

VILNIAUS UNIVERSITETAS

INGA IVAŠKEVIČIENĖ

VAIKŲ ROTAVIRUSINĖS INFEKCIJOS  
MOLEKULINĖS EPIDEMIOLOGIJOS  
IR KLINIKOS PARALELĖS

Daktaro disertacija  
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2014

Disertacija rengta 2008 – 2014 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete.

Mokslinis vadovas – prof. habil. dr. Vytautas Usonis (Vilniaus universitetas,  
biomedicinos mokslai, medicina - 06B)

# TURINYS

1. ĮVADAS .....	7
1.1. Rotavirusinės infekcijos problema .....	7
1.2. Darbo aktualumas ir mokslinis naujumas .....	8
1.3. Teorinė ir taikomoji darbo reikšmė .....	9
1.4. Europos rotavirusų tinklas – <i>EuroRotaNet</i> .....	10
2. DARBO TIKSLAS .....	12
3. DARBO UŽDAVINIAI .....	12
4. LITERATŪROS APŽVALGA .....	13
4.1. Literatūros paieška .....	13
4.2. Rotaviruso atradimas ir jo sukeliamų ligų našta visuomenei .....	14
4.2.1. Rotaviruso atradimas .....	14
4.2.2. RVI paplitimas ir našta visuomenei .....	15
4.2.3. RVI ir gyvenimo kokybė .....	15
4.2.4. Skiepijimas rotaviruso vakcina – PSO prioritetas .....	16
4.3. Rotavirusų struktūra ir klasifikacija .....	16
4.4. Molekulinė A grupės rotavirusų epidemiologija .....	19
4.4.1. Rotavirusų tipavimo istorija .....	19
4.4.2. Rotavirusų genotipų įvairovė Europoje .....	20
4.4.2.1. Rotavirusų genotipų tyrimai Baltijos ir kaimyninėse šalyse .....	32
4.4.3. Rotavirusų genotipų įvairovė kitose pasaulio šalyse .....	34
4.4.3.1. Šiaurės Amerika, Australija ir Naujoji Zelandija .....	34
4.4.3.2. Lotynų Amerika .....	35
4.4.3.3. Afrika .....	36
4.4.3.4. Azija .....	37
4.5. RV genotipai ir klinikiniai RVI ypatumai .....	37
4.5.1. RVI klinikiniai požymiai .....	37
4.5.2. RVI klinikinės išraiškos priklausomybė nuo RV genotipo .....	38
4.6. Rotavirusinės infekcijos profilaktika .....	40
4.7. Vakcinacijos įtaka cirkuliuojantiems rotavirusų genotipams .....	42
4.8. Rotavirusinė infekcija Lietuvoje .....	44
4.9. Literatūros apžvalgos apibendrinimas .....	46

5. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI .....	48
5.1. Tyrimo medžiaga .....	48
5.2. Tyrimo metodai .....	50
5.2.1. Rotavirusų antigenų identifikavimas .....	50
5.2.2. Rotavirusų genotipavimas .....	51
5.2.3. Klinikiniai ir demografiniai duomenys .....	52
5.2.3.1. Bendrieji klinikiniai ir demografiniai duomenys .....	52
5.2.3.2. Klinikiniai duomenys RVI sunkumui vertinti .....	53
5.2.4. Statistinės analizės metodai .....	54
5.3. Etikos aspektai .....	54
6. REZULTATAI .....	55
6.1. Bendroji tiriamųjų charakteristika .....	55
6.2. Rotavirusų genotipų įvairovė .....	57
6.2.1. RV genotipų pasiskirstymas, kai infekciją sukėlė vienas rotavirusų genotipas .....	58
6.2.1.1. Dažniausiai identifikuoti rotavirusų genotipai .....	58
6.2.1.2. Kiti rotavirusų genotipai .....	59
6.2.2. Mišrūs rotavirusų genotipai .....	60
6.2.3. Iš dalies genotipuoti rotavirusai .....	60
6.2.4. Nauji, iki šiol neidentifikuoti rotavirusų genotipai .....	60
6.3. Lietuvos rotavirusų genotipavimo rezultatų palyginimas su kitų <i>EuroRotaNet</i> projekte dalyvaujančių šalių rezultatais .....	67
6.3.1. RV genotipų pasiskirstymas, kai infekciją sukėlė vienas rotavirusų genotipas .....	67
6.3.1.1. Dažniausiai identifikuoti rotavirusų genotipai .....	67
6.3.1.2. Kiti rotavirusų genotipai .....	69
6.3.2. Mišrūs rotavirusų genotipai .....	69
6.3.3. Iš dalies genotipuoti rotavirusai .....	70
6.4. Potencialaus rotaviruso vakcinų efektyvumo vertinimas .....	70
6.5. Skirtingų rotavirusų genotipų sukeltos infekcijos klinikinio sunkumo vertinimas .....	71
7. REZULTATŲ APTARIMAS .....	73
8. IŠVADOS .....	82
9. LITERATŪROS SĄRAŠAS .....	83
10. AUTORĖS PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA .....	103
11. PRIEDAI .....	106
12. PADĖKA .....	108

## Vartojamos sąvokos ir santrumpos

Ag - antigenas

ECDC – Europos ligų prevencijos ir kontrolės centras  
(angl. *European Centre for Disease Prevention and Control*)

ELISA – imunofermentinis serologinis tyrimas (angl. *enzyme - linked immunosorbent assay*)

EpiNorth – Užkrečiamųjų ligų kontrolės Šiaurės Europoje bendradarbiavimo projektas (angl. *A Co-operation Project for Communicable Disease Control in Northern Europe*)

ESPAGHAN – Europos vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugija (angl. *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition*)

ESPID – Europos vaikų infekcinių ligų draugija (angl. *European Society for Paediatric Infectious Diseases*)

EuroRotaNet (ERN) – Europos rotavirusų tinklas

G tipas - VP7 rotaviruso baltymas, arba G tipo antigenas

Ig - imunoglobulinas

JK – Jungtinė Karalystė

LTU – Lietuva

M – aritmetinis vidurkis

Max – maksimali reikšmė

Md – mediana

Min – minimali reikšmė

n – atvejų skaičius

nd – nėra duomenų

NSP – nestruktūrinis baltymas (angl. *non-structural protein*)

P tipas - VP4 rotaviruso baltymas, arba P tipo antigenas

PSO – Pasaulinė sveikatos organizacija

REVEAL tyrimas – rotavirusinio gastroenterito epidemiologijos ir Europoje cirkuliuojančių virusų tipų, darančių nuostolius visuomenės sveikatai ir bendruomenei, tyrimas (angl. *the REVEAL study - the Rotavirus Gastroenteritis Epidemiology and Viral Types in Europe Accounting for Losses in Public Health and Society (REVEAL)*)

RV – rotavirusas

RNR – ribonukleino rūgštis

RVI – rotavirusinė infekcija

RVV – rotavirusų vakcinos

RV1 – rotaviruso vakcina, kurios sudėtyje yra žmogaus rotaviruso G1P[8] genotipo, vakcininis RIX 4414 štamai (Rotarix™)

RV5 – rotaviruso vakcina, kuri pagaminta, pergrupavus žmogaus ir jaučio rotavirusus, jos sudėtyje yra penki žmogaus G1, G2, G3, G4 ir P[8] rotavirusų komponentai, pergrupuoti su WC3 galvijų štamo G6 ir P[5] rotavirusų komponentais (Rotateq™)

SN – standartinis nuokrypis

UD – nenustatytas (angl. *undetermined*)

ULAC – Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras

VAERS – vakcinų pašalinį poveikį fiksuojanti sistema (angl. *Vaccine Adverse Event Reporting System*)

VP – viruso baltymas (angl. *viral protein*)

VRITS – Vaikų reanimacijos ir intensyvios terapijos skyrius

# 1. ĮVADAS

## 1.1. Rotavirusinės infekcijos problema

Virusinės kilmės vaikų viduriavimai yra viena dažniausių visuomenės sveikatos problemų. Nuo 1973 metų, kai buvo atrastas rotavirusas, iki šių dienų pripažįstama, jog šis sukėlėjas yra pats dažniausias patogenas, sukeliantis sunkią ūminę diarėją vaikams, ir ypač kūdikiams, visame pasaulyje [1, 2]. Besivystančiose valstybėse kasmet rotavirusinė infekcija (RVI) nusineša beveik pusę milijono vaikų iki penkerių metų amžiaus gyvybių [1]. Industrinėse pasaulio šalyse mirtys nuo šios infekcijos yra labai retos, tačiau sergamumas RVI yra beveik toks pats, kaip ir besivystančiose valstybėse. Mažą mirtingumą nuo RVI lemia efektyvi ir lengvai prieinama medicininė pagalba, tačiau dažni apsilankymai pas gydytojus, hospitalizacija, tėvų nedarbingumas dėl vaiko ligos, išlaidos medikamentams ir kt. pridaro milžiniškų ekonominių nuostolių [3, 4]. Industrinėse valstybėse RVI kenkia ne tik kiekvienos šalies ekonominei situacijai, bet ir visuomenės sveikatai, tėvų bei vaikų gyvenimo kokybei [5, 6].

Cirkuliuojančių rotavirusų genotipų skaičius žmonių populiacijoje yra labai didelis. Šią įvairovę lemia rotavirusų gebėjimas sudaryti skirtingas G ir P baltymų kombinacijas. Skaičiuojama, jog teoriškai rotavirusai galėtų sudaryti apie 800 skirtingų RV genotipų [7, 8]. Realiame gyvenime įvairių rotavirusų padermių yra randama kur kas mažiau, nei jų prognozuojama teoriškai. Šiuo metu pasaulyje yra aptikti 27 G ir 37 P tipai, bet iš jų tik 12 G ir 15 P tipų buvo rasti infekavę žmones [9-11]. Rotavirusų genotipų paplitimas yra aktyviai nagrinėjamas ne tik Europoje, bet ir visame pasaulyje. Šiuo metu yra žinomi išsamūs skirtingų šalių ir net pasaulio regionų RV molekulinės epidemiologijos duomenys. Deja, Lietuvoje iki šiol rotavirusų įvairovė nebuvo tirta.

Klinikinė rotavirusinės infekcijos išraiška gali būti besimptomė ar labai sunki. Mokslinėje literatūroje iki šiol diskutuojama, ar skirtingi rotavirusų genotipai gali sukelti skirtingą (sunkesnę ar lengvesnę) klinikinę RVI eigą. Duomenys mokslinėse publikacijose yra prieštaringi ir iki šiol nėra vieningos nuomonės, ar esama ryšio tarp RV genotipo ir klinikinės ligos išraiškos.

Siekiant sumažinti RVI daromą žalą visuomenei, būtina kontroliuoti šią infekciją. Nespecifinės profilaktikos priemonės yra labai svarbios, tačiau nepakankamai efektyvios, siekiant sumažinti sergamumą RVI. Veiksmingiausia profilaktikos priemonė – skiepai. Nuo 2006 m. daugelyje pasaulio šalių įregistruotos dvi naujos RV vakcinos: RV1 ir RV5. Atsiradus šioms dviem RV vakcinoms, prasidėjo kokybiškai naujas RVI plitimo kontrolės etapas. Pasaulyje

išspausdinta ne viena šių RV vakcinų veiksmingumo ir efektyvumo tyrimus apibendrinanti publikacija, teigianti, kad šios vakcinos efektyviai sumažina sergamumą bei mirtingumą, sąlygotą RVI, kurią sukelia penki pagrindiniai RV genotipai [12-16]. PSO pripažįsta, kad abi rotaviruso vakcinos yra saugios ir efektyvios, apsaugančios vaikus nuo ligos, sukeltos dažniausių RV genotipų, todėl rekomenduoja įtraukti rotaviruso vakcinas į kiekvienos šalies Nacionalinės imunoprofilaktikos programas [17].

Lietuvoje iki šiol molekulinės rotavirusų epidemiologijos duomenų nebuvo, todėl nežinota, ar mūsų šalyje, kaip ir kitose Europos valstybėse, cirkuliuoja penki pagrindiniai rotavirusų genotipai. Nežinodami, kokie rotavirusų genotipai vyrauja mūsų šalyje, galime tik spėlioti, ar rotavirusų vakcinos bus efektyvios Lietuvos vaikams.

## **1.2. Darbo aktualumas ir mokslinis naujumas**

Dėl didelio sergamumo ir dažnos hospitalizacijos rotavirusinė infekcija yra labai aktuali pediatriinė problema įvairiose pasaulio šalyse, ne išimtis ir Lietuvoje. Mūsų šalyje yra registruojamas vienas didžiausių sergamumo RVI rodiklių (127,1 atv./100 tūkst. gyv.), Lietuvą lyginant su kitomis Šiaurės bei Centrinės Europos šalimis [18, 19]. ULAC duomenimis, daugiausia sergančiųjų RVI Lietuvoje yra užregistruojama vaikų iki trejų metų amžiaus grupėje (2012 m. vaikai sudarė 92,6 proc. visų sergančiųjų, iš jų 77 proc. - vaikai iki trejų metų). Apie 98 proc. visų patvirtintos RVI atvejų buvo gydomi ligoninėje [18].

Šiuo metu pasaulyje didžiausias mokslininkų, tyrinėjančių RVI, dėmesys yra sutelktas į molekulinės RV epidemiologijos ir RV vakcinų efektyvumo tyrimus (šalyse, kuriose yra įdiegtas visuotinis kūdikių skiepijimas nuo RVI). Žinant RV molekulinės epidemiologijos pagrindus, būtų galima vertinti rotavirusų genotipų paplitimo dėsninumus, galimą vakcinacijos įtaką RV genotipams cirkuliuoti ar naujiems genotipams atsirasti.

Iki pradėdant šį tyrimą, nebuvo atlikta jokių darbų, nagrinėjančių Lietuvoje cirkuliuojančių RV genotipų įvairovę, ir molekulinės RV epidemiologijos situacija mūsų šalyje buvo visiškai nežinoma. Nebuvo tirta, kokie RV genotipai vyrauja mūsų šalyje, ar Lietuvoje, kaip ir kitose Europos valstybėse, dažniausiai aptinkami penki pagrindiniai RV genotipai, ar Lietuvoje cirkuliuoja reti arba iki šiol pasaulyje neidentifikuoti RV genotipai, ar kinta RV genotipų dažnis skirtingais RVI sezonais?

Pirmieji bandymai gauti duomenų apie RVI molekulinę epidemiologiją Lietuvoje pradėti 2005-2006 m. Tuomet pradėti rinkti rotavirusų bandiniai, ieš-



kota galimybių šiuos bandinius iširti Lietuvos laboratorijose. Deja, šios paieškos buvo nesėkmingos, todėl sukaupus nemažą išmatų bandinių kolekciją, darbas buvo sustabdytas ir tik 2007 m. buvo tęsiamas, kaip sudėtinė tarptautinio projekto *EuroRotaNet* dalis (plačiau apie projektą žr. 1.4 skyriuje). Prisijungus prie šio projekto, atsirado galimybė ne tik atsakyti į visus iškeltus klausimus, bet ir formuluoti naujus. Identifikavus dažniausiai cirkuliuojančius RV genotipus mūsų šalyje, buvo numatyta įvertinti, ar RV vakcinos yra potencialiai efektyvios ir Lietuvos vaikams. Turint RV genotipavimo rezultatus, buvo aktualu įvertinti, ar tam tikrų RV genotipų sąlygotos infekcijos klinikinė eiga gali būti sunkesnė. Šiuo aspektu RVI Lietuvoje nebuvo nagrinėta, o mokslinėje literatūroje iki šiol svarstoma, ar esama ryšio tarp RV genotipo ir klinikinės ligos eigos sunkumo.

Prisijungus prie *EuroRotaNet*, 2005-2006 m. sukaupia išmatų bandinių kolekcija buvo iširta pagal tą pačią metodiką, gauti duomenys prisidėjo prie dar išsamesnės Lietuvos rotavirusų molekulinės epidemiologijos analizės. Kadangi šis darbas yra tarptautinio projekto *EuroRotaNet* dalis, visi Lietuvos RV genotipavimo rezultatai yra integruoti į vieną bendrą tinklo duomenų bazę, kur jie bus apibendrinami ir lyginami su kitų Europos valstybių duomenimis. Lietuva vienintelė iš kaimynių šalių, kurios duomenys papildo *EuroRotaNet* duomenų bazę ir taip prisideda prie pagrindinio šio projekto tikslo įgyvendinimo - surinkti kuo išsamesnius RV molekulinės epidemiologijos duomenis Europoje.

### **1.3. Teorinė ir taikomoji darbo reikšmė**

Molekulinė rotavirusų epidemiologija yra labiau teorinė medicinos sritis. Išsamūs RV genotipų paplitimo duomenys buvo kertinis akmuo, kuriant veiksmingas ir efektyvias RV vakcinas. Šiuo metu atliekami RV molekulinės epidemiologijos tyrimai leidžia netiesiogiai vertinti RV vakcinų efektyvumą bei stebėti, ar vakcinos daro įtaką naujoms RV padermėms atsirasti ir paplisti. Molekulinė RV epidemiologija Lietuvoje iki šiol nebuvo nagrinėta, todėl doktorantūros darbas užpildo šį mokslo duomenų stygių. Tai tęstinis, septynis skirtingus RVI sezonus apimantis, tyrimas, todėl gauti duomenys reprezentatyviai atspindi cirkuliuojančių rotavirusų įvairovę. Darbo metu sukaupiti duomenys gali tapti pagrindu tolimesniems šios srities moksliniams tyrimams.

Taikomoji darbo reikšmė yra ta, jog turint išsamius RV molekulinės epidemiologijos duomenis, galima įvertinti, ar Europoje ir daugelyje kitų pasaulio šalių įregistruotos rotavirusų vakcinos yra efektyvios ir Lietuvos vaikams, ar mūsų šalyje cirkuliuoja būtent tie RV genotipai, nuo kurių veiksmingai apsaugo naujosios RV vakcinos.

#### 1.4. Europos rotavirusų tinklas – *EuroRotaNet*

Nuo 2007 m. įkurtas Europos rotavirusų tinklas, *EuroRotaNet* [20]. Inicatyva imtis šio projekto kilo po to, kai paaiškėjo, kad Europoje nėra išsamių rotavirusų molekulinės epidemiologijos duomenų. Nors buvo atlikta pavienių rotavirusų genotipus analizuojančių darbų, tačiau dauguma jų buvo trumpalaikiai, analizuoti nedideli rotavirusų bandinių kiekiai, tyrimai atlikti mažuose regionuose, tyrimų metu taikytos skirtingos metodikos, todėl nebuvo galima visų šių tyrimų apibendrinti, daryti išvadų apie rotavirusų genotipų paplitimo ypatumus skirtingais rotavirusinės infekcijos sezonais.

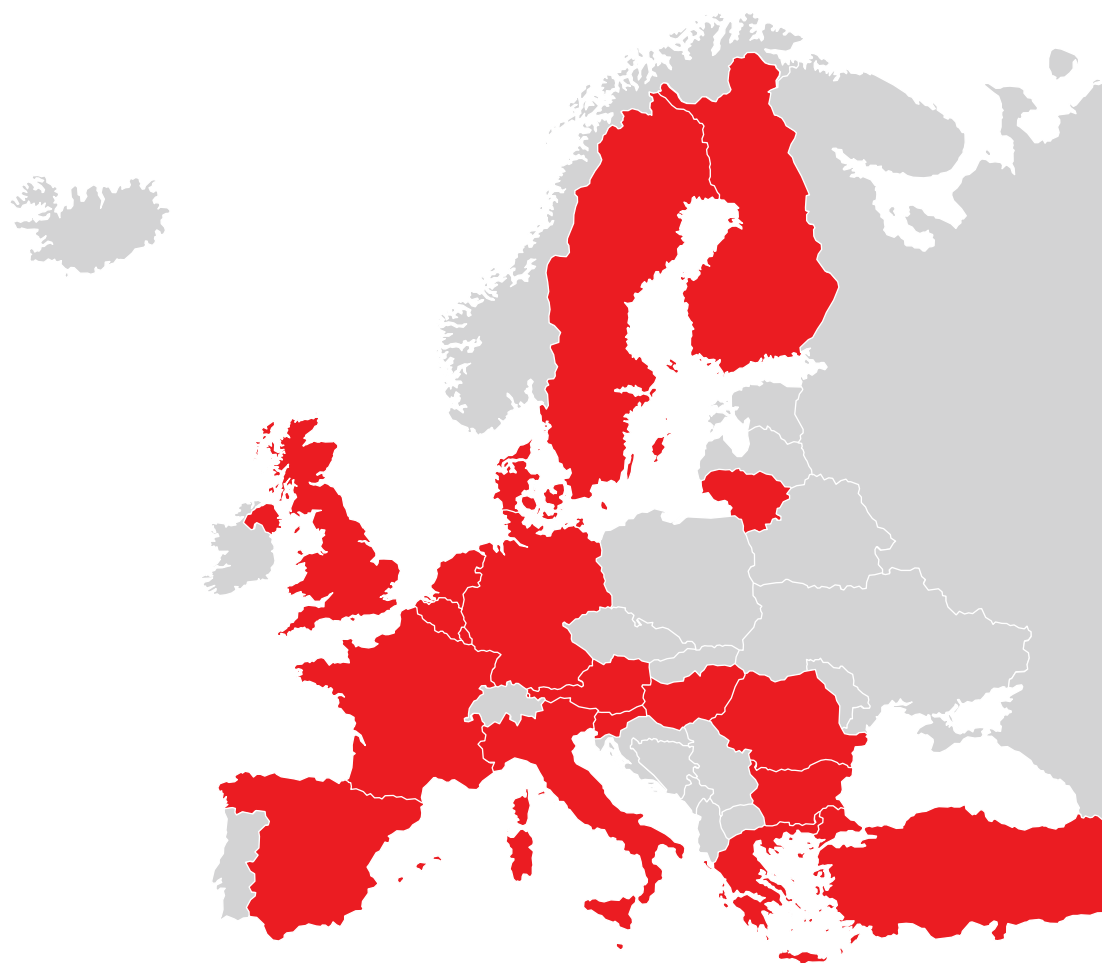
*EuroRotaNet* projektas sujungė įvairių Europos šalių laboratorijas, kuriose buvo genotipuojami šalyje cirkuliuojantys rotavirusai. Atsižvelgiant į tai, kad *EuroRotaNet* yra laboratorijų tinklas, iškelti šie pagrindiniai projekto tikslai: 1) sukurti efektyvius rotavirusų tipavimo (G ir P) metodus ir kontroliuoti šių metodų efektyvumą, atsižvelgiant į rotavirusų padermių pasikeitimus dėl taškinių mutacijų akumuliacijų ir genų persigrupavimo; 2) surinkti išsamius rotavirusų molekulinės epidemiologijos duomenis Europoje (analizuojant rotavirusų bandinius, surinktus įvairiose Europos šalyse per kelis RVI sezonus) ir sekti dažniausiai pasitaikančių bei naujų rotavirusų padermių paplitimą Europoje; 3) šalyse, kuriose pradėtas visuotinis kūdikių skiepijimas RV vakcinomis, stebėti vakcinacijos daromą įtaką RV genotipams plisti ar naujoms padermėms atsirasti.

*EuroRotaNet* projektui vadovauja tarptautinį pripažinimą pelnę virusologai prof. *Jim Gray* ir dr. *Miren Iturriza-Gomara*, atstovaujantys Jungtinės Karalystės Sveikatos apsaugos agentūrai Londone (*Health protection agency, HPA, London*). Nuo 2007 m. tinklo veikloje dalyvavo 11 Europos šalių (Danija, Suomija, Prancūzija, Vokietija, Vengrija, Italija, Olandija, Slovėnija, Ispanija, Švedija ir Jungtinė Karalystė), vėliau (2008 m.) prisijungė Belgija, Bulgarija, Lietuva ir dar vėliau (2009 m.) Graikija, Rumunija, Austrija ir Turkija (1 pav.).

Kiekviena projekte dalyvaujanti šalis skirtingų RVI sezonų metu rinko ir genotipavo rotavirusų bandinius, gautus rezultatus perkėlė į vieną bendrą *EuroRotaNet* tinklo duomenų bazę. Kiekvienos šalies tiriamųjų bandinių kiekis apskaičiuotas taip, kad reprezentatyviai atspindėtų šalyje cirkuliuojančius rotavirusus. Visi bandiniai buvo tiriami pagal vieną bendrą genotipavimo algoritmą, todėl vėliau gautus skirtingų šalių rezultatus galima apibendrinti ar lyginti tarpusavyje.

*EuroRotaNet* tinklo veikla, prasidėjusi 2007 m., tęsiasi iki šiol. Šiuo metu yra surinkti septynių rotavirusinės infekcijos sezonų duomenys. Projekto metu gauti rezultatai publikuoti dviejuose moksliniuose straipsniuose [21, 22].

**1 paveikslas.** *EuroRotaNet* projekte dalyvaujančių šalių (pažymėtos raudonai) žemėlapis



## 2. DARBO TIKSLAS

Nustatyti cirkuliuojančių rotavirusų genotipų įvairovę bei šių genotipų sukeltos infekcijos klinikinius ypatumus.

## 3. DARBO UŽDAVINIAI

1. Įvertinti cirkuliuojančių rotavirusų genotipų įvairovę skirtingų sezonų metu, tiriant vaikų, hospitalizuotų dėl rotavirusinės infekcijos, išmatų bandinius.
2. Palyginti Lietuvos rotavirusų genotipavimo rezultatus su *EuroRotaNet* projekte dalyvaujančių Europos šalių rezultatais.
3. Įvertinti potencialų dviejų rotaviruso vakcinų efektyvumą Lietuvos vaikams.
4. Įvertinti rotavirusinės infekcijos sunkumo priklausomybę nuo ligą sukeliančio rotaviruso genotipo.

## 4. LITERATŪROS APŽVALGA

### 4.1. Literatūros paieška

Mokslinių publikacijų disertacijos tema buvo ieškota “*PubMed*” duomenų bazėje. Įvedus angliškus raktinius žodžius: *rotavirus*, *rotaviral infection*, *rotavirus gastroenteritis*, iš viso rastos 11888 publikacijos (paieška paskutinį kartą atnaujinta 2014-09-04). Papildomai į šią paiešką įvedus anglišką raktažodį *Lithuania*, iš viso liko 2 straipsniai (atmetus publikacijas disertacijos tema), nagrinėjantys RVI klinikinius ir gydymo ypatumus. Tokia didelė mokslinių straipsnių iš viso pasaulio gausa ir publikacijų iš Lietuvos stoka dar kartą pabrėžia disertacijos temos aktualumą.

Dėl ypatingai didelės straipsnių rotavirusinės infekcijos tema gausos, siekiant apžvelgti disertacijos temai aktualiausius ir svarbiausius straipsnius, toliau mokslinių publikacijų paieška buvo apribota dviem kryptimis, t.y. molekulinė rotavirusų epidemiologija Europoje ir klinikinio RVI sunkumo vertinimas. Kituose literatūros apžvalgos skyriuose cituojamos tos mokslinės publikacijos, kurios, autorės nuomone, yra pačios svarbiausios. “*PubMed*” duomenų bazėje paieška vykdyta dviem etapais:

#### I etapas.

Publikacijų apie Europos molekulinės rotavirusų epidemiologijos duomenis paieška. Ji buvo vykdoma, naudojant šiuos angliškus raktinius žodžius: *rotavirus*, *strain*, *serotype*, *genotype*, *molecular epidemiology*, *distribution*, *diversity*, *circulation*, *surveillance*, *country*, *Europe*. Tuomet papildomai buvo pasirinkti šie apribojimai: *species: humans; languages: english, german*. Iš viso gauti 775 moksliniai straipsniai, nagrinėjantys rotavirusinę infekciją Europoje. Buvo išanalizuotos visų šių straipsnių santraukos, atrenkant tas publikacijas, kuriose nagrinėjami žmones infekuojantys rotavirusų tipai, jų paplitimas, cirkuliacijos ypatumai. Į apžvalgą įtraukti tik tie straipsniai, kuriuose nagrinėjami ne mažiau kaip 50 rotavirusų bandinių tipavimo rezultatai. Iš viso atrinktos 25 mokslinės publikacijos, kuriose nagrinėjami rotavirusų G-tipai, bei 34 publikacijos, kuriose pateikiami G ir P tipų duomenys.

#### II etapas.

Publikacijų apie klinikinį RVI sunkumo vertinimą paieška. Straipsnių buvo ieškoma vartojant šiuos angliškus raktinius žodžius: *rotavirus*, *rotaviral infection*, *rotavirus gastroenteritis*, *diarrhea*, *vomiting*, *fever*, *hospitalization*, *clinical features*, *symptoms*, *severity*, *clinical score*, *Vesikari score*. Tuomet papildomai buvo pasirinkti šie apribojimai: *species: humans; languages: english*,

german; publication dates: 15 years; ages: child birth to 18 years. Iš viso gautos 2552 publikacijos, iš kurių liko 74, atmetus visas tas, kurių pavadinime arba santraukoje nebuvo šių raktinių žodžių *genotype OR genotypes OR severity OR clinical score*. Visi šie straipsniai buvo perskaityti ir išnagrinėti.

Literatūros apžvalga buvo papildyta informacija iš Lietuvoje publikuojamų leidinių, buvo naudojami duomenys iš ULAC ataskaitų, EpiNorth bei ECDC.

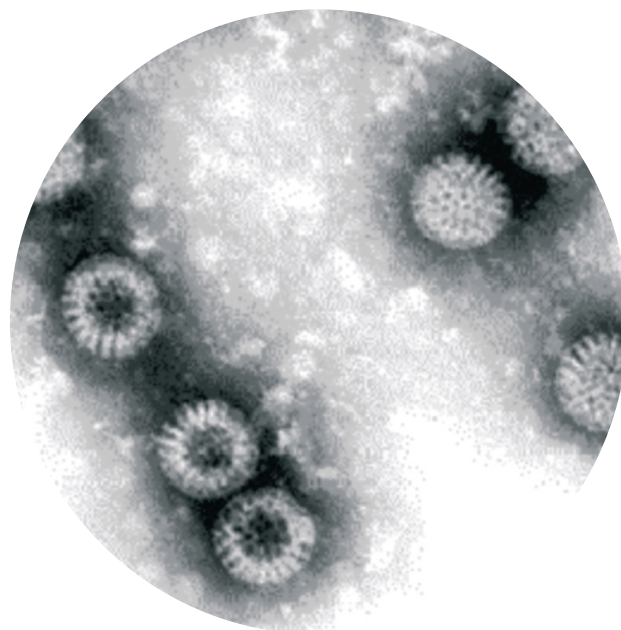
## 4.2. Rotaviruso atradimas ir jo sukeliamų ligų našta visuomenei

### 4.2.1. Rotaviruso atradimas

Nuo seno viduriavimas yra viena dažniausių vaikų patologijų, tačiau iki atrandant rotavirusus, vaikų viduriavimo priežastį pavykdavo nustatyti tik 10-30 proc. atvejų [23]. Manoma, kad tokį mažą viduriavimų etiologijos patvirtinimo dažnį sąlygojo tiek ribotos bakteriologinių tyrimų galimybės, tiek ir tai, kad dalis šių susirgimų buvo ne bakterinės kilmės.

Rotavirusas buvo atrastas 1973 m., kai Bishop R. ir bendraautorai, elektroniniu mikroskopu tyrinėdami viduriuojančių vaikų dvylikapirštės žarnos epitelį, aptiko virusą, kuris vėliau dėl savo į rato stebulę panašios išvaizdos buvo pavadintas rotavirusu (lot. *Rota* = ratas), (2 pav.) [24]. Šis atradimas paskatino naują virusinės kilmės viduriavimų etiologijos tyrimų bangą, sudarė prielaidas kurti specifines profilaktikos priemones.

**2 paveikslas.** Elektroninė A grupės rotavirusų mikrografija atlikta, naudojant kūdikio, sirgusio RVI, išmatų suspensiją. Matavimo juostelė - 100 nm. Nuotrauka panaudota, gavus dr. *M. Iturizza-Gomara* leidimą (Jungtinės Karalystės Sveikatos apsaugos agentūra, Londonas).



#### **4.2.2. RVI paplitimas ir našta visuomenei**

Ūminis gastroenteritas yra antras (po pneumonijos) pagal dažnumą vaikų susirgimas visame pasaulyje [25]. Nuo to laiko, kai buvo atrastas rotavirusas, iki šių dienų pripažįstama, jog būtent jis yra pats dažniausias patogenas, sukeliantis sunkų ūminį gastroenteritą vaikams, o ypač kūdikiams, visame pasaulyje [2, 26].

Nepriklausomai nuo socioekonominės padėties ar šalies, kurioje gyvena, beveik kiekvienas pasaulio vaikas iki penkerių metų amžiaus bent kartą persirgs RVI [27, 28]. Kasmėt pasaulyje užregistruojama apie 527 tūkst. vaikų iki 5 metų amžiaus mirčių, tai sudaro maždaug 1440 mirčių kasdieną. Apie 99 proc. visų mirčių dėl rotavirusinės infekcijos yra registruojama besivystančiose šalyse, daugiausia Pietryčių Azijoje ir Subsacharinėje Afrikoje [1, 29, 30]. Pats didžiausias mirtingumas 100-1000 mirčių 100 000 gyventojų yra registruojamas Afganistane, Pakistane ir beveik visose Subsacharinės Afikos šalyse [1]. Industrinėse valstybėse mirtys dėl RVI yra labai retos, mirtingumas 100 000 gyventojų yra mažesnis nei 10. Nors sergamumas RVI tiek besivystančiose, tiek išsivysčiusiose šalyse yra labai panašus, mirtingumo rodiklių skirtumas siejamas su greitesne kvalifikuota medicinine pagalba (ypač rehidracine terapija) industrinėse šalyse [29].

Nepaisant to, jog mirtys dėl RVI industrinėse šalyse yra retos, problema yra aktuali dėl didelio sergamumo RVI ir milžiniškų ekonominių nuostolių, kuriuos lemia dažni sergančiųjų vizitai pas gydytojus, hospitalizacijos bei tėvų nedarbingumas [12, 31]. Apskaičiuota, kad vien Europos Sąjungos valstybėse kasmėt RVI suserga apie 3,6 mln. vaikų iki 5 metų amžiaus, 87 tūkst. iš jų prireikia gydymo ligoninėje ir beveik 700 tūkst. kreipiasi į gydytojus [3].

Rotavirusinės infekcijos žalą visuomenei dar labiau didina hospitalinė RVI [31-34]. Apskaičiuota, jog Europoje kas ketvirtam vaikui iki 5 metų amžiaus, hospitalizuotam dėl visuomenėje įgyto viduriavimo, tenka 1 hospitalinė RVI [35]. Ligoninėje įgyta RVI yra diagnozuojama įvairaus amžiaus vaikams, tačiau kūdikiams ji pasitaiko dažniau nei vaikams virš 12 mėn. amžiaus [36]. Hospitalinė RVI prailgina vaikų gulėjimą ligoninėje nuo 4 iki 12 dienų [31]. Visi šie aspektai sąlygoja dar didesnius ekonominius nuostolius ir daro neigiamą įtaką vaikų ir visos visuomenės sveikatai.

#### **4.2.3. RVI ir gyvenimo kokybė**

Rotavirusinė infekcija daro žalą ne tik visuomenės sveikatai, bet ir neigiamai veikia kiekvienos šeimos gyvenimo kokybę. Mokslinėje literatūroje atsiranda vis daugiau darbų, nagrinėjančių šią temą. Apklausus tėvus, kurių vaikai sirgo rotavirusine infekcija, paaiškėjo, kad beveik visi jautė didelį nerimą dėl vaiko svei-

katos (kuo sunkiau vaikas sirgo, tuo labiau jaudinosi tėvai), liga stipriai sutrikdė kasdieninę tėvų ir kitų šeimos narių veiklą [5, 6, 37]. Apie 90 proc. vaikų, sirgusių RVI, kentė skausmą, diskomfortą ir jautėsi nelaimingi [38].

Lietuvoje atlikta apklausa, kuria buvo siekiama išsiaiškinti tėvų, auginančių mažamečius vaikus, požiūrį į rotavirusinę infekciją [39, 40]. Apklausos metu sužinota, kad daugumos tėvų supratimas apie RVI yra netikslus ar net klaidingas. Kvalifikuotos informacijos tėvai gauna per mažai. Objektyvi tėvų nuomonė apie RVI susiformavo tik tada, kai jų vaikai persirgo šia liga. Net 87,1 proc. apklaustųjų manė, kad RVI yra labai rimtas susirgimas ir blogina šeimos gyvenimo kokybę.

#### **4.2.4. Skiepijimas rotaviruso vakcina – PSO prioritetas**

PSO, įvertinusi tai, kad RVI lemia didelį kūdikių ir mažų vaikų sergamumą pasaulyje bei dažną mirtingumą besivystančiose pasaulio šalyse, išskėlė prioritetą sukurti rotaviruso vakciną [41]. Pirmieji bandymai specifinės imunoprofilaktikos srityje prasidėjo nuo ankstyvų 1980–ųjų [42].

Pirmoji rotaviruso vakcina (RotaShield™) licencijuota 1998 m. Deja, pradėjus vaikus skiepyti šia vakcina, pastebėta, kad paskiepytųjų grupėje padažnėjo žarnų invaginacijų, todėl šios vakcinos vartojimas buvo nedelsiant nutrauktas [43, 44]. Pradėtos naujų vakcinų paieškos.

Nuo 2006 –ųjų metų dvi efektyvios ir saugios rotaviruso vakcinos (RotaRix™ ir Rotateq™) yra įregistruotos daugelyje pasaulio šalių (taip pat ir Lietuvoje), tačiau visuotinis kūdikių skiepijimas yra tik 53-jose iš jų [45]. Pasaulyje atlikta daug vakcinų veiksmingumo ir efektyvumo tyrimus apibendrinančių mokslinių darbų, įrodančių, jog rotavirusų vakcinos efektyviai sumažina sergamumą bei mirtingumą, sąlygotą RVI [12-15]. PSO pripažįsta, kad abi rotaviruso vakcinos yra saugios ir efektyvios, puikiai apsaugančios vaikus nuo ligos, sukeltos penkių pačių dažniausių RV genotipų, todėl rekomenduoja įtraukti rotaviruso vakcinas į kiekvienos šalies Nacionalines skiepų programas [46].

Nepaisant didžiulės vakcinų sėkmės, RVI vis tiek lieka aktuali pediatriinė problema, nes daugelyje valstybių iki šiol nėra visuotinio kūdikių skiepijimo, sergamumas išlieka didelis, o besivystančiose šalyse, kur medicininė priežiūra sunkiai prieinama, iki šiol miršta daug vaikų [47, 48].

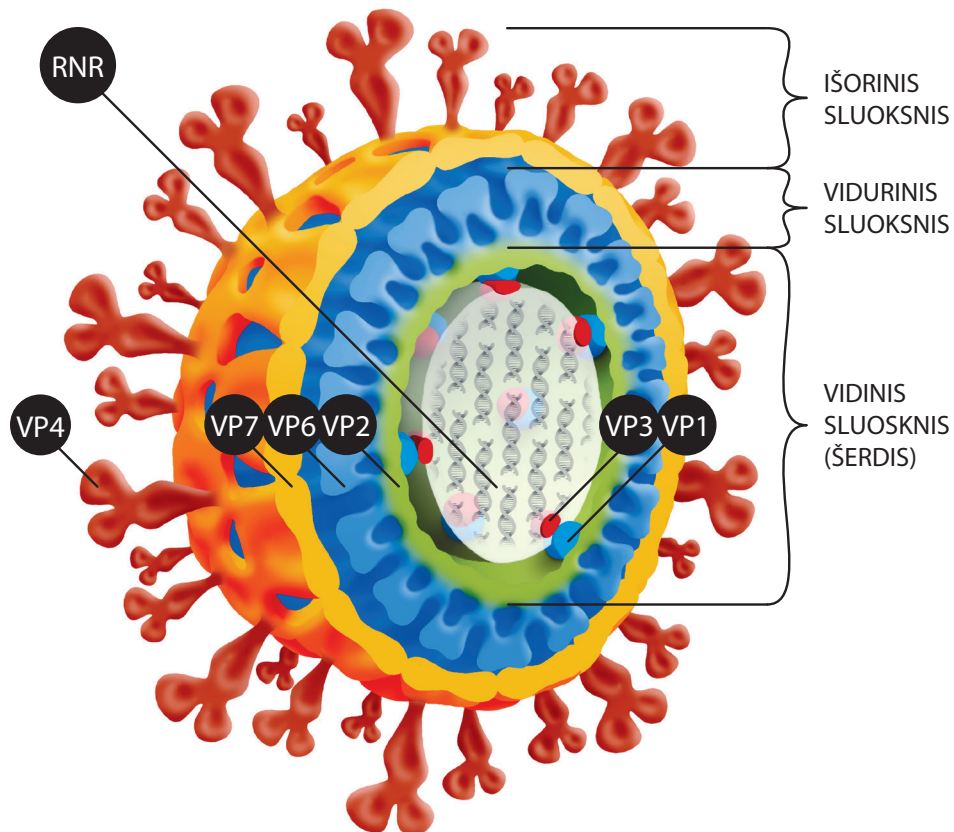
### **4.3. Rotavirusų struktūra ir klasifikacija**

Rotavirusai (RV) priklauso *Reoviridae* virusų šeimai, *Sedoreovirinae* genčiai. Virusų genomai yra sudaryti iš 11 dvispalvės RNR segmentų, kurie koduo-



ja šešis struktūrinius (VP1-VP4, VP6 ir VP7) ir šešis nestruktūrinius baltymus (NSP1-NSP6). Virionas yra ikosaedro formos, vidutiniškai 70 nm dydžio, sudarytas iš trislukšnės baltyminės kapsulės. Vidiniame sluoksnyje (šerdyje) yra VP1, VP2 ir VP3 baltymai, kurie apsupa viruso genomą, viduriniame sluoksnyje yra VP6 baltymas, o išoriniame – išsidėstę VP4 ir VP7 baltymai. Supaprastinta rotaviruso struktūra pavaizduota 3 paveiksle.

**3 paveikslas.** Supaprastinta rotaviruso struktūra



Pagal antigenines VP6 baltymo savybes, rotavirusai yra skirstomi į aštuonias grupes, žymimas nuo A iki H [49]. Infekcijas žmonėms dažniausiai sukelia A grupės rotavirusai, tačiau retkarčiais aptinkami B ir C grupės virusai. Kitų grupių (D, E, F, G, H) rotavirusai iki šiol aptikti infekavę įvairius gyvūnus [50, 51].

Pagal VP7 (G-tipo antigeną) ir VP4 (P-tipo antigeną) baltymus, esančius išoriniame viruso kapsulės sluoksnyje, A grupės rotavirusai yra skirstomi į serotipus arba genotipus. Rotavirusų serotipai yra nustatomi, taikant serologinius metodus, t.y. naudojant VP7 ir VP4, neutralizuojančius antikūnus. Rotavirusų genotipai yra nustatomi, taikant molekulinės biologijos metodus. Laikui bėgant, rotavirusų serotipavimas buvo visiškai pakeistas genotipavimu, nes tik nedaugelis mokslinių laboratorijų turėjo tinkamų imunologinių reagentų rotavirusams serotipuoti, o molekulinės biologijos metodai darėsi vis priimtinesni ir modernesni [52].

Dėl segmentinės viruso genomo struktūros ir galimo genų persigrupavimo rotavirusai teoriškai galėtų sudaryti apie 800 skirtingų G ir P tipų kombinacijų [7, 8]. Realiame gyvenime, įvairių rotavirusų padermių yra randama kur kas mažiau, nei jų galėtų būti. Šiuo metu pasaulyje yra aptikti 27 skirtingi G ir 37 P tipai, iš jų tik 12 G ir 15 P tipų buvo rasti infekavę žmones [9-11].

Pagrindiniai genetiniai mechanizmai, kurie didina cirkuliuojančių RV įvairovę, yra taškinių mutacijų akumuliacija (tuomet pasikeičia antigeninės RV savybės ir tokiais atvejais dažnai nepavyksta identifikuoti viruso serotipo ar genotipo) ir rotavirusų genų persigrupavimas (rotavirusai gali persigrupuoti tarp dažniausių rotavirusų genotipų, infekuojančių žmones, arba tarp žmonių ir zoonotinių RV padermių).

Įvairūs žinduoliai yra reikšmingas rotavirusų rezervuaras. Pasitaiko, kad zoonotiniai rotavirusai tiesiogiai infekuoja žmones, tačiau zoonotinės rotavirusų padermės žmonių populiacijoje dažniausiai neišplinta, nes šie rotavirusai prastai dauginasi žmonių organizme ir retai kada juos perduoda žmogus žmogui. Didesnę tikimybę išplisti tarp žmonių zoonotiniai rotavirusai turi tuomet, kai RV susiformuoja persigrupavęs tarp žmones infekuojančios ir zoonotinės RV padermės. Lemiantis faktorius persigrupavusiems rotavirusams formotis yra mišri rotavirusinė infekcija, t.y. kai viena šeimininko ląstelė yra užkrečiama dviem skirtingais rotavirusais. Europoje mišrių RV infekcijų dažnis nėra didelis (apie 5 proc.), ir persigrupavusių rotavirusų tarp žmonių ir zoonotinių RV padermių pasitaiko, tačiau jų yra labai mažai, priešingai nei tropinėse ar subtropinėse šalyse, kur persigrupavę ar zoonotiniai RV aptinkami neretai, o mišrių infekcijų dažnis siekia apie 20 proc. [22, 53, 54].

Analizuojant šiandien turimus A grupės rotavirusų molekulinės epidemiologijos duomenis, manoma, kad zoonotinėms rotavirusų padermėms priklauso šie G ir P tipai: G3 (dažnai infekuoja žmones, tačiau aptinkami ir kačių, šunų, beždžionių, kiaulių, pelių, triušių ir arklių organizmuose), G5 (dažniausiai infekuoja kiaules ir arklius), G6, G8, G10 (infekuoja galvijus), G9 (infekuoja kiaules ir avis), G14 (infekuoja arklius), P[5], P[6] ir P[19] (aptinkami kiaulių organizme), P[9] (infekuoja kates), P[11] (galvijus), P[14] (randamas kiaulių ir triušių organizme).

Nepaisant didelės rotavirusų įvairovės ir jų gebėjimo formuoti naujus, persigrupavusius rotavirusus, šiuo metu pasaulyje dominuoja penki pagrindiniai RV genotipai: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8] [55].

Nuo 2008-ųjų metų įdiegta dar viena, nauja, rotavirusų klasifikacijos sistema, kuri rotavirusus klasifikuoja pagal visus 11 rotavirusų genomo segmentų [52]. Ši klasifikacija naudojama moksliniais tiriamaisiais tikslais, kad būtų

galima išsamiai įvertinti genetinę rotavirusų įvairovę, jų evoliucijos dinamiką ir genetinį ryšį tarp cirkuliuojančių RV padermių.

#### **4.4. Molekulinė A grupės rotavirusų epidemiologija**

##### **4.4.1. Rotavirusų tipavimo istorija**

Pirmieji darbai, nagrinėjantys rotavirusų serotipus ir jų įvairovę prasidėjo beveik prieš 40 metų, netrukus po to, kai buvo atrastas rotavirusas. *Bishop R.* kartu su bendraautorais nagrinėjo vaikų, hospitalizuotų vienoje Melburno (Australijos) ligoninių ir sirgusių rotavirusinė infekcija, išmatų bandinius. Rotavirusų bandiniai buvo serotipuojami, naudojant ELISA metodą [56]. Vėliau pasirodė ir kitų rotavirusų serotipus nagrinėjančių mokslinių publikacijų iš Jungtinių Amerikos Valstijų [57-59], Meksikos [60], įvairių Europos šalių [61-64], Azijos [65], Afrikos [66]. Visi šie moksliniai darbai parašyti tada, kai serologiniais metodais buvo identifikuojamas tik G tipas (G1- G4). Šių pirmųjų epidemiologinių tyrimų dėka buvo nustatyta, kad G1 rotaviruso tipas dominuoja beveik visose pasaulio šalyse (kuriose buvo atlikti tyrimai), išskyrus Bangladešą, kuriame G1 tipas buvo trečias pagal dažnį po G4 ir G2 [65]. Reikia pabrėžti, kad daugelio šių ankstyvųjų seroepidemiologinių tyrimų metu rastas didelis netipuojamų (t.y. kai nepavyksta nustatyti rotaviruso tipo) rotavirusų padermių skaičius, pvz. Estijoje, Bangladeše jis siekė beveik 50 proc., Meksikoje – 33 proc. Australijoje ir JAV – apie 25 proc. Toks didelis netipuojamų padermių skaičius galėjo būti dėl mažo naudotų laboratorinių metodų jautrumo arba todėl, kad netipuojami RV galėjo būti kitų, ne G1-G4 tipų, ypač tuose regionuose, kuriuose vėliau molekulinis rotavirusų tipavimas atskleidė daug didesnę rotavirusų padermių įvairovę.

Tobulėjant laboratorinės diagnostikos metodams, serologinius G tipavimo tyrimus papildė molekuliniai P tipavimo metodai. Pasirodė pirmosios publikacijos apie rotavirusų genotipavimą [67-72]. Tuo metu, remiantis atliktų tyrimų duomenimis, buvo daroma išvada, kad pasaulyje G1 - G4 bei P[4] ir P[8] yra patys dažniausi G ir P tipai, sukeliantys infekcijas žmonėms, o G1P[8], G2P[4], G3P[8] ir G4P[8] - pačios dažniausios G ir P tipų kombinacijos. Vėliau, plečiantis molekulinės diagnostikos galimybėms, paaiškėjo, kad be šių keturių pagrindinių genotipų, pasaulyje rotavirusų padermių įvairovė yra labai didelė ir ne visuose pasaulio regionuose šie genotipai dominuoja.

Molekulinės rotavirusų epidemiologijos tyrimai, prasidėję vos nuo kelių mokslinių publikacijų, šiandien yra aktualūs visame pasaulyje, vien „*Pubmed*“ duomenų bazėje publikuojama apie 6000 mokslinių darbų, nagrinėjančių rotavirusų genotipų įvairovę ar genotipavimo subtilybes.

#### 4.4.2. Rotavirusų genotipų įvairovė Europoje

Pirmųjų rotavirusų tipavimo darbų Europoje apžvalga, kuomet buvo identifikuojamas tik G-tipas, yra pateikiama 1 lentelėje. Apibendrinus šių tyrimų rezultatus, galima teigti, kad G1-G4 tipai iki 2000-ųjų metų buvo dominuojantys rotavirusų tipai Europoje. Nors rotavirusų tipų paskirstymas skyrėsi skirtingų sezonų metu, beveik visose šalyse (išskyrus Ispaniją, Prancūziją ir vieną sezoną Suomiją) G1 buvo pagrindinis rotavirusų tipas visose Europos šalyse. Šias tendencijas patvirtina ir *Gerna G.* su bendraautoriais atliktas darbas, kurio metu buvo ištirta apie 800 rotavirusų bandinių iš kelių Europos valstybių [73]. Pats pagrindinis rotavirusų tipas buvo G1 (65 proc.), antras pagal dažnį – G4 (19 proc.), o G2 ir G3 – po 3 ir 1 proc. Apie 12 proc. visų ištirtų rotavirusų buvo netipuojami. Daugelyje pirmųjų rotavirusų tipavimo darbų dažnai yra nurodomas gana didelis netipuojamų rotavirusų bandinių skaičius, pvz., Estijoje jis siekė beveik 50 proc. [64], Italijoje, Slovėnijoje – apie 30 proc. [74], Ispanijoje, Italijoje – apie 20 proc. [75, 76].

Nuo 2000-ųjų metų daugelyje Europos valstybių G1 išliko pagrindiniu rotavirusų tipu, tačiau Belgijoje 2000-2001 metais G9 buvo dominuojantis RV tipas ir sudarė 44,6 proc. visų RV padermių, o 2002-2003 metais G9 jau siekė 51,5 proc. [77]. Apie 2000-uosius metus didesnis nei įprastai G9 dažnis užfiksuotas ir kitose valstybėse: Italijoje, Slovėnijoje, Vengrijoje, tačiau jis nebuvo dominuojantis RV tipas [74, 78-80].

Mišrių (t.y. kai vieną pacientą infekuoja skirtingi rotavirusų tipai) G tipų infekcijų dažnis įvairiose Europos šalyse buvo mažas. 1997-1998 metais Vengrijoje mišrios infekcijos sudarė 6,1 proc., visose kitos Europos šalyse šis dažnis neviršijo 3,5 proc. (1 lentelė).

**1 lentelė.** A grupės rotavirusų pasiskirstymas įvairiose Europos šalyse (mokslinių darbų, kuriuose identifiikuotas tik rotaviruso G tipas, apžvalga)

Šalis	Tyrimo laikotarpis	G tipas (proc.)										Mišrus RV
		G1	G2	G3	G4	G9	Kiti G-tipai*	Netipuojami RV**				
Airija [81]	1995-1998	G-tipai	15,5	1	10,9	nd	nd	nd	14,5	3		
	1999-2000	72	18,4	1,8	3	4,8	0	nd	nd	nd		
Belgija [77]	2000-2001	42	12,5	0	0,9	44,6	0	nd	nd	nd		
	2001-2002	66,1	2,6	1,7	4,3	23,5	1,8 (G6, G8)	nd	nd	nd		
	2002-2003	7,3	5,6	24,4	11,2	51,5	0	nd	nd	nd		
Estija [64]	1989-1992	35,6	4,8	3,8	6,1	nd	nd	49,7	nd	nd		
Ispanija [75]	1984-1997	44,5	6,6	1,9	25,4	nd	nd	21,6	nd	nd		
Ispanija [82]	1998-1999	18	1	1	69	11	nd	0	1			
	1999-2000	27	9	12	40	13	nd	0	0			
	2000-2001	71	24	0	3	3	nd	0	1			
	2001-2002	79	17	0	1	2	nd	0	1			
Italija [83]	1981-1988	74	2	0,3	10	nd	nd	11	0,8			
	1981-1984	44	21	9	21	nd	nd	2	1			
	1981-1985	71	13	0	13	nd	nd	2	1			
	1985-1989	81	2	<1	8	nd	nd	8	nd			
Italija [76]	1993-1994	50,4	10,5	2,2	13,7	0,5	0,7 (G6)	21,7	nd			
Italija [72]	1990-1994	41	0,6	0,6	42,2	1,7	nd	14	nd			
Italija [78, 79]	1999-2000	43	0	2	34	19	nd	1	1			
Izraelis [58]	1987	54	10	0	19	nd	nd	16	nd			

**1 lentelė.** (tęsinys)

Šalis	Tyrimo laikotarpis	G tipas (proc.)								Mišrus RV
		G1	G2	G3	G4	G9	Kiti G-tipai*	Netipuojami RV**		
Jungtinė Karalystė [83]	1983-1988	68	25	20	12	nd	nd	3	nd	
	1983-1993	45	18	15	15	nd	nd	7	nd	
Jungtinė Karalystė [84]	1984-1990	52	9	3	21	nd	nd	3	nd	
	1986-1987	106	87	4	4	3	nd	3	nd	
Jungtinė Karalystė [85]	1989-1990	30,1	12,7	1,2	56	nd	0	nd	nd	
	1990-1991	58,8	16,4	12,1	11,5	nd	1,2	nd	nd	
	1991-1992	56,8	2,1	9,6	29,5	nd	2,1 (G8)	nd	nd	
Jungtinė Karalystė [61]	1983-1988	54	20	16	9	nd	2	nd	nd	
Olandija [83, 86]	1990	76	1	2	17	nd	nd	4	nd	
Prancūzija [63]	1997-1998	28,8	6,5	1,8	60	0	0	1,8	1,2	
Slovėnija [74]	2001-2002	37,4	0	0	6,1	28,3	0	27,3	1	
Suomija [87]	1986-1987	97,1	0	0	0,8	nd	nd	2,1	nd	
	1987-1988	72,5	12,5	1,2	0	nd	nd	13,8	nd	
	1988-1989	12,7	0,6	1,2	82,4	nd	nd	3	nd	
	1989-1990	51,6	1,2	0	34	nd	nd	13,2	nd	
Suomija [62]	1993-1994	70	0	1	26	nd	nd	3	nd	
	1994-1995	95	1	0	2	nd	nd	2	nd	
Švedija [88]	1981	48,5	22,7	21,2	2,6	nd	nd	nd	nd	
	1997	58	5	0	16	nd	nd	nd	nd	

**1 lentelė.** (tęsinys)

Šalis	Tyrimo laikotarpis	G tipas (proc.)										Mišrus RV		
		G1	G2	G3	G4	G9	Kiti G-tipai*	Netipuojami RV**						
Vengrija [89]	1984-1987	98	0	0	0	nd	nd	0	2					
	1987-1988	67	2	3	22	nd	nd	5	2					
	1988-1989	62	8	4	19	nd	nd	3	2					
	1989-1990	80	1	1	2	nd	nd	16	1					
	1990-1991	83	7	0	2	nd	nd	8	0					
	1991-1992	94	3	0	2	nd	nd	0	1					
Vengrija [90]	1994-1999	64	16	1,5	1,5	>0,1	1,4 (G6)	13,2	2,4					
Vengrija [80]	1992-1993	67,3	0,7	2,7	22	0	0	4,7	2,7					
	1993-1994	68,8	6,3	0	19,8	0	0	2,6	2,6					
	1994-1995	86,1	0,9	0,4	5,2	0	0	7	0,4					
	1995-1996	59,3	17,8	5,6	0,5	0	2,3	13,9	0,9					
	1996-1997	35,9	42,2	0,5	1,6	0	1,6	17,5	1,6					
	1997-1998	77,2	2,2	0,9	0,9	0,4	1,8	10,5	6,1					
Vokietija [91]	1998-1999	79,7	1,8	1,4	1,4	0	2,8	9,7	3,2					
	1999-2000	50,7	7,1	1,2	8,1	13,5	0,9 (G6)	15,2	3,3					
	2001-2002	62	0	1	3	5	0	29	nd					
Europa [73]	1981-1988	65	3	1	19	nd	nd	12	1					

\*Skiausteliuose nurodyti dažniausiai pasitaikantys kiti rotavirusų G tipai

\*\* Netipuojami RV šiuo atveju reiškia, kad tyrimo metu nepavyko identifikuoti rotaviruso G tipo

Praėjusio amžiaus devintame dešimtmetyje Europoje pradėti rotavirusų G ir P tipavimo tyrimai, iš pradžių rotavirusų tipai buvo nustatomi serologiniais metodais, o vėliau juos pakeitė molekuliniai metodai. Netrukus po to, kai buvo paskelbta G ir P rotavirusų tipus nagrinėjančių darbų, nustatyta, kad ne tik Europoje, bet ir Šiaurės Amerikoje, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje cirkuliuoja tos pačios dažniausios G ir P tipų kombinacijos: G1P[8], G2P[4], G3P[8] ir G4P[8] [92]. Rotaviruso G9 tipas pirmą kartą žmonių populiacijoje identifikuotas 1983 m., jis buvo aptiktas JAV [93]. Vėliau, devintojo dešimtmečio pabaigoje, jis išplito Europoje ir šiuo metu G9P[8] priklauso pačių dažniausių, žmones infekuojančių, RV genotipų grupei [94, 95]. Mokslinių publikacijų apibendrinimas apie rotavirusų G ir P tipų pasiskirstymą Europoje pateiktas 2 lentelėje.

Rotavirusų tipavimo tyrimai, pateikti 2 lentelėje, buvo atlikti vadovaujantis skirtingomis metodikomis (skyrėsi imčių dydis, tyrimo laikotarpiai, laboratoriniai rotavirusų tipavimo metodai ir kt.), todėl negalima daryti konkrečių išvadų, tačiau bendros rotavirusų paplitimo tendencijos yra matomos. Penki pagrindiniai rotavirusų genotipai (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ir G9P[8]) sudaro didžiąją dalį visų identifikuotų rotavirusų padermių visose Europos šalyse. Net toje pačioje šalyje rotavirusų genotipų paplitimas gali skirtis skirtingais sezonais. Airija ir Danija iš kitų Europos šalių išsiskiria tuo, kad kelis sezonus iš eilės šiose šalyse iš viso neaptikta G3P[8] rotavirusų genotipo [81, 96, 97]. Šio genotipo nerasta ir Bulgarijoje, Slovėnijoje, Portugalijoje bei Šveicarijoje, tačiau publikacijose pateikti tik vieno sezono duomenys [98-100]. Vis didėjantis G9P[8] genotipo dažnis nurodomas publikacijose iš Vengrijos: 1992-2000 metais G9P[8] dažnis buvo 6,7 proc, kitą sezoną – 23,2 proc. o 2002-2003 metais jau siekė 46,7 proc. ir buvo dominuojantis to sezono genotipas [80, 101, 102]. Kitose Europos šalyse didelis G9P[8] dažnis aptiktas 2005-2007 metais: Prancūzijoje jis sudarė 25,5 proc., Bulgarijoje - 34,3 proc., Ispanijoje – 40 proc., o Lenkijoje jis siekė 71,1 proc. [98, 103-105]. Pats didžiausias užregistruotas G9P[8] genotipų skaičius buvo 2006 metais Portugalijoje, šis genotipas sudarė 90 proc. visų indentifikuotų RV padermių [106]. Atliekant šį tyrimą, iš vis nerasta G2P[4] ir G4P[8] rotavirusų, o G1P[8] ir G3P[8] identifikuoti 4,3 ir 3,8 proc. atvejų. Autoriai daro prielaidas, kad toks didelis G9 rotavirusų paplitimas galėtų būti dėl to, kad G9 rotavirusai tuo metu neseniai buvo išplitę Portugalijoje, nebuvo susiformavęs visuomenės imunitetas, todėl imlumas šio tipo RV infekcijai buvo didelis. Kadangi šie rezultatai gauti analizuojant tik vieno sezono duomenis ir nėra ankstesnių RV paplitimo tyrimų, ši išvada turėtų būti vertinama kritiškai.

Danijoje 2000-2002 metais užregistruotas labai didelis (26,4 proc.) mišrių rotavirusų genotipų sukeltų infekcijų skaičius [97]. Tuo metu šis rodiklis



buvo pats didžiausias Europoje. Tais pačiais metais Danijoje aptikta ir daug kitų, ne penkių pagrindinių RV genotipų sukeltų infekcijų (17,6 proc.). Publikacijos autoriai daro prielaidą, kad šie rodikliai tokie dideli dėl to, kad buvo naudojami ypatingai jautrūs diagnostiniai metodai ir galbūt juos pritaikius kitose šalyse RV paplitimo rodikliai būtų panašūs. Tačiau autoriai taip pat neatmeta galimybės, kad didelis mišrių infekcijų skaičius galėjo būti gautas dėl to, kad kartais genotipavimo rezultatų vertinimas, ypač esant mišriai RVI, yra sudėtingas, todėl ne visuomet teisingas. Didelis mišrių RV genotipų sukeltų infekcijų skaičius vėliau buvo aptiktas ir Izraelyje (28,9 proc.) [107]. Daugelyje kitų Europos šalių mišrios infekcijos sudarė apie 5 proc. visų analizuotų atvejų (2 lentelė).

Iš dalies tipuojamų rotavirusų skaičius įvairiose Europos šalyse svyravo nuo 0 iki 33,9 proc. Didelis iš dalies tipuojamų RV padermių kiekis nustatytas tik keliose šalyse: Estijoje - 33,9 proc., Turkijoje – 29 proc., Slovėnijoje – 21 proc., Italijoje - 19,8 proc., Kroatijoje – 17 proc. [98, 108-110]. Šių šalių publikacijose pateikti tik trumpalaikių (dažniausiai vieno sezono) tyrimų duomenys, todėl neaišku, ar daug netipuojamų padermių yra dėl to, kad šalyje cirkuliuoja nauji, iki šiol neidentifikuoti rotavirusai, ar dėl to, kad buvo naudojami nepakankamai jautrūs diagnostiniai metodai.

Nors Europoje buvo atlikta nemažai rotavirusų padermes analizuojančių darbų, tačiau visi jie buvo atlikti, naudojant skirtingą metodiką, daugelio tyrimų apimtys buvo nedidelės, tyrimai atlikti tik tam tikruose mažuose regionuose, išnagrinėti tik vienerių metų rotavirusų genotipai, todėl turint vien šių tyrimų duomenis, išvadų apie rotavirusų padermių cirkuliacijos dėsningumus daryti negalima.

**2 lentelė.** A grupės rotavirusų pasiskirstymas įvairiose Europos šalyse (mokslinių darbų, kuriuose identifikuoti rotavirusų G ir P tipai, apžvalga)

Šalis	Tyrimo laikotarpis	G tipas (proc.)									
		G1P[8]	G2P[4]	G3P[8]	G4P[8]	G9P[8]	Kiti RV tipai*	Iš dalies tipuojami rotavirusai**	Mišrūs tipai		
Airija [81]	1995-1998	65	18	0,5	12	nd	nd	0	4		
Airija [96]	1997	19,5	46,3	0	3,3	0	6,5	1,6	22,9		
	1998	34,4	23,3	0	17,5	0	6,9 (G1P[4])	3,2	14,8		
Austrija [111]	1997-1998	74	0	1,8	8	nd	nd	16	2,7		
Bulgarija [98]	2005-2006	7,1	4,3	0	37,1	34,3	2,9	11,5	4,3		
Čekija [98]	2005-2006	35,1	5,9	4,8	25,0	6,9	5,8	13,4	3,2		
Danija [97]	1998	42,3	5,8	0	17,3	5,8	1,9	13,5	13,5		
	2000	15,8	26,3	0	1,8	8,8	17,6	7	22,8		
	2002	26,4	15,1	0	5,7	7,6	9,5 (G1P[4], G2P[8])	9,4	26,4		
Estija [108]	2007-2008	4	34,7	1,6	12,9	4	6,4	33,9	4		
Ispanija [112]	1996-1999	42,7	5,5	2	32,4	nd	nd	15,2	2		
Ispanija [113]	1996-2009	57,5	14,4	8,3	5,5	13,4	0,4	2,9	2,9		
Ispanija [104]	2005-2006	15,6	5,2	31	0	40	nd	3	6		
Italija [72]	1990-1994	38	1,9	0,9	51,9	2,8	3,7 (G1P[4])	0,9	0		
Italija [109]	2006-2007	24,3	23	0	2,6	9,9	12,5	19,8	14,8		
Izraelis [107]	2007-2008	49,1	6,5	8,3	0	9,3	11,1 (G1P[4])	nd	28,9		

**2 lentelė.** (tęsinys)

Šalis	Tyrimo laikotarpis	G tipas (proc.)									
		G1P[8]	G2P[4]	G3P[8]	G4P[8]	G9P[8]	Kiti RV tipai*	Iš dalies tipuojami rotavirusai**	Mišrūs tipai		
Jungtinė Karalystė [114]	1995-1996	56,9	17,9	6,3	11,6	0,1	7,2	nd	nd		
	1996-1997	86,5	1,9	4,2	4,2	1,7	1,5	nd	nd		
	1997-1998	73,1	15,9	0,4	4,7	3,7	2,3	nd	nd		
	1998-1999	92	3,9	0,3	1,9	1,3	0,6 (G9P[6], G1P[4])	nd	nd		
Jungtinė Karalystė [115]	1996	53	3	1	16	0	19 (G9P[6])	6,5	1		
Kroatija [98]	2005-2006	21,8	19,2	5,0	12,6	1,3	15	17	8,1		
Lenkija [103]	2006-2007	11,8	0	7,9	1,3	71,1	5,3	nd	2,6		
Norvegija [116]	2007-2008	51	1	20	5	14	1	0	2		
Olandija [117]	1996-1999	69,1	6,4	4,5	7,3	5,5	1,8 (G1P[9], G4P[6])	5,4	0		
Portugalija [106]	2006	4,3	0	3,8	0	90	nd	nd	nd		
Portugalija [99]	2007	4,8	68,6	0	0	14	1,6	3,8	5,3		
Prancūzija [118]	1995-1998	77,5	1,4	3,2	13,8	0	0	3,2	0,9		
	1997-1998	55,9	0,9	0	38,9	0,4	2,1 (G1P[4], G1P[6])	1,4	0,4		

**2 lentelė.** (tęsinys)

Šalis	Tyrimo laikotarpis	G tipas (proc.)									
		G1P[8]	G2P[4]	G3P[8]	G4P[8]	G9P[8]	Kiti RV tipai*	Iš dalies tipuojami rotavirusai**	Mišrūs tipai		
Prancūzija [119]	2001-2006	44	1,8	13,8	9,5	17,7	11,9	9,6	2,3		
Prancūzija [105]	2006-2009	59,2	5,9	3,2	2,2	25,1	1,4	0	3		
Slovėnija [98]	2005-2006	46,3	1,1	0	14,2	9,7	3,2	21	4,9		
Suomija [120]	2006-2008	62,9	7,8	3,6	9,5	12,1	0,2	1,9	1,9		
Šveicarija [100]	1997-1998	56	0	0	31	nd	nd	5	8		
Turkija [110]	2000-2002	18,7	2,2	1,1	29,7	2,2	13,2 (G2P[8], G4P[6])	29,7	3,3		
Vengrija [80]	1992-2000	46,8	15,1	2,8	11,3	6,7	11,3 (G6P[9], G4P[6])	0	6		
Vengrija [101]	2000-2001	13,7	0,5	0,4	0,5	23,2	0,4	5,9	2,1		
	2001-2002	66,1	5,4	0,3	2,6	10,9	3,5	6,4	4,8		
	2002-2003	29,1	2	1,7	7,7	46,7	2 (G3P[9], G4P[6], G6P[9])	7,6	3,2		
Vengrija [102]	2003-2006	23,6	5,1	3,2	21,3	40,9	5	4,2	0,1		
Vokietija [121]	1997-1998	77,7	1,2	1,8	16,7	nd	nd	0	1		
Vokietija [122]	2008-2009	20,8	3,8	39,9	15,8	17,3	0,6	0	1,8		

\*Skiausteliuose nurodomi dažniausiai pasitaikantys rotavirusų genotipai

\*\*Iš dalies tipuojami rotavirusai yra tie, kuriems nebuvo identifikuotas G arba P rotaviruso tipas

Kad būtų galima surinkti išsamią informaciją apie RV genotipus, cirkuliuojančius Europoje, 2007 sausio mėn. buvo sukurtas Europos rotavirusų tinklas – *EuroRotaNet* [20]. Plačiau šis projektas aprašytas 1.4 disertacijos skyriuje. Visos projekto veikloje dalyvaujančios šalys vadovavosi vienoda darbo metodika, todėl gautus skirtingų šalių rezultatus galima apibendrinti ar lyginti tarpusavyje. Iki šiol yra publikuoti du pagrindiniai *EuroRotaNet* veiklos rezultatus apžvelgiantys straipsniai [21, 22]. Rotavirusų genotipų pasiskirstymas, *EuroRotaNet* duomenimis, per tris skirtingus RVI sezonus (2005-2008m.) pateikiamas 3 lentelėje.

**3 lentelė.** Rotavirusų genotipų pasiskirstymas 19-oje Europos šalių 2005-2008 m. Apibendrinta pagal *Iturriza-Gomara M. et al.* [21]

RV genotipai	Bandinių skaičius ir procentas skirtingais sezonais							
	2005-2006		2006-2007		2007-2008		Iš viso	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Dažniausi RV genotipai, sukeliantys infekcijas žmonėms, iš jų:	1939	91,1	3552	88,1	2514	92,4	8005	90,2
G1P[8]	922	43,3	1686	41,8	1690	62,1	4298	48,4
G2P[4]	51	2,4	598	14,8	175	6,4	824	9,3
G3P[8]	81	3,8	125	3,1	128	4,7	334	3,8
G4P[8]	90	4,2	377	9,3	190	6,9	657	7,4
G9P[8]	795	37,4	766	19	331	12,2	1892	21,3
Kiti RV genotipai	65	3,1	97	2,4	42	1,6	104	2,3
Iš dalies genotipuoti RV	100	4,6	150	3,7	104	3,8	354	3,9
Mišrūs RV genotipai	25	1,2	231	5,7	60	2,2	316	3,6

Per tris RVI sezonus (nuo 2005 iki 2008 m.), *EuroRotaNet* tinklo duomenimis, rastas 31 skirtingas rotavirusų genotipas [21]. Nepaisant didelės RV padermių įvairovės, patys dažniausi rotavirusų genotipai per tris skirtingus sezonus buvo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ir G9P[8], jie sudarė 90,2 proc. visų rotavirusų padermių. G1P[8] buvo pats dažniausias RV genotipas, jo paplitimo vidurkis Europos šalyse buvo apie 50 proc.

Dažniausių rotavirusų genotipų pasiskirstymas skirtingais sezonais skyrėsi: 2005-2006 m. G9P[8] sudarė 37,3 proc., kitą sezoną mažėjo ir 2007-2008 m. jo dažnis siekė 12,2 proc., tačiau šis genotipas vis tiek išliko antras pagal dažnį Europoje. Pirmąjį sezoną G2P[4] paplitimas buvo labai mažas, šis geno-

tipas aptiktas tik 2,4 proc. atvejų, o antrąją sezoną jo dažnis skiekė 14,8 proc. G3P[8] dažnis skirtingų sezonų metu išliko beveik toks pats (3 lentelė).

Rotavirusų genotipų pasiskirstymas skyrėsi ne tik skirtingais sezonais, bet ir tarp skirtingų šalių. G1P[8] buvo pats dažniausias genotipas Danijoje, Prancūzijoje, Slovėnijoje ir Jungtinėje Karalystėje per visus tris sezonus, o Ispanijoje pats dažniausias genotipas pirmus du sezonus buvo G9P[8]. Paskutinįjį sezoną Danijoje iš viso neaptikta G3P[8] genotipo, o Jungtinėje Karalystėje du sezonus šis genotipas buvo trečias pagal dažnį [21].

Be penkių, dažniausiai pasitaikančių RV genotipų, kiti rotavirusai (G1P[4], G1P[6], G2P[6], G3P[3], G3P[4], G3P[6], G3P[9], G4P[6], G4P[14], G6P[9], G6P[11], G8P[6], G8P[8], G8P[14], G9P[6], G9P[9], G12P[8] ir kt.) sudarė tik nedidelį kiekį visų RV genotipų (2,3 proc.). Vadovaujantis *EuroRotaNet* protokolu, dažni RV genotipai yra tie, kurių cirkuliacija aplinkoje yra >1 proc. Be jau minėtų penkių dažniausių RV genotipų, kitų, cirkuliuojančių daugiau nei 1 proc. dažniu, viso *EuroRotaNet* projekto mastu 2005-2008 metais nebuvo. Mišrios infekcijos aptiktos 3,6 proc. atvejų, iš dalies genotipuoti rotavirusai – 3,9 proc.

*EuroRotaNet* duomenimis, RVI dažniausiai sirgo vaikai iki 2,5 metų amžiaus (ypač 6 - 18 mėn. vaikai). Atliekant tyrimą, nebuvo rasta priklausomybės nuo RV genotipo ir vaikų amžiaus ar lyties [21].

Kitoje *EuroRotaNet* publikacijoje, kurioje pateikiami 15 šalių rotavirusų genotipavimo duomenys nuo 2006 iki 2009 metų, rezultatai išlieka panašūs (4 lentelė) [22]. Per šiuos metus rastas 41 skirtingas RV genotipas, tačiau penki pagrindiniai RV genotipai sudaro beveik 90 proc. visų genotipuotų rotavirusų. G1P[8] išliko pagrindiniu RV genotipu Europoje, o antras pagal dažnį tapo G4P[8], kurio paplitimas palaipsniui didėjo jau nuo pirmojo sezono. Rotavirusų pasiskirstymas skirtingais sezonais ir tarp skirtingų šalių taip pat skyrėsi. Daugelyje Europos šalių G1P[8] genotipas buvo pats dažniausias antrąjį, 2007-2008 m., sezoną. Belgijoje, Bulgarijoje ir Graikijoje G2P[4] buvo pats dažniausias RV genotipas per visus tris sezonus, jo dažnis viršijo 30 proc., visose kitose šalyse šio genotipo paplitimas nesiekė 20 proc. G3P[8] dažnis visose šalyse buvo mažesnis nei 20 proc., o Italijoje, Bulgarijoje ir Vengrijoje šio genotipo iš viso nerasta pirmąjį sezoną. Lietuvoje užfiksuotas didžiausias G4P[8] dažnis, 2007-2008 m. jis viršijo 80 proc., Bulgarijoje ir Vokietijoje 2008-2009 m. jis buvo apie 40 proc. G9P[8] rastas visose Europos šalyse, Ispanijoje jo dažnis buvo didžiausias, 2006-2007 m. jis siekė 50 proc.

**4 lentelė.** Rotavirusų genotipų pasiskirstymas 15-oje Europos šalių 2006-2009 m.  
Apibendrinta pagal *Iturriza-Gomara M. et al.* [22]

RV genotipai	Bandinių skaičius ir procentas skirtingais sezonais							
	2005-2006		2006-2007		2007-2008		Iš viso	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Dažniausi RV genotipai, sukeliantys infekcijas žmonėms, iš jų:	3384	88,8	7785	90,8	5941	87,7	17110	89,4
G1P[8]	1637	43	4532	52,9	3101	45,8	9270	48,4
G2P[4]	584	15,3	747	8,7	597	8,8	1928	10,1
G3P[8]	113	2,9	324	3,8	381	5,6	818	4,3
G4P[8]	282	7,4	1282	14,9	1318	19,5	2882	15,1
G9P[8]	768	20,2	900	10,5	544	8	2212	11,5
Kiti RV genotipai	98	2,7	292	2,5	484	4,3	874	3,1
Iš dalies genotipuoti RV	118	3,1	249	2,9	258	3,8	625	3,2
Mišrūs RV genotipai	207	5,4	320	3,8	282	4,2	809	4,3

*EuroRotaNet* duomenimis, 2006-2009 metais dviejų rotavirusų genotipų, G8 ir G12, padidėjimas įvairiose Europos šalyse (lyginant skirtingus sezonus) buvo statistiškai reikšmingas. Šie rotavirusai gali būti naujai plintantys rotavirusai Europoje. Iš viso devyniose šalyse (Suomijoje, Danijoje, Lietuvoje, Vengrijoje, Graikijoje, Olandijoje, Jungtinėje Karalystėje, Vokietijoje ir Bulgarijoje) G12 rotavirusų paplitimas skirtingų sezonų metu viršijo 1 proc. Rotavirusų genotipo G8 dažnis, didesnis nei 1 proc., buvo keliose šalyse, o pats didžiausias – Jungtinėje Karalystėje (2,1 proc.), dažnis, mažesnis nei 1 proc., buvo Belgijoje, Bulgarijoje, Danijoje, Prancūzijoje, Vokietijoje, Graikijoje, Italijoje, Lietuvoje, Švedijoje ir Olandijoje [22]. Tik tęsiant tyrimus, analizuojančius RV genotipų paplitimą, paaiškės, ar šie RV tipai (G8 ir G12) išplis visoje Europoje ir prisijungs prie pačių dažniausių RV genotipų grupės, ar laikui bėgant, jų paplitimas mažės. Atvejų, kai kiti, ne penki pagrindiniai, RV genotipai aptinkami paplitę dažniau nei 1 proc., Europoje yra buvę ir anksčiau (2 lentelė). Airijoje 1998 metais G1P[4] genotipas aptiktas 6,9 proc. atvejų, daugiau nei 1 proc. buvo ir Danijoje, Italijoje, Izraelyje, tačiau šis genotipas, metams bėgant, neišplito ir 2006-2009 m., *EuroRotaNet* duomenimis, jis sudarė tik 0,3 proc. visų RV padermių [22, 72, 96, 97, 107]. Jungtinėje Karalystėje 1996 m. buvo žymus G9P[6] paplitimo padidėjimas (19 proc.), daugiau nei 1 proc. atvejų G9P[6] buvo rasta ir Vengrijoje, tačiau šis genotipas taip pat neišplito ir, *EuroRotaNet* duomeni-

mis, 2006-2009 m. jis sudarė tik 0,05 proc. visų RV padermių [22, 80, 115] . Reikia pabrėžti, kad ankstyvųjų rotavirusų padermių tyrimai ir juose pateikti rotavirusų pasiskirstymo procentai turėtų būti vertinami atsargiai, nes daugelyje iš jų rotavirusų imtys nebuvo reprezentatyvios.

Be penkių pagrindinių, žmones infekuojančių rotavirusų, kiti RV genotipai (G1P[4], G2P[8], G3P[4], G9P[4], G3P[3], G3P[6], G6P[9], G6P[11], G6P[14], G8P[6], G8P[8], G8P[14], G9P[6], G9P[10], G12P[9] ir kt.) sudarė 3,1 proc. visų RV padermių. Iš jų galimi zoonotiniai RV genotipai buvo aptikti 0,3 proc. atvejų, persigrupavę tarp žmones infekuojančių ir galimų zoonotinių RV genotipų - 1,7 proc. ir persigrupavę genotipai tarp dažniausių žmones infekuojančių RV genotipų sudarė 1,1 proc. [22]. Iš dalies genotipuoti RV pasitaikė 3,2 proc. atvejų, mišrūs genotipai – 4,3 proc. *Iturriza-Gomara M.* ir bendraautorių nuomone, labiausiai tikėtina priežastis, kodėl ne visus rotavirusų tipus pavyko identifikuoti, buvo techninės problemos ar per mažas virusų kiekis tiriamajame bandinyje.

*EuroRotaNet* tinklo dėka surinkti labai išsamūs duomenys apie rotavirusų genotipus, cirkuliuojančius Europoje prieš padedant (vėliau ir pradėjus) skiepyti rotaviruso vakcinomis. Penkerių metų duomenys atskleidė, kad rotavirusų padermių, cirkuliuojančių Europoje, įvairovė yra labai didelė. RV genotipų pasiskirstymas skiriasi skirtingose šalyse ar net tose pačiose šalyse skirtingais RVI sezonais. Šis rotavirusų genotipų paplitimo bangavimas yra natūralus reiškinys. Akivaizdu, kad šį natūralų RV padermių paplitimo bangavimą galima įvertinti, tik turint reprezentatyvius ir tęstinius kelerių metų duomenis, todėl ankstesni RV paplitimo tyrimai, atlikti Europoje, yra labai svarbūs, bet nepakankamai informatyvūs. Įdiegus vienodus rotavirusų genotipavimo metodus visose *EuroRotaNet* veikloje dalyvavusiose šalyse, gautas nedidelis iš dalies genotipuojamų RV padermių kiekis (apie 4 proc.).

Tik turint išsamius, kertinius RV genotipavimo duomenis, toliau galima stebėti ir spręsti, ar vakcinacija daro įtaką RV genotipams pasiskirstyti bei naujoms padermėms atsirasti. Todėl šie rotavirusų genotipavimo duomenys yra atspirtis tolimesniems tyrimams bei RV genotipų analizei Europos šalyse, kuriose pradėtas visuotinis kūdikių skiepijimas.

#### **4.4.2.1. Rotavirusų genotipų tyrimai Baltijos ir kaimyninėse šalyse**

Rotavirusų genotipų įvairovė Baltijos šalyse yra mažai tyrinėta. Iki padedant šį mokslinį darbą, duomenų apie Lietuvoje cirkuliuojančius rotavirusus nebuvo. Latvijoje iki šiol RV genotipai nėra nagrinėti. Vieninteliai estai iš trijų



Baltijos šalių yra publikavę du mokslinius straipsnius, kuriuose nagrinėjamos cirkuliuojančios rotavirusų padermės.

Pirmasis mokslinis tyrimas Estijoje atliktas 1989-1992 metais, iš viso ištirti 158 bandiniai [64]. Rotavirusų G tipai buvo nustatyti, naudojant ELISA metodą. G1 buvo dažniausiai pasitaikantis RV tipas (35,6 proc.), antras pagal dažnį buvo G4 (6,1 proc.), po jo sekė G2 (4,8 proc.) ir G3 (3,8 proc.). Net 49,7 proc. visų tirtų rotavirusų buvo netipuojami.

Antroji publikacija iš Estijos pasirodė 2012 metais [108], joje nagrinėjama RV genotipų įvairovė prieš įdiegiant RV vakciną į Nacionalinę imunoprolaktikos programą. Tyrimas atliktas 2007-2008 metais, iš viso genotipuoti 124 rotavirusų bandiniai. Dažniausiai pasitaikęs RV genotipas buvo G2P[4], jis sudarė 34,7 proc. visų RV padermių, antras pagal dažnį buvo G4P[8] – 12,9 proc., G1P[8] ir G9P[8] – po 4 proc., o G3P[8] pasitaikė 1,6 proc. atvejų. Tyrimo metu gautas labai didelis iš dalies tipuojamų RV skaičius (33,9 proc.). Beveik 30 proc. atvejų nepavyko identifikuoti P tipo.

Estų mokslininkų pastangos nagrinėti cirkuliuojančių rotavirusų įvairovę yra labai svarbios, tačiau abiem atvejais ištirtų bandinių imtys yra labai mažos. *Soeorg H.* ir bendraautorijų publikacijoje aprašomi dviejų RVI sezonų genotipavimo duomenys, tačiau išnagrinėti tik 124 rotavirusų bandiniai [108]. Nepaisant to, kad imtis yra per maža, kad būtų galima daryti išvadas apie RV genotipų paplitimą Estijoje, darbas yra labai svarbus, nes tai pirmasis bandymas sužinoti, kokie RV genotipai cirkuliuoja toje šalyje. Tačiau toliau vertinant šiuos duomenis ir vėl atsiduriame keblioje situacijoje, nes negalima pasakyti, kad Estijoje, kaip ir daugelyje Europos šalių, cirkuliuoja tie patys, dažniausi RV genotipai, nes tyrimo metu gautas labai didelis iš dalies tipuojamų RV skaičius. Patys autoriai teigia, kad labiau tikėtina, kad toks didelis iš dalies tipuojamų RV skaičius yra dėl laboratorinių darbo niuansų nei dėl to, kad šalyje cirkuliuoja didelis retų RV padermių skaičius. Apie 50 proc. netipuojamų rotavirusų gauta ir pirmojo tyrimo metu [64], tačiau jis atliktas 1989-1992 metais, kuomet laboratorinės galimybės buvo kur kas mažesnės nei šiandien, todėl šių dviejų tyrimų rezultatų lyginti nederėtų.

Kaimyninėje Lenkijoje rotavirusų genotipų įvairovę nagrinėjančių darbų taip pat stinga. Vieninteliai duomenys apie RV genotipus, cirkuliuojančius Lenkijoje, yra publikuoti kaip tarptautinio projekto, nagrinėjančio RVI ypatumus ambulatorinėje praktikoje, dalis [103]. Kadangi rotavirusų padermių paplitimo tyrimai nebuvo pagrindinis šio projekto tikslas, genotipuotų rotavirusų imtis buvo maža. Tyrimo laikotarpiu (2006-2007 m.) Lenkijoje iš viso genotipuoti 76 RV

bandiniai, iš jų dažniausiai (71,1 proc.) aptiktas G9P[8] genotipas, antras pagal dažnį – G1P[8] (11,8 proc.), G3P[8] (7,9 proc.), G4P[8] (1,3 proc.), o G2P[4] iš viso nebuvo identifikuota. Be šių pagrindinių genotipų, kiti rotavirusų tipai sudarė 5,3 proc. Mišrios RVI infekcijos identifikuotos 2,6 proc. atvejų. Nors genotipuotų RV bandinių imtis labai maža, tačiau tyrimo rezultatai parodė, kad Lenkijoje 92,1 proc. atvejų buvo identifikuoti tie RV genotipai, kurie dažniausiai cirkuliuoja ir kitose Europos šalyse.

Mokslinėje literatūroje duomenų iš kitų kaimynių regionų Baltarusijos ir Kaliningrado srities nėra, tačiau yra viena publikacija iš Rusijos [123]. Straipsnyje teigiama, kad ištyrus 515 RV bandinių, 100 proc. atvejų gauti G1P[8], G2P[4], G3P[8] bei G4P[8] genotipai, t.y. keturi, dažniausiai Europoje identifikuojami rotavirusų tipai.

Apibendrinant literatūros duomenis, akivaizdu, kad rotavirusų genotipų įvairovę nagrinėjančių darbų trūksta ne tik Baltijos, bet ir kitose kaimyninėse šalyse.

#### **4.4.3. Rotavirusų genotipų įvairovė kitose pasaulio šalyse**

Rotavirusų molekulinė epidemiologija Šiaurės Amerikoje, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje yra labai panaši į Europos, tačiau labai skiriasi nuo tropinių ir subtropinių šalių [94]. Dažniausi RV genotipai, kurie Europoje, Šiaurės Amerikoje, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje sudaro apie 90 proc. visų RV padermių, Pietų Amerikoje ir Azijoje yra aptinkami 68 proc. o Afrikoje – 50 proc. atvejų [55, 94]. Besivystančioms šalims būdinga tai, kad jose cirkuliuojančių RV įvairovė labai didelė, jose neretai aptinkama persigrupavusių (tarp dažniausių žmones infekuojančių ir zoonotinių padermių) ir zoonotinių rotavirusų.

##### **4.4.3.1. Šiaurės Amerika, Australija ir Naujoji Zelandija**

Jungtinėse Amerikos Valstijose pats dažniausias RV genotipas 1996-2005 metais buvo G1P[8], jo dažnio vidurkis siekė 78,5 proc. (svyravo nuo 60 iki 93,9 proc.) [124]. Antras pagal dažnį buvo G2P[4], jis sudarė 9,2 proc. visų RV padermių, G9P[8] siekė 3,6 proc., G3P[8] – 1,7 proc. ir G4P[8] – 0,8 proc. Rotavirusų genotipo G9P[6] paplitimas pradėjo didėti nuo 1995 metų (nuo 0,2 proc.), kol 2001 m. jo dažnis pasiekė 5,4 proc., tačiau per likusius keturis sezonus jo iš viso nebuvo aptikta. Per kitus sezonus buvo aptikta ir kitų, retų RV padermių (G12P[6], G6 P[9], G3P[9]), jų dažnis svyravo nuo 0,5 iki 1,7 proc., tačiau per visą tyrimo laikotarpį nuo 1996 iki 2005 m. sudarė 0,6 proc. [124].

Atliekant tyrimą JAV (2005 – 2008 metais) buvo nagrinėjama RV genotipų įvairovė, prieš pradėdant ir pradėjus skiepyti RV vakcinomis (visuotinis kūdikių skiepijimas rotaviruso vakcina JAV pradėtas nuo 2006 metų) [125]. Paaiškėjo, kad dominuojantis RV tipas 2005-2007 metais buvo G1P[8], tačiau 2007-2008 metais G1P[8] pakeitė G3P[8]. Keturi RV genotipai G1P[8], G2P[4], G3P[8] ir G9P[8] buvo aptinkami kasmet. Per trejus tyrimo metus buvo aptiktos šios retos RV padermės: G2P[8], G1P[6], G2P[6], G4P[6], G1P[4], G3P[9], G12P[6] ir G12P[8]. Publikacijos autoriai daro išvadą, jog labiausiai tikėtina, kad G3P[8] genotipo dažnio padidėjimas 2007-2008 m., t.y. pradėjus visuotinį kūdikių skiepijimą, yra natūralus genotipo paplitimo bangavimas, o ne vakcinos daroma įtaka genotipams cirkuliuoti, tačiau tolimesnė cirkuliuojančių RV genotipų stebėseną yra būtina [125].

Kanadoje rotavirusų molekulinės epidemiologijos tyrimų atlikta labai mažai. Naujausioje kanadiečių publikacijoje nagrinėjami RV genotipai, cirkuliuojantys šalyje, prieš pradėdant visuotinį kūdikių skiepijimą RV vakcina, t.y. 2007-2010 metais [126]. G1P[8] buvo aptiktas dažniausiai 64 proc. atvejų, antras pagal dažnį G3P[8] – 16,5 proc., G2P[4] – 8,1 proc., G9P[8] – 4,8 proc. ir G4P[8] – 1,1 proc. Buvo rastas vienas retas rotavirusų genotipas G9P[4]. Mišrios infekcijos pasitaikė 4,8 proc. atvejų.

Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje penki dažniausi RV genotipai sudarė nuo 82 iki 95 proc. visų RV padermių, iš jų pats dažniausias RV genotipas buvo G1P[8], skirtingose publikacijose jo dažnis svyruoja nuo 52 iki 67,8 proc. [127-129]. Naujojoje Zelandijoje buvo aptiktas vienas G8P[14] rotavirusas, kitos retos RV padermės, turinčios G6, G8 ar P9 pasitaikė itin retai. Mišrių infekcijų dažnis taip pat labai mažas, ne daugiau 1 proc. [127], o netipuojamų padermių Australijoje buvo aptikta apie 18 proc. [129].

#### **4.4.3.2. Lotynų Amerika**

*Linhares A.C.* ir bendraautoriai atliko sistemingą publikacijų apie rotavirusų genotipų paplitimą Lotynų Amerikoje ir Karibų šalyse apžvalgą, į ją buvo įtraukti duomenys nuo 1977 iki 2009 m. (iš viso apžvelgti 174 951 rotavirusų bandinių genotipavimo rezultatai) [130]. Apžvalgoje pasirinktas labai didelis laikotarpis ir ne viena šalis, o visas žemynas, todėl suprantama, kad RV genotipų pasiskirstymas skyrėsi skirtingose šalyse ir skirtingu metu, tačiau esminės RV padermių paplitimo tendencijos yra matomos. Penki dažniausi Europos RV genotipai, Lotynų Amerikoje sudarė 41 proc., šie genotipai pasiskirstė tokiu dažniu: G1P[8] - 17,9 proc., G2P[4] – 9,1 proc. ir G9P[8] – 8,8 proc., G3P[8] –

2,8 proc. ir G4P[8] – 2,4 proc. Susisteminius publikacijas, pastebėta, kad Lotynų Amerikoje daugėja G12 rotavirusų, dažniausia jų kombinacija buvo G12P[9]. Šio RV genotipo dažnio vidurkis siekė 1,5 proc. [130]. Rotavirusų genotipas G5P[8], kurio Europoje iš viso nėra aptikta, Lotynų Amerikoje sudarė 1 proc. visų rotavirusų, jis buvo rastas Brazilijoje, Argentinoje ir Paragvajuje [131-133]. Panašus dažnis buvo ir kitų, retų, RV padermių: G1P[4], G1P[3], G2P[8], G3P[3], G1P[6], G3P[6]. Mišrios RV infekcijos pasitaikė 10,7 proc. atvejų, o netipuojamų RV rasta apie 20 proc. [130].

#### 4.4.3.3. Afrika

Afrikoje nuo 1998 m. yra įkurtas Afrikos rotavirusų tinklas, kurio vienas pagrindinių tikslų yra išanalizuoti rotavirusų molekulinę epidemiologiją Afrikoje. Šiuo metu šio tinklo veikloje dalyvauja 16 Afrikos valstybių. *Seheri M.* ir bendraautorių publikacijoje pateikiami naujausi RV genotipų įvairovės duomenys Afrikoje 2007-2011 metais [53]. Tyrimo metu paaiškėjo, kad penki dažniausi Europos RV genotipai Afrikoje sudarė mažiau nei 50 proc. visų padermių. Afrikoje dominuoja 8 RV padermės, t.y. G1P[8] (18 proc.), G9P[8] (11,7 proc.), G2P[4] (8,6proc.), G2P[6] (6,2 proc.), G1P[6] (4,9 proc.), G3P[6] (4,3 proc.), G8P[6] (3,8 proc.) ir G12P[8] (3,1 proc.). Rotavirusų genotipų pasiskirstymas skyrėsi skirtingais sezonais bei skirtingose geografinėse Afrikos vietose, tačiau dominuojančios padermės buvo tos pačios. Mišrūs RV genotipai buvo aptikti apie 18 proc. atvejų, netipuojami – 7,2 proc. [53]. Kiti RV genotipai, kurių dažnis siekė 1-3 proc., buvo G9P[6], G8P[4], G12P[6], G3P[8], G8P[8]. Afrikoje rastos ir ypatingai retos RV padermės tokios kaip G8P[14], G6P[6], G4P[6], G9P[14] ir G10P[6], šiuo metu manoma, kad šie RV genotipai susiformavo, persigrupavus žmones ir gyvūnus infekuojantiems rotavirusams. Didžioji Afrikos gyventojų dalis gyvena, glaudžiai susiję su naminiais gyvūnais, todėl situacijos, kuomet gali įvykti virusų persigrupavimas, yra labai dažnos. Minėtieji persigrupavę žmonių - zoonotiniai RV genotipai buvo aptikti keliose Afrikos valstybėse: Mauricijuje, Tanzanijoje, Bisau Gvinėje, Senegale ir Nigerijoje [53].

Dar vieno tyrimo metu aptikta, kad retas RV genotipas G6P[6] Burkina Faso buvo antras pagal dažnį, po G9P[8] [134], toks didelis šio genotipo paplitimas vienoje iš Afrikos šalių leidžia pritarti koncepcijai, kad galimas tarprūšinis RV genotipų plitimas. Šiai teorijai tinka ir kitas faktas, kad pirmą kartą Afrikoje, Kamerūne, identifikuotas G5 RV tipas (įprastai infekuojantis kiaules) vis dažniau aptinkamas ir kitose Afrikos šalyse [135]. G8 rotavirusai yra žinomi, kaip dažniausiai galvijus infekuojantys virusai, tačiau Afrikoje šie rotavirusai ypatingai dažnai infekuoja vaikus. G8P[6] genotipas priklauso vienai iš aštuonių RV padermių,

dažniausiai aptinkamų Afrikoje. Molekulinė G8 rotavirusų analizė leidžia įtarti galimą tiesioginę zoonotinę transmisiją arba RV padermių plitimą, formuojantis persigrupavus zoonotiniams ir žmones infekuojantiems RV genotipams [53].

#### **4.4.3.4. Azija**

Vadovaujantis naujausia sistemine publikacijų, nagrinėjančių RV genotipų paplitimą Azijoje, apžvalga, Azijoje pačios dažniausios RV padermės yra šios: G1P[8] (23,6 proc. ), G2P[4] (11,8 proc. ), G3P[8] (18,9 proc. ) ir G9P[8] (7,4 proc. ) [54]. Reti RV genotipai buvo aptinkami 16,8 proc., mišrios infekcijos – 7,5 proc. ir netipuojami RV – 14 proc. atvejų. Rotavirusų pasiskirstymas labai skyrėsi, lyginant skirtingas žemyno šalis. Honkonge, Japonijoje, Mongolijoje ir Taivane keturi RV genotipai, (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G9P[8]), dažniausiai aptinkami Europoje ir kitose industrinėse šalyse, sudarė 80 proc. visų RV padermių, tačiau kitose Azijos šalyse RV genotipų įvairovė buvo daug didesnė. Be keturių pagrindinių RV genotipų, Bangladeše, Kinijoje, Indijoje, Indonezijoje, Pietų Korėjoje ir Vietname buvo aptinkami šie rotavirusai: G1P[4], G1P[6], G2P[6], G2P[8], G9P[4] ir G9P[6] [54, 136, 137]. Kai kurios retos RV padermės buvo aptinkamos išskirtinai tik tam tikrose šalyse: G3P[4] - Kinijoje ir Pietų Korėjoje, G4P[6] - tik Pietų Korėjoje, G12P[6] -Indijoje, Nepale ir Bangladeše, G12P[8] -Indijoje, Nepale ir Šri Lankoje [54, 138, 139]. Mišrios RV infekcijos buvo dažnai aptinkamos Indonezijoje, Vietname ir Indijoje, jų dažnis šiose šalyse siekė 23 proc., 17,2 proc. ir 15 proc. Daugiausia netipuojamų padermių buvo registruojama Pietryčių ir Pietų Azijoje [54].

### **4.5. RV genotipai ir klinikiniai RVI ypatumai**

#### **4.5.1. RVI klinikiniai požymiai**

Klinikinė RVI išraiška gali būti nuo besimptomės iki labai sunkios [140-142]. Šiai ligai labiausiai būdinga klinikinių simptomų triada: karščiavimas, vandeningas viduriavimas ir vėmimas, tačiau nebūtinai visi trys simptomai turi būti vieno RVI epizodo metu. Gali pasitaikyti įvairių šių simptomų kombinacijų, sergantys vaikai gali tik viduriuoti arba tik vemti ir karščiuoti, retais atvejais RVI išraiška yra tik karščiavimas [17, 143-146]. Sergant RVI, pasitaiko ir kitų nespecifinių simptomų, tokių kaip pykinimas, pilvo pūtimas ar skausmas [147]. Dėl dažno viduriavimo ir vėmimo sutrinka vandens bei elektrolitų pusiausvyra organizme, atsiranda dehidratacijos požymių. Laiku nepradėjus gydyti, gali išsivystyti hipovoleminis šokas. Netekus daug skysčių, febriliai karščiuojant, vaikai iš pradžių tampa irzlūs, blogėjant būklei – mieguisti, apatiški, gali sutrikti sąmonė.

Šiandien yra žinoma, jog beveik visi RVI sergantys asmenys, nors ir labai trumpai, tačiau pereina viremijos stadiją ir virusas gali būti aptinkamas įvairiuose audiniuose asmenų, turinčių net ir normalią imuninę sistemą [148-151]. Klinikinės viremijos pasekmės iki šiol lieka neaiškios. Yra žinoma tik tiek, kad tie vaikai, kurių organizme RV RNR ir RV antigenas buvo aptiktas išmatose ir kraujo serume, sirgo sunkiau (febriliai karščiavo ir gausiai vėmė) nei tie, kurių kraujo serume nebuvo RV RNR ir RV antigeno [152]. Nors pasaulyje vis atsiranda naujų klinikinių atvejų aprašymų, kai, esant sisteminei infekcijai, rotavirusas aptinkamas ekstraintestinaliai, tačiau iki šiol nėra įrodymų, kad būtent rotavirusas lemia sisteminę infekciją, tai įrodyti labai sunku, nes galimos sisteminės RVI atvejai yra labai reti [150, 153-157].

Indijoje, atlikus prospektinį tyrimą, nustatyta, kad vaikams, sirgusiems rotavirusine infekcija, kartu pasitaikė ir kitos klinikinės būklės: viršutinių (8,8 proc.) ar apatinių kvėpavimo takų infekcijos (16,8 proc.), anemija (10,2 proc.), sepsis (8,8 proc.), traukuliai (7,3 proc.), egzantema (2,9 proc.) ir kt. [143]. Beveik tokiu pačiu dažniu šios klinikinės būklės aptiktos ir kitoje grupėje, kurioje vaikai sirgo ne rotavirusiniu gastroenteritu. Panašius duomenis pateikia ir kiti tyrimai, tačiau iki šiol nėra įrodymų, kad ekstraintestinaliai simptomai yra rotavirusinės infekcijos išraiška [143, 157].

Vaikai, sergantys RV gastroenteritu, lyginant su sergančiais ne rotavirusiniu gastroenteritu, serga sunkiau ir ilgiau, jie dažniau vemia, išsivysto sunkesnė dehidratacija, dažniau prireikia gydymo intraveniniais rehidrataciniais tirpalais, hospitalizacijos trukmė būna ilgesnė [158, 159].

Rotavirusine infekcija sunkiausiai sergama pirmąjį kartą [160], pakartotiniai epizodai dažniausiai būna lengvesni ar net besimptomiai [147]. Yra žinoma, kad kūdikiai serga sunkiausiai. Naujagimiams klinikinė rotavirusinės infekcijos išraiška dažniausiai būna lengva ar besimptomė [161-163], tačiau pasitaiko ir sunkių infekcijos atvejų, kurių metu išsivysto nekrotizuojantis enterokolitas [164, 165].

Japonijoje, atlikus tyrimą, nustatyta, kad vaikams pasveikti po buvusios RVI prireikė nuo 8 iki 14 dienų [166].

#### **4.5.2. RVI klinikinės išraiškos priklausomybė nuo RV genotipo**

Mokslinėje literatūroje, atsiradus publikacijoms apie cirkuliuojančius rotavirusų genotipus, iškilo klausimas, ar vienos rotavirusų padermės yra virulentiškesnės už kitas, ar skirtingi rotavirusų genotipai gali sukelti sunkesnę ar lengvesnę RVI eigą. Straipsniuose pateikiamos nuomonės apie įvairių rotavirusų genotipų sukeltų ligų kliniškes išraiškas yra prieštaringos.

Viena pirmųjų publikacijų, nagrinėjanti skirtingų rotavirusų padermių sukeltos infekcijos sunkumą, yra iš Vengrijos [89]. Joje teigiama, kad nėra skirtumo tarp dažniausiai paplitusių RV genotipų sukeltos ligos klinikinės išraiškos. Tokią pačią išvadą padarė ir mokslininkai iš Austrijos ir Prancūzijos [111, 167]. Atlikus tyrimą Jungtinėje Karalystėje, paaiškėjo, kad pacientams, infekuotiems G2P[4] genotipu, daug rečiau prireikė gydymo stacionare, nei infekuotiems kitomis RV padermėmis, o tai, autorių nuomone, reiškia, kad G2P[4] sukeliama infekcija yra lengvesnė [168]. Šiam darbui prieštarauja kita publikacija, kurioje teigiama, kad G2P[4] infekcijos Europoje buvo reikšmingai susijusios su RVI atvejais, gydytais ligoninėje, todėl autoriai daro prielaidą, kad G2P[4] sukelia sunkesnę ligos eigą, nei kiti dažniausiai paplitę RV genotipai [21]. Tyrimo iš Italijos duomenimis, G2P[4] rotavirusai taip pat sukėlė sunkesnę infekciją, lyginant su G1P[8] ir G4P[8] [76]. Autoriai iškėlė hipotezę, kad G2P[4] genotipas buvo neseniai atsiradęs Palerme, todėl nebuvo susiformavęs visuomenės imunitetas ir G2P[4] sukelta infekcija buvo sunkesnė.

Mokslinėje literatūroje yra keli darbai, teigiantys, kad G9 rotavirusai sukelia sunkesnę ligos eigą [168, 169]. Tą patį patvirtina ir vienos iš rotavirusų vakcinų klinikinių tyrimų duomenys: G9 rotavirusų tipai buvo susiję su sunkesne ligos išraiška [170]. Tačiau atlikus tyrimus Italijoje ir JAV, nerasta skirtumų tarp ligos, sukeltos G9 ar kitų RV tipų, sunkumo [78, 171].

REVEAL tyrimo, atlikto septyniose Europos šalyse 2004-2005 metais, duomenimis, kaip ir kitų vėlesnių tyrimų, atliktų Italijoje, Prancūzijoje bei Belgijoje, duomenimis, nebuvo rasta priklausomybės tarp dažniausiai pasitaikančių RV genotipų ir sunkesnės ligos eigos [105, 172-174].

Suomijos mokslininkai nustatė, kad RVI sunkiau sirgo tie vaikai, kurių organizme RV RNR ir RV antigenas buvo aptiktas išmatose ir kraujo serume, nei tie, kurių kraujo serume nebuvo RV RNR ir RV antigeno. Iš visų tirtų atvejų, kai RV RNR ir RV antigenas buvo rastas ir kraujo serume, ir išmatose, G1 geno grupės rotavirusai pasitaikė žymiai dažniau nei kitų geno grupių [152].

Tyrimų, nagrinėjančių retų RV genotipų ir klinikinės ligos išraiškos ryšį, yra labai mažai. Vengrijoje atlikto tyrimo duomenimis, rotaviruso G6 tipas sukelia labai sunkią ligą, kaip ir G3P[6] genotipas (analizuotas Jungtinėje Karalystėje), visi pacientai infekuoti šiais virusais buvo hospitalizuoti [90, 168]. Indijoje retų RV genotipų, (G1P[4], G2P[8] ir G10P[11]), sukelta RVI buvo lengvesnė, nei dažnai pasitaikančių RV genotipų, (G1P[8], G2P[4] ir G9P[8]) [143, 175].

Apžvelgtų tyrimų duomenys yra kontraversiški ir iki šiol nėra vienos nuomonės, ar skirtingi RV genotipai lemia sunkesnę RVI eigą. Siekiant atsakyti

į šį klausimą, tikslingi tolimesni prospektiniai tyrimai, apimantys hospitalizuotų ir ambulatoriškai gydomų pacientų RVI atvejus.

#### 4.6. Rotavirusinės infekcijos profilaktika

Nespecifinės RVI profilaktikos priemonės (rankų plovimas, dezinfektantų naudojimas, kūdikių maitinimas motinos pienu, lignonio izoliavimas ir kt.) labai svarbios, tačiau nepakankamai efektyvios. Nepaisant visų pastangų pagerinti sanitarines sąlygas, diegti rankų higienos ir dezinfekcijos priemones, sergamumas RVI industrinėse šalyse išliko beveik toks pats, kaip ir besivystančiose valstybėse. Šiuo metu vienintelė patikima RVI profilaktikos priemonė - skiepai. Pasaulyje atlikta daug vakcinų veiksmingumo ir efektyvumo tyrimus apibendrinančių mokslinių darbų, įrodančių, jog šiuolaikinės rotavirusų vakcinos efektyviai sumažina sergamumą bei mirtingumą, sąlygotą RVI [12-16, 176].

Rotaviruso vakcinų paieškos prasidėjo netrukus po to, kai buvo atrastas rotavirusas. Šiandien, kuriant rotaviruso vakcinas, einama dviem strateginėmis kryptimis: a) „Dženerio tipo“ vakcinos kuriamos, naudojant žmogui nepatogeniškus rotavirusus, išskirtus iš įvairių gyvūnų (galvijų, ėriukų, beždžionių ir kt.), b) žmonėms būdingų rotavirusų atenuavimas laboratorijose ar natūralaus pergrupavimo metodais.

Pirmoji licencijuota vakcina rotavirusinės infekcijos profilaktikai buvo pagaminta, naudojant *rhesus* beždžionių ir žmogaus rotavirusus (RotaShield™). Pradėjus vaikus skiepyti šia vakcina, JAV vakcinų saugumo stebėjimo sistema (VAERS) užfiksavo padažnėjusias invaginacijas tarp paskiepytųjų, todėl šios vakcinos vartojimas buvo nutrauktas [43, 44] ir pradėtas intensyvus naujų vakcinų kūrimas. Nuo 2006 metų Lietuvoje, kaip ir daugelyje Europos valstybių, yra įregistruotos dvi rotaviruso vakcinos: RV1 ir RV5. Abiejų vakcinų saugumą ir veiksmingumą patvirtino daugybė klinikinių tyrimų, atliktų įvairiose pasaulio šalyse [177-185].

RV1 - tai per burną skiepijama, gyva susilpninta vakcina, kurios sudėtyje yra G1P[8] genotipo, vakcininis RIX 4414 štamai. Tai žmogaus kilmės rotavirusų vakcina, jos veiklioji medžiaga – gyvi susilpninti rotavirusai. Įskiepijus tokią vakciną, vakcininiai rotavirusai dauginasi paskiepytojo žarnyne, imituoja natūralų infekcinį procesą, tačiau nesukelia ligos. Imunitetui sudaryti įskiepijamos dvi vakcinų dozės, tarp kurių turėtų būti ne mažesnė kaip 1 mėnesio pertrauka. Skiepijimą galima pradėti nuo 6 sav. amžiaus ir būtina užbaigti ne vėliau, nei kūdikiui sueis 24 savaitės [186]. Dozuojant tokiu pat būdu, RV1 galima skirti prieš laiką, po 27 nėštumo savaitės, gimusiems kūdikiams. Indukuodama ho-



motipinį ir heterotipinį imuninį atsaką, ši vakcina apsaugo nuo ligos, kurią gali sukelti ne tik G1P[8], bet ir kiti rotaviruso genotipai [179].

RV5 - tai gyva, per burną skiepijama vakcina, kuri pagaminta, pergrupavus žmogaus ir jaučio rotavirusus. Jos sudėtyje yra penki žmogaus G1, G2, G3, G4 ir P[8] rotavirusų komponentai, pergrupuoti su WC3 galvijų štamo G6 ir P[5] rotavirusų komponentais [187]. Vakcina, indukuodama homotipinę apsaugą, efektyviai apsaugo nuo visų vakcinės sudėtyje esančių rotavirusų genotipų [182]. Šios vakcinės skiepijimo kursas - 3 dozės. Skiepijimą galima pradėti, kai kūdikiui sukanka 6 savaitės ir būtina užbaigti ne vėliau, nei kūdikiui sueis 32 savaitės. Skiepijant tarp vakcinės dozių turi būti daromos ne trumpesnės nei 4 sav. pertraukos. RV5 galima skirti prieš laiką, po 25 nėštumo savaitės, gimusiems kūdikiams [188].

Iki šiol nėra visiškai aišku, kokie veiksniai lemia povakcininio imuniteto susiformavimą, tačiau analizuojant klinikinius rotaviruso vakcinų tyrimus, paaiškėjo, jog įskiepijus vakciną, yra indukuojama tiek homotipinė, tiek heterotipinė apsauga. Povakcininiam imunitetui didelę įtaką turi specifinių IgA antikūnų kiekis žarnos gleivinėje, specifinės B ląstelės, turinčios  $\alpha 4\beta 7$  receptorių, iš mamos gauti specifiniai antikūnai ir kt. veiksniai [51, 189].

Nors iki šiol nėra paskelbta lyginamųjų klinikinių tyrimų, kurie abi vakcinas palygintų tarpusavyje, tačiau yra žinoma, jog abiejų vakcinų veiksmingumo ir saugumo rodikliai yra labai panašūs. Europos vaistų agentūros duomenimis, abi vakcinės apsaugo nuo G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] ir G9P[8] rotavirusų genotipų [186, 188]. Europoje atliktų klinikinių tyrimų duomenys rodo, kad abi rotaviruso vakcinės efektyviai apsaugo vaikus nuo sunkaus rotavirusinio gastroenterito (RV1 - 85-94 proc., RV5 - 90-98 proc.), o nuo bet kokio sunkumo RVI apsauga yra mažesnė (RV1 - 73-84 proc., RV5 - 60-74 proc.) [179, 182, 183]. JAV nuo 2008 metų visuotinai kūdikiams skiepyti naudojamos abi rotaviruso vakcinės. Mokslinėje literatūroje iš JAV pasirodė darbų, kuriuose abi rotaviruso vakcinės buvo lyginamos tarpusavyje, pagal tai, kaip efektyviai jos apsaugo nuo sunkaus rotavirusinio gastroenterito ir taip sumažina ambulatorinių konsultacijų bei hospitalizacijų dėl RVI skaičių. Apibendrinami tyrimų rezultatus, mokslininkai teigia, kad abi rotaviruso vakcinės yra labai efektyvios [15, 190].

Šalyse, kuriose pradėtas visuotinis kūdikių skiepijimas RV vakcinomis, pastebėta, kad invaginacijos tikimybė, įskiepijus vakciną, yra labai maža, tačiau reikšminga, todėl ši rizika turėtų būti įvertinta [191-194]. Dažniausiai invaginacijos buvo registruojamos per pirmąją savaitę, įskiepijus pirmąją vakcinės dozę. Siekiant sumažinti galimą invaginacijos riziką, yra būtina griežtai laikytis to

skiepijimo kalendoriaus, kuris buvo naudojamas atliekant klinikinius vakcinų saugumo ir veiksmingumo tyrimus, t.y. pirmąją vakcinos dozę įskiepyti 6-12 savaičių kūdikiams [195]. Jungtinėje Karalystėje, kurioje visuotinis kūdikių skiepijimas RV1 vakcina pradėtas 2013 m., atlikta galimos žarnų invaginacijos rizikos analizė. Tyrimo duomenimis, skiepijimo (RV1 vakcina) nauda stipriai viršija galimą riziką [196]. *Buttery J.P.* ir bendraautorai, apibendrinę visus iki šiol publikuotus mokslinius duomenis apie žarnų invaginaciją, susijusią su RVV skiepijimu, daro išvadą, kad skiepijimo nauda stipriai viršija galimą riziką. Be to, atkreipia dėmesį į tai, kad natūrali RVI taip pat siejama su galima žarnų invaginacijos rizika [197].

Dvi mokslinės draugijos ESPID (Europos vaikų infekcinių ligų draugija) ir ESPAGHAN (Europos vaikų gastroenterologijos, hepatologijos ir mitybos draugija) vadovaudamosi įrodymais pagrįsta medicina rekomenduoja rotaviruso vakcinomis skiepyti visus sveikus Europos kūdikius iki 6 mėn. amžiaus [198]. Pasaulinė sveikatos organizacija rekomenduoja įtraukti rotaviruso vakcinas į kiekvienos šalies Nacionalinę imunoprofilaktikos programą [46]. Rotavirusų vakcinos yra įtrauktos į 53 pasaulio valstybių (JAV, Australijos, kai kurių Europos, Pietų Amerikos, Afrikos bei Azijos šalių) Nacionalines imunoprofilaktikos programas [45]. Europoje rotaviruso vakcinos yra įtrauktos į Austrijos, Belgijos, Graikijos, Jungtinės Karalystės, Suomijos, Liuksemburgo, Norvegijos Nacionalines imunoprofilaktikos programas [48, 199]. Vokietijoje visuotinis kūdikių skiepijimas yra vykdomas keliose Vokietijos žemėse, Kroatijoje skiepijami tik rizikos grupės kūdikiai, o Latvijoje valstybė kompensuoja 50 proc. vakcinos kainos, Slovakijoje - 20 proc. [19, 45]. Kitose Europos valstybėse kompensavimo sistemos nėra ir rotaviruso vakcinos išlaidas apmoka savo kūdikį norintys paskiepyti tėvai. Deja, Lietuvoje iki šiol vakcinos prieš rotavirusinę infekciją nekompensuojamos ir skiepijimo šia vakcina apimtys yra itin mažos.

#### **4.7. Vakcinacijos įtaka cirkuliuojantiems rotavirusų genotipams**

Netrukus po to, kai naujosios RV vakcinos (RV1 ir RV5) buvo įregistruotos daugelyje pasaulio šalių, kai kuriose iš jų pradėtas visuotinis kūdikių skiepijimas. Brazilija buvo viena iš pirmųjų šalių pasaulyje, kuri RV1 vakciną įtraukė į Nacionalinę imunoprofilaktikos programą. Įdiegus skiepijimą monovalente G1P[8] vakcina, netrukus pastebėta, kad šalyje padidėjo G2P[4] RV genotipo cirkuliacija [200]. Iš kilo klausimas, ar šis G2P[4] genotipo dažnio padidėjimas yra sąlygotas vakcinacijos? Analizuojant genotipų paplitimą kitose Pietų Amerikos šalyse, paaiškėjo, kad Hondūre, Paragvajuje, Gvatemaloje ir Argentinoje taip pat padidėjo G2P[4] dažnis, nors šiose šalyse nebuvo visuotinio kūdikių

skiepijimo RV vakcinomis [201-203]. Todėl manoma, kad G2P[4] paplitimo padidėjimas atspindi natūralų RV genotipų dažnio bangavimą, o ne vakcinacijos daromą įtaką genotipų įvairovei [21, 203, 204]. Vienoje iš naujausių publikacijų, nagrinėjančių RV molekulinės epidemiologijos duomenis Brazilijoje, teigiama, skiepijimas RV1 vakcina neturi įtakos RV genotipams plisti [205].

Australijoje nuo 2007 metų į Nacionalinę imunoprofilaktikos programą yra įtrauktos tiek RV1, tiek RV5 rotaviruso vakcinos. Tiriant rotavirusų genotipus, praėjus metams po to, kai buvo įdiegtas visuotinis kūdikių skiepijimas, akivaizdžių genotipų paplitimo pokyčių nepastebėta, tačiau G2 ir G9 RV tipai dažniau buvo aptinkami tuose šalies regionuose, kuriuose buvo skiepijama RV1 vakcina, o G3 dažniau aptinkama ten, kur buvo skiepijama RV5 vakcina [128]. Manoma, kad tai irgi susiję su natūraliu RV genotipų bangavimu, nes panašūs RV genotipų paplitimo pokyčiai buvo stebimi ir anksčiau [206].

Belgijoje visuotiniam kūdikių skiepijimui buvo pasirinkta RV1 vakcina. Pradėjus ją skiepyti, taip pat pastebėta, kad padidėjo G2P[4] genotipo dažnis, jis viršijo 30 proc. ir panašus išliko dar kitus du sezonus iš eilės [207]. Nors tiriant genotipų paplitimą, iki pradedant visuotinį kūdikių skiepijimą, buvo fiksuojami natūralūs genotipų dažnio bangavimai, tačiau G2P[4] dažnis niekuomet nebuvo viršijęs 20 proc. ribos [207]. *EuroRotaNet* duomenimis, G2P[4] dažnis padidėjo ir kitose Europos šalyse (Vengrijoje, Prancūzijoje, Slovėnijoje), kuriose nebuvo visuotinio kūdikių skiepijimo RV vakcinomis [21, 22], tačiau 2007-2008 metais G2P[4] dažnis šiose šalyse vėl sumažėjo, o Belgijoje vis tiek išliko toks pats didelis [207]. Dar vienoje Belgijos autorių publikacijoje teigiama, kad statistiškai reikšmingai dažniau G2P[4] genotipas buvo aptiktas RV1 vakcina paskiepytų, nei RVV neskiepytų vaikų grupėje [174]. Visi šie faktai leidžia įtarti, kad skiepijimas monovalente vakcina daro įtaką G2P[4] rotaviruso genotipui paplisti. Kad galėtume patvirtinti arba paneigti šią prielaidą, būtini tęstiniai molekulinės rotavirusų epidemiologijos tyrimai.

Mokslinėje literatūroje pasirodė duomenų apie tai, kad laukiniai rotavirusai gali persigrupuoti su vakcininėmis RV padermėmis [208, 209]. Nikaragvoje, kurioje skiepijama tik RV5 vakcina, atlikto tyrimo metu, dviejų vaikų išmatų bandiniuose buvo aptiktas G1P[8] genotipas, kurio NSP2 genas buvo identiškas kaip ir RV5 vakcinos [209]. Duomenys iš Suomijos rodo, kad persigrupavę virusai tarp laukinių ir vakcininių padermių gali plisti, nes aplinkoje išlieka gyvybingi bent vieną transmisijos ciklą [208]. Šie duomenys patvirtina, kad vakcininių rotavirusų padermių genomo segmentai gali integruotis į šiuo metu cirkuliuojančių rotavirusų genomą, tačiau kol kas užregistruoti tik pavieniai vakcininių ir laukinių rotavirusų persigrupavimo atvejai.

Visuotinis skiepijimas rotaviruso vakcinomis įvairiose pasaulio šalyse pradėtas ganėtinai neseniai, todėl gali praeiti nemažai metų, kol bus galima atsakyti į klausimą, ar vakcinų įtaka rotavirusų genotipams paplisti yra reikšminga [8, 14, 210-213].

#### 4.8. Rotavirusinė infekcija Lietuvoje

Oficialiai RVI Lietuvoje pradėta registruoti nuo 1994 metų, tačiau iki šiol infekcijos daroma žala Lietuvos visuomenės sveikatai nėra gerai žinoma. Tai siejama su tuo, jog Lietuvoje nėra patikimos RVI registracijos ir kokybiškų epidemiologinių RVI tyrimų. Nors RVI registracija Lietuvoje yra privaloma, tačiau daugelis atvejų lieka nediagnozuoti dėl taikomų tyrimų limitų pirminės grandies gydymo įstaigose bei mažo gydytojų suinteresuotumo atlikti laboratorinius RVI tyrimus, žinant, kad ligos gydymo taktika vis tiek išliks tokia pati. Jei infekcija nėra diagnozuojama, ji nebus ir užregistruota. Remiantis *EuroRotaNet* tinklo duomenimis, Lietuvoje kasmet turėtų būti diagnozuojama apie 34 tūkst. RVI atvejų [20]. Oficialiai 2013 metais Lietuvoje užregistruoti 3077 RVI sergantys pacientai, iš jų 97,2 proc. buvo hospitalizuoti, todėl akivaizdu, kad daugiausia pranešimų apie RVI yra užregistruojama Lietuvos ligoninėse, tačiau šie duomenys neatskleidžia tikros epidemiologinės situacijos šalyje (5 lentelė).

**5 lentelė.** Užregistruoti RVI atvejai Lietuvoje 2009-2013 metais, ULAC duomenimis [214]

Metai	Susirgimų skaičius	Vyrai	Moterys	Mirtys	Hospitalizuoti pacientai	
					n	proc.
2009	3032	1569	1463	0	2954	97,4
2010	2552	1314	1238	1	2471	96,8
2011	4720	2436	2284	0	4610	97,7
2012	3806	1953	1853	0	3745	98,4
2013	3077	1562	1515	0	2990	97,2

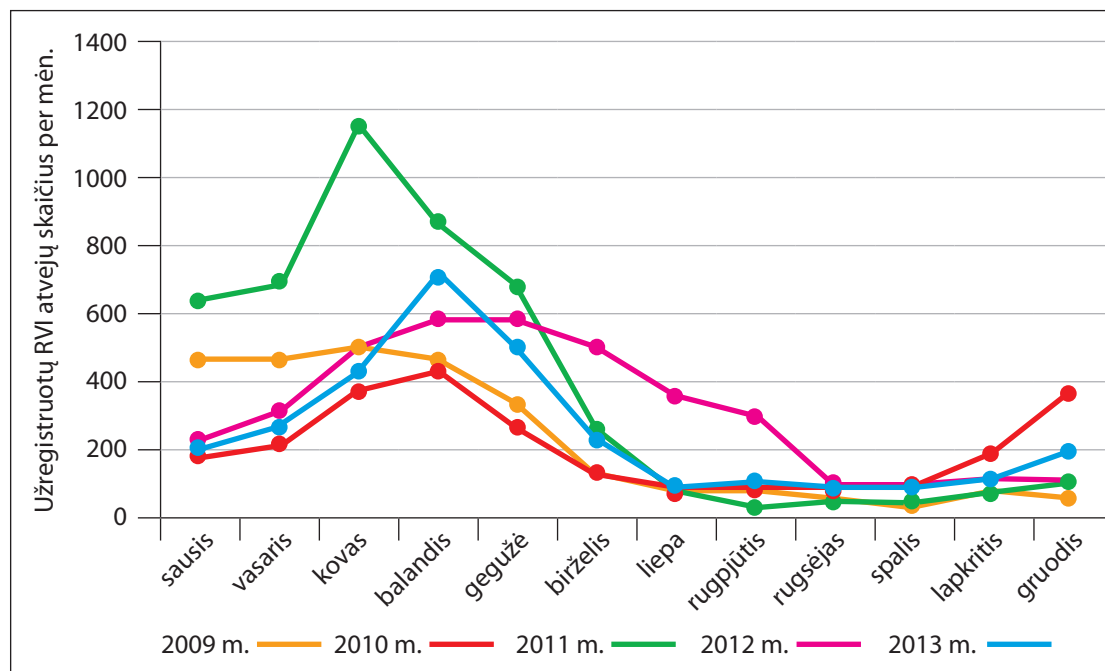
Vadovaujantis Užkrečiamų ligų ir AIDS centro duomenimis, sergamumas RVI Lietuvoje per paskutinį dešimtmetį svyravo nuo 29,2 iki 146,4 atvejų 100 tūkst. gyventojų, didžiausias sergamumas buvo užregistruotas 2006 m. (144,2 atv./100 tūkst.gyv.) ir 2011 m. (146,4 atv./100 tūkst. gyv.) [18, 215]. Mūsų šalyje 2012 m. sergamumo RVI rodiklis buvo 127,1 atv./100 tūkst. gyventojų, tai yra vienas iš didesnių sergamumo RVI rodiklių, Lietuvą lyginant su kitomis Šiaurės bei Centrinės Europos šalimis [18, 19]. Manoma, kad šiose šalyse ma-

žesnis sergamumas gali būti siejamas su aktyvesniu specifinės imunoprofilaktikos prieš RVI taikymu.

*Soriano-Gabarro M.* ir bendraautorių duomenimis, matematiname modelyje, analizuojant sergamumo, išgyvenamumo, mirtingumo nuo RVI ir šalies ekonominius rodiklius, Lietuvoje kasmet galėtų būti registruojami maždaug 9 mirties atvejai dėl RVI [3]. Laimei, nuo RVI registravimo Lietuvoje pradžios iki šiol yra užregistruotas tik vienas mirties dėl RVI atvejis. Ši situacija gerai iliustruoja matematinio modeliavimo trūkumus, juos lyginant su realaus gyvenimo situacijomis.

Ilgą laiką Lietuvoje didžiausias sergamumas RVI buvo šaltuoju metų laiku, daugiausia RVI atvejų buvo registruojama sausio – vasario mėnesiais [147]. Analizuojant paskutinių penkerių metų ULAC duomenis, ryškėja tendencija, kad kasmet RVI sezonas prasideda vėliau ir 2012-2013 metais susirgimų pikas registruojamas ne sausio - vasario, o balandžio – gegužės mėnesiais (4 paveikslas) [214]. Didelis sergamumas RVI 2012 m. išliko net iki rugpjūčio mėnesio. Vėlesnė RVI sezono pradžia yra pastebėta ir kitose Europos, ypač Rytų ir Šiaurės, šalyse [22]. Susirgimai RVI Lietuvoje registruojami ištisus metus, tačiau ankstyvą rudenį jų skaičius mažiausias.

**4 paveikslas.** RVI sezonškumas Lietuvoje 2009-2013 m. (ULAC duomenimis [214])



ULAC duomenimis, daugiausia sergančiųjų RVI Lietuvoje yra užregistruojama vaikų, iki trejų metų amžiaus, grupėje (2012 m. vaikai sudarė 92,6 proc. visų sergančiųjų, iš jų 77 proc. – vaikai iki trejų metų) [18].

Lietuvoje nėra išsamių duomenų apie hospitalinės RVI paplitimą. Atlikus retrospektyvų tyrimą Vilniaus universiteto Vaikų ligoninėje nustatyta, jog 12 proc. atvejų RVI buvo įgyta ligoninėje [216]. Svarbu tai, kad net 54,8 proc. vaikų buvo hospitalizuoti dėl kvėpavimo takų, inkstų ar kitos, ne viduriavimo sindromu pasireiškiančios patologijos, tačiau vėliau ligoninėje užsikrėtė RVI. Tyrimo duomenys nėra išsamūs, tačiau jie patvirtina, kad rizika užsikrėsti RVI yra bet kuriame ligoninės skyriuje.

#### **4.9. Literatūros apžvalgos apibendrinimas**

Nuo 1973 m., kai buvo atrastas rotavirusas, nepatikslingos etiologijos kūdikių ir mažų vaikų viduriavimų stipriai sumažėjo. Per penkerius metus po rotaviruso atradimo šis sukėlėjas pavadintas pačiu dažniausiu virusu, sukeliančiu mažamečių vaikų viduriavimą visame pasaulyje. Rotavirusinė infekcija iki šiol kasmet nusineša beveik pusę milijono vaikų iki 5 metų gyvybių, daugiausia jų - besivystančiose šalyse. Europoje ir kitose industrinėse valstybėse RVI aktuali dėl didelio sergamumo, neigiamo poveikio sergančiojo gyvenimo kokybei bei milijonų ekonominių nuostolių. Įvertinusi RVI daromą žalą, PSO išskėlė prioritetą, sukurti rotaviruso vakciną. Nuo 2006-ųjų metų Europoje ir daugelyje kitų pasaulio šalių yra įregistruotos dvi saugios ir veiksmingos rotaviruso vakcinos.

Dėl segmentinės viruso genomo struktūros ir galimo genų persigrupavimo gamtoje cirkuliuojančių rotavirusų įvairovė yra labai didelė. Pasaulyje atlikta daug RV genotipų paplitimą analizuojančių tyrimų, deja, iki šio mokslinio darbo nė vieno tyrimo nebuvo atlikta Lietuvoje.

Apibendrinus publikacijas apie rotavirusų genotipų paplitimą pasaulyje, galima teigti, kad industrinėse šalyse (Europoje, Šiaurės Amerikoje, Australijoje ir Naujojoje Zelandijoje) patys pagrindiniai RV genotipai yra šie: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Lotynų Amerikoje, Afrikoje ir Azijoje dominuojančių RV įvairovė yra daug didesnė, neretai žmones infekuoja zoonotiniai rotavirusai, šiuose žemynuose registruojamas didelis mišrių RV infekcijų ir netipuojamų RV padermių skaičius.

Rotavirusų genotipų paplitimas skiriasi ne tik skirtingose šalyse, bet ir tose pačiose šalyse skirtingais RVI sezonais. RV padermių cirkuliacijai yra būdingas natūralus bangavimas, tai reiškia, kad skirtingais sezonais gali dominuoti skirtingi RV genotipai, tačiau pagrindiniai RV tipai išlieka tie patys. Be pagrindinių RV genotipų, cirkuliuojančių tam tikrose pasaulio vietose, visuomet gali atsirasti naujai plintančių RV padermių, tačiau to nuspėti negalima. Šiuo metu manoma, kad naujai plintantys virusai Europoje gali būti G12 ir G8 tipus turin-

tys rotavirusai. Tik tolimesnė rotavirusų padermių stebėseną galės patvirtinti arba paneigti šią hipotezę. Tęstinis RV genotipų paplitimo monitoravimas yra būtinas, kad būtų galima vertinti vakcinų efektyvumą, stebėti naujų RV padermių atsiradimą ir paplitimą.

Pagal šiandien turimus mokslinius duomenis yra spėjama, kad visuotinis kūdikių skiepijimas rotaviruso vakcinomis, gali turėti įtakos rotavirusų genotipams cirkuliuoti, tačiau kol kas per anksti daryti išvadas, yra būtinas tolimesnis stebėjimas.

Mokslinėje literatūroje darbai, nagrinėjantys, ar rotavirusinės infekcijos sunkumas priklauso nuo rotaviruso genotipo, yra labai prieštaringi, ir iki šiol aiškaus atsakymo nėra.

Lietuvoje stinga darbų, nagrinėjančių RVI daromą žalą visuomenės sveikatai ir ekonominei gerovei. Yra žinoma, kad mūsų šalyje sergamumas RVI yra labai didelis, lyginant Lietuvą su kaimyninėmis šalimis. Tenka apgailestauti, kad dvi veiksmingos rotaviruso vakcinos, nuo 2006 –ųjų metų įregistruotos Lietuvoje, iki šiol nėra įtrauktos į Nacionalinę imunoprofilaktikos programą.

## 5. TYRIMO MEDŽIAGA IR METODAI

### 5.1. Tyrimo medžiaga

Mokslinis darbas, atliktas 2005-2013 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinikoje ir Vaikų ligoninėje VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale, bendradarbiaujant su Jungtinės Karalystės Sveikatos apsaugos agentūra Londone (*Health protection agency, HPA, London*) bei VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centru.

Tyrimo metu buvo renkami klinikiniai bei demografiniai duomenys apie vaikus, sirgusius RVI, ir tų pačių vaikų išmatų bandiniai. Visi bandiniai buvo renkami Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo mikrobiologijos laboratorijoje. Rinkti tie bandiniai, kurie įprasta ligoninės tvarka (t.y. gydančiam gydytojui įtarus RVI) į laboratoriją buvo atsiųsti rotaviruso antigenui nustatyti. Į tyrimą įtraukti tik tie bandiniai, kuriuose aptiktas RV antigenas. Visi į tyrimą įtraukti rotavirusų bandiniai vėliau buvo genotipuojami.

Tiriamoji medžiaga buvo renkama septynis RVI sezonus, t.y. nuo 2005 iki 2013 metų, išskyrus 2006-2007 metus. Pagal susitarimą RVI sezonas yra 12 mėnesių laikotarpis, kuris prasideda rugsėjo mėn. 1 d. ir tęsiasi iki kitų kalendorinių metų rugpjūčio 31d. Vadovaujantis *EuroRotaNet* protokolu [217], kiekvienai projekte dalyvaujančiai šaliai, tarp jų ir Lietuvai, išmatų bandinių imtis apskaičiuota taip, kad tyrimo imtis reprezentatyviai atspindėtų šalyje cirkuliuojančių RV įvairovę bei leistų aptikti ir tuos rotavirusus, kurių cirkuliacija aplinkoje yra mažesnė nei 1 proc. Kiekvienos šalies išmatų bandinių imtis apskaičiuota pagal šalies populiacijos dydį bei tikėtiną RVI atvejų skaičių per metus (6 lentelė). Lietuvai buvo numatyta surinkti 470 išmatų bandinių per vieną RVI sezoną.

Klinikiniai ir demografiniai duomenys buvo surinkti išanalizavus vaikų, kurių išmatų bandiniai pateko į tyrimą, ligos istorijas. Kiekvienam įtrauktam RVI atvejui buvo renkami minimalūs klinikiniai bei demografiniai duomenys.



**6 lentelė.** Išmatų bandinių imtis Lietuvai ir kitoms EuroRotaNet projekte dalyvaujančioms šalims vienam RVI sezonui (vadovaujantis *EuroRotaNet* protokolu) [217]

Šalis	Populiacija	Tikėtinas RVI atvejų skaičius/metus	Bandinių imtis/sezoną*
Belgija	10446000	104600	470
Bulgarija	7679000	76790	470
Danija	5143000	51430	470
Suomija	4975000	49750	470
Prancūzija	58518000	585180	731
Vokietija	77573000	775730	959
Vengrija	10552000	105520	470
Italija	57061000	570610	701
Lietuva	3400000	34000	470
Slovėnija	1892000	18920	470
Ispanija	39187000	391870	784
Švedija	8444000	84440	470
Jungtinė Karalystė	57237999	572370	705

\*Jei įvertinus šalies populiacijos dydį ir tikėtiną RVI atvejų skaičių per metus, apskaičiuota bandinių imtis buvo mažesnė nei reikalaujama, kad būtų aptikti ir tie rotavirusai, kurių paplitimas aplinkoje yra 1 proc., tos šalies imties dydis buvo didinamas iki 470 bandinių per sezoną.

Siekiant atsakyti į klausimą, ar RVI sunkumas priklauso nuo ligų sukėlusio genotipo, buvo renkami ir išsamūs klinikiniai duomenys (pagal Vesikari RVI sunkumo vertinimo skalę, įgalinančią kiekybiškai įvertinti ligos sunkumą, 7 lentelė). RVI sunkumas buvo vertinamas tarpusavyje lyginant 5 dažniausiai identifikuotus rotavirusų genotipus (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]). Pasirinkti penki pagrindiniai rotavirusų genotipai, nes kitų genotipų paplitimas yra labai mažas ir imtys nebūtų reprezentatyvios. Kiekvienam skirtingam RV genotipui numatyta išanalizuoti ne mažiau kaip 30 atsitiktinai atrinktų ligos istorijų, kad dispersinės analizės (*one - way ANOVA*) kriterijaus galia būtų didesnė nei 80 proc., kai pasirinktas pasiklojimo lygmuo buvo lygus 5 proc. Jei renkant išsamius klinikinius duomenis paaiškėjo, kad pacientas sirgo lydinčiomis ligomis ar RVI buvo įgyta liginėje, tokios ligos istorijos buvo pakeičiamos kitomis (atsitiktinai atrinktomis), nes minėti faktoriai galėjo daryti įtaką RVI sunkumui. Visi klinikiniai duomenys RVI sunkumui įvertinti buvo renkami, analizuojant pirmų trijų sezonų (t.y. 2005-2006, 2007-2008 ir 2008-2009) ligos istorijas, nes pagal pirminį planą, tyrimas turėjo apimti tris skirtingus RVI sezonus ir tik vėliau buvo pratęstas.

Siekiant palyginti Lietuvos rotavirusų genotipų paplitimo duomenis su kitų *EuroRotaNet* veikloje dalyvaujančių šalių duomenimis (toliau vadinama ERN duomenimis), buvo vadovaujama dviem projekto rezultatus apibendrinančiomis publikacijomis [21, 22] ir penktųjų *EuroRotaNet* veiklos metų ataskaita [218], kuria buvo remiamasi, gavus projekto vadovės dr. *Iturriza-Gomara M.* leidimą (penktųjų *EuroRotaNet* veiklos metų ataskaitos duomenys iki šiol nepublikuoti). Lyginant Lietuvos ir ERN duomenis, iš pirmosios publikacijos [21] paimti 2005-2006 m. rotavirusų genotipų paplitimo duomenys, 2007-2008 m. rezultatai abiejose publikacijose dubliuojasi, todėl analizei buvo pasirinkti antrosios publikacijos [22] duomenys, nes rotavirusų bandinių imtis joje yra didesnė. Antroje publikacijoje pateikti išsamūs 2008-2009 m. duomenys, kuriais ir buvo remiamasi, o 2009-2010 ir 2010-2011 m. sezonų duomenys buvo lyginti, vadovaujantis penktųjų *EuroRotaNet* projekto veiklos metų ataskaita. Dar dviejų RVI sezonų (2011-2012 ir 2012-2013 m.) ERN duomenys iki šiol analizuojami ir prieinami tik pagrindiniams projekto tyrėjams, todėl rezultatų skyriuje jie neaptariami.

Siekiant įvertinti potencialų rotaviruso vakcinų efektyvumą Lietuvos vaikams, buvo naudojamos oficialios abiejų vakcinų preparatų charakteristikos, pateikiamos Europos vaistų agentūroje (angl. *European medicines agency*) [186, 188]. Pagal jas buvo vertinama, nuo kokių RV genotipų apsaugą užtikrina abi rotaviruso vakcinos, ir šie genotipai lyginami su Lietuvoje cirkuliuojančių RV genotipų duomenimis.

Iki šiol terminija, apibūdinanti rotavirusų sukeltą ligą, nėra nusistovėjusi. Mokslinėje literatūroje vartojami įvairūs terminai, dažniausias jų - rotavirusinis gastroenteritas, tačiau ne visuomet rotaviruso sukkelto susirgimo klinikinė išraiška yra gastroenteritas, kartais pasitaiko tik gastritas ar enteritas, todėl terminas nėra visiškai tikslus. Šiame darbe vartojamas terminas rotavirusinė infekcija (RVI) taip pat nėra visiškai tikslus, nes jis gali reikšti ir besimptomį rotavirusų nešiojimą, tačiau darbe jis vartojamas kliniškai išreikštai ligai apibūdinti.

## **5.2. Tyrimo metodai**

### **5.2.1. Rotavirusų antigenų identifikavimas**

Į tyrimą įtraukti tik tie išmatų bandiniai, kuriuose imunochromatografiniu būdu (*Rida®Quick Rotavirus/Adenovirus Combi (N1002)* testu) aptiktas RV antigenas. Ne visi išmatų bandiniai, kurie buvo tirti Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo mikrobiologijos laboratorijoje ir kuriuose buvo nustatytas RV antigenas, buvo įtraukti į tyrimą. Vidutiniškai

buvo atrenkama apie 550 rotavirusų bandinių, pagal galimybę juos renkant taip, kad į tyrimą patektų įvairių RVI sezono mėnesių bandiniai. Didesnis bandinių kiekis nei numatyta *EuroRotaNet* protokole buvo renkamas, įvertinus tai, kad klaidingai teigiamų imunochromatografinių testų rezultatai pasitaiko iki 5 proc. atvejų. Visi surinkti išmatų bandiniai buvo saugomi -70°C šaldiklyje.

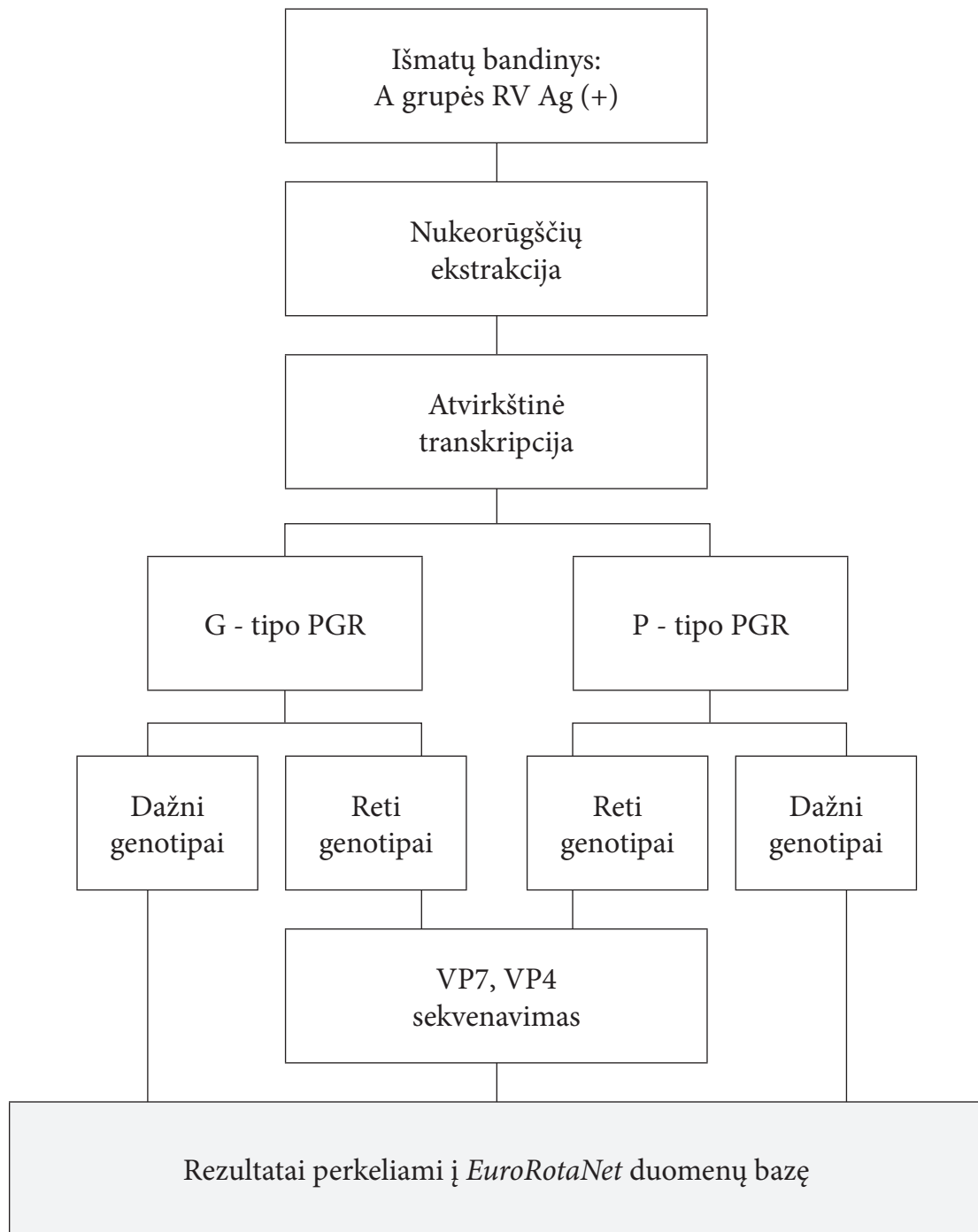
### 5.2.2. Rotavirusų genotipavimas

Ruošiant bandinius genotipuoti, pirmiausia jie buvo atšildomi, tuomet, naudojant *MEM W/Glutamax - I Earlies* buferį, ruošiamos 10 proc. išmatų suspensijos, kurios iki genotipavimo pradžios buvo laikomos +4°C šaldytuve. Visi RV bandiniai buvo genotipuojami vadovaujantis *EuroRotaNet* genotipavimo algoritmu (5 paveikslas) [22, 219]. Šio algoritmo pagrindas – RV padermių analizė, naudojant molekulinis metodus, kuriuos taikant gaunami išsamūs tipavimo duomenys. Algoritme išdėstyti metodai reikalauja daug daugiau laboratorinio darbo nei serologiniai metodai, tačiau taikant būtent šiuos molekulinis metodus yra aptinkamos ne tik retos, bet ir serologiškai nereaktyvios RV padermės.

Vadovaujantis *EuroRotaNet* genotipavimo algoritmu, pirmiausia yra išskiriama dvigrandė viruso RNR, taikomas guanidino izotiocianato (GTC)/silicio metodas [220]. Tuomet atvirkštinės transkripcijos metu gaunama komplementari DNR, kuri gali būti naudojama ir G, ir P tipavimui. Rotavirusų G ir P tipavimas atliekamas, naudojant lizdinę polimerazės grandininę reakciją, vadovaujantis *Gouvea V.* [221], *Gentsch J. R.* [222] metodais, kurie buvo modifikuoti *Iturriza-Gomara M.* ir kt. [114, 223, 224]. Reti RV genotipai buvo sekvenuojami. Pagal *EuroRotaNet* genotipavimo algoritmą reti RV genotipai yra tie, kurių dažnis yra mažesnis nei 1 proc. Visi rotavirusų padermių tyrimų rezultatai buvo analizuojami bei perkelti į *EuroRotaNet* duomenų bazę.

Iš viso 349 pirmų trijų RVI sezonų bandiniai genotipuoti VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų laboratorinės diagnostikos centre, tačiau atsiradus nenumatytų techninių kliūčių, bendradarbiavimas su šiuo centru buvo baigtas. Visi kiti RV bandiniai buvo ištirti Jungtinės Karalystės Sveikatos apsaugos agentūros enterinių virusų skyriaus laboratorijoje Londone.

**5 paveikslas.** *EuroRotaNet* rotavirusų genotipavimo algoritmas



### 5.2.3. Klinikiniai ir demografiniai duomenys

#### 5.2.3.1. Bendrieji klinikiniai ir demografiniai duomenys

Iš visų vaikų, kurių išmatų bandiniai pateko į tyrimą, ligos istorijų buvo renkami minimalūs klinikiniai ir demografiniai duomenys: paciento amžius, lytis, gyvenamoji vieta, vyraujantis patologinis sindromas (ar pacientas vėmė, viduriavo).

### 5.2.3.2. Klinikiniai duomenys RVI sunkumui vertinti

Siekiant įvertinti skirtingų RV genotipų sukeltos infekcijos sunkumą, buvo naudojama Vesikari RVI sunkumo vertinimo skalė (7 lentelė) [225]. Todėl dalis ligos istorijų buvo analizuojamos išsamiau, klinikinius duomenis renkant pagal Vesikari skalę: viduriavimo bei vėmimo trukmę dienomis, maksimalų viduriavimų ir vėmimų skaičių per dieną, karščiavimą, dehidratacijos laipsnį, gydymo būdą. Visi minėti klinikiniai požymiai buvo renkami, analizuojant ligos istorijų įrašus. Siekiant kuo tiksliau įvertinti visus klinikinius požymius, buvo analizuojami tiek gydytojų, tiek slaugytojų įrašai.

Viduriavimui apibrėžti buvo vartojamas tarptautinis viduriavimo apibrėžimas: „viduriavimas – tai išmatų konsistencijos pasikeitimas (skystesnės nei įprastai ar vandeningos) ir (arba) tuštinimosi dažnio padidėjimas (dažniausiai trys ir daugiau kartų per parą)“ [226]. Viduriavimo pabaiga buvo skaičiuojama nuo tos dienos, kai vaikas pasituštindavo kietesnės ar įprastinės konsistencijos išmatomis. Dehidratacijos laipsnis ligos istorijose dažniausiai būdavo nurodytas, pagrindžiant paciento diagnozę. Nesant tokių duomenų, buvo atsižvelgiama į kitus gydytojo įrašus bei pacientui taikytą gydymą: jei skirta tik geriamoji rehidracinė terapija, dehidracija buvo laikoma lengva, jei taikyta intraveninė rehidracija ar gydymas intensyvios terapijos skyriuje – dehidracija buvo laikoma vidutine ar sunkia. Pagal Vesikari vertinimo skalę visiems pacientams buvo taikomas stacionarinis gydymas, nes į tyrimą įtraukti tik ligoninėje gydyti vaikai.

Vadovaujantis Vesikari skale, sunki RVI yra tuomet, kai surinkta balų suma yra  $\geq 11$ , jei įvertinus visus klinikinius duomenis balų suma yra  $< 11$ , RVI priskiriama lengvai.

**7 lentelė.** Vesikari RVI sunkumo vertinimo skalė vaikams [225]

Požymiai	Balai		
	1	2	3
Viduriavimo trukmė (paromis)	1-4	5	$\geq 6$
Max viduriavimų skaičius per 24 val.	1-3	4-5	$\geq 6$
Vėmimo trukmė (paromis)	1	2	$\geq 3$
Max vėmimų skaičius per 24h	1	2-4	$\geq 5$
Temperatūra (°C)	37,1-38,4	38,5-38,9	$\geq 39,0$
Dehidracija	-	Lengva (1-5%)	Vidutinė – sunki ( $\geq 6\%$ )
Gydymas	Rehidracija	Hospitalizacija	-

#### **5.2.4. Statistinės analizės metodai**

Tyrimų rezultatams sisteminti naudota aprašomoji statistika: aritmetinis vidurkis (M), standartinis nuokrypis (SN), mediana (Md), minimali (min) ir maksimali (max) rezultatų reikšmės. Vienfaktorinė dispersinė analizė (*one way ANOVA*) ir post hoc testai naudoti kelių grupių parametrams lyginti. Normalinių skirstinių turintiems duomenims analizuoti naudota parametrinė statistika, o nenormaliai pasiskirsčiusiems ar kategoriniams duomenims analizuoti naudota neparimetrinė statistika. Taip pat, chi-kvadrato ( $\chi^2$ ) testas naudotas kelių grupių proporcijoms lyginti. Statistinė analizė atlikta, naudojant „MS Excel“ ir „SPSS 17.0“ programas. Reikšmingumo lygmuo buvo 0,05, o kriterijaus galia buvo  $\geq 0,8$ .

#### **5.3. Etikos aspektai**

Tyrimas atliktas, gavus Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimą Nr. 158200-05-183-056LP20 (1 priedas) bei leidimo papildymą Nr. 158200-183-PP1-4 (2 priedas).

## 6. REZULTATAI

Tyrimas truko septynis rotavirusinės infekcijos sezonus, pradedant 2005 ir baigiant 2013 metais (išskyrus 2006-2007 m.). Per šį laikotarpį iš viso buvo surinkti 3572 pacientų duomenys apie RVI ir visų šių pacientų išmatų bandiniai. Visi rotavirusų bandiniai buvo genotipuojami. Genotipuojant paaiškėjo, kad iš viso 132-jų išmatų bandinių (t.y. 3,8 proc.) imunochromatografinis testas RV antigenui nustatyti buvo klaidingai teigiamas, t.y. genotipuojant bandinį rotavirusas neaptiktas. Šie bandiniai bei pacientų duomenys buvo išbraukti iš tolimesnės analizės. Per septynis RVI sezonus iš viso gauti 3440 rotavirusų bandinių genotipavimo rezultatai, tai sudaro 104,6 proc. užsibrėžto tikslo, todėl darome išvadą, kad nustatyta tyrimo imtis buvo pasiekta, o gauti duomenys reprezentatyvūs. Konkretus kiekvieno sezono genotipuotų bandinių skaičius pateikiamas 8 lentelėje.

**8 lentelė.** Bandinių, kuriuose rotavirusų antigenas buvo aptiktas ligoninės laboratorijoje ir genotipuotų bandinių skaičius per septynis RVI sezonus

Sezonas	Skaičius išmatų bandinių, kuriuose aptiktas RV Ag*	Genotipuotų RV bandinių skaičius**	Gautų rezultatų procentas lyginant su EuroRotaNet numatytu planu
2005 - 2006	1152	473	100,6
2007 - 2008	1142	557	118,5
2008 - 2009	850	470	100
2009 - 2010	572	474	100,9
2010 - 2011	1206	480	102,1
2011 - 2012	1171	492	104,7
2012 - 2013	1189	494	105,1
Iš viso	7282	3440	104,6

\* Tai yra visi išmatų bandiniai, kurie pateko į Vaikų ligoninės VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo mikrobiologijos laboratoriją ir kuriuose aptiktas RV antigenas

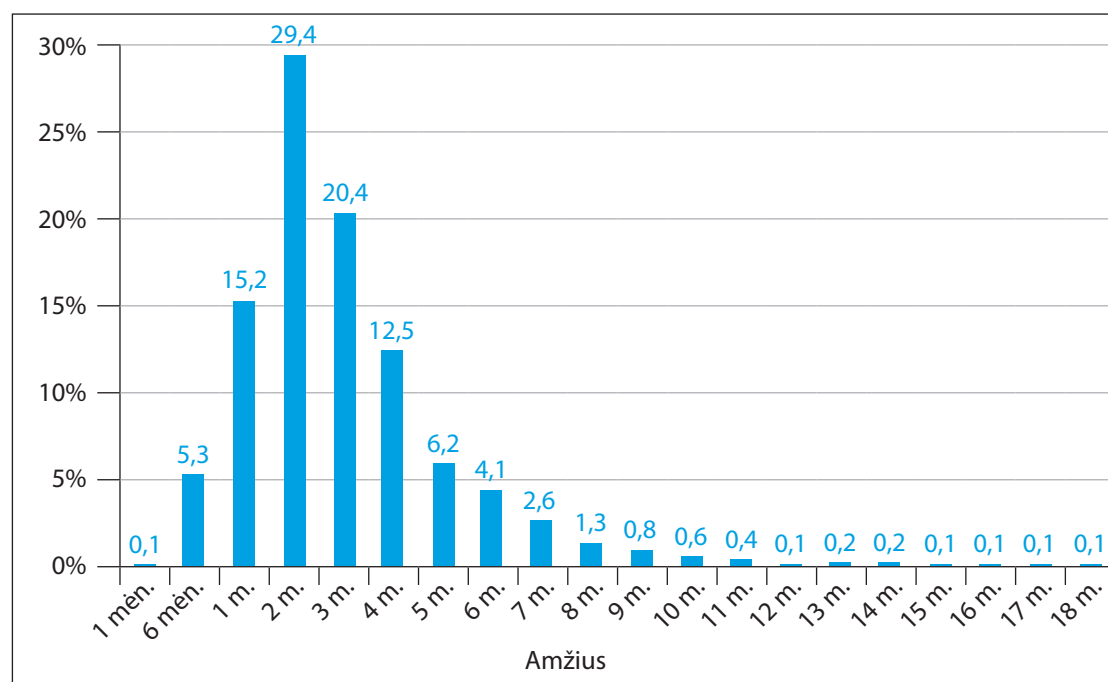
\*\* Šioje lentelės eilutėje pateikiami bandinių skaičiai, kuomet buvo gauti genotipavimo rezultatai (t.y. atmesti tie bandiniai, kuriuose rotavirusas genotipuojant neaptiktas)

### 6.1. Bendroji tiriamųjų charakteristika

Iš visų vaikų, kurie buvo įtraukti į tyrimą, 52 proc. buvo berniukai ir 48 proc. - mergaitės. Vaikai buvo įvairaus amžiaus, tačiau didžioji dauguma (89,1 proc.) - vaikai iki penkerių metų (6 paveikslas). Hospitalizacijų pikas –

vaikų dvejų metų amžiaus grupėje (29,4 proc.). Vaikai iki vienerių metų sudarė 20,6 proc. visų hospitalizuotų pacientų, iš jų 5,3 proc. (n=182) buvo kūdikiai iki 6 mėn. amžiaus bei 0,1 proc. (n=5) naujagimių. Vyresni nei aštuonerių metų vaikai į ligoninę dėl RVI pateko labai retai. Visose amžiaus grupėse (6 paveikslas) nuo devynerių iki aštuoniolikos metų hospitalizacija dėl RVI buvo mažesnė nei 1 proc. Statistiškai patikimo skirtumo tarp pacientų amžiaus ir skirtingų rotavirusų genotipų nebuvo ( $p = 0,62$ ), tačiau atlikus statistinę analizę, pastebėta, kad G12P[9] rotavirusų genotipas dažniausiai (virš 75 proc. atvejų) infekciją sukėlė vaikams virš dvejų metų.

**6 paveikslas.** Į tyrimą įtrauktų vaikų, hospitalizuotų dėl RVI, pasiskirstymas pagal amžių (n=3440)

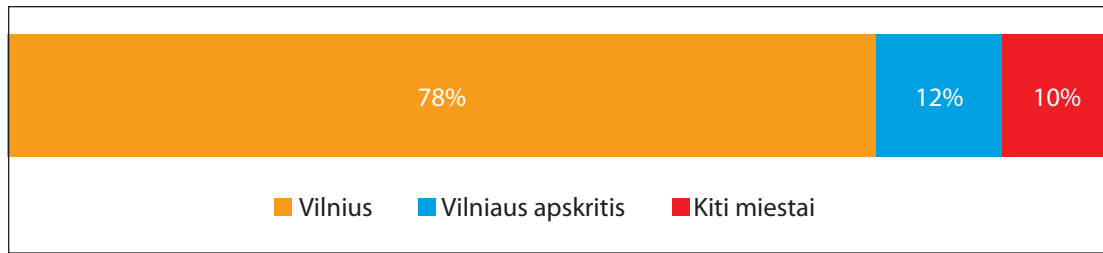


Dažniausiai (85 proc. atvejų) hospitalizuotiems vaikams buvo diagnozuotas rotavirusinis gastroenteritas, žymiai rečiau pasitaikė rotavirusinis enteritas (8,4 proc. atvejų) ar gastritas (6,6 proc. atvejų). Statistinės analizės metu *post hoc* Dunn testas neparodė statistiškai patikimo skirtumo tarp rotavirusų genotipų ir vyraujančių pataloginių sindromų (gastroenterito, gastrito, enterito) ( $p > 0,05$ ).

Visų tyrime dalyvavusių pacientų išmatų bandiniai buvo renkami viename centre, t.y. Vaikų ligoninės VšĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo mikrobiologijos laboratorijoje, tačiau pacientai, sirgę RVI ir gydyti Vaikų ligoninėje, buvo atvykę iš 32 skirtingų Lietuvos vietovių. Didžioji dalis pacientų buvo Vilniaus miesto (78 proc.) ar Vilniaus apskrities gyventojai (12 proc.). Pacientai, atvykę iš kitų miestų, sudarė 10 proc. (7 paveikslas).

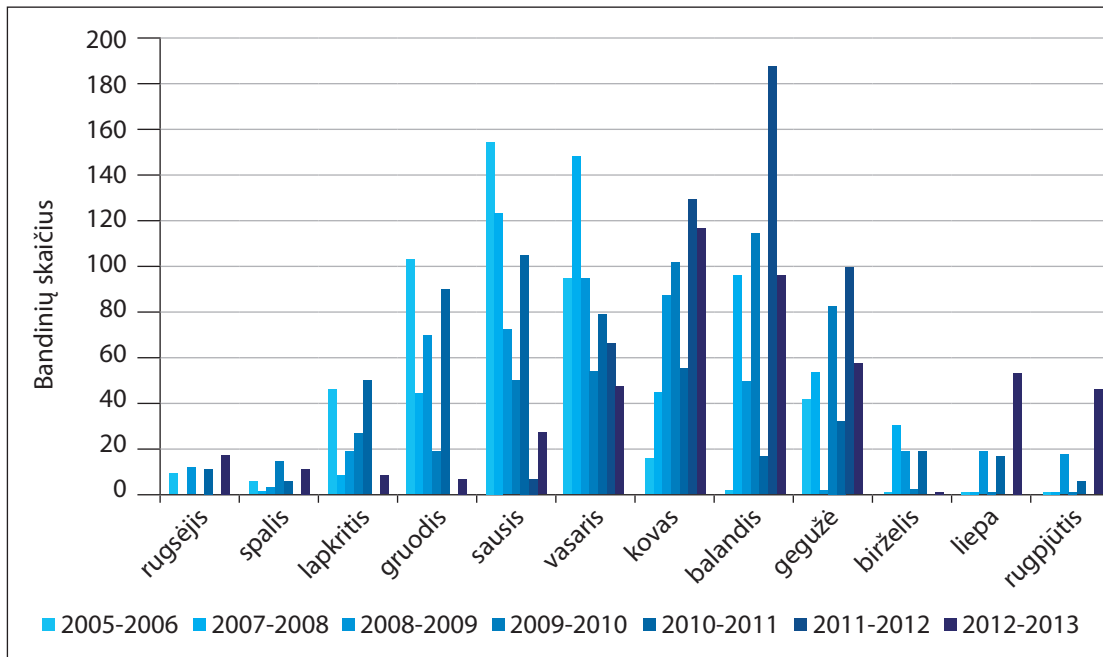


**7 paveikslas.** Tyrime dalyvavusių pacientų pasiskirstymas pagal gyvenamąją vietą



Daugiausia rotavirusų bandinių buvo surinkta šaltuoju metų laiku, t.y. gruodžio – kovo mėnesiais, tačiau 2009 - 2010 bei 2011 - 2013 metais didžioji dalis bandinių surinkta kovo – gegužės mėnesiais (8 paveikslas). Vadovaujantis darbo metodika, per vieną sezoną buvo tiriama ne mažiau nei 470 rotavirusų bandinių, tačiau visi konkretaus sezono bandiniai, kurie pateko į Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo mikrobiologijos laboratoriją nebuvo renkami, todėl šis bandinių pasiskirstymas neatspindi tikro RVI dažnio ir tikslaus sezoniškumo.

**8 paveikslas.** Per septynis RVI sezonus genotipuotų rotavirusų bandinių pasiskirstymas pagal mėnesius (n=3440)



## 6.2. Rotavirusų genotipų įvairovė

Iš visų 3440 genotipuotų bandinių vieno RV genotipo infekcijos (angl. - *single rotavirus strain*) sudarė 96 proc. Mišrių RV genotipų infekcijos, t.y. kai vieną pacientą infekuoja keli skirtingi RV genotipai, sudarė 3,3 proc., o iš dalies genotipuoti virusai - 0,7 proc. atvejų (9 lentelė).

**8 lentelė.** Bandinių, kuriuose rotavirusų antigenas buvo aptiktas ligoninės laboratorijoje ir genotipuotų bandinių skaičius per septynis RVI sezonus

RVI	Sezonas							
	2005-06	2007-08	2008-09	2009-10	2010-11	2011-12	2012-13	Iš viso
Vieno RV genotipo (proc.)	87,8	96	94,9	96,6	99,6	99	97,6	96
Mišrių RV genotipų (proc.)	11,8	2,0	3,8	3,0	0,2	0,8	2,4	3,3
Iš dalies genotipuotų RV (proc.)	0,4	2	1,3	0,4	0,2	0,2	0	0,7

Per septynis RVI sezonus iš viso rastos 68 skirtingos G ir P tipų kombinacijos, kurias sudarė pavienės ar mišrios infekcijos G1, G2, G3, G4, G5, G6, G8, G9, G10, G12 ir P[3], P[4], P[6], P[8], P[9], P[14] genotipais. Išsamūs Lietuvoje cirkuliuojančių RV genotipų duomenys pateikiami 10, 11 ir 12 lentelėse.

### **6.2.1. RV genotipų pasiskirstymas, kai infekciją sukėlė vienas rotavirusų genotipas**

#### **6.2.1.1. Dažniausiai identifikuoti rotavirusų genotipai**

Per septynis RVI sezonus patys dažniausi RV genotipai, sukėlę infekcijas dėl RVI hospitalizuotiems vaikams, buvo šie: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Jų dažnis skirtingais sezonais sudarė nuo 85,5 iki 98,8 proc. visų RV genotipų (10 lentelė). Šių 5 pagrindinių RV genotipų pasiskirstymas skirtingais sezonais labai skyrėsi (9 paveikslas).

Per visą tyrimo laikotarpį G1P[8] genotipas pasitaikė dažniausiai (9 paveikslas ir 10 lentelė). Nors jo dažnis pirmus du RVI sezonus buvo mažas ir siekė iki 5,6 proc., tačiau 2008-2009 bei 2010-2012 metais jis viršijo 50 proc. Ketvirtą RVI sezoną (t.y. 2009 – 2010 m.) G1P[8] sudarė 16 proc. visų RV genotipų.

2005-2006 metais G3P[8] genotipas buvo pats dažniausias, jis sudarė 51,6 proc. visų RV genotipų, tačiau jo dažnis smarkiai sumažėjo per kitus du sezonus ir siekė vos 1,6 proc. 2009-2010 metais G3P[8] dažnis vėl išaugo iki 55,5 proc., tačiau visais likusiais sezonais jis buvo aptinkamas vis rečiau ir 2012-2013 m. šio genotipo dažnis sudarė 3,8 proc.

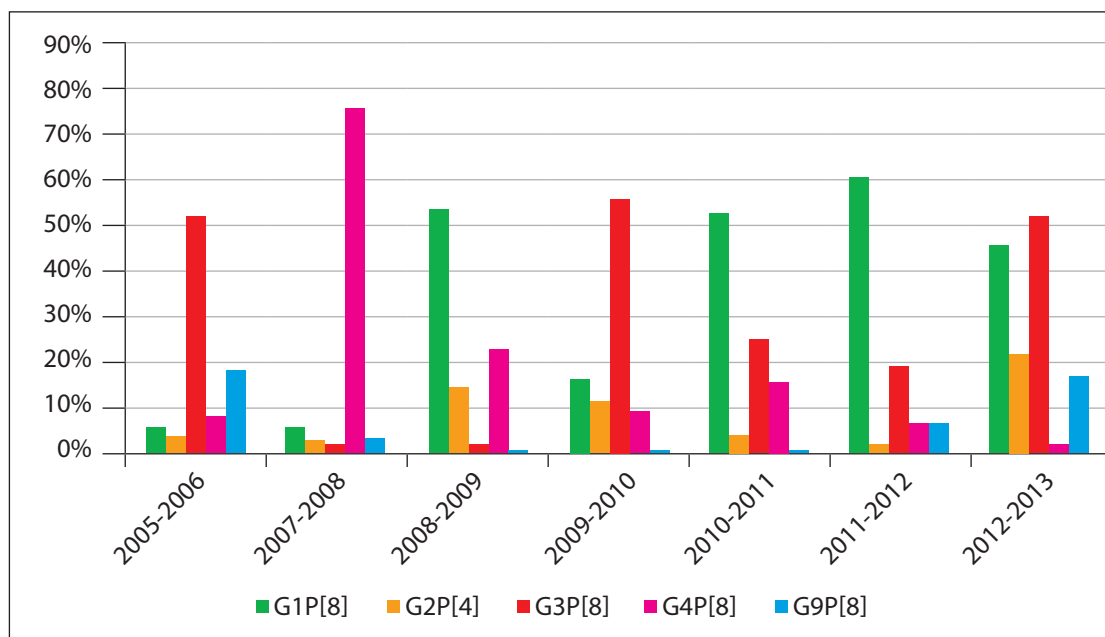
G4P[8] genotipo dažnis iš visų kitų ryškiai išsiskyrė 2007-2008 metais, jis siekė 81,3 proc. ir buvo pats dažniausias antrojo RVI sezono genotipas. 2008-

2009 metais G4P[8] buvo aptinkamas rečiau - 22,6 proc. atvejų ir 2009–2010 m. šio genotipo dažnis beveik susilygino su pirmojo RVI sezono G4P[8] dažniu, kuris neviršijo 8,6 proc. ribos. 2010-2011 metais G4P[8] genotipo dažnis padidėjo iki 15,8 proc., tačiau per kitus du sezonus vėl mažėjo ir 2012-2013 metais siekė 2,4 proc.

Per visus septynis RVI sezonus pats didžiausias G2P[4] genotipo dažnis buvo 2012-2013 m., jis sudarė 22,3 proc. visų genotipų. 2005-2008 bei 2010-2012 metais G2P[4] dažnis neperkopė 3,2 proc. ribos, o 2008-2009 ir 2010-2011 metais siekė 14,3 ir 11 proc.

G9P[8] genotipas per septynis RVI sezonus pasitaikė rečiausiai. Tik 2005-2006 bei 2012-2013 m. šio genotipo dažnis buvo apie 17-18 proc. Kitais metais jis buvo mažas ir svyravo nuo 0,2 iki 6,8 proc.

**9 paveikslas.** Dažniausiai identifikuotų RV genotipų, sukėlusių infekcijas hospitalizuotiems vaikams, pasiskirstymas per septynis RVI sezonus



### 6.2.1.2. Kiti rotavirusų genotipai

Be penkių pagrindinių, kiti RV genotipai, sukeltys infekcijas hospitalizuotiems vaikams, sudarė nedidelę dalį, jų dažnis skirtingais sezonais svyravo nuo 0,8 iki 5,8 proc. (10 lentelė). Šie RV genotipai yra vadinami retais, nes kiekvieno jų dažnis neperžengia 1 proc. ribos, išskyrus tris RV genotipus: G12P[8], G12P[9] ir G6P[9].

Tyrimo rezultatai parodė, kad G12P[8] dažnis per du paskutiniuosius RVI sezonus viršijo 1 proc. (buvo 1,6 ir 2,8 proc.). G12P[8] yra naujai plintantis

rotaviruso genotipas. Šio genotipo plitimo didėjimas per paskutiniuosius du RVI sezonus yra statistiškai reikšmingas ( $\chi^2 = 35,56$ ;  $p \leq 0,001$ ).

2012–2013 metais G12P[9] ir 2009–2010 m. G6P[9] dažnis taip pat perkopė 1 proc. ribą (buvo 1,8 bei 2,1 proc.), tačiau šių genotipų dažnio pakilimas užregistruotas tik po vieną kartą. Rotaviruso genotipo G12P[9] plitimo didėjimas per paskutinįjį RVI sezoną yra statistiškai reikšmingas ( $\chi^2 = 19,25$ ;  $p = 0,004$ ).

### **6.2.2. Mišrūs rotavirusų genotipai**

Pats didžiausias mišrių RVI dažnis, kai infekciją sukėlė ne vienas, o keli rotavirusų genotipai, buvo 2005–2006 m., kai mišrių RVI dažnis siekė 11,8 proc. Tik vienas (0,2 proc.) mišrios RVI atvejis buvo identifikuotas 2008–2009 m., tai pats mažiausias mišrios RVI dažnis tarp tirtų pacientų. Per likusius penkis sezonus mišrių RVI dažnis neviršijo 3,8 proc. ribos (11 lentelė).

Mišrios RVI yra skirstomos pagal tai, kiek G ar P tipų sukelia infekciją, t.y. gali būti RVI sukelta vieno G ir dviejų ar daugiau P tipų, vieno P ir dviejų ar daugiau G tipų bei dviejų ar daugiau G ir P tipų. Mišrių RV genotipų pasiskirstymas išdėstytas 11 lentelėje.

Mišrios RV infekcijos yra gana retos. Per septynis RVI sezonus tik penkios mišrių rotavirusų kombinacijos pasitaikė dažniau nei 1 proc. atvejų (11 lentelė): trys iš jų buvo sudarytos iš dažniausių RV genotipų ir dvi – iš retų (G8P[8] bei G3P[4]) ir dažniausių RV genotipų. Nors kombinacijų su retai pasitaikančiais virusais dažnis perkopė 1 proc. ribą, tačiau šis pakilimas užregistruotas tik po vieną kartą.

### **6.2.3. Iš dalies genotipuoti rotavirusai**

Per septynis RVI sezonus iš dalies genotipuotų RV (t.y., kai nepavyko nustatyti G arba P rotaviruso tipo) dažnis svyravo nuo 0 iki 2 proc. ( $M = 0,7$  proc.). Iš viso rasti 23 iš dalies genotipuoti RV, devyniems iš jų nepavyko nustatyti G tipo, o likusiems – P tipo. Iš dalies genotipuotų RV pasiskirstymas skirtingais sezonais išdėstytas 12 lentelėje.

### **6.2.4. Nauji, iki šiol neidentifikuoti rotavirusų genotipai**

Tyrimo laikotarpiu, t.y. per septynis RVI sezonus, nebuvo aptikta naujų, iki šiol pasaulyje neidentifikuotų rotavirusų genotipų.

**10 lentelė.** RV genotipų pasiskirstymas per septynis RVi sezonus, kai infekciją sukėlė vienas RV genotipas

Genotipas	Sezonas																	
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013					
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.				
Dažniausi RV genotipai:	404	85,8	521	93,5	431	91,8	434	91,6	474	98,8	473	96,2	453	91,8				
G1P[8]	24	5,2	31	5,6	250	53,2	76	16,0	255	53,1	300	61,0	227	46,0				
G2P[4]	15	3,2	13	2,3	67	14,3	52	11,0	20	4,2	11	2,2	110	22,3				
G3P[8]	244	51,7	9	1,6	7	1,5	263	55,6	122	25,5	95	19,4	19	3,8				
G4P[8]	37	7,8	453	81,3	106	22,6	41	8,6	76	15,8	34	6,9	12	2,4				
G9P[8]	84	17,9	15	2,7	1	0,2	2	0,4	1	0,2	33	6,7	85	17,3				
Kiti RV genotipai:	11	2	14	2,5	15	3,1	24	5	4	0,8	14	2,8	29	5,8				
G12P[8]	0	0	3	0,5	4	0,9	0	0	1	0,2	8	1,6	14	2,8				
G12P[9]	0	0	4	0,6	2	0,4	1	0,2	2	0,4	1	0,2	9	1,8				
G1P[4]	1	0,2	0	0	1	0,2	0	0	0	0	5	1,0	5	1,0				
G2P[8]	1	0,2	1	0,2	3	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3P[4]	3	0,7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G4P[4]	2	0,4	0	0	2	0,4	0	0	1	0,2	0	0	0	0				
G9P[4]	0	0	0	0	0	0	3	0,7	0	0	0	0	0	0				
G3P[3]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3P[6]	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0				

**10 lentelė.** (tęsinys)

Genotipas	Sezonas																	
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013					
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.				
G3P[9]	0	0	0	0	0	0	0,7	0	0	0	0	0	0	0				
G5P[6]	0	0	0	0	0	0	0,2	0	0	0	0	0	0	0				
G6P[9]	0	0	2	0,4	0	0	2,1	0	0	0	0	0	0	0				
G8P[14]	0	0	0	0	0	0	0,2	0	0	0	0	0	0	0				
G9P[9]	1	0,2	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,2				
G4P[6]	0	0	0	0	0	0	0,4	0	0	0	0	0	0	0				
G8P[8]	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G8P[4]	0	0	2	0,4	0	0	0,2	0	0	0	0	0	0	0				
G10P[6]	0	0	0	0	0	0	0,2	0	0	0	0	0	0	0				
G12P[4]	2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G12P[6]	0	0	0	0	3	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0				
Iš viso	415	87,8	535	96	446	94,9	458	96,6	478	99,6	487	99	482	97,6				

**11 lentelė.** RV genotipų pasiskirstymas per septynis RVI sezonus, kai infekciją sukėlė mišrus RV genotipai

Genotipas	Sezonas																	
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013					
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.				
Mišrus RV genotipai, iš jų:	56	11,8	11	2,0	18	3,8	14	3,0	1	0,2	4	0,8	12	2,4				
Vienas G tipas su dviem ar daugiau P tipų																		
G1P[4]+P[8]	2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G2P[4]+P[8]	3	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3P[4]+P[8]	5	1,1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G4P[4]+P[8]	2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G9P[4]+P[8]	4	0,8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G12P[4]+P[8]	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0				
G12P[8]+P[9]	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0				
Vienas P tipas su dviem ar daugiau G tipų																		
G1+G2P[4]	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	2	0,4				
G1+G3P[8]	0	0	0	0	1	0,2	4	0,8	0	0	0	0	2	0,4				
G1+G4P[8]	0	0	5	0,8	5	1,1	1	0,2	0	0	3	0,6	1	0,2				
G1+G4+G9P[8]	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G1+G8P[4]	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0				
G1+G9P[8]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,2				
G1+G12P[8]	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	1	0,2				

11 lentelė. (tęsinys)

Genotipas	Sezonas																	
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013					
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.				
G2+G3P[4]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G2+G3P[8]	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0				
G2+G10P[4]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,2				
G3+G4P[3]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3+G4P[8]	6	1,3	0	0	0	0	2	0,5	0	0	1	0,2	0	0				
G3+G8P[8]	0	0	0	0	6	1,3	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3+G9P[4]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3+G9P[8]	17	3,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G3+G9+G12P[8]	1	0,2	2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G4+G9P[8]	1	0,2	2	0,4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0				
G4+G10P[8]	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0				
G9+G12P[9]	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0				
G10+G12P[6]	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0				
G12+G10P[9]	0	0	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0				



**11 lentelė.** (tęsinys)

Genotipas	Sezonas															
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013			
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.		
Du ar daugiau G ir P tipų																
G1+G2P[4]+P[8]	1	0,2	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	3	0,6	
G1+G2+G4P[4]+P[8]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G1+G4P[4]+P[8]	3	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G1+G9P[4]+P[8]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G2+G4P[4]+P[8]	0	0	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G2+G3P[4]+P[8]	1	0,2	0	0	0	0	2	0,5	0	0	0	0	0	0	0	
G2+G9P[4]P[8]	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0,2	
G3+G9P[4]+P[8]	3	0,6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G3+G4+G9P[4]+P[8]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G3+G4+G9P[8]+P[9]	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
G4+G9P[4]+P[8]	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

**12 lentelė.** Iš dalies genotipuotų RV pasiskirstymas per septynis RV1 sezonus

Genotipas	Sezonas													
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011		2011-2012		2012-2013	
	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.	n	proc.
Iš dalies genotipuoti RV:	2	0,4	11	2,0	6	1,3	2	0,4	1	0,2	1	0,2	0	0
G4P-UD	1	0,2	5	0,9	1	0,2	1	0,2	0	0	0	0	0	0
G8P-UD	0	0	1	0,2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
G12P-UD	1	0,2	0	0	1	0,2	1	0,2	1	0,2	1	0,2	0	0
G-UDP[8]	0	0	5	0,9	4	0,9	0	0	0	0	0	0	0	0

### **6.3. Lietuvos rotavirusų genotipavimo rezultatų palyginimas su kitų EuroRotaNet projekte dalyvaujančių šalių rezultatais**

Lietuvos ir EuroRotaNet projekto duomenimis (toliau ERN duomenimis), reikšmingų skirtumų, lyginant RV genotipų pasiskirstymą skirtingų lyčių grupėse, nebuvo. Analizuojant RV genotipų pasiskirstymą skirtingose amžiaus grupėse, pastebėta, kad Lietuvoje G12P[9] RV genotipas dažniau infekciją sukėlė vaikams virš dvejų metų, tačiau statistiškai patikimo skirtumo negauta. Vertinant ERN duomenis, paaiškėjo, kad G2P[4] genotipas statistiškai patikimai dažniau infekavo vyresnio amžiaus vaikus ir suaugusiuosius ( $p < 0,01$ ) [218].

Lietuvoje visi RV bandiniai buvo surinkti, tiriant hospitalizuotus pacientus, tačiau į bendrą ERN duomenų bazę pateko ir ambulatoriškai gydomų pacientų duomenys iš kitų šalių. ERN duomenimis, 60 proc. bandinių buvo surinkta, tiriant hospitalizuotus ir 40 proc. ambulatoriškai gydomus pacientus. RV genotipų pasiskirstymas tarp šių dviejų pacientų grupių buvo labai panašus, išskyrus G2P[4] RV genotipą, kuris statistiškai reikšmingai dažniau pasitaikė, tiriant hospitalizuotus pacientus ( $p < 0,001$ ) [218].

#### **6.3.1. RV genotipų pasiskirstymas, kai infekciją sukėlė vienas rotavirusų genotipas**

##### **6.3.1.1. Dažniausiai identifikuoti rotavirusų genotipai**

Lietuvos rotavirusų genotipavimo rezultatus, lyginant su ERN duomenimis, akivaizdu, kad Lietuvoje, kaip ir kitose Europos valstybėse, dominuoja penki pagrindiniai rotavirusų genotipai (13 lentelė). Jų dažnis skirtingų sezonų metu svyravo tiek Lietuvoje, tiek įvairiose ERN šalyse, didžiausi skirtumai buvo 2005-2006 m., kuomet Lietuvoje penki pagrindiniai RV genotipai sudarė 85,8 proc. visų identifikuotų genotipų, o ERN duomenimis, jie siekė 91,1 proc. ir 2010-2011 m., kuomet Lietuvoje jie sudarė 98,8 proc., o ERN šalyse - 90,2 proc. Pirmąjį sezoną mažesnis nei įprastai penkių pagrindinių RV genotipų skaičius Lietuvoje yra mišrių infekcijų sąskaita. Išsamiau nagrinėjant 2005-2006 m. duomenis, matoma, kad beveik 6 proc. mišrių infekcijų yra mišrios penkių pagrindinių RV genotipų infekcijos. 2010-2011 m. Lietuvoje rastas labai mažas mišrių ir kitų RV genotipų skaičius (tiek lyginant su ankstesniais sezonais Lietuvoje, tiek ERN šalyse), todėl penkių pagrindinių RV genotipų dažnis labai artimas 100 proc.

ERN duomenimis, G1P[8] rotavirusų genotipas buvo dominuojantis visus penkis RVI sezonus (jo dažnis svyravo nuo 42 proc. iki 52,9 proc.), o Lietuvoje G1P[8] dominavo tik 2008-2009 ir 2010-2011 metais. Pirmus du RVI sezonus G1P[8] dažnis Lietuvoje siekė iki 5,6 proc. Antras pagal dažnį RV genotipas ERN

šalyse per keturis RVI sezonus (išskyrus 2005-2006 m.) buvo G4P[8], jo dažnis svyravo nuo 12,2 iki 19,5 proc. Lietuvoje šis genotipas buvo dominuojantis 2007-2008 m. jo dažnis siekė net 81,3 proc., o antras pagal dažnį jis buvo 2008-2009 m. (22,6 proc.), per kitus sezonus G4P[8] dažnis mažėjo. G2P[4] genotipo dažnio svyravimai, lyginant Lietuvą su ERN šalimis, yra mažiausi. Daugiausia G2P[4] tiek Lietuvoje, tiek ERN šalyse buvo aptikta 2008-2009 ir 2009-2010 m. (nuo 8,8 iki 14,3 proc.). Lietuvoje G3P[8] du RVI sezonus (2005-2006 ir 2009-2010 m.) buvo pirmas pagal dažnį RV genotipas, jis sudarė 55,6 proc. visų RV genotipų, o ERN šalyse visus penkis sezonus šis genotipas nepasiekė 10 proc. ribos. G9P[8] genotipas buvo antras pagal dažnį pirmąjį sezoną tiek Lietuvoje, tiek ERN šalyse, tačiau likusius sezonus Lietuvoje jis buvo aptinkamas retai (daugiausia 2,7 proc. atvejų), o ERN duomenimis, šio genotipo dažnis buvo apie 10 proc.

Nors ERN duomenimis, G1P[8] yra dominuojantis RV genotipas, tačiau ne tik Lietuvoje, bet ir kai kuriose kitose Europos šalyse pasitaikė sezonų, kai šis genotipas nebuvo pats dažniausias. Ispanijoje 2005-2006 metais G1P[8] sudarė apie 10 proc. visų RV padermių, o pats dažniausias genotipas šioje šalyje buvo G9P[8], jo paplitimas siekė apie 89 proc. Graikijoje G1P[8] dažnis apie 10 proc. buvo 2008-2009 m., Vengrijoje, Bulgarijoje – 2009-2010 m., o Austrijoje, Slovėnijoje - 2010-2011 m. Visus penkis RVI sezonus G1P[8] genotipas dominavo Jungtinėje Karalystėje, Olandijoje, Švedijoje, Danijoje, Italijoje ir Prancūzijoje.

G2P[4] dažnis Lietuvoje, kaip ir daugumoje ERN valstybių, nėra labai didelis, tačiau yra kelios šalys, kurios išsiskiria G2P[4] genotipo paplitimu. Tarp tokių šalių yra Belgija, kurioje beveik visus penkis RVI sezonus G2P[4] dažnis viršijo 40 proc., o 2009-2010 m. buvo apie 60 proc. Keliose ERN šalyse užfiksuoti trumpalaikiai G2P[4] RV genotipo dažnio padidėjimai: Bulgarijoje 2006-2007 m. šis genotipas sudarė apie 40 proc. visų padermių, Vengrijoje 2009-2010 m. – apie 30 proc., o Slovėnijoje 2010-2011 metais – apie 42 proc.

Lietuva iš kitų ERN valstybių išsiskiria tuo, kad nei vienoje šalyje nei vieno RVI sezono metu nebuvo rasta tokio didelio G3P[8] genotipo dažnio, kuris 2005-2006 m. Lietuvoje siekė apie 52 proc., o 2009-2010 m. – apie 56 proc. Be Lietuvos, didžiausias G3P[8] dažnis užregistruotas Belgijoje 2010-2011 m., jis siekė 32 proc., ir 2009-2010 m. Olandijoje - apie 30 proc.. Daugumoje kitų ERN šalių šis genotipas buvo aptinkamas 5-10 proc. atvejų.

Lietuvoje, lyginant su kitomis ERN valstybėmis, anksčiausiai aptiktas G4P[8] genotipo dažnio padidėjimas. Lietuvoje 2007-2008 m. jis sudarė 81 proc. visų RV padermių ir tai yra pats didžiausias G4P[8] dažnis visose ERN šalyse per penkis RVI sezonus. Vėliau, 2008-2009 m., G4P[8] dažnio padidėjimas aptiktas

ir Bulgarijoje, Vokietijoje, Graikijoje, o 2009-2010 m.-Suomijoje, Vengrijoje ir Slovėnijoje, tačiau visose šiose šalyse genotipo dažnis svyravo tarp 50 - 62 proc.

Iš visų ERN šalių didžiausias G9P[8] dažnis buvo Ispanijoje, 2006-2007 m. jis siekė apie 50 proc., o 2009-2010 – apie 34 proc. Italijoje, Prancūzijoje G9P[8] paplitimas beveik per visus sezonus buvo stabilus, apie 20 proc. Mūsų šalyje G9P[8] per visus RVI sezonus, išskyrus pirmąjį, pasitaikė labai retai.

### **6.3.1.2. Kiti rotavirusų genotipai**

Be penkių pagrindinių, kitų RV genotipų dažnis Lietuvoje ir ERN šalyse yra panašus. ERN valstybėse, kaip ir Lietuvoje, buvo aptikta įvairių RV padermių, tačiau reikšmingiausi G12 ir G8 tipus turintys rotavirusai. Suomijoje ir Olandijoje pavieniai G12P[8] rotavirusai aptikti 2005-2006 m., vėliau šis genotipas buvo aptiktas beveik visose Europos valstybėse. Vadovaujantis ERN duomenimis, nustatyta, kad G12 rotaviruso dažnio padidėjimas 2008-2009, lyginant su ankstesniais RVI sezonais, buvo statistiškai reikšmingas ( $G12 \chi^2 = 22,83, P < 0,0001$ ). Vėliau šio RV genotipo dažnis Europoje dar labiau didėjo ir 2010-2011 m. Ispanijoje siekė beveik 20 proc., Olandijoje – 11 proc., Jungtinėje Karalystėje – 5 proc., Slovėnijoje – 2,7 proc. Lietuvoje pavieniai G12P[8] genotipai aptikti 2007-2008 m., o 1 proc. ribą šio genotipo dažnis peržengė 2011-2012 m., jis sudarė 1,6 proc., o 2012-2013 m. – 2,8 proc. visų RV padermių.

Be G12P[8] rotavirusų, Olandijoje 2008-2009 m. buvo aptikti G12P[6], jų dažnis siekė 2 proc., o Vengrijoje G12P[6] toks pat dažnis aptiktas du sezonus iš eilės, t.y. 2009-2010 ir 2010-2011 metais.

Rotavirusų, turinčių G8, padidėjimas ERN šalyse 2008-2009 m., lyginant su ankstesniais RVI sezonais, taip pat buvo statistiškai reikšmingas ( $G8 \chi^2 = 69,66, P < 0,0001$ ). Šis padidėjimas labiausiai susijęs su G8P[4] rotavirusų išplitimu Jungtinėje Karalystėje: 2008-2009 m. jis siekė 5 proc., 2009-2010 m. – 9 proc., tačiau 2010-2011 m. šis genotipas iš viso nebuvo aptiktas ne tik Jungtinėje Karalystėje, bet ir visoje Europoje.

### **6.3.2. Mišrūs rotavirusų genotipai**

Mišrių RVI atvejų skaičius Lietuvoje ir ERN valstybėse yra labai panašus, išskyrus pirmąjį ir paskutinįjį sezonus. Lietuvoje 2005-2006 m. aptiktas labai didelis mišrių infekcijų skaičius – 11,8 proc., o 2010-2011 m. mišrių infekcijų Lietuvoje buvo kur kas mažiau nei ERN (0,2 proc. lyginant su 2,7 proc.).

### 6.3.3. Iš dalies genotipuoti rotavirusai

Per visus penkis RVI sezonus Lietuvoje aptiktų iš dalies genotipuotų RV skaičius yra mažesnis nei ERN vidurkis. Visi G tipai, kurių nepavyko identifikuoti Lietuvoje, buvo susiję su P[8], o visi G tipai susiję su G4, G8, ir G12. ERN šalyse neidentifikuoti G tipai buvo susiję su P[4], P[6], P[8], P[9], P[10], P[11] ir P[14], visi P tipai su G1, G2, G3, G4, G8, G9, G10, G12. Daugiausia iš dalies identifikuotų rotavirusų buvo susiję su dažniausiai pasitaikančiais G ar P tipais, o atvejai, kuomet nepavyko identifikuoti RV padermės, turinčios P[6], P[10], P[11], P[14] ar G8, G10, buvo pavieniai visose ERN šalyse.

**13 lentelė.** Rotavirusų genotipų pasiskirstymas skirtingais RVI sezonais Lietuvoje (LTU) ir, EuroRotaNet (ERN) projekto duomenimis

RV genotipai	Bandinių pasiskirstymas procentais per skirtingus sezonus									
	2005-2006		2007-2008		2008-2009		2009-2010		2010-2011	
	LTU	ERN	LTU	ERN	LTU	ERN	LTU	ERN	LTU	ERN
Dažniausi RV genotipai, sukeltys infekcijas vaikams, iš jų:	85,8	91,1	93,5	90,8	91,8	87,7	91,6	90,3	98,8	90,2
G1P[8]	5,2	43,3	5,6	52,9	53,2	45,8	16,0	42	53,1	52,2
G2P[4]	3,2	2,4	2,3	8,7	14,3	8,8	11,0	14,3	4,2	11,4
G3P[8]	51,7	3,8	1,6	3,8	1,5	5,6	55,6	7,1	25,5	7
G4P[8]	7,8	4,2	81,3	14,9	22,6	19,5	8,6	16	15,8	12,2
G9P[8]	17,9	37,3	2,7	10,5	0,2	8	0,4	10,9	0,2	7,4
Kiti RV genotipai	2	3,1	2,5	2,5	3,1	4,3	5	3,7	0,8	4,9
Iš dalies genotipuoti RV	0,4	4,6	2,0	2,9	1,3	3,8	0,4	1,8	0,2	2,2
Mišrūs RV genotipai	11,8	1,2	2,0	3,8	3,8	4,2	3,0	4,2	0,2	2,7
Iš viso:	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

### 6.4. Potencialaus rotaviruso vakcinų efektyvumo vertinimas

Nuo 2006 m. Lietuvoje yra įregistruotos dvi rotaviruso vakcinos: RV1 ir RV5. Vadovaujantis oficialiomis abiejų vakcinų preparatų charakteristikomis [186, 188], yra žinoma, kad abi rotaviruso vakcinos užtikrina apsaugą nuo penkių pagrindinių RV genotipų: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8].

Lietuvoje šie RV genotipai infekcijas vaikams sukelia dažniausiai (nuo 85,5 iki 98,8 proc.), todėl manoma, kad abi rotaviruso vakcinos yra potencialiai efektyvios ir Lietuvos vaikams.

### 6.5. Skirtingų rotavirusų genotipų sukeltos infekcijos klinikinio sunkumo vertinimas

Siekiant nustatyti, ar esama ryšio tarp 5 pagrindinių RV genotipų ir klinikinio ligos sunkumo, iš viso buvo išnagrinėtos atsitiktinės atrankos principu atrinktos 251 paciento, hospitalizuoto dėl RVI, ligos istorijos. Vadovaujantis darbo metodika, kiekvienam iš 5 pagrindinių RV genotipų atsitiktinai buvo atrinkta ne mažiau nei 30 vaikų, sirgusių RVI, ligos istorijų. Tikslūs išanalizuotų atvejų skaičiai pateikiami 14 lentelėje.

Skirtingų RV genotipų sukeltos infekcijos sunkumo vertinimo rezultatai, apskaičiuoti pagal Vesikari skalę, pateikiami 14 lentelėje. Statistiškai patikimo skirtumo tarp RV genotipų ir ligos sunkumo, išreikšto Vesikari balais, nebuvo ( $p = 0,086$ ). Svarbu paminėti, kad per tyrimą rastas mažas lengvų RVI atvejų skaičius (iš viso 18). Daroma prielaida, kad lengvos RVI atvejai galėjo nepatekti į šį tyrimą, nes jis buvo vykdomas ligoninėje ir ligos sunkumas vertintas tik hospitalizuotiems pacientams.

Pacientų, kurių ligos istorijos buvo analizuojamos, grupę sudarė 53 proc. berniukų ir 47 proc. mergaičių. Vaikų amžiaus vidurkis buvo 21 mėnuo (jauniausias pacientas buvo 2 mėn., o vyriausias - 6 metų). Statistinė duomenų analizė patvirtino, kad skirtingų RV genotipų grupėse vaikų amžiaus ir lyčių pasiskirstymas buvo panašus ( $p = 0,174$  ir  $p = 0,872$ , atitinkamai).

**14 lentelė.** Skirtingų RV genotipų sukeltos infekcijos klinikinio sunkumo vertinimo rezultatai

RV genotipas	Išanalizuotų ligos istorijų skaičius n=251	Vesikari balai					
		Lengva RVI (<11 balų) n=18	Sunki RVI (≥11 balų) n=233	Max	Min	Md	Balų vidurkis (±SN)
G1P[8]	40	3	37	19	9	13,0	13,95 (±2,33)
G2P[4]	40	2	38	18	8	14,0	13,70 (±2,17)
G3P[8]	64	8	56	18	7	14,0	13,71 (±2,86)
G4P[8]	67	4	63	17	9	14,0	13,56 (±1,97)
G9P[8]	40	1	39	18	7	15,0	14,72 (±2,32)

Apibendrinus visų 251 paciento klinikinius RVI duomenis, gauti šie rezultatai: iš visų tirtųjų 78,9 proc. kūno temperatūra buvo 38°C ir daugiau (aukščiausia užregistruota vieno paciento kūno temperatūra siekė 40,3°C), 14,7 proc. pacientų temperatūra svyravo nuo 37 iki 38°C, o 6,4 proc. iš viso nekarščiavo; vidutiniškai viduriavimas truko 2,8 paras ( trumpiausiai - 1, ilgiausiai – 8 paras), vidutinis viduriavimų skaičius per parą - 5,8 (max - 18, min – 2); vėmimo trukmė vidutiniškai buvo 2 paras (trumpiausiai vėmė 1, ilgiausiai – 4 paras), o vidutinis vėmimų skaičius per parą buvo 5,4 (max - 20 ir min - 1). Geriamoji rehidratacinė terapija buvo taikyta 12 proc. pacientų, o intraveninė – 88 proc. Vidutiniškai intraveninė rehidratacinė terapija truko 1,7 paras (trumpiausiai - 1, ilgiausiai – 5 paras). Gydomo vaikų intensyvios terapijos skyriuje prireikė 10,8 proc. pacientų, vidutinė jų gydymo VRITS trukmė buvo 2,4 paras (min – 1, max – 5 paras). Vidutinė hospitalizacijos trukmė dėl RVI buvo 3 paras (trumpiausiai – 1 parą, ilgiausiai – 10 parų.). Apibendrinus visų šių pacientų klinikinius duomenis, nepriklausomai nuo RV genotipo, 92,8 proc. pacientų, vertinant pagal Vesikari skalę, buvo nustatyta sunki RVI .



## 7. REZULTATŲ APTARIMAS

*EuroRotaNet* projekto veikla buvo pradėta 2007 m., tuomet Lietuvoje gyventojų skaičius, remiantis Lietuvos statistikos departamento duomenimis, buvo apie 3,4 mln. Būtent toks gyventojų skaičius buvo fiksuojamas skaičiuojant, kokia minimali RV bandinių imtis turėtų būti surinkta Lietuvoje. Metams bėgant, Lietuvos populiacijos dydis mažėjo ir 2013 m. pradžioje jis siekė 2,9 mln. Nors Lietuvos gyventojų skaičius sumažėjo beveik 500 000, bandinių imtis nebuvo mažinama, nes siekiant, kad būtų aptikti ir tie rotavirusai, kurių paplitimas aplinkoje yra 1 proc., per vieną RVI sezoną būtina surinkti ne mažiau nei 470 RV bandinių. Per visus septynis RVI sezonus Lietuvoje surinktų ir išanalizuotų RV bandinių imtis siekė 100 proc. užsibrėžto tikslo, o kartais net viršijo, tai rodo, kad tyrimo imtis yra reprezentatyvi.

Nors visi pacientai į tyrimą buvo įtraukti viename centre, esančiame Vilniuje, ir didžioji dalis vaikų buvo vilniečiai ar Vilniaus apskrities gyventojai, 10 proc. pacientų buvo atvykę ir iš kitų Lietuvos miestų. Lietuvos statistikos departamento duomenimis, per paskutiniuosius 10 metų daugiausia šalies gyventojų, t.y. maždaug ketvirtadalis, gyvena Vilniaus apskrityje. Apibendrinami šiuos duomenis, manome, kad rotavirusų genotipų įvairovės rezultatai yra reprezentatyvūs visai šaliai, nepaisant to, kad tyrimo duomenys buvo rinkti viename centre. Be to, lyginant Lietuvą su kitomis *EuroRotaNet* dalyvėmis, mūsų šalis yra labai maža, vien Londone, t.y. viename Jungtinės Karalystės mieste, yra skaičiuojama apie 8 mln. gyventojų (apie 2,6 karto daugiau nei visoje Lietuvoje), o visoje Jungtinėje Karalystėje užregistruota virš 57 mln. Rotavirusų bandinių imtis, reprezentatyvi Jungtinei Karalystei yra 705, t.y. 235 bandiniais daugiau nei numatyta surinkti Lietuvoje, nors gyventojų skaičius JK beveik 19 kartų didesnis.

Remdamiesi darbo rezultatais, išvadų apie RVI sezoniškumą daryti negalime, nes atliekant tyrimą, visi į Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo mikrobiologijos laboratoriją patekę, RV antigeną turintys išmatų bandiniai nebuvo renkami ir analizuojami, todėl turimi duomenys neatspindi realios RVI sezoniškumo situacijos.

Tyrimo duomenimis, vaikų, hospitalizuotų dėl RVI amžius atitinka mokslinėje literatūroje nurodomą amžių, t.y. RVI dažniausiai serga vaikai iki 5 m. [17, 22, 124, 146]. Yra žinoma, kad naujagimiams klinikinė rotavirusinės infekcijos išraiška dažniausiai būna lengva ar besimptomė [161-163], mūsų tyrimo duomenys sutampa su nurodytais literatūroje, nes darbo metu naujagimių, hospitalizuotų dėl RVI, pasitaikė labai mažai (0,1 proc. atvejų).

Statistiškai patikimo ryšio tarp RV genotipų ir hospitalizuotų vaikų amžiaus negauta, tačiau pastebėta, kad G12P[9] rotavirusai dažniausiai (virš 75 proc. atvejų) infekciją sukėlė vaikams virš dvejų metų. Kadangi tiriamųjų grupė labai maža (n=19) ir statistiškai patikimo ryšio negauta, sunku daryti išvadas, ir būtų tikslinga šią tiriamųjų grupę stebėti ateityje, tikintis surinkti didesnę imtį.

*EuroRotaNet* duomenimis, statistinio ryšio tarp G12P[9] ir vaikų amžiaus taip pat nebuvo, tačiau pastebėta, kad kitas RV genotipas, t.y. G2P[4], dažniau infekcijas sukėlė vyresniems vaikams ir suaugusiems, priešingai nei kiti pagrindiniai RV genotipai, kurie dažniausiai infekavo kūdikius [218]. Mokslinėje literatūroje yra ir daugiau publikacijų, teigiančių, kad G2P[4] dažniau infekuoja vyresnius vaikus ir sukelia infekcijos protrūkius vyresnių vaikų grupėse [99, 124, 168, 227]. Daroma prielaida, kad G2P[4] genotipus ankstyvoje kūdikystėje išstumia kiti, geriau prisitaikę RV genotipai, pvz. G1P[8]. Be to, tai, kad G2P[4] padermės sukelia infekcijos protrūkius vyresnių vaikų grupėse (kurie, tikėtina, jau buvo susidūrę su RVI), leidžia daryti prielaidą, kad kryžminis imunitetas, susiformavęs po persirgtų infekcijų, yra nepakankamas. Remiantis mūsų tyrimo duomenimis, ryšys tarp G2P[4] genotipo ir vaikų amžiaus nenustatytas.

Tyrimo metu dažniausiai (85 proc. atvejų) hospitalizuotiems vaikams buvo diagnozuotas rotavirusinis gastroenteritas, žymiai rečiau pasitaikė rotavirusinis enteritas ar gastritas. Šie duomenys sutampa su kitų *EuroRotaNet* projekte dalyvaujančių šalių duomenimis [218].

Tyrimo metu gauti RV genotipavimo rezultatai nepateikė jokių didelių netikėtumų. Lietuvoje nebuvo aptikta naujų, iki šiol pasaulyje neidentifikuotų RV genotipų. Mūsų šalies rotavirusų genotipavimo duomenys yra labai panašūs į kitų Europos šalių duomenis.

Nors identifikuotų RV padermių įvairovė buvo didelė (iš viso aptiktos 68 skirtingos RV genotipų kombinacijos), tačiau pagrindiniai iš jų buvo penki RV genotipai: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]. Šie RV genotipai dažniausiai aptikti ne tik Lietuvoje, bet ir kitose Europos šalyse. Dominuojančių ir retų rotavirusų genotipų pasiskirstymas skyrėsi ne tik tarp skirtingų Europos šalių, bet ir pačiose šalyse skirtingais RVI sezonais, t.y. natūralus RV genotipų paplitimo bangavimas.

Esminis skirtumas, lyginant Lietuvos ir *EuroRotaNet* duomenis, yra tas, kad Lietuvoje G1P[8] genotipas nėra nuolat dominuojantis. Nors per paskutinius tris RVI sezonus G1P[8] buvo dažniausias RV genotipas Lietuvoje, tačiau analizuojant ankstesnių sezonų duomenis, matoma, kad jo dažnis labai stipriai svyravo.

Lietuva iš kitų Europos valstybių išsiskiria ir tuo, kad nei vienoje šalyje nei vieno RVI sezono metu nebuvo rasta tokio didelio G3P[8] genotipo dažnio, koks buvo aptiktas Lietuvoje 2005-2006 m. ir 2009-2010 m. Kitas RV genotipas, G4P[8], Lietuvoje 2007-2008 m. sudarė 81 proc. visų RV padermių ir tai yra pats didžiausias G4P[8] dažnis visose *EuroRotaNet* šalyse per penkis RVI sezonus.

Kai vienas rotavirusų genotipas ima stipriai dominuoti šalyje, kaip pvz.; G9P[8] 2006 m. Portugalijoje (šio genotipo dažnis sudarė 90 proc. visų cirkuliuojančių padermių), manoma, kad tai galėtų būti susiję su tuo, jog visuomenė neturi imuniteto, tuomet imlumas to tipo RV infekcijai yra didelis [106]. Publikacijos autoriai daro prielaidą, kad didelis G9P[8] sukeltos RVI skaičius Portugalijoje buvo dėl to, kad šis genotipas buvo neseniai išplitęs šalyje. Įvertinus tai, kad G9 rotavirusai Europoje pradėjo plisti tik nuo 2000 m., ši autorių prielaida, atrodo įtikinama. Lietuvoje pirmieji genotipavimo duomenys gauti 2005-2006 m., ankstesnių sezonų duomenų neturime ir nežinome, kokie RV genotipai vyravo mūsų šalyje, tačiau vertinant tai, kad Lietuvoje, kaip ir Europoje, patys pagrindiniai RV genotipai yra tie patys, vargu, ar galima teigti, jog didelis G4P[8] genotipo paplitimas yra susijęs su tuo, kad šis genotipas neseniai atsirado Lietuvoje. Todėl vienintelis iki šiol mokslui žinomas skirtingas RV genotipų paplitimo paaiškinimas yra tai, kad genotipų paplitimui yra būdingas natūralus bangavimas.

Be penkių pagrindinių RV genotipų, cirkuliuojančių Lietuvoje, kiti RV genotipai, sukeltys infekcijas vaikams, sudarė nedidelę dalį (nuo 0,8 iki 5,8 proc.) (3 lentelė). Paskutinįjį sezoną didesnis retų RV genotipų skaičius (5,8 proc.) buvo dėl to, kad didėjo G12P[8] genotipo dažnis (šis rotavirusas 2012-2013 m. sudarė 2,8 proc. visų retų padermių). Statistiškai reikšmingas G12P[8] genotipo dažnio didėjimas registruojamas ne tik Lietuvoje, bet ir kitose, *EuroRotaNet* tinklo veikloje dalyvaujančiose Europos šalyse. Suomijoje ir Olandijoje 2005-2006 m. užregistruoti pavieniai G12P[8] sukeltos infekcijos atvejai, vėliau šis genotipas plito ir kitose Europos šalyse, kol 2010-2011 m. Ispanijoje G12P[8] genotipo dažnis pasiekė beveik 20 proc. Lietuvoje G12P[8] genotipai pirmą kartą aptikti 2007-2008 m., tačiau jų rasta nedaug. Statistiškai reikšmingai šių RV genotipų padaugėjo tik per paskutinius du RVI sezonus.

Taip anksti užfiksuoti G12P[8] rotaviruso genotipo dažnio didėjimą pavyko tik todėl, kad *EuroRotaNet* šalyse tiriamųjų bandinių imtys buvo reprezentatyvios ir apskaičiuotos taip, kad būtų aptikti ir tie virusai, kurių paplitimas aplinkoje yra 1 proc. Kitas, labai reikšmingas *EuroRotaNet* privalumas yra tas, kad turint keliolikos Europos šalių duomenis, galime matyti visumą, stebėti ir vertinti RV genotipų plitimo dinamiką: iš pradžių G12P[8] genotipai aptikti pa-

vienėse Europos šalyse, vėliau atsirado kitose, o dar vėliau išplito beveik visoje Europoje. Šio reiškinio būtų neįmanoma fiksuoti, turint tik vienos šalies trumpalaikio stebėjimo duomenis. Šiuo metu labai įdomu ir aktualu, ar G12P[8] taps šeštuoju, pagrindiniu, RV genotipu.

Žvelgdami į rotavirusų molekulinės epidemiologijos istoriją, prisimename, kad maždaug iki 1995 – 2000 m. pasaulyje labiausiai paplitę buvo G1, G2, G3 ir G4 rotavirusų tipai, tačiau vėliau G9 ėmė plisti pasaulyje ir šiuo metu jis vadinamas penktuoju dažniausiu RV tipu, sukeliančiu infekcijas žmonėms [94, 95]. Filogenetinė analizė parodė, kad visi G9 rotavirusų tipai, kurie sėkmingai išplito pasaulyje, priklausė vienai sublinijai (ang. *sublineage*) [10]. Analizuojant G12 rotavirusus, yra išskirtas tam tikras skaičius genetiškai skirtingų G12 padermių, kurios sukelia susirgimus žmonėms, tačiau pasaulyje išplito tik tos padermės, kurios priklausė vienintelei, III G12 linijai (ang. *lineage III for G12*) [10, 210].

Vadovaujantis išsamiais RNR genomo sekvenavimo duomenimis, yra pastebėta, kad žmonių populiacijoje išplisti ir joje išsilaikyti ilgesnį laiką gali tik tie rotavirusai, kurie priklauso dviem pagrindinėms genotipų konsteliacijoms, vadinamoms *Wa-like* ir *DS-1-like* [52, 228-230]. Kitoms genotipų konsteliacijoms (pvz. *AU-1-like*) priklausančios rotavirusai dažniausiai išpinta tik ribotoje žmonių populiacijoje ir labai greitai išnyksta. G9P[8] ir G12P[8] rotavirusai priklauso *Wa-like* genotipų konsteliacijai [52, 229, 231-233], manoma, kad būtent tai lėmė sėkmingą šių dviejų RV genotipų išplitimą visame pasaulyje [234].

Apibendrinus šiuos duomenis, tikėtina, kad G12P[8], kaip anuomet G9P[8], gali tapti dar vienu, dažniausiu, žmonėms infekcijas sukeliančiu RV genotipu pasaulyje.

Kiti reti RV genotipai (G12P[6], G8P[4]), kurių padidėjimas buvo reikšmingas tam tikrose Europos valstybėse, Lietuvoje buvo aptinkami itin retai. Mūsų šalyje statistiškai reikšmingai padidėjo G12P[9] RV genotipo dažnis (2012-2013 m. jis siekė 1,8 proc.), tačiau šis padidėjimas aptiktas tik paskutinįjį RVI sezoną. Vertinant tai, kad G12P[9] priklauso *AU-1-like* genotipo konsteliacijai, tikimybė, kad šis RV genotipas ateityje bus epidemiologiškai reikšmingas, yra labai maža. Kad būtų galima patvirtinti šią prielaidą ateityje, būtina tolimesnė RV genotipų paplitimo stebėseną.

RV genotipas G6P[9] Lietuvoje irgi viršijo 1 proc. dažnį, tačiau šis genotipo dažnio padidėjimas aptiktas tik 2009-2010 m. (dažnis siekė 2,1 proc.). Analizuojant literatūros duomenis, paaiškėjo, kad G6P[9] RV genotipas gali būti zoonotinės kilmės [21, 22, 235]. Tai pats didžiausias tikėtino zoonotinio RV genotipo dažnis Lietuvoje. Kiti RV genotipai, kurie galėtų būti susiję su

zoonotine kilme (G3P[3], G3P[6], G3P[9], G5P[6], G6P[9], G8P[14], G9P[9], G4P[6], G8P[8], G8P[4], G10P[6], G12P[4], G12P[6]), Lietuvoje buvo aptinkami itin retai, kasmet pasitaikydavo pavieniai šių RV genotipų sąlygotų hospitalizacijų atvejai. Mažas tikėtinų zoonotinių genotipų skaičius Lietuvoje atitinka ir kitų Europos šalių duomenis (remiantis *EuroRotaNet* rezultatais), galimos zoonotinės kilmės RV genotipai buvo aptikti 2 proc. atvejų [22].

Lietuvoje mišrių infekcijų dažnis skirtingais sezonais, išskyrus pirmąjį, buvo nedidelis (max - 3,8 proc.), kaip ir daugelyje Europos šalių, kuriose mišrios infekcijos pasitaiko apie 5 proc. atvejų. *EuroRotaNet* duomenimis, didžiausias užregistruotas mišrių infekcijų skaičius buvo 4,2 proc.

Lietuvoje pirmąjį RVI sezoną aptiktas didelis mišrių infekcijų skaičius (11,8 proc.). Remiantis literatūros apžvalgos duomenimis, kai kuriose Europos šalyse buvo aptikta daugiau mišrių infekcijų nei Lietuvoje: Italijoje 2006-2007 m. aptikta beveik 15 proc. mišrių infekcijų [109], Airijoje - 18,8 proc. [96], Danijoje - 26,4 proc. [97], Izraelyje - 28 proc. [107]. Yra žinoma, kad didelis mišrių infekcijų atvejų skaičius gali pasitaikyti RVI protrūkių metu, tačiau analizuojant mūsų tyrimo rezultatus, tokių išsamių pirmojo sezono epidemiologinių duomenų, kad galėtume daryti analogiškas išvadas, neturime. Kitas paaiškinimas, kodėl vienu RVI sezonu mišrių infekcijų skaičius Lietuvoje yra didesnis nei kitais sezonais, yra tas, kad rotavirusų genotipavimo rezultatų vertinimas galėjo būti klaidingas, nes kartais jis reikalauja labai didelės laboratorinio darbo patirties ir tampa tikru iššūkiu tyrėjui. Taip atsitinka dėl to, kad naudojant dauginės PGR metodą, yra tikimybė, kad reakcijos metu prisijungs nespecifiniai pradmenys, be to, mišrių infekcijų atvejais skirtingų rotavirusų koncentracija gali būti nevienoda, o tai sąlygoja netolygų PGR amplifikacijos laipsnį ir taip apsunkina elektroforezės rezultatų interpretaciją [97, 109, 236]. Šią problemą akcentuoja ir kitų šalių, kuriose aptiktas didelis mišrių infekcijų skaičius, autoriai. Vertinant tai, kad didžioji pirmojo sezono rotavirusų bandinių dalis buvo genotipuota Lietuvoje, kurioje rotavirusų genotipavimo metodai buvo įdiegti, tik pradėjus šį projektą, tikėtina, kad didelis mišrių infekcijų skaičius gautas dėl genotipavimo patirties stokos. Per kitus šešis RVI sezonus mišrių infekcijų skaičius Lietuvoje neviršijo 3,8 proc. ribos.

Iš dalies genotipuotų rotavirusų dažnis Lietuvoje yra labai mažas. Per septynis RVI sezonus Lietuvoje iš viso ištirta 3440 RV bandinių, iš dalies genotipuoti buvo tik 23 rotavirusai. Lietuvos duomenis lyginant su *EuroRotaNet*, mūsų šalyje iš dalies genotipuotų virusų gauta mažiau, tačiau reikia turėti omenyje, kad į *EuroRotaNet* duomenų bazę integruoti visų dalyvaujančių šalių duomenys.

Atliekant mūsų tyrimą, dažniausiai nepavyko identifikuoti P rotavirusų tipo tuomet, kai jis buvo susijęs su G4, o G tipo, kuomet jis buvo susijęs su P[8]. Šie rotavirusų tipai dažniausiai atstovauja pagrindiniams rotavirusų genotipams, todėl labiausiai tikėtina, kad nesėkmė genotipuoti šiuos rotavirusus yra susijusi su techninėmis problemomis ir (arba) mažu viruso kiekiu bandinyje. Nors tikimybė yra kur kas mažesnė, tačiau gali būti, kad šie rotavirusų tipai yra susiję su retais, ypač zoonotinės kilmės, rotavirusų genotipais.

Kiti iš dalies genotipuoti virusai, susiję su G8 ir G12 (tuomet nepavyko identifikuoti P tipo), pasitaikė žymiai rečiau. Tikėtina, kad P tipo (susijusio su G8 ir G12) nesisekė identifikuoti todėl, jog tyrimo metu buvo aptikti reti rotavirusų genotipai, tačiau specifiniai P tipų pradmenys nebuvo įtraukti į tyrimo protokolą (neįtraukti, nes jie pasitaiko ypač retai).

Nors mes iki galo nežinome, kokie rotavirusų genotipai slypi už iš dalies genotipuotų rotavirusų, tačiau jų epidemiologinė svarba yra nedidelė, nes bėgant metams, jų paplitimas nedidėjo. Tiek Lietuvos, tiek *EuroRotaNet* projekte dalyvaujančių šalių duomenimis, iš dalies genotipuotų rotavirusų paplitimas skirtingais sezonais išliko panašus.

Lietuvoje dvi rotaviruso vakcinoms įregistruotos 2006 m., tačiau iki šiol jos nėra įtrauktos į Nacionalinę imunoprofilaktikos programą ir skiepijimo apimtys yra labai mažos. Tėvai, norintys paskiepyti savo kūdikį, vakcinacijos išlaidas turi apmokėti patys. Mūsų šalyje nėra numatyta jokios skiepijimo RVV išlaidų kompensacijos. PSO duomenimis [237], Lietuvoje 2013 m. rotaviruso vakcinomis buvo paskiepyti 3178 kūdikiai, tai sudaro 10,3 proc. visų 2013 m. gimusių vaikų (Lietuvos statistikos departamento duomenimis, 2013 m. gimė 30858 naujagimiai).

Šio tyrimo rotavirusų bandiniai pradėti rinkti 2005 m., t.y., iki atsirandant rotaviruso vakcinoms Lietuvoje. Vėlesnių RVI sezonų bandiniai rinkti, pradėjus skiepyti rotaviruso vakcinomis, tačiau skiepijimo apimtys Lietuvoje buvo per mažos, kad darytų įtaką cirkuliuojančių RV genotipų įvairovei. Todėl manoma, kad tyrimo metu gauti rotavirusų genotipavimo rezultatai, rodantys tai, kad RV genotipų pasiskirstymui yra būdingas bangavimas, kad Lietuvoje ima plisti naujas RV genotipas, atspindi natūralią RV genotipų paplitimo situaciją, kuriai vakcinacija įtakos nepadarė.

Lietuvoje nebuvo atlikta jokių klinikinių rotaviruso vakcinų veiksmingumo ar efektyvumo tyrimų ir šis mokslinis darbas nepretenduoja jiems prilygti. Tačiau žinant, kad Lietuvoje dažniausiai infekcijas vaikams sukelia penki pagrindiniai RV genotipai, nuo kurių efektyviai apsaugo dvi Lietuvoje registruotos

vakcinas, galima teigti, kad šios vakcinas yra efektyvios ir Lietuvos vaikams [186, 188]. Natūralus rotavirusų genotipų pasiskirstymo bangavimas įtakos vakcinų efektyvumui neturi, nes pasiskiepijus RVV apsauginis imunitetas susiformuoja prieš visus penkis pagrindinius RV genotipus, nepriklausomai nuo to, koks jų dažnis yra skirtingais RVI sezonais.

Tenka apgailestauti, kad iki šiol rotaviruso vakcinas nėra įtrauktos į Lietuvos Nacionalinę imunoprofilaktikos programą, skiepijimo apimtys mūsų šalyje labai mažos. Nors Lietuvoje nėra atlikta darbų, vertinančių, kokią žalą RVI kasmet daro Lietuvos ekonomikai, tačiau galime įtarti, kad nuostoliai yra reikšmingi. Vadovaujantis ULAC duomenimis, per paskutiniuosius penkerius metus Lietuvoje kasmet dėl RVI vidutiniškai hospitalizuojama apie 3500 pacientų. Pagal LR SAM ministro 2011 m. gruodžio 23 d. įsakymą Nr. V-1118, vieno paciento, hospitalizuoto dėl RVI, gydymo kaina stacionare gali svyruoti nuo 641,7 lt. iki 2313,08 lt., tuomet per metus vien hospitalizuotų ligonių gydymas valstybei atsieina nuo 2246000 iki 809600 lt. Ši suma iliustruoja tik stacionaro ligonių gydymo išlaidas, tačiau dar didesni nuostoliai patiriami dėl ambulatorinių konsultacijų, tėvų nedarbingumo bei perkant papildomų medikamentų ir slaugos priemonių .

PSO, apibendrinama pasaulyje atliktus vakcinų veiksmingumo ir efektyvumo tyrimus, teigia, kad abi rotaviruso vakcinas efektyviai sumažina sergamumą bei mirtingumą, sąlygotą RVI, abi vakcinas yra saugios (išskyrus nedidelę invaginacijos riziką) ir efektyvios, puikiai apsaugančios vaikus nuo ligos, sukeltos penkių pačių dažniausių RV genotipų, todėl rekomenduoja įtraukti rotaviruso vakcinas į kiekvienos šalies Nacionalines imunoprofilaktikos programas [46].

Tai, kad tyrimo metu duomenys klinikinei RV genotipų sukeltos infekcijos analizei buvo rinkti ne tiriant pacientus, o analizuojant ligos istorijų įrašus, yra vertinama kaip tyrimo trūkumas. Be to, šis mokslinis darbas buvo atliktas ligoninėje, todėl didžioji dalis pacientų, įtrauktų į klinikinio vertinimo analizę, sirgo sunkia RVI, o lengvi RVI atvejai nepateko į šį tyrimą, nes tokie pacientai dažniausiai gydomi ambulatoriškai. Kita vertus, *Diez-Domingo J.* ir bendraautorai, nagrinėję tik ambulatoriškai gydytų pacientų RVI ypatumus, nustatė, kad beveik 93 proc. pacientų sirgo vidutine ar sunkia RVI [103]. Iš to daroma išvada, kad lengvos RVI atvejai retai kada patenka į sveikatos priežiūros specialistų akiratį. Nepaisant to, kliniciams aktualiausia žinoti, kuris genotipas sukelia sunkesnę, o ne lengvesnę klinikinę eigą, todėl atsakyti į šį klausimą, puikiai tinka ir hospitalizuotų pacientų klinikinės RVI išraiškos analizė. REVEAL tyrimo metu gauti rezultatai parodė, kad nepaisant to, kur vaikas buvo gydomas, staci-

onare ar pirminės sveikatos priežiūros centre, RV genotipų pasiskirstymas buvo toks pats [172]. *EuroRotaNet* duomenimis, RV genotipų pasiskirstymas tarp ambulatoriškai gydytų ir hospitalizuotų pacientų buvo labai panašus, išskyrus G2P[4] genotipą, kuris statistiškai reikšmingai dažniau infekavo hospitalizuotus pacientus [218]. Remiantis šiais duomenimis, peršasi išvada, kad G2P[4] sukelia sunkesnės eigos ligą, nes šiuo genotipu infekuotiems pacientams dažniau prireikė gydymo ligoninėje. Mūsų tyrimo metu ryšio tarp klinikinio RVI sunkumo, įvertinto Vesikari balais, ir penkių pagrindinių RV genotipų (tarp jų ir G2P[4]) neaptikta.

Akivaizdu, kad šia tema mokslinėje literatūroje pateikiami duomenys yra kontraversiški, jie skiriasi skirtingose pasaulio šalyse. Vienoje iš publikacijų teigiama, kad RVI sunkumui įtaką gali daryti skirtingas virusų virulentiškumas arba naujo RV genotipo atsiradimas tam tikroje visuomenėje [27]. Be to, kiti faktoriai, amžius, imuninė vaiko būklė, medicininės priežiūros prieinamumas, taip pat yra labai svarbūs ir gali lemti skirtingą ligos sunkumą, tačiau nė viename iš apžvelgtų tyrimų šie aspektai nebuvo nagrinėjami. Tikėtina, kad skirtingi tyrimų rezultatai gauti ir dėl to, kad visi tyrimai buvo atlikti taikant skirtingas metodus, nors visi autoriai, kurie vertino klinikinį RVI sunkumą, naudojo Vesikari skalę, tačiau labai svarbu, kokioje pasaulio šalyje buvo atliekamas tyrimas, ar jis buvo retrospektyvus ar prospektyvus, kokie buvo įtraukimo kriterijai (vaikų amžius, persirgtos ligos (tarp jų ir RVI), imuninė būklė) ir daug kitų faktorių.

Tai, kad mokslinėje literatūroje gausu prieštaringų tyrimų rezultatų, leidžia manyti, kad dominuojančių genotipų, sukeliančių sunkesnę RVI eigą, nėra, ir tai, kad kai kurie vaikai šia liga serga sunkiau nei kiti, lemia ne RV genotipas, o kiti veiksniai.

Mūsų tyrime į analizę nebuvo įtraukti reti RV genotipai, todėl, kad jų yra labai mažai ir imtis nebūtų reprezentatyvi. Tokių darbų trūksta ir iš kitų Europos šalių, manoma, kad dėl tos pačios priežasties.

Klinikiniam RVI sunkumui vertinti pasirinkta Vesikari skalė, kuri yra pripažinta pati patikimiausia, vertinant rotavirusinės infekcijos sunkumą, todėl dažnai naudojama ir vakcinų klinikinių tyrimų metu [177, 179, 181, 184]. Kita, taip dažnai naudojama, yra Klarko skalė (angl. *Clark scale*), tačiau į ją įtrauktas sergančio vaiko elgesio vertinimas: pvz.; suirzęs, mažiau žaismingas, mieguistas, apatiškas ir kt.[238]. Duomenis renkant, analizuojant ligos istoriją įrašus, šiuos požymius įvertinti būtų labai sunku, o kartais net neįmanoma, todėl mūsų darbo metu ši skalė nebuvo tinkama. Vesikari ir Klarko skalės tarpusavyje skiriasi, o naudojant jas abi to paties tyrimo metu, buvo gaunami skirtingi rezultatai [239,



240]. Pastebėta, kad Klarko skalės jautrumas, vertinant sunkias RVI, yra nepakankamas, todėl šiuo metu dažniausiai pasaulyje naudojama Vesikari skalė.

Klinikinio vertinimo metu gauti duomenys (pacientų amžius, RVI sunkumo laipsnis, įvertintas Vesikari balais, karščiavimo, vėmimo bei viduriavimo trukmė, taikytas gydymas) buvo labai panašūs lyginant juos su kitų šalių duomenimis [145, 146].

Nuo pirmųjų darbų, nagrinėjančių skirtingą rotavirusų padermių paplitimą, pradžios iki šių dienų praėjo beveik 40 metų. Per šį laikotarpį pasaulyje sukaupta daug žinių apie cirkuliuojančių rotavirusų įvairovę, jų plitimo dėsninumus. Laikui bėgant, tobulėjo ir keitėsi laboratoriniai rotavirusų analizės metodai, šiuo metu, pasitelkę nukleotidų sekos identifikavimo galimybes, galime nustatyti ne tik skirtingus RV genotipus, bet ir analizuoti rotavirusų evoliucijos ypatumus. Žinios apie RV molekulinę epidemiologiją buvo esminės, kuriant veiksmingas ir efektyvias rotavirusų vakcinas. Vadovaujantis klinikinių tyrimų duomenimis, bei rezultatais, gautais, įdiegus RV vakcinas į įvairių pasaulio šalių imunoprofilaktikos programas, yra žinoma, kad rotaviruso vakcinos stipriai sumažina vaikų sergamumą ir mirtingumą dėl RVI. Šie rezultatai yra ilgo ir sunkaus mokslininkų, tyrinėjančių įvairius RVI aspektus, darbo laimėjimas. Šio mokslinio tyrimo metu gauti RV genotipavimo duomenys yra labai svarbūs ne tik todėl, kad tai yra vieninteliai reprezentatyvūs duomenys iš visų kaimyninių valstybių, bet ir todėl, kad jie prisideda prie kitų *EuroRotaNet* šalių ir padeda surinkti kuo išsamesnę informaciją apie RV genotipus Europoje. Žinant, kokie rotavirusų genotipai cirkuliuoja mūsų šalyje, galime teigti, kad abi rotaviruso vakcinos yra potencialiai efektyvios ir Lietuvos vaikams.

Siekiant įvertinti galimą vakcinacijos įtaką naujoms RV padermėms atsirasti ir paplisti būtina tęsti RV molekulinės epidemiologijos tyrimus ne tik Europoje, bet ir kitose pasaulio šalyse.

## 8. IŠVADOS

1. Dėl rotavirusinės infekcijos hospitalizuotiems vaikams ligą dažniausiai sukėlė penki pagrindiniai rotavirusų genotipai: (G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], G9P[8]), o kiti genotipai sudarė tik nedidelę visų identifikuotų rotavirusų padermių dalį. Per skirtingus RVI sezonus rotavirusų genotipų pasiskirstymas skyrėsi. G12P[8] yra naujai plintantis rotaviruso genotipas Lietuvoje.
2. Lietuvoje, kaip ir kitose *EuroRotaNet* projekte dalyvaujančiose Europos šalyse, dažniausiai aptikti penki pagrindiniai, infekcijas vaikams sukeltantys, rotavirusų genotipai, tačiau Lietuva iš kitų *EuroRotaNet* dalyvių išsiskyrė dideliu G3P[8] ir G4P[8] genotipų dažniu. G12P[8] rotaviruso genotipas plinta ne tik Lietuvoje, bet ir kitose *EuroRotaNet* šalyse.
3. Mūsų šalyje dažniausiai aptikti tie rotavirusų genotipai, nuo kurių sukeltos ligos apsaugo rotaviruso vakcinas, todėl Lietuvos vaikams šios vakcinas yra potencialiai efektyvios.
4. Rotavirusinės infekcijos sunkumas nepriklausė nuo ligą sukeliančio rotaviruso genotipo.

## 9. LITERATŪROS SĄRAŠAS

1. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C, et al. 2008 estimate of worldwide rotavirus-associated mortality in children younger than 5 years before the introduction of universal rotavirus vaccination programmes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2012;12 (2):136-41.
2. Das JK, Salam RA, and Bhutta ZA. Global burden of childhood diarrhea and interventions. *Curr Opin Infect Dis.* 2014.
3. Soriano-Gabarró M, Mrukowicz J, Vesikari T, et al. Burden of Rotavirus Disease in European Union Countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25 Suppl 1:7-11.
4. Mast TC, Walter EB, Bulotsky M, et al. Burden of childhood rotavirus disease on health systems in the United States. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29 (2):e19-25.
5. Diez Domingo J, Patrzalek M, Cantarutti L, et al. The impact of childhood acute rotavirus gastroenteritis on the parents' quality of life: prospective observational study in European primary care medical practices. *BMC Pediatr.* 2012;12:58.
6. Van der Wielen M, Giaquinto C, Gothefors L, et al. Impact of community-acquired paediatric rotavirus gastroenteritis on family life: data from the REVEAL study. *BMC family practice.* 2010;11:22.
7. Gray J, Vesikari T, Van Damme P, et al. Rotavirus. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46 Suppl 2:24-31.
8. Usonis V, Ivaskeviciene I, Desselberger U, et al. The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine.* 2012;30 (31):4596-605.
9. Matthijnssens J, Ciarlet M, McDonald SM, et al. Uniformity of rotavirus strain nomenclature proposed by the Rotavirus Classification Working Group (RCWG). *Arch Virol.* 2011.
10. Matthijnssens J, Heylen E, Zeller M, et al. Phylodynamic analyses of rotavirus genotypes G9 and G12 underscore their potential for swift global spread. *Molecular biology and evolution.* 2010;27 (10):2431-6.
11. Trojnar E, Sachsenroder J, Twardziok S, et al. Identification of an avian group A rotavirus containing a novel VP4 gene with a close relationship to those of mammalian rotaviruses. *J Gen Virol.* 2013;94 (Pt 1):136-42.

12. Widdowson MA, Steele D, Vojdani J, et al. Global rotavirus surveillance: determining the need and measuring the impact of rotavirus vaccines. *J Infect Dis.* 2009;200 Suppl 1:S1-8.
13. Tate JE, Patel MM, Steele AD, et al. Global impact of rotavirus vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 2010;9 (4):395-407.
14. Patel MM, Steele D, Gentsch JR, et al. Real-world impact of rotavirus vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30 (1 Suppl):S1-5.
15. Payne DC, Boom JA, Staat MA, et al. Effectiveness of pentavalent and monovalent rotavirus vaccines in concurrent use among US children <5 years of age, 2009-2011. *Clin Infect Dis.* 2013;57 (1):13-20.
16. Lepage P, and Vergison A. Impact of rotavirus vaccines on rotavirus disease. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012;10 (5):547-61.
17. Rotavirus vaccines. WHO position paper - January 2013. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88 (5):49-64.
18. Belskij A, Čaplinskienė I, Davidavičienė E. ir kt. Sergamumo užkrečiamosiomis ligomis Lietuvoje 2012 m. apžvalga *Užkrečiamųjų ligų ir AIDS centras.* 2013.
19. Meszner Z, Anca I, Andre F, et al. Rotavirus vaccination in central Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;56 (6):586-96.
20. European Rotavirus Surveillance Network. [www.eurorota.net](http://www.eurorota.net). Accessed 2014 March 23.
21. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *J Infect Dis.* 2009;200 Suppl 1:S215-21.
22. Iturizza-Gomara M, Dallman T, Banyai B, et al. Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiol Infect.* 2010:1-15.
23. Kapikian AZ. In: Evans AS, and Kaslow RA eds. *Viral infections of humans - epidemiology and control.* New York; 1997:285-324.
24. Bishop RF, Davidson GP, Holmes IH, et al. Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet.* 1973;302 (7841):1281-3.

25. Walker CL, Rudan I, Liu L, et al. Global burden of childhood pneumonia and diarrhoea. *Lancet*. 2013;381 (9875):1405-16.
26. Parashar UD, Bresee JS, Gentsh JR, et al. Rotavirus. *Emerg Infect Dis*. 1998;4 (4):561-70.
27. Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, et al. Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children. *Emerg Infect Dis*. 2003;9 (5):565-72.
28. Bilcke J, Van Damme P, Van Ranst M, et al. Estimating the incidence of symptomatic rotavirus infections: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2009;4 (6):e6060.
29. Parashar UD, Burton A, Lanata C, et al. Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*. 2009;200 Suppl 1:S9-S15.
30. Danchin MH, and Bines JE. Defeating rotavirus? The global recommendation for rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2009;361 (20):1919-21.
31. Ogilvie I, Khoury H, Goetghebeur MM, et al. Burden of community-acquired and nosocomial rotavirus gastroenteritis in the pediatric population of Western Europe: a scoping review. *BMC Infect Dis*. 2012;12:62.
32. Waisbourd-Zinman O, Ben-Ziony S, Solter E, et al. Hospitalizations for nosocomial rotavirus gastroenteritis in a tertiary pediatric center: a 4-year prospective study. *Am J Infect Control*. 2009;37 (6):465-9.
33. Festini F, Cocchi P, Mambretti D, et al. Nosocomial Rotavirus Gastroenteritis in pediatric patients: a multi-center prospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2010;10:235.
34. Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, et al. Nosocomial rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25 Suppl 1:12-21.
35. The paediatric burden of rotavirus disease in Europe. *Epidemiol Infect*. 2006;134 (5):908-16.
36. Buettcher M, and Heininger U. Prospective surveillance of nosocomial viral infections during and after hospitalization at a university children's hospital. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29 (10):950-6.
37. Hoffmann T, Iturriza M, Faaborg-Andersen J, et al. Prospective study of the burden of rotavirus gastroenteritis in Danish children and their families. *Eur J Pediatr*. 2011.

38. Brisson M, Senecal M, Drolet M, et al. Health-Related Quality of Life Lost to Rotavirus-Associated Gastroenteritis in Children and Their Parents: A Canadian Prospective Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2009.
39. Usonis V, Ališauskienė I, Stankūnienė B, et al. Parents' view on Rotavirus Gastroenteritis. *ECDC Newsletter on Vaccines and Immunization*. 2006;1 (1).
40. Sidaravičiūtė I, Stankūnienė B, Audickaitė I. ir kt. Rotavirusinė infekcija - liga, kurios sunku išvengti, bet galima apsisaugoti. *Pediatrica*. 2006;3:84-90.
41. WHO. The World health Report - 2005: Make every mother and child count. <http://www.who.int/whr/2005/en/>.
42. WHO. Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries. 2000. <http://www.who.int/en/>. Accessed March 14, 2014.
43. MMWR Experts. Suspension of rotavirus vaccine after reports of intussusception-United States, 1999. *MMWR* 2004;53:786-9.
44. Murphy TV, Gargiullo PM, Massoudi MS, et al. Intussusception among infants given an oral rotavirus vaccine. *N Engl J Med* 2001;344:564-72.
45. Rotavirus Vaccine Access and Delivery - PATH. <http://www.path.org/>. Accessed July 10, 2014.
46. Rotavirus vaccines WHO position paper: January 2013 - Recommendations. *Vaccine*. 2013;31 (52):6170-1.
47. Tate JE, and Parashar UD. Rotavirus Vaccines in Routine Use. *Clin Infect Dis*. 2014.
48. Huppertz H, Borte M, Schuster V, et al. Report of the Third European Expert Meeting on Rotavirus Vaccination: Progress in rotavirus universal mass vaccination in Europe. *Vaccine*. 2014.
49. Matthijnssens J, Otto PH, Ciarlet M, et al. VP6-sequence-based cutoff values as a criterion for rotavirus species demarcation. *Arch Virol*. 2012;157 (6):1177-82.
50. Matthijnssens J, Martella V, and Van Ranst M. Priority Paper Evaluation: Genomic evolution, host-species barrier, reassortment and classification of rotaviruses. *Future Virology*. 2010;5:385-90.
51. Desselberger U. Rotaviruses. *Virus Res*. 2014;190c:75-96.

52. Matthijnssens J, Ciarlet M, Heiman E, et al. Full genome-based classification of rotaviruses reveals a common origin between human Wa-Like and porcine rotavirus strains and human DS-1-like and bovine rotavirus strains. *J Virol.* 2008;82 (7):3204-19.
53. Seheri M, Nemarude L, Peenze I, et al. Update of rotavirus strains circulating in Africa from 2007 through 2011. *Pediatr Infect Dis J.* 2014;33 Suppl 1:S76-84.
54. Kawai K, O'Brien MA, Gouveia MG, et al. Burden of rotavirus gastroenteritis and distribution of rotavirus strains in Asia: a systematic review. *Vaccine.* 2012;30 (7):1244-54.
55. Banyai K, Laszlo B, Duque J, et al. Systematic review of regional and temporal trends in global rotavirus strain diversity in the pre rotavirus vaccine era: insights for understanding the impact of rotavirus vaccination programs. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 1:A122-30.
56. Bishop RF, Unicomb LE, and Barnes GL. Epidemiology of rotavirus serotypes in Melbourne, Australia, from 1973 to 1989. *J Clin Microbiol.* 1991;29 (5):862-8.
57. Matson DO, Estes MK, Burns JW, et al. Serotype variation of human group A rotaviruses in two regions of the USA. *J Infect Dis.* 1990;162 (3):605-14.
58. Woods PA, Gentsch J, Gouveia V, et al. Distribution of serotypes of human rotavirus in different populations. *J Clin Microbiol.* 1992;30 (4):781-5.
59. O'Ryan ML, Matson DO, Estes MK, et al. Molecular epidemiology of rotavirus in children attending day care centers in Houston. *J Infect Dis.* 1990;162 (4):810-6.
60. Padilla-Noriega L, Arias CF, Lopez S, et al. Diversity of rotavirus serotypes in Mexican infants with gastroenteritis. *J Clin Microbiol.* 1990;28 (6):1114-9.
61. Beards GM, Desselberger U, and Flewett TH. Temporal and geographical distributions of human rotavirus serotypes, 1983 to 1988. *J Clin Microbiol.* 1989;27 (12):2827-33.
62. Vesikari T, Rautanen T, and Von Bonsdorff CH. Rotavirus gastroenteritis in Finland: burden of disease and epidemiological features. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88 (426):24-30.
63. Gault E, Chikhi-Brachet R, Delon S, et al. Distribution of human rotavirus G types circulating in Paris, France, during the 1997-1998 epidemic: high prevalence of type G4. *J Clin Microbiol.* 1999;37 (7):2373-5.

64. Ginevskaya VA, Amitina NN, Eremeeva TP, et al. Electrophoretotypes and serotypes of human rotavirus in Estonia in 1989-1992. *Arch Virol.* 1994;137 (1-2):199-207.
65. Unicomb LE, Bingnan F, Rahim Z, et al. A one-year survey of rotavirus strains from three locations in Bangladesh. *Arch Virol.* 1993;132 (1-2):201-8.
66. Georges-Courbot MC, Beraud AM, Beards GM, et al. Subgroups, serotypes, and electrophoretotypes of rotavirus isolated from children in Bangui, Central African Republic. *J Clin Microbiol.* 1988;26 (4):668-71.
67. Das BK, Gentsch JR, Hoshino Y, et al. Characterization of the G serotype and genogroup of New Delhi newborn rotavirus strain 116E. *Virology.* 1993;197 (1):99-107.
68. Santos N, Riepenhoff-Talty M, Clark HF, et al. VP4 genotyping of human rotavirus in the United States. *J Clin Microbiol.* 1994;32 (1):205-8.
69. Silberstein I, Shulman LM, Mendelson E, et al. Distribution of both rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among hospitalized and nonhospitalized Israeli children. *J Clin Microbiol.* 1995;33 (5):1421-2.
70. Steele AD, van Niekerk MC, and Mphahlele MJ. Geographic distribution of human rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes in five South African regions. *J Clin Microbiol.* 1995;33 (6):1516-9.
71. Leite JP, Alfieri AA, Woods PA, et al. Rotavirus G and P types circulating in Brazil: characterization by RT-PCR, probe hybridization, and sequence analysis. *Arch Virol.* 1996;141 (12):2365-74.
72. Arista S, Vizzi E, Ferraro D, et al. Distribution of VP7 serotypes and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from Italian children with diarrhea. *Arch Virol.* 1997;142 (10):2065-71.
73. Gerna G, Sarasini A, Arista S, et al. Prevalence of human rotavirus serotypes in some European countries 1981-1988. *Scand J Infect Dis.* 1990;22 (1):5-10.
74. Steyer A, Poljsak-Prijatelj M, Barlic-Maganja D, et al. The emergence of rotavirus genotype G9 in hospitalised children in Slovenia. *J Clin Virol.* 2005;33 (1):7-11.
75. Cilla G, Perez-Trallero E, Lopez-Lopategui MC, et al. Incidence, seasonality and serotypes of rotavirus in Gipuzkoa (Basque Country), Spain. A 14-year study. *Epidemiol Infect.* 2000;125 (3):677-83.



76. Cascio A, Vizzi E, Alaimo C, et al. Rotavirus gastroenteritis in Italian children: can severity of symptoms be related to the infecting virus? *Clin Infect Dis*. 2001;32 (8):1126-32.
77. Rahman M, Matthijnsens J, Goegebuer T, et al. Predominance of rotavirus G9 genotype in children hospitalized for rotavirus gastroenteritis in Belgium during 1999-2003. *J Clin Virol*. 2005;33 (1):1-6.
78. Arista S, Vizzi E, Migliore MC, et al. High incidence of G9P[8] rotavirus infections in Italian children during the winter season 1999-2000. *Eur J Epidemiol*. 2003;18 (7):711.
79. Arista S, Giammanco GM, De Grazia S, et al. Molecular characterization of the genotype G9 human rotavirus strains recovered in Palermo, Italy, during the winter of 1999-2000. *Epidemiol Infect*. 2004;132 (2):343-9.
80. Banyai K, Gentsch JR, Glass RI, et al. Eight-year survey of human rotavirus strains demonstrates circulation of unusual G and P types in Hungary. *J Clin Microbiol*. 2004;42 (1):393-7.
81. O'Mahony J, Foley B, Morgan S, et al. VP4 and VP7 genotyping of rotavirus samples recovered from infected children in Ireland over a 3-year period. *J Clin Microbiol*. 1999;37 (6):1699-703.
82. Sanchez-Fauqueir A, Wilhelmi I, Colomina J, et al. Diversity of Group A Human Rotavirus Types Circulating over a 4 Year Period in Madrid, Spain. *J Clin Microbiol*. 2004;42 (2):1609-13.
83. Koopmans M, and Brown D. Seasonality and diversity of Group A rotaviruses in Europe. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88 (426):14-9.
84. Noel JS, Beards GM, and Cubitt WD. Epidemiological survey of human rotavirus serotypes and electropherotypes in young children admitted to two children's hospitals in northeast London from 1984 to 1990. *J Clin Microbiol*. 1991;29 (10):2213-9.
85. Noel JS, Parker SP, Choules K, et al. Impact of rotavirus infection on a paediatric hospital in the east end of London. *Journal of clinical pathology*. 1994;47 (1):67-70.
86. Koopmans M, and Van Asperen I. Epidemiology of rotavirus infections in The Netherlands. *Acta Paediatr Suppl*. 1999;88 (426):31-7.
87. Maunula L, and von Bonsdorff CH. Rotavirus serotypes and electropherotypes in Finland from 1986 to 1990. *Arch Virol*. 1995;140 (5):877-90.

88. Johansen K, Bennet R, Bondesson K, et al. Incidence and estimates of the disease burden of rotavirus in Sweden. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88 (426):20-3.
89. Szucs G, Matson DO, Uj M, et al. Group A rotavirus G type prevalence in two regions of Hungary. *Arch Virol.* 1995;140 (10):1693-703.
90. Banyai K, Gentsch JR, Glass RI, et al. Detection of human rotavirus serotype G6 in Hungary. *Epidemiol Infect.* 2003;130 (1):107-12.
91. Oh DY, Gaedicke G, and Schreier E. Viral agents of acute gastroenteritis in German children: prevalence and molecular diversity. *J Med Virol.* 2003;71 (1):82-93.
92. Gentsch JR, Woods PA, Ramachandran M, et al. Review of G and P typing results from a global collection of rotavirus strains: implications for vaccine development. *J Infect Dis.* 1996;174 Suppl 1:S30-6.
93. Clark HF, Hoshino Y, Bell LM, et al. Rotavirus isolate WI61 representing a presumptive new human serotype. *J Clin Microbiol.* 1987;25 (9):1757-62.
94. Santos N, and Hoshino Y. Global distribution of rotavirus serotypes/genotypes and its implication for the development and implementation of an effective rotavirus vaccine. *RevMedVirol.* 2005;15 (1):25-56.
95. Ramachandran M, Kirkwood CD, Unicomb L, et al. Molecular characterization of serotype G9 rotavirus strains from a global collection. *Virology.* 2000;278 (2):436-44.
96. O'Halloran F, Lynch M, Cryan B, et al. Molecular characterization of rotavirus in Ireland: detection of novel strains circulating in the population. *J Clin Microbiol.* 2000;38 (9):3370-4.
97. Fischer TK, Eugen-Olsen J, Pedersen AG, et al. Characterization of Rotavirus Strains in a Danish Population: High Frequency of Mixed Infections and Diversity within the VP4 Gene of P[8] Strains. *J Clin Microbiol.* 2005;43 (3):1099-104.
98. Tcheremenskaia O, Marucci G, De Petris S, et al. Molecular epidemiology of rotavirus in Central and Southeastern Europe. *J Clin Microbiol.* 2007;45 (7):2197-204.
99. Antunes H, Afonso A, Iturriza M, et al. G2P[4] the most prevalent rotavirus genotype in 2007 winter season in an European non-vaccinated population. *J Clin Virol.* 2009;45 (1):76-8.

100. Laubereau B, Gateau S, Ehlken B, et al. Rotavirus gastroenteritis in infants and children. Results of a prospective study in the area of Geneva and Basel 1997/1998 (RoMoS). RoMoS Study Group. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129 (47):1822-30.
101. Banyai K, Gentsch JR, Schipp R, et al. Dominating prevalence of P[8],G1 and P[8],G9 rotavirus strains among children admitted to hospital between 2000 and 2003 in Budapest, Hungary. *J Med Virol.* 2005;76 (3):414-23.
102. Banyai K, Bogdan A, Domonkos G, et al. Genetic diversity and zoonotic potential of human rotavirus strains, 2003-2006, Hungary. *J Med Virol.* 2009;81 (2):362-70.
103. Diez-Domingo J, Baldo JM, Patrzalek M, et al. Primary care-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis among children aged less than 5 years in six European countries. *Eur J Pediatr.* 2011;170 (2):213-22.
104. Sanchez-Fauquier A, Montero V, Moreno S, et al. Human rotavirus G9 and G3 as major cause of diarrhea in hospitalized children, Spain. *Emerg Infect Dis.* 2006;12 (10):1536-41.
105. de Rougemont A, Kaplon J, Pillet S, et al. Molecular and clinical characterization of rotavirus from diarrheal infants admitted to pediatric emergency units in France. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30 (2):118-24.
106. Rodrigues F, Iturriza M, Gray J, et al. Epidemiology of rotavirus in Portugal: G9 as a major cause of diarrhoea in non-hospitalised children. *J Clin Virol.* 2007;40 (3):214-7.
107. Muhsen K, Shulman L, Rubinstein U, et al. Incidence, characteristics, and economic burden of rotavirus gastroenteritis associated with hospitalization of Israeli children <5 years of age, 2007-2008. *J Infect Dis.* 2009;200 Suppl 1:S254-63.
108. Soeorg H, Tamm E, Huik K, et al. Group A rotavirus genotypes circulating prior to implementation of a National Immunization Program in Estonia. *Human vaccines & immunotherapeutics.* 2012;8 (4):465-9.
109. De Donno A, Grassi T, Bagordo F, et al. Emergence of unusual human rotavirus strains in Salento, Italy, during 2006-2007. *BMC Infect Dis.* 2009;9:43.
110. Cataloluk O, Iturriza M, and Gray J. Molecular characterization of rotaviruses circulating in the population in Turkey. *Epidemiol Infect.* 2005;133 (4):673-8.

111. Fruhwirth M, Brosi S, Ellemunter H, et al. Distribution of rotavirus VP4 genotypes and VP7 serotypes among nonhospitalized and hospitalized patients with gastroenteritis and patients with nosocomially acquired gastroenteritis in Austria. *J Clin Microbiol.* 2000;38 (5):1804-6.
112. Buesa J, de Souza CO, Asensi M, et al. VP7 and VP4 genotypes among rotavirus strains recovered from children with gastroenteritis over a 3-year period in Valencia, Spain. *Eur J Epidemiol.* 2000;16 (6):501-6.
113. Cilla G, Montes M, Gomariz M, et al. Rotavirus genotypes in children in the Basque Country (northern Spain) over a 13-year period (July 1996-June 2009). *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29 (8):955-60.
114. Iturriza-Gomara M, Isherwood B, Desselberger U, et al. Reassortment in vivo: driving force for diversity of human rotavirus strains isolated in the United Kingdom between 1995 and 1999. *J Virol.* 2001;75 (8):3696-705.
115. Cubitt WD, Steele AD, and Iturriza M. Characterisation of rotaviruses from children treated at a London hospital during 1996: emergence of strains G9P2A[6] and G3P2A[6]. *J Med Virol.* 2000;61 (1):150-4.
116. Vainio K, Nordbo SA, Njolstad G, et al. Detection and characterization of group A rotaviruses in children hospitalized with acute gastroenteritis in Norway, 2006-2008. *J Med Virol.* 2009;81 (10):1839-44.
117. Van der Heide R, Koopmans MPG, Shekary N, et al. Molecular Characterizations of Human and Animal Group A Rotaviruses in the Netherlands. *J Clin Microbiol.* 2005;43 (2):669-75.
118. Bon F, Fromantin C, Aho S, et al. G and P genotyping of rotavirus strains circulating in France over a three-year period: detection of G9 and P[6] strains at low frequencies. The AZAY Group. *J Clin Microbiol.* 2000;38 (4):1681-3.
119. de Rougemont A, Kaplon J, Lebon P, et al. Unexpected substitution of dominant rotavirus G genotypes in French hospitalized children over five consecutive seasons. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009;28 (4):403-7.
120. Rasanen S, Lappalainen S, Halkosalo A, et al. Rotavirus gastroenteritis in Finnish children in 2006-2008, at the introduction of rotavirus vaccination. *Scand J Infect Dis.* 2010.
121. Ehlken B, Laubereau B, Karmaus W, et al. Prospective population-based study on rotavirus disease in Germany. *Acta Paediatr.* 2002;91 (7):769-75.

122. Pietsch C, Schuster V, and Liebert UG. A hospital based study on inter- and intragenotypic diversity of human rotavirus A VP4 and VP7 gene segments, Germany. *J Clin Virol.* 2011;50 (2):136-41.
123. Podkolzin AT, Fenske EB, Abramycheva NY, et al. Hospital-based surveillance of rotavirus and other viral agents of diarrhea in children and adults in Russia, 2005-2007. *J Infect Dis.* 2009;200 Suppl 1:S228-33.
124. Gentsch JR, Hull JJ, Teel EN, et al. G and P types of circulating rotavirus strains in the United States during 1996-2005: nine years of prevaccine data. *J Infect Dis.* 2009;200 Suppl 1:S99-S105.
125. Hull JJ, Teel EN, Kerin TK, et al. United States rotavirus strain surveillance from 2005 to 2008: genotype prevalence before and after vaccine introduction. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30 (1 Suppl):S42-7.
126. McDermid A, Le Saux N, Grudeski E, et al. Molecular characterization of rotavirus isolates from select Canadian pediatric hospitals. *BMC Infect Dis.* 2012;12:306.
127. Chandrahasen C, Grimwood K, Redshaw N, et al. Geographical differences in the proportion of human group A rotavirus strains within New Zealand during one epidemic season. *J Med Virol.* 2010;82 (5):897-902.
128. Kirkwood CD, Cannan D, Boniface K, et al. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2007/08. *Commun Dis Intell.* 2008;32 (4):425-9.
129. Bishop RF, Masendycz PJ, Bugg HC, et al. Epidemiological patterns of rotaviruses causing severe gastroenteritis in young children throughout Australia from 1993 to 1996. *J Clin Microbiol.* 2001;39 (3):1085-91.
130. Linhares AC, Stupka JA, Ciapponi A, et al. Burden and typing of rotavirus group A in Latin America and the Caribbean: systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* 2011.
131. Araujo EC, Clemens SA, Oliveira CS, et al. Safety, immunogenicity, and protective efficacy of two doses of RIX4414 live attenuated human rotavirus vaccine in healthy infants. *J Pediatr (Rio J).* 2007;83 (3):217-24.
132. Bok K, Castagnaro N, Borsa A, et al. Surveillance for rotavirus in Argentina. *J Med Virol.* 2001;65 (1):190-8.
133. Alfieri AA, Leite JP, Nakagomi O, et al. Characterization of human rotavirus genotype P[8]G5 from Brazil by probe-hybridization and sequence. *Arch Virol.* 1996;141 (12):2353-64.

134. Nordgren J, Bonkougou IJ, Nitiema LW, et al. Rotavirus in diarrheal children in rural Burkina Faso: high prevalence of genotype G6P[6]. *Infect Genet Evol.* 2012;12 (8):1892-8.
135. Esona MD, Armah GE, Geyer A, et al. Detection of an unusual human rotavirus strain with G5P[8] specificity in a Cameroonian child with diarrhea. *J Clin Microbiol.* 2004;42 (1):441-4.
136. Babji S, Arumugam R, Sarvanabhavan A, et al. Multi-center surveillance of rotavirus diarrhea in hospitalized children <5 years of age in India, 2009-2012. *Vaccine.* 2014;32s1:A10-a2.
137. Liu N, Xu Z, Li D, et al. Update on the disease burden and circulating strains of rotavirus in China: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2014;32 (35):4369-75.
138. Kang G, Desai R, Arora R, et al. Diversity of circulating rotavirus strains in children hospitalized with diarrhea in India, 2005-2009. *Vaccine.* 2013;31 (27):2879-83.
139. Tiku VR, Sharma S, Verma A, et al. Rotavirus diversity among diarrheal children in Delhi, India during 2007-2012. *Vaccine.* 2014;32 Suppl 1:A62-7.
140. Staat MA, Azimi PH, Berke T, et al. Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J.* 2002;21 (3):221-7.
141. Ivaskeviciene I, Usonis V. *Rotavirusinė infekcija.* Vilnius: Homo Liber; 2010:175-87.
142. Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, et al. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases.* Saunders Elsevier; 2009.
143. Sowmyanarayanan TV, Ramani S, Sarkar R, et al. Severity of rotavirus gastroenteritis in Indian children requiring hospitalization. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 1:A167-72.
144. Narkeviciute I, and Tamusauskaite I. Peculiarities of norovirus and rotavirus infections in hospitalised young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46 (3):289-92.
145. Wildi-Runge S, Allemann S, Schaad UB, et al. A 4-year study on clinical characteristics of children hospitalized with rotavirus gastroenteritis. *Eur J Pediatr.* 2009;168 (11):1343-8.
146. Rinder M, Tran AN, Bennet R, et al. Burden of severe rotavirus disease leading to hospitalization assessed in a prospective cohort study in Sweden. *Scand J Infect Dis.* 2014.

147. Usonis V, Ališauskienė I, Griškevičienė J. ir kt. *Rotavirusinė infekcija*. Vilnius: Homo Liber; 2006.
148. Blutt SE, and Conner ME. Rotavirus: to the gut and beyond! *Curr Opin Gastroenterol*. 2007;23 (1):39-43.
149. Blutt SE, Kirkwood CD, Parreno V, et al. Rotavirus antigenaemia and viraemia: a common event? *Lancet*. 2003;362 (9394):1445-9.
150. Greenberg HB, and Estes MK. Rotaviruses: from pathogenesis to vaccination. *Gastroenterology*. 2009;136 (6):1939-51.
151. Ramig R, F. Systemic Rotavirus Infection. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2007;5 (4):591-612.
152. Hemming M, Huhti L, Rasanen S, et al. Rotavirus Antigenemia in Children is Associated with More Severe Clinical Manifestations of Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013.
153. Zhaori GT, Fu LT, Xu YH, et al. Detection of rotavirus antigen in tracheal aspirates of infants and children with pneumonia. *Chin Med J*. 1991;104:830-3.
154. Zheng BJ, Chang RX, Ma GZ, et al. Rotavirus infection of the oropharynx and respiratory tract in young children. *J Med Virol*. 1991;34:29-37.
155. Cioc AM, and Nuovo GJ. Histologic and in situ viral findings in the myocardium in cases of sudden unexpected death. *Med Pathol*. 2002;9:914-22
156. Iturriza-Gomara M, Auchterlonie IA, Zaw W, et al. 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 (12):4797-9.
157. Ramani S, Paul A, Saravanabavan A, et al. Rotavirus antigenemia in Indian children with rotavirus gastroenteritis and asymptomatic infections. *Clin Infect Dis*. 2010;51 (11):1284-9.
158. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, et al. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004-2005: the REVEAL study. *J Infect Dis*. 2007;195 Suppl 1:26-35.
159. Perl S, Goldman M, Berkovitch M, et al. Characteristics of rotavirus gastroenteritis in hospitalized children in Israel. *The Israel Medical Association journal : IMAJ*. 2011;13 (5):274-7.

160. Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, et al. Rotavirus Infection in Infants as Protection against Subsequent Infections. *N Engl J Med.* 1996;335 (14):1022-8.
161. Bhan MK, Lew JF, Sazawal S, et al. Protection conferred by neonatal rotavirus infection against subsequent rotavirus diarrhea. *J Infect Dis.* 1993;168 (2):282-7.
162. Gianino P, Mastretta E, Longo P, et al. Incidence of nosocomial rotavirus infections, symptomatic and asymptomatic, in breast-fed and non-breast-fed infants. *J Hosp Infect.* 2002;50 (1):13-7.
163. Herruzo R, Omenaca F, Garcia S, et al. Identification of risk factors associated with nosocomial infection by rotavirus P4G2, in a neonatal unit of a tertiary-care hospital. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15 (3):280-5.
164. Boccia D, Stolfi I, Lana S, et al. Nosocomial necrotising enterocolitis outbreaks: epidemiology and control measures. *Eur J Pediatr.* 2001;160 (6):385-91.
165. Bagci S, Eis-Hubinger AM, Yassin AF, et al. Clinical characteristics of viral intestinal infection in preterm and term neonates. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 29 (9):1079-84.
166. Nakagomi T, Kato K, Tsutsumi H, et al. The burden of rotavirus gastroenteritis among Japanese children during its peak months: an internet survey. *Jpn J Infect Dis.* 2013;66 (4):269-75.
167. Chikhi-Brachet R, Bon F, Toubiana L, et al. Virus diversity in a winter epidemic of acute diarrhea in France. *J Clin Microbiol.* 2002;40 (11):4266-72.
168. Iturriza-Gomara M, Green J, Brown DW, et al. Molecular epidemiology of human group A rotavirus infections in the United Kingdom between 1995 and 1998. *J Clin Microbiol.* 2000;38 (12):4394-401.
169. Iturriza-Gomara M, Cubitt D, Steele D, et al. Characterisation of rotavirus G9 strains isolated in the UK between 1995 and 1998. *J Med Virol.* 2000;61 (4):510-7.
170. Linhares AC, Verstraeten T, Wolleswinkel-van den Bosch J, et al. Rotavirus serotype G9 is associated with more-severe disease in Latin America. *Clin Infect Dis.* 2006;43 (3):312-4.
171. Clark HF, Lawley DA, Schaffer A, et al. Assessment of the Epidemic Potential of a New Strain of Rotavirus Associated with the Novel G9 Serotype Which Caused an Outbreak in the United States for the First Time in the 1995-1996 Season. *J Clin Microbiol.* 2004;42 (4):1434-38.



172. Van Damme P, Giaquinto C, Maxwell M, et al. Distribution of rotavirus genotypes in Europe, 2004-2005: the REVEAL Study. *J Infect Dis.* 2007;195 Suppl 1:17-25.
173. Zuccotti G, Meneghin F, Dilillo D, et al. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BMC Infectious Diseases.* 2010;10 (218):1-8.
174. Matthijnsens J, Zeller M, Heylen E, et al. Higher proportion of G2P[4] rotaviruses in vaccinated hospitalised cases compared to unvaccinated hospitalised cases, despite high vaccine effectiveness against heterotypic G2P[4] rotaviruses. *Clin Microbiol Infect.* 2014.
175. Libonati MH, Dennis AF, Ramani S, et al. Absence of Genetic Differences among G10P[11] Rotaviruses Associated with Asymptomatic and Symptomatic Neonatal Infections in Vellore, India. *J Virol.* 2014;88 (16):9060-71.
176. Desselberger U, Manktelow E, Li W, et al. Rotaviruses and rotavirus vaccines. *Br Med Bull.* 2009;90:37-51.
177. Ruiz-Palacios G, M., Perez-Schael I, Velazquez FR, et al. Safety and Efficacy of an Attenuated Vaccine against Severe Rotavirus Gastroenteritis. *N Engl J Med.* 2006;354 (1):11-22.
178. Linhares AC, Velazquez FR, Perez-Schael I, et al. Efficacy and safety of an oral live attenuated human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in Latin American infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Lancet.* 2008;371 (9619):1181-9.
179. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, et al. Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet.* 2007;370 (9601):1757-63.
180. Phua KB, Lim FS, Lau YL, et al. Safety and efficacy of human rotavirus vaccine during the first 2 years of life in Asian infants: randomised, double-blind, controlled study. *Vaccine.* 2009;27 (43):5936-41.
181. Madhi SA, Cunliffe NA, Steele D, et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *N Engl J Med.* 362 (4):289-98.
182. Vesikari T, Matson D, O., Dennehy P, et al. Safety and Efficacy of a Pentavalent Human-Bovine (WC3) Reassortant Rotavirus Vaccine. *N Engl J Med.* 2006;354 (1):23-33.

183. Vesikari T, Itzler R, Karvonen A, et al. RotaTeq, a pentavalent rotavirus vaccine: Efficacy and safety among infants in Europe. *Vaccine*. 2009;28 (2):345-51.
184. Armah GE, Sow SO, Breiman RF, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in sub-Saharan Africa: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376 (9741):606-14.
185. Zaman K, Dang DA, Victor JC, et al. Efficacy of pentavalent rotavirus vaccine against severe rotavirus gastroenteritis in infants in developing countries in Asia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;376 (9741):615-23.
186. European Medicines Agency. Rotarix: EPAR - Product Information. <http://www.ema.europa.eu/>. Updated 14 May 2014. Accessed August 15, 2014.
187. Matthijnssens J, Joelsson DB, Warakomski DJ, et al. Molecular and biological characterization of the 5 human-bovine rotavirus (WC3)-based reassortant strains of the pentavalent rotavirus vaccine, RotaTeq. *Virology*. 2010;403 (2):111-27.
188. European Medicines Agency. Rotateq: EPAR - Product Information. <http://www.ema.europa.eu/>. Updated 03 July 2014. Accessed August 15, 2014.
189. Desselberger U, and Huppertz HI. Immune responses to rotavirus infection and vaccination and associated correlates of protection. *J Infect Dis*. 2011;203 (2):188-95.
190. Cortese MM, Immergluck LC, Held M, et al. Effectiveness of monovalent and pentavalent rotavirus vaccine. *Pediatrics*. 2013;132 (1):e25-33.
191. Weintraub ES, Baggs J, Duffy J, et al. Risk of intussusception after monovalent rotavirus vaccination. *N Engl J Med*. 2014;370 (6):513-9.
192. Yih WK, Lieu TA, Kulldorff M, et al. Intussusception risk after rotavirus vaccination in U.S. infants. *N Engl J Med*. 2014;370 (6):503-12.
193. Glass RI, and Parashar UD. Rotavirus vaccines--balancing intussusception risks and health benefits. *N Engl J Med*. 2014;370 (6):568-70.
194. Rha B, Tate JE, Weintraub E, et al. Intussusception following rotavirus vaccination: an updated review of the available evidence. *Expert Rev Vaccines*. 2014:1-10.
195. Vesikari T. Intussusception after human rotavirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32 (5):579-80.

196. Clark A, Jit M, Andrews N, et al. Evaluating the potential risks and benefits of infant rotavirus vaccination in England. *Vaccine*. 2014;32 (29):3604-10.
197. BATTERY JP, STANDISH J, and BINES JE. Intussusception and rotavirus vaccines: consensus on benefits outweighing recognized risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33 (7):772-3.
198. Vesikari T, Van Damme P, Giaquinto C, et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases/European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Evidence-Based Recommendations for Rotavirus Vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008;46 Suppl 2:38-48.
199. Parez N, Giaquinto C, Du Roure C, et al. Rotavirus vaccination in Europe: drivers and barriers. *Lancet Infect Dis*. 2014;14 (5):416-25.
200. Gurgel RQ, Cuevas LE, Vieira SC, et al. Predominance of rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2007;13 (10):1571-3.
201. Amarilla A, Espinola EE, Galeano ME, et al. Rotavirus infection in the Paraguayan population from 2004 to 2005: high incidence of rotavirus strains with short electropherotype in children and adults. *Med Sci Monit*. 2007;13 (7):CR333-7.
202. Patel MM, de Oliveira LH, Bispo AM, et al. Rotavirus P[4]G2 in a vaccinated population, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 2008;14 (5):863-5.
203. Leite JP, Carvalho-Costa FA, and Linhares AC. Group A rotavirus genotypes and the ongoing Brazilian experience: a review. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2008;103 (8):745-53.
204. Grimwood K, and Kirkwood CD. Human rotavirus vaccines: too early for the strain to tell. *Lancet*. 2008;371 (9619):1144-5.
205. Gomez MM, Resque HR, Volotao ED, et al. Distinct evolutionary origins of G12P[8] and G12P[9] group A rotavirus strains circulating in Brazil. *Infect Genet Evol*. 2014.
206. Kirkwood CD, Boniface K, Bishop RF, et al. Australian Rotavirus Surveillance Program annual report, 2008/2009. *Communicable diseases intelligence quarterly report*. 2009;33 (4):382-8.
207. Zeller M, Rahman M, Heylen E, et al. Rotavirus incidence and genotype distribution before and after national rotavirus vaccine introduction in Belgium. *Vaccine*. 2010;28 (47):7507-13.

208. Hemming M, and Vesikari T. Detection of Rotateq Vaccine-Derived Double Reassortant Rotavirus in a 7-Year-Old Child with Acute Gastroenteritis. *Pediatr Infect Dis J*. 2013.
209. Bucardo F, Rippinger CM, Svensson L, et al. Vaccine-derived NSP2 segment in rotaviruses from vaccinated children with gastroenteritis in Nicaragua. *Infect Genet Evol*. 2012;12 (6):1282-94.
210. Matthijssens J, Bilcke J, Ciarlet M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiol*. 2009;4:1303-16.
211. Patton JT. Rotavirus diversity and evolution in the post-vaccine world. *Discovery medicine*. 2012;13 (68):85-97.
212. Leshem E, Lopman B, Glass R, et al. Distribution of rotavirus strains and strain-specific effectiveness of the rotavirus vaccine after its introduction: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2014.
213. Donato CM, Zhang ZA, Donker NC, et al. Characterization of G2P[4] rotavirus strains associated with increased detection in Australian states using the RotaTeq(R) vaccine during the 2010-2011 surveillance period. *Infect Genet Evol*. 2014.
214. Užkrečiamų ligų ir AIDS centras. Sergamumas užkrečiamomis ligomis, statistinės ataskaitos 2009-2013 m. www.ulac.lt. Gauta 2014 m. kovo 30 d.
215. Milišiūnaitė Ž, Zegrebneviėnė G, and Liausėdienė R. Rotavirus and norovirus infection in Lithuania, 1994-2009. *EpiNorth*. 2010;11:47-53.
216. Stankūnienė B, Sidaravičiūtė I, and Usonis V. Nosocomial rotavirus infection (NRVI) in the Vilnius University Children's hospital. *25th annual meeting of the ESPID*. Porto, Portugal 2007:392.
217. Iturizza-Gomara M, and Gray J. EuroRotaNet project: collection of samples within the European rotavirus network. <http://www.eurorota.net/project.php>. Accessed March 20, 2014.
218. Iturriza-Gómara M, and Gray J. EuroRotaNet 5th year report (unpublished work). 2012.
219. Gray J, and Iturizza Gomara M. EuroRotaNet project : Rotavirus Detection and Typing. <http://www.eurorota.net/docs.php>. Accessed 20 March 2014.
220. Boom R, Sol CJ, Salimans MM, et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J Clin Microbiol*. 1990;28 (3):495-503.

221. Gouvea V, Ho MS, Glass R, et al. Serotypes and electropherotypes of human rotavirus in the USA: 1987-1989. *J Infect Dis.* 1990;162 (2):362-7.
222. Gentsch JR, Glass RI, Woods P, et al. Identification of group A rotavirus gene 4 types by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol.* 1992;30 (6):1365-73.
223. Iturriza-Gomara M, Green J, Brown DW, et al. Diversity within the VP4 gene of rotavirus P[8] strains: implications for reverse transcription-PCR genotyping. *J Clin Microbiol.* 2000;38 (2):898-901.
224. Iturriza-Gomara M, Green J, Brown DW, et al. Comparison of specific and random priming in the reverse transcriptase polymerase chain reaction for genotyping group A rotaviruses. *J Virol Methods.* 1999;78 (1-2):93-103.
225. Ruuska T, and Vesikari T. Rotavirus disease in Finnish children: use of numerical scores for clinical severity of diarrhoeal episodes. *Scand J Infect Dis.* 1990;22 (3):259-67.
226. Guarino A, Albano F, Ashkenazi S, et al. European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Paediatric Infectious Diseases Evidence-based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008;46:81-122.
227. Mikami T, Nakagomi T, Tsutsui R, et al. An outbreak of gastroenteritis during school trip caused by serotype G2 group A rotavirus. *J Med Virol.* 2004;73 (3):460-4.
228. McDonald SM, Matthijnssens J, McAllen JK, et al. Evolutionary dynamics of human rotaviruses: balancing reassortment with preferred genome constellations. *PLoS Pathog.* 2009;5 (10):e1000634.
229. Heiman EM, McDonald SM, Barro M, et al. Group A human rotavirus genomics: evidence that gene constellations are influenced by viral protein interactions. *J Virol.* 2008;82 (22):11106-16.
230. Giammanco GM, Bonura F, Zeller M, et al. Evolution of DS-1-like human G2P[4] rotaviruses assessed by complete genome analyses. *J Gen Virol.* 2014;95 (Pt 1):91-109.
231. Rahman M, Matthijnssens J, Yang X, et al. Evolutionary history and global spread of the emerging g12 human rotaviruses. *J Virol.* 2007;81 (5):2382-90.
232. Ghosh S, Paul SK, Yamamoto D, et al. Full genomic analyses of human rotavirus strains possessing the rare P[8]b VP4 subtype. *Infect Genet Evol.* 2011;11 (6):1481-6.

233. Mijatovic-Rustempasic S, Banyai K, Esona MD, et al. Genome sequence based molecular epidemiology of unusual US Rotavirus A G9 strains isolated from Omaha, USA between 1997 and 2000. *Infect Genet Evol.* 2011;11 (2):522-7.
234. Matthijnsens J, and Van Ranst M. Genotype constellation and evolution of group A rotaviruses infecting humans. *Current opinion in virology.* 2012;2 (4):426-33.
235. Martella V, Banyai K, Matthijnsens J, et al. Zoonotic aspects of rotaviruses. *Vet Microbiol.* 2010;140 (3-4):246-55.
236. Nielsen NM, Eugen-Olsen J, Aaby P, et al. Characterisation of rotavirus strains among hospitalised and non-hospitalised children in Guinea-Bissau, 2002 A high frequency of mixed infections with serotype G8. *J Clin Virol.* 2005;34 (1):13-21.
237. WHO. Immunization data and statistics. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/data-and-statistics>.
238. Clark HF, Borian FE, Bell LM, et al. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *J Infect Dis.* 1988;158 (3):570-87.
239. Givon-Lavi N, Greenberg D, and Dagan R. Comparison between Two Severity Scoring Scales Commonly Used in the Evaluation of Rotavirus Gastroenteritis in Children. *Vaccine.* 2008;26:5798-801.
240. Lewis KD, Dallas MJ, Victor JC, et al. Comparison of two clinical severity scoring systems in two multi-center, developing country rotavirus vaccine trials in Africa and Asia. *Vaccine.* 2012;30 Suppl 1:A159-66.

# 10. AUTORĖS PUBLIKACIJŲ SĄRAŠAS DISERTACIJOS TEMA

## Publikacijos žurnaluose:

1. Iturriza-Gómara M, Dallman T, Bányai K, Böttiger B, Buesa J, Diedrich S, Fiore L, Johansen K, Korsun N, Kroneman A, Lappalainen M, László B, Maunula L, Mathijnsens J, Midgley S, Mladenova Z, Poljsak-Prijatelj M, Pothier P, Ruggeri FM, Sanchez-Fauquier A, Schreier E, Steyer A, **Sidaraviciute I**, Tran AN, Usonis V, Van Ranst M, Rougemont A, Gray J.

Rotavirus Surveillance in Europe 2005-2008: Web-Enabled Reporting and Real-Time Analysis of Genotyping and Epidemiological Data. *Journal of Infectious Diseases*. *J Infect Dis* 2009;200 Suppl 1:S215-21;

2. Iturriza-Gómara M, Dallman T, Bányai K, Böttiger B, Buesa J, Diedrich S, Fiore L, Johansen K, Koopmans M, Korsun N, Koukou D, Kroneman A, László B, Lappalainen M, Maunula L, Mas Marques A, Matthijnsens J, Midgley S, Mladenova Z, Nawaz S, Poljsak-Prijatelj M, Pothier P, Ruggeri F. M, Sanchez-Fauqueir A, Steyer A, **Sidaraviciute-Ivaskeviciene I**, Syriopoulou V, Tran A. N, Usonis V, Van Ranst M, De Rougemont A, Gray J.

Rotavirus genotypes co-circulating in Europe between 2006 and 2009 as determined by EuroRotaNet, a pan-European collaborative strain surveillance network. *Epidemiology and Infection*, Published online by Cambridge University Press. 2010;139(6):895-909

3. **Ivaškevičienė I**, Mačionienė A, Kučinskienė ZA, Usonis V.

Rotavirusinė infekcija: etiopatogenezė, epidemiologija ir profilaktikos galimybės. *Visuomenės sveikata* 2012, 3(58): 10-18, 2012;

4. Usonis V, **Ivaskeviciene I**, Desselberger U, Rodrigo C.

The unpredictable diversity of co-circulating rotavirus types in Europe and the possible impact of universal mass vaccination programmes on rotavirus genotype incidence. *Vaccine* 2012, 30(31): 4596-4605.

## Mokslinė monografija:

Ivaškevičienė I, Usonis V. Rotavirusinė infekcija, knygoje *Vakcinosis ir skiepijimas*, *Homo Liber* 2010:175-187

### **Skaityti pranešimai:**

1. Sidaraviciute - Ivaskeviciene I.  
Rotavirus infection in Lithuania: first genotyping data. 3rd European Rotavirus Biology Meeting, Loch Lomond, Scotland, September 13-16th 2009;
2. Ivaskeviciene I.  
Molecular epidemiology and clinical evaluation of rotavirus infection in Lithuania. Course of Postgraduate diploma in Paediatric Infectious Diseases at the University of Oxford, United Kingdom, June 27th, 2010;
3. Ivaskeviciene I.  
Distribution of Rotavirus Genotypes in Europe and Lithuania. 4th International Vilnius Course "Update on Paediatric Infections", Vilnius, Lithuania, October 7-8th 2010;
4. Ivaškevičienė I.  
Rotaviruso vakcinosis ir PCV. Mokslinė konferencija "Imunoprofilaktikos ruduo", Vilnius, Lietuva, spalio 12d., 2010;
5. Ivaškevičienė I.  
Rotavirusinė infekcija: nuo molekulinų tyrimų iki kasdienės praktikos. IX Lietuvos pediatrių draugijos suvažiavimas, Vilnius, Lietuva, spalio 7-8 d., 2011.

### **Stendiniai pranešimai:**

1. Sidaraviciute I, Stankuniene B, Staras K, Usonis V.  
Rotaviral gastroenteritis (RG) as seen by parents. 25th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, Portugal, May 2-4, 2007;
2. Stankuniene B, Sidaraviciute I, Usonis V.  
Nosocomial rotavirus infection (NRVI) in the Vilnius University Children's hospital. 25th Annual meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Porto, Portugal, May 2-4, 2007;
3. Sidaraviciute - Ivaskeviciene I, Macioniene A, Usonis V.  
Rotavirus infection in Lithuania: first genotyping data. 3rd European Rotavirus Biology Meeting, Loch Lomond, Scotland, September 13-16th 2009;
4. Ivaskeviciene I, Macioniene A, Usonis V.  
First rotavirus genotyping data in Lithuania. 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, Nice, France, May 4-8, 2010;



5. Ivaškevičienė I, Usonis V, Nawaz S, Aladin F, Iturriza-Gómara M.  
Rotavirus genotyping data in Lithuania during four rotavirus seasons. 29th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases, The Hague, The Netherlands, June 7-11, 2011;
6. Iturriza-Gomara M.  
On behalf of EuroRotaNet participants. EuroRotaNet: seven years of rotavirus strain surveillance in Europe. 5th European Rotavirus Biology Meeting, Valencia, Spain, 6-9 October, 2013.

# 11. PRIEDAI

**1 priedas.** Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimas  
Nr. 158200-05-183-056LP20 (2010-05-05)



## VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS

Kodas 211950810, M.K.Čiurlionio 21/27, 03101, Vilnius Tel.(85)2398701, 2398700, faks.2398705, El.p. mf@mf.vu.lt

### VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS M.K.Čiurlionio 21/27, LT-03101, Vilnius, tel.(85) 2686998, el.p.: rbtek@mf.vu.lt

## PRITARIMAS LEIDIMO PAPILDYMAI

2010-05-05 Nr.158200-05-183-056LP20

1. Mokslo darbo kryptis  
Ligų etiopatogenezė, diagnostika, gydymas, rehabilitacija ir prevencija:  
fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai.
- 1.1. Mokslinio darbo fragmento pavadinimas  
Fundamentiniai ir klinikiniai tyrimai, inovatyvios technologijos.
- 1.1.1. Biomedicininio tyrimo pavadinimas

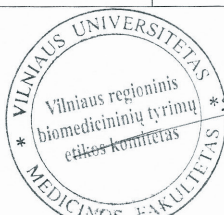
### Rotavirusinės infekcijos (RVO) klinikiniai ir molekulinės epidemiologijos ypatumai Lietuvoje

Protokolo Nr: 2010.04.12/1  
Versijos Nr: 2  
Data: 2010-04-29  
Asmens informavimo ir Informuoto asmens sutikimo forma lietuvių kalba:  
Versijos Nr: -  
Data: -  
Pagrindinis tyrėjas: I.Ivaškevičienė  
Biomedicininio tyrimo vieta:  
Įstaigos pavadinimas: Vilniaus universitetinė vaikų ligoninė  
Įstaigos adresas: Santariškių g. 7, Vilnius LT-08406

Pritarimas leidimo papildymui ir leidimas atlikti biomedicininį tyrimą išduotas Vilniaus Regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto posėdžio, vykusio 2010 m. gegužės mėn. 04 d., sprendimu.

Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto ekspertų grupės nariai			
Nr.	Vardas, pavardė	veiklos sritis	dalyvavo posėdyje
1	doc. Dr.Laimutė Jakavonytė	filosofija	taip
2	doc. Dr. Kęstutis Žagminas	epidemiologija	taip
3	dr. Gytis Andrulionis	teisė	ne
4	dr. Marija Veniūtė	visuomenės sveikata	taip
5	doc.dr. Jolanta Gulbinovič	medicina	taip
6	doc.dr. Vytautė Pečiulienė	medicina, odontologija	taip
7	Laura Malinauskienė	medicina	taip
8	dr. Gražina Pastavkaitė	klinikinė psichologija	taip
9	Ugnė Šakūnienė	pacientų teisės	taip

Pirmininkas



Gytis Andrulionis

**2 priedas.** Vilniaus regioninio biomedicininų tyrimų etikos komiteto leidimo papildymas  
Nr. 158200-183-PP1-4 (2014-01-15)



**VILNIAUS UNIVERSITETO MEDICINOS FAKULTETAS**

Viešoji įstaiga, Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, tel. (8 5) 268 7001, faks. (8 5) 272 8646, el. p. infor@cr.vu.lt.  
Duomenys kaupiami ir saugomi Juridinių asmenų registre, kodas 211950810.  
Fakulteto duomenys: M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 239 8701, (8 5) 239 7800, faks. (8 5) 239 8705,  
el. p. mf@mf.vu.lt

**VILNIAUS REGIONINIS BIOMEDICININIŲ TYRIMŲ ETIKOS KOMITETAS**

M.K. Čiurlionio g. 21/27, LT-03101 Vilnius, tel. (8 5) 268 6998, el. p. rbtek@mf.vu.lt

Biomedicininio tyrimo 2014-01-15 Nr. 158200-183-PP1-4  
„Rotavirusinės infekcijos (RVI) klinikiniai ir  
molekulinės epidemiologijos ypatumai Lietuvoje“  
pagrindinei tyrėjai I.Ivaškevičienei

Dėl leidimo Nr. 158200-05-183-056LP20 papildymo Nr. 1

**PAŽYMA**

Vilniaus regioninis biomedicininų tyrimų etikos komitetas susipažino su jūsų prašymu  
papildyti jūsų vykdomo tyrimo „Rotavirusinės infekcijos (RVI) klinikiniai ir molekulinės  
epidemiologijos ypatumai Lietuvoje“, 2010-05-05 išduotą leidimą Nr. 158200-05-183-056LP20.

Komiteto posėdžio, vykusio 2014-01-14 metu pritarta jūsų prašymui ir neprieštarujama  
pratęsti tyrimą iki 2014 m. rugsėjo 30 d.

Pirmininkė

Laura Malinauskienė

## 12. PADĖKA

Nuoširdžiai dėkoju prof. habil. dr. Vytautui Usoniui, savo mokytojui, kuris prieš daugelį metų išvelgė potencialą ir patikėjo mano galimybėmis, kuris nuolat skatino eiti į priekį, tobulėti ir siekti iš pirmo žvilgsnio neįmanomų dalykų. Profesoriumi esu be galo dėkinga už suteiktą pagalbą ir paramą tuomet, kai jos labiausiai reikėjo. Ačiū profesoriui už tai, kad jis, negailėdamas nei laiko, nei jėgų, dalinosi savo žiniomis bei patirtimi ir puikiai vadovavo viso darbo metu. Profesoriaus dėka turėjau ne tik šią nepakartojamą galimybę įsigilinti į rotavirusų molekulinės biologijos subtilybes, bet ir atrasti sudėtingą ir įkvepiantį vaikų infektologijos pasaulį.

Dėkoju prof. *Jim Gray* ir dr. *Miren Iturriza-Gomara* už suteiktą galimybę dalyvauti *EuroRotaNet* projekte, už jų įkvepiantį pasišventimą mokslui, už neįkainojamą, nuoširdžią pagalbą, atliekant šį darbą. *Farah Aladin* ir *Sameena Nawaz* esu dėkinga už vertingas pamokas Londono Sveikatos Agentūros Enterinių virusų laboratorijoje ir už šiam moksliniam darbui skirtų rotavirusų bandinių genotipavimą.

Prof. habil. dr. Zitai Aušrelei Kučinskienei dėkoju už geranoriškumą ir didžiulę paramą, stengiantis įdiegti rotavirusų genotipavimo metodus Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Laboratorinės diagnostikos centre. Centro darbuotojoms gyd. Astai Mačionienei ir Jurgitai Baubinienei dėkoju už jų pastangas, neišsenkančią kantrybę ir kruopštų darbą, genotipuojant rotavirusų bandinius Lietuvoje.

Širdingai dėkoju Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo Mikrobiologijos laboratorijos darbuotojoms gyd. Genovaitei Bernatonienei, Daivai Dambrauskienei ir Laimai Dovydenienei už nuoširdžią pagalbą, renkant tiriamąją medžiagą.

Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo administracijai dėkoju už paramą ir geranoriškumą, atliekant šį tyrimą. VU MF Vaikų ligų klinikos darbuotojams esu dėkinga už altruistiškai atsižadėtą laisvą laiką, skaitant disertacijos rankraštį, bei labai vertingas ir konstruktyvias pastabas.

Doc. Daivai Dabkevičienei esu dėkinga už visokeriopą pagalbą, susidraugaujant su statistika.

Dailininkui Jonui Liugailai nuoširdžiai dėkoju už rotaviruso struktūros vizualizaciją. Rūtai Ivaškevičiūtei esu dėkinga už vertingus patarimus ir pagalbą, maketuojant disertacijos rankraštį.

Esu labai dėkinga savo šeimai.