

lek.med. Joanna Walczak-Padykuła

**Zakażenia wirusami Rota na przykładzie Oddziału Dziecięcego SP ZOZ
w Kościanie w latach 2007-2017.**

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: Prof. dr hab. Jacek Wysocki



Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Homo doctus in se semper divitias habet

Składam serdeczne podziękowania promotorowi pracy
Panu Profesorowi dr hab.n.med. Jackowi Wysockiemu
Kierownikowi Katedry Profilaktyki Zdrowotnej
Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
za wszechstronną pomoc w realizacji tej pracy, motywację, wiarę,
życzliwość i zaufanie

Tym, którzy byli światłem potrzebnym do osiągnięcia mojego celu...

Mojemu ukochanemu Mężowi Pawłowi i dzieciom Marcie i Filipowi
dziękuję za miłość, wyrozumiałość i codzienne wsparcie

Rodzicom, w szczególności Mamie – mojej pierwszej Nauczycielce i Mentorce,
za bezgraniczną wiarę we mnie, wykształcenie i zakorzenienie dociekliwości
oraz ciągłego poszukiwania

Teściom i Szwagrom za wiarę we mnie i okazane wsparcie

PLAN PRACY DOKTORSKIEJ

1. Wstęp
2. Wprowadzenie do tematyki rozprawy
 - 2.1. Ostra biegunka u dzieci - definicja.
 - 2.2. Klasyfikacja ostrych biegunek infekcyjnych u dzieci.
 - 2.3. Budowa wirusa Rota.
 - 2.4. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych w skali kraju.
 - 2.5. Patogeneza zakażeń wywołanych wirusami Rota.
 - 2.6. Przebieg kliniczny biegunki rotawirusowej.
 - 2.7. Diagnostyka zakażeń rotawirusowych.
 - 2.8. Leczenie biegunki o etiologii rotawirusowej.
 - 2.9. Profilaktyka zakażeń wirusami Rota.
3. Cele pracy
4. Materiał i metodyka badań
 - 4.1. Pacjenci – grupy badane oraz grupa kontrolna.
 - 4.2. Metody badawcze dotyczące grupy i podgrup badanych oraz grupy kontrolnej.
 - 4.3. Metody statystyczne zastosowane w pracy.
5. Wyniki badań
 - 5.1. Analiza etiologii ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych.
 - 5.2. Analiza epidemiologiczna grupy badanej i grupy kontrolnej.
 - 5.3. Analiza sezonowości zachorowań.
 - 5.4. Analiza długości hospitalizacji.
 - 5.5. Analiza danych uzyskanych z badania podmiotowego.
 - 5.5.1. Rodzaj i długość utrzymywania się objawów choroby przed przyjęciem do szpitala.
 - 5.5.2. Analiza danych z wywiadu okołoporodowego.
 - 5.5.3. Dieta dziecka w pierwszym półroczu życia.
 - 5.5.4. Model rodziny, w której wychowuje się dziecko.
 - 5.5.5. Wywiad dotyczący podobnych objawów chorobowych u innych członków rodziny.
 - 5.5.6. Towarzyszące wady wrodzone i choroby przewlekłe.
 - 5.5.7. Kalendarz szczepień dziecka.

5.6. Analiza danych uzyskanych z badania przedmiotowego.

5.6.1. Analiza danych pochodzących z codziennych obserwacji

lekarsko-pielęgniarskich (obecność i charakter objawów zakażenia rotawirusowego).

5.7. Analiza wyników badań laboratoryjnych.

5.7.1. Analiza wybranych parametrów morfologii krwi (leukocytoza, hematokryt).

5.7.2. Analiza wybranych parametrów biochemicznych (stężenia CRP, aktywność aminotransferaz, stężenie elektrolitów, glukozy, mocznika w surowicy krwi).

5.7.3. Analiza wybranych parametrów gazometrii krwi włosniczkowej (pH, BE, HCO₃⁻).

5.8. Współwystępowanie chorób i stanów klinicznych towarzyszących infekcji rotawirusowej.

5.9. Analiza reinfekcji o etiologii rotawirusowej.

5.10. Analiza grup ryzyka, dla których oszacowano regresją logistyczną prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie o ciężkim przebiegu infekcji rotawirusowej.

5.11. Analiza korelacji między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017) .

6. Omówienie wyników i dyskusja

7. Wnioski

8. Streszczenie

9. Summary

10. Piśmiennictwo

Objaśnienie skrótów

HRV – *human rotavirus* (ludzki wirus rota)

RVGE – *rotavirus gastroenteritis* (nieżyt żołądkowo-jelitowy o etiologii rotawirusowej)

DPN – doustny płyn nawadniający

CFU – *colony forming units* (liczba jednostek tworzących kolonie)

ELISA – *Enzyme Linked Immunosorbent Assay* (test immunoenzymatyczny)

AIAT – *alanine aminotransferase* (aminotransferaza alaniniowa)

AspAT – *aspartate aminotransferase* (aminotransferaza asparaginowa)

CRP – *C-Reactive Protein* (białko C-reaktywne)

SPZOZ – Samodzielny Publiczny Zespół Opieki Zdrowotnej

WGO – *World Gastroenterology Organisation* (Światowa Organizacja Gastroenterologiczna)

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence* (Narodowy Instytut Doskonałości Zdrowia i Opieki)

PZH – Państwowy Zakład Higieny

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

WHO – *World Health Organization* (Światowa Organizacja Zdrowia)

PCR – *polymerase chain reaction* (reakcja łańcuchowa polimerazy)

PAGE – *polyacrylamide gel electrophoresis* (elektroforeza w żelu poliakrylamidowym)

ESPGHAN – *European Society for Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (Europejskie Towarzystwo Gastroenterologii, Hepatologii i Żywienia)

ESPID – *European Society of Pediatric Infectious Diseases* (Europejskie Towarzystwo ds. Pediatrycznych Chorób Zakaźnych)

FDA – *Food and Drug Administration* (Agencja Żywności i Leków)

OR – *odds ratio* (iloraz szans)

ACIP – *Advisory Committee on Immunization Practices* (Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych)

ECDC – *European Centre for Disease Prevention and Control* (Europejskie Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób)

VCR – *vaccine coverage rate* (poziom wyszczenia)

VAERS – *Vaccine Adverse Event Reporting System* (System Zgłaszania Zdarzeń Niepożądanych Dotyczących Szczepień)

1.Wstęp

Ostre biegunki u dzieci stanowią, po infekcjach dróg oddechowych, drugą pod względem częstości przyczynę wizyt u lekarza pediatrii. Powstałe nowe metody immunoprofilaktyki ostrych biegunek o etiologii rotawirusowej dają nowe możliwości zapobiegania tym zakażeniom jelitowym. Wymagają jednocześnie wnikliwego zbadania skali tych zachorowań, ciężkości ich przebiegu, określenia czynników predysponujących i wyodrębnienia grup ryzyka zakażenia. Spojrzenie z perspektywy szpitala powiatowego daje inny obraz tych infekcji, wiąże się to z udziałem w badaniu dzieci w większości pochodzących ze środowiska wiejskiego, w którym odsetek dzieci szczepionych przeciwko infekcjom rotawirusowym w pierwszych latach badania był znikomy. Daje to naturalny obraz ciężkości przebiegu klinicznego zakażenia. W kolejnych latach badania, wraz ze wzrostem wyszczepialności, obserwować można wpływ rozpowszechnienia szczepień na ciężkość przebiegu zakażenia.

2. Wprowadzenie do tematyki rozprawy

2.1. Definicja ostrej biegunki u dzieci.

Stan chorobowy, w którym niemowlę karmione sztucznie lub dziecko oddają co najmniej trzy płynne bądź półpłynne stolce w ciągu doby lub jeden tzw. stolec patologiczny, czyli zawierający krew, śluz lub ropę nazywamy ostrą biegunką u dzieci. U noworodków i niemowląt karmionych piersią wydalanie w ciągu 12 godzin więcej niż 3 luźnych stolców jest stanem fizjologicznym, bardziej wiarygodnym zatem wskaźnikiem ostrej biegunki w tej grupie jest zmiana dotychczasowej konsystencji stolca. W ostrej biegunce objawy chorobowe utrzymują się przez okres nie dłuższy niż 14 dni (zwykle 5-10 dni) [80,130].

Inna rzadziej wykorzystywana w praktyce definicja ostrej biegunki związana jest z objętością wydanego stolca. Za ostrą biegunkę uznaje się wydalanie przez niemowlę większej objętości stolca niż 10g/kg m.c./dobę, a przez dziecko starsze więcej niż 200 g/dobę [80].

2.2. Klasyfikacja ostrych biegunek infekcyjnych u dzieci.

Najczęstszym czynnikiem infekcyjnym ostrych biegunek u dzieci są zakażenia wirusowe, rzadziej są one spowodowana przez bakterie lub egzotoksyny bakteryjne. Nieliczną grupę stanowią przypadki wywołane przez pierwotniaki lub pasożyty (Tab. I) [17,102,119,133]. Wśród wirusów do najczęstszych czynników etiologicznych ostrej biegunki infekcyjnej należą rotawirusy grupy A [10,44].

Tab. I Etiologia ostrych biegunek u dzieci.

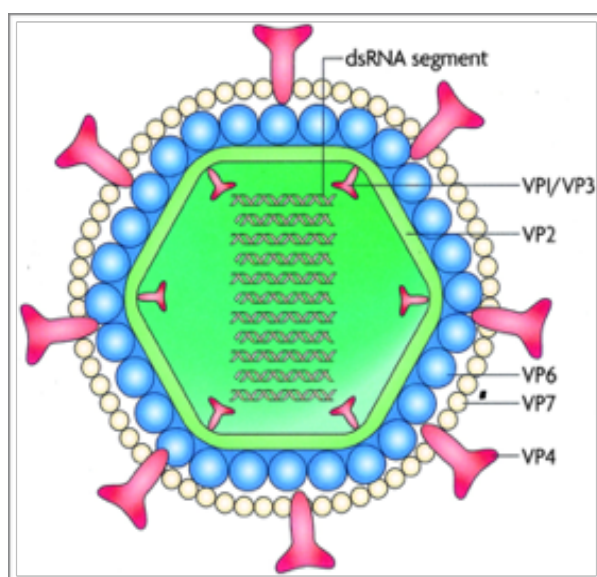
Wirusy	Bakterie	Toksyny bakteryjne	Pierwotniaki i pasożyty
Rotawirusy grupy A <i>Calicivirus</i> <i>Norovirus</i> <i>Astrovirus</i> <i>Adenovirus</i> typ 40/41 Rotawirusy grupy B,C	<i>Salmonella spp.</i> <i>Campylobacter spp.</i> <i>Shigella spp.</i> <i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Yersinia</i> bakterie beztlenowe	<i>Staphylococcus aureus</i> (toksyna A, B, C, D, E)	<i>Cryptosporidium parvum</i> <i>Giardia lamblia</i> <i>Microsporidia</i> <i>Entamoeba histolytica</i> <i>Balantidium coli</i> <i>Isospora belli</i> <i>Cyclospora sp.</i> <i>Trichiuris trichiura</i>

2.3. Budowa wirusa Rota.

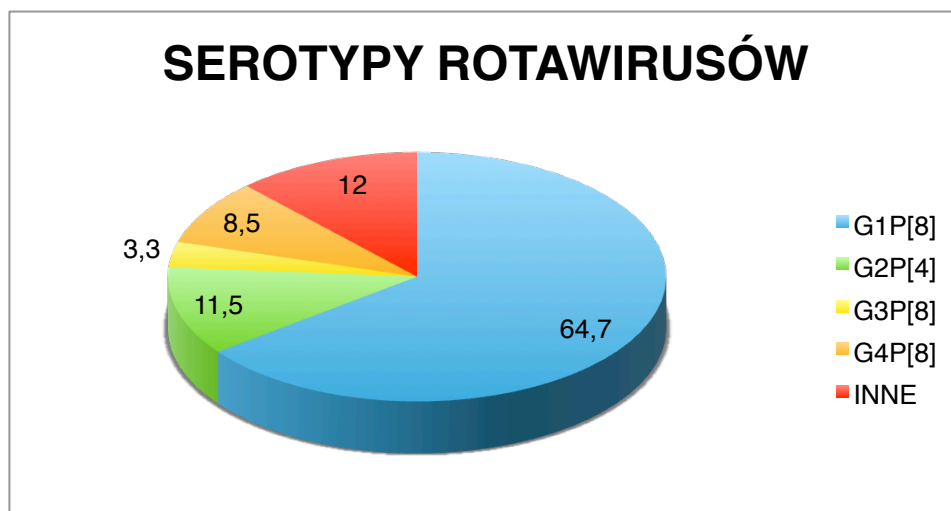
Historia badań nad wirusami Rota sięga 1973 roku. Dwa niezależne zespoły naukowców po raz pierwszy zidentyfikowały wówczas ludzkie rotawirusy. Australijscy uczeni Ruth Bishop i jej zespół z Royal Children's Hospital w Victoria oraz naukowcy ze Stanów Zjednoczonych Ameryki Północnej pod kierownictwem Alberta Kapikian'a uwidocznili rotawirusy przy pomocy mikroskopu elektronowego w treści dwunastniczej dzieci chorych na tak zwaną "chorobę zimowych wymiotów" (ang. *winter vomiting disease*) [12].

Rotawirusy (*human rotavirus* - HRV) należą do rodziny Reoviridae. Swą nazwę zawdzięczają okrągłemu wirionowi (łac. rota- koło) o średnicy około 70 nm. Kapsyd wirusa zbudowany jest z trzech otoczek - wewnętrznej, pośredniej i zewnętrznej, otaczających genom wirusa (Ryc. 1) [58]. Genom wirusa to dwuniciowe RNA składające się z 11 segmentów [23], które kodują białka strukturalne (VP) i niestrukturalne (NSP). Segmentowany charakter genomu rotawirusów powoduje dużą łatwość powstawania mutacji punktowych, które przyczyniają się do rozrywania genomu. Rozłączone fragmenty mogą ponownie łączyć się z innymi fragmentami w obrębie różnych szczepów, w wyniku czego może dochodzić do tasowania genów, co powoduje dużą zmienność antygenową wirusów Rota i możliwość pojawienia się nowych bardziej zjadliwych szczepów [25,63,74,75]. Poszczególne osłonki kapsydu wirusa zawierają białka strukturalne (budulcowe), kodowane przez odpowiednie fragmenty genomu wirusa. Oznaczone są symbolami VP1 - VP7 (viral proteins). Osłonka wewnętrzna wirusa zbudowana jest z białek VP1, VP2 i VP3, osłonkę pośrednią tworzy białko VP6, które jest głównym antygenem decydującym o przynależności do grupy i podgrupy antygenowej oraz osłonka zewnętrzna utworzona z białek VP4 i VP7 [116]. Białko VP4 - białko P jest wirusową hemaglutyniną wrażliwą na proteazy trzustkowe, decyduje o wirulencji wirusa, ponieważ wiąże wirusa do komórki gospodarza. Białko VP7 - białko G jest glikoproteiną i uczestniczy w adsorpcji i penetracji wirusa do komórki nabłonka jelitowego gospodarza, jest głównym antygenem decydującym o serotypie. Białka osłonki zewnętrznej VP4 i VP7 mają zdolność stymulowania odpowiedzi immunologicznej gospodarza po kontakcie z wirusem. Polega ona na produkcji przeciwciał neutralizujących klasy IgA, które pojawiają się na błonach śluzowych oraz przeciwciał IgG i IgM w surowicy krwi. Dzięki tym możliwościom białka VP4 i VP7 stanowią podstawowe narzędzie do produkcji szczepionek rotawirusowych [92]. Oprócz sześciu białek strukturalnych, zidentyfikowano również pięć białek niestrukturalnych (niezbędnych do zakażenia komórek i namnożenia wirusa) kodowanych przez pozostałe segmenty genomu wirusa. Wśród nich najważniejszym jest białko NSP4, będące wirusową enterotoksyną [78].

Rotawirusy tworzą 7 oddzielnych grup antygenowych (A - G). Grupy A, B, C i G są wykrywane zarówno u ludzi jak i zwierząt, podczas gdy rotawirusy należące do grup D - F były obserwowane tylko u zwierząt [43]. Grupa A ma największe znaczenie kliniczne i odpowiada za większość infekcji u dzieci. W oparciu o antygenowość białka VP6 w grupie A wyodrębniono cztery podgrupy antygenowe: I, II, I+II oraz nie I nie II. Białko VP7 (białko G) decyduje o przynależności do serotypu G (zidentyfikowano 15 serotypów G), z kolei białko VP 4 (białko P) determinuje przynależność do typu serologicznego P (zidentyfikowano 21 serotypów P), w obrębie którego są jeszcze dwa serotypy P1A, P1B. Najczęściej za zachorowania u dzieci odpowiada typ G1P[8] - należący do grupy A rotawirusów, stanowiąc niemal 65% [105]. Najczęstsze serotypy rotawirusów odpowiedzialne za ostre biegunki przedstawia Ryc. 2.



Ryc. 1 Schematyczny rysunek cząsteczki rotawirusa. (*Clinical Microbiology Reviews*)



Ryc. 2 Najczęstsze serotypy rotawirusów odpowiedzialne za ostre biegunki [105].

2.4. Epidemiologia zakażeń rotawirusowych w Polsce.

Skalę problemu zakażeń rotawirusowych monitorować możemy w meldunkach Państwowego Zakładu Higieny. W 2005 roku bowiem wyodrębniono w systemie rejestracji biegunki o etiologii rotawirusowej spośród grupy wirusowych zakażeń jelit. Dane te nie są jednak pełne. Spowodowane jest to brakiem identyfikacji czynnika etiologicznego ostrych biegunek w poradniach lekarzy rodzinnych, jak również w niektórych szpitalach powiatowych, które nie dysponują testami identyfikującymi antygen rotawirusów w kale. W meldunkach PZH liczba zakażeń rotawirusowych w 2007 roku wynosiła 15 197, a w 2015 roku została oszacowana już na 33 944 (Tab. II) [91]. Ten wyraźny wzrost liczby odnotowanych zachorowań może być spowodowany wystąpieniem roku epidemicznego dla rotawirusów, bądź poprawą w prawidłowym identyfikowaniu i zgłaszaniu tych zakażeń.

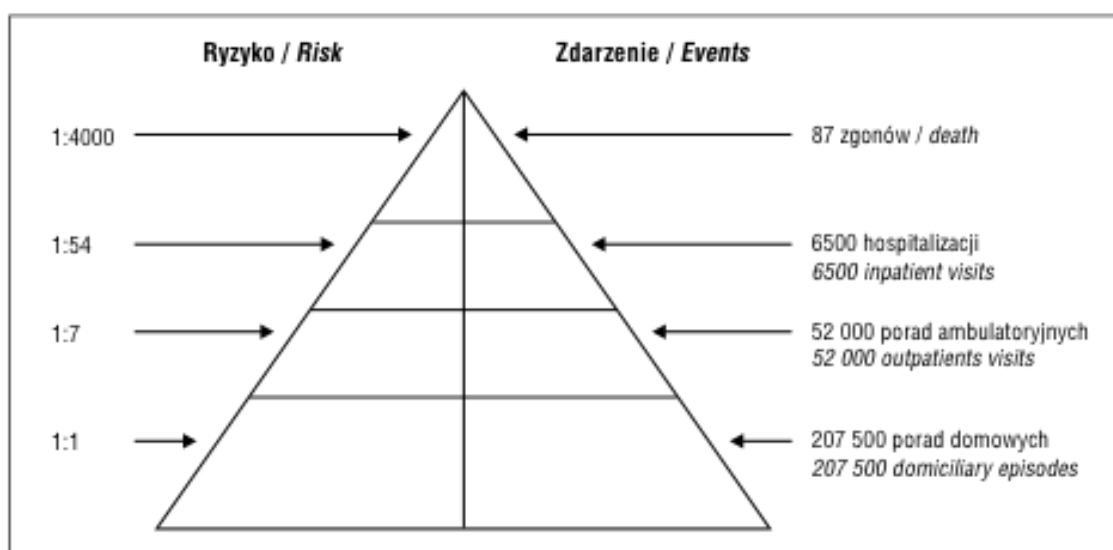
Tab. II Meldunki PZH dotyczące nieżytu jelitowego wywołanego przez rotawirusy (A08.0) w latach 2007-2017.

Rok	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Liczba zachorowań w Polsce ogółem	15197	23662	22045	20902	30769	23692	23529	33789	33944	21258	32993
Liczba zachorowań w woj. Wielkopolskim	1231	2430	1988	1787	2368	1738	1494	2577	3104	2020	2225

Do 2005 roku jedynym źródłem oceny epidemiologicznej, była praca Mrukowicza i współpracowników, którzy obliczyli zapadalność na biegunki o etiologii rotawirusowej, którą wówczas w 1996 roku oszacowali na 310/100000 [79]. W następnych latach w międzynarodowej pracy badaczy z wielu krajów Europy, w tym polskich naukowców, przytoczono szacunkowe dane pokazujące obciążenie związane z zakażeniami rotawirusowymi w Polsce i innych krajach Europy Zachodniej. Dane przedstawiono w formie piramidy Parashar'a [110]. Według autorów cytowanej pracy w Polsce szacunkowo liczba zgonów z powodu biegunek rotawirusowych wynosi 87 przypadków rocznie, liczba hospitalizacji oceniana jest na 6,5 tysiąca, z pomocy doraźnej korzysta 52 tysiące dzieci rocznie, a zachorowania wymagające tylko opieki domowej pod nadzorem lekarzy rodzinnych szacuje się na 207,5 tysięcy (Ryc. 3) [93,110].

W raporcie NFZ z 2017 roku wykazano, że każdego roku z powodu ostrych infekcji wywołanych przez HRV, aż około 172 tysiące dzieci wymaga pomocy lekarskiej. Znaczna ich część jest leczona w podstawowej opiece zdrowotnej, niektórzy jednak muszą być hospitalizowani. Z danych NFZ wynika, że liczba hospitalizacji z powodu zapalenia żołądka i jelit o potwierdzonym rotawirusowym pochodzeniu sięga 51 tysięcy przypadków.

Liczba infekcji rotawirusowych oceniana jest na 111 milionów na świecie oraz 3 miliony w Europie. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że każdego roku na świecie z powodu zakażeń rotawirusowych umiera 520 tysięcy dzieci w wieku do 5 lat. W Europie każdego roku około 75 -150 tysięcy dzieci w wieku poniżej pięciu lat jest hospitalizowanych z powodu biegunki wywołanej przez HRV. Ponadto, nawet 4 razy więcej dzieci wymaga pomocy w placówkach ambulatoryjnych. W Polsce szczyt zachorowań na infekcje rotawirusowe u dzieci przypada na miesiące jesienne, zimowe i wczesnowiosenne. W zależności od badania, polscy autorzy szacują procentowy udział zakażeń rotawirusowych w ogólnej liczbie zakażeń wywołujących biegunki u dzieci od 20-80% [64].



Ryc. 3 Zakażenia rotawirusowe w Polsce (piramida Parashar'a) [110].

2.5. Patogeneza zakażeń wywołanych wirusami Rota.

Rotawirusy występują powszechnie na całym świecie i są aż tak wysoce zakaźne [92], iż nawet 95% dzieci może ulec zakażeniu przed ukończeniem 5 roku życia [110]. Rotawirusy przenoszone są drogą pokarmową i wydalone w stolcu. Zakażenie następuje poprzez bezpośredni kontakt z zakażoną osobą, zanieczyszczonymi przedmiotami i powierzchniami, na których przetrwać mogą od kilku do kilkunastu nawet godzin, możliwe jest także rozprzestrzenianie się drogą kropelkową [1,19,64,120]. Znaczącym źródłem zakażenia mogą być również bezobjawowi nosiciele, którymi zwykle są starsze dzieci lub osoby dorosłe [44]. Wirus jest stabilny w środowisku zewnętrznym i odporny na zwykłe mycie rąk, eter, chloroform oraz zmiany pH w zakresie 3-10, inaktywuje go jednak 95% alkohol etylowy [65].

Ryzyko zachorowania na biegunkę rotawirusową jest znacznie większe niż przeciętne w zamkniętych środowiskach - na szpitalnych oddziałach dziecięcych oraz w żłobkach i przedszkolach, gdzie ekspozycja powoduje zwykle szybkie i uogólnione zakażenia [7,53].

Dokładny patomechanizm biegunki rotawirusowej, pomimo wielu badań, nie jest znany. Wiadomo jednak, że rotawirusy w większym stopniu niż inne wirusy predysponują do wysokiej gorączki i wymiotów. Wysłano wiele hipotez dotyczących patomechanizmu zachorowania. Według jednej z nich rotawirusy replikując w dojrzałych enterocytach zlokalizowanych na szczycie i w górnej części kosmków jelitowych, doprowadzają do rozpadu komórek, ich złuszczenia i zmniejszenia powierzchni absorpcyjnej jelita cienkiego, a także do skrócenia kosmków jelitowych i niewielkiego wydłużenia krypt. Dochodzi do przewagi wydzielających komórek krypt nad wchłaniającymi komórkami szczytu kosmka, co prowadzi do utraty wody i elektrolitów. Następną hipotezę dotyczy mechanizmu enterotoksycznego wystąpienia ostrej biegunki rotawirusowej. Niestrukuralne białko rotawirusa - NSP4 jest enterotoksyną (podobną do enterotoksyny *Escherichia coli*), która poprzez mechanizm receptorowy i układ cAMP zwiększa aktywne wydzielanie chlorków oraz bierny przepływ wody do światła jelita [7,8,78]. Badania przeprowadzane na gryzoniach dowiodły, że liczba receptorów dla NSP4 na enterocytach zmniejsza się z wiekiem. Podobne zjawisko może występować także u ludzi. Mogłoby to tłumaczyć cięższy przebieg biegunki rotawirusowej u dzieci niż u dorosłych. Kolejna hipoteza mówi o zmniejszeniu aktywności enzymów jelitowych, głównie laktazy. Ma to związek z uszkodzeniem dojrzałych enterocytów i rąbka szczoteczki [62]. Ta hipoteza tłumaczy występującą po biegunce rotawirusowej wtórną nietolerancję laktozy, która ma jednak charakter przejściowy i rzadko powoduje objawy kliniczne. Według ostatniej hipotezy za objawy infekcji rotawirusowej odpowiedzialne są uwalniane w dużych ilościach cytokiny (interferon alfa, interleukina 8).

Odpowiedź immunologiczna po zakażeniu jest zarówno niespecyficzna jak i specyficzna. Niespecyficzna obejmuje odnowę komórek nabłonka kosmków, zwiększenie perystaltyki jelit oraz produkcję interferonu, specyficzna - produkcję swoistych przeciwciał neutralizujących, jak i odporność komórkową. Przeciwciała neutralizujące stanowią surowicze IgM i IgG oraz wydzielnicze IgA. Rolę ochronną przed kolejnym zachorowaniem pełnią tylko przeciwciała wydzielnicze IgA. Przeciwciała surowicze świadczą jedynie o przebyciu zakażenia wywołanego przez HRV [63]. Swoiste immunoglobuliny powstające w nabłonku jelit i surowicy krwi, skierowane są przeciwko białkom osłonki zewnętrznej wirusa VP7 i VP4. Przeciwciała, które powstają w wyniku pierwszego kontaktu z wirusem decydują o odporności i zabezpieczają przed kolejnymi zakażeniami tym określonym serotypem wirusa. Na drodze odporności krzyżowej chronią również przed ciężkimi zakażeniami spowodowanymi innymi serotypami wirusa. W piśmiennictwie szacuje się, że po przebyciu pierwszej infekcji rotawirusowej, około 88% dzieci jest zabezpieczonych przed wystąpieniem ciężkiego zakażenia o tej etiologii, a około 40% dzieci zyskuje odporność trwałą [37,65,75]. Reinfekcje przebiegają zwykle łagodnie [11,41,127]. Niemowlęta w pierwszych trzech miesiącach życia rzadziej chorują na infekcje rotawirusowe, często infekcje mają bezobjawowy lub lekki przebieg, co ma związek z ochroną przez przeciwciała IgA pochodzące z pokarmu matki i przekazane przez łożysko w czasie ciąży [72,75]. Ponadto *Lactobacillus bifidus* obecny w mleku kobiecym spełnia rolę ochronną, kolonizuje przewód pokarmowy niemowlęcia i moduluje przebieg infekcji.

2.6. Przebieg kliniczny biegunki rotawirusowej.

Pierwszy opis kliniczny choroby przedstawił już w 1929 r. Zahorsky, nazywając obserwowany zespół objawów „*winter vomiting disease*” [138].

Okres wylegania choroby wynosi zwykle od 24 do 72 godzin, choć wirusy mogą być już wydalone z organizmu osoby zakażonej na 2 dni przed pojawieniem się pierwszych objawów choroby oraz do 10 dni po ich ustąpieniu. Inaczej sytuacja wygląda u osób z niedoborami odporności, u których można wykryć wirus w próbce kału nawet do trzech miesięcy po zakażeniu.

Przebieg kliniczny może być różny, od lekkiej wodnistej biegunki po ciężką biegunkę z wymiotami, gorączką, która może doprowadzić do skrajnego odwodnienia, zaburzeń elektrolitowych ze wstrząsem oligowolemicznym i śmiercią włącznie [1,16]. Ciężkość zakażenia rotawirusowego najlepiej oceniać na podstawie skali Vesikariego (Tab. III).

Tab. III Skala ciężkości zakażenia rotawirusowego wg Vesikariego [103].

Punktacja	1	2	3
Czas trwania biegunki (dni)	1-4	5	≥ 6
Maksymalna ilość biegunkowych stolców / 24 h	1-3	4-5	≥ 6
Czas trwania wymiotów (dni)	1	2	≥ 3
Maksymalna ilość epizodów wymiotów / 24 h	1	2-4	≥ 5
Temperatura (st.C)	37,1-38,4	38,5-38,9	$\geq 39,0$
Stopień odwodnienia	brak	łagodne	umiarkowane-ciężkie
Leczenie	Nawadnianie	Hospitalizacja	Hospitalizacja

Ilość punktów:

<11 zakażenie łagodne

11-15 umiarkowane do ciężkiego

≥ 16 ciężkie

Pierwszym pojawiającymi się objawem jest wysoka gorączka, która może przekraczać 40°C. Do podwyższonej temperatury zwykle w ciągu 24-48 godzin dołączają się wymioty, często uporczywe, które są wielokrotnie przyczyną hospitalizacji dziecka [67,100]. Po wymiotach pojawiają się luźne stolce do kilkunastu na dobę. Zdarza się, że zawierają patologiczne domieszki w postaci śluzu lub rzadziej krwi. Objawy utrzymują się zazwyczaj od 3 do 7 dni [1].

Konsekwencją objawów klinicznych są zaburzenia wodno-elektrolitowe, najczęściej pod postacią odwodnienia izotonicznego, często znacznego stopnia (Tab. IV), zaburzenia elektrolitowe głównie w zakresie sodu i potasu, jak również w gospodarce kwasowo-zasadowej, gdzie dominuje obraz kwasicy metabolicznej. W jednej z opublikowanych metaanaliz dowiedziono, które z objawów są najbardziej wiarygodne w rozpoznawaniu odwodnienia $>5\%$ masy ciała u dzieci do 5 roku życia. Za najbardziej wiarygodny objaw, 4-krotnie zwiększający prawdopodobieństwo słusznego rozpoznania, uznano wydłużony czas powrotu kapilarnego ($> 1,5 - 2$ s). Do pozostałych należą: zmniejszone napięcie skóry, zaburzenia oddychania oraz stężenie wodorowęglanu sodu w surowicy < 17 mmol/l [111].

Tab. IV Kliniczna ocena stopnia odwodnienia u dzieci (wg WHO).

Stopień odwodnienia	Stan ogólny	Gąłki oczne	Łzy	Jama ustna i język	Pragnienie	Skóra (fałd)
Brak lub niewielkie	Spokojne, przytomne	Prawidłowo napięte	+	Wilgotne	Normalne	Rozprostowuje się szybko
Umiarkowane	Niespokojne, pobudzone	Zapadnięte (podkrążone)	-	Suche	Pije łapczywie, spragnione	Rozprostowuje się powoli
Ciężkie	Senne, nieprzytomne, wiotkie	Bardzo zapadnięte (podkrążone) i podsychnające	-	Bardzo suche	Pije słabo lub niezdolne do samodzielnego picia	Rozprostowuje się bardzo wolno

Wyróżnione pogrubioną czcionką objawy są tzw. „dużymi” objawami odwodnienia: aby zakwalifikować dziecko do odpowiedniego stopnia odwodnienia należy stwierdzić co najmniej 2 objawy wymienione w odpowiednim rzędzie, w tym 1 „duży”

Zakażenia wywołane przez HRV dość często powodują także przejściowe podwyższenie aktywności aminotransferaz w surowicy krwi, co spowodowane jest wymiotami, brakiem łaknienia lub zapaleniem wątroby w przebiegu wiremii [132]. Do wiremii i zapalenia wątroby częściej dochodzi u dzieci z niedoborem odporności lub poddanych terapii immunosupresyjnej [36,80].

Aktualnie wiadomo, że rotawirusy mogą być obecne nie tylko w obrębie przewodu pokarmowego, ale również poza nim. W kilku badaniach potwierdzono obecność we krwi zarówno antygenów rotawirusa (antygenemia), jak i obecność zdolnych do replikacji samych wirusów (wiremia) [13,20,34]. Uważa się, że migracja rotawirusów z przewodu pokarmowego do krwi odbywa się bezpośrednio przez osłabioną barierę błony śluzowej jelita lub poprzez krezkowe węzły chłonne [98].

U około 5% dzieci w przebiegu RVGE pojawia się wtórny niedobór laktazy wywołany uszkodzeniem nabłonka jelita cienkiego. Może wystąpić w każdym wieku, najczęściej jednak w okresie niemowlęcym. Niemowlęta poniżej 3. miesiąca życia i z objawami niedożywienia stanowią jednak grupę podwyższonego ryzyka i mogą wymagać przejściowego stosowania preparatów bezlaktozowych [46].

Infekcji rotawirusowej u 20-40% pacjentów towarzyszy również zapalenie dróg oddechowych w postaci zapalenia gardła, oskrzeli i płuc. Istnieją doniesienia o izolacji rotawirusa z dróg oddechowych [106].

W literaturze odnaleźć można doniesienia o możliwości izolacji rotawirusa z płynu mózgowo-rdzeniowego [52,55,70,76,84,85,89,106,125]. Szacuje się, że objawy neurologiczne dotyczą co najwyżej 4% chorych z zakażeniem rotawirusowym [70]. Opisy przypadków sugerują, że zakażenie to może być przyczyną drgawek gorączkowych [22,90], jak i bezgorączkowych [9,52,56,69,99]. Opisywano także pojedyncze przypadki zapalenia mózgu [48,124,137], mózdzku [84], encefalopatii [59,71,76,82,128], zespołu Reya [54] oraz zespół Guillain-Barre [109].

Ponadto u wcześniaków, dzieci chorujących na choroby przewlekłe, chorych w immunosupresji obserwuje się cięższy i dłuższy przebieg choroby [108,123].

Zgon w przebiegu zakażeń rotawirusowych w krajach rozwiniętych występuje sporadycznie [110]. Natomiast na całym świecie, głównie w krajach rozwijających się, z powodu tych infekcji umiera od 450 - 700 tysięcy dzieci rocznie [94]. Zgon spowodowany jest najczęściej niewłaściwie leczonymi zaburzeniami wodno-elektrolitowymi [2].

2.7. Diagnostyka zakażeń rotawirusowych.

Możliwość łatwej i szybkiej diagnostyki ostrych biegunk o etiologii rotawirusowej pojawiła się w 1975 roku, dzięki wprowadzeniu przez Roberta Yolkena metody ELISA do wykrywania HRV [139].

Obecnie dostępne są swoiste testy diagnostyczne immunoenzymatyczne (ELISA), testy aglutynacji lateksowej oraz testy oparte na technice immunochromatograficznej, umożliwiające wykrycie antygenów rotawirusa w próbce stolca. Testy te są szybkie i łatwe do wykonania oraz charakteryzują się wysoką czułością, pokrywającą się w 90% z identyfikacją rotawirusów w mikroskopii elektronowej. Niektóre z testów służą do równoczesnej identyfikacji rotawirusów i adenowirusów, czy też norowirusów. Materiałem do wyżej wymienionych testów są próbki kału pobrane od pacjentów z objawami klinicznymi choroby, gdyż w ostrej fazie zakażenia pacjent wydala duże ilości wirusa w kale.

Pozwalają one na szybką diagnostykę typowych zakażeń wirusowych, zwłaszcza w przypadkach wymagających różnicowania z zakażeniami bakteryjnymi, co wpływa na racjonalizację leczenia ostrych biegunk u dzieci i ograniczenie zwykle niepotrzebnego leczenia przeciwdrobnoustrojowego. Szybkie zdiagnozowanie czynnika etiologicznego, jakim jest rotawirus pomaga również w podjęciu decyzji o izolacji chorego, zabezpieczając tym samym innych pacjentów przed zakażeniem szpitalnym.

Bardzo rzadko natomiast w chwili obecnej stosowane jest bezpośrednie badanie próbki stolca w mikroskopie elektronowym, metoda, dzięki której w 1973 roku odkryto rotawirusy.

Metoda rzadko wykorzystywana w praktyce klinicznej, z powodzeniem zaś do celów naukowych, bądź potwierdzenia przebytego zakażenia to badanie RNA metodą elektroforezy w żelu poliakrylamidowym (PAGE), służąca do identyfikacji grup rotawirusów, metoda immunoenzymatyczna z udziałem serotypowo specyficznych przeciwciał monoklonalnych służąca do identyfikacji serotypów, metoda PCR oraz identyfikacja przeciwciał przeciw wirusom (IgG i IgA) w surowicy krwi.

Pracownia Mikrobiologii Laboratorium SPZOZ w Kościanie w poszczególnych latach posługiwała się następującymi testami do wykrywania zakażeń rotawirusowych:

- 2007 - 2008 - test VIKIA Rota-Adeno (Ryc. 4)
- 2009 - 2010 - test STICK Rota-Adeno
- 2011 - 2014 - test NADAL Rota-Adenovirus
- 2015 - 2017 – test Immunoquick NoRotAdeno

Wszystkie wyżej wymienione testy są oparte na technice immunochromatograficznej, wykrywając obecność antygenów rotawirusów, jak również adenowirusów, czy norowirusów w stolcu.



Ryc. 4 Test VIKIA Rota-Adeno .

2.8. Leczenie biegunki o etiologii rotawirusowej.

Leczenie ostrej biegunki wywołanej przez HRV oparte jest przede wszystkim na nawadnianiu doustnym lub dożylnym, w zależności od stopnia odwodnienia oraz wczesnej realimentacji, czyli powrocie do żywienia sprzed zachorowania, bezpośrednio po zakończeniu rehydratacji [5,33,115].

W przypadkach, w których stopień odwodnienia określany jest jako lekki lub średni, najlepszym sposobem uzupełniania niedoboru wody i elektrolitów są doustne płyny nawadniające (DPN). DPN należy schłodzić (ciepły może nasilić odruch wymiotny) i podawać małymi porcjami, bardzo często, zależnie od zapotrzebowania. W razie wymiotów płyn można też podawać przez zgłębnik nosowo-żołądkowy. Obecnie w krajach europejskich zaleca się stosowanie hipoosmolarnego DPN o stężeniu sodu 60 mmol/l i glukozy 74 - 111 mmol/l [21] .

Udowodniono bowiem, iż taki skład DPN zmniejsza ryzyko niepowodzenia nawadniania doustnego, istotą ich działania bowiem jest wspólny transport cząsteczek glukozy i sodu, a tym samym i wody przez błonę komórkową nabłonka jelitowego [45,95]. Skład DPN zalecany przez ESPGHAN, WHO oraz skład preparatów dostępnych i najczęściej stosowanych w Polsce zebrano w Tab. V.

Tab. V Doustne płyny nawadniające dostępne w Polsce [116].

Skład DPN	ESPGHAN	WHO	Floridral	Orsalit	Gastrolit	Hipp ORS 200
Na (mmol/l)	60	75	60	60	60	55
K (mmol/l)	20	20	20	20	20	25
zasada (mmol/l)	30	30 (10 cytr.)	14 (cytr.)	10	30	10 (cytr.)
osmolarność (mOsm/l)	200-250	245	214	230	240	240
węglowodany (mmol/l)	74-111	75	glukoza - 89	glukoza - 90	glukoza - 80	glukoza - 67 sacharoza - 23 fruktoza - 28 skrobia ryżowa

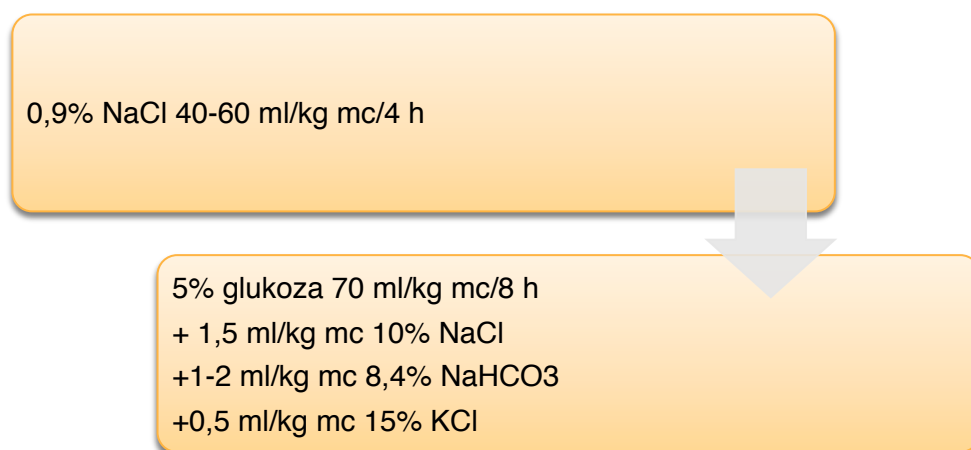
Nawadnianie doustnymi płynami nawadniającymi powinno odbywać się w dwóch fazach:

- 1) faza rehydratacji - trwająca pierwsze 4 godziny, w trakcie których zaleca się podawanie DPN w objętości 50-100 ml/kg oraz dodatkowo 5-10 ml/kg po każdym oddanym biegunkowym stolcu i/lub wymiotach
- 2) faza leczenia podtrzymującego (po fazie rehydratacji) - DPN lub inny płyn w celu pokrycia podstawowego zapotrzebowania wodnego oraz dodatkowo 5-10 ml/kg po każdym oddanym biegunkowym stolcu i/lub wymiotach. Podstawowe zaopatrzenie w wodę wg Hollidaya-Segara zmienia się w zależności od masy ciała dziecka i wynosi odpowiednio u dziecka do 10 kg masy ciała 100 ml na każdy kg masy ciała, u dziecka ważącego między 10 a 20 kg 1000 ml i dodatkowo 50 ml na każdy kg powyżej 10 kg masy ciała, u dzieci z masą ciała powyżej 20 kg wynosi 1500 ml i dodatkowo 20 ml na każdy kg powyżej 20 kg masy ciała [42,104]

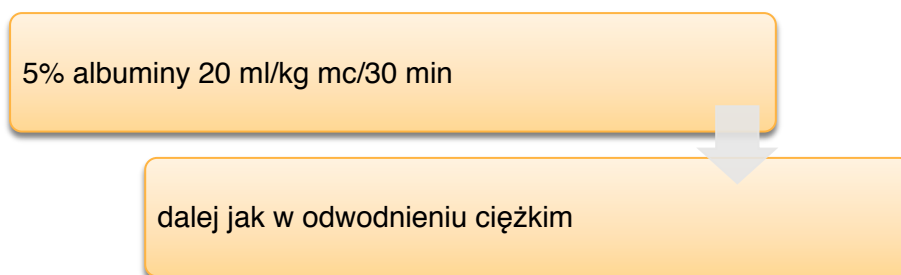
W fazie leczenia podtrzymującego drugim istotnym elementem leczenia jest natychmiastowa realimentacja. Żywienie w ostrej infekcji rotawirusowej u niemowląt karmionych piersią polega na kontynuacji karmienia przez cały okres trwania biegunki. U niemowląt karmionych sztucznie i starszych dzieci - na powrocie do diety sprzed wystąpienia biegunki po okresie 4 godzin rehydratacji [42,116,126]. W przypadku istotnego nasilenia się biegunki po wprowadzeniu pokarmów mlecznych lub przy potwierdzeniu nietolerancji laktozy w badaniu kału ($>0,5\%$ substancji redukujących i pH stolca $<5,5$) wprowadza się do żywienia preparaty bezlaktozowe lub bezmleczne [46,129].

Nawadnianie dożylne powinno być zarezerwowane dla pacjentów z ciężkim stopniem odwodnienia, wstrząsem, nieprzytomnych, z niedrożnością przewodu pokarmowego, z uporczywymi bądź żółciowymi wymiotami lub dla tych, u których stosowanie doustnego płynu nawadniającego zakończyło się niepowodzeniem.

Schemat dożylnego nawadniania w ciężkim odwodnieniu i wstrząsie przedstawia Ryc. 5 i Ryc. 6.



Ryc. 5 Nawadnianie dożylne w ciężkim odwodnieniu - schemat 24-godzinny [42].



Ryc. 6 Nawadnianie we wstrząsie [42].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi ESPGHAN w leczeniu ostrej biegunki o etiologii rotawirusowej u dzieci można rozważyć stosowanie probiotyków łącznie z nawadnianiem, ale tylko tych o udokumentowanym działaniu, a więc szczepów *Lactobacillus GG* (LGG) oraz *Sacharomyces boulardii* w dawkach większych od 1010 CFU. Efekt stosowania probiotyków jest największy, gdy leczenie rozpoczyna się we wczesnym okresie zachorowania. Wykazano w licznych badaniach z metaanalizą, że skracają czas trwania biegunki średnio o 17-30 godzin oraz zmniejszają ilość i objętość biegunkowych stolców [3,49,114,117,118].

Od 2008 roku racekadotryl zdobył rekomendację ESPGHAN/ESPID jako lek do uzupełniającego leczenie objawowe ostrej biegunki u niemowląt (powyżej 3. miesiąca życia) i u dzieci, z jednoczesnym stosowaniem nawodnienia doustnego i zwykłego postępowania podtrzymującego, jeśli samo takie leczenie nie pozwala na opanowanie objawów klinicznych, a leczenie przyczynowe nie jest możliwe [42]. Podobne stanowisko jest przedstawione w rekomendacjach WGO z 2012 roku w odniesieniu do dzieci [131]. Lek zmniejsza nadmierne wydzielanie wody i elektrolitów wywołane stanem zapalnym. W marcu 2013 roku na stronie NICE zamieszczono podsumowanie dowodów dotyczących zastosowania racekadotrylu u dzieci [83]. Na podstawie dostępnych dowodów można stwierdzić, że istotnie statystycznie zmniejsza czas trwania biegunki, liczbę i masę stolców, zarówno w populacji pacjentów leczonych ambulatoryjnie, jak i chorych hospitalizowanych. Istotnie statystycznie zwiększa odsetek wyleczeń i zmniejsza częstość hospitalizacji.

2.9. Profilaktyka zakażeń wirusami Rota.

Profilaktyka zakażeń rotawirusowych obejmuje immunoprofilaktykę czynną (szczepienia ochronne) oraz inne metody zapobiegania zakażeniom.

A. Immunoprofilaktyka czynna

Próby stworzenia skutecznej szczepionki zabezpieczającej przed zakażeniami rotawirusem prowadzone są od momentu wykrycia wirusa w 1973 roku. Początkowo były to preparaty monowalentne, zawierające atenuowane szczepy zwierzęce, testowane w Finlandii przez zespół badaczy pod kierownictwem Vesikari'ego. W obliczu różnorodności typów rotawirusa, szczepionki te okazały się niewystarczające i prace nad utworzeniem preparatu wysoce immunogennego kontynuowano nadal. Niewątpliwym przełomem był rok 1985, w którym zespół Kapikiana opracował szczepionkę obejmującą swoim spektrum cztery najczęściej spotykane serotypy wirusa. Była ona oparta na szczepach wirusa izolowanych od ssaków naczelnych (Rhesus), które zmodyfikowano fragmentem ludzkiego wirusa metodą rekombinacji genetycznej.

W wyniku połączenia wirusa małpiego i ludzkiego powstała rekombinowana szczepionka rotawirusowa (*human-rhesus reassortant rotavirus vaccine* - RRV-TV). W latach 1988-1996 była poddana intensywnym badaniom klinicznym oceniającym jej immunogenność i bezpieczeństwo stosowania. Przeprowadzono w tym okresie 27 badań klinicznych w dziesięciu krajach świata. W grudniu 1997 roku Komitet Doradczy Szczepionek i Produktów Biologicznych FDA po przeanalizowaniu wszystkich tych badań wydał opinię o pełnym bezpieczeństwie i dużej skuteczności szczepionki RRV- TV (Rota- Shield®). Od września 1998 roku do lipca 1999 roku po podaniu 1,5 mln dawek szczepionki Rota-Shield®, u piętnaściora spośród zaszczepionych dzieci wystąpiło wglóbinie jelit. Potraktowano te przypadki jako niepożądany odczyn poszczepienny i zgłoszono do *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS). W lipcu 1999 roku Center for Disease Control and Prevention wycofało rekomendację dla szczepionki Rota-Shield. Od tego czasu nieustannie pracowano nad nową szczepionką rotawirusową do doustnego podawania, aż do lutego 2005 roku, kiedy to Food and Drug Administration przyznało licencję dla szczepionki RotaTeq.

W 2009 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zaleciła włączenie szczepienia przeciwko rotawirusom do wszystkich narodowych programów szczepień ochronnych [121].

W Polsce dostępne są 2 szczepionki przeciwko rotawirusom do podawania doustnego w postaci płynnej:

1. Szczepionka Rotarix (1,5 ml) do stosowania w 2 dawkach
2. Szczepionka RotaTeq (2 ml) do stosowania w 3 dawkach

Porównanie obu szczepionek przedstawiono w Tab. VI.

Szczepionka Rotarix jest szczepionką monowalentną, zawierającą atenuowany szczep ludzkiego rotawirusa G1P1A[8] (RIX 4414). Cykl szczepień składa się z dwóch dawek. Pierwszą dawkę można podać po ukończeniu przez dziecko 6. tygodnia życia. Odstęp między dawkami powinien wynosić przynajmniej 4 tygodnie. Drugą dawkę szczepienia należy podać przed ukończeniem 24. tygodnia życia dziecka, ale najlepiej, aby cykl został ukończony przed 16. tygodniem życia. Rotarix można podawać według tego schematu także wcześniakom urodzonym po 27. tygodniu ciąży [31].

Szczepionka RotaTeq jest pięcioskładnikowa i zawiera atenuowane wirusy bydłęce połączone z fragmentami wirusa ludzkiego. Serotypy wirusa rota wchodzące w skład szczepionki obejmują pięć najczęściej powodujących nieżyty żołądkowo-jelitowe u dzieci i są to: G1P1[8], G2P[4], G3P1[8], G4P1[8], G9P1[8]. Cykl szczepień składa się z trzech dawek. Pierwszą dawkę można podać od 6. tygodnia, ale nie później niż w 12. tygodniu życia. Między dawkami należy zachować przynajmniej 4 - tygodniowe przerwy. Zaleca się, aby cały cykl szczepień zakończyć przed ukończeniem 20. - 22. tygodnia życia. Ostatnią dawkę w ostateczności można podać do 32. tygodnia życia. RotaTeq można podawać wcześniakom urodzonym po 25. tygodniu ciąży [30].

Zastosowanie szczepionki monowalentnej, czy poliwalentnej nie oznacza istotnych różnic w skuteczności, o czym świadczą dane w tabeli poniżej.

Tab. VI Porównanie dostępnych szczepionek rotawirusowych [14,30,31,135].

Szczepionka	Rotarix	RotaTeq
Typ	Żywa, atenuowana, Monowalentna szczep ludzki G1 P1A[8]	Żywa, atenuowana, Pięciowalentna 5 reasortantów ludzko-bydlęcych G1, G2, G3, G4, P1A[8]
Droga podania	Doustna	Doustna
Schemat szczepienia	Dwie dawki	Trzy dawki
Pierwsza dawka	Po ukończeniu 6.tyg.życia	W wieku 6-12 tyg. życia
Odstęp między dawkami	Co najmniej 4 tygodnie	Co najmniej 4 tygodnie
Cały cykl szczepienia	Zakończyć przed upływem 24. tyg. życia, najlepiej przed 16. tyg. życia	Zakończyć przed upływem 20.-22. tyg. życia, w razie konieczności ostatnią dawkę można podać przed ukończeniem 32. tyg. życia
Wcześnieiki	Można podawać dzieciom urodzonym ≥ 27 tyg. ciąży	Można podawać dzieciom urodzonym ≥ 25 tyg. ciąży
Skuteczność w zapobieganiu RVGE o ciężkim przebiegu	85,6 - 95,8%	88-98 %
Skuteczność w zapobieganiu RVGE o każdym stopniu ciężkości	71,9-87,1%	62,6-74%
Redukcja konieczności hospitalizacji	92,2-100%	95,8%

Liczne wyniki badań świadczące o dużej skuteczności obu szczepionek w profilaktyce ciężkiej biegunki rotawirusowej i hospitalizacji z tego powodu, przyczyniły się do wprowadzenia powszechnych szczepień niemowląt przeciwko rotawirusom w ponad 80 krajach na świecie, w tym w 12 w Europie (w Austrii, Belgii, Luksemburgu, Niemczech, Wielkiej Brytanii, Norwegii, Finlandii, Łotwie, Estonii, Grecji, Mołdawii i częściowo w Szwecji).

Belgia była pierwszym krajem europejskim, który rozpoczął krajowy program szczepień niemowląt przeciwko rotawirusom w listopadzie 2006 roku. Już po 2 latach funkcjonowania programu uzyskano istotną redukcję zapadalności na biegunkę rotawirusową wymagającą hospitalizacji lub konsultacji lekarskiej. W sierpniu 2012 roku Braeckman i zespół kilkunastu belgijskich autorów kierowanych przez prof. Pierre'a Van Damme'a podsumowali wyniki badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego w latach 2008–2010, którego celem była ocena rzeczywistej skuteczności szczepionki Rotarix w codziennej praktyce w profilaktyce hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej u dzieci w pierwszych 2 latach życia. Autorzy zaobserwowali, że efektywność 2 dawek szczepionki wyniosła w pierwszych 2 latach życia 90% (95% CI: 81–95%). Okazało się także, że skuteczność rzeczywista wobec rotawirusów typu G1P[8] (szczep wchodzący w skład szczepionki Rotarix) i typu G2P[4] (szczep nieobecny w tej szczepionce, ale dominujący w Belgii w analizowanym okresie) była podobnie wysoka: odpowiednio 95% (95% CI: 78–99%) i 85% (95% CI: 64–94%), co jest dowodem na ochronę krzyżową [15].

Z uwagi na różnorodność szczepów rotawirusa, jego zdolność do mutacji, szczepienia nie mogą zabezpieczyć przed wszystkimi przypadkami zachorowań na biegunkę rotawirusową, mają jedynie wyeliminować ciężkie przypadki, przebiegające ze znacznym odwodnieniem, wymagające hospitalizacji lub w rzadkich przypadkach prowadzące do śmierci dziecka. Udowodniono bowiem, że pierwszy kontakt z wirusem powoduje ciężkie zachorowania, a każdy kolejny przebiega łagodniej i rzadko wymaga hospitalizacji [136].

W warunkach polskich szczepienie przeciwko rotawirusom, aż do końca 2020 roku należało do szczepień zalecanych, nierefundowanych przez budżet państwa. Coraz większe doświadczenie kliniczne, liczne badania potwierdzające skuteczność szczepionek oraz szersze propagowanie tych szczepień przez lekarzy pediatrów, lekarzy rodzinnych, jak również kampanie społeczne w mediach, miało swoje odzwierciedlenie w znacznym wzroście odsetka zaszczepionych dzieci na przestrzeni ostatnich lat (Tab. VII). Wreszcie od 1. stycznia 2021 roku zostało włączone do szczepień obowiązkowych.

Tab. VII Odsetek dzieci zaszczepionych przeciwko zakażeniom rotawirusowym w latach 2007-2017 - dane z Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Kościanie.

Rok	Liczba dzieci w roczniku	Liczba dzieci zaszczepionych
2007	772	12 (1,5%)
2008	842	27 (3,2 %)
2009	861	92 (10,7%)
2010	893	127 (14,2%)
2011	804	194 (24,1%)
2012	767	149 (19,4%)
2013	759	182 (23,9%)
2014	784	181 (23,1%)
2015	857	193 (22,5%)
2016	820	233 (28,4%)
2017	835	259 (31,0%)

B. Inne metody zapobiegania zakażeniom.

- izolacja chorych stanowiących źródło zakażenia
- wysoki poziom higieniczno - sanitarny
- karmienie naturalne

3. Cele pracy

Celem ogólnym pracy była analiza retrospektywna i prospektywna zakażeń wirusami Rota u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Kościanie w latach 2007-2017.

Cel główny realizowano w oparciu o cele szczegółowe rozprawy, które obejmują:

1. Poszukiwanie czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, takich jak urodzeniowa masa ciała, wady wrodzone, choroby przewlekłe, sposób karmienia w pierwszym półroczu życia dziecka, model rodziny, w której wychowuje się dziecko, wykonane szczepienia.
2. Poszukiwanie grup ryzyka dla zakażeń rotawirusowych.
3. Ustalenie ciężkości przebiegu klinicznego zakażeń o etiologii rotawirusowej u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2017.
4. Analiza korelacji między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017) .

4. Materiał i metodyka badań

4.1. Pacjenci grupy i podgrup badanych oraz grupy kontrolnej.

W Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie od 1. stycznia 2007 do 31. grudnia 2017 hospitalizowano 619 dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia z infekcją rotawirusową, potwierdzoną badaniem kału na obecność antygeny wirusów Rota. W tym samym czasie hospitalizowanych było 1249 dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia z biegunką o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu, z wyłączeniem biegunek salmonellozowych.

Wiek pacjenta określono na podstawie daty urodzenia i daty przyjęcia do oddziału, brano pod uwagę liczbę ukończonych lat, a w grupie niemowląt liczbę ukończonych miesięcy. Dzieci objęte badaniem podzielono na dwie grupy.

W grupie badanej (grupa I) znalazły się te dzieci, u których rozpoznano nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy, potwierdzony badaniem wirusologicznym na obecność antygenów rotawirusa w kale.

W grupie kontrolnej (grupa II) dzieci z rozpoznaniem ostrej biegunki lub nieżytu żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu, z wykluczeniem biegunek salmonellozowych.

W pracy wyróżnić można dwa okresy badania. Pierwszy, w którym badaniem szczegółowym objęto 936 dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia przyjętych do Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie w okresie od 1. stycznia 2007 roku do 31. grudnia 2012 roku. Liczebność grupy badanej wyniosła 314 pacjentów, grupy kontrolnej natomiast 622 pacjentów. We wszystkich grupach analizowano dane epidemiologiczne takie jak: wiek, płeć oraz dane dotyczące etiologii ostrej biegunki, długości hospitalizacji oraz miesiąca kalendarzowego, w którym wystąpiło zachorowanie. Dokładnej analizie poddano dane z badania podmiotowego, przedmiotowego, parametrów badań laboratoryjnych, oceny ciężkości prezentowanych objawów klinicznych.

W celu dokładnego przeanalizowania czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, grupę badaną (grupa I) podzielono jeszcze na trzy podgrupy:

IA: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu łagodnym

IB: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu umiarkowanym

IC: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu ciężkim

Do oceny ciężkości zakażenia rotawirusowego wykorzystano skalę Vesikariego [103].

Oceniamy w niej takie parametry jak:

- czas trwania biegunki (w dniach)
- maksymalną ilość biegunkowych stolców w ciągu doby
- czas trwania wymiotów (w dniach)
- maksymalną ilość epizodów wymiotów w ciągu doby
- temperaturę ciała w stopniach Celsjusza
- stopień odwodnienia
- sposób leczenia

Każdy parametr jest punktowany od 1 do 3 punktów, w zależności od jego ciężkości. I tak:

- za czas trwania biegunki możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli trwa 1-4 dni

2 pkt. , jeśli trwa 5 dni

3 pkt. , jeśli trwa ≥ 6 dni

- za maksymalną ilość biegunkowych stolców w ciągu doby możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli odnotujemy ich 1-3

2 pkt. , jeśli odnotujemy ich 4-5

3 pkt. , jeśli odnotujemy ich ≥ 6

- za czas trwania wymiotów możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli trwają 1 dzień

2 pkt. , jeśli trwają 2 dni

3 pkt. , jeśli trwają ≥ 3 dni

- za maksymalną ilość epizodów wymiotów w ciągu doby możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli odnotujemy ich 1

2 pkt. , jeśli odnotujemy ich 2-4

3 pkt. , jeśli odnotujemy ich ≥ 5

- za temperaturę ciała w stopniach Celsjusza możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli wynosi 37,1-38,4 st.C

2 pkt. , jeśli wynosi 38,5-38,9 st.C

3 pkt. , jeśli wynosi $\geq 39,0$ st.C

- za stopień odwodnienia możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli brak odwodnienia

2 pkt. , jeśli odwodnienie jest łagodne

3 pkt. , jeśli odwodnienie jest umiarkowane do ciężkiego

- za sposób leczenia możemy otrzymać:

1 pkt. , jeśli stosujemy nawadnianie doustne

2 pkt. , jeśli wymagana jest hospitalizacja

3 pkt. , jeśli wymagana jest hospitalizacja

Ilość otrzymanych punktów sumujemy uzyskując odpowiedni stopień ciężkości zakażenia rotawirusowego:

<11 zakażenie łagodne

11-15 umiarkowane do ciężkiego

>=16 ciężkie

Drugi okres badania, w którym przeanalizowano korelację między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (od 1. stycznia 2008 – 31. grudnia 2017) .

W Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w okresie tym hospitalizowano 603 dzieci z infekcją rotawirusową, potwierdzoną badaniem kału na obecność antygenu wirusów Rota (grupa I). W tym samym czasie hospitalizowanych było 1162 dzieci z biegunką o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu , z wyłączeniem biegunek salmonellozowych (grupa II). W celu dokładnego przeanalizowania czynników korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, grupę badaną (grupa I) podzielono po raz kolejny na trzy podgrupy:

IA: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu łagodnym

IB: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu umiarkowanym

IC: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu ciężkim

Do oceny ciężkości zakażenia rotawirusowego wykorzystano skalę Vesikariego.

Ten 10-letni okres został rozdzielony na dwa 5-letnie dla porównania rozkładu częstości zachorowań na infekcje rotawirusowe na przestrzeni tych lat oraz przeanalizowania zależności pomiędzy odsetkiem zaszczepionych przeciwko tym infekcjom dzieci a ciężkością zakażenia rotawirusowego.

4.2. Metody badawcze dotyczące grupy i podgrup badanych oraz grupy kontrolnej.

Szczegółowa analiza hospitalizacji dzieci oparta była o retrospektywne dane zgromadzone w Archiwum SP ZOZ w Kościanie oraz prospektywną ocenę przeprowadzaną podczas pobytu dziecka w oddziale. W badaniu wykorzystana została ankieta dotycząca zebranego wywiadu, prezentowanych dolegliwości i objawów chorobowych, odchyłeń w badaniach dodatkowych, długości i miesiąca kalendarzowego hospitalizacji, z uwzględnieniem ciężkości przebiegu zakażenia rotawirusowego wg skali Vesikariego.

Dokumentacja medyczna obejmowała:

- historie chorób
- karty obserwacji lekarsko-pielęgniarskich
- wyniki badań diagnostycznych: laboratoryjnych, bakteriologicznych oraz wirusologicznych wykonywanych u dzieci przyjmowanych do szpitala

Z dokumentacji medycznej uzyskano informacje dotyczące hospitalizacji dziecka obejmujące:

- a) długość i miesiąc kalendarzowy hospitalizacji
- b) wiek dziecka w chwili przyjęcia
- c) płeć dziecka
- d) rozpoznanie kliniczne ustalone na podstawie kodów Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10:

W grupie badanej (grupa I):

A08.0 Nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy.

W grupie kontrolnej (grupa II):

A08 Wirusowe i inne określone zakażenia jelitowe z wyłączeniem A08.0

A04 Inne bakteryjne zakażenia jelitowe

A09 Biegunka i zapalenie żołądkowo-jelitowe o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu

Z badania podmiotowego:

- a) czas trwania i rodzaj objawów choroby, które były przyczyną szukania pomocy lekarskiej i hospitalizacji
- b) wywiad okołoporodowy
- c) szczepienia ochronne
- d) dietę dziecka w pierwszym półroczu życia
- e) model rodziny, w której wychowuje się dziecko (z jednym dzieckiem, wielodzietna)
- f) obecność podobnych objawów u najbliższych i mających kontakt z dzieckiem członków rodziny
- g) choroby towarzyszące i przewlekłe

Z badania przedmiotowego:

- a) pierwsze badanie przedmiotowe w momencie przyjęcia do szpitala w Izbie Przyjęć Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie obejmujące:
 - ocenę stanu ogólnego i stopnia odwodnienia
 - obecność chorób towarzyszących
 - pomiar masy ciała
- b) kolejne badania przedmiotowe podczas codziennych wizyt lekarsko-pielęgniarskich oceniające:
 - stan ogólny dziecka i stopień odwodnienia
 - obecność charakterystycznych objawów klinicznych
 - obecność chorób towarzyszących
- c) całodobowa obserwacja kliniczna dotycząca prezentowanych objawów klinicznych: wymiotów, liczby i charakteru oddawanych stolców, toru gorączkowego

Z badań dodatkowych:

a) wszystkie dzieci miały pobieraną krew na badania laboratoryjne obejmujące:

- morfologię krwi z rozmazem
- stężenia elektrolitów w surowicy krwi (sód, potas)
- aktywność aminotransferaz w surowicy krwi (AlAT, AspAT)
- stężenia mocznika i glukozy w surowicy krwi
- stężenie białka C - reaktywnego (CRP)
- gazometrię krwi włosniczkowej, na podstawie której, dokonywana była ocena stopnia zaawansowania zaburzeń w gospodarce kwasowo-zasadowej

b) mocz na ogólne badanie

Zestawienie norm laboratoryjnych parametrów hematologicznych, biochemicznych, gazometrycznych i moczu według Laboratorium SPZOZ w Kościanie przedstawia Tab. VIII.

c) dwie próbki stolca;

- jedna do wykonania badania wirusologicznego na obecność antygenów rotawirusa w kale
- druga do wykonania posiewu kału (ustalenie etiologii bakteryjnej biegunki)

Wśród wszystkich dzieci z grupy badanej (grupa I) określono ciężkość zakażenia rotawirusowego na podstawie skali Vesikariego.

Tab. VIII Zestawienie norm laboratoryjnych parametrów hematologicznych, biochemicznych, gazometrycznych i moczu według Laboratorium SPZOZ w Kościanie.

Parametr	Norma
liczba leukocytów we krwi	4,0-10,0 tys/ul
hematokryt	33,0-43,0%
pH	7,350-7,450
HCO ₃ ⁻	22,0-26,0mmol/l
BE	-2,0-3,0mmol/l
glukoza w surowicy	75,0-99,0 mg/dl
mocznik w surowicy	16,0-45,0 mg/dl
białko C-reaktywne	0,2-5,0 mg/l

Na w surowicy	134,0-145,0 mmol/l
K w surowicy	3,50-5,00 mmol/l
AlAT	0-55 U/L
AspAT	5-34 U/L
Mocz-pH	4,8 - 7,4
Mocz-SG	1,015 - 1,025 g/ml
Mocz-BIAŁKO	< 10 mg/dl
Mocz-GLUKOZA	< 20 mg/dl
Mocz-KETONY	< 5 mg/dl
Mocz-UROBILINOGEN	< 2 mg/dl
Mocz-BILIRUBINA	< 0,5 mg/dl
Mocz-NITRATY	< 0,05 mg/dl
Mocz-LEUKOCYTY	< 25 WBC/ul
Mocz-ERYTROCYTY	< 0,015 mg/dl
Mocz-KOLOR	żółty
Mocz-KLAROWNOŚĆ	klarowny
Mocz-OSAD-LEUKOCYTY	< 5 wpw
Mocz-OSAD-ERYTROCYTY	< 3 wpw
Mocz-OSAD-NABŁONKI	pojedyncze
Mocz-OSAD-ŚLUZ	brak
Mocz-OSAD-BAKTERIE	nieobecne

4.3. Badania statystyczne obu grup pacjentów.

W obrębie grup oraz podgrup badanych:

W grupie I obejmującej dzieci z rozpoznaniem ostrego nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej, hospitalizowanych w latach 2007-2017, jak również w podgrupach grupy badanej IA - dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu łagodnym, IB - dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu umiarkowanym, IC - dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu ciężkim oraz w grupie II obejmującej dzieci z rozpoznaniem biegunki o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu (z wykluczeniem biegunek salmonellozowych), hospitalizowanych w latach 2007-2017 analizowano następujące parametry:

1. mierzalne

- wiek
- liczbę dni hospitalizacji
- masę ciała urodzeniową
- liczbę dni utrzymywania się objawów klinicznych przed przyjęciem dziecka do szpitala
- liczbę dni utrzymywania się objawów klinicznych podczas pobytu w oddziale (wymiotów, biegunki, gorączki)
- parametry morfologii krwi (hematokryt, leukocytoza)
- parametry gazometrii krwi (pH, HCO₃, BE)
- parametry biochemiczne (AlAT, AspAT, K, Na, CRP, glukoza, mocznik)

2. jakościowe

- płeć
- etiologię ostrej biegunki w poszczególnych latach badania
- miesiąc kalendarzowy, w którym wystąpiło zachorowanie
- tydzień ciąży, w którym nastąpił poród
- punktacja w skali Apgar
- model rodziny, w której wychowuje się dziecko (z jednym dzieckiem, wielodzietna)
- obecność podobnych objawów u innych członków rodziny
- dietę dziecka w pierwszym półroczu życia
- towarzyszące wady wrodzone i choroby przewlekłe
- kalendarz szczepień dziecka
- współwystępowanie chorób i stanów klinicznych towarzyszących infekcji rotawirusowej
- reinfekcje o etiologii rotawirusowej

Parametry mierzalne takie opisano średnią arytmetyczną i odchyleniem standardowym, medianą oraz pomiarem minimalnym i maksymalnym. Sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym testem Shapiro-Wilka. Ponieważ nie potwierdzono zgodności z rozkładem normalnym, zastosowano testy nieparametryczne. Do porównania obu grup tj. I i II - test Manna-Whitney'a, do porównania trzech grup IA, IB, IC - test Kruskala-Wallisa z testem wielokrotnych porównań Dunna.

Parametry wyrażone na skali nominalnej - kategoryjne opisano liczbą pacjentów w poszczególnych grupach i wyznaczono odpowiadające im wartości procentowe. Zależność tych parametrów badano stosując test χ^2 lub test dokładny Fishera-Freemana-Haltona. Gdy wykazano statystycznie istotną zależność zastosowano test u-Gaussa do porównania dwóch wartości procentowych.

Dla czynników ryzyka wyznaczono ilorazy szans z 95% przedziałami ufności przy pomocy regresji logistycznej.

Hipotezy statystyczne weryfikowano na poziomie istotności $p < 0,05$.

Obliczenia wykonano przy pomocy pakietu statystycznego StatSoft, Inc. (2014). STATISTICA (data analysis software system), v 12. oraz MedCalc Software .

5. Wyniki badań

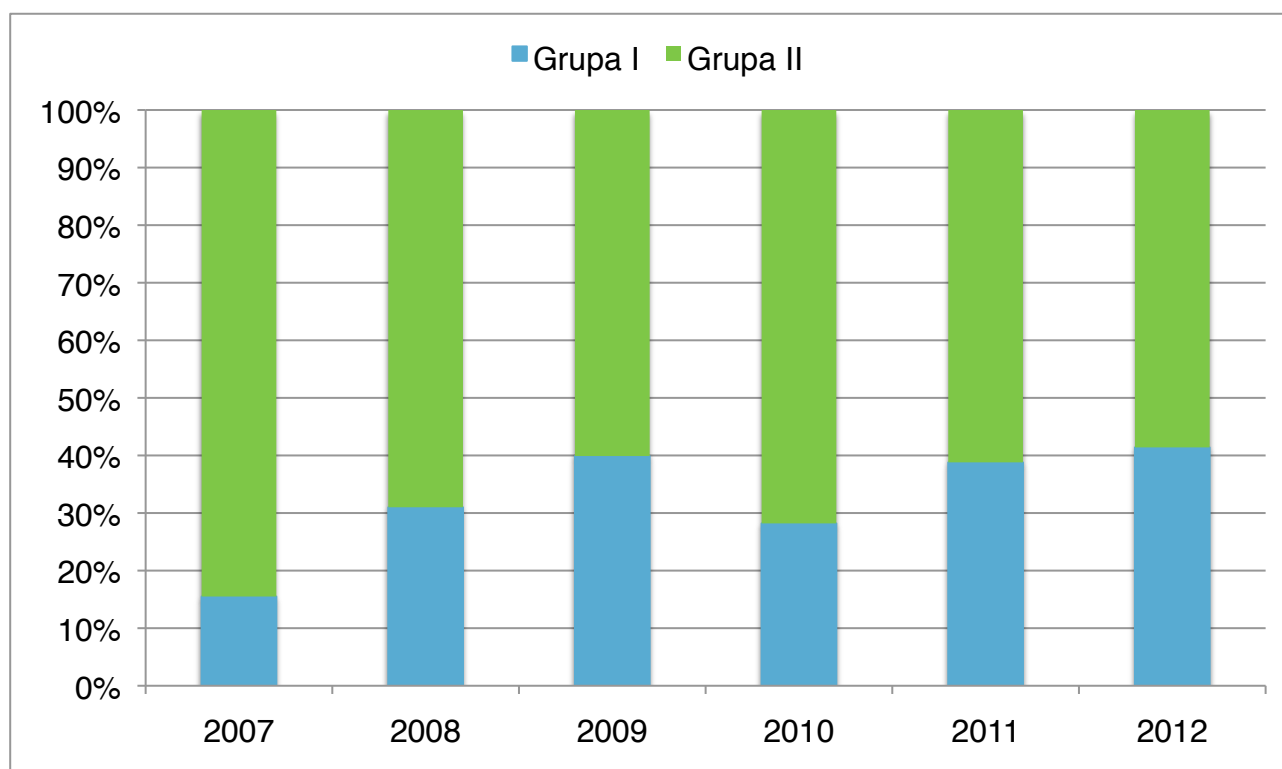
5.1. Analiza etiologii ostrych nieżytów żołądkowo-jelitowych.

W Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2012 hospitalizowano 314 dzieci z infekcją rotawirusową, potwierdzoną badaniem kału na obecność antygenu wirusów rota (grupa I). W tym samym czasie hospitalizowanych było 622 dzieci z biegunką o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu, z wyłączeniem biegunek salmonellozowych (grupa II). Biegunki rotawirusowe stanowiły 33,5 %. Skala problemu w poszczególnych latach oscylowała od 15,5 % w 2007 roku do 41,4 % w 2012 roku. Tak niski odsetek potwierdzonych infekcji rotawirusowych w 2007 roku może być wynikiem niebadania wszystkich dzieci z biegunką w kierunku zakażenia wirusami rota. Dopiero we wrześniu 2007 roku bowiem laboratorium SP ZOZ w Kościanie zaczęło dysponować testami identyfikującymi antygen rotawirusów w kale. Systematycznie testy te zaczęto szeroko stosować.

Rozkład częstości zachorowań w poszczególnych latach w grupie I i II różni się statystycznie istotnie.(test Manna-Whitneya $p=0,0002$) . Największy udział rotawirusów w etiologii ostrych biegunek obserwowano w latach 2009, 2011 oraz 2012. (Tab. IX Ryc. 7)

Tab. IX Liczba i procent dzieci w wieku 0-18 rok życia z rozpoznaniem ostrej biegunki i nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej (grupa I) i ostrej biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (grupa II) hospitalizowanych w latach badania 2007-2012.

Grupa/Lata	2007 n=103	2008 n=158	2009 n=138	2010 n=174	2011 n=206	2012 n=157	Ogółem n=936
Grupa I n=314	16 15,5%	49 31%	55 39,9%	49 28,2%	80 38,8%	65 41,4%	314 33,55%
Grupa II n=622	87 84,5%	109 69%	83 60,1%	125 71,8%	126 61,2%	92 58,6%	622 66,45%



Ryc. 7 Procentowy udział rotawirusów i innych czynników infekcyjnych w etiologii ostrej biegunki w latach badania 2007-2012.

W celu dokładnego przeanalizowania czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, grupę badaną (grupa I) podzielono jeszcze na trzy podgrupy:

IA: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu łagodnym

IB: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu umiarkowanym

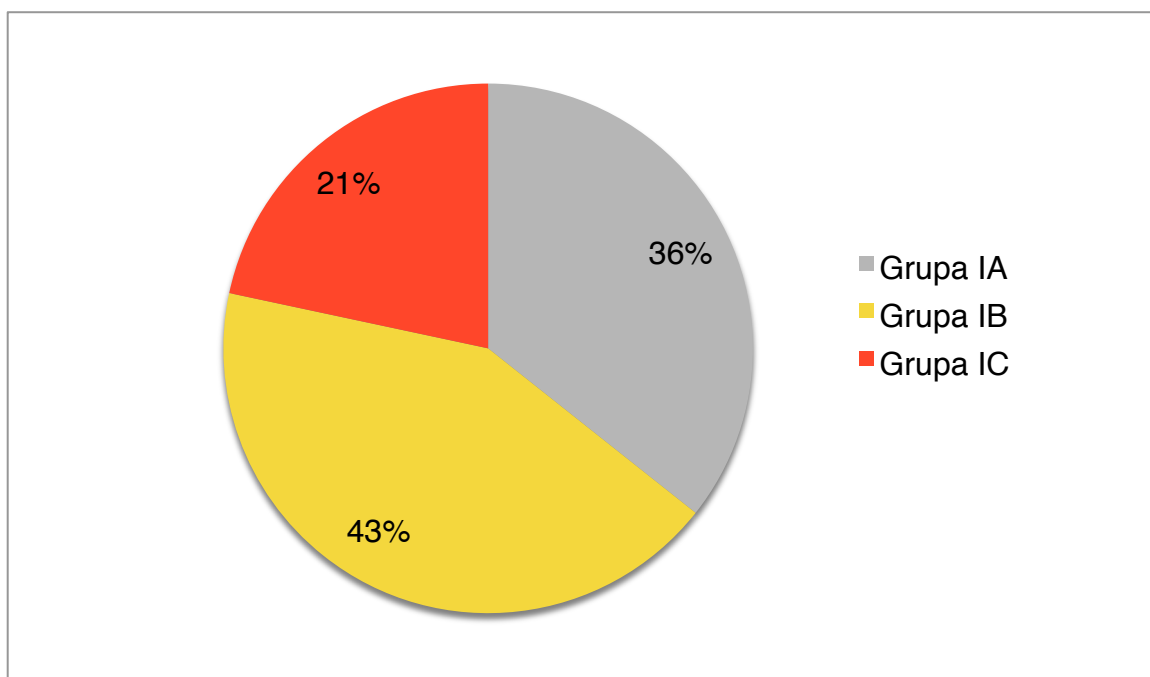
IC: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu ciężkim

Do oceny ciężkości zakażenia rotawirusowego wykorzystano skalę Vesikariego.

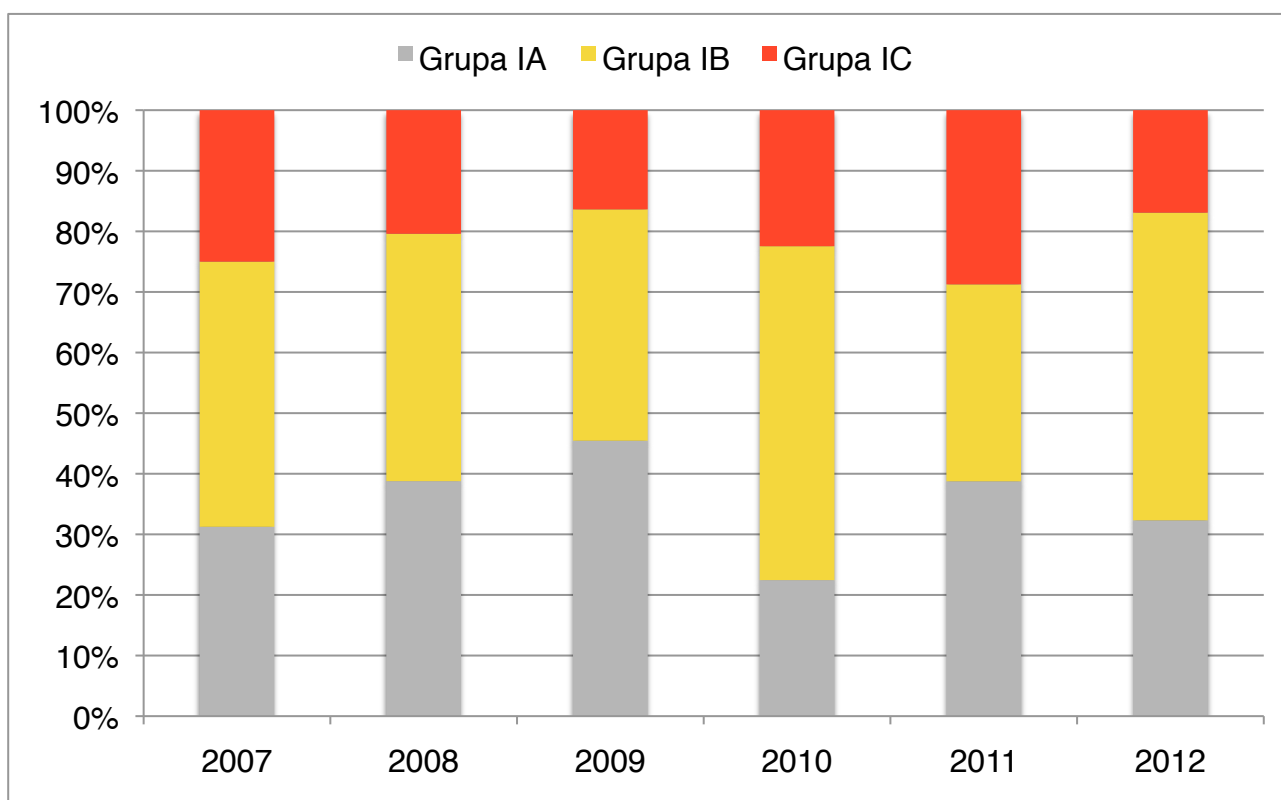
Rozkład zachorowań w trzech podgrupach grupy badanej (grupa IA, IB, IC) w poszczególnych latach nie różnił się statystycznie istotnie (test Kruskala-Wallisa $p=0,8094$). (Tab. X Ryc. 8, 9)

Tab. X Liczba i procent dzieci w wieku 0-18 rok życia z rozpoznaniem ostrej biegunki i nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej o przebiegu łagodnym (grupa IA), średnim (grupa IB) oraz ciężkim (grupa IC) hospitalizowanych w latach badania 2007-2012.

Lata	2007 n=16	2008 n=49	2009 n=55	2010 n=49	2011 n=80	2012 n=65	Ogółem n=314
Grupa I A	5 31,25%	19 38,78%	25 45,45%	11 22,45%	31 38,75%	21 32,31%	112 35,67%
Grupa I B	7 43,75%	20 40,82%	21 38,18%	27 55,10%	26 32,5%	33 50,77%	134 42,68%
Grupa I C	4 25%	10 20,40%	9 16,37%	11 22,45%	23 28,75%	11 16,92%	68 21,65%



Ryc. 8 Odsetek dzieci ogółem w podgrupach grupy badanej.



Ryc. 9 Procentowy udział dzieci w grupach IA, IB, IC w poszczególnych latach badania 2007-2012.

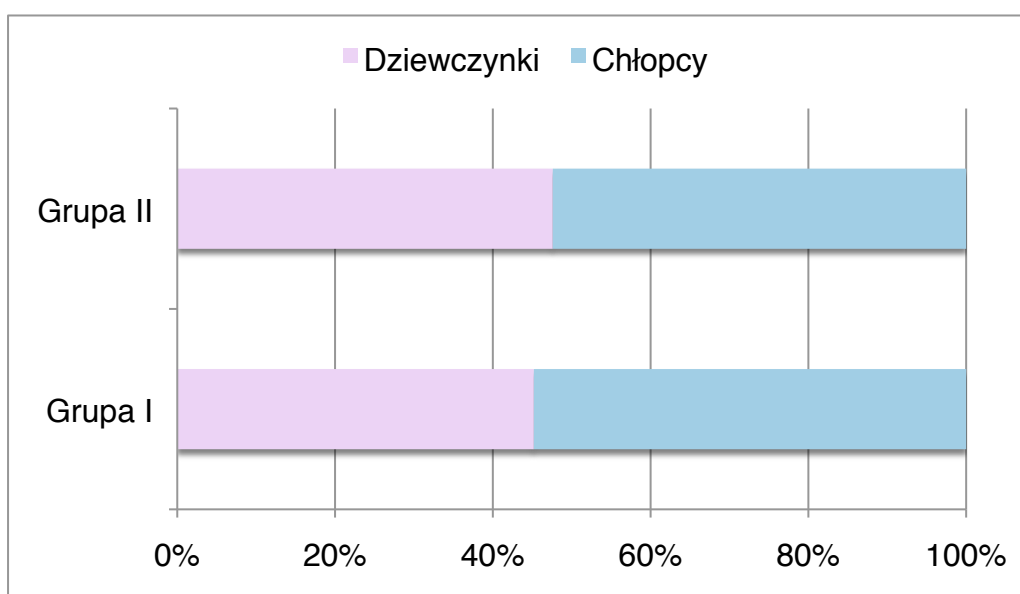
5.2. Analiza epidemiologiczna grupy badanej i grupy kontrolnej.

Analiza płci dzieci w grupie badanej i kontrolnej

Obie grupy – grupa badana i kontrolna liczyły 936 dzieci, z czego chłopcy stanowili większość – było ich 498 (53,2%), a dziewczynek 438 (46,8%). We wszystkich latach badania, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej, obserwowano liczebną przewagę chłopców. Rozkład płci jednak w obu grupach nie różnił się statystycznie istotnie (test Chi2 $p=0,9970$). (Tab. XI Ryc.10)

Tab. XI Płeć dzieci w grupach badanych w latach badania 2007-2012.

Lata	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ogółem	
Płeć	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m
Dzieci ogółem	46	57	72	86	68	70	85	89	96	110	71	86	438	498
													46,8%	53,2%
Grupa I	6	10	23	26	27	28	24	25	33	47	29	36	142	172
													45,2%	54,8%
Grupa II	40	47	49	60	41	42	61	64	63	63	42	50	296	326
													47,6%	52,4%



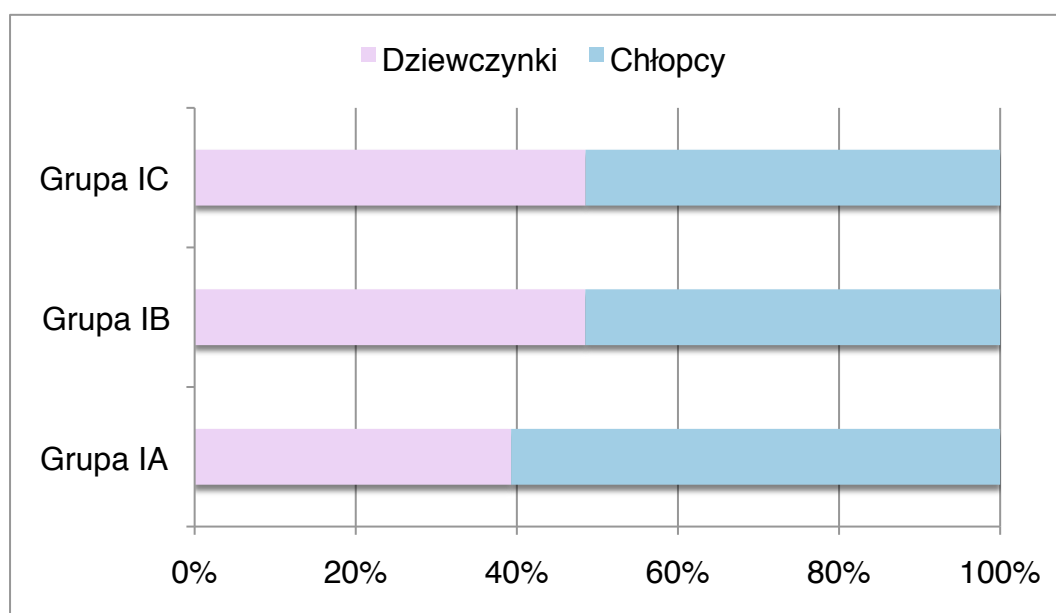
Ryc. 10 Procentowy udział dziewczynek i chłopców w grupach badanych.

Analiza płci dzieci w podgrupach grupy badanej

Podobnie jak wyżej kształtował się rozkład płci w trzech podgrupach grupy badanej. Cała grupa badana – grupa I liczyła 314 dzieci, z czego większość stanowili także chłopcy – było ich 172 (54,8%), a dziewczynek 142 (45,2%). W poszczególnych latach badania we wszystkich podgrupach obserwowano liczebną przewagę chłopców. Rozkład płci jednak w grupach IA, IB, IC nie różnił się statystycznie istotnie (test Chi2 $p=0,2898$). (Tab. XII Ryc.11) Zatem płeć nie miała wpływu zarówno na etiologię ostrej biegunki, jak i ciężkość przebiegu infekcji.

Tab. XII Płeć dzieci w grupach IA, IB, IC w latach badania 2007-2012.

Lata	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ogółem	
Płeć	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m	ż	m
Dzieci ogółem	6	10	23	26	27	28	24	25	33	47	29	36	142	172
													45,2%	54,8%
Grupa I A	0	5	6	13	9	16	7	4	12	19	10	11	44	68
													39,29%	60,71%
Grupa I B	3	4	8	12	13	8	13	14	13	13	15	18	65	69
													48,50%	51,50%
Grupa I C	3	1	9	1	5	4	4	7	8	15	4	7	33	35
													48,53%	51,47%



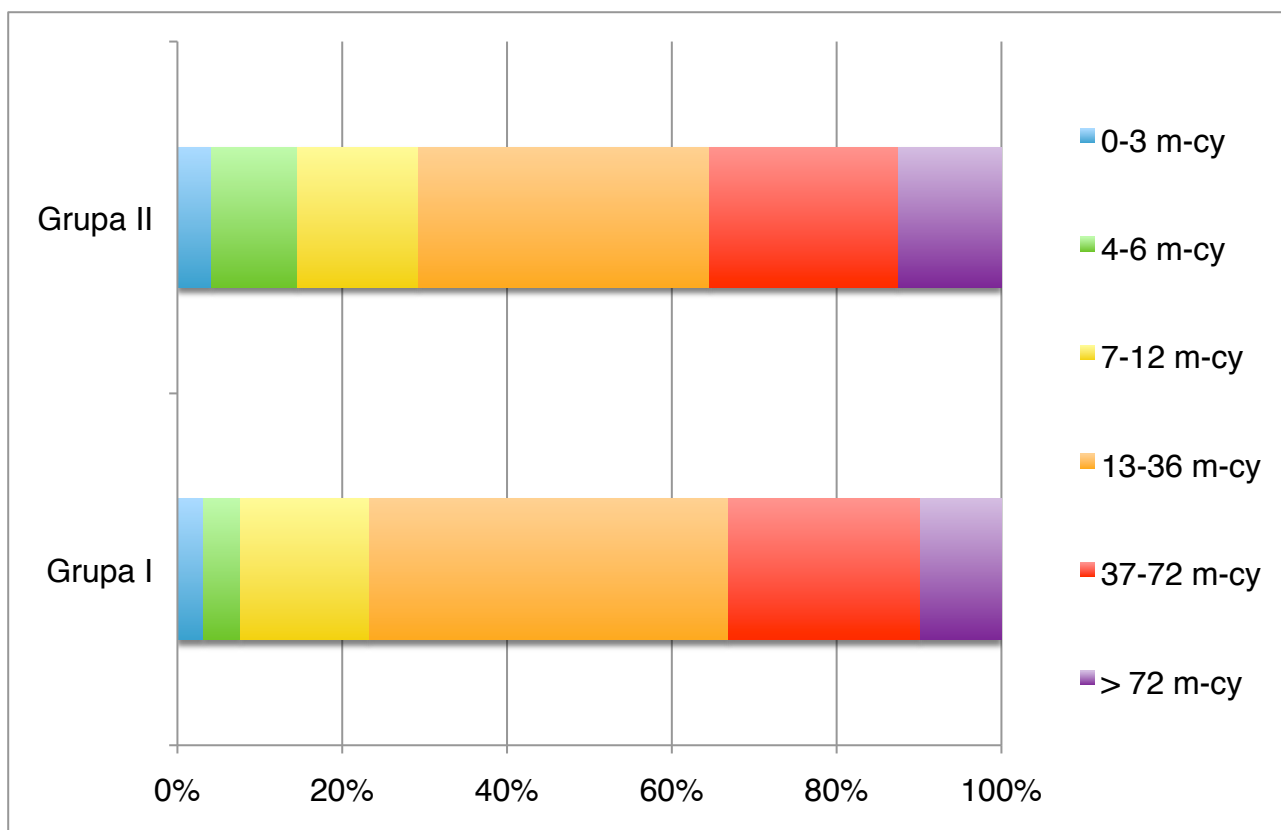
Ryc. 11 Procentowy udział dziewczynek i chłopców w grupach IA, IB, IC.

Liczba i procent dzieci w różnych przedziałach wiekowych grupy badanej i kontrolnej

Badaniem objęto dzieci od urodzenia do 18. roku życia. W obu grupach badanej i kontrolnej wyodrębniono sześć przedziałów wiekowych. (Tab. XIII Ryc. 12) Zarówno w grupie I, jak i w grupie II najliczniejszy przedział reprezentowały dzieci w wieku od 13. do 36. miesiąca życia i stanowiły odpowiednio 43,63% oraz 35,37%. Najmniej liczną próbą natomiast w obu grupach badanych były dzieci w wieku od urodzenia do 3. miesiąca życia – odpowiednio w grupie I - 3,19%, w grupie II - 4,18%. Rozkład wieku w grupie I i II nie różnił się statystycznie istotnie (test Manna-Whitneya $p=0,4910$). Zwraca jednak uwagę mała liczebność dzieci z infekcją rotawirusową w dwóch najmłodszych przedziałach wiekowych, tj. u dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia oraz od 4. do 6. miesiąca życia, co może świadczyć o mniejszej zapadalności na infekcje rotawirusowe w tym wieku.

Tab. XIII Liczba i procent dzieci, w różnych przedziałach wiekowych (miesiące życia), w grupach badanych, lat badania 2007-2012.

Lata	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ogółem	
Wiek/Grupa	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
0-3 m-cy	0	1	1	4	1	3	3	8	3	7	2	3	10 3,19%	26 4,18%
4-6 m-cy	1	8	2	11	1	6	2	17	4	14	4	9	14 4,46%	65 10,45%
7-12 m-cy	3	12	6	14	6	13	9	19	17	21	8	12	49 15,60%	91 14,63%
13-36 m-cy (2. i 3. r. życia)	6	31	20	34	26	33	23	46	37	42	25	34	137 43,63%	220 35,37%
37-72 m-cy (4.,5. i 6.r. życia)	3	24	16	29	13	19	8	21	14	27	19	22	73 23,25%	142 22,83%
> 72 m-cy (> 6 lat)	3	11	4	17	8	9	4	14	5	15	7	12	31 9,87%	78 12,54%
Ogółem	16	87	49	109	55	83	49	125	80	126	65	92	314	622



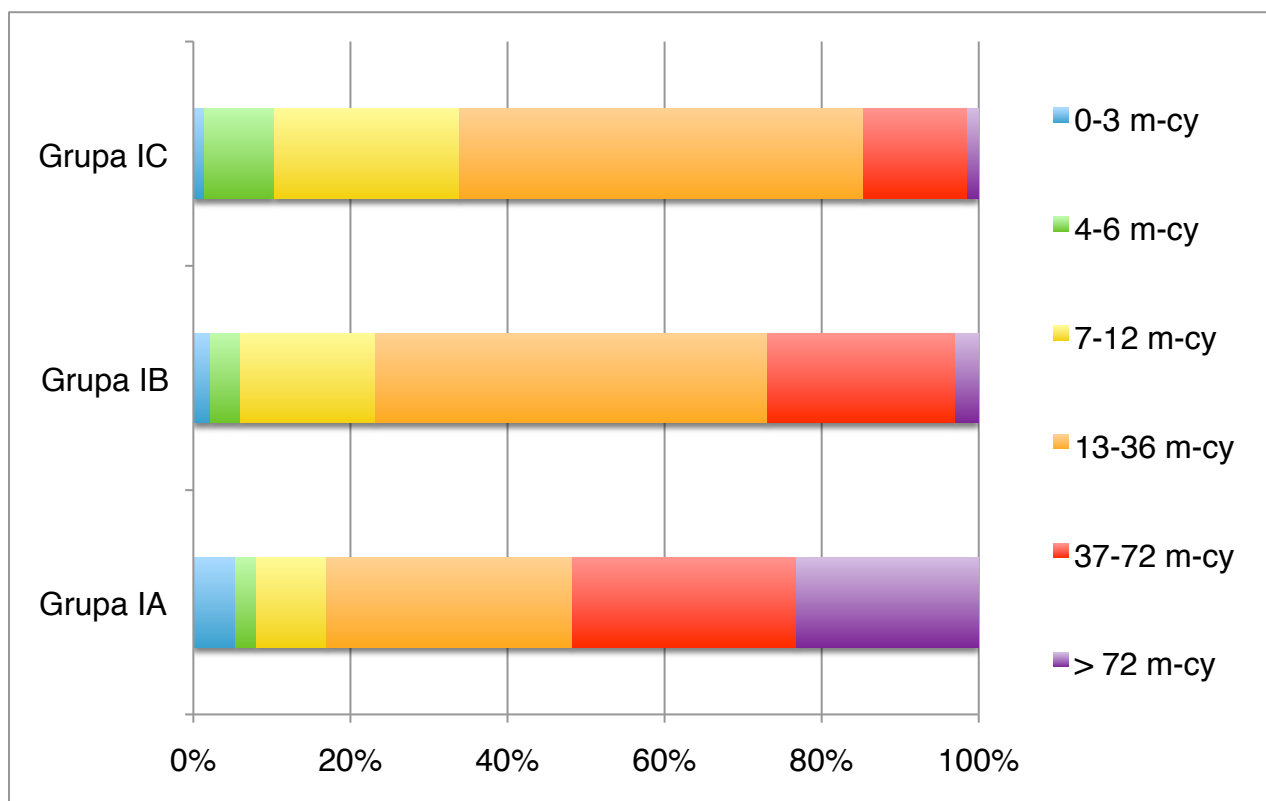
Ryc. 12 Procentowy udział dzieci w różnych przedziałach wiekowych (miesiące życia) w grupach badanych.

W grupie badanej wyodrębniono trzy podgrupy, w zależności od stopnia ciężkości przebiegu infekcji rotawirusowej. (Tab. XIV Ryc. 13, 14) W każdej z rozpatrywanych podgrup najliczniejszy przedział należał do dzieci w wieku od 13. do 36. miesiąca życia i stanowił odpowiednio w grupie IA – 31,25% , w grupie IB - 50% oraz w grupie IC – 51,47%. Najmniej liczną próbą natomiast w grupie IA były dzieci w wieku od 4. do 6. miesiąca życia – 2,68%, odpowiednio w grupie IB były to dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia- 2,24% oraz dzieci powyżej 6. roku życia – 2,98%, w grupie IC najmniej liczny przedział wiekowy to również dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia - 1,47% oraz dzieci powyżej 6. roku życia – 1,47% . Porównując rozkłady wieku w podgrupach IA, IB i IC stwierdzono statystycznie istotną różnicę (test Kruskala-Wallisa $p < 0,0001$). Testem wielokrotnych porównań Dunna wykazano, że grupa IA – istotnie starsza, różni się od grupy IB ($p = 0,0011$) i od grupy IC ($p < 0,0001$), nie stwierdzono jednakże istotnej statystycznie różnicy między grupą IB i IC ($p = 0,2008$).

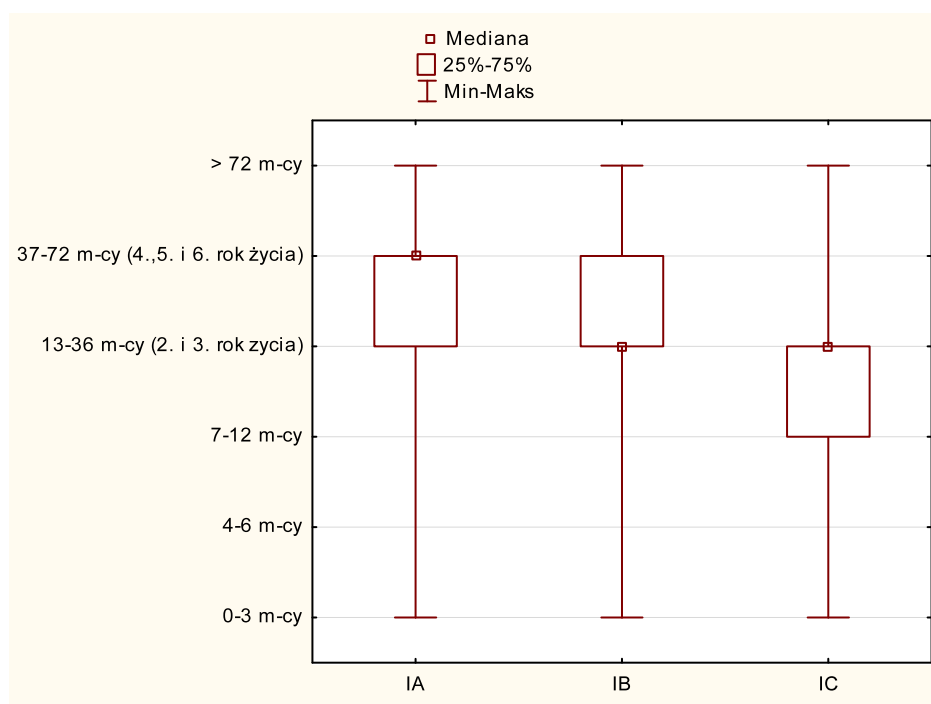
Na podstawie powyższych badań wnioskować można, iż infekcje rotawirusowe u dzieci starszych mają łagodniejszy przebieg, ciężiej chorują zaś dzieci młodsze.

Tab. XIV Liczba i procent dzieci, w różnych przedziałach wiekowych (miesiące życia),
w grupach IA, IB, IC, lat badania 2007-2012.

Lata	2007			2008			2009			2010			2011			2012			Ogółem		
Wiek/Grup a	I A	I B	I C	I A	I B	I C	I A	I B	I C	I A	I B	I C	I A	I B	I C	I A	I B	I C	I A	I B	I C
0-3 m-cy	0	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	1	3	0	0	0	2	0	6 5,36 %	3 2,24 %	1 1,47 %
4-6 m-cy	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	2	1	1	2	2	1	1	3 2,68 %	5 3,73 %	6 8,83 %
7-12 m-cy	0	1	2	2	2	2	2	4	0	2	6	1	4	5	8	0	5	3	10 8,93 %	23 17,17 %	16 23,53 %
13-36 m-cy (2. i 3. rok życia)	0	4	2	6	9	5	7	11	8	3	15	5	11	14	12	8	14	3	35 31,25 %	67 50 %	35 51,47 %
37-72 m-cy (4.,5. i 6. rok życia)	3	0	0	7	8	1	7	5	1	2	4	2	7	6	1	6	9	4	32 28,57 %	32 23,88 %	9 13,23 %
> 72 m-cy	2	1	0	3	0	1	8	0	0	3	1	0	5	0	0	5	2	0	26 23,21 %	4 2,98 %	1 1,47 %
Ogółem	5	7	4	19	20	10	25	21	9	11	27	11	31	26	23	21	33	11	112	134	68



Ryc. 13 Procentowy udział dzieci w różnych przedziałach wiekowych (miesiące życia) w grupach IA, IB, IC.



Ryc. 14 Średni wiek dzieci w grupach badanych IA, IB, IC (miesiące życia).

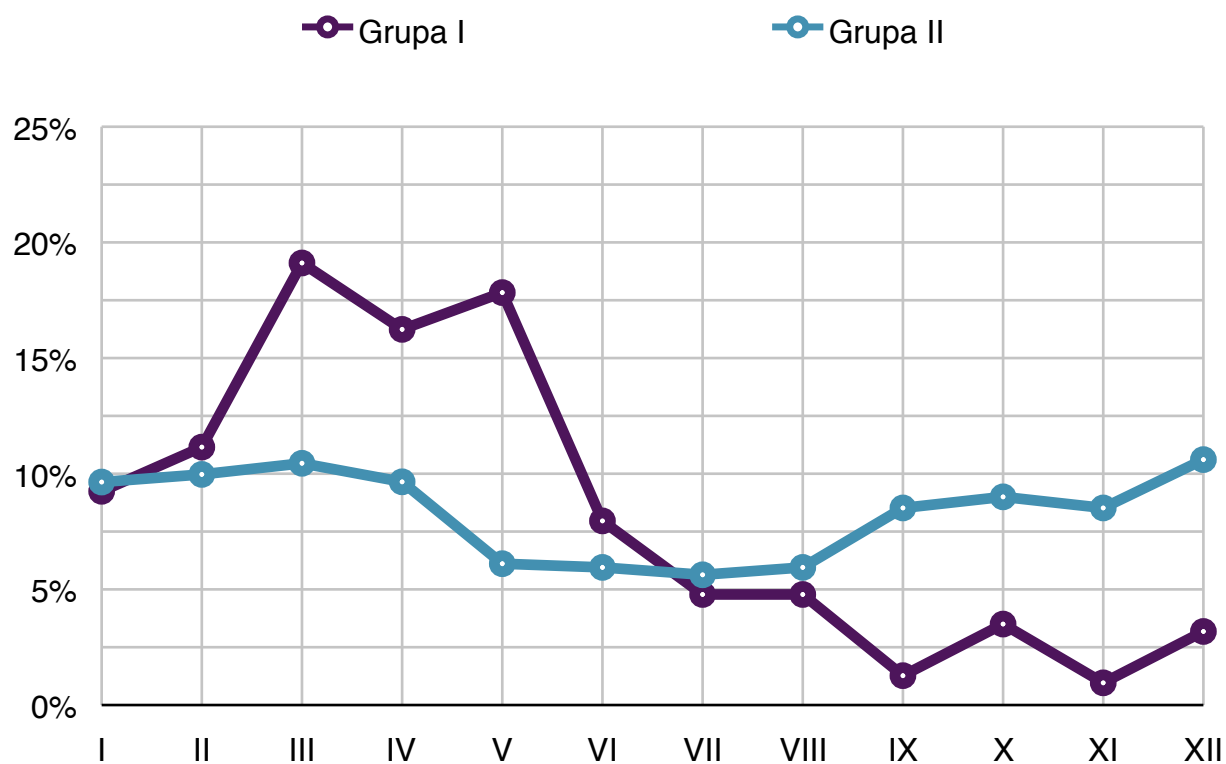
5.3. Analiza sezonowości zachorowań.

Sezonowość zachorowań w poszczególnych latach badania oceniono na podstawie daty przyjęcia dziecka do szpitala. W obu grupach badanych obliczono liczbę i procent przyjętych do szpitala dzieci w poszczególnych miesiącach kalendarzowych lat 2007 - 2012 (Tab. XV Ryc. 15, 16, 17). Procentowy udział infekcji rotawirusowych wykazywał duże wahania w poszczególnych miesiącach kalendarzowych od 0% do 43,7% w 2007 roku i od 0,96% do 19,1% ogółem we wszystkich latach objętych badaniem. W grupie I obejmującej zakażenia rotawirusowe obserwowano wyraźne szczyty zachorowań w miesiącach zimowych i wiosennych. Świadczy to o sezonowości tego zachorowania. W roku 2007 odnotowano wyraźny szczyt zachorowań na ostry nieżyt jelitowy o etiologii rotawirusowej przypadający na marzec, w którym odsetek zakażeń wynosił 43,7%. Podobnie w roku 2012 obserwowano wyraźny szczyt zachorowań, który wystąpił w maju, kiedy to procentowy udział rotawirusów w hospitalizacjach dzieci z powodu ostrych biegunk wyniósł 36,9%.

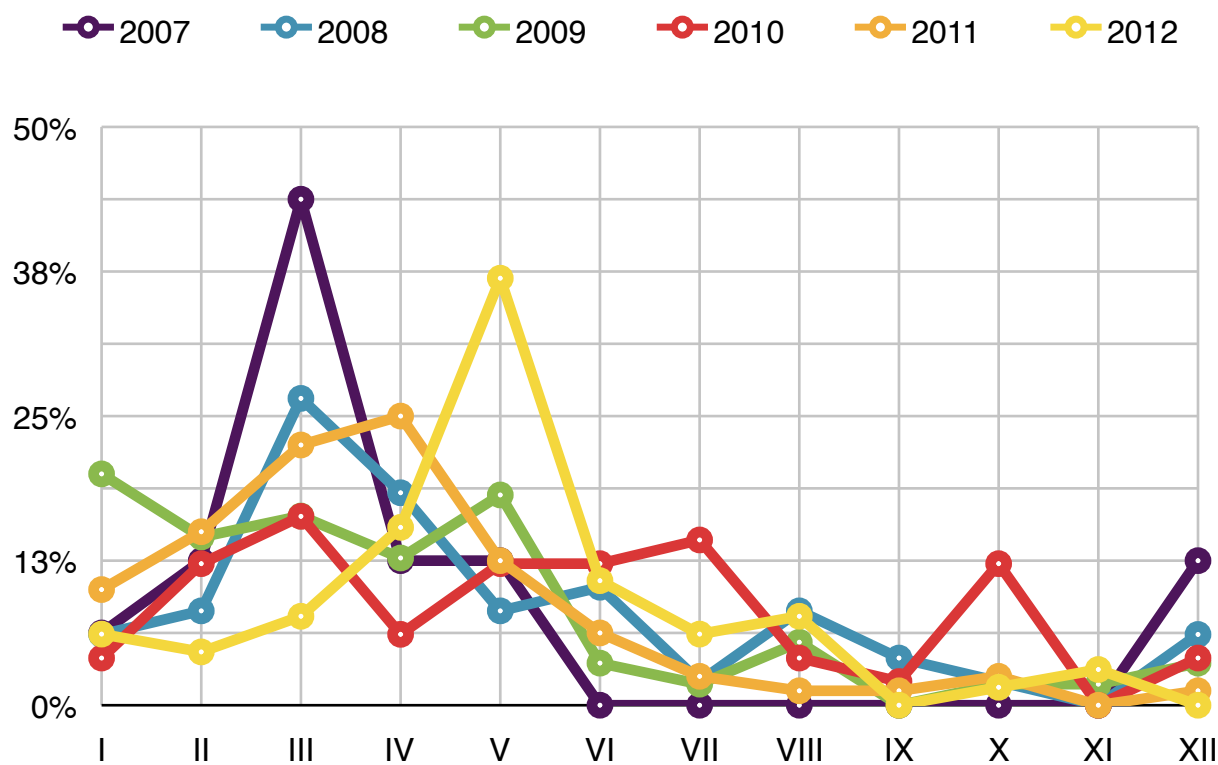
Tab. XV Liczba i procent hospitalizowanych dzieci w wieku 0-18 rok życia z rozpoznaniem ostrej biegunki i nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej (grupa I) i ostrej biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (grupa II) w miesiącach kalendarzowych w latach badania 2007-2012.

Lata	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ogółem	
Miesiąc /Grupa	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
Styczeń	1 6,25 %	9 10,34 %	3 6,12 %	11 10,10 %	11 20,00 %	8 9,64 %	2 4,08 %	12 9,60 %	8 10,00 %	11 8,73 %	4 6,15 %	9 9,78 %	29 9,24 %	60 9,64 %
luty	2 12,50 %	8 9,20 %	4 8,16 %	10 9,17 %	8 14,54 %	8 9,64 %	6 12,24 %	13 10,40 %	12 15,00 %	15 11,90 %	3 4,61 %	8 8,68 %	35 11,15 %	62 9,97 %
marzec	7 43,75 %	9 10,34 %	13 26,53 %	14 12,84 %	9 16,36 %	7 8,43 %	8 16,33 %	15 12,00 %	18 22,50 %	12 9,52 %	5 7,69 %	8 8,68 %	60 19,11 %	65 10,45 %
kwiecień	2 12,50 %	10 11,50 %	9 18,37 %	13 11,93 %	7 12,73 %	6 7,23 %	3 6,13 %	11 8,80 %	20 25,00 %	13 10,33 %	10 15,38 %	7 7,62 %	51 16,24 %	60 9,65 %
maj	2 12,50 %	4 4,60 %	4 8,16 %	9 8,26 %	10 18,18 %	3 3,61 %	6 12,24 %	8 6,40 %	10 12,50 %	9 7,14 %	24 36,92 %	5 5,43 %	56 17,83 %	38 6,11 %

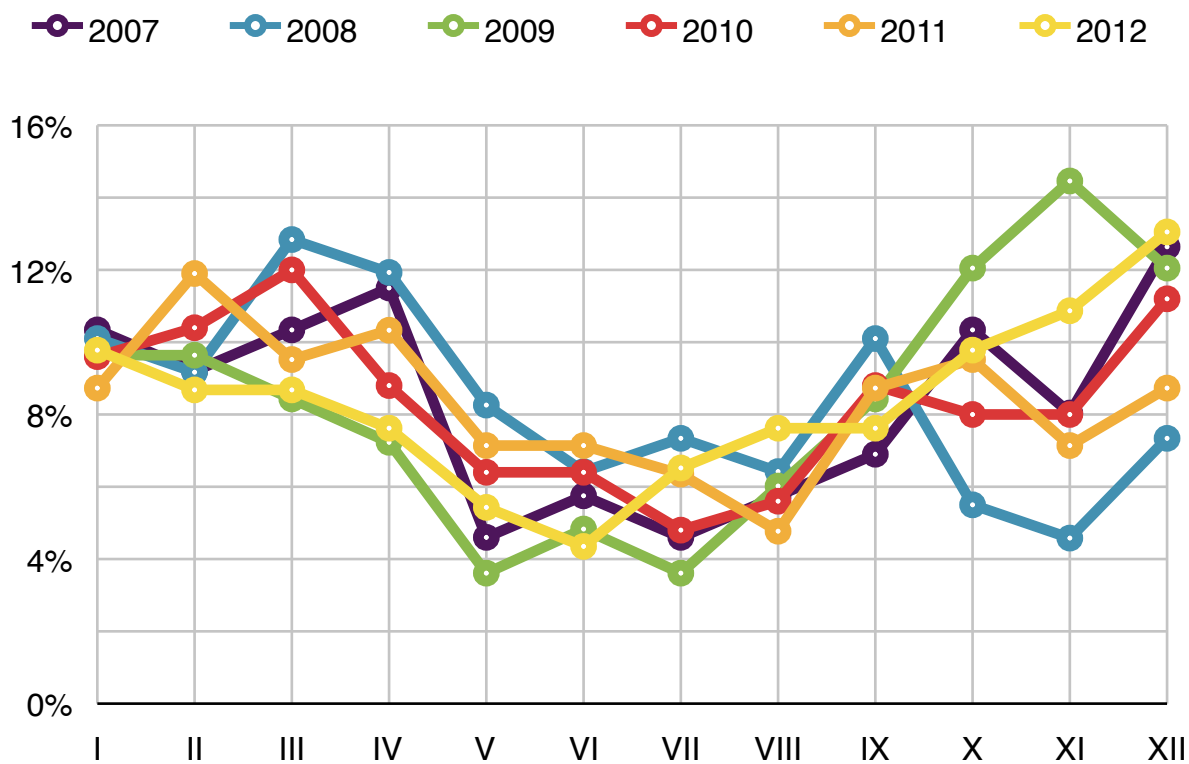
Lata	2007		2008		2009		2010		2011		2012		Ogółem	
czerwiec	0 0,00 %	5 5,75 %	5 10,20 %	7 6,42 %	2 3,64 %	4 4,83 %	6 12,24 %	8 6,40 %	5 6,25 %	9 7,14 %	7 10,77 %	4 4,35 %	25 7,96 %	37 5,95 %
lipiec	0 0,00 %	4 4,60 %	1 2,05 %	8 7,34 %	1 1,82 %	3 3,61 %	7 14,29 %	6 4,80 %	2 2,50 %	8 6,35 %	4 6,15 %	6 6,52 %	15 4,78 %	35 5,63 %
sierpień	0 0,00 %	5 5,75 %	4 8,16 %	7 6,42 %	3 5,45 %	5 6,02 %	2 4,08 %	7 5,60 %	1 1,25 %	6 4,77 %	5 7,69 %	7 7,62 %	15 4,78 %	37 5,95 %
wrzesień	0 0,00 %	6 6,90 %	2 4,08 %	11 10,10 %	0 0,00 %	7 8,43 %	1 2,05 %	11 8,80 %	1 1,25 %	11 8,73 %	0 0,00 %	7 7,62 %	4 1,27 %	53 8,52 %
paździer nik	0 0,00 %	9 10,34 %	1 2,05 %	6 5,50 %	1 1,82 %	10 12,05 %	6 12,24 %	10 8,00 %	2 2,50 %	12 9,52 %	1 1,55 %	9 9,78 %	11 3,50 %	56 9,00 %
listopad	0 0,00 %	7 8,04 %	0 0,00 %	5 4,58 %	1 1,82 %	12 14,46 %	0 0,00 %	10 8,00 %	0 0,00 %	9 7,14 %	2 3,09 %	10 10,87 %	3 0,96 %	53 8,52 %
grudzień	2 12,50 %	11 12,64 %	3 6,12 %	8 7,34 %	2 3,64 %	10 12,05 %	2 4,08 %	14 11,20 %	1 1,25 %	11 8,73 %	0 0,00 %	12 13,05 %	10 3,18 %	66 10,61 %
Ogółem	16	87	49	109	55	83	49	125	80	126	65	92	314	622



Ryc. 15 Sezonowość hospitalizacji w grupach badanych.



Ryc. 16 Sezonowość hospitalizacji dzieci z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej w latach 2007-2012.



Ryc. 17 Sezonowość hospitalizacji dzieci z ostrą biegunką o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu w latach 2007-2012.

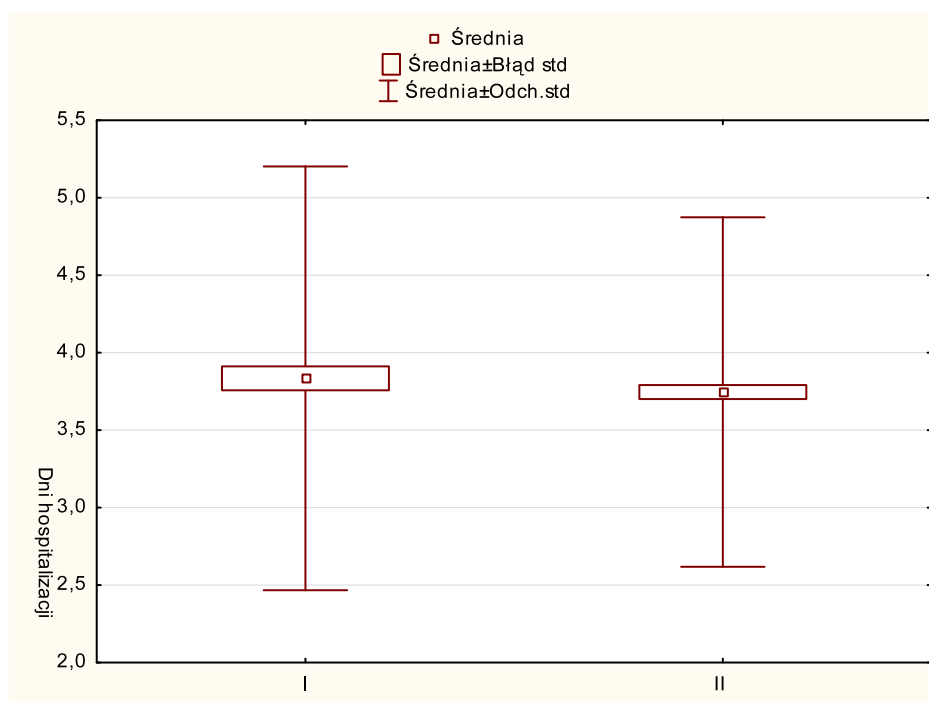
5.4. Analiza długości hospitalizacji.

Średni czas hospitalizacji w grupie badanej i kontrolnej (w dniach)

Czas hospitalizacji pacjentów określono na podstawie daty przyjęcia do szpitala i daty wypisu. Zebrane dane pozwoliły na obliczenie średniego czasu hospitalizacji w obu grupach badanych (Tab. XVI Ryc. 18). Średnie porównano statystycznie i nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy w czasie hospitalizacji w grupie I i II (test Manna-Whitneya, $p=0,8396$).

Tab. XVI Średni czas hospitalizacji dzieci w grupach badanych (dni hospitalizacji).

Rozpoznanie	dni średnia	dni SD	dni mediana	dni min	dni max
Grupa I 314	3,8	1,37	3	2	9
Grupa II 622	3,7	1,13	3	2	8



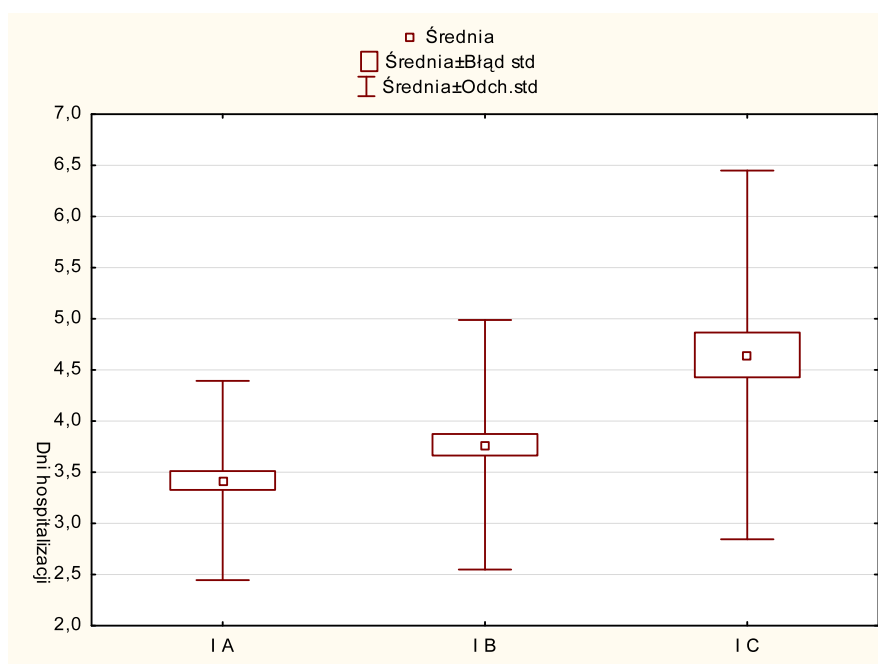
Ryc. 18 Czas hospitalizacji dzieci w grupach badanych (dni hospitalizacji).

Średni czas hospitalizacji w podgrupach grupy badanej (w dniach)

Obliczono także średni czas hospitalizacji w podgrupach grupy badanej (Tab. XVII Ryc. 19). Stwierdzono statystycznie istotną różnicę w czasie hospitalizacji w grupach IA, IB i grupie IC (test Kruskala-Wallisa, $p < 0,0001$). Test wielokrotnych porównań Dunna wykazał, że istotnie dłuższy czas hospitalizacji był w grupie IC i różnił się od grupy IA ($p < 0,0001$) oraz od grupy IB ($p = 0,0108$). Grupy IA i IB nie różniły się czasem hospitalizacji ($p = 0,1238$). Powyższe dane świadczą o tym, iż dzieci z infekcją rotawirusową o ciężkim przebiegu przebywają w szpitalu istotnie dłużej, niż pozostali pacjenci.

Tab. XVII Średni czas hospitalizacji dzieci w grupach badanych IA, IB, IC (dni hospitalizacji).

Rozpoznanie	dni średnia	dni SD	dni mediana	dni min	dni max
Grupa I A 112	3,4	0,97	3	2	7
Grupa I B 134	3,8	1,22	3	2	8
Grupa I C 68	4,6	1,80	4	3	9



Ryc. 19 Czas hospitalizacji dzieci w grupach badanych IA, IB, IC (dni hospitalizacji).

5.5. Analiza danych uzyskanych z badania podmiotowego.

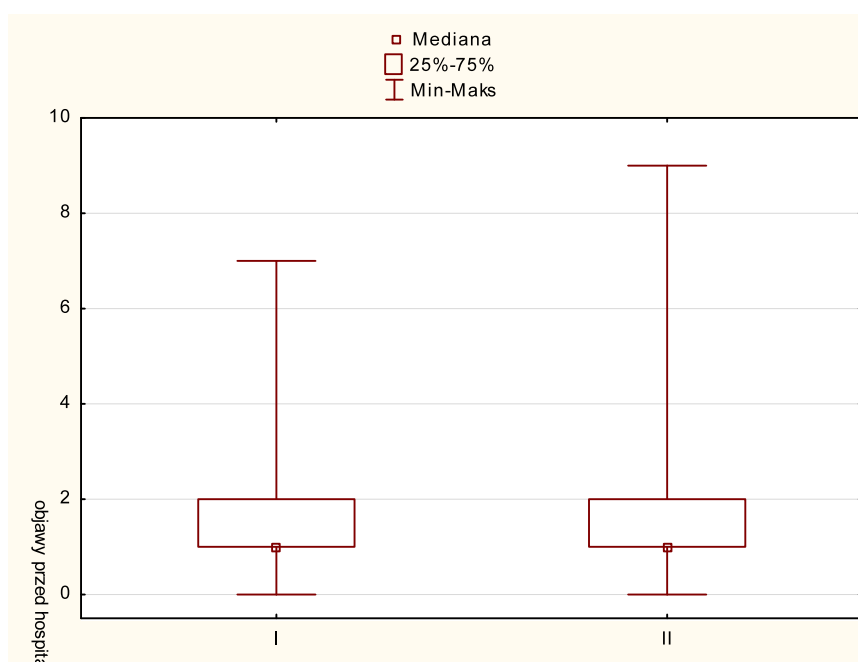
5.5.1. Rodzaj i długość utrzymywania się objawów choroby przed przyjęciem do szpitala.

Średni czas utrzymywania się objawów klinicznych przed hospitalizacją w grupie badanej i kontrolnej

Z badania podmiotowego zebranego od opiekunów dziecka ustalono czas utrzymywania się objawów klinicznych przed przyjęciem dziecka do szpitala. W grupie I średni czas utrzymywania się objawów chorobowych przed przyjęciem do szpitala wynosił średnio 1,4 dnia, natomiast w grupie II 1,5 dnia (Tab. XVIII Ryc. 20). Mimo, że mediany były równe 1 dzień, test Manna-Whitneya wykazał statystycznie istotną różnicę w czasie utrzymywania się objawów przed hospitalizacją ($p=0,0196$).

Tab. XVIII Średni czas utrzymywania się objawów klinicznych choroby przed przyjęciem do szpitala, u dzieci z grup badanych.

Rozpoznanie	dni przed średnia	dni przed SD	dni przed mediana	dni przed min	dni przed max
Grupa I	1,4	0,82	1	0	7
Grupa II	1,5	0,83	1	0	9



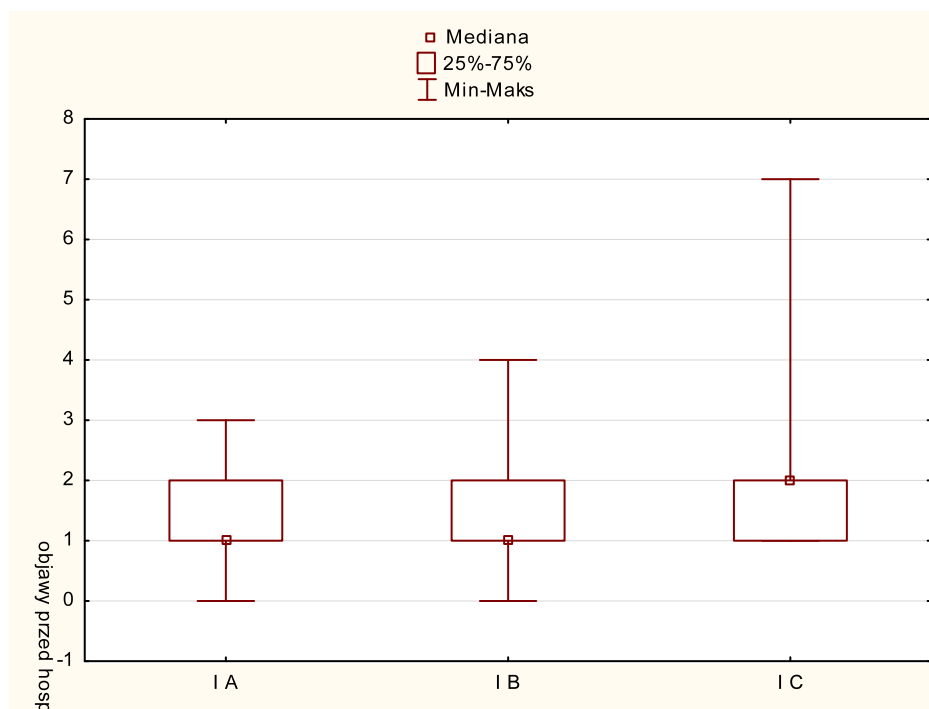
Ryc. 20 Czas utrzymywania się objawów klinicznych choroby przed przyjęciem do szpitala, u dzieci z grup badanych.

Średni czas utrzymywania się objawów klinicznych przed hospitalizacją w podgrupach grupy badanej

W podgrupach grupy badanej także określono średni czas utrzymywania się objawów klinicznych przed przyjęciem do szpitala i wynosił: w grupie IA średnio 1,2 dni, w grupie IB 1,5 dnia, w grupie IC był istotnie dłuższy i wynosił 1,8 dnia. (Tab. XIX Ryc. 21) Wykazano statystycznie istotną różnicę w długości utrzymywania się objawów klinicznych przed hospitalizacją, test Kruskala-Wallisa $p=0,0004$, test Dunna nie wykazał różnicy między grupą IA i IB ($p=0,0907$) oraz IB i IC ($p=0,2602$), istotna różnica była między grupą IA i IC ($p=0,0016$).

Tab. XIX Średni czas utrzymywania się objawów klinicznych choroby przed przyjęciem do szpitala, u dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	dni przed średnia	dni przed SD	dni przed mediana	dni przed min	dni przed max
Grupa I A	1,2	0,65	1	0	3
Grupa I B	1,5	0,70	1	0	4
Grupa I C	1,8	1,13	2	1	7



Ryc. 21 Czas utrzymywania się objawów klinicznych choroby przed przyjęciem do szpitala, u dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

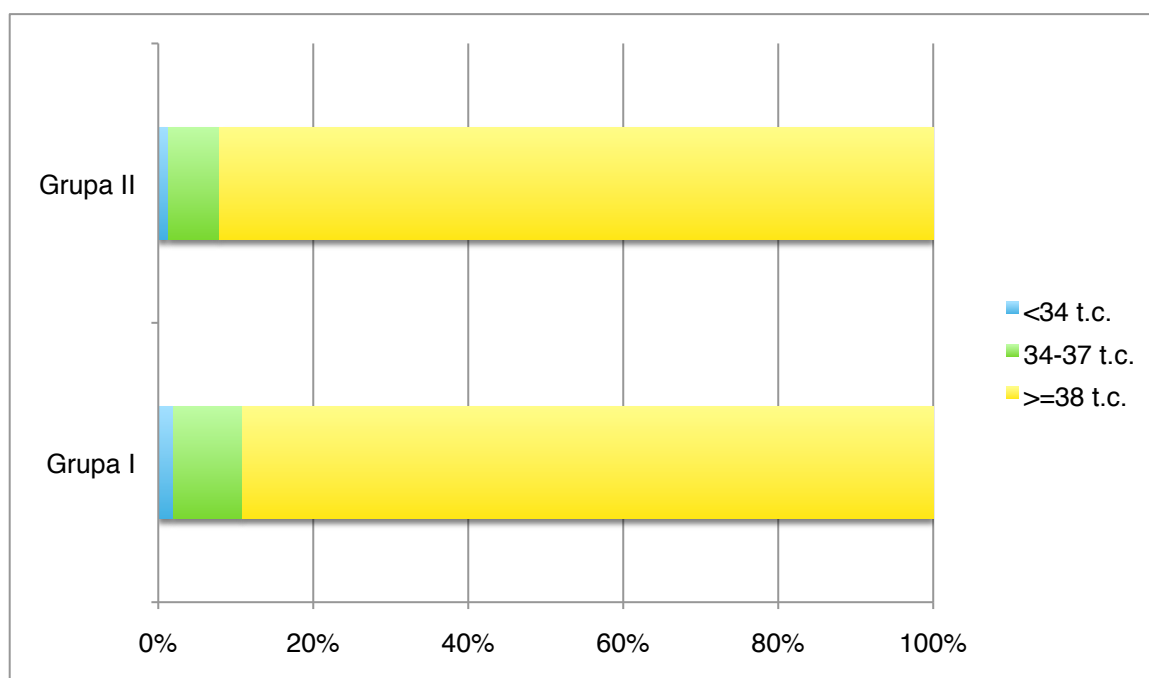
5.5.2. Analiza danych z wywiadu okołoporodowego.

Analiza tygodnia ciąży, w którym nastąpił poród

Z wywiadu okołoporodowego zebranego od opiekunów dziecka ustalono tydzień ciąży, w którym nastąpił poród. Wyznaczono trzy przedziały: poród przed ukończeniem 34. tygodnia ciąży, poród pomiędzy 34. a 37. tygodniem ciąży i poród w lub po 38. tygodniu ciąży. (Tab. XX Ryc. 22) Nie wykazano statystycznie istotnej zależności między grupą I i II, a podziałem na trzy okresy ukończenia ciąży (test Chi2, $p=0,3207$).

Tab. XX Liczba i procent dzieci urodzonych w określonych przedziałach czasowych ukończenia ciąży w grupach badanych.

Tydzień ciąży	< 34 t.c.	34-37 t.c.	>= 38 t.c.
Grupa I	6 1,91%	28 8,92%	280 89,17%
Grupa II	8 1,29%	41 6,59%	573 92,12%

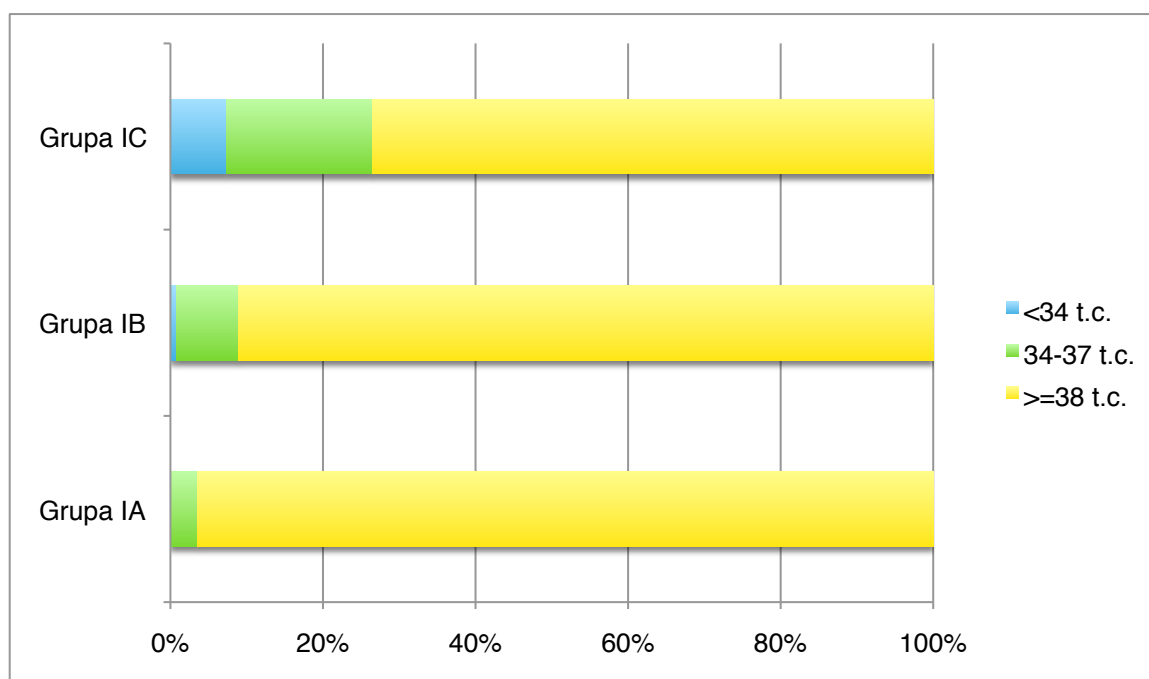


Ryc. 22 Procentowy udział dzieci w określonych przedziałach czasowych ukończenia ciąży w grupach badanych.

Porównując odsetki w każdym z przedziałów czasowych ukończenia ciąży w podgrupach grupy badanej nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami IA i IB. Natomiast istotne różnice wykazywała grupa IC w stosunku do pozostałych dwóch. (Tab. XXI Ryc. 23) I tak w przedziale <34 t.c. grupa IC różniła się od IA $p=0,0024$ i od IB $p=0,0090$. W przedziale 34-37 t.c. grupa IC różniła się od grupy IA $p=0,0004$, a od grupy IB $p=0,0234$. W przedziale ≥ 38 t.c. grupa IC różniła się od grupy IA $p<0,0001$ oraz od grupy IB $p=0,0009$. Powyższe badania przemawiają za tym, iż istotnie częściej ciężiej chorują dzieci urodzone przedwcześnie.

Tab. XXI Liczba i procent dzieci urodzonych w określonych przedziałach czasowych ukończenia ciąży w grupach badanych IA, IB, IC.

Tydzień ciąży	< 34 t.c.	34-37 t.c.	≥ 38 t.c.
Grupa I A	0 0,00%	4 3,58%	108 96,42%
Grupa I B	1 0,75%	11 8,20%	112 91,05%
Grupa I C	5 7,35%	13 19,12%	50 73,53%



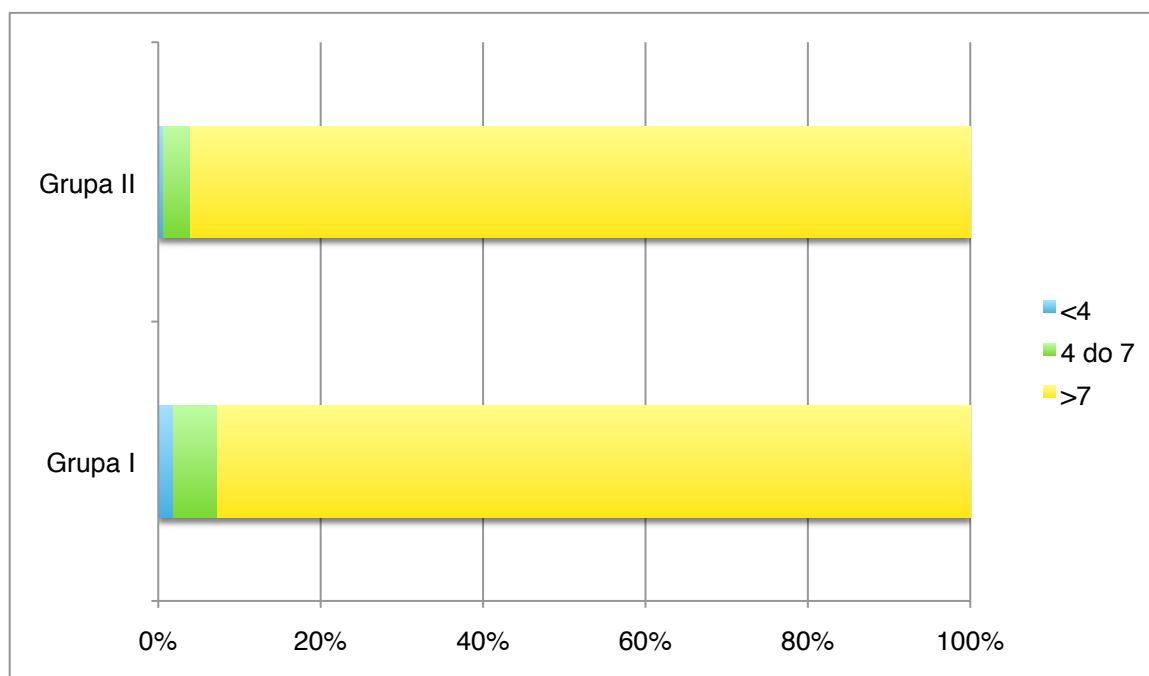
Ryc. 23 Procentowy udział dzieci w określonych przedziałach czasowych ukończenia ciąży w grupach badanych IA, IB, IC.

Analiza punktacji w skali Apgar

Z wywiadu okołoporodowego zebranego od opiekunów dziecka ustalono także punktację w skali Apgar w pierwszej minucie po urodzeniu. Wyznaczono trzy przedziały: <4 punktów, ocena między 4 a 7 punktów oraz powyżej 7 punktów. (Tab. XXII Ryc. 24) Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności między grupami I i II i podziałami punktacji Apgar (test dokładny Fishera-Freemana-Haltona $p=0,0714$).

Tab. XXII Liczba i procent dzieci oceniona w skali Apgar w określonych przedziałach punktacji w grupach badanych.

Apgar	<4	4-7	>7
Grupa I	6 1,91%	17 5,41%	291 92,68%
Grupa II	4 0,64%	21 3,38%	597 95,98%

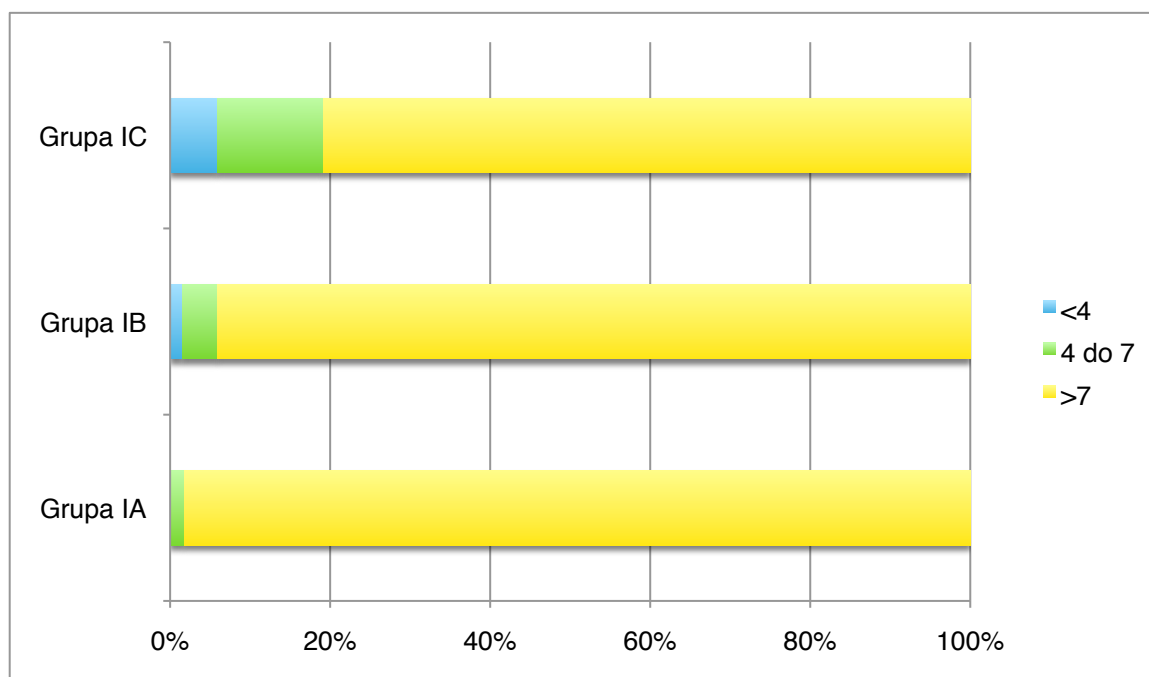


Ryc. 24 Procentowy udział dzieci w określonych przedziałach punktacji Apgar w grupach badanych.

Porównując odsetki w każdym z przedziałów punktacji Apgar nie wykazano statystycznie istotnych różnic między grupami IA i IB. Natomiast istotne różnice, w stosunku do pozostałych grup, wykazywała grupa IC. (Tab. XXIII Ryc. 25) I tak w przedziale <4 punktów w skali Apgar grupa IC różniła się od IA $p=0,0067$. W przedziale od 4 do 7 punktów grupa IC różniła się od grupy IA $p=0,0013$, a od grupy IB $p=0,0248$. W przedziale >7 punktów natomiast grupa IC różniła się od grupy IA $p<0,0001$, od grupy IB $p=0,0038$. Można zatem wnioskować, że dzieci urodzone z niższą punktacją w skali Apgar są bardziej predysponowane do infekcji rotawirusowych o ciężkim przebiegu.

Tab. XXIII Liczba i procent dzieci oceniona w skali Apgar w określonych przedziałach punktacji w grupach badanych IA, IB, IC.

Apgar	<4	4-7	>7
Grupa I A	0 0,00%	2 1,79%	110 98,21%
Grupa I B	2 1,50%	6 4,48%	126 94,02%
Grupa I C	4 5,88%	9 13,24%	55 80,88%



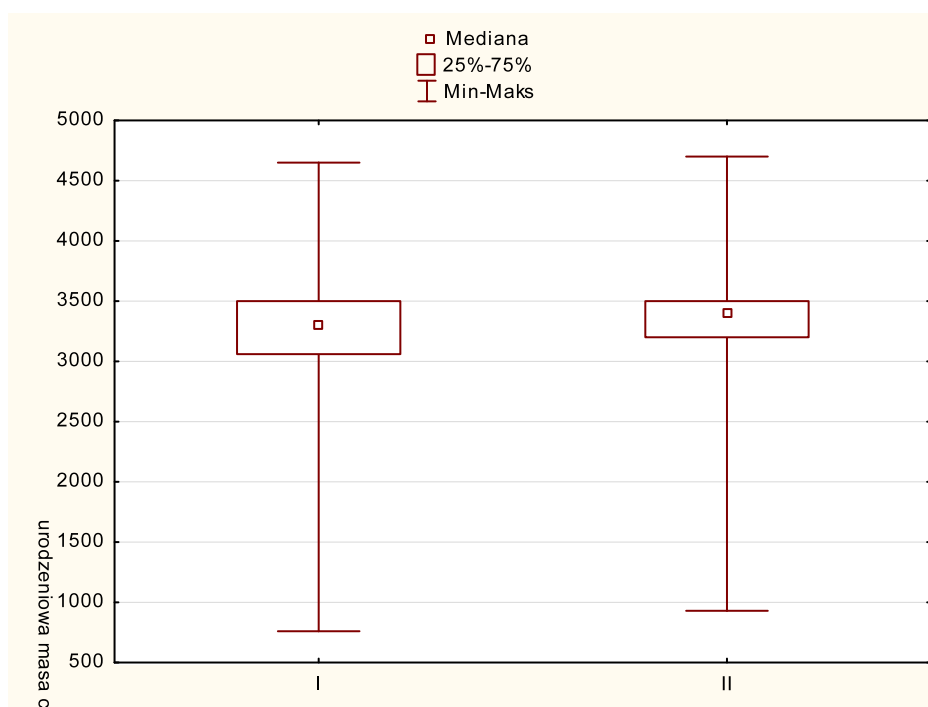
Ryc. 25 Procentowy udział dzieci w określonych przedziałach punktacji Apgar w grupach badanych IA, IB, IC.

Analiza urodzeniowej masy ciała w grupie badanej i kontrolnej

Z badania podmiotowego uzyskano informacje dotyczące urodzeniowej masy ciała. Zarówno w grupie I, jak i w grupie II obliczono średnią masę ciała urodzeniową. (Tab. XXIV Ryc. 26) Minimalna masa ciała urodzeniowa w grupie I wynosiła 760 gram, natomiast w grupie II 930 gram. Maksymalna masa ciała urodzeniowa wynosiła w grupie I 4650 gram i odpowiednio w grupie II 4700 gram. W badaniach statystycznych sprawdzono zgodność z rozkładem normalnym, ponieważ nie było zgodności zastosowano test Manna-Whitneya. W wyżej wymienionym teście wykazano istotną statystycznie różnicę ($p=0,0009$). Dzieci z grupy I z potwierdzoną infekcją rotawirusową miały niższą urodzeniową masę ciała.

Tab. XXIV Średnia masa ciała urodzeniowa dzieci z grup badanych.

Rozpoznanie	mcu średnia	mcu SD	mediana	mcu min	mcu max
Grupa I	3207	572,2	3300	760	4650
Grupa II	3358	355,7	3400	930	4700



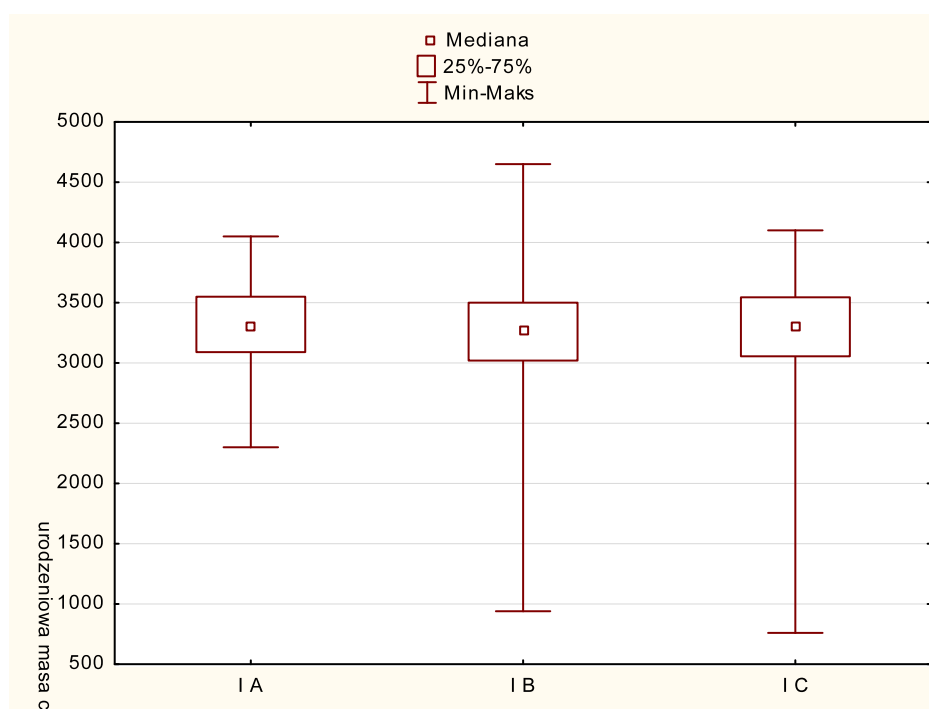
Ryc. 26 Masa ciała urodzeniowa dzieci z grup badanych.

Analiza urodzeniowej masy ciała w podgrupach grupy badanej

We wszystkich badanych podgrupach obliczono średnią masę ciała urodzeniową. (Tab. XXV Ryc. 27) Minimalna masa ciała urodzeniowa w grupie IA wynosiła 2300 gram , w grupie IB 940 gram, natomiast w grupie IC była najniższa i wynosiła 760 gram. Maksymalna masa ciała urodzeniowa wynosiła w grupie IA 4050 gram , w grupie IB 4650 gram, a w grupie IC 4100 gram. W badaniach statystycznych nie wykazano jednak istotnych różnic między podgrupami (test Kruskala-Wallisa $p=0,4790$).

Tab. XXV Średnia masa ciała urodzeniowa dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	mcu średnia	mcu SD	mediana	mcu min	mcu max
Grupa I A	3320	356,9	3300	2300	4050
Grupa I B	3163	612,5	3270	940	4650
Grupa I C	3092	731,4	3300	760	4100



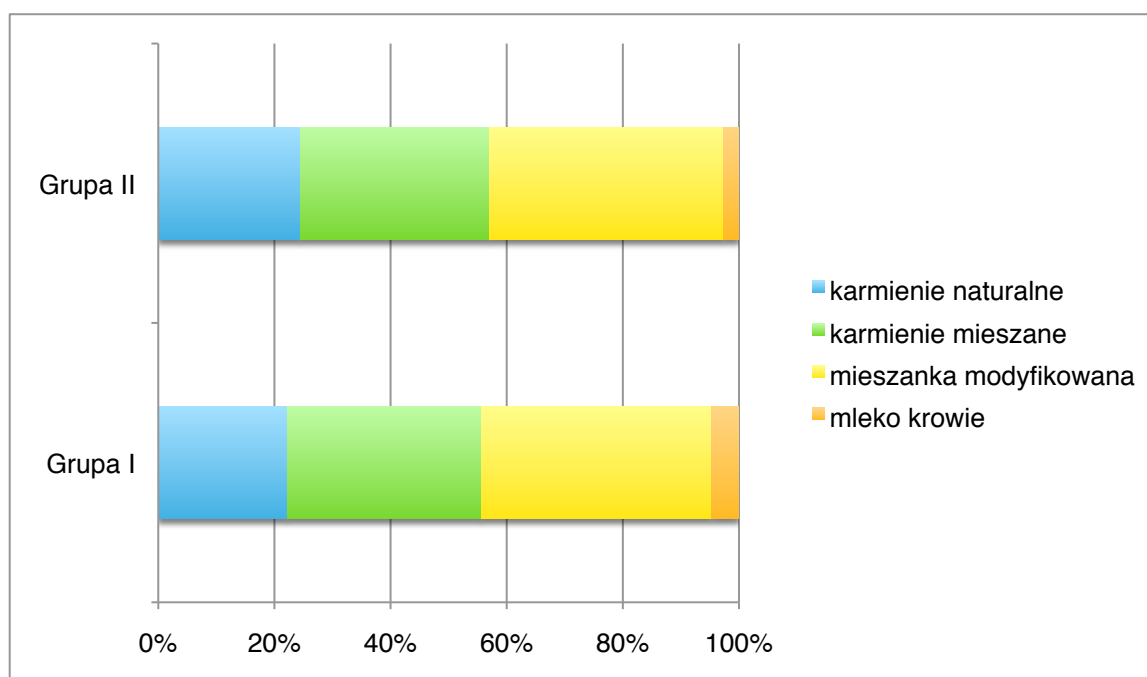
Ryc. 27 Masa ciała urodzeniowa dzieci z grup badanych. IA, IB, IC.

5.5.3. Dieta dziecka w pierwszym półroczu życia.

W wywiadzie pytano opiekunów dziecka o sposób żywienia dziecka w pierwszym półroczu jego życia. Analizując ten parametr podzielono dzieci w zależności od rodzaju karmienia na cztery podgrupy. Pierwszą stanowiły dzieci karmione wyłącznie naturalnie, w drugiej znalazły się dzieci karmione mieszane (karmienie naturalne oraz mieszanka modyfikowana), w trzeciej otrzymujące wyłącznie mieszankę modyfikowaną, a w czwartej były dzieci żywione mlekiem krowim. W obu grupach badanych I i II znalazły się dzieci karmione w każdy z wyżej wymienionych sposobów. Odsetek dzieci karmionych w pierwszym półroczu życia mlekiem krowim był jednak większy w grupie I obejmującej dzieci z biegunką o etiologii rotawirusowej. (Tab. XXVI Ryc. 28) Różnice te nie były jednak statystycznie istotne w teście Chi2 ($p=0,3884$).

Tab. XXVI Rodzaj diety dziecka w pierwszym półroczu życia w grupach badanych.

Rodzaj karmienia	Grupa I	Grupa II
karmienie naturalne	70 22,29%	152 24,44%
karmienie mieszane	105 33,44%	203 32,64%
mieszanka modyfikowana	124 39,49%	250 40,19%
mleko krowie	15 4,78%	17 2,73%

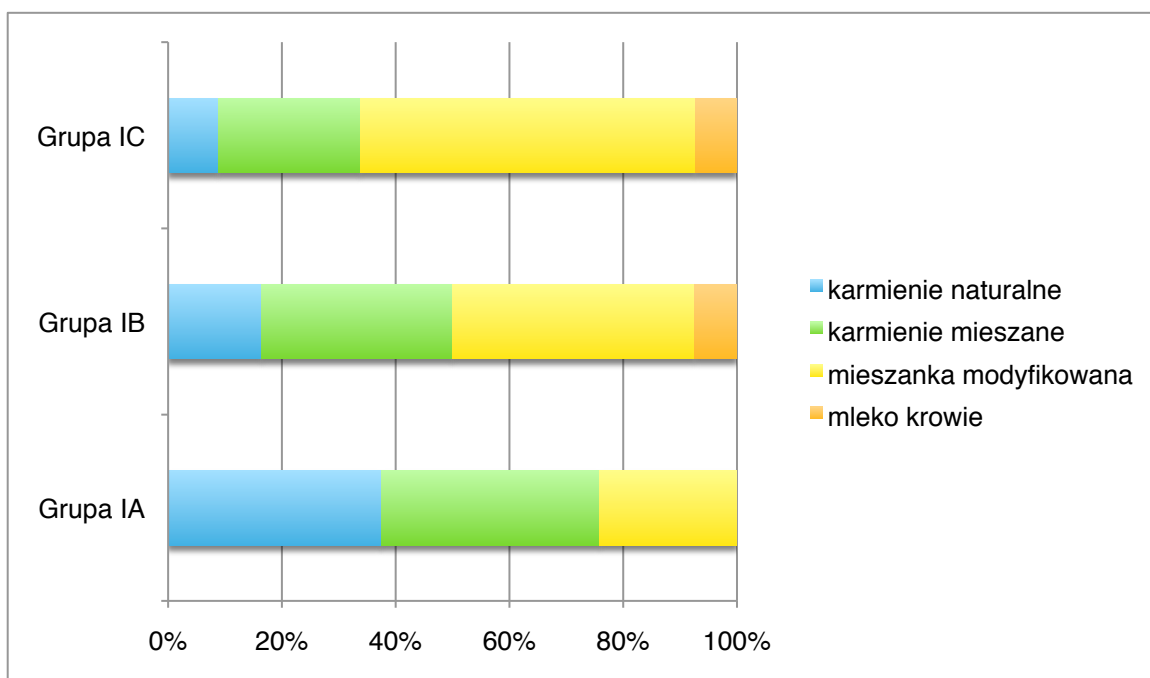


Ryc. 28 Odsetek dzieci karmionych poszczególnymi rodzajami diety w pierwszym półroczu życia w grupach badanych.

Podobnie analizowano sposób żywienia dzieci w podgrupach grupy badanej. W grupie IB oraz IC znalazły się dzieci z każdej z czterech wyodrębnionych metod żywienia, w grupie IA natomiast nie było w ogóle dzieci karmionych mlekiem krowim (Tab. XXVII Ryc. 29). Test dokładny Fishera-Freemana-Haltona wykazał statystycznie istotną zależność między rodzajem karmienia a podgrupami IA, IB, IC ($p < 0,0001$). W karmieniu naturalnym najwyższy procentowy udział miała grupa IA i różniła się od grupy IB ($p = 0,0002$) i od grupy IC ($p < 0,0001$), natomiast grupy IB i IC nie różniły się statystycznie istotnie ($p = 0,1396$). Procent dzieci karmionych w sposób mieszany nie różnił się w grupie IA, IB i IC. Grupa IA wykazywała także najniższy procent w karmieniu mieszanką modyfikowaną i różniła się od grupy IB ($p = 0,0024$) i grupy IC ($p < 0,0001$). Żadne z dzieci z grupy IA nie był karmiony mlekiem krowim i grupa IA różniła się od IB ($p = 0,0032$) i grupy IC ($p = 0,0036$). Powyższe badania przemawiają za ochronnym działaniem karmienia naturalnego, ponieważ u dzieci karmionych w ten sposób biegunka o etiologii rotawirusowej ma łagodny przebieg.

Tab. XXVII Rodzaj diety dziecka w pierwszym półroczu życia w grupach badanych IA, IB, IC.

Rodzaj karmienia	Grupa I A	Grupa I B	Grupa I C
karmienie naturalne	42 37,5%	22 16,42%	6 8,82%
karmienie mieszane	43 38,39%	45 33,58%	17 25,00%
mieszanka modyfikowana	27 24,11%	57 42,54%	40 58,82%
mleko krowie	0 0,00%	10 7,46%	5 7,36%



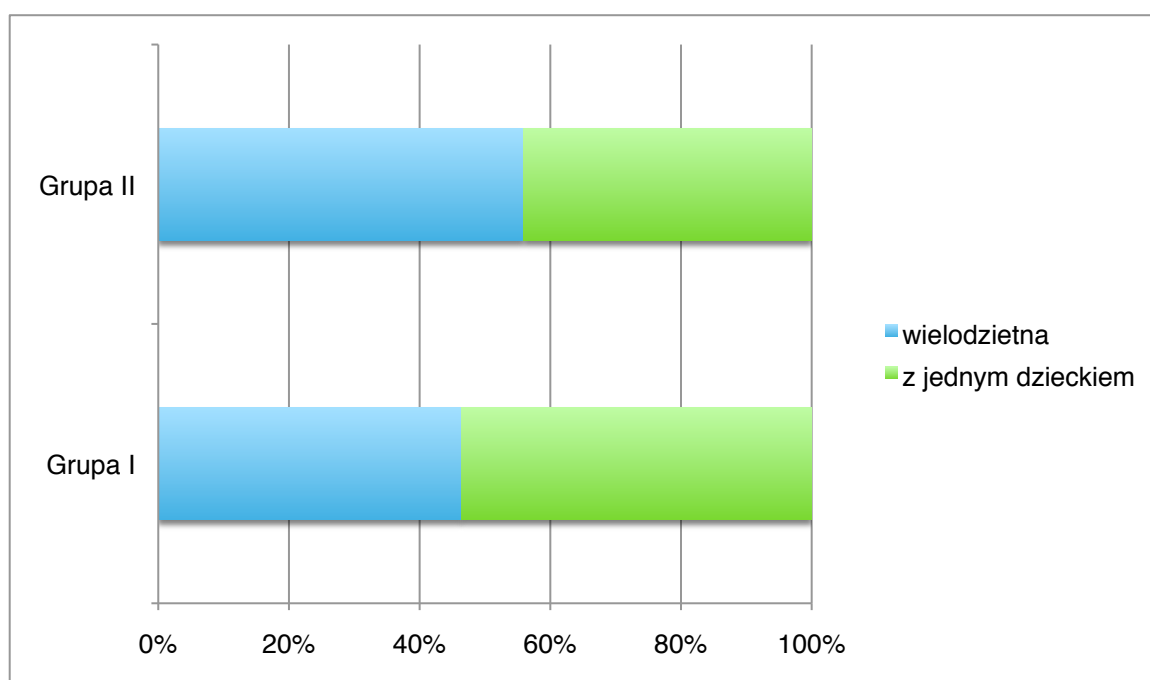
Ryc. 29 Odsetek dzieci karmionych poszczególnymi rodzajami diety w pierwszym półroczu życia w grupach badanych IA, IB, IC.

5.5.4. Model rodziny, w której wychowuje się dziecko.

W ramach badania podmiotowego przy przyjęciu do szpitala pytano opiekunów dziecka o rodzeństwo (Tab. XXVIII Ryc. 30). Zarówno w grupie I, jak i II przeważały dzieci, posiadające rodzeństwo i odpowiednio stanowiły 57,32% w grupie I oraz 66,40% w grupie drugiej.

Tab. XXVIII Model rodziny, w której wychowują się dzieci z grup badanych.

Model rodziny	Grupa I	Grupa II
wielodzietna	180 57,32%	413 66,40%
z jednym dzieckiem	134 42,68%	209 33,60%

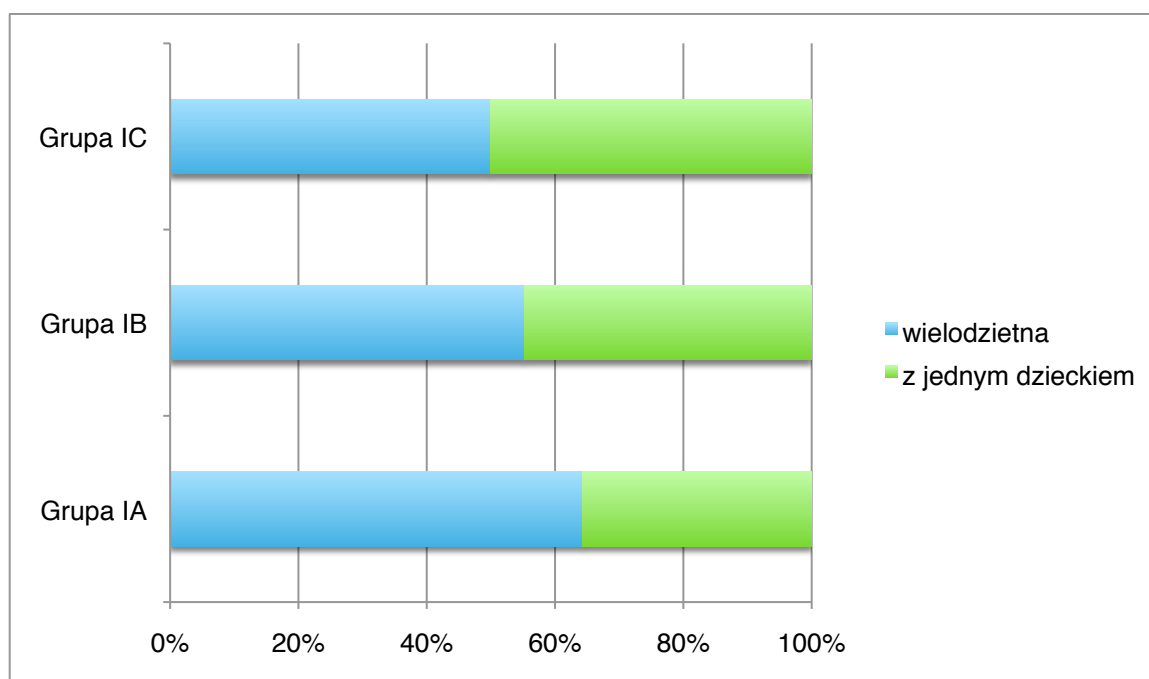


Ryc. 30 Procentowy udział dzieci z rodzin z jednym dzieckiem i wielodzietnych w grupach badanych.

Również w podgrupach grupy badanej oszacowano procentowy udział rodzin wielodzietnych. (Tab. XXIX Ryc. 31). Zbadano zależności testem Chi2 ($p=0,1387$) i nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic. Świadczy to o braku powiązania między modelem rodziny a ciężkością przebiegu biegunki rotawirusowej.

Tab. XXIX Model rodziny, w której wychowują się dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

Model rodziny	Grupa I A	Grupa I B	Grupa I C
wielodzietna	72 64,28%	74 55,22%	34 50,00%
z jednym dzieckiem	40 35,72%	60 44,78%	34 50,00%



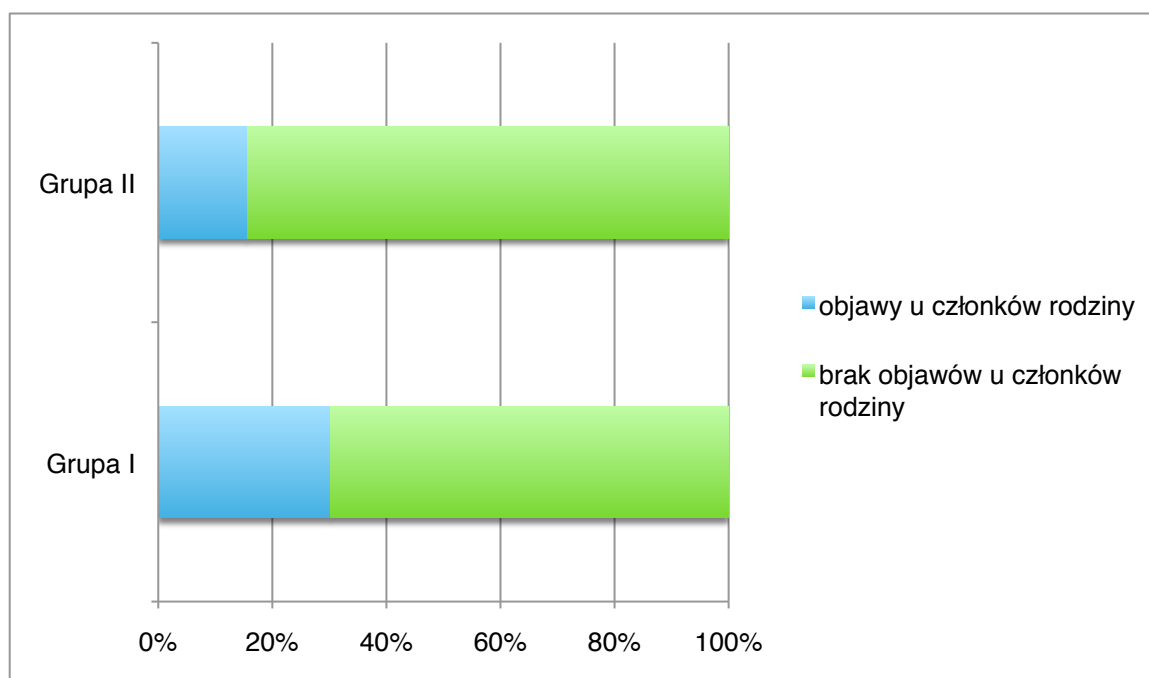
Ryc. 31 Procentowy udział dzieci z rodzin z jednym dzieckiem i wielodzietnych w grupach badanych IA, IB, IC.

5.5.5. Wywiad dotyczący podobnych objawów chorobowych u innych członków rodziny.

W wywiadzie pytano także opiekunów dziecka o występowanie podobnych objawów klinicznych u członków najbliższej rodziny pacjenta.(Tab. XXX Ryc. 32) W grupie I , czyli u dzieci z potwierdzoną biegunką o etiologii rotawirusowej odpowiedź twierdzącą uzyskano w 95 przypadkach co stanowiło 30,25% grupy I. W grupie II z kolei odpowiedź twierdzącą uzyskano w 97 przypadkach, co stanowiło zaledwie 15,60% całej grupy. Różnica była istotna statystycznie (test Chi2 $p=0,0001$). U członków rodzin dzieci chorych na ostrą biegunkę o etiologii rotawirusowej istotnie częściej występowały objawy chorobowe, niż u członków rodzin dzieci z biegunką o etiologii nierotawirusowej.

Tab. XXX Podobne objawy chorobowe utrzymujące się u innych członków rodziny dzieci z grup badanych.

Objawy u członków rodziny	Tak	Nie
Grupa I	95 30,25%	219 69,75%
Grupa II	97 15,60%	525 84,40%

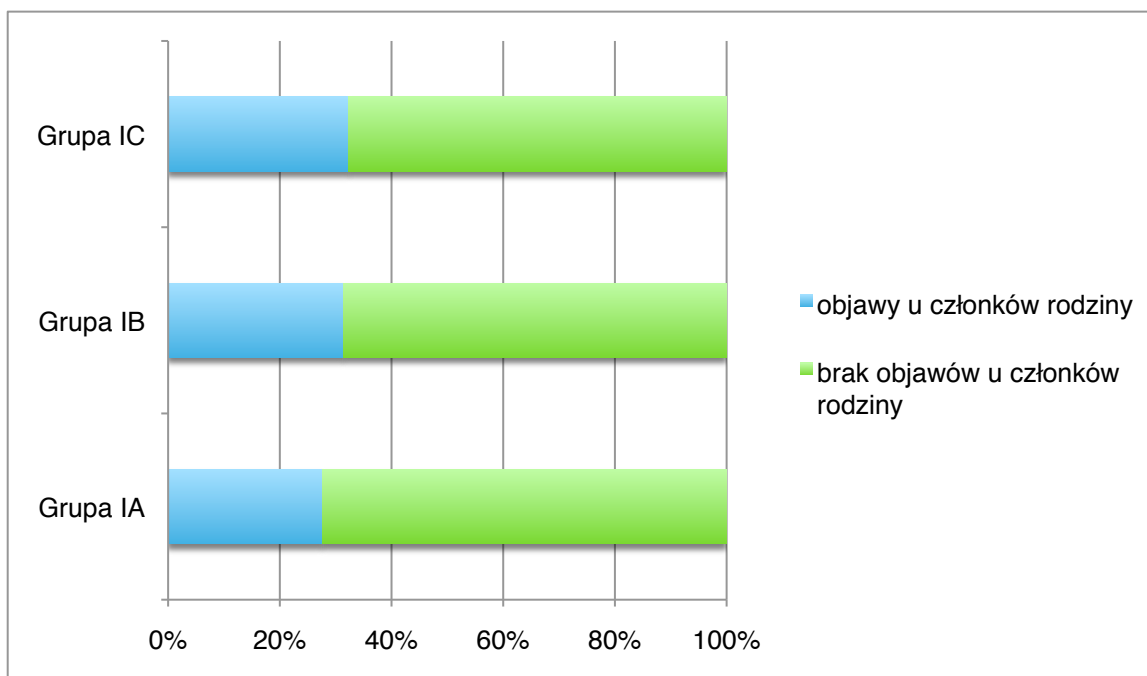


Ryc. 32 Odsetek dzieci z grup badanych , u których u członków rodziny utrzymywały się podobne objawy chorobowe.

W grupie IA odpowiedź twierdzącą uzyskano w 27,68% przypadków. W grupie IB z kolei odpowiedź twierdzącą uzyskano w 31,34% całej grupy. W grupie IC natomiast odpowiedzi twierdzące stanowiły 32,35%. (Tab. XXXI Ryc. 33) Różnica nie była istotna statystycznie (test Chi2 $p=0,7522$).

Tab. XXXI Podobne objawy chorobowe utrzymujące się u innych członków rodziny dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

Objawy u członków rodziny	Tak	Nie
Grupa I A	31 27,68%	81 72,32%
Grupa I B	42 31,34%	92 68,66%
Grupa I C	22 32,35%	46 67,65%



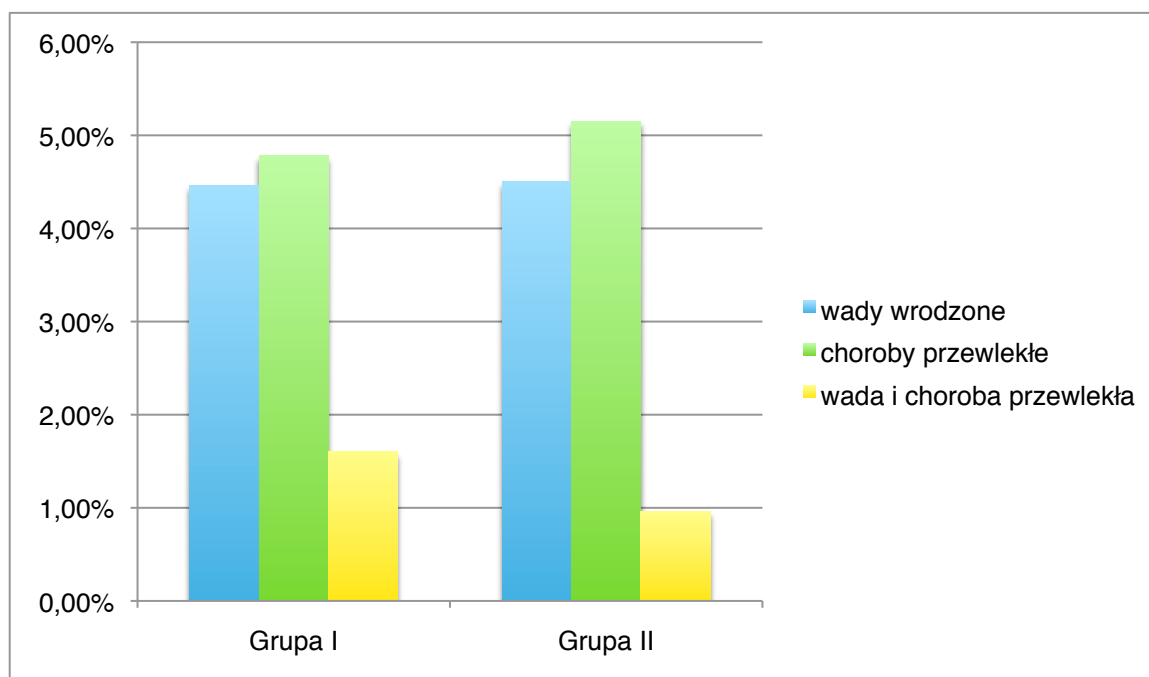
Ryc. 33 Odsetek dzieci z grup badanych IA, IB, IC , u których u członków rodziny utrzymywały się podobne objawy chorobowe.

5.5.6. Towarzyszące wady wrodzone i choroby przewlekłe.

W badaniu podmiotowym uzyskano także, od opiekunów dziecka, informacje dotyczące wad wrodzonych u dziecka, chorób przewlekłych, bądź współwystępowania obu. Wśród wad wrodzonych u badanych dzieci wymienić można wady serca, agenezję nerki, zespół wad wrodzonych, trisomię 21, rdzeniowy zanik mięśni, deficyt LCHAD. Wśród chorób przewlekłych dominowała astma oskrzelowa, cukrzyca typu I oraz padaczka. (Tab. XXXII Ryc. 34) W grupie I i II różnica w występowaniu wad wrodzonych i/lub chorób przewlekłych nie była istotna statystycznie (test Chi2 $p=0,6899$).

Tab. XXXII Współwystępowanie wad wrodzonych i/lub chorób przewlekłych u dzieci z grup badanych.

Wady, choroby przewlekłe	wady wrodzone	choroby przewlekłe	wada i choroba przewlekła
Grupa I	14 4,46%	15 4,78%	5 1,60%
Grupa II	28 4,50%	32 5,15%	6 0,96%

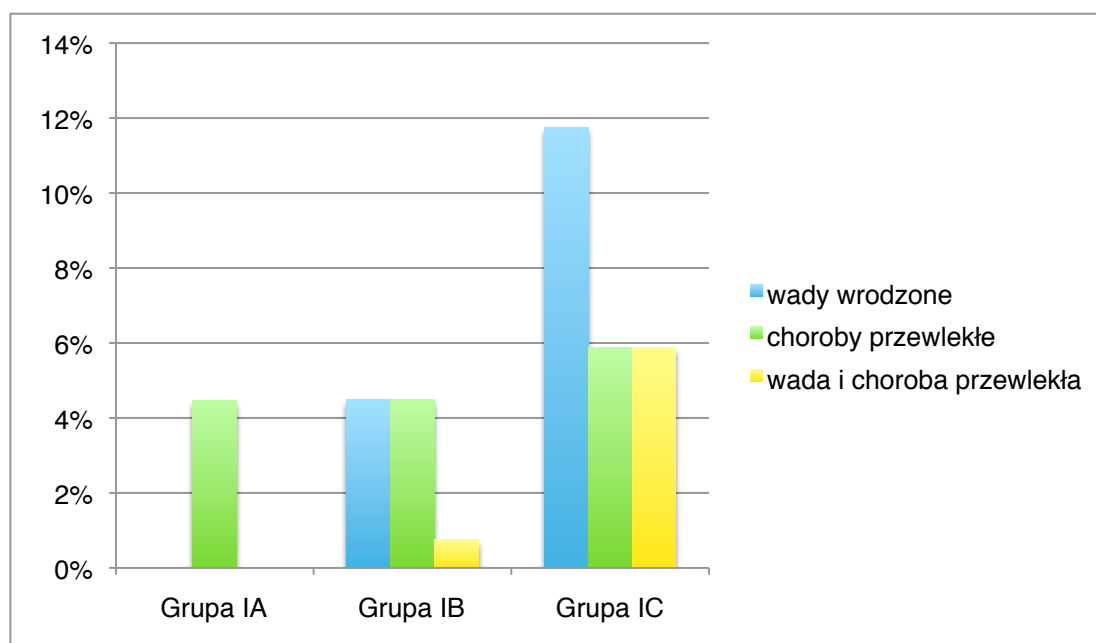


Ryc. 34 Procentowy udział wad wrodzonych i/lub chorób przewlekłych współwystępujących u dzieci z grup badanych.

Test dokładny Fishera-Freemana-Haltona wykazał statystycznie istotne zależności między występowaniem wad wrodzonych i chorób przewlekłych a podgrupami IA, IB, IC. (Tab. XXXIII Ryc. 35) W występowaniu u dziecka wady wrodzonej najniższy procentowy udział miała grupa IA i różniła się od grupy IB ($p=0,0179$) i od grupy IC ($p=0,0001$), natomiast grupy IB i IC nie różniły się statystycznie istotnie ($p=0,0542$). Procent dzieci, u których występowały choroby przewlekłe nie różnił się w grupie IA, IB i IC. Grupa IC wykazywała najwyższy procent we współwystępowaniu wady i choroby przewlekłej u dziecka i różniła się od grupy IA ($p=0,0068$) i grupy IB ($p=0,0266$). Z powyższego wnioskować można, że występowanie u dziecka wady wrodzonej predysponuje do ciężkiego przebiegu biegunki o etiologii rotawirusowej.

Tab. XXXIII Współwystępowanie wad wrodzonych i/lub chorób przewlekłych u dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

Wady, choroby przewlekłe	wady wrodzone	choroby przewlekłe	wada i choroba przewlekła
Grupa I A	0 0,00%	5 4,46%	0 0,00%
Grupa I B	6 4,48%	6 4,48%	1 0,75%
Grupa I C	8 11,76%	4 5,88%	4 5,88%



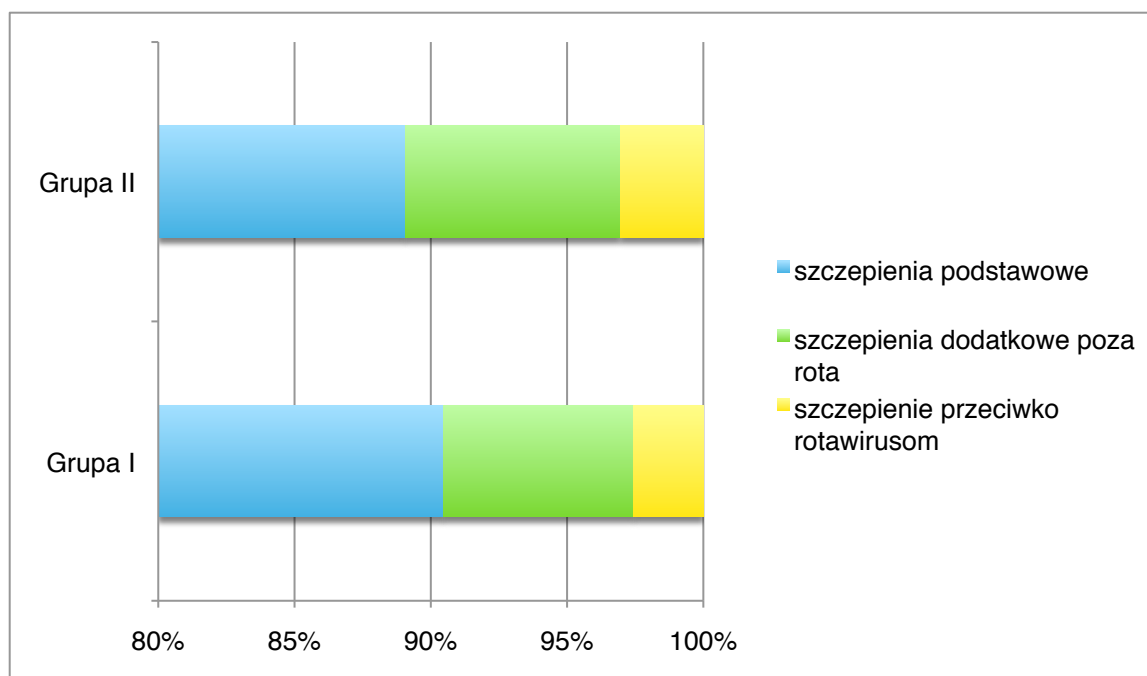
Ryc. 35 Procentowy udział wad wrodzonych i/lub chorób przewlekłych współwystępujących u dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

5.5.7. Kalendarz szczepień dziecka.

W badaniu podmiotowym pytano opiekunów dziecka o rodzaj kalendarza szczepień, wg którego dziecko było szczepione. Czy był to kalendarz szczepień podstawowy, czy wykonywano jakieś zalecane szczepienia dodatkowe poza rotawirusowymi, czy dziecko było szczepione przeciwko rotawirusom. (Tab. XXXIV Ryc. 36) W grupie I i II różnica nie była istotna statystycznie (test Chi2 $p=0,8029$).

Tab. XXXIV Rodzaj zastosowanego kalendarza szczepień u dzieci z grup badanych.

Schemat szczepienia	podstawowy	szczepienia dodatkowe poza rota	rota
Grupa I	284 90,45%	22 7,00%	8 2,55%
Grupa II	554 89,07%	49 7,88%	19 3,05%

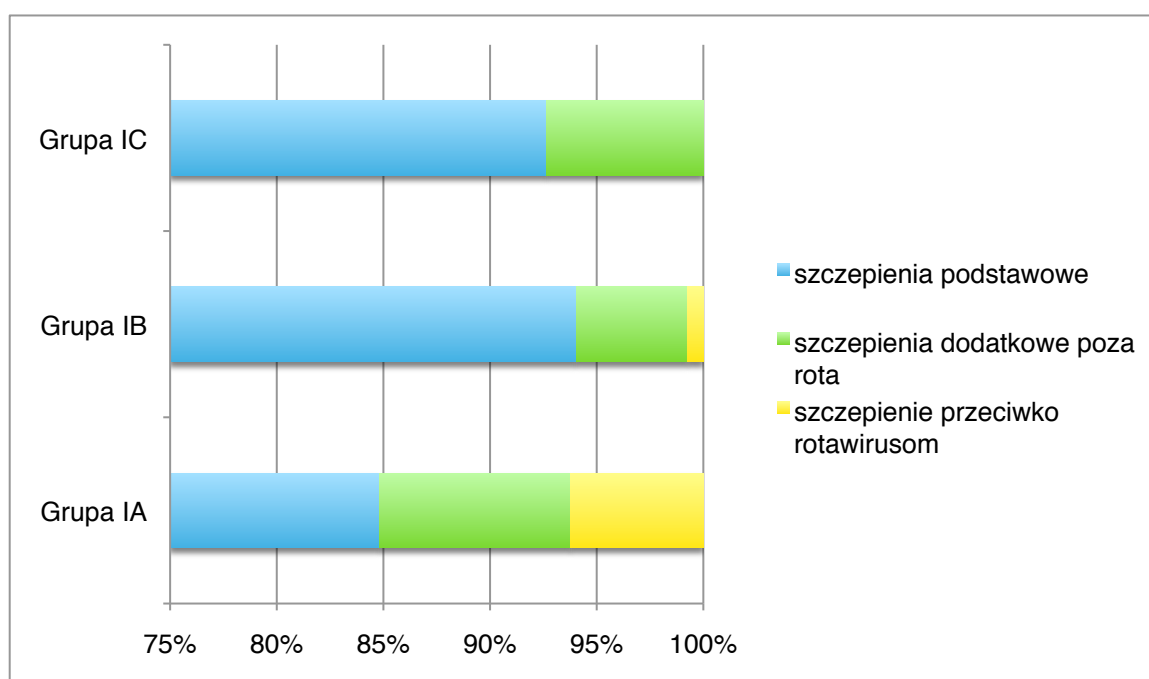


Ryc. 36 Procentowy udział dzieci z grup badanych w poszczególnych rodzajach zastosowanego kalendarza szczepień.

Test dokładny Fishera-Freemana-Haltona wykazał statystycznie istotną zależność między rodzajem kalendarza szczepień a podgrupami IA, IB, IC ($p=0,0370$). (Tab. XXXV Ryc. 37) W zastosowaniu u dziecka podstawowego kalendarza szczepień najniższy procentowy udział miała grupa IA i różniła się od grupy IB ($p=0,0172$), nie różniła się istotnie od grupy IC, grupy IB i IC także nie różniły się statystycznie istotnie. Procent dzieci, u których wykonano szczepienia dodatkowe poza szczepieniem rotawirusowym nie różnił się statystycznie istotnie w grupie IA, IB i IC. Grupa IA wykazywała najwyższy procent w szczepieniu dzieci przeciwko rotawirusom i różniła się od grupy IB ($p=0,0154$) i grupy IC ($p=0,0354$). Dzieci zaszczepione przeciwko rotawirusom, jeśli zachorują na biegunkę rotawirusową, chorują łagodniej.

Tab. XXXV Rodzaj zastosowanego kalendarza szczepień u dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

Schemat szczepienia	podstawowy	szczepienia dodatkowe poza rota	rota
Grupa I A	95 84,82%	10 8,93%	7 6,25%
Grupa I B	126 94,03%	7 5,22%	1 0,75%
Grupa I C	63 92,65%	5 7,35%	0 0,00%



Ryc. 37 Procentowy udział dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych rodzajach zastosowanego kalendarza szczepień.

5.6. Analiza danych uzyskanych z badania przedmiotowego.

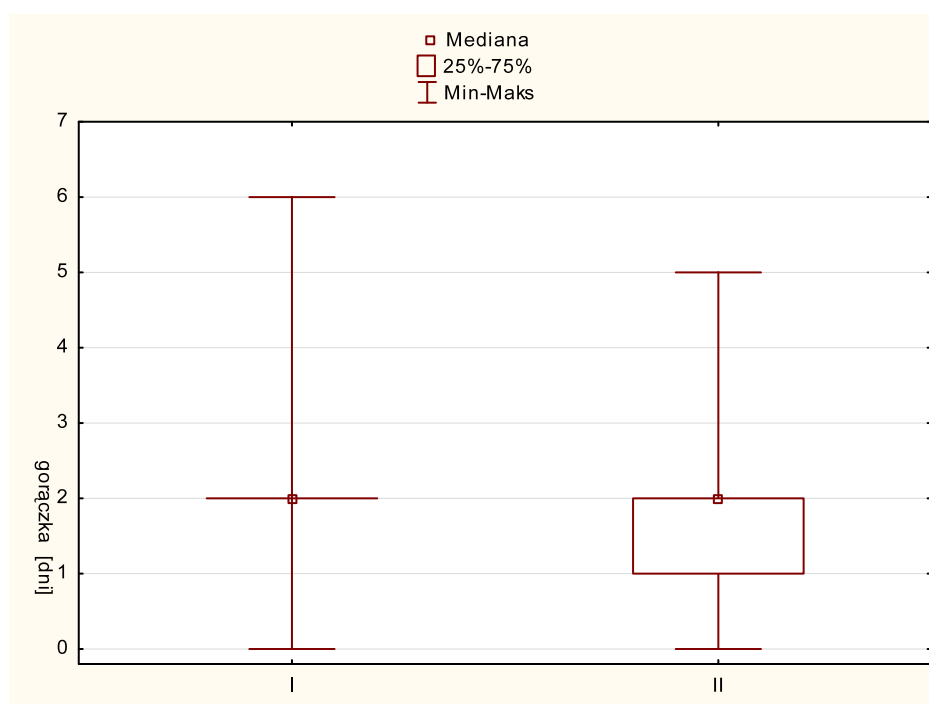
5.6.1. Analiza danych pochodzących z codziennych obserwacji lekarsko-pielęgniarskich (obecność i charakter objawów zakażenia rotawirusowego).

Średni czas utrzymywania się objawów klinicznych (gorączka, wymioty, biegunka) - w dniach

Z codziennych obserwacji lekarsko-pielęgniarskich uzyskano informacje dotyczące charakterystycznych objawów klinicznych, towarzyszących nieżytom żołądkowo-jelitowym: gorączki, biegunki i wymiotów. W karcie obserwacyjnej odnotowywano objawy, które pojawiły się w kolejnych dniach hospitalizacji. Obliczono średnią liczbę dni utrzymywania się poszczególnych objawów w obu grupach (Tab. XXXVI,XXXVII,XXXVIII Ryc.38,39,40). Wszystkie objawy kliniczne utrzymywały się dłużej w grupie I, a różnice były istotne statystycznie ($p<0,0001$).

Tab. XXXVI Średni czas (dni) utrzymywania się gorączki w grupach badanych.

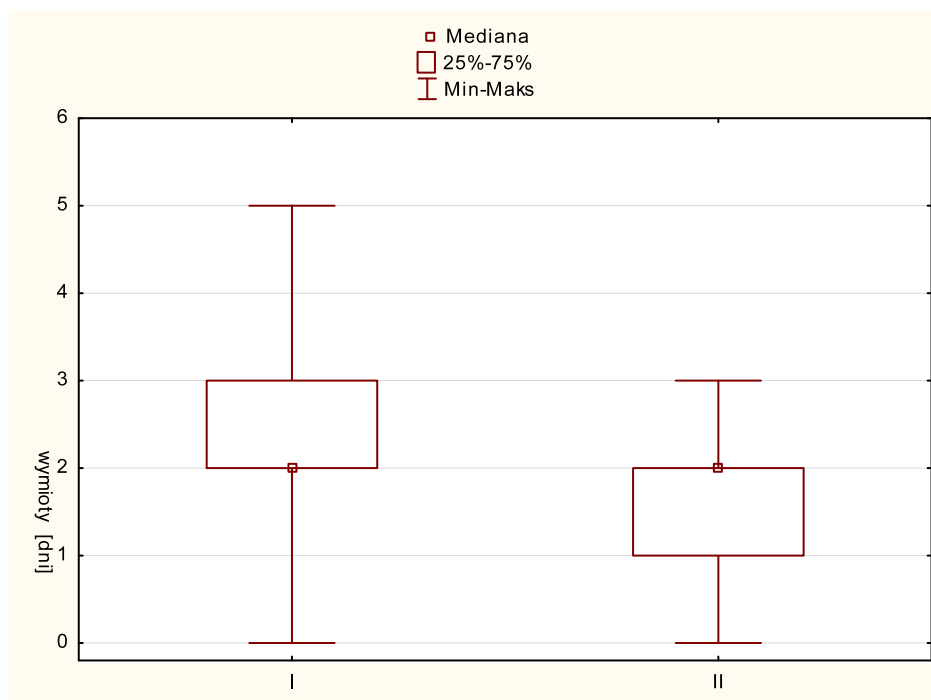
Gorączka dni	średnia	SD	mediana	min	max
Grupa I	2,3	0,77	2	0	6
Grupa II	1,6	0,72	2	0	5



Ryc. 38 Czas (dni) utrzymywania się gorączki w grupach badanych.

Tab. XXXVII Średni czas (dni) utrzymywania się wymiotów w grupach badanych.

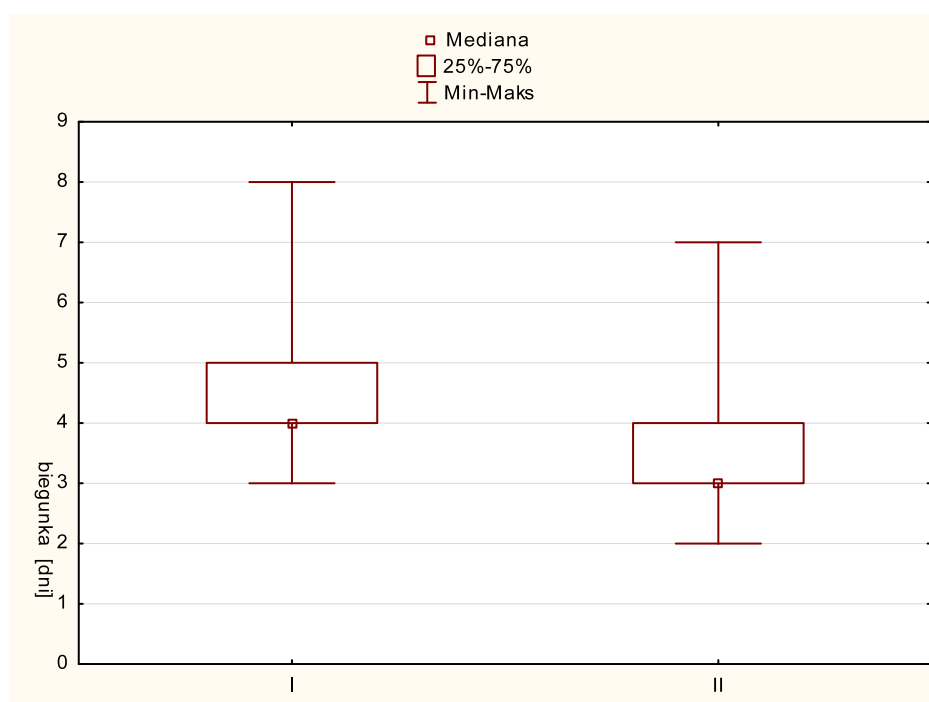
Wymioty dni	średnia	SD	mediana	min	max
Grupa I	2,2	0,77	2	0	5
Grupa II	1,5	0,54	2	0	3



Ryc. 39 Czas (dni) utrzymywania się wymiotów w grupach badanych.

Tab. XXXVIII Średni czas (dni) utrzymywania się biegunki w grupach badanych.

Biegunka dni	średnia	SD	mediana	min	max
Grupa I	4,6	0,88	4	3	8
Grupa II	3,4	0,78	3	2	7,

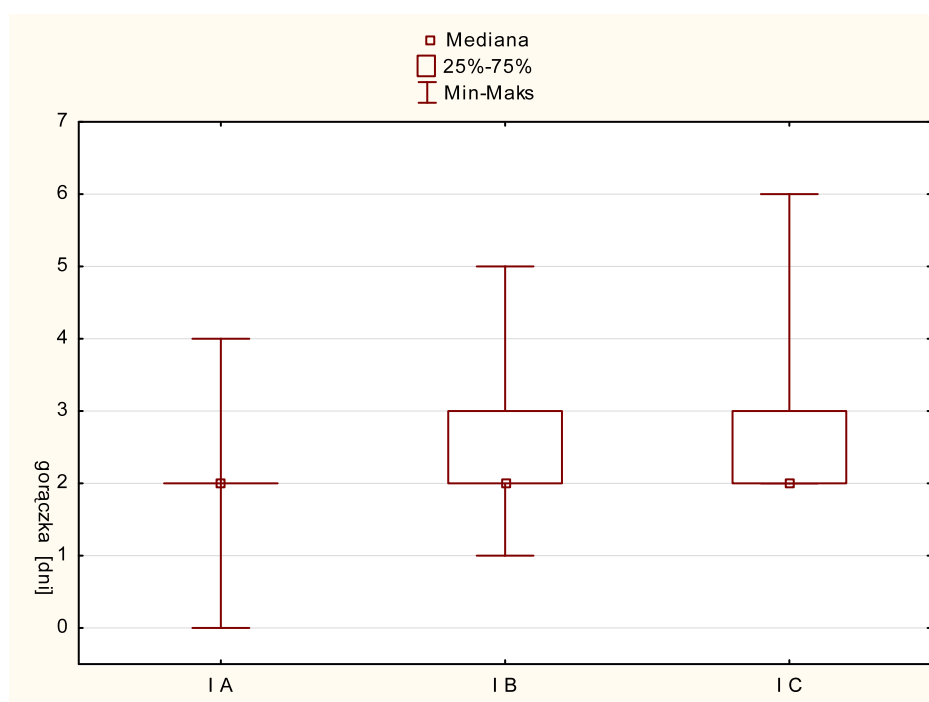


Ryc. 40 Czas (dni) utrzymywania się biegunki w grupach badanych.

Obliczono średnią liczbę dni utrzymywania się poszczególnych objawów także w grupach IA, IB, IC (Tab. XXXIX, XL, XLI Ryc. 41,42,43). Wszystkie objawy kliniczne utrzymywały się istotnie dłużej w grupie IC, a różnice były istotne statystycznie (Test Kruskala-Wallisa $p < 0,0001$).

Tab. XXXIX Średni czas (dni) utrzymywania się gorączki w grupach badanych IA, IB, IC.

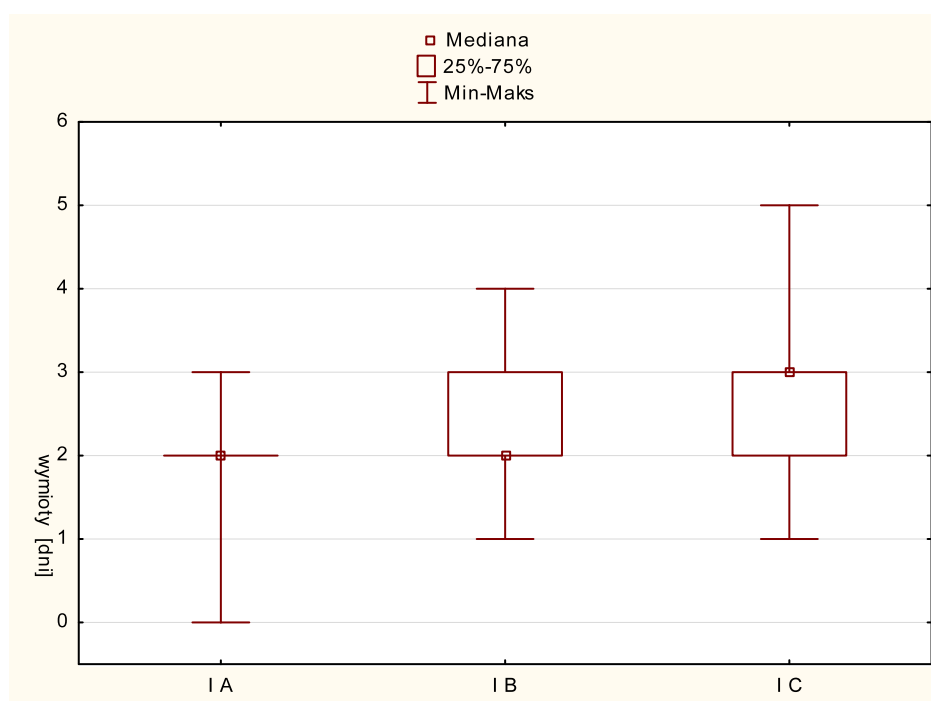
Gorączka dni	średnia	SD	mediana	min	max
Grupa IA	2,1	0,60	2	0	4
Grupa IB	2,4	0,73	2	1	5
Grupa IC	2,6	0,96	2	2	6



Ryc. 41 Czas (dni) utrzymywania się gorączki w grupach badanych IA, IB, IC.

Tab. XL Średni czas (dni) utrzymywania się wymiotów w grupach badanych IA, IB, IC.

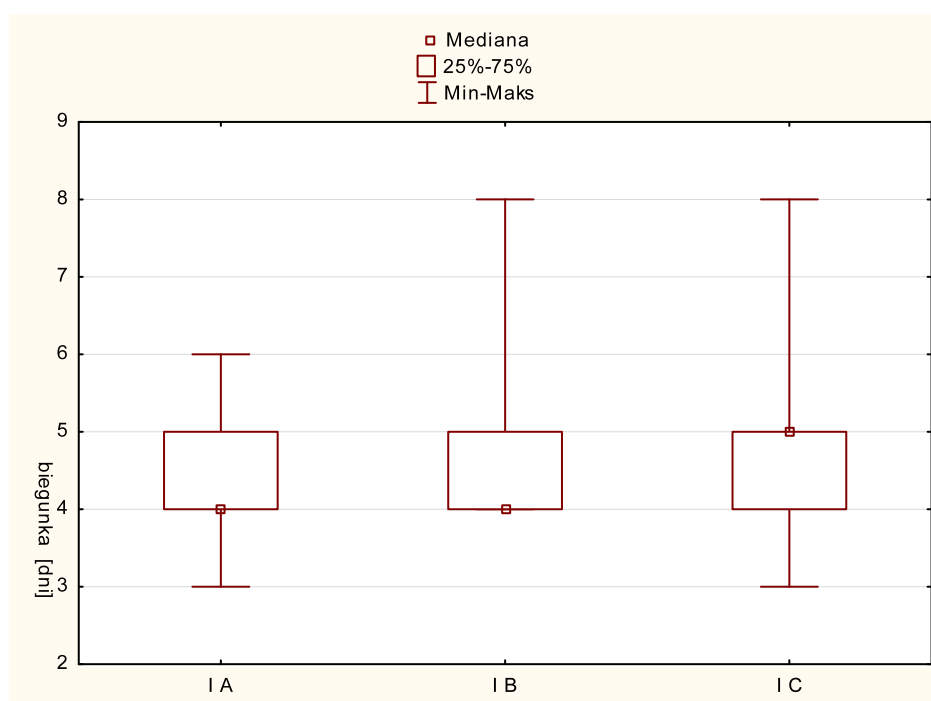
Wymioty dni	średnia	SD	mediana	min	max
Grupa IA	1,9	0,49	2	0	3
Grupa IB	2,3	0,76	2	1	4
Grupa IC	2,7	0,90	3	1	5



Ryc. 42 Czas (dni) utrzymywania się wymiotów w grupach badanych IA, IB, IC.

Tab. XLI Średni czas (dni) utrzymywania się biegunki w grupach badanych IA, IB, IC.

Biegunka dni	średnia	SD	mediana	min	max
Grupa IA	4,2	0,60	4	3	6
Grupa IB	4,7	0,92	4	4	8
Grupa IC	4,9	1,04	5	3	8



Ryc. 43 Czas (dni) utrzymywania się biegunki w grupach badanych IA, IB, IC.

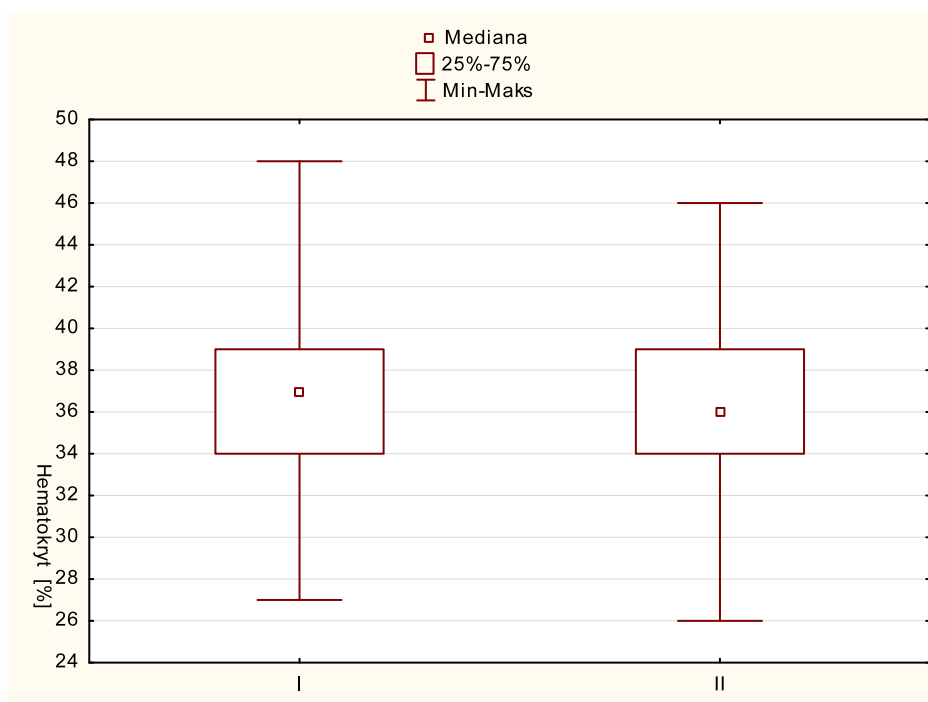
5.7. Analiza wyników badań laboratoryjnych.

5.7.1. Analiza wybranych parametrów morfologii krwi (leukocytoza, hematokryt).

Wszystkie dzieci przyjmowane do szpitala miały wykonywaną morfologię krwi. Z uzyskanych wyników analizowano wartości hematokrytu i liczby leukocytów krwi obwodowej. Średnie wartości hematokrytu w obu grupach badanych mieściły się w granicach normy (Tab. XLII Ryc. 44), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (Test Manna-Whitneya $p=0,0424$). Za normę przyjęto wartości 33%-43%. Średnia liczba leukocytów krwi obwodowej była nieznacznie przekroczona w stosunku do normy przyjętej przez laboratorium SPZOZ w Kościanie, w grupie II, natomiast w grupie I mieściła się w granicach normy (Tab. XLIII Ryc. 45). Za normę przyjęto wartości od 4,0-10,0 tys./ μ l. Dzieci z grupy II miały istotnie wyższą średnią liczbę leukocytów krwi obwodowej niż dzieci z grupy I (test Manna-Whitneya $p<0,0001$).

Tab. XLII Średnie wartości hematokrytu w grupach badanych.

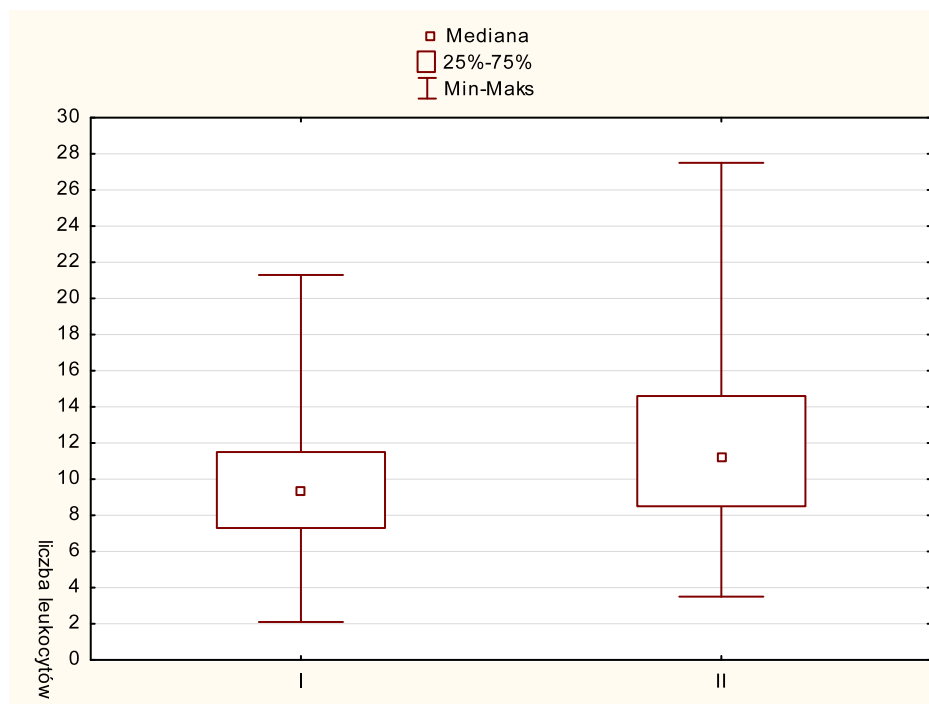
Rozpoznanie	Hct średnia	Hct SD	Hct mediana	Hct min	Hct max
Grupa I	36,9	3,56	37	27	48
Grupa II	36,3	3,17	36	26	46



Ryc. 44 Wartości hematokrytu w grupach badanych.

Tab. XLIII Średnia liczba leukocytów krwi obwodowej w grupach badanych.

Rozpoznanie	leukocytoza średnia	leukocytoza SD	leukocytoza mediana	leukocytoza min	leukozytoza max
Grupa I	9,4	3,11	9,4	2,1	21,3
Grupa II	11,9	4,78	11,2	3,5	27,5

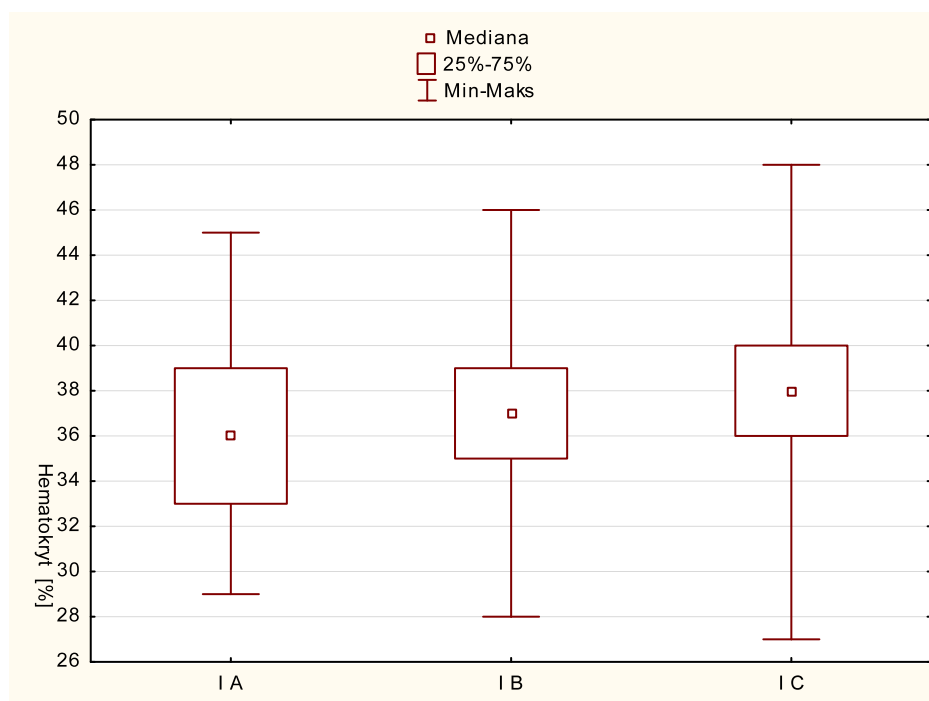


Ryc. 45 Liczba leukocytów krwi obwodowej w grupach badanych.

Średnie wartości hematokrytu w grupach badanych IA, IB, IC mieściły się w granicach normy (Tab. XLIV Ryc. 46), a różnica pomiędzy grupami była istotna statystycznie (test Kruskala-Wallisa $p=0,0089$). Za normę przyjęto wartości 33%-43%. Średnia liczba leukocytów krwi obwodowej była nieznacznie przekroczona w stosunku do normy przyjętej przez laboratorium SPZOZ w Kościanie, w grupie IB, natomiast w grupie IA oraz IC mieściła się w granicach normy (Tab. XLV Ryc. 47). Za normę przyjęto wartości od 4,0-10,0 tys/ul. Różnice między grupami były istotne statystycznie (test Kruskala-Wallisa $p<0,0001$).

Tab. XLIV Średnie wartości hematokrytu w grupach badanych IA, IB, IC.

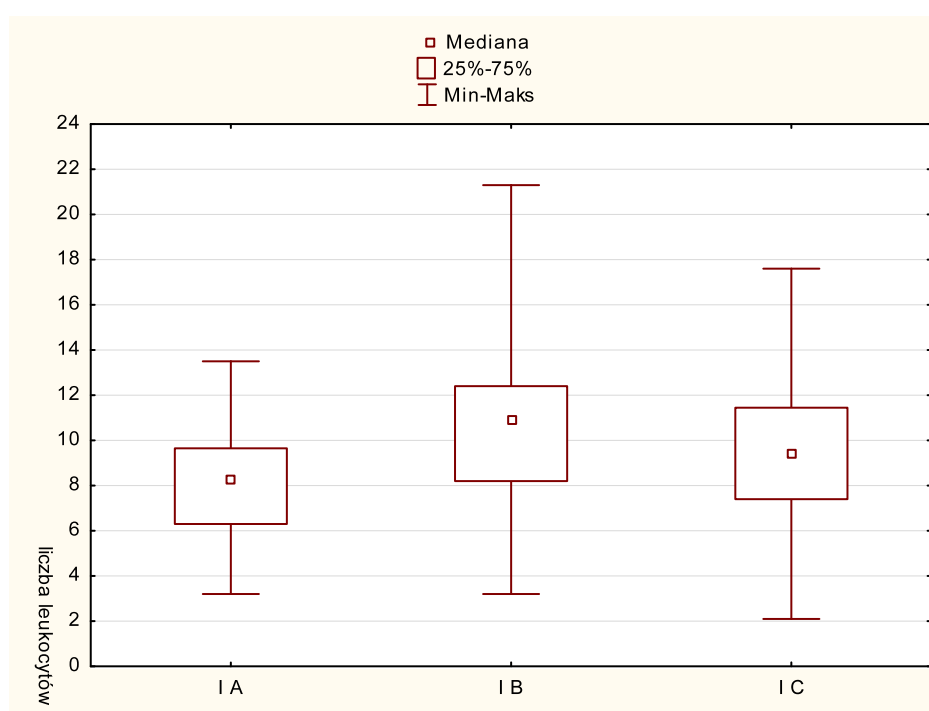
Rozpoznanie	Hct średnia	Hct SD	Hct mediana	Hct min	Hct max
Grupa I A	36,2	3,40	36	29	45
Grupa I B	36,9	3,47	37	28	46
Grupa I C	37,9	3,79	38	27	48



Ryc. 46 Wartości hematokrytu w grupach badanych IA, IB, IC.

Tab. XLV Średnia liczba leukocytów krwi obwodowej w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	leukocytoza średnia	leukocytoza SD	leukocytoza mediana	leukocytoza min	leukozytoza max
Grupa I A	8,10	2,34	8,3	3,2	13,5
Grupa I B	10,28	3,24	10,9	3,2	21,3
Grupa I C	9,71	3,28	9,4	2,1	17,6



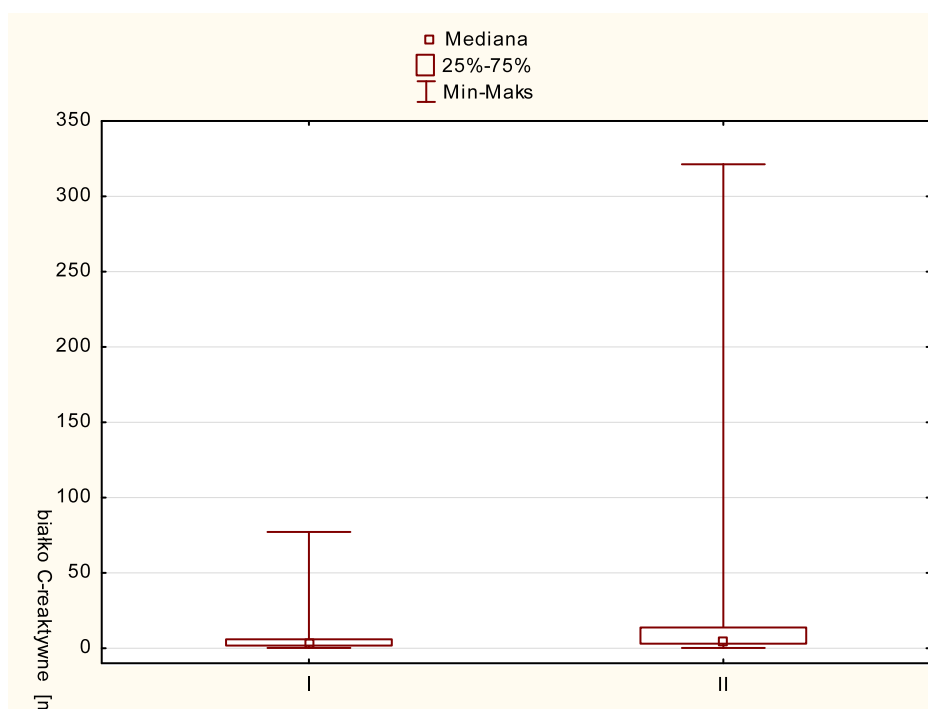
Ryc. 47 Liczba leukocytów krwi obwodowej w grupach badanych IA, IB, IC.

5.7.2. Analiza wybranych parametrów biochemicznych (stężenia CRP, aktywność aminotransferaz, stężenie elektrolitów, glukozy, mocznika, kreatyniny w surowicy krwi).

Średnie wartości CRP w grupach badanych I i II były powyżej normy i różniły się istotnie statystycznie (test Manna-Whitneya $p < 0,0001$). Za normę przyjęto zakres od 0,2-5,0 mg/l. Dzieci z grupy II miały istotnie wyższe stężenia CRP (Tab. XLVI Ryc. 48).

Tab. XLVI Średnie stężenie CRP w grupach badanych.

Rozpoznanie	CRP średnia	CRP SD	CRP mediana	CRP min	CRP max
Grupa I	5,3	8,05	3,4	0,2	77,2
Grupa II	15,1	28,98	4,9	0,2	321,3

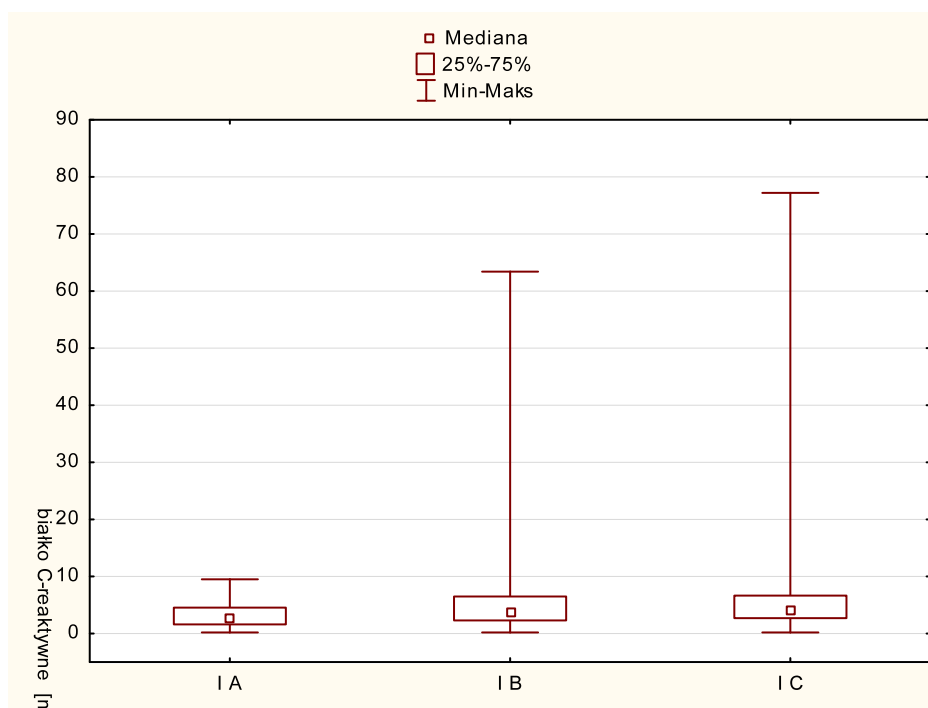


Ryc. 48 Stężenie CRP w grupach badanych.

Średnie wartości CRP w grupie IA mieściły się w zakresie normy, w grupach IB oraz IC były powyżej normy i różniły się istotnie statystycznie (test Kruskala-Wallisa $p=0,0009$). Za normę przyjęto zakres od 0,2-5,0 mg/l. Dzieci z grupy IC miały istotnie wyższe stężenia CRP (Tab. XLVII Ryc. 49).

Tab. XLVII Średnie stężenie CRP w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	CRP średnia	CRP SD	CRP mediana	CRP min	CRP max
Grupa I A	3,2	2,23	2,6	0,2	9,5
Grupa I B	5,6	7,38	3,6	0,2	63,4
Grupa I C	8,0	13,09	4,15	0,2	77,2

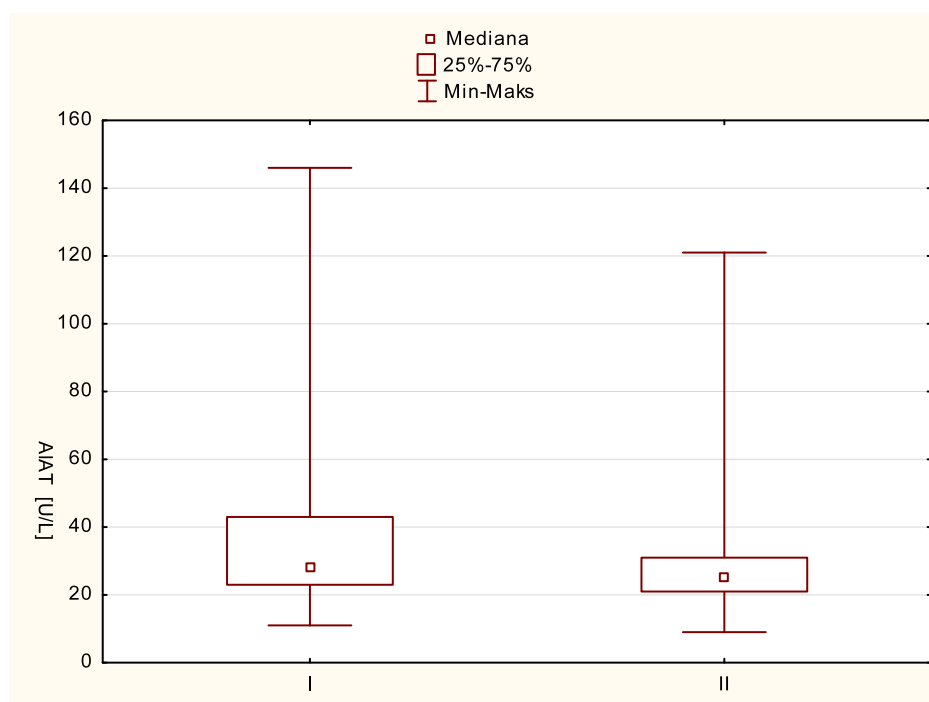


Ryc. 49 Stężenie CRP w grupach badanych IA, IB, IC.

W grupie I oraz II średnie wartości aktywności aminotransferaz AlAT i AspAT mieściły się w granicach normy, która dla AlAT wynosiła 0-55 U/L, a dla AspAT 5-34 U/L. Dzieci z grupy I, z infekcją o etiologii rotawirusowej, miały wyższe wartości AlAT i AspAT w surowicy, niż dzieci z grupy II. Różnica ta była jednak istotna statystycznie tylko dla aminotransferazy AlAT (test Manna-Whitneya $p < 0,0001$), natomiast dla AspAT $p = 0,7073$. (Tab. XLVIII, XLIX Ryc. 50, 51)

Tab. XLVIII Średnia aktywność AlAT w grupach badanych.

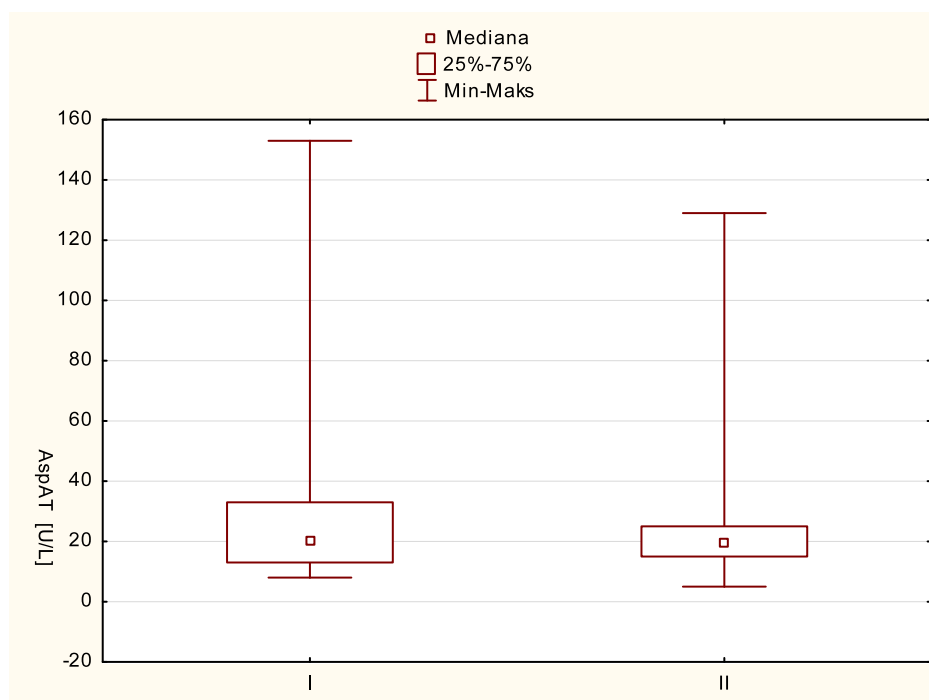
Rozpoznanie	AlAT średnia	AlAT SD	AlAT mediana	AlAT min	AlAT max
Grupa I	37,2	23,83	28	11	146
Grupa II	28,0	13,48	25	9	121



Ryc. 50 Aktywność AlAT w grupach badanych.

Tab. XLIX Średnia aktywność AspAT w grupach badanych.

Rozpoznanie	AspAT średnia	AspAT SD	AspAT mediana	AspAT min	AspAT max
Grupa I	27,9	22,89	20	8	153
Grupa II	22,4	12,08	19,5	5	129

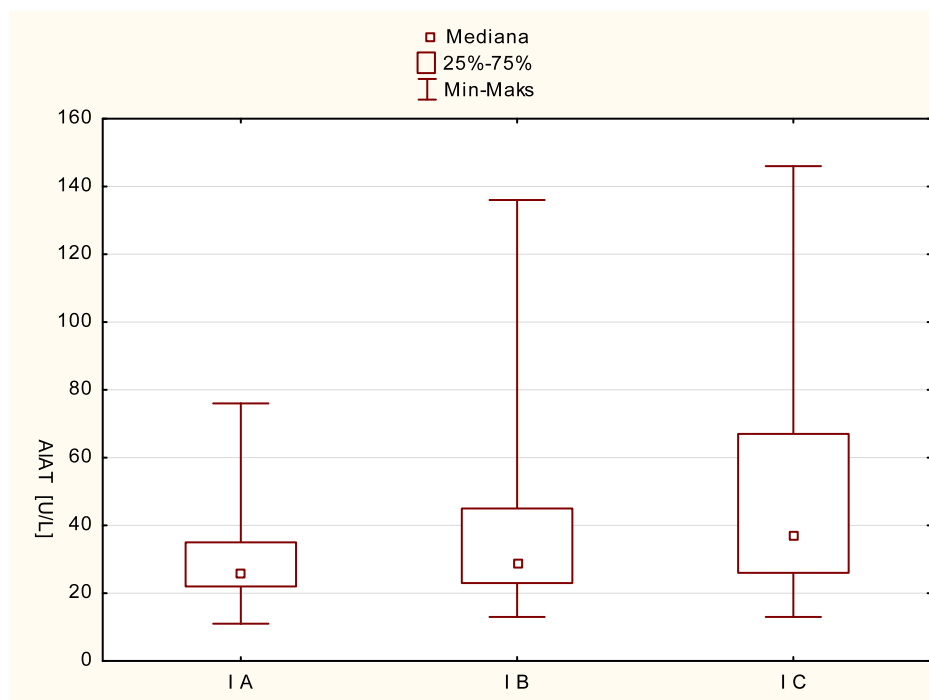


Ryc. 51 Aktywność AspAT w grupach badanych.

W grupach IA, IB, IC średnie wartości aktywności aminotransferazy AlAT mieściły się w granicach normy, która wynosiła 0-55 U/L. Najwyższą aktywność obserwowano w grupie IC. Różnica ta była istotna statystycznie (test Kruskala-Wallisa $p < 0,0001$). Średnie wartości aktywności aminotransferazy AspAT mieściły się w zakresie normy w grupie IA i IB, w grupie IC natomiast znacznie przekraczały normę, określoną przez laboratorium SP ZOZ w Kościanie na 5-34 U/L. Różnica ta była istotna statystycznie (test Kruskala-Wallisa $p < 0,0001$). Dzieci z grupy IC, z infekcją o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu, miały istotnie wyższe wartości AlAT i AspAT w surowicy, niż dzieci z pozostałych grup. (Tab. L, LI Ryc. 52, 53)

Tab. L Średnia aktywność AlAT w grupach badanych IA, IB, IC.

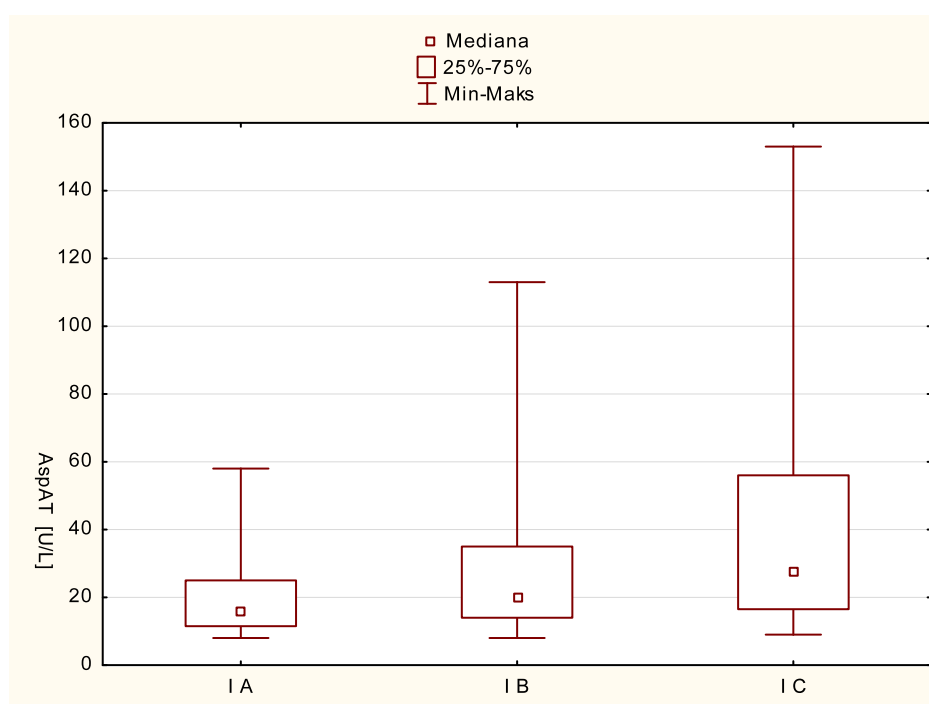
Rozpoznanie	AlAT średnia	AlAT SD	AlAT mediana	AlAT min	AlAT max
Grupa I A	28,9	12,21	26	11	76
Grupa I B	38,8	24,81	29	13	136
Grupa I C	47,8	30,83	37	13	146



Ryc. 52 Aktywność AlAT w grupach badanych IA, IB, IC.

Tab. LI Średnia aktywność AspAT w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	AspAT średnia	AspAT SD	AspAT mediana	AspAT min	AspAT max
Grupa I A	19,6	10,66	16	8	58
Grupa I B	28,8	22,48	20	8	113
Grupa I C	40,1	31,45	27,5	9	153

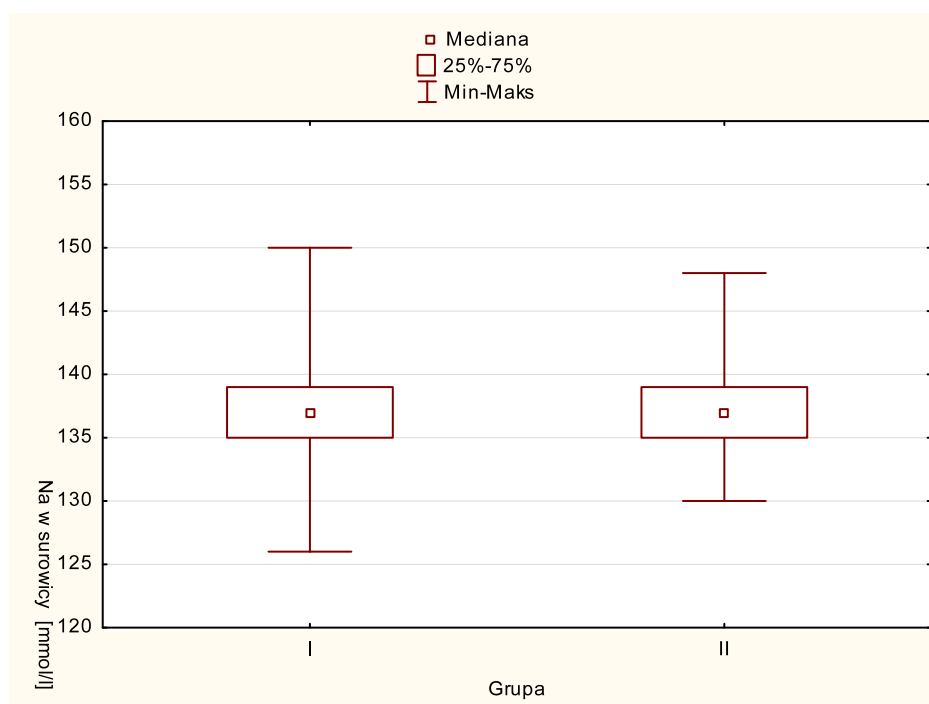


Ryc. 53 Aktywność AspAT w grupach badanych IA, IB, IC.

W obu grupach badanych średnie stężenia sodu w surowicy krwi mieściły się w granicach normy (134,0-145,0 mmol/l).(Tab. LII Ryc. 54) W grupie I średnie stężenie sodu było niższe niż w grupie II , różnica ta była istotna statystycznie (test Manna-Whitneya $p=0,0105$).

Tab. LII Średnie stężenie sodu w surowicy krwi w grupach badanych.

Rozpoznanie	Na średnia	Na SD	Na mediana	Na min	Na max
Grupa I	136,7	3,31	137	126	150
Grupa II	137,3	3,17	137	130	148

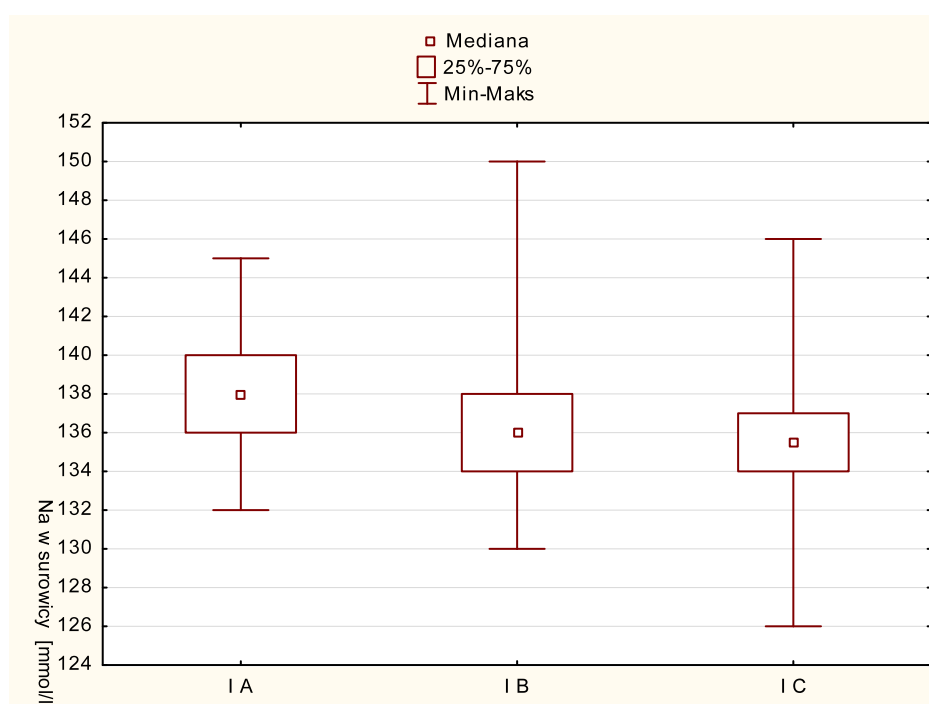


Ryc. 54 Stężenie sodu w surowicy krwi w grupach badanych.

We wszystkich trzech grupach badanych średnie stężenia sodu w surowicy krwi mieściły się w granicach normy (134,0-145,0 mmol/l).(Tab. LIII Ryc. 55) Najniższe średnie stężenie sodu obserwowano w grupie IC , różnica była istotna statystycznie (test Kruskala-Wallisa $p<0,0001$). Zatem dzieci z biegunką rotawirusową o ciężkim przebiegu, prezentowały niższe stężenia sodu.

Tab. LIII Średnie stężenie sodu w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	Na średnia	Na SD	Na mediana	Na min	Na max
Grupa I A	138,0	2,88	138	132	145
Grupa I B	136,4	3,13	136	130	150
Grupa I C	135,2	3,61	135,5	126	146

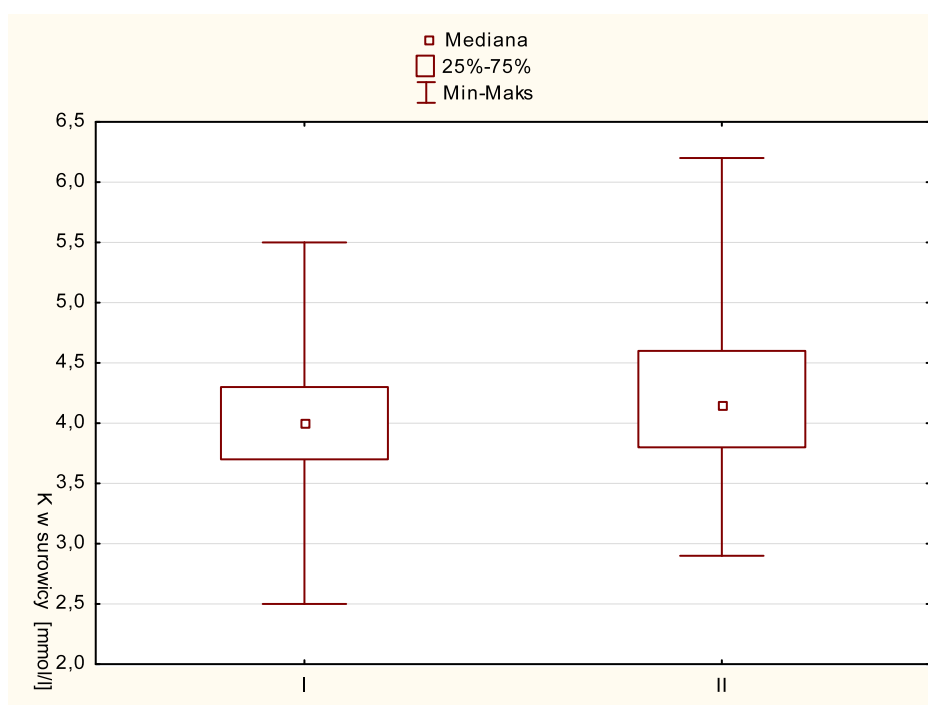


Ryc. 55 Stężenie sodu w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Średnie stężenia potasu w surowicy krwi, w grupach badanych mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (3,50-5,00 mmol/l) (Tab. LIV Ryc. 56). W grupie I wartości były istotnie niższe niż w grupie II (test Manna-Whitneya $p=0,0017$). Może to wskazywać na niższe stężenie potasu u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej.

Tab. LIV Średnie stężenie potasu w surowicy krwi w grupach badanych.

Rozpoznanie	K średnia	K SD	K mediana	K min	K max
Grupa I	4,01	0,535	4	2,5	5,5
Grupa II	4,15	0,565	4,15	2,9	6,2

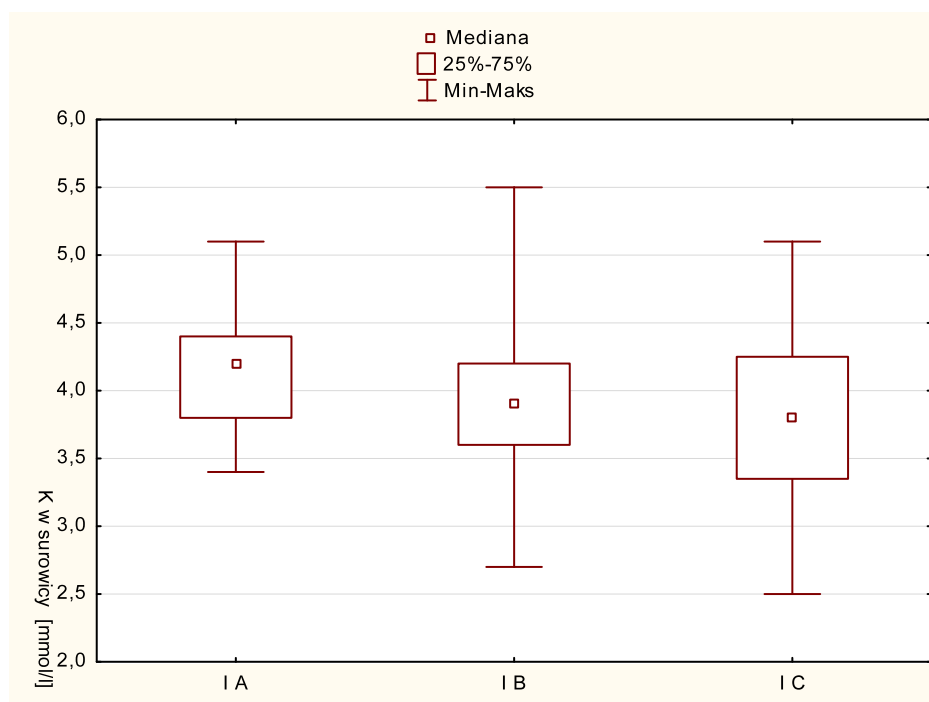


Ryc. 56 Stężenie potasu w surowicy krwi w grupach badanych.

Średnie stężenia potasu w surowicy krwi, w grupach badanych IA, IB, IC mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (3,50-5,00 mmol/l) (Tab. LV Ryc. 57). W grupie IC wartości były istotnie niższe niż w pozostałych grupach (test Kruskala-Wallisa $p=0,0049$). Może to wskazywać na niższe stężenie potasu u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu.

Tab. LV Średnie stężenie potasu w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	K średnia	K SD	K mediana	K min	K max
Grupa I A	4,13	0,391	4,2	3,4	5,1
Grupa I B	3,97	0,568	3,9	2,7	5,5
Grupa I C	3,86	0,627	3,8	2,5	5,1

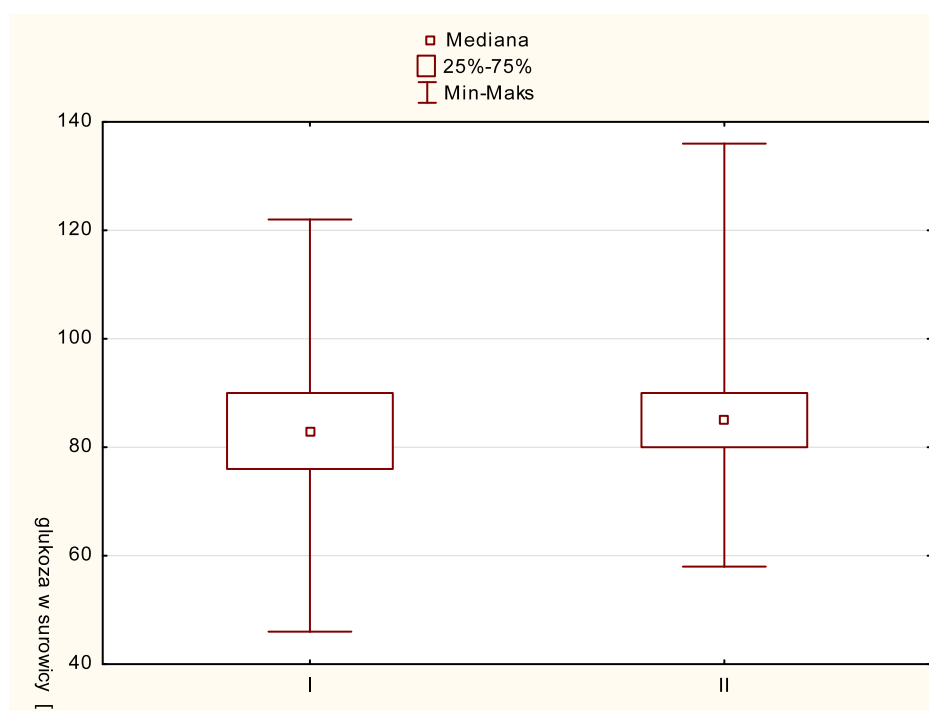


Ryc. 57 Stężenie potasu w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Średnie stężenia glukozy w surowicy krwi, w grupach badanych mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (75,0-99,0 mg/dl)(Tab. LVI Ryc. 58). W grupie I wartości były istotnie niższe niż w grupie II (test Manna-Whitneya $p=0,0048$). Przemawia to za niższymi stężeniami glukozy u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej.

Tab. LVI Średnie stężenie glukozy w surowicy krwi w grupach badanych .

Rozpoznanie	glukoza średnia	glukoza SD	glukoza mediana	glukoza min	glukoza max
Grupa I	82,4	9,59	83	46	122
Grupa II	84,5	8,90	85	58	136

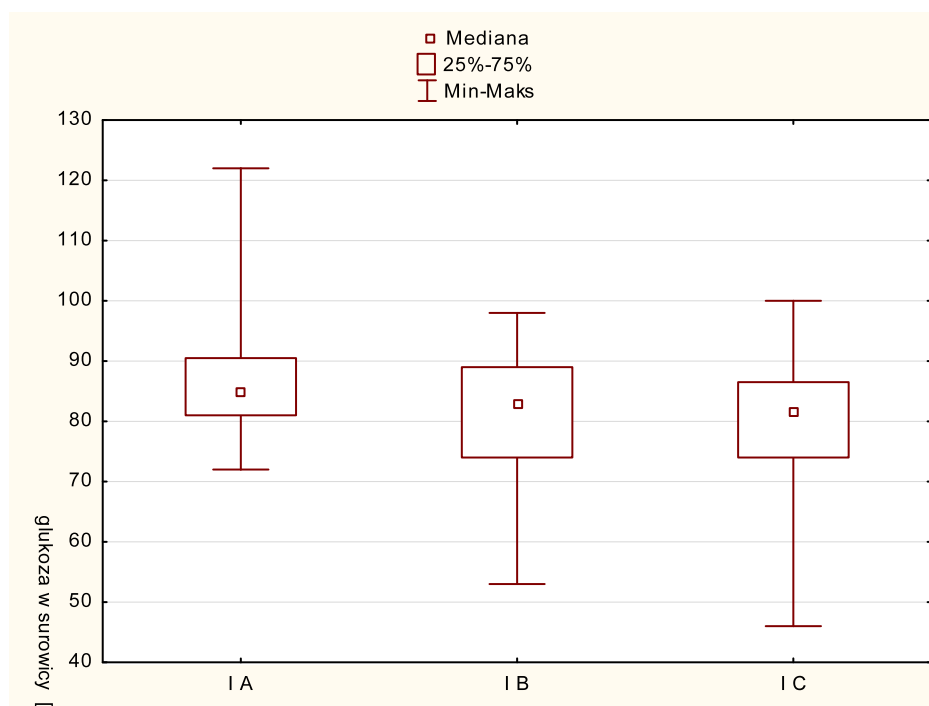


Ryc. 58 Stężenie glukozy w surowicy krwi w grupach badanych.

Średnie stężenia glukozy w surowicy krwi, w grupach badanych IA, IB, IC mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (75,0-99,0 mg/dl)(Tab. LVII Ryc. 59). W grupie IC wartości były istotnie niższe niż w pozostałych grupach (test Kruskala-Wallisa $p=0,0002$). Może to wskazywać na niższe stężenie glukozy u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu.

Tab. LVII Średnie stężenie glukozy w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	glukoza średnia	glukoza SD	glukoza mediana	glukoza min	glukoza max
Grupa I A	85,7	7,29	85	72	122
Grupa I B	81,0	9,66	83	53	98
Grupa I C	79,8	11,27	81,5	46	100

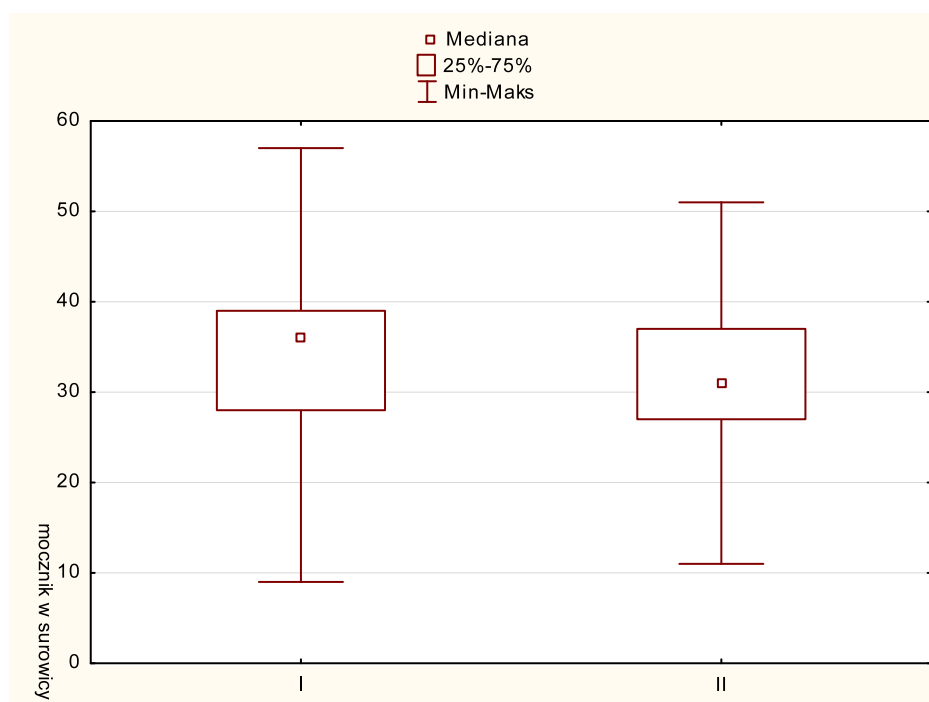


Ryc. 59 Stężenie glukozy w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Średnie stężenia mocznika w surowicy krwi, w grupach badanych mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (16,0-45,0 mg/dl (Tab. LVIII Ryc. 60). W grupie I wartości były istotnie wyższe niż w grupie II (test Manna-Whitneya $p < 0,0001$). Przemawia to za wyższymi stężeniami mocznika u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej.

Tab. LVIII Średnie stężenie mocznika w surowicy krwi w grupach badanych.

Rozpoznanie	mocznik średnia	mocznik SD	mocznik mediana	mocznik min	mocznik max
Grupa I	34,7	8,37	36	9	57
Grupa II	31,7	7,77	31	11	51

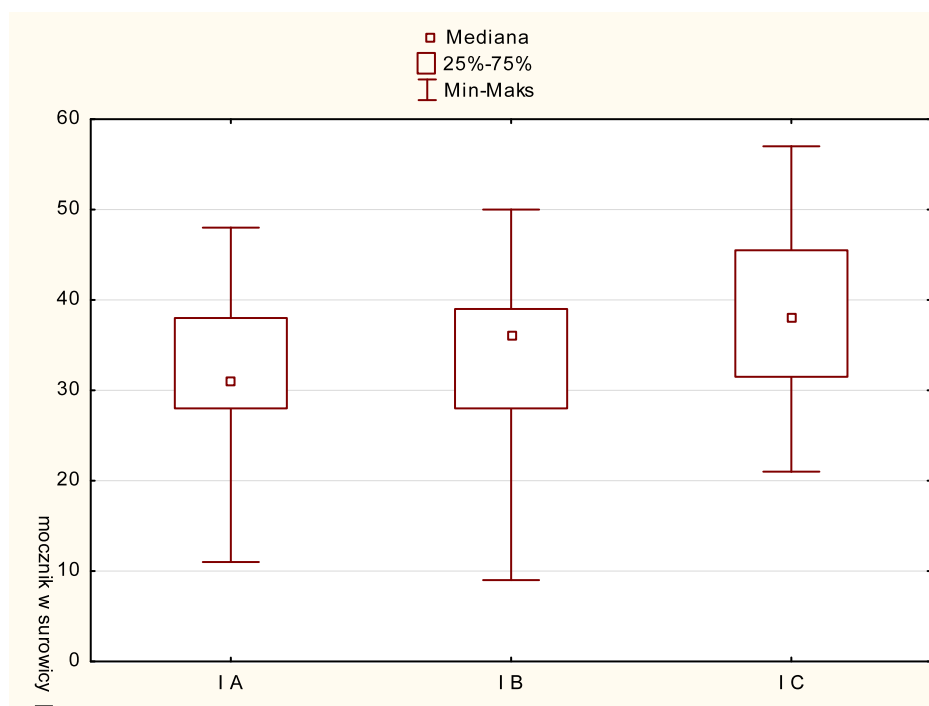


Ryc. 60 Stężenie mocznika w surowicy krwi w grupach badanych.

Średnie stężenia mocznika w surowicy krwi, w grupach badanych IA, IB, IC mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (16,0-45,0 mg/dl)(Tab. LIX Ryc. 61). W grupie IC wartości były istotnie wyższe niż w pozostałych grupach (test Kruskala-Wallisa $p < 0,0001$). Może to wskazywać na wyższe stężenie mocznika u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu.

Tab. LIX Średnie stężenie mocznika w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	mocznik średnia	mocznik SD	mocznik mediana	mocznik min	mocznik max
Grupa I A	32,1	7,99	31	11	48
Grupa I B	34,8	7,57	36	9	50
Grupa I C	39,0	8,85	38	21	57



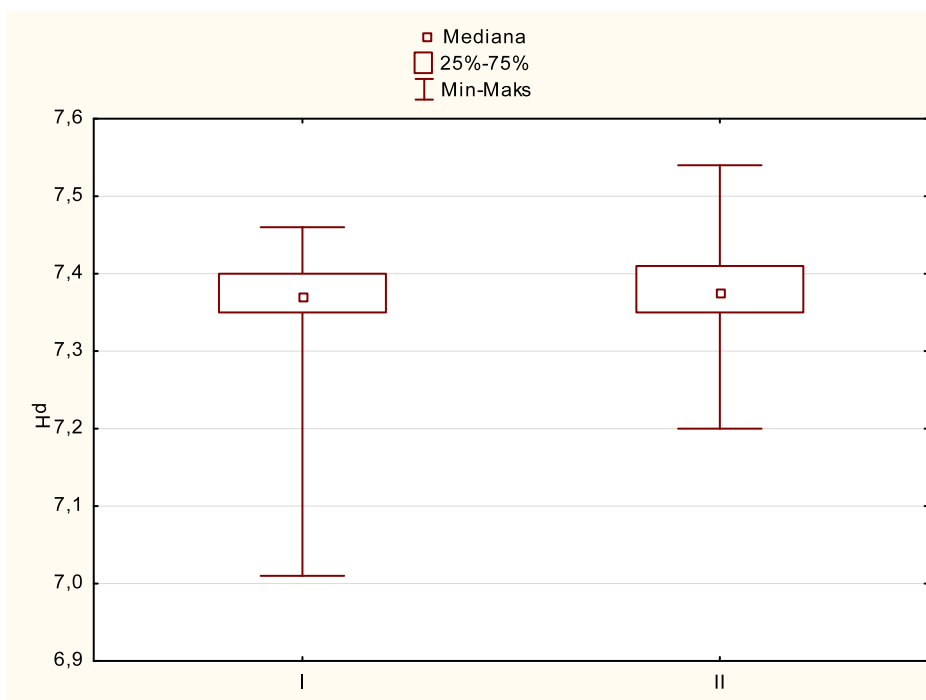
Ryc. 61 Stężenie mocznika w surowicy krwi w grupach badanych IA, IB, IC.

5.7.3. Analiza wybranych parametrów gazometrii krwi włosniczkowej (pH, BE, HCO₃-).

Dzieci przyjmowane do szpitala z rozpoznaniem ostrej biegunki miały przy przyjęciu wykonywane także badanie gazometrii krwi włosniczkowej. Analizowano średnie wartości pH (odczyn), BE (niedobór zasad) oraz HCO₃ (wodorowęglany). Średnie wartości pH w obu grupach badanych były w granicach normy przyjętej przez Laboratorium SP ZOZ w Kościanie (Tab. LX Ryc. 62). Za normę pH przyjęto wartości od 7,350-7,450. Różnice w wartościach średnich w podgrupach badanych nie różniły się statystycznie (test Manna-Whitneya p=0,2415). Wartość minimalna pH w grupie I była jednak zdecydowanie niższa niż w grupie II.

Tab. LX Średnie wartości pH w grupach badanych.

Rozpoznanie	pH średnia	pH SD	pH mediana	pH min	pH max
Grupa I	7,37	0,043	7,37	7,01	7,46
Grupa II	7,38	0,037	7,375	7,2	7,54

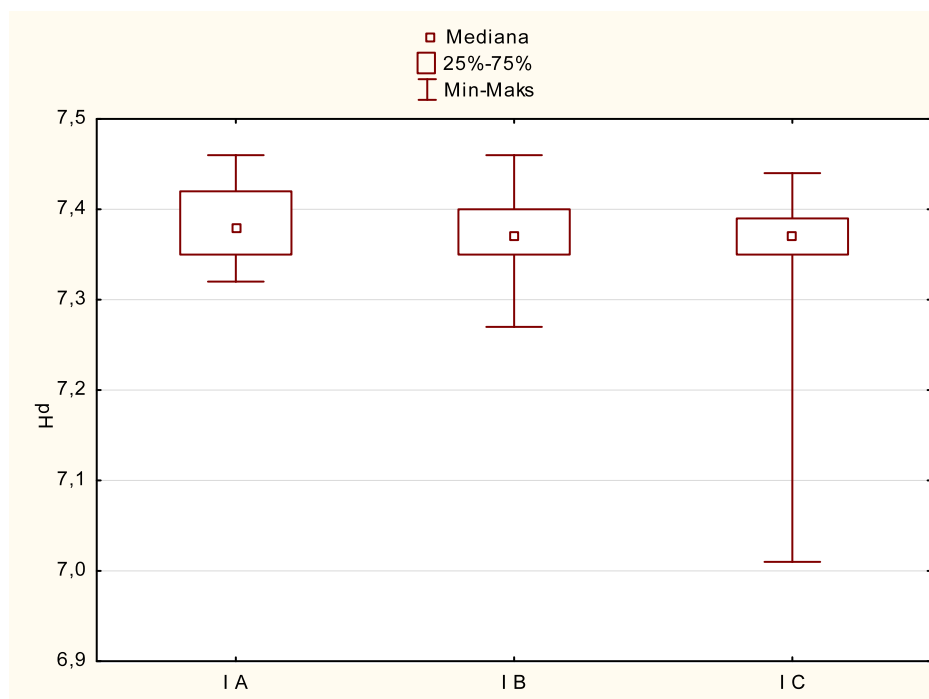


Ryc. 62 Wartości pH w grupach badanych.

Średnie wartości pH w grupach badanych IA, IB, IC mieściły się w granicach normy laboratoryjnej (7,350-7,450) (Tab. LXI Ryc. 63). W grupie IC wartości były istotnie niższe niż w pozostałych grupach (test Kruskala-Wallisa $p=0,0049$). Może to wskazywać na niższe wartości pH u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu.

Tab. LXI Średnie wartości pH w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	pH średnia	pH SD	pH mediana	pH min	pH max
Grupa I A	7,39	0,036	7,38	7,32	7,46
Grupa I B	7,37	0,030	7,37	7,27	7,46
Grupa I C	7,36	0,064	7,37	7,01	7,44

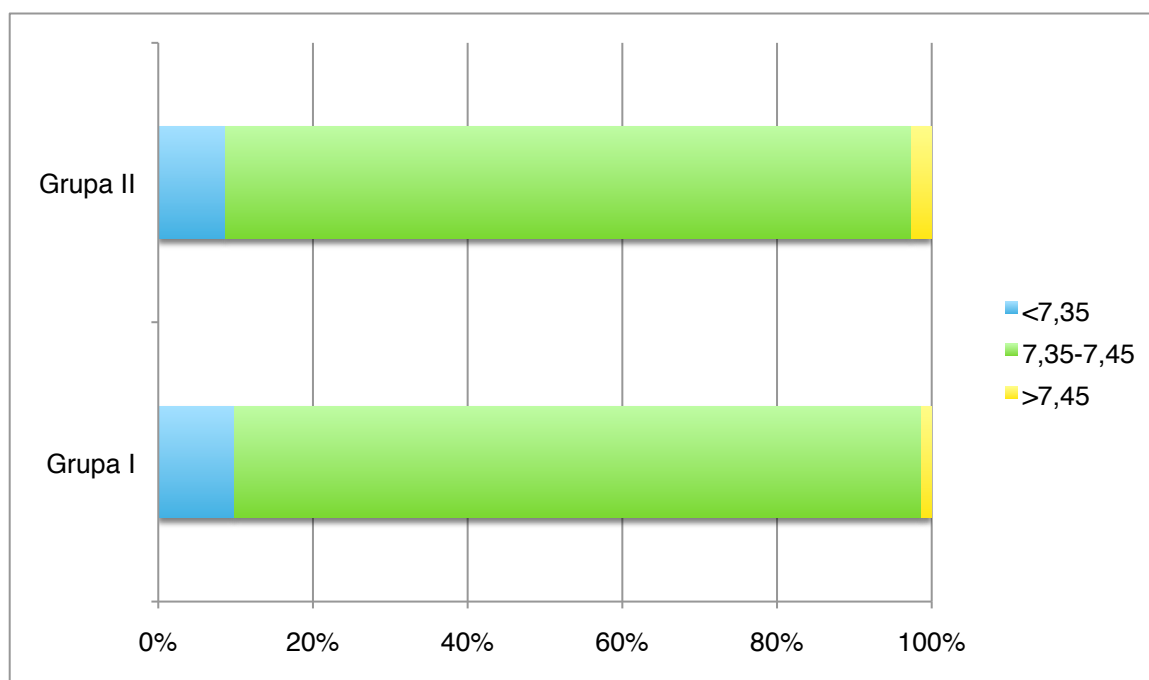


Ryc. 63 Wartości pH w grupach badanych IA, IB, IC.

Wśród dzieci z obu grup badanych, u których wykonano badanie gazometrii wyszczególniono dzieci, u których parametr był poniżej normy, w granicach normy i powyżej (Tab. LXII Ryc. 64). Różnice pomiędzy grupami badanymi nie różniły się istotnie (test dokładny Fishera-Freemana-Haltona $p=0,3909$).

Tab. LXII Liczba i procent dzieci z grup badanych w poszczególnych przedziałach wartości pH.

Grupa/pH	<7,35	7,35-7,45	>7,45
Grupa I	31 9,87%	279 88,85%	4 1,27%
Grupa II	54 8,68%	552 88,75%	16 2,57%

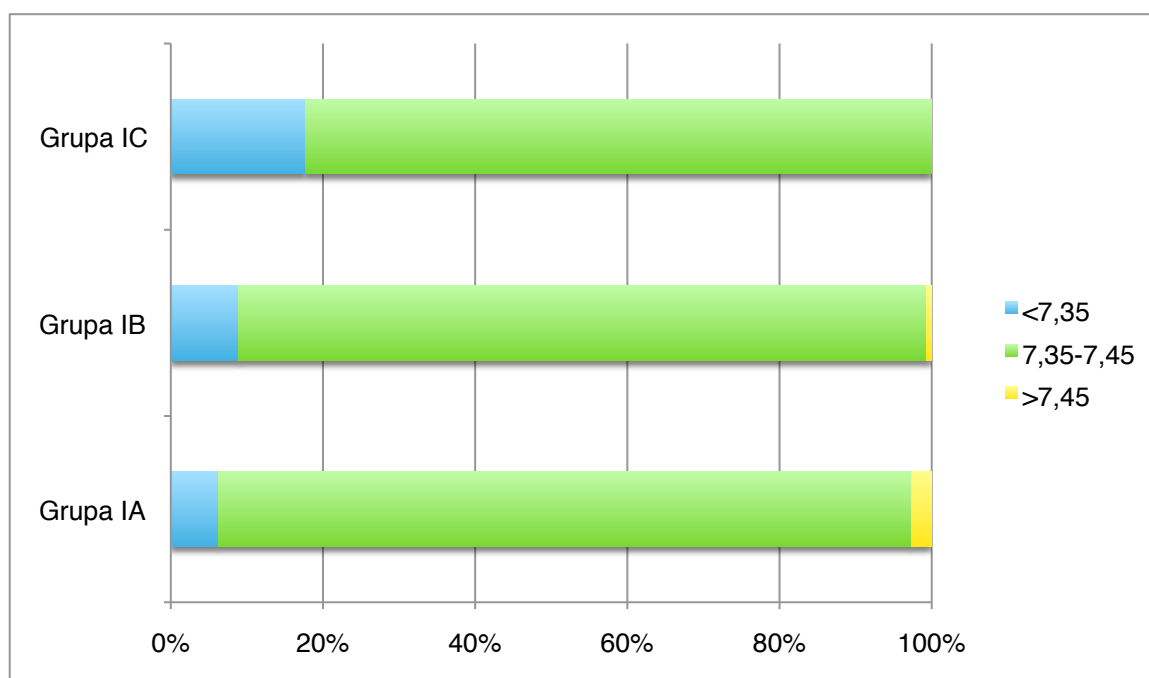


Ryc. 64 Procent dzieci z grup badanych w poszczególnych przedziałach wartości pH.

Podobnie wśród dzieci z grup IA, IB, IC, u których wykonano badanie gazometrii wyszczególniono dzieci, u których parametr był poniżej normy, w granicach normy i powyżej (Tab. LXIII Ryc. 65). Różnice pomiędzy podgrupami badanymi różniły się statystycznie istotnie (test dokładny Fishera-Freemana-Haltona $p=0,0142$). Procent dzieci, u których wartość pH była poniżej normy, był największy w grupie IC, a więc u dzieci, u których biegunka rotawirusowa miała ciężki przebieg.

Tab. LXIII Liczba i procent dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych przedziałach wartości pH.

Grupa/pH	<7,35	7,35-7,45	>7,45
Grupa I A	7 6,25%	102 91,07%	3 2,68%
Grupa I B	12 8,96%	121 90,30%	1 0,75%
Grupa I C	12 17,65%	56 82,35%	0 0,00%

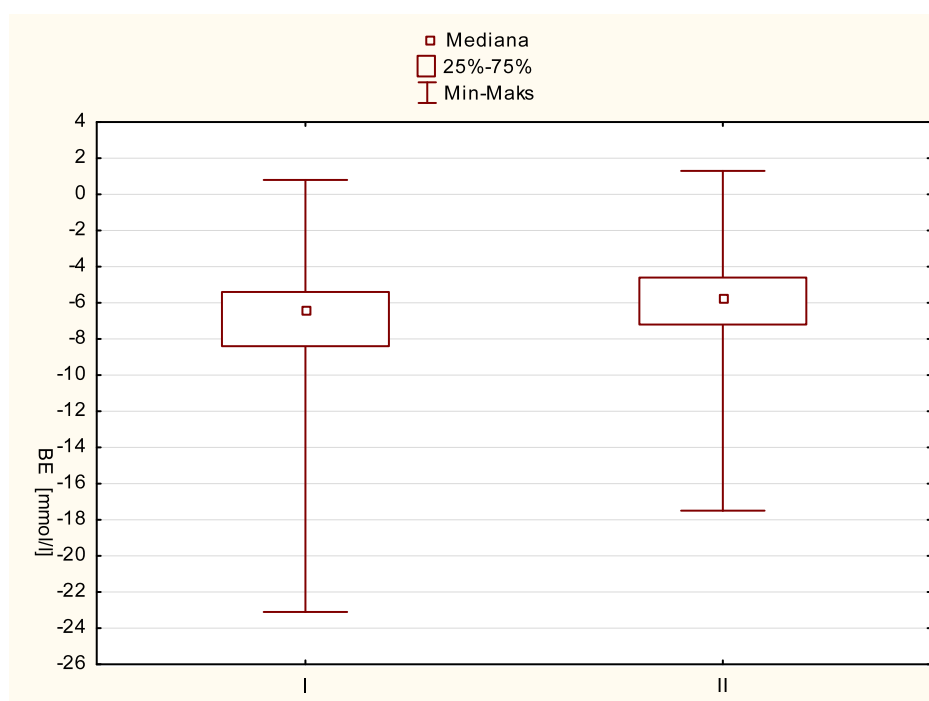


Ryc. 65 Procent dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych przedziałach wartości pH.

Drugim analizowanym parametrem gazometrii krwi włosniczkowej była wartość BE (niedobór zasad) (Tab. LXIV Ryc. 66). Wartości średnie w obu grupach badanych były poniżej normy (-2,0-3,0mmol/l). W zakresie tego parametru wykazano różnice istotną statystycznie pomiędzy grupami I i II (test Manna-Whitneya $p < 0,0001$). Wartość średnia w grupie I była znacznie niższa niż w grupie II.

Tab. LXIV Średnie wartości BE w grupach badanych.

Rozpoznanie	BE średnia	BE SD	BE mediana	BE min	BE max
Grupa I	-7,21	3,357	-6,4	-23,1	0,8
Grupa II	-5,74	2,028	-5,8	-17,5	1,3

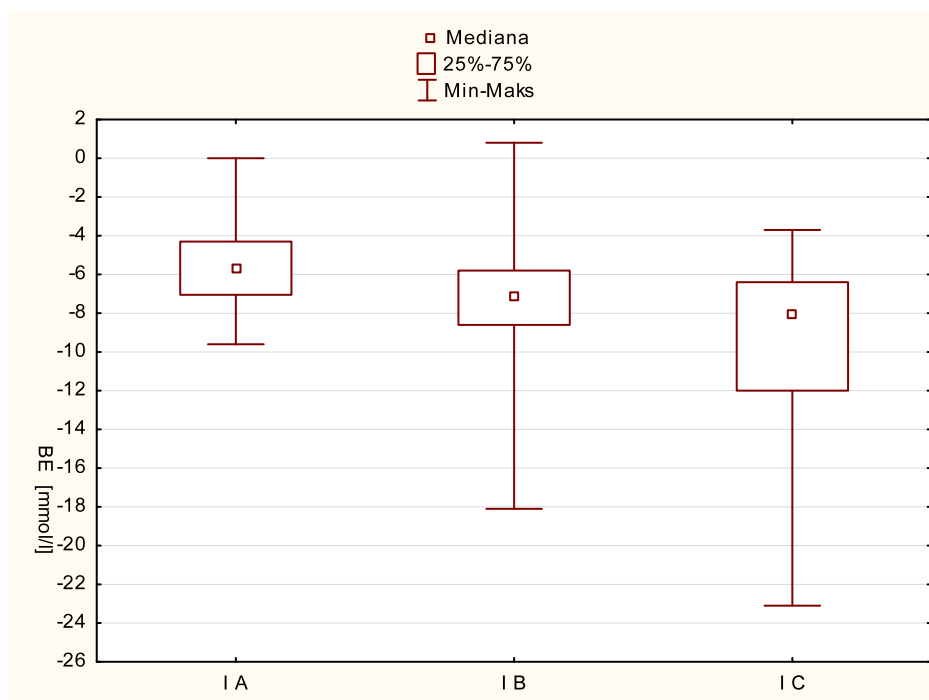


Ryc. 66 Wartości BE w grupach badanych.

Średnie wartości BE (niedobór zasad) w grupach badanych IA, IB, IC były poniżej granicy normy (-2,0-3,0mmol/l) (Tab. LXV Ryc. 67). W grupie IC wartości BE były istotnie niższe niż w pozostałych grupach (test Kruskala-Wallisa $p < 0,0001$). Może to wskazywać na niższe wartości BE u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu.

Tab. LXV Średnie wartości BE w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	BE średnia	BE SD	BE mediana	BE min	BE max
Grupa I A	-5,56	1,972	-5,7	-9,6	0,0
Grupa I B	-7,31	2,690	-7,1	-18,1	0,8
Grupa I C	-9,7	4,564	-8,0	-23,1	-3,7

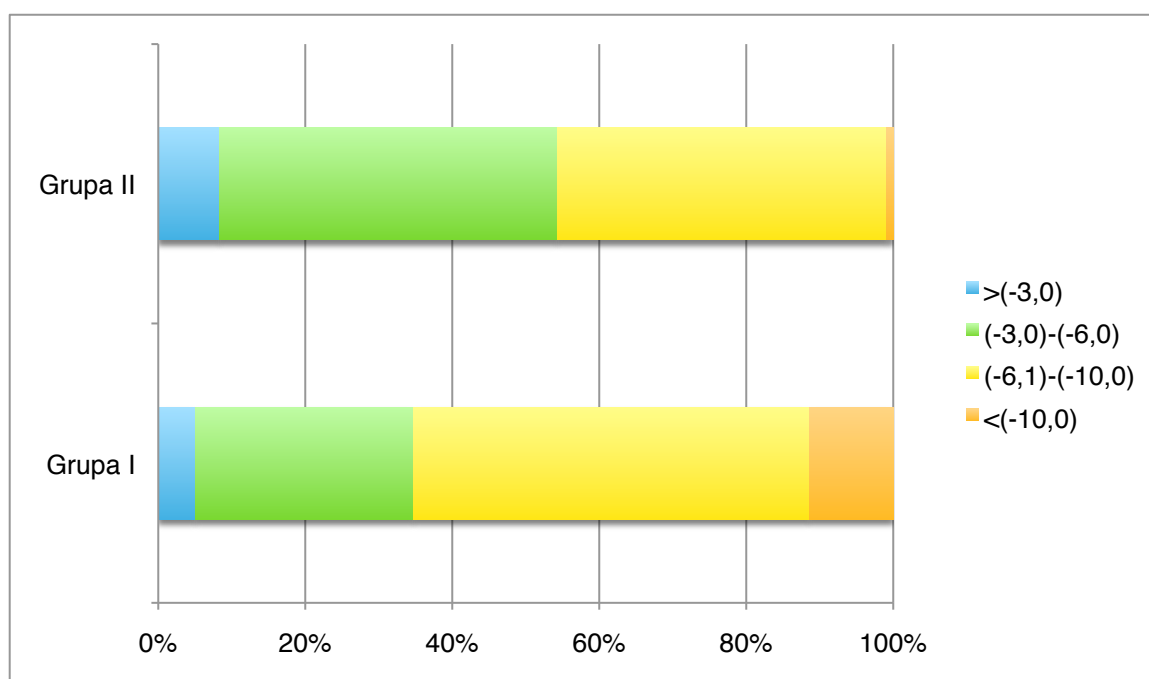


Ryc. 67 Wartości BE w grupach badanych IA, IB, IC.

W obu grupach badanych, w oparciu o parametr gazometrii krwi włośniczkowej - BE (niedobór zasad), analizowano stopień zaburzeń gospodarki kwasowo - zasadowej (Tab. LXVI Ryc. 68). W poszczególnych przedziałach wartości BE, w obu grupach badanych uzyskano różnice istotne statystycznie (test dokładny-Fishera-Freemana-Haltona $p < 0,0001$). Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej były zdecydowanie bardziej nasilone w grupie I, czyli u dzieci z biegunką rotawirusową.

Tab. LXVI Liczba i procent dzieci z grup badanych w poszczególnych przedziałach wartości BE.

Grupa/BE	$>(-3,0)$	$(-3,0) - (-6,0)$	$(-6,1)-(-10,0)$	$<(-10)$
Grupa I	16 5,10%	93 29,62%	169 53,82%	36 11,46%
Grupa II	52 8,36%	286 45,98%	278 44,69%	6 0,96%

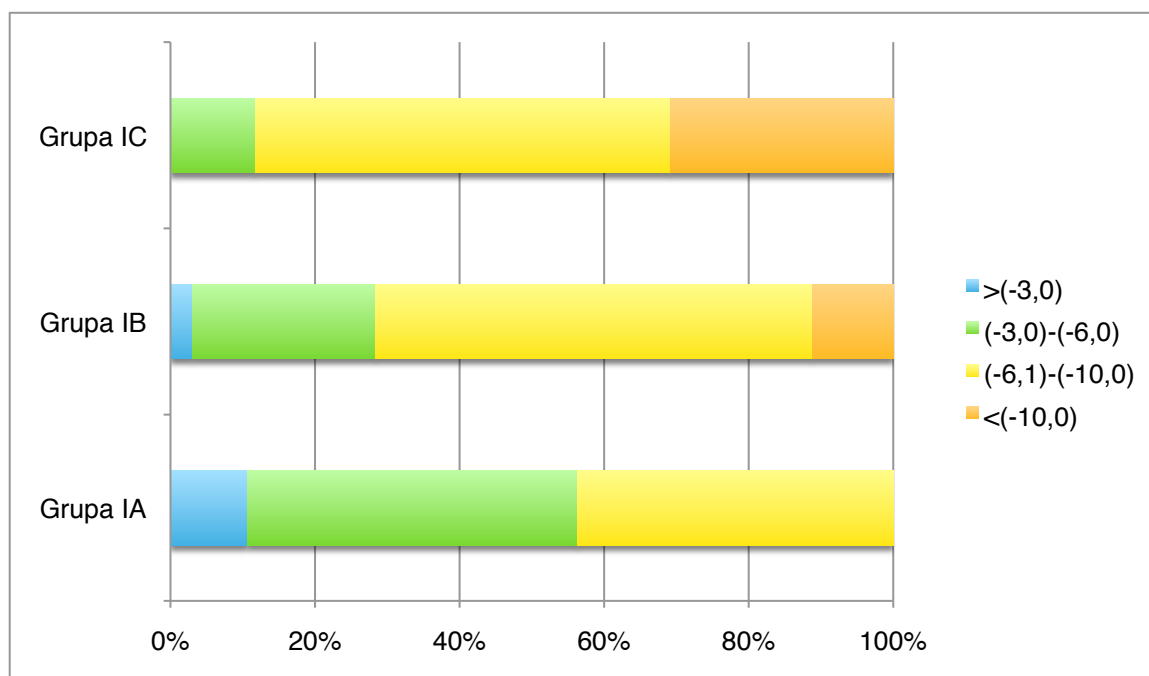


Ryc. 68 Procent dzieci z grup badanych w poszczególnych przedziałach wartości BE.

Podobnie wśród dzieci z grup IA, IB, IC, , w oparciu o parametr gazometrii krwi włośniczkowej - BE (niedobór zasad), analizowano stopień zaburzeń gospodarki kwasowo - zasadowej (Tab. LXVII Ryc. 69). Różnice pomiędzy poszczególnymi przedziałami różniły się statystycznie istotnie (test dokładny Fishera-Freemana-Haltona $p < 0,0001$). Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej były zdecydowanie bardziej nasilone w grupie IC, czyli u dzieci z biegunką rotawirusową o ciężkim przebiegu.

Tab. LXVII Liczba i procent dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych przedziałach wartości BE.

Grupa/BE	$>(-3,0)$	$(-3,0) - (-6,0)$	$(-6,1)-(-10,0)$	$<(-10)$
Grupa I A	12 10,71%	51 45,54%	49 43,75%	0 0,00%
Grupa I B	4 2,99%	34 25,37%	81 60,45%	15 11,19%
Grupa I C	0 0,00%	8 11,76%	39 57,35%	21 30,88%

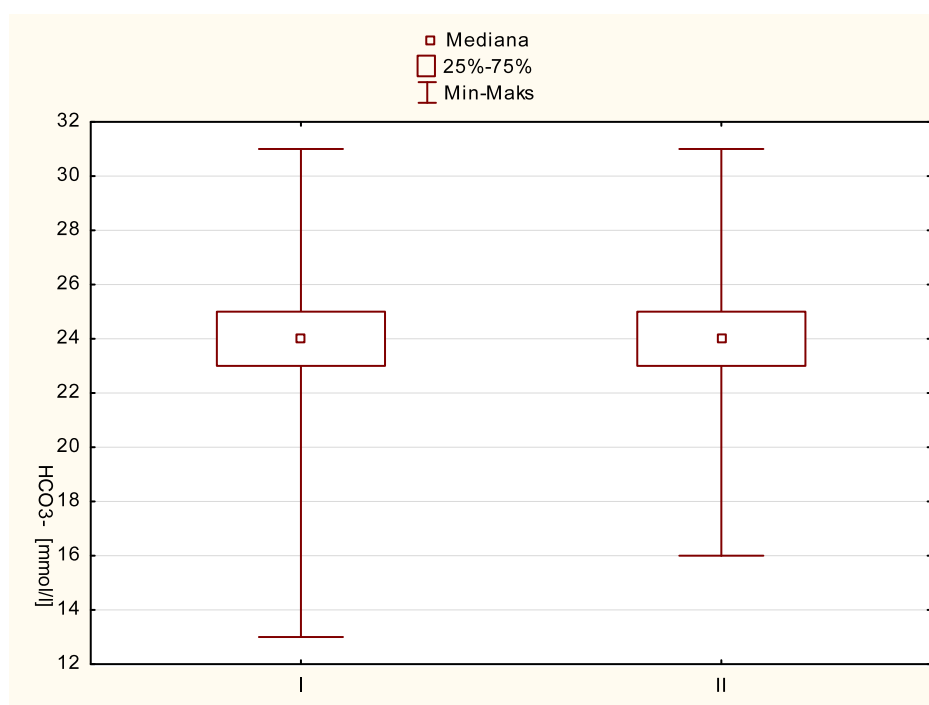


Ryc. 69 Procent dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych przedziałach wartości BE.

Trzecim analizowanym parametrem gazometrii krwi włóśniczkowej było HCO_3 (stężenie wodorowęglanów) (Tab. LXVIII Ryc. 70). Wartości średnie w obu grupach badanych mieściły się w granicach normy (22,0-26,0mmol/l). W zakresie tego parametru nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami I i II (test Manna-Whitneya $p < 0,0886$).

Tab. LXVIII Średnie stężenie HCO_3 w grupach badanych.

Rozpoznanie	HCO_3 średnia	HCO_3 SD	HCO_3 mediana	HCO_3 min	HCO_3 max
Grupa I	23,5	2,24	24	13	31
Grupa II	23,9	1,72	24	16	31

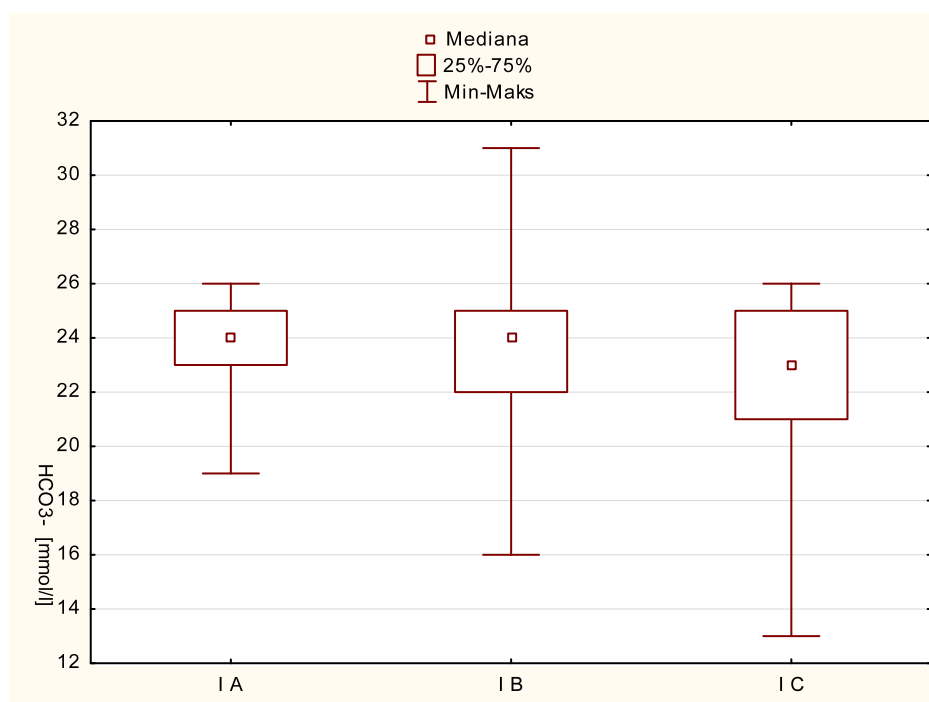


Ryc. 70 Stężenie HCO_3 w grupach badanych.

Średnie wartości HCO_3^- (stężenie wodorowęglanów) w grupach badanych IA, IB, IC mieściły się w granicach normy (22,0-26,0mmol/l) (Tab. LXIX Ryc. 71). W grupie IC wartości HCO_3^- było jednak istotnie niższe niż w pozostałych grupach (test Kruskala-Wallisa $p=0,0011$). Może to wskazywać na niższe wartości HCO_3^- u pacjentów z ostrą biegunką o etiologii rotawirusowej o ciężkim przebiegu.

Tab. LXIX Średnie stężenie HCO_3^- w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	HCO_3^- średnia	HCO_3^- SD	HCO_3^- mediana	HCO_3^- min	HCO_3^- max
Grupa I A	24,1	1,30	24	19	26
Grupa I B	23,5	2,19	24	16	31
Grupa I C	22,4	3,03	23	13	26

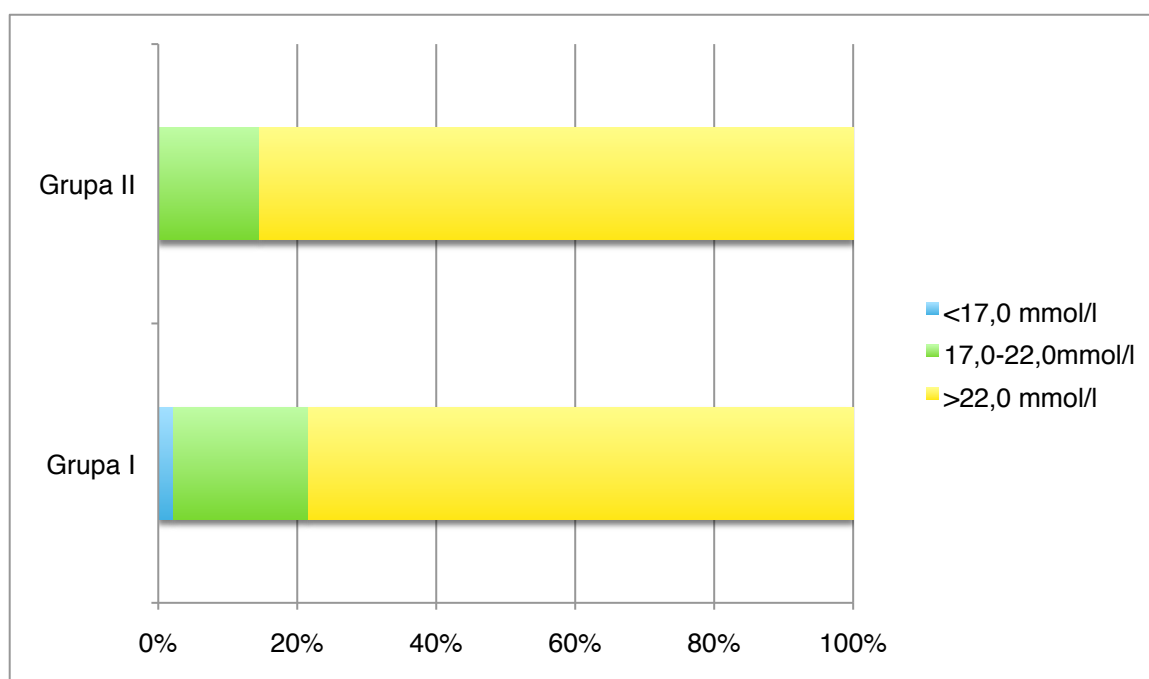


Ryc. 71 Stężenie HCO_3^- w grupach badanych IA, IB, IC.

W obu grupach badanych, w oparciu o stężenie HCO_3 (stężenie wodorowęglanów), wyszczególniono dzieci, u których stężenie HCO_3 było poniżej 17 mmol/l, mieściło się w przedziale między 17 a 22 mmol/l, wynosiło powyżej 22 mmol/l. (Tab. LXX Ryc. 72). W poszczególnych przedziałach stężenia HCO_3 , w obu grupach badanych uzyskano różnice istotne statystycznie (test dokładny-Fishera-Freemana-Haltona $p=0,0009$). Stężenie HCO_3 było niższe w grupie I, czyli u dzieci z biegunką rotawirusową.

Tab. LXX Liczba i procent dzieci z grup badanych w poszczególnych przedziałach stężenia HCO_3 .

Grupa/ HCO_3	<17,0 mmol/l	17,0-22,0 mmol/l	>22,0 mmol/l
Grupa I	7 2,23%	61 19,43%	246 78,34%
Grupa II	1 0,16%	90 14,47%	531 85,37%

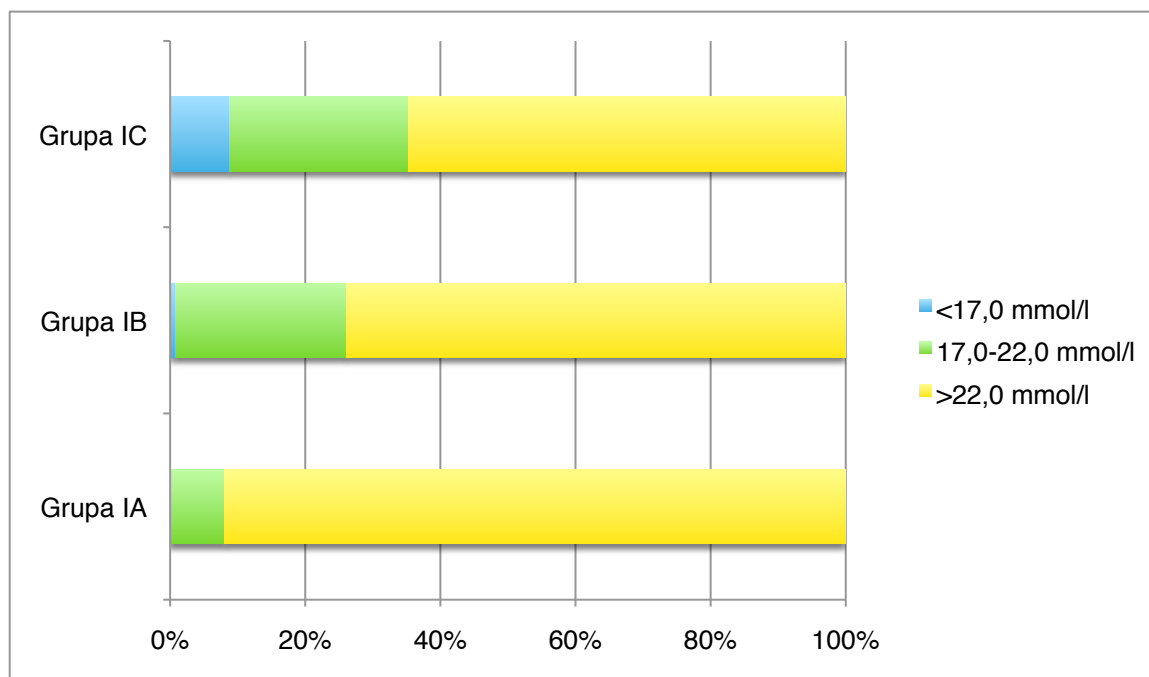


Ryc. 72 Procent dzieci z grup badanych w poszczególnych przedziałach stężenia HCO_3 .

Podobnie wśród dzieci z grup IA, IB, IC, , w oparciu o parametr HCO₃ (stężenie wodorowęglanów), wyszczególniono dzieci, u których stężenie HCO₃ było poniżej 17 mmol/l, mieściło się w przedziale między 17 a 22 mmol/l, wynosiło powyżej 22 mmol/l. (Tab. LXXI Ryc. 73). Różnice pomiędzy poszczególnymi przedziałami różniły się statystycznie istotnie (test dokładny Fishera-Freemana-Haltona $p < 0,0001$). Stężenia HCO₃ były niższe w grupie IC, czyli u dzieci z biegunką rotawirusową o ciężkim przebiegu.

Tab. LXXI Liczba i procent dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych przedziałach stężenia HCO₃.

Grupa/HCO ₃	<17,0 mmol/l	17,0-22,0 mmol/l	>22,0 mmol/l
Grupa I A	0 0,00%	9 8,04%	103 91,96%
Grupa I B	1 0,75%	34 25,37%	99 73,88%
Grupa I C	6 8,82%	18 26,47%	44 64,71%



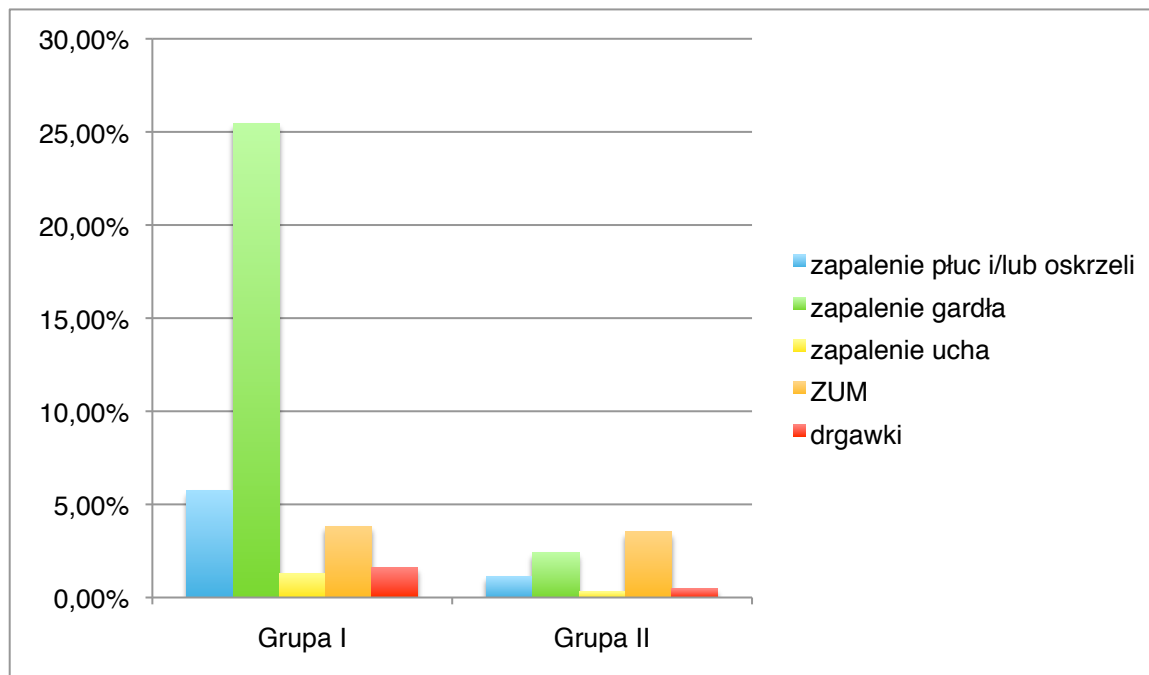
Ryc. 73 Procent dzieci z grup badanych IA, IB, IC w poszczególnych przedziałach stężenia HCO₃.

5.8. Współwystępowanie chorób i stanów klinicznych towarzyszących infekcji rotawirusowej.

Zakażeniom przewodu pokarmowego, u dzieci z obu grup badanych, towarzyszyły inne infekcje i stany chorobowe (Tab. LXXII Ryc. 74). Porównano statystycznie częstość występowania poszczególnych zachorowań w grupach badanych I i II. Różnica była istotna statystycznie w zakresie występowania zapalenia płuc i oskrzeli oraz zapalenia gardła, obserwowano je statystycznie częściej u dzieci z potwierdzoną etiologią rotawirusową ostrej biegunki ($p < 0,0001$). W zakresie innych stanów klinicznych nie obserwowano różnic istotnych statystycznie ($p > 0,05$).

Tab. LXXII Choroby i stany kliniczne towarzyszące ostrym biegunkom w grupach badanych.

Rozpoznanie	zapalenie płuc i oskrzeli	zapalenie gardła	zapalenie ucha	ZUM	drgawki
Grupa I	18 5,73%	80 25,45%	4 1,27%	12 3,82%	5 1,60%
Grupa II	7 1,12%	15 2,41%	2 0,32%	22 3,53%	3 0,48%

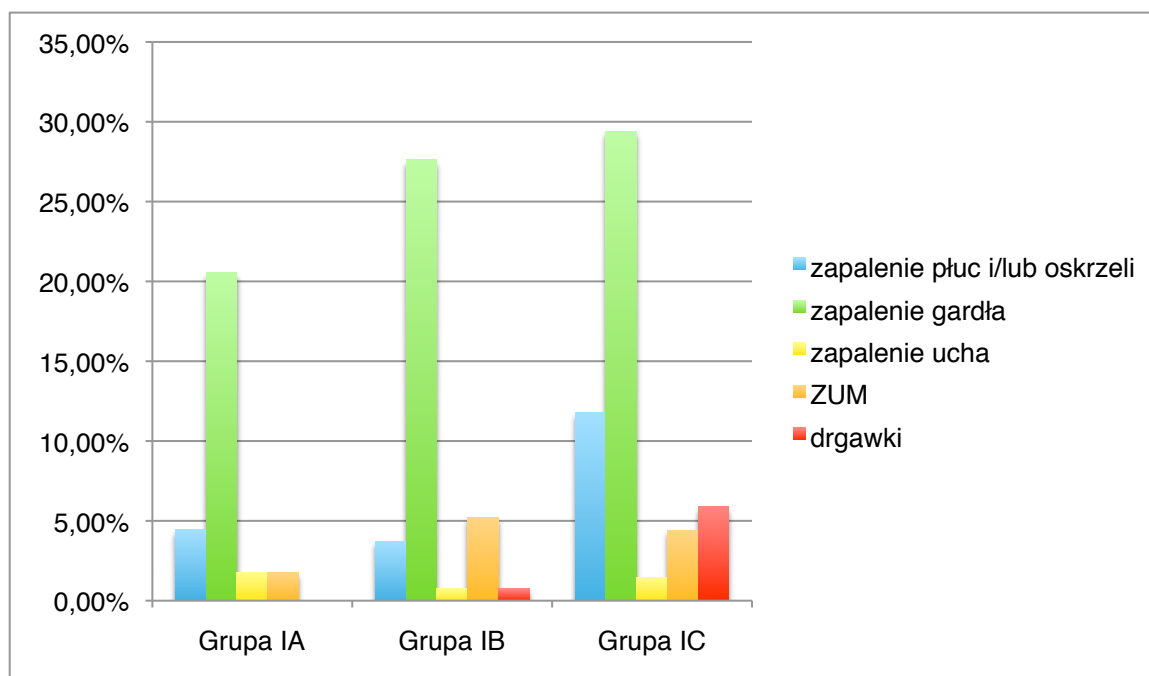


Ryc. 74 Procentowy udział chorób i stanów klinicznych towarzyszących ostrym biegunkom u dzieci z grup badanych.

Dzieci z grupy IC istotnie częściej prezentowały zapalenia płuc i oskrzeli oraz drgawki ($p < 0,05$).
(Tab. LXXIII Ryc. 75)

Tab. LXXIII Choroby i stany kliniczne towarzyszące ostrym biegunkom
w grupach badanych IA, IB, IC.

Rozpoznanie	zapalenie płuc i/lub oskrzeli	zapalenie gardła	zapalenie ucha	ZUM	drgawki
Grupa I A	5 4,46%	23 20,53%	2 1,78%	2 1,78%	0 0,00%
Grupa I B	5 3,73%	37 27,61%	1 0,75%	7 5,22%	1 0,75%
Grupa I C	8 11,76%	20 29,41%	1 1,47%	3 4,41%	4 5,88%



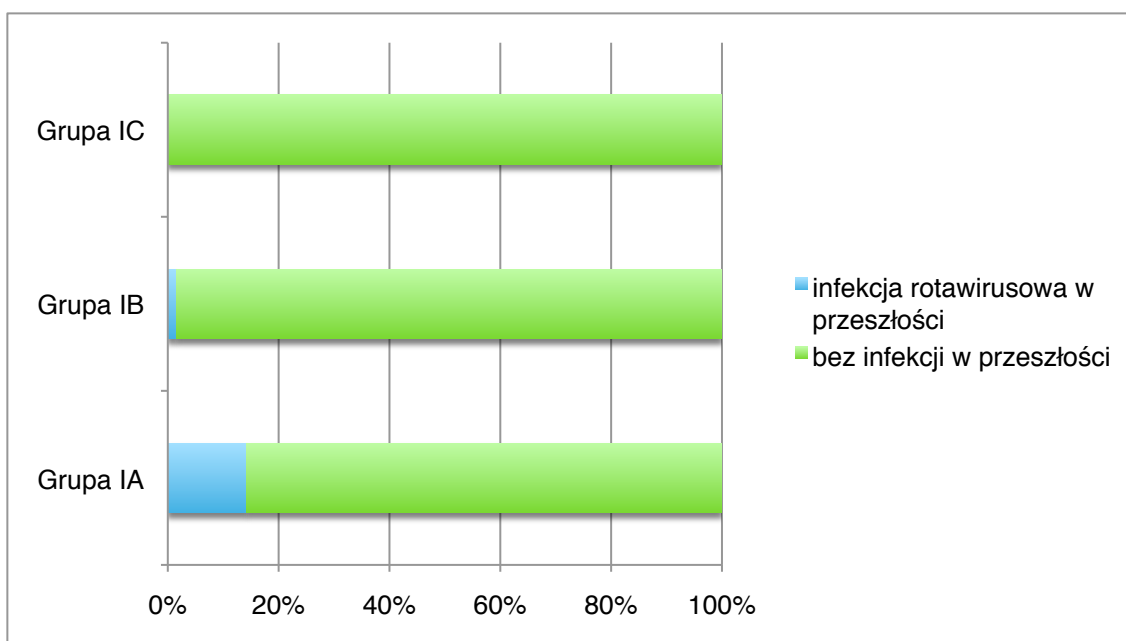
Ryc. 75 Procentowy udział chorób i stanów klinicznych towarzyszących ostrym biegunkom
u dzieci z grup badanych IA, IB, IC.

5.9. Analiza reinfekcji o etiologii rotawirusowej.

W badaniu podmiotowym pytano opiekunów dziecka o przebyte już w przeszłości infekcje wywołane wirusami Rota. (Tab. LXXIV Ryc. 76) W grupie IA , czyli u dzieci z potwierdzoną biegunką o etiologii rotawirusowej o łagodnym przebiegu odpowiedź twierdzącą uzyskano w 16 przypadkach co stanowiło 14,29% grupy IA. W grupie IB z kolei odpowiedź twierdzącą uzyskano zaledwie w 2 przypadkach, co stanowiło 1,5% całej grupy. W grupie IC natomiast nie było żadnej odpowiedzi pozytywnej. Różnica była istotna statystycznie (test Fishera Freemana-Haltona $p<0,0001$). Z powyższego badania wnioskować można, iż reinfekcje przebiegają zwykle łagodnie.

Tab. LXXIV Występowanie infekcji rotawirusowych w przeszłości u dzieci z biegunką o etiologii rotawirusowej.

Infekcja rotawirusowa w przeszłości	Tak	Nie
Grupa I A	16 14,29%	96 85,71%
Grupa I B	2 1,50%	132 98,50%
Grupa I C	0 0,00%	68 100,00%



Ryc. 76 Procentowy udział dzieci z biegunką o etiologii rotawirusowej, u których w przeszłości występowała już infekcja rotawirusowa.

5.10. Analiza grup ryzyka, dla których oszacowano regresją logistyczną prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie o ciężkim przebiegu infekcji rotawirusowej.

Wśród wszystkich badanych pacjentów z biegunką o etiologii rotawirusowej można wyodrębnić pewne grupy, dla których oszacowane regresją logistyczną prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie o ciężkim przebiegu infekcji rotawirusowej jest wysokie (Tab. LXXV). I tak można zauważyć, że jeśli dziecko urodziło się ≤ 37 tygodniu ciąży to szansa, iż znajdzie się w grupie ciężko chorujących dzieci jest 9,72 razy większa (OR 9,72), niż że przechoruje infekcję rotawirusową łagodnie. Podobnie istotnie większe prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie dzieci o ciężkim przebiegu infekcji o etiologii rotawirusowej mają dzieci z punktacją w skali Apgar ≤ 7 (OR 13,0), z masą ciała urodzeniową ≤ 2500 g (OR 11,78), z współistniejącymi wadami wrodzonymi i/lub chorobami przewlekłymi (OR 6,84). Z badań tych wnioskować można także, iż rodzaj karmienia dziecka w pierwszym półroczu życia ma znaczący wpływ na ciężkość przebiegu infekcji rotawirusowej. Przede wszystkim karmienie naturalne, ale również mieszane stanowią czynnik ochronny. Karmienie wyłącznie mlekiem modyfikowanym zwiększa prawdopodobieństwo ciężkiego zachorowania 10-krotnie, a karmienie mlekiem krowim aż ponad 71-krotnie.

Tab. LXXV Regresja logistyczna grupa IC vs IA (IA – grupa kontrolna).

Parametr	Iloraz szans –OR 95% przedziały ufności	p
Tydzień ciąży, w którym nastąpił poród ≤ 37 vs > 37	9,720 3,127 – 30,214	0,0001
Punktacja w skali Apgar ≤ 7 vs > 7	13,0 2,833 – 59,648	0,001
Urodzeniowa masa ciała ≤ 2500 g vs > 2500 g	11,7857 2,5491 - 54,4918	0,0016
Wady wrodzone lub choroby przewlekłe vs brak wad wrodzonych i brak choroby przewlekłej	6,848 2,375 – 19,7431	0,0004
Rodzaj karmienia Każdy rodzaj karmienia vs karmienie naturalne	6,2000 2,4679 - 15,576	0,0001
Rodzaj karmienia Karmienie mieszane vs karmienie naturalne	2,7674 0,9947 - 7,6997	0,0512
Rodzaj karmienia Mleko modyfikowane vs karmienie naturalne	10,3704 3,873 - 27,7675	$< 0,0001$
Rodzaj karmienia Mleko krowie vs karmienie naturalne	71,9231 3,5435 - 1459,8543	0,0054

Wobec powyższego zdaje się, iż niektóre czynniki, takie jak, urodzeniowa masa ciała, obciążony wywiad okołoporodowy, towarzyszące wady wrodzone i choroby przewlekłe, sposób karmienie w pierwszym półroczu życia, mogą predysponować do ciężkiego zakażenia rotawirusowego – mogą to być czynniki ryzyka zakażenia.

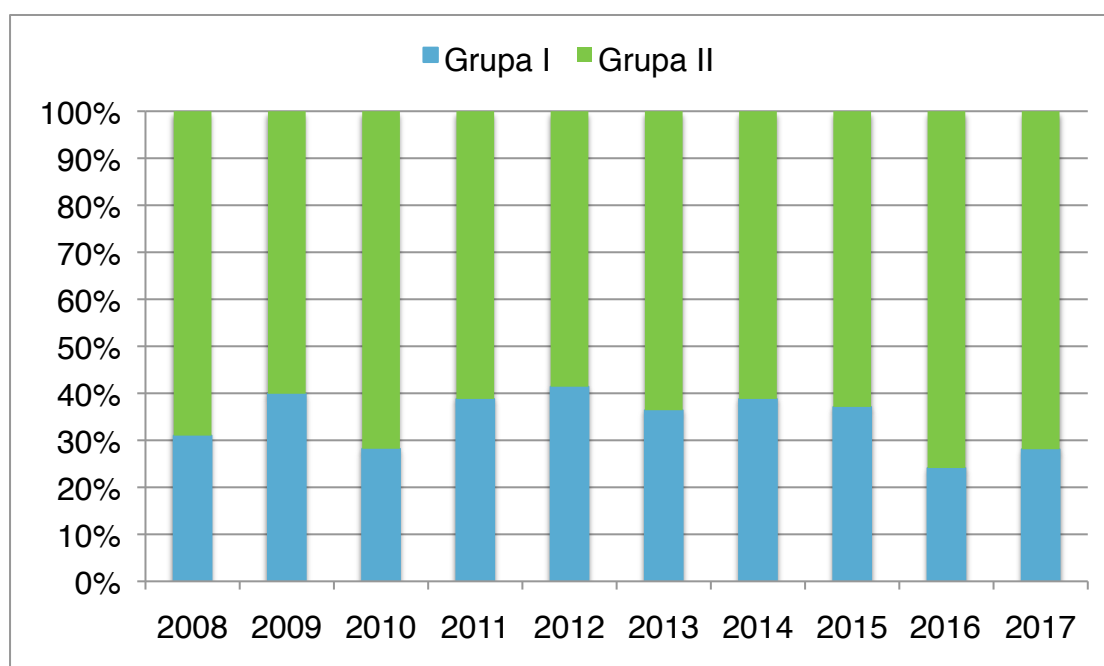
5.11 Analiza korelacji między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017) .

W Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2017 hospitalizowano 619 dzieci z infekcją rotawirusową, potwierdzoną badaniem kału na obecność antygenu wirusów Rota (grupa I). W tym samym czasie hospitalizowanych było 1249 dzieci z biegunką o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu, z wyłączeniem biegunek salmonellozowych (grupa II). Biegunki rotawirusowe stanowiły 33,1 %. Skala problemu w poszczególnych latach oscylowała od 15,5 % w 2007 roku do 41,4 % w 2012 roku. Tak niski odsetek potwierdzonych infekcji rotawirusowych w 2007 roku może być wynikiem nie badania wszystkich dzieci z biegunką w kierunku zakażenia wirusami Rota. Dopiero we wrześniu 2007 roku bowiem laboratorium SP ZOZ w Kościanie zaczęło dysponować testami identyfikującymi antygen rotawirusów w kale. Systematycznie testy te zaczęto szeroko stosować. Z uwagi na powyższy fakt, w dalszej analizie będą brane pod uwagę dane z kolejnych pełnych 10 lat badania, a więc od stycznia 2008 roku do grudnia 2017 roku. W okresie tym hospitalizowano 603 dzieci z infekcją rotawirusową, potwierdzoną badaniem kału na obecność antygenu wirusów Rota (grupa I). W tym samym czasie hospitalizowanych było 1162 dzieci z biegunką o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu, z wyłączeniem biegunek salmonellozowych (grupa II). Biegunki rotawirusowe stanowiły 34,2 %. Ponieważ w literaturze pojawiły się doniesienia, iż po wprowadzeniu powszechnych szczepień niemowląt przeciwko rotawirusom w krajach o małej lub średniej umieralności z powodu biegunki, zauważono zmniejszenie wskaźników zapadalności, ciężkości przebiegu i hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej, także w populacji dzieci nieobjętych szczepieniami, przeanalizujemy te korelacje wśród dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat.

Rozkład częstości zachorowań w poszczególnych latach w grupie I i II różnił się statystycznie istotnie.(test Manna-Whitneya $p=0,00009$) . Największy udział rotawirusów w etiologii ostrych biegunk obserwowano w latach 2009, 2011, 2012, 2014 oraz 2015. (Tab. LXXVI Ryc. 77)

Tab. LXXVI Liczba i procent dzieci w wieku 0-18 rok życia z rozpoznaniem ostrej biegunki i nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej (grupa I) i ostrej biegunki i zapalenia żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnie zakaźnym pochodzeniu (grupa II) hospitalizowanych w latach badania 2008-2017.

Grupa/Lata	2008 n=158	2009 n=138	2010 n=174	2011 n=206	2012 n=157	2013 n=162	2014 n=170	2015 n=213	2016 n=191	2017 n=196	Ogółem n=1765
Grupa I n=603	49 31%	55 39,9%	49 28,2%	80 38,8%	65 41,4%	59 36,4%	66 38,8%	79 37,1%	46 24,1%	55 28,1%	603 34,2%
Grupa II n=1162	109 69%	83 60,1%	125 71,8%	126 61,2%	92 58,6%	103 63,6%	104 61,2%	134 62,9%	145 75,9%	141 71,9%	1162 65,8%



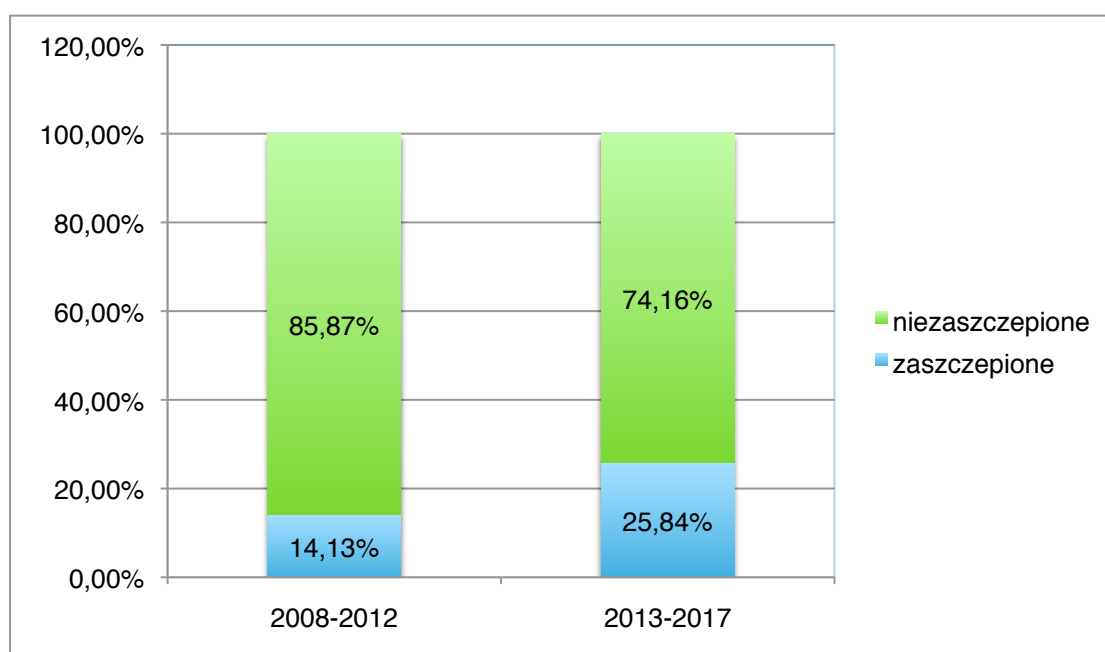
Ryc. 77 Procentowy udział rotawirusów i innych czynników infekcyjnych w etiologii ostrych biegunk w latach badania 2008-2017.

Ze względu na znaczny wzrost rozpowszechnienia w ostatnich latach szczepień przeciwko rotawirusom, podzielono ten 10-letni okres na dwa 5-letnie i porównano wzrost odsetka zaszczepionych dzieci z ciężkością przebiegu zakażeń wirusami Rota.

Porównując te dwa okresy liczba dzieci zaszczepionych wzrosła niemal dwukrotnie i ta różnica była istotna statystycznie (test Chi2 $p < 0,00001$). (Tab. LXXVII Ryc. 78)

Tab. LXXVII Odsetek dzieci zaszczepionych przeciwko zakażeniom rotawirusowym w latach 2008-2012 oraz 2013-2017 - dane z Powiatowej Stacji Sanitarno-Epidemiologicznej w Kościanie.

lata	Liczba dzieci w roczniku	Liczba dzieci zaszczepionych
2008-2012	4167	589 (14,13%)
2013-2017	4055	1048 (25,84%)



Ryc. 78 Odsetek dzieci zaszczepionych przeciwko zakażeniom rotawirusowym w latach 2008-2012 oraz 2013-2017.

W celu dokładnego przeanalizowania czynników korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, grupę badaną (grupa I) podzielono jeszcze na trzy podgrupy:

IA: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu łagodnym

IB: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu umiarkowanym

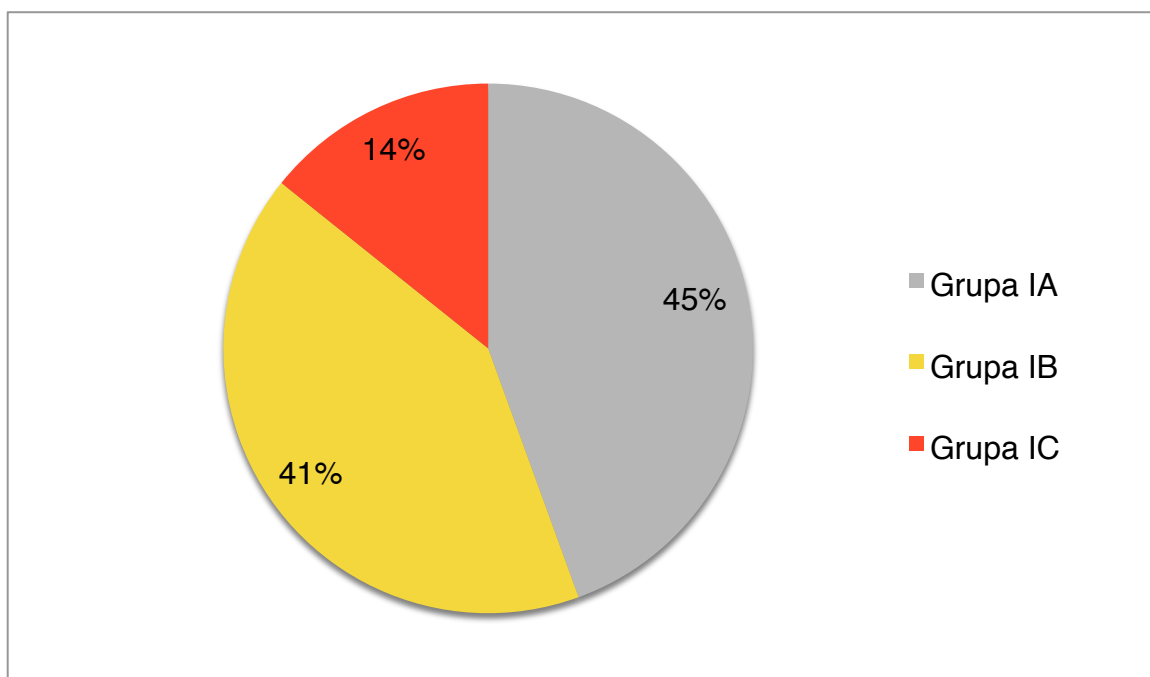
IC: dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu ciężkim

Do oceny ciężkości zakażenia rotawirusowego wykorzystano skalę Vesikariego.

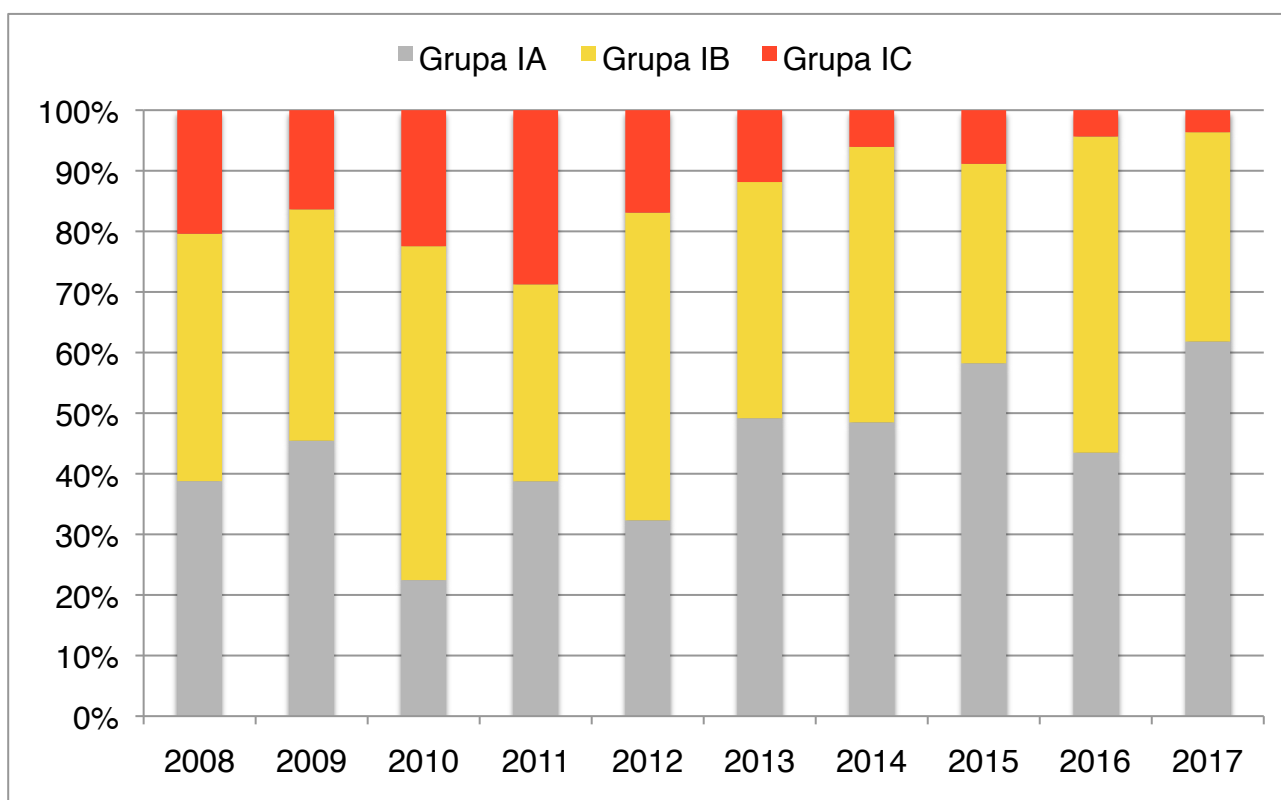
Rozkład zachorowań w trzech podgrupach grupy badanej (grupa IA, IB, IC) w poszczególnych latach różnił się statystycznie istotnie (test Kruskala-Wallisa $p=0,00029$). (Tab. LXXVIII Ryc. 79,80) Odsetek zakażeń rotawirusowych o ciężkim przebiegu sukcesywnie malał w ciągu ostatnich 6 lat badania.

Tab. LXXVIII Liczba i procent dzieci w wieku 0-18 rok życia z rozpoznaniem ostrej biegunki i nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej o przebiegu łagodnym (grupa IA), średnim (grupa IB) oraz ciężkim (grupa IC) hospitalizowanych w latach badania 2008-2017.

	2008 n=49	2009 n=55	2010 n=49	2011 n=80	2012 n=65	2013 n=59	2014 n=66	2015 n=79	2016 n=46	2017 n=55	Ogółem n=603
Grupa I A	19 38,78%	25 45,45%	11 22,45%	31 38,75%	21 32,31%	29 49,16%	32 48,48%	46 58,23%	20 43,48%	34 61,82%	268 44,45%
Grupa I B	20 40,82%	21 38,18%	27 55,10%	26 32,5%	33 50,77%	23 38,98%	30 45,46%	26 32,91%	24 52,17%	19 34,54%	249 41,29%
Grupa I C	10 20,40%	9 16,37%	11 22,45%	23 28,75%	11 16,92%	7 11,86%	4 6,06%	7 8,86%	2 4,35%	2 3,64%	86 14,26%



Ryc. 79 Odsetek dzieci ogółem w podgrupach grupy badanej.

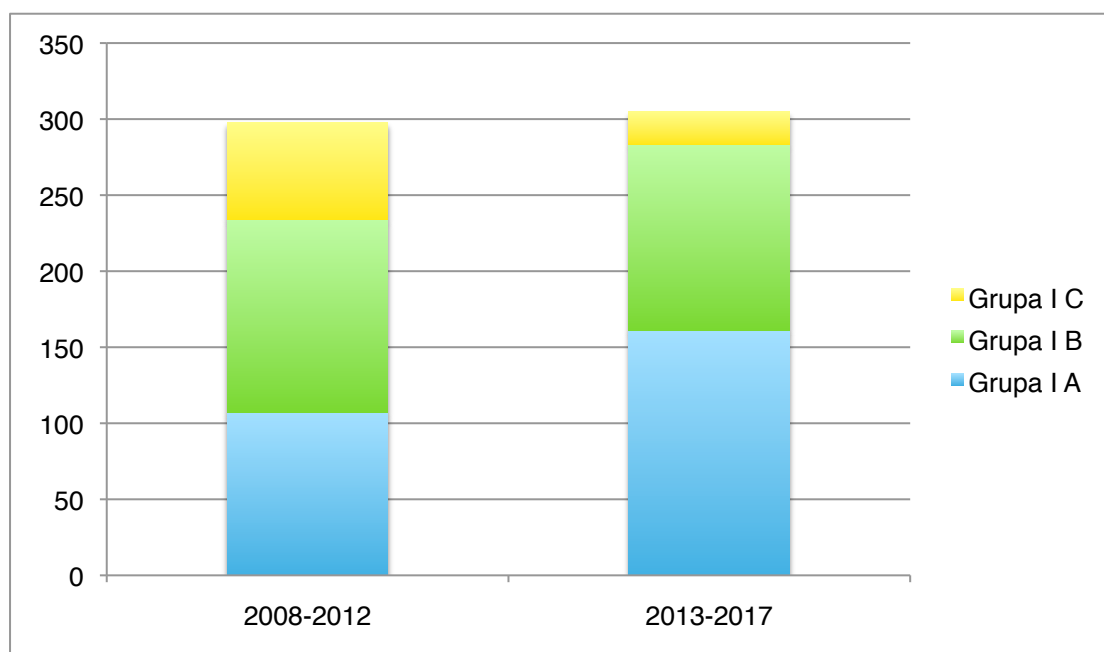


Ryc. 80 Procentowy udział dzieci w grupach IA, IB, IC w poszczególnych latach badania 2008-2017.

Porównując ciężkość przebiegu infekcji rotawirusowej w dwóch 5-letnich okresach (2008-2012 i 2013-2017) również widoczny jest mniejszy udział infekcji o ciężkim przebiegu i ta różnica była istotna statystycznie (test Chi2 $p < 0.00001$) (Tab. LXXIX Ryc. 81)

Tab. LXXIX Liczba dzieci w wieku 0-18 rok życia z rozpoznaniem ostrej biegunki i nieżytu żołądkowo-jelitowego o etiologii rotawirusowej o przebiegu łagodnym (grupa IA), średnim (grupa IB) oraz ciężkim (grupa IC) hospitalizowanych w latach badania 2008-2017 z podziałem na dwa 5-letnie okresy.

	Grupa I A	Grupa I B	Grupa I C
2008-2012 n=298	107	127	64
2013-2017 n=305	161	122	22
Ogółem	268	249	86



Ryc. 81 Liczba dzieci w grupach IA, IB, IC w poszczególnych latach badania 2008-2012 i 2013-2017.

Można zatem przypuszczać, że wzrost ilości zaszczepionych dzieci powoduje odporność populacyjną, a co za tym idzie spadek liczby dzieci, u których infekcja rotawirusowa ma ciężki przebieg.

6. Omówienie wyników i dyskusja.

Ostre biegunki u dzieci stanowią, po infekcjach dróg oddechowych, drugą pod względem częstości przyczynę wizyt u lekarza pediatry. Infekcje rotawirusowe stanowią natomiast najczęstszą przyczynę ostrych biegunek wśród dzieci tak w Polsce, jak i na świecie. Częstość występowania biegunki rotawirusowej jest różna w różnych regionach świata. Szacuje się, że liczba infekcji rotawirusowych to 111 milionów na świecie oraz 3 miliony w Europie. Światowa Organizacja Zdrowia ocenia, że każdego roku na świecie z powodu zakażeń rotawirusowych umiera 520 tysięcy dzieci w wieku do 5 lat. W Europie każdego roku około 75 -150 tysięcy dzieci w wieku poniżej pięciu lat jest hospitalizowanych z powodu RVGE. Ponadto, nawet 4 razy więcej dzieci wymaga pomocy w placówkach ambulatoryjnych. Porada ambulatoryjna z powodu biegunki rotawirusowej dotyczy 33 spośród 100 dzieci do 5 roku życia, hospitalizacja natomiast 6 na 100 dzieci w tym wieku [66,81]. W raporcie NFZ z 2017 roku wykazano, że w Polsce każdego roku z powodu ostrych infekcji rotawirusowych, aż około 172 tysiące dzieci wymaga pomocy lekarskiej.

Powstałe nowe metody immunoprofilaktyki ostrych biegunek wywołanych przez HRV dają nowe możliwości zapobiegania zakażeniom. Wymagają jednocześnie wnikliwego zbadania skali tych zachorowań, ciężkości ich przebiegu, określenia czynników predysponujących, wyodrębnienia grup ryzyka zakażenia. Od 2006 roku na polskim rynku dostępne są dwie szczepionki przeciwko infekcjom rotawirusowym: Rotarix i RotaTeq, obie uzyskały rekomendacje ACIP [80]. Szczepienia przeciwko rotawirusom do końca 2020 roku były szczepieniami zalecanymi w polskim kalendarzu szczepień, były opłacane przez opiekunów dziecka, nie były finansowane z budżetu państwa. Wreszcie od 1. stycznia 2021 roku zostały włączone do szczepień obowiązkowych, finansowanych z budżetu państwa. Spojrzenie z perspektywy szpitala powiatowego daje inny obraz infekcji rotawirusowych, wiąże się to z udziałem w badaniu dzieci w większości pochodzących ze środowiska wiejskiego, w którym odsetek dzieci szczepionych przeciwko infekcjom rotawirusowym w pierwszych latach badania był znikomy. Pokazuje to naturalny obraz ciężkości przebiegu klinicznego zakażenia oraz daje możliwość przeanalizowania korelacji między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat badania.

Skalę problemu zakażeń rotawirusowych monitorować możemy w meldunkach Państwowego Zakładu Higieny. W 2005 roku bowiem wyodrębniono biegunki o etiologii rotawirusowej spośród grupy wirusowych zakażeń jelit. W meldunkach PZH liczba zakażeń rotawirusowych w 2007 roku wynosiła 15 197, a w 2015 roku została oszacowana już na 33 944 [91].

Celem ogólnym pracy była analiza retrospektywna i prospektywna zakażeń wirusami Rota u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SPZOZ w Kościanie w latach 2007-2017. Cele szczegółowe rozprawy, obejmowały poszukiwanie czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, ustalenie ciężkości przebiegu klinicznego zakażeń o etiologii rotawirusowej u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2017 oraz analizę korelacji między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017).

W pracy wyróżnić można dwa okresy badania. Pierwszy, w którym badaniem szczegółowym objęto dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia przyjętych do Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie w okresie od 1. stycznia 2007 roku do 31. grudnia 2012 roku. We wszystkich grupach analizowano dane epidemiologiczne takie jak: wiek, płeć oraz dane dotyczące etiologii ostrej biegunki, długości hospitalizacji oraz miesiąc kalendarzowy, w którym wystąpiło zachorowanie. Dokładnej analizie poddano dane z badania podmiotowego, przedmiotowego, parametrów badań laboratoryjnych, oceny ciężkości prezentowanych objawów klinicznych. W celu dokładnego przeanalizowania czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, grupę badaną (grupa I) podzielono jeszcze na trzy podgrupy: IA, IB, IC, w zależności od ciężkości przebiegu zakażenia rotawirusowego. Do oceny ciężkości zakażenia rotawirusowego wykorzystano skalę Vesikariego [103]. I tak w podgrupie IA znalazły się dzieci chorujące łagodnie, w IB w stopniu umiarkowanym, w IC chorujące ciężko. Drugi okres badania, w którym przeanalizowano korelację między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (od 1. stycznia 2008 – 31. grudnia 2017). Ten 10-letni okres został rozdzielony na dwa 5-letnie dla porównania rozkładu częstości zachorowań na infekcje rotawirusowe na przestrzeni tych lat oraz przeanalizowania zależności pomiędzy odsetkiem zaszczepionych przeciwko tym infekcjom dzieci a ciężkością zakażenia rotawirusowego.

Biegunki wywołane przez HRV stanowiły 33,5 %. Skala problemu w poszczególnych latach oscylowała od 15,5 % w 2007 roku do 41,4 % w 2012 roku. Nasze wyniki zbliżone są do wyników innych polskich badaczy w pracach, w których rotawirusy odpowiadały za 14-40 % zakażeń przewodu pokarmowego [53,109,126,127]. Według Ogilvie natomiast częstość występowania RVGE w Europie waha się od 25,3% w Grecji do 63,5% w Norwegii. [87] Rozkład częstości zachorowań w naszym badaniu w poszczególnych latach w grupie I i II różnił się statystycznie istotnie ($p < 0,05$). Największy udział rotawirusów w etiologii ostrych biegunek obserwowano

w latach 2009, 2011 oraz 2012. Można to tłumaczyć epidemicznym charakterem tych zakażeń oraz coraz lepszą zgłaszalnością tych infekcji, co potwierdzają liczne doniesienia naukowe, zarówno polskich badaczy – praca Mądrego i Krawczyńskiego, jak również Salinas i współautorów z Wenezueli [74,107].

We wszystkich latach badania, zarówno w grupie badanej, jak i w grupie kontrolnej, obserwowano liczebną przewagę chłopców. Rozkład płci jednak w obu grupach nie różnił się statystycznie istotnie. Podobnie jak wyżej kształtował się rozkład płci w trzech podgrupach grupy badanej. Rozkład płci jednak w grupach IA, IB, IC także nie różnił się statystycznie istotnie. Zatem płeć nie ma wpływu zarówno na etiologię ostrej biegunki, jak i ciężkość przebiegu infekcji. Liczebną przewagę chłopców, u których rozpoznano zakażenia rotawirusowe, obserwowali też w swoich badaniach inni autorzy [107].

Badaniem objęto dzieci od urodzenia do 18. roku życia. W obu grupach badanej i kontrolnej wyodrębniono sześć przedziałów wiekowych. Zarówno w grupie I, jak i w grupie II najliczniejszy przedział reprezentowały dzieci w wieku od 13. do 36. miesiąca życia i stanowiły odpowiednio 43,63% oraz 35,37%. Podobnie w doniesieniach innych badaczy, Gościńska, Sobieszczańska, Grzybek-Hryncewicz wśród dzieci hospitalizowanych w Klinikach Wrocławia wykazały, że najliczniej reprezentowaną grupą były dzieci w przedziale 13.-24. miesiąc życia [39] lub 6.-24. miesiąc życia [57,63,97] w badaniach Jarząbek, Koryckiej oraz Pytrus i te dzieci chorowały najczęściej. Różnice wynikają najpewniej z przyjęcia innych przedziałów wiekowych. Najmniej liczną próbą natomiast w obu grupach badanych były dzieci w wieku od urodzenia do 3. miesiąca życia – odpowiednio w grupie I - 3,19%, w grupie II - 4,18%. Rozkład wieku w grupie I i II nie różnił się statystycznie istotnie. Zwraca jednak uwagę mała liczebność dzieci z infekcją rotawirusową w dwóch najmłodszych przedziałach wiekowych, tj. u dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia oraz od 4. do 6. miesiąca życia, co może świadczyć o mniejszej zapadalności na infekcje rotawirusowe w tym wieku. W grupie badanej wyodrębniono trzy podgrupy, w zależności od stopnia ciężkości przebiegu infekcji rotawirusowej. W każdej z rozpatrywanych podgrup najwięcej było dzieci w wieku od 13. do 36. miesiąca życia i stanowił odpowiednio w grupie IA – 31,25%, w grupie IB - 50% oraz w grupie IC – 51,47%. Najmniej liczną próbą natomiast w grupie IA były dzieci w wieku od 4. do 6. miesiąca życia – 2,68%, odpowiednio w grupie IB były to dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia- 2,24% oraz dzieci powyżej 6. roku życia – 2,98%, w grupie IC najmniej liczny przedział wiekowy to również dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia - 1,47% oraz dzieci powyżej 6. roku życia – 1,47%. Porównując rozkłady wieku w podgrupach IA, IB i IC stwierdzono statystycznie istotną różnicę ($p<0,05$). Wykazano, że grupa IA była istotnie starsza w stosunku do grupy IB ($p<0,05$) i grupy IC ($p<0,05$). Infekcje rotawirusowe u dzieci starszych po 6. roku życia oraz dzieci do ukończenia 6. miesiąca życia, mają zatem łagodniejszy przebieg, ciężiej

chorują zaś dzieci w 3. i 4. kwartale pierwszego roku życia. Wielu badaczy podkreśla w swoich doniesieniach fakt niskiej zachorowalności na biegunki rotawirusowe dzieci w pierwszym półroczu życia, tłumacząc to ochronnym działaniem przeciwciał odmatczyńnych pochodzących z mleka kobiecego [72,113]. U noworodków natomiast niski odsetek zakażeń wiązany jest także z brakiem receptora dla glikoproteiny NSP4, która ma właściwości enterotoksyny i odpowiada za rozwój pełnoobjawowego zakażenia wirusem Rota [7,8,78,113].

Sezonowość zachorowań w poszczególnych latach badania oceniono na podstawie daty przyjęcia dziecka do szpitala. W obu grupach badanych obliczono liczbę i procent przyjętych do szpitala dzieci w poszczególnych miesiącach kalendarzowych lat 2007-2012. Procentowy udział infekcji rotawirusowych wykazywał duże wahania w poszczególnych miesiącach kalendarzowych od 0% do 43,7% w 2007 roku i od 0,96% do 19,1% ogółem we wszystkich latach objętych badaniem. W grupie I obejmującej zakażenia rotawirusowe obserwowano wyraźne szczyty zachorowań w miesiącach zimowych i wiosennych. Świadczy to o sezonowości tego zachorowania. W roku 2007 odnotowano wyraźny szczyt zachorowań na ostry nieżyt jelitowy o etiologii rotawirusowej przypadający na marzec, w którym odsetek zakażeń wynosił 43,7%. Podobnie w roku 2012 obserwowano wyraźny szczyt zachorowań, który wystąpił w maju, kiedy to procentowy udział rotawirusów w hospitalizacjach dzieci z powodu ostrych biegunek wyniósł 36,9%. Sezonowość infekcji rotawirusowych przypadająca na miesiące zimowo - wiosenne ma swoje potwierdzenie w wielu doniesieniach medycznych [18,38,79,87]. Ostre biegunki o etiologii innej niż rotawirusowa występują z podobną częstością przez cały rok i nie odnotowuje się charakterystycznej sezonowości hospitalizacji.

Czas hospitalizacji pacjentów określono na podstawie daty przyjęcia do szpitala i daty wypisu. Zebrane dane pozwoliły na obliczenie średniego czasu hospitalizacji w obu grupach badanych i podgrupach grupy badanej. Dzieci z grupy IC, z infekcją rotawirusową o ciężkim przebiegu, przebywały w szpitalu istotnie dłużej, niż pozostali pacjenci z grupy I jak i z grupy II ($p<0,05$). W literaturze amerykańskiej i angielskiej odnaleźć można dość dużą rozpiętość średniego czasu hospitalizowanych w tych krajach pacjentów z infekcją rotawirusową. Matson i Estes mówią o zaledwie 2 dniach, Noel i współautorzy aż o 5,5 dnia [73,86].

We wszystkich grupach i podgrupach badanych dokładnej analizie poddano dane z badania podmiotowego, przedmiotowego, parametrów badań laboratoryjnych, oceny ciężkości prezentowanych objawów klinicznych. Miało to na celu poszukiwanie czynników predysponujących do ciężkiego przebiegu zakażeń rotawirusowych.

W badaniu podmiotowym pacjenta, oprócz pytań o długość utrzymywania się objawów klinicznych przed przyjęciem do szpitala, pytano także o tydzień ciąży, w którym nastąpił poród, punktację w skali Apgar, urodzeniową masę ciała dziecka, dietę dziecka w pierwszym półroczu

życia, model rodziny, w której wychowuje się dziecko, wywiad dotyczący podobnych objawów chorobowych u członków rodziny, jak również towarzyszące wady wrodzone i choroby przewlekłe występujące u dziecka oraz wykonane szczepienia.

W podgrupie dzieci z potwierdzonym zakażeniem rotawirusowym o ciężkim przebiegu istotnie częściej ciężiej chorowały dzieci urodzone przedwcześnie ($p<0,05$). Dzieci urodzone z niższą punktacją w skali Apgar były także bardziej predysponowane do infekcji rotawirusowych o ciężkim przebiegu ($p<0,05$). W podgrupie tej znalazły się także dzieci, które miały niższą średnią urodzeniową masę ciała. Kilich w swoim badaniu udowodnił, iż dodatkowym ryzykiem zakażenia wirusem Rota w grupie wcześniaków jest niskie stężenie IgG, gdyż u dzieci urodzonych przed 36. tygodniem ciąży, nie dochodzi do aktywnego przekazywania przeciwciał drogą przezłożyskową od matki [60]. Liczba hospitalizacji wcześniaków z powodu zachorowania na infekcję rotawirusową jest 2-3-krotnie większa niż u noworodków urodzonych o czasie [50].

W wywiadzie pytano opiekunów dziecka również o sposób żywienia dziecka w pierwszym półroczu jego życia. Analizując ten parametr podzielono dzieci w zależności od rodzaju karmienia na cztery podgrupy. Pierwszą stanowiły dzieci karmione wyłącznie naturalnie, w drugiej znalazły się dzieci karmione mieszaniem (karmienie naturalne oraz mieszanka modyfikowana), w trzeciej otrzymujące wyłącznie mieszankę modyfikowaną, a w czwartej były dzieci żywione mlekiem krowim. W grupie IB oraz IC znalazły się dzieci z każdej z czterech wyodrębnionych metod żywienia, w grupie IA natomiast nie było w ogóle dzieci karmionych mlekiem krowim. W karmieniu naturalnym najwyższy procentowy udział miała grupa IA i różniła się od grupy IB ($p<0,05$) i od grupy IC ($p<0,05$). Powyższe badania przemawiają za ochronnym działaniem karmienia naturalnego, ponieważ u dzieci karmionych w ten sposób biegunka o etiologii rotawirusowej miała łagodny przebieg. Potwierdzenie protekcyjnego działania pokarmu kobiecego można także odnaleźć w literaturze światowej, w badaniach Warda nad mechanizmami obronnymi przeciwko HRV u ludzi i myszy [127].

W badaniu podmiotowym uzyskano także, od opiekunów dziecka, informacje dotyczące wad wrodzonych i chorób przewlekłych u dziecka, bądź współwystępowania obu. Grupa IC wykazywała najwyższy procent w występowaniu wad i choroby przewlekłych u dziecka i różniła się od grupy IA ($p<0,05$) i grupy IB ($p<0,05$). Z powyższego wnioskować można, że występowanie u dziecka wady wrodzonej i choroby przewlekłej predysponuje do ciężkiego przebiegu biegunki o etiologii rotawirusowej.

Analizując kalendarz szczepień, wg którego dziecko było szczepione, brano pod uwagę czy był to kalendarz szczepień podstawowy, czy wykonywano jakieś zalecane szczepienia dodatkowe poza rotawirusowymi, czy dziecko było szczepione przeciwko rotawirusom.

Grupa IA wykazywała najwyższy procent w szczepieniu dzieci przeciwko rotawirusom i różniła się od grupy IB ($p<0,05$) i grupy IC ($p<0,05$). Dzieci zaszczepione przeciwko rotawirusom, jeśli zachorują na biegunkę rotawirusową, chorują łagodniej. Procent dzieci, u których wykonano szczepienia dodatkowe poza szczepieniem rotawirusowym nie różnił się statystycznie istotnie w grupie IA, IB i IC.

W badaniu przedmiotowym dokładnie przeanalizowano obserwacje lekarsko-pielęgniarskie dotyczące czasu utrzymywania się typowych objawów chorobowych oraz wybrane wyniki badań laboratoryjnych. Obliczono średni czas utrzymywania się objawów klinicznych typowych dla nieżytów żołądkowo-jelitowych: wymiotów, biegunki i gorączki. Charakterystyczne objawy kliniczne towarzyszące zakażeniu istotnie dłużej utrzymywały się w podgrupie dzieci z etiologią rotawirusową ($p<0,05$). Obserwowane różnice przemawiały za cięższym przebiegiem zachorowania spowodowanego rotawirusami. Wszystkie objawy kliniczne utrzymywały się także istotnie dłużej w grupie IC, a różnice były istotne statystycznie ($p<0,05$). Podobne wyniki dotyczące szczególnie ciężkiego przebiegu zakażeń rotawirusami u dzieci, potwierdzają zarówno czescy autorzy badań Ambrozova i Schramlova, jak również kanadyjski zespół Ford-Jones'a [4,35].

Analiza dokonana w pracy obejmowała również parametry badań laboratoryjnych. W grupie IC, a więc dzieci z infekcją rotawirusową o ciężkim przebiegu istotnie częściej obserwowano zaburzenia czynności wątroby, których przejawem był wzrost aktywności aminotransferaz ($p<0,05$), towarzyszyły im również zaburzenia w gospodarce elektrolitowej – niższe stężenia sodu ($p<0,05$) i potasu ($p<0,05$) oraz kwasowo-zasadowej. W zakresie analizowanych parametrów gazometrii krwi włośniczkowej (pH, BE i HCO_3) obserwowano istotnie częściej zaburzenia o charakterze kwasicy metabolicznej ($p<0,05$). Także hipoglikemię obserwowano statystycznie częściej w grupie pacjentów IC ($p<0,05$), jak również wyższe stężenie mocznika ($p<0,05$). Hipokalemię w przebiegu biegunki rotawirusowej obserwowali w swoich badaniach także Kołakowska, Czerwionka-Szaflarska i Wojtanowska, jak również Zalewski i Pluta [61,140]. Przejściowy wzrost aktywności aminotransferaz jest tematem licznych prac naukowych i pozostaje zgodny z wynikami uzyskanymi w prezentowanej pracy. Li, Yao i Ou uważają, iż infekcja rotawirusowa może rozprzestrzenić się z jelita do krwi i innych narządów, powodując wiremę, a jednym z zaangażowanych narządów może być wątroba, co doprowadza do przejściowego wzrostu aktywności transaminaz.[68,132].

Zakażeniom przewodu pokarmowego, u dzieci z obu grup badanych, towarzyszyły inne infekcje i stany chorobowe. Porównano statystycznie częstość występowania poszczególnych zachorowań w grupach badanych I i II. Różnica była istotna statystycznie w zakresie występowania zapalenia płuc i oskrzeli oraz zapalenia gardła, obserwowano je statystycznie częściej u dzieci z potwierdzoną etiologią rotawirusową ostrej biegunki ($p<0,05$). Analizując

współwystępowanie chorób i stanów klinicznych towarzyszących infekcji rotawirusowej dzieci z grupy IC istotnie częściej prezentowały zapalenia płuc i oskrzeli oraz drgawki ($p < 0,05$). Wielu autorów opisuje infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych jako towarzyszące infekcjom rotawirusowym i wskazuje na możliwość transmisji wirusa, także drogą kropelkową [26,27,106]. W analizie innych stanów towarzyszących ostrym biegunkom rotawirusowym w literaturze odnaleźć można doniesienia o stanach napadowych pod postacią drgawek gorączkowych. Przyczyną takiej sytuacji jest najprawdopodobniej wysoka, szybko narastająca gorączka, która wyprzedza pojawienie się wymiotów i biegunki oraz dyskutowana możliwość przeniknięcia rotawirusa do płynu mózgowo-rdzeniowego [125].

W badaniu podmiotowym pytano opiekunów dziecka również o przebyte już w przeszłości infekcje wywołane wirusami Rota. W grupie IA, czyli u dzieci z potwierdzoną biegunką o etiologii rotawirusowej o łagodnym przebiegu odpowiedź twierdzącą uzyskano w 16 przypadkach co stanowiło 14,29% grupy IA. W grupie IB z kolei odpowiedź twierdzącą uzyskano zaledwie w 2 przypadkach, co stanowiło 1,5% całej grupy. W grupie IC natomiast nie było żadnej odpowiedzi pozytywnej. Różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Z powyższego badania wnioskować można, iż reinfekcje przebiegają zwykle łagodnie. W piśmiennictwie szacuje się podobnie, że po przebyciu pierwszej infekcji rotawirusowej, około 88% dzieci jest zabezpieczonych przed wystąpieniem ciężkiego zakażenia o tej etiologii, a około 40% dzieci zyskuje odporność trwałą. Reinfekcje przebiegają zwykle łagodnie [11,37,41].

Wśród wszystkich badanych pacjentów z RVGE można wyodrębnić pewne grupy, dla których prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie o ciężkim przebiegu infekcji rotawirusowej jest wysokie. I tak można zauważyć, że jeśli dziecko urodziło się ≤ 37 tygodniu ciąży to szansa, iż znajdzie się w grupie ciężko chorujących dzieci jest 9,72 razy większa (OR 9,72), niż że przechoruje infekcję rotawirusową łagodnie. Podobnie istotnie większe prawdopodobieństwo znalezienia się w grupie dzieci o ciężkim przebiegu infekcji o etiologii rotawirusowej mają dzieci z punktacją w skali Apgar ≤ 7 (OR 13,0), z masą ciała urodzeniową ≤ 2500 g (OR 11,78), z współistniejącymi wadami wrodzonymi i/lub chorobami przewlekłymi (OR 6,84). Z badań wnioskować można także, iż rodzaj karmienia dziecka w pierwszym półroczu życia ma znaczący wpływ na ciężkość przebiegu infekcji rotawirusowej. Przede wszystkim karmienie naturalne, ale również mieszane stanowią czynnik ochronny. Karmienie wyłącznie mlekiem modyfikowanym zwiększa prawdopodobieństwo ciężkiego zachorowania 10-krotnie, a karmienie mlekiem krowim aż ponad 71-krotnie. Wg raportu ekspertów ECDC 2017 do grup ryzyka zakażeń rotawirusowych należały: dzieci urodzone przedwcześnie, niemowlęta zamieszkujące z innymi dziećmi w wieku < 24 m-cy, dzieci przebywające w żłobkach. W pracy odnaleźć można potwierdzenie dla dwóch pierwszych grup ryzyka, trzecia nie była poddana badaniu ze względu na rozpowszechnienie się

żłobków w powiecie kościańskim i okolicznych powiatach dopiero w ostatnich latach. Wśród dzieci z infekcją rotawirusową, przeważały w badaniu dzieci, posiadające rodzeństwo i stanowiły 57,32%.

Przeanalizowano na końcu korelację między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017). Podzielono ten 10-letni okres na dwa 5-letnie i porównano wzrost odsetka zaszczepionych dzieci z ciężkością przebiegu zakażeń wirusami Rota. Porównując te dwa okresy liczba dzieci zaszczepionych wzrosła niemal dwukrotnie i stanowiła 25,84%, ta różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Potwierdza to także raport NIZP-PZH „Szczepienia ochronne w Polsce w 2017 r.” liczba zaszczepionych dzieci przeciwko biegunce rotawirusowej w roku sprawozdawczym 2017, wynosiła 97 937 (VCR - wyszczepialność 25%) przy całkowitym pokrywaniu kosztów szczepienia przez opiekunów dziecka. Rozkład zachorowań w trzech podgrupach grupy badanej (grupa IA, IB, IC) w poszczególnych latach różnił się statystycznie istotnie ($p < 0,05$). Odsetek zakażeń rotawirusowych o ciężkim przebiegu sukcesywnie malał w ciągu ostatnich 6 lat badania. Porównując ciężkość przebiegu infekcji rotawirusowej w dwóch 5-letnich okresach (2008-2012 i 2013-2017) również widoczny jest mniejszy udział infekcji o ciężkim przebiegu i ta różnica jest istotna statystycznie ($p < 0,05$). Można zatem przypuszczać, że wzrost ilości zaszczepionych dzieci powoduje odporność populacyjną, a co za tym idzie spadek liczby dzieci, u których infekcja rotawirusowa ma ciężki przebieg. W metaanalizie ECDC z 2017 roku obejmującej 5 badań w okresie 12 lat w populacji dzieci w wieku do 5 lat redukcja wskaźników wynosiła średnio 22% w grupie dzieci nieszczepionych. W opinii specjalistów po wprowadzeniu powszechnych szczepień niemowląt przeciwko rotawirusom w krajach o małej lub średniej umieralności z powodu biegunki, zauważono zmniejszenie wskaźników zapadalności i hospitalizacji z powodu biegunki rotawirusowej, także w populacji starszych dzieci nieobjętych szczepieniem [29].

Programy szczepień przeciw rotawirusom w Europie spowodowały zmniejszenie o 60–90% liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji z powodu zakażeń rotawirusowych. Długoterminowe obserwacje są również pozytywne, wskazują, że korelacja ta utrzymuje się przez lata. W wielu krajach europejskich zaobserwowano efekt populacyjny, polegający na ochronie nieszczepionych dzieci i noworodków, które są zbyt młode i nie spełniają kryteriów wiekowych by je zaszczepić. Pojawiły się także doniesienia o korzystnym wpływie szczepienia przeciwko rotawirusom w zapobieganiu celiakii [51].

Z całą pewnością wprowadzenie w 2021 roku szczepienia przeciwko rotawirusom do obowiązkowego programu szczepień w Polsce jest niezwykle korzystne zarówno z punktu widzenia

zdrowotnego jak i ekonomicznego. Według danych NFZ w latach 2012-2016, roczne koszty hospitalizacji z powodu RVGE w Polsce wahały się między 105 a 147 mln zł rocznie. Natomiast szacunkowe koszty zaszczepienia 95% kohorty urodzeniowej w 2016 roku wyniosłyby maksymalnie 84 mln zł [141].

Wydaje się, że kolejnym krokiem będzie dopuszczenie szczepienia RV dla grupy, najwyższego ryzyka ciężkiego zakażenia, jaką są noworodki urodzone przedwcześnie w ramach oddziału, w którym są hospitalizowane po urodzeniu. Podobnie jak realizowane są szczepienia przeciwko pneumokokom. Dotychczas szczepienia RV realizowane są wyłącznie ambulatoryjnie. Natomiast noworodki urodzone przedwcześnie, które nie uzyskały od matki przeciwciał drogą transferu przezłożyskowego, są najbardziej narażone na zakażenie rotawirusami. Zwłaszcza gdy wymagają przedłużonej hospitalizacji pourodzeniowej, zasadnym wydaje się by były zaszczepione w warunkach oddziału szpitalnego przed wypisem do domu. W literaturze odnaleźć można doniesienia, że około 20% dzieci urodzonych przedwcześnie, zwłaszcza z ekstremalnie niską masą ciała, opuszcza Oddział Intensywnej Terapii po ukończeniu 15. tygodnia życia, co wskazuje na konieczność przeprowadzenia takiego szczepień w trakcie hospitalizacji. Jedyną wciąż kontrowersyjną i dyskutowaną kwestią jest obawa przeniesienia wirusa szczepionkowego od noworodka szczepionego na inne nieszczepione noworodki w oddziale szpitalnym. Metaanaliza kilku badań wskazuje jednak na bezpieczeństwo takich szczepień, pomimo wydalania z kałem żywych wirusów szczepionkowych [28]. Hofstetter, Thrall i Monk prowadzili badania kohortowe wcześniaków w oddziałach noworodkowych i nie odnotowali w swoich badaniach transmisji szczepów szczepionkowych w szpitalu [47,77,122]. Wyniki badań z randomizacją i obserwacyjnych wskazują, że aktualnie stosowane RVV są dla wcześniaków bezpieczne i dobrze przez nie tolerowane. W żadnym z badań nie stwierdzono częstszego występowania bezdechu lub zaburzeń oddechowo-kръżeniowych niż po placebo, także u najmłodszych wcześniaków urodzonych <32. tygodnia ciąży [40,88]. I tak Wielka Brytania, Australia i Niemcy wykonują szczepienie wcześniaków 1. dawką szczepionki RV w trakcie pobytu w oddziale intensywnej terapii noworodka [6,96,112]. Oceniają ryzyko przeniesienia zakażenia jako bardzo niskie [32,101]. Odmienne, amerykański ACIP zaleca szczepienie wszystkich wcześniaków przeciwko rotawirusom, ale ze względu na teoretyczne ryzyko przeniesienia atenuowanych wirusów na inne noworodki na oddziale, poleca podanie szczepionki dopiero w dniu wypisu dziecka ze szpitala [24].

Konsultant Krajowy ds. Neonatologii prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich oraz Polskie Towarzystwo Neonatologii zalecają szczepienie przeciwko rotawirusom wcześniaków, także w trakcie pobytu w szpitalu na OITN lub innym oddziale, w przypadku gdy, stan kliniczny dziecka jest stabilny, a wiek kwalifikuje je do szczepienia, nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do podania szczepionki, niemowlę toleruje płyny doustnie w objętości przynajmniej 1 lub 2 ml

(objętość szczepionki). Wybór jednej z 2 dostępnych w Polsce RVV jest dowolny. Zaleca się, aby szczepienie wcześniaków przeciwko wirusom Rota przeprowadzać zgodnie ze schematem dla niemowląt urodzonych w prawidłowym terminie porodu. Choć dopuszcza się nawet, podanie pierwszej dawki RVV najpóźniej do ukończenia 15. tygodnia życia, jeśli stan kliniczny dziecka uniemożliwił rozpoczęcie szczepienia w zalecanym powyżej optymalnym wieku. Nie zaleca się rutynowej izolacji na oddziale szpitalnym dzieci zaszczepionych przeciwko rotawirusom, ale rekomenduje przestrzeganie standardowych zasad higieny [134].

Przedstawione dane przybliżają aspekty kliniczne i epidemiologiczne związane z infekcjami rotawirusowymi. Pozwalają na sformułowanie wniosków mówiących o cięższym przebiegu zakażeń rotawirusowych u określonych grup pacjentów. Ciężiej chorują dzieci w 3. i 4. kwartale pierwszego roku życia, obciążone chorobami przewlekłymi, wadami wrodzonymi, wcześniaki, noworodki z niską urodzeniową masą ciała, z niższą punktacją w skali Apgar. W przebiegu tych zakażeń często dochodzi u nich do zaburzeń w gospodarce kwasowo-zasadowej, dyselektrolitemii, hipoglikemii. Infekcje rotawirusowe mogą także prowadzić do przejściowego zapalenie wątroby o niewielkim nasileniu. Reinfekcje i infekcje pojawiające się mimo szczepienia dziecka przeciwko infekcjom rotawirusowym mają natomiast zwykle łagodny przebieg. Możemy mówić także o charakterystycznej strukturze wieku pacjentów zapadających na te zakażenia, typowej sezonowości zachorowań przypadającej na miesiące zimowo-wiosenne oraz o określeniu korzyści płynących z rozpowszechniania szczepień przeciwko RVGE.

7. Wnioski

1. Infekcje rotawirusowe mogą mieć ciężki przebieg. Często dochodzi do zaburzeń w gospodarce kwasowo-zasadowej, dyselektrolitemii, hipoglikemii, a także mogą one prowadzić do przejściowego zapalenia wątroby o niewielkim nasileniu.
2. Na biegunkę rotawirusową wymagającą hospitalizacji zapadają najczęściej dzieci w 2. i 3. roku życia.
3. Zakażenia rotawirusowe charakteryzuje sezonowość o znaczącym nasileniu w miesiącach zimowo-wiosennych.
4. Ciężiej chorują dzieci obciążone chorobami przewlekłymi, wadami wrodzonymi, wcześniaki oraz noworodki z niską urodzeniową masą ciała.
5. Karmienie naturalne stanowi element ochronny, ponieważ u dzieci karmionych w ten sposób biegunka o etiologii rotawirusowej przebiega łagodniej.
6. Reinfekcje i infekcje pojawiające się mimo szczepienia przeciwko rotawirusom mają zwykle łagodny przebieg.
7. Niektóre czynniki, takie jak, urodzeniowa masa ciała, obciążony wywiad okołoporodowy, towarzyszące wady wrodzone i choroby przewlekłe oraz karmienie sztuczne w pierwszym półroczu życia, mogą predysponować do zakażenia rotawirusowego o ciężkim przebiegu.
8. Rozpowszechnienie dostępnych w Polsce szczepień ochronnych przeciwko rotawirusom stanowi racjonalną i skuteczną formę profilaktyki.

8. Streszczenie

Ostre biegunki u dzieci stanowią, po infekcjach dróg oddechowych, drugą pod względem częstości przyczynę wizyt u lekarza pediatry. Powstałe nowe metody immunoprofilaktyki ostrych biegunek o etiologii rotawirusowej dają nowe możliwości zapobiegania zakażeniom. Wymagają jednocześnie wnikliwego zbadania skali tych zachorowań, ciężkości ich przebiegu, określenia czynników predysponujących, wyodrębnienia grup ryzyka zakażenia. Spojrzenie z perspektywy szpitala powiatowego daje inny obraz tych infekcji, wiąże się to z udziałem w badaniu dzieci w większości pochodzących ze środowiska wiejskiego, w którym odsetek dzieci szczepionych przeciwko infekcjom rotawirusowym w pierwszych latach badania był znikomy. Dało to naturalny obraz ciężkości przebiegu klinicznego zakażenia. W kolejnych latach badania, wraz ze wzrostem wyszczepialności, obserwować mogliśmy wpływ rozpowszechnienia szczepień na ciężkość przebiegu zakażenia. Według raportu NFZ z 2017 skala problemu zakażeń rotawirusowych jest bardzo duża w Polsce. Z raportu wynika, że każdego roku z powodu ostrych infekcji rotawirusowych, aż około 172 tysiące dzieci wymagają pomocy lekarskiej. Znaczna ich część jest leczona w podstawowej opiece zdrowotnej, niektórzy jednak muszą być hospitalizowani i liczba ta sięga 51 tysięcy przypadków. Celem ogólnym pracy była analiza retrospektywna i prospektywna zakażeń wirusami Rota u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2017. Poszukiwanie czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, takich jak urodzeniowa masa ciała, wady wrodzone, choroby przewlekłe, sposób karmienia w pierwszym półroczu życia dziecka, wykonane szczepienia. Poszukiwanie grup ryzyka dla zakażeń rotawirusowych. Ustalenie ciężkości przebiegu klinicznego zakażeń o etiologii rotawirusowej u dzieci hospitalizowanych w Oddziale Dziecięcym SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2017. Analiza korelacji między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017). Badanie obejmuje wszystkie dzieci w wieku od 0 do 18 roku życia przyjęte do Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie w latach 2007-2017. Grupę badaną (grupa I) stanowią te dzieci, u których rozpoznano nieżyt jelitowy wywołany przez rotawirusy, potwierdzony badaniem wirusologicznym na obecność antygenów rotawirusa w kale. Liczebność grupy badanej 619 chorych. Grupę kontrolną (grupa II) stanowią dzieci z rozpoznaniem ostrej biegunki lub nieżytu żołądkowo-jelitowego o prawdopodobnym zakaźnym pochodzeniu, z wykluczeniem biegunek salmonellozowych. Liczebność grupy kontrolnej 1249 chorych. W celu dokładnego przeanalizowania czynników epidemiologicznych korelujących ze stopniem ciężkości przebiegu zakażeń rotawirusowych, grupę badaną (grupa I) podzielono jeszcze na trzy podgrupy: IA - dzieci

z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu łagodnym; IB - dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu umiarkowanym ; IC - dzieci z zakażeniem rotawirusowym o przebiegu ciężkim. Do oceny ciężkości zakażenia rotawirusowego wykorzystano skalę Vesikariego. We wszystkich grupach analizowano dane epidemiologiczne takie jak: wiek, płeć oraz dane dotyczące etiologii ostrej biegunki, długości hospitalizacji oraz miesiąca kalendarzowego, w którym wystąpiło zachorowanie. Dokładnej analizie poddano dane z badania podmiotowego (czas trwania i rodzaj objawów choroby, które były przyczyną szukania pomocy lekarskiej i hospitalizacji ,wywiad okołoporodowy, szczepienia ochronne, dietę dziecka w pierwszym półroczu życia, model rodziny, w której wychowuje się dziecko, choroby towarzyszące, wady wrodzone i choroby przewlekłe), przedmiotowego, szereg parametrów badań laboratoryjnych, ocenę ciężkości prezentowanych objawów klinicznych. Rotawirusy odpowiadały średnio za 33,5% zachorowań w analizowanym okresie. Zachorowania rotawirusowe cechowała sezonowość, z dużym wzrostem zachorowań przypadającym na miesiące zimowo – wiosenne. Zarówno w grupie I , jak i w grupie II najliczniejszy przedział reprezentowały dzieci w wieku od 13. do 36. miesiąca życia i stanowiły odpowiednio 43,63% oraz 35,37%. Zwraca uwagę mała liczebność dzieci z infekcją rotawirusową w dwóch najmłodszych przedziałach wiekowych, tj. u dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia oraz od 4. do 6. miesiąca życia, co może świadczyć o mniejszej zapadalności na infekcje rotawirusowe w tym wieku. W każdej z rozpatrywanych podgrup grupy badanej najliczniejszy przedział należał do dzieci w wieku od 13. do 36. miesiąca życia i stanowił odpowiednio w grupie IA – 31,25% , w grupie IB - 50% oraz w grupie IC – 51,47%. Najmniej liczną próbą natomiast w grupie IA były dzieci w wieku od 4. do 6. miesiąca życia – 2,68%, odpowiednio w grupie IB były to dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia- 2,24% oraz dzieci powyżej 6. roku życia – 2,98%, w grupie IC najmniej liczny przedział wiekowy to również dzieci od urodzenia do 3. miesiąca życia - 1,47% oraz dzieci powyżej 6. roku życia – 1,47% . Na podstawie powyższych badań wnioskować można, iż infekcje rotawirusowe u dzieci starszych mają łagodniejszy przebieg, ciężiej chorują zaś dzieci w 3. i 4. kwartale pierwszego roku życia. Częściej na biegunkę rotawirusową chorowali chłopcy stanowiąc 54,8%, a dziewczynki – 45,2 % . Pobyty w szpitalu były analizowane pod względem liczby dni hospitalizacji oraz długości utrzymywania się objawów klinicznych towarzyszących zachorowaniu: wymiotów, gorączki i biegunki. Dzieci z grupy IC, z infekcją rotawirusową o ciężkim przebiegu przebywały w szpitalu istotnie dłużej, niż pozostali pacjenci z grupy I, jak i z grupy II ($p<0,05$). Charakterystyczne objawy kliniczne towarzyszące zakażeniu, również istotnie dłużej utrzymywały się w grupie dzieci z etiologią rotawirusową , jak również w grupie IC, a różnice były istotne statystycznie ($p<0,05$). We wszystkich grupach analizowano informacji uzyskanych w badaniu podmiotowym. Ta część analizy miała na celu poszukiwanie czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia rotawirusowego. Wykazano, że dzieci z grupy IC istotnie

częściej pochodziły z porodów przedwczesnych ($p<0,05$), urodziły się z niższą punktacją w skali Apgar ($p<0,05$) i niższą masą ciała urodzeniową, nie były karmione naturalnie, wielokrotnie były żywione wyłącznie mlekiem krowim ($p<0,05$), miały wady wrodzone, choroby przewlekłe ($p<0,05$). Wykazano, iż dzieci zaszczepione przeciwko rotawirusom lub które chorowały w przeszłości na infekcję wywołaną wirusami Rota, jeśli zachorują na biegunkę rotawirusową, chorują łagodniej. Analiza dokonana w pracy obejmowała również parametry badań laboratoryjnych. W grupie IC, a więc dzieci z infekcją rotawirusową o ciężkim przebiegu istotnie częściej obserwowano zaburzeniach czynności wątroby, których przejawem był wzrost aktywności aminotransferaz ($p<0,05$), towarzyszyły im również zaburzenia w gospodarce elektrolitowej – niższe stężenia sodu ($p<0,05$) i potasu ($p<0,05$) oraz kwasowo-zasadowej. W zakresie analizowanych parametrów gazometrii krwi włosniczkowej (pH, BE i HCO_3) obserwowano istotnie częściej zaburzenia o charakterze kwasicy metabolicznej ($p<0,05$). Także hipoglikemię obserwowano statystycznie częściej w grupie pacjentów IC ($p<0,05$), jak również wyższe stężenie mocznika ($p<0,05$). Analizując współwystępowanie chorób i stanów klinicznych towarzyszących infekcji rotawirusowej dzieci z grupy IC istotnie częściej prezentowały zapalenia płuc i oskrzeli oraz drgawki ($p<0,05$). Przeanalizowano na końcu korelację między rozpowszechnieniem szczepień przeciwko rotawirusom w populacji dziecięcej, a ciężkością przebiegu infekcji rotawirusowych u pacjentów Oddziału Dziecięcego SP ZOZ w Kościanie na przestrzeni 10 lat (2008-2017). Podzielono ten 10-letni okres na dwa 5-letnie i porównano wzrost odsetka zaszczepionych dzieci z ciężkością przebiegu zakażeń wirusami Rota. Porównując te dwa okresy liczba dzieci zaszczepionych wzrosła niemal dwukrotnie, widoczny jest także mniejszy udział infekcji o ciężkim przebiegu i te różnice były istotne statystycznie ($p<0,05$). Można zatem przypuszczać, że wzrost ilości zaszczepionych dzieci powoduje odporność populacyjną, a co za tym idzie spadek liczby dzieci, u których infekcja rotawirusowa ma ciężki przebieg. Przedstawione dane przybliżają aspekty kliniczne i epidemiologiczne związane z infekcjami rotawirusowymi. Pozwalają na sformułowanie wniosków mówiących o cięższym przebiegu zakażeń rotawirusowych u określonych grup pacjentów, charakterystycznej strukturze wieku pacjentów zapadających na te zakażenia, typowej sezonowości zachorowań przypadającej na miesiące zimowo-wiosenne oraz na określenie korzyści płynących z rozpowszechniania szczepień przeciwko RVGE.

9. Summary

After respiratory tract infections, acute diarrhea in children is the second most common reason for visiting a pediatrician. The resulting new methods of immunoprophylaxis of acute rotavirus diarrhea provide new possibilities of preventing infections. At the same time, they require a thorough examination of the scale of these diseases, their severity, determination of predisposing factors, and identification of infection risk groups. A look from the poviats hospital perspective gives a different picture of these infections, it is related to the study of children mostly from rural areas, in which the percentage of children vaccinated against rotavirus infections in the first years of the study was negligible. This provided a natural picture of the severity of the clinical course of the infection. In the following years of the study, along with the increase in vaccination coverage, we could observe the impact of vaccination coverage on the severity of the infection. According to the NFZ report from 2017, the scale of the problem of rotavirus infections is very large in Poland. The report shows that every year as many as 172,000 children require medical attention due to acute rotavirus infections. Most of them are treated in primary health care, but some of them have to be hospitalized and the number reaches 51,000 cases. The overall aim of the study was a retrospective and prospective analysis of Rota virus infections in children hospitalized in the Children's Ward of SP ZOZ in Kościan in the years 2007-2017. Searching for epidemiological factors correlating with the severity of the course of rotavirus infections, such as birth weight, birth defects, chronic diseases, feeding method in the first six months of a child's life, vaccinations. Searching for risk groups for rotavirus infections. Determining the severity of the clinical course of rotavirus infections in children hospitalized in the Children's Department of SP ZOZ in Kościan in the years 2007-2017. Analysis of the correlation between the prevalence of rotavirus vaccinations in the pediatric population and the severity of rotavirus infections in patients of the Children's Department of Health Care Center in Kościan over 10 years (2008 - 2017). The study covers all children from 0 to 18 years of age admitted to the Children's Department of SP ZOZ in Kościan in the years 2007-2017. The test group (group I) consists of those children diagnosed with rotavirus enteritis, confirmed by virological examination for the presence of rotavirus antigens in the stool. The study group size was 619 patients. The control group (group II) consists of children diagnosed with acute diarrhea or gastroenteritis, possibly of infectious origin, excluding salmonellosis diarrhea. The size of the control group is 1249 patients. In order to thoroughly analyze the epidemiological factors correlating with the severity of the course of rotavirus infections, the study group (group I) was divided into three subgroups: IA - children with mild rotavirus infection; IB - children with moderate rotavirus infection; IC - children with severe rotavirus infection. The Vesikari scale was used to assess the severity of rotavirus infection. Epidemiological data such as age, sex and data on

the etiology of acute diarrhea, length of hospitalization and the calendar month in which the disease occurred were analyzed in all groups. The data from the personal examination was thoroughly analyzed (duration and type of symptoms of the disease that caused seeking medical help and hospitalization, perinatal interview, preventive vaccinations, child's diet in the first six months of life, model of the family in which the child is brought up, concomitant diseases, congenital and chronic diseases), physical examination, a number of laboratory parameters, assessment of the severity of the presented clinical symptoms. Rotaviruses accounted for an average of 33.5% of cases in the analyzed period. Rotavirus diseases were seasonal, with a large increase in the incidence in the winter and spring months. Both in group I and in group II, the largest group was represented by children aged 13 to 36 months and accounted for 43.63% and 35.37%, respectively. The small number of children with rotavirus infection in the two youngest age groups is noteworthy, i.e. in children from birth to 3 months of age and from 4 to 6 months of age, which may indicate a lower incidence of rotavirus infections at this age. In each of the analyzed subgroups of the studied group, the most numerous range belonged to children aged 13 to 36 months and constituted, respectively, in group IA - 31.25%, in group IB - 50% and in group IC - 51.47%. The smallest sample in group IA were children from 4 to 6 months of age - 2.68%, respectively in group IB these were children from birth to 3 months of age - 2.24% and children over 6 years of age of life - 2.98%, in the IC group the least numerous age range also includes children from birth to 3 months of age - 1.47% and children over 6 years of age - 1.47%. Based on the above studies, it can be concluded that rotavirus infections in older children are milder, and those in the third and fourth quarter of the first year of life suffer more severely. Rotavirus diarrhea was more common among boys - 54.8%, and girls - 45.2%. Hospital stays were analyzed in terms of the number of days of hospitalization and the duration of clinical symptoms accompanying the onset of the disease: vomiting, fever and diarrhea. Children from the IC group with severe rotavirus infection stayed in the hospital significantly longer than the remaining patients from group I and group II ($p < 0.05$). The characteristic clinical symptoms accompanying the infection also lasted significantly longer in the group of children with rotavirus etiology as well as in the IC group, and the differences were statistically significant ($p < 0.05$). The information obtained in the interview was analyzed in all groups. This part of the analysis was aimed at looking for risk factors for the severe course of rotavirus infection. It was shown that children from the IC group were significantly more likely to come from premature births ($p < 0.05$), were born with a lower Apgar score ($p < 0.05$) and lower birth weight, were not fed naturally, were fed multiple times only cow's milk ($p < 0.05$), they had congenital defects, chronic diseases ($p < 0.05$). Children vaccinated against rotavirus or who have had a Rota infection in the past have been shown to develop milder disease if they develop rotavirus diarrhea. The analysis performed in the study also included the parameters of laboratory

tests. In the IC group, i.e. children with severe rotavirus infection, liver dysfunction was significantly more often observed, which was manifested by an increase in the activity of transaminases ($p < 0.05$), and was also accompanied by disturbances in the electrolyte balance - lower sodium concentrations ($p < 0.05$) and potassium ($p < 0.05$) and acid-base. In terms of the analyzed parameters of capillary blood gasometry (pH, BE and HCO_3), disorders of metabolic acidosis were observed significantly more often ($p < 0.05$). Hypoglycaemia was also statistically more frequent in the IC patient group ($p < 0.05$), as well as higher urea concentration ($p < 0.05$). Analyzing the coexistence of diseases and clinical conditions accompanying rotavirus infection, children from the IC group significantly more often presented pneumonia, bronchitis and seizures ($p < 0.05$). Finally, the correlation between the prevalence of rotavirus vaccinations in the pediatric population and the severity of rotavirus infections in patients of the Children's Department of Health Care Center in Kościan over 10 years (2008-2017) was analyzed. We divided this 10-year period into two 5-year periods and compared the increase in the percentage of vaccinated children with the severity of the course of Rota virus infections. Comparing these two periods, the number of vaccinated children almost doubled, and there was also a lower proportion of severe infections, and these differences were statistically significant ($p < 0.05$). Therefore, it can be assumed that the increase in the number of vaccinated children causes population immunity, and thus a decrease in the number of children suffering from severe rotavirus infection. The presented data provides an overview of the clinical and epidemiological aspects related to rotavirus infections. They allow for the formulation of conclusions regarding the more severe course of rotavirus infections in specific groups of patients, the characteristic age structure of patients suffering from these infections, the typical seasonality of disease occurring in the winter-spring months, and the determination of the benefits of spreading vaccination against RVGE.

10. Piśmiennictwo

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children. MMWR Morb. Mortal. Weekly Rep. 2006; 8: 1-13.
2. Alam N.H., Ashraf H.: Treatment of infectious diarrhea in children. International Centre for Diarrhoeal Disease Research, Centre for Health and Population Research, Dhaka, Bangladesh. *Pediatr. Drugs*, 2003, 5, 151-165.
3. Allen S.J., Okoko B., Martinez E., Gregorio G., Dans L.F.: Probiotics for treating infectious diarrhoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003,4.
4. Ambrozova H, Schramlova J.: Viral gastroenteritis in children. *Klin. MikrobiolInfect Lek.* 2005; 11: 83-91.
5. Armon K., Stephenson T., Mac Faul R., Eccleston P., Werneke U.: An evidence and consensus based guideline for acute diarrhea management. *Arch. Dis. Child.* , 2001, 85, 132-142.
6. Australian Immunization Handbook (2019). www.immunisationhandbook.health.gov.au (cyt. 20.03.2019)
7. Bali J.M., Mitchell D.M., Gibbons T.F., Parr R.D.: Rotavirus NSP4: a multifunctional viral enterotoxin. *Virallmmunol.* 2005; 18: 27-40.
8. Bali J.M., Tian P., Zeng C.Q., Morris A.P., Estes M.K.: Age-dependent diarrhea induced by a rotaviral nonstructural glycoprotein. *Science* 1996; 272: 101-104.
9. Ben-Ami T., Sinai L., Granot E.: Afebrile seizures and rotavirus gastroenteritis: an infrequently recognized association. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 2007, 46, 178-180.
10. Bern C, Glass RI.: Impact of diarrheal diseases worldwide. Kapikian AZ (red.) *Viral infections of the gastrointestinal tract*. 2 nd ed. New York: Mercel Dekker, Inc., 1995.
11. Bishop R: Clinical serological and intestinal immune responses to rotavirus infection of humans. *Med. Virol.* 1990; 9: 85-109.
12. Bishop R.F., Unicomb L.E., Barnes G.I.: Epidemiology of rotavirus serotypes in Melbourne, Australia from 1973 to 1989. *J. Clin. Microbiol.* 1991; 29: 862-868.
13. Blutt S.E., Kirkwood C.D., Parreno V, Warfield K.L., Ciarlet M, et al. (2003) Rotavirus antigenaemia and viraemia: A common event? *Lancet* 362: 1445–1449.
14. Braeckman T., Van Herck K., Raes M., Vergison A., Sabbe M., Van Damme P. Rotavirus vaccines in Belgium: policy and impact. *Pediatr. Infect. Dis.J.* 2011; 30(1): 21-24.
15. Braeckman T., Van Herck K., Meyer N. i wsp. Effectiveness of rotavirus vaccination in prevention of hospital admissions for rotavirus gastroenteritis among young children in Belgium: case-control study. *BMJ*, 2012; 345

16. Carlson J.A., Middleton P.J., Szymanski M.T., Huber J, Petric M.: Fatal rotavirus gastroenteritis: an analysis of 21 cases. *Am J Dis Child* 1978; 132: 477-479.
17. Casburn-Jones A.C., Farthing M.J.: Management of infectious diarrhea. *Gut*, 2004; 53: 296-305.
18. Charles M.O., Holman R.C., Curns A.T., Parashar U.D., Glass R.I., Bresee J.S.: Hospitalizations associated with rotavirus gastroenteritis in the United States, 1993-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 489-93.
19. CDC. The Pink Book, 'Rotavirus', chapter 17, pp. 245-256.
20. Chiappini E., Azzari C., Moriondo M., Galli L., de Martino M.: Viraemia is a common finding immunocompetent children with rotavirus infection. *J Med Virol* 2005, 76: 265–267.
21. CHOICE Study Group: Multicenter, randomized, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of a reduced osmolarity oral rehydration salts solution in children with acute watery diarrhea. *Pediatrics.*, 2001, 107, 613-618.
22. Chung B., Wong V.: Relationship between five common viruses and febrile seizure in children. *Arch. Dis. Child.*, 2007;92:589-593.
23. Collie L., Oxford J.: Wirusy wywołujące zapalenie żołądka i jelit (gastroenteritis). Łuczak M., red. *Wirusologia*. Wydanie 1. Warszawa: PZWL; 1996: 171-179.
24. Cortese M.M., Parashar U.D., Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm. Rep.*, 2009; 58: 1–25
25. Cunliffe N.A., Bresee J.S., Gentsch J.R., Glass R.I., Hart C.A.: The expanding of rotaviruses. *Lancet* 2002; 359: 640-652.
26. Czerwionka-Szaflarska M., Molier L.: Analiza obrazu klinicznego pozaszpitalnych zakażeń rotawirusowych u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Annales Academiae Bydgostiensis* 2003; 17: 17-23.
27. Dennehy P.H., Nelson S.M., Crowley B.A., Saracen C.L.: Detection of rotavirus RNA in hospital air samples by polymerase chain reaction (PCR). *Pediatr Res* 1998; 43: 143-157.
28. Esposito S., Pugni L., Mosca F., Principi N.: Rotarix and RotaTeq administration to preterm infants in the neonatal intensive care unit: Review of available evidence. *Vaccine* (2017)
29. European Centre for Disease Prevention and Control: ECDC Expert opinion on rotavirus vaccination in infancy. Sztokholm, ECDC, 2017
30. European Medicines Agency. RotaTeq Summary of Product Characteristics. 2012.
31. European Medicines Agency. Rotarix Summary of Product Characteristics. 2013.

32. Fang A., Tingay D.: Early observations in the use of oral rotavirus vaccination in infants with functional short gut syndrome - 2011 - *Journal of Paediatrics and Child Health* vol 44 (6); 512-516
33. Farthing M., Walker-Smith J.: Oral rehydration solutions for the children of Europe. Proceedings of a workshop held at XXI Annual Meeting of ESPGAN, Copenhagen. *Acta Paediatr. Scand.* 1989; 364: 1-50.
34. Fischer T.K., Ashley D., Kerin T., Reynolds-Hedmann E., Gentsch J. (2005) Rotavirus antigenemia in patients with acute gastroenteritis. *J Infect Dis* 192: 913–919.
35. Ford-Jones E.L., Wang E., Petric M., Corey P., Moineddin R., Fearon M.: Rotavirus-Associated Diarrhea in Outpatient Settings and Child Care Centres. The Greater Toronto Area/Peel Region PRESI Study Group. *Pediatric Rotavirus Epidemiology Study for Immunization. Arch. Pediatr Adolesc. Med.* 2000; 154: 586-593
36. Gilger M.A., Matson D.O., Conner M.E., Rosenblatt H.M., Finegold M.J. (1992) Extraintestinal rotavirus infections in children with immunodeficiency. *J Pediatr* 120: 912–917.
37. Glass R.I., Kilgore P.E., Holman R.C., Jin S., Smith J.C., Woods P.A., Clarke M.J., Ho M.S., Gentsch J.R.: The epidemiology of rotavirus diarrhea in the United States: surveillance and estimates of disease burden. *J Infect Dis* 1996; 174 (Suppl1): 5-11.
38. Gocyla U., Obuchowicz A., Ślimok M., Kalita B., Sikora A., Świętochowska-Chechlińska A., Skalba-Skrabska M.: Analiza częstości występowania biegunki rotawirusowej u pacjentów oddziału klinicznego pediatrii Śląskiej Akademii Medycznej w Bytomiu w okresie rocznym. *Przegląd Pediatryczny* 2001,31: 124-126
39. Gościńska G., Sobieszkańska B., Grzybek-Hryncewicz K.: Rotawirusy w biegunkach u dzieci hospitalizowanych w Klinikach Wrocławia. *Przegl. Lek.* 1990; 47: 682-684
40. Goveia M.G., Rodriguez Z.M., Dallas M.J., Itzler R.F., Boslego J.W., Heaton P.M., DiNubile M.J.: Safety and efficacy of the pentavalent human–bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine in healthy premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2007; 26: 1099–1104
41. Greek K.Y., Taniguchi K., Mackow E.R., Kapikian A.Z.: Homotypic and heterotypic epitope-specific antibody response in adult and infant rotavirus vaccines: implications for vaccine development. *J. Infect. Dis.* 1990; 161: 667-679.
42. Guarino A., Albano F., Ashkenazi S., Gendrel D., Hoekstra J.H., Shamir R., Szajewska H.: Postępowanie w ostrej biegunce u dzieci w Europie. Aktualne (2008) wytyczne European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition oraz European Society for Paediatric Infectious Disease. *Med. Prakt. - Pediaatria – Wyd. Specjalne* 2/2009: 4-63.

43. Gusmao R.H., Mascarenhas J.D., Gabbay Y.B. i wsp. Rotavirus subgroups, G serotypes, and electrophoretotypes in cases of nosocomial infantile diarrhoea in Belem, Brazil. *J Trop Pediatr* 1999;45:81-6.
44. Haffejee I. E.: The epidemiology of rotavirus infections: a global perspective. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1995; 20: 275-286.
45. Hahn S., Kim J., Garner P.: Reduced osmolarity oral rehydration solution for treating dehydration due to diarrhoea in children: systematic review. *Be. Med. J.*, 2001, 323, 81-85.
46. Heyman M.B.: Committee on Nutrition. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*, 2006, 118, 1279-1286.
47. Hofstetter A.M., Lacombe K., Klein E.J. i wsp.: Risk of rotavirus nosocomial spread after inpatient pentavalent rotavirus vaccination. *Pediatrics*, 2018; 141 (1): pii: e20171110 (doi: 10.1542/peds.2017-1110)
48. Hongou K., Konish T., Yagi S. i wsp.: Rotavirus encephalitis mimicking afebrile benign convulsions in infants. *Pediatr. Neurol.*, 1998, 18, 354-357.
49. Huang J.S., Bousvaros A., Lee J.W. i wsp.: Efficacy of probiotic use in acute diarrhea in children: a metaanalysis. *Dig. Dis. Sci.* 2002, 47, 2625-2634.
50. *Human Vaccines* 2009, 5, 2, 57-69
51. *Human vaccines & immunotherapeutics* 2018, Vol. 14, No. 4, 1027-1034
52. Hung J.J., Wen H.Y., Yen M.H., Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile convulsion in children: clinical analysis of 40 cases. *Chang Gung Med J.* 2003 26(9):654-659.
53. Hurst C.J., Gerba C.P., Cech I.: Effects of environmental variables and soil characteristics on virus survival in soil. *Appl. Environ. Microbiol.* 1980; 40: 1067-1079.
54. Ioi H., Kawashima H., Nishimata S. i wsp.: A case of Reye syndrome with rotavirus infection accompanied with high cytokines. *J. Infect.*, 2006, 52, 124-128.
55. Iturriza-Gomara M., Auchterlonie I.A., Zaw W. i wsp., Rotavirus gastroenteritis and central nervous system (CNS) infection: Characterization of the VP7 and VP4 genes of rotavirus strains isolated from paired fecal and cerebrospinal fluid samples from a child with CNS disease. *J Clin Microbiol* 2002, 40: 4797-4799.
56. Iyadurai S., Troester M., Harmala J., Bodensteiner J.: Benign afebrile seizures in acute gastroenteritis: is rotavirus the culprit? *J. Child. Neurol.*, 2007, 22, 887-890.
57. Jarząbek Z., Szczepaniak Z., Gut W., Mazurowska-Magdzik W., Ryszkowska A., Kołodziejczyk K.: Zakażenia wywołane rotawirusami wśród dzieci hospitalizowanych w oddziałach obserwacyjno-zakaźnych dwóch warszawskich szpitali. *Przeg. Ped.* 1998; 18: 361-368

58. Joensuu J., Koskenniemi E., Pang X.L. Vesikari T.: Randomised placebo-controlled trial of rhesus-human reassortant rotavirus vaccine for prevention of severe rotavirus gastroenteritis. *Lancet* 1997; 350: 1205-1209.
59. Keidan I., Shif I., Keren G. i wsp.: Rotavirus encephalopathy: evidence of central nervous system involvement during rotavirus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1992, 11, 773-775.
60. Kilich E, Sadarangani M. :Use of rotavirus vaccines in preterm babies on the neonatal unit. *Expert Review of Vaccines* 2016;15(12):1463-5
61. Kołakowska I., Czerwionka-Szaflarska M., Wojtanowska H.: Rotawirusy jako czynnik etiologiczny ostrych zespołów biegunkowych niemowląt i małych dzieci województwa bydgoskiego. *Przegl. Pediatr.* 1994;9:22-23.
62. Koopman J.S., Monto A.S.: Rotavirus infection and pathogenicity. *J. Am. Epidemiol.* 1989;130: 750-759.
63. Korycka M.: Epidemiologia zakażeń rotawirusowych u dzieci. *Przegl. Epidemiol.* 2001; 55: 275-9
64. Korycka M.: Sytuacja epidemiologiczna zakażeń rotawirusowych dzieci w Polsce. *Przegl. Epidemiol.* 2004; 58: 649-653.
65. Korzon M., Rytłewska M.: Zakażenie rotawirusowe u dzieci. *Klin. Pediatr.* 1997; 5: 30-32.
66. Kuchar E., Nitsch-Osuch A., Szenborn L., Ołdak E.: Rotawirus jako czynnik etiologiczny zakażeń szpitalnych w Polsce - przegląd systematyczny z meta-analizą 11 badań. *Przegl Epidemiol* 2012; 66:409-415.
67. Leung AK., Kellner JD., Davies HO. Rotavirus gastroenteritis. *Adv. Ther.* 2005; 22: 476-487.
68. Li N., Yao Y., Ou Q. : Preliminary investigation of the relationship between liver lesion and relevant factors in young children with rotavirus diarrhea. *Zhonghua Shi Van He Lin Chuang Bing Du Xue Za Zhi* 2001; 15: 51-54.
69. Lin S.C., Hsu H.Y., Wang P.J. i wsp.: Rotavirus gastroenteritis associated with afebrile seizure in childhood. *Zhonghua Min Guo Xiao Er Ke Yi Xue Hui Za Zhi.* 1996, 37(3):204-207.
70. Lynch M., Lee B., Azimi P. i wsp.: Rotavirus and central nervous system symptoms: cause or contaminant? Case reports and review. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):932-938.
71. Makino M., Tanabe Y., Shinozaki K. i wsp.: Haemorrhagic shock and encephalopathy associated with rotavirus infection. *Acta. Padiatr.*, 1996, 85, 632-634.
72. Mastretta E., Gianino P., Longo P., Laccisaglia A., Sartore M, Russo R., Mazzaccara A.: Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect* 2002; 50: 13-17
73. Matson D.O., Estes M.K.: Impact of rotavirus infection at a large pediatric hospital. *J. Infect Dis* 1990; 162: 598-604.

74. Mądry E., Krawczyński M.: Rotawirusy. Zagadnienia genetyczno- immunologiczne oraz epidemiologia i diagnostyka zakażeń. *Pediat Pol* 1999; 74: 1147-1152
75. Mądry E., Krawczyński M.: Rotawirusy. Cz II. Patofizjologia i klinika zakażenia, leczenie i zapobieganie. *Pediat Pol* 2000; 75: 259-265.
76. Minami K., Tamura A., Komori Y. i wsp.: Acute encephalopathy and rhabdomyolysis following rotavirus gastroenteritis. *J. Paediatr Child Health*. 2007 43(1-2):90-91.
77. Monk H.M., Motsney A.J., Wade K.C.: Safety of rotavirus vaccine in the OITN. *Pediatrics*, 2014; 133: e1555–1560
78. Morris A.P., Estes M.K.: Microbes and microbial toxins: paradigms for microbial-mucosal interactions VIII. Pathological consequences of rotavirus infection and its enterotoxin. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: 303-310.
79. Mrukowicz J.Z., Krolicka B., Duplaga M., Kowalska-Duplaga K., Domański J., Szajewska H., Kantecki M., Iwańczak F., Pytrus I.: Epidemiology and impact of rotavirus diarrhea in Poland. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88: 53-60.
80. Mrukowicz J.: Zakażenia przewodu pokarmowego i ostra biegunka zakaźna. *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. (red.) S. Konturek, Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa; 2001: 262-294.
81. Mrukowicz J.: *Medycyna Praktyczna Szczepienia*, 2014, 4
82. Nakagomi T., Nakagomi O.: Rotavirus antigenemia in children with encephalopathy accompanied by rotavirus gastroenteritis. *Arch. Virol.*, 2005, 150, 1927-1931.
83. NICE www.nice.org.uk/mpc/evidencesummariesnewmedicines/ESNM12.jsp
84. Nigrovic L.E., Lumeng C., Landrigan C. i wsp.: Rotavirus cerebellitis? *Clin. Infect. Dis.* 2002, 34: 130.
85. Nishimura S., Ushijima H., Nishimura S. i wsp.: Detection of rotavirus in cerebrospinal fluid and blood of patients with convulsions and gastroenteritis by means of the reverse transcription polymerase chain reaction. *Brain Dev.* 1993 15(6):457-459.
86. Noel J.S., Parker S.P., Choules K., Philips A.D., Walker-Smith J., Cubbitt WD.: Impact of rotavirus infection on a pediatric hospital in the east end of London. *J. Clin. Pathol.* 1994; 47: 67-70.
87. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, i wsp.: Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis* 2012;12:62
88. Omenaca F., Sarlangue J., Szenborn L. i wsp.: Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in pre-term European infants: a randomized phase IIIb study. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2012; 31: 487–493

89. Pager C., Steele D., Gwamanda P., Driessen M.: A neonatal death associated with rotavirus infection--detection of rotavirus dsRNA in the cerebrospinal fluid. *S. Afr. Med. J.* 2000, 90(4):364-365.
90. Pang X.L., Joensuu J., Vesikari T.: Detection of rotavirus RNA in cerebrospinal fluid in a case of rotavirus gastroenteritis with febrile seizures. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1996 15(6):543-545.
91. Państwowy Zakład Higieny. Meldunki roczne o zachorowaniach na choroby zakaźne i zatruciach w Polsce (lata 2007-2012).
92. Parashar U.D., Bresee J.S., Gentsch J.R., Glass R.I.: Rotavirus. *Emerg. Infect. Dis.* 1998; 4: 561-570.
93. Parashar U.D., Hummelman E., Bresee J., Miller M., Glass R.: Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg. Infect. Dis.* 2003; 9: 565-572.
94. Parashar U.D., Gibson C.J., Bresse J.S. i wsp.: Rotavirus and severe childhood diarrhea. *Emerg. Infect. Dis.* , 2006, 12, 304-306.
95. Pickering L.K., Gastrointestinal tract infections and intoxications. Principles and practice of pediatric infectious disease. S.S.Long, L.K. Pickering, Churchill Livingstone Inc., New York, 1997, 410-418.
96. Public Health England. The rotavirus vaccination program. Information healthcare professionals (2018). www.gov.uk/government (cyt. 20.03.2019)
97. Pytrus T., Iwańczak F., Gościński G.: Udział rotawirusów w etiologii ostrej biegunki u dzieci leczonych w II Katedrze i Klinice Pediatrii i Gastroenterologii AM we Wrocławiu w latach 1992-1999. *Gastroenterol. Pol.* 2000; 7: 191-196
98. Ramig R.F.: Systemic rotavirus infection. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.*, 2007, 5, 591-612.
99. Repetto T., Materassi D., Lacitignola L., Alvarez K.: Afebrile seizures in rotavirus gastroenteritis. *Minerva Pediatr.* 1997, 49(9):429-431.
100. Rodriguez W.J., Kim H.W., Brandt C.D., Schwartz R.H., Gardner M.K., Jeffries B., Parrott R.H., Kaslow R.A., Smith J.I., Kapikian A.Z.: Longitudinal study of rotavirus infection and gastroenteritis in families served by a pediatric medical practice: clinical and epidemiologic observations. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 170-176.
101. Roue J.M., Nowak E., Le Gal G., i wsp.: Impact of rotavirus vaccine on premature infants. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(10):1404-1409
102. Rudkowski Z.: Postępy w chorobach zakaźnych. *Medycyna Praktyczna Pediaatria* 2003, 2(26): 60-61.
103. Ruuska T., Vesikari T.: Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand. J. Infect. Dis.*, 1990; 22: 259-267

104. Rybak A.: Wytyczne postępowania w ostrej bieguncie u dzieci – nowości i zmiany. *Standardy Med/ Pediatria* 2008,5 (3): 275-284.
105. Santos N., Hoshino Y.: Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *Rev.Med.Virol.*, 2005, 15, 29-56.
106. Santosham M., Yolken R.H., Quiroz E., Dillman L., Oro G., Reeves W.C., Sack R.B.: Detection of rotavirus in respiratory secretions of children with pneumonia. *J. Pediatr* 1983; 103: 583-585.
107. Salinas B., Gonzalez G., Gonzalez R., Escalona M., Materan M., Schael I.P.: Epidemiologic and Clinical Characteristics of Rotavirus Disease During Five Years of Surveillance in Venezuela. *Pediatr Infect Dis. J.* 2004; 23: 161-167.
108. Saulsbury F.I., Winkelstein J.A., Yolken R.H.: Chronic rotavirus infection in immunodeficiency. *J Pediatr* 1980; 97: 61-65.
109. Smeets C.C., Brussel W., Leyten Q.H., Brus F.: First report of Guillain-Barre syndrome after rotavirus- induced gastroenteritis in a very young infant. *Eur. J. Pediatr.*, 2000, 159, 224.
110. Soriano-Gabarro M., Mrukowicz J., Vesikari T., Verstraeten T.: Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (Suppl. 1): 7-11.
111. Steiner M.J., DeWalt D.A., Byerley J.S.: Is the child dehydrated? *JAMA*, 2004,291,2746-254.
112. STIKO: Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute – 2017/2018. *Epidemiologisches Bulletin*, 34/2017:www.rki.de (cyt. 19.03.2019)
113. Szajewska H., Albrecht P.: Ostre biegunki wirusowe u dzieci. *Ped. Pol.* 1997; 72: 499-502.
114. Szajewska H., Mrukowicz J.: Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind, placebo controlled trials. *J. Pediatr. Gastroenterol.Nutr.* 2001, 33, 17-25.
115. Szajewska H., Mrukowicz J.: Approach to the child with acute diarrhea. *Textbook of pediatric gastroenterology and nutrition*, S. Guandalini, Taylor&Francis Group, London-New York, 2004, 655-675.
116. Szajewska H., Mrukowicz J.: Zasady postępowania w ostrej bieguncie infekcyjnej u dzieci. *Pediatrics Współczesna. Gastroenterologia, Hepatologia i Żywnienie Dziecka* 2005; 7: 45-51.
117. Szajewska H., Skóra A., Dylag M.: Meta-analysis: *Saccharomyces boulardii* for treating acute diarrhoea in children. *Aliment. pharmacol.Ther.*, 2007, 25, 257-264.
118. Szajewska H., Skóra A., Ruszczyński M., Gieruszczak-Białek D.: *Lactobacillus GG* for treating acute diarrhea in children. A meta-analysis of randomized controlled trials. *Aliment. Pharmacol. Ther.* ,2007,25,871-888.

119. Szczepaniak Z., Jarząbek Z.: Rotawirusy i ich rola w stanach biegunkowych ludzi. *Post. Mikrobiol.* 1997; 36: 167-184.
120. Szenborn L., Znaczenie zakażeń rotawirusowych w praktyce ambulatoryjnej i klinicznej oraz możliwości profilaktyki, "Zakażenia" 4/2007:106-112.
121. Tate J.E., Patel M.M., Steele A.D. i wsp.: Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines* 2010; 9(4): 395-407.
122. Thrall S., Doll M.K., Nhan C. i wsp.: Evaluation of pentavalent rotavirus vaccination in neonatal intensive care units. *Vaccine*, 2015; 33: 5095–5102
123. Troussard X., Bauduer F., Gallet E., Freymuth F., Boutard P., Ballet J.J., Reman O., Leporrier M.: Virus recovery from stools of patients undergoing bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1993; 12: 573-576.
124. Ushijima H., Bosu K., Abe T., Shinozaki T.: Suspected rotavirus encephalitis. *Arch. Dis. Child.*, 1986, 61, 692-694.
125. Ushijima H., Xin K.Q., Nishimura S., Morikawa S., Abe T.: Detection and sequencing of rotavirus VP7 gene from human material (stool, sera, cerebrospinal fluids and throat swabs) by reverse transcription and PCR. *J. Clin. Microbiol.* 1994; 32: 2893-2897.
126. Walker-Smith J., Sandhu B., Isolauri E. i wsp.: recommendations for feeding on childhood gastroenteritis. Guidelines prepared by the ESPGHAN Working Group on Acute Diarrhoeas. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, 1997,24,619-620.
127. Ward R.L.: Mechanisms of protection against rotavirus in humans and mice. *J. Infect. Dis.* 1996; 17 4(Suppl.1): 51-58.
128. Wong V.: Acute gastroenteritis-related encephalopathy. *J. Child. Neurol.*, 2001, 16, 906-910.
129. The treatment of diarrhea: practical guidelines. wyd. 3, World Health Organisation, Geneva, 1993.
130. World Health Organization: The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers. Geneva: WHO, 1995. Available at World Health Organization: Position Paper on Rotavirus vaccines. *Weekly Epidemiological Record* 1999; 74: 33-40.
131. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. World Gastroenterology Organisation, 2012 February 2012 <http://www.worldgastroenterology.org>
132. Woźniakowska- Gęsicka T., Kupś J., Sułat-Syncerek D., Borowska- Rybus B.: Zaburzenia czynności wątroby w przebiegu ostrych zapaleń żołądkowo-jelitowych o etiologii rotawirusowej. *Pediatr. Współcz.* 2000; 2: 245-248.
133. Woźniakowska-Gęsicka T., Wiśniewska-Ligier M.: Wirusowe zakażenia przewodu pokarmowego u dzieci. *Terapia* 2010, nr 6. z.1 (240). Reprint. Str.: 3-6

134. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii 08.05.2019 Wytyczne poparte przez Polskie Towarzystwo Neonatologii. Szczepienie wcześniaków przeciwko rotawirusom w szpitalu.
135. Vesikari T., Karvonen A., Ferrante S.A., Kuter B.J., Ciarlet M.: Sustained efficacy of the pentavalent rotavirus vaccine, RV5, up to 3.1 years following the last dose of vaccine. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 2010; 29(10):957 - 963.
136. Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J., Guerrero L., Morrow A.L., Carter- Campbell S., Glass R.I., Estes M.K., Pickering L.K., Ruiz-Palacios G.M.: Rotavirus infection in infants as protection against subsequent infections. *N Engl J Med* 1996; 335: 1022-1028.
137. Yoshida A., Kawamitsu T., Tanaka R. i wsp.: Rotavirus encephalitis: Detection of the virus genomic RNA in the cerebrospinal fluid of a child. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1995, 14, 914–916.
138. Zahorsky J.: Hyperemesis hiemis or the winter vomiting disease. *Arch Pediat* 1929; 46: 391-5.
139. Zaki A.M., DuPont H.L., el Alamy M.A., Arafat R.R., Amin K., Awad M.M., Bassiouni L., Imam I.Z., el Malih G.S., el Marsafie A.: The detection of enteropathogens in acute diarrhea in a family cohort population in rural Egypt. *Am J Trop Med Hyg.* 1986; 35: 1013-1022.
140. Zalewski I., Pluta A: Zakażenia jelitowe rotawirusem (HRV-human rota virus). *Pediatr. Pol.* 1980; 57: 619-624.
141. Załęski A., Kuchar E., Albrecht P.: Biegunka rotawirusowa – możliwe korzyści z wprowadzenia powszechnych szczepień przeciwko rotawirusom do PSO w Polsce. *Standardy Medyczne Pediatria* 2018; 2.