

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII 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

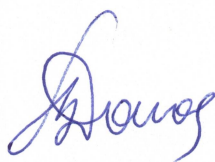
Teză de doctor în științe medicale

Conducător științific:

**SPÎNU Constantin**

dr. hab. șt. med., profesor universitar,  
academician al AȘM, Om Emerit  
331.01. Epidemiologie

Consultant științific:



**DONOS Ala**

dr. hab. șt. med., conferențiar universitar  
322.01. Pediatrie și neonatologie,  
321.09. Boli infecțioase, tropicale și  
parazitologie medicală

Autor:



**BÎRCĂ Ion**

CHIȘINĂU, 2024

**© Bîrcă Ion, 2024**

# CUPRINS

<b>ADNOTARE</b> .....	4
Lista tabelelor din studiul de cercetare .....	7
Lista figurilor din studiul de cercetare.....	8
Lista abrevierilor.....	10
<b>INTRODUCERE</b> .....	11
<b>1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND RĂSPÂNDIREA, SUPRAVEGHEREA ȘI CONTROLUL INFECȚIEI CU ROTAVIRUSURI LA COPII</b> .....	18
1.1. Efectele vaccinării asupra epidemiologiei bolii.....	22
1.2. Varietatea genotipurilor rotvirale .....	25
1.3. Răspunsul imun la suportarea infecției. Răspunsul imun înăscut antiviral .....	35
1.4. Caracteristica vaccinurilor rotvirale Rotarix® și RotaTeq® .....	39
<b>2. METODOLOGIA CERCETĂRII</b> .....	45
2.1 Caracteristica generală a cercetării .....	45
2.2. Managementul și analiza statistică a datelor .....	58
2.2.1. <i>Supravegherea epidemiologică sentinelă și metodele de laborator utilizate</i> .....	58
2.2.2. <i>Metode epidemiologice și analiza datelor</i> .....	59
2.2.3. <i>Managementul datelor și analiza statistică</i> .....	59
<b>3. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI CU ROTAVIRUȘI ÎN BOALA DIAREICĂ ACUTĂ LA COPII</b> .....	61
3.1. Analiza morbidității prin boală diareică acută.....	61
3.2. Aspecte actuale în boala diareică acută prin infecția cu rotaviruși în populația de copii .....	63
3.3. Estimarea capacității rețelei de laboratoare în fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotvirale .....	74
<b>4. EVALUAREA REZULTATELOR SUPRAVEGHERII SENTINELĂ A INFECȚIEI ROTAVIRALE ȘI A PROCESULUI DE IMPLEMENTARE A VACCINULUI ROTAVIRAL</b> .....	81
4.1. Supravegherea sentinelă și caracteristica varietății tulpinilor circulante de rotaviruși în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani .....	81

4.2. Evaluarea eficacității vaccinului rotaviral .....	86
4.3. Procesul de implementare a vaccinului rotaviral.....	96
<b>CONCLUZII GENERALE.....</b>	<b>107</b>
<b>RECOMANDĂRI.....</b>	<b>108</b>
<b>BIBLIOGRAFIE .....</b>	<b>109</b>
<b>ANEXE .....</b>	<b>122</b>
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII .....</b>	<b>148</b>
<b>CV-ul AUTORULUI .....</b>	<b>149</b>



## ADNOTARE

Bîrcă Ion

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

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024

**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 copii de până la 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 de până la 5 ani, în care se evidențiază varietatea genotipului rotaviral circulant în populația de copii și demonstrează asemănarea relevantă cu componenta vaccinului Rotarix<sup>®</sup>, 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 de până la 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<sup>®</sup> 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 de până la 5 ani. Fortificarea programului de vaccinare prin dovada științifică obiectivă a eficacității clinico-epidemiologice a vaccinului Rotarix<sup>®</sup>. 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, 2024

**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, 2024

**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-paraclinical 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.

## **Lista tabelelor din studiul de cercetare**

**Tabelul 1.1. Numărul de genotipuri atribuite fiecărui segment de genă (actualizat) și funcțiile biologice ale proteinelor lor codificate**

**Tabelul 1.2. Caracteristicile vaccinurilor rotavirale Rotarix® (RV 1) și RotaTeq® (RV5)**

**Tabelul 3.1 Morbiditatea prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în populația generală pe țară**

**Tabelul 3.2. Indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în rândul copiilor cu vârsta de 0-17 ani, Republica Moldova**

**Tabelul 3.3. Indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani**

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

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

**Tabelul 4.3. Structura etiologică a mono- și mixt-infecției intestinale la copii sub 1 an incluși în studiu**

**Tabelul 4.4. Eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani**

**Tabelul 4.5. Eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta sub 1 an**

**Tabelul 4.6. Statutul vaccinal în raport cu durata de spitalizare**

**Tabelul 4.7. Indicatorii acoperirii vaccinale cu Rotarix® a copiilor de vârste-țintă (aa. 2012-2020)**

**Tabelul 5.1. Eficacitatea vaccinului rotaviral în dependență de numărul de doze administrate**

## **Lista figurilor din studiul de cercetare**

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

**Figura 1.2. Dinamica mortalității prin infecția cu rotavirus și caracteristicile distribuției geografice, perioada 1990-2019 (OMS, 2020).**

**Figura 1.3. Sezonalitatea globală a infecției cu rotavirus**

**Figura 1.4. Structura rotavirusului**

**Figura 1.5. Distribuția genotipurilor de rotavirus (combinația G și P) în regiunile de nord și de sud ale Indiei din 2005 până în 2016**

**Figura 1.6. Distribuția genotipurilor de rotavirus (combinația G și P) în regiunile de est și de vest ale Indiei din 2005 până în 2016**

**Figura 1.7. Transmiterea rotavirusului**

**Figura 1.8 Interacțiunile rotavirusului cu sistemul imunitar înnăscut al gazdei**

**Figura 1.9. Interacțiunea rotavirus-IEC-microbiomul intestinal**

**Figura 1.10. O ipoteză speculativă pentru diareea indusă de rotavirus**

**Figura 1.11. Răspunsul imun înnăscut împotriva rotavirusului la nivelul mucoasei intestinale**

**Figura 1.12. Lezarea inflamatorie a mucoasei intestinale indusă de rotavirus într-o manieră dependentă de TOLL-LIKE 3**

**Figura 2.1. Desingnul studiului caz-control.**

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

**Figura 3.1. Incidența prin BDA a morbidității populaționale de etiologie determinată și nedeterminată în perioada pre- și postvaccinală (100 mii locuitori)**

**Figura 3.2. Morbiditatea 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**

**Figura 3.3. Morbiditatea prin IRV în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani în perioada pre-(2004-2012) și postvaccinală (2012-2020)**

**Figura 3.4. Incidența infecției rotavirale în Republica Moldova în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani (pe regiuni)**

**Figura 3.5. Incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 0-2 ani (pe regiuni)**

**Figura 3.6. Incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 3-5 ani (pe regiuni)**

**Figura 3.7. Morbiditatea infecției cu rotaviruși în grupul de vârstă de până la 5 ani în perioada de referință, anii 2004 – 2020 (la 10 mii de copii)**

- Figura 3.8. Evoluția lunară a cazurilor de boli diareice acute și a infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani.**
- Figura 3.9. Algoritm de diagnostic și implementare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă și control al infecției cu rotaviruși**
- Figura 4.1. Distribuția sezonieră a infecției cu rotaviruși**
- Figura 4.2. Distribuția după gender a copiilor incluși în supravegherea sentinelă**
- Figura 4.3. Ponderea lunară a cazurilor de infecție cu rotaviruși în rândul copiilor de până la 5 ani, anii 2008 – 2020**
- Figura 4.4. Prevalența genotipurilor circulante în rândul copiilor de până la 5 ani incluși în supravegherea sentinelă (aa. 2008-2019)**
- Figura 4.5. Prevalența genotipurilor circulante în rândul copiilor mai mici de 5 ani, în perioada pre- și postvaccinală (aa.2008-2019)**
- Figura 4.6. Ponderea genotipurilor în perioada pre- și postvaccinală la copiii de până la 5 ani**
- Figura 4.7. Varietatea manifestărilor clinice în lotul martor, IRV și în raport cu statutul vaccinal**
- Figura 4.8. Varietatea manifestărilor clinice în lotul martor, IRV și în raport cu statutul vaccinal (aa.2013-2015)**
- Figura 4.9. Respectarea vârstei de imunizare cu vaccinul monovalent, doza 1 și doza 2 la copii, lotul caz-control.**
- Figura 4.10. Nivelul comparativ de acoperire vaccinală cu vaccin antirotaviral (Rotarix®), perioada postvaccinală**

## Lista abrevierilor

GEA	gastroenterită acută
GEARV	gastroenterită acută rotavirală
BDA	boală diareică acută
SDA	sindrom de deshidratare acută
STI	sindrom toxiinfecțios
IRV	infecție rotavirală
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
MS	Ministerul Sănătății
ELISA The enzyme-linked immunosorbent assay	reacția imuno-enzimatică
PCR Polymerase chain reaction	reacția de polimerizare în lanț
EuroRotaNet European Rotavirus Network	Rețeaua Europeană de Rotavirus
RRIG-I	gena I inductibilă a acidului retinoic
MDA-5	gena 5 asociată cu diferențierea melanomului
IRF3	factorul de reglementare al interferonului
NF-B	factorul de transcripție nucleară
ARN	acid ribonucleic
PLC	fosfolipază
OR (Odds Ratio)	raportul cotelor/raportul șanselor
ENS The enteric nervous system	sistemul nervos enteric
GRNS Global Rotavirus Surveillance Network	Rețeaua Globală de Supraveghere a Rotavirusurilor
GAVI	Alianța Globală pentru Vaccinare și Imunizare
RV5	vaccinul RotaTeq <sup>®</sup>
RV1	vaccinul Rotarix <sup>®</sup>
ACIP	Comitetul Consultativ pentru Practici de Imunizare
IRAS/IACRS	Infecții respiratorii acute severe/Infecții acute ale căilor respiratorii superioare
IFN	Interferoni
NSP4	proteina non-structurală 4
ESPID/ESPGHAN The European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/ the European Society for Paediatric Infectious Diseases	Societatea Europeană pentru Gastroenterologie Pediatrică, Hepatologie și Nutriție/ Societatea Europeană pentru Boli Infecțioase Pediatriche

# INTRODUCERE

## Actualitatea și importanța temei

Rotavirusurile sunt una din cele mai frecvente cauze ale gastroenteritei acute la nivel mondial, afectând 95 % dintre copii 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 implementarea imunizării antirotavirale, anual, în întreaga lume, erau spitalizați mai mult de 2 milioane de copii cu gastroenterite acute de etiologie rotavirală [2, 3, 92].

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 copii 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, 93].

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. Anual, până la 114 milioane de cazuri de infecție cu rotavirus au fost raportate la copii cu vârsta mai mică de 5 ani la nivel global, dintre care 24 milioane de cazuri au necesitat vizite în ambulatoriu și 2,3 milioane de cazuri au necesitat spitalizare [81]. Rata de mortalitate a cazurilor de infecție cu rotavirus 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. Remedierea situației s-a obținut prin elaborarea vaccinurilor pentru prevenirea acestei infecții grave, eficacitatea cărora variază de la 50% până la 90%. La momentul de față este necesară studierea tuturor aspectelor legate de infecția rotavirală în condițiile implementării acestor vaccinuri [34, 37, 130].

În Republica Moldova supravegherea epidemiologică de tip sentinelă a infecției cu rotavirus a fost implementată începând cu anul 2008. Perioada de studiu a supravegherii sentinelă a infecției cu rotavirus în studiul de cercetare este parte componentă a acestui sistem de supraveghere care a cuprins intervalul anilor 2014-2020. Rezultatele au demonstrat o pondere medie anuală ~ 40% a infecției cu rotavirus la copiii cu vârsta de până la 5 ani, spitalizați cu boala diareică acută (BDA) către anul 2012. Rata înaltă a infecției rotavirale în structura BDA a fost un argument pentru a recomanda imunizarea contra infecției cu rotavirus în cadrul Programului Național de Imunizări începând cu anul 2012 [59, 71].



Implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă a maladii în Republica Moldova permite implementarea și evaluarea impactului vaccinării în controlul infecției rotavirale la copii (Anexa 13), aplicate conform Programul Național de Imunizări (Anexa 3), fortificarea rețelei de laborator pentru perfecționarea activităților de confirmare și raportare a cazurilor [55].

Prezentul studiu exhaustiv de cercetare științifică privind efectele imunizării prin vaccinul rotaviral constituie o cercetare originală care a examinat infecția rotavirală din multiple perspective și a aplicat abordări sistemice pentru evaluarea, controlul și prevenirea diareei acute provocate de rotavirus la copiii cu vârsta de până la 5 ani. Diversitatea genotipurilor rotavirale circulante în rândul copiilor, a prezentat o relevanță semnificativă cu componenta vaccinului Rotarix®. Această constatare a constituit baza științifică pentru selecția și implementarea acestui vaccin.

Lucrări științifice care au avut obiect de studiu unele aspecte ale infecției rotavirale la copii care să conțină investigații complexe vizând integral atât impactul clinico-evolutiv, epidemiologic, varietatea genotipică și fenotipică a infecției rotavirale, cât și selectarea și implementarea vaccinului la copii, sunt relativ puține în literatura de specialitate [5, 26, 27].

#### **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 (OMS) 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, 51].

Organizației Mondiale a Sănătății estimează 3,6 milioane cazuri de îmbolnăviri prin infecția rotavirală în rândul celor 23,6 milioane de copii cu vârsta de până la 5 ani din Uniunea Europeană, anual sunt raportate 231 decese cauzate de infecția cu rotavirusi, peste 87.000 de internări spitalicești și aproape 700.000 de vizite la cabinetul medical [5, 6, 84]. Acest fapt justifică necesitatea unei cercetări epidemiologice de, supraveghere sentinelă și control al infecției, implementarea și evaluarea impactului vaccinării la copii de până la 5 ani.

**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 de până la 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. Identificarea particularităților clinico-epidemiologice ale diferitor genotipuri prin teste de biologie moleculară în grupele de subiecți vaccinați și nevaccinați conform protocolului recomandat de OMS: la înregistrarea cazului s-au luat în considerare criteriile de vârstă ale copilului de până la 5 ani (60 luni); prezența diareei acute; spitalizarea ținând cont de severitatea bolii; durata diareei să nu depășească 7 zile la momentul spitalizării. Dintre metodele de investigare s-au utilizat examinări serologice cu utilizarea reacției ELISA, evidențierea genotipurilor prin reacția de amplificare genică PCR. Testarea rotavirusurilor a fost efectuată utilizând un test de imunoenzimă disponibil comercial (ProSpecT; Oxoid, Cambridge, Regatul Unit). Rezultatele obținute au fost reconfirmate în Laboratorul de referință OMS din Minsk. Implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă în infecția cu rotavirusuri în Republica Moldova. Acest studiu este parte a sistemului de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirus efectuat în conformitate cu recomandările OMS și ECDC. Procesarea statistică a datelor colectate a fost realizată cu ajutorul programelor: Epi Info™, Microsoft Excel.

#### **Noutatea științifică.**

În Republica Moldova, în premieră, s-a realizat un studiu complex de cercetare științifică a impactului imunizării prin vaccinul rotaviral, fiind studiu multidimensional cu aplicarea principiilor sistemice în boala diareică acută la copiii cu vârsta de până la 5 ani. Rezultatele cercetării evidențind varietatea genotipului rotaviral circulant în populația de copii din țară, demonstrând 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.

Dovada științifică obținută a permis optimizarea supravegherii epidemiologice și controlul infecției rotavirale.

### **Problema științifică importantă soluționată:**

Studiul epidemiologic complex, observațional, analitic, multidimensional a permis determinarea ponderii și evoluției morbidității infecției rotvirale, determinarea genotipului și fenotipului tulpinilor circulante de virusuri la pacienții spitalizați vaccinați și nevaccinați, argumentând impactul vaccinării prin diminuarea considerabilă a morbidității. Supravegherea sentinelă în infecția rotvirală este 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 argumentarea impactului clinico-epidemiologic urmare a vaccinării copiilor cu vârsta de până la 5 ani contra infecției cu rotavirusuri de diferite genotipuri.

Studiul infecției cu rotavirusuri s-a completat cu metoda originală a algoritmului de diagnostic, argumentele impactului vaccinal prin imunizarea cu Rotarix<sup>®</sup>, cu supravegherea sentinelă și controlul în infecția cu rotavirusuri la nivel de țară.

### **Valoarea aplicativă a lucrării:**

- Contribuții în fortificarea instruirii epidemiologilor și medicilor de familie în problemele abordării infecției intestinale cu rotavirus la copiii cu vârsta de până la 5 ani.
- Fortificarea programului de vaccinare prin dovada științifică obiectivă a eficacității clinico-epidemiologice a vaccinului Rotarix<sup>®</sup>.
- Utilizarea datelor obținute în procesul de instruire preuniversitar și universitar, personalului medical de profil în problema abordată.
- Sporirea volumului de cunoștințe privind particularitățile genotipice ale virusurilor rotvirale și impactul vaccinării asupra morbidității la copii.

### **Rezultatele principale înaintate spre susținere:**

1. Dinamica morbidității și incidenței cazurilor prin boala 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, ca urmare a vaccinării copiilor contra infecției rotvirale, etiologic determinate de diferite genotipuri ale rotavirusurilor.
3. Utilizarea datelor clinico-epidemiologice, inclusiv a tehnicilor de biologie moleculară, pentru identificarea varietății genotipice a rotavirusurilor în rândul copiilor vaccinați și nevaccinați, pe perioada de implementare a vaccinului rotviral la copiii cu vârsta de până la 5 ani.

4. Optimizarea sistemului de supraveghere de tip sentinelă și control al infecției rotavirale la copiii cu vârsta de până la 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 de până la 5 ani în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii, pe perioada pre- și postvaccinală, anii 2004 – 2020 (Anexa 7).

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 (Anexa 6).

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*).

#### **V Aprobarea rezultatelor științifice:**

- *A patra Reuniune anuală a rețelei sentinelă de supraveghere a infecției rotavirale pentru noile state independente, 29-30 august, 2013, Tbilisi, Georgia (raport).*
- *Consfătuirea regională privind experiența și problemele implementării vaccinurilor noi în Regiunea Europeană OMS, 25-27 iunie, 2014, Izmir, Turcia (raport).*
- *Reuniunea Rețelei de colaborare a țărilor noi independente în supravegherea sentinelă a infecției rotavirale, 15-16 octombrie, 2015, Antalya, Turcia (raport).*
- *Atelierul privind analiza și utilizarea datelor colectate în cadrul supravegherii sentinelă a infecției rotavirale, 9-11 martie, 2015, Copenhaga, Danemarca (raport).*
- *MediPIET Annual Scientific Conference 2015, 18-19 noiembrie 2015, The Former Yugoslav Republic of Macedonia (teză, raport) (Anexa 17).*
- *A IX-a Conferință națională de microbiologie și epidemiologie. 19-20 octombrie 2016, Brașov, România (teză).*
- *Материалы XIII Межгосударственной научно-практической конференции,*

*1-2 ноября 2016, Россия (teză).*

- *MediPIET Annual Scientific Conference 2016, 6-8 decembrie 2016, Morocco (teză, raport).*
- *Întrunirea Statelor Regiunii Europene a Rețelei de Supraveghere Sentinelă a Infecției Rotavirale, 20-22 iunie 2017, Riga, Letonia (raport) (Anexa 19).*
- *MediPIET Annual Scientific Conference 2017, 27 noiembrie-1 decembrie 2017, Belgium (poster. raport) (Anexa 18).*
- *Reuniunea Globală de Supraveghere a infecției rotavirale și a diareei pediatrice în Regiunea europeană a OMS, Online, 31 mai 2022, Copenhaga, Danemarca (raport).*
- *Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N.Trifan”, 22-24 Iunie, Iași 2023, Ediția XXXV-a, Iași, România (teză, raport).*
- *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 (raport).*

Studiul a fost realizat în baza temei aprobate la Ședința Consiliului Științific al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică din 21.01.2014, proces-verbal nr. 1 (Anexa 1), la Ședința Seminarului Științific de Profil Patologie Infecțioasă de pe lângă Consiliul de Experți 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 al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică din 05.06.2023, proces-verbal nr. 5; la ședința Seminarului Științific de Profil 331 Sănătate publică; 333. Sănătate ocupațională și biomedicină, Specialitatea 331.01 Epidemiologie, 331.02 Igienă, 333.01 Igiena muncii din 05. 07. 2023, proces-verbal nr 4; Decizia Consiliului de conducere al Agenției Naționale de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare nr. 2 din 23 februarie 2024 cu privire la formarea Consiliilor științifice specializate pentru susținerea tezelor de doctor; Consiliul Științific Specializat D 331.01-24-9, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, proces verbal nr. 1 din 13.03.2024.

**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 monoautor; **6** teze prezentate la forumuri științifice naționale și internaționale; **11** participări cu prezentări orale la conferințe științifice naționale și internaționale și în cadrul unor ateliere de lucru la tema studiului științific de cercetare organizate de Organizația Mondială a Sănătății.

**Volumul și structura tezei.** Teza este perfectată conform tipului tradițional complex, fiind expusă pe 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).

Teza realizată dispune de *Avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării*, proces verbal nr.53 din 16.06.2014 și de *Actul despre rezultatele verificării volumului și veridicității materialului primar* referitor la teza de doctor în științe medicale din 16.05.2023.

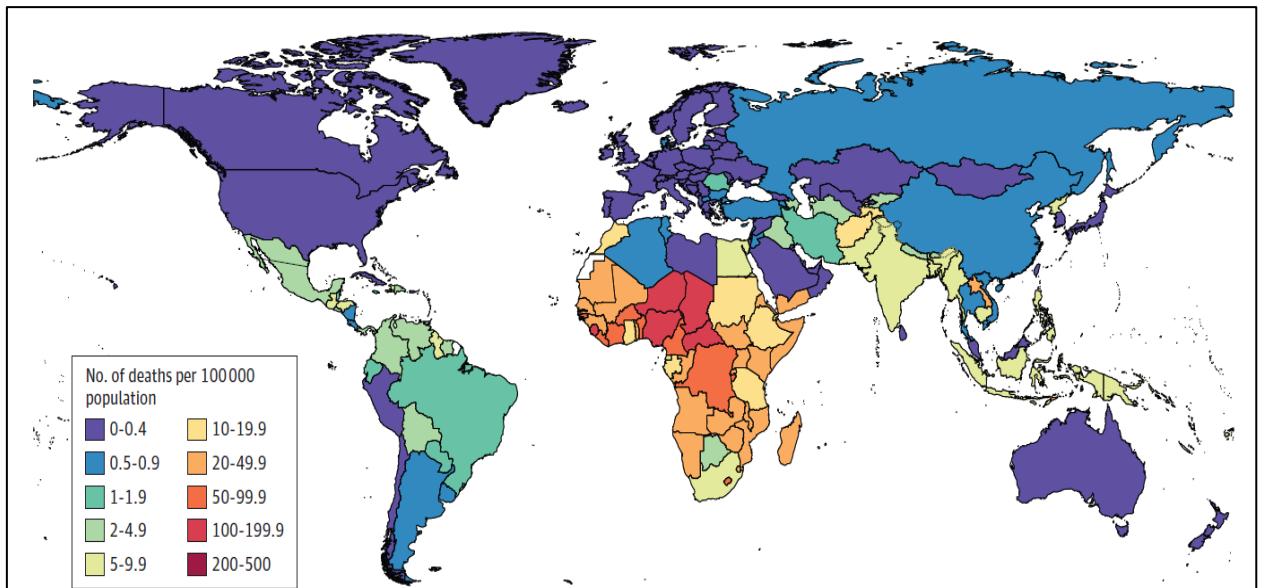
**Cuvinte-cheie:** infecția rotavirală, epidemiologie, copii, genotip, impact, vaccinare, supravegherea sentinelă.

# **1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND RĂSPÂNDIREA, SUPRAVEGHEREA ȘI CONTROLUL INFECȚIEI CU ROTAVIRUSURI LA COPII**

Infecțiile cu rotavirus sunt o cauză importantă a gastroenteritei severe, deshidratante, la copiii cu vârsta de până la 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 [51]. Rotavirusul infectează în primul rând enterocitele și induce diareea prin distrugerea enterocitelor absorbante, provocând malabsorbție, secreție intestinală stimulată de proteina nestructurală a rotavirusului și activarea sistemului nervos enteric. În plus, infecțiile cu rotavirus pot duce la antigenemie, care este asociată cu manifestări mai severe ale gastroenteritei acute și viremie, iar rotavirusul se poate replica uneori în situsuri sistemice [29, 32]. Reinjecțiile cu rotavirus sunt frecvente de-a lungul vieții, deși severitatea bolii este redusă cu infecții repetate. Corelațiile imune ale protecției împotriva reinfectării cu rotavirus și a recuperării după infecție sunt puțin înțelese. S-a observat că imunoglobulina A specifică rotavirusului are un rol în ambele aspecte. Managementul infecției cu rotavirus se concentrează pe prevenirea și tratamentul deshidratării, deși utilizarea de medicamente antivirale și antiemetice poate fi indicată în unele cazuri [1].

În rândul copiilor, rotavirusurile sunt cea mai frecventă cauză a gastroenteritei severe la nivel mondial și a deceselor diareice în țările în curs de dezvoltare (Figura 1.1). Aproape fiecare copil este infectat cu rotavirus până la vârsta de 5 ani, indiferent de mediul de trai (de exemplu, zonă urbană sau rurală) sau statutul socioeconomic. 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, căile nefecale de infecție pot juca un rol în transmitere. Drept urmare, vaccinurile reprezintă cea mai eficientă intervenție de sănătate publică pentru controlul bolii cu rotavirus [5, 133].

Vaccinurile actuale (de exemplu, Rotarix<sup>®</sup>, GlaxoSmithKline Biologicals; RotaTeq<sup>®</sup>, Merck and Company) reduc în mod eficient gastroenterita rotavirală, vizitele la departamentul de urgență și spitalizările. Povara uriașă a diareei asociate cu rotavirus la copiii din întreaga lume continuă să determine ritmul remarcabil al dezvoltării vaccinurilor [90, 95]. În acest context, lucrările cercetărilor din domeniu evaluează povara epidemiologică și economică globală a bolilor cu rotavirus, rezumă principiile relevante ale dezvoltării vaccinurilor împotriva rotavirusului și prezintă date despre eficacitatea și eficiența vaccinurilor autorizate în prezent atât în țările dezvoltate, cât și în cele în curs de dezvoltare [4, 42].



Sursa: Troeger C, Khalil IA, Rao PC, et al. 2018 [2].

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

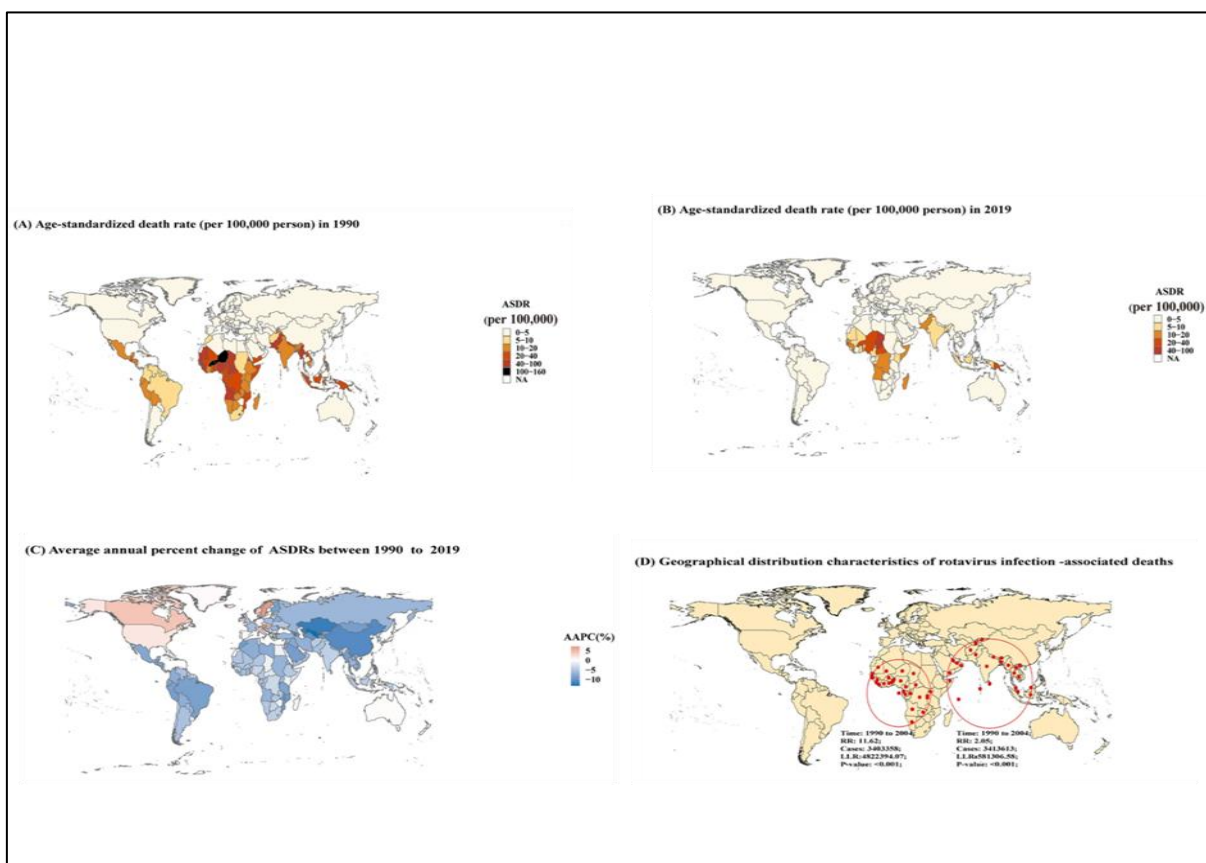
Rotavirusul este principalul factor declanșator al diareei severe și deshidratante la copiii cu vârste cuprinse între 3 și 15 luni. Este unul dintre virusurile care cauzează gastroenterita. În Statele Unite, înainte de a deveni disponibilă vaccinarea împotriva rotavirusului, aproximativ 50.000 până la 70.000 de copii cu vârsta de până la 5 ani au fost spitalizați în fiecare an pentru diaree cauzată de rotavirus. Deși aproape nici un copil nu moare în Statele Unite din cauza rotavirusului, în întreaga lume, virusul provoacă aproximativ 215.000 de decese pe an la copiii de până la 5 ani. Majoritatea acestor copii trăiesc în țări cu venituri mici [2, 58]. La nivel global, infecția se soldează cu peste 600.000 de decese în fiecare an la copiii de până la 5 ani, care mor din cauza deshidratării severe și a tulburărilor electrolitice și acido-bazice. Se estimează că peste 80% din toate decesele cauzate de rotavirus au loc în țările cu resurse limitate din Asia de Sud și Africa Subsahariană [73, 126].

Gastroenterita provocată de rotavirus este frecventă la sugari și copiii mici. Copiii sub cinci ani, în special cei între 6 luni și doi ani, sunt cei mai vulnerabili la boală. Rotavirusul este foarte contagios în rândul copiilor. 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. Acesta este motivul pentru care infecțiile cu rotavirus sunt extrem de rare la adulți [75, 141].

Perioada de incubație pentru un rotavirus în medie durează două zile. Sugarii și copiii cu infecție cu rotavirus prezintă următoarele simptome: diaree, vărsături, febră, urmate de dureri abdominale și deshidratare a organismului. Copiii, în special cei sub doi ani, prezintă un risc mai



mare de deshidratare și pot necesita tratament în spital [79]. Persoanele infectate transmit virusul înainte și după ce au simptome ale bolii. 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. Virusul este foarte rezistent în mediu și poate supraviețui luni de zile în scaune la temperatura camerei. Virusul este răspândit în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare [7, 76].



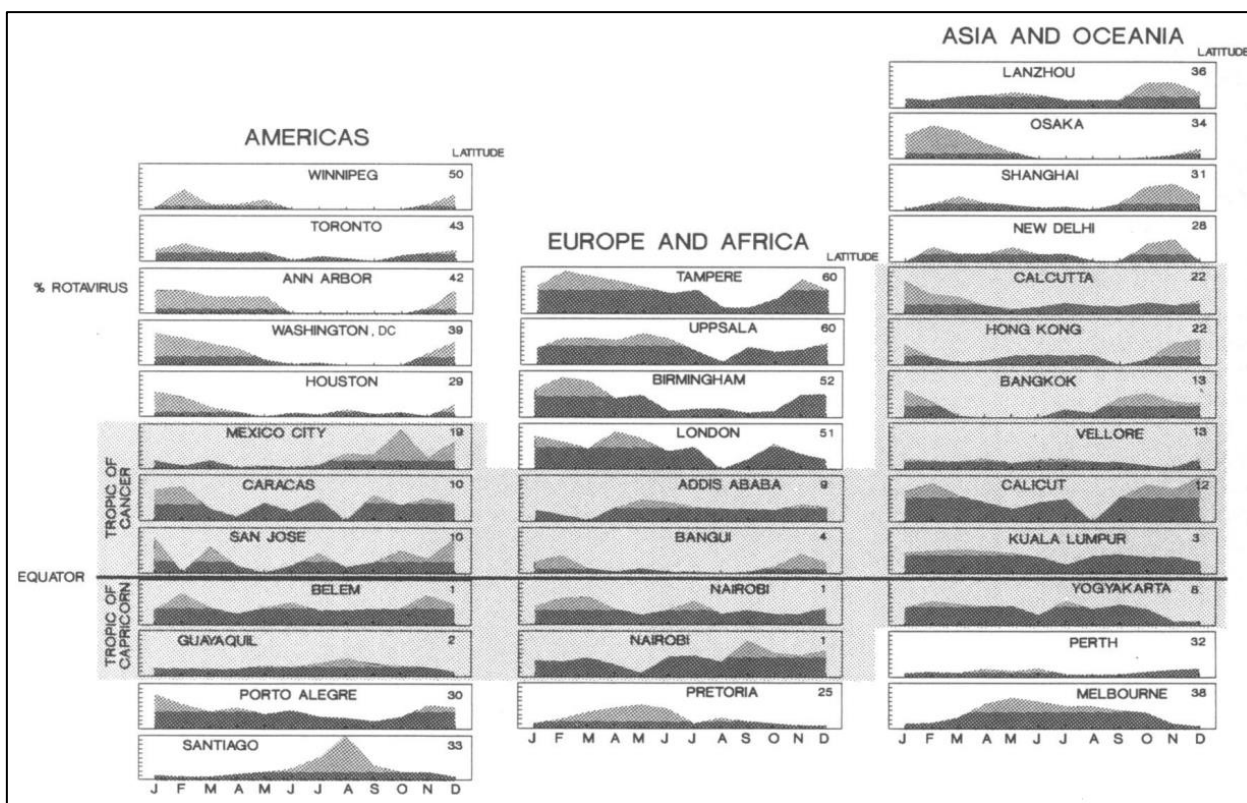
Sursa: Virology Journal 19, 166 (2022)

### Figura 1.2. Dinamica mortalității prin infecția cu rotavirus și caracteristicile distribuției geografice, perioada 1990-2019 (OMS, 2020).

În urma studiului multicentric de metanaliză a povarii globale și tendințelor deceselor asociate prin infecția cu rotavirusuri putem menționa că în anul 1990, rata de decese standardizată pe vârstă asociată infecției cu rotavirus a atins nivelul maxim în Niger, iar în 2019, Ciad a înregistrat cea mai mare rată, fiind urmat de Republica Centrafricană și Niger. Totuși, în 1990, Irlanda a avut cea mai mică rată, urmată de Austria, în timp ce în 2019, Estonia a prezentat cea mai scăzută rată (Figura 1.2 A-B). În ultimele trei decenii, ratele de decese standardizate pe vârstă în infecția cu rotavirusuri a înregistrat o tendință descendentă în majoritatea țărilor, Uzbekistanul raportând cel mai scăzut Procent Anual Mediu de Schimbare însă acest indice a crescut în țări precum Austria și Suedia (Figura 1.2 C-D). [140].

**Sezonalitatea infecției rotavirale.** Rotavirusul prezintă un caracter sezonier distinct și era cunoscut sub numele de „diaree de iarnă” în unele părți ale lumii. „Gastroenterita de iarnă” și „boala vărsăturilor de iarnă” au fost boli recunoscute ale copilăriei timpurii înainte ca rotavirusul să fie identificat și determinată etiologia lor. Cu toate acestea, cea mai recentă revizuire a sezonaliității globale a infecțiilor cu rotavirus (Figura 1.3) a concluzionat că sezonalitatea de iarnă a infecțiilor cu rotavirus este o generalizare prea simplă [76].

Studiile epidemiologice despre diareea infantilă dintr-o gamă largă de țări ne permite să observăm că la nivel global, în zonele temperate, rotavirusul este cu siguranță mai frecvent în lunile mai reci, dar vârfurile sezoniere ale infecțiilor pot varia în mare măsură și pot apărea din toamnă până în primăvară. Sezonalitatea strictă a iernii a fost comună numai în America și a fost excepția în alte părți ale lumii [80].



Sursa: World Health Organization

**Figura 1.3. Sezonalitatea globală a infecției cu rotavirus**

La tropice (între latitudinile 23°27' nord și sud de ecuator), această sezonalitate, definită de an calendaristic, a fost și mai puțin distinctă. Din cele 10 sondaje efectuate la 10° nord sau sud de ecuator, opt nu au prezentat o tendință sezonieră distinctă. Mai departe de ecuator, la latitudini între 10° și 23°27' nord și sud, cinci din șase studii au arătat un vârf sezonier distinct - două iarna, două toamna și iarna și unul toamna [87, 88, 89].

În ciuda acestor rezultate neconcludente pentru centura tropicală, unii autori s-au referit la gruparea în timpul sezonului rece și uscat de la tropice. Într-o analiză sistematică a rotavirusului din Africa, rotavirusul a fost detectat pe tot parcursul anului în aproape fiecare țară și, în general, a prezentat vârfuri distincte în timpul lunilor secetoase. Vârfurile au fost mai frecvente în perioadele secetoase decât în perioadele umede, dar acest model nu a fost consecvent pentru fiecare țară [77]. Din cauza poverii mari a bolii cu rotavirus în țările în curs de dezvoltare și pentru că multe dintre aceste țări se află în centura tropicală, o analiză suplimentară a modelelor sezoniere ale rotavirusului în țările tropicale poate arunca lumină asupra epidemiologiei acestei boli importante [2, 125].

### **1.1. Efectele vaccinării asupra epidemiologiei bolii**

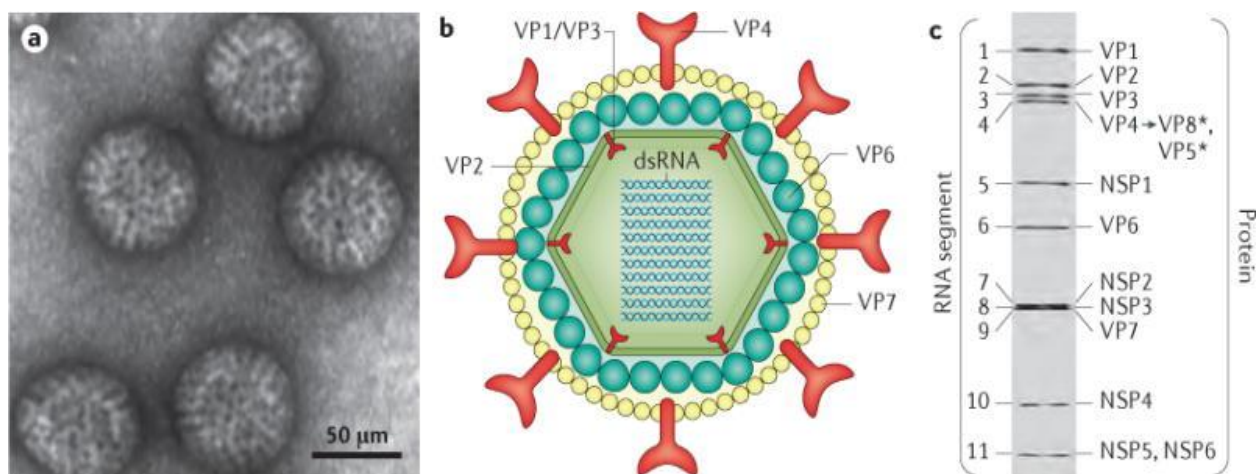
O reducere a poverii bolii cu rotavirus a fost observată în multe țări ca urmare a introducerii vaccinurilor anti-rotavirus [127, 131]. În țările în care impactul vaccinului anti-rotavirus a fost raportat în primii 10 ani de la introducerea în programul național de imunizare a copiilor, spitalizările copiilor cu vârsta de până la 5 ani cu boli diareice, indiferent de etiologie au scăzut cu o medie de 38% (cu un interval de 5-5 ani) [63], spitalizările asociate bolii cu rotavirus au scăzut cu o medie de 67% (cu un interval de 18–84%), iar decesele cauzate de diaree de orice cauză au scăzut cu 42% (cu un interval de 3–64%) . Protecția indirectă a copiilor care nu sunt eligibili în funcție de vârstă pentru vaccinarea împotriva rotavirusului a fost raportată în unele țări cu venituri mari și medii, dar nu în mod constant în medii cu venituri mici, deși motivele pentru aceasta sunt neclare [61, 64, 68, 132].

Demografia bolii cu rotavirus s-a schimbat de la introducerea vaccinurilor în programele naționale de imunizare ca de exemplu, în Finlanda, infecția cu rotavirus a fost cel mai frecvent diagnosticată la copiii cu vârsta de până la 5 ani înainte de introducerea vaccinului. După introducerea vaccinului s-au observat, de asemenea, modificări ale modelului sezonier al bolii cu rotavirus, inclusiv întâzieri la începutul sezonului cu rotavirus, o durată mai scurtă a sezoanelor și tocirea vârfurilor sezoniere, aceeași situație similară se observă și în Olanda [78, 82]. În Statele Unite, modelul sezonier anual regulat al bolii cu rotavirus existent înainte de introducerea vaccinului împotriva rotavirusului s-a deplasat la creșterea bienală a bolii. Acest fenomen s-ar putea datora acumulării unui număr mare de copii nevaccinați de-a lungul a două sezoane succesive de rotavirus din cauza nivelurilor moderate de acoperire vaccinală (60-80%) [135].

Aceste date provin din 21 de laboratoare ale Sistemului Național de Supraveghere a Virusurilor Respiratorii și Enterice care raportează continuu, colectează săptămânal date din regiune, inclusiv o medie mobilă pe 3 săptămâni. Numărul de teste pozitive pentru rotavirus a

scăzut, iar vârful anual al cazurilor de rotavirus a fost înlocuit cu un vârf bienal, ca urmare a introducerii vaccinărilor rotavirus [51].

Rotavirusurile au fost descoperite la animale în anii 1960 (Figura 1.4). Virusul a fost descris pentru prima dată la om prin examinarea microscopică electronică a biopsiilor duodenale de la copii cu gastroenterită acută. Rotavirusul, un virus icosaedric de 70 nm care aparține familiei Reoviridae și genului Rotavirus, este un virus ARN dublu catenar, fără anvelopă, care conține 11 segmente de ARN genomic înconjurate de o capsidă cu trei straturi. Genomul viral codifică șase proteine structurale VP1-VP4, VP6 și VP7 și șase proteine nestructurale NSP1-NSP6 (Tabelul 1.1). Cea mai abundentă proteină virală este VP6, care poartă determinanții antigenici specifici grupului și formează stratul mediu de capsidă; proteinele din stratul exterior, VP7 și VP4, acționează ca antigeni de neutralizare independenți. NSP4 este antigenic, permițând clasificarea în diferite genotipuri și acționează ca o enterotoxină capabilă să provoace diaree [6, 28, 108].



**Figura 1.4. Structura rotavirusului [7]**

În genul Rotavirus, există șapte serogrupuri distincte antigenic (de la A la G), care se disting prin diferite proteine VP6. Rotavirusurile din grupa A sunt cauza predominantă de îmbolnăvire la oameni și animale. Există două proteine majore de suprafață exterioară a capsidăi: VP7 și VP4. Aceste două proteine definesc serotipul virusului și sunt considerate critice pentru dezvoltarea vaccinului, deoarece sunt vizate de anticorpi neutralizanți care pot oferi atât protecție specifică serotipului, cât și, în unele cazuri, protecție reactivă încrucișată [98, 107].

Proteina VP7 este glicozilată, iar serotipurile determinate de această proteină sunt denumite „serotipuri G”. VP4 este o proteină scindată de protează, iar serotipurile determinate de această proteină sunt denumite „serotipuri P”. Serotipurile P sunt greu de caracterizat aplicând metode tradiționale de neutralizare a virusului; prin urmare, s-a recurs la metode moleculare pentru a determina genotipul acestuia folosind analiza secvenței. Aceste genotipuri se corelează bine cu

serotipurile cunoscute, astfel încât genotipurile sunt desemnate provizoriu între paranteze (de exemplu, P1B) [8, 105].

**Tabelul 1.1. Numărul de genotipuri atribuite fiecărui segment de genă (actualizat) și funcțiile biologice ale proteinelor codificate**

Segmentul genomului	Dimensiune (bp)	Numărul de genotip	Denotația genotipului	Produsul proteic	Tip de proteină/Locație în virion	Funcție
1	3302	22	R	VP1	Capsid structurale, interioare	-Legarea RdRp -ss-ARN
2	2687	20	C	VP2	Structurale, de bază	-Genomul ARN al caselor
3	2592	20	M	VP3	Capsid structurale, interioare	-guaniltransferaza -metiltransferaza -ss legarea ARN
4	2362	51	P	VP4	Capsid structurale, exterioare	-proteina de legare a receptorilor -creșterea infectivității prin scindarea trizinei
5	1356	26	eu	VP6	Capsid structurale, medii	-Antigenul de grupare și subgrupare serologică
6	1062	36	G	VP7	Capsid structurale, exterioare	-Antigen de neutralizare - Bazele clasificării binare
7	1581	31	A	NSP1	Nestructurale	-antagonist de interferon gază antiapoptoză
8	1059	22	N	NSP2	Nestructurale	-helicaza -NTPaza -NDPK -RBP
9	1074	22	T	NSP3	Nestructurale	-con competiție cu PABP gază pentru legarea eIF-4G1 -Amplificator de traducere
10	751	27	E	NSP4	Nestructurale	-enterotoxină -Gp transmembranar
11	666	22	H	NSP5	Nestructurale	-fosfoproteine
				NSP6	Nestructurale	-legarea ARNss și ARNds

Rotavirusurile umane prezintă o diversitate enormă. Segmentele de genă care codifică proteinele G și P se pot segrega în mod independent, dând naștere la tulpini cu cel puțin 42 de combinații diferite de serotip PG 10 ; cu toate acestea, un număr mic de tulpini de rotavirus - cele care poartă serotipurile VP7 G G1-G4 și G9 și genotipurile VP4 P P1B[8], P2A[6] și P1A[8] - sunt predominante la nivel mondial [118, 128].

S-au observat diferențe geografice între speciile de distribuție a tulpinilor A de rotavirus, cu mai multe tulpini care cauzează boala rotavirus la copiii din țările cu venituri mici, decât la copiii din țările cu venituri mari. La om au fost identificate tulpini de rotavirus A care au un grad ridicat de omologie genetică cu tulpinile animale, iar transmiterea directă a virusului de la animal

la om poate avea loc, în special în țările cu venituri mici. Evoluția virusului este detreminată de acumularea de mutații punctuale și reasortarea genomului, care poate apărea după infecția duală a celulelor individuale cu diferite tulpini de rotavirus din speciile A, ducând la descendență virală cu combinații ale genomurilor parentale [9, 99].

Rotaviruşii sunt foarte rezistenți în mediul ambiant, inclusiv la dezinfectante. Clorinarea apei potabile de rutină nu distruge virionii. În cazul circulației IRV în bazinele acvatice deschise nu se exclude prezența RV în apa potabilă, ceea ce impune consumarea apei fierte, mai ales pentru copii. Virionii se păstrează în mediul ambiant 10 - 30 de zile (în dependență de temperatură și umiditate), în masele fecale – de la câteva săptămâni până la 7 luni, pe fructe – 5 - 30 zile, pe țesături, haine – 2-45 zile, pe suprafețe – până la 16 zile [41, 110].

Sursa și rezervorul de infecție reprezintă omul bolnav cu formă manifestă sau asimptomatică de boală, care poate excreta cantități mari de virusuri, mai ales în zilele 3 - 4 de boală, persistând până la 7 - 8 zile sau chiar 2 - 3 săptămâni. O durată mai mare de excreție a RV se observă la copii, în cazul când infecțiile respiratorii virale se asociază cu alte infecții intestinale bacteriene, la nou-născuți și la copiii cu imunodeficiență [43].

## **1.2. Varietatea genotipurilor rovirale**

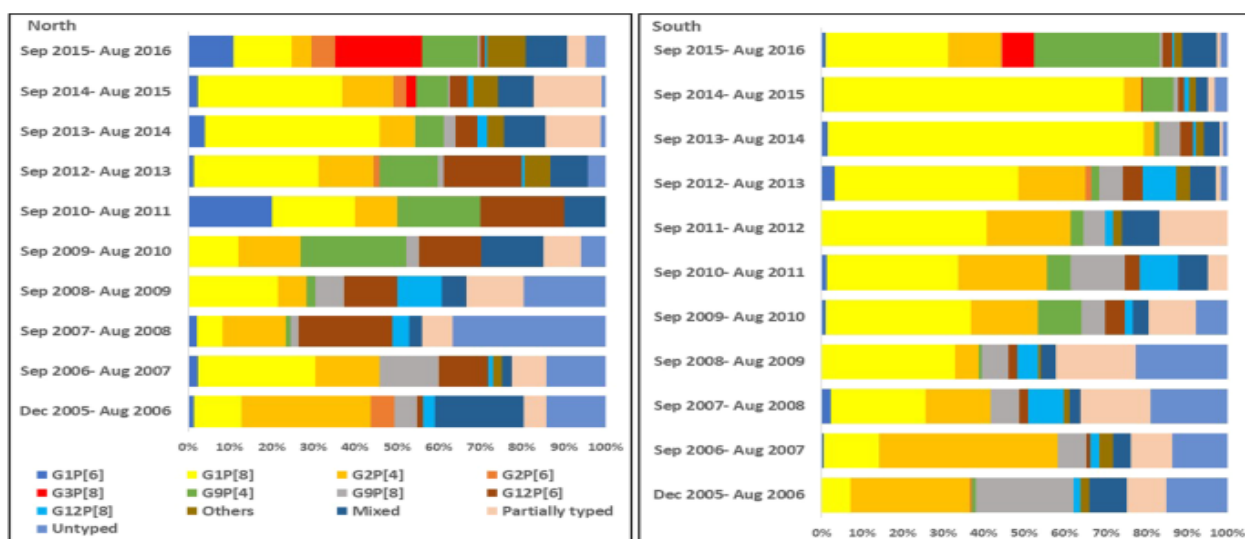
În perioada noiembrie 2005 până în iunie 2009, 10 spitale din 7 orașe indiene au fost incluse în Rețeaua indiană de supraveghere a tulpinilor de rotavirus, testarea rotavirusului fiind efectuată la 4 laboratoare regionale (Kolkata, Pune, Mumbai, Vellore) [15]. Studiul a folosit o modificare a protocolului generic al Organizației Mondiale a Sănătății pentru supravegherea rotavirusului și a fost supravegheat de Consiliul Indian de Cercetare Medicală (ICMR) și de Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC, Atlanta) [16]. În perioada iulie 2009 până în iunie 2012, 3 spitale asociate cu laboratorul regional Vellore au continuat supravegherea rotavirusului [17]. Din iulie 2012 până în august 2016, supravegherea multicentrică a spitalului a fost efectuată în 28 de locații din India, cu 4 centre de referință pentru testare (Kolkata, Delhi, Pune, Vellore). Studiul de 4 ani a fost coordonat de ICMR, Colegiul Medical Creștin (CMC), Vellore și Institutul Național de Epidemiologie (NIE), Chennai.

Distribuția tipurilor G și P a arătat tendințe interesante pe parcursul celor 11 ani de supraveghere. Proporția G1 a crescut din 2005 până în 2014 (78% din genotipurile de rotavirus în perioada 2013-2014), dar rata lui a scăzut ulterior la doar 35,5% în 2016. G2 a prezentat o tendință de creștere în perioada 2005-2007 (45,5%), dar a scăzut treptat în anii următori la 16,5%, în perioada 2015–2016. G3 a apărut în anul 2013 (0,5%), totodată rata lui a crescut la 18,6% în perioada 2015–2016. G9 nu a arătat tendințe specifice, cea mai scăzută rată fiind detectată în

perioada 2007–2008 (9,1%) și cea mai mare în perioada 2009–2010 (28,6%)v[121]. În perioada 2015-2016, G9 a contribuit la 25,8% din toate genotipurile de rotavirus. Cu toate acestea, G12 a arătat o tendință de creștere până în 2008–2009 (de la 3,6% în perioada 2005–2006 până la 23,7% în perioada 2008–2009), dar a scăzut substanțial în anii următori (perioada 2015–2016) la doar 3,6% [44, 60, 119].

Dintre probele genotipizate, P[4], P[6] și P[8] au contribuit la 99,5% din tipurile P. P[8] a fost cel mai frecvent tip P (63,6%). P[8] a prezentat o tendință de creștere din 2005 până în 2014 (81,3% în perioada 2013–2014), după care a scăzut la 49,4% în 2016. P[4] a fost al doilea cel mai frecvent tip P, detectat la 25,3% dintre cei genotipați. Nu a existat o tendință specifică în distribuția P[4] în perioada 2005-2016. Proportia P[4] a crescut din 2005 până în 2007 (46% în 2007), după care a scăzut la 27% în 2009. Ulterior, proporția a crescut la 43,7% în 2010. Din 2010 până în 2014, P[4] a scăzut la 10,3% din toate tipurile de P, după care proporția a crescut la 38,1% în 2016. P[6] a fost detectat în 10,6% din probele genotipizate. Proportia P[6] a crescut de la 8,4% în perioada 2005–2006 la aproape 18% în perioada 2007–2009 [106, 124].

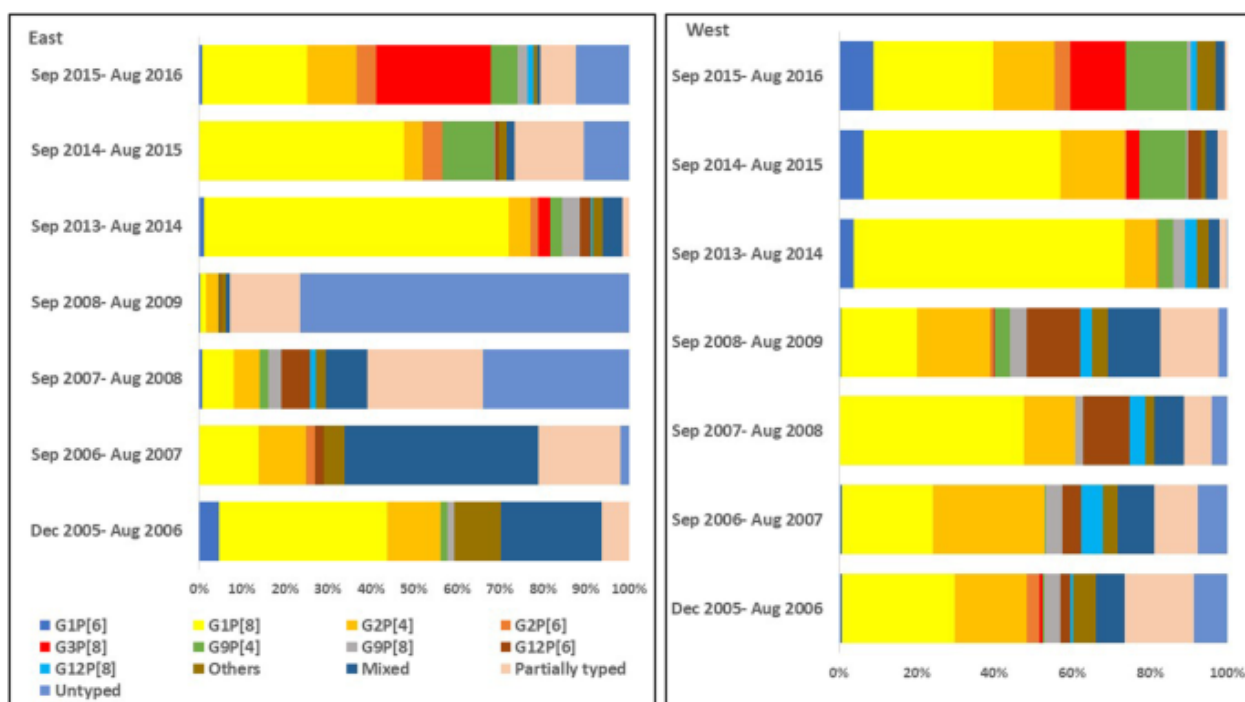
Distribuția pe an a genotipurilor de rotavirus (combinații G și P) în cele patru regiuni geografice este prezentată în figurile 1.5 și 1.6. Au existat diferențe semnificative în reprezentarea proporțională a genotipurilor comune, cum ar fi G2 P[4] și G9 P[4], în perioada de supraveghere. În modelul de regresie logistică multinomială, în care G1 P[8] a fost luată ca categorie de referință, G2P[4] a arătat o tendință de scădere semnificativă în perioada de supraveghere (rația de cote multinomială ajustată: 0,78; interval de încredere 95%: 0,76–0,80;  $p < 0,001$ ). Cu toate acestea, G9 P[4] a arătat o creștere semnificativă în ultimii ani ai supravegherii (OR multinomial ajustat: 1,33; IC 95% 1,25–1,41,  $p < 0,001$ ) [94, 116, 123].



**Figura 1.5. Distribuția genotipurilor de rotavirus (combinația G și P) în regiunile de nord și de sud ale Indiei din 2005 până în 2016.**



Din 2005 până în 2016, a existat o schimbare notabilă a genotipurilor de rotavirus. Genotipurile G12, în special G12 P[6] în nord și G12 P[8] în sud, au înregistrat o creștere până în 2013, dar proporția lor s-a redus în anii următori. Genotipul G12 a fost detectat pentru prima dată la copiii cu diaree în Filipine, în perioada 1987–1988, ulterior a fost raportat în Thailanda și SUA (1998–1999) și în regiunea de est a Indiei în 2003. În anii următori, G12 a fost raportat și din alte regiuni geografice ale Indiei și din țări vecine, precum Nepal, Myanmar, Bangladesh și Sri Lanka [67, 85]. În perioada 2005-2013, studiile privind diareea cu rotavirus la copiii internați din diferite continente, inclusiv Asia, au constatat că pozitivitatea G12 a variat între 10 și 86% din gastroenterita cu rotavirus [44, 100, 86].



**Figura 1.6. Distribuția genotipurilor de rotavirus (combinația G și P) în regiunile de est și de vest ale Indiei din 2005 până în 2016. [44].**

În această supraveghere, G9 în asociere cu P[4], P[6] și P[8] a constituit 11% din probele pozitive pentru rotavirus, G9 P[4] fiind cel mai frecvent depistat în regiunea de nord (8%), comparativ cu la G9 P[8] în regiunea de sud (6%) [91]. Genotipul rotavirusului G9 a fost detectat pentru prima dată în perioada 1983–1984 în Philadelphia, SUA, provocând diaree la sugari. Ulterior, G9 asociat cu diaree, spre deosebire de tulpinile G9P asimptomatice din creșele de nou-născuți, a fost raportat din mai multe țări în anii 1990, inclusiv India în 1993. În prezent, genotipul G9 (în special G9P[8]) este unul dintre cele mai frecvente 6 genotipuri la nivel global (împreună cu G1 P[8], G2 P[4], G3 P[8], G4 P[8] și G12 P[8]), provocând aproximativ 90% din boala severă cu rotavirus care necesită spitalizare [97, 120]. Deși sursa genotipurilor G9 și G12 la oameni nu



este cunoscută cu siguranță, au existat rapoarte de genotipuri G9 și G12 strâns legate la porci, sugerând o potențială origine porcină a acestor genotipuri [54, 101, 104].

G1P[8] și G2P[4] au fost cele două genotipuri cele mai des depistate în această supraveghere și au cuprins mai mult de 50% din probele genotipizate. Aceste două genotipuri au fost detectate frecvent și în alte studii de supraveghere din India. O analiză a infecțiilor cu rotavirus din India a constatat că aceste două genotipuri cauzează aproximativ 50% din diaree la non-nou-născuți. Pe parcursul perioadei de supraveghere, a existat o scădere a proporției de G2P[4] și o creștere a proporției de G9P[4]. O proporție mai mare de eșantioane mixte și parțial tipizate/netipizate a fost, de asemenea, observată mai mult la grupa de vârstă  $\leq 11$  luni. Hungerford și colab. au raportat tendințe similare cu sugari cu vârsta 0-11 luni, mai probabil care prezentau un risc sporit decât copiii mai mari, să fie infectați cu genotipuri mixte/netipificabile și genotipuri mai puțin frecvente în 7 ani de supraveghere în 12 țări europene înainte de introducerea vaccinului oral rotavirus în schema de imunizare [44. 102, 117].

Rotavirusul are o perioadă scurtă de incubație de 1 până la 3 zile. Eliminarea virusului începe înainte de apariția simptomelor, iar copiii pot elimina virusul în mediul ambiant până la 48 de ore înainte de a prezenta simptome. La copiii mici au fost raportate rate ridicate de eliminare asimptomatică a rotavirusului. Virusul este eliminat în fecale timp de 4 zile în medie, deși s-a raportat excreția virusului timp de  $>30$  de zile la pacienții imunocompromiși [110].

Este cunoscut faptul că rotavirusul se transmite de la persoană la persoană pe cale fecalo-orală. În țările în curs de dezvoltare, rotavirusul poate fi transmis și prin apă contaminată cu fecale. De asemenea, se suspectează că rotavirusul se poate răspândi de la copil la copil prin contaminarea mâinilor îngrijitorului sau suprafețe infectate [111].

S-a suspectat, de asemenea, răspândirea respiratorie prin aerosoli cu particule mici, deși nu s-a dovedit la om. Dovezile pentru răspândirea prin aer a gastroenteritei cu rotavirus sunt în primul rând circumstanțiale și includ perioada scurtă de incubație de 1 până la 3 zile și faptul că virusul apare adesea în focare explozive. Rotavirusul a fost detectat și în secrețiile respiratorii la un număr mic de pacienți și au fost descrise cazuri de pneumonie. De asemenea, unele studii au observat prezența simptomelor respiratorii și a otitei medii la circa 50% dintre pacienții cu rotavirus. Descoperirile preliminare ale ARN-ului rotavirusului din probe de aer prelevate din camerele copiilor spitalizați cu infecții cu rotavirus sugerează că răspândirea prin aer poate fi o cale majoră de transmitere a rotavirusului în spitale și în instituțiile de îngrijire de zi [114].

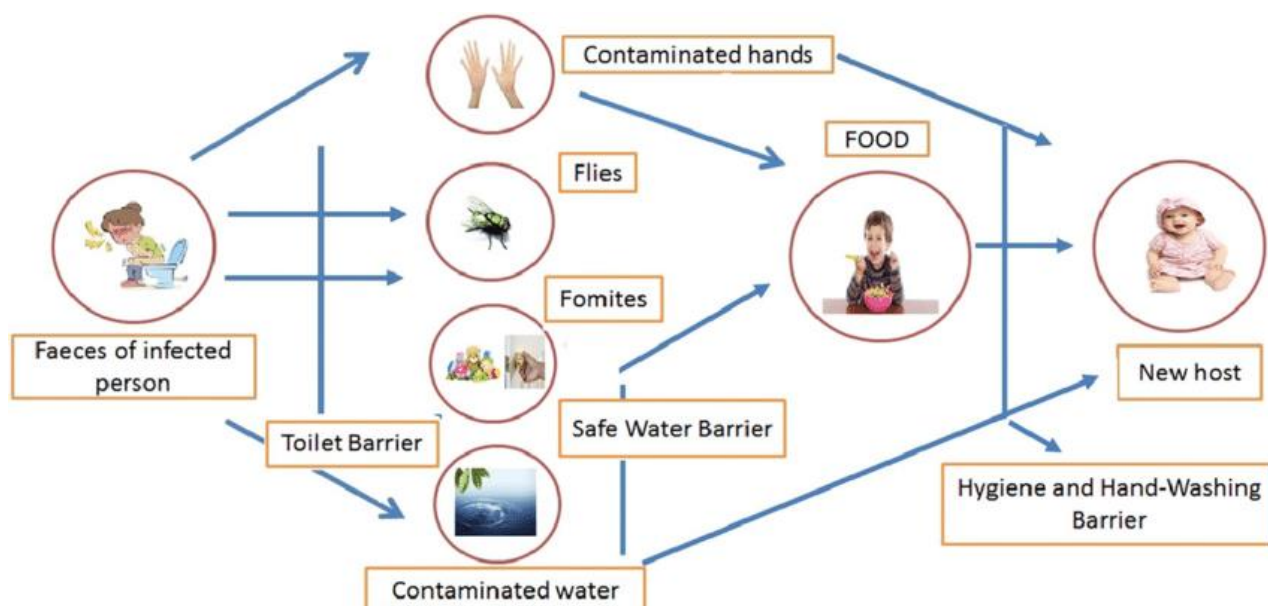
Transmiterea rotavirusului este facilitată în centrele de zi pentru copii, inclusiv în casele de zi pentru familie, prin expunerea frecventă și intimă în rândul gazdelor susceptibile, schimbarea scutecului fiind procedura cu cel mai mare risc pentru o astfel de transmitere. Cercetătorii au

descoperit rotavirus pe recipientele pentru eliminarea scutecele, jucării, robinete, zone de schimbare a scutecele, zone de spălat pe mâini și chiar în zonele de preparare a alimentelor, demonstrând că rotavirusul poate fi răspândit peste tot în casă sau în grădiniță, nu doar în zonele direct contaminate cu scaun [112].

Copiii infectați cu rotavirus excretă 100 de miliarde de particule de virus per g de scaun. Acești viruși pot supraviețui zile până la săptămâni pe suprafețele mediului, sunt viabile pe mâini timp de cel puțin 4 ore și pot supraviețui săptămâni în apă de agrement sau de băut. Studiile efectuate pe voluntari adulți au arătat că ingestia a doar 10 particule infecțioase de rotavirus poate provoca infecție.

Aproape jumătate dintre copiii cu diaree cu rotaviruși, testați în cele 2 zile înainte de apariția simptomelor, deja prezentau surse de infecție, fiind raportate rate mari de eliminare asimptomatică a rotavirusului la copiii mici. Eliminarea presimptomatică și rata ridicată a infecțiilor asimptomatice cu rotavirus pot fi factori importanți în introducerea și transmiterea rotavirusului [2].

Modul principal de transmitere este calea fecalo-orală (Figura 1.7). Alte posibile mijloace de transmitere sunt alimentele contaminate, apa contaminată și fomitele. Liniile verticale arată bariere împotriva transmiterii, adică bariera de toaletă întreținută în mod corespunzător, bariera de apă curată, spălarea mâinilor și bariera de igienă adecvată [22].



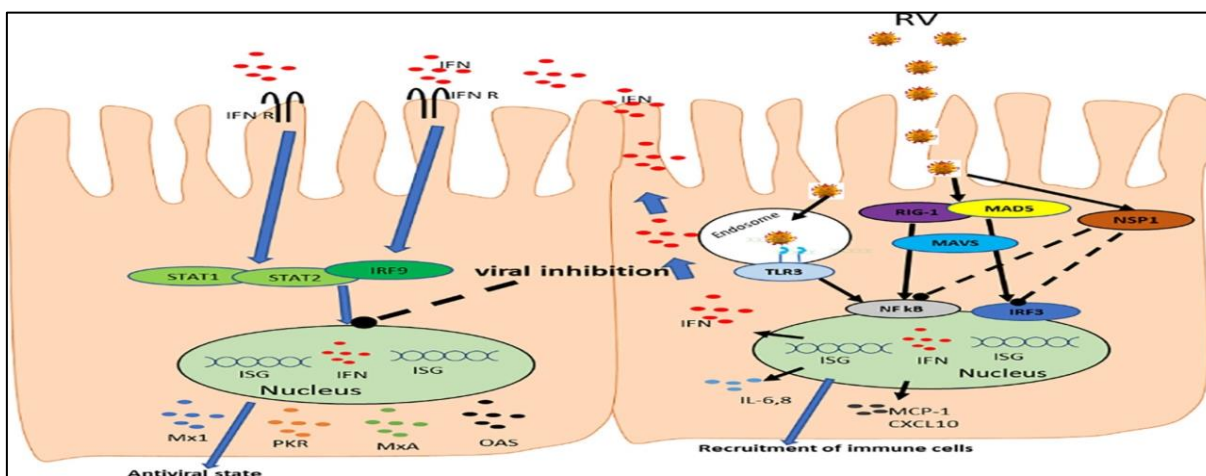
**Figura 1.7. Transmiterea rotavirusului.**

Rotavirusu (RV) infectează enterocitele mature ale intestinului subțire și celulele enteroendocrine, ducând la perturbarea homeostaziei celulelor epiteliale intestinale cauzată de

atrofia vilozităților, creșterea turnoverului celulelor epiteliale, apoptoza sporită și formarea de vacuole mari în enterocite [10, 11]. Celulele epiteliale intestinale servesc ca primă barieră fizică împotriva infecției cu rotavirus. Pe lângă faptul că sunt o barieră fizică, ele produc mucus și citokine/chemokine, inclusiv expresia și semnalizarea receptorului de tip toll like pentru a reduce riscul de infecție cu rotavirus [11, 12]. Deoarece RV se bazează pe celulele gazdă pentru replicarea și transmiterea lor, au dezvoltat numeroase strategii pentru a afecta imunitatea gazdei.

Atașarea RV la membrana enterocitelor gazdă necesită prezența unor glicani specifici, cum ar fi mucina, antigenii de grupă ai sângelui și acizii sialici. Unele dintre mecanismele folosite de RV pentru a evita răspunsurile imune ale gazdei includ degradarea factorilor de reglare a IFN, inhibarea acumulării nucleare de STAT1, STAT2 și a factorului nuclear kB, formarea de clustere virale acoperite cu vezicule și inducerea undelor de calciu intracelulare prin semnalizarea adenosin difosfat [13, 29].

Interacțiunile dintre celulele epiteliale ale gazdei, RV și microbiomul intestinal sunt importante în menținerea sănătății intestinale (Figura 1.8). Efectele reglatoare duale ale microbiotei intestinale asupra infecției virale au fost demonstrate de mai multe studii, adică facilitează infecția virală și inhibă infecția virală prin numeroase mecanisme [14, 57].



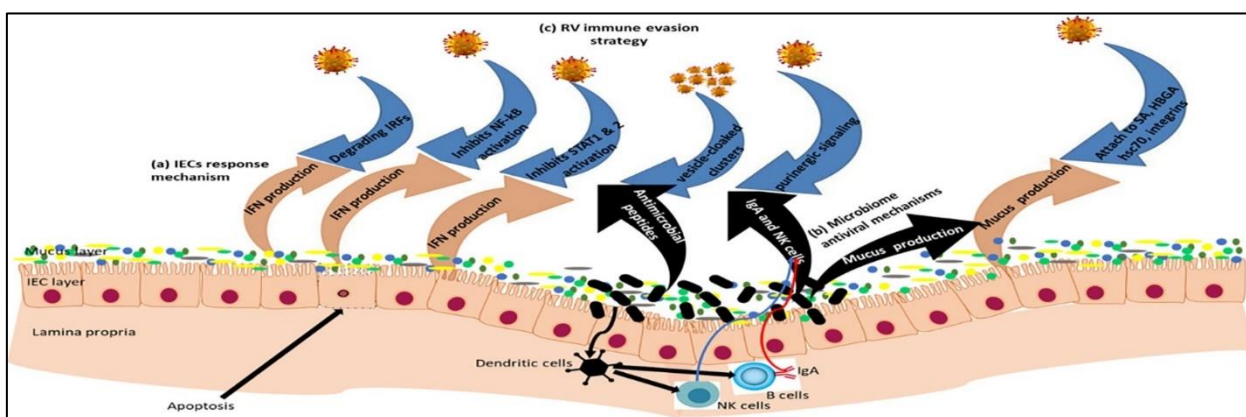
**Figura 1.8** Interacțiunile rotavirusului cu sistemul imunitar înăscut al gazdei [19].

Unele dintre mecanismele care au fost propuse includ: colonizarea epitelului intestinal care are ca rezultat scăderea atașării patogenului; legarea bacteriană la receptorii celulelor epiteliale intestinale care reduce atașarea și intrarea virală; și efecte stimulative asupra sistemului imunitar al gazdei prin modificarea transcripției și translației intracelulare. Unii cercetători au emis ipoteza că microbiota intestinală poate influența infecția cu RV, afectând astfel imunogenitatea și eficacitatea protectoare a vaccinurilor orale vii. Cu toate acestea, rolul microbiomului în reglarea infecției cu RV nu a fost încă evaluat pe deplin. S-a demonstrat că secreția de mucus sau sinteza

potențialilor compuși antivirali este reglată de microbiota enterică, astfel, microbii comensali din intestin pot influența modelele și starea de glicozilare a mucoasei intestinale. Recent, s-a observat că lipopolizaharidele se leagă cu numeroase virusuri enterice, sporind astfel stabilitatea lor de mediu [15, 16].

Virusul rotaviral intră în celule, unde este recunoscut de receptorii RIG-I și MDA-5 declanșând factorii de transcripție IRF3 și NF-κB prin semnalizare facilitată de MAVS. IRF3 și NF-κB activate se deplasează în nucleu și reglează expresia IFN-urilor de tip I și III care stimulează sinteza genelor stimuloare de IFN. Activarea căii NF-κB de către PRR are ca rezultat producerea de citokine și chemokine proinflamatorii, cum ar fi IL-6, IL-8, MCP-1, CXCL10. IRF3 și NF-κB sunt degradate prin interacțiunea cu NSP1 virală. IFN-urile sunt apoi eliberate și își leagă receptorii conducând la activarea STAT-1, STAT-2 și IRF9, care promovează în continuare producția de IFN și creează „stare antivirală” [19].

Infecția cu rotavirus declanșează rapid un răspuns imun înăscut în mucoasa intestinală, timp în care sunt produse IFN de tip I și de tip III și alte citokine limitând replicarea virală. Interferonii sunt esențiali pentru controlul infecției RV și modularea răspunsului imun antiviral (Figura 1.9). Celulele epiteliale infectate cu virus și neinfectate produc atât IFN de tip I, cât și de tip III. Acești IFN de tip I și III reprezintă partea majoră a mecanismului de apărare al gazdei împotriva virusurilor, prin care lipsa receptorilor lor crește susceptibilitatea la infecția cu virus. IFN-urile de tip III (IFN-λ) reprezintă bariere imune înăscute esențiale împotriva infecțiilor virale cu roluri imune și biologice diverse care se pot suprapune și pot fi distincte de cele ale IFN-urilor de tip I. IFN-urile de tip I la oameni sunt codificate de 13 gene pentru IFNα și câte una pentru IFNβ, IFNε, IFNκ și IFNω(163); în timp ce patru gene codifică pentru IFN-urile de tip III: IFN-λ1 (IL-29), IFN-λ2 (IL-28a), IFN-λ3 (IL-28b) și IFN-λ4 [17, 18, 56].



**Figura 1.9. Interacțiunea rotavirus-IEC-microbiomul intestinal [19].**

Suprafața epitelială intestinală acoperită de un strat de mucus ce conține glicoproteine (mucine) care asigură o barieră fizică între viruuri și IEC. Producția de mucină este influențată de compoziția microbiomului intestinal al cărui microbiotă are proprietăți antivirale. (a) În IEC, RV-urile sunt recunoscute de receptorii de recunoaștere a modelelor (PRR) și inițiază mecanisme care induc răspunsuri IFN. (b) Microbiota benefică inhibă atașarea virală la celulele epiteliale gazdă; produce compuși antimicrobieni care au efecte antivirale; și de asemenea, modulează sistemele imunitare înnăscute și adaptative. (c) strategia de evaziune imună RV prin blocarea răspunsurilor IFN prin degradarea factorilor de reglare a IFN (IRF) și inhibarea acumulării nucleare de NF- $\kappa$ B, STAT1 și STAT2.

RV-urile formează bazine de virioni înveliți în vezicule extracelulare pentru a spori multiplicitatea infecțiilor, iar RV-urile utilizează, de asemenea, undele intercelulare de calciu și semnalizarea purinergică pentru a amplifica patofiziologia intestinală [29]. Rotavirusul, ca și alte virusuri care provoacă enterita, infectează în primul rând celulele vilozităților intestinale subțiri, în special acele celule din apropierea vârfurilor vilozităților. Deoarece aceste celule particulare au un rol în digestia carbohidraților și în absorbția intestinală a fluidelor și electroliților, infecțiile cu rotavirus provoacă malabsorbție prin hidroliza afectată a carbohidraților și pierderea excesivă de lichide din intestin.

O componentă secretorie a diareei cu motilitate crescută poate agrava și mai mult boala. Această motilitate crescută pare a fi secundară modificărilor funcționale induse de virus la nivelul epiteliului vilozității. Modificările patologice ale mucoasei intestinale pot să nu se coreleze bine cu manifestările clinice ale bolii. La gazdele normale, infecțiile evoluează rar în alt sistem de organe, deși s-au observat infecții extraintestinale la gazde imunodeprimite. Virusul este eliminat în titre mari în scaun cu câteva zile înainte de apariția simptomelor și acest proces persistă până la 10 zile după apariția simptomelor [20].

Există ipoteza că secreția de lichid și electroliți cauzată de rotavirus nu se explică printr-un singur mecanism. Dovezile experimentale pentru o rată scăzută de absorbție a electroliților și a glucozei/aminoacizilor sunt convingătoare și pot reflecta atât o zonă de absorbție atenuată (posibil mai pronunțată în infecția cu Coronavirus decât în infecția cu Rotavirus), cât și o capacitate scăzută de transport a simporturilor celulelor epiteliale. De menționat că, activitatea enzimatică în regiunea de margine a periei este semnificativ scăzută, scăzând indirect rata de transport a simporturilor pentru glucoză și aminoacizi.

Este mai dificil de evaluat importanța rotavirusului-creșterea evocată a conductanței tisulare (care reflectă cel mai probabil o permeabilitate paracelulară crescută) pentru transportul fluidului și electroliților. Creșterea conductanței poate disipa parțial compartimentul hiperosmolar

din părțile superioare ale vilozităților, scăzând forțele osmotice care deplasează apa peste stratul epitelial [129, 136].

Amploarea secreției fluide determinată de rotavirus este de așa natură încât probabil că nu se explică doar printr-o absorbție scăzută de lichid și electroliți. Mecanismele secretoare sunt de asemenea implicate. Conform unor ipoteze, în stimularea secreției fluide, produsă în principal în criptele intestinale, participă enterotoxina rotavirusului, NSP4. Cu toate acestea, rămâne de demonstrat că NSP4 ajunge în criptele intestinale. Pare mai puțin probabil ca acest lucru să se întâmple pe calea luminală in vivo, deoarece o secreție „fiziologică” din cripte produce un flux convectiv împotriva căruia molecula de toxină trebuie să difuzeze.

Stimularea ENS este o altă modalitate prin care un agent luminal „nociv” poate influența criptele. Mecanismele care stau la baza stimulării ENS sunt necunoscute. NSP4 poate participa indirect la stimularea ENS provocând eliberarea de amine/peptide din celulele endocrine vilozice prin efectul NSP4 asupra calciului intracelular. Aceasta, la rândul său, poate activa ENS într-un mod similar cu cel demonstrat pentru toxina holerică. Există, de asemenea, multe alte molecule active biologic produse de celulele epiteliale și/sau celulele imunologice care pot participa la activarea reflexelor secretoare în ENS. Posibila implicare a motilității în diareea cu rotavirus rămâne de stabilit.

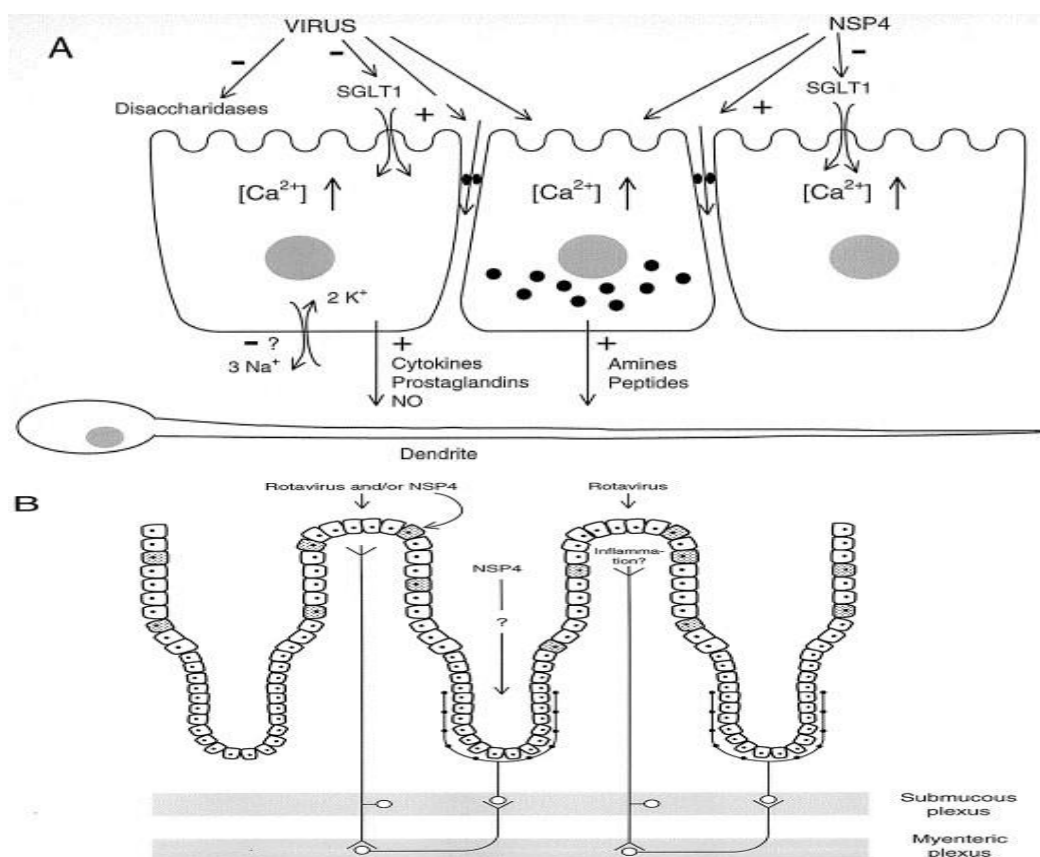


Figura 1.10. O ipoteză speculativă pentru diareea indusă de rotavirus [37].

Panoul A (Figura 1.10). Evenimente celulare care duc la diaree. Rotavirusul și/sau enterotoxina sa NSP4 inhibă transportul de fluid și electroliți al epiteliului vilozității prin atenuarea simportului de Na-glucoză SGLT1 și, posibil, de asemenea, a simptomelor de Na-aminoacid. Concomitent, activitatea dizaharidazei este inhibată. Este posibil ca pompa de Na, K din membrana bazolaterală să fie și ea atenuată, deși cantitativ acest efect este mult mai puțin pronunțat, decât la dizaharidaze. Luate împreună, aceste evenimente vor scădea ratele de absorbție a fluidelor, electroliților și glucozei. Permeabilitatea epitelială paracelulară este crescută de rotavirus și NSP4. Importanța acestui efect pentru transportul epitelial este greu de apreciat. Concentrația de calciu intracelular este crescută în epiteliul intestinal ca răspuns la virus/NSP4. Acest lucru poate evoca eliberarea de amine/peptide din celulele endocrine intestinale. Mai mult, se știe că citokinele, prostaglandinele și NO sunt eliberate din enterocite ca răspuns la microorganisme. Toți acești compuși biologic activi pot, singuri sau împreună, să activeze dendritele neuronale situate chiar sub epiteliul intestinal și, prin urmare, să stimuleze reflexele secretoare în ENS.

Panoul B (Figura 1.10). Evenimente integrative care duc la diaree. NSP4 poate difuza în cripte pentru a influența direct epiteliul secretor intestinal, posibil prin efectul NSP4 asupra calciului intracelular. Totodată, rotavirusul și/sau NSP4 pot activa reflexele secretoare în ENS în modul descris în panoul A. Mediatorii inflamatori, dacă sunt prezenți, pot stimula, de asemenea, reflexele nervoase. Reflexul nervos prezentat în figură reprezintă cel mai simplu model care poate fi construit din observațiile făcute cu toxina holerică. Nu există date despre analiza farmacologică a reflexului nervos activat de rotavirus. Semnul minus indică o atenuare; plus semnalează o creștere. Celulele umbrite din panoul B prezintă celule endocrine [37].

Perioada de incubație durează 15 ore – 3-5 zile, uneori 7 zile. Boala debutează sub aspect de gastroenterită acută, cu febră, vome frecvente, urmate de diaree abudentă, apoasă și deshidratare severă. Scaunele sunt apoase gălbui, uneori albicioase, spumoase, extrem de rar cu puține mucozități, de 10-15 ori pe zi. Deshidratarea este moderată, iar în 10-20 % din cazuri poate fi severă. Simptomele catarale, ca hiperemia mucoaselor faringiene, amigdalelor, se observă în ¼ din cazuri. Ficatul și splina rămân nemodificate. Boala durează 7-9 zile. Evoluția este de regulă favorabilă. Complicațiile apar rar, s-au semnalat cu invaginație intestinală. Acutizările, recăderile sunt posibile. Cazurile letale sunt excepționale [23].

Severitatea infecției cu rotavirus depinde de vârstă. Deși boala poate apărea la orice vârstă, incidentele semnificative clinic se atestă cel mai frecvent la sugari și copii mici. Infecțiile cu rotavirus pot varia de la infecție asimptomatică la diaree ușoară până la gastroenterita severă cu deshidratare. După o perioadă de incubație de 2-4 zile, simptomele încep de obicei brusc cu febră și vărsături, urmate de diaree apoasă, care durează 3-8 zile. În comparație cu alți enteropatoși

virali, rotavirusurile sunt mai susceptibile de a provoca boli simptomatice și de a evolua cu deshidratare, dezechilibru electrolitic și chiar convulsii la pacienții grav bolnavi. Febra a fost identificată mai frecvent la pacienții cu gastroenterită cu rotavirus, decât la cei cu gastroenterită cu norovirus. În urma unui episod sever de diaree indusă de rotavirus, majoritatea copiilor vor elimina rotavirusul în decurs de 1-3 săptămâni, cu toate acestea, aproximativ unul din cinci va continua să elimine virusul timp de 4-8 săptămâni, mai ales în cazul când copilul prezintă simptome gastrointestinale ușoare sau intermitente [134].

Boala rotavirus este cea mai frecventă și severă la copiii cu vârsta cuprinsă între 3 și 36 de luni. Pot să apară infecții multiple de-a lungul vieții, deși imunitatea cumulativă face de obicei episoadele ulterioare ușoare sau asimptomatice la copiii mai mari și la adulți. Se crede în mod tradițional că rotavirusurile infectează doar celulele epiteliale mature care căpătesc tractul intestinal, în schimb, boala clinică este mai puțin frecventă la nou-născuți. Imaturitatea intestinului neonatal, prezența anticorpilor materni și virulența redusă a tulpinilor de rotavirus capabile să se replice în intestinul neonatal pot juca un rol în natura asimptomatică a infecțiilor neonatale [52].

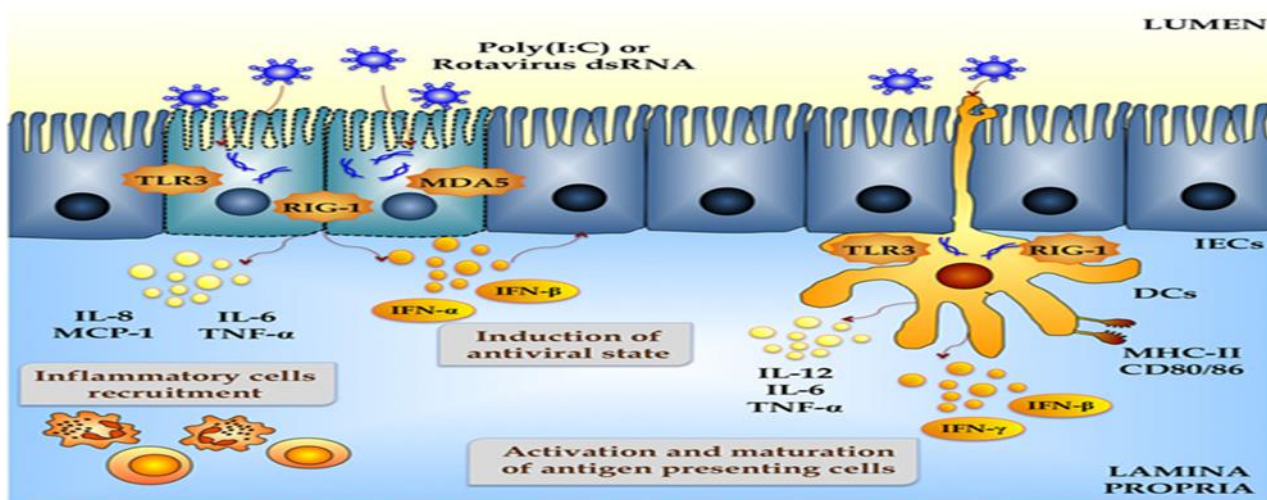
Între timp, rotavirusurile sunt asociate cu boli prelungite și pierderea scaunului la sugarii cu imunitatea celulelor T sever compromisă și la copii și adulți imediat după transplantul de măduvă osoasă. În special, copiii cu infecție HIV asimptomatică sau simptomatică și imunitate afectată nu par să aibă un risc crescut de a dezvolta boala severă cu rotavirus, deși și ei pot elimina particulele de rotavirus mai mult decât alți copii. Incidența raportată a infecției concomitente cu rotavirus și Salmonella variază între 1,3-7,4%. Infecția concomitentă este asociată cu o evoluție clinică mai prelungită, febră mai mare, incidență mai mare a scaunelor de culoare verde cu sânge și mucus, niveluri mai ridicate de proteină C reactivă și o incidență mai mare a hipokaliemiei, decât infecția cu rotavirus în monoterapie. Infecția cu rotavirus crește, de asemenea, riscul de bacteriemie la copiii cu gastroenterită nontifoidă cu Salmonella [24].

### **1.3. Răspunsul imun la suportarea infecției. Răspunsul imun înăscut antiviral**

La interiorizarea RV-urilor, capsida se dezlipește pierzând VP4 și VP7, proteinele de suprafață exterioară și producând o particulă cu două straturi active din punct de vedere transcripțional. Cele unsprezece segmente ale genomului viral dsARN sunt transcrise direcționând sinteza proteinelor structurale și nestructurale și servesc ca șabloane pentru catena complementară de ARN genomic [13]. IEC detectează dsARN viral prin receptori de recunoaștere a modelelor (PRR), cum ar fi TLR3, gena I inductabilă de acid retinoic (RIG-I) și gena 5 asociată diferențierii melanomului (MDA-5), iar cascadele de semnalizare celulară sunt activate să reacționeze la infecția virală [14 – 16]. Unul dintre răspunsurile înăscute majore împotriva virusurilor dsARN



se bazează pe activarea PRR, ceea ce are ca efect producerea de citokine și chemokine de către IEC și celulele imune. Astfel, dsRNA RVs declanșează producția de IL-8, IP-10, IL-6, TNF- $\alpha$  și IL-15 în IEC prin căile activate de TLR3-, RIG-I- și MDA5 care induc recrutarea și activarea macrofagelor și celulelor NK stimulând răspunsurile imune adaptive ale celulelor B și T. Ca urmare a activării PRR-urilor, interferonii (IFN-urile) și produsele genetice reglate de IFN sunt, de asemenea, produși și joacă un rol-cheie în stabilirea unei stări antivirale pentru eliminarea virusului și limitarea răspândirii lui (Figura 1.11). IFN-urile de tip I și III limitează infecția RV in vitro, iar nivelurile lor sunt crescute la copiii și animalele infectate cu VD [17 – 19]. Ambele familii de IFN sunt produse imediat după infecția cu RV, provoacă răspunsuri pe diferite tipuri de receptori și sunt reglate temporal și spațial în tractul gastrointestinal [20].



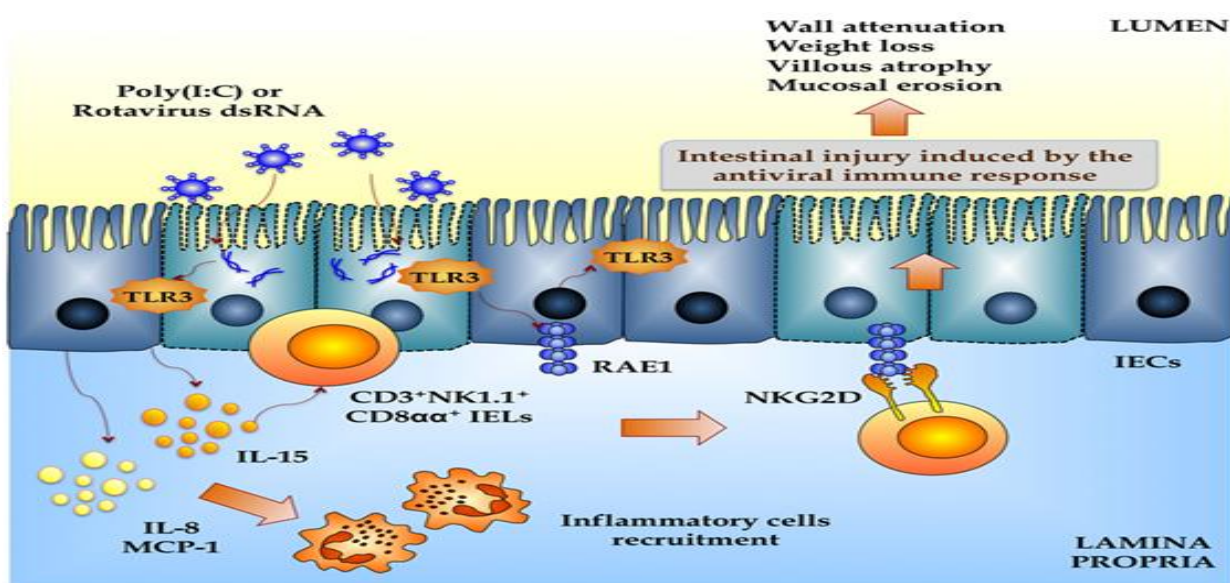
**Figura 1.11. Răspunsul imun înnăscut împotriva rotavirusului la nivelul mucoasei intestinale**

O altă dovadă care sugerează că IFN-urile sunt esențiale pentru limitarea infecției RV se bazează pe faptul că acest virus a dezvoltat mecanisme pentru a manipula semnalizarea IFN-urilor, cum ar fi IFN-urile de tip I care amortizează proteina NSP1 [21]. În timp ce TLR3 recunoaște în principal componente virale, cum ar fi acidul nucleic viral în compartimentele endozomale, RIG-I și MDA-5 recunosc dsARN citoplasmatic. Aceste căi converg la nivelul factorului de reglare a IFN-3 (IRF3). La fosforilarea IRF3, răspunsurile antivirale inițiază activarea IFN de tip I, care, la rândul său, induce sinteza genelor stimulate de interferon (ISG), secreția de citokine proinflamatorii și activarea și maturarea celulelor prezentatoare de antigen (APC) (Figura 1.11).

ARN-ul genomic dublu catenar al rotavirusului activează receptorul toll-like 3 (TLR3), gena I inductibilă de acid retinoic (RIG-I) și gena 5 asociată diferențierii melanomului (MDA-5), care sunt receptori de recunoaștere a modelelor (PRR) exprimate în IEC. Cascadele de semnalizare celulară sunt activate și converg la nivelul factorului de reglare a interferonului (IFN)-3 (IRF3)

care reglează în sens pozitiv expresia IFN-ului de tip I (IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ ) și de tip III (IFN $\lambda$ 1, IFN $\lambda$ 2/3), care la rândul său induce sinteza genelor stimulate de IFN cu activități antivirale (MxA, Mx1, RNase L, OAS, PKR). PRR-urile antivirale activează, de asemenea, calea factorului nuclear  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) și induc secreția de citokine și chemokine proinflamatorii (IL-6, IL-8, MCP-1, CXCL10). Aceste efecte ar putea fi imitate in vitro și in vivo prin administrarea analogului sintetic de ARNdc poli(I:C) [48].

Ambele RV-uri purificate dsRNA și poli(I:C) sunt capabile să inducă leziuni severe ale mucoasei în intestin prin activarea TLR3, inclusiv atrofia vilozității, eroziunea mucoasei și atenuarea peretelui intestinal. IEL, care sunt în mare parte celule T distribuite ca celule unice în stratul de celule epiteliale, joacă un rol critic în perturbarea homeostaziei epiteliale cauzate de semnalizarea anormală a TLR3 (Figura 1.12) [24, 53]. Datorită locației lor preponderente la interfața dintre țesutul intestinal intern și lumen, aceste celule imunitare specializate sunt importante ca primă linie de apărare împotriva microbilor și în menținerea homeostaziei barierei epiteliale. Majoritatea IEL-urilor sunt CD8 $^{+}$  fiind pur și simplu clasificate ca CD8 $\alpha\alpha$  $^{+}$  sau CD8 $\alpha\beta$  $^{+}$ . IEL-urile CD8 $\alpha\beta$  $^{+}$  poartă semnele distinctive ale celulelor imune adaptive, în timp ce IEL-urile CD8 $\alpha\alpha$  $^{+}$  sunt considerate celule imune înăscute [26]. Când TLR3 este activat anormal de poli(I:C) și RV, dsARN genomic, IL-15 și CD3 $^{+}$  NK1.1 $^{+}$  CD8 $\alpha\alpha$  $^{+}$  IEL-urile sunt implicate în perturbarea homeostaziei epiteliale. În plus, s-a demonstrat că activarea TLR3 în IEC induce expresia acidului retinoic inductibil timpuriu-1 (RAE1), care mediază distrugerea epiteliului și lezarea mucoasei prin interacțiunea cu receptorul NKG2D exprimat pe IEL (Figura 1.12) [27].



**Figura 1.12. Lezarea inflamatorie a mucoasei intestinale indusă de rotavirus într-o manieră dependentă de TOLL-LIKE 3**

Atât ARN-ul genomic dublu catenar al rotavirusului purificat, cât și poli(I:C) induc leziuni intestinale severe ale mucoasei prin activarea TLR3 și interacțiunea celulelor epiteliale intestinale (IEC) și limfocitelor intraepiteliale (IEL). Activarea TLR3 în IEC crește expresia citokinelor și chemokinelor proinflamatorii (MCP-1, IL-8, IL-15) și a acidului retinoic inductibil precoce-1 (RAE1). IL-15 produs de IEC induce recrutarea CD3 + NK1.1 + CD8 $\alpha\alpha$  +IEL, care mediază distrugerea epiteliului și lezarea mucoasei de către receptorul NKG2D exprimat pe aceste celule, care este capabil să recunoască RAE1. Această interacțiune intestinală TLR3-IECs-IEL are ca efect atrofia vilozității, eroziunea mucoasei și atenuarea peretelui intestinal [48].

Descifrarea modului în care PRR-urile, cum ar fi TLR3, sunt activate și reglementate în celulele imune și IEC-uri, poate ajuta la elaborarea de terapii eficiente pentru prevenirea și/sau tratamentul bolilor virale [31].

Răspunsul imun umoral. Într-o lucrare fundamentală, Velazquez et al. au urmărit 200 de copii sănătoși în primii 2 ani de viață pentru apariția bolii rotavirale și pentru răspunsurile imune asociate. Infecția primară a evoluat, de obicei, în gastroenterită acută, dar s-a dezvoltat protecție împotriva infecțiilor ulterioare, cu un risc mai scăzut de boală. Nu a fost observată nicio formă a bolii moderată sau severă după 2 infecții cu virusul rotaviral. Infecțiile simptomatice precum și cele asimptomatice au conferit grade similare de protecție, subliniind importanța formelor asimptomatice ale infecțiilor rotavirale pentru epidemiologia și protecția împotriva unei noi infectări. Frecvența infecției asimptomatice în rândul copiilor observați prospectiv în centrele de zi a fost de 3-4 ori mai mare decât cea a infecțiilor simptomatice. Imunitatea după infecția neonatală nu a conferit protecție împotriva reinfectării, dar în unele cazuri, a protejat împotriva formelor clinice severe [62].

Gastroenterita acută poate fi specifică pentru serotip și legată de nivelurile de anticorpi de neutralizare specifici (NT) împotriva virusului homotipic. Un nivel de anticorpi NT  $\geq 1/128$  a conferit protecție împotriva bolii rotavirale [113]. Datele obținute de Velazquez et al. sugerează că imunitatea umorală este corelată cu protecția. Răspunsurile de anticorpi NT homotipice și heterotipice au fost găsite la copii după infecția primară, sugerând prezența epitopilor NT reactivi încrucișați. Copiii cu răspunsuri heterotipice erau de regulă mai în vârstă fiind purtători de anticorpi preexistenți specifici RV [62]. Pe măsură ce tehnologiile s-au dezvoltat, speciimenele fecale au fost investigate pentru prezența anticorpilor IgA specifici RV, la niveluri ridicate, anticorpii IgA se corelează bine cu protecția. S-a demonstrat că anticorpii IgA serici specifici pentru RV au activitate NT, reacționând și cu epitopi cunoscuți pentru a declanșa protecție heterotipică. Anticorpii materni dobândiți transplacentar pot conferi o protecție slabă împotriva

bolii în primele luni de viață. Alăptarea poate oferi protecție pasivă sugarilor, dar semnificația acestui mecanism pentru protecție la om este controversată.

Majoritatea celulelor B specifice RV care circulă în sânge la copii exprimă receptorul homing specific intestinului  $\alpha 4\beta 7$ , sugerând acțiune locală de protecție. În ciuda importanței răspunsurilor imune specifice tipului RV, protecția după infecția naturală RV nu este neapărat corelată cu prezența anticorpilor NT specifici serotipului. Proteinele RV VP2 și VP6 (anticorpi împotriva cărora nu sunt neutralizanți) poartă epitopi imunodominanți, iar anticorpii direcționați împotriva lor se găsesc în majoritatea probelor de ser de la indivizii în convalescență la fel ca și anticorpii la NSP2 și NSP4. Semnificația clinică a anticorpilor specifice RV neneutralizanți pentru protecție nu este cunoscută [25].

**Răspunsul imun celular.** Infecția cu rotavirus este un inductor relativ slab al celulelor CD8 + specifice virusului, secretoare de citokine, deși aceste celule sunt prezente în sângele periferic la majoritatea adulților. Celulele T helper specifice RV circulante sunt detectate în probele de sânge de la sugari în timpul fazei de convalescență. Celulele dendritice infectate cu RV in vitro pot stimula celulele T specifice RV să secrete citokine Th1 și s-a demonstrat că produc IFN- $\gamma$  după infecția cu RV, dar sunt mai puțin eficiente în prezentarea antigenelor la sugari și copiii mici, decât la adulți. Rolul răspunsurilor imune mediate de celule pentru protecție la oameni este în curs de cercetare [25].

#### **1.4. Caracteristica vaccinurilor rotavirale Rotarix® și RotaTeq®**

**Vaccin monovalent** uman G1-rotavirus. O tulpină de vaccin cu rotavirus uman viu atenuat (tulpina 89-12) a fost obținută inițial de la un copil cu infecție cu rotavirus în Cincinnati, OH, prin trecerea culturii tisulare a unui izolat de rotavirus uman de tip sălbatic. Acest vaccin este o tulpină P1A[8]G1 și, prin urmare, reprezintă antigenii umani VP7 și VP4 de rotavirus. Vaccinul a fost dezvoltat ulterior de Avant Immunotherapeutics și licențiat de către GlaxoSmithKline Biologicals, care l-a modificat în continuare prin donarea și trecerea culturii de țesut a tulpinii de vaccin părinte: rezultatul a fost vaccinul RIX4414 sau Rotarix® [47, 49]. Rotarix® a demonstrat o eficacitate ridicată în studiile timpurii din Statele Unite și Finlanda. Vaccinul a fost testat în America Latină, iar primele rezultate din aceste studii multinaționale au fost raportate în Mexic, Brazilia și Venezuela, unde eficacitatea împotriva bolii severe cu rotavirus a fost de 86% [72, 113].

*Eficacitatea a fost confirmată într-o serie de studii care au cuprins peste 63.000 de copii. În aceste studii, eficacitatea împotriva spitalizării a fost de 85%, iar eficacitatea împotriva serotipurilor non-G1 a fost de 75%. Un studiu amplu de eficacitate și siguranță, care a înrolat peste 15.000 de sugari sănătoși cu vârsta cuprinsă între 6 și 13 săptămâni din 10 țări din America Latină, a raportat o*

eficacitate a vaccinului de 81-82% împotriva G1 de tip sălbatic, 78% împotriva tulpinilor non-G1 combinate, 81% împotriva tulpinilor combinate non-G1P[8], 83% împotriva spitalizării pentru gastroenterita cu rotavirus și 39% împotriva admiterii pentru diaree de orice cauză. Nu au fost observate reacții adverse semnificative sau risc crescut de invaginație în rândul primitorilor de vaccin. Vaccinul a fost autorizat pentru prima dată în Mexic și Republica Dominicană în 2004 și, de asemenea, a fost autorizat în Statele Unite în 2008, când vaccinul a fost recomandat de Advisory Committee on Immunization Practices pentru includerea în imunizarea de rutină a sugariilor. În mai 2007, Rotarix® a fost aprobat în 90 de țări din întreaga lume [39, 65, 96, 122].

*Vaccin cu tulpina neonatală RV3.* RV3, o tulpină P2A[6]G3, a fost izolat pentru prima dată la nou-născuți la Spitalul de Copii din Melbourne, Australia. Dezvoltarea acestui vaccin s-a bazat pe o observație conform căreia nou-născuții din spital care au fost infectați cu această tulpină de rotavirus erau de obicei asimptomatici și mai târziu protejați împotriva bolilor severe în copilăria timpurie. Studiile inițiale de siguranță, în care a fost utilizată o singură doză de vaccin, nu au demonstrat reacții adverse semnificative. Cu toate acestea, răspunsurile imune serice au fost slabe. Un studiu care a folosit trei doze de vaccin a indus răspuns imun la 54% dintre sugari, iar copiii vaccinați care au dezvoltat răspunsuri imune au fost protejați de boala cu rotavirus. Datorită acestor rezultate promițătoare, dezvoltatorii lucrează cu BioPharma (Bandung, Indonezia) pentru a crește titrul acestui vaccin și apoi a reveni la studiile clinice.

Vaccinuri indiene cu tulpini neonatale. Două tulpini izolate de la nou-născuți din India sunt în prezent pregătite ca potențiale vaccinuri. Tulpina 116E, izolată în 1985 dintr-un focar de infecții asimptomatice cu rotavirus din New Delhi, este un reasortant natural P8G9 între o tulpină părinte umană și o genă VP4 de origine bovină [121]. Secvența genei VP4 este omoloagă cu P[11], un genotip întâlnit în mod obișnuit la bovine. Un focar de infecție nosocomială la un centru de maternitate din Bangalore a condus la identificarea unui alt „focar” de tulpină I321, de asemenea o tulpină regrupată bovin-umană. Spre deosebire de tulpina 116E, tulpina I321 are o bază de 9 segmente de genă bovină, numai segmentele genelor 5 și 7, care codificau proteinele nestructurale 1 și, respectiv, 3, au fost de origine umană. O tulpină cu aceleași segmente G și P ca și tulpina I321 a apărut de atunci ca o cauză a diareei la copii din Vellore, India [11].

*Alte abordări ale vaccinării împotriva rotavirusului.* Răspunsurile imune umorale și celulare nespecifice și dobândite specifice virusului sunt provocate de infecția cu rotavirus sau vaccinarea cu rotavirus. Mecanismul imunologic prin care protecția împotriva bolii cu rotavirus apare după infecția naturală sau după imunizare este necunoscut. Infecția cu rotavirus are ca rezultat producerea de anticorpi serici și intestinali și protejează împotriva bolilor diareice severe

la infecția ulterioară. Dificultatea de a înțelege mecanismul de protecție a complicat interpretarea diferitelor studii clinice, în care s-au obținut rezultate variabile de eficacitate. Majoritatea studiilor privind răspunsurile imune au indicat că prezența IgA în materiile fecale sau a anticorpilor serici servește ca un bun marker pentru protecție, deși se consideră că alte mecanisme efectoare ale răspunsului imun sunt importante. Aceste mecanisme sunt nedefinite la om în prezent, deși studiile pe animale indică importanța celulelor T CD4 și CD8 [137]. Deși vaccinurile cu virus viu administrate oral reprezintă abordarea principală a dezvoltării vaccinului rotaviral, alte abordări și căi de administrare sunt evaluate și testate pe modele animale. Se lucrează la particule asemănătoare virusului, tulpini adaptate la frig, tulpini inactivate și vaccinuri ADN. Aceste abordări ar putea avea unele avantaje în viitor, îmbunătățind răspunsul imun variabil la vaccinurile orale, dacă ar putea fi combinate cu alte vaccinuri administrate parenteral sau ar evita riscul de invaginație [24, 45].

Vaccinul rotaviral este cel mai bun mod de a proteja copilul împotriva bolii cu rotavirus. Majoritatea copiilor, aproximativ 9 din 10 imunizați cu acest vaccin, vor fi protejați de boala severă cu rotavirus. Aproximativ 7 din 10 copii vor fi protejați de boala cu rotavirus de orice altă formă de severitate [50].

**Două vaccinuri rotvirale sunt în prezent autorizate pentru sugari în Statele Unite:** RotaTeq® (RV5) se administrează în 3 doze la vârsta de 2 luni, de 4 luni și 6 luni. Rotarix® (RV1) se administrează în 2 doze la vârsta de 2 luni și de 4 luni. Prima doză din oricare dintre vaccinuri trebuie administrată înainte ca copilul să împlinească vârsta de 15 săptămâni (Tabelul 1.2). Copiii trebuie să fie imunizați cu toate dozele de vaccin împotriva rotavirusului înainte de a împlini vârsta de 8 luni. Ambele vaccinuri se administrează sub formă de picături *per os* [36, 38, 40].

*Vaccinarea este foarte importantă, însă există situații când ea este **contraindicată**:*

- pentru sugarii *cunoscuți cu o reacție alergică severă anafilactică la o componentă vaccinală* sau ca urmare a unei doze de vaccin administrată anterior [30,33,35]. Copiii cu imunodeficiențe congenitale sau afecțiuni stem hematopoietice, transplant de organe parenchimotoase dezvoltă uneori forme severe, prelungite, chiar fatale de gastroenterită cu rotavirus. Administrarea vaccinului rotaviral la sugarii cu suspiciune sau diagnostic de imunodeficiență trebuie să fie bazată pe evaluarea atentă a raportului risc/beneficiu [18, 46].

- vaccinul rotaviral este **contraindicat** la sugari *diagnosticați cu imunodeficiențe combinate severe*.

- *copiilor cu gastroenterită acută, moderată sau severă, sau cu alte boli acute, inclusiv copiilor **cu istoric de invaginație***. Cu toate acestea, copiii cu afecțiuni acute ușoare pot fi vaccinați, în special în cazul în care întârzierea în vaccinare va contribui la deplasarea momentului

administrării primei doze de vaccin după 15 săptămâni. Vaccinarea trebuie amânată la subiecții cu diaree sau vărsături [30, 33, 36].

- datele disponibile sugerează că **sugarii cu istoric de invaginație ar putea fi la risc mai mare pentru un nou episod**. De aceea, ca măsură de precauție, personalul medical trebuie să urmărească îndeaproape orice simptom indicând invaginație (dureri abdominale severe, vărsături persistente, melenă, meteorism și/sau febră). Părinții sau persoanele care îngrijesc copiii trebuie sfătuiți să raporteze prompt asemenea simptome.

**Reacții adverse:** în studiile clinice cu vaccinuri rotavirale, diferite reacții adverse au fost raportate în timpul celor 7 sau 8 zile de la vaccinare, inclusiv vărsături, diaree, iritabilitate și febră. Cu toate acestea, rata acestor simptome la copii vaccinați a fost similară cu rata la copii nevaccinați. Nu au fost raportate reacții adverse grave [36].

**Tabelul 1.2. Caracteristicile vaccinurilor rotavirale Rotarix® (RV 1) și RotaTeq® (RV5)**

Caracteristică	Rotarix®	RotaTeq
Compoziție	Tulpină unică de rotavirus uman (P1A[8], G1)	Cinci reasortanți G/P umani cu tulpina de rotavirus bovin WC3 (P7[5], G6): G1 × WC3; G2 × WC3; G3 × WC3; G3 × WC3; P1A[8] × WC3
Numărul de doze necesare	2 doze orale	3 doze orale
Program	Doza 1: vârsta minimă de 6 săptămâni; doza 2: ≥4 săptămâni mai târziu; complet până la vârsta de 24 de săptămâni	Doza 1: vârsta de 6–12 săptămâni; dozele 2 și 3: intervale de 4–10 săptămâni; complet până la vârsta de 32 de săptămâni
Termen de valabilitate	36 luni	24 luni
Depozitare	2–8°C, ferit de lumină	2–8°C, ferit de lumină
Contraindicații	Istoric de hipersensibilitate la vaccin sau orice componentă a vaccinului; antecedente de malformații congenitale necorectate ale tractului gastrointestinal care ar predispuce la invaginație; istoric de imunodeficiență combinată severă; istoric de invaginație.	Istoric de hipersensibilitate la vaccin sau orice componentă a vaccinului; istoric de imunodeficiență combinată severă; istoric de invaginație

**Notă:** Vârstele pentru dozele de vaccin variază în funcție de recomandările țărilor individuale și de schemele de vaccinare.

OMS recomandă ca vaccinarea cu vaccin rotaviral să fie inclusă în toate programele naționale de imunizare, mai ales în țările în care decesele prin diaree reprezintă  $\geq 10\%$  din mortalitatea infantilă la copii de până la 5 ani. Este recomandat ca cele 2 doze de vaccin să fie administrate concomitent cu primele 2 doze de DTP (Difteria, Tetanos, Pertusis). Acest lucru asigură maximă imunizare și reduce potențialul depășirii vârstei recomandate pentru administrare [35, 38, 142].

*Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recomandă vaccinarea de rutină a tuturor copiilor fără o contraindicație certă. Vârsta minimă pentru vaccinare este de 6 săptămâni, iar cea maximă este de 6 luni. Selectarea schemei de vaccinare poate depinde și de complexitatea și complianța la administrare [3].*

Conform recomandărilor ESPID/ESPGHAN pentru vaccinarea anti-rotavirus în Europa, publicate în mai 2008, vaccinarea anti-rotavirus trebuie să fie oferită tuturor copiilor sănătoși în Europa; ca prima doză de vaccin să fie administrată la vârste cuprinse între 6 și 12 săptămâni și programul să fie completat până la vârsta de 6 luni [142]. Luând în considerare toate aceste evidențe și recomandări, Societatea Română de Pediatrie recomandă utilizarea vaccinului rotavirus uman pentru toți nou-născuții eligibili, în conformitate cu recomandările internaționale și rezumatul caracteristicilor produsului la nivel european.

În Republica Moldova sunt aprobate și respectate recomandările OMS cu privire la procesul de vaccinare, care sunt valabile și pentru vaccinul rotaviral.

**Imunogenitatea și eficacitatea vaccinării.** Au fost efectuate studii clinice de fază III de eficacitate a vaccinului RV5 (RotaTeq) în Finlanda și Statele Unite. Eficacitatea seriei de 3 doze împotriva gastroenteritei cu rotavirus G1-G4 de orice severitate a fost de 74%, iar împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus G1-G4 a fost de 98% în timpul primului sezon complet de rotavirus după vaccinare. Într-un mare studiu de utilizare a asistenței medicale care evaluează copiii în perioada primilor 2 ani de viață, vaccinul RV5 a redus incidența vizitei în cabinetul medical pentru gastroenterita cu rotavirus G1-G4 cu 86%, vizitele urgente la departament pentru acest diagnostic cu 94% și spitalizări pentru acest rezultat cu 96%.

Au fost efectuate studii clinice de fază III de eficacitate a vaccinului RV1 în America Latină și Europa. În studiul din America Latină, eficacitatea seriei de 2 doze împotriva cazurilor de gastroenterită severă până la vârsta de 1 an, a fost de 85%. În studiul european, eficacitatea împotriva gastroenteritei severe cu rotavirus a fost de 96% în primul sezon de rotavirus și împotriva oricărui rotavirus a fost de 87%. În plus, eficacitatea împotriva spitalizării pentru gastroenterita cu rotavirus a fost de 96% sezonul doi după vaccinare.

Vaccinul RV5 a fost introdus în Statele Unite în 2006, iar și vaccinul RV1 în 2008. Prin urmare, majoritatea datelor post-introducere timpurii din Statele Unite s-au bazat pe vaccinul RV5. Eficacitatea vaccinurilor RV5 și RV1 s-a efectuat de regulă în SUA, în rândul copiilor mai mici de 2 sau 3 ani utilizând studiul caz-control.

*O meta-analiză* folosind datele publicate până în 2017, a constatat că eficacitatea vaccinului pentru o serie completă împotriva rezultatului combinat la parametrii vizita la secția de urgență sau spitalizare pentru rotavirus, a fost de 84% pentru vaccinul RV5 și de 83% pentru



vaccinul RV1. Estimările eficacității vaccinului tind să crească odată cu creșterea severității bolii cu rotavirus. Ambele vaccinuri au demonstrat eficiență largă asupra genotipurilor de rotavirus.

Durata imunității la vaccinul rotaviral nu este stabilită cu exactitate, deși o bună eficacitate a fost demonstrată în primii 2-3 ani de viață a copiilor în Statele Unite. În țările cu venituri mici, eficacitatea vaccinului a fost în general mai scăzută în al doilea an de viață, comparativ cu primul an [36].

### **CONCLUZII la capitolul I:**

1. Datele de literatură și OMS arată că infecția cu rotavirus are o răspândire geografică vastă atât în țările dezvoltate cât și în cele în curs de dezvoltare precum și sărace ea fiind o maladie cu contagiozitate sporită ce afectează preponderent contingentul de copii cu vârsta de până la 5 ani.
2. Infecția cu rotavirus are o morbiditate foarte crescută, cu mari riscuri și potențial de deces la nivel mondial ea fiind parte a Programului Global de combatere a bolii diareice acute.
3. Pentru diminuarea morbidității și mortalității infantile cauzată de infecția cu rotavirus se impune necesitatea studierii epidemiologiei infecției rotvirale, implementarea supravegherii sentinelă în cercetarea tulpinilor circulante și evaluarea științifică a eficienței vaccinului rotaviral, care să asigure atingerea obiectivelor de sănătate națională.

## 2. METODOLOGIA CERCETĂRII

### 2.1 Caracteristica generală a cercetării

Prezenta teză a fost realizată în cadrul studiului 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. Pentru a contribui la atingerea acestor obiective am efectuat un studiu epidemiologic complex, observațional, analitic de caz-control, biologie moleculară și studiul epidemiologic transversal.

Cu referire la sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă în infecția cu rotavirusuri în Republica Moldova, acest studiu este parte a Proiectului de implementare a sistemului de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirus realizat în conformitate cu recomandările OMS, care a demarat în anul 2008 și continuă până în prezent. Perioada de cercetare a supravegherii sentinelă a infecției cu rotavirus din studiul nostru este parte componentă a acestui sistem și cuprinde perioada anilor 2014-2020. Examinarea virusologică și testările prin biologie moleculară a probelor la rotavirus s-au efectuat în perioada prevaccinală și postvaccinală, sistemul epidemiologic de supraveghere sentinelă a infecției cu rotavirus fiind parte a Proiectului „Rețeaua Globală de Supraveghere a Rotavirusului” din regiunea Europeană, demarat în țară sub egida Biroului Regional de țară al OMS.

Proiectul de cercetare a fost realizat în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică din Republica Moldova pe perioada anilor 2014-2020 și a inclus studierea morbidității prin boală diareică acută și infecției cu rotavirus, în rândul copiilor cu vârsta până în 5 ani, reprezentând astfel un studiu parțial.

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 (*obiectivului numărul 1*) al prezentei teze, și anume **”Analiza morbidității multianuale prin boala diareică acută în Republica Moldova”**, au fost extrase și analizate date privind morbiditatea prin această categorie de boli din formularul statistic nr. 2 ”Privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova” pe perioada anilor 2004-2020. Acest formular conține date statistice pe nosologii despre numărul absolut de cazuri, incidența la 100 mii de locuitori, indicele de raport

comparativ între ani, numărul de cazuri de boli infecțioase la copii/maturi (inclusiv la copii de 0-2 ani, de 3-6 ani și în total 0-17 ani) cu repartizarea acestora pe medii de trai rural/urban și pe unități teritoriale administrative a cazurilor înregistrate în decursul unui an (pe raioane, municipii etc.). De asemenea, disponibilitatea datelor Formularului statistic nr. 2 pe lunile anului a permis evaluarea caracterului de sezon pentru bolile specificate.

Astfel, pentru realizarea analizei morbidității multianuale prin boală diareică acută și a infecției rotavirale am calculat în primul rând rata de incidență (formula 1) și coeficientul de sezonalitate (formula 2), totodată am evaluat dinamica evoluției multianuale a bolilor diareice acute și a infecției rotavirale, prin calcularea ratei de creștere anuală (formula 3). Indicii obținuți permit evaluarea modului în care numărul de cazuri de boală diareică acută și de infecție cu rotavirus s-au schimbat de la un an la altul.

(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

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

În cadrul cercetării noastre, am acordat o atenție sporită evidențierii particularităților evoluției morbidității prin boală diareică acută pe o perioadă de mai mulți ani. Pentru a atinge acest obiectiv, am efectuat calcule privind rata incidenței în funcție de diferiți factori demografici, cum ar fi grupa de vârstă (copii cu vârste cuprinse între 0-2 ani, 3-6 ani, 7-17 ani, și în total copii) și diferențele între mediul rural și urban.

De asemenea, am evaluat dinamica pe mai mulți ani a morbidității prin boli diareice acute utilizând indicatori intensivi. Am analizat sezonalitatea acestor afecțiuni și am investigat distribuția lor geografică pe teritoriul studiat.

Prin aceste analize, ne-am propus să obținem o imagine clară și detaliată asupra evoluției bolilor diareice acute. Am studiat tendințele de răspândire în diferite grupe de vârstă și medii de viață, precum și am urmărit să identificăm eventuale variații sezoniere și diferențe regionale.

Aceste informații sunt utile în elaborarea și implementarea unor măsuri de control adecvate și strategii eficiente de prevenire a bolilor diareice acute. Totodată, rezultatele obținute sunt

necesare la optimizarea intervențiilor și distribuției resurselor în vederea reducerii incidenței acestor afecțiuni și protejării sănătății populației.

### **2.1.2. Evaluarea procesului de implementare a vaccinului rotaviral**

În cadrul prezentei cercetări, studiului observațional descriptiv transversal (**obiectivul numărul 2**) a fost dedicat evaluării 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 vaccinări împotriva bolilor infecțioase". Aceste date ne-au permis să efectuăm o analiză comprehensivă a procesului de vaccinare împotriva infecției rotavirale în țara noastră în ultimii 8 ani (anii 2012-2020). Astfel, am acumulat toate informațiile relevante începând de la lansarea campaniei de vaccinare împotriva rotavirusului în anul 2012.

În special, am analizat datele din formularul 6 referitoare la dinamica pe mai mulți ani a acoperirii vaccinale cu dozele de vaccin rotaviral, precum și nivelurile de acoperire vaccinală în diferite teritorii administrative. Scopul acestei analize a fost să identificăm eventuale corelații pozitive sau negative între nivelul acoperirii vaccinale și incidența bolii, în special în funcție de regiunea administrativă.

Prin colectarea și analiza acestor date, ne-am propus să obținem o imagine de ansamblu asupra eficacității campaniilor de vaccinare și să evaluăm impactul lor în controlul infecției rotavirale. Rezultatele obținute stau la baza elaborării de recomandări și strategii viitoare în vederea îmbunătățirii procesului de vaccinare și prevenire a acestei afecțiuni în țara noastră. De asemenea pentru a realiza obiectivul numărul 2 al prezentei teze a fost realizat un studiu de caz-control în vederea evaluării și estimării eficacității vaccinării. Pentru atingerea obiectivelor acestei componente a cercetării noastre, am determinat eficacitatea vaccinării împotriva infecției rotavirale în contextul implementării acesteia în calendarul de vaccinări, cu evaluarea eficacității în situații specifice și determinarea eficienței în monitorizarea tulpinilor circulante de rotavirus. Designul cercetării în acest caz este prezentat mai jos.

**Pentru determinarea 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% ( $P_1=0,8$ )

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

$Z_{\alpha}$  – valoarea tabelară. Când „ $\alpha$ ” – pragul de semnificație - 5%, atunci coeficientul  $Z_{\alpha}=1,96$   
 $Z_{\beta}$  – valoarea tabelară. Când „ $\beta$ ” – puterea statistică a comparației - 0,05, atunci coeficientul  $Z_{\beta}=1,65$

Formula utilizată în evaluarea eșantionului de cercetare [138], ținând cont de specificul și complexitatea studiului, a fost modificată 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 (raportul cotelor 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.

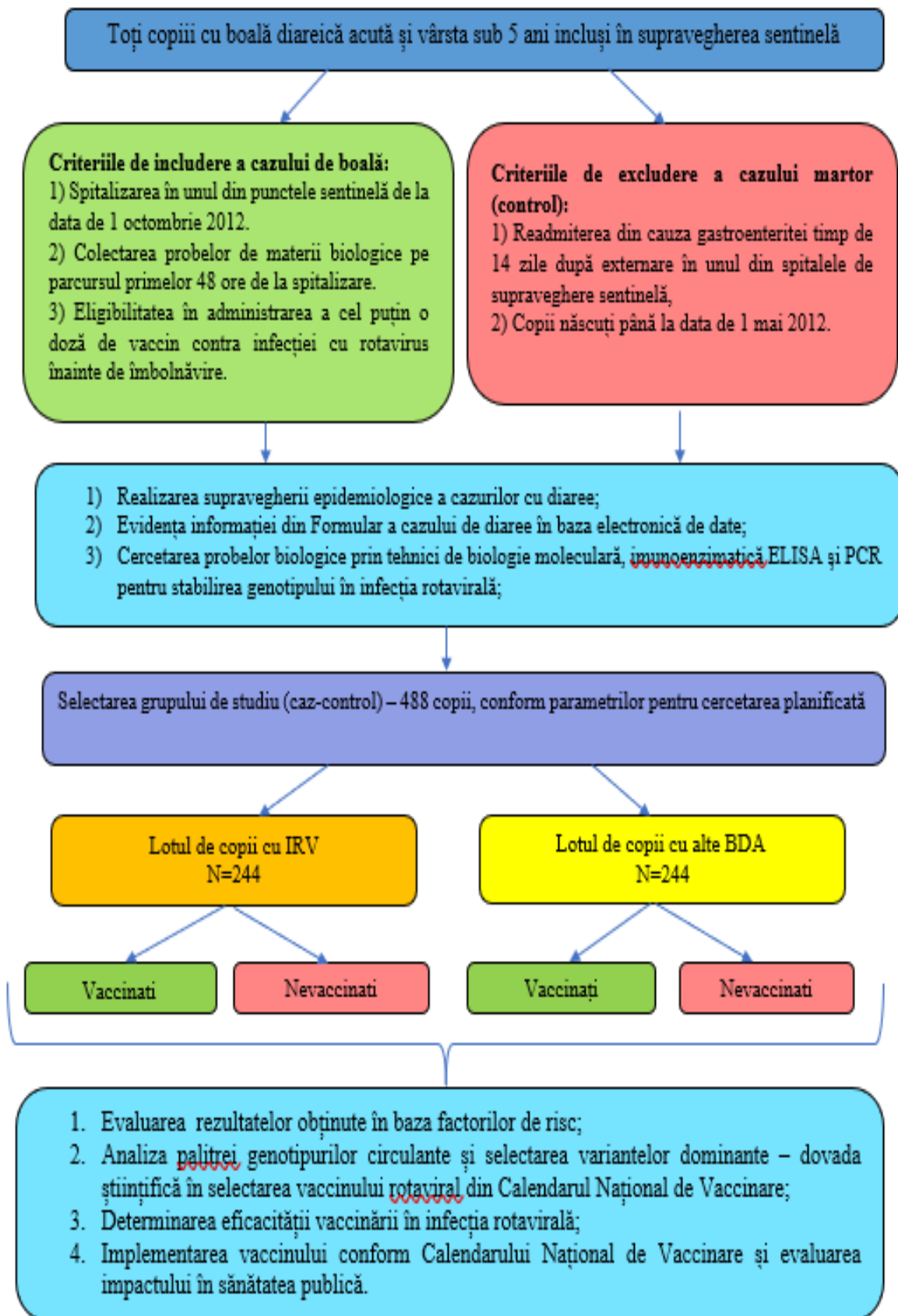
Introducerea acestor parametri în calculul din Programul EpiInfo 7.2.2.6, au determinat necesitatea veridică a mărimii lotului de cercetare, care a constituit 488 cazuri în studiul caz-control cu probabilitatea de 2,38% de neincluere a subiecților.

Eficacitatea vaccinului măsoară reducerea proporțională a cazurilor în rândul persoanelor vaccinate. Eficacitatea vaccinului este utilizată atunci, când un studiu este efectuat în condiții ideale, de exemplu, în timpul unui studiu clinic. Eficacitatea vaccinului este utilizată atunci când un studiu este efectuat în condiții tipice de câmp (adică, mai puțin decât perfect controlate) [139].

$$\frac{\text{Riscul în rândul grupului nevaccinat} - \text{Riscul în rândul grupului vaccinat}}{\text{Riscul în rândul grupului nevaccinat}}$$

**Rata de risc** este un instrument de măsurare a frecvenței apariției unui anumit eveniment într-un grup și într-o perioadă definită de timp, în comparație cu frecvența acestuia în alt grup.

Pentru studierea eficacității implementării vaccinului Rorarix în țară am întreprins un studiu epidemiologic observațional, analitic de caz-control clinico-epidemiologic a cărui desing este prezentat mai jos (Figura 2.1).



**Figura 2.1. Desingnul studiului caz-control**

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. Cazurile pentru studiu au fost identificate prin intermediul supravegherii active efectuate de Centrul Național de Sănătate Publică, în conformitate cu protocolul standard al Organizației Mondiale a Sănătății privind supravegherea sentinelă în infecția cu rotavirus [69].

În cadrul staționarului, am utilizat definiția de caz standard conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 252 din 20.06.2008 pentru supravegherea sentinelă în baza Regulamentului OMS [69].

**Gastroenterita**, în cadrul acestui studiu, este definită ca o afecțiune acută cu diaree, caracterizată prin prezența a cel puțin 3 scaune lichide (cu caracteristici de formare diferite decât de obicei) într-o perioadă de 24 de ore. Durata diareei nu trebuie să depășească 7 zile de la momentul spitalizării. Spitalizarea implică ca pacientul să fie internat într-o unitate medicală timp de cel puțin 24 de ore conform formularului de screening pentru înrolarea cazurilor de boală și martor (Anexa 12).

**Criteriile de includere** în studiul de evaluare și estimare a imunizării pentru cazurile de boală cu gastroenterită rotavirală sunt următoarele:

1. Spitalizarea înuna din Instituțiile Medico-Sanitare Publice menționate din motive de gastroenterită după data de 1 octombrie 2012.
2. Colectarea probelor de biologice (materii fecale) în primele 48 de ore de la spitalizare.
3. Eligibilitatea pentru a primi cel puțin o doză de vaccin contra infecției cu rotavirus înainte de a se îmbolnăvi, respectând următoarele condiții:
  - a) Nașterea după data de 1 mai 2012.
  - b) Vârsta mai mare de 8 săptămâni la momentul apariției gastroenteritei cauzate de rotavirus.

**Criteriile de excludere** a cazului de boală din studiul caz-control sunt:

1. Readmiterea într-un spital sentinelă din cauza gastroenteritei în decurs de 14 zile după externare.
2. Achiziționarea unei infecții nosocomiale.
3. Copiii născuți înainte de data de 1 mai 2012 sau care au avut înregistrată o gastroenterită cauzată de rotavirus la o vârstă mai mică de 8 săptămâni.

Aceste măsuri ne-au permis să colectăm datele necesare pentru a analiza și compara cazurile de diaree asociate cu rotavirusul și grupul martor. Astfel, am putut investiga factorii de risc și de protecție, precum și asocierile între expunerea la rotavirus și dezvoltarea bolii. Rezultatele obținute ajută la înțelegerea și gestionarea eficientă a infecției cu rotavirus în scopul reducerii incidenței și impactului său asupra sănătății copiilor.

Pentru a obține informații despre vaccinarea împotriva infecției rotavirale, am utilizat documentația medicală a copiilor, cum ar fi Formularul 112/e (carte de dezvoltare a copilului), înregistrările din cabinetele de vaccinare sau alte documente ce atestă dacă pacientul a fost vaccinat sau nu, cum ar fi ”Formularul de evidență a cazului de diaree în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă” (Anexa 9). În cazul lipsei acestor date au fost contactate activ Centrele Medicilor de Familie la deservirea cărora se află pacienții internați pentru a obține datele cu referire la vaccinare.

### ***2.1.3. Estimarea capacității rețelei de laborator pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale***

În cadrul prezentei teze, ***obiectivul numărul 3*** este reprezentat de ***studiul funcționării rețelei de laborator pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale***. 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.

Chestionarul elaborat conține un total de 33 de întrebări, grupate în categorii relevante pentru evaluarea funcționării laboratoarelor, inclusiv date generale, informații despre personalul de laborator, managementul informațional, controlul calității și acreditării, precum și datele despre investigațiile specifice desfășurate în cadrul acestor laboratoare. În elaborarea chestionarului, am acordat o atenție deosebită aspectelor legate de infecția rotavirală, astfel încât să obținem informații relevante și specifice pentru acest domeniu.

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-ea fost distribuit chestionarul, asigurând astfel o acoperire completă a eșantionului de studiu.

Analizând răspunsurile primite de la conducătorii laboratoarelor, am identificat posibile lacune sau necesități în ceea ce privește infrastructura, dotarea tehnică, personalul și protocoalele de lucru. Aceste informații ne-au permis să propunem îmbunătățiri și soluții specifice, vizând dezvoltarea și consolidarea rețelei de laborator pentru a asigura o supraveghere epidemiologică eficientă a infecției rotavirale.



Studiul funcționării rețelei de laborator a constituit o etapă esențială în abordarea obiectivului nostru și a contribuit la înțelegerea contextului actual al laboratoarelor implicate în supravegherea infecției rotavirale. 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 numărul 4 "Evaluarea rezultatelor supravegherii sentinelă a infecției rotavirale"** 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, implementată în Republica Moldova în rândul copiilor cu vârsta până în 5 ani, reprezentând un studiu parțial.

Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă a fost desemnat drept instituția responsabilă de organizarea supravegherii și diagnosticului de laborator pentru implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă a infecției rotavirale.

În conformitate cu protocolul de bază al OMS pentru evaluarea impactului gastroenteritelor cauzate de rotavirusuri, s-a utilizat o metodologie de supraveghere epidemiologică prospectivă a cazurilor de gastroenterită acută gravă la copiii cu vârsta de până la 5 ani internați în spital (Anexa 15). Toți copiii cu vârsta de 5 ani și mai puțin, care au fost spitalizați pentru tratamentul diareei, pentru o perioadă de cel puțin 24 de ore, au fost incluși în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă [69]. Pentru fiecare copil, s-a completat un formular de înregistrare a cazului de diaree, care a inclus informații demografice, clinice și de laborator. Formularul de evidență a cazului de diaree în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă este prezentat în anexa 9. Acest formular a fost aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 252 din 20.06.2008, intitulat "Cu privire la implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă a infecției rotavirale în Republica Moldova".

Definiția de caz standard de infecție rotavirală utilizată pentru supravegherea epidemiologică sentinelă în cadrul studiului de cercetare a fost următoarea:

Copil de vârsta mai mică de 5 ani (mai puțin de 60 luni) și prezența diareei acute, cu durată nu mai mare de 7 zile (7 zile inclusiv) și nu mai puțin de 3 ori/zi. Spitalizat în staționar din cauza diareei [67]. Criteriile de includere și excludere din cadrul studiului sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă în infecția cu rotavirusuri sunt parte a desingnului studiului de față, fiind prezentate mai jos.

<b><u>Criteriile de includere:</u></b>	<b><u>Criteriile de excludere:</u></b>
1) Vârsta copilului de până la 5 ani (60 luni)	1) Vârsta copilului mai mare de 5 ani
2) Prezența diareei acute	2) Prezența diareei acute
3) Spitalizarea pe motiv de diaree	3) Durata diareei peste 7 zile
4) Durata diareei nu depășește 7 zile la momentul spitalizării.	4) Spitalizare mai puțin de o zi (24 ore).
5) Acordul informat al îngrijitorului	5) Dezacordul îngrijitorului

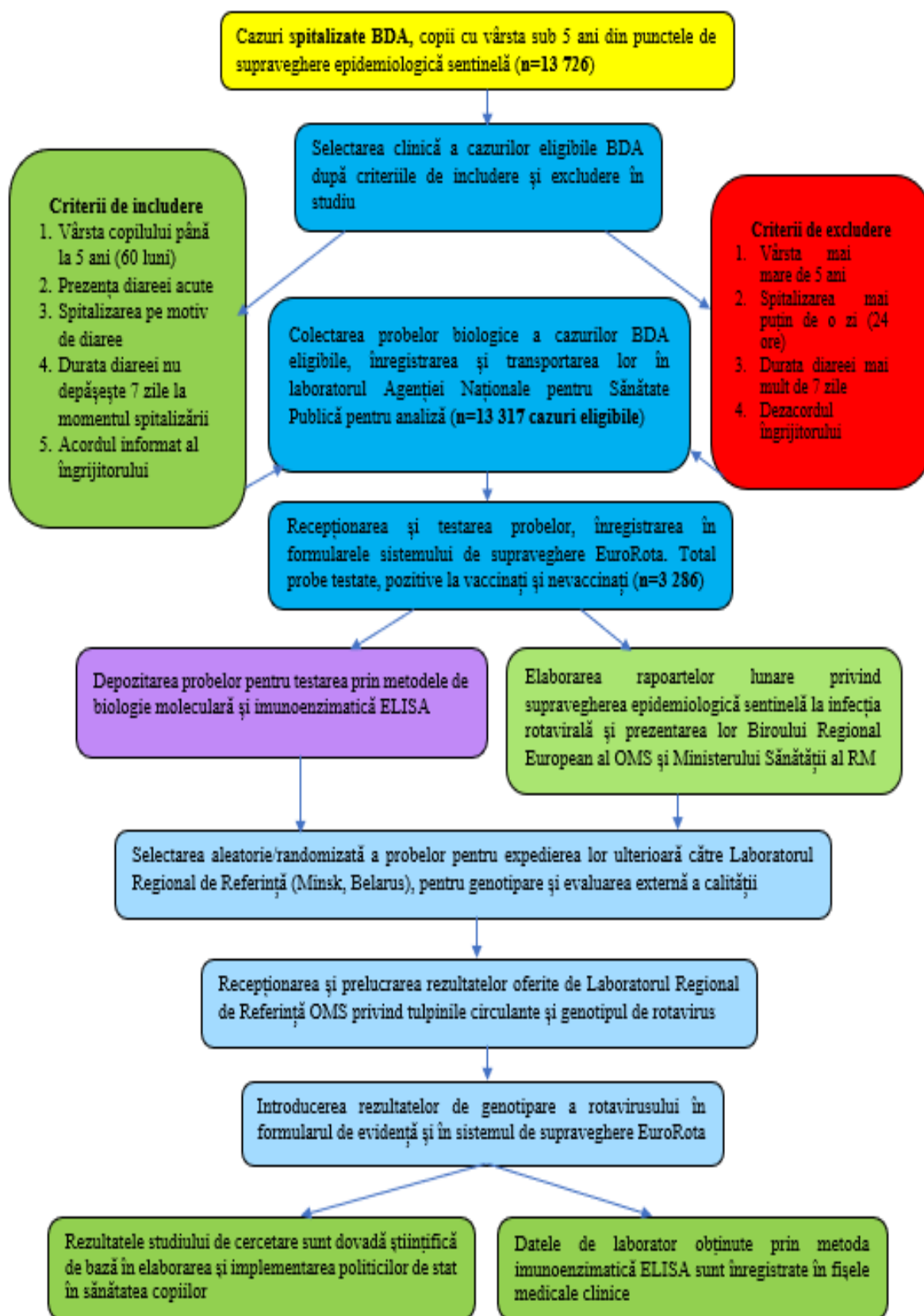
Pentru a calcula numărul pacienților incluși în supraveghere conform definițiilor standard și criteriilor de includere, am analizat datele din Registrul de evidență al secției de internare, Registrul de înregistrare a bolnavilor din ambele clinici implicate în supravegherea sentinelă și Registrul de înregistrare a cazurilor incluse în supraveghere. Numărul copiilor incluși în supraveghere în fiecare săptămână a fost înregistrat în formularul corespunzător.

Pentru determinarea numărului de cazuri incluse în sistemul de supraveghere epidemiologică, ne-am bazat pe Registrul de înregistrare a cazurilor și pe formularele de evidență a cazurilor cu diaree din documentația de înregistrare a supravegherii epidemiologice în spital. Numărul copiilor incluși în supraveghere în fiecare săptămână a fost introdus în rubrica corespunzătoare a formularului. La sfârșitul fiecărei luni, am adunat datele săptămânale și le-am înregistrat în rubrica corespunzătoare pentru a obține numărul total de copii incluși în supraveghere pe durata lunii respective. Prima zi a fiecărei luni a fost considerată începutul săptămânii, iar ultima zi a fost considerată sfârșitul săptămânii. De aceea, prima și ultima săptămână pot fi incomplete (mai puțin de 7 zile). La sfârșitul fiecărei luni, am prezentat formularul "Monitoringul săptămânal al datelor supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale" coordonatorului național.

Conform regulamentului, prelevarea probelor biologice (mase fecale) s-a efectuat imediat după spitalizare, în decurs de 24-48 de ore. În acest proces, nu am admis colectarea probelor cu ajutorul tampoanelor rectale sau a anselor pentru colectare, și nu am recurs la congelarea sau decongelarea probelor în timpul păstrării în spital și în laboratorul de colectare-executare.

Un aspect extrem de important a fost utilizarea metodelor neinvazive pentru colectarea probelor, iar rezultatele testării au avut un impact semnificativ asupra procesului de tratament. Copiii care au participat la studiu nu au fost expuși unor riscuri, iar drepturile lor au fost protejate prin întocmirea și semnarea acordului informat de către însoțitorul și/sau îngrijitorul copilului.

Transportul probelor biologice colectate se efectua zilnic, cu excepția zilei de duminică, fiind însoțite de Biletul de trimitere către Laboratorul Microbiologic al Centrului Epidemiologia Bolilor Extrem de Periculoase și Combaterea Bioterorismului (denumirea anului 2014).



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

Numărul unic de identificare este atribuit fiecărui caz de boală inclus în sistemul de supraveghere epidemiologică și reprezintă numărul fișei de observație clinică al pacientului. Acest număr unic de identificare este utilizat pentru marcarea containerului și a tuturor probelor (alicote) de mase fecale, fiind menționat în Biletul de trimitere pentru investigarea virusologică și microbiologică, în Formularul de evidență a cazului cu diaree, în Registrul de înregistrare a cazului și în Lista rezultatelor investigațiilor la rotavirusuri.

Examinarea virusologică și prin biologie moleculară a probelor testate la rotavirus sau efectuat în perioada prevaccinală (a. 2008 – 2012) și postvaccinală (a.2012 – 2020) și sistemul epidemiologic de supraveghere sentinelă a infecției cu rotavirus este parte a Proiectului „Rețeaua Globală de Supraveghere a Rotavirusului” din regiunea Europeană, demarat în țară sub egida Biroului Regional de țară al OMS. Laboratorul Microbiologic al Centrului Epidemiologia Bolilor Extrem de Periculoase și Combaterea Bioterorismului al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă (denumirea anului 2014) a avut un rol crucial în efectuarea investigațiilor de laborator în cadrul implementării sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă pentru infecțiile rotavirale. Acest laborator este acreditat anual de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) prin selectarea aleatorie și utilizarea cifrării probelor, care au fost examinate, verificate prin testarea și controlul calității în Laboratorul Regional de Referință al OMS, Minsk, Belarus. În cadrul laboratorului, 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. Lista de investigații privind flora microbiană a fost extinsă în vederea efectuării examinării de laborator prin metoda imunofermențativă (ELISA) pentru identificarea infecției rotavirale. Laboratorul a efectuat înregistrarea și testarea probelor biologice prelevate de la copii (mase fecale) o dată pe săptămână. Rezultatele testării au fost consemnate în Registrul de evidență a cazurilor de diaree incluse în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția rotavirală (Anexa 10).

Laboratorul a remis Clinicilor incluse în studiu conform protocolului stabilit, rezultatele examenului de laborator. 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.

Supravegherea zilnică în spital a avut ca scop identificarea posibilelor cazuri, prin examinarea registrului de internare a pacienților, participarea la vizitele medicale, completarea formularelor de evidență și colectarea probelor biologice (mase fecale) pentru testare virală, respectând circuitul stabilit pentru probele biologice. Probele biologice (mase fecale) au fost

investigare pentru prezența rotavirusurilor utilizând teste ELISA furnizate de către OMS. Ulterior, probele pozitive au fost analizate pentru determinarea tulpinii virale specifice.

În timpul păstrării în laborator, nu s-a admis congelarea sau recongelarea repetată a probelor biologice (alicate) care au fost transportate către laboratorul de referință regional din Minsk, Republica Belarus, al OMS pentru efectuarea de cercetări complementare prin tehnici de biologie moleculară.

În baza sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă, a fost elaborat un modul pentru prelucrarea datelor acumulate atât în clinică, cât și în laborator. La sfârșitul săptămânii, după finalizarea unui set de investigații utilizând metoda imunofermentativă, datele demografice și clinice au fost comparate cu rezultatele testelor, iar informațiile acumulate pe parcursul săptămânii au fost introduse în baza de date electronică pentru a fi prelucrate local. Datele de laborator obținute sau incluse în fișele de observație clinică au fost completate la momentul internării în spital.

Monitorizarea săptămânală a datelor supravegherii epidemiologice sentinelă a infecției rotvirale s-a realizat cu strictețe, respectând în totalitate cerințele OMS. Datele de supraveghere epidemiologică a infecției rotvirale au fost completate săptămânal cu Formularul de raportare săptămânală în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția rotavirală, conform anexei 11.

Datele colectate în cadrul supravegherii epidemiologice sentinelă a infecției cu rotavirus au fost prelucrate lunar și raportate prin prezentarea raportului de supraveghere epidemiologică sentinelă la Biroul Regional al OMS.

#### ***2.1.5. Elaborarea propunerilor de optimizare a sistemului de supraveghere epidemiologică și control în infecția rotavirală***

Pentru realizarea ***obiectivului numărul 5*** în cadrul tezei de doctorat, am efectuat ***studiul pentru elaborarea propunerilor de optimizare a sistemului de supraveghere epidemiologică și control în infecția rotavirală*** printr-o abordare sistematică și structurată. Metodologia noastră a implicat următorii pași importanți.

În primul rând, am efectuat o analiză sistematică a literaturii de specialitate în domeniul supravegherii epidemiologice și controlului infecției rotvirale. Această revizuire aprofundată ne-a permis să identificăm metodele și practicile existente, ghidurile și protocoalele naționale și internaționale, precum și experiența altor țări în acest domeniu.

Pe baza analizei literaturii din domeniu și a cunoștințelor dobândite, am procedat la evaluarea situației actuale a sistemului de supraveghere și control în infecția rotavirală în

Republica Moldova. Am identificat punctele forte și punctele slabe ale sistemului local de supraveghere epidemiologică, lacunele și nevoile specifice.

Am realizat, de asemenea, consultări cu experți în domeniu, profesioniști din sănătate, decidenți politici și alte părți interesate implicate în supravegherea și controlul infecției rotavirale. Aceste consultări ne-au furnizat perspective diferite și ne-au informat cu privire la diferitele nevoi și cerințe ale sistemului.

Stabilirea obiectivelor de optimizare a fost un alt pas important în procesul nostru de cercetare. Pe baza analizei literaturii de profil și a evaluării situației actuale, am stabilit obiective specifice pe care ne-am propus să le atingem prin optimizarea sistemului de supraveghere și control. Aceste obiective au inclus îmbunătățirea acurateței acumulării și raportării datelor, creșterea acoperirii vaccinale, implementarea unor strategii de intervenție eficiente și dezvoltarea capacității de diagnostic.

Pentru a identifica măsurile concrete de optimizare, am luat în considerare obiectivele stabilite și am evaluat fezabilitatea acestora. Am identificat măsuri specifice care pot fi luate în cadrul sistemului de supraveghere și control, precum revizuirea și actualizarea protocoalelor și ghidurilor existente, perfecționarea instrumentelor de monitorizare și evaluare, consolidarea capacității de diagnostic prin formare și echipamente adecvate, desfășurarea unor campanii de conștientizare și educație publică, printre altele.

În urma identificării măsurilor, am priorizat și planificat implementarea acestora. Am stabilit termenele, responsabilitățile și resursele necesare pentru fiecare măsură, având în vedere resursele disponibile și impactul estimat.

Monitorizarea și evaluarea au fost componente esențiale ale procesului nostru de cercetare. Am dezvoltat sisteme de monitorizare și evaluare pentru a urmări implementarea măsurilor de optimizare și pentru a evalua rezultatele obținute. Aceste sisteme ne-au ajutat să identificăm eventualele probleme sau obstacole în implementare și să facem ajustări pentru a asigura succesul optimizării sistemului de supraveghere și control.

Comunicarea și diseminarea rezultatelor au reprezentat un pas important pentru a împărtăși cunoștințele și propunerile noastre cu comunitatea științifică și părțile interesate. Am utilizat diverse mijloace de comunicare, cum ar fi prezentări la conferințe, publicații științifice și rapoarte tehnice, pentru a asigura o largă diseminare a informațiilor.

În concluzie, abordarea noastră de cercetare pentru elaborarea propunerilor de optimizare a sistemului de supraveghere epidemiologică și control în infecția rotavirală a implicat analiza literaturii, evaluarea situației actuale, consultări cu experți, stabilirea obiectivelor, identificarea măsurilor de optimizare, planificarea implementării, monitorizarea și evaluarea rezultatelor,

precum și comunicarea și diseminarea rezultatelor. Această metodologie ne-a permis să dezvoltăm propuneri concrete și fezabile pentru îmbunătățirea sistemului de supraveghere și control în infecția rotavirală și să contribuim la creșterea eficacității și eficienței acestuia.

## **2.2. Managementul și analiza statistică a datelor**

### ***2.2.1. Supravegherea epidemiologică sentinelă și metodele de laborator utilizate***

Pentru confirmarea etiologiei rotavirale au fost examinate materiile biologice ale pacienților din studiul de cercetare. Investigațiile virusologice au fost efectuate conform ordinului MS nr. 252 din 20.06.2008, în Laboratorul de microbiologie din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (Anexa 8, Anexa 14).

Materialul biologic al tuturor copiilor incluși în studiu a fost examinat virusologic la infecția cu rotavirusuri, cu utilizarea reacției serologice ELISA și evidențierea genotipurilor în reacția de polimerizare în lanț cu ajutorul testului “ProSpecT ROTAVIRUS Kit”, producător - Zhejiang Orient Gene Biotech Co., LTD. Este un test imunoenzimatic calitativ folosit pentru detectarea rotavirusurilor (grupa A) în probele de fecale umane care facilitează diagnosticul gastroenteritei acute. Testul utilizează un anticorp policlonal pentru detectarea proteinelor specifice grupului, incluzând proteina principală a capsidului intern (VP6), prezentă în rotavirusurile din grupa A [74].

Valori de referință: Specificitate test – 96-100%, sensibilitate test – 94-100%.

Limita de detecție a testului ELISA:  $\geq 7 \times 10^5$  particule virale per ml de probă cercetată.

Limite și interferențe. Un rezultat negativ nu exclude infecția. Rezultate fals negative pot să apară în următoarele situații:

- recoltare și/sau transport neadecvat al probei
- congelări/decongelări repetate
- nivel redus al particulelor virale
- păstrare îndelungată a probei la temperaturi neadecvate.

Protocolul prelevării probelor biologice (mase fecale) prevede recoltarea materiilor fecale proaspete, emise spontan, într-un recipient steril cu capac și linguriță pentru fecale, fără mediu de transport, proba fiind stabilă 72 de ore la  $t = 2-8^\circ \text{C}$ . S-au colectat 1,5 – 2 ml materii fecale lichide sau aproximativ 1 gram de materii fecale semioformate, în container cu etanșare ermetică prin folosirea linguriței fixate pe capacul containerului. Containerul a fost etichetat cu datele despre pacient, cu indicarea numărului unic de identificare al cazului. Pentru fiecare specimen colectat s-a completat biletul de trimitere la investigarea microbiologică a probelor biologice cu indicarea numărului unic de identificare.

### **2.2.2. Metode epidemiologice și analiza datelor**

**Colectarea datelor.** Ținând cont de faptul că schema de vaccinare (conform ordinului MS nr. 662 din 28.06.2012) constă în administrarea a două doze de vaccin, a câte 1,5 ml soluție, în studiu majoritatea copiilor au fost vaccinați cu ambele doze, totodată au fost și cazuri puține la număr, în care au fost imunizați doar cu o doză de vaccin. Prima doză se administrează începând cu vârsta de 8 săptămâni (2 luni) de viață ale copilului. Între doze trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni. Astfel, în funcție de statutul imun sugarii din eșantionul de cercetare au fost repartizați în două loturi (lotul de studiu –vaccinați și lotul martor – nevaccinați). Vaccinarea completă (cu două doze de vaccin) s-a constatat la 97,12%, iar 2,88% cazuri au primit doar o doză de vaccin (deoarece aveau vârsta cuprinsă între 2 și 3 luni).

Datele despre cazurile de boală și martor (control) au fost colectate prin completarea formularului pe hârtie în baza formularelor de mai sus, de către noi pentru supraveghere în IMS. Datele despre vaccinare s-au colectat pentru toate cazurile de boală și martor (control), incluse în studiul eficacității vaccinării contra infecției rotavirale. Ele au fost transcrise, copiate din formularele de documentare medicală (fișa de supraveghere clinică, cartela de vaccinare, cartela de supraveghere ambulatorie f.112/e ). Dacă vaccinarea față de rotavirus a inclus seria completă de vaccinare (2 doze sau 3 doze în dependență de vaccinul aplicat), noi am completat formularul respectiv. În cazurile când datele despre vaccinare nu erau disponibile, am obținut datele necesare din instituția la deservirea căreia se află pacientul internat.

O doză de vaccin contra infecției rotavirale s-a considerat relevantă, dacă a fost administrată cu cel puțin 14 zile înainte de data spitalizării pacientului cu rezultat pozitiv la rotavirus.

### **2.2.3. Managementul datelor și analiza statistică**

Datele din studiul științific de cercetare au stat la baza programei de date EuroRotaNet lucrate personal. Rezultatele obținute în urma colectării datelor din studiul de cercetare au fost prelucrate și analizate statistic cu utilizarea programelor software standarde (Epi Info™, Microsoft Excel) și prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

În studiile clinice, în special cele „Caz-Martor”, se folosește Odds Ratio (OR), ce reprezintă raportul între cota de îmbolnăviri la cei expuși și cota de îmbolnăviri la cei neexpuși. Analiza datelor statistice în determinarea eficacității vaccinării s-a calculat utilizând formula: eficacitatea vaccinării =  $(1 - OR) \times 100$ , unde: OR este riscul de a face boala, ajustat la rata de imunizare în rândul cazurilor de boală, în comparație cu cazurile martor (control).

Analiza primară a inclus toate rapoartele verificate ce au oferit informații referitoare la statutul vaccinal al copiilor, care au fost imunizați cu cel puțin o doză în comparație cu cei cărora



nu le-a fost administrată nici o doză. Deoarece numărul cazurilor martor (control) cu rezultate negative au fost inegale, regresia logistică necondiționată pentru grupele de vârstă s-a folosit ca model. În cazul în care statutul vaccinal al copiilor nu a fost cunoscut, acești copii au fost excluși din studiu. Posibil o bună parte din pacienți cu infecție rotavirală cu forme ușoare nu au fost spitalizați pentru că nu s-au adresat după asistență medicală sau au urmat tratament la domiciliu și nu au putut fi incluși în studiul nostru.

## **Concluzii la capitolul 2**

1. Realizarea obiectivelor tezei s-a bazat pe informațiile din: Formularul 2, Formularul 5, studiul de caz-control (488 subiecți), Chestionarul "Evaluarea nivelului de funcționare a rețelei de laboratoare din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică cu privire la posibilitatea diagnosticului infecției rotavirale", 13 317 cazuri spitalizate cu BDA ( 3 286 pozitivi la rotavirus), precum și analiza literaturii de specialitate, evaluarea transversală și în timp a situației în infecția rotavirală, consultări cu experți, monitorizarea și evaluarea rezultatelor.

2. Principalele metode utilizate în realizarea prezentei teze au fost cea epidemiologică, sociologică (chestionare), viursologică și de laborator, ultima fiind realizată prin utilizarea reacției serologice ELISA și evidențierea genotipurilor rotavirale în reacția de polimerizare în lanț PCR. În total au fost investigați 13 317 subiecți și efectuate 13 317 determinări serologice prin metoda imunoenzimatică în fază solidă (ELISA) și 907 probe genotipate prin tehnica de biologie moleculară, reacția de polimerizare în lanț (PCR).

3. Analiza datelor a fost realizată utilizând prelucrarea statistică și computerizată (Epi Info™, Microsoft Excel) a datelor prin metoda de comparație cu calcularea erorilor standard, a intervalelor de încredere, cu aprecierea diferențelor dintre lotul experimental și martor după criteriile „t - Student” și pragul de semnificație „P”, Testul Chi-pătrat ( $\chi^2$ ) cu calcularea eficacității vaccinării în baza raportul șanselor (OR).

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

#### 3.1. Analiza morbidității prin boală diareică acută

În structura bolilor infecțioase boală 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.

Indicii morbidității prin boala diareică acută în populația generală anul 2004 pe țară constituia 294,40 la 100 mii locuitori, dintre care 99,59 la 100 mii locuitori sunt cazuri de etiologie determinată și 194,81 la 100 mii cazuri de etiologie nedeterminată de BDA, fapt care demonstrează dificultățile existente în aprecierea etiologiei și urmare a tratamentului în populația generală. Pe parcursul a 17 ani (perioada anilor 2004 – 2020), indicii morbidității prin boală diareică acută în populația generală au diminuat de 2,2 ori (de la 294,40 la 132,68 la 100 mii locuitori, respectiv).

Indicii morbidității prin BDA de etiologie determinată au diminuat pe perioada de evaluare *de 2,7 ori* (de la 99,59 la 36,79 la 100 mii locuitori); BDA de etiologie nedeterminată în aceeași perioadă a descrescut *de 2 ori* (de la 194,81 la 95,89 la 100 mii locuitori), dar raportul dintre cazurile BDA de etiologie nedeterminate, comparativ cu cele de etiologie determinate s-a menținut la același nivel 2:1 (Tabelul 3.1).

Odată cu implementarea vaccinului antirotaviral au diminuat și indicii morbidității generale prin BDA a populației pe seama diminuării morbidității în rândul copiilor. Anul 2004 este anul de referință în studierea dinamicii BDA de etiologie determinată și nedeterminată. Astfel, în anul 2004 indicele morbidității prin BDA în rândul copiilor cu vârsta de până la 17 ani fiind de 89,59 la 10 mii de copii. În perioada anilor 2004 – 2012, indicele morbidității prin BDA la copii este în creștere constantă, de la 89,59 la 172,08 la 10 mii, deci se atestă o creștere de 1,92 ori a BDA. Dacă în anul de referință indicii morbidității prin BDA de etiologie nedeterminată era 57,60, atunci indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată a constituit 31,99 la 10 mii, ceea ce prezintă o creștere comparativă a morbidității nedeterminate de 1,80 ori.

Analiza datelor ne demonstrează că indicele morbidității prin BDA de etiologie nedeterminată printre copii a fost în constantă creștere și către anul 2012 a constituit 98,46 la 10 mii de copii, ceea ce reprezintă o creștere de 1,70 ori. Indicele morbidității prin BDA de etiologie

determinată în anul de referință, constituia 31,99 la 10 mii, care în comparație cu indicele cazurilor de etiologie nedeterminată (57,60) este în diminuare de 1,80 ori.

**Tabelul 3.1. Morbiditatea prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în populația generală pe țară**

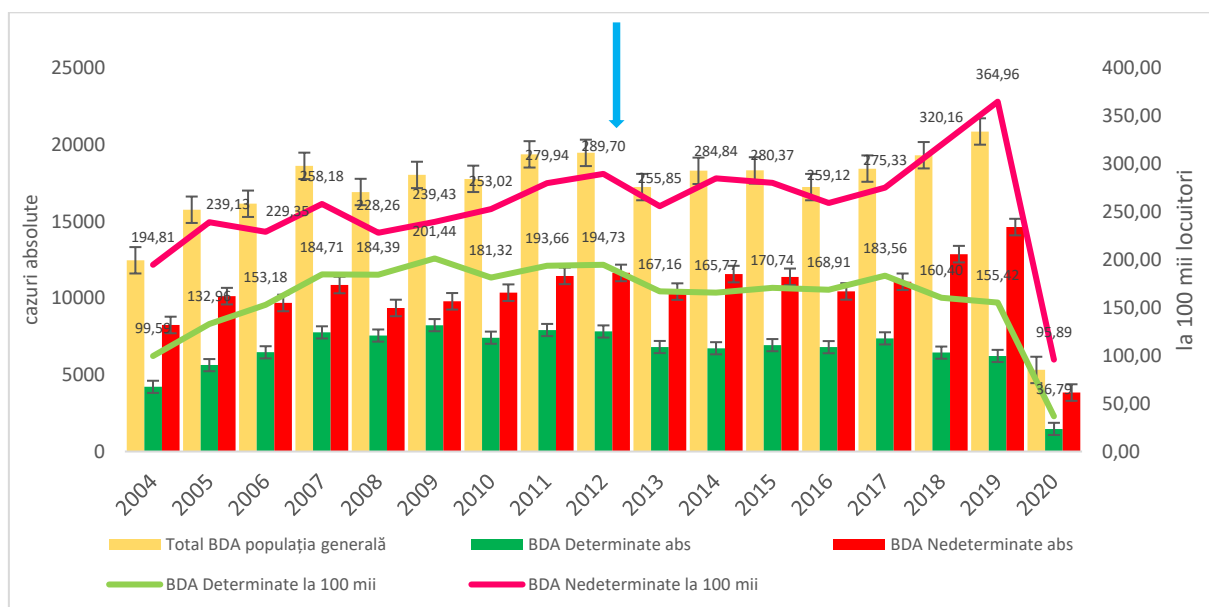
Anii	Total	BDA Determinate				BDA Nedeterminate			
		abs	100 mii	M±m	%	abs	100 mii	M±m	%
2004	12469	4218	99,59	9,77	33,83	8251	194,81	13,37	66,17
2005	15764	5633	132,96	11,20	35,73	10131	239,13	14,66	64,27
2006	16155	6469	153,18	11,97	40,04	9686	229,35	14,39	59,96
2007	18626	7768	184,71	13,05	41,71	10858	258,18	15,17	58,29
2008	16921	7561	184,39	13,06	44,68	9360	228,26	14,38	55,32
2009	18034	8240	201,44	13,60	45,69	9794	239,43	14,70	54,31
2010	17779	7422	181,32	12,96	41,75	10357	253,02	15,06	58,25
2011	19376	7923	193,66	13,35	40,89	11453	279,94	15,74	59,11
2012	19471	7827	194,73	13,40	40,20	11644	289,70	16,00	59,80
2013	17241	6813	167,16	12,48	39,52	10428	255,85	15,14	60,48
2014	18302	6733	165,77	12,43	36,79	11569	284,84	15,87	63,21
2015	18328	6937	170,74	12,61	37,85	11391	280,37	15,76	62,15
2016	17242	6804	168,91	12,55	39,46	10438	259,12	15,23	60,54
2017	18447	7379	183,56	13,04	40,00	11068	275,33	15,65	60,00
2018	19318	6448	160,40	12,25	33,38	12870	320,16	16,70	66,62
2019	20866	6232	155,42	12,07	29,87	14634	364,96	17,65	70,13
2020	5320	1475	36,79	6,02	27,73	3845	95,89	9,60	72,27

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

Până în anul 2012 indicele morbidității de etiologie nedeterminată a crescut de 1,70 ori (de la 57,60 la 98,46 la 10 mii). În paralel crește și indicele morbidității BDA de etiologie determinată la copii - de la 31,99 la 73,62 la 10 mii ceea ce reprezintă o creștere de 2,3 ori pe perioada de referință. Indicele morbidității determinate în perioada de referință (anii 2004 – 2012) este în creștere constantă 2,3 ori de la 31,99 la 10 mii până 73,62 la 10 mii în 2012.

Din anul 2012, odată cu implimentarea vaccinului rotaviral observăm o diminuare a incidenței indicelui morbidității generale de 3,65 ori din contul diminuării BDA la copii (de la 484,43 la 10 mii în anul 2012, la 132,68 la 10 mii în anul 2020, fapt determinat și de reducerea diagnosticării cazurilor din cauza pandemiei COVID-19). În paralel observăm în timp scăderea semnificativă a indicelui morbidității prin boală diareică acută de etiologie determinată și nedeterminată. După împlimentarea vaccinului rotaviral, morbiditatea prin BDA de etiologie determinată a scăzut de 5,29 ori (de la 194,73 la 10 mii până la 36,79 la 10 mii), iar BDA de etiologie nedeterminată de 3,02 ori (de la 289,70 la 10 mii în 2012 la 95,89 la 10 mii anul 2020. Pe toată perioada de referință s-a dovedit că indicele morbidității prin boala diareică acută de

etiologie nedeterminată a predominat față de indicele morbidității prin boala diareică acută de etiologie determinată *de 1,95 ori* (în 2004) și indicele morbidității BDA nedeterminate față de indicele BDA determinate în anul 2020 *de 2,60 ori*. Este necesar de a căuta soluții de îmbunătățire a situației de creștere a ponderii morbidității determinate în populație și, în special, printre copii.



**Figura 3.1. Incidența prin BDA a morbidității populaționale de etiologie determinată și nedeterminată în perioada pre- și postvaccinală (100 mii locuitori).**

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

În Figura 3.1 observăm diminuarea în timp a indicilor morbidității generale a populației prin BDA, atât prin cifre absolute, cât și morbiditatea la 100 mii locuitori a BDA de etiologie determinată și nedeterminată pe perioada pre și postvaccinală, care sunt veridice statistic. Diminuarea în timp a indicelui morbidității prin BDA la persoanele adulte influențiază nivelul morbidității în populația de copii. Interacțiunea este multidimensională și interacționează între ele, din acest considerent diminuarea morbidității infecțioase la copii prin boala diareică acută conduce indirect la diminuarea morbidității infecțioase în rândul persoanelor adulte și vice-versa. Acest fenomen este dovada incontestabilă de eficiență a vaccinării asupra sănătății infecțioase în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani. Este un fapt semnificativ de important pentru studiul nostru de cercetare la primă etapă de studiu, unde găsim argumente veridice de impact vaccinal asupra sănătății copiilor.

### 3.2. Aspecte actuale în boala diareică acută prin infecția cu rotavirusi în populația de copii

Creșterea semnificativă a incidenței infecției cu rotavirusuri în rândul copiilor în ultimii ani, a atins proporțiile unei probleme medico-sociale din cauza impactului major asupra sănătății

copiilor, prin prisma mai multor aspecte: complicațiile grave ale infecției rotavirale inclusiv, sindromul toxiinfecțios și de deshidratare, din cauza cărora, în cele mai multe cazuri, copiii necesită spitalizare. Polimorfismul manifestărilor clinice, evoluând de la manifestări clinice digestive tipice până la simptome extradigestive, condiționează tergiversarea diagnosticului diferențial cu alte etiologii ale gastroenteritelor la copii care necesită spitalizare, în majoritatea cazurilor fiind supuși terapiei perfuzionale.

Depistarea precoce a infecției rotavirale la copii la toate vârstele, cu minimizarea numărului de cazuri, prin combinarea simptomatologiei în debut cu rezultatele investigațiilor paraclinice, cu scopul evitării apariției complicațiilor grave, constituie o problemă majoră în sănătatea copiilor din țară în contextul bolii diareice acute. Boală diareică acută provocată de rotavirusuri constituie un motiv ce a stat la baza inițierii studiului de cercetare, cu atât mai mult, cu cât există oportunitatea de comparare a datelor și pe perioada prevaccinală și postvaccinală la nivel de țară.

Analizând morbiditatea prin infecția cu rotaviruși în rândul copiilor cu vârsta 0-17 ani pe perioada de cercetare (anii 2004 – 2020), observăm o creștere constantă a morbidității prin această infecție până la implementarea vaccinului Rotarix<sup>®</sup>, în anul 2012. Până în anul 2004 nu există date statistice privind infecția cu rotaviruși în structura bolii diareice acute, doar cazuri sporadice care se constatau mai mult clinic.

Începând cu anul 2004 până în anul 2007 inclusiv, a fost o înregistrare sporadică a cazurilor de infecție cu rotaviruși. Odată cu implementarea supravegherii epidemiologice sentinelă și control al infecției cu rotavirus în anul 2008, se observă o creștere treptată a morbidității determinate prin infecția rotavirală. Către anul 2012 observăm un apogeu de înregistrare a acestei infecții, având o creștere semnificativă, *de 40 de ori mai mare*, comparativ cu anul 2004. În perioada postvaccinală (anii 2012 – 2020) atestăm o descreștere a indicelui morbidității determinate prin infecția rotavirală (ce diminuează de la 26,07 până la 1,70 cazuri la 10 mii copii, ceea ce corespunde unei diminuări a morbidității prin infecția cu rotavirusuri de *15,34 ori* (Tabelul 3.2).

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. 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, cu interval de încredere și prag de semnificație înalt.

**Tabelul 3.2. 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”

În perioada prevaccinală (anii 2004 - 2012) indicele morbidității generale pediatrice în rândul copiilor cu vârsta de 0-17 ani a crescut de 1,5 ori în dinamica anilor ceea ce demonstrează nu numai lipsa controlului asupra bolii diareice acute, dar și efectul negativ al acestei patologii asupra sănătății copiilor. În același timp în perioada postvaccinală (anii 2012 – 2020) morbiditatea generală pediatrică diminuează considerabil la copii cu vârsta de până la 17 ani, constant și argumentat, ca dovadă a efectului controlului infecției rotavirale și a vaccinării propriu-zise, respectiv de la 172,08 la 10 mii la 43,53 la 10 mii copii (pe perioada anilor 2012 - 2020), *deci de 3,95 ori* în descreștere pe perioada de referință (Tabelul 3.2). Este o dovadă incontestabilă a eficienței vaccinale și a controlului eficace asupra infecției rotavirale în rândul copiilor.

Boala diareică acută de etiologie determinată cu cazuri absolute în populația generală pediatrică pe perioada prevaccinală (anii 2004 - 2012) a avut o creștere considerabilă - de 2,30 ori către anul 2012, comparativ cu perioada inițială a studiului. După implementarea vaccinului rotaviral Rotarix® (anul 2012), BDA cu forme determinate, cunoaște o descreștere constantă

dovedită de datele statistice oficiale la 10 mii copii cu vârsta de 0-17 ani, atestându-se o descreștere a morbidității date de 5,88 ori, comparativ cu perioada anterioară vaccinării.

Datele indică că morbiditatea copiilor prin boală diareică acută (vârsta de 0-17 ani) în perioada prevaccinală (anii 2004-2012) a marcat o creștere de 2,30 ori a entităților prin BDA de etiologie determinată și de 1,70 ori a entităților prin BDA de etiologie nedeterminată (Tabelul 3.2). În pofida faptului că morbiditatea prin BDA de etiologie determinate diminuează aproape de 6 ori în perioada postvaccinală, morbiditatea prin BDA de etiologie nedeterminată descrește numai de 2,73 ori.

**Tabelul 3.3. Indicele morbidității prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată în rândul copiilor cu vârsta de până la 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”

Un aspect important l-a constituit studierea tendințelor indicelui morbidității prin boala diareică acută în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani, unde se regăsește ponderea cea mai mare a acestei patologii. Indicile morbidității generale la această categorie de vârstă pe perioada cercetată demonstrează o creștere a morbidității în perioada prevaccinală de *1,63 ori* și diminuarea constantă a morbidității generale prin BDA în perioada postvaccinală de *9,53 ori*, care este un argument statistic convingător al impactului vaccinal asupra morbidității generale prin BDA anume la această vârstă, când morbiditatea prin boala diareică acută este cea mai

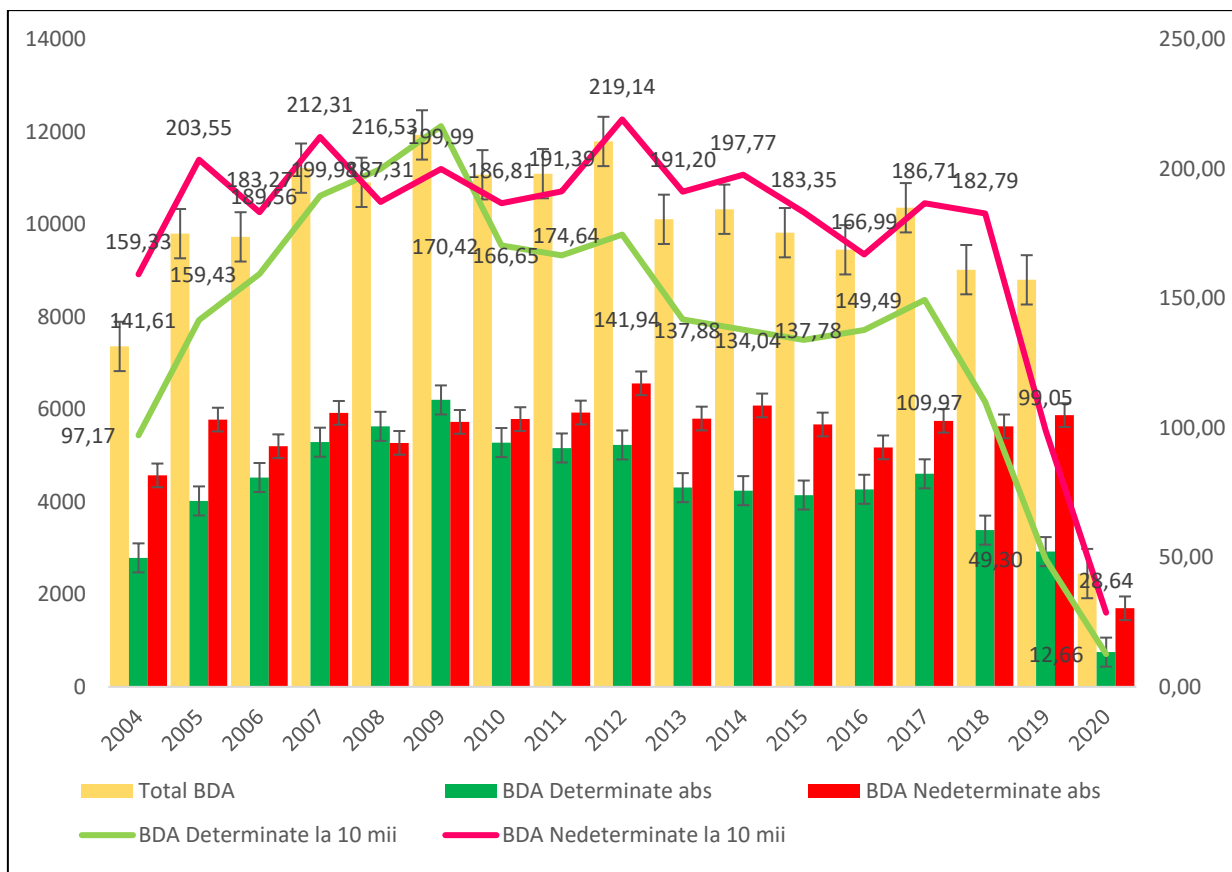
înalță din toată copilăria (Tabelul 3.3). Această perioadă de vârstă constituie așa-numitul grup de vârstă „țintă” în cazul cercetării noastre.

Analizând indicele de morbiditate a copiilor de până la 5 ani prin BDA în perioada prevaccinală (anii 2004-2012), atestăm *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 sentinelă de evaluare și control al acestei infecții. Totodată nu se determină diferențe semnificative statistice între parametrii morbidității prin BDA de etiologie determinată și BDA nedeterminată.

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. Vaccinarea în infecția cu rotavirus s-a introdus în anul 2012. Conform datelor statistice, în *perioada postvaccinală*, morbiditatea prin boală diareică acută de etiologie determinată este *în descreștere considerabilă 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*. Acest rezultat argumentat statistic constituie o dovadă incontestabilă a eficienței vaccinului Rotarix® asupra morbidității în această patologie în grupul-țintă investigat, demonstrând impactul vaccinal benefic la copii cu vârsta de până la 5 ani asupra morbidității grupului bolii diareice acute de etiologie determinate (Tabelul 3.3).

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 indicelui 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. Acest rezultat demonstrează eficiența controlului infecției prevenibile prin vaccinare. Indicile morbidității 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 3.2).



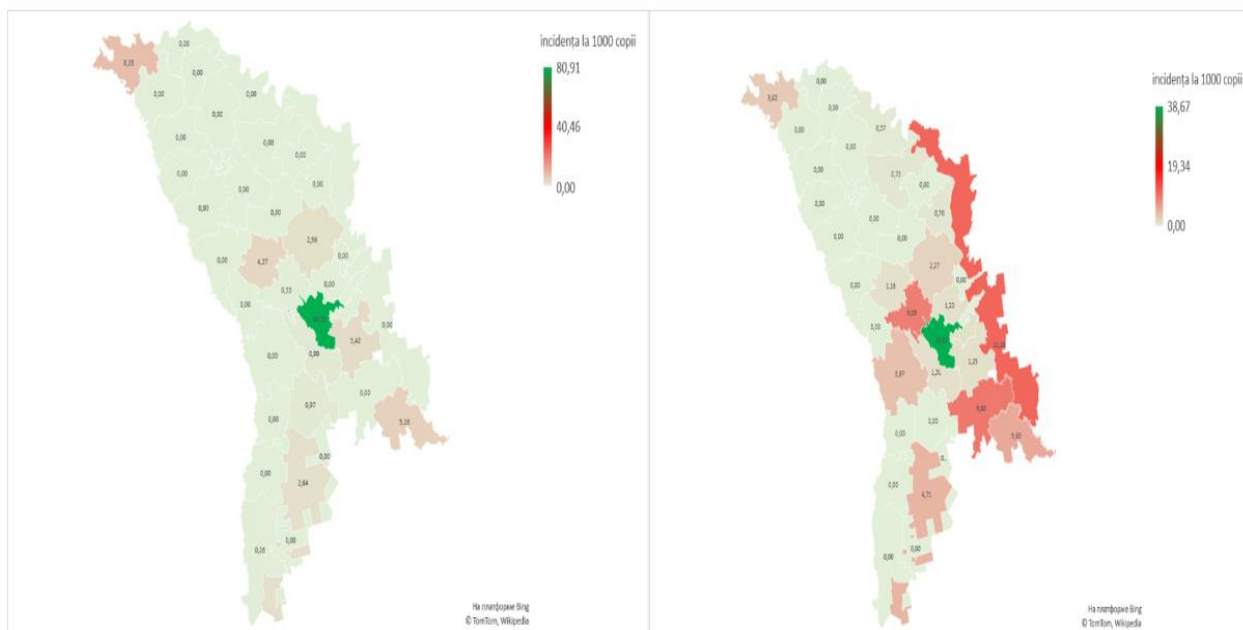


**Figura 3.2. Morbilitatea prin BDA de etiologie determinată și nedeterminată la 10 mii copii cu vârsta de până la 5 ani pe perioada de referință, nivel de republică.**

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

Studiind incidența prin infecția cu rotavirushi în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani în perioada prevaccinală (anii 2004-2012) și postvaccinală (anii 2012-2020) observăm conturarea descifrării etiologice (Figura 3.3) printre copii cu prezentarea realității etiologice pe tot teritoriul țării. Până la implementarea supravegherii sentinelă, în țară rata indicelui morbidității prin infecția cu rotavirus nu era calculată, boala constitua 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 3.3).

În perioada de după implementarea vaccinării observăm însă o delimitare categorică a datelor privind evidența și controlul infecției cu rotavirus între teritoriul în care copiii sunt imunizați cu vaccin rotaviral și cel în care vaccinarea nu s-a acceptat pe perioada studiului nostru. 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 rotavirushi.



**Figura 3.3. Morbiditatea prin IRV în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani în perioada pre-(2004-2012) și postvaccinală (2012-2020).**

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

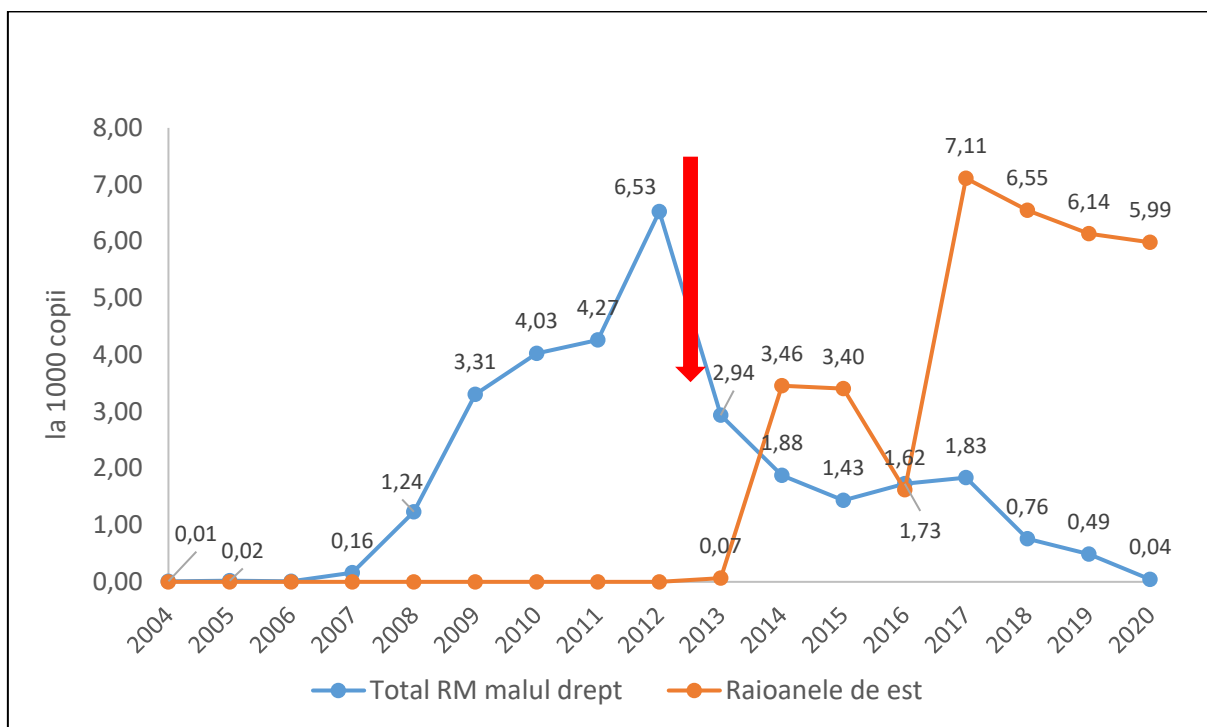
Datele din Figura de mai jos (Figura 3.4) confirmă veridic diminuarea BDA după implementarea vaccinului, în paralel cu diminuarea semnificativă a infecției cu rotavirusi la copii cu vârsta mai mică de 5 ani. În acest context, se demonstrează eficacitatea implementării sistemului de supraveghere sentinelă prin raportarea cazurilor pozitive de infecție rotavirală. De asemenea observăm diminuarea constantă a infecției cu rotavirusuri în toată perioada de cercetare, fapt ce confirmă eficacitatea vaccinării, precum și a supravegherii epidemiologice sentinelă în rândul copiilor.

În grupul de copii cu vârsta de până la 5 ani, morbiditatea prin infecția cu rotavirusuri până în anul 2004 nu s-a calculat, deoarece supravegherea epidemiologică sentinelă nu exista, acest sistem nu era implementat în țară în general, datele fiind raportate numai prin formele statistice tradiționale, în special informația privind infecția cu rotavirusuri (Figura 3.4). Drept urmare, până în anul 2007, datele prezentate grafic privind infecția cu rotavirusuri nu reflectă starea de lucru reală.

Analiza statistică a datelor privind incidența infecției rotavirale în Republica Moldova pe regiuni, inclusiv raioanele de est în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani, evidențiază o diferență considerabilă dintre entități în perioada postvaccinală.

Datorită sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă implementat, morbiditatea prin infecția cu rotavirusi *a diminuat constant în urma vaccinării până la o valoare de 0,04 la 1000 de copii.* În partea de est a republicii observăm *o creștere constantă a indicelui morbidității*

*infecției rotavirale, care este de aproape 7 ori mai mare (5,99 la 1000 de copii), deci o creștere considerabilă a incidenței infecției cu rotavirusuri la copii cu vârsta de până la 5 ani (Figura 3.4), comparativ cu teritoriul unde s-a introdus sistemul de supraveghere sentinelă și vaccinarea împotriva infecției cu rotavirus în rândul copiilor din grupul de risc. Acest fenomen este dovada statistică argumentată a faptului, că raioanele de est rămân un focar de infecție cu rotavirus și o amenințare pentru sănătatea copiilor din restul țării.*

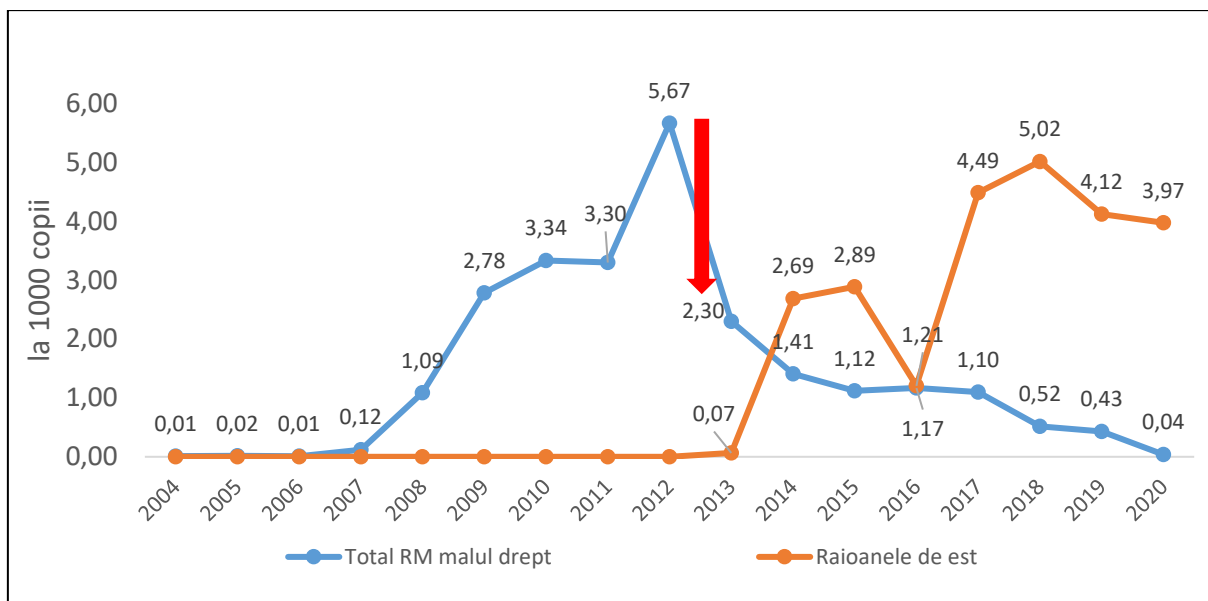


**Figura 3.4. Incidența infecției rotavirale în Republica Moldova în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani (pe regiuni)**

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

Datele demonstrează impactul supravegherii epidemiologice sentinelă asupra dinamicii morbidității prin boală diareică acută manifestată de infecția cu rotavirusuri la copii cu vârsta de până la 5 ani. În teritoriul în care sistemul de supraveghere sentinelă și vaccinarea nu se aplică infecția cu rotavirusi continuă să persiste, constituind un factor de risc în general și în particular pentru cei de până la 5 ani.

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. Ameliorarea situației se poate obține prin implementarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale dar și prin demararea procesului de vaccinare pe întreg teritoriul republicii pentru controlul infecției și diminuarea morbidității prin această infecție.

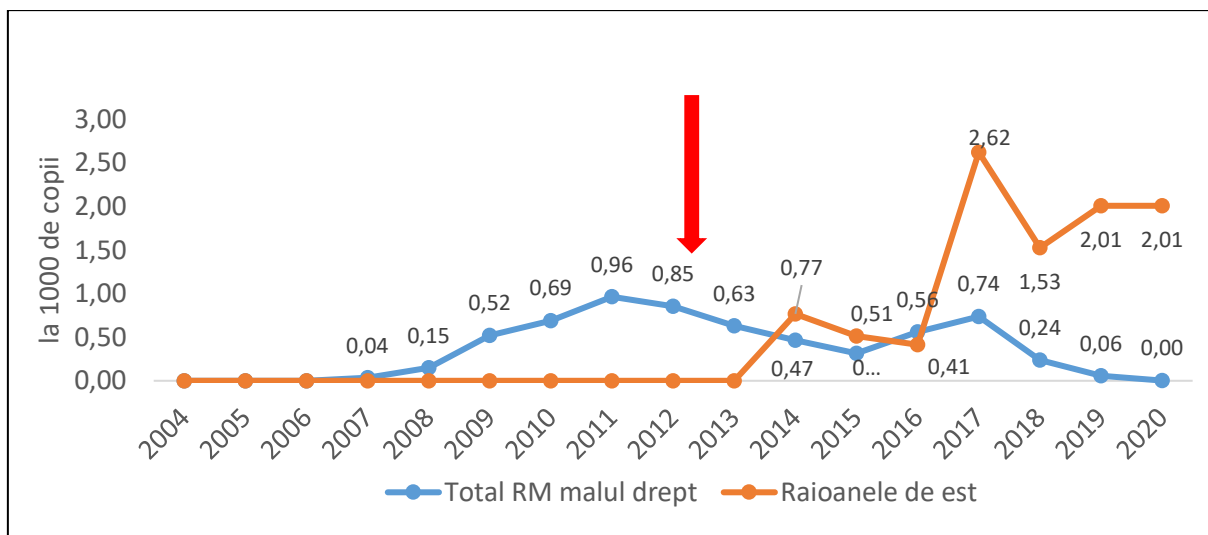


**Figura 3.5. Incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 0-2 ani (pe regiuni)**

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

Datele statistice prezintă diferențe mari a incidenței infecției rotavirale în rândul copiilor și în special în grupul țintă de studiu (copii cu vârsta până la 2 ani), care reprezintă perioada-cheie a procesului de vaccinare cu vaccinul rotaviral. Pe perioada studiului cel mai înalt indice de morbiditate prin infecția rotavirală la copiii de vârsta țintă a raioanelor malul drept a fost detreminat cu 5,67 cazuri la 1000 copii, comparativ cu 5,02 cazuri la 1000 copii în raioanele de est. Aparent lucrurile sunt similare, dar incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 0-2 ani în raioanele de pe malul drept ca urmare a implementării supravegherii sentinelă și a vaccinării a diminuat până la 0,04 cazuri la 1000 de copii), pe când în raioanele de est unde nu a fost implementată supravegherea sentinelă și nici vaccinarea incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 0-2 ani rămâne la cote înalte de 3,97 cazuri la 1000 copii, astfel formând un focar constatnt de infecție cu rotavirusuri pe țară (Figura 3.5).

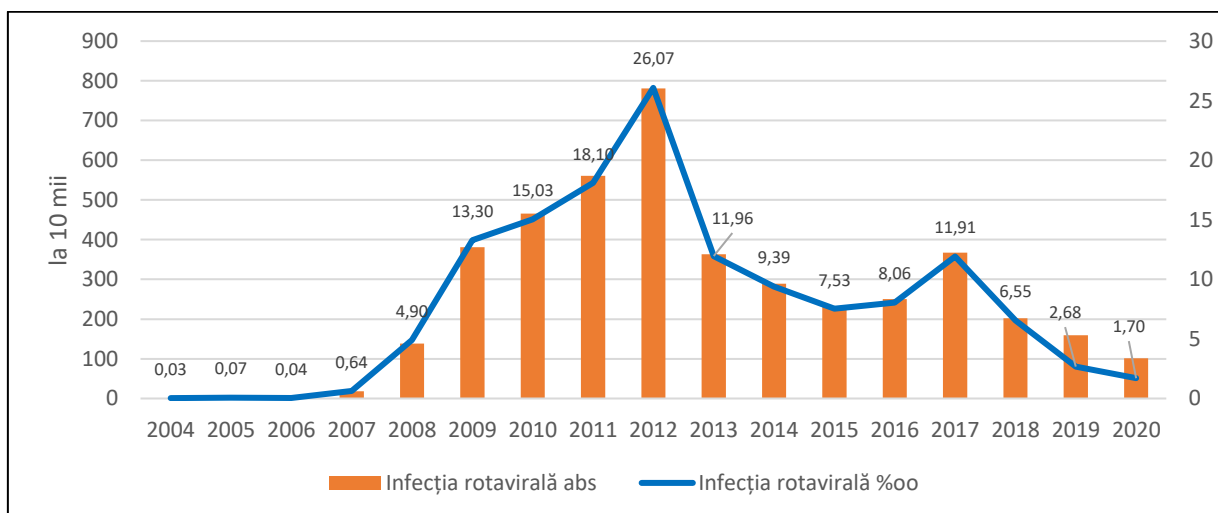
Deci în rândul copiilor sub 2 ani incidența infecției rotavirale este aproape de 4 ori mai mare la copii în teritoriul în care nu s-a implementat vaccinarea rotavirală, față de teritoriul unde a demarat vaccinarea și supravegherea sentinelă a infecției cu rotavirusuri.



**Figura 3.6. Incidența infecției rotavirale în rândul copiilor cu vârsta 3-5 ani (pe regiuni)**

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

Din figurile de mai sus (Figurile 3.4. – 3.6) se poate observa marea diferență a incidenței infecției rotavirale pe țară – în total și pe vârste (până la 2 ani și de la 3 – 5 ani) cu o creștere semnificativă a acestui indice, în total de 14 ori, în raport de teritoriul unde s-a introdus supravegherea sentinelă și cel în care acest sistem nu a demarat. Astfel, în rândul copiilor de până la 2 ani acest indice este de 9,9 ori mai mare, iar în grupul de la 2 – 5 ani de 2 ori mai mare printre copiii nevaccinați față de copiii de aceleași vârste vaccinați contra infecției rotavirale. Acest fapt se datorează monitorizării infecției prin sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă și implementării vaccinului antirotaviral pe majoritatea teritoriului republicii.

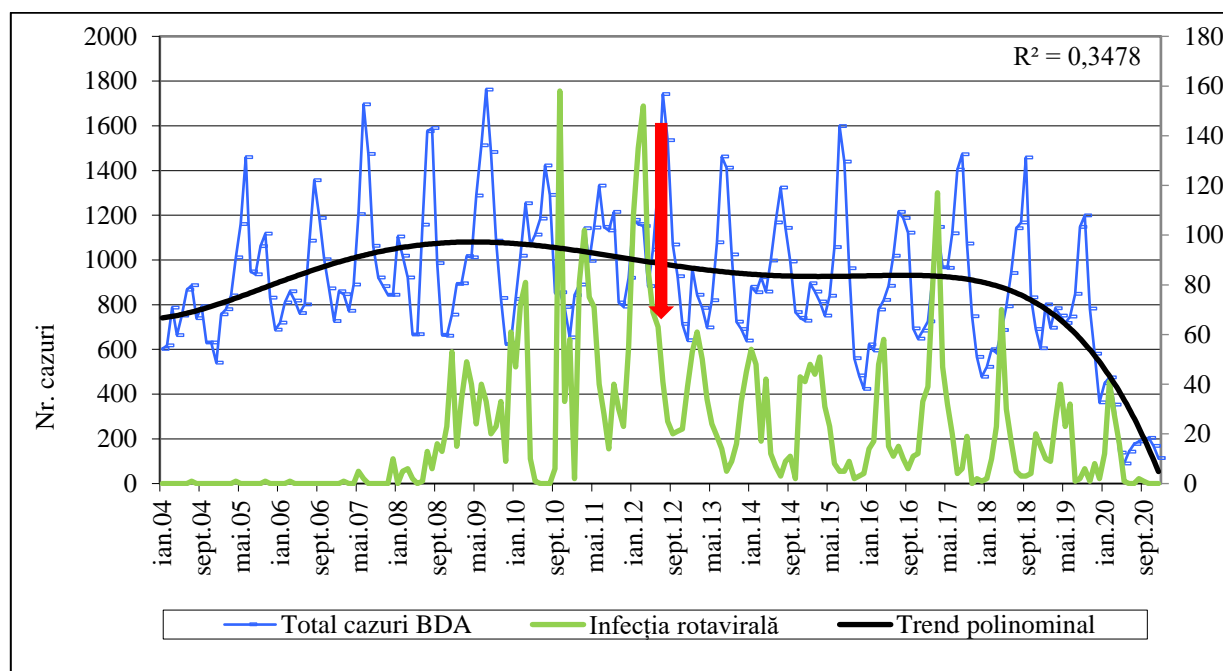


**Figura 3.7. Morbiditatea infecției cu rotavirushi în grupul de vârstă de până la 5 ani în perioada de referință, anii 2004 – 2020 (la 10 mii de copii)**

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

Indicele morbidității prin BDA, în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani, pe perioada anilor 2004-2020 este prezentată în figura 3.8. datele privind locul infecției cu rotavirusi la copii și termenele de supraveghere epidemiologică sentinelă în perioada de referință, denotă clar diminuarea morbidității prin infecția cu rotavirusuri în timp. Rezultatul scontat se datorează eficacității vaccinului selectat în baza detectării varietății genotipurilor circulante în rândul populației de copii.

Un factor important din punct de vedere epidemiologic este supravegherea sentinelă lunară care ne permite a determina perioadele critice de sezon în infecția cu rotavirusuri. În rândul copiilor, această perioadă critică sunt lunile ianuarie-mai ale anului (Figura 3.8). În trendul polinomial pe perioada vaccinării observăm în timp că aceste valori critice au valori tot mai mici odată cu creșterea duratei de supraveghere în cercetarea noastră, fapt ce confirmă necesitatea și eficiența supravegherii epidemiologice în infecția cu rotavirusuri.



**Figura 3.8. Evoluția lunară a cazurilor de boli diareice acute și a infecției rotvirale în rândul copiilor cu vârsta mai mică de 5 ani.**

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

Prin analiza lunară a cazurilor de boli diareice acute și a infecției cu rotavirusi se determină câteva vârfuri de creștere a infecției (ianuarie –aprilie, cu apogeul în luna februarie) pe perioada de sezon cu trend polinomial în descreștere constantă a cazurilor prin boală diareică acută cu referință la infecția cu rotavirusi.

Note de sinteză referitoare la situația epidemiologică generală în boala diareică acută raportată la perioadele pre- și postvaccinală în infrecția cu rotavirusi. Sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă este o oportunitate de monitorizare a infecției cu rotavirusuri pentru a

controla procesul și efectul vaccinării anti-rotavirale. Monitorizarea este poziția-cheie de realizarea vaccinării pe termen scurt și termen lung în diminuarea morbidității și mortalității prin BDA și în special, prin infecția cu rotavirusuri în crearea unei bune baze a sănătății publice în țară. Sunt 2 condiții strict necesare pentru „stăpânirea” controlului asupra infecției cu rotavirus: supravegherea epidemiologică sentinelă și control, completată cu vaccinarea.

### **3.3. Estimarea capacității rețelei de laboratoare în fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotvirale**

Din perspectiva punerii în aplicare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă privitor la infecția cu rotaviruși a fost creat un chestionar de evaluare a nivelului de funcționare a rețelei de laboratoare din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP) pentru a aprecia posibilitatea diagnosticului infecției cu rotaviruși la nivel de teritoriu. Acest chestionar a fost prezentat Consiliului Științific al ANSP spre discuție și aprobare, fapt de confirmare fiind extrasul nr.7 din ședința consiliului științific din data de 22.09.2020 (Anexa nr.2).

Pentru *activitatea rețelei de laboratoare sunt anumite cerințe și criterii de funcționare*. Sondajul a demonstrat, că criteriul de suprafață, în 54,55% (6 laboratoare) dispuneau de locații cu suprafața peste 15 m<sup>2</sup>, în 36,3% (4 laboratoare) cu suprafața până la 15 m<sup>2</sup>, iar în 9,09 % (1 laborator) suprafața constituia până la 10 m<sup>2</sup>. Suprafața disponibilă pentru funcționarea laboratoarelor în testarea de biologie moleculară [145] a biomaterialului în infecția cu rotavirusuri este *insuficientă* în 5 laboratoare (conform standardelor din alte țări, standardul național este în lucru) și *suficientă* în 6 laboratoare chestionate.

Tipul *sistemului de încălzire funcțional* în laborator în perioada rece a anului în 63,64% de cazuri este autonom și funcționează pe bază de gaze naturale; în 36,36% de cazuri pe perioada rece laboratoarele sunt conectate la sistemul centralizat de încălzire.

Pe perioada caldă a anului sunt necesare condiții optime pentru asigurarea bunei funcționări a *sistemului de climatizare a aerului*. Despre disponibilitatea unui sistem funcțional de climatizare a aerului în laborator în perioada caldă a anului au raportat disponibilitatea sistemului funcțional de climatizare a aerului în 72,72% (8 laboratoare) intervievați, iar în 27,28% (3 laboratoare) aceste sisteme lipseau. Deci în 2/3 din laboratoare este asigurată funcționalitatea sistemului de climatizare a aerului.

Criteriului de asigurare *cu personal calificat* în număr suficient corespundeau doar 9,09% laboratoare, restul aveau dificultăți la capitolul personal disponibil. Lipsa cadrelor în sistemul medical se resimte și în sectorul dat. Deficitul de medici microbiologi constituia 60%, de personal cu studii medii - 70% și de personal auxiliar - 30%. Există un deficit de cadre medicale și personal

auxiliar în toate laboratoarele intervievate, dar cel mai grav este acoperirea de numai 40 % personal medical studii superioare și numai 30 % cadre medicale cu studii medii, precum și de personal auxiliar de 70 % fiind o acoperire satisfăcătoare de cadere necalificate. Lipsa de cadre este un impediment serios în realizarea bunei funcționări a rețelei de laboratoare cu privire la posibilitatea diagnosticului calitativ și eficient în infecția rotavirală din teritoriu.. Această situație necesită a fi remediată, deoarece se reflectă și asupra calității procesului de implementare a programelor de sănătate publică.

*Instruirea cadrelor* din aceste laboratoare a inclus cursuri de perfecționare continuă - 100 %, ateliere de lucru - 72,72 % , 36,36 % - conferințe cu program de instruire, la care a inclus și metoda de detectare a antigenului rotaviral. Instruirea cadrelor medicale din cadrul perfecționării are o acoperire satisfăcătoare și corespunde cerințelor.

*Implementarea metodei de detectare a antigenului rotaviral* în laboratoare 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). Condițiile de detectare a antigenului rotaviral sunt posibile de desfășurare în 2/3 din laboratoarele din teritoriu. Acest criteriu ne permite posibilitatea extinderii aplicării metodei de detectare a antigenului rotaviral în rețeaua de laboratoare din cadrul ANSP.

Dotarea cu tehnică de birou este satisfăcătoare. Laboratoarele dispuneau de calculator/laptop, telefon – 100% (11 laboratoare), imprimantă funcțională prezentă doar în 7 entități (63,63%).

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. Dintre programele și softurile utilizate în laboratoare cele mai bine cunoscute sunt: operarea cu poșta electronică, navigator internet, foi de calcul (Excel), procesor de texte (WORD). Cunoștințe de operare cu prezentări grafice (Power Point) numai 90% sau 10 laboratoare dețin, iar în privința sistemelor informaționale (SAE, SIL, etc.) doar 4 laboratoare (36,36 %). Din cele relatate reiese, că competențele de lucru la computer necesită fortificare prin instruiri suplimentare la achiziția abilităților de cunoaștere a soft-urilor necesare în activitate.

Activitatea de înregistrare a probelor recepționate în laborator și evidența activității în toate 11 laboratoare (în 100 %) folosesc registre pe suport de hârtie; în 4 laboratoare (36,36 %) se



utilizează și forma electronică, doar 2 laboratoare ce alcătuiesc 18,18 % operează cu sisteme electronice inovatoare. Este o activitate satisfăcătoare ce ține de utilizarea tehnologiile informaționale în laboratoare ce asigură buna comunicare și funcționare a sistemului de lucru a laboratoarelor.

Ponderea laboratoarelor ce primesc mostre sau tulpini din alte laboratoare pentru indentificare și/sau confirmare constituie 100 % (toate 11 entități). De regulă, aceste laboratoare mai sunt implicate și în alte tipuri de supraveghere epidemiologică, inclusiv: a gripei/IRAS/ IACRS (54,54 %, 6 laboratoare), a meningitei 18,18 % (2 laboratoare), a infecției rotaviruși 18,18 % (2 laboratoare). Nici un laborator din cele incluse în studiu și chestionate nu sunt parte din supravegherea infecției la rujeolă.

Un moment forte și responsabil din sistemul de supraveghere epidemiologică îl constituie *acreditarea laboratorului* de autoritățile competente. Din cele 11 laboratoare de referință 7 (63,64 %) sau mai mult de jumătate *sunt acreditate*, fapt ce asigură o calitate înaltă de activitate. Disponibilitatea unui program de audit intern și extern în laborator se atestă în 90,91 % (10 entități).

*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. Investigarea la antigenul rotaviral este în număr insuficient.

*Cauzele nivelului scăzut de investigare de laborator* a probelor la antigenul rotaviral sunt *costul investigației*, promovarea insuficientă în Instituțiile Medico Sanitare a informației despre capacitatea de testare a laboratoarelor la antigenul rotaviral. În consecință atestăm un nivel minim de solicitare al acestei investigații.

Eficiența activității laboratorului depinde de *buna comunicare între componentele serviciului în cauză*. 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 de a găsi lacunele și a căuta soluții pentru îmbunătățirea fenomenului de comunicare.

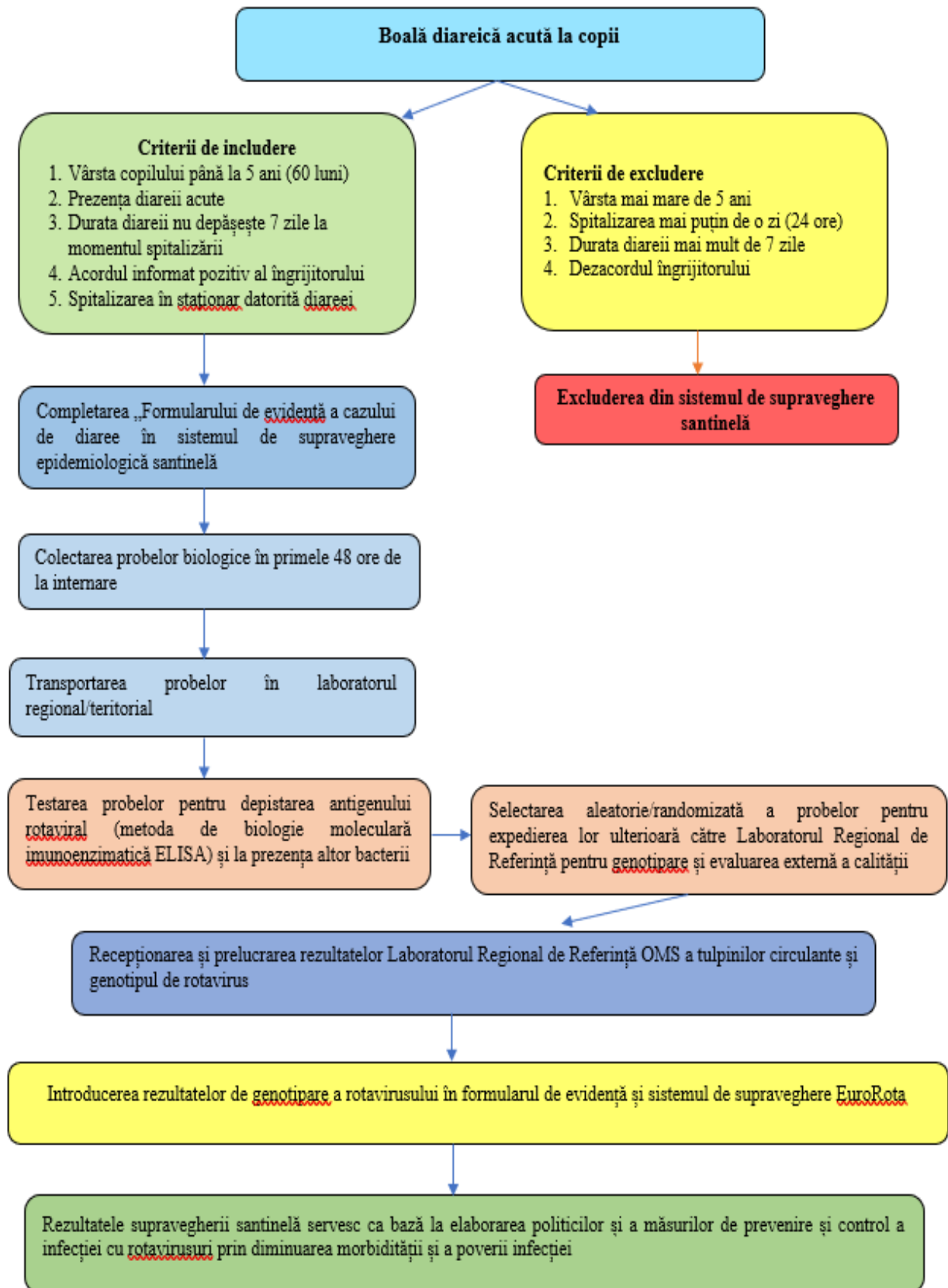
Laboratoarele chestionate sunt implicate în monitorizarea meningitei-18,18% (2 laboratoare), în supravegherea epidemiologică sentinelă a gripei/IRAS/IACRS-54,54% (6 laboratoare) și numai 2 laboratoare fac parte din supravegherea epidemiologică sentinelă în

infecția cu rotaviruși ceea ce corespunde cu 18,18 %, nivel insuficient pentru a atinge performanțe stabile de durată pe termen lung.

De echipamentul necesar și funcțional pentru implementarea detectării antigenului rotaviral dispun 78,78% din laboratoarele chestionate. Personalul acestor laboratoare a fost instruit în mod corespunzător privind metoda de detectare a antigenului rotaviral la 100%, în cadrul cursurilor de perfecționare continuă, ateliere de lucru, conferințe etc. Se impune necesitatea de a extinde rețeaua de supraveghere epidemiologică sentinelă în infecția rotavirală pe întreg teritoriul țării.

Analiza și evaluarea chestionarului în realizarea obiectivului de estimare a capacității rețelei de laboratoare pentru dezvoltarea și fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotavirale au fost scoase în evidență unele carențe. Pentru buna funcționare a sistemului de detectare a antigenului rotaviral este necesară fortificarea pregătirii cadrelor de profil de toate nivelele. Înzestrarea tehnică a laboratoarelor în vederea extinderii spectrului de examinări și în special detectarea genotipului rotaviral este suficientă în teritoriu, cu excepția regiunii în care nu s-a implementat sistemul epidemiologic sentinelă și control al infecției rotavirale. Promovarea posibilităților de investigare, credibilității și siguranței examinărilor, ca dovadă a acreditării internaționale a instituțiilor și cu o bună comunicare dintre actorii interesați în creșterea eficienței și diminuarea morbidității prin infecția rotavirală la copii.

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 rotaviruși”* (Figura 3.9). Acest algoritm poate fi utilizat în activitatea de zi cu zi a laboratoarelor de diagnostic și testare a materiilor biologice în diagnosticarea bolii diareice acute manifestate prin infecția cu rotavirus. Totodată algoritmul poate fi utilizat 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 3.9. Algoritmul de diagnostic și implementare a sistemului epidemiologic de supraveghere sentinelă și control al infecției cu rotavirusi**

**Concluzii.** Note de sinteză referitoare la aspectele epidemiologice ale infecției cu rotavirusuri în boala diareică acută prin analiza generală a morbidității în populația generală și cea pediatrică prin BDA și aspecte actuale în infecția cu rotavirushi în populația de copii, cu estimarea capacității rețelei de laboratoare întru fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotvirale au argumentat și dovedit științific situația dinamicii morbidității prin BDA și IRV.

1. Retrospectiv (perioada anilor 2004-2020) indicii morbidității prin BDA în populația generală a diminuat de 2,2 ori (de la 294,40 la 132,68 la 100 mii populație). Menținându-se același trend în cadrul nozologiilor BDA de etiologie determinată cu diminuare de 2,7 ori (de la 99,59 la 36,79 la 100 mii populație) și BDA de etiologie nedeterminată de 2,2 ori (de la 194,81 la 95,89 la 100 mii populație), raportul constituind de 2:1.

2. În rândul copiilor (0-17 ani) retrospectiv (anii 2004-2020) indicele morbidității prin BDA este în creștere constantă (de la 89,59 la 172,08 la 10 mii copii), constituind 1,92 ori. Menținându-se atât creșterea indecelui morbidității nedeterminată de 1,7 ori (de la 57,60 la 98,46 la 10 mii copii) cele determinate de 2,3 ori (de la 31,99 la 73,62 la 10 mii copii).

3. O dată cu implementarea vaccinului Rotarix<sup>®</sup> (a. 2012) incidența indecelui morbidității generale a diminuat de 3,65 ori, pe contul diminuării BDA la copii (de la 484,43 la 10 mii copii în 2012 față de 132,68 la 10 mii copii în anul 2020), cu scăderea nosologiilor determinate de 5,29 ori (de la 194,73 la 36,79 la 10 mii copii) și nedeterminate de 3,02 ori (de la 289,70 la 95,89 la 10 mii copii). Astfel menținându-se predominarea nosologiilor nedeterminate, obiectiv în favoarea căutării soluțiilor de redresare a situațiilor.

4. Pe perioada anilor 2004-2012 indicele morbidității generale prin BDA în rândul copiilor 0-17 ani este în continuu creștere, de la 31,99 la 10 mii în 2004 până la 73,62 la 10 mii cazuri, ce corespunde cu o creștere de 2,30 ori pe perioada prevaccinală.

5. Pe perioada postvaccinală (aa. 2012 – 2020) indicele morbidității prin BDA la această vârstă a diminuat considerabil (de la 73,62 la 12,51 la 10 mii copii), o descreștere de 5,88 ori în rândul populației generale pediatrice, ca urmare a implementării vaccinului la vârste mici.

6. În populația de copii cu vârsta de 0-5 ani, indicele morbidității prin BDA de etiologie nedeterminată pe perioada prevaccinală atestă o ușară creștere de 1,37 ori, iar în perioada postvaccinală o descreștere de 7,65 ori.

7. La compararea situației epidemiologice pe regiuni în grupul de copii cu vârsta de până la 5 ani o dată cu implementarea vaccinului indicii morbidității prin IRV a diminuat constant în raioanele de pe malul drept până la valoarea de 0,04 la 1000 de copii, comparativ cu raioanele de est unde în aceeași perioadă observăm o creștere de 6 ori (5,99 cazuri la 1000 copii). În rândul copiilor cu vârsta țintă de până la 2 ani, incidența IRV este de aproximativ 4 ori mai mare (3,97

față de 0,04 cazuri la 1000 copii). Această situație din estul țării demarează în absența vaccinării rotvirale și absenței implementării sistemului de supraveghere sentinelă și control.

8. Evaluarea capacității rețelei de laboratoare în fortificarea supravegherii epidemiologice a infecției rotvirale: 2/3 din laboratoare corespund standardelor de detectare a antigenului rotaviral. Acoperirea insuficientă cu personal calificat - (personal cu studii superioare – 60%, studii medii – 70%, auxiliare – 30%). Creșterea calificării cadrelor necesită instruire în utilizarea soft-urilor în activitatea de laborator. Consolidarea colaborării intersectoriale pe segmentul implementării și promovării metodei noi de investigare la infecția rotavirală.

## **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 de până la 5 ani**

OMS coordonează Rețeaua Globală de Supraveghere a Rotavirusului (GRNS, 2008), care reprezintă un grup de spitale sentinelă și laboratoare din 37 de țări, ce efectuează testarea copiilor de până la 5 ani internați în spital cu diaree, pentru a stabili dacă cauza bolii reprezintă infecția rotavirală.

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.

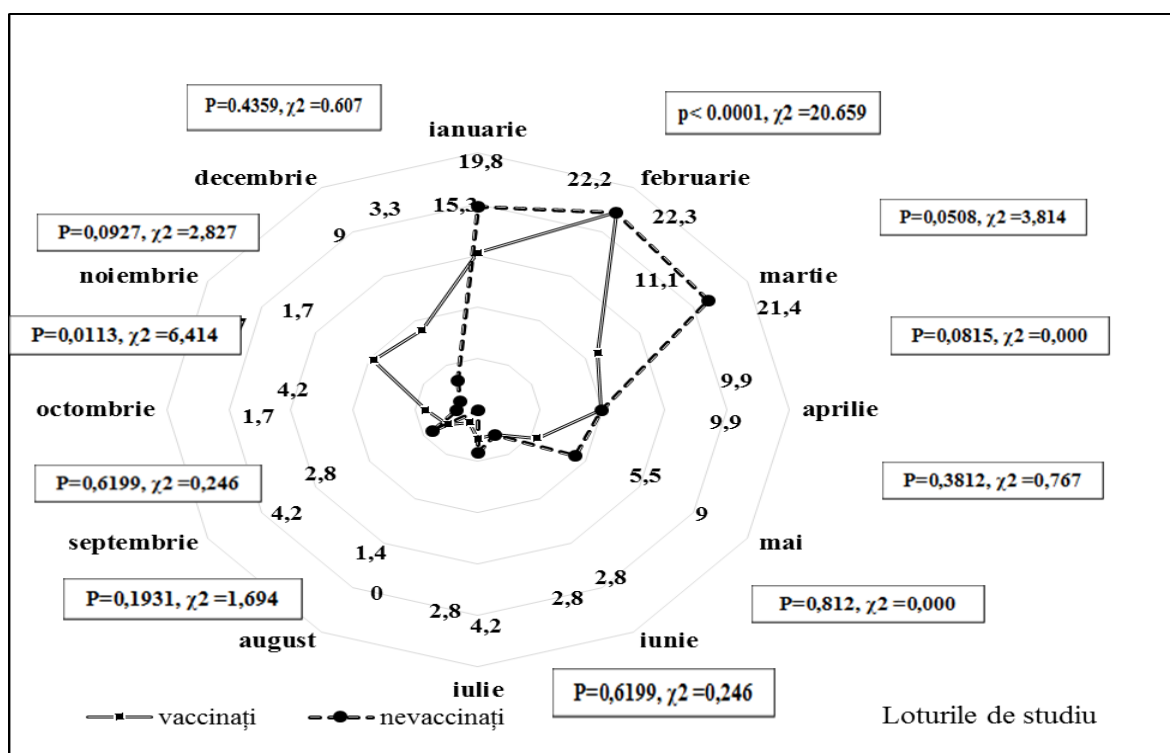
Ponderea infecției rotvirale a constituit 14,7% din totalul cazurilor incluse în supraveghere și a variat în limitele 0-50% în lunile aprilie-octombrie, până la 0-44,4% în perioada sezonieră (noiembrie-martie), deci apogeul acestei infecții îl reprezintă lunile reci ale anului. Infecția rotavirală rămâne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

Vom menționa că 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. Cea mai înaltă incidență a fost înregistrată în mun. Chișinău (3,24 la 100 mii de copii), în mare parte aceștia fiind nevaccinați. Un obiectiv major în supravegherea epidemiologică și controlul bolilor transmisibile este vaccinarea, care condiționează reducerea/eliminarea morbidității prin infecțiile prevenibile prin vaccinare în cazul unei cuprinderi înalte (peste 95%) cu vaccinuri a grupurilor-țintă de populație, inclusiv la indicații epidemice în situații de risc sporit privind îmbolnăvirea și răspândirea infecțiilor. În Republica Moldova, acoperirea vaccinală antirotavirală a constituit 68,6% la copiii cu vârsta până la 1 an.

Investigațiile molecular-genetice s-au efectuat prin denaturarea ARN-ului, urmată de PCR transcriptaza inversă (RT-PCR) folosind kitul “ProSpecT ROTAVIRUS Kit” (producător - Zhejiang Orient Gene Biotech Co., LTD). Drept rezultat am reușit identificarea și secvențierea ARN-ului viral la copiii cu IRV. Secvențierea s-a efectuat separat, ținând cont de statutul vaccinal al fiecărui copil cu infecție rotavirală.

Dorim să evidențiem că sezonalitya infecției rotvirale reprezintă lunile reci ale anului. Ca urmare, proporția cazurilor de IRV inclusă în studiul, în perioada anilor 2012-2016 a însumat 22,3 % cazuri în lotul cu IRV și 22,2 % în cel martor. Pentru lunile ianuarie, februarie, martie s-au înregistrat 19,8 %, 22,3 % și 21,4 % cazuri, în lunile calde (aprilie-mai), au format un procent mai redus - 9,9 și respectiv 9,0 % din numărul total al copiilor din lotul de control, cu reducerea numărului de îmbolnăviri prin infecția cu rotavirusi la copii în perioada de vară (0 - 2,5%).

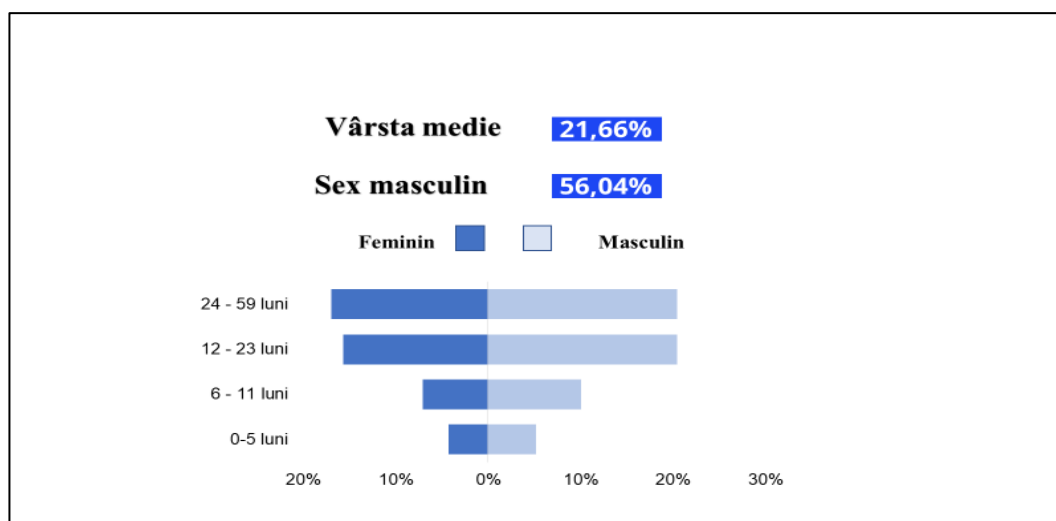
Conform Figurii 4.1 remarcăm că ponderea maximă pentru infecția cu rotavirus la noi în țara, este în intervalul lunilor ianuarie-martie, cele mai multe cazuri revenind lunii februarie (printre cei nevaccinați; veridicitate statistică ( $P > 0,0001$  și  $\chi^2 = 20,659$ )).



**Figura 4.1. Distribuția sezonieră a infecției cu rotavirusi**

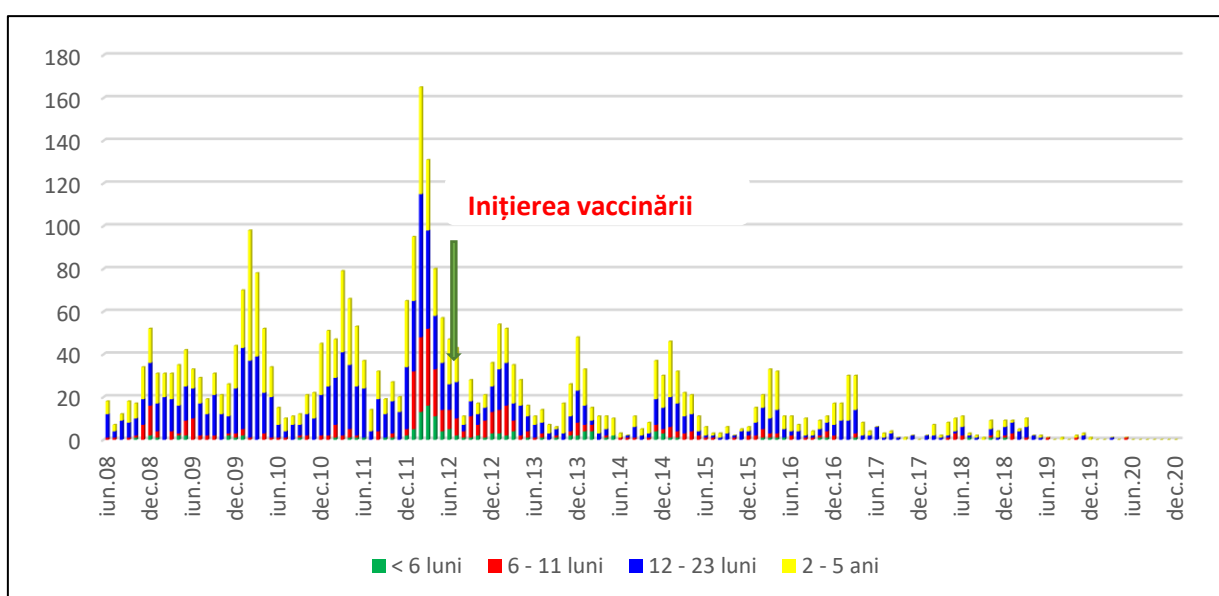
În regiunile caracterizate de climă continentală, infecția cu rotavirusi are o frecvență mai mare în perioada anotimpului rece. În Republica Moldova, nivelurile maxime ale morbidității și toate izbucnirile de infecție rotvirală au fost consemnate în intervalul lunilor octombrie - aprilie. Conform datelor investigațiilor proprii, această perioadă este noiembrie – aprilie.), ( $P=0,0113$ ,  $\chi^2=6,414$  și până  $P=0,3812$ ,  $\chi^2=0,767$ ). Studiul clinico-epidemiologic a relevat că apogeul infecției cu rotavirusuri revine lunii februarie, atât printru lotul de bază, cât și printru lotul control, 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. Până la vârsta de 6 luni și de la 3 la 5 ani, începând cu anul 2017 se înregistrează cazuri sporadice de rotavirus. Are loc o diminuare considerabilă a cazurilor depistate în grupul-țintă 6-12 luni și 12 luni - 23 luni a infecției de etiologie rotavirală. Aceste rezultate confirmă eficacitatea supravegherii, controlului și avantajele implementării vaccinului antirotaviral.



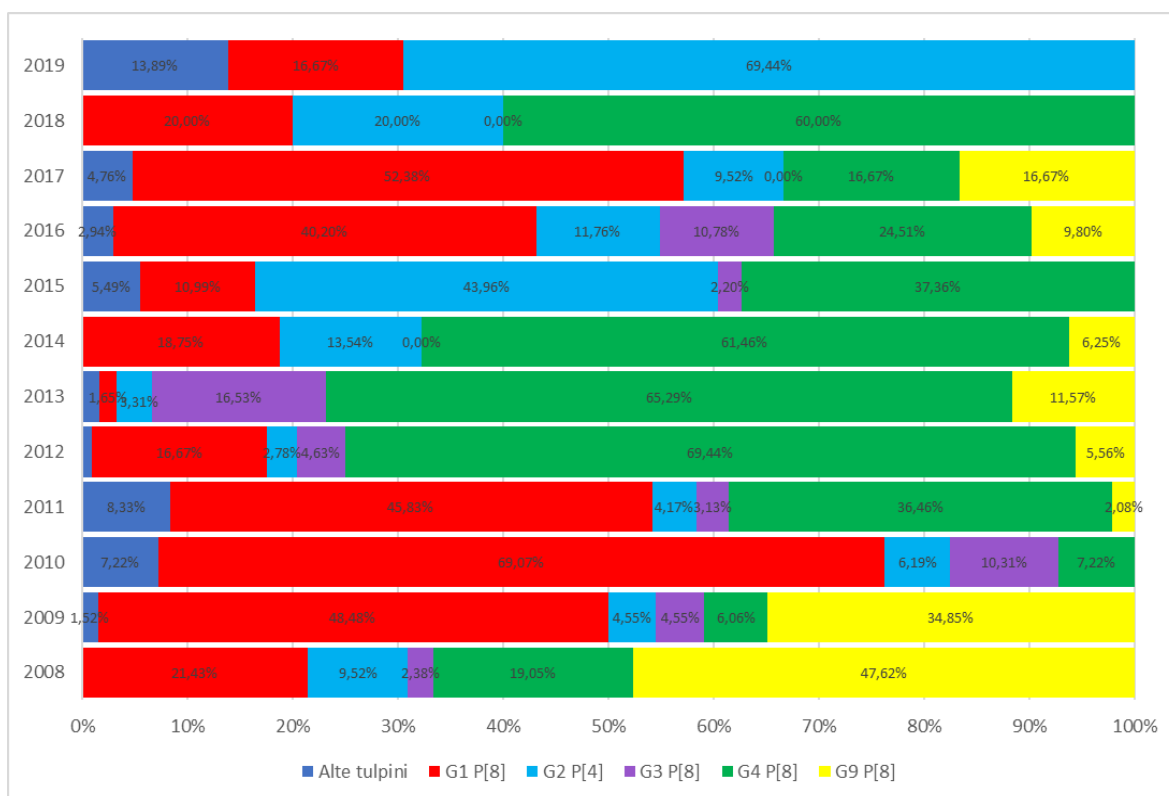
**Figura 4.3. Ponderea lunară a cazurilor de infecție cu rotaviruși în rândul copiilor de până la 5 ani, anii 2008 – 2020.**

Analizând genotipurile rotavirale circulante în perioadei prevaccinală la noi înțară, vedem că pe locul I se află genotipul G1P[8], urmat de G9P[8].



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. Astfel, în perioada anterioară vaccinării, au fost identificate trei genotipuri: G1P[8], G9P[8] și G4P[8], dintre care G1P[8] a reprezentat mai mult de 50,0%. În perioada postvaccinală, diversitatea genotipică a rotavirusurilor întâlnite a suferit modificări în comparație cu perioada anterioară vaccinării. (Figura 4.4).

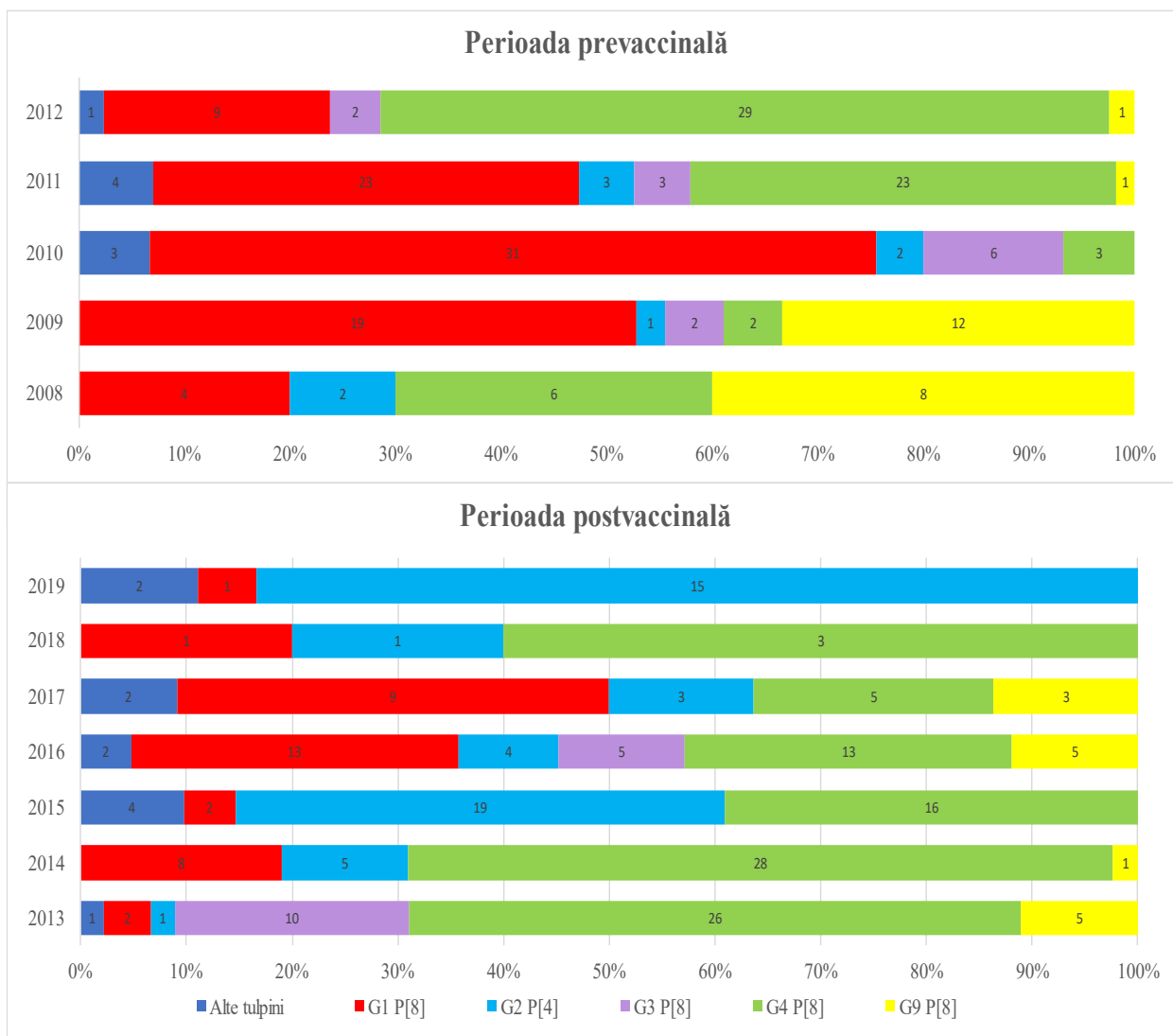
Analizând grupul de copii a căror biomaterial a fost supus testelor de biologie moleculară, observăm dominarea genului masculin și a genotipurilor G1 P[8] și G4 P[8]. În rândul fetițelor s-au depistat aceleași genotipuri, dar cu un nivel de aproape 2 ori mai mic la copiii cu vârsta de până la 5 ani, perioada anilor 2014 – 2020. În grupul de vârstă 2 - 5 ani în rândul băieților au predominat tulpinile cu genotipul G1 P[8], pe când printre fetițe au circulat de asemenea tulpinile rotavirale G1 P[8], dar la cote mai mici, decât în rândul băieților, și G2 P[4] cu G4 P[8] în cele mai frecvente cazuri.



**Figura 4.4. Prevalența genotipurilor circulante în rândul copiilor de până la 5 ani incluși în supravegherea sentinelă (aa. 2008-2019)**

Până la implementarea vaccinului Rotarix® în populația de copii au dominat genotipurile de rotavirusuri G9 P[8] - 47,62 %, G4 P[8] - 19,05 %, G1 P[8] - 21,47 %, G2 P[4] - 9,52 %, care

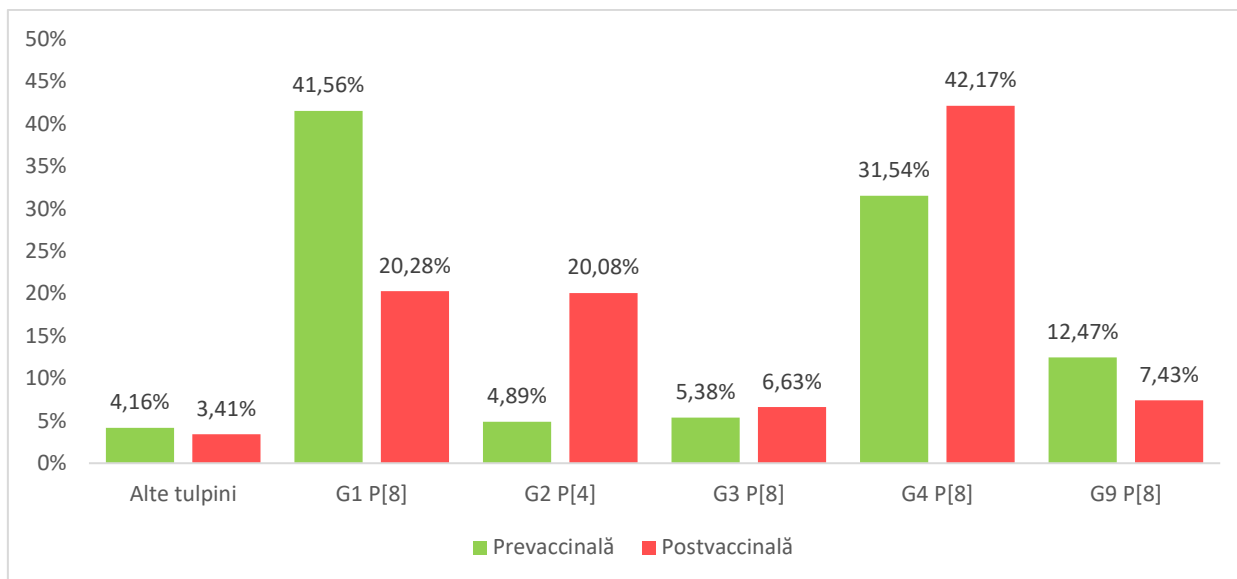
sunt tulpini cu manifestări clinice agresive, cu deshidratare severă, sindrom toxic infecțios pronunțat. Aceste date au stat la baza deciziilor de selectare și implementare a vaccinului Rotarix®. Pe perioada de supraveghere epidemiologică sentinelă, în urma vaccinării, varietatea tulpinilor genotipurilor de rotavirusuri s-a modificat. Ponderea tulpinilor agresive a diminuat și au crescut cotele tulpinilor cu genotipuri mai blânde – G2 P[4] - 69, 44 %, G1 P[8] - 16,67 % și altele (Figura 4.5).



**Figura 4.5. Prevalența genotipurilor circulante în rândul copiilor mai mici de 5 ani, în perioada pre- și postvaccinală (aa.2008-2019)**

În Republica Moldova, sistemul de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirusuri aplicat, inițial, cu evaluarea în evoluție a tulpinilor dominante inițial G1 P[8] – 41,56%, și G4 P[8] – 31,54%, care au condus la o frecvență crescută a cazurilor cu forme clinice severe și foarte severe. Ca urmare a implementării vaccinului rotaviral și a impactului măsurilor de supraveghere sentinelă, s-a constatat o schimbare a diversității genotipice, manifestată prin prevalența tulpinilor

dominante G4 P[8] – 42,17%, G2 P[4] –20,08% cu ameliorarea particularităților clinice, diminuarea severității și morbidității prin infecția cu rotavirusi la sugari (Figura 4.6).



**Figura 4.6. Ponderea genotipurilor în perioada pre- și postvacțională la copiii de până la 5 ani**

Utilizarea tehnicilor de biologie moleculară pentru identificarea genotipurilor circulante ale infecției cu rotavirusuri în rândul copiilor a reprezentat o dovadă susținută științific, clinică și prin tehnici moderne, confirmând astfel alegerea, implementarea și eficacitatea vaccinului rotaviral din Calendarul Național de Imunizări. Un element confirmator cu impact clinic care constă în reducerea semnificativă a morbidității și gravității infecției cu rotavirusuri la sugari (cu 40%) prin gastroenterită în rândul copiilor vaccinați și cu 22% la copiii cu vârsta peste un an.

Datele obținute în studiul nostru au fost utilizate în selectarea vaccinului antirotaviral Rotarix® introdus în Programul Național de Imunizări, conform frecvenței genotipului și fenotipului evaluat în teritoriu. Republica Moldova este prima țară a Regiunii Europene a OMS care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusurilor în programul național de imunizare. Datele studiului nostru indică în mod constant impactul favorabil al vaccinului asupra bolii cu rotavirusuri la copiii din grupul-țintă din țară.

#### **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. Toți copiii au fost internați cu suspjecție la boala diareică acută, posibil de etiologie rotavirală, conform criteriilor de includere în studiu stipulate în capitolul de mai sus. Toți pacienții eligibili au fost examinați prin metoda de biologie

moleculară ca potențial infectați cu rotavirusuri. După formarea loturilor de lucru s-a cercetat statutul vaccinal.

Gradele de deshidratare în boala diareică acută la copii sunt un punct-cheie în determinarea severității și tacticii managementului clinic. Managementul gastroenterocolitei rotavirale (GERV) include tratarea și prevenirea deshidratării. În cele mai multe situații, tratamentul se inițiază până la stabilirea etiologiei rotavirale, prin urmare tratamentul va include etapele tratamentului bolii diareice acute. Pentru început, este necesară determinarea gradului de deshidratare. În general pacienții cu deshidratare izo- sau hipertona arată clinic „mai rău“, decât cei cu o deshidratare hipotona (hiponatriemică) echivalentă ca magnitudine. De aceea, severitatea trebuie reconsiderată după ce vom obține rezultatele ionogramei.

Manifestările clinice pot anticipa o evoluție trenantă sau nefavorabilă. Elementele predictive pentru o evoluție îndelungată sunt: persistența sindromului de deshidratare acută (SDA) peste 24 de ore, în ciuda rehidratării corecte, prezența scaunelor cu mucus, puroi sau sânge, prezența unui număr crescut de scaune (mai mare de 10 în 24 ore), pierderea în greutate ulterior inițierii terapiei și preexistența unui status nutrițional precar anterior episodului actual (Tabelul 4.1).

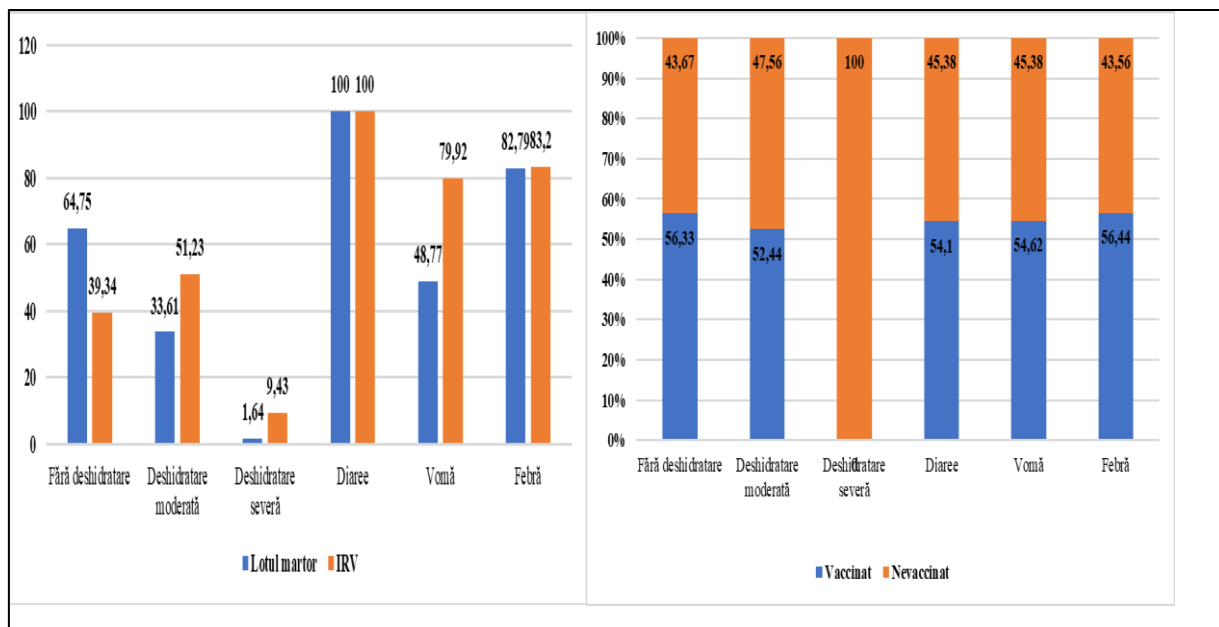
**Tabelul 4.1. Manifestările clinice în lotul martor și în lotul celor cu IRV**

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.

După manifestările clinice din loturile de studiu în grupul martor și în grupul de referință, observăm că avem un prag de semnificație veridic înalt ( $P < 0,005$ ,  $P < 0,0001$ ). Semnele de deshidratare sunt un semn clinic stabil prezent în ambele grupuri. Rata copiilor cu deshidratare severă la pacienții cu infecție rotavirală confirmată are o incidență de 5,75 ori mai frecventă decât în grupul martor. Deshidratarea moderată – a fost depistată de 1,5 ori mai frecvent la cei cu infecție

rotavirală confirmată, la fel și voma era prezentă de 1,5 ori mai frecvent în clinica BDA. Diareea și febra sunt semne clinice constante prezente în ambele loturi. Cele expuse confirmă prezența sindromului toxiinfecțios marcat în grupul de studiu pozitiv la infecția cu rotavirus, ce se ilustrează în Figura 4.7. Gradele de deshidratare au fost evaluate conform criteriilor clinice după OMS.



**Figura 4.7. Varietatea manifestărilor clinice în lotul martor, IRV și în raport cu statutul vaccinal.**

Majoritatea copiilor din lotul de control au avut un tablou clinic la internare mult mai complicat și variat, comparativ cu copiii din lotul de bază. Peste jumătate dintre pacienții nevaccinați (53,8 %) prezentau sindrom de deshidratare acută moderată și severă vs pacienții vaccinați, la care sindromul de deshidratare acută s-a atestat în 30,6 % cazuri. În funcție de statutul vaccinal al sugarilor cu infecție rotavirală, dintre parametrii coprogramei la copiii nevaccinați au prezentat valoare statistic semnificativă: cantități mari de grăsimi neutre la 16,6 % copii ( $p=0,0024$ ,  $\chi^2=8,241$ ), leucocite  $>10$  în c/v la 6,6 % ( $p=0,025$ ,  $\chi^2=2,261$ ), eritrocite – la 4,1 % ( $p=0,024$ ,  $\chi^2=8,295$ ), levuri – 10,7 % copii ( $p=0,003$ ,  $\chi^2=3,418$ ). La copiii vaccinați aceste valori erau mai mici.

Evoluția clinică a statutului pacientului cu diaree de etiologie rotavirală vaccinat este remarcabil mai favorabilă decât a celui nevaccinat, atât prin prisma tabloului clinic, cât și prin rezultatele paraclinice, precum și prin durata mai mică a tratamentului perfuzional cu scop de dezintoxicare și rehidratare. Scorul Vesikari aplicat în practica medicală la pacienții cu diaree acută rotavirală permite stabilirea precoce a diagnosticului și inițierea tratamentului corespunzător [109, 115].

Simptomatologia severă confirmată de datele clinice la pacienții din lotul de referință – febră înaltă, diaree marcată, vomă la 1/3 din pacienți cu predominarea deshidratării severe, a fost cauza pentru care 9,43 % din copii au fost spitalizați în secția de terapie intensivă, comparativ cu 1,64% copii din lotul martor cu BDA de alte etiologii, decât cea rotavirală (Figura 4.7).

În grupul de lucru semnele clinice – febra și voma - sunt prezente la 2/3 de cazuri statistic confirmate. Deshidratarea este simptomul-cheie ce determină severitatea și riscul de complicații, stări clinice severe și foarte severe sau chiar deces.

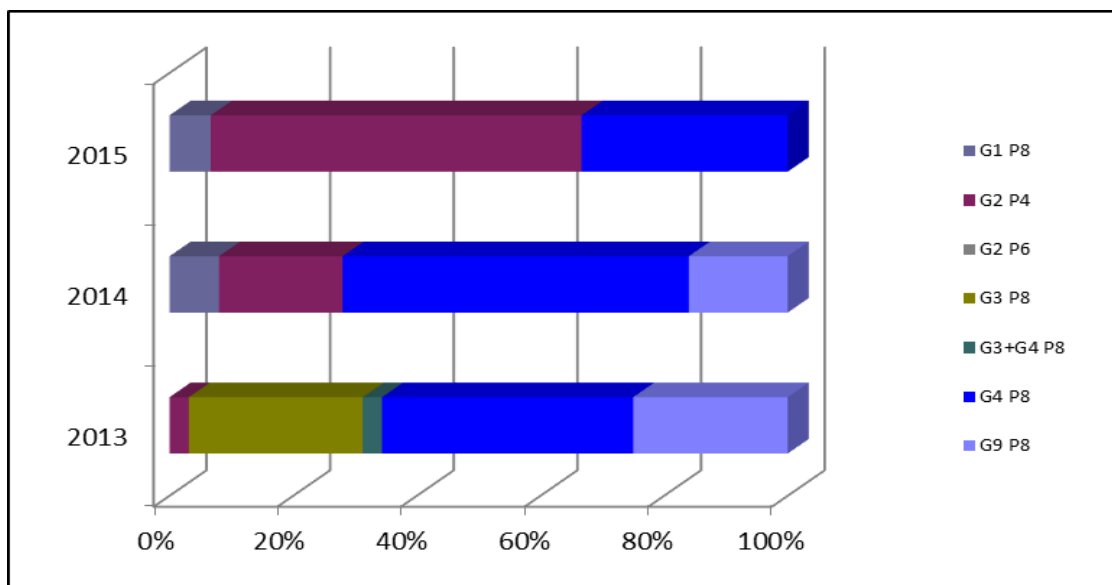
Deshidratarea care este criteriul esențial în diagnosticul severității infecției cu rotavirus. La copiii investigați diareea severă a predominat, iar sindromul toxiinfecțios era prezent comparativ cu sugarii, sub formă moderată și severă (Figura 4.7). La cei din grupul cu IRV s-a evidențiat peste 51% 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.

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, care este parte a proiectului de supraveghere epidemiologică sentinelă, studierii impactului vaccinării în grupul țintă (copii cu vârsta sub 1 an), cât și a cercetării clinice, monitorizarea testelor de biologie moleculară utilizând aceleași materiale și metode de studiu din cercetarea clinico-epidemiologică [5, 7]. Copiii cu infecție rotavirală, cu vârsta de la 1 la 5 ani a fost baza clinică de boli contagioase. Aceste 2 clinici fiind reperele cheie în testele de biologie moleculară, care inițial au fost examinate în țară și reconfirmate în laboratorul de referință al OMS.

Pentru studiu 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.

La prima etapă din totalul de probe genotipate la copii cu vârsta sub 1 an, cele mai frecvente genotipuri de tectate: 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 4.8).



**Figura 4.8. Varietatea manifestărilor clinice în lotul martor, IRV și în raport cu statutul vaccinal (aa.2013-2015)**

Observînd 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.

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

Genotip	Vaccinați(n=72)	Nevaccinați(n=121)	X <sup>2</sup>	P	ÎI 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

Ca urmare a analizei am constatat că în perioada prevaccinală genotipurile dominante erau G4 P[8], G3 P[8] și G9 P[8], pe cînd în perioada postvaccinală observăm atît modificarea frecvenței genotipurilor cît 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.

După efectuarea analizei statistice a ambelor perioade de supraveghere, am obținut rezultate cu o validitate statistică ridicată și un nivel semnificativ de importanță pentru genotipurile identificate în ambele perioade. Aici fiind analizate datele cu privire la genotipare pe perioada 2013-2020, care a inclus un număr de 193 de copii.

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.

Prin analiza simptomatologiei clinice a pacienților afectați de infecția rotavirală în corelație cu genotipul virusului, am constatat că evoluția severă a bolii a fost evidentă în special la copiii la care s-a identificat genotipul G4 P[8], iar G9 P[8] ocupă locul al doilea în clasificare. Pacienții afectați de acest genotip au prezentat predominant scaune lichide în 90,0% dintre cazuri, vărsături în 50,0% dintre cazuri și febră în peste 50,0% dintre situații.

Pe poziția a treia în ceea ce privește gravitatea simptomelor s-a situat genotipul G2 P[4], la pacienții afectați de acesta predominând scaunele lichide în 73% din cazuri, urmate de dureri abdominale în 48% din situații, precum și febră și vărsături în 34%, respectiv 26% dintre cazuri.

Conform structurii etiologice a mono- și mixtinfecției intestinale la copiii incluși în studiu, vom menționa că în grupul de vârstă țintă cu vârsta de până la 1 an au fost diagnosticați 193 copii, dintre care nevaccinați 121 cazuri și 72 vaccinați. În Tabelul de mai jos (Tabelul 4.3) monoinfecția cu rotavirus a dominat atât în rândul celor nevaccinați (69,4 %,  $P < 0, 5354$  și  $X^2 0,620$ ), cât și celor vaccinați (73,6 %,  $P < 0, 5354$ ). În grupul copiilor nevaccinați, 1/3 (30,6 %) din pacienți prezentau cazuri de asociere bacteriană, situație care s-a soldat cu cazuri clinice mai grave cu deshidratare severă și prezența sindromului toxiinfecțios sever, comparativ cu cazurile clinice din grupul celor vaccinați. În grupul copiilor nevaccinați s-au depistat germeni patogeni: *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* în 27 %, cu 8 % mai puține cazuri *Pseudomonas aeruginosa* și prevalarea *Staphylococcus aureus* în 27 % de cazuri. Evoluția bolii la copiii cu infecție mixtă a fost mai gravă, generând sindrom toxiinfecțios și complicându-se cu deshidratare moderată și/sau severă în cele mai multe cazuri.

În grupul celor nevaccinați infecția mixtă era prezentă la 1/3 din copii, comparativ cu 1/5 în rândul celor vaccinați și cu predominarea *Klebsiella pneumoniae* și *Klebsiella oxytoca* depistată de 1,5 ori mai frecvent, față de cei vaccinați. *Pseudomonas aeruginosa* prezintă o creștere



de 1,8 ori, față de grupul celor vaccinați. Acest fapt explică severitatea clinică și durata mai mare de spitalizare în rândul copiilor nevaccinați, comparativ cu cei vaccinați.

**Tabelul 4.3. Structura etiologică a mono- și mixt-infecției intestinale la copii sub 1 an incluși în studiu**

Infecție	Nevaccinați	Vaccinați	X <sup>2</sup>	P
Monoinfecție rotavirală	84 (69,4%)	53 (73,6%)	0,620	0,5354
Asociere bacteriană (total)	37 (30,6%)	19 (26,4%)	0.620	0.5354
<i>Staphylococcus aureus</i>	13,5%	21,0%	0.515	0.4730
<i>Staphylococcus aureus</i> asociat cu alte bacterii gram(+)	13,5%	21,0%	0.515	0.4730
<i>Klebsiella pneumoniae</i> și <i>oxytoca</i>	<b>24,3%</b>	<b>16,0%</b>	0.504	0.4780
<i>Klebsiella</i> asociată cu alte bacterii gram(+)	<b>2,7%</b>	0	0.467	0.4944
<i>Escherichia coli</i>				
<i>Proteus vulgaris</i> și <i>mirabilis</i>	8,1%	21,0%	1.879	0.1705
Alți agenți patogeni ( <i>Citrobacter freundii</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> )	19,0%	10,5%	0.659	0.4169
	<b>19,0%</b>	<b>10,5%</b>	0.659	0.4169

**Notă:** test statistic aplicat: Fisher exact, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație

Eficacitatea vaccinului (VE) măsoară reducerea proporțională a numărului de cazuri în rândul persoanelor vaccinate.

Eficacitatea vaccinului se măsoară prin calcularea riscului de îmbolnăvire în rândul persoanelor vaccinate și nevaccinate și prin determinarea procentului de reducere a riscului de îmbolnăvire în rândul persoanelor vaccinate în raport cu persoanele nevaccinate.

Analizând eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani (datele din Tabelul 4.4) observăm că în grupul celor vaccinați, erau infectați cu rotavirus 24,57 % din copii (43 din cei 175 de copii vaccinați), în timp ce în grupul copiilor nevaccinați 64,21 % din copii (201 din cei 313 copii) aveau teste pozitive la rotavirus. Deci numărul copiilor infectați cu rotavirus printre cei nevaccinați este de 2,61 ori mai mare, decât în grupul celor vaccinați, fapt confirmat statistic ( $P < 0,0001$ ,  $X^2 = 70,5696$ ).

Raportul șanselor (Odds Ratio) a constituit 0,1815, ceea ce indică că persoanele vaccinate au un risc semnificativ mai mic de a se infecta cu rotaviruși, în comparație cu cele nevaccinate ca confirmare a celor relatate mai sus. Cu cât valoarea raportului șanselor (Odds Ratio) este mai mică de 1, cu atât este mai mare protecția vaccinului. Această legitate se regăsește și în datele noastre de studiu. Testul Chi-square ( $X^2$ ) are o valoare de 70,5696, cu un p-value extrem de mic ( $< 0,0001$ ), semnificativ sub nivelul de încredere obișnuit de 0,05. Astfel se confirmă faptul că există o diferență semnificativă în ceea ce privește incidența infecției rotavirale între grupul vaccinat și grupul nevaccinat.

Rezultatele obținute sugerează că vaccinarea împotriva rotavirusului este asociată cu o reducere semnificativă a riscului de infecție rotavirală. Acest lucru este susținut de valorile semnificative ale Odds Ratio și ale testului Chi-square. Prin urmare, rezultatele sunt semnificative statistic.

**Tabelul 4.4. Eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani**

Copii vaccinați	Infecția rotavirală		
	Da	Nu	
<b>Da</b>	43	132	175
Rând %	24,57%	75,43%	100,00%
Col %	17,62%	54,10%	35,86%
<b>Nu</b>	201	112	313
Rând %	64,22%	35,78%	100,00%
Col %	82,38%	45,90%	64,14%
<b>Total</b>	244	244	488
Rând %	50,00%	50,00%	100,00%
Col %	100,00%	100,00%	100,00%
Odds Ratio	0,1815		
X <sup>2</sup> (Chi-square)	70,5696		
P-value	<0,0001		

Riscul de IRV în rândul copiilor vaccinați

$$43/175=0,246=24,6\%$$

Riscul de IRV în rândul copiilor nevaccinați

$$201/313=0,642=64,2\%$$

Raportului de Risc

$$0,246/0,642=0,38=38\%$$

Raportul de risc este mai mic decât 1 și indică un risc scăzut de infecție, deci un efect protector al vaccinului Rotarix® pentru copiii vaccinați.

Raportul de risc de 0,38 indică la faptul, că numărul copiilor vaccinați față de numărul copiilor nevaccinați au șansa mai mică să dezvolte IRV cu aproximativ o treime.

Eficacitatea vaccinului (EV) în grupul integral cu vârsta de până la 5 ani este:

$$EV = (64,2 - 24,6) / 64,2 = 0,616 = 62\%$$

Eficacitatea vaccinului în grupul de copii cu vârsta de până la 5 ani din lotul de studiu este de 62%. Același indice s-a obținut și în rândul copiilor cu vârsta de până la 1 an (Tabelul 4.5), deci în grupul-țintă, raportul cotelor (OR) era 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 (X<sup>2</sup>) 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 4.5. Eficacitatea vaccinului rotaviral în rândul copiilor cu vârsta sub 1 an**

Copii vaccinați	Infecția rotavirală		
	Da	Nu	
<b>Da</b>	20	79	99
<b>Rând %</b>	20,20%	79,80%	100,00%
<b>Col %</b>	20,41%	54,86%	40,91%
<b>Nu</b>	78	65	143
<b>Rând %</b>	54,55%	45,45%	100,00%
<b>Col %</b>	79,59%	45,14%	59,09%
<b>Total</b>	98	144	242
<b>Rând %</b>	40,50%	59,50%	100,00%
<b>Col %</b>	100,00%	100,00%	100,00%
Odds Ratio	0,211		
X2 (Chi-square)	28,6342		
P-value	<0,0001		

Riscul de IRV în rândul copiilor vaccinați

$$20/99=0,202=20,2\%$$

Riscul de IRV în rândul copiilor nevaccinați

$$78/143=0,545=54,5\%$$

Raportul de risc

$$0,202/0,545=0,37=37\%$$

Raportul de risc de 0,37 indică la faptul că copiii vaccinați față de copii nevaccinați au șansa să dezvolte IRV cu aproximativ un sfert mai puțin.

Eficacitatea vaccinului (EV)

$$EV=(54,5-20,2) / 54,5=0,629=63\%$$

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 este egală cu 63%. Un vaccin se consideră aprobat dacă are o rată de eficacitate de 50 % sau mai mult, în acest caz se consideră că vaccinul are abilitatea de a oferi protecție persoanelor vaccinate (OMS, 2021) [143].

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 la 1 la 5 ani, indici validați de recomandările OMS ca rată înaltă de eficacitate a vaccinului evaluat.

**Tabelul 4.6. Statutul vaccinal în raport cu durata de spitalizare**

Zile de spitalizare	Lotul martor n=244			Lotul IRV n=244		
	Copii vaccinați	Copii nevaccinați	Total	Copii vaccinați	Copii nevaccinați	Total
	abs (%) 95%CI	abs (%) 95%CI	abs (%)	abs (%) 95%CI	abs (%) 95%CI	abs (%)
1 - <6	43 (32,58%) 24,68%-41,27	37(33,04%) 24,44-42,56	80 (100%)	11(25,58%) 13,52-41,17	69 (34,33%) 27,79-41,34	80 (100%)
6 - <11	85 (64,39%) 55,59-72,53	70(62,50%) 52,85-71,47	155 (100%)	32(74,42%) 58,83-86,48	130(64,68%) 57,64-71,27	162 (100%)
11 - <15	4 (3,03%) 0,83-7,58	4 (3,57%) 0,98-8,89	8 (100%)	0 (0,00%) 0,00-8,22	2 (1,00%) 0,12-3,55	2 (100%)
15 - >	0 (0,00%) 0,00-2,76	1 (0,89%) 0,02-4,87	1 (100%)	0 (0,00%) 0,00-0,00	0 (0,00%) 0,00-0,00	0 (0%)

Analiza detaliată a datelor despre numărul de zile de spitalizare (Tabelul 4.6) pentru ambele loturi (martor și infectați cu rotavirus), încă o dată ne confirmă, că copiii vaccinați care au dezvoltat IRV au avut o tendință de a petrece mai puțin timp în spital în comparație cu cei nevaccinați (lotul martor). Durate ale spitalizării peste 6 zile s-au înregistrat în rândul celor nevaccinați din ambele grupe de cercetare ( 62,50 % în grupul martor și 64,68 % în grupul de lucru).

Pe perioada de cercetare este elocventă dinamica eforturilor depuse. În contextul supravegherii sentinelă până și după implementarea vaccinului numărul de examinări la infecția cu rotavirusuri este considerabilă de la 540 la 1 828 examinări pe perioada pre- și postvaccinală.

După introducerea vaccinului a diminuat numărul examinărilor proporțional îmbolnăvirilor în urma vaccinării - de la 1828 în 2012 la 170 de investigații în 2020. Aceste date vizează contingentul celor care s-au adresat și au necesitat spitalizare. Deci în rândul copiilor cu vârsta de până la 5 ani a diminuat considerabil morbiditatea printre copii. Tabelul 4.7 ilustrează probabilitatea riscului OR și 95% ÎÎ în lotul martor și IRV în raport cu manifestările clinice și statutul vaccinal și confirmate prin ÎÎ -interval de încredere, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație.

Examinând frecvența genotipurilor la pacienții cu infecție rotavirală în perioada de pre-vaccinare, am constatat că genotipurile prevalente erau G4 P[8], G3 P[8] și G9 P[8]. În etapa post-vaccinare, am observat o scădere a frecvenței acestora, genotipurile G2 P[4] și G4 P[8] ocupând locurile de frunte. Datele referitoare la incidența genotipurilor identificate la pacienții cu infecție rotavirală, atât înainte, cât și după implementarea vaccinării, au evidențiat predominarea genotipurilor G4 P[8], G3 P[8], G9 P[8] în cazul copiilor nevaccinați, iar în cazul celor vaccinați, predominarea a fost observată la genotipurile G2 P[4], G4 P[8] și G1 P[8].

Conform analizei genotipurilor de rotaviruși circulante în perioada anilor 2012-2020 la noi în țară, observăm că, în intervalul anii 2012-2014, a dominat genotipul G4 P[8], urmat de genotipul G9 P[8].

În rândul copiilor vaccinați, genotipul G4 P[8] a predominat cu 48% ( $p=0.2310$ ), celelalte rezultate schimbându-se. Prin urmare, 27% din cazuri aparțineau genotipului G2 P[4] ( $p=0.0001$ ); 9,7% - G9 P[8] ( $p=0.1453$ ); G1 P[8] a avut o rată de 7,7% ( $p=0.1356$ ), iar G3 P[8] – de 5,7% ( $p=0.0962$ ).

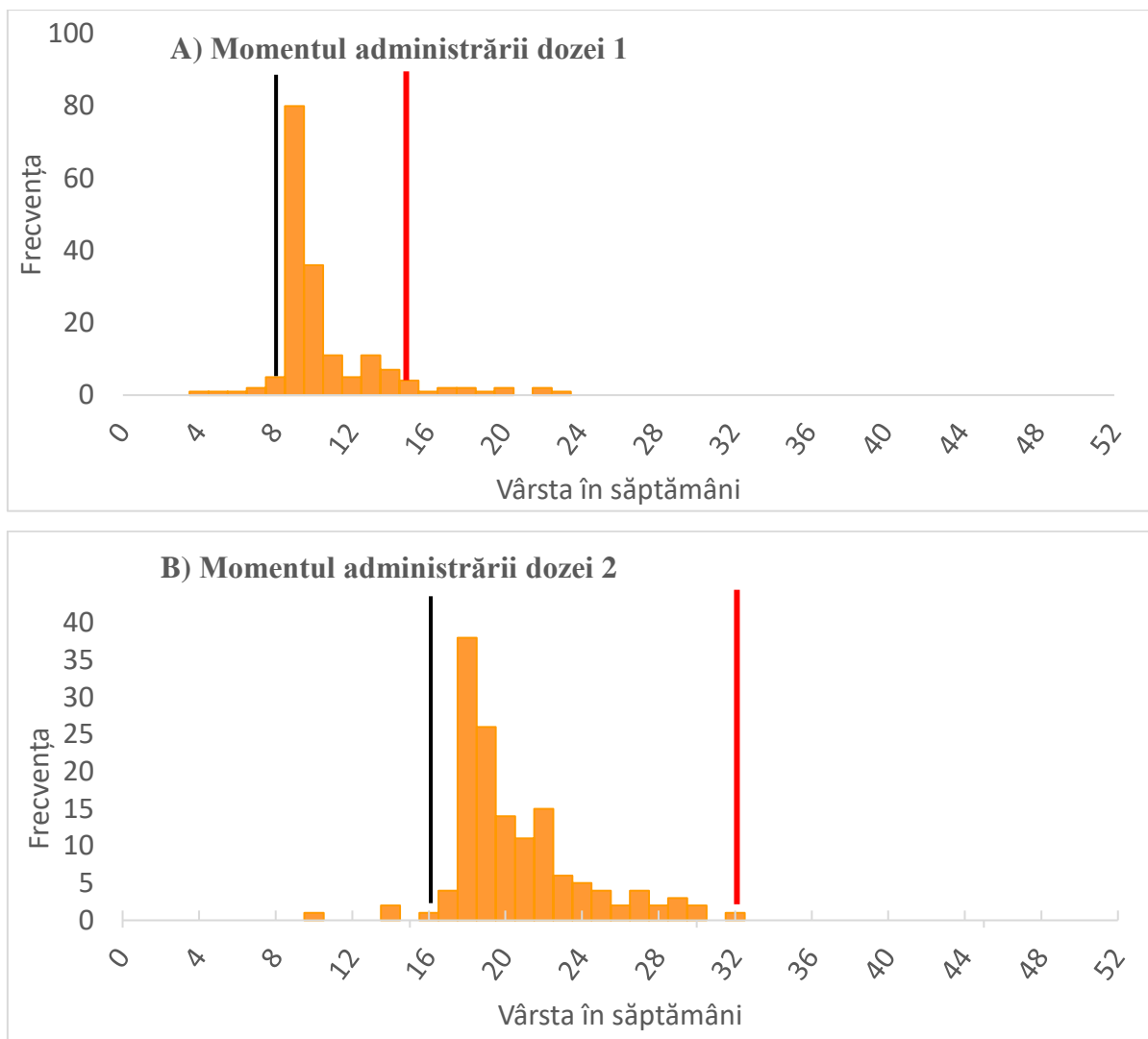
Conform distribuției după gen și vârstă, în lotul martor (copii cu IRV nevaccinați) rotavirusurile au predominat la pacienții de genul masculin, în special, la copiii cu vârsta 6-12 luni: 53,7% la băieți și 13,2% la fete, comparativ cu 18,18% la băieți și 14,8% la fete în grupul cu vârsta de 1-6 luni ( $p=0,007$ ). Repartizarea copiilor din ambele loturi conform vârstei și sexului argumentează predominarea afectării copiilor de sex masculin.

În lotul de bază (copii cu infecție rotavirală vaccinați), am evidențiat rezultate comparabile în raport cu sexul și vârsta copiilor, astfel, până la vârsta de 6 luni, băieții au constituit 27,7%, comparativ cu 25% fetițe, iar la vârsta de 6 -12 luni numărul băieților s-a egalat cu numărul fetelor, constituind 23,6%. Probabil, particularitățile diferențelor anatomo-funcționale ale sistemului gastrointestinal sunt determinante în acțiunea agentului rotaviral printre populația masculină de până la un an, nevaccinată contra acestui virus.

#### **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. Ea a atins proporțiile unei probleme medico-sociale din cauza impactului major asupra sănătății copiilor, prin prisma mai multor aspecte: complicațiile grave ale IRV, prezența sindromului toxiinfecțios și de deshidratare, a căror tratament impune, în cele mai multe cazuri, spitalizare copiilor bolnavi.

Examenul virusologic la infecția rotavirală cu utilizarea reacției serologice ELISA și evidențierea genotipurilor și fenotipurilor în reacția de polimerizare în lanț (PCR) este decisiv în determinarea peisajului varietății genotipurilor circulante în teritoriul țării în perioada prevaccinală, foarte importantă pentru selectarea vaccinului antirotaviral, și postvaccinală în evaluarea impactului vaccinal asupra morbidității în rândul copiilor. Acesta este acel standard de aur necesar a fi menținut activ și sub control.



**Figura 0.9. Respectarea vârstei de imunizare cu vaccinul monovalent, doza 1 și doza 2 la copii, lotul caz-control.**

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) 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. Doza a doua de vaccin se va administra începând cu vârsta de 16 săptămâni (4 luni) până la vârsta de 32 săptămâni (7 luni).

În ceea ce privește administrarea vaccinului (Figura 4.9), 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.

Un obiectiv major în supravegherea epidemiologică și controlul bolilor transmisibile este vaccinarea, care prevede reducerea/eliminarea morbidității infecțiilor prevenibile prin vaccinare ca rezultat al asigurării unei cuprinderi înalte (peste 95%) cu vaccinări a grupurilor-țintă de populație, inclusiv a celor cu indicații epidemice în situații de risc sporit privind îmbolnăvirea și răspândirea infecțiilor. 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.

Se observă o creștere a acoperirii cu vaccin rotaviral (RV1) la copiii cu vârsta sub 1 an, de la 43,70% în anul 2013, ajungând la 72,84% în anul 2019 . Aceasta indică o îmbunătățire a ratelor de vaccinare pe parcursul acestui interval de timp.

**Tabelul 4.7. Indicatorii acoperirii vaccinale cu Rotarix® a copiilor de vârste-țintă (aa. 2012-2020)**

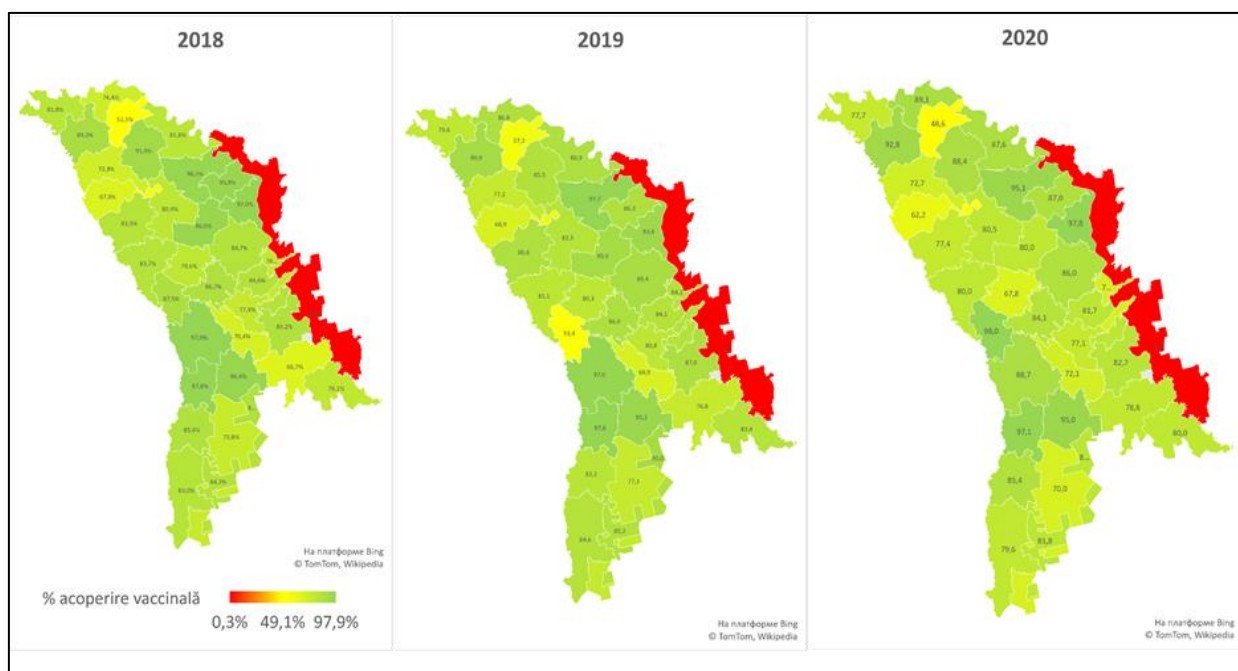
Anii	Acoperirea vaccinală în infecția cu rotavirus (%)		
	Total Republica Moldova (%)	Total pe republică, malul drept (%)	Total raioanele de est (%)
<b>2012</b>	<b>0,06</b>	<b>0,07</b>	<b>0,00</b>
2013	43,70	48,16	11,36
<b>2014</b>	<b>71,53</b>	<b>75,60</b>	<b>40,16</b>
2015	70,10	77,71	11,41
2016	70,52	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
<b>2020</b>	<b>70,88</b>	<b>78,94</b>	<b>1,57</b>

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

Din Tabelul 4.7 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. Ca urmare, către

anul 2020 acoperirea vaccinală în aceste raioane era de 1,57 % nivel insuficient pentru formarea imunității colective. 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.

În Republica Moldova în perioada de demarare a studiului și de implementare a vaccinului Rotarix® se conturează clar impactul pozitiv al vaccinării și supravegherii epidemiologice sentinelă (Figura 4.10), în raport cu raioanele în care acest sistem nu a fost deocamdată implementat.



Sursa: Raport statistic privind cuprinderea copiilor cu vaccinare împotriva bolilor infecțioase ANSP

**Figura 4.10. Nivelul comparativ de acoperire vaccinală cu vaccin antirotaviral (Rotarix®), perioada postvaccinală**

După primii 6 ani de la implementarea vaccinului rotaviral, imunizarea în masă împotriva rotavirusului a progresat constant, dar cu variații regionale considerabile.

Evaluarea prin teste de biologie moleculară și supravegherea tulpinilor de rotavirus la copii cu vârsta de până și după un an demonstrează că vaccinarea copiilor este un proces dinamic, eficient, cu ameliorarea stării clinico - epidemiologice, cu rezultate pozitive în ce privește reducerea morbidității și modelarea tabloului clinic al bolii. Aceasta se referă la aspectele generale legate de particularitățile clinice, paraclinice și epidemiologice ale infecției cu rotavirus la sugari.

De asemenea, este important de menționat că vaccinarea a fost în general efectuată la timp, ceea ce este o condiție necesară pentru asigurarea unei protecții corespunzătoare împotriva infecției cu rotavirus. Prima doză a fost administrată între a opta și a 15-a săptămână de viață



pentru 88,3% dintre copiii vaccinați, iar a doua doză a fost administrată între a 16-a și a 35-a săptămână de viață pentru 96,1% dintre copii. Acest rezultat indică o bună aderență la programul de vaccinare recomandat, și denotă eficacitatea vaccinului în prevenirea infecției cu rotavirus la copii.

### **Concluzii.**

1. În urma supravegherii epidemiologice sentinelă s-a stabilit diversitatea și varietatea genotipică prevaccinală (cu prevalarea tulpinilor G3 P[8], G4 P[8], G9 P[8]) și postvaccinală (G4 P[8], G2 P[4]). În grupul celor nevaccinați, în 1/3 din cazuri era prezentă infecția mixtă cu creșterea de 1,5 ori a nivelului *Klebsiella pneumoniae* și *Klebsiella oxytoca* și de 1,8 ori a *Pseudomonas aeruginosa*, fapt care a determinat creșterea ponderii cazurilor severe de boală, cu durată de spitalizare mai îndelungată (peste 6 zile).
2. La majoritatea copiilor din studiu caz-martor (90,9%) investigat de noi s-a respectat intervalul de vârstă recomandat pentru recepționarea primei și celei de a doua doze de vaccin. Drept rezultat s-a obținut o bună conformitate cu calendarul de imunizare și diminuarea riscului de apariție a evenimentelor adverse post-imunizare.
3. Implementarea vaccinului rotaviral, începând cu anul 2012 în Republica Moldova a avut un impact semnificativ asupra reducerii morbidității prin infecția rotavirală în rândul copiilor din grupul țintă. O acoperire de 75% cu vaccin a determinat o eficacitate de 63%, ceea ce a dus la o scădere considerabilă a morbidității în zonele unde funcționează sistemul de supraveghere sentinelă. În contrast, raioanele fără implementarea supravegherii sentinelă au înregistrat o creștere continuă a morbidității în lipsa imunizării.

## DISCUȚII:

OMS estimează că până la dezvoltarea vaccinului rotaviral (în anul 2008), la nivel mondial erau înregistrate în jur de 453 000 de cazuri de deces în rândul copiii cu gastroenterită rotavirală (GERV) atestate. Aceste date au însemnat aproximativ 5% din totalul deceselor la copii, cu o rată specifică de mortalitate de 86 de decese la 100.000 de copii cu vârsta de până la 5 ani. Majoritatea decesele cauzate de rotavirusuri (90,0 %) au loc în țările cu venituri mici amplasate geografic în Africa și Asia, care au o legătură directă cu calitatea joasă a asistenței medicale și situația socio-economică deficientă. Cea mai mare rată a mortalității specifice la nivel de țară variază de la 474/100 000 (Afganistan) până la mai puțin de 1/10 000 (63 țări); în 4 țări: Afganistan, Burundi, Somalia și Republica Ciad rata mortalității constituie sub 300/100 000 [4, 66]. Rotavirusurile (RV) sunt una din cele mai frecvente cauze ale gastroenteritei acute (GEA) la nivel mondial, afectând 95,0% dintre copii până la vârsta de cinci ani. La nivel global, se estimează că infecția RV provoacă 3,6 milioane episoade de GEA pe an [1]. Anterior implementării vaccinurilor rotavirale, în fiecare an, la nivel global, erau internați peste 2 milioane de copii cu GEA de etiologie rotavirală.

OMS și UNICEF raportează anual circa două miliarde de cazuri de boală diareică acută, dintre care 1,9 milioane de copii de până la 5 ani decedază din această cauză, provenind în majoritate din țările în curs de dezvoltare. Din totalul deceselor cauzate la copii de diareea acută, 78% au loc în Africa de Sud și Asia de Sud-Est. Fiecare copil cu vârsta de până la 5 ani prezintă în medie trei episoade anuale de diaree acută, această boală fiind a doua cauză principală de deces (după pneumonie) la nivel mondial.

În Europa, incidența diareei la copii sub 3 ani este estimată în medie la 2 episoade de diaree anual. Diareea virală este cel mai frecvent depistată la copii mici. Rotaviruşii și noroviruşii sunt predominante în cazul copiilor mai mici de 2 ani. Incidența pediatrică a gastroenteritei acute induse de rotavirus este estimată la 1,33 – 4,96 cazuri la 100 mii persoane anual. Gastroenterita acută cauzată de rotavirus este una din principalele cauze de spitalizare a copiilor cu vârsta de până la 5 ani (10 – 15 % cazuri anual). La nivel mondial OMS raportează aproximativ 2,4 milioane de spitalizări și peste 500.000 de decese anual la copiii cu vârstă de până la 5 ani [3]

Conform cercetărilor efectuate de către Luminița Marin „Aproape toți copiii sunt infectați cel puțin o dată cu rotaviruşii până la vârsta de 5 ani. Rata cea mai crescută a gastroenteritei cu rotavirusuri apare la copii cu vârste între 4 luni și 3 ani. Sugarii mai mici de 3 luni au rate mai mici de infecție și, în general, aceasta este asimptomatică. Deoarece infecția naturală conferă protecție împotriva infecțiilor ulterioare, boli simptomatice apar mai rar după vârsta de 5 ani. Infecția nosocomială prin rotavirus este comună la copii spitalizați pe motivul contagiozității înalte a acestei infecții. Majoritatea copiilor se infectează prin contact cu membrii familiei sau cei ce

îngrijesc copiii și sunt infectați. Transmiterea zoonotică este neobișnuită. Infecția cu rotavirusuri este mai frecventă în lunile de iarnă și primăvară în climatul temperat. Transmiterea rotavirusurilor se face pe cale fecalo-orală. Numeroase particule sunt prezente în scaunul persoanelor infectate. Numărul sporit de îmbolnăviri în lunile reci sugerează posibilitatea transmiterii virusului prin aerosoli. Rotavirusurile au fost izolate și din tractul respirator, iar prezența simptomelor respiratorii ce pot însoți diareea cu rotavirusuri a susținut teoria transmiterii respiratorii a acestora. Nu se știe dacă formarea aerosolilor are loc prin implicarea aparatului respirator (prin tuse sau strănut) sau aerosolii sunt elaborați în timpul actului de vărsătură. În experimentele pe animale s-a demonstrat transmiterea acestor virusuri prin aerosoli.

Rotavirusurile rămân infecțioase o perioadă lungă de timp pe suprafețe, mai ales cele neporoase, cum ar fi metalul și plasticul. Astfel, mâneretele toaletelor și chiuvetele nedezinfectate pot interveni în propagarea bolii. Mai multe caracteristici, și anume doza infectantă scăzută (mai puțin de 10 particule virale) pot cauza infecția, numărul mare de particule prezente în scaun, rezistența virusului în mediul extern și într-o oarecare măsură rezistența la dezinfectante nu exclude transmiterea și prin alimente. A fost, de asemenea, demonstrat că virusii supraviețuiesc până la 10 zile pe suprafețele de aluminiu și până la 60 zile la temperaturile relativ reci (4°C). Utilizarea mijloacelor de dezinfecție împotriva rotavirusurilor existente în comerț poate fi suboptimală. Contaminarea alimentelor cu materii fecale poate duce la toxiiinfecții alimentare mai ales fie prin contaminarea surselor acvatice, fie prin deficiența mijloacelor de igienă a gestionarilor. Aceste circumstanțe dovedesc un risc major de infectare la toate vârstele de copii, dar în special al celor cu vârsta de până la 1 an” [144].

Conform deciziei OMS, a fost fondată Rețeaua globală de supraveghere a rotavirusurilor (GRNS), care reprezintă un grup de spitale sentinelă și laboratoare care efectuează inspecția copiilor de până la 5 ani internați în spital cu diaree, pentru a stabili dacă apariția bolii este sau nu provocată de rotavirusi. Confirmarea prezenței infecției cu rotavirusi, se efectuează prin analiza materiilor biologice prelevate de la pacienții suspecți de a fi infectați cu acest agent patogen. Investigațiile virusologice trebuie efectuate în conformitate cu Ordinul Ministerului Sănătății nr. 252 din 20 iunie 2008, în laboratorul Agenției Naționale de Sănătate Publică sau în laboratoarele acreditate din întreaga țară. Detectarea directă a antigenului rotaviral în scaunul pacienților în faza acută a bolii diareice, folosind anticorpi specifici, reprezintă o metodă de diagnostic rapidă, eficientă și utilă pentru confirmarea cauzei infecției.

Valori de referință: Specificitate test - 96-100%, sensibilitate test – 94-100%. Limita de detecție a testului ELISA:  $\geq 7 \times 10^5$  particule virale per ml de probă cercetată. Culturile celulare tot mai mult sunt înlocuite de către tehnicile de biologie moleculară, ca modalitate de alegere pentru

diagnosticul de laborator. Astfel, testele de biologie moleculară pe scară mai largă sunt acceptate drept standard de aur ca metodă de diagnostic pentru detecția rotavirusurilor, datorită vitezei, disponibilității, precum și a versatilității. Cu toate că există mai multe metode de amplificare, majoritatea din analizele de biologie moleculară existente, în special, analizele utilizate în laboratoarele clinice, se bazează pe formatul reacției de amplificare PCR. Avantajele reacției PCR față de mai multe metode convenționale de diagnostic bazate pe culturile celulare includ sensibilitatea semnificativ mai înaltă a kit-urilor și timpul de obținere a rezultatelor esențial mai scurt.

Testele moleculare au mai multe avantaje importante față de culturile celulare. Unul din cele mai importante avantaje este viteza. Majoritatea testelor moleculare pot fi efectuate foarte rapid și clinicienii deseori pot pune diagnosticul timp de 2-24 ore de la colectarea probei biologice. Acest timp redus de procesare al eșantionului este mult mai probabil să fie util în direcționarea terapiei aplicate pacientului față de testul pe culturile celulare în care rezultatul poate să nu fie cunoscut practic până la însănătoșire. Un alt avantaj este sensibilitatea, multe metode moleculare pot detecta fragmente de ARN/ADN ale agenților patogeni-țintă de mărimi de câteva ori mai mici față de agenții patogeni ce pot fi detectați pe culturile celulare. În plus, se poate menționa faptul că o creștere semnificativă a sensibilității poate aduce după sine și anumite dezavantaje

Alte caracteristici suplimentare valoroase ale analizei moleculare bazate pe reacția PCR includ: a) posibilitatea de testare concomitentă a mai multor gene-țintă și astfel asigurând cu informație ce ține de genotipul și fenotipul virusului, detecția coinfecțiilor cu alte virusuri; b) posibilitatea de implementare a platformelor automate și de transfer înalt ce au un potențial de testare a unui număr mare de probe clinice și necesită mai puțin timp și c) posibilitatea de a fi adaptată pentru detecția unor noi gene-țintă. Aceste caracteristici, de facto, sunt luate în considerare pentru a servi drept o oportunitate întru implementarea acestei metode într-un număr mai mare de laboratoare, precum și un alt potențial local de utilizare cu diferit nivel de aptitudini tehnice, fapt ce poate duce ulterior la îmbunătățirea tehnologiei și la sporirea utilizării analizei moleculare.

Reacția de polimerizare în lanț (PCR) reprezintă o tehnică utilizată pentru amplificarea regiunilor specifice de ADN de la un nivel foarte mic de ADN-matrice. Reacția PCR cu revers transcriere (RT-PCR) este o extensie a acestei tehnici care permite obținerea din ARN a ADN, prin reacția de revers-transcriere a moleculelor de ARN se obțin fragmente de ADN complementar (cADN), care ulterior poate fi supus amplificării. Mai mult ca atât, există un șir de metode ce folosesc coloranți fluorescenți pentru detecția sau cuantificarea în timp real a procesului de amplificare a ADN în PCR.

În Republica Moldova, sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă în infecția cu rotavirusuri a fost implementat din anul 2008. Tulpinile dominante detectate la momentul inițierii implementării sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă a rotavirusurilor circulante au fost G9 P[8] – 40% și G1 P[8] – 36%, care formau caracteristica variantelor circulante din teritoriu. Ulterior varietatea genotipurilor circulante s-a modificat, dominante devenind tulpinile G2 P[4] – 60% și G4 P[8] – 40%; acest fapt confirmă proprietatea variabilității virusurilor rotavirale.

Datele obținute în studiul de față privind genotipul și fenotipul virusurilor au fost utilizate alături de alte surse ca bază științifică în selectarea vaccinului antirotaviral inclus în Programul Național de Imunizări (Anexa 4, Anexa 5). Vaccinul Rotarix<sup>®</sup> are o eficacitate sporită asupra mai multor genotipuri rotavirale circulante: G1 P[8], G2 P[4], G3 P[8], G4 P[8] și G9 P[8]. Republica Moldova a fost una dintre primele țări ale Regiunii Europene a OMS care a introdus vaccinarea împotriva rotavirușilor în programul său de imunizare de rutină la copil [33, 55]. Rezultatele obținute dezvăluie în mod constant un impact substanțial al programului de vaccinare în prevenirea bolii cu rotaviruși la copiii mici din țară.

În funcție de suprainfecția bacteriană la copii cu infecție rotavirală, s-a constatat că cei mai frecvent întâlniți agenți condiționat patogeni sunt Kl. Pneumoniae (P=0,478,  $\chi^2=0,504$ ), Staphilococcus Aureus (P=0,473), Proteus vulgaris (P=0,1705), Pseudomonas aeruginosae (P=0,4169), Citrobacter Freundii (P=0,4169), având un impact direct asupra severității cazurilor clinice. Mixtinfecția intestinală la copiii nevaccinați a depășit frecvența acesteia la copiii vaccinați, constituind 30,6% cazuri.

Evidențierea genotipurilor în perioada prevaccinală (prevalau G9 P[8]– 40% și G1 P[8] - 36%) și postvaccinală (prevalau G2 P[4] –60% și G4 P[8] – 40%), efectuată prin reacția de amplificare genică PCR, a demonstrat modificarea tulpinilor rotavirale circulante în țară [103]. Datorită inițierii vaccinării în grupul țintă contra infecției rotavirale, frecvența genotipurilor G3, G4 și G9 a scăzut.

Șapte state membre ale Regiunii Europene a OMS au participat la Rețeaua Globală de supraveghere a rotavirusurilor (GRNS) (a. 2016): Armenia, Azerbaidjan, Georgia, Republica Moldova, Tadjikistan, Ucraina și Uzbekistan. Țările au aderat la GRNS în diferite perioade de timp (din 2008 până în 2014). Aceste țări au îndeplinit criteriile de susținere ale Alianței Globale pentru vaccinare și imunizare (AGVI) pentru punerea în aplicare a vaccinului rotaviral. Cu sprijinul din partea AGVI, vaccinul rotaviral a fost implementat: în Armenia și Republica Moldova – 2012, în Georgia – 2013, Uzbekistan – 2014 și Tadjikistan – 2015. În Azerbaidjan și Ucraina vaccinul nu este implementat [61].

Vaccinul Rotarix® a fost implementat în programele naționale de imunizare din 18 țări și teritorii din America Latină, de asemenea în Africa de Sud, Australia, precum și în unele țări europene, inclusiv Belgia, Luxemburg, Austria, Finlanda și cinci state federale germane. un impact impresionant a fost înregistrat în Brazilia și Mexic. Brazilia a fost prima țară care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusurilor, în martie 2006. Eficacitatea pe teren s-a estimat la 85,0 - 90,0 % la o acoperire a vaccinării de 78,0%, iar numărul anual de decese atribuite gastroenteritei rotavirale a scăzut de la 850 la 210. În Mexic, eficacitatea a fost similară, iar decesele prin diverse cauze, inclusiv cele cauzate de gastroenterită, s-au redus cu 41,0%. Dovezile directe ale prevenirii efective a deceselor sunt extrem de importante în sprijinul vaccinării contra rotavirusurilor în zonele în care mortalitatea prin diaree continuă a fi ridicată. În Europa, eficacitatea înaltă a vaccinării a fost documentată în Austria și Belgia.

S-a constatat, că în țările din diferite regiuni geografice ale lumii și cu diferite niveluri de mortalitate a copiilor utilizarea de rutină, atât a vaccinurilor RV1, cât și a RV5, sunt eficiente împotriva infecției rotavirale, sprijinind recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății ce ține de introducerea vaccinului rotaviral în programul național de imunizare în toate țările din întreaga lume [65]. După Jonesteller et al., 2017 noi suntem parte a acestui material (pentru că suntem parte a Programului Regional OMS de implementare și evaluare a vaccinului antirotaviral) (Tabelul 5.1).

**Tabelul 5.1 Eficacitatea vaccinului rotaviral (RV1) în dependență de numărul de doze administrate**

Nivelul mortalității	Țara	Vaccin, % (95% ÎI)	
		2 doze	1 doză
Scăzut	Canada	91 (61–91)	93 (69–98)
Scăzut	Israel	50 (47–52)	54 (47–60)
Scăzut	Spania	75 (60–85)	76 (63–85)
Scăzut	Spania	97 (81–100)	71 (–165 to 97)
Scăzut	Spania	50 (47–52)	54 (47–60)
Scăzut	USA	32 (–156 to 82)	57 (–45 to 87)
Mediu	Brazilia	57 (40–68)	40 (16–57)
Mediu	Mexic	94 (16–100)	84 (55–100)
<b>Mediu</b>	<b>R. Moldova</b>	<b>54 (23–73)</b>	<b>48 (1–72)</b>

Sursa: Jonesteller et al. (2017)

Dat fiind că infecția naturală cu rotavirushi conferă imunitate clinică și deoarece titrele crescute ale anticorpilor acestor virusuri corelează cu riscul scăzut de infecție ulterioară, potențialul unui vaccin împotriva rotavirusurilor a fost realizat de ceva timp.

Impactul vaccinurilor asupra morbidității diareice a copiilor, manifestărilor clinice, precum și asupra tulpinilor rotavirusurilor a fost considerabil în țara noastră. Efecte similare s-au stabilit și în alte regiuni, după cum rezultă din datele literaturii din domeniu. De exemplu, în primii 7 ani de la implementarea vaccinului rotaviral în Statele Unite au fost evitate aproximativ 382.000 de spitalizări, datorită cărui fapt s-a economisit peste 1 miliard USD în costuri medicale directe. În cele 29 de țări africane care au introdus vaccinul împotriva rotavirusurilor până la sfârșitul anului 2014, s-a estimat că au fost prevenite 135.000 de spitalizări cu rotavirusuri și 21.000 de decese, în 2016 [70].

După părerea mai multor savanți (Christine L. Jonesteller, Eleanor Burnett, Catherine Yen, Jacqueline E. Tate, Umesh D. Parashar), vaccinul trebuie administrat oral, deoarece astfel s-ar putea respecta calea naturală a infecției și ar stimula producerea totală de Ig A secretorie. În SUA, au fost comunicate rezultatele privind siguranța și eficacitatea a două vaccinuri recombinante: unul – monovalent, ce conține gena umană pentru serotipul I, ce predomină în SUA, iar al doilea – un vaccin tetravalent – poate genera răspunsul imun la toate cele 4 serovariante VP7 importante din punct de vedere epidemiologic. În Republica Moldova conform ordinului MS RM nr. 662 din 28.06.2012 “Cu privire la implementarea vaccinării contra infecției cu rotavirusuri în RM” din 02.07.2012, s-a început imunizarea copiilor contra IRV. În luarea acestei decizii s-a ținut cont și de rezultatele investigațiilor în detectarea virusurilor.

Schema de vaccinare (conform ordinului MS nr. 662 din 28.06.2012 „Cu privire la implementarea vaccinării contra infecției rotvirale a copiilor în Republica Moldova”) 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 ale copilului. Între doze trebuie să existe un interval de cel puțin 4 săptămâni. Se recomandă ca doza doi de vaccinare să se realizeze începând cu vârsta de 15 săptămâni ale copiilor, dar trebuie finalizată nu mai târziu de vârsta de 32 săptămâni (7 luni) a copiilor. Conform recomandărilor OMS, Rotarix® se administrează numai pe cale orală. IRV este una din principalele cauze ale morbidității și mortalității copiilor în lume prin diaree, de aceea prevenirea acestei maladii este o prioritate pentru sistemul medical. Prevenirea IRV poate fi atinsă pe trei căi: imunizare specifică, imunizare nespecifică și respectarea măsurilor sanitaro-igienice.

## 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, o acoperire cu vaccin în proporții de 78,9 %, eficacitatea acestuia constituind 63%, determinând o reducere considerabilă a morbidității prin infecția rotavirală în grupul țintă (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 de până la 5 ani, circulau genotipurile G1 P[8], G9 P[8], cauzând forme clinice grave, cu o evoluție severă, iar după implementarea vaccinului, acestea au fost substituite cu genotipurile G2 P[4], G4 P[8], care determină, în mod special, forme clinice cu o evoluție mai 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 a identificat un deficit considerabil de cadre din 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 rotaviruși, evaluarea eficacității vaccinului rotaviral și funcționalității rețelei de laboratoare. După realizarea studiului devine posibilă argumentarea științifică 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 de până la 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

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. Alsaliem Tatiana Impactul clinico-epidemiologic urmare a vaccinării în infecția cu rotovirusuri la copiii sugari. Rezumatul tezei de doctor în științe medicale, Chișinău, 2020.
6. Alsaliem T., Donos A., Iliev A-M., Bozomitu L. The characteristics of genotypes and phenotypes of rotavirus infection within sentinel surveillance in the Republic of Moldova. *Revista Pediatru.ro*, 18 decembrie 2019; DOI: 10.26416/Pedi.56.4.2019.2793, ISSN 1841-5164 (B+ conform Colegiului Medicilor din România).
7. **Bîrcă I.**, Alsaliem T., Spînu C., Donos A., Burduniuc O. 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, ISSN 1857-0011.
8. Alsaliem T., Donos A., Spînu C., Revenco N., Țurea V., Mișu I., Cojocaru R., Gheorghiu S., Iliev A-M. Analiza comparativă a caracteristicilor infecției rotvirale la sugarii vaccinați și nevaccinați: studiu prospectiv, descriptiv. *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova).* 2019; 2(19): 5-12, ISSN 2345-1467.
9. Alsaliem T. Aspecte imunologice ale interacțiunii rotavirusului cu mucoasa intestinală la sugari. *Revista medicală științifico-practică ArtaMedica.* 2017; 4(65): 55-57, ISSN 1810-1852.

10. Alsaliem T., Donos A., Tagadiuc O., Revenco N., Spînu C., Iliev A-M. Metodă de diagnostic diferențial al infecției rotavirale în baza acidozei metabolice la sugar. *Buletin Oficial de Proprietate Intelectuală* 11. 2019; p. 52 - 53;<http://agepi.gov.md/ro/services/biblioteca-pi>.
11. Ala Donos, Tatiana Alsaliem, Constantin Spînu, Stela Gheorghita Boala diareică virală la copii. Editura PIM, Iași, România, 2021,166 p.
12. Alsaliem T., Donos A., Iliev A-M., Bozomitu L. The characteristics of genotypes and phenotypes of rotavirus infection within sentinel surveillance in the Republic of Moldova. *Revista Pediatri.ro*, 16 decembrie 2019; DOI: 10.26416/Pedi.56.4.2019.2793, ISSN 1841-5164 (B+ conform Colegiului Medicilor din România).
13. Eurorotanet annual report 2020. EuroRotaNet surveillance network. 2021. Available: [https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2021/11/EuroRotaNet\\_report\\_2020\\_20211115\\_Final\\_v1.0.pdf](https://www.eurorotanet.com/wp-content/uploads/2021/11/EuroRotaNet_report_2020_20211115_Final_v1.0.pdf). Accessed 10 May 2022.
14. Kotloff KL. The burden and etiology of diarrheal illness in developing countries. *Pediatr Clin North Am*. 2017;64(4):799-814. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.006>.
15. Koivumagi K, Toompere K, Soeorg H, Kallas E, Jogeda EL, Huik K, et al. Acute gastroenteritis hospitalizations after implementation of universal mass vaccination against rotavirus. *Vaccine*. 2020;38(13):2879-86. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.01.098>.
16. Kirkwood CD, Ma LF, Carey ME, Steele AD. The rotavirus vaccine development pipeline. *Vaccine*. 2019;37(50):7328-35. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.03.076>.
17. Vesikari T, Karvonen A, Prymula R, Schuster V, Tejedor JC, Cohen 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. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(07\)61744-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(07)61744-9).
18. Okafor CE, Ekwunife OI. Introducing rotavirus vaccine in eight sub-Saharan African countries: a cost-benefit analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9(8):e1088-100. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(21\)00220-5](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(21)00220-5).
19. Peer V, Schwartz N, Green MS. A pooled analysis of sex differences in Rotaviral enteritis incidence rates in three countries over different time periods. *Womens Health Rep (New Rochelle)*. 2022;3(1):228-37. <https://doi.org/10.1089/whr.2021.0096>.
20. Ciabattini A, Nardini C, Santoro F, Garagnani P, Franceschi C, Medagliani D. Vaccination in the elderly: the challenge of immune changes with aging. *Semin Immunol*. 2018;40:83-94. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.10.010>.

21. Claudine U, Kim JY, Kim EM, Yong TS. Association between sociodemo-graphic factors and diarrhea in children under 5 years in Rwanda. *Korean J Parasitol.* 2021;59(1):61-5. <https://doi.org/10.3347/kjp.2021.59.1.61>.
22. Acácio S, Mandomando I, Nhampossa T, Quinto L, Vubil D, Sacoor C, et al. Risk factors for death among children 0-59 months of age with moderate-to-severe diarrhea in Manhíça district, southern Mozambique. *BMC Infect Dis.* 2019;19(1):322. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-3948-9>.
23. Rheingans R, Anderson JD, Bagamian KH, Laytner LA, Pecenka CJ, Gilani SSA, et al. Effects of geographic and economic heterogeneity on the burden of rotavirus diarrhea and the impact and cost-effectiveness of vaccination in Pakistan. *Vaccine.* 2018;36(51):7780-9. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.02.008>.
24. *Nat Rev Dis Primers.* 9 noiembrie 2017; 3: 17083. Publicat online 2017 Nov 9. doi: 10.1038/nrdp.2017.83
25. Rotavirus Infection - Children's Health Issues [Internet]. MSD Manual Consumer Version. [cited 2022 Sep 21]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/children-s-health-issues/common-viral-infections-in-infants-and-children/rotavirus-infection>.
26. Engevik MA, Banks LD, Engevik KA, Chang-Graham AL, Perry JL, Hutchinson DS, et al. Rotavirus Infection Induces Glycan Availability to Promote Ileum-Specific Changes in the Microbiome Aiding Rotavirus Virulence. *Gut Microbes* (2020) 11(5):1324–47. doi: 10.1080/19490976.2020.1754714
27. Okumura R, Takeda K. Roles of Intestinal Epithelial Cells in the Maintenance of Gut Homeostasis. *Exp Mol Med* (2017) 49(5):e338. doi: 10.1038/emm.2017.20
28. Shan Y, Liu Z-q, Li G-w, Chen C, Luo H, Liu Y-j, et al. Nucleocapsid Protein From Porcine Epidemic Diarrhea Virus Isolates can Antagonize Interferon- $\lambda$  Production by Blocking the Nuclear Factor- $\kappa$ b Nuclear Translocation. *J Zhejiang University-SCIENCE B* (2018) 19(7):570–80. doi: 10.1631/jzus.B1700283
29. Chang-Graham AL, Perry JL, Engevik MA, Engevik KA, Scribano FJ, Gebert JT, et al. Rotavirus induces intercellular calcium waves through ADP signaling. *Science.* 2020 Nov 20;370(6519).
30. Zhou JH, Wang YN, Chang QY, Ma P, Hu Y, Cao X. Interferonii de tip III în infecția virală și imunitatea antivirală. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol* (2018) 51(1):173–85. doi: 10.1159/000495172

31. Yang M, Yang Y, He Q, Zhu P, Liu M, Xu J, et al. Intestinal Microbiota—A Promising Target for Antiviral Therapy? *Front Immunol* (2021) 12:676232(1771). doi: 10.3389/fimmu.2021.676232
32. Berger AK, Yi H, Kearns DB, Mainou BA. Bacteria and Bacterial Envelope Components Enhance Mammalian Reovirus Thermostability. *PloS Pathog* (2017) 13(12):e1006768. doi: 10.1371/journal.ppat.1006768
33. Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova. Raport Național, 2021; pag. 105, 108, 126.
34. Bîrca L, Rusu G, Donos A, Spînu C. Infecția rotavirală la copii - etiologie, epidemiologie, tablou clinic, diagnostic, tratament, profilaxie: recomandări metodice. Chișinău; 2014, p. 16, 24, 37, 49.
35. RCWG. Newly Assigned Genotypes: List of Accepted Genotypes. 2019. Available online: <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>
36. Rotavirus Vaccine: Supply and Demand Update (sursa UNICEF. Rotavirus Vaccine: Supply Demand Update January 2022.
37. World Health Organization, Diarrhoeal Diseases: Key Facts, WHO, Geneva, May 2017.
38. World Health Organization, Rotavirus Vaccines: WHO Position Paper, WHO, Geneva, February 2013, p.8 World Health Organization, Immunization Coverage: Key Facts, WHO, Geneva, July 2021.
39. World Health Organization, WHO Prequalified Vaccines, WHO, Geneva, October 2018.
40. World Health Organization, WHO Guidance Note on Interchangeability of Rotavirus Vaccine Products, WHO, Geneva, November 12, 2019.
41. Zhang M, Ghosh S, Li M, Altan-Bonnet N, Shuai D. Vesicle-Cloaked Rotavirus Clusters are Environmentally Persistent and Resistant to Free Chlorine Disinfection. *Environ Sci Technol*. 2022 Jun 21;56(12):8475-8484. doi: 10.1021/acs.est.2c00732.
42. Kang, Gagangdeep, An Update on Rotavirus Vaccines, WHO, Geneva, March 2018, p. 9.
43. Steel, D, et al, Next Generation Rotavirus Vaccines, WHO, June 2018.
44. Access to Medicine Foundation, Vaccines Index 2017: How Vaccine Companies are Responding to Calls for Greater Immunisation Coverage, Amsterdam, 2017, p. 38.
45. Global Vaccine Market Model is a data-sharing collaboration between BMGF, Gavi, UNICEF and WHO managed by Linksbridge. 2020.
46. Linksbridge, Vaccine Almanac January 2021, Linksbridge, Seattle, December 2021.
47. Statement on Rotarix® and Vaccine Vial Monitor (VVM) compliance [Internet]. [cited 2023 Sep 14]. Available from: <https://www.who.int/docs/default-source/biologicals/vaccine->

[quality/Rotarix®-vvm-statement-feb2017.pdf?sfvrsn=8dbbf7b\\_4](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/vaccine-access/mi4a)

48. Market Information for Access to Vaccines (MI4A) [Internet]. [www.who.int](http://www.who.int). [cited 2023 Sep 14]. Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/vaccine-access/mi4a>
49. 2017 Access to Vaccines Index | Access to Medicine Foundation [Internet]. [accesstomedicinefoundation.org](http://accesstomedicinefoundation.org). [cited 2023 Sep 14]. Available from: <https://accesstomedicinefoundation.org/resource/2017-access-to-vaccines-index>.
50. Pricing data [Internet]. [www.unicef.org](http://www.unicef.org). UNICEF Copenhagen, November 2021. Available from: <https://www.unicef.org/supply/pricing-data>.
51. 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.
52. Engevik MA, Banks LD, Engevik KA, Chang-Graham AL, Perry JL, Hutchinson DS, et al. Rotavirus Infection Induces Glycan Availability to Promote Ileum-Specific Changes in the Microbiome Aiding Rotavirus Virulence. *Gut Microbes* (2020) 11(5):1324–47. doi: 10.1080/19490976.2020.1754714
53. Okumura R, Takeda K. Roles of Intestinal Epithelial Cells in the Maintenance of Gut Homeostasis. *Exp Mol Med* (2017) 49(5):e338. doi: 10.1038/emmm.2017.20
54. Shan Y, Liu Z-q, Li G-w, Chen C, Luo H, Liu Y-j, et al. Nucleocapsid Protein From Porcine Epidemic Diarrhea Virus Isolates can Antagonize Interferon- $\lambda$  Production by Blocking the Nuclear Factor- $\kappa$ B Nuclear Translocation. *J Zhejiang University-SCIENCE B* (2018) 19(7):570–80. doi: 10.1631/jzus.B1700283
55. 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.
56. Zhou J, Wang Y, Chang Q, Ma P, Hu Y, Cao X. Type III Interferons in Viral Infection and Antiviral Immunity. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;51(1):173–85.
57. Yang M, Yang Y, He Q, Zhu P, Liu M, Xu J, et al. Intestinal Microbiota—A Promising Target for Antiviral Therapy? *Front Immunol* (2021) 12:676232(1771). doi: 10.3389/fimmu.2021.676232
58. Varghese T, Kang G, Steele AD. Understanding Rotavirus Vaccine Efficacy and Effectiveness in Countries with High Child Mortality. *Vaccines (Basel)*. 2022 Feb 23;10(3):346. doi: 10.3390/vaccines10030346.

59. Supravegherea de Stat a Sănătății Publice în Republica Moldova. Raport Național, 2021; pag. 105, 108, 126.
60. Rotavirus Classification Working Group: RCWG [Internet]. rega.kuleuven.be. Available from: <https://rega.kuleuven.be/cev/viralmetagenomics/virus-classification/rcwg>.
61. Schwartz LM, Halloran ME, Rowhani-Rahbar A, Neuzil KM, Victor JC. Rotavirus vaccine effectiveness in low-income settings: An evaluation of the testnegative design. *Vaccine*. 2017;35:184–90.
62. Velazquez RF, Linhares AC, Munoz S, Seron P, Lorca P, DeAntonio R, et al. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean. *BMC Pediatr*. 2017;17:14.
63. Burnett E, Jonesteller CL, Tate JE, Yen C, Parashar UD. Global Impact of Rotavirus Vaccination on Childhood Hospitalizations and Mortality From Diarrhea. *The Journal of infectious diseases*. 2017;215:1666–72.
64. Kobayashi M, Adachi N, Miyazaki M, Tatsumi M. Decline of rotavirus-coded hospitalizations in children under 5 years: A report from Japan where rotavirus vaccines are self-financed. *Vaccine* 2017.
65. Fujii Y, Noguchi A, Miura S, Ishii H, Nakagomi T, Nakagomi O, et al. Effectiveness of rotavirus vaccines against hospitalisations in Japan. *BMC Pediatr*. 2017;17:156.
66. PATH. Rotavirus disease and vaccines in Asia. *Vaccine Access and Delivery* 2014. Available at: [https://www.path.org/publications/files/VAD\\_rotavirus\\_asia\\_fs.pdf](https://www.path.org/publications/files/VAD_rotavirus_asia_fs.pdf) [accessed January 11, 2018].
67. Satter SM, Gastanaduy PA, Islam K, Rahman M, Rahman M, Luby SP, Heffelfinger JD, Parashar UD, Gurley ES. Hospital-based Surveillance for Rotavirus Gastroenteritis Among Young Children in Bangladesh: Defining the Potential Impact of a Rotavirus Vaccine Program. *Pediatr Infect Dis J*. 2017 Feb;36(2):168-172.
68. Impact analysis of rotavirus vaccination in various geographic regions in Western Europe <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.09.059>.
69. World Health Organization. Generic Protocols for (i) Hospital-based Surveillance to Estimate the Burden of Rotavirus Gastroenteritis in Children and (ii) a Community-based Survey on Utilization of Health Care Services for Gastroenteritis in Children. 2002.
70. Aliabadi Negar, Antoni Sébastien, Mwenda Jason M, Weldegebriel Goitom, Biey Joseph NM, Cheikh Dah, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Glob Health* 2019;7(7):e893–903.

71. Poelaert Dirk, Pereira Priya, Gardner Robert, Standaert Baudouin, Benninghoff Bernd. A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine* 2018;36(17):2243–53.
72. Kaur G, Casey RM, Patel JC, Bloem P, Walldorf JA, Hyde TB. Status of New Vaccine Introduction - Worldwide, 2016-2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Jul 7;72(27):746-750. doi: 10.15585/mmwr.mm7227a2.
73. Troeger C, Forouzanfar M, Rao F, et al. Estimates of global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of diarrhoeal diseases: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infectious Diseases* 2017;17:909–48.
74. Aliabadi Negar, Antoni Sébastien, Mwenda Jason M, Weldegebriel Goitom, Biey Joseph NM, Cheikh Dah, et al. Global impact of rotavirus vaccine introduction on rotavirus hospitalisations among children under 5 years of age, 2008–16: findings from the Global Rotavirus Surveillance Network. *Lancet Glob Health* 2019;7(7):e893–903.
75. 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.
76. 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/>*
77. Godfrey O, Zhang W, Amponsem-Boateng C, Bonney Oppong T, Zhao Q, et al. (2020) Evidence of rotavirus vaccine impact in sub-Saharan Africa: Systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE* 15(4): e0232113. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232113>
78. Markkula J, Hemming-Harlo M, Salminen MT, Savolainen-Kopra C, Pirhonen J, Al-Hello H, Vesikari T. Rotavirus epidemiology 5-6 years after universal rotavirus vaccination: persistent rotavirus activity in older children and elderly. *Infect Dis (Lond)*. 2017 May;49(5):388-395. doi: 10.1080/23744235.2016.1275773.
79. 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.
80. Patel MM, Pitzer VE, Alonso WJ, Vera D, Lopman B, Tate J, Viboud C, Parashar UD. Global seasonality of rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr;32(4):e134-47. doi: 10.1097/INF.0b013e31827d3b68



81. Shah Minesh P, Dahl Rebecca M, Parashar Umesh D, Lopman Benjamin A, Iturriza-Gómara Miren. Annual changes in rotavirus hospitalization rates before and after rotavirus vaccine implementation in the United States. *Plos ONE* 2018;13(2):e0191429.
82. Schurink-van t Klooster TM, de Melker HE. The National Immunisation Programme in the Netherlands: Surveillance and developments. *Natl Inst Public Health Environ* 2019:102–25.
83. Muhoza P, Danovaro-Holliday MC, Diallo MS, Murphy P, Sodha SV, Requejo JH, Wallace AS. Routine Vaccination Coverage - Worldwide, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Oct 29;70(43):1495-1500. doi: 10.15585/mmwr.mm7043a1. Erratum in: *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021 Nov 19;70(46):1620.
84. 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].
85. Theingi Win Myat, Hlaing Myat Thu, Myint YeKyaw, Mar KhinAye, Mo Mo Win, Htin Lin, et al. Sentinel surveillance for rotavirus in children <5 years of age admitted for diarrheal illness to Yangon Children’s Hospital, Myanmar, 2009- 2014. *Vaccine* 2018;36(51):7832–5.
86. Theingi Win Myat, Hlaing Myat Thu, Htin Lin, Nang Sarm Hom, Win Kay Khine, Myat Mo Zar Kham, et al. Surveillance of Rotavirus Gastroenteritis (2015-2017): Epidemiology and Circulating Rotavirus Genotypes in Pre-rotavirus Vaccine Introduction Period in Myanmar. *OSIR* 2019 September;12(3):93–9.
87. Angkeabos N, Rin En, Vichit O, Chea C, Tech N, Payne DC, et al. Pediatric hospitalizations attributable to rotavirus gastroenteritis among Cambodian children; Seven years of active surveillance, 2010–2016. *Vaccine* 2018;36 (51):7856–61.
88. Huyen DTT, Hong DT, Trung NT, Hoa TTN, Oanh NK, Thang HV, et al. Epidemiology of acute diarrhea caused by rotavirus in sentinel surveillance sites of Vietnam, 2012–2015. *Vaccine* 2018;36(51):7894–900.
89. Mulyani NS, Prasetyo D, Karyana IPG, Sukardi W, Damayanti W, Anggraini D, et al. Diarrhea among hospitalized children under five: A call for inclusion of rotavirus vaccine to the national immunization program in Indonesia. *Vaccine* 2018;36(51):7826–31.
90. 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.
91. Chan-It W, Chanta C. Emergence of G9P[8] rotavirus in children with acute gastroenteritis in Thailand, 2015–2016. *J Med Virol* 2018;90(3):477–84.
92. Tagbo BN, Mwenda JM, Eke CB, et al. Rotavirus diarrhea hospitalizations among children under 5 years of age in Nigeria, 2011–2016. *Vaccine* 2018;36 (51):7759–64.

93. Jeevan BS, Ocean T, Jatan B, et al. Hospital based surveillance and molecular characterization of rotavirus in children less than five years of age with acute gastroenteritis in Nepal. *Vaccine* 2018;36(51):7841–5.
94. Sakpaisal P, Silapong S, Yowang A et al. Prevalence and genotypic distribution of rotavirus in Thailand: a multicenter study. *Am J Trop Med Hyg* 2019;100 (5):1259-65.
95. Troeger C, Khalil IA, Rao PC, Cao S, Blacker BF, Ahmed T, et al. Rotavirus vaccination and the global burden of rotavirus diarrhea among children younger than 5 years. *JAMA Pedia* 2018;172:958–65 <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018>.
96. Tsugawa T, Akane Y, Honjo S, Kondo K, Kawasaki Y. Rotavirus vaccination in Japan: efficacy and safety of vaccines, changes in genotype, and surveillance efforts. *J Infect Chemother* 2021;27:940–8. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.04.002>
97. Nakagomi T, Nguyen MQ, Gauchan P, Agbemabiese CA, Kaneko M, Do LP, et al. Evolution of DS-1-like G1P[8] double-gene reassortant rotavirus A strains causing gastroenteritis in children in Vietnam in 2012/2013. *Arch Virol* 2017;162:739–48. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3155-6>
98. Takanashi S, Thongprachum A, Okitsu S, Nishimura S, Kobayashi M, Kikuta H, et al. Molecular epidemiological traits of Group A rotaviruses in Japanese children during transitional period of rotavirus vaccine implementation, 2011–2014. *Clin Lab* 2017;63:961–70. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2017.161216>
99. Fujii Y, Doan YH, Suzuki Y, Nakagomi T, Nakagomi O, Katayama K. Study of complete genome sequences of rotavirus A epidemics and evolution in Japan in 2012–2014. *Front Microbiol* 2019;10:38. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00038>
100. Jere KC, Chaguzo C, Bar-Zeev N, Lowe J, Peno C, Kumwenda B, et al. Emergence of double- and triple-gene reassortant G1P[8] rotaviruses possessing a DS-1-like backbone after rotavirus vaccine introduction in Malawi. *J Virol* 2018;92. <https://doi.org/10.1128/JVI.01246-17>
101. Komoto S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Upachai S, Singchai P, Ide T, et al. Genomic characterization of a novel G3P[10] rotavirus strain from a diarrheic child in Thailand: evidence for bat-to-human zoonotic transmission. *Infect Genet Evol* 2021;87:104667 <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2020.104667>
102. Degiuseppe JI, Stupka JA. Argentinean rotavirus surveillance network. Emergence of unusual rotavirus G9P[4] and G8P[8] strains during post vaccination surveillance in Argentina, 2017–2018. *Infect Genet Evol* 2021;93:104940 <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104940>

103. Agbla JM, Esona MD, Jaimes J, Gautam R, Agbankpé AJ, Katz E, et al. Whole genome analysis of rotavirus strains circulating in Benin before vaccine introduction, 2016–2018. *Virus Res* 2022;313:198715 <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2022.198715>
104. Fukuda S, Tacharoenmuang R, Guntapong R, Upachai S, Singchai P, Ide T, et al. Full genome characterization of novel DS-1-like G9P[8] rotavirus strains that have emerged in Thailand. *PLoS One* 2020;15:e0231099 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231099>
105. Thongprachum A, Khamrin P, Pham NT, Takanashi S, Okitsu S, Shimizu H, et al. Multiplex RT-PCR for rapid detection of viruses commonly causing diarrhea in pediatric patients. *J Med Virol* 2017;89:818–24. <https://doi.org/10.1002/jmv.24711>
106. Fujii Y, Doan YH, Wahyuni RM, Lusida MI, Utsumi T, Shoji I, et al. Improvement of rotavirus genotyping method by using the semi-nested multiplex-PCR with new primer set. *Front Microbiol* 2019;10:647. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00647>
107. Jampanil N, Kumthip K, Yodmeeklin A, Kanai Y, Okitsu S, Kobayashi T, et al. Epidemiology and genetic diversity of group A rotavirus in pediatric patients with acute gastroenteritis in Thailand, 2018–2019. *Infect Genet Evol* 2021;95:104898 <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2021.104898>
108. Fujii Y, Oda M, Somura Y, Shinkai T. Molecular characteristics of novel mono-reassortant G9P[8] rotavirus A strains possessing the NSP4 gene of the E2 genotype detected in Tokyo, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2020;73:26–35. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2019.211>
109. Fukuda Y, Tsugawa T, Nagaoka Y, Ishii A, Nawa T, Togashi A, et al. Surveillance in hospitalized children with infectious diseases in Japan: Pre- and post-coronavirus disease 2019. *J Infect Chemother* 2021;27:1639–47. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.07.024>
110. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*. Hall E., Wodi A.P., Hamborsky J., et al., eds. 14th ed. Washington, D.C. Public Health Foundation, 2021
111. Lanrewaju AA, Enitan-Folami AM, Sabiu S, Edokpayi JN, Swalaha FM. Global public health implications of human exposure to viral contaminated water. *Front Microbiol*. 2022 Aug 30;13:981896. doi: 10.3389/fmicb.2022.981896.
112. Omatola CA, Olaniran AO. Rotaviruses: From Pathogenesis to Disease Control-A Critical Review. *Viruses*. 2022 Apr 22;14(5):875. doi: 10.3390/v14050875.
113. Sugimoto D, Nakano M, Inada M, Fujitani M, Chiba S, Sakai T. Distribution of rotavirus genotypes from the 2008/2009 to the 2015/2016 deason in Nara Prefecture, Japan. *Jpn J Infect Dis* 2017;70:593–4. doi: 10.7883/yoken.JJID.2016.419

114. Khandoker N, Thongprachum A, Takanashi S, Okitsu S, Nishimura S, Kikuta H, et al. Molecular epidemiology of rotavirus gastroenteritis in Japan during 2014- 2015: characterization of re-emerging G2P[4] after rotavirus vaccine introduction. *J Med Virol* 2018;90:1040–6. <https://doi.org/10.1002/jmv.25067>
115. Ono M, Tsugawa T, Nakata S, Kondo K, Tatsumi M, Tsutsumi H, et al. Rotavirus genotype and Vesikari score of outpatients in Japan in the vaccine era. *Pedia Int* 2020;62:569–75. <https://doi.org/10.1111/ped.14150>
116. Kamiya H, Tacharoenmuang R, Ide T, Negoro M, Tanaka T, Asada K, et al. Characterization of an unusual DS-1-Like G8P[8] rotavirus strain from Japan in 2017: evolution of Emerging DS-1-Like G8P[8] strains through reassortment. *Jpn J Infect Dis* 2019;72:256–60. <https://doi.org/10.7883/yoken.JJID.2018.484>
117. Mwangi PN, Mogotsi MT, Rasebotsa SP, Seheri ML, Mphahlele MJ, Ndze VN, et al. Uncovering the First Atypical DS-1-like G1P[8] rotavirus strains that circulated during pre-rotavirus vaccine introduction era in South Africa. *Pathogens* 2020;9. <https://doi.org/10.3390/pathogens9050391>
118. Athiyyah AF, Utsumi T, Wahyuni RM, Dinana Z, Yamani LN, Soetjipto, et al. Molecular epidemiology and clinical features of rotavirus infection among pediatric patients in East Java, Indonesia during 2015–2018: dynamic changes in rotavirus genotypes from equine-like G3 to typical human G1/G3. *Front Microbiol* 2019;10:940. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00940>
119. Bonura F, Banyai K, Mangiaracina L, Bonura C, Martella V, Giammanco GM, et al. Emergence in 2017-2019 of novel reassortant equine-like G3 rotavirus strains in Palermo, Sicily. *Transbound Emerg Dis* 2021. <https://doi.org/10.1111/tbed.14054>
120. Tacharoenmuang R, Komoto S, Guntapong R, Upachai S, Singchai P, Ide T, et al. High prevalence of equine-like G3P[8] rotavirus in children and adults with acute gastroenteritis in Thailand. *J Med Virol* 2020;92:174–86. <https://doi.org/10.1002/jmv.25591>
121. Okitsu S, Hikita T, Thongprachum A, Khamrin P, Takanashi S, Hayakawa S, et al. Detection and molecular characterization of two rare G8P[14] and G3P[3] rotavirus strains collected from children with acute gastroenteritis in Japan. *Infect Genet Evol* 2018;62:95–108. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.04.011>
122. Guntapong R, Tacharoenmuang R, Singchai P, Upachai S, Sutthiwarakom K, Komoto S, et al. Predominant prevalence of human rotaviruses with the G1P[8] and G8P[8] genotypes with a short RNA profile in 2013 and 2014 in Sukhothai and Phetchaboon provinces, Thailand. *J Med Virol* 2017;89:615–20. <https://doi.org/10.1002/jmv.24669>

123. Yodmeeklin A, Khamrin P, Kumthip K, Malasao R, Ukarapol N, Ushijima H, et al. Increasing predominance of G8P[8] species A rotaviruses in children admitted to hospital with acute gastroenteritis in Thailand, 2010–2013. *Arch Virol* 2018;163:2165–78. <https://doi.org/10.1007/s00705-018-3848-0>
124. Gikonyo JN, Mbatia B, Okanya PW, Obiero GFO, Sang C, Steele D, et al. Post- vaccine rotavirus genotype distribution in Nairobi County, Kenya. *Int J Infect Dis* 2020;100:434–40. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.005>
125. Truong DTT, Kang JM, Tran NTH, Phan LT, Nguyen HT, Ho TV, et al. Rotavirus genotype trends from 2013 to 2018 and vaccine effectiveness in southern Vietnam. *Int J Infect Dis* 2021;105:277–85. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.047>
126. Omatola CA, Ogunsakin RE, Olaniran AO. Prevalence, pattern and genetic diversity of rotaviruses among children under 5 years of age with acute gastroenteritis in South Africa: a systematic review and meta-analysis. *Viruses* 2021;13. <https://doi.org/10.3390/v13101905>
127. Bonura F, Mangiaracina L, Filizzolo C, Bonura C, Martella V, Ciarlet M, Giammanco GM, De Grazia S. Impact of Vaccination on Rotavirus Genotype Diversity: A Nearly Two-Decade-Long Epidemiological Study before and after Rotavirus Vaccine Introduction in Sicily, Italy. *Pathogens*. 2022 Mar 31;11(4):424. doi: 10.3390/pathogens11040424.
128. Shrestha J, Shrestha SK, Strand TA, Dudman S, Dembinski JL, Vikse R, et al. Diversity of rotavirus strains in children; results from a community-based study in Nepal. *Front Med* 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.712326>
129. Platts-Mills JA, Liu J, Rogawski ET et al. Use of quantitative molecular diagnostic methods to assess the aetiology, burden, and clinical characteristics of diarrhea in low-resource settings: a reanalysis of the MAL-ED cohort study. *Lancet Glob Health* 2018;6:e1309–18.
130. 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.
131. Lo Vecchio A, Liguoro I, Dias JA et al. Rotavirus immunization: global coverage and local barriers for implementation. *Vaccine* 2017;35:1637–44.
132. Rosettie KL, Vos T, Mokdad AH et al. Indirect rotavirus vaccine effectiveness for the prevention of rotavirus hospitalization: a systematic review and meta-analysis. *Am J Trop Med Hyg* 2018; 98:1197–201.
133. 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.

134. Dennehy PH. Rotavirus Infection: A Disease of the Past? *Infect Dis Clin North Am.* 2015 Dec;29(4):617-35. doi: 10.1016/j.idc.2015.07.002.
135. Baker JM, Tate JE, Steiner CA, Haber MJ, Parashar UD, Lopman BA. Longer-term direct and indirect effects of infant rotavirus vaccination across all ages in the United States in 2000-2013: analysis of a large hospital discharge data set. *Clin Infect Dis* 2019;68:976–83.
136. Lopman BA, Pitzer VE. Waxing understanding of waning immunity. *J Infect Dis* 2018;217: 851–53.
137. Rogawski ET, Platts-Mills JA, Colgate ER et al. Quantifying the impact of natural immunity on rotavirus vaccine efficacy estimates: a clinical trial in Dhaka, Bangladesh (PROVIDE) and a simulation study. *J Infect Dis* 2018;217:861–68.
138. Larisa Spinei. Metode de cercetare și analiză a stării de sănătate, Tipografia Centrala, Chișinău, 2012. ISBN 978-9975-53-163-4.
139. Principles of Epidemiology in Public Health Practice. Third Edition. An Introduction to Applied Epidemiology and Biostatistics, Updated May 2012. U.S. Department Of Health And Human Services Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
140. Du, Y., Chen, C., Zhang, X. et al. Global burden and trends of rotavirus infection-associated deaths from 1990 to 2019: an observational trend study. *Virol J* 19, 166 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12985-022-01898-9>
141. Galina Rusu, Boli infecțioase la copii, Ed. a 3-a.-Chișinău, Tipografia Centrală 2021 – 384 p. ISBN 9078-9975-157-45-2.616.9-053.2 (075.8) B66.
142. Vesikari T. Foreword: ESPID/ESPGHAN evidence-based recommendations for rotavirus vaccination in Europe. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 May;46 Suppl 2:v-vi. doi: 10.1097/01.mpg.0000319063.86281.40. PMID: 18460975.
143. 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>
144. Marin L. Infecția cu rotavirus. *Revista Medicală Română.* 2014. Volumul LXI, nr.2: 91-95. Available from: [https://rmj.com.ro/articles/2014.2/RMR\\_Nr-2\\_2014\\_Art-3.pdf](https://rmj.com.ro/articles/2014.2/RMR_Nr-2_2014_Art-3.pdf)
145. Buiuc D., Neguț M. *Tratat de microbiologie clinică* ediția a 2-a. Editura Medicală, București, 2008, p.1251. ISBN (10) 973-39-0593-3; ISBN (13) 978-973-39-0593-6.



# ANEXE

Anexa 1



## MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ

MD 2028, mun. Chișinău, str. Gh. Asachi 67A, Tel. +373 22 574 501; Fax. + 373 22 729 725,  
<http://www.cnspl.md>, e-mail: [anticamera@cnspl.md](mailto:anticamera@cnspl.md), [cnspl@cnspl.md](mailto:cnspl@cnspl.md), IDNO 1007601001123

23.01.14 Nr. 04-3/158

La nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_

### EXTRAS din procesul-verbal nr.1 al ședinței Consiliului științific al CNSP din 21.01.2014

- I. S-A EXAMINAT:** Tema, adnotarea și planul de cercetări a tezei de doctorat a doctorandului cu frecvență la zi, dl Ion Bîrcă, "*Optimizarea supravegherii și controlul infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării*", specialitatea 331.01 Epidemiologie.

#### **S-A HOTĂRÎT:**

1. Se aprobă tema, adnotarea și programul de cercetări a tezei de doctorat "*Optimizarea supravegherii și controlul infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării*" a doctorandului la studii cu frecvență la zi, dl Ion Bîrcă, specialitatea 331.01 Epidemiologie
2. Se aprobă în calitate de conducător științific al tezei de doctorat "*Optimizarea supravegherii și controlul infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării*" dl Valeriu Chicu, dr. med., conf.universitar, specialitatea 331.01 Epidemiologie, iar în calitate de consultant – dl Constantin Spînu, dr.hab.med., prof.univ., specialitatea 313.02 Microbiologie, virusologie medicală și 331.01 Epidemiologie.



Vicepreședintele Consiliului științific,  
dr.hab.st.med., prof.universitar

Secretar științific,  
dr.st.med., conf.cerc.

Constantin SPÎNU

Ana VOLNEANSCHI



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA  
**AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ**

MD 2028, mun. Chișinău, str. Gh. Asachi 67A, Tel. +373 22 574 501; Fax. +373 22 729 725,  
<http://www.ansp.md>; e-mail: [office@ansp.md](mailto:office@ansp.md) IDNO:1018601000021

23.09.2020 Nr. 01 – 17/3673  
 La nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_

**EXTRAS**  
**din procesul-verbal nr.7**  
**al ședinței Consiliului științific al ANSP din 22.09.2020**

**Au fost prezenți 9 membri din 15 ai Consiliului științific:**

*Vasile Guștiuc, master în sănătate publică (președinte), Constantin Spînu, dr.hab.șt.med., prof.univ. (vicepreședintele Consiliului științific), Ana Volnenschi, dr.șt.med., conf.cerc. (secretar științific), Ion Bahnarel, dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF "N. Testemițanu", Liuba Corețchi, dr.hab.șt.biol., conf. cerc.(șef laborator), Victoria Bucov, dr.hab.șt.med., prof.cerc., (șef laborator), Mihai Magdei, dr.hab.șt.med. (cerc.șt.principal), Iurie Pînzaru, dr.șt.med., conf. univ., șef Direcție, Valeriu Pantea, dr.șt.med., conf.cerc.*

**III.3. S-A EXAMINAT:** Proiectul Chestionarului "*Evaluarea nivelului de funcționare a rețelei de laboratoare din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică cu privire la posibilitatea diagnosticului infecției rotavirale*".  
 Autor – dl Ion Bîrcă, doctorand.

**S-A HOTĂRÂT:**

1. Se aprobă spre realizare Chestionarul "*Evaluarea nivelului de funcționare a rețelei de laboratoare din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică cu privire la posibilitatea diagnosticului infecției rotavirale*".
2. Autorul Chestionarului, dl Ion Bîrcă, doctorand, va lua în considerare la aplicarea Chestionarului propunerile prezentate în cadrul ședinței  
 Decizia a fost adoptată unanim.

Vicepreședintele Consiliului științific,  
 Dr.hab.șt.med., profesor universitar

Constantin SPÎNU

Secretarul științific,  
 dr.șt.med., conf.cercet.

Ana VOLNEANSCHI





Republica Moldova

GVERNUL

**HOTĂRĂRE Nr. HG1192/2010**  
din 23.12.2010

**cu privire la aprobarea Programului Național de Imunizări pentru anii  
2011-2015**

Publicat : 31.12.2010 în MONITORUL OFICIAL Nr. 259-263 art. 1319 Data intrării în vigoare

În scopul realizării prevederilor Politicii Naționale de Sănătate, aprobate prin Hotărârea Guvernului nr.886 din 6 august 2007 (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2007, nr.127-130, art.931), Legii nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2009, nr.67, art.183), reducerii morbidității și mortalității populației prin boli contagioase prevenibile prin vaccinări, precum și în vederea diminuării prejudiciilor sociale și economice, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

1. Se aprobă Programul Național de Imunizări pentru anii 2011-2015, conform anexei nr. 1.
2. Se instituie Consiliul de coordonare a direcțiilor de dezvoltare și finanțare a Programului Național de Imunizări pentru anii 2011-2015 și se aprobă, conform anexei nr. 2, componența lui nominală.

3. Se stabilește că, în cazul eliberării din funcție a persoanelor care fac parte din componența Consiliului nominalizat, atribuțiile lor în cadrul acestuia vor fi executate de persoanele nou-desemnate în posturile respective, fără a aproba o nouă hotărâre de Guvern.

4. Ministerul Sănătății:

va prevedea, anual, în limitele mijloacelor totale destinate ocrotirii sănătății, alocații necesare pentru finanțarea Programului nominalizat;

va asigura aprovizionarea instituțiilor medico-sanitare publice cu vaccinuri eficiente, care să corespundă standardelor mondiale de calitate și inofensivitate;

va asigura vaccinarea populației contra bolilor contagioase în conformitate cu Programul aprobat;

va desfășura, în conformitate cu direcțiile prioritare ale cercetării-dezvoltării cercetări și studii științifice ale căror rezultate vor fi implementate în practică, vor constitui obiectul dezbaterilor la diverse conferințe și simpozioane consacrate problemelor imunoprofilaxiei, inclusiv la nivel internațional;

va colabora, în baza acordurilor, contractelor bilaterale și multilaterale, cu Organizația Mondială a Sănătății, Fondul Națiunilor Unite pentru Copii, Uniunea Europeană, Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizări, alte organisme publice internaționale, organizații nonguvernamentale, în scopul realizării Programului sus-numit;

va prezenta în adresa Guvernului, anual, către 15 martie, o informație amplă privind executarea

acțiunilor prevăzute în Programul Național de Imunizări pentru anii 2011-2015.

5. Se permite Centrului Național de Sănătate Publică să asigure cu vaccinuri și consumabile realizarea imunizării populației din estul țării, în baza contractelor bilaterale, contra plății integrale a costurilor mărfurilor achiziționate din mijloacele bugetare și speciale, precum și achitării cheltuielilor de regie în volum de 5% din costul mărfurilor, indiferent de proveniența lor. Vaccinurile și consumabilele primite de Republica Moldova în calitate de asistență umanitară din indicații de urgențe epidemice se vor elibera gratuit. Mijloacele obținute în urma comercializării mărfurilor pentru realizarea imunizării populației din estul țării se vor acumula pe contul special al Centrului Național de Sănătate Publică și vor fi folosite pentru asigurarea condițiilor adecvate de păstrare a vaccinurilor, fortificarea serviciilor de imunizări și supravegherii epidemiologice a bolilor contagioase.

6. Se recomandă autorităților administrației publice locale:

să elaboreze și să aprobe, în termen de două luni, în baza Programului Național de Imunizări pentru anii 2011-2015, programele teritoriale de imunizări pentru perioada menționată, prevăzând, în calitate de fondatori ai instituțiilor medicale, alocarea mijloacelor financiare necesare pentru crearea și menținerea condițiilor adecvate de realizare a Programului;

să examineze, anual, realizarea programelor teritoriale de imunizări și să întreprindă măsuri pentru îndeplinirea obiectivelor prevăzute.

7. Se recomandă companiilor de televiziune și radiodifuziune, ONG-urilor în domeniu, agențiilor și organelor de presă să familiarizeze pe larg publicul cu avantajele și eficiența medicală, economică și socială a imunoprofilaxiei maladiilor contagioase.

8. Controlul asupra executării prezentei hotărâri se pune în sarcina Ministerului Sănătății.

**Prim-ministru Vladimir FILAT**

**Contrasemnează:**

**Ministrul sănătății Vladimir Hotineanu**

**Ministrul Justiției Alexandru Tănase**

**Ministrul finanțelor Veaceslav Negruța**

**Ministrul educației Leonid Bujor**

**Nr. 1192. Chișinău, 23 decembrie 2010.**



Republica Moldova

GUVERNUL

**HOTĂRÂRE** Nr. HG1113/2016  
din 06.10.2016

**cu privire la aprobarea Programului național de imunizări pentru anii  
2016-2020**

Publicat : 11.10.2016 în MONITORUL OFICIAL Nr. 353-354 art. 1205 Data intrării în vigoare

În scopul realizării prevederilor art. 3, art. 20 alin. (2) lit. a) și art. 47 din Legea ocrotirii sănătății nr. 411-XIII din 28 martie 1995 (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 1995, nr. 34, art. 373), cu modificările și completările ulterioare, art. 7, art. 9 pct. 3), art. 10 alin. (1) pct. 4) și art. 52 din Legea nr. 10-XVI din 3 februarie 2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2009, nr. 67, art. 183), cu modificările și completările ulterioare, precum și pentru reducerea morbidității și mortalității populației prin boli contagioase prevenibile prin vaccinări și diminuarea prejudiciilor sociale și economice, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

1. Se aprobă:

Programul național de imunizări pentru anii 2016-2020, conform anexei nr. 1;

Regulamentul Consiliului de coordonare a implementării Programului național de imunizări pentru anii 2016-2020, conform anexei nr. 2;

Componența nominală a Consiliului de coordonare a implementării Programului național de imunizări pentru anii 2016-2020, conform anexei nr. 3.

2. Ministerul Sănătății:

va prevedea anual, în limitele mijloacelor financiare destinate sectorului sănătate, alocațiile necesare pentru realizarea Programului nominalizat;

va asigura aprovizionarea instituțiilor medico-sanitare publice cu vaccinuri eficiente, care să corespundă standardelor internaționale de calitate și inofensivitate;

va asigura vaccinarea populației contra bolilor contagioase în conformitate cu Programul aprobat;

va colabora, în baza acordurilor bilaterale și multilaterale, cu Organizația Mondială a Sănătății, Fondul Națiunilor Unite pentru Copii, Alianța Globală pentru Vaccinuri și Imunizări, structurile cointeresate ale Uniunii Europene, alte organizații internaționale și nonguvernamentale în scopul realizării prezentului Program;

va prezenta în adresa Guvernului anual, pînă la 15 martie, o informație amplă privind executarea acțiunilor prevăzute în Programul național de imunizări pentru anii 2016-2020.

3. Se permite Centrului Național de Sănătate Publică să asigure cu vaccinuri și dispozitive medicale Centrele de Igienă și Epidemiologie Bender, Tiraspol, Camenca, Dubăsari, Grigoriopol, Rîbnița, Slobozia, în baza contractelor bilaterale cu Centrul de Igienă și Epidemiologie Tiraspol, contra plății integrale a costurilor mărfurilor achiziționate, precum și achitării cheltuielilor de regie în volum de 5% din costul mărfurilor, indiferent de proveniența lor, cu excepția celor din asistența umanitară în situații de urgențe epidemice. Mijloacele obținute se vor acumula pe contul Centrului Național de Sănătate Publică și vor fi folosite exclusiv în scopul asigurării condițiilor adecvate de păstrare a vaccinurilor, fortificării serviciilor de imunizări și supravegherii epidemiologice a maladiilor infecțioase. Vaccinurile și consumabilele recepționate de Guvernul Republicii Moldova în calitate de

asistență umanitară se vor elibera gratuit.

4. Se recomandă autorităților administrației publice locale:

să elaboreze și să aprobe, în termen de două luni, în baza Programului național de imunizări pentru anii 2016-2020, programele teritoriale de imunizări pentru perioada menționată, prevăzând, în calitate de fondatori ai instituțiilor medicale, alocarea mijloacelor financiare necesare pentru crearea și menținerea condițiilor adecvate de realizare a Programului;

să examineze anual realizarea programelor teritoriale de imunizări și să întreprindă măsuri pentru îndeplinirea obiectivelor prevăzute.

5. Se recomandă companiilor de televiziune și radiodifuziune, organizațiilor neguvernamentale în domeniu, agențiilor și organelor de presă să familiarizeze pe larg publicul cu avantajele și eficiența medicală, economică și socială a imunizării pentru prevenirea maladiilor transmisibile.

6. Controlul asupra executării prezentei hotărâri se pune în sarcina Ministerului Sănătății.

**PRIM-MINISTRU Pavel FILIP**

**Contrasemnează:**

**Ministrul sănătății Ruxanda GLAVAN**

**Ministrul finanțelor Octavian ARMAȘU**

**Ministrul educației Corina FUSU**

**Nr. 1113. Chișinău, 6 octombrie 2016.**





Republica Moldova

**GUVERNUL**

**HOTĂRÂRE** Nr. 211  
din 12-04-2023

**cu privire la aprobarea Programului național  
de imunizări pentru anii 2023-2027**

Publicat : 18-05-2023 în Monitorul Oficial Nr. 168-169 art. 368

În temeiul art.3, art.20 alin. (2) lit. a) din Legea ocrotirii sănătății nr. 411/1995 (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 1995, nr. 34, art. 373), cu modificările ulterioare, art.7, art. 9 pct. 3), art.10 alin.(1) pct. 4) și art.52 din Legea nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice (Monitorul Oficial al Republicii Moldova, 2009, nr.67, art.183), cu modificările ulterioare, Guvernul HOTĂRĂȘTE:

**1.** Se aprobă:

- 1) Programul național de imunizări pentru anii 2023-2027, conform anexei nr. 1;
- 2) Planul de acțiuni privind implementarea Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027, conform anexei nr. 2;
- 3) Indicatorii de monitorizare și evaluare a Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027, conform anexei nr. 3;
- 4) Calendarul național de vaccinare al Republicii Moldova, conform anexei nr. 4;
- 5) Componenta Consiliului de coordonare a Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027, conform anexei nr. 5;
- 6) Regulamentul Consiliului de coordonare a Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027, conform anexei nr. 6.

**2.** Se recomandă consiliilor municipale Chișinău și Bălți, administrației unității teritoriale autonome Găgăuzia (Gagauz-Yeri) și consiliilor raionale să aprobe și să asigure realizarea programelor teritoriale de imunizări pentru anii 2023-2027.

**3.** Finanțarea Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027 se va efectua din contul și în limitele mijloacelor bugetului public național, precum și din alte surse, conform legislației.

**4.** Agenția Națională pentru Sănătate Publică va asigura cu vaccinuri și dispozitive medicale centrele de igienă și epidemiologie din regiunea Transnistreană, în baza contractelor bilaterale cu Centrul de Igienă și Epidemiologie Tiraspol, contra plății integrale a costurilor

mărfurilor achiziționate, precum și achitării cheltuielilor de regie în volum de 5% din costul mărfurilor, indiferent de proveniența lor, cu excepția celor din asistența umanitară oferită Republicii Moldova care se vor elibera gratuit. Mijloacele obținute se vor acumula în contul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și vor fi folosite exclusiv în scopul asigurării condițiilor adecvate de păstrare a vaccinurilor, fortificării serviciilor de imunizări și supravegherii epidemiologice a maladiilor infecțioase.

5. Ministerul Sănătății va monitoriza realizarea Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027 și va prezenta Guvernului, până la 31 martie, raportul anual de implementare.

**PRIM-MINISTRU**

**Dorin RECEAN**

**Contrasemnează:**

**Ministrul sănătății**

**Ministrul finanțelor**

**Ala Nemerenco**

**Veronica Sirețeanu**

**Nr. 211. Chișinău, 12 aprilie 2023.**

anexa nr.1

anexa nr.2

anexa nr.3

anexa nr.4

anexa nr.5

anexa nr.6



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AI REPUBLICII MOLDOVA



CONSILIUL MUNICIPAL CHIȘINĂU  
DIRECȚIA GENERALĂ ASISTENȚĂ  
MEDICALĂ ȘI SOCIALĂ

### IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1



Spitalul Clinic Municipal  
de Copii nr.1

Str. S.Lazo, 7, MD-2004, mun./or. Chișinău, Tel. +373 242369; Fax. +373 241693,  
<http://spitalul-copii.md> e-mail: [semc1@ms.md](mailto:semc1@ms.md)

Nr.01-18/ 113 din 25.05 2023  
La nr. \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_ 2023

#### Act de implementare

Prin prezenta, confirmăm implementarea managementului, supravegherea santinelă la pacienții cu boală diareică acută prin efectuarea studiilor științifice prin biologie moleculară (genotip și fenotip) a infecției cu rotavirus la copiii sugari și cei cu vârsta de până la 3 ani, care au fost spitalizați în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1 pe perioada pre- și postvaccinală.

Studiile au fost efectuate de către domnul Ion Bîrcă, doctorand în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, și colectivul secției de boli diareice acute al instituției date pe parcursul realizării tezei de doctor în științe medicale „*Optimizarea supravegherii și controlului infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării*”.

Director



Aliona ROTARI



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova  
 Consiliul municipal Chișinău  
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ  
 SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE BOLI CONTAGIOASE DE COPII

MD-2028, mun. Chișinău, str. M. Lomonosov 49,  
 tel: 73-70-20; fax 72 31 64; e-mail: [scmbcc@ms.md](mailto:scmbcc@ms.md)  
<http://scmbcc.md/>

Nr. 1448 din 29.05.2023

### Act de implementare

Prin prezenta confirmăm implementarea în managementul pacienților pediatrici cu BDA a rezultatelor studiilor prin biologie moleculară a genotipului și fenotipului infecției cu rotavirusi la copiii de vârstă de 2 – 5 ani cu boală diareică acută, care au fost spitalizați în cadrul IMSP SCMBCC în perioada pre și post vaccinală. Studiile au fost efectuate de către d-nul Ion Bîrcă, doctorand în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică de comun cu alți autori pe parcursul realizării temei de doctor în științe medicale „Optimizarea supravegherii și controlului infecției cu rotavirus bazată pe implementarea vaccinării”.

Director IMSP SCMBCC  
 Doctor în științe medicale,  
 conferențiar cercetător



Ludmila Bîrca



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛDOVA

20.06 2008

ORDIN  
ПРИКАЗ

Nr. 252

mun. Chișinău

Cu privire la implementarea  
sistemului de supraveghere  
epidemiologică santinelă  
la infecția rotavirală în  
Republica Moldova

Rotavirusurile reprezintă una din cele mai răspândite cauze ale gastroenteritelor severe și dehidratării la copii. Datele Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) referitor la rezultatele cercetărilor în domeniul rotavirusurilor denotă că 20-70% din cazuri spitalizate și 20% cazuri de diaree cu sfârșit letal au fost asociate cu această infecție. Manifestarea procesului epidemic al rotavirozelor este puțin studiat, din cauza lipsei datelor veridice sau cercetărilor științifice corespunzătoare.

În Republica Moldova anual se înregistrează în mediu 10 mii cazuri de boli diareice acute etiologie nedeterminată. Organizarea sistemului complex a diagnosticului de laborator al bolilor diareice, concomitent cu optimizarea supravegherii epidemiologice a acestor maladii, va crea posibilități noi de identificare a agentului cauzal al infecției rotvirale și efectuarea complexului de măsuri profilactice și antiepidemice, inclusiv imunoprofilaxia specifică.

Necesitatea de a produce vaccinuri rotvirale noi, este condiționată de importanța evaluării răspândirii acestei infecții, estimarea corectă a morbidității și letalității asociate cât și impactul social cauzat printre copiii sugari și de vârstă fragedă.

În scopul elaborării și implementării sistemului de supraveghere epidemiologică de santinelă în condițiile de spital, pentru determinarea ponderii morbidității prin infecții rotvirale printre copii de vârstă până la 5 ani,

**APROB:**

1. Regulamentul standard de operare pentru supravegherea epidemiologică santinelă a infecției rotvirale (Anexa 1);
2. Regulamentul fluxului informațional și de probe biologice (Anexa 2);
3. Obligațiunile funcționale ale coordonatorilor naționali în sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă la infecția rotvirală (Anexa 3);
4. Formularul de evidență a cazului de diaree în sistemul de supraveghere epidemiologică santinela (Anexa 4);



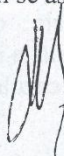
5. Registrul de evidență a cazurilor de diaree incluse în sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă la infecția rotavirală (Anexa 5);
6. Formularul de raportare săptămînală în sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă la infecția rotavirală (Anexa 6).

**ORDON:**

1. A institui sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă a infecției rotavirale în Republica Moldova începînd cu 11 iunie 2008.
2. A nominaliza:
  - 2.1 Centrul Național Științifico Practic de Medicină Preventivă ca instituție responsabilă de organizarea supravegherii și diagnosticului de laborator pentru implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică santinelă a infecției rotavirale.
  - 2.2 Spitalul clinic municipal de boli infecțioase pentru copii (Direcția Sănătății a Consiliului mun. Chișinău) ca bază clinică pentru implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică santinelă a infecției rotavirale.
3. Direcției Sănătății a Consiliului mun. Chișinău va asigura:
  - 3.1 Organizarea în Spitalul clinic municipal de boli infecțioase pentru copii depistarea și evidența bolnavilor, în conformitate cu definițiile standard de caz și criteriile de includere în sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă, completarea formularelor de evidență;
  - 3.2. Prelevarea probelor biologice (mase fecale) de la pacienți, marcarea, stocarea temporară și transportarea probelor și a formularului de trimitere pentru investigare în laboratorul microbiologic nominalizat;
  - 3.3. Colaborarea cu specialiștii epidemiologi și de laborator implicați în supravegherea epidemiologică santinelă a infecției rotavirale;
4. Centrului Național Științifico Practic de Medicină Preventivă va asigura:
  - 4.1. Coordonarea și controlul realizării sistemului de supraveghere epidemiologică santinelă a infecției rotavirale;
  - 4.2. Instruirea specialiștilor de laborator pentru efectuarea cercetărilor microbiologice corespunzător Regulamentului standard de operare;
  - 4.3. Controlul calității și investigarea microbiologică a probelor biologice prin metoda ELISA, îndeplinirea Regulamentului standard de operare la procesarea, păstrarea și transportarea lor în laboratorul Regional de referință;
  - 4.4. Completarea Formularului de raportare săptămînală în sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă la infecția rotavirală și Raportului lunar cu prezentarea acestora Biroului Regional European al OMS pe adresa electronică [rotavirus@euro.who.int](mailto:rotavirus@euro.who.int) pînă la data de 15 a lunii următoare.

Controlul îndeplinirii prezentului ordin se asumă dlui Sergiu Rață, viceministru.

Ministru



Larisa CATRINICI

ANEXA 2  
la ordinul MS RM  
Nr.1238 din „07” 12 2012

**Formular de evidență a cazului de diaree  
în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă**

Spital: \_\_\_\_\_ Nr. identificare pacient \_\_\_\_\_ Fișa de observație clinică Nr.: \_\_\_\_\_

Data internării: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul) Data debutului diareii: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

Data primei adresări: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)  sau lipsa unei adresări

**Evoluția bolii (a selecta una din cele menționate):**

\_\_\_ Externat (vindecat) Data externării \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

\_\_\_ Externat (cu ameliorare) Data externării \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

A marca dacă copilul a fost externat înainte de termenul recomandat de medic

\_\_\_ Transferat în alt spital Data transferului \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

\_\_\_ Decedat Data decesului \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

\_\_\_ Necunoscut

**Date despre pacient și date clinice:**

Nume: \_\_\_\_\_ Prenume: \_\_\_\_\_

Data nașterii: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul) Vârsta (luni) \_\_\_\_\_ Sex: M F

Adresa: Municipiu/Raion: \_\_\_\_\_ Oraș/Comună: \_\_\_\_\_ Stradă/nr \_\_\_\_\_

**Date clinice (la internare):**

**Diaree:** Da Nu N.S. Durata până la internare: \_\_\_ zile Frecv. max. pe parcursul zilei (24 ore) \_\_\_ **Vomă:** Da Nu N.S. Durata până la internare: \_\_\_ zile Frecv. max. pe parcursul zilei (24 ore) \_\_\_

**Febră:** Da Nu N.S. Durata pînă la internare: \_\_\_ zile Valoarea febrei \_\_\_\_\_ °C

**Rehidratare orală pînă la internare :** Da Nu N.S.

**Rehidratare intravenoasă pe perioada spitalizării:** Da Nu N.S.

**Gradul de deshidratare:**  Absent  Moderat  Sever

**Date despre vaccinare:**

**Imunizare cu vaccin rotaviral** Da Nu N.S. Tip vaccin \_\_\_\_\_ Număr doze aplicate \_\_\_\_\_

Policlinică/Spital/Alte IMS (1): \_\_\_\_\_

Policlinică/Spital/Alte IMS (2): \_\_\_\_\_

Policlinică/Spital/Alte IMS (3): \_\_\_\_\_

Vaccin rotaviral	Vaccin administrat (a marca o opțiune)			Data administrării (ziua/luna/anul)			Sursa de raportare (a indica sursa pentru fiecare vaccin)			Instituția medicală unde a fost vaccinat
	Da	Nu	N.S	ziua	luna	anul	Verbal	Cartelă	Însciere medicală	
Rotarix doza 1										
Rotarix doza 2										
DTP doza 1										
DTP doza 2										
DTP doza 3										

**Date despre prelevarea probei clinice și date de laborator:**

Proba clinică a fost prelevată  Da  Nu  N.S. Data colectării probei clinice: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_  
(ziua/luna/anul)

Data aditerii probei clinice în laborator: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

Data efectuării cercetării de laborator la rotavirus: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

A fost identificat prin testul ELISA Antigenul rotavirusul în proba clinică?  Da  Nu

Serotipul / genotipul rotavirusului detecta:  G  P

A fost identificat agent patogen de origine bacteriană în proba clinică?  Da  Nu  Nu a fost testat

Dacă "Da", de specificat care \_\_\_\_\_

A fost identificat agent patogen de parazitara în proba clinică?  Da  Nu  Nu a fost testat

Dacă "Da", de specificat care \_\_\_\_\_

**Persoana care a completat formularul:**

Nume \_\_\_\_\_

Semnătura:

Data completării: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)

Data completării finale a formularului \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (ziua/luna/anul)



ANEXA 6  
la ordinul MS RM  
Nr \_\_\_\_ din «\_\_»\_\_\_\_\_2008

**Formularul de raportare săptămînală  
în sistemul de supraveghere epidemiologică santinelă la infecția rotavirală**

Luna \_\_\_\_\_ Anul \_\_\_\_\_

Spitalul \_\_\_\_\_

Nr săptămîină	Prima dată a săptămîinii	Ultima dată a săptămîinii	Număr copii supuși includerii în supraveghere	Număr copii incluși supravegherii	Număr copii supuși includerii, dar neincluși supravegherii
1					
2					
3					
4					
5					
<b>Total în lună</b>					
<b>Ponderea copiilor supuși includerii în supraveghere, care cuprinși de supraveghere:</b>					
<b>B/A x 100 = _____ %</b>					



ANEXA nr.1  
al ordinului MS  
nr \_\_\_\_\_ din \_\_\_\_\_ 2012

**Formularul de screening pentru înrolarea cazurilor de boală și martor  
(control)**

**1. CRITERII DE INCLUDERE** (*urmași toate întrebările până nu ajungeți la cuvântul  
"STOP"*)

1.1 Este copilul născut după data de **01 mai 2012** și are vârsta cel puțin **8 săptămâni**?

- Da
- Nu, **STOP**

1.2 Este gastroenterita ( $\geq 3$  episoade de diaree pe parcursul a 24 ore, mai puțin de  $\leq 7$  zile ) cauza internării în spitalul sentinelă a copilului?

- Da
- Nu, **STOP**

1.3. A fost copilul internat 24 ore în spital?

- Da
- Nu, **STOP**

**2. CRITERII DE EXCLUDERE** (*exclueți din studiu dacă participantul a  
răspuns prin **da** la oricare întrebare din secțiunea 2)*

2.1 Debutul gastroenteritei s-a înregistrat cu 7 zile până la spitalizare?

- Da, **STOP**
- nu

2.2 A fost copilul internat în altă instituție medicală pe parcursul a 24 ore până la internare în spitalul sentinelă sau transferat din alt spital?

- Da, **STOP**
- Nu



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN  
mun. Chișinău

07. 12 2012

nr. 1238

**Cu privire la evaluarea impactului  
implementării vaccinului rotaviral**

În scopul realizării prevederilor art. 20 al Programului Național de Imunizări pentru anii 2011-2015, aprobat prin Hotărîrea Guvernului nr. 1192 din 23.12.2010 (MO nr. 259-263, art. 1319 din 31.12.2010), evaluării impactului și eficacității implementării vaccinului rotaviral și în temeiul Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, structurii și efectivului-limită ale aparatului central al acestuia, aprobat prin Hotărîrea Guvernului nr. 397 din 31 mai 2011,

**ORDON:**

1. A aproba Protocolul de evaluare a impactului și eficacității implementării vaccinului rotaviral (conform Anexei nr.1).
2. Centrul Național de Sănătate Publică (dl. I. Bahnarel) va asigura:
  - 1) coordonarea, monitorizarea și evaluarea activităților stipulate în protocolul aprobat;
  - 2) instruirea specialiștilor instituțiilor medico-sanitare implicate în evaluare;
  - 3) efectuarea investigațiilor de laborator a infecției rotavirale (în perioada iulie 2012-septembrie 2014);
  - 4) verificarea calității datelor, analiza și raportarea rezultatelor Ministerului Sănătății și Organizației Mondiale a Sănătății (octombrie 2014).
3. Direcția Sănătății a Consiliului mun. Chișinău (dna L. Suveica), IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii nr.1 (dl. S. Simco), IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii (dna L. Bîrca) vor asigura realizarea activităților de evaluare a impactului implementării vaccinului rotaviral conform protocolului aprobat;



4. Centrul de Sănătate Publică din municipiul Chișinău (dl. C. Rîmiș) va asigura:
- 1) suportul în colectarea și validarea datelor privind statutul vaccinal pentru cazurile de boală incluse în evaluare;
  - 2) efectuarea anchetei epidemiologice a fiecărui caz de infecție rotavirală confirmat de laborator, pentru care a fost stabilită vaccinarea contra acestei infecții.
5. Controlul îndeplinirii Ordinului se atribuie D-lui Octavian GRAMA, viceministru.

Ministru

Andrei USATÎ



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII  
AL REPUBLICII MOLDOVA



МНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕИЯ  
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА

19.12 2011

ORDIN  
ПРИКАЗ

Nr. 415

Cu privire la modificarea și completarea ordinului  
Ministerului Sănătății nr.252 din 20.06.2008  
"Cu privire la implementarea sistemului de  
supraveghere epidemiologică  
sentinelă la infecția rotavirală"

În scopul evaluării răspândirii infecției rotavirale, estimării corecte a morbidității și letalității asociate printre copiii sugari și de vârstă până la 5 ani, realizării prevederilor ordinului Ministerului Sănătății nr.252 din 20.06.2008 și în temeiul punctului 9 al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr.397 din 31 mai 2011,

**ORDON:**

1. A aproba Formularul de evidență a cazului de diaree în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă" (Anexa 1).
2. A completa Ordinul MS nr.252 din 20.06.2008, după cum urmează:
  - 2.1. Direcția Sănătății a Consiliului mun. Chișinău a nominaliza IMSP Spitalul Clinic Municipal pentru Copii nr.1, ca bază clinică responsabilă de realizarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția rotavirală.
  - 2.2. Directorul IMSP Spitalului Clinic Municipal pentru Copii nr.1 (dl. S.Simco), va asigura:
    - 1) realizarea prevederilor ordinului Ministerului Sănătății nr.252 din 20.06.2008 "Cu privire la implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția rotavirală";
    - 2) desfășurarea activităților în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă, colectarea, păstrarea temporară și transportarea probelor biologice, cu respectarea cerințelor de biosiguranță în laboratorul Centrului Național de Sănătate Publică începând cu 02.01.2012.
  - 2.3. Centrul Național de Sănătate Publică (dl. I.Bahnarel), ca instituție responsabilă de organizarea supravegherii și diagnosticului de laborator în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă a infecției rotavirale va asigura coordonarea, instruirea specialiștilor din IMSP Spitalului Clinic Municipal pentru Copii nr.1, controlul calității la etapa de colectare, transportare a probelor biologice și investigarea de laborator al acestora începând cu 19.12.2011.

3. A completa p.1, Anexa 3 al Ordinului MS nr.252 din 20.06.2008, după cum urmează:  
"Coordonatorii pentru supravegherea în IMSP Spitalului Clinic Municipal pentru Copii nr.1:  
1) D-na Dr. Ala Donos, conferențiar universitar, Departamentul de Pediatrie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie «N. Testemițanu»;  
2) D-ra Larisa Gangur, vicedirector;
4. A modifica textul p.1, Anexa 3 al Ordinului MS nr.252 din 20.06.2008  
„J. *Coordonatorul pentru supravegherea în staționar D-na Dr. Ludmila Bîrcă, specialist boli infecțioase, Spitalul clinic municipal de boli infecțioase la copii,*” după cum urmează ”1. *Coordonatorul pentru supravegherea în IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii D-na Dr. Ludmila Bîrcă, director* ”
5. Se abrogă Anexa 4 al Ordinului MS nr.252 din 20.06.2008 „Formularul de evidență a cazului de diaree în sistemul de supraveghere epidemiologică sentinelă”.

Controlul executării prezentului ordin se atribuie d-lui Mihail Magdei, viceministru.

Ministru

Andrei USATÎ

**Generic protocols for**  
**(i) hospital-based surveillance to estimate the burden of**  
**rotavirus gastroenteritis in children and**  
**(ii) a community-based survey on utilization of health**  
**care services for gastroenteritis in children**

**Field test version**



Vaccines and Biologicals  
World Health Organization



# CERTIFICATE of ACHIEVEMENT

This is to certify that

**Ion Birca**

has completed the course

**Scientific Abstract Writing 1st Edition**

1 March 2016

Certificate automatically generated by ECDC Virtual Academy.

Scientific Abstract Writing Course 1st Edition (course ID 41)

Format: e-learning


Contents:

- o 80 minutes of formal lectures
- o Practical exercise on abstract writing
- o Practical exercise on reviewing an abstract
- o Practical exercise on assessing the review of an abstract



EUROPEAN CENTRE  
DISEASE PREVENTION  
AND CONTROL

ACp6uP5ThQ

  
Arnold Bosman  
Course Director



Funded by the EU



# Ion Birca

Attended at the MediPIET Annual Scientific Conference 2015



Jose Jaime de Domingo  
MediPIET Project Team Leader  
MediPIET Consortium FIAPP-ISCIII



Dr Shaban Memeti  
Director  
Institute Public Health of Macedonia



Scientific leadership: 

Project Implementers:   

Co-organized by: 



Mr. Jose Jaime de Domingo  
MediPIET Project Team Leader  
MediPIET Consortium FIAPP-ISCIII



Mr. Eddie Maier  
Deputy Head of Unit – Head of Sector CBRN  
European Commission



**Ion Bîrcă**  
Attended at the MediPIET Annual Scientific Conference 2017

Scientific leadership: 

Project implementers:  



# CERTIFICATE

This is to certify that

**Ion Birca**

has participated in the Rotavirus Sentinel Surveillance Network Meeting  
for Participating European Member States

Riga, Latvia, 20-22 June 2017

Ms Danni Daniels

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Danni Daniels", is written over a faint, light blue circular stamp.

Technical Officer for Rotavirus and IB-VPD Surveillance  
Vaccine-preventable Diseases and Immunization  
Division of Health Emergencies and Communicable Diseases  
WHO Regional Office for Europe



## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

Subsemnatul, Bîrcă Ion, declar pe raspundere personală că, materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Bîrcă Ion

Semnătura

Data

## **DECLARATION ON ACCOUNTABILITY**

I, Bîrcă Ion, declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Bîrcă Ion

Semnătura

Data

## **DÉCLARATION SUR LA RESPONSABILITÉ**

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Bîrcă Ion

Semnătura

Data

## CV-ul AUTORULUI



**Ion  
Bîrcă**

**DATA NAȘTERII:**  
05/06/1984

### CONTACT

Cetățenie: moldoveană,  
română

Gen: Masculin

Pietrarilor 12/3, Ap.6  
MD-2021 Chisinau, Moldova

[bircaionvalentin@gmail.com](mailto:bircaionvalentin@gmail.com)

(+373) 22574686

(+373) 68011149

[https://www.linkedin.com/in/  
ion-birca-312150106](https://www.linkedin.com/in/ion-birca-312150106)

Viber: +37368011149

### EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

**02/05/2018 - ÎN CURS**

• Șef secție Supravegherea epidemiologică a bolilor cu factor de  
transmitere alimentar și hidric

Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Chișinău, Moldova

**01/08/2013 - 01/05/2018**

• Medic epidemiolog - Centru supravegherea și controlul bolilor  
transmisibile și siguranță biologică

Centrul Național de Sănătate Publică

Chișinău, Moldova

**03/03/2010 - 31/07/2013**

• Asistent al medicului epidemiolog - secția Monitorizarea  
alertelor în sănătate publică

Centrul Național de Sănătate Publică

Chișinău, Moldova

**01/11/2011 - 31/07/2013**

• Medic epidemiolog-rezident

Centrul Național de Sănătate Publică

Chișinău, Moldova

**03/08/2004 - 31/08/2005**

• Asistent al medicului igienist

Centrul de Sănătate Publică

Basarabeasca, Moldova

### EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

**04/11/2013 - ÎN CURS** - Chișinău, Moldova

• Studii post universitare prin doctoratură

Centrul Național de Sănătate Publică

**01/11/2011 - 30/06/2013** - Chișinău, Moldova

• Studii post universitare prin rezidențiat, specializarea  
Epidemiologie

"Nicolae Testemițanu" Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie

**01/09/2005 - 30/06/2011** - Chișinău, Moldova

• Studii universitare, specialitatea Sănătate Publică

"Nicolae Testemițanu" Universitatea de Stat de Medicină și  
Farmacie

**03/09/2001 - 30/06/2004** - Chișinău, Moldova

• Studii medicale superioare de scurta durată, specialitatea-  
Asistent igienist-epidemiolog

Colegiul Național de Medicină și Farmacie

13/02/2018 - 15/02/2018 - Munich, Germania

● Accelerarea punerii în aplicare a Regullor Sanitare Internaționale (2005) și întărirea pregătirii pentru situații de urgență în regiunea europeană a OMS - reuniune de nivel înalt  
Biroul Regional pentru Europa a OMS

20/06/2017 - 22/06/2017 - Riga, Letonia

● Rețeaua de Supraveghere Sentinelă a Infecției Rotavirale pentru membrii statelor Regiunii Europene  
Biroul regional pentru Europa a OMS

06/12/2016 - 08/12/2016 - Marrakesh, Maroc

● Conferința științifică anuală MedIPIET 2016, Cohorta 2  
Mediterranean Programme for Intervention. Epidemiology Training

04/10/2016 - 05/10/2016 - Stockholm, Suedia

● Atelier de Instruire în Sistemul Informațional Epidemiologic (EPIS) pentru bolile transmise pe cale alimentară și hidrică  
Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor

08/02/2016 - 01/03/2016

● Curs de scriere științifică a abstractelor. Ediția 1  
Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor

18/11/2015 - 19/11/2015 - Skopje, Macedonia de Nord

● Conferința științifică anuală MedIPIET, Cohorta 1  
Mediterranean Programme for Intervention. Epidemiology Training

08/04/2015 - 09/04/2015 - Chișinău, Moldova

● Atelierul de lucru privind prevenirea și controlul apariției bolilor transmisibile emergente  
Centrul Național de Sănătate Publică

09/03/2015 - 11/03/2015 - Copenhaga, Danemarca

● Atelier de lucru privind analiza și utilizarea datelor de supraveghere sentinelă a Infecției rotavirale  
Biroul regional pentru Europa al OMS

09/12/2014 - 10/12/2014 - Chișinău, Moldova

● Atelierul de lucru privind evaluarea riscurilor pentru sănătatea publică utilizând metodologia OMS  
Biroul de țară al OMS,

17/11/2014 - 24/11/2014

● Atelier de lucru pentru evaluarea eficacității vaccinării împotriva Infecției pneumococice în Republica Moldova  
Biroul regional pentru Europa al OMS

13/10/2014 - 30/10/2014 - Chișinău, Moldova

● Atelier de lucru pentru evaluarea eficacității vaccinurilor în managementul instituțiilor medicale din Republica Moldova  
OMS & UNICEF

29/07/2014 - 31/07/2014 - Chișinău, Moldova

Atelier de lucru privind instrumentul de testare pentru evaluarea costurilor Implementării Regulamentului Sanitar Internațional (2005)

Biroul de țară a OMS

25/06/2014 - 27/06/2014 - Izmir, Turcia

Lucrările consfăturii regionale privind experiența și problemele Implementării vaccinurilor noi în Regiunea Europeană a OMS

Biroul Regional pentru Europa al OMS

29/08/2013 - 30/08/2013 - Tbilisi, Georgia

A patra reuniune anuală a rețelei santinelă de supraveghere a Infecției rotavirale pentru noul state independente

Biroul Regional pentru Europa al OMS

## COMPETENȚE LINGVISTICE

LIMBĂ(T) MATERNĂ(E): română

ALTĂ LIMBĂ (ALTE LIMBI):

rusă

Comprehen- siune orală C1	Citit C1	Exprimare scrisă C1	Conversație C1	Scris C1
---------------------------------	-------------	---------------------------	-------------------	-------------

engleză

Comprehen- siune orală A2	Citit A2	Exprimare scrisă A2	Conversație A2	Scris A2
---------------------------------	-------------	---------------------------	-------------------	-------------

## PUBLICAȚII

- **Aspecte epidemiologice ale izbucnirilor cu boli diareice acute în Republica Moldova**  
2019 [http://revistaspemmm.md/wp-content/uploads/2020/04/Revista\\_SPEMM\\_2019\\_Nr.4\\_82\\_2019.pdf](http://revistaspemmm.md/wp-content/uploads/2020/04/Revista_SPEMM_2019_Nr.4_82_2019.pdf)  
Revista Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, 4(82)/2019, p. 308-312
- **Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale Infecției rotavirale la copiii sugari în Republica Moldova.**  
2017 [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Aspecte%20epidemiologice%20si%20clinico-evolutive%20ale%20infecției%20rotavirale%20la%20copiii%20sugari%20in%20RM.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Aspecte%20epidemiologice%20si%20clinico-evolutive%20ale%20infecției%20rotavirale%20la%20copiii%20sugari%20in%20RM.pdf)  
Buletinul Academiei de Științe a Moldovei-Științe Medicale, 1/(53) 2017, p. 33-35;
- **Caracteristica clinico-epidemiologică și particularitățile molecular-genetice ale Infecției rotavirale în Republica Moldova**  
2017 [https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag\\_file/Caracteristica%20clinico-epidemiologica%20si%20particularitatile%20molecular-genetice.pdf](https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/Caracteristica%20clinico-epidemiologica%20si%20particularitatile%20molecular-genetice.pdf)  
Buletinul Academiei de Științe a Moldovei-Științe Medicale, 1/(53) 2017, p.97-100.
- **Causes of low vaccine coverage against rotavirus infection in Chisinau, Republic of Moldova**  
2017  
MediPIET, Annual Scientific Conference 2017, Abstract book p. 157
- **Impact of Rotavirus Vaccine Introduction and Vaccine Effectiveness in the Republic of Moldova**  
2016 [https://academic.oup.com/cid/article/62/suppl\\_2/S140/2478861?login=true](https://academic.oup.com/cid/article/62/suppl_2/S140/2478861?login=true)  
Clinical Infectious Diseases Journal 2016:62 (Suppl 2)
- **Эпидемиологические особенности ротавирусной инфекции в Республике Молдова**  
2016  
Материалы XIII Межгосударственной научно-практической конференции, Саратов, 2016
- **Direct costs of hospitalization for rotavirus gastroenteritis in Republic of Moldova**  
2016  
MediPIET, Annual Scientific Conference 2016, Abstract book p. 86
- **Surveillance and control of rotavirus infection in the Republic of Moldova**  
2015  
MediPIET, Annual Scientific Conference 2015, Abstract book p. 77
- **Folosirea în activitatea practică a cunoștințelor și practicilor deprinderilor obținute în cadrul rezidențiatului**  
2013  
Tempus Project "Master Program in Public Health and Social Services" (2010-2013)

## ● **Supravegherea Infecției rotavirale în contextul Implementării vaccinării în Republica Moldova**

**2013**

Romanian archives of Microbiology and Immunology. Volume 72- Issue 3, July-September 2013.

## REȚELE ȘI AFILIERI

### ● **Afilieri**

Membru al asociației epidemiologilor și microbiologilor din Moldova

## PROIECTE

### ● **Proiecte**

Operator electronic de transfer a datelor - Multiple Indicator Cluster Survey (MICS-4) (07/05/2012 - 15/06/2012)

## DISTINCȚII ONORIFICE ȘI PREMII

**2021**

**Diplomă de Onoare** – Guvernul Republicii Moldova

[https://drive.google.com/file/d/1DS988zibeb\\_CpFKQ2v51cPIE-mqFtRi/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1DS988zibeb_CpFKQ2v51cPIE-mqFtRi/view?usp=sharing)

**2017**

**Rotavirus Sentinel Surveillance Network Meeting for Participating European Member States** – World Health Organization

<https://drive.google.com/file/d/1-VRgSf-Bc6PnspdBOef0SfUAJzCWooUJ/view?usp=sharing>

**2017**

**CERTIFICATE ASC 2017 for oral presentation\_Ion Birca.pdf** – Medi PIET

<https://drive.google.com/file/d/1QPHty mudvsE2yQlWZVejYdsCD0VYFG5M/view?usp=sharing>

**01/03/2016**

**Scientific Abstract Writing 1st Edition** – European Centre for Disease Prevention and Control

[https://drive.google.com/file/d/1\\_LKyLYCAj8diegYBjS5aLV5AEnc8La4/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1_LKyLYCAj8diegYBjS5aLV5AEnc8La4/view?usp=sharing)

**2015**

**CERTIFICATE ASC 2015 for oral presentation\_Ion Birca.pdf** – Medi PIET

[https://drive.google.com/file/d/1Ku615PEJcUu\\_CGVT-rhzzA3qe7\\_LocZn/view?usp=sharing](https://drive.google.com/file/d/1Ku615PEJcUu_CGVT-rhzzA3qe7_LocZn/view?usp=sharing)

## COMPETENȚE ORGANIZATORICE

### ● **Competențe organizatorice**

- punctualitate
- lucru în echipă
- planificare
- coordonare

## COMPETENȚE DE COMUNICARE ȘI INTERPERSONALE

### ● **Competențe de comunicare și Interpersonale**

Abilități de comunicare dobândite în cadrul atelierelor naționale și internaționale

## COMPETENȚE DOBÂNDITE LA LOCUL DE MUNCĂ

### ● Competențe dobândite la locul de muncă

- cunoștințe în supravegherea și controlului bolilor infecțioase
- cunoștințe în domeniul bolilor prevenibile prin vaccinare
- competențe în prevenirea, depistarea și evaluarea situațiilor de urgență în domeniul sănătății publice și a Regulamentului Sanitar Internațional