

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
MEDICĪNAS FAKULTĀTE

**Rotavīrusa infekcijas norises īpatnības vakcinētiem un
nevakcinētiem bērniem**

DIPLOMDARBS

Autors: **Jurijs Zaharovs**

Studenta apliecības Nr.: jz14014

Darba vadītājs:, dr. Velga Ķūse

RĪGA 2020

Kopsavilkums

Darba mērķis bija rotavīrusa vakcīnas ietekmes izvērtēšana uz infekcijas procesu bērnu vecumā.

Pētījuma izskatīti dati par 986 pediatriem pacientiem, kuri ir iegūti divu ģimenes ārstu praksēs. No šīs pacientu kopas tika atlasīti 196 pacienti, kuri pārslimoja ar rotavīrusu vai kādu citas etioloģijas kuņģa-zarnu trakta saslimšanu laika posmā no 2012. līdz 2018. gadam

Pētījumā tika izskatīts pacientu skaits pirms rotavīrusa vakcīna kļuva valsts apmaksāta, un pēc tā brīža. Rezultātā pēc 2015. gada bija vērojams straujš saslimušo skaita samazinājums, kas liecina par vakcīnas efektivitāti.

Pacientiem, kuri tika vakcināti bija gan īsāks slimības laiks, gan zemāka ķermeņa temperatūra slimības laikā, gan arī slimoja viņi vieglākā formā. Savukārt, no 156 nevakcinātiem pacientiem 96 slimoja vidēji smaga formā un 12 smagā, kas norāda uz to, ka vakcīna veicināja to, ka bērni izslimo šo vīrusu vieglāk.

Tika konstatēts, ka visbiežāk pielietojamais terapijas plāns ir orāla rehidratācija kombinācijā ar intravenozo, kura tika izmantota 120 no 196 pacientiem.

Pētījuma laikā izdevās secināt, ka vakcīna ietekmē ne tikai saslimstību, bet arī slimības gaitu, padarot to vieglāku.

Abstract

The aim of the study was to define the impact of rotavirus vaccination on the infection rates and the severity of the disease.

Study included data of 986 pediatric patients, from 2 general practices. From those cases were picked 196 patients, who either had a confirmed rotavirus infection or have contracted gastrointestinal infection of other etiology. Study included cases registered between years 2012 and 2018.

In this work was examined the impact of including the rotavirus vaccine into the national immunization plan in Latvia, with severe decrease of new cases seen starting from year 2015, which indicates the positive prophylactic effect of the vaccine.

Those who were vaccinated sustained shorter recovery time, lower body temperature rate, and overall had less severe form of the disease. On the other hand, out of 156 unvaccinated patients 96 had the moderate form and 12 the severe form of the disease. That allows to think that the vaccine lessened the severity of disease in vaccinated children.

It was found that the most common therapy algorithm was oral rehydration in combination with intravenous therapy, which was used in 120 of 196 cases.

During the course of the study it was concluded, that vaccination not only lowers the infection rates for rotavirus, but also impact the course of the disease, by making it milder.

Saturs

Kopsavilkums.....	2
Abstract.....	3
Saturs.....	4
Apzīmējumu saraksts.....	5
Ievads.....	6
1. Literatūras apskats.....	7
1.1. Rotavīrusa atklāšanas vēsture.....	7
1.2. Vīrusa struktūra un klasifikācija.....	8
1.3. Epidemioloģija	10
1.4. Inficēšanas ceļi.....	10
1.5. Patoģenēze.....	10
1.6. Imunitātes veidošana.....	11
1.7. Slimības izpausmes.....	12
1.7.1. Klīniskas izpausmes bērniem dažādu vecumu grupās.	12
1.7.2. Dehidratācijas klasifikācijas.....	15
1.8. Terapijas principi	16
1.8.1. Orālās rehidratācijas terapija (ORT)	17
1.8.2. Intravenozas rehidratācijas terapija (IVRT)	18
1.8.3. Medikamentu lietošana	19
1.9. Diagnostika	19
1.10. Profilakse.....	20
1.10.1. Vakcīnu veidi – Rotarix un Rotateq.....	21
1.10.2. Vakcīnu nevēlamie blakusefekti.....	26
2. Materiāli un metodes.....	27
3. Rezultāti.....	28
4. Diskusija.....	34
5. Secinājumi.....	35
6. Izmantotā literatūra.....	36

Apzīmējumu saraksts

OBV – olbaltumviela

VP – viral protein – strukturālie proteīni

NSP – non structural protein – nestrukturālie proteīni

RV – rotavīruss

GI – gastro-intestinālais trakts

ELISA – imunfermentatīva analīze

PCR – polimērāzes ķēdes reakcija

ORT – orālās rehidratācijas terapijā

IVRT – intravenoza rehidratācijas terapijā

Ievads

Saskaņā ar Pasaules Veselības organizācijas datiem rotavīrusu infekcija ir vadošais smaga gastroenterīta cēlonis bērniem līdz piecu gadu vecumam, turklāt lielākā daļa saslimšanas gadījumu tiek reģistrēta zīdaiņiem līdz viena gada vecumam.

Akūts gastroenterīts ir otrs bērnu mirstības iemesls visā pasaulē. To ikdienā nosauc par zarnu gripu, jo bieži vīrusu uzliesmojums paradās pirms gripas uzliesmojuma.

(Михайлова, 2006)

Inficēties var tikai no cilvēka, kurš ir slims vai ir vīrusu nēsātājs, fekāli orālā ceļā, no ūdens, pārtikas, vai sadzīves priekšmetiem. Rotavīrusa simptomi sākas ar drudzi un vemšanu, kam seko ūdeņaina vēdera izeja, kas parasti ilgst 5 līdz 7 dienas. Ja šķidrums zudumi netiek aizstāti, bieži attīstās dehidratācija. Tā padara bērnu letargisku, bērnam ir izteikta tahikardija un sausas gļotādas. (G. Boyce, 2019).

Izteiktas dehidratācijas dēļ, ir nepieciešama bieža hospitalizācija, kas paaugstina risku saskarties ar intrahospitalālām slimībām un ir lielas ārstēšanas izmaksas. Bet bērni varētu ārstēties arī mājās, ja vecāki būtu apmācīti, ka pareizi rehidratēt bērnus. (Bacarea et. al., 2016)

Katru gadu tiek reģistrēti līdz 25 miljoniem slimības gadījumu, no tiem 600-900 tūkst. ar letālu iznākumu, kas īpaši attiecas uz cilvēkiem ar novājinātu veselību. (Тихонов, 2010)

Pret rotavīrusu nav patoģenētiskas terapijas. Hospitalizācijas laikā ir iespējama tikai simptomātiskā terapija. Tāpēc galvenā rotavīrusu profilakses metode ir vakcinācija.

Mūsdienas ir pieejamas dažas vakcīnas (Latvijā ir reģistrētas divas – Rotarix un Rotateq). Tie ir ievietoti bērnu vakcinācijas kalendāra un sākot ar 2015. gada 1. janvārī tiek pilnīgi apmaksāti no valsts budžeta.

Kopš 2015.gada vakcīna pret rotavīrusu par valsts līdzekļiem pieejama visiem dzimušajiem bērniem. Ja vēl 2014.gadā ar rotavīrusu smagākā formā slimoja vairāk nekā 3500 bērnu, tad 2016.gadā slimnīcā nonāca 1500 bērnu. (Šteina, 2017)

1. Literatūras apraksts

1.1. Atklāšanas vēsture

Rotavīrusu atklāšana bija iespējama, pateicoties Melburnas Karaliskās bērnu slimnīcas (Austrālija) pētnieku darbiem R. Townley un R. Bishop vadībā. Viņi pētīja celiakiju un citus, ar malabsorbciju saistītus stāvokļus. Šim nolūkam viņi izstrādāja metodi, kas ļauj pēc iespējas ātrāk un drošāk veikt tievās zarnas biopsiju. Metode bija izmantota, lai novērtētu divpadsmitpirkstu zarnas histoloģisku ainu bērniem ar akūtu gastroenterītu. Rezultāti parādīja, ka ~1/3 pacientu bija izteikts iekaisums tievās zarnas augšdaļā kopā ar bārktiņu atrofiju, kas atgādināja celiakijas ainu. Pēc zarnu satura analīzēm neizdevās atklāt nevienu līdz šim brīdim zināmu toksikogēnu vīrusu vai baktēriju. Lai precizētu atklājumu, bija izmantota elektronmikroskopijas metode – bija redzamas sīkas daļiņas epitelocitos, kuras bija novietotas bārktiņu apikālā virsmā. ([Arch Virol Suppl](#), 1996)

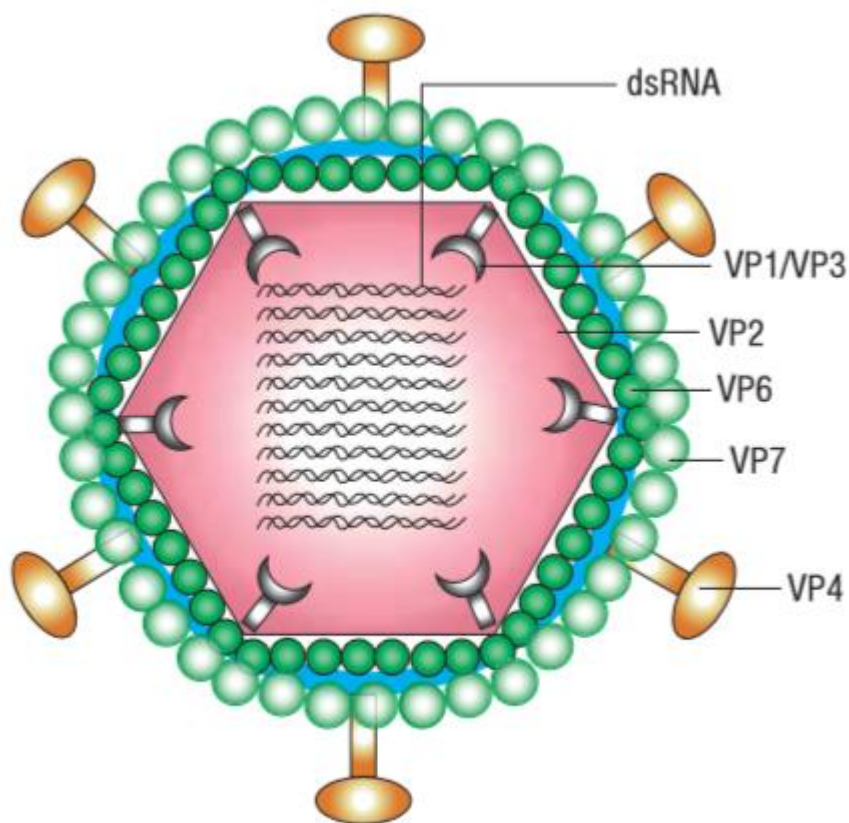
Šis vīruss (70 nm liels) milzīgos daudzumos (vairāk par 10^{10} uz 1 ml) izdalās ar fēcēm. Vīrusa struktūra atgādināja riteni ar spieķiem, definēta ar nosaukumu – rotavīruss (latīniski rota – ritenis). Ļoti ātri kļuva saprotams, ka rotavīrusi veido ievērojamu daļu akūtas caurejas etioloģijā bērniem visā pasaulē. Īpaši tiek skārti bērni līdz 5 gadu vecumam, kuriem bieži bija caureja ar izteiktu dehidratāciju.

Šis atklājums bija ātri pielietots praksē. Jau 1975. gadā Melburnas slimnīcā no akūta gastroenterīta ārstēšanas vadlīnijām bija izslēgtas antibiotikas, jo lielākai pacientu daļai bija noteikta vīrusu slimības etioloģija. (Маянский et. al., 2015)

Vairāk nekā četrdesmit gadu ilga rotavīrusu izpēte un cīņa vēsturē ir atzīmēta ar nozīmīgiem sasniegumiem. Caurejas infekciozais raksturs ir noteicis vajadzību pēc noteiktiem higiēnas pasākumiem, lai novērstu slimības izplatīšanos. Turklāt bija pierādīts, ka orālā rehidratācija ir efektīva vieglu un mērenu slimības formu ārstēšanā, līdz ar to intravenoza infūzija nav obligāta. Mātes bija apmācītas, ka gadījumos, kad bērnam ir caureja, vajag dod dzert daudz šķidruma. Tas samazināja ārstēšanas izmaksas un bērnu mirstību. Visbeidzot, lai novērstu infekciju, bija izveidotas vakcīnas, kas pašlaik tiek veiksmīgi izmantotas.

1.2. Rotavīrusu struktūra un klasifikācija

Rotavīrusi (Rotavīrusu ģints) pieder pie Reoviridae dzimtas, kas ietver vīrusus ar segmentētu genomu, kas satur 9-12 divpavadienu RNS segmentus. Rotavīrusi ir diezgan lieli (100 nm), ar sarežģītu uzbūvi. Tie satur 3 koncentriskus olbaltumvielu slāņus, kas aptver vīrusa genomu, kas sastāv no 11 divpavadienu RNS segmentiem. (Q. Ashton, 2013) Katrs segments kodē savu olbaltumvielu (11 segments var kodēt 2 OBV): kopumā 6 strukturālas OBV, no kuriem tiek veidotas vīrusu daļiņas (tās tiek sauktas par VP-OBV – viral proteins), un 6 nestrukturālas OBV (NSP-OBV – non-structural proteins). NSP-OBV tiek sintezētas inficētā šūnā un piedalās vīrusu replikācijā, ka arī spēlē svarīgo lomu infekcijas patoģenēzē un imūnās atbildes reakcijā uz to. Ārējo kapsīda apvalku veido VP7-OBV, bet VP4-OBV veido izaugumus un atbild par vīrusu adhēziju. (Маянский et. al., 2015)



VP6 – starpslānis

VP2 – iekšējais slānis

VP1, VP2, VP3 un RNS segmenti veido kodolu.

Proteīni NSP1, NSP2 un NSP4 piedalās vīrusu replikācijā un ir asociēti ar vīrusu virulenci.

Nestrukturālu glikoproteīnu NSP4 kodē 10. genoma segments. Šis glikoproteīns ir integrālais membrānas proteīns, kas tiek iesaistīts vīrusa morfoģenēzes procesā un spēlē svarīgu lomu imūnās atbildes indukcijā. Eksperimentāli bija pierādīts, ka attīrīta NSP4-peptīda

ievadīšana veselam recipientam izsauc caurejas sindromu. NSP4 ir enterotoksīns, līdzīgi bakteriālam toksīnam. (Кудрявцев, 2015)

VP1, VP2 un VP3 ir nepieciešami vīrusa replikācijai. Strukturāli proteīni VP4 un VP7 ir ļoti svarīgi, jo ir atbildīgi par vīrusa iekļūšanu šūnā, tropismu un virulenci. VP4 tripsīna klātbūtnē sadalās uz VP5 un VP8 – tiem ir raksturīgs lielāks infekcijas aktivitātes līmenis.

Rotavīrusus iedala grupās (vai sugās) pamatojoties uz antigēnu īpašībām, kā arī uz kapsīda proteīna VP6 aminoskābju secību. Kopumā ir aprakstītas 5 rotavīrusu grupas (A-E). Rotavīrusi, kas pieder vienai grupai, var apmainīties ar genoma fragmentiem koinfekcijas laikā, kas nodrošina to evolūciju, attīstību un jaunu vīrusu parādīšanos. (Маянский et. al., 2015)

Lielākai daļai cilvēku rotavīrusu infekcija ir saistīta ar A grupas rotavīrusiem, uz kuriem ir vērsta vakcīnu profilakse. Cilvēka rotavīrusi var izraisīt gastroenterītu daudzām dzīvnieku sugām. Turpretī dzīvnieku rotavīrusi pat lielās infekciozās devās nevar izraisīt klīniski nozīmīgas infekcijas cilvēkiem. Bet tie var izraisīt aizsargājošu imūno reakciju, kas pasargā pret inficēšanos ar cilvēka rotavīrusu. (Денисюк 2016)

Rotavīrusu seroloģiskā binārā klasifikācija balstās uz VP4 un VP7 OBV antigēnām īpašībām. Pēc VP7 rotavīrusi tiek sadalīti G tipos (VP7 ir glikoproteīns, angļu glycoprotein), bet pēc VP4 ir sadalīts P tipos (OBV, kas ir jūtīga pret proteāzēm, (angļu protease-sensitive).

Pēdējos gados seroloģiska binārā klasifikācija bija nomainīta uz ģenētisko bināro. Pašlaik iz zināmi 27 G-genotipi (G1-G27) un 35 P-genotipi (P1-P-35). Cilvēkiem kaut 1 reizi bija izdalīti 10 G-tipi un 11 P-tipi. (Hoshino, 2000)

Rotavīrusiem ir izteikta serotipu un genotipu daudzveidība. Dēļ tā ka rotavīrusa genoms ir segmentēts, teoretiski VP4 un VP7 gēni var veidot milzīgu skaitu šo OBV kombināciju – dažādus serotipus. Praktiski izdevās identificēt ne vairāk kā 50 G/P kombināciju, tikai 4 no tām ir ievērojama izplatība. Tas ka *in vivo* cirkulācijā ir raksturīga tikai noteiktiem serotipi, norāda, ka tikai daži VP4 un VP7 varianti piešķir rotavīrusiem nepieciešamas īpašības, lai tie varētu izdzīvot arī kuņģa-zarnu traktā. Lielākā rotavīrusu infekciju daļa ir saistīta ar G1P, G2P, G3P, G4P, G9P genotipiem. Un visbiežāk rotavīrusu infekcija ir saistīta ar G1P genotipu. (Маянский et. al., 2015)

1.3. Epidemioloģija

Rotavīruss A, kas 90% izraisa rotavīrusu infekciju cilvēkiem, ir plaši izplatīts visā pasaulē. (Leung et.al., 2005) Katru gadu tiek reģistrēti līdz 25 miljoniem slimības gadījumu, no tiem 600-900 tūkst. ar letālu iznākumu, kas īpaši attiecas uz cilvēkiem ar novājinātu veselību. (Тихонов, 2010). Katru gadu rotavīruss izraisa miljoniem caurejas gadījumu valstīs ar zemu attīstības līmeni, kā rezultātā gandrīz 2 miljoni cilvēku tiek hospitalizēti un no tiem 453 tūkst. ir bērni vecumā līdz 5 gadiem. Tie ir apmēram 40% no visiem hospitalizācijas gadījumiem, kas ir saistīti ar caureju bērniem līdz 5 gadu vecumam visā pasaulē. (UNICEF/WHO, 2009).

Pie galvenajiem infekciozas caurejas izsaucējiem, tajā skaitā ar letālu iznākumu, tiek pieskaitīti – rotavīruss, norovīruss, enterālie un enterotoksikogēni E. coli, kuri ir pasaules mērogā atbildīgi par vairāk nekā 50% no visiem caurejas gadījumiem un ar to smago formu saistītiem nāves gadījumiem bērniem līdz 5 gadu vecuma. Starp šiem patogēniem līderis ir rotavīruss, kas veido 39,4 no kopējā caurejas epizožu skaita. (Claudio F, et. al., 2013).

Līdz piecu gadu vecumam gandrīz visi bērni pārslimo ar rotavīrusu infekciju.

Rotavīruss ir galvenais smagas caurejas cēlonis zīdaiņiem un bērniem – 50% gadījumos izsauktai caurejai ir nepieciešama hospitalizācija, 37% gadījumos ir letāli iznākumi caurejas dēļ. Zēni tiek hospitalizēti divas reizes biežāk nekā meitenes. (Parashar U.D. et. al., 2006)

1.4. Inficēšanas mehānismi

Galvenais vīrusa pārnēsāšanas mehānisms – fekāli-orālāis. Šīs inficēšanas mehānisms ir raksturīgs lielākai GI trakta infekciju daļai. (Михайлова, 2014)

Raksturīgie izplatīšanas ceļi ir kontaminēts ūdens, pārtika, pārtikas gatavošanas vai glābšanas noteikumu neievērošana, virsmas, mantas, netīras rokas. Uz pārtikas produktiem vīruss var izdzīvot līdz vienam mēnesim, bet dažu priekšmetu virsmās līdz septiņām nedēļām (Vīksna et al., 2016)

Iespējama infekcijas pārnesana gaisa - pilienu vai gaisa - putekļu ceļā. (SPKC)

1.5. Patogēnēze

Vīrusu trīsslāņu olbaltumvielu apvalks padara tos noturīgus pret gremošanas fermentiem un kuņģa skābo vidi.

Galvenokārt, rotavīrusi replicējas zarnu traktā, inficējot tievo zarnu enterocītu bārkstiņas un izraisot to bojāeju. Tas sekmē epitēlija strukturālas un funkcionālas izmaiņas. (Greenberg H.B, 2009)

Vairāki vīrusu faktori izraisa šķidro vēdera izeju. Enterocītu bojāeja raisa malabsorbcijas attīstību. Vīrusa olbaltumvielas toksīns NSP4 inducē kalcija atkarīgo hlora kanālu sekrēciju, traucē ūdens reabsorbciju, kas ir mediēta pateicoties nātrija-glikozes kotransportierim SGLT1. NSP4 acīmredzami samazina disaharīdu membrānu mikrobārkstiņu aktivitāti un, iespējams, aktivē enterālās nervu sistēmas kalcija atkarīgos sekretoros refleksus. (Gregorini, 1997).

Ir raksturīgs arī laktāzes tranzitors deficīts (ko normā sintezē enterocīti zarnu trakta lūmenā), kas saglabājas dažas nedēļas. (Farnworth, 2008)

1.6. Imunitātes veidošana

Rotavīrusu infekciju pavada vietēja (bez AV veidošanas) un vispārēja imūnreakcija. Pirmās idejas par imunitātes veidošanos pret rotavīrusiem izveidojās, novērojot bērnu dabisko inficēšanās un reinfekcijas dinamiku.

Autori novēroja 200 bērnu pirmajos 2 dzīves gados, reģistrējot rotavīrusa infekcijas rašanos un ar to saistīto imūno reakciju. Primārā inficēšana bieži noveda pie akūta gastroenterīta, bet samazināja smaguma pakāpi reinfekcijas gadījumā. Bērniem, kas jau 2 reizes pārslimoja ar rotavīrusu infekciju, vairs nebija smagas vai mērenas formas. Imunitāte tiek veidota neatkarīgi no slimības norises: ar vai bez simptomiem. Tādējādi asimptomātiskas rotavīrusa infekcijas atbalsta patogēna cirkulāciju cilvēkiem, nodrošinot populācijas imunitāti. (Маянский et. al., 2015)

Inficēšana stimulē humorālo imūno atbildi, veidojas antivielas pret VP7 un VP4, galvenokārt A un G klases (IgG un IgA) imūnglobulīni. Pēc primārās inficēšanas veidojas speciālās antivielas, kas krusteniski reaģē arī uz citiem rotavīrusa tipiem.

Vissvarīgākais aizsargmehānisms pret rotavīrusa infekciju ir gļotādas IgA antivielu veidošanos zarnās. Lielākā daļa zarnu IgA iedarbojas uz iekšējo rotavīrusu proteīnu VP6. (Holloway and S. Coulson, 2013)

1.7. Slimības izpausmes

Slimības gaitā izšķir trīs etapus:

- 1) Inkubācijas periods (parasti 1-5 dienas)
- 2) Akūts periods (3-7 dienas, ja ir smaga forma – vairāk par 7 dienām)
- 3) Atjaunošanas periods pēc slimības

Rotavīrusu infekcijai ir raksturīgs akūts sākums – vemšana, pēkšņs temperatūras pacēlums, caureja – pirmajā dienā šķidra, dzeltenā krāsā, otrajā, trešajā dienā – pelēkdzeltena un pēc konsistences atgādina māli. Lielākai daļai parādās arī iesnas, rīkles apsārtums, sāpes rīšanas laikā. Akūtā periodā ir apetītes trūkums un izteikts vājums. (Vīksna, 2011)

Pētījumi parādīja, ka lielāki rotavīrusa uzliesmojumi parādās tieši pirms gripas uzliesmojumu sākuma, tāpēc bija iedots neoficiāls nosaukums – “Zarnu gripa”. Fēces un urīns ir līdzīgi hepatīta simptomātikai – gaišas fēces, tumšs urīns. Bieži rotavīrusa simptomi ir sekojošie un parādās pēc kārtas: bērns pamostas ar izteiktu vājumu, ir kaprīzs, vemšana sākas no rīta, un ir iespējama pat tukšā dūšā. Vemšana var būt ar gļotu piejaukumu. Apetīte samazināta, pēc ēdiena parādās bieža vemšana ar nesagremotas pārtikas daļiņām. Vemšana sākas arī pēc ūdens dzeršanas (ja izdzertais tilpums pārsniedz 50 ml). Parādās temperatūra, kura vakarpusē var sasniegt pat 39 C. (Михайлова, 2006)

Pie rotavīrusa infekcijas temperatūra ir stabila un samazināt to ir ļoti grūti. Paaugstinātā temperatūra var saglabāties līdz 5 dienām.

Pie simptomiem pievienojas caureja, ar dzeltenīgu nokrāsu un nepatīkamu smaku, var būt sāpes vēderā. Maziem bērniem, kuri nevar paskaidrot, kas viņiem sāp, sāpju pazīmes ir – raudāšana un pulsējošs vēders. Bērns kļūst raudulīgs un viegli aizkaitināms, jau otrajā dienā parādās miegainība. (G. Boyce, 2019)

Ja bija veikta pareizā ārstēšana, tad rotavīrusa infekcija beidzas jau 5-7 dienā.

1.7.1. Klīniskas izpausmes bērniem dažādu vecuma grupās

Pirmsskolas vecuma bērniem rotavīrusa infekcija var izpausties dažādi, tas ir atkarīgs no vecuma un organisma stāvokļa.

Bērni vecuma no 1 līdz 3 gadiem, tāpat kā zīdaiņi, ir ļoti jutīgi pret rotavīrusu infekciju un parasti slimo ar vidējo vai smagu formu.

Bērni no 3 g.v. līdz 7 g.v. pārslimo ar rotavīrusu infekcijas vieglām formām.

Vecums	No 1 g.v. līdz 3 g.v.	No 3 g.v. līdz 7 g.v.
Sākums	Akūts	Akūts
Zarnu sindroms	Zarnu sindroms no vidējas līdz smagai formai. Ilgst trīs – piecas dienas.	Izpaužas ar vidējo vai vieglu formu. Parasti ilgums ir ne vairāk par trim dienām.
Intoksikācijas sindroms	Izteikta organisma intoksikācija. Var saglabāties līdz četrām dienām.	Intoksikācijas sindroms izpaužas ar vidēju vai vieglu formu. Parasti ilgst vienu – divas dienas.
Izvešošānās	Pilna izvešošānās pēc vienas nedēļas	Izvešošānās uz ceturto – piekto dienu

Tabula 3. Galvenās atšķirības rotavīrusa infekcijas gaitā bērniem dažādās vecuma grupās. (Михайлова, 2014)

Rotavīrusa infekcijai (līdz 3 g.v.) ir akūts sākums. Pirmajā dienā temperatūra var uzkāpt līdz 38-39 C un saglabājas no divām līdz četrām dienām. Tad temperatūra samazinās līdz subfebrilai (37,1 – 38 C). (CDC)

Rotavīrusa infekcijai (pēc 3 g.v.) arī ir akūts sākums, bet temperatūra parasti nepaceļas augstāk par 38 – 38,5 C. Temperatūra saglabājas līdz divām dienām.

Rotavīrusa infekcija lielākā mērā iedarbojas uz gremošanas trakta gļotādu, izraisot gastroenterītu, tāpēc zarnu simptomi ir visizteiktākie.

Rotavīrusa zarnu simptomi:

- Vemšana
- Caureja
- Sāpes vēderā
- Meteorisms

Simptoms	Bērni no 1 g.v. līdz 2 g.v.	Bērni no 2 g.v. līdz 7 g.v.
Vemšana	Vemšana sakas pirmās stundās pēc temperatūras pacēluma. Biežums ir no trim līdz septiņām reizēm	Parādās pirmajā slimības dienā kopa ar temperatūru. Bieži vemšana ir vienreizēja un

	dienā. Parasti vemšana beidzas otrajā dienā, bet slikta duša saglabājas vēl dažas dienas.	ir uzreiz pirms caurejas sākšanās. Slikta duša saglabājas līdz trim dienām.
Caureja	Caureja paradās pirmajā slimības dienā. Defekācija notiek pēkšņi un spontāni. Vēdera izeja ir no šķidras līdz ūdeņainai. Lielā daudzumā un ar nepatīkamu smaku. Caurejas biežums 10-15 reizes/d, pie smagas formas – līdz 25 x/d. Caureja beidzas pēc trim - četrām dienām.	Caureja paradās pirmajā slimības dienā. Defekācija notiek pēkšņi un spontāni. Vēdera izeja dzeltena vai brūna, putrveidīga, ar nepatīkamu smaku. Caurejas biežums divas – trīs reizes dienā (ne vairāk par 5 x/d). Caureja beidzas pēc divām – trim dienām.
Sāpes vēderā	Parasti bērni līdz 2 g.v. nevar ar vārdiem pateikt par sāpēm vēderā, tāpēc sāpju laikā bērns tur rokas pie vēdera, pietupējās, saliecas.	Bērns var sūdzēties par spastiskām sāpēm vēderā. Pēc intensitātes sāpes ir mērenas vai vieglas. Mazākiem bērniem sāpes būs ap nabu, bet vecākiem – pa visu vēderu.
Meteorisms	Izteikti uzpūsts vēders	Mērena vēdera uzpūšana

Tabula 4. Rotavīrusa zarnu simptomu raksturojums bērniem līdz septiņiem gadiem (Firsts J, 2010)

Biežas caurejas un vemšanas dēļ pie rotavīrusa infekcijas notiek ātra organisma atūdeņošanās – dehidratācija. Āda, lūpas un mēle kļūst sausi. Bērns kļūst apātisks, atsakās no ēdiena. Paātrinās sirdsdarbība un elpošanas frekvence. Visvairāk pakļauti dehidratācijai bērni vecumā no diviem līdz trim gadiem, ka arī bērni ar mazu ķermeņa svaru.

1.7.2. Dehidratācijas klasifikācija

Ņemot vērā, ka mazi bērni ne vienmēr var pateikt par simptomiem, bet akūta RV izraisīta gastroenterīta gadījumā ir ļoti svarīga, pēc iespējas atrakā, rehidratācijas uzsākšanā, ir izstrādātas dažas klasifikācijas sistēmas, kas palīdz atdiferencēt tekošo bērna stāvokli un nepieciešamību pēc šķidruma dotajā brīdī.

Tabula 5. Dehidratācijas klasifikācijas pēc ESPGHAN

Pazīmes	Nav	Neliela	Smaga
Vispārējais stāvoklis	Apmierinošs, aizkaitināms, nemierīgs	Nemierīgs, aizkaitināms	Letarģisks, vājš vai bezsamaņa
Acis	Normālas	Iekritušas	Izteikti iekritušas, sausas
Asaras	Ir	Trūkst	Trūkst
Mute/mele	Mitra	Sausa	Ļoti sausa
Slāpes	Dzer labi, nav slapju	Slāpes, grib dzert	Dzer slikti vai nespēj dzert
Āda	Pincetes tests – izlīdzinās nekavējoties	Izlīdzinās lēnām	Izlīdzinās ļoti lēnām
Masas zudums %	<5%	5-10%	>10%

Tabula 6. Dehidratācijas klasifikācija pēc American Subcommittee on Acute Gastroenteritis

Pazīmes	Viegla, masas zudums 3-5%	Vidēja, masas zudums 6-9%	Smaga, masas zudums >10%
TA	Norma	Norma	Norma vai samazināts
Pulss	Norma	Norma vai nedaudz samazināts	Vidēji samazināts
Sirdsdarbība	Norma	Paātrināta	Paātrināta
Ādas turgors	Norma	Mazināts	Mazināts
Lielais avotiņš	Norma	Iekritis	Iekritis

Ģlotādas	Viegli sausas	Sausas	Sausas
Acis	Norma	Iekritušas	Dziļi iekritušas
Mentālais stāvoklis	Norma	Norma vai apātisks	Normāls līdz letarģisks vai komatozs
Diurēze	Nedaudz samazināta	<1 ml/kg/h	<< 1 ml/ kg/h
Slāpes	Nedaudz paaugstinātas	Vidēji paaugstinātas	Stipras vai pārāk letarģisks

Tabula 7. Dehidratācijas klasifikācijas pēc PVO

Dehidratācijas nav	Neliela dehidratācija	Smaga dehidratācija
Nav pietiekami pazīmju, lai klasificētu par nelielu vai smagu dehidratāciju	Divas vai vairāk šādas pazīmes: <ul style="list-style-type: none"> • Nemierīgs, aizkaitināts • Iekritušas acis • Labprāt dzer • Pincetes simptoms lēni izlīdzinās 	Divas vai vairāk šādas pazīmes: <ul style="list-style-type: none"> • Letarģija/bezsamaņa • Iekritušas acis • Vāji vai nespēj padzerties • Pincetes simptoms izteikti lēni izlīdzinās (>2s)

1.8. Terapijas principi

Akūta gastroenterīta pacienta galvenā problēma ir dehidratācija, tāpēc galvenais terapijas mērķis ir dehidratācijas novēršana – rehidratācijas terapija. Visiem pacientiem ar vemšanu un caureju ir nepieciešama šķidruma un elektrolītu aizvietošana un pirmais ārstēšanas veids ir orālā rehidratācija. (Zadavska, 2013)

1.8.1. Orālā rehidratācijas terapija (ORT)

Orālā rehidratācijas terapija (ORT) ietver zaudēta ūdens un elektrolītu atjaunošanu, lai to izdarītu lieto orālos rehidratācijas sāļus (ORS). ORS nozīmē šķīdumu, kas satur organiskas izšķīdinātas vielas (piemēram, ogļhidrāti vai aminoskābes) un nātrija hlorīds. Šīs izšķīdinātas vielas piedalās zarnu darbībā un veicina ūdens un sāls absorbciju.

Parasti ORS šķīdums satur glikozi un NaCl noteiktajā koncentrācijā.

Pētījumos bija pierādīts, ka saņemot zemas osmolaritātes šķīdumus samazina atkārtotas vemšanas un caurejas epizodes, tāpēc rekomendē izmantot zemas osmolaritātes ORT. Par zemas osmolaritātes šķīdumu tiek pieņemti šķīdumi ar osmolaritāti <270 mOsm/L (piem. Rehydron – 260 mOsm/L). (Zavadska 2013)

Rekomendācijas primārai dehidratācijas prevencijai bērniem ar akūtu gastroenterītu bez klīniskas dehidratācijas:

- Turpināt zīdīšanu vai ēdināšanu ar mākslīgajiem maisījumiem;
- Iedrošināt bērnu regulāri lietot šķidrumu;
- Nedot augstas osmolaritātes dzērienus (>270 mOsm/L), gāzētus dzērienus;
- Dzirdināšanai papildus ikdienas šķīdumiem lietot ORS – Rehydron – 1 paciņa uz 1 ūdens litru – jādod dzer 50 ml pēc katras caurejas.

PVO pieņem, ka šķidruma zudumi pacientam ar vieglas pakāpes dehidratāciju ir līdz 5% no bērna ķermeņa masas, iesaka ORT veikt 4 st laikā, kad jāsaņem 50 ml/kg ORS šķidruma deficīta kompensācijai un pāriet uz uzturošo šķidruma apjomu 24 st laikā, kad ir segti deficīta zudumi.

ORT kontraindikācijas:

- Smagi asinsrites traucējumi;
- Šoks;
- Bezsamaņa;
- Nepārtraukta vemšana
- Zarnu parēze;

Svars (kg)	Apjoms 24h	Apjoms 1 st
0-10	100 ml/kg	4 ml/kg 1 stundā
10-20	1000 ml + 50 ml/kg uz katru kg >10	40 ml + 2 ml/(kg>10)

>20	1500 ml + 20 ml/kg uz katru kg >20	60 ml + 1 ml/(kg >20)
-----	---------------------------------------	-----------------------

Tabula 8. Uzturošā šķidrums daudzuma aprēķināšana (Zavadska et. al., 2014)

	Apjoms	Ātrums
Deficīta kompensācija 4 st laikā	500 ml	125 ml/h
Uzturoša 24h laikā	1000 ml	40 ml/h
Kopējais apjoms pirmajās 4h	660 ml	165 ml/h

Tabula 9. Piemērs ORT – 10 kg smags pacients ar vieglu dehidratāciju

ORT laikā, pacientiem ar akūtu gastroenterītu, ir ļoti svarīgi regulāri klīniski novērtēt pacientu, jo, ja neizdevās ORT vai pacienta vispārējais stāvoklis pasliktinās, tad nepieciešams veikt rehidratāciju caur nazogastrālo zondi vai, smagos gadījumos, intravenozu rehidratāciju.

1.8.2. Intravenoza rehidratācijas terapija (IVRT)

IVRT sāk ar izotoniskiem šķīdumiem (0,9 NaCl vai Ringera laktāts vai acetāts) deficīta kompensācijai un uzturēšanai:

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

Intravenozas šķidrums ievades ātrums svārstās 2-5 st robežas 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. (Zavadska et. al., 2014)

1.8.3. Medikamentu lietošana

Toksīnu izvadīšanai no GI trakta tiek nozīmēta aktivēta ogle, smecta.

Aktivēta ogle – bērniem pirmsskolas vecumā 3 tab 3x/d. Nedrīkst lietot vienlaikus ar citiem perorāliem medikamentiem, jābūt atstarpei vismaz 4-6 st. (Zavadska u.c. 2014)

Smecta – bērniem, līdz pirmsskolas vecumā tiek nozīmēta pa četrām paciņām pirmās trīs slimības dienās, tad devu samazina uz 2 paciņām dienā. Ārstēšanas ilgums no piecām līdz 17 dienām.

Pacientiem ar rotavīrusa infekciju, īpaši akūtā fāzē, ieteicams gultas režīms un miers. No pārtikas jāizslēdz visus piena saturošus produktus, ka arī gāzes veidojošus produktus (kafija, rudzu maize, visi kāpostu veidi). Arī nedrīkst lietot gāzētus dzērienus, jo tie kairina zarnu un pastiprina peristaltiku. Ir ieteicams lietot putras, dārzeņu zupas, nelielās porcijās. (Новикова, 2005)

1.9. Diagnostika

Viens no rotavīrusu infekcijas diagnostikas pamātmētdēm imunfermentatīva analīze (ELISA), kas ļauj atrast rotavīrusa antigēnus izmeklējamā materiālā. Šī ir diezgan vienkārša un ļoti jutīga metode rotavīrusa infekcijai agrīnai diagnostikai.

Izmeklējamais materiāls: biomateriāls priekš ELISA rotavīrusu infekcijas laikā tiek ņemtas fēces. (Miguel G O'Ryan, 2015)

Ir vairāki pacienta fēču savākšanas noteikumi, lai iegūtu precīzus un ticamus ELISA rezultātus.

Galvenie fēču paraugu ņemšanas ieteikumi:

- Biomateriālu jāņem 72 stundu laikā no slimības
- Pēc defekācijas fēces ievieto sterilā konteinerā izmantojot sterilu koka vai stikla nūju
- Biomeateriāla daudzums – viens-divi gramī
- Ņemta parauga uzglabāšana un transportēšana tiek veikta zemā temperatūrā (2-8 C)
- Biomateriālu ņemšanu jāveic pirms antibiotiku vai citu terapeitisko zāļu lietošanas.

Analīzes mērķis – galvenais ELISA analīzes mērķis ir rotavīrusa izraisītas infekcijas laboratoriska diagnostika. Izmantojot šo metodi ir iespējams noteikt vai pacienta organisms ir inficēts ar rotavīrusu infekciju, inkubācijas vai akūtas fāzes laikā. Arī ar ELISA metodi var noteikt asimptomātiskus rotavīrusa nesējus. (Михайлова, 2006)

Iegūtie rezultāti varētu būt:

- Pozitīvie - izmeklēta fēču paraugā ir liela rotavīrusa antigēnu koncentrācija
- Negatīvi- izmeklēta fēču paraugā nav rotavīrusa antigēnu
- Nedefinēti – izmeklēta fēču parauga ir maz rotavīrusu antigēnu. Tad jāņem jaunu paraugu

Rezultātu interpretācija:

- Pozitīvie rezultāti norāda uz rotavīrusa infekcijas akūtu fāzi.
- Negatīvie rezultāti parasti nozīmē, ka pacientu organismā nav rotavīrusu infekcijas un simptomus izraisa cits aģents. Bet, ja klīniska simptomātika un epidemioloģiskie dati liecina par rotavīrusu infekciju, atkārtoti jātaisa ELISA.

Citās metodes, kā PCR vai elektron mikroskopija, tiek lietoti pārsvara klīniskos pētījumos.

1.10.

Profilakse

- 1) Vakcinācija pret rotavīrusu;
- 2) Personīgās higiēnas ievērošana – rūpīga roku mazgāšana ar siltu ziepju ūdeni (pēc pastaigām, pēc tualetes apmeklēšanas, pirms ēdiena pagatavošanas un pirms ēšanas, pēc kontakta ar mājdzīvniekiem), ir ieteicams īsāk griezt nagus.
- 3) Jaundzimušajiem – drošs kuņģa-zarnu infekciju profilaktiskais pasākums ir krūts barošana. Mātes piens veicina normālu kuņģa-zarnu mikrofloras attīstību, paaugstina imunitāti, samazina uzņēmību pret patogēno mikrofloru.
Nodrošinot krūts barošanu ir jāievēro arī piena (krūts) dziedzeru higiēnu.
Ja bērns lieto uzturā mākslīgos piena maisījumus – ir ieteicams gatavot to vienai lietošanas reizei, jo, ilgi uzglabājot pagatavoto maisījumu, var notikt mikroorganismu savairošanās. Vislabāk maisījuma pagatavošanai izmantot destilētu ūdeni.
- 4) Tiklīdz bērns ir sācis pārvietoties patstāvīgi – rāpot, staigāt, ir nepieciešams biežāk veikt telpu mitro uzkopšanu un rotaļlietu dezinfekciju.
- 5) Līdz 1.5 gada vecumam ir jāsterilizē bērna ēšanas piederumi.

- 6) Jāievēro produktu uzglabāšanas noteikumi – nodrošināt produktu derīguma termiņu kontroli; termiski neapstrādātus un jau gatavus produktus ledusskapī uzglabāt atsevišķi – dažādos plauktos, lai novērstu to saskari.
- 7) Pirms ēdiena pagatavošanas - dārzeņus un augļus vislabāk nomazgāt ar karstu ūdeni un apstrādāt ar verdošu ūdeni. Tos var apstrādāt arī ar speciāliem ziepju šķīdumiem, kas paredzēti augļu un dārzeņu mazgāšanai. (Krumiņa, 2010)
- 8) Pēc gaļas un zivs gatavošanas ir nepieciešams nomazgāt rokas un izmantotos virtuves rīkus (nažus, dēļus griešanai un c.), kā arī ir ieteicams izmantot dažādus virtuves piederumus gaļas, dārzeņu, augļu, siera un maizes griešanai un pagatavošanai.
- 9) Ēdiena pagatavošanai ir jāizmanto tikai tīri virtuves piederumi un tīrs apģērbs.
- 10) Dzeršanai ir jāizmanto tīrs destilēts ūdens vai pudelēs pildīts ūdens (īpaši maziem bērniem).
- 11) Ir jāveic bērnu knupīšu apstrāde un sterilizācija.
- 12) Tualetes poda un bērnu podiņu mazgāšana un dezinfekcija pēc katras lietošanas reizes.
- 13) Ja mājās parādās rotavīrusa slimnieks, ir jāvēršas pēc medicīniskas palīdzības. Ir jānodrošina mitra grīdas un virsmu uzkopšana ar karstu ziepjūdens un sodas šķīdumu, rūpīga telpu vēdināšana. Inficētam pacientam ir jāpiešķir atsevišķi ēšanas piederumi. (Мельниченко П., 2012)

1.9.1. Vakcinācija

Pašlaik ir izstrādātas 3 orālās dzīvās vakcīnas (2 no tām tiek lietotas Latvijā): dzīvā novājinātā monovalenta vakcīna no cilvēka rotavīrusa G1P celma; cilvēka-vērša rekombinanta pentavalenta vakcīna; un dzīvā novājinātā monovalenta vakcīna no cilvēka rotavīrusa G9P celma.

Cilvēka monovalenta rotavīrusu vakcīna (PB1) bija iegūta ASV no izolēta rotavīrusa izolāta. Šis celms bija klonēts, novājināts un iekļauts Rotarix vakcīnās sastāvā. Rotavīrusa serotips G1P bija paņemts, jo visbiežāk tiek sastopams populācijā, un arī bija plānots, ka vakcīna inducēs serotipa specifisku imunitāti. (Маянский, 2015)

Pentavalentas rotavīrusu vakcīnas pamatu veido vērša rotavīrusa celms, kas bija rekombinēts (ģenētiska materiāla pārstādīšana) ar cilvēka rotavīrusu. Rekombinētu vīrusu veidošana ir iespējama, vīrusa genomā fragmentācijas dēļ un notiek vērša un cilvēka rotavīrusa kopīgas kultivēšanas laikā. Rezultātā iegūti vīrusi sāk ekspresēt cilvēka rotavīrusa

virsmas proteīnus. PB5 satur 5 dzīvus rekombinētus vīrusu celmus ar visizplatītākajiem VP7 (G1-G4) un VP4 (P) veidiem. Visā pasaulē šī vakcīna ir zināma ar nosaukumu Rotateg (Merk).

Sākumā veikti pētījumi Eiropā un ASV parādīja labu efektivitāti pret cirkulējošiem rotavīrusu celmiem tajā laikā (2014. gads).

Ļoti svarīgs ir arī drošības jautājums. Veiktie pētījumi parādīja, ka pēc vakcinācijas paaugstinās invagināciju risks – 1-5 gadījumi uz 100 tūkst. vakcinētu bērnu. Ņemot vērā šos datus, Pasaules veselības organizācijas eksperti uztaisīja analīzi – riski pret ieguvumiem, un secināja, ka ieguvumi no rotavīrusu vakcīnas vairākās reizēs pārsniedz retu invaginācijas risku, tāpēc vakcīnas bija rekomendētas lietošanai visā pasaulē.

Rotarix vakcīna

Zaļu forma un sastāvs:

Pulveris un šķīdinātājs iekšķīgai lietošanai, suspensijas pagatavošanai. Pulveris ir balts. Šķīdinātājs ir duļķains šķidrums ar baltām nogulsniem, kas lēni nosēžas, un bezkrāsainu virspusējo slāni.

Pulveris:

- Saharoze
- Dekstrāns
- Sorbīds
- Aminoskābes
- Barotne Dulbeccos Modified Eagle Medium (DMEM)

Šķīdinātājs:

- Kalcija karbonāts
- Ksantāna sveķi
- Sterils ūdens

Indikācijas – Rotarix ir paredzēts no sešu līdz 24 nedēļu vecu bērnu imunizācijai, lai veiktu rotavīrusu infekcijas izraisītu gastroenterītu profilaksi. (A.Baylis, 2011)

Devas un lietošana:

- Kursu veido divas devas – pirmā deva, sākot no sešu nedēļu vecuma, intervāls starp devām – 4 nedēļas. Vēlams veikt poti pirms 16 nedēļu vecumam, bet potēšana jāpabeidz līdz 24. nedēļai;
- Ir iespējams potēt arī priekšlaicīgi dzimušos, kuri dzimuši pēc 27. gestācijas nedēļas;
- Vakcīna paredzēta tikai perorālai lietošanai;

- Gadījumā, ja bērns atklepo vai atvemj vakcīnas lielāko daļu, tad tajā pašā vizītes laikā var dot vienu aizvietojošo;
- Nekādā gadījumā nedrīkst injicēt vakcīnu;
- Ja bērns saņem Rotarix pirmo vakcīnas devu, tad jāpabeidz ar to pašu vakcīnu, nevis citu vakcīnas veidu. (Flotkin, 2008)

Kontrindikācijas:

- Alerģija/ paaugstināta jutība pret vakcīnas aktīvo vielu
- Paaugstināta jutība pēc pirmās rotavīrusa vakcīnas ievadīšanas
- Zarnu invaginācija anamnēzē
- Iedzimtas kuņģa zarnu trakta anomālijas, kas nepadodas ķirurģiskai ārstēšanai
- Ja ir smags, iedzimts imūndeficīts
- Akūta infekcija, kas ir manifestēta ar drudzi – vakcināciju jāatliek līdz izveseļošanās brīdim
- Ja pašlaik ir caureja vai vemšana – vakcinācija jāatliek līdz izveseļošanās brīdim
- Pacienti ar retām iedzimtām patoloģijām – glikozes-galaktozes malabsorbciju, fruktozes nepanesamību vai saharozes-izomaltāzes nepietiekamību (European Medicines Agency, 2015)

Blakusparādību saraksts (European Medicines Agency, 2015)

Orgānu sistēmu grupa	Biežums	Blakusparādības
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Bieži	Caureja
	Retāk	Vēdersāpes, gāzu veidošana
	Ļoti reti	Invaginācija
	Nav zināms	Hematohēzija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Dermatīts
	Ļoti reti	Nātrene
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži	Uzbudinājums

Tabula 1. Blakusparādību saraksts (European Medicines Agency, 2015)

Biežuma apzīmējums

Ļoti bieži - $>1/10$

Bieži - $>1/100$ līdz $<1/10$

Retāk - $>1/1000$ līdz $<1/100$

Reti - $>1/10000$ līdz $<1/1000$

Ļoti reti - $<1/10000$

Rotateq vakcīna

Zāļu forma un sastāvs:

Šķīdums iekšķīgai lietošanai

Viena deva 2 ml satur: - rotavīrusa tipu G1, G2, G3, G4

Palīgvielas:

- Saharoze
- Nātrijs citrāts
- Nātrijs dihidrogēnfosfāta monohidrāts
- Nātrijs hidroksīds
- Polisorbāts 80
- Kultūras vide (satur neorganiskos sāļus, aminoskābes un vitamīnus)
- Attīrīts ūdens

Indikācijas – vakcīna ir indicēta bērniem, sākot no sešu nedēļu līdz 32 nedēļu vecumam.

(Крамарев и Загордонец, 2011)

Devas un lietošana:

- Nekādā gadījumā nedrīkst injicēt vakcīnu;
 - No dzimšanas līdz sešām nedēļām – nav indicēts lietot.
 - No sešām nedēļām līdz 32 nedēļām – kursu veido trīs devas
 - Pirmo devu var dot, sākot no sestās nedēļas un ne vēlāk par 12. nedēļu;
 - Starp devām jābūt 4 nedēļu intervālam;
 - Var ievadīt priekšlaicīgi dzimušiem (vismaz 25 gestācijas nedēļas), bet tikai pēc 6 nedēļām pēc piedzimšanas;
 - Ir ieteicams pabeigt trīs devu vakcināciju līdz 20-22 nedēļu vecumam.
- Nepieciešamības gadījumā pēdējo devu var dot līdz 32. nedēļai;

- Iesaka visu vakcinācijas kursu taisīt ar vienu vakcīnas veidu; (European Medicines Agency, 2015)

Kontrindikācijas:

- Alerģija/ paaugstināta jutība pret vakcīnas aktīvo vielu
- Paaugstināta jutība pēc pirmās rotavīrusa vakcīnas ievadīšanas
- Zarnu invaginācija anamnēzē
- Iedzimtas kuņģa zarnu trakta anomālijas, kas nepadodas ķirurģiskai ārstēšanai
- Ja ir smags, iedzimts imūndeficīts
- Akūta infekcija, kas ir manifestēta ar drudzi – vakcināciju jāatliek līdz izveseļošanās brīdim (Beķere, 2013)

Orgānu sistēmas klasifikācija	Biežums	Blakusparādības
Infekcijas	Bieži	Augšējā elpošanas trakta infekcijas
	Retāk	Rinofaringīts, vidusauss iekaisums
Elpošanas sistēmas traucējumi	Reti	Bronhospazms
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Caureja, vemšana
	Retāk	Hematohēzija, sāpes vēderā
	Ļoti reti	Invaginācija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Retāk	Izsitumi
	Reti	Urtikārija
Vispārējie traucējumi	Ļoti bieži	Drudzis

Tabula 2. Blakusparādību saraksts (European Medicines Agency, 2015)

Biežuma apzīmējums

- Ļoti bieži - $>1/10$
- Bieži - $>1/100$ līdz $<1/10$
- Retāk - $>1/1000$ līdz $<1/100$

- Reti - $>1/10000$ līdz $<1/1000$
- Ļoti reti - $<1/10000$
-

Abu vakcīnu mijiedarbība ar citām vakcīnām:

Var lietot vienlaikus ar jebkuru no sekojošām vakcīnām: difterijas-stingumkrampju-veselu šūnu garā klepus vakcīnu (DTPw), difterijas-stingumkrampju-acelulārā garā klepus vakcīnu (DTPa), b tipa Haemophilus influenzae vakcīnu (Hib), inaktivētu poliomiēlīta vakcīnu (IPV), B hepatīta vakcīnu (HBV), pneimokoku konjugēto vakcīnu un C serogrupas meningokoku konjugēto vakcīnu. Perorālās poliomiēlīta vakcīnas (OPV) nedaudz pavājina imūnreakcija pret rotavīrusu vakcīnu, bet saglabājas klīniskā aizsardzība pret rotavīrusu smagu gastroenterītu. (European Medicines Agency, 2015)

1.10.2. Vakcīnu nevēlamie blakusefekti:

Biežākas reakcijas – nemierīgums, šķidra vēdera izeja, retāk vemšana, vēdera pūšanās, sāpes vēderā, atgrūšana, samazināta apetīte. Parasti simptomi izzūd dažu dienu laikā un ārstēšana nav nepieciešama. Ķermeņa temperatūra parasti nepārsniedz 37,5 C.

Ja pēkšņi paaugstinās ķermeņa temperatūra (39,5-40), parādās izteikts nemierīgums, kas mijas ar miera periodiem, asiņaina caureja, vemšana, drudzis – tad jādomā par invagināciju, kas ir ļoti reta komplikācija. Steidzīgi nepieciešams sazināties ar ārstu. (BKUS bērnu vakcinācijas centrs, 2019)

2. MATERIĀLI UN METODES

Šajā retrospektīvajā pētījumā tika analizēti dati par 196 pacientiem, no kuriem 162 pārslimo ar rotavīrusu infekciju un 34 bija hospitalizēti citu GI slimību dēļ. Pacientu ambulatoras kartes bija apskatīti no 2012. līdz 2018. gada. Diplomdarbs tika uztaisīts uz divu pediatru prakses bāzes materiāliem.

Materiāli un metodes: Informācija par pacientiem tika iegūta no ambulatorām kartiņām no arhīvā materiāliem. Pētījuma bija izmantoti sekojošie pacientu dati:

- Vecums
- Dzimums
- Vai bija barots ar krūti līdz 6 mēnešiem
- Vai bija veikta vakcinācija
- Slimības norises īpatnības – vai bija hospitalizēts, kādā formā, cik ilgs laiks bija nepieciešams līdz pilnīgai izveseļošanai, caureju/vemšanu biežums, temperatūra, kādā veidā bija veikta rehidratācija.

Visi dati bija savākti un ierakstīti Microsoft Excel programmā, bez trešās personas klātbūtnes. Turpmākā datu analīze bija veikta IBM SPSS un MedCalc programmā.

Pētāma problēma – klīniskas ainas atšķirības vakcinētiem un nevakcinētiem bērniem

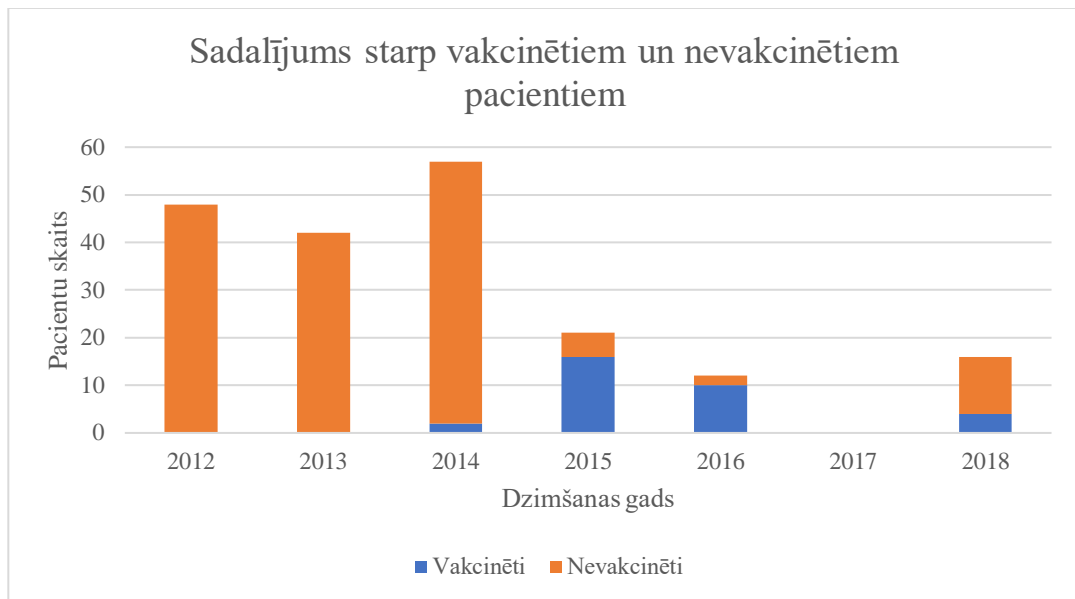
Darba hipotēze - Nevakcinētiem bērniem būs smagas slimības formas, līdz ar to hospitalizācija bija biežāka, nekā vakcinētiem

Darba mērķi:

- a) Noskaidrot rotavīrusu slimības biežumu vakcinētiem un nevakcinētiem bērniem;
- b) Izpētīt rotavīrusu slimības gaitu, hospitalizācijas biežumu un smaguma formas vakcinētiem un nevakcinētiem bērniem;
- c) Noteikt, cik efektīva ir rotavīrusu vakcīna

3. Rezultāti

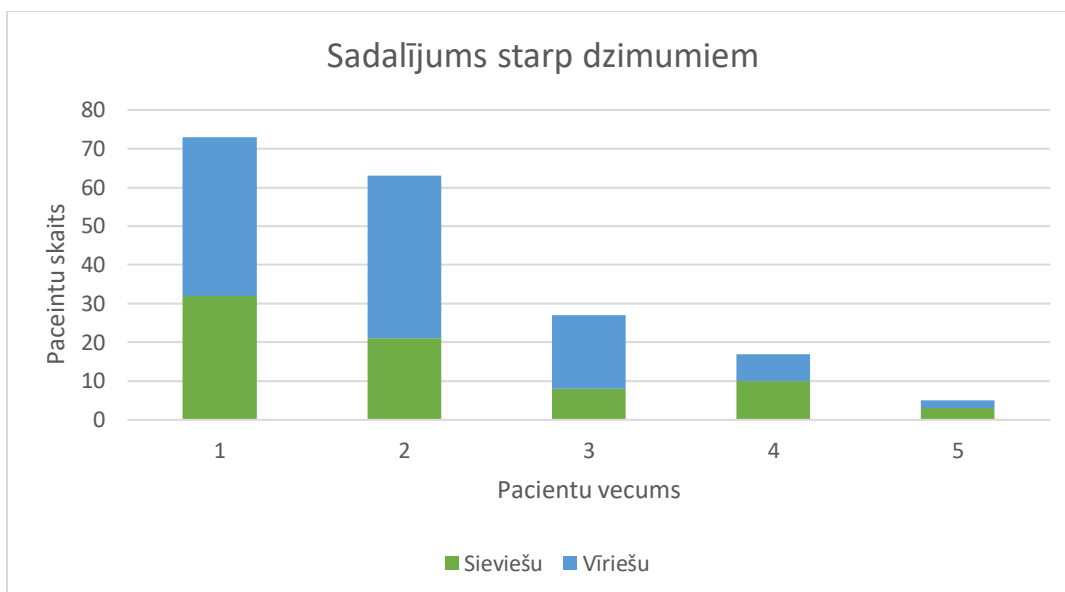
Pētījumā tika izskatīti dati par 986 pediatriem pacientiem, kuri tika iegūti no divām ģimenes ārstu praksēm. No šīs gadījumu kopas tika atlasīti 162 pacienti, kuri pārslimoja rotavīrusu, atrodoties mājās vai slimnīcā, un 34 pacienti, kuri tika hospitalizēti ar citas etioloģijas gastrointestinālām sūdzībām. Tātad, kopumā analīzei tika pakļauti 196 pacientu gadījumi, laika posmā no 2012. līdz 2018. gadam.



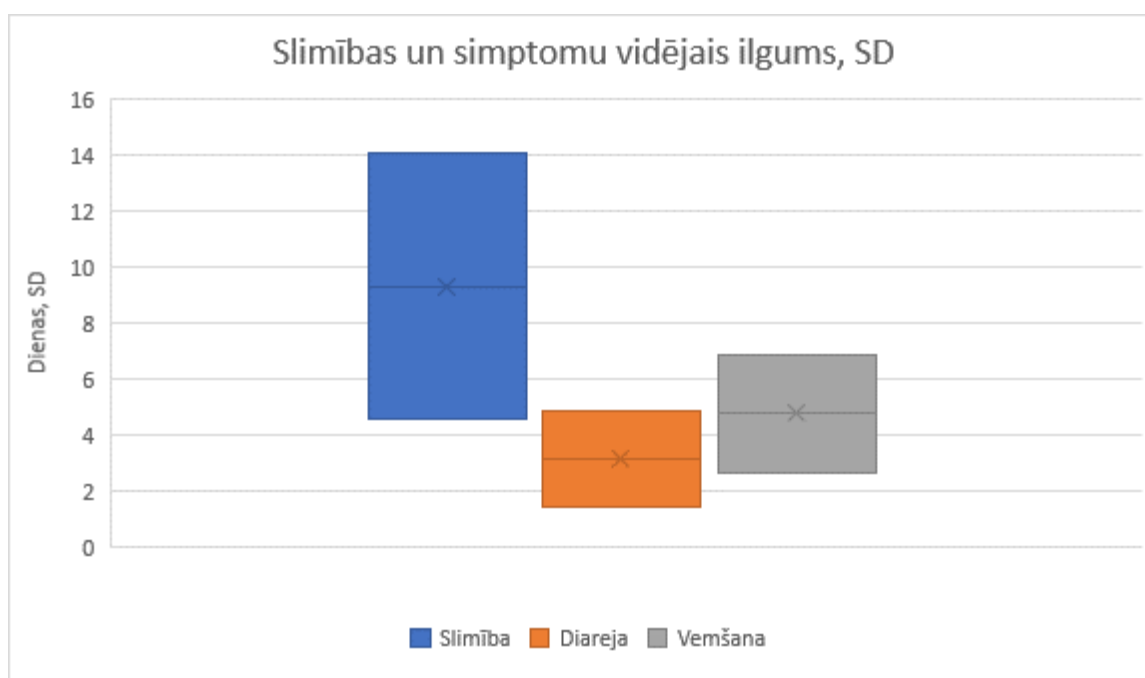
Attēls 1. Vakcinēto un nevakcinēto pacientu skaita sadalījums 2012. - 2018. gadā

Attēlā 1. ir redzams sadalījums starp vakcinētiem un nevakcinētiem pacientiem, kā arī ir redzams vakcinācijas sākumposms, kas noticis 2015. gadā. Kopumā, no analizējamiem gadījumiem tika vakcinēti 40 pacienti, jeb 20,4%.

Analizējamo pacientu gadījumu vidū, slimības laikā, vidējais pacientu vecums ir bijis 2,18 gadi (95% CI 2,007 - 2,36). Savukārt sadalījums starp dzimumiem atsevišķās vecuma grupās ir redzams Attēlā 2. Kopumā, no 196 pacientiem, 122 jeb 62,2% ir vīriešu dzimuma, savukārt 74 jeb 37,8% ir sieviešu dzimuma.



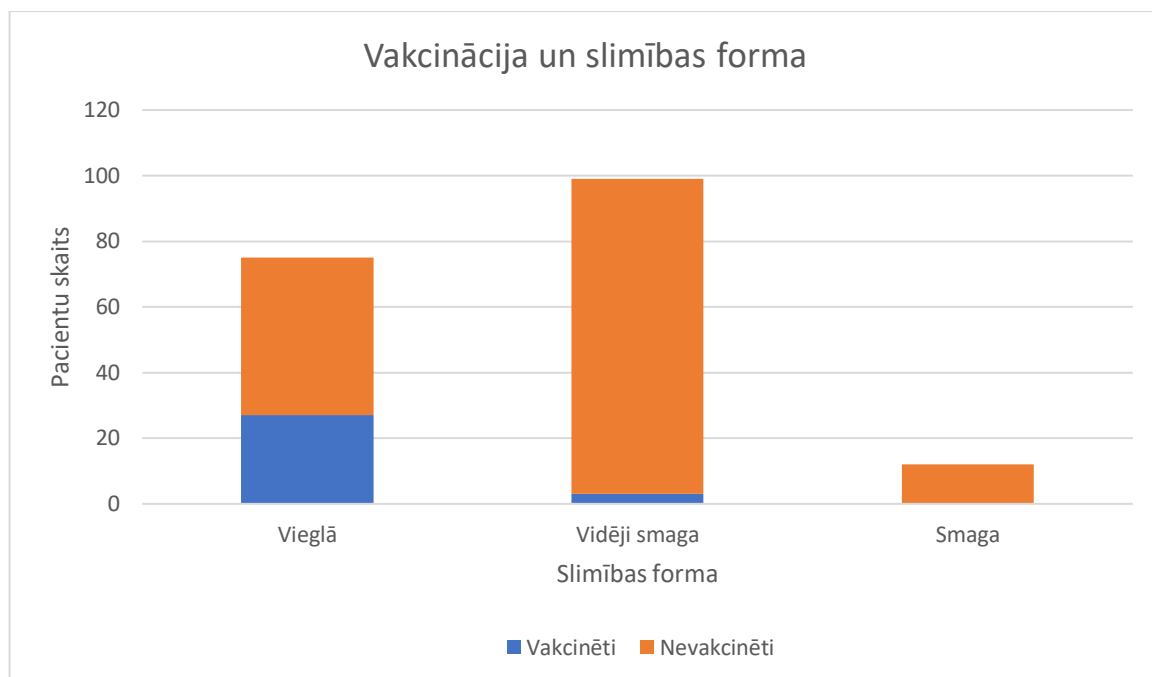
Attēls 2. Sadaliņums starp dzimumiem dažādās vecuma grupās



Attēls 3. Vidējais simptomu un slimības ilgums dienās un SD.

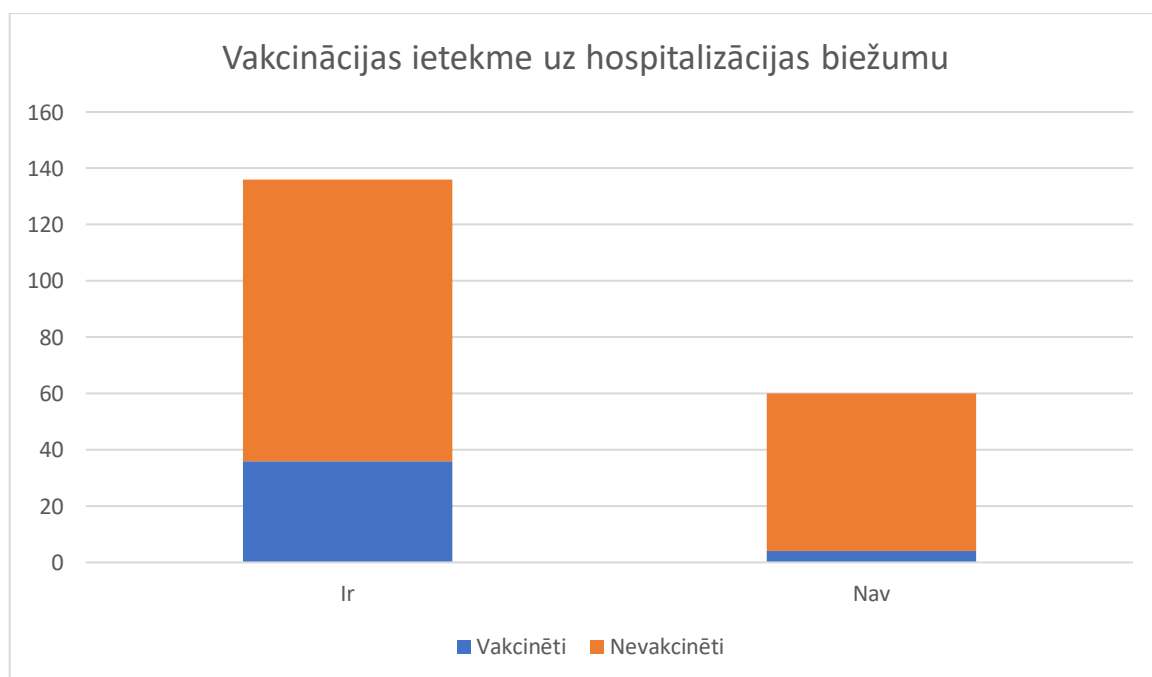
Attēlā 3. Var redzēt ka vidējais slimības ilgums pacientiem ir 9,3 dienas (SD = 4,7508), diareja ilga 4,78 dienas (SD = 2,0977) un vemšana 3,166 dienas (SD = 1,7433).

Pētījuma laika tika izskatīts arī slimības smagums un tā saistība ar iepriekš veikto vakcināciju. No 196 gadījumiem, 12 pacientiem (6,1%) bija smaga slimības forma, 109 (55,6%) bija vidēji smaga, un 75 (38,3%) bija viegla slimības forma. Slimības forma un vakcinācijas statuss ir apskatāmi Attēlā 4. Dati tika izvērtēti ar neparametrisko radītāju testu – Hī-kvadrāta testu. Iegūtā vērtība $p = 0,0001$ norāda uz datu statistisko ticamību.



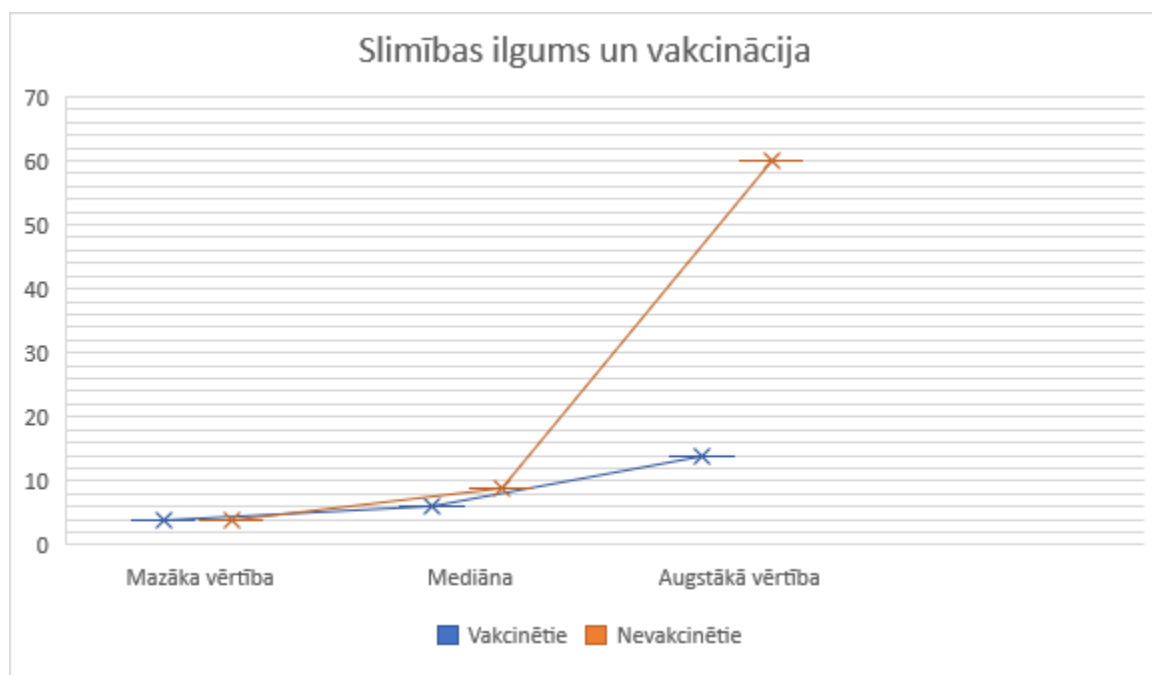
Attēls 4. Pacientu skaits ar vieglu, vidēji smagu un smagu formu, un informācija par vakcināciju.

No analizējamiem 196 gadījumiem, 136 pacienti (69,4%) tika hospitalizēti. No šiem gadījumiem 100 pacientiem (73,5%) nebija veikta rotavīrusa vakcīna. Šo parametru izvērtēšana notika caur Hī-kvadrāta testu ar Jitsa korekciju. Iegūtais $p = 0,0029$ norāda uz datu statistisko ticamību.



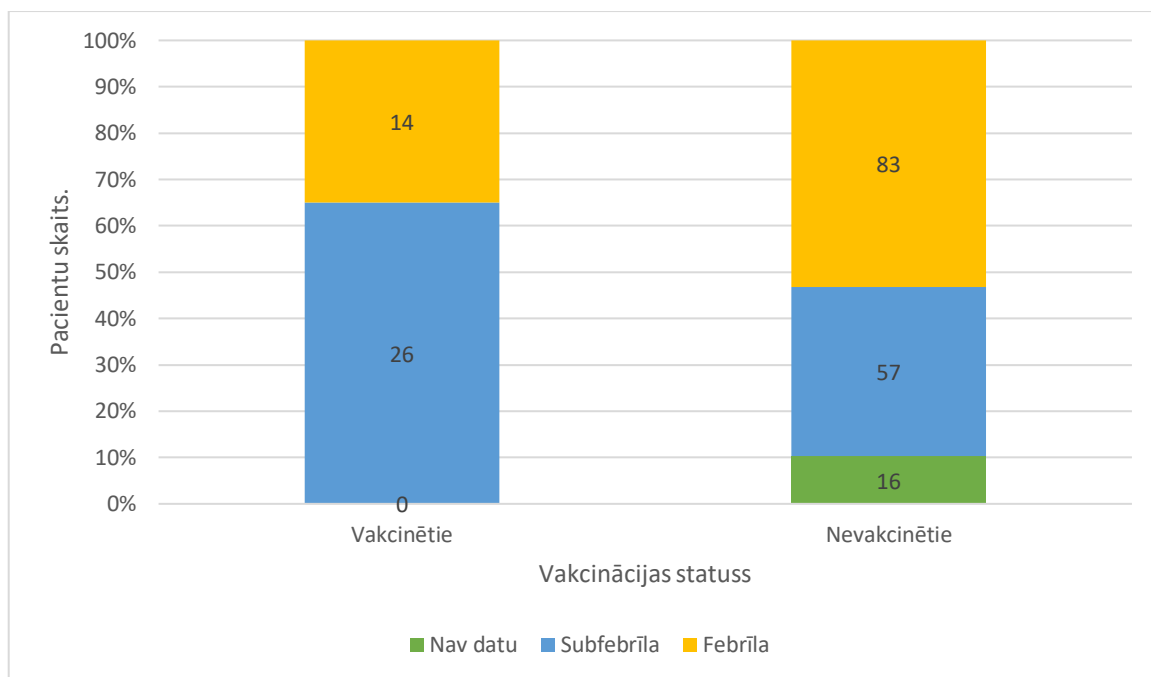
Attēls 5. Hospitalizācijas un vakcinācijas attiecība

Slimības ilguma atkarība no vakcinācijas tika izvērtēta izrēķinot mediānu, jo datiem bija nepareizs sadalījums. Šī radītājs bija 9,00 nevakcinētiem bērniem (CI 95% 9,00-10,00), savukārt vakcinētiem bērniem 6,00 (CI 95% 5,3389 -7,00). Dati ir apskatāmi Attēlā 6., kur redzams arī augstākais un zemākais slimības dienu skaits abām pacientu grupām. Statistiskā ticamība tika izvērtēta ar Manna-Vitnija U-testu. Iegūtais $p < 0,0001$.



Attēls 6. Slimības ilguma mediāna, mazākā un augstākā vērtība un vakcinācijas statuss.

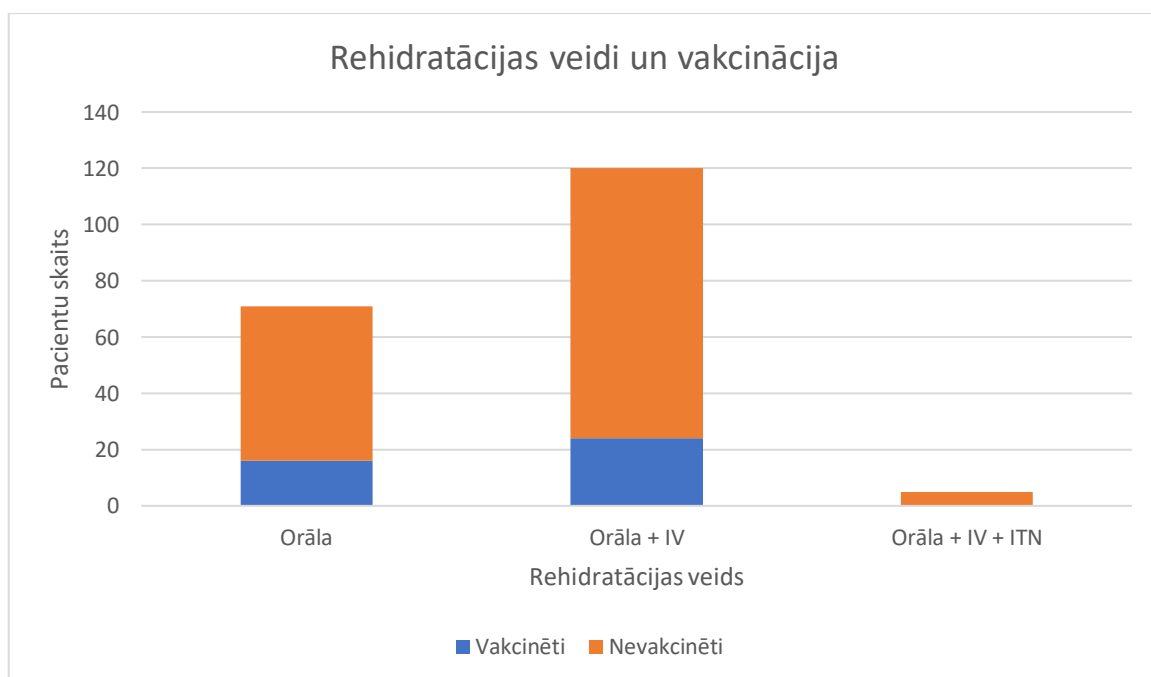
Izskatot vakcinācijas ietekmi uz pacientu ķermeņa temperatūru, tie tika sadalīti 2 grupās – febrīli un subfebrīli pacienti. No 196 pacientiem, 16 jeb 8,2% nebija pieejama informācija par temperatūru, savukārt kopumā 97 pacienti bija febrīli un 83 subfebrīli (skat. Attēls 7.).



Attēls 7. Procentuāls pacientu sadalījums pēc temperatūras un vakcīnas esamības anamnēzē

Šie parametri tika izvērtēti izmantojot Hī-kvadrāta testu. Iegūtais $p = 0,0021$, kas norāda uz datu statistisko ticamību.

Veicot dehidratācijas pakāpes izvērtēšanu pacienti tika iedalīti trīs grupās, pēc nepieciešamās terapijas veida – orālā (O) rehidratācija; orālā un intravenozā (IV); orālā, intravenoza un intensīvās terapijas nodaļā (ITN). Rezultāti redzami Attēlā 8. Tie tika izvērtēti ar Hī-kvadrāta testu ar $p = 0,4742$, kas norāda uz datu zemu statistisko ticamību.



Attēls 8. Rehidratācijas nepieciešamība pacientiem ar un bez vakcīnas.

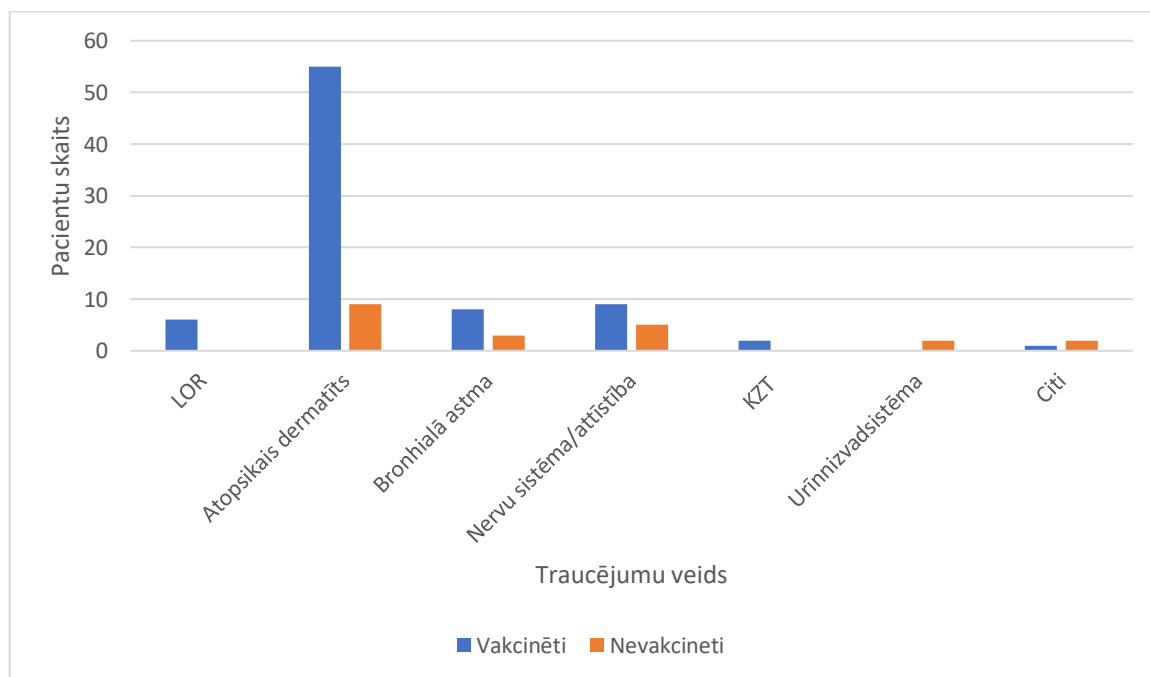
Vērtējot korelāciju starp atopiskā dermatīta diagnozi anamnēzē un vakcinācijas statusu, pacienti ar hroniskām saslimšanām tika sadalīti 2 grupās- pacienti ar atopisko dermatītu (arī kombinācijā ar citu diagnozi) un pacienti ar pārējām saslimšanām. No 64 pacientiem ar atopisko dermatītu 55 nebija vakcinēti.

Izvērtējot to ar Hī kvadrāta testu tika iegūts $p = 0,1473$, kas norāda uz statistiski maz ticamu rezultātu (skat. Tabula 1.)

	Atopiskais dermatīts (arī kombinācijā ar citu diagnozi)	Cita hroniskā saslimšana	Kopā
Vakcinēti (n)	9	12	21
Nav vakcinēti (n)	55	30	85
Kopā	64	42	106

Tabula 1. Pacientu vakcinācijas statuss un atopiska dermatīta klātbūtne

No 196 pacientiem 108 (55,1%) bija kādas hroniskas saslimšanas anamnēzē. Tie tika iedalīti grupās un atspoguļoti Attēlā 9. Visbiežāk sastopama saslimšana pacientu vidū bija atopiskais dermatīts ar 64 gadījumiem, jeb 59,2%.



Attēls 9. Hronisko slimību sadalījums starp vakcinētiem un nevakcinētiem pacientiem

4. Diskusija

Izvērtējot to kā saslimstība ir mainījies pēc 2015. gada, kad Latvijā tika ieviesta valsts apmaksātā rotavīrusa vakcīna, var redzēt strauju gadījuma skaitu kritumu. Līdzīgu situāciju novēroja Anglijas un Velsas rotavīrusa vakcīnas efektivitātes pētījumā (Atchinson et al., 2016), kur pēc vakcīnas pievienošanās imunizācijas programmai, reģistrēto gadījumu skaits sekojošos gados bija krities vairāk ka par 70%.ⁱ Tāds rezultāts ir sagaidāms valstīs, kur šo vakcīnu apmaksā valsts.

Lielākais pacientu skaits bija 1-2 gadu vecumā, un vidējais vecums saslimušajiem bija 2,18 gadi. Iespējams tas ir saistīts ar pirmsskolas iestāžu apmeklējuma uzsākšanu, kas nes sevī lielāku risku inficēties.

Slimības ilgums vidēji ir bijis 9,3 dienas, tomēr pētījumā tika konstatēts, ka pacientiem, kuri nav vakcinēti, slimības ilgums bija lielāks, kā arī maksimālais slimības ilgums (60 dienas) tika novērots nevakcinētam pacientam, kas norāda uz ilgāku atveseļošanās procesu.

Slimības smagums pacientiem, kuri ir vakcinēti pret rotavīrusu bija mazāks, lielai daļai pārslimojot vieglā formā un nevienam pacientam neslimojot smagi. Savukārt nevakcinētiem pacientiem, bija izteikts gadījumu pārsvars tieši vidēji smagas slimības formai. Šī atradne korelē arī ar Brazīlijā veikto pētījumu, kurā vakcinētiem pacientiem bija gan mazāks slimības ilgums, gan slimības smaguma forma. (M. C. A. Justino et al., 2016).

Svarīgi arī pieminēt to, ka lielāka daļa pacientu, kuriem bija nepieciešama hospitalizācija nebija vakcinēti, kas norāda uz imunizācijas pozitīvo ietekmi uz hospitalizācijas biežumu. Turklāt, vakcinētiem pacientiem retāk ir bijusi febrīla ķermeņa temperatūra un nevienam pacientam nebija nepieciešams uzturēties Intensīvās terapijas nodaļā.

Viena no atradnēm bija, ka lielai daļai pacientu bija arī pavadošās hroniskās saslimšanas, no kuriem izteiktais pārsvars bija atopiskais dermatīts, kas liek domāt par iespējamo saikni starp šīs diagnozes esamību un saslimstību ar rotavīrusu. Tomēr pētījumā laikā iegūtie dati nebija statistiski ticami.

5. Secinājumi

1. Rotavīrusa infekcija attīstās retāk pacientiem, kuriem tika veikta rotavīrusa vakcīna.
2. Pacientiem, kuri saņēma vakcīnu bija gan īsāks slimības laiks, gan mazāks hospitalizāciju skaits, gan arī vakcinētie bērni pārslimoja rotavīrusu vieglākā formā.
3. Pēc 2015. gada, kad rotavīrusa vakcīnu sākusi apmaksāt valsts, ir novērots straujš slimības gadījumu kritums, kas liecina par vakcīnas efektivitāti slimības prevencijā

Pētījuma laikā izvirzītā hipotēze apstiprinās – pacientiem, kuri nav vakcinēti slimība notiek smagākā formā un atveseļošanās prasa lielāku laiku.

6. Izmantotā literatūra un avoti

1. Beķere A., Firsts J., Freimane A., un citi Mācību materiāls. Jaunākās tendences vakcinācijā. Rīga: 2013. 61.lpp.
2. Firsts, J. Bērnu infekcijas slimības, to diagnostika, ārstēšanas principi un aprūpe ambulatorajā praksē. Rīga : Medicīnas apgāds, 2010. 100 lpp.
3. Krūmiņa, A., Ņileviča, A. Infekciju kontroles metodes nodrošināšana pacientu aprūpē. Rīga : Medicīnas apgāds, 2010. 83 lpp.
4. Vīksna, L., Majore, A., Krūmiņa, A., Sondore, V. Infekcijas slimības. Rīga: SIA "Medicīnas apgāds", 2011. 589 lpp.
5. Zavadska, Laizāne, Grope, Gardovska, Klīniskās rekomendācijas arūta gastroenterīta diagnostikai, novērtēšanai un terapijai bērniem, Latvijas Bērnu infektologu biedrība, RSU Pediatrijas katedra, 2014, lpp. – 12-15.
6. Dace Zavadska, Akūta caureja bērniem, žurnāls Medicīna, 2013.
7. Денисюк Н.Б. Генетическая характеристика ротавирусов группы а, циркулирующих в оренбургском регионе в сезон 2016—2017 гг. Детские инфекции. 2017;16(4):42-45.
8. Крамарев, Загордонец, Ротавирусная инфекция: эпидемиология и профилактика, Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца г/ Киев, 2011 год.
9. Мельниченко П. Гигиена с основами экологии человека. Москва: ГЭОТАР – Медиа, 2012. 751 стр.
10. Михайлова, Е. В. Ротавирусная инфекция у детей: современные представления о вопросах этиологии, патогенеза и профилактики заболевания / Е. В. Михайлова, Д. Ю. Левин // Инфекционные болезни. -2004.-Т. 4, №2.-С. 24.
11. Михайлова, Е. В. Современные подходы к терапии ротавирусной инфекции у детей до 3-х лет жизни / Е. В. Михайлова, Д. Ю. Левин // Вестн. С.-Петербур. гос. мед. академии им. И. И. Мечникова. 2006. - № 4. -С.119-124.
12. Новикова, Н. А. в Р.-типы ротавируса группы А человека и их распространение в Нижнем Новгороде и Дзержинске в 1997—2005 г. / Н. А. Новикова [и др.] // Вопросы вирусологии. 2007. - № 3. - С. 19-23
13. Тихонов, Виктор. Детей-инвалидов убил ротавирус Газета.ру 2010.

14. Q. Ashton Acton, Phd General Editor, (2013) Rotavirus: Insights for the Healthcare Professional, Atlanta, Georgia, p. 8-10.
15. Arch Virol Suppl, Natural history of human rotavirus infection, 1996
16. Christina J. Atchison, Julia Stowe, Nick Andrews, Sarah Collins, David J. Allen, Sameena Nawaz, David Brown, Mary E. Ramsay, Shamez N. Ladhani, Rapid Declines in Age Group–Specific Rotavirus Infection and Acute Gastroenteritis Among Vaccinated and Unvaccinated Individuals Within 1 Year of Rotavirus Vaccine Introduction in England and Wales, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 213, Issue 2, 15 January 2016, Pages 243-249, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiv398>
17. Claudio F. Lanata, Christa L. Fischer-Walker, Ana C. Olascoaga, Carla X. Torres, Martin J. Aryee. Global Causes of Diarrheal Disease Mortality in Children <5 Years of Age: A Systematic Review, 2013
18. Maria Cleonice A. Justino, Patrícia Brasil, Erika Abreu, Yllen Miranda, Joana D’Arc P. Mascarenhas, Sylvia F. S. Guerra, Alexandre C. Linhares, Clinical Severity and Rotavirus Vaccination among Children Hospitalized for Acute Gastroenteritis in Belém, Northern Brazil, *Journal of Tropical Pediatrics*, Volume 62, Issue 4, August 2016, Pages 276–281, <https://doi.org/10.1093/tropej/fmv098>
19. 67. Farnworth E.R. The evidence to support health claims for probiotics, *Journal of Nutrition journal.*, 2008., June (vol. 138, no. 6)
20. Greenberg H.B., Estes M.K. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination, *Gastroenterology*, 2009.
21. 66. Gregorini, L; Marco, J; Bernies, M; Cassagneau, B; Pomidossi, G; Anguissola, GB; Fajadet, J. The alpha-1 adrenergic blocking agent urapidil counteracts postrotational atherectomy "elastic recoil" where nitrates have failed, *American Journal of Cardiology journal.* — 1997.
22. Hoshino Y¹, Kapikian AZ, Rotavirus serotypes: classification and importance in epidemiology, immunity, and vaccine development, *J Health Popul Nutr.* 2000 Jun;18(1):5-14.
23. Gavan Holloway and Barbara S. Coulson, Innate cellular responses to rotavirus infection, *Journal of General Virology* (2013).

24. Leung A.K., Kellner J.D., Davies H.D. Rotavirus gastroenteritis, 2005., Vol. 22, no. 5., P. 476—487.
25. Miguel G O'Ryan, MD, Clinical manifestations and diagnosis of rotavirus infection, uptodate, 2015
26. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresse J.S., Glass R.I. Rotavirus and severe childhood diarrhea, Centers for Disease Control and Prevention, 2006, Vol. 12, no. 2., P. 304—306
27. Pleșea Condratovici, C., Bacarea, V., Piqué, N. Xyloglucan for the Treatment of Acute Gastroenteritis in Children: Results of a Randomized, Controlled, Clinical Trial. Gastroenterology Research & Practice. April 2016, 7p. Database: Academic Search Complete.
28. Stanley A. Plotkin, Walter A. Orenstein, Pauls A. Offit, Vaccines, the 6 edition, 2008, p. – 684
29. Sally A. Baylis, Tim Finsterbusch, Nrbert Bannert, Johannes Blumel, Annette Mankertz, Analysis of porcine circovirus type 1 detected in Rotarix vaccine, 2010, Berlin, Germany.
30. UNICEF/WHO (2009) «Diarrhoea: Why children are still dying and what can be done.» Retrieved 23 May 2010
31. Kas jāzina vecākiem par iespējamām reakcijām pēc rotavīrusa vakcīnas saņemšanas, Bērnu klīniskā universitātes slimnīca Bērnu Vakcinācijas centrs, 2020. Pieejams internetā: <https://www.bkus.lv/sites/default/files/editor/rota-vakcina.pdf>
32. Rotavīrusi (rotavīrusu gastroenterīts), Slimību profilakses un kontroles centrs. Pieejams internetā: <https://spkc.gov.lv/lv/tavai-veselibai/infekcijas-slimibas/apraksti/rotavirusi>
33. Rotarix rotavīrusa vakcīna, dzīvā. European Medicines Agency, 2015. Pieejams internetā: https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/rotarix-epar-summary-public_lv.pdf
34. Zāļu apraksts Rorarix vakcīna, European Medicines Agency, 2015. Pieejams internēta: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotarix-epar-product-information_lv.pdf

35. Zāļu apraksts Rotateq vakcīna. European Medicines Agency, 2015. Pieejams internētā:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rotateq-epar-product-information_lv.pdf
36. Vita Šteina, Pēc rotavīrusa vakcīnas iekļaušanas Valsts imunizācijas kalendārā uz pusi sarucis ar šo slimību sasirgušo skaits, 2017. Ir pieejams interneta:
<https://medicine.lv/raksti/577eaa9e-6367-4e55-8469-28484b8bc0af>

