

MINISTERUL SANATAȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.98:578.823.9 085.371(043.2)

BÎRCĂ ION

**OPTIMIZAREA SUPRAVEGHERII ȘI CONTROLULUI
INFECȚIEI CU ROTAVIRUS BAZATĂ PE IMPLEMENTAREA
VACCINĂRII**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

CHIȘINĂU, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Secției supravegherea epidemiologică a bolilor cu factor de transmitere alimentar și hidric, Agenția Națională pentru Sănătate Publică.

Conducător științific:

Spînu Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ., academician al AȘM, Om Emerit

Consultant științific:

Donos Ala, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Referenți oficiali:

Bucov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Bălan Greta, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Consiliul Științific Specializat a fost aprobat de către Consiliul de Conducere al ANACEC prin decizia nr. 2 din 23.02.2024, în următoarea componență:

Paraschiv Angela *președinte*, dr. hab. șt. med., conf. univ.

Guțu Luminița *secretar*, dr. șt. med., conf. univ.

Stasii Ecaterina dr. hab. șt. med., prof. univ., Expert OMS.

Anatolie Melnic dr. șt. med.

Laura Turcan dr. șt. med.

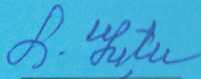
Susținerea va avea loc la 17.04.2024, ora 14⁰⁰, în ședința Consiliului științific specializat D 331.01-24-9 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt nr.165, biroul 205, Chișinău, MD-2004).

Teza de doctor și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova și pe pagina web a ANACEC (<https://anacec.md>).

Rezumatul a fost expediat la 15.03.2024

Secretar științific al Comisiei de susținere publică:

Guțu Luminița, dr. șt. med., conf. univ.



Conducător științific,

Spînu Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
academician al AȘM, Om Emerit

Consultant științific,

Donos Ala, dr. hab. șt. med., prof. univ.



Autor

Bîrcă Ion

© Bîrcă Ion, 2024

CUPRINS

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
Actualitatea și importanța temei	4
CONȚINUTUL TEZEI	7
1. Aspecte contemporane privind răspândirea, supravegherea și controlul infecției cu rotavirusuri la copii	7
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	7
<i>2.1. Caracteristica generală a cercetării.....</i>	<i>7</i>
<i>2.1.1. Analiza morbidității multianuale prin boala diareică acută în Republica Moldova.....</i>	<i>8</i>
<i>2.1.2. Evaluarea procesului de implementare a vaccinului rotaviral</i>	<i>8</i>
<i>2.1.3. Estimarea capacității rețelei de laborator pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale.....</i>	<i>9</i>
<i>2.1.4. Aprecierea rezultatelor supravegherii sentinelă a infecției rotavirale.....</i>	<i>10</i>
3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI CU ROTAVIRUȘI ÎN BOALA DIAREICĂ ACUTĂ LA COPII	11
<i>3.1. Generalizări privind aspectele actuale în boala diareică acută și infecția cu rotaviruși în populația de copii.....</i>	<i>11</i>
<i>3.2. Estimarea capacității rețelei de laboratoare pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale.....</i>	<i>15</i>
4. EVALUAREA REZULTATELOR SUPRAVEGHERII SENTINELĂ A INFECȚIEI ROTAVIRALE ȘI A PROCESULUI DE IMPLEMENTARE A VACCINULUI ROTAVIRAL	17
<i>4.1. Supravegherea sentinelă și caracteristica varietății tulpinilor circulante de rotaviruși în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani</i>	<i>17</i>
<i>4.2. Evaluarea eficacității vaccinului rotaviral.....</i>	<i>21</i>
<i>4.3. Procesul de implementare a vaccinului rotaviral.....</i>	<i>22</i>
CONCLUZII GENERALE	24
RECOMANDĂRI:.....	25
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	26
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	28
ADNOTARE.....	30

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea și importanța temei

Rotavirusurile sunt una din cele mai frecvente cauze ale gastroenteritei acute la nivel mondial, afectând 95 % dintre copiii cu vârsta sub cinci ani. La nivel global, se estimează că infecția rotavirală provoacă circa 3,6 milioane episoade de gastroenterite acute pe an [1, 2].

Până la vârsta de 5 ani, practic toți copiii au suportat unul sau mai multe episoade de infecție cu rotavirusuri, aceasta fiind prima cauză a diareei severe cu deshidratare la copii din întreaga lume. În țările cu venituri mici, vârsta medie a infectării primare cu rotavirusuri este între 6 și 9 luni (80 % dintre cazuri apar la copiii sub 1 an), în timp ce în țările cu venituri mari primul episod uneori apare la vârsta de 2-5 ani, copiii fiind cei mai afectați (65 % din cazuri fiind constatate la sugari) [3, 4].

Diareea provocată de rotavirusuri este omniprezentă, spre deosebire de cea bacteriană, ea nu depinde de condițiile de aprovizionare cu apă potabilă, canalizare și condiții de igienă. Rotavirusul este extrem de contagios, infectează aproape fiecare copil până la vârsta de 3-5 ani. Remedierea situației s-a obținut prin elaborarea vaccinurilor pentru prevenirea acestei infecții grave, eficacitatea cărora variază de la 50% până la 90% [5, 6, 7].

Rata de mortalitate a cazurilor de infecție cu rotavirusuri este de aproximativ 2,5% printre copiii din țările în curs de dezvoltare. În ultimii ani rotavirusul a provocat în medie circa două sute de mii de decese anual. La momentul de față este necesară studierea tuturor aspectelor legate de infecția rotavirală în condițiile implementării acestor vaccinuri [18].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare. La nivel global, boala diareică acută este una din cele 5 cauze de deces la copilul cu vârsta de până la 5 ani. Acest fapt este motivul de instituire a programului Organizației Mondiale a Sănătății de combatere a diareei promovat prin Programul Global (OMS, 2016) de combatere a bolii diareice acute ca urmare a diminuării morbidității și mortalității în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani. [4, 8].

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în Europa, infecțiile tractului gastrointestinal cauzează anual circa 10 027 de decese la copiii cu vârsta de până la 5 ani. Acest fapt ne incită spre o cercetare epidemiologică, supraveghere sentinelă și control al infecției, implementarea și evaluarea impactului vaccinării la copii de până la 5 ani [9].

Scopul prezentului studiu: Cercetarea eficienței vaccinării rotavirale pentru optimizarea supravegherii epidemiologice și controlului infecției cu rotavirus.

Obiective generale:

1. Analiza morbidității multianuale prin boala diareică acută la copii sub 5 ani în Republica Moldova;
2. Evaluarea procesului de implementare a vaccinului rotaviral;
3. Estimarea capacității rețelei de laborator pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale;
4. Aprecierea rezultatelor supravegherii sentinelă a infecției rotavirale;
5. Elaborarea propunerilor de optimizare a sistemului de supraveghere epidemiologică și control în infecția rotavirală.

Ipoteza de cercetare constă în determinarea impactului vaccinării contra infecției cu rotavirusuri asupra sistemului de sănătate la nivel național.

Metodologia generală a cercetării se bazează pe studiul epidemiologic complex, observațional, analitic de caz-control, cu aplicarea metodelor de biologie moleculară și studiul epidemiologic transversal în cadrul proiectului de cercetare „Optimizarea supravegherii și controlului infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării”, care este parte indispensabilă a cercetării clinico - epidemiologice desfășurate în cadrul studiului

multicentric al Misiunii Regionale de țară a Organizației Mondiale a Sănătății referitor la supravegherea sentinelă, genotipare în infecția cu rotavirus. Dintre metodele de investigare s-au utilizat examinări serologice cu utilizarea reacției ELISA, evidențierea genotipurilor prin reacția de amplificare genică PCR. Rezultatele obținute au fost reconfirmate în Laboratorul de referință OMS din Minsk. Procesarea statistică a datelor colectate a fost realizată cu ajutorul programelor: Epi Info™, Microsoft Excel.

Noutatea științifică. În Republica Moldova s-a realizat un studiu complex de cercetare științifică a impactului imunizării prin vaccinul rotaviral, în premieră, fiind un studiu al infecției rotavirale multidimensional cu aplicarea principiilor sistemice în boala diareică acută la copiii cu vârsta sub 5 ani.

Problema științifică importantă soluționată: Utilizarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă în studiu a permis determinarea ponderii și evoluției morbidității infecției rotavirale la copiii cu vârsta de până la 5 ani. Cercetarea epidemiologică, clinico-paraclinică la pacienții vaccinați și nevaccinați cu tulpini diferite în timp ne-a permis evaluarea impactului vaccinării. Rezultatele supravegherii sentinelă în infecția rotavirală stau la baza elaborării algoritmului de diagnostic și implementare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă și control în infecția cu rotavirusuri la nivel național.

Semnificația teoretică a studiului. Particularitățile genotipice ale virusului rotaviral evidențiate au permis de a identifica și evalua ponderea tulpinilor rotavirale în contextul global al infecției, circumstanțe extrem de semnificative și importante pentru argumentarea vaccinării și pentru a evalua în timp real manifestările specifice ale tulpinilor de rotavirusuri circulante, a aprecia potențialul virulenței, prognosticul și controlul epidemiologic.

Valoarea aplicativă a lucrării: Contribuții în fortificarea instruirii epidemiologilor și medicilor de familie în problemele abordării infecției intestinale cu rotavirus la copiii cu vârsta sub 5 ani. Fortificarea programului de vaccinare prin dovada științifică obiectivă a eficacității clinico-epidemiologice a vaccinului Rotarix®. Utilizarea datelor obținute în procesul de instruire preuniversitar și universitar, a studenților și personalului medical de profil în problema abordată. Sporirea volumului de cunoștințe privind particularitățile genotipice ale virusului rotaviral.

Rezultatele principale înaintate spre susținere:

1. Dinamica morbidității și incidenței cazurilor de boală diareică acută în populație și a infecției cu rotavirusuri în raport cu vârsta pe perioada pre- și postvaccinală din cadrul sistemului de supraveghere sentinelă și control.
2. Aprecierea impactului clinico-epidemiologic, urmare a vaccinării copiilor contra infecției rotavirale, etiologic determinată de diferite genotipuri ale rotavirusului.
3. Importanța datelor privind varietatea genotipică a rotavirusurilor în boala diareică acută la pacienții vaccinați și cei nevaccinați.
4. Utilizarea datelor clinico-epidemiologice la cei vaccinați și nevaccinați, inclusiv prin tehnici de biologie moleculară, în selectarea utilizării vaccinului rotaviral la copii cu vârsta sub 5 ani.
5. Optimizarea sistemului de supraveghere de tip sentinelă și control al infecției rotavirale la copiii cu vârsta sub 5 ani, urmare a identificării și evaluării particularităților clinico-epidemiologice ale virusului.

Implementarea rezultatelor științifice:

I. Implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă și determinarea prin biologie moleculară a genotipurilor rotavirusurilor la copiii cu vârsta sub 5 ani în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii, pe perioada pre- și postvaccinală, anii 2004 - 2020.

II. Introducerea metodei de determinare prin biologie moleculară a genotipurilor tulpinilor circulante de rotavirusuri la copiii sugari în practica IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1, precum și a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă pe perioada studiului științific.

III. Examinările de biologie moleculară în infecția cu rotavirus la copii cu vârsta de până la 5 ani au evidențiat mobilitatea varietății genotipurilor și dinamica diminuării tulpinilor agresive dominante anterior înlocuite cu tulpini mai puțin agresive. În același timp au contribuit la modificarea ponderii gradului de severitate al cazurilor nosologice cu diminuarea considerabilă (de până la patru ori) a morbidității prin infecția cu rotavirus, fiind dovada impactului implementării vaccinului anti-rotaviral la nivel de țară (aprobat prin *Hotărârea Guvernului nr. 1113 din 06.10.2016 și Hotărârea Guvernului nr. 211/ 2023 din 12.04.2023*).

Aprobarea rezultatelor științifice: Rezultatele cercetărilor realizate au fost prezentate și discutate la: Consfătuirea regională privind experiența și problemele implementării vaccinurilor noi în Regiunea Europeană OMS, 25-27 iunie, 2014, Izmir, Turcia; Reuniunea Rețelei de colaborare a țărilor noi independente în supravegherea sentinelă a infecției rotavirale, 15-16 octombrie, 2015, Antalya, Turcia; MediPIET Annual Scientific Conference 2015, 2016, 2017; A IX-a Conferință națională de microbiologie și epidemiologie. 19-20 octombrie 2016, Brașov, România; Întrunirea Statelor Regiunii Europene a Rețelei de Supraveghere Sentinelă a Infecției Rotavirale, 20-22 iunie 2017, Riga, Letonia; Reuniunea Globală de Supraveghere a infecției rotavirale și a diareei pediatrice în Regiunea europeană a OMS, 31 mai 2022, Copenhaga, Danemarca; Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Iașene “N.N.Trifan”, 22-24 Iunie, Iași 2023, Ediția XXXV-a, Iași, România. Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”, 22-23 septembrie 2023, Chișinău, Republica Moldova.

Studiul a fost realizat în baza temei aprobate la Ședința Consiliului Științific ANSP din 21.01.2014, proces-verbal nr. 1, la Ședința Seminarului Științific de Profil Patologie Infecțioasă de pe lângă Consiliul de Experti al Ministerului Sănătății din 27.05.2014 , nr. 1 și la ședința Consiliul științific al ANSP din 19.04.2022.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Consiliului Științific ANSP din 05.06.2023, proces-verbal nr. 5; la ședința Seminarului Științific de Profil 331.01 Epidemiologie, proces-verbal nr 4; Consiliul Științific Specializat, proces verbal nr. din 27.03. 2024. **Publicații.** La tema cercetată au fost realizate **22** lucrări științifice: **5** articole în publicații recenzate naționale și internaționale integrale, dintre care **1 articol cu Impact Factor 11.8** și **2** publicații mono autor; **6** teze la forumuri științifice naționale și internaționale; **11** participări cu prezentări orale la conferințe științifice naționale și internaționale la tema studiului științific de cercetare organizate de OMS. **Volumul și structura tezei.** Teza este perfectată conform tipului tradițional complex, fiind expusă pe total 154 pagini și conține: introducere, 4 capitole, fiecare conținând 2-4 subcapitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie 145 surse. Anexe în număr de 19. Iconografia include 13 tabele și 33 figuri, în total expuse pe 25 pagini (28,7% din volumul părții de bază a tezei).

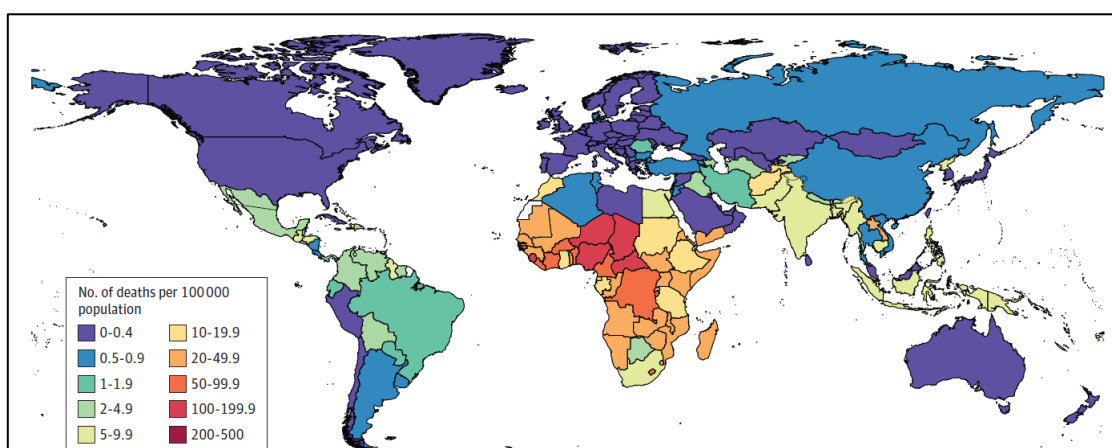
Cuvinte-cheie: infecția rotavirală, epidemiologie, copii, genotip, impact, vaccinare, supravegherea sentinelă.

CONȚINUTUL TEZEI

1. Aspecte contemporane privind răspândirea, supravegherea și controlul infecției cu rotavirusuri la copii

Infecțiile cu rotavirusuri sunt o cauză importantă a gastroenteritei severe cu deshidratare, la copiii cu vârsta sub 5 ani. În ciuda introducerii globale a vaccinurilor împotriva rotavirusului cu peste un deceniu în urmă, infecțiile cu rotavirus cauzează și în prezent peste 200.000 de decese anual, mai ales în țările cu venituri mici (Figura 1.1) [8]. Rotavirusul este foarte contagios în rândul copiilor.

Copiii sub cinci ani, în special cei între 6 luni și doi ani, sunt cei mai vulnerabili la boală. Sunt posibile infecții repetate cu diferite tulpini virale, iar majoritatea copiilor au mai multe episoade de infecție cu rotavirus în primii ani de viață. Prima infecție tinde să fie cea mai gravă, deoarece organismul își construiește ulterior imunitatea la virus [10].



Sursa: Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. 2018.

Figura 1.1. Distribuția geografică a ratelor de mortalitate asociate cu rotavirus în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani.

Deoarece îmbunătățirile în locuințe, aprovizionare cu apă, salubritate, igiena personală, calitatea alimentelor, nutriția și educația maternă nu par să reducă incidența generală a infecțiilor cu rotavirus. În consecință, vaccinurile reprezintă cea mai eficientă intervenție de sănătate publică pentru controlul bolii cu rotavirus [5, 12].

Vaccinurile actuale (de exemplu, Rotarix[®], GlaxoSmithKline Biologicals; RotaTaq[®], Merck and Company) reduc în mod eficient gastroenterita rotavirală, vizitele la departamentul de urgență și spitalizările [2, 11]. Povara uriașă a diareei asociate cu rotavirus la copii din întreaga lume continuă să determine ritmul remarcabil al dezvoltării vaccinurilor [13, 17].

Copiii, în special cei sub doi ani, prezintă un risc mai mare de deshidratare și pot necesita tratament în spital [14]. Transmiterea rotavirusului are loc în principal pe calea fecal-orală. În plus, răspândirea virusului se poate realiza prin intermediul mâinilor și al obiectelor contaminate, mai rar prin alimente și apă [15].

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării.

Proiectul de cercetare a fost realizat în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică din Republica Moldova pe perioada anilor 2004-2020 și a inclus studiarea morbidității prin boală diareică acută și infecției cu rotavirus, în rândul copiilor cu vârsta până în 5 ani, reprezentând astfel un studiu parțial. Supravegherea sentinelă inițiată în anul 2008 continuă până în prezent. Perioada de cercetare a supravegherii sentinelă a infecției cu rotavirus din studiul este parte componentă a acestui sistem și cuprinde perioada anilor 2008-2020.

Analiza de cercetare a infecției cu rotavirus a cuprins un lot de 13 726 decopii spitalizați cu BDA, inclusiv 3 286 cazuri pozitive, 907 probe genotipate, iar pentru studiul caz-control au fost selectați după criteriile de includere și excludere 488 copii.

2.1.1. Analiza morbidității multianuale prin boala diareică acută în Republica Moldova

În vederea realizării studiului observațional descriptiv transversal au fost extrase și analizate date privind morbiditatea prin această categorie de boli din formularul statistic F-2 "Privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova" pe perioada anilor 2004-2020. Astfel, pentru realizarea analizei morbidității multianuale prin boală diareică acută și a infecției rotavirale am calculat

(1) Rata de incidență

$$\frac{\text{Cazuri noi de boală}}{\text{Total populația de risc}} \times 100.000$$

(2) Coeficientul de sezonalitate

$$\frac{\text{Valoarea medie a unui sezon}}{\text{Valoarea medie anuală}} \times 100$$

(3) Rata de creștere anuală

$$\frac{\text{Numărul de cazuri în anul curent} - \text{Numărul de cazuri în anul anterior}}{\text{Numărul de cazuri în anul anterior}} \times 100$$

2.1.2. Evaluarea procesului de implementare a vaccinului rotaviral

Pentru a atinge acest obiectiv, am utilizat date statistice colectate din formularul numărul 6 "Raport statistic nr. 6, privind cuprinderea copiilor cu vaccinare împotriva bolilor infecțioase". În vederea studierii eficacității implementării vaccinului Rorarix® în țară am întreprins un studiu epidemiologic observațional, analitic de caz-control a cărui desing este prezentat mai jos (figura 2.1).

În scopul determinării mărimii eșantionului necesar efectuării studiului caz-control și evaluarea eficacității vaccinării contra infecției rotavirale a fost utilizată următoarea formulă:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot P \cdot (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

P_0 = eficacitatea vaccinării nivel bazal - 70,0% ($P_0=0,7$)

P_1 = acoperirea maximală cu 2 doze de vaccinare - 80% ($P_1=0,8$)

$P = (P_0 + P_1)/2=0,75$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație - 5%, atunci coeficientul $Z_{\alpha} = 1,96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației - 0,05, atunci coeficientul $Z_{\beta} = 1,65$

Formula utilizată în evaluarea eșantionului de cercetare [16], ținând cont de specificul și complexitatea studiului, a fost ajustată prin includerea parametrilor ce oferă o mai mare precizie în estimarea eficacității vaccinării în baza următorilor indicatori:

1. Intervalul de încredere pentru 95.0%
2. Puterea statistică – de 80.0%
3. OR (odds ratio - riscul relativ estimat) = 2;
4. Raportul cazurilor de boală și martor (control) de 1:1;
5. Cota copiilor nevaccinați cu vaccin rotaviral în valoarea medie de 15,0%;
6. Probabilitatea de neincluere a 10% din subiecți.

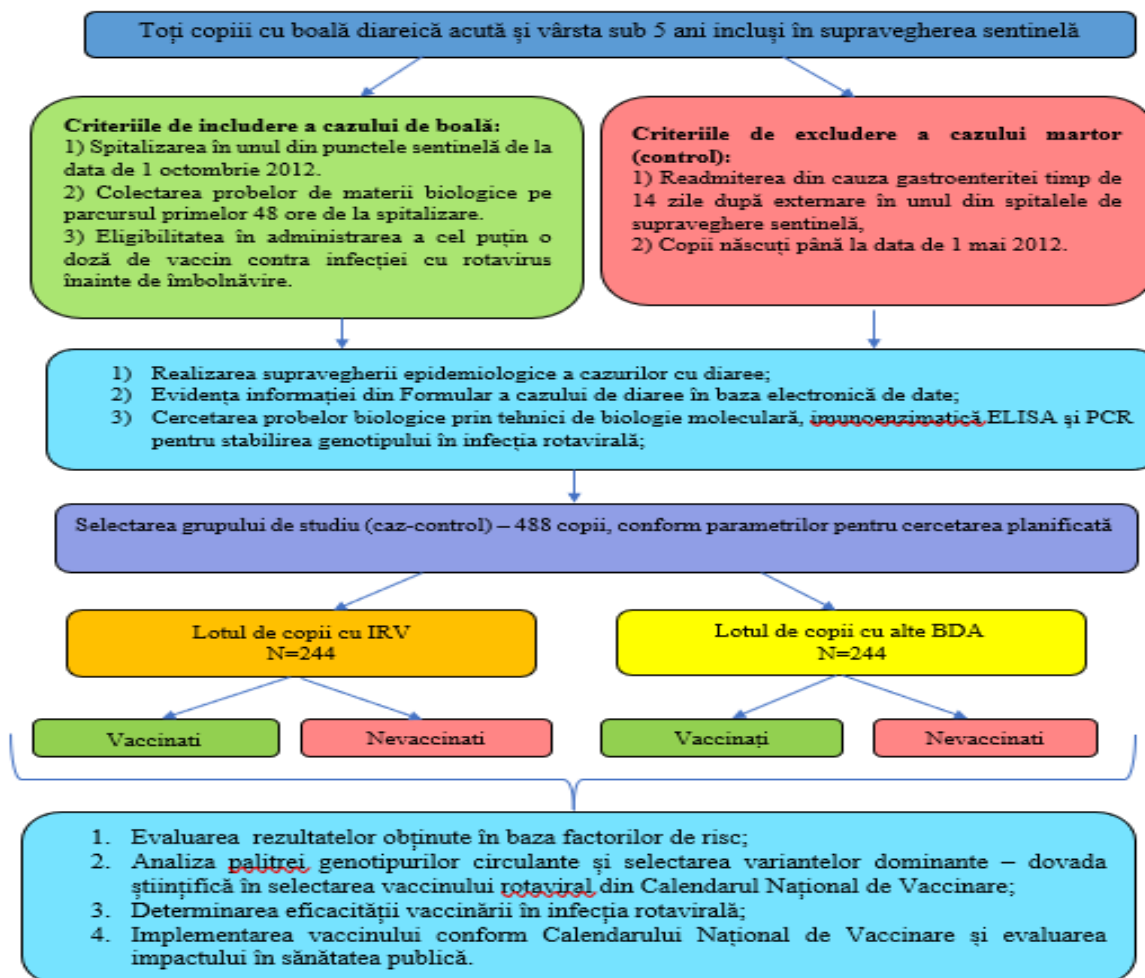


Figura 2.1. Desingnul studiului caz-control.

Introducerea acestor parametri în calculul din Programul EpiInfo 7.2.2.6, au deteminat necesitatea veridică a mărimii lotului de cercetare, care a constituit 488 cazuri în studiul caz-control cu probabilitatea de 2,38% de neincludere a subiecților.

Studiul caz-control, s-a realizat în două instituții medicale, respectiv IMSP Spitalul clinic municipal pentru copii nr. 1 și IMSP Spitalul clinic municipal de boli contagioase de copii.

2.1.3. Estimarea capacității rețelei de laborator pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotvirale

Pentru atingerea acestui obiectiv, am folosit un chestionar elaborat în vederea evaluării a 11 laboratoare din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP), din 8 centre administrativ-teritoriale și 2 municipii: Chișinău (2 laboratoare) și Bălți, de asemeni raioanele - Ungheni, Soroca, Edineț, Comrat, Orhei, Căușeni, Hîncești, Cahul.

Aceste laboratoare includ 10 unități regionale și un laborator de referință național specializat în detectarea rotavirusului.

Pentru a facilita procesul de colectare a datelor, am ales să utilizăm platforma Google Drive pentru distribuirea electronică a chestionarului și pentru primirea răspunsurilor. Am obținut răspunsuri și chestionare completate de la toate cele 11 laboratoare cărora l-lea fost distribuit chestionarul, asigurând astfel o acoperire completă a eșantionului de studiu.

Prin identificarea punctelor forte și a aspectelor care necesită îmbunătățiri, putem elabora strategii și recomandări specifice, având ca rezultat dezvoltarea unei rețele de laborator robuste și eficiente în ceea ce privește supravegherea epidemiologică a infecției rotavirale.

2.1.4. Aprecierea rezultatelor supravegherii sentinelă a infecției rotavirale

Pentru realizarea obiectivului dat am întocmit un design al cercetării, care este prezentat în figura 2.2.

În conformitate cu acesta au fost incluse 13 726 cazuri spitalizate cu BDA, dintre care 3 286 cazuri pozitive la rotavirus. Aceștia din urmă au fost supuși supravegherii epidemiologice sentinelă în infecția cu rotavirusuri.

000000,00000



Figura 2.2. Designul studiului în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția cu rotavirusuri

Conform regulamentului, prelevarea probelor biologice (mase fecale) s-a efectuat imediat după spitalizare, în decurs de 24-48 de ore.

În cadrul Laboratorului Microbiologic al Centrului Epidemiologia Bolilor Extrem de Periculoase și Combaterea Bioterorismului al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă (denumirea anului 2013), s-au realizat investigații de rutină asupra probelor biologice prelevate de la pacienții spitalizați în Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la copii și Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1 din mun. Chișinău. Trimestrial în laborator s-a asigurat colectarea tuturor probelor cu rezultat pozitiv și negativ în scopul transportării lor în laboratorul Regional de referință. Transportarea probelor colectate în adresa Laboratorului Regional s-a efectuat o dată în an.

3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI CU ROTAVIRUȘI ÎN BOALA DIAREICĂ ACUTĂ LA COPII

3.1. Generalizări privind aspectele actuale în boala diareică acută și infecția cu rotaviruși în populația de copii.

În structura bolilor infecțioase boala diareică acută ocupă locul trei, în populație după infecțiile respiratorii acute și parazitare. Pe când în structura morbidității la copii boala diareică acută este pe locul doi. după patologia respiratorie, fapt reflectat și de structura BDA la copii prezentată de OMS. În structura mortalității globale, după OMS, cazurile de decese prin BDA la copii se regăsesc pe locul doi și constituie unul din cele 5 motive principale de decese la copii. Aceste date ne permit a aprecia importanța și relevanța problemei, care necesită studiere în determinarea soluțiilor de îmbunătățire a situației la copii și adulți.

Indicele morbidității prin boala diareică acută în rândul copiilor cu vârsta de 0-17 ani are o incidență mai mare comparativ cu populația matură. Pe parcursul perioadei de referință a anilor 2004 – 2020 indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată în rândul copiilor acestei categorii de vârstă a fost în continuă creștere de la 31,99 cazuri la 10 mii în 2004 până la 73,62 cazuri la 10 mii în perioada prevaccinală, ceea ce corespunde unei creșteri de 2,30 ori pe perioada prevaccinală. Odată cu demararea procesului de vaccinare, începând cu anul 2012 (perioada postvaccinală), indicele morbidității prin boala diareică acute de etiologie determinată în rândul copiilor cu vârsta de până la 17 ani a scăzut de 1,38 ori – (de la 73,62 la 10 mii (a.2012) până la 53,33 la 10 mii copii (în 2019)). Ultimul an este influențat de condițiile epidemice impuse de pandemia COVID-19 (Tabelul 3.1). Scăderea de 5,88 ori, a indicelui morbidității generale pediatrice în urma vaccinării implementate în combaterea infecției cu rotaviruși a avut loc pe contul diminuării morbidității în rândul copiilor de vârste mici.

Tabelul 3.1. Indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în rândul copiilor cu vârsta de 0-17 ani, Republica Moldova

Anii	Total	BDA Determinate				BDA Nedeterminate			
		abs	10 mii	M±m	%	abs	10 mii	M±m	%
2004	9148	3266	31,99	4,64	35,70	5882	57,60	4,87	64,30
2005	12039	4626	46,09	4,98	38,43	7413	73,85	4,37	61,57
2006	11904	5162	53,12	5,07	43,36	6742	69,38	4,75	56,64
2007	13380	5947	65,45	5,15	44,45	7433	81,81	4,58	55,55
2008	12763	6254	69,84	5,11	49,00	6509	72,69	5,04	51,00
2009	13828	6864	78,44	4,96	49,64	6964	79,58	4,92	50,36
2010	13202	6004	70,53	5,31	45,48	7198	84,56	4,87	54,52
2011	13641	6073	72,96	5,35	44,52	7568	90,92	4,70	55,48
2012	14045	6009	73,62	5,42	42,78	8036	98,46	4,40	57,22
2013	12314	5104	62,87	5,55	41,45	7210	88,81	4,98	58,55
2014	12814	5086	65,70	5,68	39,69	7728	99,83	4,76	60,31
2015	12277	4931	62,88	5,65	40,16	7346	93,68	4,99	59,84
2016	11918	5057	65,40	5,69	42,43	6861	88,73	5,28	57,57
2017	13104	5471	71,13	5,68	41,75	7633	99,24	4,85	58,25
2018	12893	4441	57,74	5,67	34,45	8452	109,88	4,12	65,55
2019	12959	4047	53,33	5,63	31,23	8912	117,44	3,57	68,77
2020	3303	949	12,51	3,36	28,73	2354	31,02	4,87	71,27

Sursa: Raport statistic nr.2 „Privind bolile infecțioase și parazitare”

Supravegherea și controlul în infecția cu rotavirusuri au contribuit la creșterea incidenței infecției prin evidență, fapt ce stabilește tabloul real al acestei infecții în rândul copiilor. Astfel, de la 97,17 la 10 mii copii (în anul 2004) s-a ajuns la 174,64 la 10 mii copii (anul 2012), ceea ce constituie o creștere de 1,79 ori în dinamică. Conform datelor statistice, în *perioada postvaccinală*, morbiditatea prin boală diareică acută de etiologie determinată este în *descreștere de 13,79 ori*, iar prin boala diareică acută de etiologie nedeterminată *de 7,65 ori*, observăm o diferență distinctă în diminuarea *BDA de etiologie determinată și nedeterminată cu o rată de 1.80 ori*, fapt ce se datorează realizării a două măsuri esențiale: supravegherea infecției prin evidență și control pe de o parte, și implementarea vaccinului, pe de altă parte (Tabelul 3.2).

Tabelul 3.2. Indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani

Anii	Total	BDA Determinate				BDA Nedeterminate			
		abs	10 mii	M±m	%	abs	10 mii	M±m	%
2004	7362	2789	97,17	8,37	37,88	4573	159,33	9,30	62,12
2005	9801	4021	141,61	9,20	41,03	5780	203,55	9,27	58,97
2006	9731	4527	159,43	9,34	46,52	5204	183,27	9,38	53,48
2007	11217	5291	189,56	9,45	47,17	5926	212,31	9,30	52,83
2008	10911	5634	199,98	9,34	51,64	5277	187,31	9,41	48,36
2009	11936	6205	216,53	9,06	51,99	5731	199,99	9,24	48,01
2010	11074	5283	170,42	8,97	47,71	5791	186,81	8,87	52,29
2011	11099	5166	166,65	8,98	46,54	5933	191,39	8,82	53,46
2012	11795	5231	174,64	9,13	44,35	6564	219,14	8,68	55,65
2013	10111	4308	141,94	8,99	42,61	5803	191,20	8,96	57,39
2014	10329	4243	137,88	8,91	41,08	6086	197,77	8,80	58,92
2015	9822	4148	134,04	8,86	42,23	5674	183,35	8,91	57,77
2016	9452	4273	137,78	8,88	45,21	5179	166,99	8,97	54,79
2017	10361	4607	149,49	8,98	44,46	5754	186,71	8,90	55,54
2018	9022	3389	109,97	8,53	37,56	5633	182,79	8,93	62,44
2019	8802	2925	49,30	5,91	33,23	5877	99,05	6,39	66,77
2020	2450	751	12,66	3,42	30,65	1699	28,64	4,88	69,35

Sursa: Raport statistic nr.2 „Privind bolile infecțioase și parazitare”

În rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani morbiditatea prin BDA de etiologie nedeterminată în perioada prevaccinală prezintă o ușoară creștere de 1,37 ori și pe perioada postvaccinală o diminuare a morbidității de 7,65 ori, dar această scădere este de aproape de 2 mai lentă, decât în cazul BDA de etiologie determinată, fapt confirmativ al impactului vaccinal incontestabil. Morbiditatea prin boală diareică acută în acest grup de vârstă ne demonstrează o dată în plus veridicitatea și autenticitatea datelor obținute în studiu de față (figura 3.1).

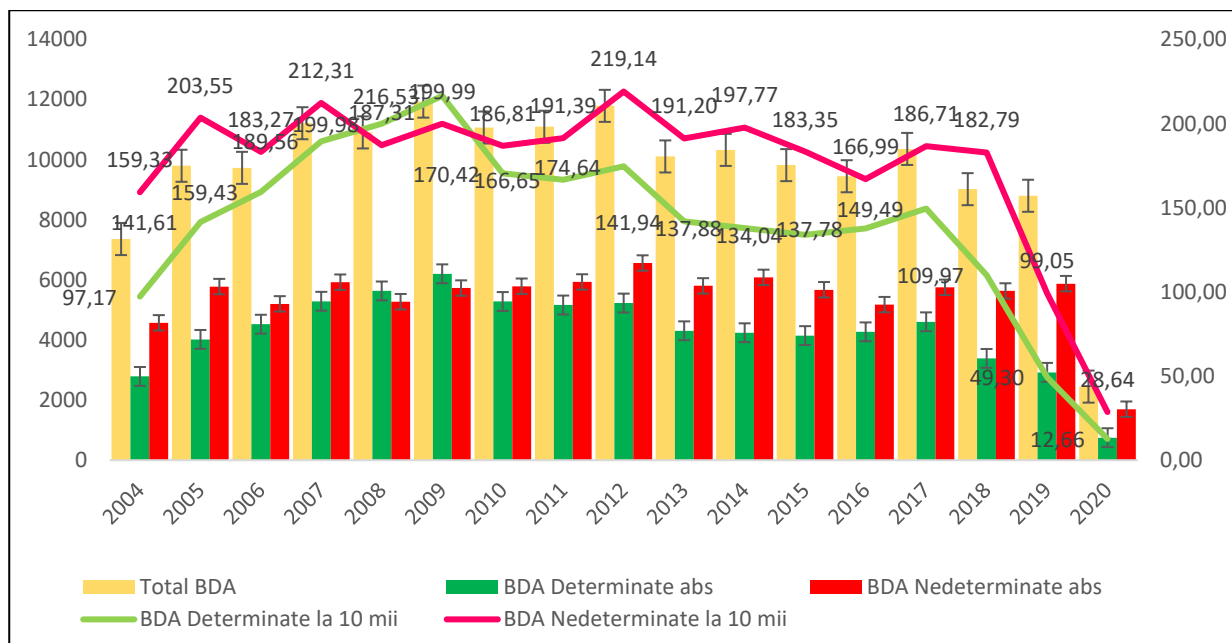


Figura 3.1. Morbidity prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată la 10 mii copii cu vârsta de până la 5 ani pe perioada de referință la nivel de republică.

Sursa: Raport statistic nr.2 „Privind bolile infecțioase și parazitare”

Până la implementarea supravegherii sentinelă, în țară rata morbidității prin infecția cu rotavirus nu era calculată, boala constituia cazuri sporadice și conform datelor statistice, infecția era etiologic confirmată practic în doar câteva regiuni administrative și în raioanele de est ale republicii (din stânga Nistrului) ce observăm din (figura 3.2). În perioada de după implementarea vaccinării observăm însă o delimitare categorică a datelor privind evidența și controlul infecției cu rotavirus. Drept urmare, regiunea de est a republicii rămâne o zonă de rezervă în implementarea vaccinului și totodată, constituie o zonă de focar în țară în ceea ce privește supravegherea epidemiologică sentinelă, control și vaccinare în infecția cu rotavirusi.



Figura 3.2. Morbidității prin IRV în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani în perioada pre-(2004-2012) și postvaccinală (2012-2020).

Sursa: Raport statistic nr.2 „Privind bolile infecțioase și parazitare”

Grupul cel mai vulnerabil sunt copiii mici care necesită o atenție deosebită prin prisma particularităților morfologice și funcționale, în special ale sistemului imun de apărare care este în creștere și maturizare.

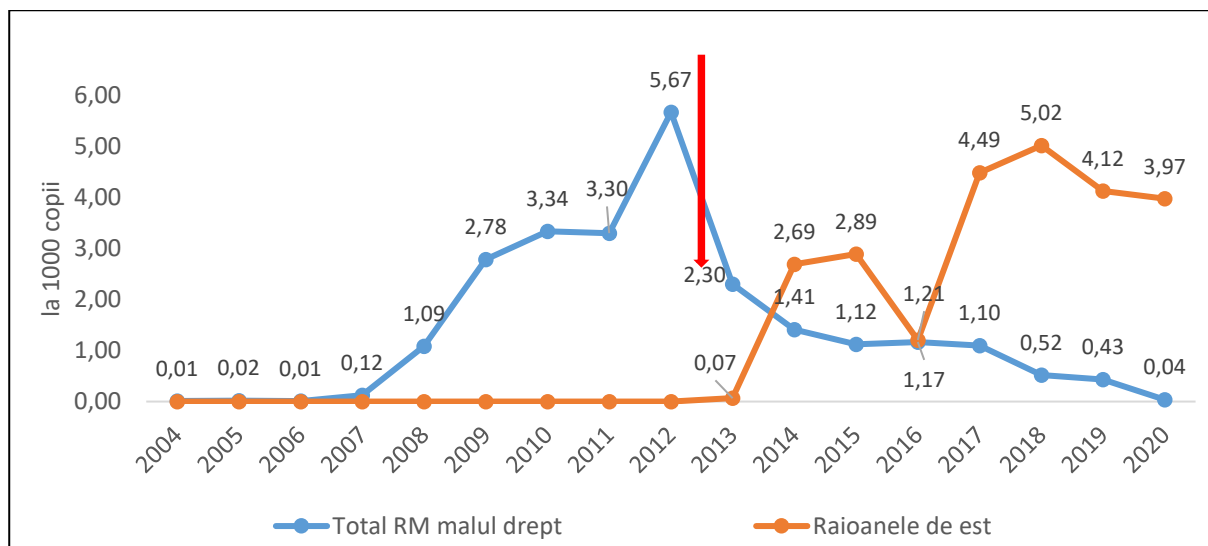


Figura 3.3. Incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 0-2 ani (pe regiuni)

Datele statistice prezintă diferențe mari și în grupul țintă de studiu copii cu vârsta până la 2 ani, care este perioada-cheie a procesului de vaccinare cu vaccinul rotaviral. Astfel în rândul copiilor sub 2 ani incidența infecției rotavirale este aproape de 4 ori mai mare la copii în teritoriul în care nu s-a implementat vaccinarea rotavirală (3,97 față de 0,04 la 1000 de copii) pentru perioada postvaccinală investigată, anii 2012 – 2020 (figura 3.3).

Efectul acestor măsuri a fost că deja în anul 2012 incidența infecției rotavirale la copii sub 5 ani a constituit 26,07 cazuri la 10 mii copii.

Conform Ordinului MS nr.252 din 20.06.2008 „Cu privire la implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția rotavirală în Republica Moldova”, Este implementat Sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă, mai întâi în rândul copiilor peste un an, apoi în rândul copiilor sugari cu vârsta de până la 1 an.

În perioada prevaccinală a fost demonstrat științific necesitatea acestui sistem de supraveghere sentinelă, iar examinarea de laborator prin teste de biologie moleculară a constituit un argument științific în plus pentru oportunitatea selectării vaccinului rotaviral potrivit varietății genotipurilor veridic stabilite.

Pe perioada vaccinală observăm o diminuare semnificativă a incidenței cazurilor de infecție BDA prin infecția cu rotavirusuri (de la 26,07 la 10 mii la 1,70 cazuri de infecție rotavirală la 10 mii) de peste 20 de ori în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani (figura 3.4).

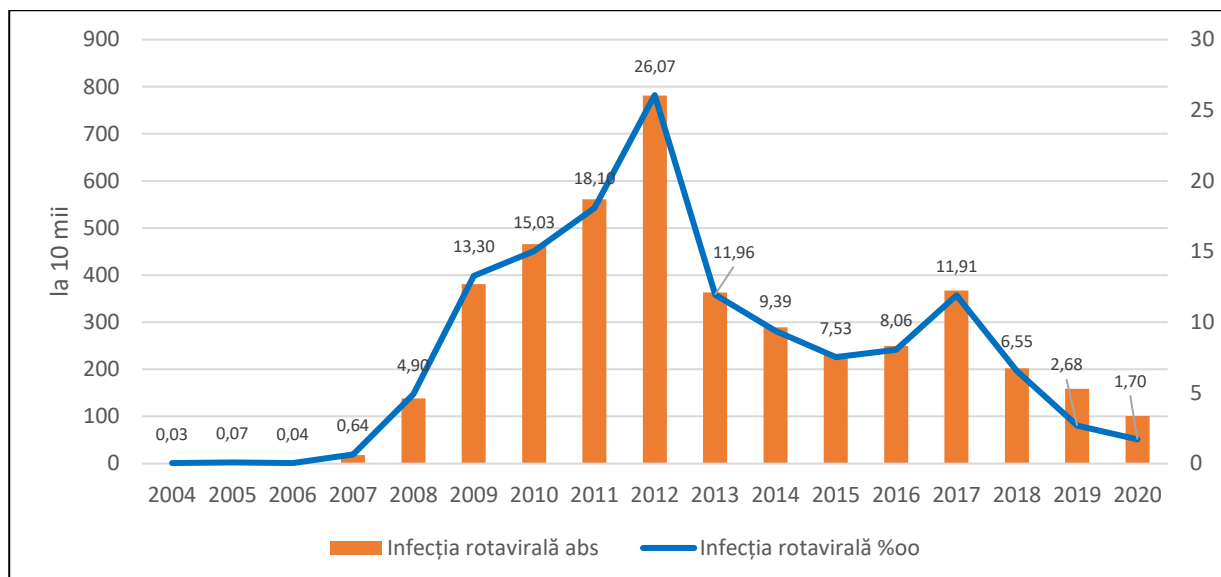


Figura 3.4. Morbilității infecției cu rotaviruși în grupul de vârstă sub 5 ani în perioada de referință, anii 2004 – 2020 (la 10 mii de copii)

3.2. Estimarea capacității rețelei de laboratoare pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale.

Pentru funcționarea rețelei de laboratoare sunt anumite cerințe și criterii de funcționare. Sondajul a demonstrat că la criteriul suprafață, în 54,54 % din instituții dispuneau de locații cu suprafața medie a unei camere, boxe cu parametrii de 10 – 20 m² și în 36,3 % din laboratoarele incluse în sistemul de supraveghere sentinelă de 20 – 23 m².

Criteriului asigurarea cu personal calificat în număr suficient corespundeau doar într-un laborator (9,09 %), restul aveau dificultăți la capitolul personal disponibil. Deficitul de medici microbiologi constituia 60 %, de personal cu studii medii de 70 % și de personal auxiliar - 30 %.

Implementarea metodei de detectare a antigenului rotaviral în laborator s-a realizat în 72,72 %, deci în 8 laboratoare din 11 planificate. Echipamentul necesar pentru detectarea antigenului rotaviral constă în: centrifuga/Vortex, linie ELISA, frigider la 4-8 °C și dispozitive de pipetare calibrate ce existau 100% laboratoare, pe când tipsuri de unică folosință-în 63,63% (7 entități) și congelatoare la -20 °C -în 72,72 % (8 entități). Numărul de personal (5 persoane și mai mult) din cadrul laboratorului ce dețin competențe de lucru la computer constituie-54,55 %(6 laboratoare), în alte 4 laboratoare (36,36%) sunt câte 4 persoane cu competențe de lucru la computer, doar într-un singur laborator sunt 3 persoane ce cunosc acest domeniu și care reprezintă 9,09 % din rețeaua de laboratoare.

Metodele de diagnostic implementate în cadrul laboratoarelor sunt următoarele: metoda bacteriologică și parazitologică în 11 laboratoare (100 %); metoda serologică ELISA se utilizează în 8 laboratoare (72,73 %); serologia clasică în 6 laboratoare (54,55 %); teste de biologie moleculară (PCR) se execută în 4 laboratoare (36,36 %) și nici un laborator din rețeaua dată nu efectuează teste virusologice care necesită o înzestrare specială și costisitoare. Cauzele nivelului scăzut de investigații de laborator a probelor la antigenul rotaviral sunt costul investigației, cunoaștere insuficientă de către Instituțiile Medico Sanitare despre capacitatea de testare a laboratorului la antigenul rotaviral. Nivelul de conlucrare cu medicul epidemiolog pe segmentul implementării și promovării metodei noi de investigare la infecția rotavirală este unul eficient în 2/3 de cazuri și numai în 3 cazuri (27,27 %) urmează a găsi lacunele și a căuta soluții pentru îmbunătățirea fenomenului de comunicare.

În urma analizei materialului informativ obținut în baza chestionarului realizat am studiat activitățile de diagnostic din cadrul rețelelor de laboratoare și în baza rezultatelor testelor de biologie moleculară efectuate în cadrul studiului am întocmit un algoritm ”Algoritm de diagnostic și implementare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă și control al infecției cu rotavirushi” (figura 3.5), care poate fi utilizat atât în laboratoare și în activitatea medicilor de familie, medici infecționiști și pediatriilor în diferențierea diagnosticului bolii diareice acute cu suspectarea și determinarea etiologiei diagnosticului în infecția cu rotavirus.

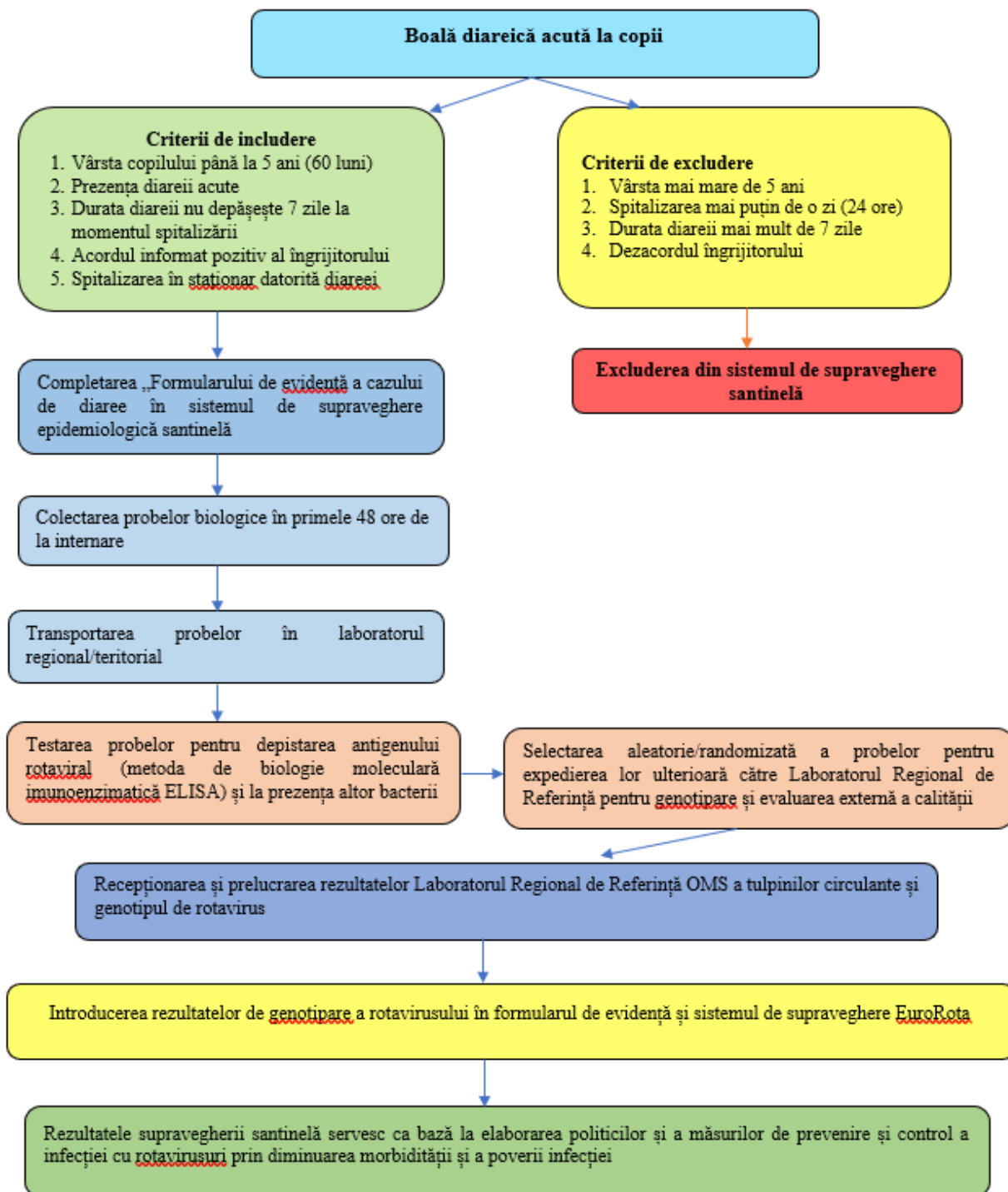


Figura 3.5. Algoritm de diagnostic și implementare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă și control al infecției cu rotavirushi

4. EVALUAREA REZULTATELOR SUPRAVEGHERII SENTINELĂ A INFECȚIEI ROTAVIRALE ȘI A PROCESULUI DE IMPLEMENTARE A VACCINULUI ROTAVIRAL

4.1. Supravegherea sentinelă și caracteristica varietății tulpinilor circulante de rotaviruși în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani

În Republica Moldova, sistemul de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirusuri a fost implementat în anul 2008, iar introducerea cazurilor s-a efectuat în baza criteriilor standardizate.

Ponderea infecției rotvirale a constituit 14,7% din totalul cazurilor incluse în supraveghere și a variat în limitele 0-50% în lunile aprilie-octombrie, până la 0-44,4% în perioada sezonieră (noiembrie-martie), deci apogeul acestei infecții îl reprezintă lunile reci ale anului. Infecția rotavirală rămâne a fi o problemă actuală în Republica Moldova, în contextul înregistrării izburilor epidemice provocate de rotavirus în instituțiile de educație timpurie cu afectarea preponderentă a copiilor cu vârstă de 2-5 ani [59].

Cei mai afectați prin această infecție sunt copiii din grupa de vârstă 0-2 ani – incidența 0,23 la 100 mii de copii, fiind urmați de copii cu vârsta de 3-6 ani – 0,03 la 100 mii de copii, grupe de vârstă, care necesită a fi cuprinse cu vaccinări. Incidența cea mai înaltă a fost înregistrată în mun. Chișinău (3,24 la 100 mii de copii), în mare parte aceștia fiind nevaccinați.

Sezonalitatea infecției rotvirale reprezintă lunile reci ale anului. Conform figurii 4.1 remarcăm că ponderea maximă pentru infecția cu rotavirus la noi în țara, este în intervalul lunilor ianuarie-martie, cele mai multe cazuri revenind lunii februarie (printre cei nevaccinați; veridicitate statistică ($P > 0,0001$ și $\chi^2 = 20,659$).

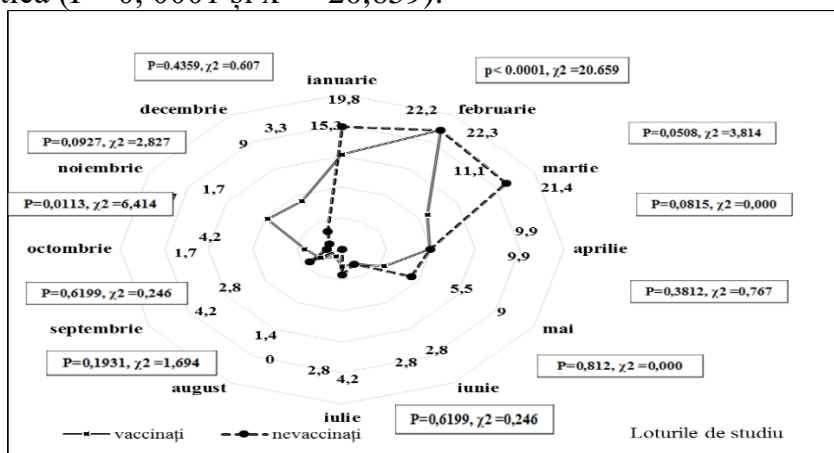


Figura 4.1. Distribuția sezonieră a infecției cu rotaviruși

Conform datelor investigațiilor proprii, această perioadă este noiembrie – aprilie, ($P=0,0113$, $\chi^2=6,414$ și până $P=0,3812$, $\chi^2=0,767$). Apogeul infecției revine lunii februarie, pe durata sezonului de iarnă-primăvară.

Infecția cu rotavirusuri a prevalat la copii de gen masculin 56,04 % (figura 4.2), cu vârsta peste 6 luni ce ține de sugari, apoi la vârsta la 1-2 ani.

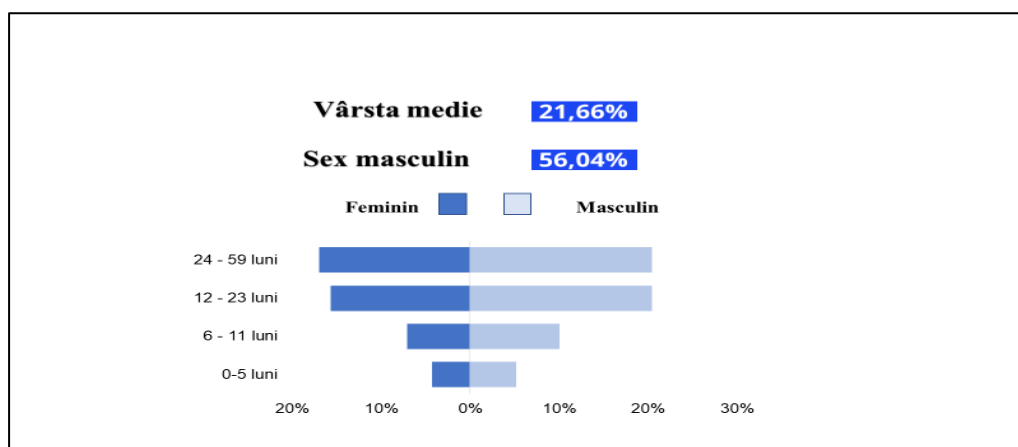


Figura 4.2. Distribuția după gender a copiilor incluși în supravegherea sentinelă.

Prin analiza comparativă în timp a supravegherii epidemiologice sentinelă pe tot parcursul perioadei de studiu în grupele de vârstă: până la 6 luni, de la 6 luni – 1 an, 1 - 2 ani și cei de 3 – 5 ani observăm ilustrativ (figura 4.3) efectul supravegherii și controlului infecției rotavirale.

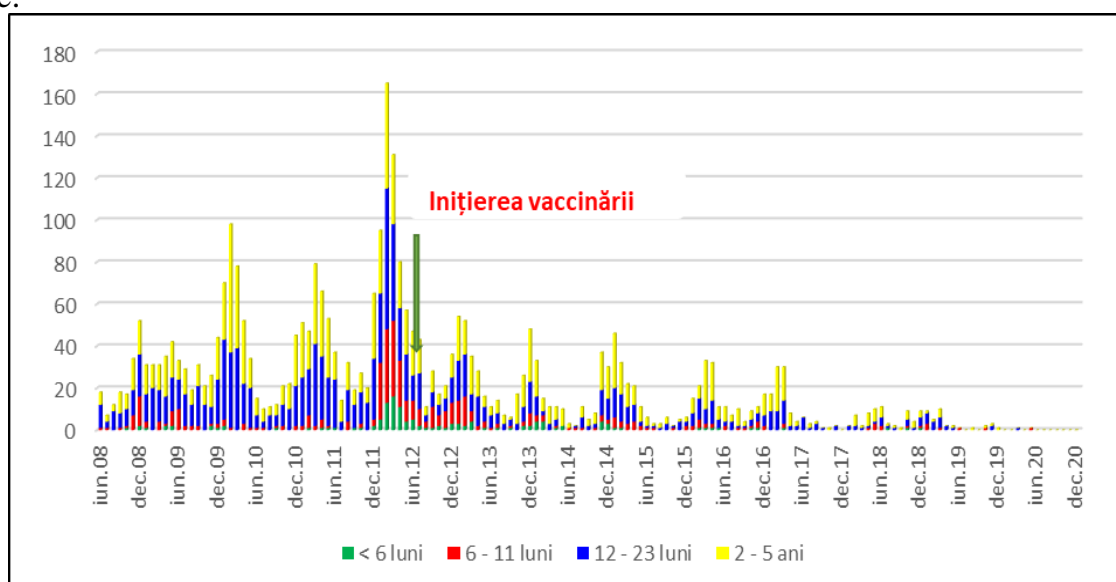


Figura 4.3. Ponderea lunară a cazurilor de infecție cu rotavirusi în rândul copiilor sub 5 ani, anii 2008 – 2020.

În Republica Moldova, sistemul de supraveghere sentinelă la infecția cu rotavirusuri a fost implementat din iulie 2008. Pe parcursul anilor 2009-2010 tulpinile dominante de rotavirusuri au fost G9 P[8] – 40% și G1 P[8] - 36% care formau caracteristica variantelor circulante din teritoriu. În anul 2015 peisajul genotipurilor circulante s-a modificat, dominante devenind tulpinile G2 P[4] – 60% și G4 P[8] – 40%. În anul 2016, s-a înregistrat o incidență de 10,78% pentru genotipul G3 P[8]. În timp ce la copiii nevaccinați, genotipul G4 P[8] a fost întâlnit cu o frecvență mai mare de 80,0%, la copiii vaccinați, această frecvență a fost de două ori mai mică. Genotipul G2 P[4], în anul 2014, a fost înregistrat cu o frecvență de 13,54%, iar în 2015 această frecvență s-a triplat, revenind în anul 2016 aproape la valorile din anul 2014.

Aceste date au stat la baza deciziilor de selectare și implementare a vaccinului Rotarix®. În urma vaccinării, varietatea tulpinilor genotipurilor de rotavirusuri s-a modificat. Ponderea tulpinilor agresive a diminuat și au crescut cotele tulpinilor cu genotipuri mai blânde – G2 P[4] - 69,44 %, și altele (figura 4.4).

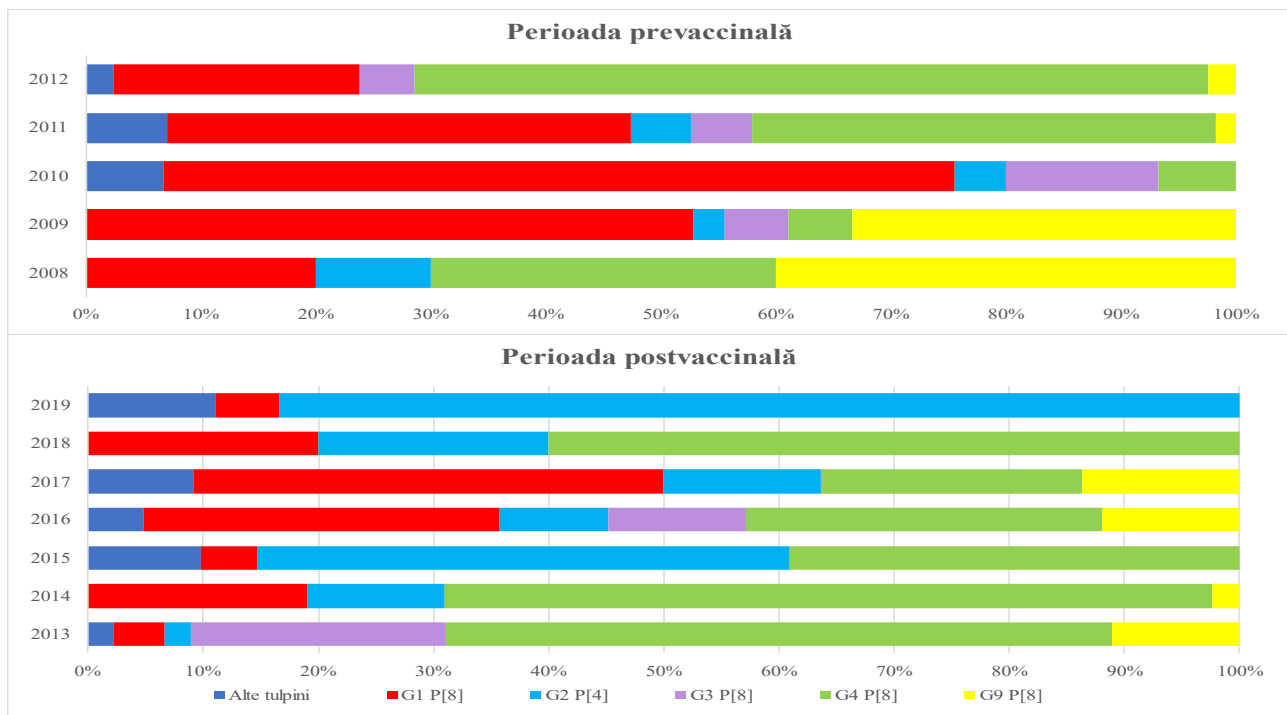


Figura 4.4. Prevalența genotipurilor circulante în rândul copiilor mai mici de 5 ani, în perioada pre- și postvaccinală (aa.2008-2019)

Analizând grupul de copii ale căror mostre biologice au fost supuse testelor de biologie moleculară, constatăm o predominanță a genului masculin și a genotipurilor G1 P[8] și G4 P[8]. Aceleași genotipuri au fost observate și în cazul fetițelor, însă cu o frecvență de aproape de două ori mai mică la copiii sub 5 ani, între anii 2014 și 2020. În cadrul grupului de vârstă 2 - 5 ani, s-a constatat că tulpinile cu genotipul G1 P[8] au fost predominante la băieți, în timp ce printre fetițe, tulpinile rotavirale G1 P[8] au circulat în proporții mai mici decât la băieți, iar genotipurile G2 P[4] și G4 P[8] au fost cele mai frecvente.

Managementul gastroenterocolitei rotavirale (GERV) include tratarea și prevenirea deshidratării, iar manifestările clinice pot anticipa o evoluție trenantă sau nefavorabilă (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Manifestările clinice în lotul martor și în lotul celor cu IRV

Manifestările clinice	Lotul martor n=244			Lotul IRV n=244			P-value
	abs	%	95% Î	abs	%	95% Î	
Fără deshidratare	158	64,75	58.40-70.74	96	39,34	33.17-45.78	<0.001
Deshidratare moderată	82	33,61	27.71-39.91	125	51,23	44.77-57.66	<0.05
Deshidratare severă	4	1,64	0.45-4.14	23	9,43	6.07-13.81	<0.05
Vomă	119	48,77	42.34-55.23	195	79,92	74.33-84.76	<0.001
Febră	202	82,79	77.45-87.30	203	83,20	77.90-87.66	<0.05
Diaree	244	100,0	98,50-100	244	100,0	98,50-100	0

Notă: CI – interval de încredere; P – prag de semnificație.

Deshidratarea care este criteriul esențial în diagnosticul severității infecției cu rotavirus. La copiii investigați diareea severă a predominat, iar sindromul toxiinfecțios era prezent comparativ cu sugarii, sub formă moderată și severă (figura 4.5). La cei din grupul cu IRV s-a evidențiat peste 51% deshidratare moderată și 9,43% deshidratare severă, 39,34% fără deshidratare, pe când în grupul martor la 67,75% copii deshidratarea lipsea, prezența sindromului toxiinfecțios s-a diagnosticat la 1/3 din pacienți și deshidratare severă numai în 1,64% cazuri, deci de 8 ori mai rar; de asemenea s-a constatat de 2 ori mai puține vome.

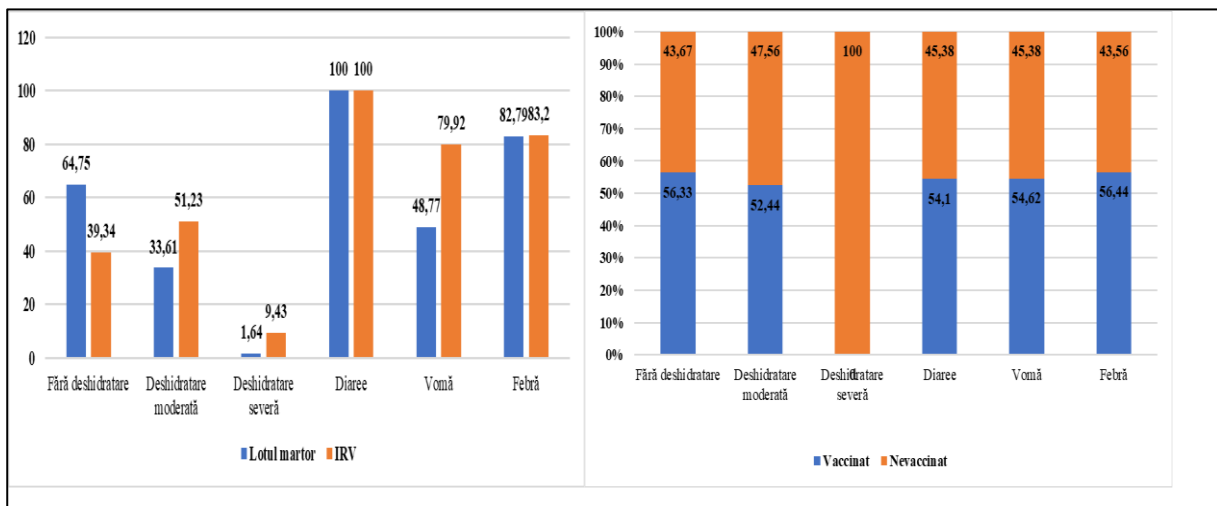


Figura 4.5. Varietatea manifestărilor clinice în lotul martor, IRV și în raport cu statutul vaccinal.

Prin urmare, severitatea bolii în grupul de control este veridic confirmată. În raport cu evenimentul vaccinării, formele clinice ușoare și formele moderate sunt caracteristice și predomină în rândul celor vaccinați. Menționăm, că la copiii nevaccinați s-a depistat mai des sindromul toxiinfecțios, deshidratarea severă, cu formele grave ale IRV, comparativ cu grupul de lucru.

În cadrul studiului multicentric de cercetare au fost selectați 95 copiii cu vârsta sub 1 an din supravegherea epidemiologică sentinelă și impactul vaccinal la copiii spitalizați în IMSP SCMC nr.1, în perioada anilor 2013-2015, probele biologice au fost testate prin teste de biologie moleculară, reacția imuno-enzimatică cu determinarea genotipurilor prin reacția de amplificare genică PCR.

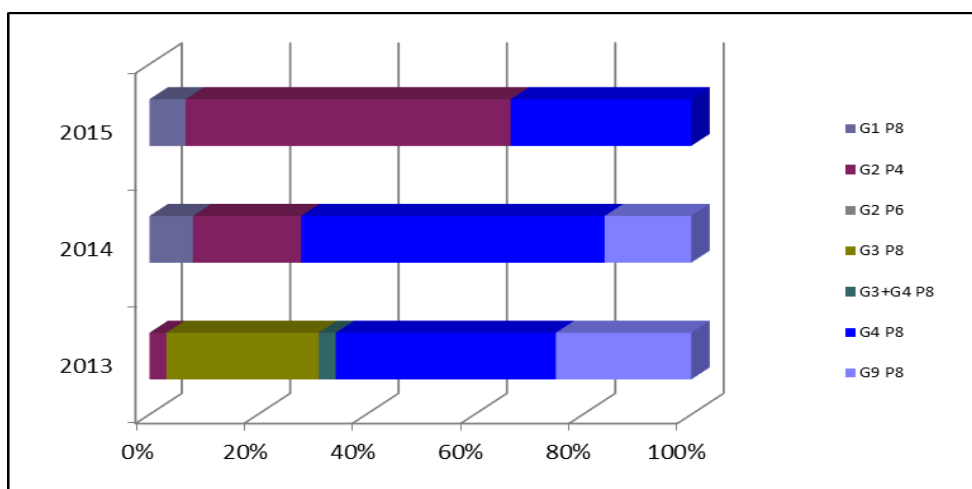


Figura 4.6. Varietatea manifestărilor clinice în lotul martor, IRV și în raport cu statutul vaccinal (aa.2013-2015)

La prima etapă din totalul de probe genotipate la copii cu vârsta sub 1 an, cele mai frecvente genotipuri detectate: G4 P[8], G2 P[4] și G9 P[8]. În această perioadă a anilor 2013-2015, am determinat o modificare a genotipurilor în infecția cu rotavirus. La începutul acestei perioade a dominat genotipul G4 P[8], iar la finalul perioadei fiind G2 P[4], fapt ce se datorează implementării vaccinului rotaviral (figura 4.6).

Observând o dinamică elocventă a genotipurilor, ne-am propus o a doua etapă de monitorizare a genotipurilor (2015-2020) în contextul impactului vaccinal. Pentru a observa diferența, am comparat perioada pre și post vaccinală.

În urma analizei am determinat că prevaccinal genotipurile dominante erau G4 P[8], G3 P[8] și G9 P[8], pe când în perioada postvaccinală observăm atât modificarea frecvenței genotipurilor cât și a ponderii acestora: G2 P[4] și G4 P[8]. Acest fenomen al dinamicii genotipurilor identificate la pacienți în perioada pre și post vaccinală este reflectat în tabelul 4.2, din care observăm o evidentă predominare a genotipurilor agresive la copiii nevaccinați și a genotipurilor mai puțin agresive la copiii vaccinați, fapt ce s-a reflectat și în manifestările clinice.

Tabelul 4.2. Genotipurile rotavirusurilor identificate la copiii investigați, până la și după vaccinare

Genotip	Vaccinați (n=72)	Nevaccinați (n=121)	X ²	P	ÎÎ 95.5%
G1 P[8]	5 (7,7%)	2 (1,7%)	2.228	0.1356	2.8361 to 16.5773
G2 P[4]	20 (27,0%)	2 (1,7%)	14.525	0.0001	12.6613 to 38.7074
G2 P[6]	2 (1,9%)	0	0.919	0.3377	-4.7888 to 9.9851
G3 P[8]	4 (5,7%)	19 (15,7%)	2.768	0.0962	-2.2173 to 22.1544
G3+G4 P[8]	0	2 (1,7%)	0.743	0.3886	-5.5046 to 9.1057
G4 P[8]	34 (48,0%)	72 (59,5%)	1.435	0.2310	-7.0211 to 28.9983
G9 P[8]	7 (9,7%)	24 (19,7%)	2.121	0.1453	-3.7694 to 23.2687

Notă: test statistic aplicat: Fisher exact, CI -interval de încredere, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație

Din cele relatate în rândul copiilor nevaccinați în prim plan se pasează genotipul G4 [P8]- 59,5%, urmat de G9 P[8]-19,7% și de G3 P[8]-15,7%. Pe când în rândul copiilor vaccinați se menține genotipul dominant, dar care este în scădere G4 [P8]-48,0%, urmat de G2 [P4]-27,0%, G9 [P8]-9,7% și G1 [P8]-7,7%. Această modificare se datorează implementării vaccinului rotaviral. Modificările genotipurilor au condus la diminuarea severității entității studiate în rândul copiilor vaccinați.

4.2. Evaluarea eficacității vaccinului rotaviral.

În studiul de caz control au fost incluși în total 488 de copii cu vârsta de până la 5 ani, care au fost divizați în 2 loturi : grupul martor și grupul de lucru. După formarea loturilor de lucru s-a cercetat statutul vaccinal.

Analizând eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta de până la 1 an (tabelul 4.3), putem spune că în grupul-țintă, raportul șanselor (Odds Ratio) este de 0,211, ceea ce atestă că persoanele vaccinate au un risc semnificativ mai mic de a se infecta cu

rotavirus, în comparație cu copiii nevaccinați, iar testul Chi-square (X²) are o valoare de 28,6342, cu un P < 0,0001, extrem de mic semnificativ sub nivelul de încredere obișnuit de 0,05. Acest lucru indică o veridicitate statistică înaltă și confirmă eficacitatea vaccinului ROTARIX în profilaxia infecției cu rotavirus.

Tabelul 4.3. Eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta sub 1 an

Copii vaccinați	Infecția rotavirală		
	Da	Nu	
Da	20	79	99
Rând %	20,20%	79,80%	100,00%
Col %	20,41%	54,86%	40,91%
Nu	78	65	143
Rând %	54,55%	45,45%	100,00%
Col %	79,59%	45,14%	59,09%
Total	98	144	242
Rând %	40,50%	59,50%	100,00%
Col %	100,00%	100,00%	100,00%
Odds Ratio	0,211		
X ² (Chi-square)	28,6342		
P-value	<0,0001		

Eficacitatea vaccinului Rotarix[®] în grupul de copii de până la 1 an din lotul de studiu confirmă cele relatate mai sus și stabilește o eficacitate a vaccinului Rotarix[®] în grupul de copii cu vârsta sub 1 an de 63%.

Rata eficacității vaccinului Rotarix[®] în cercetarea de față a fost de 63 % în grupul de copii de până la 1 an și 62 % în grupul copiilor cu vârsta de până la 5 ani, indici validați de recomandările OMS. Conform acestor recomandări vaccinurile se consideră eficiente dacă rată de protecție este de 50% și mai mult [19].

4.3. Procesul de implementare a vaccinului rotaviral.

Incidența infecției cu rotavirusuri la copii la nivel mondial rămâne la cote înalte în pofida eforturilor colosale depuse de savanți și medici.

Imunizarea cu vaccinul Rotarix[®] este inofensivă, el administrându-se numai pe cale orală. Schema completă de vaccinare conform Ordinului MS nr. 662 din 28.06.2012 „Cu privire la implementarea vaccinării contra infecției rotavirale a copiilor în Republica Moldova” și a Hotărârii de Guvern nr. 211 din 12-04-2023 „Cu privire la aprobarea Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027”, constă în administrarea a două doze de vaccin, a câte 1,5 ml soluție. Prima doză se administrează începând cu vârsta de 8 săptămâni (2 luni) de viață a copilului. Între doze trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni. Este de preferat, ca prima doză de vaccin să fie administrată până la vârsta de 15 săptămâni (până la 4 luni). Doza a doua de vaccin se va administra începând cu vârsta de 16 săptămâni (4 luni) până la vârsta de 32 săptămâni (7 luni).

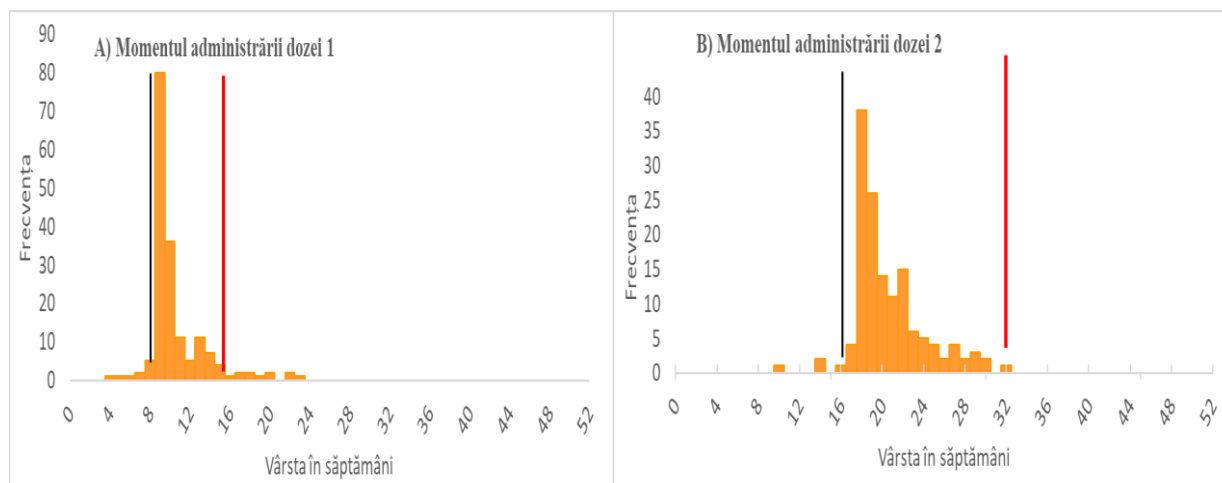


Figura 4.7. Respectarea vârstei de imunizare cu vaccinul monovalent, doza 1 și doza 2 la copii, lotul caz-control.

În ceea ce privește administrarea vaccinului (figura 4.7), observăm că majoritatea copiilor (90,9%) au fost imunizați cu prima doză conform vârstei de vaccinare (săptămâna a 8-15-a de la naștere), în timp ce doza a doua a fost administrată la 97,9% dintre copiii imunizați în perioada săptămânilor 16-35 de la naștere. Aceste cifre indică momentele specifice în respectarea calendarului de vaccinare și evitarea evenimentelor adverse post-imunizare, ce vor conduce la creșterea gradului de încredere în eficacitatea și siguranța vaccinului Rotarix®.

Un obiectiv major în supravegherea epidemiologică și controlul bolilor transmisibile este vaccinarea ca rezultat al asigurării unei cuprinderi înalte (peste 95%) cu vaccinări a grupurilor-țintă de populație. Cu acest scop în Republica Moldova acoperirea vaccinală contra infecției rotavirale în anul 2020 a constituit 70,88 % în rândul copiilor cu vârsta sub 1 an. Țările aflate în supravegherea sentinelă regională a infecției cu rotavirus (Albania, Armenia, Georgia, Tadjikistan, etc.) și care au implementat vaccinul anti-rotaviral au rezultate de eficiență similare [20].

Tabelul 4.4. Indicatorii acoperirii vaccinale cu vaccin Rotarix® a copiilor de vârstă-țintă (aa. 2012-2020)

Anii	Acoperirea vaccinală în infecția cu rotavirus (%)		
	Total Republica Moldova (%)	Total pe republică, malul Drept (%)	Total raioanele de Est (%)
2012	0,06	0,07	0,00
2013	43,70	48,16	11,36
2014	71,53	75,60	40,16
2015	70,10	77,71	11,41
2016	70,52	79,33	0,00
2017	70,97	79,68	0,32
Î2018	71,55	80,62	0,29
2019	72,84	81,87	1,18
2020	70,88	78,94	1,57

Sursa: Raport statistic privind cuprinderea copiilor cu vaccinări împotriva bolilor infecțioase ANSP, 2021

Din tabelul 4.4 este relevant faptul treptat de acoperire vaccinală care este în creștere constantă în teritoriul unde s-a implementat sistemul epidemiologic de supraveghere sentinelă. În raioanele (de est) în care acest sistem nu este implementat are loc o creștere ușoară a ratei de acoperire vaccinală până în 2014, perioadă în care a fost procurat vaccinul Rotarix® (acoperirea vaccinală - 40,16 %), după care totul a rămas la discreția și conștiința părinților. Astfel raioanele cu un nivel redus de imunizare sunt un real pericol epidemiologic referitor la infecția cu rotavirusi. Conform datelor statistice confirmate, cuprinderea vaccinală pe țară a crescut până la 70,88 % în anul 2020.

S-a dovedit, că în sistemul de supraveghere sentinelă a infecției cu rotavirus acoperirea vaccinală fiind de 70,88% în grupul țintă, confirmă eficacitatea vaccinului de 63% în Republica Moldova.

CONCLUZII GENERALE

1. Analiza indicelui de morbiditate a copiilor cu vârsta de până la 5 ani prin BDA (anii 2004-2012), atestă o creștere a morbidității de 1.79 ori a entităților prin BDA de etiologie determinată și de 1,37 ori a entităților prin BDA de etiologie nedeterminată. Deci factorii de risc ai acestei infecții persistau nestingheriți până la implementarea supravegherii epidemiologice sentinelă de evaluare și control al acestei infecții. Este necesară o politică și o strategie care să ne permită diminuarea morbidității prin BDA, reducerea cazurilor de etiologie nedeterminată din structura BDA și creșterea ponderii cazurilor de etiologie determinată.

2. Morbiditatea prin infecția rotavirală în grupul țintă din Republica Moldova, între anii 2004-2012, a înregistrat o creștere anuală continuă a cazurilor în raioanele din teritoriul țării unde sistemul de supraveghere sentinelă funcționează (de la 0,01‰ în anul 2004 la 5,67‰ în anul 2012), pe fundalul lipsei de cazuri raportate din raioanele în care nu s-a implementat acest sistem.

3. Evaluarea rezultatelor procesului de implementare a vaccinului (începând cu anul 2012) în populația copiilor din grupul țintă din Republica Moldova a identificat că, la o acoperire cu vaccin în proporții de 70,88%, eficacitatea acestuia a constituit 63%, determinând o reducere considerabilă a morbidității prin infecția rotavirală în grupul țintă către anul 2020 (0,04‰) în teritoriul țării unde sistemul de supraveghere sentinelă funcționează, vis-a-vis de sporirea continuă a morbidității în raioanele în care nu s-a implementat supravegherea sentinelă (de la 0,07‰ – a.2013 la 3,97‰ în a.2020) și în lipsa imunizării.

4. În cadrul supravegherii epidemiologice sentinelă a infecției rotavirale, au fost identificate genotipurile dominante a rotavirusului. În perioada prevaccinală, în populația copiilor sub 5 ani, circulau tulpinile G1 P[8], G9 P[8], cauzând forme clinice grave cu o evoluție severă, iar după implementarea vaccinului, acestea au fost substituite cu G2 P[4], G4 P[8], care determină, în mod special, forme clinice cu o evoluție ușoară a bolii.

5. Testarea prin aplicarea metodei de biologie moleculară în infecția rotavirală este considerată standardul de aur, reieșind din specificitatea (96-100%) și sensibilitatea (94-100%) acesteia. Evaluarea rețelei de laboratoare din cadrul ANSP a identificat un deficit considerabil de cadre în domeniu (medici, laboranți, personal auxiliar) în proporții de circa 40% și dotare cu echipament funcțional în proporții de circa 79%.

6. În cercetarea actuală a fost soluționată problema științifică privind morbiditatea infecției cu rotavirusi, evaluarea eficacității vaccinului rotaviral și funcționalității rețelei de laboratoare.

După realizarea studiului devine posibilă argumentarea și elaborarea măsurilor necesare pentru implementarea supravegherii sentinelă și controlului infecției cu rotavirusuri la nivel de țară.

RECOMANDĂRI:

I. La nivel național

1. Sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă oferă siguranța și determină eficacitatea în controlul infecției produse de rotavirusuri, poziția cheie fiind, imunizarea cu vaccinul Rotarix[®], aplicat pentru reducerea morbidității cauzate de tulpinile dominante G1 P[8], G9 P[8], înregistrate în populația copiilor cu vârsta sub 5 ani. În acest sens, pentru soluționarea problemei în cauză, este recomandată vaccinarea copiilor cu vaccinul Rotarix[®] și o acoperire vaccinală în proporții de minim 86% a populației din grupul țintă.

2. Asigurarea funcționalității rețelei de laboratoare existente prin completarea cu utilaj și echipament necesar, dar și soluționarea problemei resurselor umane în acord comun cu Ministerul Sănătății, IP USMF „Nicolae Testemițanu” și alte instituții competente.

3. Extinderea procesului de implementare a PNI în populația țării, asigurarea imunizării copiilor din teritoriile de Est, inclusiv cu vaccinul Rotarix[®].

II. La nivel de Asistență medicală primară

1. La pacienții cu BDA și semne manifeste de deshidratare de suspectat infecția cu rotavirusuri și de aplicat algoritmului de diagnostic precoce cu utilizarea testelor de biologie moleculară îmbunătățind diagnostic și managementul infecției la copii și maturi.

2. De promovat vaccinarea antirotavirală pentru a atinge o acoperire vaccinală de 86% în crearea imunității sociale în diminuarea morbidității prin infecția cu rotavirusuri în rândul copiilor cu vârsta de până la 2 ani.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. GBD 2016 Diarrhoeal Disease Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoea in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Infect Dis*. 2018 Nov;18(11):1211-1228. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30362-1.
2. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr*. 2018 Oct 1;172(10):958-965. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1960.
3. Cortese MM, Parashar UD, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports [Internet]*. 2009 Feb 6;58(RR-2):1–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19194371/>.
4. Lestari FB, Vongpunsawad S, Wanlapakorn N, Poovorawan Y. Rotavirus infection in children in Southeast Asia 2008-2018: disease burden, genotype distribution, seasonality, and vaccination. *J Biomed Sci*. 2020 ;27(1):66. <https://doi.org/10.1186/s12929-020-00649-8>
5. **Ion Bîrcă**, T. Alsaliem, C. Spînu, A. Donos, O. Burduniuc. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției rotvirale la copiii sugari în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 33-35, ISSN 1857-0011,
6. World Health Organization, *Diarrhoeal Diseases: Key Facts*, WHO, Geneva, May 2017.
7. Jonesteller CL, Burnett E, Yen C, Tate JE, Parashar UD. Effectiveness of rotavirus vaccination: a systematic review on the first decade of global postlicensure data, 2006-2016. *Clin Infect Dis* 2017;65:840–50
8. Crawford SE, Ramani S, Tate JE, Parashar UD, Svensson L, Hagbom M, Franco MA, Greenberg HB, O’Ryan M, Kang G, Desselberger U, Estes MK. Rotavirus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017 Nov 9;3:17083. doi: 10.1038/nrdp.2017.83.
9. The World Bank. Mortality rate, under-5 (per 1,000 live births); 2020. Available at: <https://data.worldbank.org/indicator/SH.DYN.MORT> [accessed 16 November 2020].
10. Steele AD, Madhi SA, Cunliffe NA, Vesikari T, Phua KB, Lim FS, Nelson EA, Lau YL, Huang LM, Karkada N, Debrus S, Han HH, Benninghoff B. Incidence of rotavirus gastroenteritis by age in African, Asian and European children: Relevance for timing of rotavirus vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2016 Sep;12(9):2406-12. doi: 10.1080/21645515.2016.1179412.
11. **Ion Bîrcă**. Rezultatele implementării vaccinului rotaviral în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023; 2(95): 59-66, [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).08)
12. Kraay ANM, Trostle J, Brouwer AF, Cevallos W, Eisenberg JNS. Determinants of Short-term Movement in a Developing Region and Implications for Disease Transmission. *Epidemiology*. 2018 Jan;29(1):117-125. doi: 10.1097/EDE.0000000000000751.
13. Satter SM, Aliabadi N, Gastanaduy PA, Haque W, Mamun A, Flora MS, et al. An update from hospital-based surveillance for rotavirus gastroenteritis among young children in Bangladesh, July 2012-June 2017. *Vaccine* 2018;36 (51):7811–5.
14. Lee RM, Lessler J, Lee RA, Rudolph KE, Reich NG, Perl TM, Cummings DA. Incubation periods of viral gastroenteritis: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2013 Sep 25;13:446. doi: 10.1186/1471-2334-13-446.

15. LeClair CE, McConnell KA. Rotavirus. [Updated 2023 Jan 2]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558951/>
16. Larisa Spinei. Metode de cercetare și analiză a stării de sănătate, Tipografia Centrala, Chișinău, 2012. ISBN 978-9975-53-163-4
17. Gheorghita S, Birca L, Donos A, Wasley A, **Birca I**, Cojocaru R, Melnick A, Ciobanu S, Mosina L, Cortese MM, Parashar UD, Lopman B. Impact of Rotavirus Vaccine Introduction and Vaccine Effectiveness in the Republic of Moldova. Clin Infect Dis. 2016 May 1;62 Suppl 2(Suppl 2):S140-6. doi: 10.1093/cid/civ1209
18. **Ion Bîrcă**. Politici globale de vaccinare în infecția rotavirală. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. 2023; 2(95): 28-37, [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).04).
19. World Health Organization. Vaccine efficacy, Effectiveness and Protection [Internet]. www.who.int. 2021. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/vaccine-efficacy-effectiveness-and-protection>
20. [https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-\(rotac\)-immunization-coverage-among-1-year-olds-\(-\)](https://www.who.int/data/gho/data/indicators/indicator-details/GHO/rotavirus-vaccines-completed-dose-(rotac)-immunization-coverage-among-1-year-olds-(-))

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dlui **Bîrcă Ion**, realizate la teza de doctor în științe medicale cu tema
„Optimizarea supravegherii și controlului infecției cu rotavirus bazată pe implementarea
vaccinării”

Agenția Națională pentru Sănătate Publică

1. Articole în reviste științifice

1.1. În reviste din bazele de date *Web of Science* și *SCOPUS*

1. STELA GHEORGHITA, LUDMILA BIRCA, ALA DONOS, ANNEMARIE WASLEY, **ION BIRCA**, RADU COJOCARU, ANATOL MELNICK, SILVIU CIOBANU, LIUDMILA MOSINA, MARGARET M. CORTESE, UMESH D. PARASHAR, BEN LOPMAN. Impact of rotavirus vaccine introduction and vaccine effectiveness in the Republic of Moldova. In: *Clinical Infectious Diseases*. 2016, 62 (Suppl 2), 140-146, ISSN 1058-4838. <https://doi.org/10.1093/cid/civ1209> (IF: 11.8).

1.2. În reviste din *Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei*

2. **ION BÎRCĂ**. Politici globale de vaccinare în infecția rotavirală. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023; 2(95): 28-37, [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).04](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).04), categoria B.
3. **ION BÎRCĂ** Rezultatele implementării vaccinului rotaviral în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023; 2(95): 59-66, [https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2\(95\).08](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.2(95).08), categoria B.
4. **ION BÎRCĂ**, TATIANA ALSALIEM, CONSTANTIN SPÎNU, ALA DONOS, OLGA BURDUNIUC. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției rotavirale la copiii sugari în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 33-35, ISSN 1857-0011, categoria B.
5. TATIANA JURAVLIOV, **ION BÎRCĂ**, CONSTANTIN SPÎNU, LUDMILA BÎRCA, GALINA RUSU, NATALIA CATERINCIUC, STELA CORNILOVA, RODICA TATARCIUC. Caracteristica clinico-epidemiologică și particularitățile molecular-genetice ale infecției rotavirale în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 97-100, ISSN 1857-0011, categoria B.

2. Teze și comunicări în culegeri științifice

2.1. În lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

6. **ION BÎRCĂ**, ALA DONOS, OLGA BURDUNIUC, NICOLAE FURTUNĂ, STELA GHEORGHITĂ. Caracteristica genotipurilor de rotaviruși depistate în Republica Moldova în perioada pre- și postvaccinală. *Materialele Conferinței Naționale cu participare internațională Zilele Pediatriei Iașene “N.N.Trifan”. Iași, România; 22-24 Iunie 2023, Ediția XXXV-a, p. 44.*
7. **ION BIRCA**, V. BUKOV, S. GHEORGHITA, N. FURTUNA, A. MELNIC, L. TURCAN, A. CEBAN. Causes of low vaccine coverage against rotavirus infection in Chisinau, Republic of Moldova. *MediPIET Annual Scientific Conference 2017. Belgium; 2017. p. 157.*
8. **ION BIRCA**, RADU COJOCARU, STELA GHEORGHITĂ, LUDMILA BIRCA, ALA DONOS, NICOLAE FURTUNA, VASILE SOHOȚCHI, ANATOL MELNIC, CONSTANTIN SPÎNU, TATIANA JURAVLIOV, ELENA SAMOIOLOVICH. Supravegherea infecției rotavirale în contextul implementării vaccinării în Republica

- Moldova. *Materialele A IX-a conferință națională de microbiologie și epidemiologie. Brașov, România; 19-20 octombrie 2016, p. 50.*
9. **ION BIRCA**, T. JURAVLIOV, C. SPINU, V. CHICU, L. BIRCA, A. DONOS, S. GHEORGHITA. Direct costs of hospitalization for rotavirus gastroenteritis in Republic of Moldova. *MediPIET Annual Scientific Conference 2016. Morocco; 2016. p. 86.*
 10. **БЫРКА И.В.** Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции в Республике Молдова. *XIII Межгосударственной научно-практической конференции «Вклад государств – участников СНГ в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия населения в современных условиях», 1-2 ноября 2016, Саратов, Россия; 2016, с. 38-39.*
 11. **ION BIRCA**, T. JURAVLIOV, S. GHEORGHITA, V. CHICU, L. BIRCA, R. COJOCARU, A. DONOS. Surveillance and control of rotavirus infection in the Republic of Moldova. *MediPIET Annual Scientific Conference 2015. The Former Yugoslav Republic of Macedonia; 2015. p. 77*

Comunicări la foruri științifice:

• **Internaționale**

12. **ION BÎRCĂ** Caracteristica genotipurilor de rotaviruși depistate în Republica Moldova în perioada pre- și postvaccinală. *Materialele Conferinței Naționale cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N.Trifan”. Iași, România; 22-24 Iunie 2023, Ediția XXXV-a.*
 13. **ION BIRCA** Global Rotavirus and Pediatric Diarrhea Surveillance Meeting WHO European Region 31 May 2022, Online. <https://who.zoom.us/j/92453719383>.
 14. **ION BIRCA** Rotavirus Sentinel Surveillance Network Meeting for Participating European Member States Riga, Latvia, 20-22 June 2017
 15. **ION BIRCA** Causes of low vaccine coverage against rotavirus infection in Chisinau, Republic of Moldova. *MediPIET Annual Scientific Conference 2017. Belgium; 2017. p. 157.*
 16. **ION BIRCA** Direct costs of hospitalization for rotavirus gastroenteritis in Republic of Moldova. *MediPIET Annual Scientific Conference 2016. Morocco; 2016. p. 86.*
 17. **ION BIRCA** Surveillance and control of rotavirus infection in the Republic of Moldova. *MediPIET Annual Scientific Conference 2015. The Former Yugoslav Republic of Macedonia; 2015. p. 77.*
 18. **ИОН БЫРКА** Семинар по анализу и использованию данных ротавирусного эпиднадзора Копенгаген, Дания, 9-11 марта 2015.
 19. **ИОН БЫРКА** Сопещание сети по дозорному эпидназору за ротавирусом для представителей новых независимых государств, Анталия, Турция, 15-16 октября 2015 г.
 20. **ION BÎRCĂ** WHO regional meeting on new vaccines introduction: experience and issues in the WHO European Region. Izmir, Turkey, 25–27 June 2014
 21. **ION BÎRCĂ** Fourth Annual Rotavirus Sentinel Surveillance Network Meeting for Newly Independent States (NIS) 29-30 August 2013, Tbilisi, Georgia
- #### **Naționale**
22. **ION BÎRCĂ** Optimizarea supravegherii și controlul infecției cu rotavirus și impactul implementării vaccinării la copii. *Conferința națională cu participare internațională „Actualități în pediatrie și impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor în Republica Moldova”, Chișinău, 22-23 septembrie 2023.*

ADNOTARE

Bîrcă Ion

OPTIMIZAREA SUPRAVEGHERII ȘI CONTROLULUI INFECȚIEI CU ROTAVIRUS BAZATĂ PE IMPLEMENTAREA VACCINĂRII

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2023

Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 145 titluri, 19 anexe, 154 pagini de text imprimat, 33 figuri, 13 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** supraveghere epidemiologică, infecție rotavirală, genotip, impact vaccinare, supravegherea sentinelă. **Domeniul de studiu:** Epidemiologie-331.01. **Scopul:** Cercetarea eficienței vaccinării rotavirale pentru optimizarea supravegherii epidemiologice și controlului infecției cu rotavirus. **Obiectivele:** 1. Analiza morbidității multianuale prin boala diareică acută la copiii sub 5 ani în Republica Moldova; 2. Evaluarea procesului de implementare a vaccinului rotaviral; 3. Estimarea capacității rețelei de laborator pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale; 4. Aprecierea rezultatelor supravegherii sentinelă a infecției rotavirale; 5. Elaborarea propunerilor de optimizare a sistemului de supraveghere epidemiologică și control în infecția rotavirală. **Noutatea și originalitatea științifică a cercetării.** În Republică Moldova s-a realizat un studiu complex de cercetare a impactului imunizării prin vaccinul rotaviral la copiii cu vârsta sub 5 ani, în care se evidențiază varietatea genotipului rotaviral circulant în populația de copii și demonstrează asemănarea relevantă cu componenta vaccinului Rotarix[®], fapt care a stat la baza științifică de selectare și implementare a acestui vaccin în Programului Național de Imunizări. A fost cercetată intensitatea circulației diferitor tulpini de rotavirus și eficiența vaccinului rotaviral implementat în Republica Moldova. **Problema științifică.** Utilizarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă în studiu a permis determinarea ponderii și evoluției morbidității infecției rotavirale la copiii cu vârsta de până la 5 ani. Cercetarea epidemiologică, clinico-paraclinică la pacienții vaccinați și nevaccinați cu tulpini diferite în timp ne-a permis evaluarea impactului vaccinării prin diminuarea considerabilă a morbidității. Prin studiul epidemiologic complex, observațional, analitic, multidimensional efectuat am reușit să atingem obiectivele trasate. Rezultatele supravegherii sentinelă în infecția rotavirală stau la baza elaborării algoritmului de diagnostic și implementare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă și control în infecția cu rotavirusuri la nivel național. **Semnificația teoretică a studiului** constă în identificarea și evaluarea ponderii tulpinilor rotavirale în contextul global al infecției, circumstanțe extrem de semnificative și importante pentru argumentarea vaccinării și pentru a evalua în timp real manifestările specifice ale tulpinilor de rotavirusuri circulante, a aprecia potențialul virulenței, prognosticul și controlul epidemiologic. Abordarea sistemică în studierea infecției rotavirale la copiii sub 5 ani s-a completat cu metode originale de supraveghere și control al infecției cu rotavirus, a permis evaluarea impactului epidemiologic, clinic prin cercetarea diversității tulpinilor de rotavirus în stabilirea particularităților clinico-evolutive, diminuarea morbidității bolii la cei vaccinați/nevaccinați, în raport cu varietatea genotipică. Au fost cercetate intensitatea circulației diferitor tulpini de rotavirus și eficiența vaccinului Rotarix[®] implementat în Republica Moldova. **Valoarea aplicativă a lucrării:** Contribuții în fortificarea instruirii epidemiologilor și medicilor de familie în problemele abordării infecției intestinale cu rotavirusuri la copiii cu vârsta sub 5 ani. Fortificarea programului de vaccinare prin dovada științifică obiectivă a eficacității clinico-epidemiologice a vaccinului Rotarix[®]. Utilizarea datelor obținute în procesul de instruire preuniversitar și universitar, a studenților și personalului medical de profil în problema abordată. **Implementarea rezultatelor științifice** a constat în valorificarea și aplicarea în practică a sistemului de supraveghere sentinelă și control a IRV, impactul vaccinării prin diminuarea considerabilă a morbidității.

АННОТАЦИЯ

Быркэ Ион

ОПТИМИЗАЦИЯ ЭПИДНАДЗОРА И КОНТРОЛЯ ЗА РОТАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ОСНОВЕ ВНЕДРЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кишинев, 2023

Структура диссертации: введение, 4 главы, обобщение полученных результатов, общие выводы и практические рекомендации, библиография из 145 наименований, 19 приложений, 154 страниц печатного текста, 33 рисунка 13 таблиц. Полученные результаты были опубликованы в научных статьях. **Ключевые слова:** эпидемиологический надзор, ротавирусная инфекция, генотип, последствия вакцинации. **Область исследования:** Эпидемиология-331.01. **Цель исследования:** Изучение эффективности ротавирусной вакцинации для оптимизации эпидемиологического надзора и контроля за ротавирусной инфекцией. **Задачи исследования:** 1. Анализ многолетней заболеваемости острой диарейной болезнью у детей в возрасте до 5 лет в Республике Молдова; 2. Оценка процесса внедрения ротавирусной вакцины; 3. Оценка возможностей лабораторной сети для развития и усиления эпидемиологического надзора за ротавирусной инфекцией; 4. Оценка результатов дозорного эпиднадзора за ротавирусной инфекцией; 5. Разработка предложений по оптимизации системы эпидемиологического надзора и контроля за ротавирусной инфекцией. **Научная новизна и оригинальность.** В Республике Молдова проведено комплексное исследование по воздействию ротавирусной вакцинации у детей до 5 лет. Обнаружено разнообразие генотипов циркулирующего ротавируса в детской популяции, подтверждено сходство с компонентом вакцины Rotarix®. Эти данные служат научной основой для включения вакцины в Национальную программу иммунизации. Изучена интенсивность циркуляции различных штаммов ротавируса и эффективность внедренной вакцины. **Решенная научная проблема:** Использование системы дозорного эпидемиологического надзора выявило распространенность и характер ротавирусной заболеваемости у детей до 5 лет. Клинико-эпидемиологические исследования с вакцинированными и невакцинированными пациентами, с различными штаммами, позволили оценить эффект вакцинации, проявившийся в существенном снижении заболеваемости. Комплексное эпидемиологическое исследование позволило достичь поставленных целей, а результаты дозорного эпиднадзора при ротавирусной инфекции лежат в основе алгоритма диагностики и внедрения дозорной эпидемиологической системы на национальном уровне. **Теоретическое значение исследования** заключается в выявлении удельного веса ротавирусных штаммов в глобальном контексте инфекции, что важно для обоснования вакцинации и оценки особенностей циркуляции штаммов в реальном времени. Системный подход к изучению ротавирусной инфекции у детей до 5 лет, с применением оригинальных методов надзора и контроля, позволил оценить эпидемиологические и клинические последствия через анализ разнообразия ротавирусных штаммов. Исследована интенсивность циркуляции штаммов ротавирусов и эффективность вакцины Rotarix®, внедренной в Республике Молдова. **Практическая ценность исследования** Вклад в повышение уровня подготовки эпидемиологов и семейных врачей по проблемам борьбы с кишечной ротавирусной инфекцией у детей до 5 лет. Усиление программы вакцинации за счет объективного научного подтверждения клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Rotarix®. Использование данных, полученных в процессе довузовской и вузовской подготовки, студентов и медицинских работников по рассматриваемой проблеме. **Внедрение научных результатов** заключалось в валоризации и применении на практике системы дозорного эпиднадзора и контроля ВРИ, влияния вакцинации через значительное снижение заболеваемости.

ANNOTATION

Bîrcă Ion

OPTIMIZING ROTAVIRUS INFECTION SURVEILLANCE AND CONTROL BASED ON VACCINATION IMPLEMENTATION

Thesis for the scientific degree of PhD, Chişinău, 2023

Thesis content: introduction, 4 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography of 145 titles, 19 appendices, 154 of pages of printed text, 33 of figures, 13 of tables. The obtained results were published in scientific papers. **Key words:** epidemiological surveillance, rotaviral infection, genotype, vaccination impact. **Study domain:** Epidemiology-331.01. **Study purpose:** Study of the the effectiveness of rotavirus vaccination for optimizing epidemiological surveillance and control of rotavirus infection. **Study objectives:** 1. Multi-year morbidity analysis of acute diarrhoeal disease in children under 5 years of age in the Republic of Moldova; 2. Evaluation of the rotavirus vaccine implementation process; 3. Estimation of the laboratory network capacity to develop and strengthen epidemiological surveillance of rotaviral infection; 4. Assessment of the results of sentinel surveillance of rotavirus infection; 5. Elaboration of proposals to optimize the epidemiological surveillance system and control of rotavirus infection. **Scientific news and originality:** In the Republic of Moldova, a complex study was conducted to investigate the impact of rotavirus vaccine immunization in children under 5 years of age, highlighting the variety of the circulating rotavirus genotype in the child population and demonstrating the relevant similarity with the Rotarix® vaccine component, which was the scientific basis for the selection and implementation of this vaccine in the National Immunization Programme. The intensity of circulation of different rotavirus strains and the efficacy of the rotaviral vaccine implemented in the Republic of Moldova were investigated. **The scientific problem:** The use of the sentinel epidemiological surveillance system in the study allowed to determine the weight and the evolution of rotavirus morbidity to children up to 5 years age. Epidemiological, clinico-paraclical research in vaccinated and unvaccinated patients with different strains over time allowed us to assess the impact of vaccination by considerably reducing morbidity. Through the complex, observational, analytical, multidimensional epidemiological study carried out, we were able to achieve our objectives. The results of sentinel surveillance in rotavirus infection are the basis for the development of the algorithm for diagnosis and implementation of the epidemiological system of sentinel surveillance and control in rotavirus infection at national level. **Theoretical importance** is to identify and assess the weight of rotaviral strains in the overall context of infection, which is extremely significant and important for the rationale for vaccination and to assess in real time the specific manifestations of circulating rotavirus strains, assess potential virulence, prognosis and epidemiological control. The systemic approach in the study of rotavirus infection to children under 5 years age has been complemented by original methods of surveillance and control of rotavirus infection, allowed to assess the epidemiological impact, clinically by investigating the diversity of rotavirus strains in establishing the clinical and evolutionary peculiarities, decreasing the morbidity of the disease in those vaccinated/unvaccinated, in relation to the genotypic variety. The intensity of circulation of different rotavirus strains and the effectiveness of the Rotarix® vaccine implemented in the Republic of Moldova were investigated. **The applicative value of the study:** Contributions to strengthening the training of epidemiologists and family physicians in the problems of dealing with intestinal rotavirus infection to children under 5 years age. Strengthening the vaccination program through scientific evidence based of the clinico-epidemiological efficacy of the Rotarix® vaccine. Application of the data received in the pre-university and university training of students and medical staff in the problem approached. **The using of the scientific results:** was to harness and apply in practice the sentinel surveillance and control system for VRI, the impact of vaccination being a significant reduction in morbidity.

BÎRCĂ ION

**OPTIMIZAREA SUPRAVEGHERII ȘI CONTROLULUI
INFECȚIEI CU ROTAVIRUS BAZATĂ PE IMPLEMENTAREA
VACCINĂRII**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 13.03.2024

Hârtie ofset. Tipar digital

Coli de tipar: 2,0

Formatul hârtiei A4

Tiraj 60 ex.

Comanda nr. 14

Tipografia Print-Caro S.R.L.,
mun. Chișinău, str. Columna,170