

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

Promocijas darba vadītāja:

Dr. habil. med. profesore, LZA īst. loc. **Dace Gardovska**

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija



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”.

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.

Rīga, 2020

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 BKUS. 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.

Nemot 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.

Annotation

Despite available specific prophylaxis, Rotavirus is still one of the leading causes of severe diarrhoea in young children and infants worldwide, representing a heavy public health burden. Limited data regarding the impact of rotavirus gastroenteritis and the quality of life of affected children and their families is available.

The aim of the study was to estimate clinical peculiarities, molecular epidemiology and the impact of rotavirus infection on health-related quality of life (HRQL), to assess the social and emotional impact on the families of affected children, hospitalized in Children's Clinical University Hospital in Riga.

Study was designed as quantitative cross-sectional study consisting of two sections, where in the first section clinical, socio-epidemiological characteristics and molecular epidemiology of Rota viral infection were investigated, whereas in the second section emotional, social and economic burden of the patient family, as well as the quality of the child's life and the factors associated with it was analysed. Descriptive statistics were used for data analyse. Results were considered to be statistically significant if $p < 0.05$. Data processing was performed using IBM SPSS Statistics (Statistical Package for the Social Science, Version 22.0).

Study enrolled 527 Rota positive (with further PCR detection) cases (0–18 years of age) hospitalized from April 2013 to December 2015 and their caregivers respectively. P and G genotypes were detected in 462 samples, and paired with clinical and socio – epidemiological data for further interpretation. For the second section data of all cases ($n = 527$) were used for further interpretation.

92.9% ($n = 429$) of patients were less than 5 years old. Clinical symptoms were categorized as severe, according to the Vesikari score, in 87,0% patients ($n = 402$) ($p < 0.001$), and on average most of the children were hospitalized 2.5 days after the onset of symptoms. In single-type infections, the predominant G/P combinations were G4P[8], 60,2% ($n = 278$), G9P[8], 12,1% ($n = 56$), G2P[4] 10,6% ($n = 49$), G1P[8] 6,5% ($n = 30$), G3P[8] 4,1% ($n = 19$), G8P[8] 3,5% ($n = 16$), G2P[8] 2,6% ($n = 12$), G1P[4] 0,2% ($n = 1$) and G4P[4] 0,2% ($n = 1$).

Statistically significant correlations were found among certain genotypes and severity of vomiting as a separate symptom.

Infections with genotypes G4P[8], G8P[8] and G9P[8] had significantly more vomiting episodes than G1P[8] ($p < 0.05$).

A significant correlation was found among stress/anxiety and irritability, tearfulness of the child ($p < 0,001$) and of fever level ($p = 0.02$). The analyses of social burden showed statistically significant associations with different sociodemographic factors – older age of the child ($p < 0.001$), older age of the mother ($p < 0.001$) and higher education level of the mother ($p < 0.001$) corresponded to higher proportions of caregivers reporting a need to introduce changes in their daily routine.

To estimate economic burden of Rota virus infection, lost working days and additional financial expenditures were analysed. 55,3% ($n = 289$) of care givers had to take days off work and 75,2% ($n = 380$) reported additional expenditures, but no statistically significant correlations were found in association with the analysed factors.

A better understanding on how an acute episode of Rota virus infection can affect the child and the child's family could help to minimize parental fears and advice the parents on the characteristics of rotavirus infection as well as the optimal care of an affected child. Current study results proved the total burden of Rota viral infection, and emphasizes the routine immunization to be used as evidence based prophylaxis of the disease in Latvia.

Saturs

Ievads	9
1. Literatūras apskats.....	12
1.1. Akūts gastroenterīts bērniem	12
1.1.1. Akūta gastroenterīta etioloģija	12
1.1.2. Akūta gastroenterīta klīniskās izpausmes.....	13
1.1.3. Akūta gastroenterīta smaguma pakāpes izvērtēšana	14
1.1.4. Klīnisko pazīmju izvērtēšana un terapijas iespējas	16
1.1.5. Akūta gastroenterīta prevencijas pasākumi	27
1.2. Rota vīrusu gastroenterīts bērniem	28
1.2.1. Rota vīrusa struktūra.....	28
1.2.2. Rota vīrusa replikācija.....	29
1.2.3. Klasifikācija grupās un genotipos	32
1.2.4. Epidemioloģija	32
1.2.4.1. Sezonalitāte.....	33
1.2.4.2. Dominantie cirkulējošie genotipi.....	33
1.2.5. Rota vīrusu klīniskās izpausmes un komplikācijas	34
1.2.6. Transmisija un patogēnēze	35
1.2.7. Diagnostikas iespējas.....	37
1.2.8. Imunitāte.....	38
1.2.9. Rota vīrusa etioloģiskā nozīme	39
1.2.9.1. Morbiditāte un mortalitāte pirms un pēc imunizācijas.....	39
1.3. Kopējie dzīves kvalitātes pamatjēdzieni.....	42
2. Materiāls un metodes	46
2.1. Pētījuma uzbūve	46
2.2. Literatūras atlase.....	47
2.3. Pētījuma dizains.....	48
2.4. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji	48

2.5. Pētījuma sadaļu un metožu apraksts	48
2.6. Datu statistiskās apstrādes metodes	53
3. Rezultāti	55
3.1. Rezultāti I	56
3.2. Rezultāti II	64
3.2.1. Pacienta un vecāku demogrāfisko datu raksturojums	64
3.2.2. Objektīvais un subjektīvais bērna veselības stāvokļa novērtējums	65
3.3.1. Ar slimību saistītā emocionālā, sociālā un ekonomiskā sloga ietekmes uz ģimenes dzīves kvalitāti izvērtējums	68
3.3.2. Iespējamo faktoru saistība ar slimības ietekmi uz ģimenes dzīves kvalitāti	69
4. DISKUSIJA.....	84
Autores publikācijas un ziņojumi.....	96
Publikācijas	96
Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs	97
Pateicības.....	99
Literatūras saraksts.....	100
Pielikumi	117

Saīsinājumi

AGE	akūts gastroenterīts
AV	antivielas
AVSDK	ar veselību saistītā dzīves kvalitāte
BKUS	Bērnu klīniskā universitātes slimnīca CFTR – cistiskās fibrozes transmembrānas regulatorais proteīns (angl. – <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>)
CNS	centrālā nervu sistēma
CRO	C reaktīvais olbaltums
CSS	Klārka skala akūta gastroenterīta klīniskās smaguma pakāpes novērtēšanai (angl. – <i>Clark severity scale</i>)
EKG	elektrokardiogramma
ELISA	enzīmatkarīga imūnsorbcijas metode (angl. – <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EM	elektronmikroskops
ENS	entēriskā nervu sistēma
eNSP4	ekstracelulārais NSP4
FDR	viltus atklājumu līmenis (angl. – <i>false discovery rate</i>)
i/v	intravenozi
iNSP4	intracelulārs NSP4KZT – kuņģa un zarnu trakts
MCH	galvenais audu saderības komplekss (angl. – <i>major histocompatibility complex</i>)
mRNS	matrices ribonukleīnskābe
NIP	Nacionālā imunizācijas programma
NSP	nestrukturālie proteīni
OR	orālā rehidratācija
ORS	orālās rehidratācijas šķīdums (angl. – <i>oral rehydration solution</i>)
ORT	orālās rehidratācijas terapija
5HT3 antagonists	5hidroksitriptamīna receptora antagonists (angl. – <i>5hydroxytryptamine receptor antagonists</i>)
PĶR	polimerāzes ķēdes reakcija
PLC	fosfolipāze C (angl. – <i>Phospholipase C</i>)
p/o	perorāli
PVO	Pasaules Veselības organizācija
RRV	Rota vīrusu rēzus vakcīna
RV	Rota vīruss
RV5	pentavalentā Rota vīrusu vakcīna
RVI	monovalentā Rota vīrusu vakcīna
SGLT1	nātrija glukozes transporta proteīns (angl. – <i>sodium glucose linked transporter 1</i>)
SI	saharoze – izomaltoze
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
ssRNS	plus pavediena ribonukleīnskābe
TBW	kopējais ķermeņa ūdens daudzums (angl. – <i>Total Body Water</i>)
TI	ticamības intervāls
TLP	trīs apvalku daļiņa (angl. – <i>triple layered particle</i>)
VP	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 sezonālības 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 virālas 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., 2019; 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 vidēji ir 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. Literatūras apskats

1.1. Akūts gastroenterīts bērniem

Neskatoties uz medicīnas kopējo progresu, akūts gastroenterīts (AGE) uzskatāms par vienu no galvenajiem morbiditātes un mortalitātes cēloņiem pasaulē (Randy et al., 2018; Hartmann et al., 2019). Jāuzsver, ka AGE epidemioloģija un etioloģija ir globāli plaši pētīta un pētījumi turpinās (Poelaert et al., 2018; Mandeville et al., 2009). Pasaulē mirstība no AGE stabili ieņem otro pozīciju pēc pneimonijas bērniem vecumā līdz pieciem gadiem (Randy et al., 2018; Walker et al., 2013; Liu et al., 2012). Augsti mirstības rādītāji joprojām saglabājas globāli, tomēr tas attiecināms uz attīstības valstīm ar salīdzinoši vājāk attīstītu veselības aprūpi, galvenokārt Āzijas un Āfrikas reģionā.

Ik gadu 500 000–750 000 nāves gadījumu par iemeslu ir AGE (Lo Vecchio, et al., 2016; ECDC, 2017; Liu et al., 2015). Jāuzsver, ka nāves gadījumi attīstītās valstīs ir reti sastopami, pateicoties savlaicīgi iespējamai prevencijai un rehidratācijai (Black et al., 2010; Tate et al., 2012). Akūtu gastroenterītu etioloģijā visbiežāk dominē virāla etioloģija, tas attiecināms uz attīstītām un attīstības valstīm, kas globāli sasniedz 1,5 miljardus gadījumu gadā (Lo Vecchio, et al., 2016; Mandeville et al., 2009).

Pasaulē AGE ir viens no biežākajiem iemesliem ārsta apmeklējumam un hospitalizācijas iemesliem bērniem vecumā līdz pieciem gadiem (Rivera-Dominguez et al., 2020; Shane et al., 2018). Neņemot vērā mirstības rādītājus, AGE dominējošā saslimstība uzskatāma par ekonomisku slogu veselības aprūpei kopumā, kā arī par nozīmīgu dzīves kvalitāti ietekmējošu faktoru.

1.1.1. Akūta gastroenterīta etioloģija

Akūtas diarejas etioloģijas un patoģenēzes vēsturiskie aspekti krasi atšķiras no mūsdienu medicīnas zinātniskās koncepcijas. Gadsimtiem mijoties, uzskati ir mainījušies.

Pirmā datētā informācija meklējama Hipokrata laikmetā, kad par bērnu vecuma akūtas diarejas izcelsmes vadošiem iemesliem tika uzskatītas gaisa temperatūras svārstības, bērna zīdīšanas pārtraukšana, kā arī zobu šķelšanās (Mcmahan et al., 2007).

Lai apzīmētu gastroenterītu, ilgstoši tika lietots termins “vasaras diareja”, kas dominēja karstajā laikā (Davidson, 1922), un, parādoties gastroenterīta simptomātikai reģionos ar cikliski zemāku gaisa temperatūru, sāka lietot terminu “ziemas vemšanas slimība” (Dingle, 1956; Zahorsky, 1929). Īsi pirms deviņpadsmitā gadsimta sākuma zinātnieki sāka

pārliecinātāk izteikties par bakteriālas etioloģijas lomu akūtas diarejas etioloģijā (Booker, 1889; Brosco, 1999).

Līdz pat 1973. gadam gandrīz 80% hospitalizēto bērnu ar AGE etioloģiju nebija iespējams precizēt. Šajā gadā Melburnā R. Bišopa ar kolēģiem, izmantojot elektronmikroskopu (EM), identificēja iepriekš nezināma vīrusa daļiņas Melburnas Karaliskajā slimnīcā hospitalizētu bērnu bioloģiskajā materiālā – fēcēs. Šis vīruss ieņēma galveno etioloģisko lomu bērnu vecuma AGE attīstībā. Ņemot vērā vīrusa ārējo izskatu, tas ieguva Rota vīrusa (RV) nosaukumu (Bishop, 2009). Šajā laikā EM pieejamība klīniskajiem pētījumiem bija limitēta, un RV izpēte turpinājās gadu desmitiem. Ņemot vērā RV dominējošo lomu smagi noritoša AGE etioloģijā gan attīstītajās, gan attīstības valstīs, zinātnieki strādāja pie prevencijas pasākumiem, līdz tika izstrādātas vakcīnas (sk. 1.1.5. sadaļu), kas pasargā bērnu vecuma pacientus no smagi noritošas Rota vīrusu infekcijas (Iturriza-Gomara et al., 2008).

Pagājušā gadsimta septiņdesmitie gadi tiek uzskatīti par nozīmīgiem AGE vadošās etioloģijas izpētē, un virālā etioloģija tiek uzskatīta par dominējošu. Ne mazāku lomu akūtu gastroenterītu etioloģijā ieņem Sapovīrusi, Norovīrusi, Kalicivīrusi, Adenovīrusi un Astrovīrusi (Rivera-Dominguez et al., 2020; Randy et al., 2018; Larrot et al., 2011; Olesen et al., 2005; Podkolzin et al., 2009).

Kopš vakcinācijas ieviešanas pret Rota vīrusu infekciju Norovīrusi pārņem etioloģisko dominanti valstīs, kur vakcinācija pret RV iekļauta Nacionālajā imunizācijas programmā (Koo et al., 2010). Lai gan Rota vīrusi uzskatāmi par vadošajiem smagi noritošu AGE etioloģijā, nevirāla (bakteriāla, parazitāra) etioloģija ir salīdzinoši bieži sastopama un uzskatāma par svarīgu kopējā slimības grupā, īpaši attīstības valstīs (Kotloff et al., 2013).

1.1.2. Akūta gastroenterīta klīniskās izpausmes

Akūta gastroenterīta klīniskās izpausmes balstītas uz akūtu slimības sākumu, diareju, vemšanu un temperatūras paaugstināšanos. Akūta diareja tiek definēta kā šķidruma apmaiņas disbalanss zarnu gļotādā, pieaugot šķidruma zudumam, ko izraisa pastiprināta sekrēcija un samazināta absorbcija. Par akūtu diareju uzskata 3 šķidrās vēdera izejas epizodes diennaktī (ņemot vērā vecuma īpatnības un bērna individuālās normas), tā ilgst 5–7 dienas, un pilna slimības epizode atrisinās 14 dienu laikā (Rivera-Dominguez et al., 2020; Shane et al., 2017).

Dehidratācija ir viena no galvenajām pazīmēm, kas nosaka AGE smaguma pakāpi. Dehidratācijas attīstībai ir multifaktoriāla nozīme. Pamatā tas atkarīgs no simptomu intensitātes un ilguma. Svarīgi akcentēt, ka simptomu intensitāte atkarīga no ierosinātāja,

pacienta vecuma, imūnā stāvokļa un fona saslimšanām (Guandalini S., 2018; Lo Vecchio et al., 2016; Baqui et al., 1991).

Akūta gastroenterīta klīniskai izpausmei asins piejaukums fēcēm nav tipiska raksturīga iezīme un ir biežāk asociējama ar bakteriālu etioloģiju vai citu pavadošu patoloģiju (Lo Vecchio et al., 2016; Maki M., 1981).

1.1.3. Akūta gastroenterīta smaguma pakāpes izvērtēšana

Sākotnēji AGE smaguma pakāpes izvērtēšanas skalas tika izveidotas klīniskajiem pētījumiem. Tās plaši tika izmantotas Rota vīrusu vakcīnas izstrādes vajadzībām, bet praktiskā darbā lietotas reti. Uz pierādījumiem balstītos literatūras avotos ir minētas vairākas AGE smaguma pakāpes noteikšanas skalas (D'Agostin et al., 2006). Tās atšķiras pēc iekļautajiem kritērijiem un novērtēšanas punktu skaita, tomēr visās skalās lielāks punktu skaits korelē ar smagāku slimības pakāpi. Pirmā no pielietotajām skalām bija Hjelta un kolēģu izveidotā 9 punktu skala (Hjelt et al., 1986). Tajā tika vērtēts diarejas un vemšanas epizožu biežums 24 stunās un ilgums dienās, kā arī drudzis. Vēlāk Flores un kolēģi papildināja šo skalu ar dehidratācijas pakāpes noteikšanu un terapijas izvērtēšanu (hospitalizāciju), tādējādi izveidojot jaunu skalu, sasniedzot 14 punktus kopējā vērtējumā (Flores et al., 1987). Nākamo modifikāciju uz Flores skalas bāzes 19. gadsimta 80. gados izveidoja autori Ruuska un Vesikari, palielinot kopējo punktu skaitu līdz 20. Šajā skalā tiek ņemta vērā vemšanas un diarejas intensitāte, kā arī to ilgums dienās, drudzis un dehidratācijas pakāpe, kā arī terapijas izvēles taktika. AGE norise tiek uzskatīta par smagu, ja punktu skaits > 11 , un par vidēji smagu, ja punktu skaits ir no 7 līdz 10 (Ruska et al., 1990). Visbeidzot Klārka radīja 24 punktu AGE smaguma pakāpes gradācijas skalu, kura tika izveidota, par pamatu ņemot Duffy un kolēģu izmantoto skalu (Duffy et al., 1986; Lee et al., 2016). Tika veiktas ievērojamas izmaiņas, salīdzinot ar iepriekš izmantotajām skalām. Tā, piemēram, tika pievienota drudzis ilguma izvērtēšana dienās, kā arī papildu uzvedības simptomātikas izvērtējums un uzvedības izmaiņu ilgums dienās. Tāpat autoru kolektīvs atteicās no dehidratācijas pakāpes un terapijas izvērtējuma iekļaušanas savā gradācijas skalā. AGE smaguma pakāpes gradācijas skalu salīdzinājums apskatāms 1.1. tabulā.

Akūta gastroenterīta klīniskās smaguma pakāpes novērtēšanas skalu salīdzinājums
(adaptēts pēc Hjelt et al., 1986; Flores et al., 1987; Ruska et al., 1990; Lee et al., 2016)

Simptomi / pazīmes		Hjelt skala	Flores skala	Vesikari skala	Klārka skala
Diarejas ilgums dienās	1 1–4 2–4 > 4 5 5–7 ≥ 6 > 7	1 - 2 3 - - - -	1 - 2 3 - - - -	- 1 - - 2 - 3 -	- 1 - - - 2 - 3
Diarejas epizodes 24 st.	1–3 1–4 4–5 5–7 ≥ 6 > 7	1 - 2 - 3 -	1 - 2 - 3 -	1 - 2 - 3 -	- 1 - 2 - 3
Vemšanas ilgums dienās	1 2 1–2 ≥ 3 3–5 > 5	- - 1 2 - -	- - 1 2 - -	1 2 - 3 - -	- 1 - - 2 3
Vemšanas epizodes 24 st.	1 1–3 2–4 4–6 ≥ 5 > 6	- - - - - -	- - - - - -	1 - 2 - 3 -	- 1 - 2 - 3
Drudzis (temperatūra °C)	> 37,5 37,1–37,4 ≥ 38,1 38,0–38,2 38,3–38,7 38,5–38,9 ≥ 38,8 ≥ 39	1 - - - - - - -	- - 1 - - - - -	- 1 - - - 2 - 3	- - - 1 2 - 3 -
Drudža ilgums dienās	1–2 3–4 ≥ 5	- - -	- - -	- - -	1 2 3
Dehidratācija	1–5% ≥ 6%	- -	2 3	2 3	- -
Terapija	Rehidratācija Hospitalizācija	- -	- 2	1 2	- -
Uzvedība	Aizkaitināts Letarģisks Krampji	- - -	- - -	- - -	1 2 3

Simptomi / pazīmes		Hjelt skala	Flores skala	Vesikari skala	Klārka skala
Uzvedības izmaiņu ilgums dienās	1–2	-	-	-	1
	3–4	-	-	-	2
	≥ 5	-	-	-	3
Kopējais punktu skaits		9	14	20	24

Visplašāk smaguma pakāpes izvērtēšanai tiek izmantotas divas oriģinālskalas – Vesikari (VSS) un Klārka (CSS) klīniskās smaguma pakāpes novērtēšanas skala. Svarīgi ir atzīmēt, ka abas skalas, kuras paredzētas slimības smaguma pakāpes noteikšanai, vienādi nenovērtē smagi noritošu slimību. Viena pētījuma ietvaros ir iegūti atšķirīgi rezultāti, izmantotas abas minētās skalas (Givon-Lavi et al., 2008; Lewis et al., 2012). Tieši tāpēc ir svarīgi izvēlēties katram pētījumam savu smaguma pakāpes novērtēšanas skalu. Ņemot vērā, ka Klārka skalā nav iekļauta dehidratācijas pakāpe, uzskatāms, ka tā retāk identificē smagu slimības gaitu un nav izmantojama gadījumos, kad nepieciešams identificēt tieši smagu slimības gaitu (Givon-Lavi et al., 2008; Lewis et al., 2012). Tieši šī iemesla dēļ Vesikari skala ir uzskatāma par visprecīzāko un pilnīgāko AGE smaguma pakāpes gradācijas skalu (Armah et al., 2010; Madhi et al., 2010; World Health Organization, 2014; Zaman et al., 2010). Latvijā veiktajā pētījumā precīzākai AGE smaguma pakāpes identificēšanai tika izmantota Vesikari slimības smaguma gradācijas skala.

1.1.4. Klīnisko pazīmju izvērtēšana un terapijas iespējas

Akūtu gastroenterītu klīniskā aina, simptomu biežums un secība variē atkarībā no izraisītāja, taču visnopietnāk kā galvenā pazīme uztverama pacienta atūdeņošanās, kas ir vemšanas un izteiktās patoloģiskās sekrēcijas uz zarnu lūmenu rezultāts.

Dehidratācijas smaguma pakāpes izvērtēšanai tiek izmantotas multiplas klīnisko pazīmju kombinācijas, kas ietvertas dažādu valstu izstrādātās rekomendācijās. Visos uz pierādījumiem balstītos literatūras avotos atrodamās skalās smaguma pakāpes iedalās trīs gradācijas pakāpēs – viegla dehidratācija (nav pazīmju), vidēji smaga dehidratācija (neliela dehidratācija) un smaga dehidratācija. Biežāk lietotās skalas dehidratācijas pakāpes noteikšanai aplūkojamas 1.2., 1.3. tabulā (Lo Vecchio et al., 2016; World Health Organization, 2005; ESPGHAN, 2014).

Dehidratācijas pazīmes pēc PVO datiem (World Health Organization, 2005)

Dehidratācijas nav	Neliela dehidratācija	Smaga dehidratācija
Nav pietiekami pazīmju, lai klasificētu kā nelielu vai smagu dehidratāciju	<u>2 vai vairāk minētās pazīmes:</u> - nemierīgs, aizkaitināms - iekritušas acis - labprāt dzer, izslāpis - pincetes simptoms lēni izlīdzinās	<u>2 vai vairāk minētās pazīmes:</u> - letargija / bezsamaņa - iekritušas acis - vāji dzer vai nespēj padzerties - pincetes simptoms izteikti lēni izlīdzinās (>2 sek)

Dehidratācijas pazīmes pēc ESPGHAN (ESPGHAN, 2014)

Pazīmes	Nav dehidratācijas	Neliela dehidratācija	Smaga dehidratācija
Vispārējais stāvoklis	Apmierinošs, aizkaitināms, nemierīgs	Nemierīgs, aizkaitināms	Letargisks, vājš vai bezsamaņa
Acis	Normālas	Iekritušas	Izteikti iekritušas, sausas
Asaras	Ir	Iztrūkst	Iztrūkst
Mute / mēle	Mitra	Sausa	Ļoti sausa
Slāpes	Dzer labi, nav slāpju	Slāpes, grib dzert	Dzer slikti vai nespēj dzert
Āda	Pincetes tests – izlīdzinās nekavējoties	Pincetes tests – izlīdzinās lēnām	Pincetes tests – izlīdzinās ļoti lēnām
Svara zudums (%)	< 5%	5–10%	> 10%

Orāla un intravenoza šķidruma aizvietošana dehidratācijas prevencijai un ārstēšanai

Nemot vērā, ka pacienta ar akūtu gastroenterītu dominējošā problēma ir dehidratācija, galvenais terapijas pamatprincips ir dehidratācijas novēršana un patoloģisko zudumu kompensācija jeb rehidratācijas terapija. Visiem pacientiem ar AGE nepieciešama dažāda līmeņa šķidruma un elektrolītu aizvietošana. Priekšroka dodama orālai rehidratācijai ar vai

bez nazogastrālas zondes gan hospitālajā, gan ambulatorajā etapā (Vega et al., 2020; Szajewska et al., 2000; Guarino et al., 2014). Orāla rehidratācija (OR) veicama ar orālās rehidratācijas šķīdumiem (ORS) (Vega et al., 2020; Hahn et al., 2007). Svarīgi ir lietot standartizētus zemas osmolaritātes ORS (240–250 mOsm/l), jo pētījumos pārliecinoši norādīts, ka, saņemot zemas osmolaritātes šķīdumus, būtiski samazinās atkārtotas vemšanas epizodes un vēdera izejas biežums (NICE, 2019; ESPGHAN, 2014; NICE, 2009). Par zemas osmolaritātes šķīdumu uzskatāms šķīdums ar osmolaritāti < 270 mOsm/L. Rekomendācijas dehidratācijas primārai prevencijai bērniem ar AGE bez klīniskas dehidratācijas ir:

- turpināt zīdīšanu vai ēdināšanu ar mākslīgajiem maisījumiem;
- iedrošināt bērnu regulāri uzņemt šķidrumu;
- nedot augstas osmolaritātes dzērienus (> 270 mOsm/L), gāzētus dzērienus;
- dzirdināšanai papildu ikdienas šķidrumiem lietot ORS, jo īpaši, ja bērnam ir paaugstināts dehidratācijas risks.

Ja pacients ir rehidratējies, orālās rehidratācijas šķīdums jānodod bieži, bet mazos apjomos. Vairāku ievērojamu bērnu veselības aprūpes organizāciju pārstāvji, kā arī pētnieki nesniedz vienotu atziņu, cik ilgā laikā būtu veicama ORT. Pasaules Veselības organizācija (PVO), pieņemot, ka svara zudumi pacientam ar vieglas pakāpes dehidratāciju ir līdz 5% no bērna ķermeņa masas, iesaka ORT veikt 4 h laikā, kad būtu jāsaņem 50 ml/kg ORS šķidruma deficīta kompensācijai, un pāriet uz uzturošo jeb fizioloģiski nepieciešamo šķidruma apjomu 24 h laikā, kad ir segti šķidruma deficīta zudumi (Anigilaje et al., 2018; Randy et al., 2018). Tas atzīts vairāku Eiropas valstu gastroenterīta vadlīnijās un tiek izmantots ikdienā (ESPGHAN, 2014; NICE, 2009). Ja iepriekš minētais aprēķinātais šķidruma apjoms ir pārāk liels, klīniski tam nebūs nekādu nevēlamu seku. Taču būtiski ir ņemt vērā bērna miegā pavadīto laiku, kad ORT netiek veikta, un nodrošināt attiecīgi aprēķināto laiku, kad bērns ir nomodā. Taču, ja pacienta dehidratācijas pakāpe ir lielāka, šādi aprēķināts šķidruma apjoms būs nepietiekams. Svarīgi ir veikt ORT, cik ātri vien iespējams, taču, pārāk palielinot uzņemtā šķidruma apjomu un ātrumu, palielinās atkārtotas vemšanas risks (Randy et al., 2018).

Ir noteikti veselības stāvokļi, kad orālā rehidratācija ir kontrindicēta (NICE, 2019; Freedman et al., 2015):

- smagi asinsrites traucējumi;
- šoks;
- bezsamaņa;
- nepārtraukta vemšana;
- zarnu parēze.

Aprūpējot pacientu ar AGE, svarīga ir regulāra pacienta klīniska novērtēšana, lai ORT neizdošanās gadījumā, kā arī pacienta vispārējā klīniskā stāvokļa pasliktināšanās gadījumā tiktu laikus sāktā rehidratācija caur nazogastrālo zondi vai nopietnākos gadījumos intravenoza rehidratācijas terapija. Rehidratācija ar nazogastrālās zondes palīdzību ir ērta un izmaksu ziņā efektīva, ja pacients nevar vai atsakās dzert, tā uzlabo šķidruma toleranci vemšanas gadījumā, taču tās ievadīšana pacientam var izraisīt diskomfortu (NICE, 2019; Randy et al., 2018; Szajewska et al., 2000; Guarino et al., 2014).

Uz pierādījumiem balstītā literatūrā nav atrodamas konkrētas rekomendācijas, kad būtu nepieciešama pāreja uz intravenozu rehidratāciju, izņemot smagu dehidratācijas pakāpi, kas prasa strauju cirkulējošā šķidruma aizvietošanu. Par i/v rehidratācijas izvēles pamatprincipu tiek uzskatīta jebkura no orālas rehidratācijas kontrindikācijām (Colletti et al., 2010; Guarino et al., 2014; Freedman et al., 2015; Randy et al., 2018). Intravenozu rehidratāciju sāk ar izotoniskiem šķīdumiem: 0,9% NaCl vai Ringera laktātu, vai acetātu deficīta kompensācijai un uzturēšanai:

- ja šoks, sāk ar i/v bolus 20 ml/kg 0,9% NaCl. Ja saglabājas šoka pazīmes, bolus atkārtoti;
- ja ir (bijis) šoks: 100 ml/kg deficīta kompensācijai un fizioloģiskā daudzuma uzturēšanai;
- ja nav (nav bijis) šoka: 50 ml/kg deficīta kompensācijai un fizioloģiskā daudzuma uzturēšanai.

Intravenozās šķidruma ievades ātrums svārstās 2–5 stundu robežās atkarībā no pacienta vecuma, ievadot 70 ml/kg. Deficīta korekcijai un fizioloģiskā daudzuma uzturēšanai lieto 0,9% NaCl vai 0,9% NaCl ar 5% glikozes, vai 0,45% NaCl ar 5% glikozes šķīdumu. Svarīgi ir neaizmirst par elektrolītu disbalansa iespējām un vienleikus kontrolēt elektrolītu un asins gāzu sastāvu asinīs vidēji smagas un smagas dehidratācijas gadījumā (Vega et al., 2020; Colletti et al., 2010; Guarino et al., 2014; Freedman et al., 2015; Randy et al., 2018).

Elektrolītu izmaiņas bērniem akūta gastroenterīta gadījumā var būt bīstamas viņu dzīvībai. Jebkādas konstatētas elektrolītu izmaiņas prasa precīzu pacienta stāvokļa izvērtēšanu, to korekciju un pareizu IV šķidruma izvēli, kā arī rūpīgu pacienta stāvokļa monitorēšanu. Literatūrā atrodamas dažādu valstu vadošo klīniku un universitāšu izstrādātās uz pierādījumiem balstītās vadlīnijas biežāk sastopamo elektrolītu disbalansa korekcijai, proti, hiperkaliēmijas, hipokaliēmijas, hipernātriēmijas un hiponātriēmijas ārstēšanai (Oh et al., 2016; Crisp et al., 2007.,).

Hiperkaliēmija

Par hiperkaliēmiju runā, ja K⁺ līmenis serumā ir virs 5,5 mmol/L.

Pirms uzsākt rīcību, kas saistīta ar K⁺ līmeņa normalizēšanu, nepieciešams K⁺ līmeni serumā noteikt divas reizes, lai izslēgtu pseidohiperkaliēmiju (Masilamani et al., 2012; Crisp et al., 2007). Papildus nepieciešams noteikt:

- asins gāzu sastāvu;
- elektrolītu (Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺) līmeni asinīs;
- glikozes līmeni;
- urea;
- kreatinīnu;
- urīna analīzi.

Būtiska nozīme hiperkaliēmijas gadījumā ir EKG pierakstam un sirds ritma monitorēšanai, lai izslēgtu sirds vadīšanas traucējumus, kas vizualizējas kā:

- smaili T viļņi un saīsināts QT intervāls, kas uzskatāms par agrīno hiperkaliēmijas pazīmi;
- pagarināts PR intervāls, saplacināti P viļņi, paplašināts QRS komplekss;
- ventrikulu fibrilācija, asistole.

Svarīgi uzsvērt, ka neizmainīta EKG atrade neizslēdz sirds ritma traucējumu iespējamību hiperkaliēmijas gadījumā. Paaugstināta K⁺ līmeņa korekcija stājas spēkā, ja K⁺ serumā ir virs 6,5 mmol/L vai ir hiperkaliēmijas asociētas izmaiņas EKG, vai hiperkaliēmiju pavada traucēta nieru funkcija vai ievērojama acidoze (Vega et al., 2020; Verive et al., 2016; Crisp et al., 2007).

Jebkurā no iepriekš uzskaitītajiem gadījumiem terapijā jāpārtrauc K⁺ saturošu šķīdumu un K⁺ paaugstinošu medikamentu ievade, kā arī jāuzsāk sirds ritma monitorēšana.

- Ja K⁺ līmenis ir robežās no 5,5 līdz 6,5 mmol/L un nav klīnisko izpausmju, kā arī EKG ir neizmainīta, terapija ir apsverama. Var tikt izmantotas inhalācijas ar salbutamolu vai i/v ievadīts Na bikarbonāts acidozes gadījumā.

- Ja K⁺ līmenis > 6 mmol/L; ≤ 7mmol/L un nav klīnisko izpausmju, kā arī EKG ir neizmainīta, terapijā izmanto salbutamola inhalācijas caur nebulaizeru vai i/v caur perfuzoru tiek ievadīts insulīns/glikoze. Apsverama Na bikarbonāta i/v ievadīšana tikai metabolas acidozes gadījumā.

- Ja pacients ir nestabils vai simptomātisks, vēro pārliecinošas izmaiņas EKG vai arī K⁺ līmenis > 7 mmol/L, jāapsver nieru dialīzes nepieciešamība un terapijā jāuzsāk Ca i/v ievade, salbutamola inhalācijas caur nebulaizeru, insulīna/glikozes šķīduma i/v bolusa ievade

ar sekojošu ievadi caur perfuzoru, kā arī Na bikarbonāta ievade i/v metabolas acidozes gadījumā (Masilamani et al., 2012).

Hipokaliēmija

Par hipokaliēmiju runā, kad K⁺ līmenis serumā ir zemāks par 3,5 mmol/L. Turklāt šāda K⁺ līmeņa gadījumā simptomu var nebūt, tie parādās pie būtiski zemāka K⁺ līmeņa, kad K⁺ < 2,5 mmol/L (Garth et al., 2018). Pacientam ar konstatētu hipokaliēmiju nepieciešams noteikt:

- asins gāzu sastāvu;
- elektrolītu (Na⁺, Cl⁻, Ca²⁺, Mg²⁺) līmeni asinīs;
- glikozes līmeni;
- nieru funkcionālos rādītājus: urīnskābi un kreatinīnu;
- urīna analīzi;
- K⁺ līmeni 24 stundu urīnā, ja ir neskaidrs hipokaliēmijas iemesls.

Hipokaliēmijas gadījumā nozīmīgs ir EKG pieraksts sirds ritma monitorēšanai un arteriālā asinsspiediena kontrolei, lai izslēgtu hipertensiju (Verive et al., 2016).

Paredzamās izmaiņas EKG:

- samazināta amplitūda un šaurāki T viļņi;
- U vilnis;
- ST segmenta depresija;
- priekšlaicīgas kambara kontrakcijas.

Uzsākot K⁺ līmeņa koriģēšanu, jāņem vērā (Assadi et al., 2008; Wathen et al., 2004):

- ja nav dzīvību apdraudošu simptomu, tad ievada p/o KCl 2–5 mmol/kg/dn, sadalot vairākās devās un nepārsniedzot 1–2 mmol/kg/devu;
- ja ir izteikts K⁺ deficīts un tas turpina samazināties, ir apsverama i/v KCl ievade;
- ja ir konstatēta simptomātiska hipokaliēmija vai ir izmaiņas EKG, tad i/v ievada KCl ar infūzijas ātrumu 0,3–0,5 mmol/kg/h (maksimāli 1 mmol/kg/h) perifērajā vēnā, nepārsniedzot koncentrāciju 40–60 mmol/L. Atkārtoti pēc vajadzības atkarībā no laboratorajiem rādītājiem. Ja ir nepieciešamība ievadīt lielākas koncentrācijas šķīdumu (60–200 mmol/L), tad izmanto centrālo venozo katetru un ievada KCl 0,5 mmol/kg EKG kontrolē (Garth et al., 2018; Assadi et al., 2008).

Hipernatriēmija

Par hipernatriēmiju runā, ja Na^+ līmenis serumā ir virs 145 mmol/l, bet par dzīvību apdraudošu līmeni tiek uzskatīts, ja $\text{Na}^+ > 155$ mmol/l.

Svarīgi atzīmēt, ka Na^+ līmeņa samazināšana jāveic pakāpeniski, to samazinot par 10 mmol/l 24 h (vai 0,5 mmol/h). Rehidratāciju veic 48–72 h laikā neatkarīgi no medikamenta ievades – p/o vai i/v, lai samazinātu smadzeņu tūskas attīstības risku (Elenberg et al., 2012).

Pirms korekcijas uzsākšanas, kā arī tās laikā nepieciešams noteikt:

- asins gāzu sastāvu asinīs,
- elektrolītu (Na^+ , Cl^- , Ca^{2+} , Mg^{2+}) līmeni asinīs,
- nieru funkcionālos rādītājus: urīnskābi un kreatinīnu,
- glikozes līmeni,
- papildus nepieciešams kontrolēt Na^+ līmeni serumā ik pēc 2–4 stundām.

Terapijas taktika ir atkarīga no vairākiem nosacījumiem (Lukitsch et al., 2018):

- ja pacients ir pie samaņas un nav kontrindikāciju p/o rehidratācijai, tad rehidratāciju var veikt p/o vai caur nazogastrālu zondi ar destilēto ūdeni;
- ja pacients ir ar hipovolēmijas pazīmēm, tad primāri nepieciešama intravaskulāra tilpuma atjaunošana ar izotonisko NaCl šķīdumu 10–20 ml/kg 1 stundas laikā pirms hipernatriēmijas korekcijas uzsākšanas.

Hipernatriēmijas korekcija veicama ar hipotoniskiem šķīdumiem – jo hipotoniskāks šķīdums, jo lēnāks ievades ātrums nepieciešams. Ja Na^+ līmenis > 200 mmol/l, nepieciešams nodrošināt peritoniēlu dialīzi (Feld et al., 2018; Oh et al 2016). Akūtas hipernatriēmijas gadījumā ($<$ par 24 stundām) korekciju jāveic ātri, samazinot Na^+ serumā sākotnēji par 2–3 mEq/l/h pirmajās 2–3 stundās, maksimāli 12 mEq/l/24 stundās. Lai to veiktu, nepieciešams ūdens deficīta aprēķins, pamatojoties uz pašreizējo seruma Na^+ koncentrāciju, pašreizējo ķermeņa svaru un kopējo ķermeņa ūdens (TBW) daudzumu, izmantojot šādu formulu: kopējais ūdens deficīts = $\text{TBW} \times (1 - 145 / \text{Na serumā}) = L$.

TBW aprēķinu veic pēc formulas: $\text{TBW} = \text{svars (kg)} \times \text{korelācijas faktors}$ (bērniem korelācijas faktors ir 0,6). Nepieciešams aprēķināt ūdens deficīta apjomu, kas koriģējams 24 stundu laikā = $\text{TBW} \times (1 - \text{vēlamais Na/seruma Na}^+ \text{ līmenis})$, kā arī Na^+ izmaiņu ātrums = $(\text{infūza Na} - \text{seruma Na}) / (0,6 \times \text{svars (kg)} + 1)$ (Feld et al., 2018; Oh et al 2016., Elenberg et al., 2012).

Hiponatriēmija

Par hiponatriēmiju runā, ja Na^+ līmenis serumā ir zemāks par 135mmol/l (Zieg et al., 2014).

Hiponatriēmijas gadījumā taktika atkarīga no (Oh et al 2016., Crisp et al., 2007):

- ja pacients ir simptomātisks, tad nepieciešams ierobežot šķidruma uzņemšanu līdz 2/3 no fizioloģiski nepieciešamā daudzuma;
- ja pacientam ir hiponatriēmijas simptomātika, tad uzsākama Na^+ korekcija ar izotonisku šķīdumu un furosemīda stimulētu diurēzi;
- ja hiponatriēmija ir neizteikta (120–130 mmol/l), tad Na^+ korekcijas ātrums < 8mmol/ l/24 h, pie nosacījuma nelietot hipotoniskus šķīdumus, papildus kontrolējot elektrolītu līmeni asinīs,
- šoka gadījumā uzsāk i/v ievadīt 20 ml/kg bolusa devu ar 0,9% NaCl. Stabilizējoties hemodinamikai, uzsāk Na^+ līmeņa korekciju. Rehidratāciju veic 48 h laikā ar 0,9% NaCl, Na^+ korekcijas ātrums < 8mmol/L/24 h.

Īpaši svarīgi atzīmēt, ka, strauji koriģējot Na^+ koncentrāciju, pastāv pontinās mielinolīzes risks (Feld et al., 2018; Spasovski et al., 2014).

Bez šķidruma aizvietojošas terapijas AGE ārstēšanā tiek izmantotas dažādas medikamentu grupas.

Centrālas darbības antiemētiķi

AGE bieži sākas ar vemšanu, kas ir traucējoša bērna pašsajūtai, tādēļ ir apgrūtināta orālā rehidratācija. Veiksmīgi apturot vemšanu, ir iespējams izvairīties no i/v šķidruma aizvietošanas. Literatūrā atrodamas norādes, ka antiemētiķu rutīna lietošana bērnu vecuma pacientiem ar AGE nav rekomendēta, tomēr uzskatāma par drošu (Niño-Serna, L.F. et al., 2020). Turpinājumā minēti tie antiemētiķi, kuri ir pielietojami nepieciešamības gadījumā.

Ondansetrons

Ondansetrons ir specifisks 5HT_3 antagonists, kas bloķē 5HT_3 receptorus zarnu traktā un CNS. Tas ir efektīvs pretvemšanas līdzeklis onkoloģiskiem pacientiem, kas saņem citotoksisku terapiju, tomēr, pielietojot to pacientiem ar gastroenterītu, dažādos pētījumos kā blakusefekts ir minēta diarejas pasliktināšanās. Jāatzīmē, ka literatūrā ir atrodami sistēmiski pārskati par riskiem un ieguvumiem ondansetrona lietošanā. Tā kā dažādos pētījumos ondansetrona pielietošanas biežums, devas, ievades veids un rezultāta novērtēšanas metodes ir

bijušas atšķirīgas, tad nevar viennozīmīgi interpretēt diarejas pasliktināšanos kā kontrindikāciju ondansetrona lietošanai (NIHR, 2017). Kā biežākās blaknes (1 no 100 pacientiem) ir minētas galvassāpes, karstuma sajūta, aizcietējumi. Retas blaknes (1 no 1000 pacientiem) ir krampji, ekstrapiramidālas reakcijas, sirds ritma traucējumi, bradikardija un hipotensija (NICE, 2014).

Šo medikamentu iespējams lietot akūta gastroenterīta gadījumā (0,15 mg/kg deva). Intravenozā deva nedrīkst pārsniegt 8 mg. Var ievadīt vēl divas intravenozas devas ar 4 stundu starplaiku. Kopējā dienas deva nedrīkst pārsniegt pieaugušo devu – 32 mg (Niño-Serna, L.F. et al., 2020; Roslund et al., 2008).

Domperidons

Par šo medikamentu ir atrodami dati literatūrā, tomēr tas nav ieteikts nevienās rekomendācijās. Maziem bērniem var rasties nekontrolētas kustības, piemēram, neregulāras acu kustības, patoloģiskas pozas/stāvokļi – kakla izliekšanās, trīce un muskuļu stīvums, kas pēc domperidona lietošanas pārtraukšanas izzūd (NICE, 2009; Zavadska et al., 2016).

- Bērniem, kas vecāki par 12 gadiem, lieto pa 1–2 10 mg tabletēm 3 vai 4 reizes dienā. Maksimālā dienas deva ir 80 mg.
- Zīdaiņiem un bērniem – suspensija, kas Latvijā nav reģistrēta un pieejama. Tabletes nav piemērotas bērniem, kas sver mazāk par 35 kg.

Pretdiarejas līdzekļi

Adsorbenti

Adsorbenti, tādi kā mālu minerāli (kaolīns vai smektīts) un aktivētā ogle, gan pētījumos, gan praksē tiek pielietoti ar dažādu efektivitāti diarejas ilguma un biežuma mazināšanā (NICE, 2014; ESPGHAN, 2014). Dozēšana atkarīga no pieejamā preparāta. Būtiski – adsorbentus nelietot vienlaicīgi ar citiem perorāliem medikamentiem, vai starplaikam starp adsorbentu un citu medikamentu jābūt ne mazākam par 4–6 stundām (NICE, 2009; ESPGHAN, 2014; Cézard et al., 2007; Dupont et al., 2009).

Antisekretorie medikamenti

Racekadotrils

Vienīgais pieejamais perifērais enkefalināzes inhibitors, kuru var droši lietot bērnu vecuma pacientiem. Pētījumos ir pierādīta laba efektivitāte virālas etioloģijas AGE

gadījumos. Iedarbības rezultātā mazinās intestināla ūdens un elektrolītu sekrēcija, neietekmējot zarnu motilitāti, droši lietojams bērniem no 3 mēnešu vecuma. Racekadotrilam ir statistiski ticami pierādījumi ($p < 0,001$) diarejas biežuma samazināšanā (Lehert et al., 2011). Pēc pētījumu datiem šim medikamentam nav raksturīgas bieži sastopamas blaknes. Kā retas blaknes (1 no 1000 pacientiem) minētas – tonsilīts, eksantēma un aizcietējumi (NICE, 2013). Lietošana uzsākama, tiklīdz pacients spēj tolerēt uzņemšanu p/o. Pacients to turpina lietot, līdz sasniegtas divas pēc kārtas normālas konsistences vēdera izejas vai vēdera izeja nav vairāk kā 12 h. Dozēšana 1,5 mg/kg reizes devā, 3 reizes dienā (ESPGHAN, 2014; NICE, 2009; Cézard et al., 2007; Farthing, 2006; Salazar-Lindo et al., 2000).

Motilitāti ietekmējošie medikamenti

Loperamīds

Motilitāti ietekmējošo līdzekļu pamatdarbība mazina zarnu motilitāti. Lietojot šīs grupas medikamentus, var mazināt diareju, pagarinot intestinālā tranzīta laiku un tādējādi veicinot absorbciju (ESPGHAN, 2014). Taču nozīmīgs šo medikamentu blakusefekts bērnu vecumā ir zarnu parēzes attīstība samazinātās vai pat apturētās zarnu darbības dēļ. Šī blakusefekta dēļ pagarinās patogēna un tā izdalīto toksīnu atrašanās laiks un iedarbība zarnu traktā (NICE, 2014). Loperamīds šķērso hematoencefalisko barjeru, tādēļ tā lietošana bērniem, kas jaunāki par 12 gadiem, ir kontrindicēta (Zavadzka et al., 2016; ESPGHAN, 2014; Farthing, 2006).

Antibakteriālā terapija

Tā nav nozīmējama visiem pacientiem ar akūtu gastroenterītu. Lielākā daļa AGE gadījumu ir virālas etioloģijas, un vairums bakteriālu gadījumu ir pašlimitējoši (Kim et al., 2019; NICE, 2014). Antibakteriālā terapija indicēta, ja pacientam ir:

- pastiprināta septicēmija vai aizdomas par to;
- ekstraintestināls bakteriāls perēklis;
- salmonellu izraisīts gastroenterīts bērniem, kas jaunāki par 6 mēnešiem;
- salmonellu izraisīts gastroenterīts bērniem ar malnutrīciju un imūnkompromitētiem pacientiem;
- *Clostridium difficile* asociēts pseidomembranozs enterokolīts;
- žiardīāze;
- šigeloze;
- dizentēriskā amebiāze;

- holera;
- enteropatogēni *E. Coli*

(Lo Vecchio et al., 2016; ESPGHAN, 2014; Clinical guideline, NICE, 2009; Cézard et al., 2007).

Probiotikas

Probiotiku lietošana akūtas diarejas gadījumā tiek nozīmēta, lai mazinātu diarejas ilgumu un vēdera izejas biežumu. Taču lielākajā daļā zinātnisko publikāciju un pētījumu par probiotiku efektivitāti ir ierobežoti metodoloģijas saistībā, kā arī būtiski atšķiras specifisku un konkrētu probiotiku novērtēšana un lietošanas režīmi. Jāuzsver, ka vairums no šiem pētījumiem ir veikti attīstības valstīs, kur pacientu klīniskā atbildes reakcija uz probiotiku lietošanu varētu atšķirties no populācijas attīstītajās valstīs. Jaunākajos pētījumos norādīts, ka probiotikas bērnu vecumā akūtu diareju saīsina vien vidēji par vienu dienu un to efektivitāte pārliecinošāk vērojama vīrusu etioloģijas diareju gadījumos nekā bakteriālu vai parazitāru diareju gadījumā (Mayor et al., 2018; Freedman et al., 2015). Tādēļ to nozīmēšana pacientiem ar akūtu GE ir attiecināma uz “komforta” terapiju un, izvēloties konkrēto probiotiku, jāievēro ražotāja rekomendētās lietošanas devas un režīms (ESPGHAN, 2014; World Gastroenterology Organisation, 2012; NICE, 2009; Thomas et al., 2009; Sandhu et al., 2003; Armon et al., 2001).

Akcentējot AGS vadošo – virālo etioloģiju, pamata terapija balstās uz adekvātu rehidratāciju. Cita veida terapija pielietojama individuāli, izvērtējot nepieciešamību.

Diēta

Pareiza ēdināšanas taktikas izvēle akūtas zarnu infekcijas gadījumā ir ne mazāk svarīga kā šķidruma atjaunošana. Pamatrekomendācijas atkarīgas no pacienta vecuma un iepriekš saņemtās ēdināšanas, kas anamnētiski var būt specifiska un ietekmēt ēdināšanas principus AGE gadījumā (Lo Vecchio et al., 2016; ESPGHAN, 2014).

- Zīdaiņiem, kuri uzturā saņem tikai mātes pienu, rekomendē turpināt ekskluzīvu zīdīšanu ierastā režīmā un apjomā. Nepilnīgas apjoma tolerācijas gadījumā iespējams saīsināt zīdīšanas laiku, kā arī pagarināt intervālu starp zīdīšanas reizēm, tādējādi kontrolējot uzņemto piena daudzumu. Nekomplicētas zarnu infekcijas gadījumā nav nepieciešamības uzsākt/mainīt zīdaiņa ēdināšanu ar standarta vai ārstnieciskajiem mākslīgajiem piena maisījumiem.

- Ņemot vērā, ka uzņemtā mātes piena apjomu nav iespējams precīzi izmērīt, tas sagādā grūtības bilances (ievadītā un izdalītā šķidruma) aprēķināšanā. Šajos gadījumos jo īpaši svarīgi ir sekot dehidratācijas pazīmēm.

- Zīdaiņiem, kuri ēdināšanā kā vienīgo uzturu saņem mākslīgo piena maisījumu, rekomendē ēdināšanu atjaunot pēc iespējas drīzāk. Tomēr pirmajā rehidratācijas fāzē, kad tiek veikta deficīta apjoma atjaunošana, ēdināšana jāuzsāk ar ½ no ierastā ēdiena apjoma, pakāpeniski to palielinot par 10% dienā, līdz tiek sasniegta vecuma norma. Standarta gadījumos pāreja uz ārstnieciskiem piena maisījumiem nav indicēta (Szajewska et al., 2000).

- Bērniem, kuri uzturā lieto daudzveidīgu pārtiku, ēdināšanu rekomendē atjaunot pēc iespējas drīzāk. Garas bada pauzes nav vēlamas, un, ja tās ilgst vairāk par 72 stundām, nepieciešams aizvietot ar parenterālu barošanu. Perorāla ēdināšana uzsākama nelielām porcijām un ar īsākiem intervāliem starp barošanām. PVO rekomendācijās teikts, ka bērna ēdināšana var tikt atjaunota ar visiem konkrētā bērna vecumam piemērotiem produktiem, ko apvieno pamatēdienos. Paaugstinātas osmolaritātes veicināšanas dēļ no uztura jāizslēdz augstu cukura un tauku līmeni saturoši dzērieni un ēdieni.

Akūtas zarnu infekcijas fonā nedrīkst bērna ēdināšanā ieviest jaunus, iepriekš uzturā nelietotus produktus.

Ēdienam jābūt viegli sagremojamam. Ēdiena kalorāžas aprēķins saglabājas iepriekšējais – vecumam atbilstošs (Hartmann et al., 2019; Szajewska et al., 2000; ESPGHAN, 2014; Zavadska et al., 2016).

1.1.5. Akūta gastroenterīta prevencijas pasākumi

AGE prevencijas pasākumi iedalāmi divās grupās:

A. Nespecifiskie prevencijas pasākumi, kas nepasargā no saslimšanas, bet samazina risku saslimt (Hartmann et al., 2019; Mokomane et al., 2018):

- ekskluzīva krūts barošana;
- vispārēji sanitārijas un higiēnas līdzekļi;
- dezinficējošu līdzekļu lietošana;
- roku mazgāšana.

B. Specifiskie pasākumi – vakcinācija

Patreiz globāli plaši ir pieejama imunizācija pret Rota vīrusu izraisītu infekciju. Ir licencētas vairākas Rota vīrusu vakcīnas, piemēram, Indijā – Rotavas un Rotasiil, Vjetnamā – Rotavin-M, savukārt Ķīnā – Lanzhou jēru Rota vīrusu vakcīna (Deen et al., 2017). PVO rekomendē vakcināciju ar divu veidu orālām vakcīnām – Rotarix un RotaTeq. Pilna

vakcinācija sniedz aizsardzību pret vidēji smagu un smagu slimības norisi, samazina hospitalizācijas risku, kā arī globāli samazina saslimstību un mirstību no Rota vīrusa izraisītas infekcijas un samazina slimības radīto sociāli ekonomisko slogu (ECDC, 2017).

Izstrādes procesā ir vakcīna, kas globāli pasargās no Noro vīrusu izraisītas infekcijas (Lucero et al., 2018).

1.2. Rota vīrusu gastroenterīts bērniem

1.2.1. Rota vīrusa struktūra

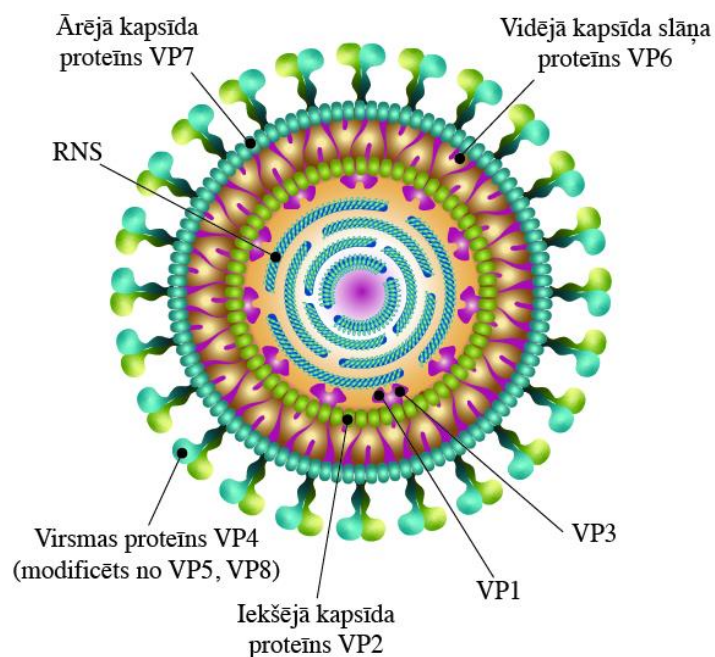
Rotavīrusi ir *Reoviridae* dzimtas pārstāvji. Infekciozā Rota vīrusu daļiņa ir virions. Elektronmikroskopiski tas ir apaļas formas un atgādina ratu, riteni (latīņu val. – *rota*). Tā radies nosaukums Rota vīruss (Disselberger, 2014). Virions nesatur ārējo apvalku (superkapsīdu), bet satur daudzslāņu ikosaedrālas uzbūves (kubiska simetrija) proteīnu kapsīdu, kam ir trīs slāņi:

- ārējais,
- intermediālais (vidējais),
- iekšējais.

Vīruss satur divpavedienu RNS, un tā genoms sastāv no 11 gēnu segmentiem, kas atšifrē strukturālos proteīnus (VP) 1–8 un nestrukturālos proteīnus (NSP) 1–6 (Disselberger, 2014; Disselberger et al., 2009; Estes et al., 2007).

Katrs strukturālais proteīns ir lokalizēts kādā no kapsīda slāņiem. Ārējais kapsīda slānis satur VP4 un VP7, kam ir vadošā loma tipu specifisku, neitralizējošo antivielu produkcijā (Disselberger, 2014). VP4 un VP7 piedalās viriona piestiprināšanās procesā šūnai. Tripsīna ietekmē VP4 sašķeļas par VP5 un VP8, kas palielina vīrusa spēju penetrēt mērķa šūnā un paaugstina virulenci (Aoki et al., 2007; Estes et al., 2007).

Kapsīda vidējais slānis satur strukturālo proteīnu VP6, kas nosaka vīrusa iedalījumu grupās (no A līdz G), kā arī aktīvi piedalās krusteniskās imunitātes veidošanā cilvēkiem (Esquivel et al., 2000). Iekšējā kapsīda slānī lokalizēts VP1–3 (sk. 1.1. attēlu).



1.1. att. **Rota vīrusa uzbūve**

(Adaptēts pēc Disselberger, 2014)

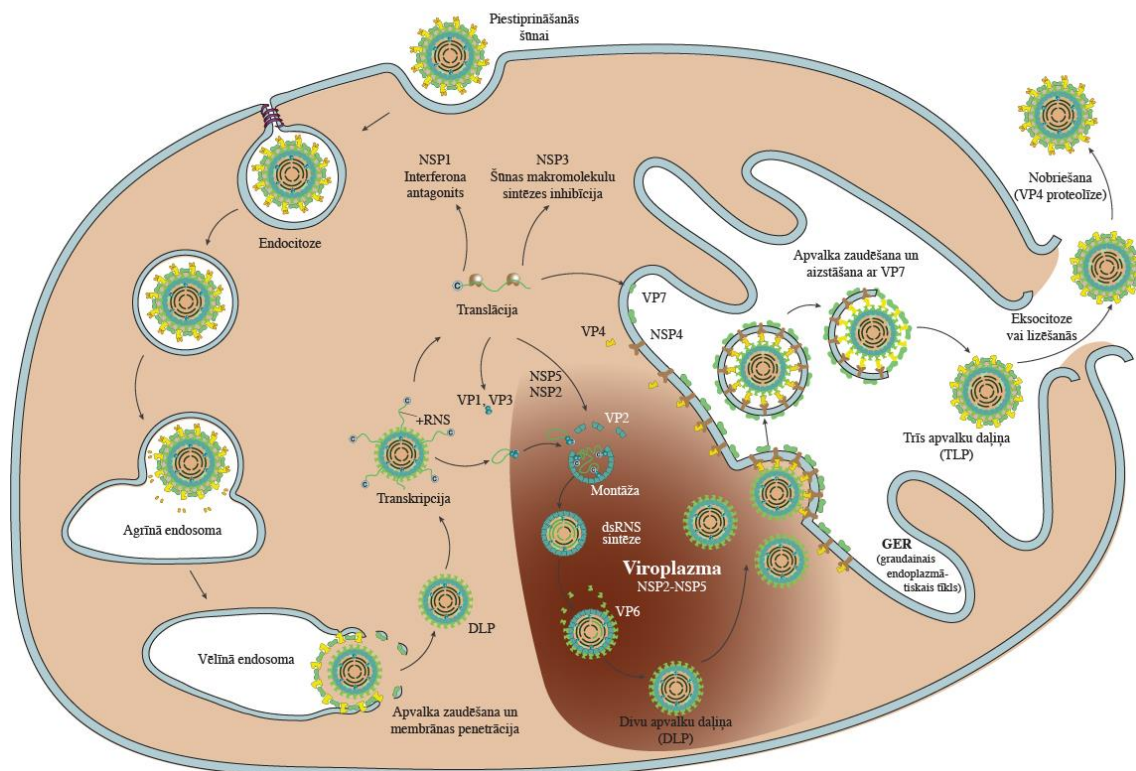
Tikpat noteicoša loma vīrusa replikācijā un imunitātes veidošanā ir nestrukturāliem proteīniem (NSP 1–6).

1.2.2. Rota vīrusa replikācija

Rota vīrusu replikācijas ciklā izšķirami vairāki secīgi soļi (sk. 1.2. attēlu):

- 1) viriona piestiprināšanās pie šūnas (mediē VP4 un VP7);
- 2) mRNS sintēze (mediē VP1, VP2 un VP3);
- 3) penetrēšana šūnā un proteīnu apvalku zaudēšana;
- 4) viroplazmas formēšanās, RNS “iepakošana”, RNS replikācija;
- 5) vīrusa daļiņas nobriešana un atbrīvošanās no šūnas.

Rota vīrusa replikācijas cikls



1.2. att. Rota vīrusu replikācija

(adaptēts pēc Disselberger, 2014)

Par to, kā superkapsīdu saturoši vīrusi nokļūst šūnā, ir daudz pētījumu, turpretim bezapvalka vīrusu iekļūšana šūnā nav līdz galam izpētīta (Isa et al., 2008; Sun et al., 2005; Chu et al., 2004; Rust et al., 2004).

Proteolītisku enzīmu iedarbības dēļ Rota vīrusam tiek paaugstināta infektivitāte (Isa et al., 2008; Espejo et al., 1986; Barnett et al., 1976). Šo enzīnu ietekmē VP4 tiek sašķelts polipeptīdos VP5 un VP8. Šūnas piestiprināšanās laikā pilns virions (TLP) ar VP7 un VP4 sašķelto polipeptīdu struktūrām saistās ar specifiskiem šūnas receptoriem, kas lokalizēti uz šūnas virsmas, jo tiek aktivētas membrānas ārējā apvalka proteīnu destabilizējošās īpašības. Šajā procesā VP4 ir galvenā loma (Isa et al., 2008; Dormitzer et al., 2004; Ruiz et al., 1997). Šūnas penetrācija, kas norit pēc tam, nav līdz galam izpētīta. Tā var notikt ar receptoru mediētas endocitozes palīdzību vai ar tiešu šūnas membrānas penetrāciju. Tomēr vairākos pētījumos norādīts, ka klatrīna *clathrin* un dinamīna (*dynamine*) mediēts endocitozes mehānisms ir uzskatāms par precīzāko. Klatrīns ir proteīns, kas palīdz veidot apvalkotas vezikulas – endosomas. Dinamīns ir hidrolīzes enzīms, kas palīdz endosomai atdalīties no šūnas membrānas (Long et al., 2017; Sánchez-San Martín et al., 2004). Endosomā vīrusa daļiņa zaudē VP un VP7 strukturālos proteīnus, un, penetrējot membrānu, tā iziet citoplazmā

kā divu apvalku vīrusa daļiņa. Šāda ārējo apvalku zaudējusi vīrusa daļiņa ir gatava transkripcijas procesam (Long et al., 2017; Isa et al., 2008). Tiek uzskatīts, ka Ca^{2+} koncentrācija šūnas citoplazmā ir daudzas reizes zemāka nekā ekstracelulārā telpā, un tas var būt par iemeslu ārējā apvalka zaudēšanai un transkripcijas aktivācijai. Rota vīrusam ir savs transkripcijas komplekss, kas lokalizējas uz VP2 iekšējās virsmas un sevī ietver: VP1 – vīrusa RNS atkarīgo RNS polimerāzi un VP3 – guaniltransferāzi.

VP1 – RNS atkarīgā RNS polimerāze, kas nav sastopama šūnā, nodrošina vīrusa mRNS sintēzi. Agrīnā dsRNS transkripcija notiek divu apvalku vīrusa daļiņā tā, lai dsRNS nenonāktu citoplazmā. Citoplazmā nonāk tikai mRNS, kas kļūst par matrici vīrusa proteīnu sintēzei. Rota vīrusa genoms veic divas funkcijas: kalpo par matrici RNS replikcijai un, saistoties ar šūnas ribosomām, funkcionē kā mRNS vīrusa olbaltumu sintēze (Disselberger, 2014).

Seko translācijas process, kurā uz mRNS(+RNS) bāzes NSP3 ietekmē tiek sintezēti strukturālie proteīni atbilstoši dsRNS segmentam. Šie olbaltumi nepieciešami reprodukcijas turpmāko etapu, tostarp replikācijas, veikšanai.

Vīrusiem nav autonomas translācijas sistēmas, tie izmanto šūnas olbaltumu sintēzes sistēmu – ribosomas, transporta RNS (tRNS), fermentu sistēmas, aminoskābju un šūnas enerģētikas resursus. Transporta RNS veic gēnu nukleotīdu secības valodas pārtulkošanu olbaltumu aminoskābju secības valodā.

Translācijas procesā katra olbaltuma sintēzei uz mRNS matrici ir fiksēts sākuma (iniciācijas) un nobeiguma (terminācijas) fragments – pieturas punkti ģenētiskajā kodā (tRNS pazīst mRNS kodonu – iniciācijas fragmentu).

Translācijas pirmais etaps ir mRNS saistība ar ribosomām, veidojot specifisku translācijas iniciācijas kompleksu. Olbaltumu sintēzes iniciācijā mRNS molekulas 5' gals ir saistīts ar iniciācijas kodonu un “cepurītes” (angl. – *cap*) struktūru. Proteīnu sintēze tiek regulēta gan transkripcijas, gan translācijas laikā (Barro et al., 2005). NSP1 un NSP3 tiek uzskatīti par nestrukturāliem proteīniem, kuri regulē translācijas procesu. Kad ir translēts pietiekams daudzums strukturālo proteīnu, NSP1 un SPP3 inhibē transkripciju un translāciju (Contreras-Treviño et al., 2017; Barro et al., 2005; Hu et al., 2012). Translācijas procesā veidojas 11 proteīni, no kuriem seši ir strukturālie un pieci nestrukturālie proteīni (Patton et al., 2006). Nestrukturālie proteīni NSP2 un NSP5 ir nepieciešami viroplazmas izveidošanai un strukturālo proteīnu VP1 un VP2 piesaistīšanai (Berois et al., 2003; Fabbretti et al., 1999). Viroplazmas ir “ražošanas rūpnīcas”, kurās notiek vēlīnā transkripcija. Primārās transkripcijas laikā izveidotie +RNS nevar tikt “iekasoti” vīrusa iekšējā apvalkā. Šī procesa laikā sintezējas

komplementāras –RNS. Tiek uzskatīts, ka primārās replikācijas komplekts –VP1, VP3 un +RNS, mijiedarbojoties ar VP2, veido viena apvalka daļiņu montāžas ceļā ar sekojošu dsRNS sintēzi. Viroplazmas perifērajās daļās vienapvalka vīrusa daļiņas apklājas ar VP6, veidojot nenobriedušu divu apvalku daļiņu. Tā, kustoties gar graudainā endoplazmatiskā tīkla (GET) membrānu, iegūst pagaidu lipīdu apvalku, kura sastāvā ir GET esošie NSP4, VP7 un VP4. Turpmākā procesa laikā NSP4 un lipīdu slānis tiek zaudēts, bet VP4 un VP7 pārstrukturējas, veidojot ārējo vīrusa apvalku, secīgi izveidojot pilnu trīs apvalku (TLP) vīrusa daļiņu.

Vīrusa izkļūšana no šūnas nav līdz galam noskaidrota. Tas var notikt šūnas lizēšanās ceļā vai pretēji, līdzīgi pumpurošanās procesam, nenogalinot šūnu uzreiz (Desselberger et al., 2014).

1.2.3. Klasifikācija grupās un genotipos

Atkarībā no VP6 seroloģiskās reaktivitātes un ģenētiskās variabilitātes Rota vīrusiem izšķir vismaz astoņas grupas no RVA – RVH. Ne visu grupu vīrusi ir spējīgi ierosināt slimību cilvēkiem (Disselberger, 2014). Cilvēkiem biežāk slimību ierosina A, B un C grupu Rota vīrusi (Estes et al., 2007). Cilvēkiem 90% gadījumu, kad slimību ierosinājis Rota vīruss, ir pierādīta A grupa (Dormitzer et al., 2009; Estes et al., 2007).

A grupas Rota vīrusus pēc VP4 un VP7 sekvencēm iedala genotipos (vai serotipos, klasificējot pēc antigēniem) P un G.

Strukturālais proteīns VP4 definē G genotipu un VP7 – P genotipu. Ir sastopami vismaz 27 G tipi un ne mazāk kā 37 P tipi, kas veido savstarpējas kombinācijas (Matthijnsens et al., 2008).

Uz pierādījumiem balstītās literatūras avotos atrodams, ka G1, G3, G4 un G9 visbiežāk kombinējas ar P [8] un G2 ar P [4] (Matthijnsens et al., 2008; Dormitzer et al., 2009; Estes et al., 2007).

1.2.4. Epidemioloģija

Līdz vakcinācijas ieviešanai Rota vīruss bija galvenais smagi noritoša AGE cēlonis bērniem vecumā līdz pieciem gadiem. Tas veidoja 5% no kopējās mirstības šajā vecuma grupā (Parashar et al., 2003; Parashar et al., 2006). Patreiz augsta morbiditāte saglabājas valstīs un reģionos, kur nav ieviesta specifiskā prevencija (Kotloff et al., 2013; Podkolzin et al., 2009; Gimenez et al., 2009; Bishop et al., 2009; Parashar et al., 2013). Savukārt augsti mortalitātes rādītāji vēl joprojām attiecināmi uz Indijas un Āfrikas Subsahāras reģioniem, kur nav prevencijas (Tate et al., 2012; Agocs et al., 2014). Attīstītās valstīs

mirstība no Rota vīrusu izraisīta AGE ir reti sastopama, tomēr bez vakcinācijas tā saglabā augstu hospitalizācijas risku (Walker et al., 2013; Kotloff et al., 2013; Podkolzin et al., 2009).

Pētījumos pierādīts, ka 95% bērnu līdz piecu gadu vecumam ir Rota vīrusa seropozitīvi (Velazquez et al., 1996; Parashar et al., 2003). Visaugstākā incidence un hospitalizācija sastopama vecuma grupā no 6 līdz 23 mēnešiem (Giaquinto et al., 2007; Giaquinto et al., 2010; Van Damme et al., 2007).

1.2.4.1. Sezonalitāte

Rota vīrusu izraisīta AGE tipiskā sezonalitāte mērenā klimata joslās ir no vēla rudens līdz agram pavasarim ar maksimālo kulmināciju ziemas aukstajos mēnešos (Cook et al., 1990; Patel et al., 2013; D'Souza et al., 2008). Sezonalitāte ir raksturīga gan ziemeļu, gan dienvidu puslodē. Pētījumos, kas veikti divpadsmit Eiropas valstīs laika posmā no 2007. līdz 2012. gadam, pierādīts, ka 87% gadījumu Rota vīrusam vērojama sezonalitāte un tikai 13% gadījumu tam ir nesezonāls raksturs (Hungerford et al., 2015).

Tropu joslā sezonalitāte neiezīmējas, saslimstībai vērojams vienmērīgs gada sadalījums (Cook et al., 1990; Patel et al., 2013). Pasaules dažādās ģeogrāfiskajās lokalizācijās ir veikti neskaitāmi pētījumi, lai noteiktu Rota vīrusu AGE sezonalitāti, tomēr vienoti iemesli netiek atrasti. Visprecīzāk (statistiski ticami, $p = 0,001$) tiek norādīta sezonalitātes saistība ar augstāk attīstītu ekonomiku valstī (Patel et al., 2013). Ekonomiski vājāk attīstītās valstīs prevalē vienmērīga saslimstība gada laikā. Valsts ekonomiskā attīstība prevalē pār ģeogrāfisko lokalizāciju un klimata īpatnībām. Tomēr, neskatoties uz šiem datiem, nevar norādīt vienotu faktoru kopu, kas ietekmē Rota vīrusu infekcijas sezonalitāti, jo ir atrodami dati par valstīm ar vienādu ekonomisko līmeni, ģeogrāfisko lokalizāciju un klimatu, bet atšķirīgu sezonalitātes modeli (Levy et al., 2009; Cook et al., 1990; Patel et al., 2013).

1.2.4.2. Dominantie cirkulējošie genotipi

Pēc EuroRotaNet datiem Eiropas Savienībā un pasaulē dominē seši Rota vīrusu genotipi: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] un G12P[8]. No šiem sešiem G1P[8] ir galvenais (ECDC, 2017; Gentsch et al., 2005; de Rougemont et al., 2009; Usonis et al., 2012; Van Damme et al., 2012). Dominējošo genotipu cirkulācija dažādos gados ir atšķirīga, turklāt tas nav atkarīgs no tā, vai valstī ir ieviesta specifiskā profilakse. Pēdējos gados pasaulē (arī Eiropā) cirkulē jauns genotips G12P[8]. Izpētot pieejamo literatūru, var secināt, ka Rota vīrusu globālā epidemioloģija ir atšķirīga no citu vīrusu (piemēram, gripas vīrusa) epidemioloģijas, jo, neskatoties uz līdzīgu genotipu sezonālu cirkulāciju dažādās valstīs,

epidēmiju iespējamība ir atšķirīga. Valstīs, kurās ieviesta rutīnā vakcinācija pret Rota vīrusu infekciju, molekulāra epidemioloģija ir izmainīta (ECDC *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017; Gentsch et al., 2005) de Rougemont et al., 2009; Usonis et al., 2012; Van Damme et al., 2012; Griffin et al., 2000; Hull et al., 2011; Gentsch et al., 2014).

1.2.5. Rota vīrusu klīniskās izpausmes un komplikācijas

Klīniskie simptomi ir ļoti atšķirīgi dažāda vecuma bērniem un variē no neizteiktas diarejas līdz smagi noritošam gastroenterītam ar pavadošu febrilitāti (Dormitzer et al., 2009; Desselberger et al., 2014). Primārā inficēšanās parasti noris ar pilnu simptomu spektru, smagu gaitu un hospitalizāciju (Velazquez et al., 1996; Velazquez et al., 2007). Iepriekšminēto simptomu kopums var rezultēties ar smagu dehidratāciju, kas raksturīga bērniem vecumā no 0 līdz 36 mēnešiem un saskan ar literatūrā atrodamiem pierādījumiem par pirmo Rota vīrusu epizodi bērniem (Uhnoo et al., 1986; Wildi-Runge et al., 2007; Van Damme et al., 2007). Jaundzimušajiem raksturīga asimptomātiska slimības gaita (Grillner et al., 1985; Bishop et al., 1997; Kirkwood et al., 1996). Asimptomātiska slimības gaita šajā vecuma grupā saistīta ar mātes aizsargājošajām antivielām, kas saglabājas līdz bērna 3–4 mēnešu vecumam (Kirkwood et al., 1996; Haffejee et al., 1988).

Rota vīrusu infekcija ir viena no bieži sastopamām nozokomiālām infekcijām, kas pagarina hospitalizācijas laiku, palielina ārstēšanas izmaksas stacionētiem bērniem (Dennehy et al., 1985; Gleizes et al., 2006; Widdowson et al., 2002; Gianino et al., 2002).

Pēc inkubācijas perioda, kurš ilgst 1–2 dienas, novēro gastrointestinālas izpausmes, kas ilgst līdz 8 dienām. Simptomu periods var ilgt līdz divām nedēļām, atsevišķos gadījumos līdz pat trīs nedēļām iepriekš veselam bērnam (Dormitzer et al., 2009).

Agrīnā bērnu vecumā izteikta diareja un vemšana rezultējas ar nespēju nodrošināt orālu rehidratāciju mājas apstākļos vai prehospitālajā etapā un var novest pie šķidruma zuduma ar vai bez elektrolītu traucējumiem. Bieži sastopamas tādas komplikācijas kā febrīlie krampji bērniem, kuri ir predisponēti uz krampjiem (Maki et al., 1989; Dormitzer et al., 2009).

Rota vīrusu ekstraintestināla izplatība (asins straumē, cerebrospinālā šķidrumā, aknā, sirdī u. c.) izraisa invazīvu virālu sasilšanu biežāk nekā intestinālā izplatība un ir aprakstīta dažādos literatūras avotos (Ray et al., 2006; Blutt et al., 2007; Chitambaret al., 2008; Chiappini et al., 2008).

Pacientiem ar imūnsistēmas traucējumiem (neskaitot pacientus ar smagiem imūndeficītiem stāvokļiem) nav pierādīta smagāka slimības gaita. Šādi pacienti var izdalīt

vīrusu no zarnu trakta ilgāk nekā imūnkompetenti pacienti (Oishi et al., 1991; Steele et al., 2009). Pacientiem ar smagiem, kombinētiem imūndeficītiem stāvokļiem (iedzimts imūndeficīts, orgānu vai kaulu smadzeņu transplantācijas) Rota vīrusu infekcija var noritēt smagi, prolongēti, pat fatāli (Fischer et al., 2008).

1.2.6. Transmisija un patoģenēze

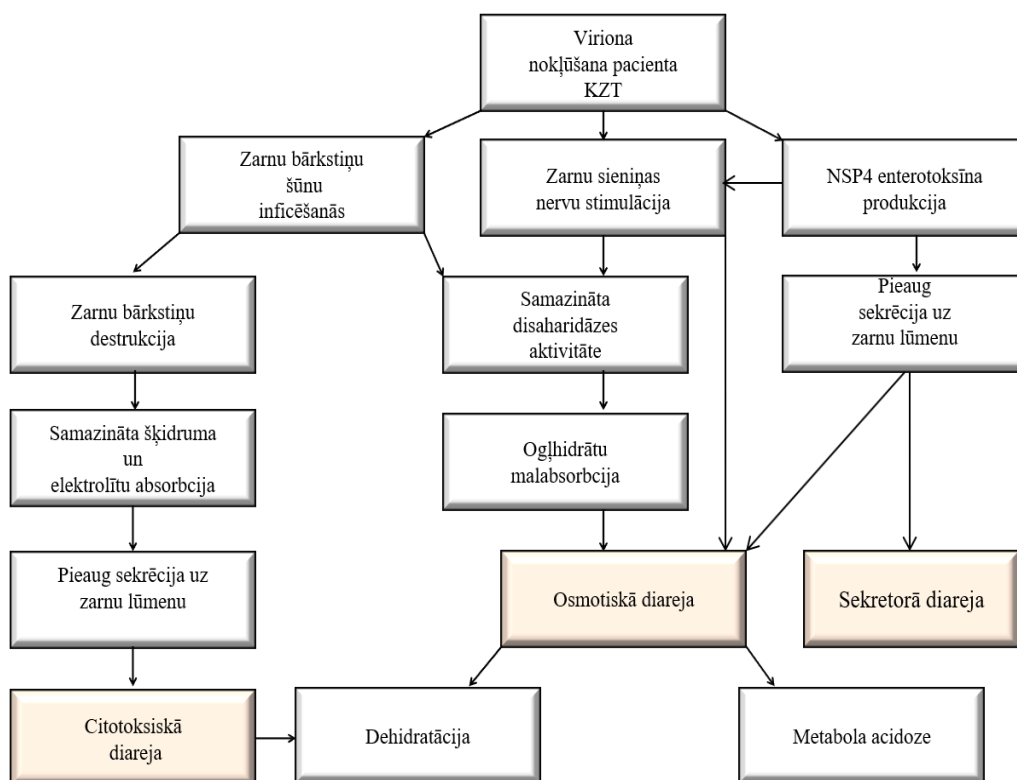
Rota vīrusu infekcijai ir vairāki transmisijas veidi:

- fekāli orālais;
- gaisa pilienu (ar siekalām, kas satur vīrusu daļiņas);
- ar kontaminētiem priekšmetiem (durvju rokturi, rotaļlietas, ūdens pudeles);
- ar ēdienu vai ūdeni.

(Estes et al., 2007; Dormitzer et al., 2009; Gray et al., 2008; Foster et al., 2002).

Rota vīrusi var saglabāties uz sausām virsmām līdz pat diviem mēnešiem (Kramer et al., 2006). Tā spēja ilgstoši saglabāties ārējā vidē padara infekciju grūti kontrolējamu. Vīruss no inficētas personas organisma izdalās lielā daudzumā (līdz pat 10^8 – 10^{10} vīrusu daļiņu/ml), bet infekcijas ierosināšanai nepieciešamas vien 10 vīrusu daļiņas (Dormitzer et al., 2009; Ward et al., 1986). Inficētu dzīvnieku izdalītie Rota vīrusi var būt par iemeslu koinfekcijas attīstībai cilvēkam, kas var veicināt jaunu genotipu veidošanos pārgrupēšanās ceļā (Gentsch et al., 2005). Inficētās personas vīrusu izdala līdz pat trīs nedēļām, bet imūnkompromitētas personas pat ilgāk nekā mēnesi (Corcoran et al., 2014).

Vīrusam nokļūstot zarnu traktā, tas primāri inficē nobriedušas zarnu epitēlija šūnas tievo zarnu bārktīņās un var izraisīt diareju bez izteiktām zarnu iekaisuma pazīmēm. Diarejas attīstības mehānismi Rota vīrusu AGE gadījumā ir kompleksi un saistīti ar dažādiem diarejas patoģenēzes mehānismiem (sk. 1.3. attēlu) (Kelly et al., 2018; Hodges et al., 2010). Inficēto šūnu destrukcijas dēļ notiek zarnu bārktīņu atrofija un šķidruma produkcijas un absorbcijas disbalanss (citotoksiska diareja). Papildus šim mehānismam replikācijas laikā atbrīvojas NSP4, kas darbojas kā virāls enterotoksīns. Pastāv uzskati, ka tas inducē klīnisko simptomu attīstību (Estes et al., 1999). NSP4 ir viena no galvenajām lomām šķidruma un elektrolītu sekrēcijā (Ball et al., 1996). Virions (Rota vīrusa infekciozā daļiņa) nesatur NSP4, tas tiek sintezēts inficētajā šūnā (sk. 1.2.2. sadaļu). Salīdzinot ar klasisku sekretoru diarejas mehānismu, NSP4 izraisa diarejas mehānismu, kāds veidojas ogļhidrātu malabsorbcijas gadījumā ar sekojošu samazinātu šķidruma absorbciju, kā arī palielinātu Ca^{2+} un Cl^- jonu izdalīšanos (Kelly et al., 2018; Hodges et al., 2010).



1.3. att. **Rota vīrusu izraisītas diarejas attīstības mehānismi**

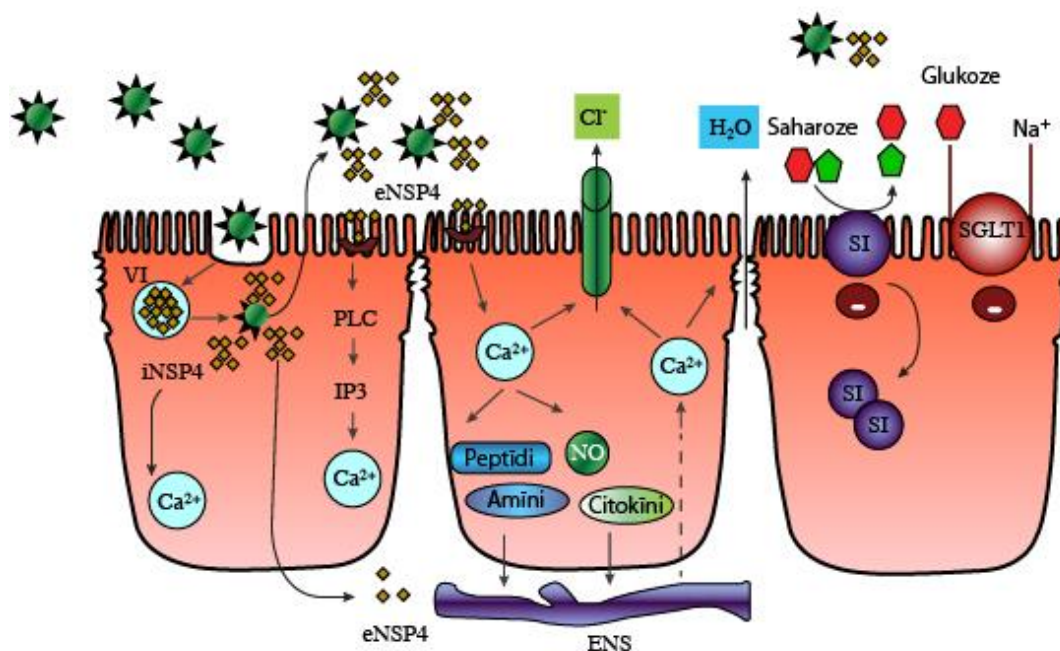
(Kelly et al., 2018, Hodges et al., 2010)

Intracelulārs NSP4 (iNSP4) inducē intracelulārā Ca^{2+} līmeņa pieaugumu caur endoplazmatisko tīklu un ar fosfolipāzes C (PLC) neatkarīgu mehānismu palīdzību.

Polarizētās epitēlija šūnās NSP4 atbrīvojas caur šūnas apikālo membrānu (Greenberg et al., 2006). Inficēts enterocīts izdala NSP4 arī no bazolaterālās membrānas, tomēr šī NSP4 loma diarejas attīstībā nav izpētīta. Pēdējās atsauces datētas ar 2004. gadu (Boshuizen et al., 2004).

Ekstracelulārais NSP4 (eNSP4), kas atbrīvojies apikāli, palielina intracelulārā Ca^{2+} līmeni ar receptoru mediētu PLC atkarīgu mehānismu palīdzību. Tā rezultātā tiek pārrauts mikrobārkstiņu šūnu “skelets”, kā arī barjeras funkcija, kas rezultējas ar pastiprinātu paracelulāru ūdens un elektrolītu plūsmu, izraisot diareju (sk. 1.4. attēlu) (Dickman et al., 2004). Arī NSP4 iducētā Ca^{2+} līmeņa paaugstināšanās var paaugstināt Cl^- sekrēcijas palielināšanos tiešā ceļā ar cistiskās fibrozes transmembrānas regulatoro proteīnu (CFTR) netkarīgu mehānismu palīdzību, kā rezultātā atbrīvojas amīni, citokīni, peptīdi un reaktīvās skābekļa molekulas (Lorrot et al., 2007). Secīgi tiek netieši veicināta pastiprināta Cl^- sekrēcija ar entēriskās nervus sistēmas (ENS) stimulācijas palīdzību. Bazolaterāli izdalītais NSP4 arī var stimulēt ENS.

Ogļhidrātu malabsorbcija, kas veidojas no samazinātas saharozes – izomaltozes ekspresijas apikāli un pazemināta nātrija – glukozes transporta proteīna (SGLT1) funkcijas ir uzskatāma par galveno Rota vīrusu mediētas diarejas mehānismu (sk. 1.4. attēlu).



1.4. att. **Rota vīrusu mediētas diarejas mehānismi**

(Adaptēts pēc Hodges et al., 2010)

1.2.7. Diagnostikas iespējas

Lai Rota vīrusu noteiktu bioloģiskajā materiālā (fēcēs), pastāv vairākas iespējas.

1. Eksprestesti, kas balstīti uz trīs imunoloģiskām diagnostikas metodēm:

- lateksa aglutināciju;
- ELISA (enzīmatkarīgu imūnsorbcijas metodi);
- imūnhromatogrāfiju (Garciaa et al., 2007).

2. RT-PCR metode (reversās transkripcijas polimerāzes ķēdes reakcija). Tā ir ļoti jutīga diagnostikas metode ar iespēju genotipēt Rota vīrusus (Gouvea et al., 1990).

3. Elektronmikroskopija. To izmanto zinātniskos nolūkos (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

No visām diagnostikas iespējām visplašāk klīniskajā praksē tiek izmantota ELISA ekspresdiagnostika un retāk RT-PCR metode. Abām metodēm ir līdzīga sensitivitāte klīniski smagu gadījumu diagnostikā. Diagnosticējot viegli noritošus klīniskos gadījumus, RT-PCR uzrāda augstāku sensitivitāti (Pang et al., 1999).

Ar ELISA metodi rezultāts tiek iegūts ātri, tomēr ir iespējami pseidopozitīvi rezultāti un nav iespējas veikt testu maza apjoma bioloģiskā materiāla paraugos (Pang et al., 1999).

RT-PCR diagnostiskās metodes pamatā ir RNS izdalīšana, reversā transkripcija un sekvenčēšana pēc VP4 un VP7 kodējošiem reģioniem. Šī metode ļauj diagnosticēt vīrusu klātbūtni pat ļoti niecīgā bioloģiskā materiāla paraugā, un tai ir augsta precizitāte (Gouvea et al., 1990).

1.2.8. Imunitāte

Spriežot pēc literatūras datiem, imunitāte pret Rota vīrusu nav līdz galam izpētīta, tāpēc šī tēma ir kompleksi aplūkojama un ir izaicinājums turpmākiem pētījumiem.

Kopējās Rota vīrusu specifiskās imunitātes pamatā ir humorālās un šūnu mediētās imūnatbildes reakcijas. B šūnas producē AV, kas vērstas pret specifiskiem vīrusa proteīniem, savukārt T šūnas kopā ar MCH (galveno audu saderības kompleksu (angl. – *major histocompatibility complex*)) I un II klases antigēniem atpazīst T šūnu specifiskos epitopus Rota vīrusa inficētajā šūnā. AV, kas veidojas pret VP4 un VP7 (lokalizēti uz Rota vīrusa daļiņas virsmas), ir neitralizējošas īpašības *in vitro* un aizsargājošas īpašības *in vivo* (Angel et al., 2014; Feng et al., 1997; Offit, 1996; Yuan et al., 2002; Franko et al., 1997; Jiang et al., 2002).

Tomēr jāuzsver, ka kopējā imunitāte nav atkarīga tikai no VP4 un VP7 neitralizējošo antivielu koncentrācijas. Pēc pārslimotas dabīgas infekcijas vai vakcinācijas veidojas AV pret citiem strukturāliem (VP6, VP2) un nestrukturāliem (NSP4) proteīniem (Burns et al., 1996). Uzskatāms, ka RV specifiskām IgA pret VP6 ir nozīmīga loma aizsargājošas imunitātes veidošanā pret sekojošo slimības epizodi, bet ne infekciju kopumā (Angel et al., 2014; Ward et al., 1986).

Imūnatbildes reakcija pēc primārās infekcijas ir galvenokārt pret noteikto genotipu, tomēr ir novērota arī heterotipiska krusteniskās aizsardzības veidošanās (Arias et al., 1994). Pārliciecināma efektīva aizsardzība pret dažādu genotipu izraisītu vidēji smagu un smagu infekcijas norisi ar krustenisku protekcijas veidošanos vērojama pēc otrās infekcijas epizodes (Angel et al., 2014; Velazquez et al., 1996; Gray et al., 2008; Velazquez et al., 2008).

1.2.9. Rota vīrusa etioloģiskā nozīme

1.2.9.1. Morbiditāte un mortalitāte pirms un pēc imunizācijas ieviešanas

Līdz Rota vīrusu infekcijas specifiskās prevencijas uzsākšanai globālais infekcijas radītais slogs bija neiedomājami liels: 11 milj. mājas slimību gadījumu, 25 milj. ambulatoro epizožu, 2 milj. stacionāro vizīšu un 600 000 nāves gadījumu gadā (Hasso-Agopsowicz et al., 2019; Parashar et al., 2009; Parashar et al., 2006; Parashar et al., 2003). Lielākoties šie rādītāji tolaik bija attiecināmi uz attīstības valstīm, bērniem ar malnutrīciju, komorbiditātēm vai limitētām veselības aprūpes iespējām un vecuma grupā līdz 5 gadiem (Parashar et al., 2003). Neskatoties uz to, relatīvais Rota vīrusu infekcijas slogs, kas mērīts kā incidence, attīstības un attīstītās valstīs ir līdzīgs. Tas norādīja, ka higiēnas normas netiek pietiekami ievērotas, lai pasargātu no saslimšanas, un ir nepieciešams ieviest efektīvu prevencijas stratēģiju (Hasso-Agopsowicz et al., 2019; Parashar et al., 2003).

Eiropā pirms vakcinācijas uzsākšanas RV AGE bija 2,07–4,96 gadījumi uz 100 bērniem (kopējā AGE incidence šajā laikā bija 4,22–16,82 gadījumi uz 100 bērniem), kas norādīja par etioloģisko aktualitāti 2/3 neatliekamās palīdzības un hospitalizācijas gadījumu, kā arī 1/3 ambulatoro vizīšu saistībā ar AGE simptomātiku (Van Damme et al., 2007). Gadā 90 000 bērnu vecumā līdz pieciem gadiem bija nepieciešama hospitalizācija, proti, 1 no 54 bērniem šajā vecuma grupā tika hospitalizēts RV AGE dēļ. Līdzīgi augsta šīs infekcijas radītā slodze šobrīd saglabājas valstīs, kurās rutīnā vakcinācija nav uzsākta (The Pediatric Rotavirus European Committee, 2006).

Eiropā un attīstītās valstīs mirstības rādītājs pirms vakcinācijas ieviešanas bija 1 no 50 000 gadījumu, kas uzskatāms par salīdzinoši zemu (Parashar et al., 2003).

Imunizācijas aizsākumi pret Rota vīrusu infekciju meklējami pagājušā gadsimta 80. gadu sākumā. 1971. gadā tika atrasts Nebraskas teļu diarejas vīruss (*Nebraska Calf Diarrhea Virus*). Vēlāk, adaptējot audu kultūrā, tas uzrādīja augstu augšanas spēju un optimālu audu kultūras inficēt spēju. Vēlāk šo vīrusu pārdēvēja par RIT4237 un tika uzsākti pētījumi ar dzīvniekiem, kā rezultātā tika atklāta krusteniska imunitāte pret cilvēkam patogēniem Rota vīrusu celmiem (Delem et al., 1984; Zissis et al., 1983).

Laika posmā no 1982. līdz 1986. gadam Somijā profesora Vesikari vadībā tika uzsākti šīs orāli lietojamās vakeīnas pētījumi pieaugušajiem ar izpēti zīdaiņu populācijā. Vakcinācija īsi pirms vīrusa sezonas uzrādīja efektivitāti pret smagu slimības norisi 90% gadījumu, bet kopējā vidēji smagas slimības norises aizsardzības efektivitāte bija tikai 50%.

Tajā laikā vēl daudzās Eiropas valstīs tika lietota orālā poliomiēlīta vakcīna, tāpēc vairāki pētījumi norāda par abu orāli lietojamo vakcīnu nesaderību (Vesikari et al., 1983; Vesikari et al., 2012). Turpinās pētījumi, un 1989. gadā praksē tika ieviesta otrā vakcīna pret Rota vīrusu kā alternatīva iepriekšējai. Tā ir vakcīna, kas atvasināta no Rēzus pērtiķu RV G3P [3] un miksēta ar cilvēka VP7 antigēniem G1, G2 un G4 (Midthun et al., 1986). To nosauc par tetravalento (neņemot vērā rēzus G3 esamību) vakcīnu un vēlāk pārdēvē par Rotashield®. Tā uzrāda augstu imunogenitāti un reaktogenitāti, slīdzinot ar liellopu vakcīnu. Pētījumos tiek pierādīts, ka vakcinācija ar trīs devām uzrāda augstu aizsardzības līmeni pret smagi noritošu RV AGE gan ASV, gan Somijā (Rennels et al., 1996; Joensuu et al., 1997).

1998. gadā ASV ievieš Rotashield® vakcīnu imunizācijas programmā, tomēr gadu vēlāk tās lietošana tiek pārtraukta augsta invaginācijas riska dēļ (Murphy et al., 1991).

Trešais centiens rezultējas ar jaunas vakcīnas radīšanu, izolējot G1P[8] no klīniskā materiāla un kultivējot audu kultūrā. Šādā sastāvā vakcīnai ir febrilas blaknes un diareja kā klīniska izpausme (Bernstein et al., 1999). Vēlāk vakcīnas izstrādes gaitā *GlaxoSmithKline Biologicals* klonē vakcīnas celmu un nosauc to par RIX4414, kas pēc licencēšanas iegūst Rotarix® nosaukumu. Tā arī ir orāli ievadāma, monovalenta (RVI), dzīva novājināta vakcīna. Pilnai imunizācijai nepieciešamas divas devas (Vesikari et al., 2012). Plašā randomizētā, placebo kontrolētā pētījumā pierādīta vakcīnas efektivitāte pret smagu slimības norisi 84,7% zīdaiņu [95% CI: 71,7–92,4] pirmajā dzīves gadā un 79% [95% CI: 66,4–87,4] otrajā dzīves gadā. Serotipu specifiskā aizsardzība pret smagu slimības norisi pret G1 [P8] tika novērota 90,8% pacientu [95% CI: 70,5–98,2], pret G3 [P8], G4 [P8] un G9 [P8] – 86,9% [95% CI: 62,8–96,6], savukārt G2 [P4] – 45,4% pacientu [95% CI: 81,5–85,6] (Ruiz-Palacios et al., 2006).

Līdztekus monovalentai vakcīnai tiek izstrādāta pentavalentā (RV5) Rota vīrusu vakcīna. Tā ir piecu komponentu cilvēku/liellopu vakcīna, kur liellopu Rota vīrusu celms WC-3 rekombinēts ar cilvēka RV VP7 kapsīda proteīniem G1, G2, G3 un G4, kā arī viens cilvēka RV VP4 P tips P [8] rekombinēts ar liellopa VP7 G6 (Clark et al., 1996). Tā ir dzīva novājināta vakcīna, un pilnam vakcinācijas kursam nepieciešamas trīs devas.

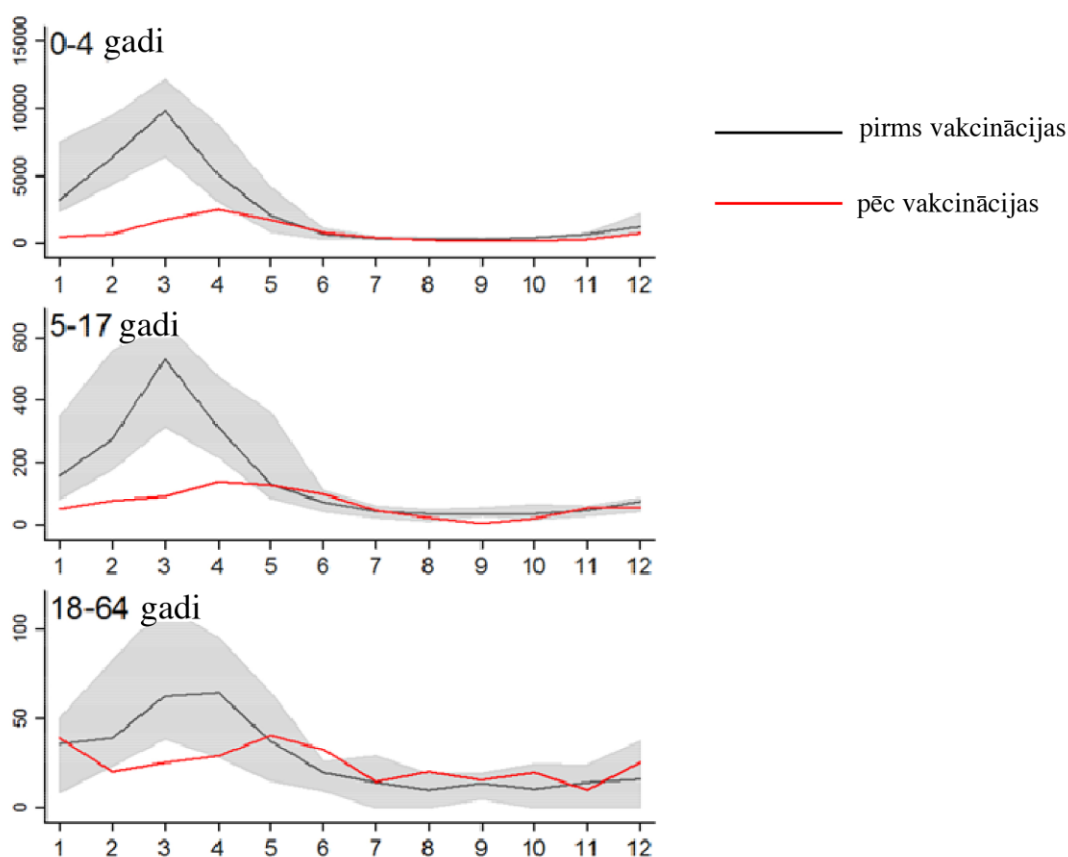
Lai izvērtētu vakcīnas efektivitāti, tika veikts plašs, randomizēts, placebo kontrolēts pētījums (Vesikari et al., 2006). Protekcija smagai infekcijas norisei pēc pilna vakcinācijas kursa bija 98% [95% CI: 88,3–100]. Vispārēja efektivitāte pret jebkuru no G1–G4 genotipiem pirmajā sezonā pēc vakcinācijas sasniedza 74% [95% CI: 66,8–79,9]. Otrajā sezonā pēc vakcinācijas uzsākšanas G1–G4 izraisītu rota vīrusu gadījumu incidence smagiem klīniskiem

gadījumiem samazinājās par 88% [95% CI: 49,9–98,7] un jebkuras citas smaguma pakāpes gadījumiem par 62,6% [95% CI: 44,3–75,4].

Abas patreiz plaši lietotās vakcīnas RV1 un RV5 ir komerciāli pieejamas kopš 2006. gada.

Līdz 2020 gada aprīlim, 107 pasaules valstis ir ieviesušas vakcinācijas plānā vakcināciju pret Rota vīrusu infekciju (Rota council 2020).

ASV bija viena no pirmajām valstīm, kura 2006. gadā savā imunizācijas programmā ieviesa vakcināciju pret Rota vīrusu infekciju. Pētījumu dati uzrāda hospitalizāciju skaita samazināšanos par 87–96% trīs ASV apgabalos laika posmā no 2006. līdz 2009. gadam (sk. 1.5. attēlu) (Payne et al., 2011; ADVAC, 2018).



1.5. att. Stacionēšanas skaita mazināšanās dažādās vecuma grupās

pēc vakcinācijas ieviešanas ASV

(adaptēts pēc ADVAC, 2018)

Abu Rota vīrusu vakcīnu aizsardzības līmenis pret smagi noritošu slimības gaitu ar sekojošu hospitalizāciju tika izvērtēts novērojošos pētījumos attīstītās valstīs, kurās ir zems mirstības rādītājs (Austrālija, Austrija, Somija, Francija, Vācija, Spānija un ASV).

Pētījumos pierādīta vakcīnu efektivitāte 84% (95% CI: 75–89%) smagi noritošu slimības gadījumu un hospitalizācijas prevencijai, turklāt vakcīnu kopējā efektivitāte sasniedz 91% (95% CI: 88–94%) (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017).

Valstīs, kurās ir augsti diareju asociētie mortalitātes rādītāji (Brazīlija, El Salvadora, Meksika, Panama un ASV), vakcinācijas ieviešana būtiski ietekmējusi šo rādītāju samazināšanos (Molto et al., 2011; Carmo et al., 2011; Quintanar et al., 2011; Richardson et al., 2010; Yen et al., 2011; Curns et al., 2010; Tate et al., 2010).

Piemēram, Brazīlijā vakcinācija tika uzsākta 2006. gadā. Līdz vakcinācijas ieviešanai mirstība no AGE bērnu vecuma grupā līdz 1 gadam bija 56,9 gadījumi uz 100 000. 2007. gadā (gadu pēc vakcinācijas ieviešanas) mirstība samazinājās par 30%, bet 2008. gadā par 39% (Lanzieria et al., 2011). Līdzīgs pētījums veikts Bolīvijā, kur bērnu mirstība pirmsvakcinācijas posmā sasniedza 56 gadījumus no 1000 un AGE bija otrais dominējošais nāves iemesls. Pēc Rota vīrusu vakcinācijas ieviešanas hospitalizācijas gadījumu skaits saruka par 40,8% vecuma grupā līdz 5 gadiem un mirstība vecuma grupā līdz 1 gadam samazinājās par 52,5% (Inchaustea et al., 2017).

Uz pierādījumiem balstītā literatūrā ir atrodamī pārliecinoši dati par puļa imunitātes veidošanos valstīs, kurās uzsākta imunizācija (Mast et al., 2015; Pollard et al., 2015).

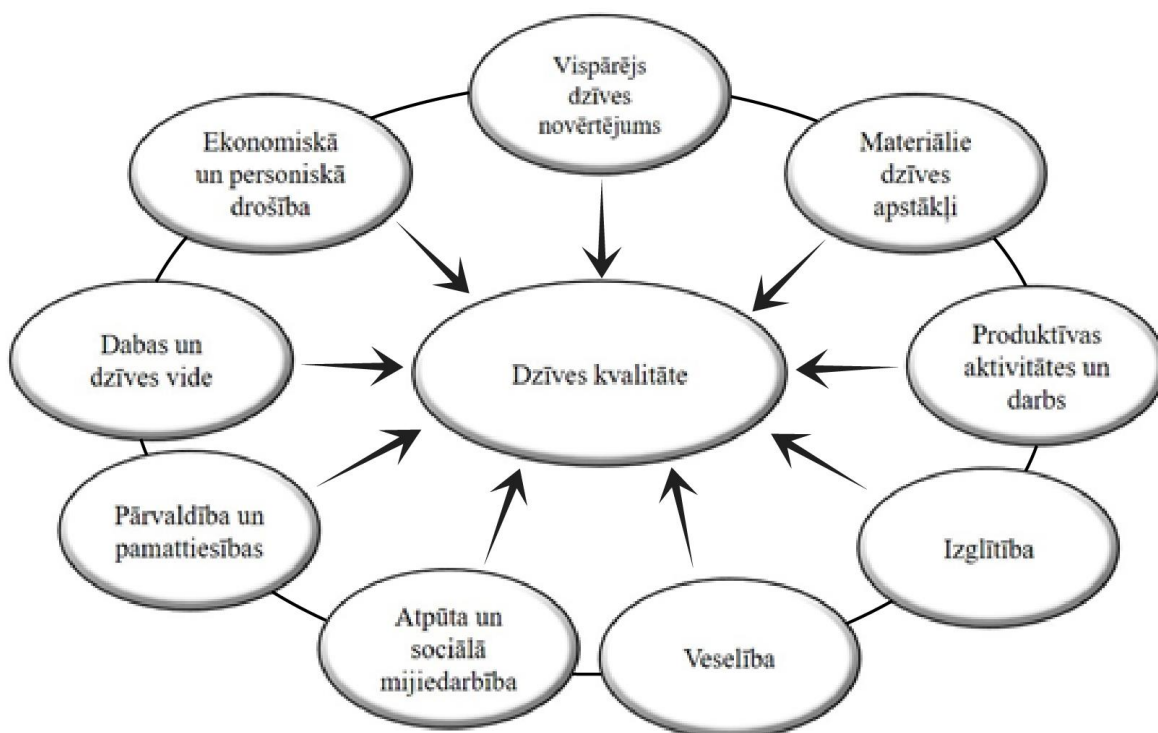
1.3. Kopējie dzīves kvalitātes pamatjēdzieni

Pagājušā gadsimta sākumā galvenais noteicošais indikators, pēc kura tika mērīta dzīves kvalitāte kopumā, bija materiālās labklājības līmenis. Jo augstāks bija iekšzemes kopprodukts (IKP) valstī, jo augstāka bija cilvēka dzīves kvalitāte (Wolfensberg, 1994). Par jēdzienu “dzīves kvalitāte” sāka runāt brīdī, kad parādījās šaubas par “pārtikušas sabiedrības jēdzienu”, un tas kļuva par jaunu, bet sarežģītu sociālās attīstības mērķi (Hagerty et al., 2002).

Dzīves kvalitāte kopumā ir relatīvi jauns koncepts. To sāka izmantot pagājušā gadsimta 60. gados, lai aprakstītu sabiedrības dzīves apstākļus (Wolfensberg, 1994). Laikam ritot, zinātnieki saprata, ka, piemēram, sociālos panākumus nevar izmērīt ar naudas uzkrājumu, tādēļ tika ieviesta sociālo indikatoru kustība (Cummin, 2000). Dzīves kvalitātes pētījumu pamatā ir uzskats, ka viena indivīda eksistences kvalitāti, tāpat kā visas sabiedrības labklājības līmeni, ir iespējams raksturot ar statistiskiem parametriem. Dzīves kvalitātes jēdziens apzīmē indivīda sociālo, emocionālo un fizisko labsajūtu, un tas savukārt nosaka, cik liela būs indivīda subjektīvā apmierinātība ar savas dzīves apstākļiem (Gabe et al., 2004).

EUROFOUND (Eiropas Dzīves un darba apstākļu uzlabošanas fonds, angl. – *European Foundation for the Improvement of Living and Working Conditions*) pētnieki atzinuši, ka dzīves kvalitātes jēdzienu raksturo trīs galvenās pazīmes.

1. Dzīves kvalitāte ir attiecināma uz katra cilvēka individuālām dzīves situācijām un ir analizējama individuāli, turklāt galvenā nozīme ir indivīda dzīves apstākļiem un subjektīvajam vērtējumam. Lai interpretētu šos rādītājus sociālā kontekstā, ir jāņem vērā makroindikatori, kas ir saistīti ar kopējās sociālās situācijas raksturojumu, kā arī ekonomiskajiem rādītājiem.
2. Dzīves kvalitātes jēdziens ir daudzdimensionāls. Šaurais skatījums, kas koncentrējas tikai uz ienākumiem un dzīves materiālajiem apstākļiem, tiek paplašināts un ietver citu svarīgu dzīves jomu (indikatoru) aplūkojumu. Šeit netiek likts akcents uz dzīves jomu aprakstu, bet tiek uzsvērtā to savstarpējā mijiedarbība dzīves kvalitātes veidošanās kontekstā. Šos indikatorus apvienoja deviņās dimensijās, kas veido jēdziena “dzīves kvalitāte” pamatstruktūru. Pēc izvēlēta indikatoru kopuma var statistiski izmērīt dzīves kvalitāti dažādos aspektos (sk. 1.6. attēlu) (Eurostat, 2015).



1.6. att. **Dzīves kvalitātes dimensijas** (Eurostat, 2015)

3. Dzīves kvalitātes izvērtēšanā nepieciešams iekļaut objektīvos un arī subjektīvos indikatorus. Indivīda subjektīvajai izpratnei un attieksmei ir nozīmīga loma, lai identificētu individuālos mērķus un orientāciju, savukārt individuālajiem priekšstatiem un vērtējumiem vislielākā nozīme ir saistībā ar objektīvajiem dzīves apstākļu rādītājiem. Pielietojot gan subjektīvos, gan objektīvos indikatorus, tiek iegūta pilnīgāka dzīves kvalitātes aina (Eurofound, 2017. *European Quality of Life Surveys (EQLS)*).

Dzīves kvalitāte un ar veselību saistītā dzīves kvalitāte bieži tiek izmantota veselības aprūpes stratēģijas plānošanā, kā arī veselības aprūpes kvalitātes izvērtēšanā. Literatūrā minēts, ka “ar veselību saistītās dzīves kvalitātes” jēdziens visbiežāk tiek lietots gadījumos, kad tiek pētīta indivīda funkcionētspēja, tā veselības stāvoklis un subjektīvā labklājība (Gabe et al., 2004). Šo pētījumu struktūra lielākoties ir atvasināta no PVO veselības definīcijas, kurā norādīts, ka indivīdu un sabiedrības veselības novērtējumam ir jāiekļauj gan fiziskā, gan psihiskā, gan arī sociālā labklājība (Hofgastein, 2011).

Lai izvērtētu slimības ārstēšanas kopējo ietekmi, svarīga loma ir ar veselību saistītās dzīves kvalitātes apzināšanai. Lai to pēc iespējas precīzāk varētu izdarīt, ir nepieciešams izmantot novērtēšanas instrumentus (piemēram, anketas), kas ir izstrādāti mērķa populācijai. Lielākā daļa šo instrumentu ir pielietojami pieaugušo populācijā, tomēr uz pierādījumiem balstītos literatūras avotos tie atrodami speciāli izstrādāti bērnu vecuma populācijai (Eiser et al., 2001; Solans et al., 2008). Jāatzīmē, ka lielākā daļa metožu ir izstrādātas ar veselību saistītās dzīves kvalitātes pētniecībai hronisku slimību gadījumos (Goldbeck et al., 2005; Grootenhuis et al., 2007; Matza et al., 2004; Bullinger et al., 2003). Tā, piemēram, sistēmiskā pārskatā, ko 2008. gadā veikusi Solansa un kolēģi, ir atrodama informācija par pieejamiem 64 slimību specifiskiem instrumentiem, kuri pielietojami ar veselību saistītās dzīves kvalitātes pētniecībai bērnu vecuma populācijā, bet neviens no tiem nav piemērots akūtu slimību gadījumos (piemēram, infekcijas slimību gadījumos) (Solans et al., 2008). Pārskatā, kas ietvēra pētījumus par dzīves kvalitāti, kas saistīta ar veselību, neatdalot bērnu un pieaugušo populāciju, no 3921 ziņojuma tikai 11 autori minējuši specifisku instrumentu izstrādi vai to pielietojumu tieši akūtu slimību gadījumos (Garratt et al., 2002). Tātad ar veselību saistītā dzīves kvalitāte akūtos gadījumos ir maz pētīta, kas neļauj pienācīgi novērtēt, piemēram, ārstēšanas, vakcinācijas vai citas specifiskas prevencijas vērtību šajā kontekstā, salīdzinot ar hronisko slimību grupu (Badia et al., 2001).

Salīdzinoši maz literatūrā ir atrodami dati par akūto slimību radīto slogu uz bērna ģimenes sociālo, ekonomisko un emocionālo funkcionēšanu.

Līdz šim pētījumos aprakstīts, ka akūta slimība, kurai ir raksturīgs pēkšņs sākums un strauja norise, rada būtiskas izmaiņas bērna uzvedībā un viņa ģimenes ikdienas funkcionēšanā. Vecāki, kuru bērni (vecumā līdz 5 gadiem) ir saslimuši ar Rota vīrusu infekciju (RVI), visbiežāk norāda uz grūtībām, kas saistītas ar darba kavējumu un pēkšņām pārmaiņām ikdienas plānos (atpūtas u. c. sociāli pasākumi), kā arī papildu finansiāliem izdevumiem (saistīti ar bērna ārstēšanu, higiēnas preču iegādi, bērna un vecāku uzturēšanos stacionārā) un pārējo ģimenē esošo bērnu aprūpi. Līdztekus materiālajam un sociālajam slogam vecāki norāda, ka bērna saslimšana ar RVI ir radījusi negatīvas emocionālas izjūtas, piemēram, palielinātu trauksmi, nemieru, bailes, bezpalīdzību, nedrošību, vainas izjūtu (Domingo et al., 2012; Huppertz et al., 2008; Van der Wielen et al., 2010; Mast et al., 2009; Javier et al., 2012).

Literatūras dati liecina, ka vidējais ārstēšanas ilgums stacionārā bērniem ar RVI dažādās valstīs atšķiras – no 2,5 dienām Zviedrijā līdz pat 5 dienām Vācijā.

Hospitalizēto bērnu īpatsvars, kuri meklē primārās aprūpes medicīnisko palīdzību sakarā ar RVI epizodi pirms stacionēšanas, ir no 30% Vācijā līdz 72% Apvienotajā Karalistē. Beļģijā 39% vecāku un Apvienotajā Karalistē 91% vecāku kavējuši darbu bērna stacionēšanas dēļ. Vidējais kavēto darba dienu skaits vienas stacionēšanas epizodes laikā bijis no 2,5 dienām Francijā līdz 6,4 dienām Vācijā. Nepieciešamība iegādāties papildu medikamentus RVI dēļ bija 19% Zviedrijas ģimeņu un gandrīz 90% aptaujāto vecāku Francijā. Papildu finansējums bijis nepieciešams arī higiēnas preču iegādei (Giaquinto et al., 2007). Valstīs (šobrīd 81 valsts), kurās ir ieviesta obligātā vakcinācija pret RVI (ECDC, *Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy*, 2017) un vakcinācijas aptvere sasniedz 90%, rezultāts vērojams kā ekonomiskais efekts ne vēlāk kā 2 gadus pēc vakcinācijas sākšanas (Parez et al., 2011; Paulke-Korinek et al., 2010; Jen et al., 2011).

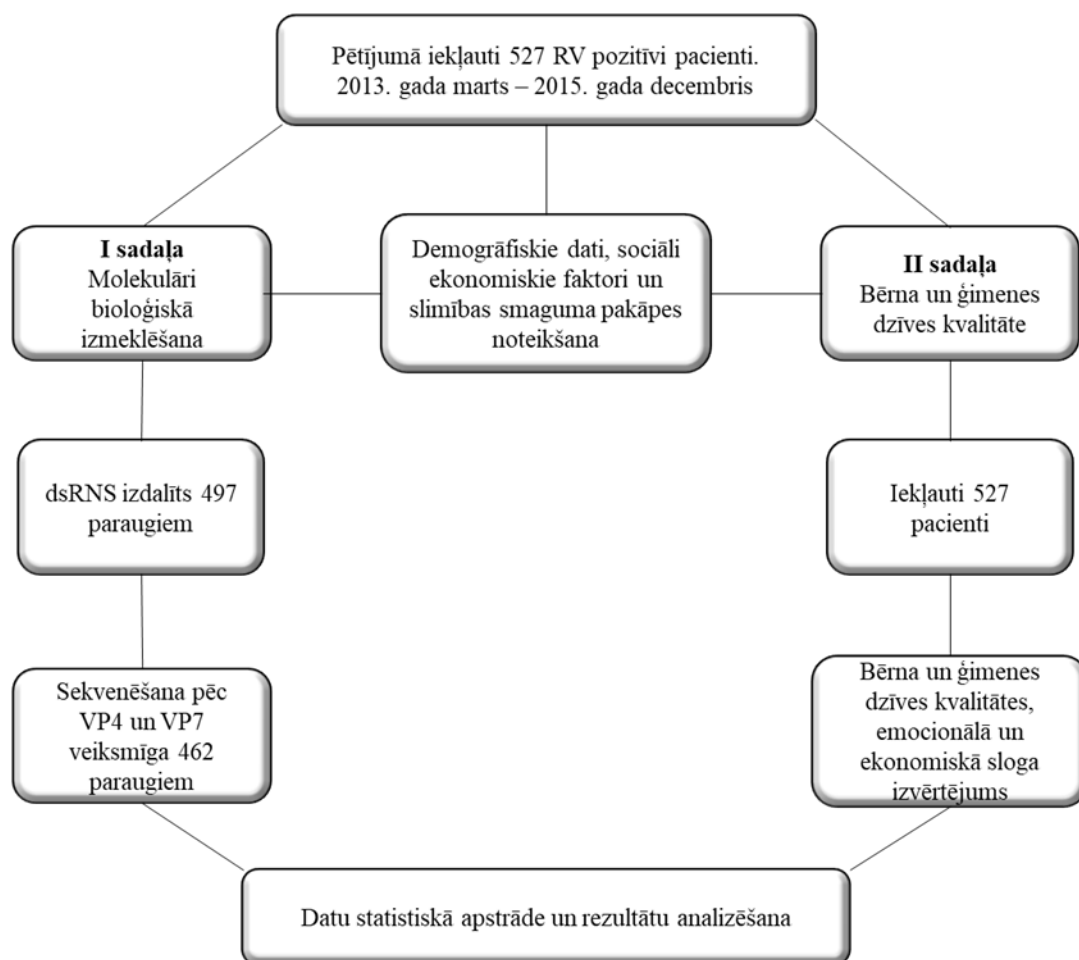
2. Materiāls un metodes

2.1. 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 sekvencēm.

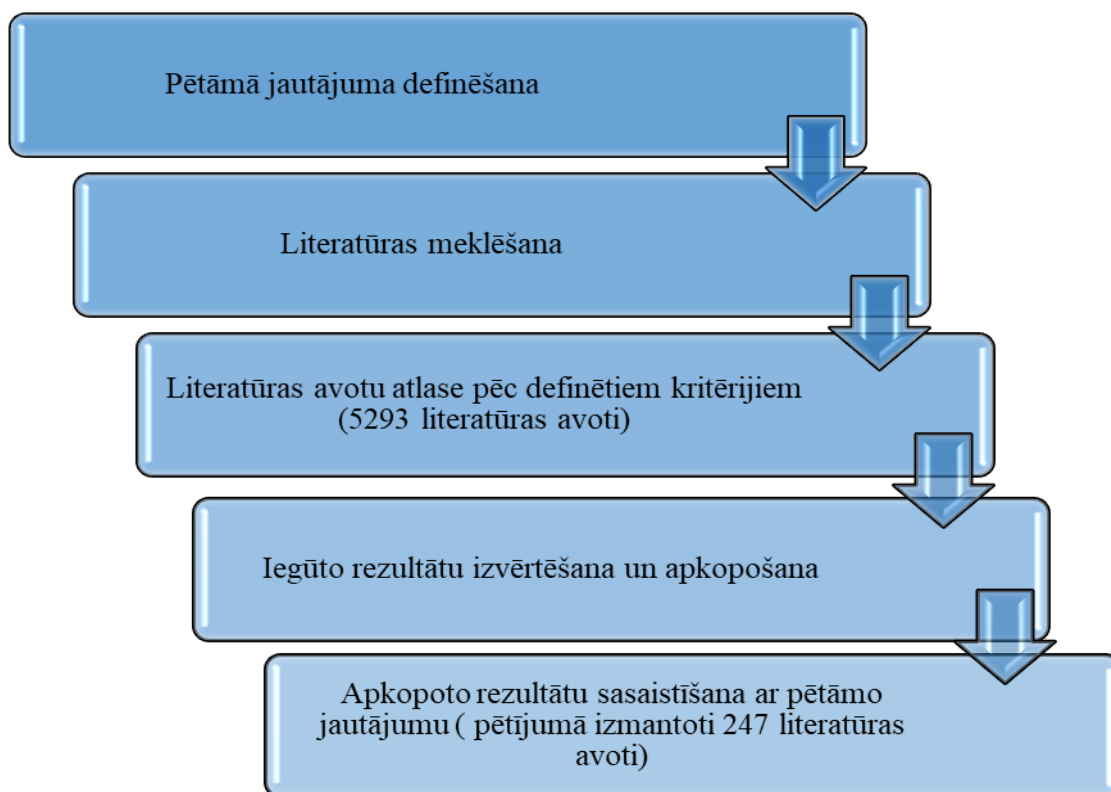
II sadaļa – pētījumā iekļauto pacientu un vecāku emocionālā, sociālā un ekonomiskā sloga, kā arī ar veselību saistītās dzīves kvalitātes un ar to saistīto faktoru analizēšana slimības epizodes laikā (sk. 2.1. attēlu).



2.1. att. Pētījuma uzbūve

2.2. 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 (sk. 2.2. attēlu).



2.2. att. Pētniecības darbā izmantotās literatūras atlases shēma

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 atkārtošāns.

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

2.3. 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 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.

2.4. Iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji

I sadaļa – pētījumā iekļauti 527 pacienti vecumā no 0 līdz 18 gadiem, kuri stacionēti 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.

2.5. 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 šķērsgriezuma 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 vērās 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 iekļautiem 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;
- aksillārā 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 RNāzi 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 enzimatiskās 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 izstrādātā 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 sekvencēšanu. 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. 2.1., 2.2., 2.3., 2.4. tabulu).

2.1. tabula

Darbā izmantotie praimerī (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		

2.2. tabula

Reakcijas maisījums viena soļa RT-PĶR un mērķa rajona amplifikācijai

Reāģents	Daudzums 1 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	-

2.3. tabula

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

2.4. tabula

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 reaģentu 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/5min. 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. 2.5. tabulu, 2.6. tabulu).

2.5. tabula

Reakcijas maisījums sekvencēšanas reakcijai

Reaģents	Daudzums 1 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	-

2.6. tabula

Izmantotā programma sekvencēšanas reakcijai

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

Visas izolātu sekvenču 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, līdzjūtību (žēl 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 nevakcinēšanai.

2.6. Datu statistiskās apstrādes metodes

I sadaļai tika izmantotas aprakstošās statistikās metodes, kā arī aprēķināts Spīrmena rangu korelācijas koeficients ρ . Iegūtie rezultāti tika interpretēti šādi: $\rho \leq 0,25$ – vāja korelācija; $0,25 < \rho < 0,75$ – vidēja korelācija; $\rho \geq 0,75$ – 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*)

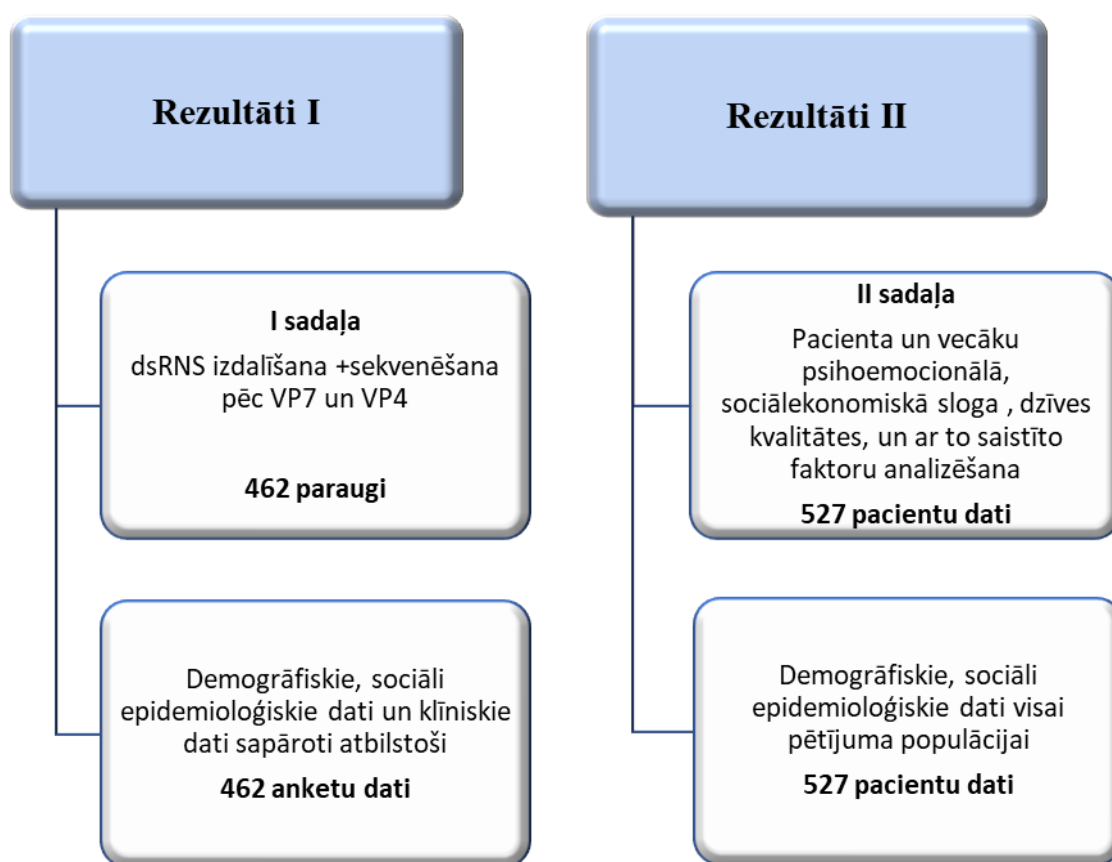
procedūru (izvēlētais pēc FDR koriģētais $q = 0,05$). Datu analīze tika veikta programmā SPSS (*Statistical Package for the Social Science, Version 22.0*).

Šajā sadaļā tika analizēti 462 pētījuma pacientu dati (bioloģiskā materiāla paraugi, kuros izdevās noteikt genotipus). Lai varētu analizēt vecuma saistību ar konkrētiem genotipiem, sezonalitāti, 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 SPSS (*Statistical Package for the Social Science, Version 22.0*) programmā.

3. 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 (sk. 3.1. attēlu). Aprēķinos var būt nesakritība absolūtajos skaitļos, jo anketās trūkst informācijas. Apstrādājot datus, programma to uzrādīja kā iztrūkstošu.



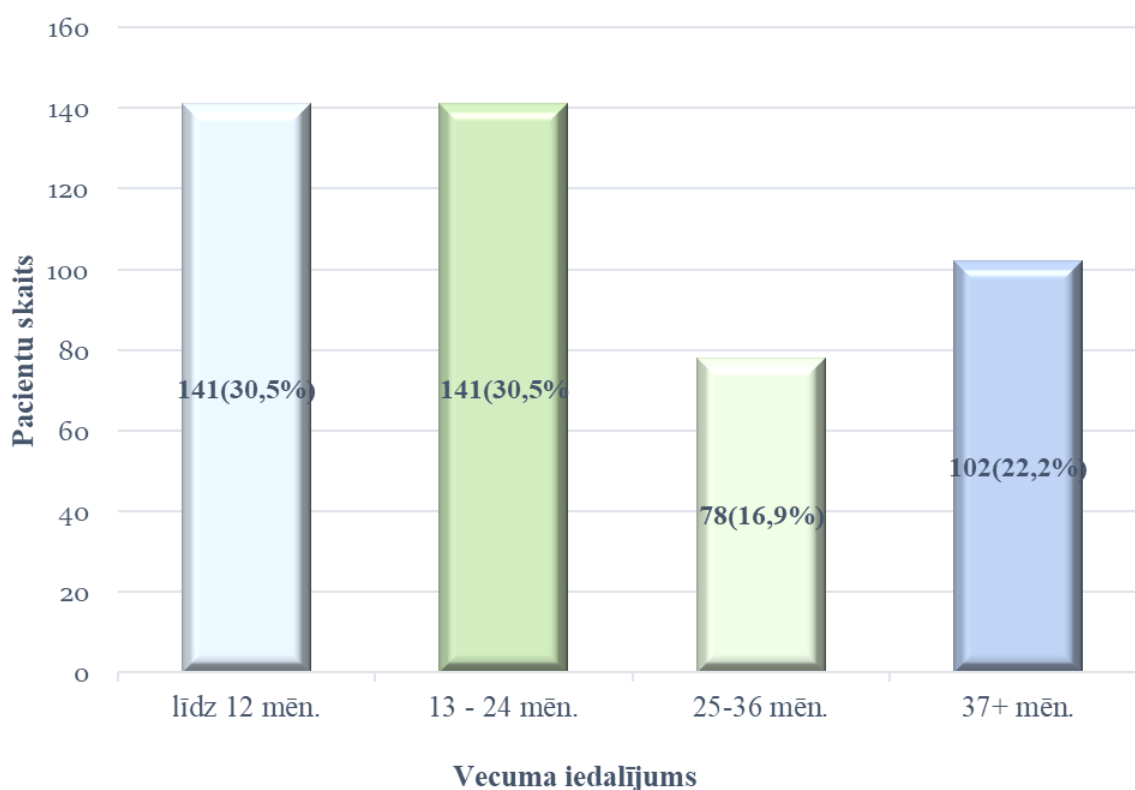
3.1. att. Pētījuma rezultātu apkopošanas shēma

3.1. 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).

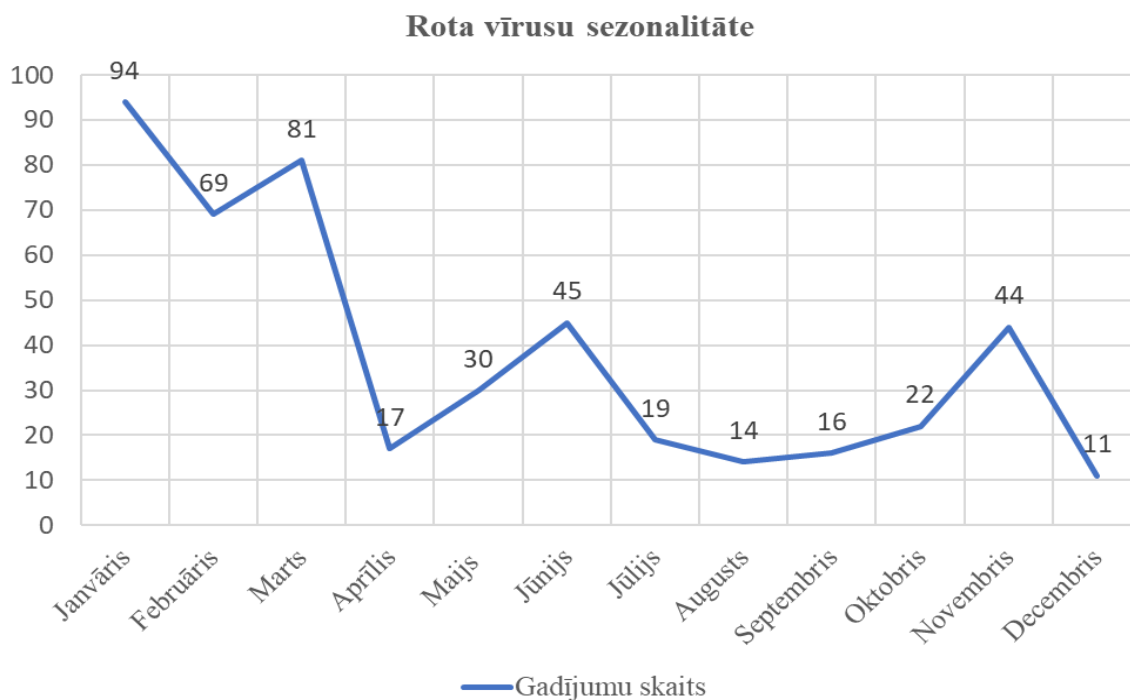
Lai interpretētu rezultātus, bija svarīgi vecuma grupas iedalīt sīkāk (sk. 3.2. attēlu).



3.2. att. Pētījuma pacientu iedalījums vecuma grupās

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

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. 3.3. attēlu).

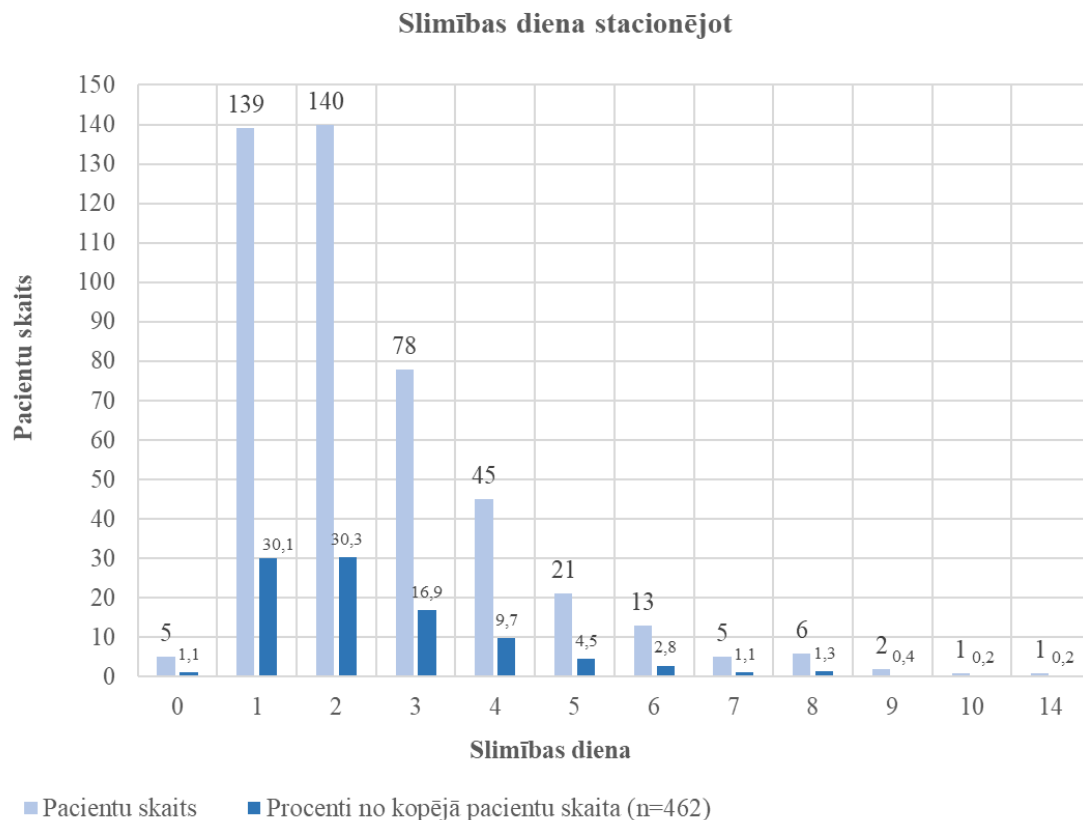


3.3. att. Rota vīrusu sezonālitate

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 apmeklē bērnudārzu, un 62,9% ($n = 282$) saslimšanas gadījumu konstatēts bērniem, kuri neapmeklē 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 šķidruma aizvietojošu terapiju (sk. 3.4. attēlu).

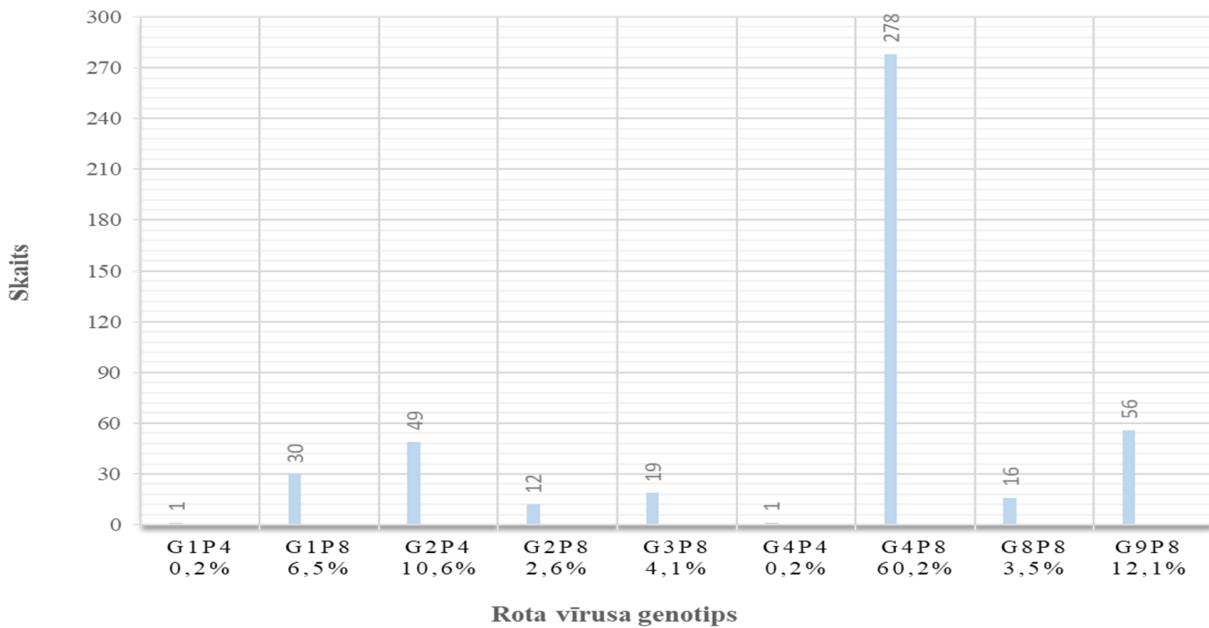


3.4. att. RV infekcijas slimības diena, pacientu stacionējot

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. 3.5. attēlu).

Izdalīto RV genotipu sadalījums n=462

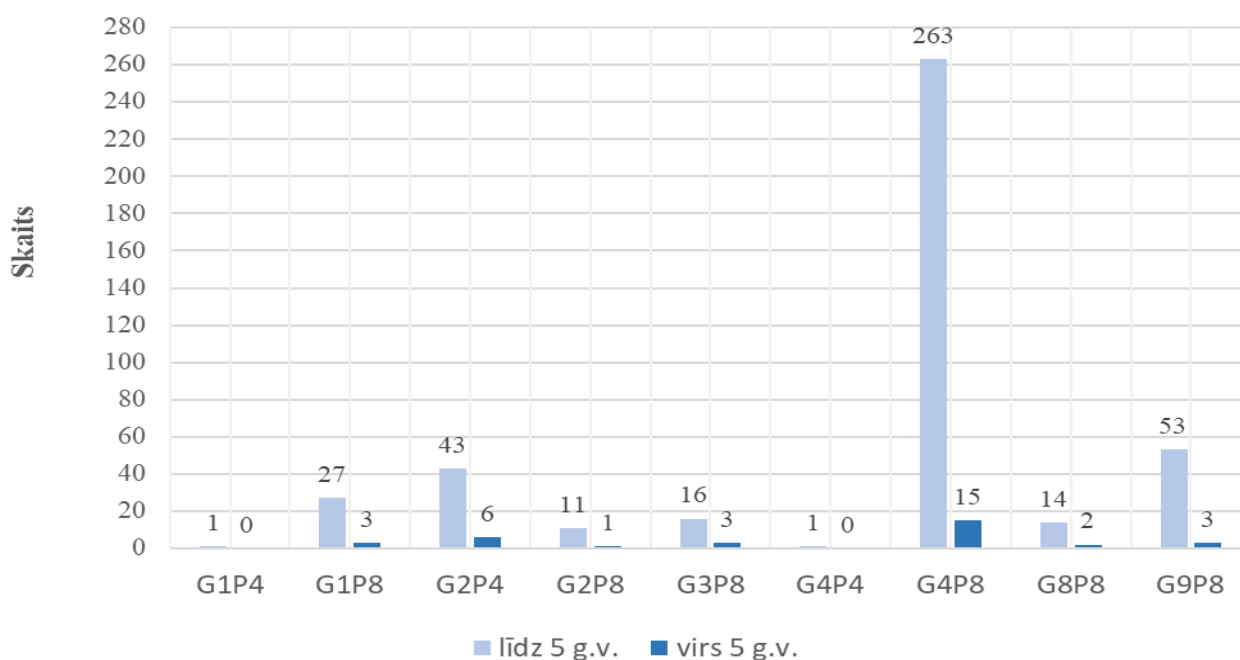


3.5. att. Prevalējošie genotipi pētījuma populācijā

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 (sk. 3.6. attēlu).

Analizējot rezultātus, iezīmējas neliela tendence genotipu atšķirībās bērniem vecumā līdz 5 gadiem un pēc 5 gadu vecuma, lai gan statistiski nozīmīga atšķirība netika atrasta (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. 3.6. attēlu).



3.6. att. Rota vīrusu genotipu sadalījums bērniem līdz 5 gadu vecumam un pēc 5 gadu vecuma

Analizējot sīkāk vecuma grupu iedalījumu saistību ar konkrētu genotipu, netika atrasta 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 atrastas statistiski nozīmīgas korelācijas ar dažādu genotipu cirkulāciju starp pētījuma gadiem (sk. 3.1. tabulu).

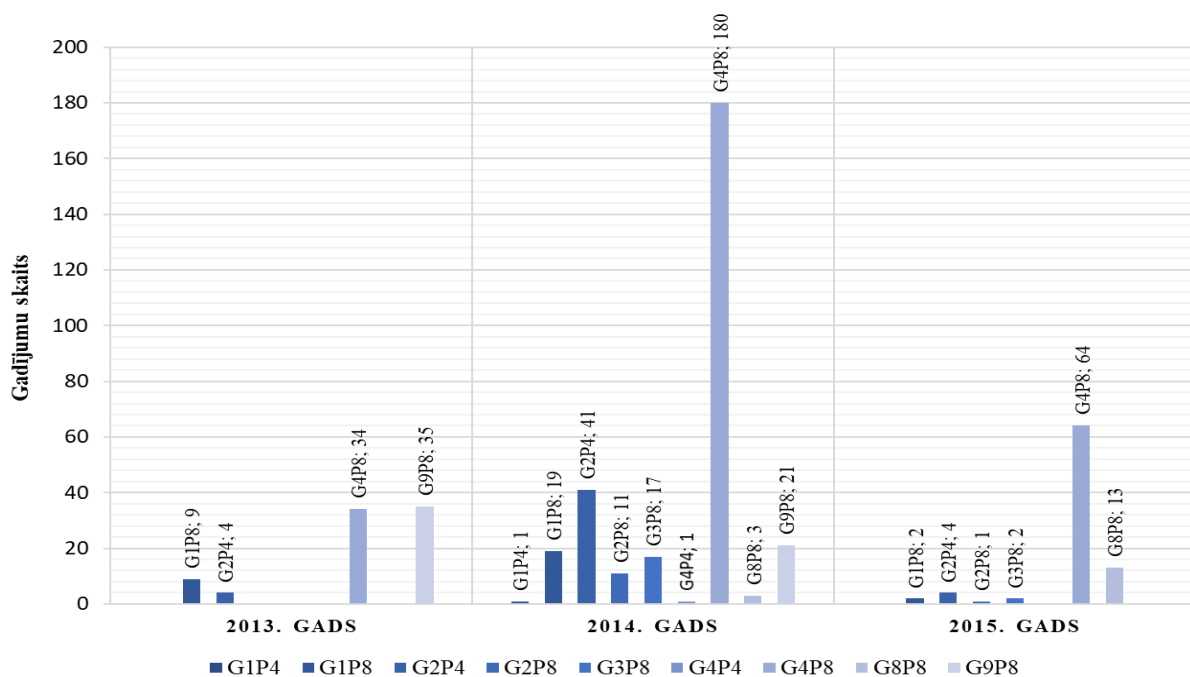
3.1. tabula

Rota vīrusa genotipu sadalījums pa gadiem

			Gads			Kopā	p
			2013	2014	2015		
Vīrusa genotips	G1P[4]	Skaitis	0	1	0	1	
		%	0,0%	0,3%	0,0%	0,2%	1,00
	G1P[8]	Skaitis	9	19	2	30	
		%	11,0%	6,5%	2,3%	6,5%	0,07
	G2P[4]	Skaitis	4	41	4	49	
		%	4,9%	13,9%	4,7%	10,6%	0,009
Vīrusa genotips	G2P[8]	Skaitis	0	11	1	12	
		%	0,0%	3,7%	1,2%	2,6%	0,15
	G3P[8]	Skaitis	0	17	2	19	

			Gads			Kopā	p
			2013	2014	2015		
		%	0,0%	5,8%	2,3%	4,1%	0,04
		G4P[4] Skaits	0	1	0	1	
		%	0,0%	0,3%	0,0%	0,2%	1,0
	G4P[8]	Skaits	34	180	64	278	
		%	41,5%	61,2%	74,4%	60,2%	< 0,001
	G8P[8]	Skaits	0	3	13	16	
		%	0,0%	1,0%	15,1%	3,5%	< 0,001
	G9P[8]	Skaits	35	21	0	56	
		%	42,7%	7,1%	0,0%	12,1%	< 0,001
Kopā		Skaits	82	294	86	462	
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	

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.



3.7. att. Rota vīrusu genotipu izplatība pa gadiem (shematisks attēlojums)

Atsevišķas statistiski ticamas korelācijas atrastas starp cirkulējošiem genotipiem un klīniskajām pazīmēm. Tā, piemēram, G8P[8] genotipam tika atrasta statistiski nozīmīga pozitīva korelācija ar dehidratācijas pazīmēm (bērniem ar šo genotipu novērotas izteiktākas

dehidratācijas pazīmes) un febrilitāti (reģistrēta augstāka temperatūra nekā citiem genotipiem) ($\rho = 0,167$; $\rho = 0,142$; $p < 0,05$). Savukārt G3P[8] statistiski pozitīvi korelēja ar diarejas ilgumu dienās (diarejas ilgums dienās garāks nekā citiem genotipiem) ($\rho = 0,150$; $p < 0,001$).

Akcentējama ir atrade par statistiski ticamu korelāciju starp vemšanas epizožu skaitu 24 stundās un starp atsevišķiem genotipiem (kopējais genotipu un vemšanas epizožu biežuma rezultātu kopsavilkums skatāms 3.2. tabulā).

3.2. tabula

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	137	431
		Vīrusa genotips%	0,5%	20,6%	47,1%	31,8%	100,0%

Pēc rezultātu apkopojuma (sk. 3.1. tabulu) datiem tika salīdzinātas genotipu kombinācijas, lai varētu noteikt, starp kuriem genotipiem ir statistiski ticamas atšķirības vemšanas epizožu skaita ziņā (sk. 3.3. 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=0,002	p=0,003
P korekcija			p=0,37	p=0,70	p=0,09	p=1,00	p=0,047	p=0,047	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 3.3. 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 saglabājās pēc P vērtības korekcijas lielākai daļai rezultātu. Secīgi tika analizēts, kuras vemšanu grupas ir atšķirīgas starp konkrēto 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.

3.2. 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 vecāku emocionālo, sociālo un ekonomisko slogu, ar veselību saistīto dzīves kvalitāti un ar to asociētie faktori.

3.2.1. Pacienta un vecāku demogrāfisko datu raksturojums

Pētījumā iesaistīto pacientu demogrāfiskie dati būtiski neatšķiras no iepriekšējā rezultātu daļā aprakstītajiem (pilns datu apkopojums skatāms 3.4. tabulā).

Pacientu vidējais vecums bija 26,1 mēneši, 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 rīkojum Nr.619., kas nosaka trūcīgas ģimenes statusu 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.

Pētījuma dalībnieku un viņu vecāku demogrāfiskais un klīniskais raksturojums (n = 527^a)

Parametrs	Skaitis	Procenti
Bērna vecums (mēnešos)		
Vidējais (diapazons)	26,1 (1–209)	
≤ 12	156	29,7
13–24	168	31,9
25–36	89	16,9
≥ 37	113	21,5
Bērna dzimums		
Sieviešu	258	49,0
Vīriešu	269	51,0
Mātes vecums (gados)		
≤ 24	55	10,5
25–34	335	63,8
35–44	127	24,2
≥ 45	8	1,5
Tēva vecums (gados)		
≤ 24	27	5,3
25–34	281	55,1
35–44	164	32,2
≥ 45	38	7,5
Mātes izglītība		
Pamatizglītība	29	5,6
Vidējā/profesionālā	189	36,2
Augstākā	304	58,2
Tēva izglītība		
Pamatizglītība	36	7,2
Vidējā/profesionālā	245	48,7
Augstākā	222	44,1
Dzīvesvieta		
Pilsēta	449	87,2
Lauki	66	12,8
Sociālais statuss		
Zemi ienākumi	28	5,4
Sociāli stabils	491	94,6

^aStratificēto skaitļu summa var atšķirties trūkstošo vērtību dēļ

3.2.2. 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 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. (Pilns objektīvā un subjektīvā bērna stāvokļa novērtējuma rezultātu apkopojums atspoguļots 3.5. tabulā.)

3.5. tabula

Objektīvais un subjektīvais bērna veselības stāvokļa novērtējums

Parametrs	Skaitis	Procenti
Maksimālais vemšanas epizožu skaits dienā		
Vidējais (diapazons)	2,1 (0–3)	
Diarejas epizodes 24 stundu laikā		
Vidējais (diapazons)	2,5 (1–3)	
Smaguma pakāpe (vērtējot pēc Vesikari skalas)		
Viegla	0	0
Vidēji smaga	35	7,0
Smaga	463	93,0
Simptomu smaguma pakāpe (vecāku vērtējums)		
Diareja		
Nav	16	3,1
Viegla	17	3,3
Vidēji smaga	77	14,8
Smaga	132	25,3
Ļoti smaga	280	53,6
Vemšana		
Nav	82	15,7
Viegla	61	11,7
Vidēji smaga	87	16,7
Smaga	111	21,3
Ļoti smaga	181	34,7
Drudzis		
Nav	78	15,0
Viegls	65	12,5
Vidēji smags	110	21,2
Smags	109	21,0
Ļoti smags	158	30,4
Vēdersāpes		
Nav	92	18,1
Vieglas	71	14,0
Vidēji smagas	135	26,6
Smagas	108	21,
Ļoti smagas	102	20,1
Nepietiekama šķidruma uzņemšana		
Nav	40	7,7

Parametrs	Skaitis	Procenti
Viegla	34	6,5
Vidēji smaga	84	16,1
Smaga	105	20,1
Ļoti smaga	259	49,6
Apetītes trūkums		
Nav	45	8,7
Viegls	44	8,5
Vidēji smags	106	20,1
Smags	108	20,5
Ļoti smags	215	41,5
Apātija		
Nav	43	8,4
Viegla	42	8,2
Vidēji smaga	106	20,6
Smaga	139	27,0
Ļoti smaga	184	35,8
Iekaisums gluteālajā rajonā		
Nav	203	39,2
Viegls	81	15,6
Vidēji smags	87	16,8
Smags	67	12,9
Ļoti smags	80	15,4
Traucēts miega režīms		
Nav	167	32,2
Viegli	94	18,1
Vidēji smagi	121	23,3
Smagi	82	15,8
Ļoti smagi	55	10,6
Raudulīgums		
Nav	78	15,0
Viegls	75	14,4
Vidēji smags	153	29,4
Smags	131	25,2
Ļoti smags	83	16,0
Trauksme, aizkaitināmība		
Nav	124	23,9
Viegla	95	18,3
Vidēji smaga	121	23,4
Smaga	104	20,1
Ļoti smaga	74	14,3

Stratificēto skaitļu summa var atšķirties trūkstāšo vērtību dēļ.

3.3.1. 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 izvēlēts izmaiņas ikdienas plānos (darba, mācību, brīvā laika, ar mājāsaimniecību 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. (Emocionālās, ekonomiskās un sociālās ietekmes rezultāti apkopoti 3.6. tabulā.)

3.6. tabula

Slimības emocionālās, sociālās un ekonomiskās ietekmes izvērtējums uz ģimenes dzīves kvalitāti

Parametrs	Skaitis	Procenti
Emocionālais slogs		
Stress, trauksme		
Nav	15	2,9
Viegls	46	8,7
Vidēji smags	112	21,3
Smags	154	29,3
Ļoti smags	199	37,8
Bezpalīdzība, izmisums		
Nav	108	20,6
Viegls	77	14,7
Vidēji smags	130	24,8
Smags	95	18,1
Ļoti smags	114	21,8
Nespēks		
Nav	55	10,5
Viegls	62	11,8
Vidēji smags	149	28,4
Smags	110	21,0
Ļoti smags	148	28,2
Uztraukums		
Nav	10	1,9
Viegls	18	3,4
Vidēji smags	53	10,2

Parametrs	Skaitis	Procenti
Smags	130	24,9
Ļoti smags	311	59,6
Līdzjūtība		
Nav	8	1,5
Viegla	4	0,8
Vidēji smaga	30	5,7
Smaga	82	15,6
Ļoti smaga	402	76,4
Bailes no inficēšanās		
Nav	265	50,4
Vieglas	91	17,3
Vidēji smagas	75	14,3
Smagas	44	8,4
Ļoti smagas	51	9,7
Vainas izjūta		
Nav	199	38,0
Viegla	82	15,6
Vidēji smaga	94	17,9
Smaga	60	11,5
Ļoti smaga	89	17,0
Sociālais slogs		
Izmaiņas ikdienas rutīnā		
Jā	413	79,0
Nē	110	21,0
Ekonomiskais slogs		
Dienas, kurās neierodas darbā		
Nav	173	33,1
1–2	117	22,4
3–4	96	18,4
5+	76	14,5
Nav nodarbināts	61	11,7
Citi izdevumi		
Jā	380	75,2
Nē	125	24,8

Stratificēto skaitļu summa var atšķirties trūkstošo vērtību dēļ.

3.3.2. Iespējamo faktoru saistība ar slimības ietekmi uz ģimenes dzīves kvalitāti

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

asociatīvs ar RV infekcijas izraisītu emocionālo slogu. No šiem rādītājiem statistiski ticama saistība ir tikai tēva izglītības līmenim un līdzjutībai. Proti, jo augstāks tēva izglītības līmenis, jo biežāk atzīmēta “augsta” vai “ļoti augsta” līdzjutības pakāpe ($p = 0,01$). Koriģējot p vērtību, zūd rezultāta statistiskā ticamība. Koriģētā p vērtība tabulā pasvītota. (Rezultāti apkopoti 3.7. tabulā.)

3.7. tabula

Slimības emocionālā sloga (līdzjutība) stratifikācija atkarībā no saistītajiem faktoriem

Faktors	Nav/viegli		Vidēji smagi		Smagi/ļoti smagi		<i>p</i>
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
LĪDZJŪTĪBA							
<i>Sociāli demogrāfiskie faktori</i>							
Dzimums							
Sieviešu	3	1,2	15	5,8	239	93,0	0,25
Vīriešu	9	3,3	15	5,6	245	91,1	0,79
Vecums							
≤ 12 mēneši	3	1,9	4	2,6	149	95,5	0,21 0,79
13–24 mēneši	6	3,6	9	5,4	153	91,1	
25–36 mēneši	1	1,1	6	6,8	81	92,0	
37+ mēneši	2	1,8	11	9,7	100	88,5	
Mātes vecums							
≤ 24 gadi	1	1,8	1	1,8	53	96,4	0,68 0,83
25–34 gadi	8	2,4	17	5,1	310	92,5	
35–44 gadi	3	2,4	10	7,9	113	89,7	
45+ gadi	0	0	1	12,5	7	87,5	
Tēva vecums							
≤ 24 gadi	0	0	1	3,7	26	96,3	0,43 0,79
25–34 gadi	7	2,5	11	3,9	263	93,6	
35–44 gadi	5	3,0	11	6,7	148	90,2	
45+ gadi	0	0	4	10,8	33	89,2	
Mātes izglītība							
Pamatizglītība	0	0	1	3,4	28	96,6	0,36 0,79
Vidējā / profesionālā	7	3,7	8	4,2	174	92,1	
Augstākā	5	1,7	20	6,6	278	91,7	
Tēva izglītība							
Pamatizglītība	4	11,1	2	5,6	30	83,3	0,01 0,22
Vidējā / profesionālā	4	1,6	13	5,3	227	93,0	
Augstākā	4	1,8	11	5,0	207	93,2	
Ģimenes struktūra							

Faktors	Nav/viegli		Vidēji smagi		Smagi/ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
Abi vecāki	12	2,4	27	5,5	452	92,1	0,67
Viens vecāks	0	0	2	7,1	26	92,9	0,83
Dzīvesvieta							
Pilsēta	11	2,5	27	6,0	410	91,5	0,79
Lauki	1	1,5	3	4,5	62	93,9	0,87
Veselības stāvokļa objektīvā izvērtēšana							
Vemšana (skaits 24 stundās)							
0	0	0	0	0	3	100,0	0,22 0,79
1	4	4,1	10	10,3	83	85,6	
2	4	1,8	9	4,0	213	94,2	
3	2	1,2	10	6,0	155	92,8	
Diareja (skaits 24 stundās)							
1	1	1,6	6	9,5	56	88,9	0,54 0,79
2	4	3,3	6	4,9	113	91,9	
3	5	1,6	17	5,4	290	92,9	
Epizodes smaguma pakāpe (pēc Vesikari)							
Vidēji smaga	0	0	4	11,4	31	88,6	0,24
Smaga / ļoti smaga	10	2,2	25	5,4	427	92,4	0,79
Veselības stāvokļa subjektīvais izvērtējums							
Diarejas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	0	0	2	6,1	31	93,9	0,48 0,79
Vidēji smaga	3	3,9	2	2,6	71	93,4	
Smaga / ļoti smaga	8	1,9	26	6,3	378	91,7	
Vemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	2	1,4	12	8,4	129	90,2	0,32 0,79
Vidēji smaga	3	3,4	2	2,3	82	94,3	
Smaga / ļoti smaga	6	2,1	16	5,5	269	92,4	
Drudža smaguma pakāpe							
Nav / viegla	3	2,1	11	7,7	129	90,2	0,84 0,88
Vidēji smaga	2	1,8	6	5,5	101	92,7	
Smaga / ļoti smaga	6	2,2	13	4,9	248	92,9	
Vēdersāpju smaguma pakāpe							
Nav / viegla	6	3,7	12	7,4	145	89,0	0,31 0,79
Vidēji smaga	1	0,7	6	4,5	127	94,8	
Smaga / ļoti smaga	4	1,9	10	4,8	196	93,3	
Nepietiekošas šķidruma uzņemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	0	0	5	6,8	69	93,2	0,41 0,79
Vidēji smaga	2	2,4	2	2,4	80	95,2	
Smaga / ļoti smaga	9	2,5	23	6,3	331	91,2	
Samazinātas apetītes smaguma pakāpe							

Faktors	Nav/viegli		Vidēji smagi		Smagi/ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
Nav / viegla	2	2,2	4	4,5	83	93,3	0,98 0,98
Vidēji smaga	2	1,9	6	5,7	98	92,5	
Smaga / ļoti smaga	7	2,2	20	6,2	295	91,6	
Apātijas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	3	3,5	7	8,2	75	88,2	0,60 0,83
Vidēji smaga	3	2,8	5	4,7	98	92,5	
Smaga / ļoti smaga	5	1,6	18	5,6	299	92,9	
Gluteālā rajona iekaisuma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	6	2,1	22	7,7	256	90,1	0,12 0,79
Vidēji smaga	3	3,5	4	4,7	79	91,9	
Smaga / ļoti smaga	2	1,4	3	2,0	142	96,6	
Miega režīma traucējumu smaguma pakāpe							
Nav / viegla	4	1,5	16	6,2	240	92,3	0,73 0,85
Vidēji smaga	4	3,3	5	4,1	112	92,6	
Smaga / ļoti smaga	3	2,2	9	6,6	125	91,2	
Raudulīguma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	3	2,0	12	7,8	138	90,2	0,46 0,79
Vidēji smaga	5	3,3	7	4,6	140	92,1	
Smaga / ļoti smaga	3	1,4	10	4,7	201	93,9	
Trauksmes / aizkaitināmības smaguma pakāpe							
Nav / viegla	4	1,8	15	6,9	199	91,3	0,53 0,79
Vidēji smaga	3	2,5	9	7,4	109	90,1	
Smaga / ļoti smaga	4	2,2	6	3,4	168	94,4	

Stratificēto skaitļu summa var atšķirties trūkstošo vērtību dēļ

Statistiski ticama korelācija tika atrasta 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 atrasta 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 ($p < 0,001$). Koriģētā P vērtība tabulā ir pasvītrotā. (Rezultāti apkopoti 3.8. tabulā.)

**Slimības emocionālā sloga (stress / trauksme) stratifikācija atkarībā no
saistītajiem faktoriem (n = 527^a)**

Faktors	Nav / viegli		Vidēji smagi		Smagi / ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
STRESS / TRAUKSME							
<i>Sociāli demogrāfiskie faktori</i>							
Dzimums							
Sieviešu	33	12,8	46	17,9	178	69,3	0,16
Vīriešu	28	10,4	66	24,5	175	65,1	<u>0,63</u>
Bērna vecums							
≤ 12 mēneši	15	9,6	37	23,7	104	66,7	0,24 <u>0,66</u>
13–24 mēneši	16	9,5	34	20,2	118	70,2	
25–36 mēneši	9	10,2	21	23,9	58	65,9	
37+ mēneši	21	18,6	20	17,7	72	63,7	
Mātes vecums							
≤ 24 gadi	5	9,1	12	21,8	38	69,1	0,78 <u>0,91</u>
25–34 gadi	35	10,4	73	21,8	227	67,8	
35–44 gadi	20	15,9	24	19,0	82	65,1	
45+ gadi	1	12,5	2	25,0	5	62,5	
Tēva vecums							
≤ 24 gadi	2	7,4	7	25,9	18	66,7	0,99 <u>0,99</u>
25–34 gadi	35	12,5	59	21,0	187	65,5	
35–44 gadi	19	11,6	35	21,3	110	67,1	
45+ gadi	4	10,8	8	21,6	25	67,6	
Mātes izglītība							
Pamatizglītība	4	13,8	5	17,2	20	69,0	0,95 <u>0,99</u>
Vidējā / profesionālā	23	12,2	38	20,1	128	67,7	
Augstākā	34	11,2	67	22,1	202	66,7	
Tēva izglītība							
Pamatizglītība	7	19,4	6	16,7	23	63,9	0,57 <u>0,89</u>
Vidējā / profesionālā	25	10,2	55	22,5	164	67,2	
Augstākā	28	12,6	47	21,2	147	66,2	
Ģimenes struktūra							
Abi vecāki	58	11,8	106	21,6	327	66,6	0,20
Viens vecāks	1	3,6	4	14,3	23	82,1	<u>0,63</u>
Dzīvesvieta							
Pilsēta	55	12,3	96	21,4	297	66,3	0,74
Lauki	6	9,1	14	21,2	46	69,7	<u>0,91</u>
<i>Veselības stāvokļa objektīvā izvērtēšana</i>							
Vemšana (skaits 24 stundās)							
0	1	33,3	0	0	2	66,7	0,36 <u>0,68</u>
1	12	12,4	18	18,6	67	69,1	
2	28	12,4	58	25,7	140	61,9	
3	18	10,8	30	18,0	119	71,3	
Diareja (skaits 24 stundās)							
1	9	14,3	12	19,0	42	66,7	0,95

Faktors	Nav / viegli		Vidēji smagi		Smagi / ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
2	13	10,6	27	22,0	83	67,5	0,99
3	37	11,9	68	21,8	207	66,3	
Epizodes smaguma pakāpe (pēc Vesikari)							
Vidēji smaga	4	11,4	6	17,1	25	71,4	0.79
Smaga / ļoti smaga	55	11,9	101	21,9	306	66,2	0,91
Veselības stāvokļa subjektīvais izvērtējums							
Diarejas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	5	15,2	5	15,2	23	69,7	0,41 0,69
Vidēji smaga	13	17,1	17	22,4	46	60,5	
Smaga / ļoti smaga	43	10,4	89	21,6	280	68,0	
Vemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	15	10,5	35	24,5	93	65,0	0,33 0,68
Vidēji smaga	6	6,9	21	24,1	60	69,0	
Smaga / ļoti smaga	40	13,7	56	19,2	195	67,0	
Drudža smaguma pakāpe							
Nav / viegla	22	15,4	44	30,8	77	53,8	0,003 0,02
Vidēji smaga	10	9,2	22	20,2	77	70,6	
Smaga / ļoti smaga	29	10,9	45	16,9	193	72,3	
Vēdersāpju smaguma pakāpe							
Nav / viegla	24	14,7	34	20,9	105	64,4	0,61 0,89
Vidēji smaga	14	10,4	32	23,9	88	65,7	
Smaga / ļoti smaga	21	10,0	44	21,0	145	69,0	
Nepietiekamas šķidruma uzņemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	8	10,8	16	21,6	50	67,6	0,74 0,91
Vidēji smaga	11	13,1	22	26,2	51	60,7	
Smaga / ļoti smaga	42	11,6	73	20,1	248	68,3	
Samazinātas apetītes smaguma pakāpe							
Nav / viegla	13	14,6	19	21,3	57	64,0	0,07 0,39
Vidēji smaga	9	8,5	33	31,1	64	60,4	
Smaga / ļoti smaga	39	12,1	59	18,3	224	69,6	
Apātījas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	7	8,2	20	23,5	58	68,2	0,37 0,68
Vidēji smaga	17	16,0	25	23,6	64	60,4	
Smaga / ļoti smaga	36	11,2	64	19,9	222	68,9	
Gluteālā rajona iekaisuma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	38	13,4	66	23,2	180	63,4	0,35 0,68
Vidēji smaga	10	11,6	14	16,3	62	72,1	
Smaga / ļoti smaga	13	8,8	30	20,4	104	70,7	
Miega režīma traucējumu smaguma pakāpe							
Nav / viegla	36	13,8	54	20,8	170	65,4	0,19 0,63
Vidēji smaga	14	11,6	32	26,4	75	62,0	
Smaga / ļoti smaga	11	8,0	25	18,2	101	73,7	
Raudulīguma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	35	22,9	30	19,6	88	57,5	< 0,001 0,001
Vidēji smaga	12	7,9	43	28,3	97	63,8	
Smaga / ļoti smaga	14	6,5	39	18,2	161	75,2	

Faktors	Nav / viegli		Vidēji smagi		Smagi / ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
Trauksmes / aizkaitināmības smaguma pakāpe							
Nav / viegla	44	20,2	47	21,6	127	58,3	< 0,001 <u>0,001</u>
Vidēji smaga	9	7,4	36	29,8	76	62,8	
Smaga / ļoti smaga	8	4,5	27	15,2	143	80,3	

^aStratificēto skaitļu summa var atšķirties atkarībā no parametriem trūkstāšo vērtību dēļ

Kā pēdējais indikators šajā grupā tika analizēts uztraukums, un, līdzīgi kā iepriekš, statistiski ticama korelācija tika atrasta 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 ($p < 0,002$). (Rezultāti apkopoti 3.9. tabulā.)

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

3.9. tabula

**Slimības emocionālā sloga (uztraukums) stratifikācija atkarībā no saistītajiem faktoriem
($n = 527^a$)**

Faktors	Nav / viegli		Vidēji smagi		Smagi / ļoti smagi		<i>p</i>
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
UZTRAUKUMS							
<i>Sociāli demogrāfiskie faktori</i>							
Dzimums							
Sieviešu	12	4,7	20	7,8	224	87,5	0,16
Vīriešu	16	6,0	33	12,4	217	81,6	0,39
Vecums							
≤ 12 mēneši	6	3,9	16	10,4	132	85,7	0,12 0,39
13–24 mēneši	6	3,6	15	8,9	147	87,5	
25–36 mēneši	5	5,7	6	6,9	76	87,4	
37+ mēneši	11	9,8	16	14,3	85	75,9	
Mātes vecums							
≤ 24 gadi	4	7,3	1	1,8	50	90,9	0,21 0,42
25–34 gadi	15	4,5	35	10,5	283	85,0	
35–44 gadi	9	7,3	14	11,3	101	81,5	
45+ gadi	0	0	2	25,0	6	75,0	
Tēva vecums							
≤ 24 gadi	1	3,7	1	3,7	25	92,6	0,81
25–34 gadi	15	5,4	27	9,6	238	85,0	0,81

Faktors	Nav / viegli		Vidēji smagi		Smagi / ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
35–44 gadi	9	5,6	18	11,1	135	83,3	
45+ gadi	1	2,8	5	13,9	30	83,3	
Mātes izglītība							
Pamatizglītība	0	0	2	6,9	27	93,1	0,58 0,71
Vidējā / profesionālā	11	5,9	16	8,6	159	85,5	
Augstākā	17	5,6	33	10,9	252	83,4	
Tēva izglītība							
Pamatizglītība	3	8,3	0	0	33	91,7	0,30 0,47
Vidējā / profesionālā	12	5,0	26	10,8	203	84,2	
Augstākā	11	5,0	24	10,9	186	84,2	
Ģimenes struktūra							
Abi vecāki	26	5,3	49	10,0	413	84,6	0,92 0,92
Viens vecāks	1	3,6	3	10,7	24	85,7	
Dzīvesvieta							
Pilsēta	25	5,6	48	10,8	372	83,6	0,27 0,46
Lauki	3	4,6	3	4,6	59	90,8	
Veselības stāvokļa objektīvā izvērtēšana							
Vemšana (skaits 24 stundās)							
0	1	33,3	0	0	2	66,7	0,21 0,42
1	6	6,3	6	6,3	84	87,5	
2	11	4,9	26	11,6	187	83,5	
3	6	3,6	19	11,4	141	84,9	
Diareja (skaits 24 stundās)							
1	6	9,5	3	4,8	54	85,7	0,13 0,39
2	5	4,1	10	8,1	108	87,8	
3	13	4,2	38	12,3	257	83,4	
Epizodes smaguma pakāpe (Vesikari)							
Vidēji smaga	2	5,7	2	5,7	31	88,6	0,64 0,74
Smaga / ļoti smaga	22	4,8	49	10,7	387	84,5	
Veselības stāvokļa subjektīvais izvērtējums							
Diarejas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	2	6,1	5	15,2	26	78,8	0,07 0,39
Vidēji smaga	9	11,8	6	7,9	61	80,3	
Smaga / ļoti smaga	17	4,2	41	10,0	350	85,8	
Vemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	7	4,9	13	9,2	122	85,9	0,09 0,39
Vidēji smaga	1	1,1	14	16,1	72	82,8	
Smaga / ļoti smaga	20	6,9	25	8,7	243	84,4	
Drudža smaguma pakāpe							
Nav / viegla	11	7,8	13	9,2	117	83,0	0,14

Faktors	Nav / viegli		Vidēji smagi		Smagi / ļoti smagi		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
Vidēji smaga	5	4,6	17	15,7	86	79,6	0,39
Smaga / ļoti smaga	12	4,5	22	8,3	232	87,2	
Vēdersāpju smaguma pakāpe							
Nav / viegla	13	8,0	18	11,0	132	81,0	0,34 0,47
Vidēji smaga	8	6,1	14	10,7	109	83,2	
Smaga / ļoti smaga	7	3,3	19	9,1	183	87,6	
Nepietiekamas šķidruma uzņemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	5	6,8	6	8,1	63	85,1	0,89 0,92
Vidēji smaga	3	3,6	9	10,7	72	85,7	
Smaga / ļoti smaga	20	5,6	37	10,3	303	84,1	
Samazinātas apetītes smaguma pakāpe							
Nav / viegla	5	5,6	9	10,1	75	84,3	0,57 0,71
Vidēji smaga	3	2,9	14	13,5	87	83,7	
Smaga / ļoti smaga	19	5,9	29	9,0	273	85,0	
Apātījas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	1	1,2	12	14,3	71	84,5	0,24 0,44
Vidēji smaga	7	6,6	12	11,3	87	82,1	
Smaga / ļoti smaga	19	5,9	28	8,8	273	85,3	
Gluteālā rajona iekaisuma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	20	7,1	34	12,0	229	80,9	0,13 0,39
Vidēji smaga	4	4,7	5	5,8	77	89,5	
Smaga / ļoti smaga	4	2,8	13	9,0	128	88,3	
Miega režīma traucējumu smaguma pakāpe							
Nav / viegla	19	7,4	26	10,1	213	82,6	0,33 0,47
Vidēji smaga	5	4,2	14	11,7	101	84,2	
Smaga / ļoti smaga	4	2,9	12	8,8	121	88,3	
Raudulīguma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	16	10,5	19	12,5	117	77,0	0,006 0,007
Vidēji smaga	6	4,0	16	10,6	129	85,4	
Smaga / ļoti smaga	6	2,8	16	7,5	191	89,7	
Trauksmes / aizkaitināmības smaguma pakāpe							
Nav / viegla	21	9,7	26	12,0	170	78,3	< 0,001 0,002
Vidēji smaga	2	1,7	19	15,8	99	82,5	
Smaga / ļoti smaga	5	2,8	7	4,0	165	93,2	

Stratificēto skaitļu summa var atšķirties trūkstošo vērtību dēļ

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 atrasta 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). Atrasta 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 RV 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. Koriģētā p vērtība tabulā pasvītota. (3.10. tabulā atspoguļota RV infekcijas sociālā sloga saistība ar dažādiem neatkarīgiem mainīgajiem.)

3.9. tabula

Slimības sociālais slogs (izmaiņas ikdienas plānos) stratificēts atkarībā no saistītajiem faktoriem

Faktors	Jā		Nē		<i>p</i>
	Skaitis	%	Skaitis	%	
<i>Sociāli demogrāfiskie faktori</i>					
Dzimums					
Sieviešu	211	82,4	45	17,6	0,06
Vīriešu	202	75,7	65	24,3	<u>0,17</u>
Bērna vecums					
≤ 12 mēneši	105	67,7	50	32,3	< 0,001 <u>0,001</u>
13–24 mēneši	126	75,4	41	24,6	
25–36 mēneši	79	89,8	9	10,2	
37+ mēneši	102	91,1	10	8,9	
Mātes vecums (gados)					
≤ 24 gadi	31	56,4	24	43,6	< 0,001 <u>0,001</u>
25–34 gadi	264	79,3	69	20,7	
35–44 gadi	111	88,8	14	11,2	
45+ gadi	5	62,5	3	37,5	
Tēva vecums (gados)					
≤ 24 gadi	18	66,7	9	33,3	0,03
25–34 gadi	212	75,4	69	24,6	<u>0,13</u>

Faktors	Jā		Nē		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	
35–44 gadi	137	85,1	24	14,9	< 0,001 <u>0,001</u>
45+ gadi	32	86,5	5	13,5	
Mātes izglītība					
Pamatizglītība	18	62,1	11	37,9	
Vidējā / profesionālā	133	71,1	54	28,9	0,30 <u>0,47</u>
Augstākā	257	85,1	45	14,9	
Tēva izglītība					
Pamatizglītība	24	70,6	10	29,4	
Vidējā / profesionālā	190	78,2	53	21,8	0,61 <u>0,64</u>
Augstākā	181	81,5	41	18,5	
Ģimenes struktūra					
Abi vecāki	386	79,1	102	20,9	
Viens vecāks	21	75,0	7	25,0	0,57 <u>0,64</u>
Dzīvesvieta					
Pilsēta	350	78,5	96	21,5	
Lauki	53	81,5	12	18,5	
Veselības stāvokļa objektīvā izvērtēšana					
Vemšana (skaits 24 stundās)					
0	1	33,3	2	66,7	0,08 <u>0,18</u>
1	70	72,2	27	27,8	
2	178	79,1	47	20,9	
3	135	81,3	31	18,7	
Diareja (skaits 24 stundās)					
1	48	77,4	14	22,6	0,07 <u>0,17</u>
2	87	71,3	35	28,7	
3	254	81,4	58	18,6	
Epizodes smaguma pakāpe (pēc Vesikari)					
Vidēji smaga	24	68,6	11	31,4	0,13
Smaga / ļoti smaga	366	79,6	94	20,4	<u>0,26</u>
Veselības stāvokļa subjektīvais izvērtējums					
Diarejas smaguma pakāpe					
Nav / viegla	24	72,7	9	27,3	0,36 <u>0,53</u>
Vidēji smaga	56	74,7	19	25,3	
Smaga / ļoti smaga	330	80,3	81	19,7	
Vemšanas smaguma pakāpe					
Nav / viegla	110	77,5	32	22,5	0,23 <u>0,39</u>
Vidēji smaga	63	73,3	23	26,7	
Smaga / ļoti smaga	237	81,4	54	18,6	
Drudža smaguma pakāpe					
Nav / viegla	102	71,8	40	28,2	0,02 <u>0,11</u>
Vidēji smaga	94	85,5	16	14,5	
Smaga / ļoti smaga	215	80,8	51	19,2	
Vēdersāpju smaguma pakāpe					
Nav / viegla	123	75,9	39	24,1	0,63 <u>0,64</u>
Vidēji smaga	105	78,9	28	21,1	
Smaga / ļoti smaga	168	80,0	42	20,0	

Faktors	Jā		Nē		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	
Nepietiekamas šķidruma uzņemšanas smaguma pakāpe					
Nav / viegla	50	68,5	23	31,5	0,04 <u>0,15</u>
Vidēji smaga	63	76,8	19	23,2	
Smaga / ļoti smaga	296	81,5	67	18,5	
Samazinātas apetītes smaguma pakāpe					
Nav / viegla	64	72,2	24	27,3	0,06 <u>0,17</u>
Vidēji smaga	78	74,3	27	25,7	
Smaga / ļoti smaga	264	82,2	57	17,8	
Apātijas smaguma pakāpe					
Nav / viegla	60	71,4	24	28,6	0,14 <u>0,26</u>
Vidēji smaga	85	81,0	20	19,0	
Smaga / ļoti smaga	260	81,0	61	19,0	
Gluteālā rajona iekaisuma smaguma pakāpe					
Nav / viegla	219	77,9	62	22,1	0,60 <u>0,64</u>
Vidēji smaga	82	82,8	15	17,2	
Smaga / ļoti smaga	117	80,1	29	19,9	
Miega režīma traucējumu smaguma pakāpe					
Nav / viegla	199	77,1	59	22,9	0,48 <u>0,64</u>
Vidēji smaga	96	79,3	25	20,7	
Smaga / ļoti smaga	112	82,4	24	17,6	
Raudulīguma smaguma pakāpe					
Nav / viegla	116	76,3	36	23,7	0,59 <u>0,64</u>
Vidēji smaga	123	80,9	29	19,1	
Smaga / ļoti smaga	169	79,7	43	20,3	
Trauksmes / aizkaitināmības smaguma pakāpe					
Nav / viegla	168	77,4	49	22,6	0,64 <u>0,64</u>
Vidēji smaga	98	81,0	23	19,0	
Smaga / ļoti smaga	142	80,7	34	19,3	

Faktoru, kas ietekmējuši RV infekcijas radīto ekonomisko slogu (vecāki atzīmēja darba kavējumu dienās, finansiālus zaudējumus saistībā ar kavētajām darba dienām, kā arī citus papildu izdevumus), rezultāti atspoguļoti 3.11. tabulā.

Apkopojot vecāku atbildes, 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 RV infekcijas izraisītu ekonomisku slogu, proti, kavētām darba dienām. Jāatzīmē, ka, koriģējot p vērtību, zuda statistiskā ticamība visiem asociētajiem faktoriem. P vērtība tabulā pasvītota.

Slimības ekonomiskais slogs stratificēts atkarībā no saistītā faktora – kavētās darba dienas

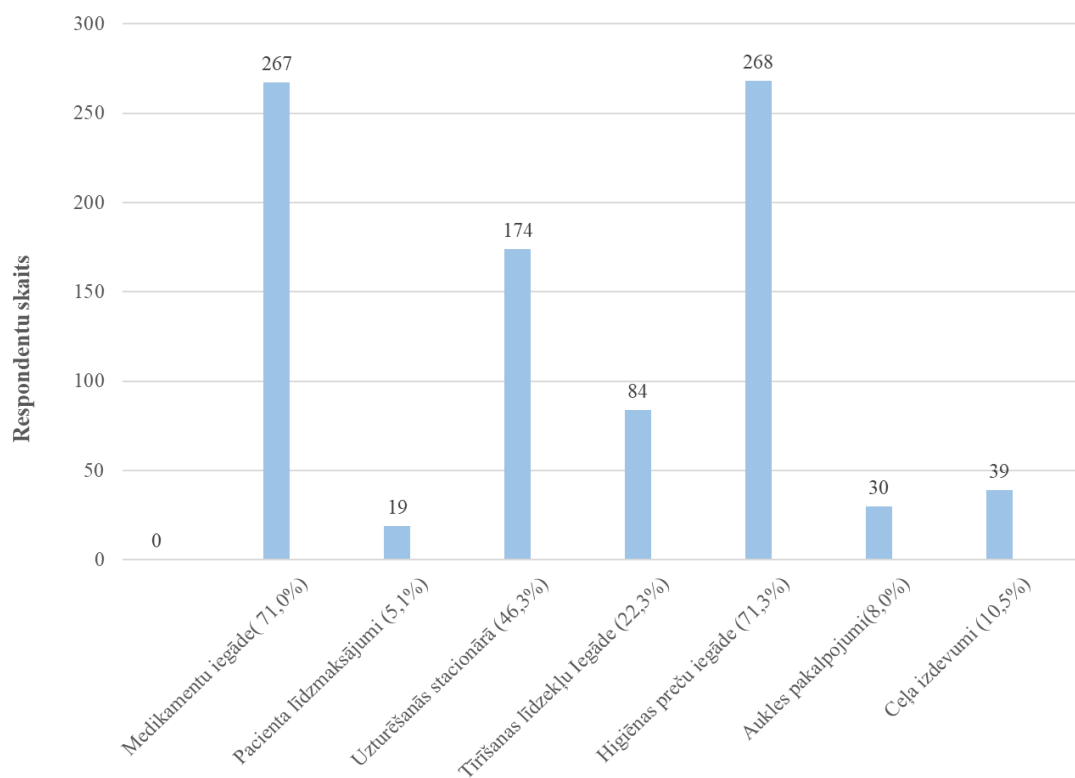
Faktors	Nav		Vismaz viena		Nav nodarbināts		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
Sociāli demogrāfiskie faktori							
Dzimums							
Sieviešu	81	31,6	148	57,8	27	10,5	0,49
Vīriešu	92	34,5	141	52,8	34	12,7	0,67
Vecums							
≤ 12 mēneši	67	43,8	61	39,9	25	16,3	0,01 0,15
13–24 mēneši	56	33,3	96	57,1	16	9,5	
25–36 mēneši	22	24,7	57	64,0	10	11,2	
37+ mēneši	28	25,0	74	66,1	10	8,9	
Mātes vecums							
≤ 24 gadi	17	31,5	28	51,9	9	16,7	0,84 0,92
25–34 gadi	110	32,9	188	56,3	36	10,8	
35–44 gadi	41	32,8	69	55,2	15	12,0	
45+ gadi	4	50,0	3	37,5	1	12,5	
Tēva vecums							
≤ 24 gadi	11	42,3	11	42,3	4	15,4	0,48 0,67
25–34 gadi	95	33,9	152	54,3	33	11,8	
35–44 gadi	54	33,1	92	56,4	17	10,4	
45+ gadi	7	18,9	25	67,6	5	13,5	
Mātes izglītība							
Pamatizglītība	14	48,3	12	41,4	3	10,3	0,02 0,15
Vidējā / profesionālā	73	39,0	85	45,5	29	15,5	
Augstākā	85	28,1	188	62,3	29	9,6	
Tēva izglītība							
Pamatizglītība	12	35,3	16	47,1	6	17,6	0,41 0,67
Vidējā / profesionālā	82	33,6	140	57,4	22	9,0	
Augstākā	71	32,1	120	54,3	30	13,6	
Ģimenes struktūra							
Abi vecāki	159	32,6	271	55,5	58	11,9	0,64
Viens vecāks	11	39,3	15	53,6	2	7,1	0,78
Dzīvesvieta							
Pilsēta	145	32,6	245	55,1	55	12,4	0,53
Lauki	23	34,8	38	57,6	5	7,6	0,69
Veselības stāvokļa objektīvā izvērtēšana							
Vemšana (skaits 24 stundās)							
0	3	0	0	0	0	0	0,28 0,56
1	32	33,3	50	52,1	14	14,6	
2	78	34,7	123	54,7	24	10,7	
3	52	31,1	95	56,9	20	12,0	
Diareja (skaits 24 stundās)							
1	23	36,5	33	52,4	7	11,1	0,95 0,95
2	40	32,5	66	53,7	17	13,8	
3	104	33,5	170	54,8	36	11,6	

Faktors	Nav		Vismaz viena		Nav nodarbināts		p
	Skaitis	%	Skaitis	%	Skaitis	%	
Epizodes smaguma pakāpe (pēc Vesikari)							
Vidēji smaga	14	40,0	17	48,6	4	11,4	0,70
Smaga / ļoti smaga	152	33,0	252	54,8	56	12,2	0,81
Veselības stāvokļa subjektīvais izvērtējums							
Diarejas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	13	39,4	17	51,5	3	9,1	0,43 0,67
Vidēji smaga	31	40,8	39	51,3	6	7,9	
Smaga / ļoti smaga	128	31,2	232	56,6	50	12,2	
Vemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	55	38,7	71	50,0	16	11,3	0,26 0,56
Vidēji smaga	27	31,0	46	52,9	14	16,1	
Smaga / ļoti smaga	90	30,9	171	58,8	30	10,3	
Drudža smaguma pakāpe							
Nav / viegla	54	38,0	70	49,3	18	12,7	0,19 0,55
Vidēji smaga	27	24,8	69	63,3	13	11,9	
Smaga / ļoti smaga	90	33,7	150	56,2	27	10,1	
Vēdersāpju smaguma pakāpe							
Nav / viegla	61	37,4	84	51,5	18	11,0	0,12 0,44
Vidēji smaga	51	38,3	71	53,4	11	8,3	
Smaga / ļoti smaga	57	27,1	124	59,0	29	13,8	
Nepietiekošas šķidruma uzņemšanas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	32	43,8	28	38,4	13	17,8	0,02 0,15
Vidēji smaga	30	35,7	43	51,2	11	13,1	
Smaga / ļoti smaga	110	30,4	216	59,7	36	9,9	
Samazinātas apetītes smaguma pakāpe							
Nav / viegla	39	44,3	39	44,3	10	11,4	0,06 0,26
Vidēji smaga	39	36,8	54	50,9	13	12,3	
Smaga / ļoti smaga	93	29,0	192	59,8	36	11,2	
Apātijas smaguma pakāpe							
Nav / viegla	33	39,8	39	47,0	11	13,3	0,20 0,55
Vidēji smaga	34	32,4	55	52,4	16	15,2	
Smaga / ļoti smaga	99	30,7	192	59,4	32	9,9	
Gluteālā rajona iekaisuma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	81	28,7	174	61,7	27	9,6	0,03 0,17
Vidēji smaga	37	42,5	38	43,7	12	13,8	
Smaga / ļoti smaga	53	36,3	74	50,7	19	13,0	
Miega režīma traucējumu smaguma pakāpe							
Nav / viegla	89	34,4	148	57,1	22	8,5	0,33 0,61
Vidēji smaga	37	30,6	66	54,5	18	14,9	
Smaga / ļoti smaga	45	33,1	72	52,9	19	14,0	
Raudulīguma smaguma pakāpe							
Nav / viegla	53	34,9	80	52,6	19	12,5	0,92 0,95
Vidēji smaga	47	30,7	88	57,5	18	11,8	
Smaga / ļoti smaga	71	33,5	118	55,7	23	10,8	
Trauksmes / aizkaitināmības smaguma pakāpe							
Nav / viegla	69	31,7	121	55,5	28	12,8	0,27

Faktors	Nav		Vismaz viena		Nav nodarbināts		p
	Skaits	%	Skaits	%	Skaits	%	
Vidēji smaga	34	28,1	76	62,8	11	9,1	0,56
Smaga / ļoti smaga	67	38,1	90	51,1	19	10,8	

Stratificēto skaitļu summa var atšķirties trūkstošo vērtību dēļ

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. (Respondentu atbildes apkopotas 3.8. attēlā.)



3.8. att. Respondentu skaits un īpatsvars atkarībā no papildu izdevumiem bērna slimības dēļ

4. DISKUSIJA

Akūta diareja pasaulē uzskatāma par vienu no biežākajiem saslimstības un mirstības iemesliem bērniem līdz 5 gadu vecumam (Florez et al., 2020; Hasso-Agopsowicz et al., 2019; Hosny et al., 2019). Virāla etioloģija ieņem dominējošo vietu gastroenterītu grupā gan attīstības valstīs, gan 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 saslimstības un mirstības 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 NIP tika ieviesta 2015. gada janvārī. Dots 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 2019. 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 mirstības un saslimstības 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 – tāpat 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).

Nemot 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, pirmai un otrai Rota vīrusu infekcija epizodei, biežāk ir raksturīga smaga 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% un viegla 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) varētu būt daļējs 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 strikti 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 valsts mēroga RV infekcijas kopu, 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 RV pacientiem nav būtiski atšķirīgi, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm. Pēc EuroRotaNet datiem Eiropas Savienībā/ Eiropas Ekonomikas zonas valstīs un pasaulē kopumā 90% Rota vīrusu gadījumus 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) ierosinājuši smagi noritošu un 6,9% (n = 32) 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 bijis 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 PQR 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 krusteniska 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. Akcentējams, 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). Svarīgi akcentēt, ka, neskatoties uz sasniegumiem Rota vīrusu prevencijas jomā, paliek atvērts jautājums par pilnvērtīgas aizsardzības izveidi pasaules reģionos, kur patreiz līdz galam nenoskaidrotu iemeslu dēļ vakcīnu efektivitāte nerasniedz vēlamos rezultātus (Burke et al., 2019). Imunizācijas iespējas ļāvušas samazināt Rota vīrusu globālo slogu, īpaši Eiropā, taču tā vietu 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 pētīta 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, neskatoties 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, izjutot augstu stresa un trauksmes līmeni, kā arī jutušies fiziski izsmelti un bezpalīdzīgi. Līdzīgi rezultāti atrodami citos pētījumos par Rota vīrusa 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 pacientu 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 iegūti pierādījumi par Rota vīrusa 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, un 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.

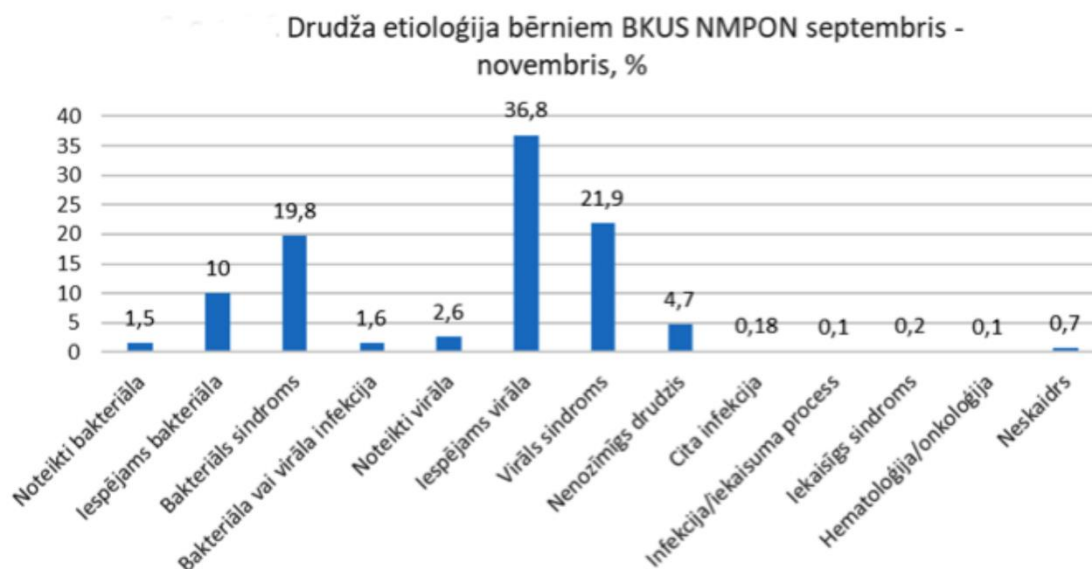
Neskatoties uz to, ka detalizēta faktoru analīze saistībā ar ekonomisko slogu neuzrāda statistiski ticamas korelācijas, pēc p vērtību korekcijas, Rota vīrusu infekcijas kopējais ekonomiskais slogs nav noliedzams. Ņemot vērā to, ka līdz šim Latvijā nav veikti pētījumi bērnu populācijā ar veselību saistītās 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 stacionārā 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 kartē. 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) un stacionāram kopumā (Balode et al., 2017). Darba rezultātu apkopojumā redzams, ka prevalējošais drudža iemesls bijis saistīts ar virālu etioloģiju un nav apdraudējis bērna dzīvību (sk. 4.1. attēlu).



4.1. att. **Drudža etioloģijas procentuālais iedalījums BKUS NMPON pacientiem laika posmā no 2016. gada septembra līdz novembrim** (Adaptēts pēc Balode et al., 2017)

Iespējams, multifaktoriāla neizpratne par drudža iemesliem liek vecākiem reaģēt ar pārlietu augstu stresa līmeni. Tāpat arī jāuzsver, ka individuālie un kopējie sabiedrības uzskati ietekmē pieņēmumu, kā “jāizskatās” un “jāuzvedas” veselam bērnam (Barr, 2008). Proti, raudulīgums, aizkaitināmība nav asociējami 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, emocionālā sloga mazināšanai 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 augstākai mātes izglītībai 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 izglītības 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 vērtīgi 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.

Nemot 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. RV infekcija biežāk skārusi bērnus vecumā līdz pieciem gadiem, īpaši vecuma grupu līdz divu gadu vecumam. 92,9% ($n = 429$) pacientu bija vecumā līdz 5 gadiem, secīgi 61,0% ($n = 282$) līdz 2 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, kur 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 smagai slimības izpausmei nevakcinētiem bērniem.
4. Pētījuma gaitā netika atrasti lokālie cirkulējošie RV genotipi, un BKUS 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 atrasta 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 atrasta 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 atrasti 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, iegūti 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 atrasta 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. 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. Pētījuma rezultāti pierāda, ka Rota vīrusu infekcijas ģimenēm un valstij rada kopējo slogu, tāpēc būtu ieteicama vakcinācija pret Rota vīrusu infekciju, kas 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.

Autores 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., Smane, L., Miklasevics, E., Ozolina, 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.**, Smane, L., Grope, I., Zvigule, 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 pagarināšanai, 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 8 th European Rotavirus Biology Meeting, Latvia.
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 (Leipciga).
3. Nokalna, I., Selecka, K., Cikovska, M., Ležņina, 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. 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.

Pateicības

Vislielākā pateicība manai 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.

Sirsnīgs 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. Unusual 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. *Bērnī ar drudzi Bērnū 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 protein NSP5 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* 1999;48 (No. RR-2).

35. Cézard, J. P., Bellaiche, 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-Aroyave, 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., Perez, 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(suppl 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. Grootenhuys, 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 Neurorehabil.* 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 Européen 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., Simmonds, G., Armahb, R., Asmahb, I., Banerjee, S., Damankab, M., Esonad, J., Gentsch, 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-Barria, 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 Version 1.3, 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. Hypernatremia 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. Matthijnsens, 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., Abramychewa, 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. Quantative 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., Bouckenoghe, 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 Grajcevcu-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. Uhnou, I., Olding-Stenkvis, 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–S56.
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 OrganisationWorld 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.

Pielikumi

RSU Ētikas komitejas lēmums

Veidlapa Nr. E-9 (2)

RSU ĒTIKAS KOMITEJAS LĒMUMS NR. 22 / 30.05.2013.

Rīga, Dzirciema iela 16, LV-1007
Tel. 67061596

Komitejas sastāvs	Kvalifikācija	Nodarbošanās
1. Profesors Olafs Brūvers	Dr.theo.	teologs
2. Professore Vija Šīle	Dr.phil.	filozofs
3. Asoc.prof. Santa Purviņa	Dr.med.	farmakologs
4. Asoc.prof. Voldemārs Arnis	Dr.biol.	rehabilitologs
5. Professore Regīna Kleina	Dr.med.	patalogs
6. Profesors Guntars Pupelis	Dr.med.	ķirurgs
7. Asoc.prof. Viesturs Liguts	Dr.med.	toksikologs

Pieteikuma iesniedzējs: Dr.habil.med.prof. Dace Gardovska (projekta vadītāja)
ar apakšprojekta vadītāju un pētnieku grupu
Medicīnas fakultāte, Pediatrijas katedra

Pētījuma nosaukums: „Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības,
molekulārā epidemioloģija hospitalizētiem bērniem un ar
to saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte”

Iesniegšanas datums: 27.05.2013.

Pētījuma protokols: Izskatot augstāk minētā pētījuma pieteikuma materiālus (protokolu) ir redzams, ka pētījumu plānots veikt no 2013. gada aprīļa līdz 2015. gada decembrim. Pētījuma mērķis tiek sasniegts veicot ar pacientiem (bez kāda apdraudējuma veselībai) klīniski-analītisku darbu (fēču paraugu savākšana) un bērnu vecāku strukturētu intervēšanu, iegūto datu apstrādi un analīzi, kā arī izsakot priekšlikumus. Personu (pacientu, dalībnieku) datu aizsardzība, brīvprātīga, bērnu vecāku informēta piekrišana piedalīties pētījumā un konfidencialitāte tiek nodrošināta. Līdz ar to pieteikums atbilst pētījuma medicīnas ētikas prasībām.

Pētījuma protokols: 900 pacienti vecumā no 0 – 18 gadiem

Izskaidrošanas formulārs: ir

Piekrišana piedalīties pētījumā: ir

Komitejas lēmums: piekrist pētījumam

Komitejas priekšsēdētājs Olafs Brūvers

Tituls: Dr. miss., asoc. prof.

Paraksts



Ētikas komitejas sēdes datums: 30.05.2013.

Pētījuma anketa

“Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija hospitalizētiem bērniem un ar to saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte.”

Nr. _____

Tālrunis Nr. _____

Vispārējie dati										
1.A.	Ambulators – 1				Stacionārs – 2					
1.	Slimības vēsture / Ambulatorā karte No.				-13/14					
2.	Nodaļa				1	2	3	4	5	6
					7	8	9	10	11	12
3.	Pacienta vārds,									
	uzvārds									
4.	Dzimums	Meitene	1	Zēns	2					
5.	Vecuma grupa (precīzs vecums mēnešos).....									
6.	Stacionēšanas datums									
6.A.	Slimības diena stacionējot									
7.	Slimības diena, iekļaujot projektā									
8.	Nosūtīšanas diagnoze:	Infekcija	1.							
		Terapeitiska diagnoze	2.							
		Ķirurģiska diagnoze	3.							
9.	Stacionēšanas diagnoze:	Infekcija	4.							
		Terapeitiska diagnoze	5.							
		Ķirurģiska diagnoze	6.							
10.	Klīniskā diagnoze									
	10.1.	Pamatslimības							SSK	
	10.2.	Komplikācijas								
	10.3.	Blakusslimības								

11.	Ārstēšanās ilgums stacionārā								
Anamnēzes dati									
Bērns no		mājām				1			
		bērnu aprūpes iestādes				2			
		cita stacionāra				3			
		Kura?							
		BKUS citas nodaļas				4			
		Kuras?							
Organizēts bērns		Jā	1	Nē	2				
Akūti slims		Jā	1	Nē	2				
Vai ar šo saslimšanas epizodi vēršas pie ģimenes ārsta?		Jā	1	Nē	2				
					Kāpēc?				
Sociālā anamnēze	Pilna ģimene	Jā	1	Nē	2				
	Soc. statuss pēc vecāku vārdiem	Maznodrošināts	1	Soc. stabils	2				
	Vecāku vecums	Māte		Tēvs					
	Izglītība (A, V, P)	Māte		Tēvs					
	Apdzīvotības indekss	Telpu sk.		Cilv. sk.		Indekss			
	Dzīvesvieta	Pilsēta	1	Lauki	2				
Barošana	Vai baro ar krūti (bērniem līdz 1. g. v.)	Jā	1	Nē	2				
	Cik ilgi baroja (bērniem līdz 3. g. v.)								
Epidanamnēze	Vai ir zināms diarejas / vemšanas gadījums ģimenē, soc. iestādēs u.c.?	Jā	1	Nē	2				
		Kam/kur							
	Vai pēdējās nedēļas laikā uzturējās ārpus LR	Jā	1	Nē	2				
	Vai inficēšanās notikusi Latvijā?	Jā	1	Nē	2				
	Vai ir vakcinēts pret Rota vīrusu?	Jā	1	Nē	2				
	Kādā vecumā bērns vakcinēts (mēnešos)								
	Cik devas bērns ir saņēmis?	1	1	2	2				
	Kāds bija laika intervāls starp devām?								
	Vai nav bijusi atgrūšana pēc vakcinācijas?	Jā	1	Nē	2				
Slimību anamnēze	Hroniskas saslimšanas	Jā	1	Nē	2				
		Kādas?							
	Vai pacients ir imūnkompromitēts?	Jā	1	Nē	2				
		Paskaidrot!							

Epizodes smaguma noteikšana					
Vemšanas epizodes pēdējo 24 st. laikā					
Diarejas epizodes pēdējo 24 st. laikā					
Šķidruma uzņemšanas daudzums pēdējās 24 st. p/o		ml			
Audu turgora samazināšanās		Jā	1	Nē	2
Ģlotādu sausums		Jā	1	Nē	2
Lielais avotiņš iekritīs (līdz 2 g. v.) izmērs cm		Jā	1	Nē	2
Perifērā cirkulācija (rekapilizācijas laiks)		sek			
Dehidratācijas pakāpe					
	Viegla < 5%	Jā	1		
	Vidēji smaga 5–10%	Jā	1		
	Smaga > 10%	Jā	1		
Laboratorā atrade					
		Leu			
		Er			
		Hgb			
		Hct%			
		Tr			
		CRO			

Rota vīrusa izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija hospitalizētiem bērniem un ar to saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte	Dzīves kvalitātes novērtēšanas daļa
--	-------------------------------------

1. jautājumu sadaļa: Emocionālā sloga izvērtējums

Q1	Novērtējiet, cik spēcīgi esat izjutusi /-is minētās sajūtas (emocijas) bērna slimības laikā (<i>Apvelciet atbilstošo ciparu skalā no 1 līdz 5, kur: 1 – nemaz, 2 – nedaudz, 3 – vidēji, 4 – diezgan izteikti, 5 – ļoti izteikti</i>):				
	Stress / trauksme / nemiers	1	2	3	4 5
	Bezpalīdzība / izmisums	1	2	3	4 5
	Nogurums / izsīkums	1	2	3	4 5
	Raizes / bažas (par bērna veselības stāvokli)	1	2	3	4 5
	Ciešanas / līdzcietība pret bērnu	1	2	3	4 5
	Bailes inficēties (pašai /-m, citiem ģimenes locekļiem)	1	2	3	4 5
	Vainas sajūta (par nespēju pasargāt bērnu no slimības)	1	2	3	4 5
	<i>Nezina</i>	8			
	<i>Atsakās atbildēt</i>	9			

2. jautājumu sadaļa: Sociālā sloga izvērtējums

Q2	Vai Jums nācās mainīt savus ikdienas plānus un ikdienas aktivitātes bērna slimības dēļ?				
	Jā	1 (uz Q3)			
	Nē	2			
	<i>Nezina</i>	8			
	<i>Atsakās atbildēt</i>	9			

Q3	Lūdzu, atzīmējiet, kādus ikdienas plānus un aktivitātes Jums nācās mainīt bērna slimības dēļ? (<i>Atzīmējiet visas noderīgās atbildes!</i>)				
-----------	--	--	--	--	--

Uzmanību intervētājam! Atzīmēt visas atbilstošās atbildes! Ir iespējami vairāki atbilžu varianti: 01–05.

	Darba plāni / darba grafiks	01
	Mācību plāni (pilna un nepilna laika studijas, kursi, semināri un citi kvalifikācijas celšanas pasākumi)	02
	Brīvā laika aktivitātes (sports, kultūras pasākumi, svētku pasākumi)	03
	Ar mājāsaimniecību saistītie pienākumi (pārtikas iegāde, maltīšu gatavošana, uzkopšanas darbi u. tml.)	04
	Jebkuri citi varianti	05
	<i>Ja iespējams, pārkodē ar 1.–4. kodu.</i>	
	<i>Nezina</i>	8
	<i>Atsakās atbildēt</i>	9

Uzmanību intervētājam! Šo jautājumu uzdod, ja Q2 = 1

3. jautājumu sadaļa: Ekonomiskā sloga izvērtējums

Q4	Cik darba dienu Jums (vai kādam Jūsu mājsaimniecības loceklim) nācās kavēt bērna slimības dēļ?	
	Nevienu	1 (uz Q6)
	1 vai 2	2
	3 līdz 4	3
	5 vai vairāk	4
	Nestrādā	5
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9

Q5	Vai kavētās darba dienas Jums radīja finansiālus zaudējumus (t. i., tika ieturēta samaksa par darbu)?	
	Jā	1
	Nē	2
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9

Q6	Vai bērna slimība Jums radījusi citus papildu finansiālus izdevumus (bez darba samaksas ieturēšanas)?	
	Jā	1 (uz Q7)
	Nē	2 (uz Q8)
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9

Q7	Lūdzu, atzīmējiet, kādu iemeslu dēļ Jums radās papildu izdevumi (bērna slimības gadījumā)? (Atzīmējiet visas noderīgās atbildes!)	
----	---	--

Uzmanību intervētājam! Atzīmēt visas atbilstošās atbildes! Ir iespējami vairāki atbilžu varianti: 01–11.

	Medikamentu iegāde	01
	Līdzmaksājumi par veselības aprūpes pakalpojumiem	02
	Izdevumi vecākiem, kas saistīti ar viņu uzturēšanos slimnīcā bērna kopšanas laikā (nakšņošana vecāku mājā, pārtika)	03
	Tīrīšanas un dezinfekcijas līdzekļi	04
	Autiņbiksītes, vienreizējās lietošanas palagi u. c. higiēnas preces	05
	Auklītes pakalpojumi (ja bērns slimības dēļ nespēj apmeklēt bērnudārzu)	06
	Jebkuri citi iemesli <i>Ja iespējams, pārkodē ar 1.–4. kodu.</i>	07
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9

Uzmanību intervētājam! Šo jautājumu uzdod, ja Q5 = 1

4. jautājumu sadaļa: Bērna dzīves kvalitāte (fiziskie simptomi, uzvedības izmaiņas)

Q8	Novērtējiet, cik izteikti Jūsu bērnam slimības laikā bija minētie fiziskie simptomi un izmaiņas uzvedībā (Apvelciet atbilstošo ciparu skalā no 1 līdz 5, kur: 1 – nemaz, 2 – nedaudz, 3 – vidēji, 4 – diezgan izteikti, 5 – ļoti izteikti)				
<u>Uzmanību intervētājam!</u>					
	Caureja	1	2	3	4 5
	Vemšana	1	2	3	4 5
	Drudzis	1	2	3	4 5
	Vēdersāpes	1	2	3	4 5
	Nepietiekama šķidruma uzņemšana	1	2	3	4 5
	Ēstgribas trūkums	1	2	3	4 5
	Apātija, letargija (miegam līdzīgs stāvoklis, kura laikā samazinātas dzīvības fiziskās izpausmes un ir pavājināta vielmaiņa)	1	2	3	4 5
	Iekaisums anālās atveres un dzimumorgānu apvidū (iekaisis dibens)	1	2	3	4 5
	Miega traucējumi	1	2	3	4 5
	Raudulība	1	2	3	4 5
	Uzbudinājums / trauksme / satraukums	1	2	3	4 5
	Nezina	8			
	Atsakās atbildēt	9			

5. jautājumu sadaļa: Vecāku viedoklis par vakcināciju

Q9 ¹	Vai Jūs jebkad iepriekš esat dzirdējusi/-s par vakcīnu pret rotavīrusu infekciju?	
	Jā	1
	Nē	2
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9

Q10	Vai Jūs uzskatāt, ka bērni ir jāvakcinē pret rotavīrusu infekciju?	
	Jā	1
	Nē	2 (uz Q11)
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9
Uzmanību intervētājam! Šo jautājumu uzdod, ja bērns NAV vakcinēts pret rotavīrusa infekciju!		

Q11	Kādēļ Jūs uzskatāt, ka vakcinācija pret rotavīrusu infekciju bērniem nav nepieciešama?	
Uzmanību intervētājam! Pieraksta visas respondenta teiktās atbildes bez kodēšanas.		
	Nezina	8
	Atsakās atbildēt	9

Vecāku piekrišanas forma

Rīgas Stradiņa Universitātē VSIA “BĒRNU KLĪNISKĀ UNIVERSITĀTES SLIMNĪCA” Piekrišanas forma

Projekta nosaukums:

“Rota vīrusu izraisītas infekcijas klīniskās īpatnības, molekulārā epidemioloģija hospitalizētiem bērniem un ar to saistītā bērna un ģimenes dzīves kvalitāte”

Pētniecības projekta izskaidrojums.

Rota vīruss tiek uzskatīts par vienu no galvenajiem akūta gastroenterīta ierosinātājiem bērniem. Slimības pamatā ir organisma atūdeņošanās. Tieši zīdaiņi un agrīna vecuma bērni ir riska grupā smagas atūdeņošanās attīstībai. Vīruss tiek nodots, saskaroties ar inficētām virsmām un ieelpojot vīrusus saturošu gaisu. Vispārējie higiēnas principi un slimnieka izolēšana samazina risku inficēties, tomēr to nenovērš.

Pasaulē, tai skaitā Latvijā, jau vairākus gadus pieejama vakcinācija pret Rota vīrusu gastroenterītu. Vakcinācija nepasargā bērnu simtprocentīgi no saslimšanas, tomēr tā ļauj pārslimot slimību vieglākā formā, samazina hospitalizācijas biežumu, globāli samazina saslimstību un mirstību no Rota vīrusu infekcijas, kā arī samazina slimības radīto sociāli ekonomisko slogu. Vakcīnas tiek izstrādātas pret biežāk cirkulējošajiem vīrusu paveidiem. Tomēr pašreiz Latvijā nav veikts pētījums par biežāk sastopamajiem Rota vīrusu paveidiem mūsu populācijā, kā arī nav pētītas Rota vīrusu infekcijas klīniskās īpatnības un ar to saistīto bērnu un ģimenes dzīves kvalitāte. Pētījuma rezultāti būtu svarīgi kā pamatojums vakcīnas ieviešanai vakcinācijas kalendārā un zinātniski pamatotu rekomendāciju izveidei praktizējošiem ārstiem.

Sakarā ar to, ka Jūsu bērnam ir diareja un analīžu rezultāti uzrāda Rota vīrusu infekciju kā iespējamo slimības ierosinātāju, Jūs un Jūsu bērns tiek aicināti piedalīties pētniecības projektā.

Minētā projekta vadītāja ir RSU profesore Dace Gardovska, RSU Pediatrijas katedras un Bērnu klīnikās universitātes slimnīcas Bērnu slimību klīnikas vadītāja.

Šī piekrišanas forma izskaidros Jums pētījuma būtību. Lūdzu, izlasiet to uzmanīgi un jautājiet par visu, kas nav pietiekami skaidrs!

Pētījuma mērķis.

Pētījuma galvenais mērķis ir pētīt Rota vīrusu klīniskās īpatnības un vīrusu paveidus, to atbilstību pašreiz lietotajām vakcīnām, kā arī analizēt BKUS hospitalizēto bērnu un viņu ģimenes locekļu ar veselību saistīto dzīves kvalitāti.

Pētījuma ilgums.

Jūsu bērna piedalīšanās pētījumā sastāvēs no vienreizējas apskates.

Procedūras.

Jā Jūs piekrītat piedalīties pētījumā,

- ar Jums runās ārsts, lai iegūtu nepieciešamo personas un klīnisko informāciju;
- Jūsu bērnu izmeklēs ārsts;
- laboratoriski tiks analizēts Jūsu bērna fekāliju paraugs.

Pētījuma iekļaušanas un izslēgšanas kritēriji.

Jūsu bērns var tikt iekļauts pētījumā, ja viņš ir vecumā no 0 līdz 18 gadiem un viņam ir pierādīta Rota vīrusu infekcija.

Risks un neērtības (diskomforts).

Pacientiem, kuri piedalīsies pētījumā, nav paredzamas diskomforta situācijas.

Ieguvumi.

- Zinātniski pamatoti ieteikumi vakcinācijas ieviešanai Latvijā.
- Zinātniski pamatotas rekomendācijas par Rota vīrusu profilaksi un terapiju praktizējošiem ārstiem.

Konfidencialitāte.

Pētījumā iegūtie dati tiks glabāti konfidenciali un netiks doti nevienam, kas nav iesaistīts pētījumā. Pētījuma informācija tiks glabāta saskaņā ar likumu. Tikai noteiktos apstākļos cilvēki, kas pētījumā piedalās no Rīgas Stradiņa universitātes, var pārbaudīt, vai pētījums tiek veikts pareizi. Visiem šiem cilvēkiem ir prasība neatklāt Jūsu personību. Informācija par Jums netiks izdota citām ar pētījumu nesaistītam personām bez Jūsu atļaujas.

Apliecinājums, ka ņemtais materiāls netiks izmantots citiem nolūkiem kā norādīts pētījumā.

Pētījuma laikā ņemtais materiāls tiks izmantots tikai tiem nolūkiem, kas nepieciešami projekta ietvaros norītošai izpētei.

Tiesības atteikties vai pārtraukt piedalīšanos pētījumā.

Jūsu bērna piedalīšanās pētījumā ir pilnīgi brīvprātīga. Ja Jūs esat piekrituši pētījumam, Jūs esat brīvi jebkurā laikā no tā izstāties. Jūsu lēmums piedalīties vai izstāties no pētījuma neietekmēs Jūsu medicīniskās aprūpes kvalitāti vai attiecības ar Jūsu ārstu.

Jautājumi vai bažas.

Jums vajadzētu jautāt ārstam par jebkuru neskaidrību, kas saistīta ar šo pētījumu. Jūs varat jautāt arī turpmāk visus jautājumus, ja Jūs neizprotat, kas tiek darīts.

Jebkuru šaubu vai jautājumu gadījumā Jūs varat droši sazināties ar projekta vadītāju profesori Daci Gardovsku vai Centrālās medicīnas ētikas komitejas pārstāvjiem un saņemt atbildes uz jautājumiem.

Institucionāls apstiprinājums.

Šo projektu ir apstiprinājusi Centrālā medicīnas ētikas komiteja, Rīgas Stradiņa universitāte un Bērnu klīniskā universitātes slimnīca.

Ja Jūs piekrītat piedalīties pētījumā, lūdzu, parakstieties!

(bērna paraksts, ja tas ir noderīgs)

/vārds, uzvārds/

(vecāku vai pilnvaroto personu paraksts)

/vārds, uzvārds/

(pētnieka paraksts)

/vārds, uzvārds/

datums

Piezīme: parakstītās kopijas pa vienai jānodod projekta vadītājam, vecākiem un jāievieto slimības vēsturē.