
Ribonukleāžu brīvs ūdens	2,7 µl	-
Kopējais reakcijas tilpums	10 µl	-

1.6. tabula

Izmantotā programma sekvencēšanas reakcijai

	Ciklu skaits	Temperatūra/ laiks
Amplifikācijas uzsākšana	1	96 °C/1 min
Denaturācija	40	96 °C/10 sek
Hibridizācija		50 °C/20 sek
Polimerizācija		60 °C/4 min

Visas izolātu sekvences tika analizētas, salīdzinot ar VP4 un VP7 starptautisko Rota vīrusu sekvencēm, kas pieejamas National Center for Biotechnology Information (NCBI) datubāzē, izmantojot Basic Local Alignment Tool (BALSTn-2).

II sadaļa

Pacientu vecākiem, kuru bērni tika iekļauti pētījumā, tika izteikts piedāvājums piedalīties pētījuma sadaļā par bērna un ģimenes dzīves kvalitāti, kas saistīta ar RV AGE epizodi. Tika saņemtas 527 parakstītas piekrišanas formas. Secīgi tika veikta vecāku intervēšana, un sniegtās atbildes tika fiksētas šai pētījuma sadaļai izveidotā atsevišķā anketā. Anketa tika izveidota, balstoties uz līdzīgos pētījumos izmantotiem instrumentiem (anketām) (Javier Diez et al., 2012; Van der Wielen et al., 2010; Mast et al., 2009; Huppertz et al., 2008). Jautājumi tika sagrupēti piecās pamatsadaļās:

1. Emocionālā sloga izvērtēšanai – vecākiem bija jānovērtē, cik izteikti viņi izjūt stresu, bezpalīdzību, nogurumu, bažas par bērna veselības stāvokli, līdzjutību (žel bērnu), bailes inficēties pašiem, kā arī vainas sajūtu par nespēju pasargāt bērnu.

2. Sociālā sloga izvērtēšanai – vecākiem bija jāizsaka viedoklis par dienas plānu izmaiņām sakarā ar slimības epizodi (darba plāni, mācību plāni, brīvā laika aktivitātes, ar mājsaimniecību saistītie pasākumi).

3. Slimības izraisītā ekonomiskā sloga izvērtēšanai – vecāki atzīmēja darba kavējumu dienās, finansiālus zaudējumus saistībā ar kavētajām darba dienām, kā arī citus papildu izdevumus.

4. Vecāku subjektīvā viedokļa izvērtēšanai par bērna dzīves kvalitāti slimības epizodes laikā – vecāki tika aicināti atzīmēt, cik izteikti, viņuprāt, bija klīniskie simptomi (diareja, vemšana, drudzis, sāpes vēderā, nepietiekama

šķidruma uzņemšana, iekaisums gluteālā rajonā) un izmaiņas uzvedībā (apetītes trūkums, apātija, miega traucējumi, raudulība, uzbudinājums, trauksme).

5. Vecāku viedoklis par vakcināciju – vecāki atzīmēja, vai viņi zina par iespēju vakcinēt bērnu pret Rota vīrusu infekciju, vai uzskata par nepieciešamu vakcinēt. Gadījumā, ja vecāki atzīmēja, ka nav nepieciešama vakcinācija, tika lūgts formulēt iemeslus nevakinēšanai.

1.6. Datu statistiskās apstrādes metodes

I sadaļai tika izmantotas aprakstošās statistikās metodes, kā arī aprēķināts Spīrmena rangu korelācijas koeficients p . Iegūtie rezultāti tika interpretēti šādi: $p \leq 0,25$ – vāja korelācija; $0,25 < p < 0,75$ – vidēja korelācija; $p \geq 0,75$ – cieša korelācija. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$. Pētījuma rezultāti, kuros izmantoti multipli statistiskie testi, tika koriģēti, izmantojot Benjamīna–Hohberga (*Benjamini–Hochberg*) procedūru (izvēlētais pēc FDR koriģētais $q = 0,05$). Datu analīze tika veikta programmā SPSS (*Statistical Package for the Social Science, Version 22.0*).

Šajā sadaļā tika analizēti 462 pētījuma pacientu dati (bioloģiskā materiāla paraugi, kuros izdevās noteikt genotipus). Lai varētu analizēt vecuma saistību ar konkrētiem genotipiem, sezonālītāti, konkrētu genotipu izplatību pa gadiem utt., tika izmantoti atbilstoši pirmās sadaļas dati.

I un II sadaļā izmantotas arī aprakstošās statistikas metodes – tādas kā vidējās vērtības parametriskajiem mainīgajiem un proporcijas neparametriskiem mainīgajiem. Lai noteiktu statistisko ticamību kategorijas izteikti/loti izteikti proporciju atšķirībām apakšgrupās, tika izmantots Hī kvadrāta un Fišera precīzais tests. Rezultāti tika uzskatīti par statistiski ticamiem, ja $p < 0,05$. Datu analīze tika veikta programmā SPSS (*Statistical Package for the Social Science, Version 22.0*).

2. Rezultāti

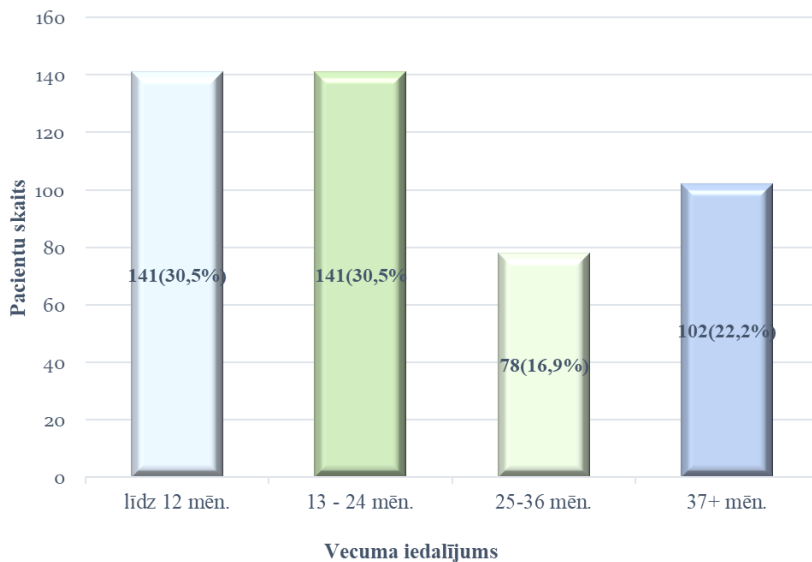
Pētījuma pacientu demogrāfiskās informācijas un klīniskās gaitas datu analīzē tika iekļauti 527 bērni, kuri laika posmā no 2013. gada marta līdz 2015. gada decembrim saņēma ārstēšanu BKUS un kuriem BKUS mikrobioloģijas laboratorijā tika identificēts Rota vīruss fēcēs. Pētījumā tika iekļauti pacienti vecumā no 0 līdz 18 gadiem. Turpmāk iegūtie dati tika analizēti divos posmos, savstarpēji sasaistot sadaļas. Aprēķinos var būt nesakritība absolūtajos skaitļos, jo anketās trūkst informācijas. Apstrādājot datus, programma to uzrādīja kā iztrūkstošu.

2.1. Rezultāti I

Pētījuma grupā, kurā tika analizēti demogrāfiskie, klīniskie un sociāli epidemioloģiskie dati saistībā ar Rota vīrusu molekulāro epidemioloģu, tika iekļauti 462 pacientu dati.

Šīs pacientu grupas vidējais vecums bija 26,1 mēn. jeb 2,2 gadi. Jaunākais pacients bija vienu mēnesi vecs, savukārt vecākais pacients sasniedzis 17,4 gadu vecumu. 92,9% (n = 429) pacientu bija vecumā līdz 5 gadiem. Svarīgi akcentēt, ka RV AGE biežāk skāris bērnus līdz 2 gadu vecumam – 61,0% (n = 282).

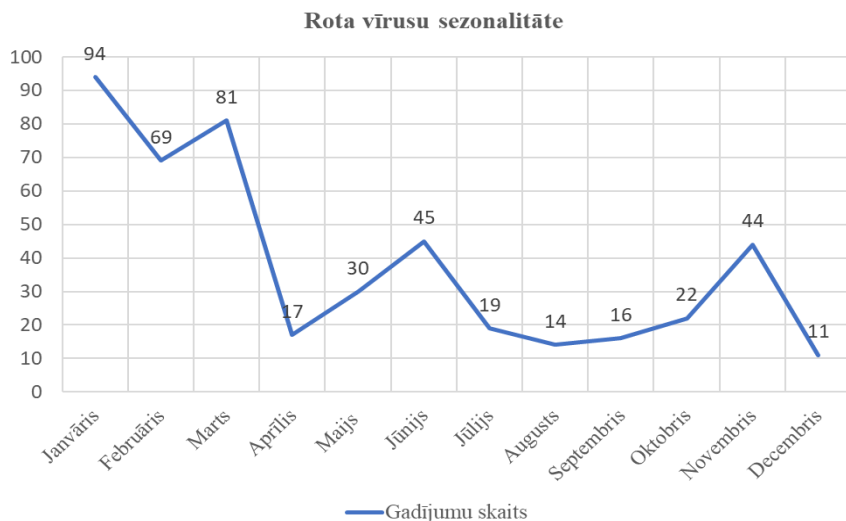
Lai interpretētu rezultātus, bija svarīgi vecuma grupas iedalīt sīkāk (sk. 2.1. attēlu).



2.1. att. Pētījuma pacientu iedalījums vecuma grupās

Sadalījums starp dzimumiem bija vienmērīgs: meitenes – 49,4% (n = 228), zēni – 50,6% (n = 234).

Īpaša sezonālitate RV infekcijas izplatībā netika novērota. Saslimstība ar RV infekciju vērojama visu gadu ar relatīvu pacientu skaita pieaugumu ziemas mēnešos. Pavasara mēnešos bija 27,7% (n = 128) gadījumu, vasarā 16,8% (n = 78), rudenī 17,7% (n = 82) un ziemas mēnešos sasniedza 37,7% (n = 174). Saslimšanas gadījumu maksimālais skaits bija vērojams janvārī – 20,3% (n = 94), savukārt vismazāk gadījumu reģistrēts decembrī – 2,4% (n = 11) (sk. 2.2. attēlu).



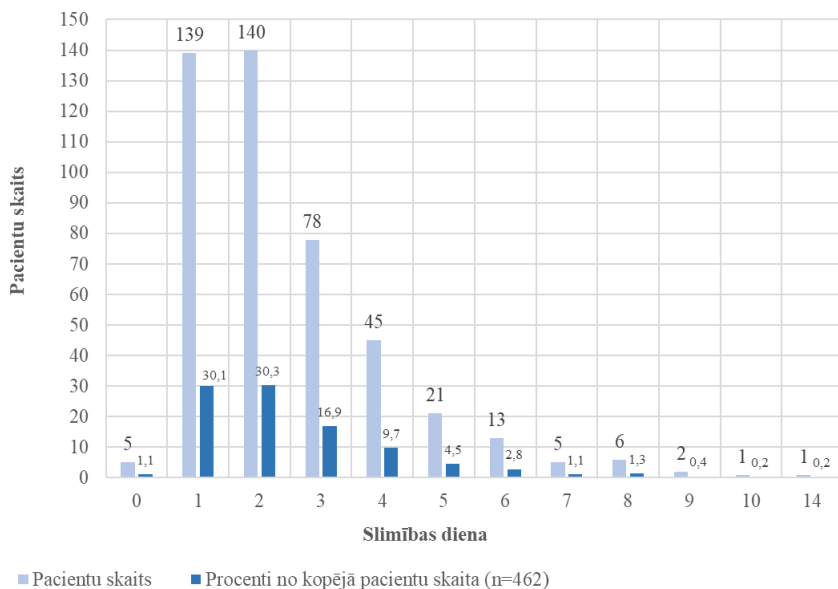
2.2. att. Rota vīrusu sezonālītāte

Lielākā daļa pacientu – 90,5% ($n = 418$) tika stacionēti no mājām. Atlikušo daļu veidoja 6,7% ($n = 31$) pacientu, kuri pārvesti no citām BKUS nodaļām, no reģionāliem stacionāriem pārvestie pacienti – 1,3% ($n = 6$), kā arī no aprūpes iestādēm pārvestie bērni – 1,5% ($n = 7$). Šiem pacientiem tika pierādīta nozokomiāla Rota vīrusu infekcija. Kopējais nozokomiālo Rota vīrusu gadījumu skaits ir 9,5% ($n = 44$).

Vienmērīgs rezultātu sadalījums vērojams pacientiem, kuri apmeklējuši ģimenes ārstu pirms stacionāra, un tiem, kuri nav vērsušies pie ģimenes ārsta pēc palīdzības, respektīvi, 49,7% ($n = 223$) un 50,3% ($n = 226$). Rota vīrusu infekcija 37,1% ($n = 166$) gadījumu skārusi bērnus, kuri apmeklēja bērnudārzu, un 62,9% ($n = 282$) saslimšanas gadījumu konstatēts bērniem, kuri neapmeklēja pirmsskolas izglītības iestādi.

Svarīgi atzīmēt, ka bērni tika stacionēti vidēji 2,5. slimības dienā, kas liecina par smagu slimības gaitu, un visi pacienti pirmajā stacionāra dienā terapijā saņēmuši intravenozu šķidrums aizvietojošu terapiju (sk. 2.3. attēlu).

Slimības diena stacionējot

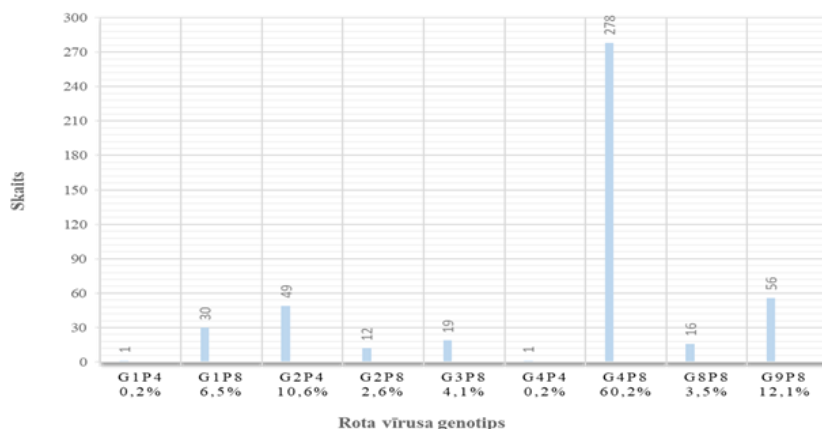


2.3. att. RV infekcijas slimības diena stacionējot

Izvērtējot pacientu slimības smaguma pakāpi pēc Vesikari gradācijas skalas šajā rezultātu grupā, tika konstatēts, ka 92,6% (n = 402) pacientu ir smaga slimības gaita un tikai 7,4% (n = 32) vidēji smaga. Viegla slimības gaita netika konstatēta nevienam pacientam. Pētījuma realizācijas periodā vakcināciju pret Rota vīrusu bija saņēmuši tikai 2,2% (n = 10) pētījuma dalībnieku.

Genotipēšanas rezultātā iegūtie dati uzskatāmi parāda prevalējošo P un G genotipu kombinācijas pētījuma populācijā (sk. 2.4. attēlu).

Izdalīto RV genotipu sadalījums n=462



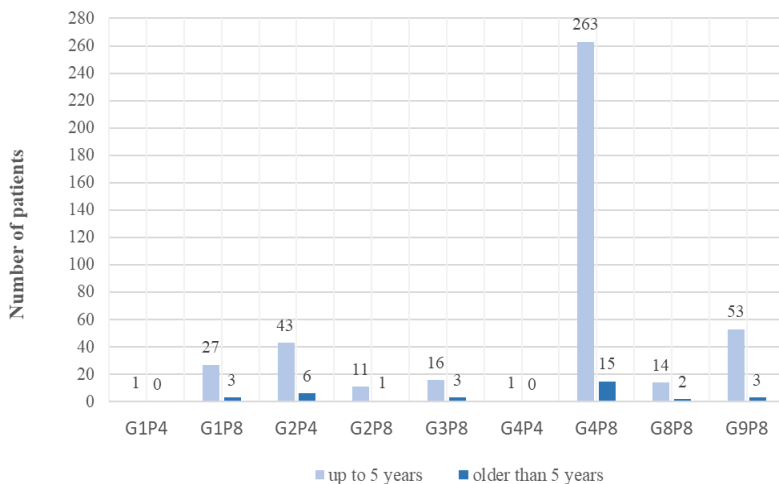
2.4. att. Pētījuma populācijā prevalējošie genotipi

Pēc VP7 un VP4 sekvencēm tika analizēti 497 paraugi, no kuriem 3,0% (n = 15) izdalīts tikai G genotips un 4% (n = 20) tikai P genotips. G un P kombinācijas izdalītas 462 paraugos. Turpmākai datu analīzei un rezultātu interpretācijai tika izmantoti paraugi, kuros izdalīti abi genotipi. Analizētajos paraugos tika izdalītas šādas Rota vīrusu genotipu kombinācijas – G1P[8], G2P[4], G2P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G8P[8], G1P[4], G4P[4].

Dominējošā P un G genotipu kombinācija pētījuma pacientiem 60,2% (n = 278) bija G4P[8], secīgi 12,1% (n = 56) G9P[8], 10,6% (n = 49) G2P[4], 6,5% (n = 30) G1P[8], 4,1% (n = 19) G3P[8], 3,5% (n = 16) G8P[8], 2,6% (n = 12) G2P[8]. Par visretāk sastopamiem genotipiem šajā pētījumā uzskatāmi G1P[4], kas atrasts tikai 0,2% (n = 1) gadījumā, kā arī G4P[4] – izdalīts tikai vienā paraugā un veido 0,2% (n = 1) no kopējā respondentu skaita.

Analizējot rezultātus, iezīmējas neliela tendence genotipu atšķirībās bērniem vecumā līdz 5 gadiem un pēc 5 gadu vecuma, lai gan statistiski nozīmīga atšķirība netika rasta (p = 0,27). Līdz 5 gadu vecumam prevalē G4P[8] – 61,0%

(n = 263), nākamais ir G9P[8] – 12,4% (n = 53) un G2P[4] – 10,0% (n = 43). Bērniem, kuri vecāki par 5 gadiem, biežāk sastopamais genotips arī ir G4P[8] 45,0% (n = 15), savukārt citu genotipu biežums ir atšķirīgs šajā vecuma grupā, respektīvi, nākamie ir G2P[4] 18,0% (n = 6) un vienādi bieži sastopamie G9P[8], G3P[8] un G1P[8] 9,1% (n = 3) (sk. 2.5. attēlu).



2.5. att. Rota vīrusu genotipu iedalījums bērniem līdz 5 gadu vecumam un pēc 5 gadu vecuma

Analizējot sīkāk vecuma grupu iedalījumu saistību ar konkrētu genotipu, netika rasta statistiski ticama korelācija ($p = 0,89$), lai gan interesanti, ka vienīgais G1P[4] izraisītais slimības gadījums bija vecuma grupā līdz 12 mēnešiem un G4P[4] kā vienīgais gadījums 13–24 mēn. vecuma grupā.

Visās vecuma grupās prevalē G4P[8] genotips, vecuma grupā līdz 12 mēn. veidojot 63,1% (n = 89), 13–24 mēn. vecuma grupā 56,0% (n = 179), 25–36 mēn. vecuma grupā 61,5% (n = 48) un bērniem vecumā ≥ 37 mēn. 60,8% (n = 62) gadījumu.

Savukārt pēc pētījuma datu apstrādes tika rasta statistiski nozīmīga dažādu genotipu cirkulāciju korelācija ar pētījuma gadiem.

Stabilas statistiski nozīmīgas tendences vērojamas genotipiem G4P[8], G8P[8], G9P[8]. Skaidri redzama statistiski ticama korelācija genotipu G4P[8], G8P[8] izraisītu saslimšanas gadījumu skaita pieaugumā laika posmā no 2013. līdz 2015. gadam ($p < 0,001$). Savukārt G9P[8] genotipa izraisītu gadījumu skaits šajā laika posmā statistiski ticami ($p < 0,001$) samazinājies. Tāpat tika novērotas statistiski ticamas korelācijas starp dažādiem gadiem atsevišķiem genotipiem (G2P[4], G3P[8]), tomēr, ņemot vērā iegūto rezultātu svārstības viena genotipa ietvaros pa gadiem, atradei nav vērtības.

Atsevišķas statistiski ticamas korelācijas tika rastas starp cirkulējošiem genotipiem un klīniskajām pazīmēm. Tā, piemēram, G8P[8] genotipam tika rasta statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar dehidratācijas pazīmēm (bērniem ar šo genotipu novērotas izteiktākas dehidratācijas pazīmes) un febrilitāti (reģistrēta augstāka temperatūra nekā citiem genotipiem) ($p = 0,167$; $p = 0,142$; $p < 0,05$). Savukārt G3P[8] statistiski pozitīvi korelēja ar diarejas ilgumu dienās (diarejas ilgums dienās garāks nekā citiem genotipiem) ($p = 0,150$; $p < 0,001$).

Jāakcentē, ka tika rasta statistiski ticama korelācija starp vemšanas epizožu skaitu 24 stundās un starp atsevišķiem genotipiem (kopējais genotipu un vemšanas epizožu biežuma rezultātu kopsavilkums skatāms 2.1. tabulā)

Vīrusa genotipa saistība ar vemšanas epizožu skaitu 24 stundās

			Maks. vemšanu skaits 24 stundās				Kopā
			0	1	2–4	5+	
Vīrusa genotips	G1P[4]	Skaits	0	1	0	0	1
		Vīrusa genotips (%)	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
	G1P[8]	Skaits	0	14	11	4	29
		Vīrusa genotips (%)	0,0	48,3	37,9	13,8	100,0
	G2P[4]	Skaits	0	12	20	15	47
		Vīrusa genotips (%)	0,0	25,5	42,6	31,9	100,0
	G2P[8]	Skaits	0	4	6	2	12
		Vīrusa genotips (%)	0,0	33,3	50,0	16,7	100,0
	G3P[8]	Skaits	0	1	8	7	16
		Vīrusa genotips (%)	0,0	6,2	50,0	43,8	100,0
	G4P[4]	Skaits	0	1	0	0	1
		Vīrusa genotips (%)	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0
	G4P[8]	Skaits	2	46	121	84	253
		Vīrusa genotips (%)	0,8	18,2	47,8	33,2	100,0
	G8P[8]	Skaits	0	2	4	10	16
		Vīrusa genotips (%)	0,0	12,5	25,0	62,5	100,0
	G9P[8]	Skaits	0	8	33	15	56
		Vīrusa genotips (%)	0,0	14,3	58,9	26,8	100,0
Kopā			Skaits	2	89	203	431
			Vīrusa genotips (%)	0,5	20,6	47,1	31,8

Pēc rezultātu apkopojuma (sk. 2.1. tabulu) datiem tika salīdzinātas genotipu kombinācijas, lai varētu noteikt, starp kuriem genotipiem ir statistiski ticamas atšķirības vemšanas epizožu skaita ziņā (sk. 2.2. tabulu).

**Statistiski ticamas atšķirības noteikšana starp vīrusu genotipiem saistībā
ar vemšanas epizožu biežumu**

	G1P [4]	G1P [8]	G2P [4]	G2P [8]	G3P[8]	G4P [4]	G4P[8]	G8P [8]	G9P[8]
G1P[4]		p = 1,00	p = 0,27	p = 0,54	p = 0,12	-	p = 0,19	p = 0,18	p = 0,16
P korekcija		p = 1,00	p = 0,45	p = 0,63	p = 0,37	-	p = 0,37	p = 0,37	p = 0,37
G1P[8]			p = 0,08	p = 0,65	p = 0,01	p = 1,00	p = 0,004	p = 0,00 2	p = 0,003
P korekcija			p = 0,37	p = 0,70	p = 0,09	p = 1,00	p = 0,047	p = 0,04 7	p = 0,047
G2P[4]				p = 0,65	p = 0,25	p = 0,27	p = 0,66	p = 0,10	p = 0,20
P korekcija				p = 0,70	p = 0,43	p = 0,43	p = 0,70	p = 0,37	p = 0,37
G2P[8]					p = 0,14	p = 0,54	p = 0,36	p = 0,06	p = 0,28
P korekcija					p = 0,37	p = 0,63	p = 0,53	p = 0,35	p = 0,43
G3P[8]						p = 0,12	p = 0,54	p = 0,43	p = 0,48
P korekcija						p = 0,37	p = 0,63	p = 0,61	p = 0,63
G4P[4]							p = 0,19	p = 0,18	p = 0,16
P korekcija							p = 0,37	p = 0,37	p = 0,37
G4P[8]								p = 0,13	p = 0,54
P korekcija								p = 0,37	p = 0,63
G8P[8]									p = 0,03
P korekcija									p = 0,21
G9P[8]									

Pēc 2.2. tabulā apkopotajiem rezultātiem uzskatāmi redzams, ka genotipam G1P[8] ir statistiski nozīmīgas atšķirības vemšanas skaita ziņā, salīdzinot ar genotipiem G3P[8], G4P[8], G8P[8] un G9P[8]. Statistiska ticamība saglabājas pēc P vērtības korekcijas lielākajai daļai rezultātu. Secīgi tika

analizēts, kurām pacientu grupām atkarībā no vemšanas reižu skaita ir saistība ar konkrētajiem vīrusa genotipu pāriem.

- Pacientiem, kuriem pierādīta G4P[8] genotipa vīrusa saslimšana, vemšanas reižu skaits “2–4 reizes” un “5 un vairāk reizes” ir attiecīgi 3,4 (OR 3,4 (95% CI: 1,4–7,9); $p = 0,001$) un 6,4 (OR 6,4 (95% CI: 2,0–20,6); $p = 0,001$) reizes biežāk izplatīts nekā G1P[8] tipam, salīdzinot ar vemšanas reižu skaitu “1 reize”. Proti, var secināt, ka pacientiem ar G3P[8] tipa infekciju raksturīgs augstāks vemšanas reižu skaits nekā pacientiem ar G1P[8] tipa infekciju.
- Pacientiem ar G8P[8] tipa ierosinātu infekciju vemšanas reižu skaits “5 un vairāk reizes” ir 17,5 (OR 17,5 (95% CI: 2,7–114,8); $p = 0,001$) reizes biežāk izplatīts nekā G1P8 tipam, salīdzinot ar vemšanas reižu skaitu “1 reize”, un 6,9 (OR 6,9 (95% TI 1,3–35,1); $p = 0,02$) reizes biežāk izplatīts, salīdzinot ar vemšanas reižu skaitu “2–4 reizes”. Tas nozīmē, ka pacientiem ar G8P[8] genotipa ierosinātu infekciju raksturīgs īpaši augsts vemšanas reižu skaits, kamēr pacientiem ar G1P[8] tipa infekciju tipiskāks ir mazāk izteikts vemšanas simptoms.
- Tāpat G9P[8] genotipa izraisītai saslimšanai vemšanas reižu skaits grupā “2–4 reizes” un “5 un vairāk reizes” ir attiecīgi 5,3 (OR 5,3 (95% CI: 1,7–15,8); $p = 0,002$) un 6,6 reizes (OR 6,6 (95% CI: 1,6–26,7); $p = 0,006$) biežāk izplatīts nekā G1P[8] tipam, salīdzinot ar vemšanas reižu skaitu “1 reize”. Tas nozīmē, ka pacientiem ar G9P[8] tipa infekciju raksturīgs augstāks vemšanas reižu skaits nekā pacientiem ar G1P[8] tipa infekciju.

Sasaistot datus par Rota vīrusu genotipiem un klīniskajām manifestācijām, netika iegūtas citas statistiski nozīmīgas korelācijas.

2.2. Rezultāti II

Šajā daļā tika apkopoti rezultāti par visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem (n = 527) un analizēti demogrāfiskie, sociāli epidemioloģiskie dati, kā arī dati par pacienta un viņa vecāku emocionālo, sociālo un ekonomisko slogu, ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un ar to saistītie faktori.

2.2.1. Pacienta un vecāku demogrāfisko datu raksturojums

Pētījumā iesaistīto pacientu demogrāfiskie dati būtiski neatšķiras no iepriekšējā rezultātu daļā aprakstītajiem. Pacientu vidējais vecums bija 26,1 mēnesis, un to iedalījums pēc dzimuma bija līdzīgs – 51,0% (n = 269) zēnu un 49,0% (n = 258) meiteņu. Lielākā daļa vecāku ietilpst vecuma grupā 25–34 gadi. Šai vecuma grupai pieskaitāmi 63,8% (n = 335) māšu un 55,1% (n = 281) tēvu. Iezīmējas atšķirība vecāku izglītības līmenī, respektīvi, 58% (n = 304) māšu bija augstākā izglītība un 36,2% (n = 189) vidējā/profesionālā izglītība. Lielākajai daļai tēvu bija vidējā profesionālā un augstākā izglītība, attiecīgi 48,7% (n = 245) un 44,1% (n = 222). Pētījumā iesaistīto dalībnieku dzīvesvietas dati liecina, ka 87,2% (n = 449) dalībnieku dzīvo pilsētā, bet 12,8% (n = 66) – ārpus pilsētas. Ģimenes sociālais statuss tika definēts pēc Latvijas Ministru kabineta rīkojuma Nr. 619., kurā noteikts trūcīgas ģimenes statuss gadījumos, kad ienākumi nepārsniedz 128,06 EUR uz vienu ģimenes locekli mēnesī (Ministru kabinets, 30.10.2014. Par koncepciju “Par minimālā ienākuma līmeņa noteikšanu”. MK rīkojums Nr. 619, *Latvijas Vēstnesis*, 216) Lielākā daļa pētījumā iekļauto ģimeņu bija sociāli nodrošinātas (94,6% 9; n = 491), bet 5,4% (n = 28) bija maznodrošinātas ģimenes statuss.

2.2.2. Objektīvais un subjektīvais bērna veselības stāvokļa novērtējums

Arī šajā grupā pacienta slimības stāvokļa smaguma pakāpes noteikšanai tika izmantota Vesikari gradācijas skala (Vesikari, 2011). Jāuzsver, ka 93,0% (n = 493) bērnu stāvoklis bija smags, un vidēji smags tas bija tikai 7,0% (n = 35) gadījumu. Īpaši jāuzsver, ka viegls slimības stāvoklis netika konstatēts nevienam pacientam.

Rezultāti, kuri tika gūti, vecākiem subjektīvi novērtējot bērna simptomu smagumu, ļāva saskatīt atsevišķas tendences, proti, 53,3% (n = 280) vecāku novērtēja bērna diarejas simptomu kā ļoti smagu; nākamais simptoms pēc biežuma bija nepietiekama šķidruma uzņemšana, kuru kā ļoti smagu atzīmēja 49,6% (n = 259) vecāku. Apetītes trūkumu kā ļoti smagu novērtēja 41,5% (n = 215) vecāku. Vemšanu, drudzi un vēdersāpes kā smagu simptomu novērtēja aptuveni 30% vecāku katram simptomam atsevišķi.

2.2.3. Ar slimību saistītā emocionālā, sociālā un ekonomiskā sloga ietekmes uz ģimenes dzīves kvalitāti izvērtējums

Analizējot šīs daļas rezultātus, no emocionāliem faktoriem visizteiktāk iezīmējas līdzjūtība, ko vecāki kā ļoti smagu atzīmējuši 76,4% (n = 402) gadījumu, kam seko uztraukums 59,6% (n = 311) un stress/trauksme 37,8% (n = 199) gadījumu. Par sociālā sloga kritēriju tika izvēlētas izmaiņas ikdienas plānos (darba, mācību, brīvā laika, ar māsasaimniecību saistītie), un 79% (n = 413) vecāku atzīmēja, ka viņiem nācies veikt izmaiņas šajā sakarā.

Ekonomiskais slogs slimības gadījumā vērtēts saistībā ar vecāku kavētām darba dienām, un tikai 33,1% (n = 173) atzīmēja, ka nav nācies kavēt darbu bērna slimības dēļ. Pārējiem respondentiem nācies kavēt darbu no 1 līdz 5 dienām. Šeit procentuālais sadalījums, analizējot dienu skaitu, ir līdzīgs. Papildu izdevumi,

kas saistīti ar slimības epizodi, bija vēl viens faktors ekonomiskā sloga izvērtēšanai, un 75,2% (n = 380) ģimeņu ir bijuši papildu izdevumi saistībā ar medikamentu, higiēnas preču, tīrīšanas līdzekļu vai aukles pakalpojumu apmaksu.

2.2.4. Faktoru saistība ar slimības ietekmi uz ģimenes dzīves kvalitāti

Emocionālais slogs

Lai izvērtētu ar slimību saistītā emocionālā sloga ietekmi, tika izvēlēti trīs indikatori, kuri pēc rezultātu apkopošanas bija biežāk uzrādītie, proti, līdzjūtība, uztraukums un stress/trauksme. Lai atvieglotu datu interpretāciju, turpmākai analizēšanai kategorijas “smags” un “ļoti smags”, kā arī “viegls” un “nav” tika apvienotas.

Kā pirmais no indikatoriem tika analizēts “līdzjūtība”. Rezultātā neviens no sociāli demogrāfiskiem, objektīviem un subjektīviem bērna veselības faktoriem neizrādījās nozīmīgi saistīts ar Rota vīrusu infekcijas izraisītu emocionālo slogu. No šiem rādītājiem statistiski ticama saistība ir tikai tēva izglītības līmenim un līdzjūtībai. Proti, jo augstāks tēva izglītības līmenis, jo biežāk atzīmēta “augsta” vai “ļoti augsta” līdzjūtības pakāpe ($p = 0,01$). Koriģējot p vērtību, zūd rezultāta statistiskā ticamība.

Statistiski ticama korelācija tika rasta starp stresu/trauksmi un drudzi, proti, jo izteiktāks drudzis, jo augstāk izteiktu stresa/trauksmes līmeni izjutuši bērna aprūpētāji ($p = 0,02$). Tāpat statistiski ticama korelācija rasta starp stresu/trauksmi un bērna aizkaitināmības un raudulīguma pakāpi. Proti, jo vairāk aizkaitināts vai izteikti raudulīgs bijis bērns, jo biežāk aprūpētāji atzīmējuši augstu vai ļoti augstu stresa/trauksmes līmeni ($p < 0,001$).

Kā pēdējais indikators šajā grupā tika analizēts uztraukums, un, līdzīgi kā iepriekš, statistiski ticama korelācija tika rasta starp uztraukumu un bērna raudulīgumu. Jo izteiktāka bijusi šī pazīme bērnam, jo proporcionāli vairāk

uztraukti bijuši bērna aprūpētāji ($p < 0,007$). Tāpat bērna trauksmes/aizkaitināmības augsts līmenis radījis vecākiem lielāku uztraukumu ($p < 0,002$).

Neviens no emocionālā sloga indikatoriem neuzrādīja statistiski nozīmīgu korelāciju ar objektīvajiem bērna veselības stāvokļa mainīgajiem un ar lielāko daļu no subjektīvajiem veselības stāvokļa mainīgajiem.

Sociālais slogs

Sociālā sloga izvērtēšanai bērna aprūpētāji izteica viedokli par dienas plānu izmaiņām saistībā ar slimības epizodi (darba plāni, mācību plāni, brīvā laika aktivitātes, ar mājsaimniecību saistītie pasākumi).

Interesanti, ka netika rasta statistiska korelācija starp bērna aprūpētāju nepieciešamību izmainīt dienas plānus un bērna objektīviem veselības stāvokļa indikatoriem. Tomēr jāatzīmē, ka pastāv statistiski nozīmīga korelācija starp sociālo slogu un dažādiem sociāli demogrāfiskiem faktoriem. Piemēram, jo lielāks bērna vecums ($p < 0,001$), lielāks mātes vecums ($p < 0,001$) un augstāks mātes izglītības līmenis ($p < 0,001$), jo proporcionāli lielākam skaitam aprūpētāju nācies izmainīt ikdienas plānus (sporta, izglītības, kultūras pasākumi/aktivitātes). Rasta arī statistiski ticama korelācija ar tēva vecumu ($p = 0,03$), tomēr, koriģējot p vērtību, statistiskā ticamība šeit zūd.

No visiem analizētajiem subjektīvajiem bērna veselības stāvokļa indikatoriem tikai drudzis un nepietiekama šķidruma uzņemšana statistiski nozīmīgi korelē ar Rota vīrusu infekcijas izraisītu sociālo slogu. Attiecīgi ja bērnam bijis augstākas smaguma pakāpes drudzis ($p = 0,02$) vai izteiktāka nepietiekama šķidruma uzņemšana ($p = 0,04$), tad aprūpētājiem nācies biežāk mainīt ikdienas plānus.

Arī šeit, koriģējot p vērtību, rezultāti zaudē statistisko ticamību.

Ekonomiskais slogs

Apkopojot vecāku atbildes par Rota vīrusu infekcijas radīto ekonomisko slogu, tika iegūti interesanti rezultāti, jo neviens no bērna veselības objektīvajiem indikatoriem nav ietekmējis vecāku darba gaitas. Tikai divi no sociāli demogrāfiskiem faktoriem – lielāks bērna vecums ($p = 0,01$) un augstāka mātes izglītība ($p = 0,02$) – statistiski nozīmīgi saistāmi ar aprūpētāju nepieciešamību kavēt darbu vismaz vienu dienu. Šajā pētījumā no visiem analizētajiem subjektīvajiem bērna veselības stāvokļa indikatoriem tikai nepietiekama šķidruma uzņemšana ($p = 0,02$) un iekaisums gluteālā rajonā ($p = 0,03$) ir statistiski ticami saistāmi ar Rota vīrusu infekcijas izraisītu ekonomisku slogu, proti, kavētām darba dienām. Jāatzīmē, ka, koriģējot p vērtību, zuda statistiskā ticamība visiem saistītajiem faktoriem.

Vecākiem tika lūgts atzīmēt, kāda veida izdevumi ir saistīti ar slimības epizodi, izvēloties vienu vai vairākas iespējas (medikamentu iegāde, pacienta līdzmaksājums, izdevumi, kas saistīti ar vecāku uzturēšanos stacionārā, tīrīšanas un dezinfekcijas līdzekļu iegāde, higiēnas preču iegāde, aukles pakalpojumi, ceļa izdevumi). Svarīgi uzsvērt, ka 75,2% ($n = 380$) vecāku atzīmējuši papildu izdevumus, kas saistīti ar bērna slimību.

3. Diskusija

Akūta diareja pasaulē uzskatāma par vienu no biežākajiem saslimstības un mirstības iemesliem bērniem līdz 5 gadu vecumam (Florez et al., 2020; Hosny et al., 2019). Virāla etioloģija ieņem dominējošo vietu gastroenterītu grupā gan attīstības valstīs, gan arī attīstītās valstīs (Rivera-Dominguez et al., 2019; Poelaert et al., 2018).

A grupas Rota vīrusi var izraisīt smagi noritošus gastroenterītus, un tiem raksturīga spēja izraisīt ekstraintestinālas infekcijas izpausmes ne tikai imūnsupresētiem indivīdiem, bet arī imūnkompetentām personām (Hosny et al., 2019). Neskatoties uz pozitīvo specifiskās prevencijas radīto efektu uz morbiditātes un mortalitātes rādītājiem, Rota vīrusu izpēte turpinās gan epidemioloģiskos, gan molekulāri bioloģiskos nolūkos (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

Latvijā zīdaiņu vakcinācija pret Rota vīrusu izraisītu infekciju Nacionālajā imunizācijas programmā tika ieviesta 2015. gada janvārī. Šis pētījums tika uzsākts pirmsvakcinācijas posmā un turpinājās pirmo gadu, kopš vakcinācijas ieviešanas NIP. Pēc SPKC datiem Latvijā Rota vīrusu infekcijas gadījumu skaitam ir tendence pēdējos gados mazināties. 2015. gadā ziņoto gadījumu skaits bija 150,5 uz 100 000 iedzīvotāju, savukārt 2017. gadā bija 79,3 gadījumi un 2018. gadā 63,1 gadījums uz 100 000 iedzīvotāju. Tāpat jāuzsver, ka Latvijā laika posmā no 2013. līdz 2018. gadam nav konstatēti nāves gadījumi, kam par iemeslu būtu Rota vīrusu izraisīta infekcija (SPKC, 2019).

Ja globālie un lokālie statistikas dati uzskatāmi pierāda vakcinācijas efektivitāti ar mortalitātes un morbiditātes mazināšanos, rodas jautājums, kāpēc turpinās tik plaša pētniecība šajā jomā. Neskatoties uz jau paveikto pētniecības jomā, joprojām nav pilnībā noskaidroti Rota vīrusa izraisītas infekcijas patogēnēzes mehānismi, replikācija un imūnās atbildes veidošanās. Katrā no literatūras avotiem, kas izmantoti šajā pētniecības darbā, var atrast frāzi par

nepieciešamību turpināt pētījumus, lai vēl neizpētīto noskaidrotu, saprastu un precizētu. Latvijā pēdējos gados aktīvi darbojas vakcinācijas pretinieku kustība, izraisot diskusijas sociālajos medijos – radio, televīzijā un interneta portālos, kur netiek pausta uz pierādījumiem balstīta informācija. Tas rada papildu slogu veselības aprūpes personālam vecāku pārliecināšanā par vakcinācijas nepieciešamību, kā arī nepamatotu emocionālo slogu vecākiem, kuriem jāpieņem lēmums par bērna imunizāciju.

Rota vīrusu infekcijas ekonomiskais slogs vērtējams ne tikai ģimenes aspektā, bet kopumā valsts mērogā. Primāri ir akcentējamas rūpes par ģimenes emocionālo, sociālo un ekonomisko labklājību – tātad ar veselību saistīto dzīves kvalitāti kopumā. Tomēr, ņemot vērā Latvijā veselības aprūpei piešķirto budžetu, ir svarīgi, lai līdzekļi tiktu atvēlēti tām slimību grupām, kurām nav iespējama prevencija.

Līdz šim Latvijā nav veikti pētījumi par Rota vīrusu klīniskajām īpatnībām, molekulāro epidemioloģiju, kā arī šīs infekcijas ietekmi uz bērna un ģimenes dzīves kvalitāti.

Šajā pētījumā apkopotie demogrāfiskie dati pierāda, ka nav būtiskas atšķirības starp dzimumiem Rota vīrusu infekcijas gadījumā – zēni un meitenes slimojuši vienādi bieži. Bērnu vidējais vecums sakrīt ar citos pētījumos norādīto vidējo vecumu, proti, visvairāk pacientu ir vecuma grupā līdz 5 gadiem, sasniedzot maksimumu vecumā līdz 2 gadiem. Prospektīvā multicentru pētījumā, kas veikts dažādās Eiropas valstīs (Beļģijā, Francijā, Vācijā, Itālijā, Spānijā, Zviedrijā, Apvienotajā Karalistē), iegūti līdzīgi rezultāti par bērnu vecumu, proti, visvairāk pacientu bijis vecumā līdz 5 gadiem, sasniedzot maksimumu vecuma grupā no 6 līdz 23 mēnešiem (Burnett, et al., 2020; Van Damme et al., 2007; Randy et al., 2018; Shane et al., 2018; D’Souza et al., 2008). Globāli šajā vecuma grupā sastopami arī visaugstākie mirstības rādītāji, tāpēc zinātnes centieni pēc pilnvērtīgas aizsardzības veltīti tieši šai vecuma grupai (Burnett, et al., 2020).

Ņemot vērā šī pētījuma populācijas imunizācijas statusu, proti, vakcinēti bija tikai 2,2% (n = 10) bērnu no analizētās grupas, iespējams, izskaidrojams prevalējoši smagais vispārējais stāvoklis, ko noteica pēc Vesikari slimības smaguma pakāpes gradācijas skalas 87,0% (n = 402) gadījumu. Tomēr jāatzīmē, ka šis pētījuma rezultāts nevar būt vispārināms, jo pētījumā piedalījās tikai stacionārā nogādātie pacienti, kas uzskatāms par vienu no pētījuma ierobežojošiem faktoriem.

Kopumā literatūrā aprakstīts, ka nevakcinētiem indivīdiem pirmās un otrās Rota vīrusu infekcijas epizodes gadījumā biežāk ir raksturīga smaga slimības gaita, jo pēc otrās slimības epizodes dabīgi veidojas krusteniska tipa imunitāte, kas pasargā no smagām slimības formām un komplikācijām (Vesikari et al., 2008; Vesikari, 2012; ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

Līdzīgs pētījums, kurā izvērtēta RV slimības smaguma pakāpe stacionētiem bērniem, veikts Igaunijā 2012. gadā (Soeorg et al., 2012). Salīdzinoši Igaunijas pētījumā iekļautiem pacientiem prevalē vidēji smaga slimības gaita 76,9% gadījumu un viegla slimības gaita 14,7% gadījumu. Savukārt smaga slimības gaita konstatēta tikai 7,6% pacientu. Slimības smaguma pakāpe izvērtēta, izmantojot Klārka slimības smaguma gradācijas skalu, kas ir atšķirīgi no Latvijā veiktā pētījuma. Dažādo skalu pielietojums, kā arī cilvēciskais faktors (klīniskā pieredze, precizitāte, laiks, kas veltīts pacienta vispārējā stāvokļa izvērtēšanai) daļēji varētu būt iemesls, kāpēc tika iegūti atšķirīgi rezultāti.

Promocijas darba pētījumā iekļautie pacienti tika stacionēti vidēji 2,5. slimības dienā, kas sakrīt ar literatūrā norādīto slimības simptomu maksimālo izpausmju periodu (Shane et al., 2017). Jāatzīmē, ka Rota vīrusu infekcija pēc šī pētījuma rezultātiem nav izteikti sezonāla saslimšana. Vīrusa cirkulācija vērojama visu gadu ar tendenci saslimstībai pieaugt ziemas mēnešos.

Līdzīga vīrusa sezonāla cirkulācija vērojama arī citās klimatiski atbilstošās valstīs (Patel et al., 2013).

Ja slimības smaguma pakāpes interpretācija nevar tikt attiecināma uz kopējo RV infekcijas kopu valsts mērogā, jo pētījumā piedalījās tikai stacionārā ievietotie pacienti, tad, molekulārās epidemioloģijas rezultātus interpretējot, var runāt par Latvijā biežāk sastopamajiem cirkulējošiem genotipiem, jo citi pētījumi nav veikti.

Molekulārās epidemioloģijas dati BKUS stacionētiem pacientiem ar RV nav būtiski atšķirīgi, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm. Pēc EuroRotaNet datiem Eiropas Savienībā/Eiropas Ekonomikas zonas valstīs un pasaulē kopumā 90% Rota vīrusu gadījumu ierosina A serogrupas vīrusa seši dominējoši genotipi: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] un G12P[8] (EuroRotaNet, 2018). Ir pierādīts, ka G1P[8] bijis prevalējošais genotips pirms vakcinācijas ieviešanas (G1P[8] ir monovalentās vakcīnas RotaRix sastāvā), tomēr kopumā seši minētie genotipi atrasti visās valstīs, kur veikti pētījumi (EuroRotaNet, 2018). BKUS stacionētiem bērniem laika posmā no 2013. līdz 2015. gadam ar molekulāri bioloģiskām metodēm tika noteikti genotipi, kas 87% (n = 402) gadījumu ierosinājuši smagi noritošu un 6,9% (n = 32) gadījumu vidēji smagi noritošu RV infekciju. Kopumā noteiktas deviņas P un G genotipu kombinācijas – G1P[8], G2P[4], G2P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G8P[8], G1P[4], G4P[4], no kurām ar Eiropas un pasaules reģistra datiem sakrīt G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] un G9P[8].

Jāatzīmē, ka šajā pētījumā prevalējošais genotips bija G4P[8], kas izraisījis saslimšanu 60,2% (n = 278) gadījumu. Turklāt šajā pētījumā netika reģistrēts neviens G12P[8] gadījums, kas atrasts visās valstīs, kur tiek veikta RV molekulārās epidemioloģijas uzraudzība (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017). Iespējams, ka izskaidrojums rodams negenotipēto paraugu saistībā, kas sasniedzis 7,0% (n = 35) un nav uzskatāms par nepilnīgu šī pētījuma rezultātu. Uz pierādījumiem balstītās literatūras avoti uzrāda dažādu

procentuālu negenotipēto vai daļēji genotipēto gadījumu skaitu. Tā, piemēram, multicentru pētījumā, kurā piedalījās piecas Eiropas valstis, bija iespējams genotipēt visus P tipus, bet pētījumā, kas veikts Itālijā, 38,2% nav izdevusies genotipēšana (Forster et al., 2012; Ansaldi et al., 2007). Citas Centrāleiropas un Austrumeiropas valstis uzrāda no 0,6 līdz 13,7% gadījumu, kad nav noteikts genotips (Ogilvie et al., 2011). Par iemeslu tam tiek minētas ģenētiskas mutācijas, reversās polimerāzes ķēdes reakcijas efektivitātes pazemināšanās neatbilstošu praimeru sekvenču dēļ, turklāt arī laboratorijas praktiskā darbība var ietekmēt šo procesu (Kühne et al., 2008; Ogilvie et al., 2011).

Jāatzīmē, ka citās Eiropas valstīs, kur veikti līdzīgi pētījumi, ir sastopami arī genotipi, kas pierādīti šajā pētījumā, tomēr ar atšķirīgu prevalenci. Tā, piemēram, Igaunijā veiktajā pētījumā pirms vakcinācijas ieviešanas prevalējošais bija G2P[4], un secīgi pēc tam biežākais bijis G4P[8], savukārt Lielbritānijā, Spānijā, Zviedrijā un Slovēnijā G1P[8] genotips (EuroRotaNet, 2018; Soeorg et al., 2012).

Eiropā un citur pasaulē “neprevalējošo” genotipu atrade, piemēram, šajā Latvijā veiktajā pētījumā – G2P[8], G8P[8], G1P[4] un G4P[4], iespējams, skaidrojama ar jaunu genotipu veidošanos koinfekcijas gadījumā ar diviem dažādiem RV genotipiem, kā arī no dzīvniekiem transmisijas ceļā iegūtu infekciju, vai dzīvniekiem un cilvēkiem patogēno RV genotipu mijiedarbības rezultātā (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017). Līdzīgas situācijas novērotas citu valstu pētījumos, kur gadu no gada mainās dominējošais serotips, kas var arī nebūt starp biežāk sastopamiem Eiropā vai pasaulē cirkulējošajiem (Steyer et al., 2014; Almalki, 2018). Tomēr kopumā šīs izmaiņas neietekmē Rota vīrusu vakcīnu radītās imunitātes efektivitāti (Dornbusch et al., 2020; ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

Vēl svarīgi atzīmēt, ka RV genotipu sezonālā izplatībā ir novērota atsevišķu genotipu prevalence, kas ir mainīga no gada uz gadu, un nav atrasta

atšķirība starp valstīm, kurās ir ieviesta imunizācija un kurās imunizācija nav uzsākta (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

Eiropā un ASV veiktajos klīniskajos pētījumos gūti pierādījumi, ka visplašāk pielietoto vakcīnu RotaRix(RV1) un RotaTeq(RV5) radītā imunitāte ir efektīva pret genotipiem G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] un G9P[8] RotaRix gadījumā un papildus G12P[8] RotaTeq gadījumā (EMA, 2018).

Svarīgi ir akcentēt, ka pasaules mēroga pētījumos pierādīta krusteniskas imunitātes veidošanās arī pret citiem genotipiem, kas reti sastopami Eiropā. Pētījumos, kas veikti Malāvijā, Dienvidāfrikā un Ganā, kur pētītas abas iepriekš minētās vakcīnas, vakcīnu efektivitāte ir no 49,0 līdz 76,9%, kas uzskatāms par krusteniska tipa aizsardzības hipotēzes pierādījumu. Jāuzsver, ka šajos ģeogrāfiskajos reģionos ir visdaudzveidīgākās genotipu variabilitātes un G1P[8] genotips sastopams tikai 13,0% gadījumu (Armah et al., 2010; Madhi et al., 2010). Lai gan šajos pētījumos gūtie dati pierāda krusteniskas imunitātes veidošanos, vakcīnu darbības efektivitātes līmenis ir uzskatāms par nepilnīgu (Clark et al., 2019). Pēdējie pētījumu rezultāti arvien vairāk pierāda, ka vakcinācijas efektivitāte nav atkarīga tikai no cirkulējošiem genotipiem, bet, iespējams, no blakus esošu faktoru klātbūtnes, piemēram, morfoloģiskiem asinsšūnu antigēniem un sekretorā IgA aktivitātes (Clark et al., 2019; EuroRotaNet, 2018; ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

Kaut gan Rota vīrusu prevencijas jomā ir gūti sasniegumi, joprojām atklāts ir jautājums par pilnvērtīgas aizsardzības izveidi pasaules reģionos, kur patlaban līdz galam nenoskaidrotu iemeslu dēļ vakcīnu efektivitāte nesasniedz vēlamos rezultātus. Imunizācijas iespējas ļāvušas samazināt Rota vīrusu globālo slogu, taču tā vietu tagad ieņem Noro vīrusu infekcijas radītais slogs. Šī iemesla dēļ pasaules vakcīnu eksperti strādā pie jaunas vakcīnas modeļa, kas būs Noro un Rota vīrusu kombinēta parenterāli ievadāma vakcīna (Glassab et al., 2018).

RV infekcijai raksturīgais pēkšņais slimības sākums un straujā simptomu attīstība potenciāli var ietekmēt ģimenes ikdienas plānus un novest pie negaidītām ikdienas izmaiņām, tiešā veidā ietekmējot ģimenes sociālo un emocionālo labklājību. Ģimene, kurā aug bērns, ir uzskatāma par veselu kopumu, un jebkuras subjektīvas vai objektīvas ar slimību saistītas disfunkcijas ietekmē ģimenes dzīves kvalitāti (Spieth et al., 1996; Van der Wielen et al., 2012). Uz pierādījumiem balstītos literatūras avotos ir atrodams salīdzinoši maz pētījumu par to, kā akūtas saslimšanas, tostarp Rota vīrusa infekcija, ietekmē ģimenes dzīves kvalitāti (Van der Wielen et al., 2012; Diez et al., 2012; Mast et al., 2009). Ar veselību saistītā dzīves kvalitāte biežāk pērtā saistībā ar hroniskām slimībām (Goldbeck et al., 2005; Grootenhuis et al., 2007; Matza et al., 2004; Bullinger et al., 2003).

Šajā pētījumā apkopotie rezultāti pierāda, ka akūta saslimšana var negatīvi ietekmēt ģimeni un radīt sociālu, emocionālu un ekonomisku slogu, neraugoties uz to, ka daļa rezultātu zaudēja statistisko ticamību p vērtības korekcijas dēļ. Kopumā, aprakstot pētījuma grupu, kurā tiek analizēts emocionālais slogs, var teikt, ka bērnu vecāki jutušies nelaimīgi, izjūtot augstu stresa un trauksmes līmeni, kā arī jutušies fiziski izsmelti un bezpalīdzīgi. Līdzīgi rezultāti rodami citos pētījumos par Rota vīrusu infekcijas sloga ietekmi uz ģimeni, kur vecāki sastapušies ar tādām pašām emocijām (Van der Wielen et al., 2012; Diez et al., 2012; Vesikari, 2011; Huppertz et al., 2008). Bez emocionālā sloga šajā pētījumā iesaistīto pacietu vecāki saskārušies arī ar nepieciešamību izmainīt savus ikdienas plānus, līdzīgi kā ASV pētījumā par RV infekcijas radīto sociālo slogu (Mast et al., 2009).

Pētījumā ir gūti pierādījumi par Rota vīrusu infekcijas radīto ekonomisko slogu. 55,3% vecākiem nācies kavēt darbu, kā arī 75,2% anketēto vecāku nācies papildus tērēt naudu saistībā ar bērna slimību, līdzīgi kā citu valstu pētījumos (O'Brien et al., 2015; Mast et al., 2009). Jo lielāks bijis bērna vecums, jo proporcionāli vairāk vecāku atzīmējuši darba kavējumu vismaz vienas dienas

garumā. Tas, iespējams, skaidrojams ar Latvijā noteikto bērna kopšanas pabalstu līdz viena gada vecumam. Daudz vecāku, kuru bērni sasnieguši gada vecumu, ir darba attiecībās, tāpēc viņiem ir bijusi nepieciešamība formēt darba nespējas lapu. Visbiežāk darba kavējums vismaz vienas dienas garumā bijis nepieciešams mātēm ar augstāko izglītību, kas, iespējams, saistīts ar darba specifiku, pienākumu sajūtu un atbildību, kā arī iespējamu labāku sociālo apdrošināšanu.

Neskatoties uz to, ka detalizēta faktoru analīze saistībā ar ekonomisko slogu neuzrāda statistiski ticamas korelācijas, pēc p vērtību korekcijas, Rota vīrusu infekcijas kopējais ekonomiskais slogs nav noliedzams. Ņemot vērā, ka līdz šim Latvijā nav veikti pētījumi bērnu populācijā ar veselību saistītās ģimenes dzīves kvalitātes jomā, uzskatāmi tiek pierādīta nepieciešamība turpināt pētniecību šajā jomā.

Vēl joprojām tiek uzskatīts, ka ir nepieciešami papildu pētījumi, lai varētu identificēt faktorus un sakarības starp tiem, kas ļautu izveidot pilnvērtīgu ainu par to, kā akūts gastroenterīts ietekmē ar veselību saistīto dzīves kvalitāti (Johnston et al., 2013).

Šajā pētījumā stress/trauksme, uztraukums un līdzjūtība bija biežākās emociju izpausmes, ko vecāki piedzīvojuši bērna slimības laikā. Balstoties uz bērna vispārējā stāvokļa subjektīvā novērtējuma rezultātiem, iezīmējas saistība – jo augstāks bērna drudža līmenis, izteiktāka raudulība un aizkaitināmība, jo augstāks stresa līmenis bijis vecākiem. Emocionālās reakcijas ir zināmā mērā sociāli noteiktas (Von Scheve, 2014). Vecāku reakcija uz bērna slimības izraisītiem simptomiem un sekojošās emocijas var tikt aplūkotas un interpretētas no kulturālā skatu punkta. Iespējams, Latvijā drudzis/augsta temperatūra bērnam uztverama kā kopēja fobijas iezīme gan medicīnas personāla, gan vecāku vidū. Bieži drudzis tiek uzskatīts par risku, kas saistāms ar potenciālu dzīvību apdraudošu stāvokli un liek nekavējoties vērsties pēc palīdzības stacionārā vai ir viens no biežākajiem iemesliem Neatliekamās medicīniskās palīdzības dienesta izsaukumiem. 2018. gadā BKUS NMP nodaļu apmeklējuši 65 435 pacienti, no

kuriem nedaudz vairāk kā 43 000 bijuši ar akūtiem slimības simptomiem, kas nav saistāmi ar traumām vai ķirurģisku patoloģiju.

Viens no biežākajiem iemesliem bijis akūta saslimšana, ko pavada drudzis/augsta ķermeņa temperatūra. No visas pacientu kopas stacionāra aprūpe bijusi nepieciešama vien 9000 pacientu (BKUS, 2018). Tāpat uzskatāmi pierādījumi gūti retrospektīvā pētījumā, kas veikts BKUS, kur analizēta 1921 pacienta ar drudzi ambulatorā vai stacionārā karte. Pētījuma rezultāti uzskatāmi pierāda, ka neizpratne par slimības simptomiem, kā arī nespēja saņemt ambulatoru palīdzību rada augstu slogu Neatliekamās medicīniskās palīdzības un observācijas nodaļai (NMPON), kā arī stacionāram kopumā (Balode et al., 2017). Darba rezultātu apkopojumā tika konstatēts, ka prevalējošais drudža iemesls bijis saistīts ar virālu etioloģiju un nav apdraudējis bērna dzīvību.

Iespējams, multifaktoriāla neizpratne par drudža iemesliem liek vecākiem reaģēt ar pārlietu augstu stresa līmeni. Tāpat arī jāuzsver, ka individuālie un kopējie sabiedrības uzskati ietekmē pieņemumu, kā “jāizskatās” un “jāuzvedas” veseram bērnam (Barr, 2008). Proti, raudulīgums, aizkaitināmība nav saistāmi ar priekšstatu par veselu bērnu, un, iespējams, tādēļ šie simptomi papildus radījuši augstāku vecāku stresa/trauksmes un uztraukuma līmeni.

Multifaktoriāla ietekme uz ģimenes dzīves kvalitāti saistībā ar Rota vīrusu infekciju ir analizēta etnogrāfiskā pētījumā, kas veikts Taivānā un Vjetnamā 2013. gadā, kā arī citos multicentru pētījumos, kuros salīdzinātas vecāku emocijas Spānijā, Beļģijā, Itālijā un citās valstīs (O'Brien et al., 2015; Van der Wielen et al., 2012).

Nemot vērā pierādījumus par augsta emocionālā sloga esamību, ir nepieciešama vecāku izglītošana, lai veicinātu sekmīgu izpratni par simptomiem un bērna vajadzībām akūtas slimības laikā, kas mazinātu pārpratumus un individuālas emocionālas reakcijas (Betz et al., 2008). Veiksmīgi realizēta multidisciplināra pieeja pacienta ārstēšanā un komunikācija multidisciplinārā līmenī ar vecākiem ir uzskatāmi par stūrakmeņiem sociālam ģimenes atbalstam,

lai mazinātu emocionālo slogu akūtas slimības laikā (Levetown, 2008). Sociālais slogs ir svarīga ar veselību saistītās dzīves kvalitātes sastāvdaļa. Šajā pētījumā tiek pierādīts, ka lielākam mātes vecumam, kā arī augstākam mātes izglītības līmenim ir statistiski ticama saistība ar nepieciešamību neparedzēti izmainīt ikdienas plānus bērna slimības dēļ. Iespējams, skaidrojums rodams faktā, ka vecuma grupā no 35 līdz 44 gadiem vecākiem ir darba saistības, tiem ir vairāk sociālo pienākumu un aktivitāšu. Tas korelē arī ar lielāku bērna vecumu. Par iemeslu ikdienas plānu maiņai priekšplānā izvirzās tāds simptoms kā drudzis un nepietiekama spēja uzņemt šķidrumu. Šeit, iespējams, tas ir saistāms ar kopējām kulturālām iezīmēm, vecāku izglītotības līmeni, kā arī ar kopējo izpratni par sabiedrības veselību. Sabiedrības veselības popularizēšanas ietvaros vecākiem ir pieejama plaša informācija par rīcības taktiku dažādu ar veselību saistītu situāciju risināšanā. Tā, piemēram, ir izstrādātas rekomendācijas vecākiem un ārstniecības personālam soļu algoritma veidā dehidratācijas prevencijai un šķidruma aizvietošanai (Zavadska et al., 2016).

Šim pētījumam bija ierobežojošie faktori, kas neļauj attiecināt rezultātus uz visiem RV AGE bērnu vecuma gadījumiem, jo pētījumā tika iekļauti tikai hospitalizēti bērni ar smagu slimības gaitu, līdz ar to rezultāti nav attiecināmi uz ambulatoriem – vieglākiem RV AGE gadījumiem.

Atskatoties uz pētījuma rezultātiem, priekšplānā izvirzās vairākas stratēģiski svarīgas atziņas, kas ļauj akcentēt Rota vīrusu infekcijas svarīgo lomu kopējā bērnu veselības aprūpes kontekstā, neskatoties uz to, ka pētījumā piedalījušies tikai stacionārā nogādātie pacienti. Kopumā ir uzsveramas rūpes par ģimenes emocionālo, sociālo un ekonomisko labklājību – tāpat ar veselību saistīto dzīves kvalitāti, tomēr veselības aprūpei atvēlēto valsts līdzekļu tērēšana slimību grupām, kurām ir iespējama prevencija, uzskatāma par nepamatotu. Latvijā kopš 2016. gada janvāra Rota vīrusu vakcīna ir iekļauta nacionālajā imunizācijas programmā. Ar to saprotams, ka visi zīdaiņi vecuma grupā no 2 līdz 6 mēnešiem var saņemt valsts apmaksātu vakcināciju pret Rota vīrusu infekciju.

Bez pētījumā gūtajiem pierādījumiem par Rota vīrusu infekcijas radīto daudzveidīgo slogu eksistē virkne ne mazāk svarīgu faktoru, kas būtu vēra ņemami kā pašsaprotami, lai veicinātu lielāku vakcinācijas aptveres izveidošanos valstī. Svarīgi ir akcentēt kolektīvās imunitātes efektu, kas ļauj pasargāt to populācijas daļu, kura nevar tikt vakcinēta (imūnsupresēti pacienti, jaundzimušie un zīdaiņi līdz 2 mēnešu vecumam) (Dornbusch et al., 2020; EuroRotaNet, 2018). Tāpat svarīga ir vakcinācijas nozīme nozokomiālas RV infekcijas izplatības ierobežošanai. Šajā pētījumā RV kā stacionārā iegūta infekcija konstatēta 9,5% (n = 44) gadījumu. Pēc EuroRutNet kopsavilkuma datiem Rota vīrusu infekcija kā hospitāla infekcija sastopama 25–30% gadījumu Eiropas stacionāros vīrusa maksimālajā izplatības laikā sezonā. Biežāk tā skar pacientus ar hroniskām fona slimībām, kas pasliktina pacienta vispārējo stāvokli, pagarina stacionārā pavadīto laiku un paaugstina kopējās stacionāra izmaksas (Badur et al., 2019; ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017). Līdz ar to veselības aprūpes personālam, kas nodrošina zīdaiņu vakcināciju, un sabiedrībai kopumā ir jāuzņemas atbildība par daļēji nepamatotu veselības aprūpei atvēlēto līdzekļu tērēšanu un kopējo veselības aprūpes iznākumu.

Ņemot vērā stacionāra izmaksas viena Rota vīrusa klīniskā gadījuma ārstēšanai, kas vidēji ir 1013 EUR, vakcinācija pret Rota vīrusu izraisītu infekciju uzskatāma par efektīvu prevenciju.

Akcentējot uz ģimeni orientētu veselības aprūpes modeli, skaidri iezīmējas nepieciešamība, sadarbojoties kompetentiem veselības aprūpes speciālistiem un sabiedriskiem medijiem, vēl intensīvāk strādāt (izmantojot uz pierādījumiem balstītu pētījumu rezultātus), lai ģimenes izglītotu par Rota vīrusu infekcijas iespējamu prevenciju. Šī pētījuma rezultāti tiks izmantoti sabiedrības informēšanas nolūkos, papildus skaidrojot par Rota vīrusu infekcijas radīto kopējo slogu veselības nozarei.

Secinājumi

1. Rota vīrusu infekcija biežāk skārusi bērnus vecumā līdz pieciem gadiem, īpaši bērnus vecumā līdz diviem gadiem. 92,9% (n = 429) pacientu bija vecumā līdz pieciem gadiem, secīgi 61,0% (n = 282) līdz divu gadu vecumam, kas liecina par smagi noritošas slimības augstu attīstības risku šajā pacientu grupā.
2. Pierādīta slimības smaguma pakāpes saistība ar nepieciešamību ārstēties stacionārā. Smaga slimības gaita konstatēta 87% (n = 402) pacientu ($p < 0,001$), kas sakrīt ar citu valstu pētījumiem pirms vakcinācijas ieviešanas, kuros izmantota Vesikari slimības smaguma pakāpes gradācijas skala.
3. Nav iegūti statistiski ticami atšķirīgi dati par saistību ar ģimenes ārsta apmeklējumu un stacionēšanas nepieciešamību. Ģimenes ārstu pirms stacionāra apmeklējuši 48,3% (n = 223) pacientu, un 48,9% (n = 226) pacientu nav vērsušies pēc palīdzības pie ģimenes ārsta, kas norāda uz Rota vīrusu infekcijas slimības gaitas īpatnībām un tendenci, ka nevakcinētiem bērniem slimība izpaužas smagi.
4. Pētījuma gaitā netika atrasti lokālie cirkulējošie Rota vīrusu genotipi, un Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā stacionēto bērnu kopas Rota vīrusu molekulārās epidemioloģijas jomā nav konstatētas būtiskas atšķirības, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, kurās veikti līdzīgi pētījumi. Proti, izdalītās Rota vīrusu genotipu kombinācijas – G1P[8], G2P[4], G2P[8], G3P[8], G4P[8], G9P[8], G8P[8], G1P[4], G4P[4] ar pārliecinoši dominējošu G4P[8] genotipu – ir līdzīgas citu Eiropas valstu genotipu kombinācijām pirms Rota vīrusu vakcīnas ieviešanas Nacionālajā imunizācijas programmā.
5. Pētījuma gaitā rasta statistiski ticama korelācija noteiktam genotipam ar vemšanas simptoma biežumu. Genotipam G1P[8] ir statistiski nozīmīgas atšķirības vemšanas skaita ziņā, salīdzinot ar genotipiem G4P[8], G8P[8] un

G9P[8]. Tāpat G8P[8] genotipam tika rasta statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar dehidratācijas pazīmēm un febrilitāti ($p < 0,05$), un G3P[8] statistiski pozitīvi korelēja ar diarejas ilgumu dienās ($p < 0,001$).

6. Pētījuma gaitā netika rasti statistiski ticami pierādījumi par Rota vīrusu molekulāri bioloģiskā raksturojuma saistību ar slimības norises smagumu. Smaga slimības gaita konstatēta 87,0% ($n = 402$) pacientu ($p < 0,001$), un rezultāti neuzrādīja statistiski ticamas korelācijas ar konkrētiem genotipiem.
7. Apkopojot pētījuma datus, gūti statistiski ticami rezultāti Rota vīrusu infekcijas saistībai ar emocionālo un sociālo slogu ($p < 0,05$).
 - No emocionāliem faktoriem visizteiktāk iezīmējas līdzjūtība, ko vecāki kā ļoti smagu atzīmējuši 76,4% ($n = 402$) gadījumu, kam seko uztraukums – 59,6% ($n = 311$) un stress/trauksme – 37,8% ($n = 199$) gadījumu. Statistiski ticama korelācija tika rasta starp stresu/trauksmi un bērna aizkaitināmības un raudulīguma pakāpi ($p < 0,001$).
 - Sociālā sloga indikatoru – nepieciešamību veikt izmaiņas ikdienas plānos (darba, mācību, brīvā laika, ar mājsaimniecību saistītie) – atzīmēja 79% ($n = 413$) bērnu aprūpētāju. Tika pierādīta statistiski ticama korelācija ar bērna vecumu, mātes vecumu un mātes izglītības līmeni ($p < 0,001$).
 - Ekonomiskā sloga izvērtēšanai par indikatoru tika izvēlētas kavētās darba dienas, un netika iegūti statistiski ticami rezultāti, kas būtu saistāmi ar RV infekcijas izraisītu ekonomisko slogu, proti, kavētām darba dienām.
8. Visi pētījuma rezultātā atrastie genotipi, kas izraisījuši saslimšanu, atbilst prevencijas iespējām ar Latvijā pieejamām vakcīnām Rotarix un RotaTeq. Pētījuma kopējie rezultāti uzskatāmi pierāda, ka vakcinācija ar Eiropā lietotām vakcīnām ir zinātniski pamatots profilakses veids, kā nodrošināt prevenciju.

Praktiskās rekomendācijas

1. Ņemot vērā Rota vīrusu infekcijas radīto kopējo slogu, pētījuma rezultāti pierāda, ka vakcinācija pret Rota vīrusu infekciju ir zinātniski pamatots profilakses veids.
2. Iespējams, multidisciplināra komunikācija ar vecākiem par slimības gaitu un simptomu attīstības secību mazinātu psihoemocionālo slogu, tādējādi mazinot negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselību.

Publikācijas un ziņojumi

Publikācijas Raksti

1. **Laizane, G.**, Kivite A., Stars I., Cikovska M., Grope I., Gardovska D., 2017. Health-related quality of life of the parents of children hospitalized due to acute rotavirus infection: a cross-sectional study in Latvia. *BMC Pediatrics* *BMC series – open, inclusive and trusted*. 201818, 114. <https://doi.org/10.1186/s12887-018-1086-y>.
2. **Laizane, G.**, Kivite, A., Grope, I., Smāne, L., Miklaševičs, E., Ozoliņa, L., Gardovska, D., 2019. Clinical characterization of rota virus infection associated with most common circulating genotypes, in children hospitalized in Children's University Hospital: a cross-sectional study in Latvia. *Proceedings Of The Latvian Academy Of Sciences*. Section B, 73, 4 (721), 312–316. doi:10.2478/prolas-2019-0049
3. **Laizane, G.**, Smāne, L., Grope, I., Zvīgule, G., Gardovska, D., 2019. Rotavirus – associated seizures and reversible corpus callosum lesion. *Acta Medica Lituanica*. 26, 2, 113–117.
4. Ļežņina, M., Cikovska, M., **Laizāne, G.**, Miklaševičs, E., Karnīte, A., Stars, I., Ozoliņa, L., Gardovska, D., Grope, I., 2015. *Rotavīrusa infekcijas epidemioloģiskā situācija hospitalizētiem bērniem un ar rotavīrusa infekciju saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte, 2014. gada medicīnas nozares pētnieciskā darba publikācijas*. Rīga: RSU, 91.–98. lpp.

Citas publikācijas:

1. Ļežņina, M., Cikovska, M., **Laizāne, G.**, Karnīte, A., Stars, I., Gardovska, D., Pavāre, J., Grope, I., 2014. *Rotavīrusa infekcijas ietekme uz bērna veselību un viņa ģimenes dzīves kvalitāti*. BKUS Jubilejas izdevums.
2. Cikovska, M., Leznina, M., Grope, I., **Laizane, G.**, Karnite, A., Stars, I., Tjurina, U., Gutmane, A., Gardovska, D., 2014. Rotaviral Infection Associated Quality Of Life For Hospitalised Children And Their Family Members In University Children's Hospital In Latvia. *BMJ Journal. Archives of Disease in Childhood*. 99, 2.
3. **Laizāne, G.** 2019. Valsts pētījumu programma “Biomedicīna sabiedrības veselībai (Biomedicine)” projekta “Akūtu un hronisku slimību kompleksa izpēte bērniem diagnostikas un ārstēšanas algoritmu izstrādei slimnieku mirstības samazināšanai, dzīvildzes paaugstināšanai, dzīves kvalitātes un sabiedrības veselības uzlabošanai” apakšprojekts nr. 5.6.2. atskaites izdevuma līdzautore.

Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs

1. **Laizane, G.**, 2019. Rota viruses in Latvia – from boring statistics to impressive evidence. 6th European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination joint with 8th European Rotavirus Biology Meeting, Latvia, 2019.
2. Nokalna, I., Cikovska, M., **Laizane, G.**, Karnite, A., Stars, I., Gardovska, D., Grope, I., 2015. Impact on everyday life and finances of affected families of children with rotaviral infection hospitalized in University Children's Hospital in Latvia. ESPID (Leipzig).
3. Nokalna, I., Selecka, K., Cikovska, M., Ļežņina, M., **Laizane, G.**, Gardovska, D., Grope, I., 2015. Case Report: Rota Virus Associated Reversible Corpus Callosum Lesion. European Academy of Paediatrics, Congress and Mastercourse, September. Oslo, Norway.
4. Selecka, K., Nokalna, I., Cikovska, M., Leznina, M., **Laizane, G.**, Karnite, A., Stars, I., Gardovska, D., Grope, I., 2015. Parental opinion about vaccination against rotaviral gastroenteritis and level of education and age. European Academy of Paediatrics, Congress and Mastercourse. Oslo, Norway.
5. Cikovska, M., **Laizane, G.**, Grope, I., Leznina, M., Nokalna, I., Selecka, K., Karnite, A., Stars, I., Gutmane, A., Sirone, L., Gardovska, D., 2015. Impact of Rotaviral Infection on Family life: Data from University Children's Hospital in Latvia. European Academy of Paediatrics, Congress and Mastercourse, September. Oslo, Norway.
6. **Laizāne, G.**, Nokalna, I., Selecka, K., Cikovska, M., Karnīte, A., Stars, I., Miklaševičs, E., Gardovska, D., Grope, I., 2015. Rota vīrusa infekcijas sociāli epidemioloģiskās, klīniskās un molekulāri bioloģiskās īpatnības Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā stacionētiem bērniem. RSU Zinātniskā konference. Rīgā, 2015. gada 26. un 27. martā. Tēzes. 253. lpp.
7. Nokalna, I., Selecka, K., Cikovska, M., Grope, I., **Laizāne, G.**, Karnīte, A., Stars, I., Gardovska, D., 2015. Rota vīrusa izraisīta gastroenterīta īpatnības Bērnu klīniskās universitātes slimnīcā hospitalizētiem bērniem. RSU Zinātniskā konference. Rīgā, 2015. gada 26. un 27. martā. Tēzes. 232. lpp.
8. **Laizāne, G.**, Cikovska, M., Nokalna, I., Selecka, K., Grope, I., Karnīte, A., Stars, I., Gardovska, D., 2015. Rota vīrusa infekcijas ietekme uz slimojoša bērna un viņa ģimenes dzīves kvalitāti. RSU Zinātniskā konference. Rīgā, 2015. gada 26. un 27. martā. Tēzes. 235. lpp.
9. Grope, I., Leznina, M., Cikovska, M., **Laizane, G.**, Miklasevics, E., Karnite, A., Ozolina, L., Brigis, G., Gardovska, D., 2014. Description of Rotavirus Gastroenteritis Cases in Hospitalized Children in Children University Hospital in Latvia. 54th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Vašingtona, ASV.
10. Cikovska, M., Ļežņina, M., Grope, I., **Laizāne, G.**, Korotinska, R., Gardovska, D., 2014. Rotavīrusa infekcijas epidemioloģiskā situācija Latvijā. RSU Zinātniskā konference. Rīgā, 2014. gada 10. un 11. aprīlī.
11. Ļežņina, M., Cikovska, M., Grope, I., **Laizāne, G.**, Erts, R., Korotinska, R., Gardovska, D., 2014. Rotavīrusa infekcijas epidemioloģija Latvijā un Bērnu klīniskajā universitātes slimnīcā. RSU Zinātniskā konference. Rīgā, 2014. gada 10. un 11. aprīlī.

12. Cikovska, M., Leznina, M., Grope, I., **Laizane, G.**, Karnite, A., Stars, I., Tjurina, U., Gutmane, A., Gardovska, D., 2014. Characterization of children with rotaviral infection hospitalized in university children's hospital in Latvia. EAPS, Barselona, 17.–21. oktobris.
13. Grope, I., Leznina, M., Cikovska, M., **Laizane, G.**, Erts, R., Gardovska, D., 2014. Epidemiology of rotaviral infection in university children's hospital in Latvia. ESPID. PO27 Epidemiology and Public health – Clinical epidemiology. Abstract: 639.
14. Cikovska, M., Leznina, M., Grope, I., **Laizane, G.**, Erts, R., Karotinska, R., Gardovska, D., 2014. Epidemiology of rotaviral infection in Latvia. 24th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 2014. gada maijs, Barselona, Spānija.
15. Ležņina, M., Cikovska, M., **Laizāne, G.**, Karnīte, A., Stars, I., Gardovska, D. Pavāre, J., Grope, I., 2014. Rotavīrusa infekcijas ietekme uz bērna veselību un viņa ģimenes dzīves kvalitāti. BKUS Jubilejas izdevums.

Pateicības

Vislielākā pateicība mana darba vadītājai un skolotājai – profesorei Dacei Gardovskai – par neizsīkstošu un profesionālu atbalstu.

Nenovērtējams ir atbalsts, pacietība un palīdzība, ko sniegusi *Dr. med.* Anda Ķīvīte-Urtāne, konsultējot un dodot padomus ārpus sava darba laika.

Darba galarezultāts nebūtu bijis sasniedzams bez profesores Ilzes Gropes neizmērojamā atbalsta un padomiem.

Ikdienas steigā aizmirstam tos neredzamos palīgus, bez kuriem process ir neiespējams, tāpēc paldies RSU Pediatrijas katedras čaklajiem darbiniekiem, BKUS rezidentiem, kā arī BKUS 7. nodaļas kolektīvam un īpaši virsārstei docentei Lienei Smanei un virsmāsai Valentīnai Bdājevai par profesionālu un emocionālu atbalstu.

Sīrsnīgs paldies maniem bērniem un ģimenei par mīlestību, pacietību un piedošanu!

Ir patīkami apzināties, ka ikdienā līdzās ir cilvēki, kas ir gatavi motivēt darbam, profesionāli un morāli sniegt atbalstu grūtos brīžos, kādu šī darba tapšanas laikā nav bijis maz, tāpēc liels paldies profesorei Dacei Zavadskai, profesoram *Grigori Joffe* un Ilzei Zariņai.

Literatūras saraksts

1. ACIP Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children. 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Recomm Rep.* 48(RR-2), 1–20.
2. Agocs, M. M., Serhan, F., Yen, C., Mwenda, J. M., de Oliveira, L. H., Teleb, N., et al. 2014. WHO global rotavirus surveillance network: a strategic review of the first 5 years, 2008-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 63(29), 634–637.
3. Aly, M., Al Khairy, A., Al Johani, S., Balkhy, H. 2015. Unusal rotavirus genotypes among children with acute diarrhea in Saudi Arabia. *BMC Infectious Diseases.* 15: 192.
4. Angel, J., Steele, A. D., & Franco, M. A. 2014. Correlates of protection for rotavirus vaccines: Possible alternative trial endpoints, opportunities, and challenges. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 10(12), 3659–3671. <https://doi.org/10.4161/hv.34361>
5. Anigilaje, E. A., 2018. Management of Diarrhoeal Dehydration in Childhood: A Review for Clinicians in Developing Countries. *Frontiers in pediatrics*, 6, 28. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00028>
6. Ansaldi, F., Pastorino, B., Valle, L., Icardi, G. 2007. Molecular Characterization of a New Variant of Rotavirus P[8]G9 Predominant in a Sentinel-Based Survey in Central Italy. *Journal of Clinical Microbiology.* 45(3), 1011–1015. doi:10.1128/JCM.02054-06 SourcePubMed
7. Aoki, S. T., Settembre, E. C., Trask, S. D., Greenberg, H. B., Harrison, S. C., Dormitzer, P. R. 2009. Structure of rotavirus outer-layer protein VP7 bound with a neutralizing Fab. *Science.* 324(5933), 1444–1447.
8. Armah, G., Sow, S., Breiman, R., Dallas, M., Tapia, M., Feikin, D., et al. 2010. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet.* 376(9741), 606–614.
9. Armon, K., Lakhanpaul, M., Stephenso, T. 2001. An evidence and consensus based guideline for acute diarrhoe management. *Archives of Diseases in Childhood.* 85, 132–142.
10. Assadi, F. 2008. Diagnosis of hypokalemia: a problem-solving approach to clinical cases. *Iranian Journal of Kidney Diseases.* Volume 2, Number 3. [PubMed]
11. Badia, X., Herdman, M. 2001. The importance of health-related quality-of-life data in determining the value of drug therapy. *Clin Ther.* 23,168–175.

12. Badur, S., Öztürk, S., Pereira, P., AbdelGhany, M., Khalaf, M., Lagoubi, Y., Ozudogru, O., Hanif, K., Saha, D. 2019 Systematic review of the rotavirus infection burden in the WHO-EMRO region, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15:11, 2754-2768, DOI: 10.1080/21645515.2019.1603984
13. Ball, J. M., Tian, P., Zeng, C. Q., Morris, A. P., Estes, M. K. 1996. Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral non-structural glycoprotein. *Science*. 272, 101–104. [PubMed]
14. Balode, A., Zavadska, Z. 2017. *Bēni ar drudzi Bēnu klīniskās universitātes slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļā – raksturojums*. Rezidenta zinātniski pētnieciskais darbs. Rīga: Rīgas Stradiņa universitāte.
15. Baqui, A. H., Black, R. E., Yunus, M., et al., 1991. Methodological issues in diarrhoeal diseases epidemiology: definition of diarrhoeal episodes. *Int J Epidemiol*. 20: 1057–1063. [PubMed]
16. Barnett, B. B., Spendlove, R. S., Clark, M. L. 1979. Effect of enzymes on rotavirus infectivity. *J. Clin. Microbiol*. 10, 111–113.
17. Barr, D. A. 2008. *Health disparities in the United States: social class, race, ethnicity, & health*. Baltimore: Johns Hopkins University Press. [Google Scholar]
18. Barro, M., Patton, J. T. 2005. Rotavirus nonstructural protein 1 subverts innate immune response by inducing degradation of IFN regulatory factor 3. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 102(11), 4114–4119. Published online 2005 Mar 1. doi: 10.1073/pnas.0408376102 Medical Sciences
19. Bernstein, D. I., Sack, D. A., Rothstein, E., Reisinger, K., Ward, R. L. 1999. Efficacy of live attenuated human rotavirus vaccine 89–12 in infants. *Lancet*. 354, 287–290.
20. Berois, M., Sapin, C., Erk, I., Poncet, D., Cohen, J. 2003. Rotavirus nonstructural proteinNSP5 interacts with major core protein VP2. *J Virol*. 77, 1757–176.
21. Betz, C. L., Ruccione, K., Meeske, K., Smith, K., Chang, N. 2008. Health literacy: a pediatric nursing concern. *Pediatr Nurs*. 34, 231–239. [PubMed]
22. Bishop, R., Barnes, G. 1997. Neonatal rotavirus infection: possible effect on prevalence of severe diarrhoea in a community. *Journal of Pediatrics and Child Health*. 33(1), 80.
23. Bishop, R. 2009. Discovery of rotavirus: Implications for child health. *J Gastroenterol Hepatol*. 24, Suppl 3, S81–85.
24. Bishop, R. F., Davidson, G. P., Holmes, I. H., Ruck, B. J. 1973. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*. 2(7841), 1281–1283.
25. Black, R. E., Cousens, S., Johnson, H. L., Lawn, J. E., Rudan, I., Bassani, D. G., et al. 2010. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. *Lancet*. 375(9730), 1969–1987.

26. Blutt, S., Matson, D., Crawford, S., Staat, M. A., Azimi, P., Bennett, B., et al. 2007. Rotavirus antigenemia in children is associated with viremia. *PLoS Medicine*. 4(4): e121.
27. Booker, W., 1889. A study of some of the bacteria found in the faeces of infants affected with summer diarrhea. *Trans Amer Ped Soc*. 1, 198.
28. Boshuizen. J. A., Rossen, J. W., Sitaram, C. K., Kimenai, F. F., Simons-Oosterhuis, Y., Laffeber, C., et al. 2004. Rotavirus enterotoxin NSP4 binds to the extracellular matrix proteins laminin-beta3 and fibronectin. *J Virol*. 78, 10045–10053. [PMC free article] [PubMed]
29. Brosco, J. P. 1999. The early history of the infant mortality rate in America: A reflection upon the past and a prophecy of the future. *Pediatrics*. 103, 478–485.
30. Bullinger, M., Von Mackensen, S., Haemo-QoL Group. 2003. Quality of life in children and families with bleeding disorders. *J Pediatr Hematol Oncol*. 25 (Suppl 1), S64–67. doi:10.1097/00043426-200312001-00015.
31. Burke, R. M., Tate, J. E., Kirkwood, C. D., Steele, A. D., & Parashar, U. D. 2019. Current and new rotavirus vaccines. Current opinion in infectious diseases, 32(5), 435–444.
<https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000572>
32. Burnett, E., Parashar, U. D., Tate, J. T. 2020. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Diarrhea Hospitalizations and Deaths Among Children <5 Years Old: 2006–2019., *The Journal of Infectious Diseases*, , jiaa081, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa081>
33. Carmo, G. M., Yen, C., Cortes, J., Siqueira, A. A., de Oliveira, W. K., Cortez-Escalante, J. J., Lopman, B., Flannery, B., de Oliveira, L. H., Carmo, E. H., Patel, M. 2011. Decline in diarrhea mortality and admissions after routine childhood rotavirus immunization in Brazil: a time-series analysis. *PLoS Med*. 8(4), e1001024. doi:10.1371/journal.pmed.1001024.
34. Center for Disease Control and Prevention. Rotavirus vaccine for the prevention of rotavirus gastroenteritis among children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report* 199948 (No. RR-2).
35. Cézard, J. P., Bellaïche, M., Viala, J., Hugot, J. P. 2007. Medication in infectious acute diarrhea in children. *Arch Pediatr*. 14, Suppl 3, S169–175.
36. Chiappini, E., Azzari, C., Moriondo, M., Galli, L., de Martino, M. 2005. Viraemia is a common finding in immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol*. 76(2), 265–267.
37. Chitambar, S. D., Tatte, V. S., Dhongde, R., Kalrao, V. 2008. High frequency of rotavirus viremia in children with acute gastroenteritis: discordance of strains detected in stool and sera. *J Med Virol*. 80(12), 2169–2176.
38. Chu, J. J., Ng, M. L. 2004. Infectious entry of West Nile virus occurs through a clathrin-mediated endocytic pathway. *J. Virol*. 78, 10543–10555.

39. Clark, H. F., Offit, P. A., Ellis, R. W. et al. 1996. The development of multivalent bovine rotavirus (strain WC3) reassortant vaccine for infants. *J Infect Dis.* 174 (Suppl 1), S73–80.
40. Clark, A., van Zandvoort, K., Flasche, S., Sanderson, C., Bines, J., Tate, J. 2019. Efficacy of live oral rotavirus vaccines by duration of follow-up: a meta-regression of randomised controlled trials. *The Lancet Infectious diseases*, Volume 19, ISSUE 7, P717-727, JULY 01, 2019. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30126-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30126-4)
41. Colletti, J. E., Brown, K. M., Sharieff, G. Q., Barata, I. A., Ishimine, P. 2010. The Management of Children with Gastroenteritis and Dehydration in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 38(5), 686–698.
42. Contreras-Treviño, H. I. et al. 2017. Species A rotavirus NSP3 acquires its translation inhibitory function prior to stable dimer formation. *PloS One.* 12(7), e0181871. Iegūts no: doi:10.1371/journal.pone.0181871.
43. Cook, S. M., Glass, R. I., LeBaron, C. W., Ho, M. S. 1990. Global seasonality of rotavirus infections. *Bull World Health Organ.* 68(2), 171–177.
44. Corcoran, M. S., van Well, G. T., van Loo, I. H. 2014. Diagnosis of viral gastroenteritis in children: interpretation of real-time PCR results and relation to clinical symptoms. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 33(10), 1663–1673.
45. Crisp, S., Rainbow, J. 2007. *Emergencies in paediatrics and neonatology*. Oxford: Oxford university press.
46. Cummins, R. A. 1996. *Directory of Instruments to Measure Quality of Life and Cognate Areas*. 2nd ed. Melbourne: School of Psychology, Deakin University.
47. Curns, A. T., Steiner, C. A., Barrett, M., Hunter, K., Wilson, E., Parashar, U. D. 2010. Reduction in acute gastroenteritis hospitalizations among US children after introduction of rotavirus vaccine: analysis of hospital discharge data from 18 US states. *J Infect Dis.* 201, 1617–1624.
48. D’Agostin, J., 2006. Considerations in Assessing the Clinical Course and Severity of Rotavirus Gastroenteritis. *Clinical Pediatrics.* 45(3), 203–212.
49. Davidson, G. P., Bishop, R. F., Townley, R. R., Holmes, I. H., 1975. Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet.* 1(7901), 242–246.
50. Davison, W. 1922. A bacteriological and clinical consideration of bacillary dysentery in adults and children. *Medicine.* 1, 389–510.
51. De Rougemont, A., Kaplon, J., Lebon, P., Huet, F., Denis, F., Alain, S., et al. 2009. Unexpected substitution of dominant rotavirus G genotypes in French hospitalized children over five consecutive seasons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 28(4), 403–407.

52. Deen, J., Lopez, A. L., Kanungo, S., et al. 2017. Improving rotavirus vaccine coverage: Can newer-generation and locally produced vaccines help? *Hum Vaccin Immunother.* 14(2), 495–499.
53. Delem, A., Lobmann, M., Zygraich, N., 1984. A bovine rotavirus developed as a candidate vaccine for use in humans. *J Biol Stand.* 12, 443–445.
54. Dennehy, P., Peter, G., 1985. Risk factors associated with nosocomial rotavirus infection. *American Journal Dis Children.* 139(9), 935–939.
55. Desselberger, U., Manktelow, E., Li, W., Cheung, W., Iturriza-Gomara, M., Gray, J. 2009. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull.* 90, 37–51.
56. Desselberger, U. 2014. Rotaviruses. *Virus Res.* 190, 75–96.
57. Dickman, K. G., Hempson, S. J., Anderson, J., Lippe, S., Zhao, L., Burakoff, R., Shaw, R. D., 2000. Rotavirus alters paracellular permeability and energy metabolism in Caco-2 cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 279: 757–766. [PubMed]
58. Dingle, J., McCorkle, L., Badger, G., et al. 1956. A study of illness in a group of Cleveland families. XIII. Clinical description of acute non-bacterial gastroenteritis. *Amer J Hyg.* 64, 368–75.
59. Domingo, J. D., Patrzalek, M., Cantarutti, L., et al. 2012. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parent's quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr.* 12, 58.
60. Dore, R., László, B., Martella, V., Leshem, E., Gentsch, J., Parashar, U., et al. 2014. Review of global rotavirus strain prevalence data from six years post vaccine licensure surveillance: Is there evidence of strain selection from vaccine pressure? *Infection, Genetics and Evolution.* 28(0), 446–461.
61. Dormitzer, P., Nason, E. B., Prasad, B. V., Harrison, S. C. 2004. Structural rearrangements in the membrane penetration protein of a non-enveloped virus. *Nature.* 430(7003), 1053–1058. doi:10.1038/nature02836
62. Dormitzer, P. R. 2009. Rotaviruses. In: Bennett, J. E., Dolin, R., Blaser, M. J., Mandell, G. L. (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* 7th ed. Churchill Livingstone, 2105–2115.
63. Dornbusch, H. J., Vesikari, T., Guarino, A. et al. Rotavirus vaccination for all children or subgroups only? Comment of the European Academy of Paediatrics (EAP) and the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) recommendation group for rotavirus vaccination. *Eur J Pediatr* (2020). <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03608-5>
64. D'Souza, R. M., Hall, G., Becker, N. G. 2008. Climatic factors associated with hospitalizations for rotavirus diarrhoea in children under 5 years of age. *Epidemiol Infect.* 136(1), 56–64.
65. Duffy, L. C., Byers, T. E., Riepenhoff-Talty, M., et al. 1986. The effects of infant feeding on rotavirus-induced gastroenteritis: a prospective study. *Am J Public Health.* 76, 259–263.

66. Dupont, C., et al. 2009. Oral Diosmectite reduces stool output and diarrhea duration in children with acute watery diarrhea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 7(4), 456–462.
67. Eiser, C., Morse, R., 2001. A review of measures of quality of life for children with chronic illness. *Arch Dis Child.* 84, 205–221.
68. Elenberg, E. 2012. Pediatric Hyponatremia. *Medscape*. Iegūts no: Emedicine.medscape.com
69. EMA. *European Public Assessment Report Rotarix*. Iegūts no: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR__Product_Information/human/000639/WC500054789.pdf
70. Espejo, R. T., Lopez, S., Arias, C. 1981. Structural polypeptides of simian rotavirus SA11 and the effect of trypsin. *J. Virol.* 37, 156–160.
71. ESPGHAN/ESPID. 2014. Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59(1), 132–152.
72. Esquivel, F. R., Lopez, S., Guitierrez-X., L., Arias, C. 2000. The internal rotavirus protein VP6 primes for an enhanced neutralizing antibody response. *Arch Virol.* 145(4), 813–825.
73. Estes, M. K., Graham, D. Y., Mason, B. B. 1981. Proteolytic enhancement of rotavirus infectivity: molecular mechanisms. *J. Virol.* 39, 879–888.
74. Estes, M. K., Kapikian, A. Z. 2007. Rotaviruses. In: Knipe, D. M., Howley, P. M., (eds.). *Fields Virology*. 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, 1917–1974.
75. Estes, M. K., Morris, A. P. 1999. A viral enterotoxin. A new mechanism of virus-induced pathogenesis. *Advances in Experimental Medicine and Biology.* (473), 73–82.
76. European Centre for Disease Prevention and Control. 2017. *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*. ECDC Stockholm: ECDC.
77. Eurostat, European Union, 2015. *Quality of Life: facts and views*.
78. Fabbretti, E., Afrikanova, I., Vascotto, F., Burrone, O. E. 1999. Two non-structural rotavirus proteins, NSP2 and NSP5, form viroplasm-like structures in vivo. *J Gen Virol.* 80, 333–339.
79. Farthing, M. J. G. 2006. Antisecretory drugs for diarrheal disease. *Dig Dis.* 24, 47–58.
80. Feld, L. G., Neuspiel, D. R., Foster, B. A., Leu, M. G., Garber, M. D., Austin, K., Basu, R. K. Conway, E. E., Fehr, J. J., Hawkins, C., Kaplan R. L., Rowe, E. V., Waseem, M., Moritz, M. L. Clinical Practice Guideline: Maintenance Intravenous Fluids in Children. *Pediatrics* Dec 2018, 142 (6) e20183083; DOI: 10.1542/peds.2018-3083
81. Fischer, S. A. 2008. Emerging viruses in transplantation: There is more to infection after transplant than CMV and EBV. *Transplantation.* 86(10), 1327–1339.

82. Fischer, T. K., Valentiner-Branth, P., Steinsland, H., Perch, M., Santos, G., Aaby, P., et al. 2002. Protective immunity after natural rotavirus infection: a community cohort study of newborn children in Guinea-Bissau, west Africa. *J Infect Dis.* 1; 186(5), 593–597.
83. Flores, J., Perez-Schael, I., Gonzalez, M., et al. 1987. Protection against severe rotavirus diarrhea by rhesus rotavirus vaccine in Venezuelan infants. *Lancet.* 8538, 882–884.
84. Florez, I. D., Niño-Serna, L. F., Beltrán-Arroyave, C. P. Acute Infectious Diarrhea and Gastroenteritis in Children. *Curr Infect Dis Rep* 22, 4, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11908-020-0713-6>
85. Flewett, T. H., Bryden, A. S., Davies, H. 1973. Letter: Virus particles in gastroenteritis. *Lancet.* 2(7844), 1497.
86. Forster, J., Guarino, A., Parez, N., Moraga, F., Román, E., Mory, O., Tozzi, A. E., de Aguilera, A. L., Wahn, U., Graham, C., Berner, R., Ninan, T., Barberousse, C., Meyer, N., Soriano-Gabarró, M. 2009. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among European children younger than 5 years of age. *Pediatrics.* 123(3), e393–400. doi:10.1542/peds.2008-2088
87. Foster, J., Chen, J. 2002. General principles of disease transmission. *Pediatric Annals.* 31(5), 293–298.
88. Franco, M. A., Angel, J., Greenberg, H. B. 2006. Immunity and correlates of protection for rotavirus vaccines. *Vaccine.* 24(15), 2718–2731.
89. Freedman, S. B., Pasichnyk, D., Black, K. J., et al. 2015. Gastroenteritis Therapies in Developed Countries: Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 10(6), e0128754. doi:10.1371/journal.pone.0128754
90. Gabe, J., Bury, M., Elston, M. 2004. *Key Concepts in Medical Sociology.* Sage, London.
91. García, L. A., Ortega, G. D. 2007. Tests for the rapid diagnostic of rotavirus English translation. *MIR-Pediatría.* b Servicio de Urgencias. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, Madrid.
92. Garratt, A., Schmidt, L., Mackintosh A., Fitzpatrick, R. 2002. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures. *BMJ.* 324, 1417.
93. Garth, D., Khardori, R. 2018. Hypokalemia in Emergency Medicine. *Drugs & Diseases.* Emergency Medicine Updated, Oct 11,
94. Gentsch, J., Laird, A., Bielfelt, B., Griffin, D., Banyai, K., Ramachandran, M., et al. 2005. Serotype diversity and reassortment between human and animal rotavirus strains: implications for rotavirus vaccine programs. *The Journal of Infectious Diseases.* 192, Suppl 1, S146–159. [PubMed PMID: 16088798. Epub 2005/08/10].

95. Gentsch, J. R., Hull, J. J., Teel, E. N., Kerin, T. K., Freeman, M. M., Esona, M. D., et al. 2009. G and P types of circulating rotavirus strains in the United States during 1996-2005: nine years of prevaccine data. *J Infect Dis.* 200, Suppl 1, S99–105.
96. Gianino, P., Mastretta, E., Longo, P., Laccisaglia, A., Sartore, M., Russo, R., et al. 2002. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *Journal of Hospital Infection.* 50(1), 13–17.
97. Giaquinto, C., Van Damme, P., Huet, F., Gothefors, L., Wielen, M. 2007. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries. *J Infect Dis.* 195(1), S36–44. doi:10.1086/516716. [PubMed] [CrossRef]
98. Giaquinto, C., van Damme, P., REVEAL Study Group. 2010. Age distribution of paediatric rotavirus gastroenteritis cases in Europe: the REVEAL study. *Scand J Infect Dis.* 42(2), 142–147.
99. Giaquinto C., Van Damme P., Huet F., et al. 2007. Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: The REVEAL Study. *The Journal of Infectious Diseases.* 195, 36–44.
100. Gimenez-Sanchez, F., Delgado-Rubio, A., Martinon-Torres, F., Bernaola-Iturbe, E., Rotascore Research Group. 2010. Multicenter prospective study analysing the role of rotavirus on acute gastroenteritis in Spain. *Acta Paediatr.* 99, 738–742. doi:10.1111/j.1651-2227.2010.01684.x.
101. Glassab, R., Jiangb, B., Parashar, U. 2018. The future control of rotavirus disease: Can live oral vaccines alone solve the rotavirus problem? *Vaccine.* 36(17), 2233–2236.
102. Gleizes, O., Desselberger, U., Tatochenko, V., Rodrigo, C., Salman, N., Mezner, Z., et al., 2006. Nosocomial rotavirus infection in European countries: A review of the epidemiology, severity and economic burden of hospitalacquired rotavirus disease. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 25(1), S12–21.
103. Goldbeck, L., Melches, J. 2005. Quality of life in families of children with congenital heart disease. *Qual Life Res.* 14, 1915–1924. doi: 10.1007/s11136-005-4327-0.
104. Goldman, R. D., Friedman, J. N., Parkin, P. C. 2008. Validation of the clinical dehydration scale for children with acute gastroenteritis. *Pediatrics.* 122(3), 545–549.
105. Gómez-Rial, J. et al. 2018. Rotavirus infection beyond the gut. *Infection and drug resistance.* 12, 55–64. doi:10.2147/IDR.S186404
106. Gouvea, V., Glass, R. I., Woods, P., Taniguchi, K., Clark, H. F., Forrester, B., et al. 1990. Polymerase chain reaction amplification and typing of rotavirus nucleic acid from stool specimens. *J Clin Microbiol.* 28(2), 276–282.

107. Gray, J., Vesikari, T., Van Damme, P., Giaquinto, C., Mrukowicz, J., Guarino, A., et al. 2008. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 46(2), S24–31.
108. Greenberg, H. B., Estes, M. K. 2009. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology.* 136(6), 1939–1951. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.076. [Epub]
109. Griffin, D. D., Kirkwood, C. D., Parashar, U. D., Woods, P. A., Bresee, J. S., Glass, R. I., et al. 2000. Surveillance of rotavirus strains in the United States: identification of unusual strains. The National Rotavirus Strain Surveillance System collaborating laboratories. *J Clin Microbiol.* 38(7), 2784–2787.
110. Grillner, L., Broberger, U., Chrystie, I., Ransjo, U. 1985. Rotavirus infections in newborns: an epidemiological and clinical study. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases.* 17(4), 349–355.
111. Grootenhuis, M. A., Koopman, H. M., Verrips, E. G., Vogels, A. G., Last, B. F. 2007. Health-related quality of life problems of children aged 8–11 years with a chronic disease. *Dev Neuropsychol.* 10, 27–33. doi:10.1080/13682820600691017.
112. Guandalini, S. 2018. Diarrhea. *Medscape.* Iegūts no: <https://emedicine.medscape.com/article/928598-overview>
113. Guarino, A., Ashkenazi, S., Gendrel, D., Lo Vecchio, A., Shamir, R., Szajewska, H. 2014. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 59(1), 132–152.
114. Haffejee, I. E. 1991. Neonatal rotavirus infections. *Rev Infect Dis.* 13, 957–962.
115. Hagbom, M., Istrate, C., Engblom, D., Karlsson, T., Rodriguez-Diaz, J., Buesa, J., Taylor, J. A., Loitto, V. M., Magnusson, K. E., Ahlman, H., Lundgren, O., Svensson, L. 2011. Rotavirus stimulates release of serotonin (5-HT) from human enterochromaffin cells and activates brain structures involved in nausea and vomiting. *PLoS Pathog.* 7, e1002115.
116. Hagerty, M., Vogel, J., Moller, V. 2002. *Assessing quality of life and living conditions to guide national policy.* Social Indicators Research. 58, Nos 1–3.
117. Hahn, S., Kim, Y., Garner, P. 2007. Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration caused by acute diarrhoea in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 4:CD002847.
118. Hartmann, S., Brown, E., Loomis, E., Russel, H. A., 2019. Gastroenteritis in children. *Am Fam Physician.* 2019 Feb 1; 99(3),159–165.

119. Hasso-Agopsowicz, M., Ladva, C. N., Lopman, B., Sanderson, C., Cohen, A. L., Tate, J. E., Riveros, X., Henao-Restrepo, A. M., Clark, A., Global Rotavirus Surveillance Network and Rotavirus Age Study Collaborators 2019. Global Review of the Age Distribution of Rotavirus Disease in Children Aged <5 Years Before the Introduction of Rotavirus Vaccination. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 69(6), 1071–1078. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz060>
120. Hemming, M. 2014. *Rotavirus Infections in Children. Clinical features and effects of large scale prevention by rotavirus vaccination*. Tampere, Finland: University of Tampere, School of Medicine.
121. Hjelt, K., Grauballe, P. C., Andersen I., et al. 1986. Antibody response in serum and intestine in children up to six months after a naturally acquired rotavirus gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 5, 74–80.
122. Hodges, K., Gill, R. 2010. Infectious diarrhea: Cellular and molecular mechanisms. *Gut Microbes.* 1(1), 4–21.
123. Hofgastein, B., 2011. Designing the road to better health and well-being in Europe. *The 14th European Health Forum Gastein*. 7 October, Austria.
124. Hosny, S., Abdel Barakat, R., Harfoush, H. S. M. D. 2016. Rotavirus infection markers in children with rotaviral gastroenteritis and their relation to disease severity. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*, 8(1), 8–14.
125. Hu, L., et al. 2012. Rotavirus non-structural proteins: structure and function. *Current opinion in virology.* 2, 4, 380–388.
126. Hull, J. J., Teel, E. N., Kerin, T. K., Freeman, M. M., Esona, M. D., Gentsch, J. R., et al. 2011. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 30(1), S42–47.
127. Hungerford, D., Vivancos, R., Read, J. M., Pitzer, V. E., Cunliffe, N., French, N., Iturriza-Gomara, M. 2016. In-season and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007/08 to 2012/13. *Euro Surveill.* 21(2). Iegūts no: doi: 10.2807/1560-7917.ES.2016.21.2.30106.
128. Hungerford, D., Allen, D. J., Nawaz, S., Collins, S., Ladhani, S., Vivancos, R., & Iturriza-Gómara, M. 2019. Impact of rotavirus vaccination on rotavirus genotype distribution and diversity in England, September 2006 to August 2016. *Euro surveillance: bulletin European sur les maladies transmissibles European communicable disease bulletin*, 24(6), 1700774. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1700774>
129. Huppertz, H. I., Forster, J., Heininger, U., et al. 2008. The parental appraisal of the morbidity of diarrhea in infants and toddlers (PAMODI) Survey. *Clin Pediatr.* 47, 363.

130. Inchaustea, L., Patzib, M., Halvorsena, K., Solanob, S., Montesanoc, V., Iñiguez, R. 2017. Impact of rotavirus vaccination on child mortality, morbidity, and rotavirus-related hospitalizations in Bolivia. *International Journal of Infectious Diseases*. 61, 79–88.
131. Isa, P., Gutiérrez, M., Arias, C. F., López, S., 2008. Rotavirus Cell Entry. *Future Virology*. 3(2), 135–146.
132. Iturriza-Gomara, M., Simpson, R., Perault, A. M., Redpath, C., Lorgelly, P, Joshi, D., et al. 2008. Structured surveillance of infantile gastroenteritis in East Anglia, UK: incidence of infection with common viral gastroenteric pathogens. *Epidemiol Infect.* 136(1), 23–33.
133. Javier Diez, D., Patrzalek, M., Cantarutti, L., Arnould, B., Meunier, J., Soriano-Gabarro, M., et al. 2012. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr.* 12, 58.
134. Jayashree, S., Bhan, M., Raj, P., Kumar, R., Svensson, L., Stintzing, G., et al. 1988. Neonatal rotavirus infection and its relation to cord blood antibodies. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. 20(3), 249–253.
135. Joensuu, J., Koskenniemi, E., Pang, X.-L., Vesikari, T. 1997. Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet*. 350, 1205–1209.
136. Johnston, B. C., Donen, R., Pooni, A., Pond, J., Xie, F., Giglia, L., et al. 2013. Conceptual framework for health-related quality of life assessment in acute gastroenteritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 56, 280–289. Iegūts no: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3182736f49>
137. Kapikian, A. Z., Chanock, R. M., 1996. *Fields virology*. 3rd ed. Philadelphia, PA Lippincott-Raven. 1657–1708.
138. Kelly, L., Jenkins, H., Whyte, L. 2018. Pathophysiology of diarrhoea. *Paediatrics and Child Health*. 28(11), 520–526. Iegūts no: <https://doi.org/10.1016/j.paed.2018.09.002>
139. Kim, Y. J., Park, K. H., Park, D. A., Park, J., Bang, B. W., Lee, S. S., Lee, E. J., Lee, H. J., Hong, S. K., & Kim, Y. R. 2019. Guideline for the Antibiotic Use in Acute Gastroenteritis. *Infection & chemotherapy*, 51(2), 217–243. <https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.2.217>
140. King, C. K., Glass, R., Bresee, J. S., Duggan, C. 2003. Centers for Disease Control and Prevention. Managing acute gastroenteritis among children: oral rehydration, maintenance, and nutritional therapy. *PubMed*. 52(RR-16), 1–16.
141. Kirkwood, C. D., Coulson, B. S., Bishop, R. F. 1996. G3P2 rotaviruses causing diarrhoeal disease in neonates differ in VP4, VP7 and NSP4 sequence from G3P2 strains causing asymptomatic neonatal infection. *Archives of Virology*. 141(9), 1661–1676. [PubMed PMID: 8893789. Epub 1996/01/01]

142. Koo, H. L., Ajami, N., Atmar, R. L., DuPont, H. L. 2010. Noroviruses: The leading cause of gastroenteritis worldwide. *Discov Med.* 10(50), 61–70.
143. Kotloff, K. L., Nataro, J. P., Blackwelder, W. C., Nasrin, D., Farag, T. H., Panchalingam, S., et al. 2013. Burden and aetiology of diarrhoeal disease in infants and young children in developing countries (the Global Enteric Multicenter Study, GEMS): a prospective, case-control study. *The Lancet.* 382(9888), 209–222.
144. Kramer, A., Schwebke, I., Kampf, G. 2006. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infectious Diseases.* 6.
145. Kühne, M., Simmondsa, G., Armahb, R., Asmahb, I., Banerjee, S., Damankab, M., Esonad, J., Gentschd, J. 2008. New oligonucleotide primers for P-typing of rotavirus strains: Strategies for typing previously untypeable strains. *Journal of Clinical Virology.* 42(4), 368–373.
146. Lanzieria, T. M., Linhares, A., Costa, I., Devayani, C., Kolhed, M., Cunhac, H., Ortega-Barriaa, E., Romulo, A., Colindresa, E. 2011. Impact of rotavirus vaccination on childhood deaths from diarrhea in Brazil. *International Journal of Infectious Diseases.* 15(3), e206–210.
147. Ministru kabinets 30.10.2014. Par koncepciju “Par minimālā ienākuma līmeņa noteikšanu”. MK rīkojums Nr. 619. *Latvijas Vēstnesis.* 216.
148. Lee, G. O., Richard, S. A., Kang, G., Houpt, E. R., Seidman, J. C., Pendergast, L. L., et al. 2016. MAL-ED Network Investigators. A Comparison of Diarrheal Severity Scores in the MAL-ED Multisite Community-Based Cohort Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 63(5), 466–473. [PubMed]
149. Leher, P., Cheron, G., Calatayud, G. A., Cezard, J. P., Castrellon, P. G., Garcia, J. M., Santos, M., Savitha, M. R. 2011. Racecadotril for childhood gastroenteritis: an individual patient data meta-analysis. *Dig Liver Dis.* doi:10.1016/j.dld.2011.03.001
150. Levetown, M. 2008. American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics. Communicating with children and families: from everyday interactions to skill in conveying distressing information. *Pediatrics.* 121, e1441–1460. Iegūts no: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-0565>
151. Levy, K., Hubbard, A. E., Eisenberg, J. N. 2009. Seasonality of rotavirus disease in the tropics: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 38, 1487–1496. [PMC free article] [PubMed]
152. Lewis, K. 2011. *Vesikari Clinical Severity Scoring System Manual, PATH Versio1.3, for external circulation.* Iegūts no: https://path.azureedge.net/media/documents/VAD_vesikari_scoring_manual.pdf

153. Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Perin, J., Rudan, I., Lawn, J. E., et al. 2015. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet*. 385(9966), 430–440.
154. Long, P., McDonald, M. 2017. Rotavirus genome replication: Some assembly required *Plos*. doi:10.1371/journal.ppat.1006242
155. Lorrot, M., Bon, F., El Hajje, M. J., Aho, S., Wolfer, M., Giraudon, H., et al. 2011. Epidemiology and clinical features of gastroenteritis in hospitalised children: prospective survey during a 2-year period in a Parisian hospital, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 30(3), 361–368.
156. Lorrot, M., Vasseur, M., 2007. Physiopathology of Rotavirus diarrhea. *Arch Pediatr*. 14, 145–151. [PubMed]
157. Lo Vecchio, A., Dias, J. A., Berkley, J. A., Boey, C., Cohen, M. B., Cruchet, S., Liguoro, I., Salazar Lindo, E., Sandhu, B., Sherman, P., Shimizu, T., & Guarino, A., 2016. Comparison of Recommendations in Clinical Practice Guidelines for Acute Gastroenteritis in Children. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 63(2), 226–235. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001133>
158. Lo Vecchio A., Buccigrossi V., Fedele M.C., Guarino A. 2019. Acute Infectious Diarrhea. Probiotics and Child Gastrointestinal Health. 2019 Jan 17 ;pp 109-120.
159. Lucero, Y., Vidal, R., O’Ryan, G., 2018. M3.Norovirus vaccines under development. *Vaccine*. 36(36), 5435–5441.
160. Lukitsch, I., Batuman, V., 2018. Hyponatremia Treatment & Management. *Drugs & Diseases, Nephrology*.
161. Madhi, S., Cunliffe, N., Steele, D., Witte, D., Kirsten, M., Louw, C., et al. 2010. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *New England Journal of Medicine*. 362(4), 289–298.
162. Madkour, A. A., Madina, E., El-Azzouni, O., et al. 1993. Smectite in acute diarrhea in children: a double blind placebo-controlled clinical trial. *JPGN*. 17(2), 176–181.
163. Maki, M., Gronroos, P., Vesikari, T. 1978. Role of bacteria and viruses in the etiology of acute gastroenteritis in children. *Duodecim*. 94(12), 790–801.
164. Maki, M. 1981. A prospective clinical study of rotavirus diarrhoea in young children. *Acta Paediatr Scand*. 70(1), 107–113.
165. Mandeville, K. L., Krabshuis, J., Ladep, N. G., Mulder, C. J., Quigley, E. M., Khan, S. A. 2009. Gastroenterology in developing countries: issues and advances. *World J Gastroenterol*. 15(23), 2839–2854.
166. Masilamani, K., van der Voort J. 2012. The management of acute hyperkalaemia in neonates and children. *Arch Dis Child*. 97(4), 376–380.
167. Mast, T. C., Wang, Florence T.; Su, Sue; Seeger, John D. 2015. Evidence of Herd Immunity and Sustained Impact of Rotavirus Vaccination on

- the Reduction of Rotavirus-Related Medical Encounters Among Infants from 2006 through 2011 in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 34(6), 615–620. doi:10.1097/INF.0000000000000702 Vaccine Reports.
168. Mast, T. C., De Muro-Mercon, C., Kelly, C. M., Floyd, L. E., Walter, E. B. 2009. The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatrics*. 9, 11. doi:10.1186/1471-2431-9-11.
 169. Matthijnssens, J., Ciarlet, M., Heiman, E., Arijs, I., Delbeke, T., McDonald, S. M., Palombo, E. A., Iturriza-Gómara, M., Maes, P., Patton, J. T., Rahman, M., Van Ranst, M. 2008. Full Genome-Based Classification of Rotaviruses Reveals a Common Origin between Human Wa-Like and Porcine Rotavirus Strains and Human DS-1-Like and Bovine Rotavirus Strains. *Journal of Virology*. 82(73), 204–3219. doi:10.1128/JVI.02257-07,
 170. Matza, L. S., Swensen, A. R., Flood, E. M., Secnik, K., Leidy, N. K. 2004. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological, and regulatory issues. *Value Health*. 7, 79–92. doi:10.1111/j.1524-4733.2004.71273.x.
 171. Mayor, M. 2018. Probiotics for gastroenteritis in young children do not improve symptoms, studies find. *BMJ*. 363. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.k4941>
 172. McMahan, Z. H., Dupont, H. L. 2007. Review article: the history of acute infectious diarrhoea management – from poorly focused empiricism to fluid therapy and modern pharmacotherapy. *Wiley online library*. Iegūts no: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03261.x>
 173. Midthun, K., Greenberg, H. B., Hoshino, Y., Kapikian, A. Z., Wyatt, R. G., Chanock, R. M. 1985. Reassortant rotaviruses as potential live rotavirus vaccine candidates. *J Virol*. 53, 949–954.
 174. Mokomane, M., Kasvosve, I., de Melo, E., Pernica, J. M., & Goldfarb, D. M. 2018. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Therapeutic advances in infectious disease*, 5(1), 29–43. Iegūts no: doi:10.1177/2049936117744429.
 175. Molto, Y., Cortes, J. E., De Oliveira, L. H., Mike, A., Solis, I., Suman, O., Coronado, L., Patel, M. M., Parashar, U. D., Cortese, M. M. 2011. Reduction of diarrhea-associated hospitalizations among children aged < 5 Years in Panama following the introduction of rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*.
 176. Murphy, T. V., Gargiullo, P. M., Massoudi, M. S., et al., 2001. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 344: 561–572.
 177. Nguyen, L. T., 2016. *VIEW-hub Report: Global Vaccine Introduction and Implementation International Vaccine*.

178. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). 2014. *Management of vomiting in children and young people with gastroenteritis: ondansetron*. Evidence summary [ESUOM34].
179. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). 2013. *Acute diarrhoea in children: racecadotril as an adjunct to oral rehydration*. Evidence summary [ESNM12].
180. NICE (National Institute for Health and Care Excellence), 2009. *Clinical Guideline: Diarrhoea and vomiting caused by gastroenteritis. Diagnosis, assessment and management in children younger than 5 years*.
181. NICE (National Institute for Health and Care Excellence). 2019. Fluid and nutritional management in children with diarrhoea and vomiting. NICE Pathway last updated: 10 January 2019.
182. NIHR (National Institute of Health Research). 2017. *Signal Risks and benefits of ondansetron for children with acute gastroenteritis*. doi:10.3310/signal-000374
183. Niño-Serna, L. F., Acosta-Reyes, J., Areti-Angeliki, V., Florez, I. D. Antiemetics in Children With Acute Gastroenteritis: A Meta-analysis. *Pediatrics* Apr 2020, 145 (4) e20193260; DOI: 10.1542/peds.2019-3260
184. O'Brien, M. A., Rojas-Farreras, S., Lee, H. C., Lin, L. H., Lin, C. C., Hoang, P. L., et al. 2015. Family impact of rotavirus gastroenteritis in Taiwan and Vietnam: an ethnographic study. *BMC Infect Dis.* 15, 240. Iegūts no: <https://doi.org/10.1186/s12879-015-0968-y>
185. Ogilvie, I., Khoury, H., El Khoury, A. C., Goetghebeur, M. M. 2011. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Hum Vaccin.* 7, 523–533. Iegūts no: <http://dx.doi.org/10.4161/hv.7.5.14819>
186. Oh G., Sutherland S. 2016. Perioperative fluid management and postoperative hyponatremia in children. 2016. *Pediatric Nephrology*. 2016 Jan.; 31(1), 53–60. Iegūts no doi:10.1007/s00467-015-3081-y.
187. Oishi, I., Kimura, T., Murakami, T., Haruki, K., Yamazaki, K., Seto, Y., et al. 1991. Serial observations of chronic rotavirus infection in an immunodeficient child. *Microbiology and Immunology*. 35(11), 953–961.
188. Olesen, B., Neimann, J., Bottiger, B., Ethelberg, S., Schiellerup, P., Jensen, C., et al., 2005. Etiology of diarrhea in young children in Denmark: a case-control study. *J Clin Microbiol.* 43(8): 3636–3641.
189. Pang, X. L., Joensuu, J., Hoshino, Y., Kapikian, A. Z., Vesikari, T. 1999. Rotaviruses detected by reverse transcription polymerase chain reaction in acute gastroenteritis during a trial of rhesus-human reassortant rotavirus tetravalent vaccine: implications for vaccine efficacy analysis. *J Clin Virol.* 13(1–2), 9–16.

190. Parashar, U., Steele, D., Neuzil, K., Quadros, C., Tharmaphornpilas, P., Serhan, F., et al. 2013. Progress with rotavirus vaccines: summary of the Tenth International Rotavirus Symposium. *Expert Rev Vaccines*. 12(2), 113–117.
191. Parashar, U. D., Burton, A., Lanata, C., Boschi-Pinto, C., Shibuya, K., Steele, D., et al. 2009. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*. 200(1): S9–15.
192. Parashar, U. D., Gibson, C. J., Bresse, J. S., Glass, R. I., 2006. Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg Infect Dis*. 12(2), 304–306.
193. Parashar, U. D., Hummelman, E. G., Bresee, J. S., Miller, M. A., Glass, R. I. 2003. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 9(5), 565–572.
194. Parashar, U. D. 2004. Rotavirus and rotavirus vaccines. Proceedings of the 6th International Rotavirus Symposium. Mexico: Mexico City, 7–9 July.
195. Perez, N., Giaquinto, C., Martinon-Torres, F., Spoulou, V., Van Damme, P., Vesikari, T. 2014. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *The Lancet Infectious Diseases*. 14(5), 416–425.
196. Patel, M. M., Pitzer, V. E., Alonso, W. J., Vera, D., Lopman, B., Tate, J., et al. 2013. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 32(4), e134–147.
197. Patton, J. T., Silvestri, L. S., Tortorici, M. A., Vasquez-Del Carpio, R., Taraporewala, Z. F. 2006. Rotavirus genome replication and morphogenesis: role of the viroplasm. *Curr Top Microbiol Immunol*. 309, 169–187.
198. Payne, D. C., Staat, M. A., Edwards, K. M., Szilagyi, P. G., Weinberg, G. A., Hall, C. B., et al. 2011. Direct and indirect effects of rotavirus vaccination upon childhood hospitalizations in 3 US Counties, 2006–2009. *Clin Infect Dis*. 53(3), 245–253.
199. Plotkin, S. A., Orenstein, W. A., Offit, P. A. 2008. *Vaccines*. 5th ed. Philadelphia: Saunders.
200. Podkolzin, A. T., Fenske, E. B., Abramycheva, N. Y., Shipulin, G. A., Sagalova, O. I., Mazepa, V. N., et al. 2009. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005–2007. *J Infect Dis*. 200(1), S22–33.
201. Poelaert, D., Pereira, P., Gardner, R., Standaert, B., Benninghoff, B. 2018. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*. 36(17), 2243–2253.
202. Pollard, S. L., Malpica-Llanos, T., Friberg, I. K., Fischer-Walker, C., Ashraf, S., Walker, N. 2015. Estimating the herd immunity effect of rotavirus vaccine. *Vaccine*. 33(32), 3795–800. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.064.

203. Quintanar-Solares, M., Yen, C., Richardson, V., Esparza-Aguilar, M., Parashar, U. D., Patel, M. M. 2011. Impact of rotavirus vaccination on diarrhea-related hospitalizations among children <5 years of age in Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 30, 11–15.
204. Randy, P. P. 2018. Pediatric Gastroenteritis Clinical Presentation. *Medscape*.
205. Ray, P., Fenaux, M., Sharma, S., Malik, J., Subodh, S., Bhatnagar, S., et al. 2006. Quantitative evaluation of rotaviral antigenemia in children with acute rotaviral diarrhea. *Journal of Infectious Diseases*. 194(5), 588–593.
206. Rennels, M. B., Glass, R. I., Dennehy, P. H., et al. 1996. Safety and efficacy of high-dose rhesus-human reassortant rotavirus vaccines – report of the National Multicenter Trial. United States Rotavirus Vaccine Efficacy Group. *Pediatrics*. 97, 7–13.
207. Richardson, V., Hernandez-Pichardo, J., Quintanar-Solares, M., Esparza-Aguilar, M., Johnson, B., Gomez-Altamirano, C. M., et al., 2010. Effect of rotavirus vaccination on death from childhood diarrhea in Mexico. *N Engl J Med*. 362(4): 299–305.
208. Rivera-Dominguez, G., Castano, G., Ekanayake, L. S, et al. Pediatric Gastroenteritis. [Updated 2019 Sep 21]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499939>
209. Roslund, G., Hepps, T. S., McQuillen, K. K. 2008. The role of oral ondansetron in children with vomiting as a result of acute gastritis/gastroenteritis who have failed oral rehydration therapy: a randomized controlled trial. *Ann Emerg Med*. 52(1), 22–29.
210. Rota council 2020. Global introduction status. Iegūts no: <https://rotacouncil.org/about/>
211. Ruiz, M. C., Abad, M. J., Charpilienne, A., Cohen, J., Michelangeli, F. 1997. Cell lines susceptible to infection are permeabilized by cleaved and solubilized outer layer proteins of rotavirus. *J. Gen. Virol*. 78, 2883–2893.
212. Ruiz-Palacios, G. M., Perez-Schael, I., Velazquez, F. R., Abate, H., Breuer, T., Clemens, S. C., et al., 2006. Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*. 354(1), 11–22.
213. Rust, M. J., Lakadamyali, M., Zhang, F., Zhuang, X. 2004. Assembly of endocytic machinery around individual influenza viruses during viral entry. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 11, 567–573.
214. Ruuska, T., Vesikari, T., 1990. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis*. 22(3), 259–267.
215. Salazar-Lindo, E., et al., 2000. Racecadotril in the treatment of acute watery diarrhea in children. *N Eng J Med*. 343, 463–467.

216. Sánchez-San Martín, C., López, T., Arias Carlos, F., López, S. 2004. Characterization of Rotavirus Cell Entry. *J Virol.* 78(5), 2310–2318, doi:10.1128/JVI.78.5.2310-2318.2004.
217. Sandhu, B. K. 2001. European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Working Group on Acute Diarrhoea. Practical Guidelines for the management of gastroenteritis in children. *JPGH.* 33(2), S36–39.
218. Shane, A. L., Mody, R. K., Crump, J. A., Tarr, P. I., Steiner, T. S., Kotloff, K., Langley, J. M., Wanke, C., Warren, C. A., Cheng, A. C., Cantey, J., Pickering, L. K. 2017. Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Infectious Diarrhea. *Clin. Infect. Dis.* 65(12), 1963–1973.
219. Soeorg, H., Tamm, E., Huik, K., Pauskar, M., Mägi, D., Pruudel, K., et al. 2012. *Group A rotavirus genotypes circulating prior to implementation of a National Immunization Program in Estonia.* Iegūts no: https://www.researchgate.net/publication/221866707_Group_A_rotavirus_genotypes_circulating_prior_to_implementation_of_a_National_Immunization_Program_in_Estonia.
220. Solans, M., Pane, S., et al. 2008. Health-related quality of life measurement in children and adolescents: a systematic review of generic and disease-specific instruments. *Value Health.* 11, 742–764.
221. Soriano-Gabarró, M., Mrukowicz, J., Vesikari, T., Verstraeten, T. 2006. Burden of rotavirus disease in European Union countries. *Pediatr Infect Dis J.* 25, S7–11.
222. Spasovski, G., Vanholder, R., Allolio, B., Annane, D., Ball, S., Bichet, D., et al. 2014. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol.* 170(3), G1–47. 10.1530/EJE-13-1020 [PubMed] [CrossRef]
223. Spieth, L. E., Harris, C. V. 1996. Assessment of health-related quality of life in children and adolescents: an integrative review. *J Pediatr Psychol.* 21, 175–93. <https://doi.org/10.1093/jpepsy/21.2.175>
224. Steele, A. D., Cunliffe, N., Tumbo, J., Madhi, S. A., De Vos, B., Bouckennooghe, A. 2009. A review of rotavirus infection in and vaccination of human immunodeficiency virus-infected children. *Journal of Infectious Diseases.* 200(1), S57–62.
225. Steele, A. D., Victor, J. C., Carey, M. E., Tate, J. E., Atherly, D. E., Pecenka, C., Diaz, Z., Parashar, U. D., Kirkwood C. D. 2019 Experiences with rotavirus vaccines: can we improve rotavirus vaccine impact in developing countries?, *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 15:6, 1215-1227, DOI: 10.1080/21645515.2018.1553593

226. Steyer, A., Sagadin, M., Kolenc, M., Poljšak-Prijatelj, M., 2014. Molecular characterization of rotavirus strains from pre- and post-vaccination periods in a country with low vaccination coverage: The case of Slovenia. *Infection, Genetics and Evolution*. 28, 413–425.
227. Sun, X., Yau, V. K., Briggs, B. J., Whittaker, G. R. 2005. Role of clathrin-mediated endocytosis during vesicular stomatitis virus entry into host cells. *Virology*. 338, 53–60.
228. Szajewska, H., Hoekstra, J. H., Sandhu, B.; ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhoea. 2000. Management of acute gastroenteritis in Europe and the impact of the new recommendations: a multicenter study. The Working Group on acute Diarrhoea of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 30(5), 522–527.
229. Tacket, C. O., Sztein, M. B., Losonsky, G. A., Wasserman, S. S., Estes, M. K. 2003. Humoral, mucosal, and cellular immune responses to oral Norwalk virus-like particles in volunteers. *Clin Immunol*. 108(3), 241–247.
230. Tate, J. E., Burton, A. H., Boschi-Pinto, C., Steele, A. D., Duque, J., Parashar, U. D., et al. 2008. Estimate of Worldwide Rotavirus-Associated Mortality in Children Younger than 5 Years before the Introduction of Universal Rotavirus Vaccination Programmes: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Lancet Infect Dis*. 12(2), 136–141.
231. Tate, J. E., Mutuc, J. D., Panozzo, C. A., Payne, D. C., Cortese, M. M., Cortes, J. E., et al. 2011. Sustained decline in rotavirus detections in the United States following the introduction of rotavirus vaccine in 2006. *Pediatr Infect Dis J*. 30, 30–34.
232. Teuta, H., Luan, X., Mehmedali, A., Muharrem, A., Vlora, I.-J., Efendija-Beqa, U., and Grajcevc-Uka, V. 2015. Comparing the Accuracy of the Three Dehydration Scales in Children with Acute Diarrhea in a Developing Country of Kosovo. *PubMed*.
233. The Pediatric Rotavirus European Committee. 2006. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 134(5), 908–916.
234. Theil, K. W., Bohl, E. H., Agnes, A. G. 1977. Cell culture propagation of porcine rotavirus (reovirus-like agent). *Am. J. Vet. Res*. 38, 1765–1768
235. Thomas, D., Greer, F. 2010. Clinical report Probiotics and Prebiotics in Pediatrics. *Pediatrics*. 126(6), 1217–1231.
236. Uhnöo, I., Olding-Stenkvist, E., Kreuger, A. 1986. Clinical features of acute gastroenteritis associated with rotavirus, enteric adenovirus and bacteria. *Archives of Disease in Childhood*. 61(8), 732–738.
237. Usonis, V., Ivaskeviciene, I., Desselberger, U., Rodrigo, C. 2012. The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence [Pediatric ROTavirus European Committee (PROTECT)]. *Vaccine*. 30(31), 4596–4605.

238. Van Damme, P., Giaquinto, C., Huet, F., Gothefors, L., Maxwell, M., Van der Wielen, M. 2007. Multicenter prospective study of the burden of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL study. *The Journal of Infectious Diseases*. 195.
239. Van der Wielen, M., Giaquinto, C., Gothefors, L., et al. 2010. Impact of community – acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the reveal study. *BMC Fam Pract*. 11, 22–28.
240. Vega, R. M., Avva, U. Pediatric Dehydration. [Updated 2019 Feb 3]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436022/>
241. Velazquez, F., Matson, D., Calva, J., Guerrero, L., Morrow, A., Carter-Campbell, S., et al. 1996. Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections. *The New England Journal of Medicine*. 335(14), 1022–1028. [PubMed. PMID]
242. Velazquez, F. 2009. Protective effects of natural rotavirus infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 28(3), S54–56.
243. Velazquez, F. R., Matson, D. O., Guerrero, M. L., Shults, J., Calva, J. J., Morrow, A. L., et al. 2000. Serum antibody as a marker of protection against natural rotavirus infection and disease. *J Infect Dis*. 182(6), 1602–1609.
244. Verive, M., Corden, T., 2016. Pediatric Hyperkalemia Treatment & Management. *Medscape*.
245. Vesikari T., Isolauri, E., D’Hondt, E., Delem, A., André, F. E., Zissis, G., 1984. Protection of infants against rotavirus diarrhoea by RIT 4237 attenuated bovine rotavirus strain vaccine. *Lancet*. 1: 977–981.
246. Vesikari, T., Karvonen, A., Prymula, R., Schuster, V., Tejedor, J. C., Cohen, R., et al. 2007. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*. 370(9601), 1757–1763.
247. Vesikari, T., Matson, D. O., Dennehy, P., Van Damme, P., Santosham, M., Rodriguez, Z., et al. 2006. Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*. 354(1), 23–33.
248. Vesikari, T., Rautanen, T., Von Bonsdorff, C. H. 1999. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr*. 88(426), 24–30.
249. Vesikari, T. 2012. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clin Microbiol Infect*. 18(5), 57–63.
250. Von Scheve, C. 2014. Emotion and social structures: the affective foundations of social order. *Routledge*.
251. Walker, C. L., Rudan, I., Liu, L., Nair, H., Theodoratou, E., Bhutta, Z. A., et al. 2013. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 381(9875), 1405–1416.

252. Ward, R. L., Bernstein, D. I., Young, E. C., Sherwood, J. R., Knowlton, D. R., Schiff, G. M. 1986. Human rotavirus studies in volunteers: determination of infectious dose and serological response to infection. *J Infect Dis.* 154(5), 871–880.
253. Wathen, J., MacKenzie, T., Bothner, P. 2004. Usefulness of the Serum Electrolyte Panel in the Management of Pediatric Dehydration Treated With Intravenously Administered Fluids. *Pediatrics.* 114(5).
254. WHO Wkly Epidemiol Rec 2009; 83, 421–425.
255. Widdowson, M. A., van Doornum, G. J., van der Poel, W. H., de Boer, A. S., van der Heide, R., Mahdi U., et al. 2002. An outbreak of diarrhea in a neonatal medium care unit caused by a novel strain of rotavirus: investigation using both epidemiologic and microbiological methods. *Infection control and hospital epidemiology: the official journal of the Society of Hospital Epidemiologists of America.* 23(11), 665–670. [PubMed. PMID]
256. Wildi-Runge, S., Allemann, S., Schaad, U. B., Heininger, U. 2009. A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. *Eur J Pediatr.* Nov; 168(11), 1343–1348. [PubMed PMID]
257. Wolfensberg, W. 1994. Let's hang up "quality of life" as hopeless term. In: D. Goode (ed.). *Quality of life for Persons with Developmental Disabilities: International Perspectives and Issues.* Cambridge: MA Brookline Books.
258. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines: Acute diarrhea in adults in children: a global perspective. 2012. World Gastroenterology Organisation World Health Organization, 2005. *Pocket book of Hospital Care for Children: Guidelines for the Management of Common Illnesses with Limited Resources.* Geneva: WHO.
259. Yen, C., Tate, J. E., Patel, M. M., et al. 2011. Rotavirus vaccines: update on global impact and future priorities. *Hum Vaccin.* 2011; 7(12), 1282–1290.
260. Zahorsky, J., 1929. Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. *Arch Pediat.* 46, 391–395.
261. Zaman, K., Anh, D. D., Victor, J. C., Shin, S., Yunus, M., Dallas, M. J., Ciarlet, M. 2010. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* doi:S01406736(10)60755-6 [pii];10.1016/S0140-6736(10)60755-6 [doi]
262. Zavadska, D., Laizāne, G., Grope, G., Gardovska, D. 2016. *Klīniskās rekomendācijas akūta gastroenterīta diagnostikai, novērtēšanai un terapijai bērniem.* Rekomendācijas apstiprinātas Latvijas Bērnu infektologu biedrības sēdē 2013. Apstiprināts BKUS (otrā redakcija).
263. Zieg, J. 2014. Evaluation and management of hyponatraemia in children. Review Article. *Acta Paediatrica.* Iegūts no: <https://doi.org/10.1111/apa.12705>

264. Zissis, G., Lambert, J. P., Marbehant, P., et al. 1983. Protection studies in colostrum deprived piglets of a bovine rotavirus vaccine candidate using human rotavirus strains for challenge. *J Infect Dis.* 148, 1061–1068.