

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Cu titlu de manuscris
CZU: 616.98:578.823.91-06:616.34-022.1-053.3(043.2)

ALSALIEM TATIANA

**IMPACTUL CLINICO – EPIDEMIOLOGIC URMARE A
VACCINĂRII ÎN INFECȚIA CU ROTAVIRUSURILA COPIII SUGARI**

322.01 – PEDIATRIE ȘI NEONATOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

- Conducător științific: **Donos Ala**, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar
(322.01. Pediatrie și neonatologie)
- Conducător prin cotutelă: **Spînu Constantin**, dr. hab. șt. med., profesor
universitar, academician al AȘM, Om Emerit
(331.02. Epidemiologie)
- Membrii grupului de îndrumare: **Revenco Ninel**, dr. hab. șt. med., profesor universitar
(322.01. Pediatrie și neonatologie)
Țurea Valentin, dr. hab. șt. med., profesor universitar
(322.01. Pediatrie și neonatologie)
Mihu Ion, dr. hab. șt. med., profesor universitar
(322.01. Pediatrie și neonatologie)
- Autor: **Alsaliem Tatiana**

Chișinău, 2020

© Alsaliem Tatiana, 2020

CUPRINS

ADNOTARE	4
АННОТАЦИЯ	5
SUMMARY	6
LISTA	
ABREVIERILOR	7
INTRODUCERE	8
1. ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND INFECȚIA CU ROTAVIRUSURI LA SUGARI	16
1.1. Generalități privind aspectele epidemiologice și factorii de risc în infecția cu rotavirusuri.....	16
1.2. Particularitățile structurale și fiziopatologice ale rotavirusurilor la sugari.....	20
1.3. Aspectele clinice ale infecției cu rotavirusuri la sugari.....	25
1.4. Caracteristica metodelor diagnostice paraclinice folosite în infecția cu rotavirusuri și conduita terapeutică.....	34
1.5. Generalizări privind aspectele actuale ale infecției cu rotavirusuri.....	42
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	44
2.1. Metodologia de formare și selectare a materialului de studiu	44
2.2. Metode de cercetare și de prelucrare statistică aplicate în studiu.....	49
2.3. Aspecte rezumative ale argumentării metodelor utilizate în studiu.....	55
3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI PARACLINICE ÎN INFECȚIA CU ROTAVIRUSURILE LA SUGARI	58
3.1. Aspecte epidemiologice ale infecției cu rotavirusuri la sugari în Republica Moldova.....	58
3.2. Aspecte clinice ale infecției cu rotavirusuri la sugari.....	60
3.3. Caracteristica modificărilor paraclinice și a particularităților imagistice.....	70
3.4. Specificități generale privind particularitățile clinico-paraclinice și epidemiologice ale infecției rotavirale la sugari	84
4. CARACTERISTICILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC, A GENOTIPURILOR ROTAVIRUSURILOR ȘI STRUCTURA ETIOLOGICĂ A MIXT-INFECȚIEI CU ROTAVIRUSURI	85
4.1. Modificările echilibrului acido - bazic în infecția cu rotavirusuri la sugari.....	85
4.2. Structura etiologică a mixt – infecției cu rotavirusuri în loturile de studiu.....	88
4.3. Spectrul genotipic al infecției cu rotavirusuri la sugarii vaccinați și nevaccinați.....	92

4.4. Note de sinteză referitoare la particularitățile metabolice, genotipice și ale microflorei patogene în infecția cu rotavirusuri la sugarii din studiu.....	98
CONCLUZII GENERALE ȘI RECOMANDĂRI PRACTICE	99
BIBLIOGRAFIE	101
ANEXE	111
DECLARAȚIE PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERI.....	122
CV AL AUTORULUI	123

ADNOTARE

Alsaliem Tatiana

„Impactul clinico – epidemiologic urmare a vaccinării în infecția cu rotavirusuri la copiii sugari”

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2020

Structura tezei: introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 137 titluri, 13 anexe, 106 pagini de text imprimat, 41 de figuri, 23 de tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 30 lucrări științifice.

Cuvinte cheie: infecție cu rotavirusuri, copii sugari, genotip, impact, vaccinare.

Domeniul de studiu: Pediatrie și neonatologie - 322.01.

Scopul: estimarea impactului clinico-epidemiologic al vaccinării sugarilor contra infecției cu rotavirusuri în dependență de genotipurile rotavirusurilor identificate în Republica Moldova.

Obiective generale:

1. Studiarea și identificarea particularităților clinico-epidemiologice și evolutive ale infecției cu rotavirusuri la sugarii vaccinați și neimunizați în dependență de genotipurile rotavirusurilor.
2. Identificarea și evaluarea particularităților microbiotei intestinale și a severității maladiei la sugari în dependență de aplicarea vaccinului rotaviral.
3. Studiarea și stabilirea corelației dintre modificările hidro-electrolitice ale lacunei anionice și manifestările clinice la sugarii din studiu.
4. Evaluarea impactului implementării măsurilor de supraveghere de tip sentinelă asupra evoluției particularităților clinico-epidemiologice ale infecției cu rotavirusuri la sugari.

Noutatea și originalitatea științifică a cercetării.

Cercetează infecția cu rotavirusuri multiaspectual cu aplicarea principiilor sistemice în boala diareică acută la copiii cu vârsta sub un an. Elaborează o metodă originală de diagnostic precoce și diferențial, în baza Scorului Vesikari și a acidozei metabolice, în infecția cu rotavirusuri etiologic cauzată de diferite genotipuri la sugari. De comun cu Agenția Națională pentru Sănătate Publică (ANSP) s-a participat la perfecționarea sistemului de supraveghere de tip sentinelă a infecției cu rotavirusuri la sugari.

Problema științifică.

În parteneriat cu ANSP, în urma examinărilor efectuate am cercetat genotipul infecției cu rotavirusuri circulante în populația de copii cu vârsta sub un an. Am realizat caracteristica particularităților clinico – evolutive și a severității după Scorul Vesikari în raport cu varietatea genotipică a rotavirusurilor la copiii vaccinați și nevaccinați. Cercetarea clinico – paraclinică a pacienților cu genotipuri diferite, s-a soldat cu elaborarea metodelor de diagnostic precoce și diferențial al infecției cu rotavirusuri în baza scorului Vesikari și a acidozei metabolice la copiii sugari în infecția cu rotavirusuri.

Semnificația teoretică a studiului constă în argumentarea impactului clinico-epidemiologic urmare a vaccinării sugarilor contra infecției cu rotavirusuri, etiologic cauzată de diferite genotipuri. Abordarea sistemică în studiul infecției cu rotavirusuri la copiii sugari s-a completat cu metode originale de diagnostic precoce și diferențial, în stabilirea particularităților clinico – evolutive ale bolii la cei vaccinați/nevaccinați, în raport cu varietatea genotipică.

Valoarea aplicativă a lucrării:

Contribuții în fortificarea instruirii pediatriilor și medicilor de familie în problemele abordării infecției intestinale cu rotavirusuri la copiii cu vârsta sub 1 an. Elaborarea algoritmilor de diagnostic precoce și diferențial al infecției cu rotavirusuri la sugari.

Implementarea rezultatelor științifice a constat în întocmirea și implementarea Protocolului Clinic Național „Infecția cu rotavirusuri la copii”; valorificarea și aplicarea în practică a metodei de diagnostic precoce în baza scorului Vesikari a metodei de diagnostic diferențial în baza evaluării echilibrului acido-bazic și a lacunei anionice în infecția cu rotavirusuri la sugari.

АННОТАЦИЯ

Альсалим Татьяна

«Клинико-эпидемиологическое влияние вакцинации при ротавирусной инфекции у детей раннего возраста»

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
Кишинев, 2020

Структура диссертации: Введение, 4 главы, синтез полученных результатов, выводы, методические рекомендации, библиография из 137 литературных источников, 13 приложений. Работа изложена на 106 печатных страниц. Представлены 41 рисунка, 23 таблиц. Результаты исследования отражены в 30 научных работах.

Ключевые слова: ротавирусная инфекция, дети, генотип, влияние, вакцинация.

Область исследования: Педиатрия и неонатология - 322.01.

Цель исследования: оценка клинико-эпидемиологического влияния вакцинации младенцев против ротавирусной инфекции (РИ) в зависимости от генотипов в Молдове.

Задачи исследования:

1. Изучение и выявление клинико-эпидемиологических и эволюционных особенностей ротавирусной инфекции у вакцинированных и неиммунизированных детей в зависимости от генотипов ротавируса. 2. Выявление и оценка особенностей кишечной микробиоты и тяжести заболевания у детей раннего возраста в зависимости от применения ротавирусной вакцины. 3. Исследование и установления корреляции между гидроэлектrolитическими изменениями в анионной разницы и клиническими проявлениями у детей с ротавирусной инфекцией. 4. Оценка влияния мер дозорного эпиднадзора на эволюцию клинико-эпидемиологических особенностей ротавирусной инфекции у детей раннего возраста.

Научная новизна и оригинальность. Изучает исследовании РИ с применением системных принципов при острой диарее у детей в возрасте до одного года; Разрабатывает оригинальный метод ранней и дифференциальной диагностики, основанный на шкале Весикари и метаболическом ацидозе при РИ, вызванной различными генотипами у детей; Совместно с Национальным Агентством Общественного Здравоохранения (НАОЗ) участвовали в совершенствовании системы дозорного эпиднадзора за ротавирусной инфекцией у детей грудного возраста.

Решенная научная проблема: В партнерстве с НАОЗ после проведенных исследований мы изучали генотип циркулирующей РИ в популяции детей в возрасте до одного года; Мы осознали клинико-эволюционные особенности и степени тяжести по шкале Весикари по отношению к разнообразию генотипов ротавирусов у вакцинированных и невакцинированных детей; Клинико-параclinical исследование пациентов с различными генотипами привело к разработке раннего и дифференциального метода диагностики РИ, основанных на оценке Шкалы Весикари и метаболического ацидоза у детей.

Теоретическое значение исследования состоит в теоретической подтверждении клинико-эпидемиологического воздействия вакцинации детей против ротавирусной инфекции, вызываемой различными генотипами.

Практическая ценность исследования: Вклад в усиление подготовки педиатров и семейных врачей к работе с детьми в возрасте до 1 года с РИ. Разработка раннего и дифференциального алгоритма диагностики РИ у детей раннего возраста.

Внедрение полученных результатов состояло в разработке и внедрении Национального Клинического Протокола «Ротавирусная инфекция у детей грудного возраста»; разработке и применение в практике метода ранней диагностики, основанного на оценке Весикари и метода дифференциальной диагностики, основанного на оценке кислотно-щелочного баланса и анионной разницы при РИ у младенцев.

ANNOTATION

Alsaliem Tatiana

„ Clinical-epidemiological impact following vaccination in rotaviral infection in infants”

Thesis for the scientific degree of MD

Chisinau, 2020

Thesis content: introduction, 4 chapters, synthesis of the obtained results, general conclusions and practical recommendations, bibliography from 137 sources, 13 annexes, 106 pages of printed text, 41 figures, 23 tables. The obtained results there were published in 30 scientific papers.

Key words: rotaviral infection, infants, genotype, impact, vaccination.

Study domain: pediatrics and neonatology - 322.01.

Study purpose: estimating the clinical-epidemiological impact of infant vaccination against rotaviral infection depending on the genotypes of rotaviruses identified in the Republic of Moldova.

Study objectives:

1 Study and identification of clinical-epidemiological and evolutionary features of rotaviral infection in vaccinated and unimmunized infants depending on rotavirus genotypes.

2 Identification and evaluation of the particularities of the intestinal microbiota and the severity of the disease in infants depending on the application of the rotaviral vaccine.

3 Study and establish the correlation between hydroelectrolytic changes in the anionic gap and clinical manifestations in infants with rotaviral infection.

4 Evaluation of the impact of the implementation of sentinel surveillance measures on the evolution of the clinical-epidemiological features of rotaviral infection in infants.

Scientific news and originality: Researches multiaspectual rotaviral infection with the application of systemic principles in acute diarrheal disease in children under one year of age; Develops an original method of early and differential diagnosis, based on Vesikari Score and metabolic acidosis, in etiologically rotaviral infection caused by different genotypes in infants; Together with the National Agency for Public Health (NAPH), it participated in the improvement of the sentinel surveillance system for rotaviral infection in infants.

The solved scientific problem: In partnership with NAPH, following the examinations performed, we researched the genotype of circulating rotaviral infection in the population of children under one year of age. We realized the characteristic of the clinical - evolutionary peculiarities and the severity according to the Vesikari Score in relation to the genotypic variety of rotaviruses in vaccinated and unvaccinated children; Clinical - paraclinical research of patients with different genotypes has resulted in the development of early and differential diagnostic methods of rotaviral infection based on Vesikari score and metabolic acidosis in infants with rotaviral infection.

Theoretical importance consists in the theoretical argumentation of the clinical-epidemiological impact following the vaccination of infants against rotaviral infection, etiologically caused by different genotypes. The systemic approach in the study of rotaviral infection in infants was completed with original methods of early and differential diagnosis, in establishing the clinical - evolutionary features of the disease in vaccinated / unvaccinated, in relation to genotypic variety.

The applicative value of the study: Contributions in strengthening the training of pediatricians and family medics in dealing with intestinal rotavirus infection in children under 1 year of age. Development of early and differential diagnostic algorithms for rotaviral infection in infants.

The using of the scientific results: consisted in the elaboration and implementation of the National Clinical Protocol “Rotaviral Infection in infants”; capitalization and application in practice of the early diagnostic method based on the Vesikari score of the differential diagnostic method based on the evaluation of the acid-base balance and the anionic gap in rotaviral infection in infants.

LISTA ABREVIERILOR

GEA	gastroenterită acută
GEARV	gastroenterită acută cu rotavirusuri
BDA	boală diareică acută
SDA	sindrom de deshidratare acută
STI	sindrom toxiinfecțios
TGP(ALT)	transaminaza glutamico-piruvică
TGO(AST)	transaminaza glutamico-oxal-acetică
VSH	viteza de sedimentare a hematiilor
IRV	infecție cu rotavirusuri
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
CIMC	Conduita Integrală a Maladiilor la Copii
ELISA	Enzyme - Linked Immunosorbent Assay - reacția imuno enzimatică
PCR	Polymerase chain reaction – reacția de polimerizare în lanț
EuroRotaNet	European Rotavirus Network
NSP4	proteina non-structurală 4
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
IP3	trifosfat
ENS	sisemul nervos enteric gastrointestinal
RGSR	Rețeaua Globală de Supraveghere a Rotavirusurilor
AGVI	Alianța Globală pentru Vaccinare și Imunizare
PALS	Pediatric Advanced Life Support
ECDC	European Center for Disease Prevention and Control
CMV	citomegalovirus
AG	acizi grași
GN	grăsimi neutre
SRO	soluție de rehidratare orală
AV	alură ventriculară

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei

Rotavirusurile (RV) sunt 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, 2]. Până la implementarea imunizării antirotavirale, anual, în întreaga lume, erau spitalizați mai mult de 2 milioane de copii cu GEA de etiologie rotavirală [2, 3].

Până la vârsta de 5 ani, practic toți copiii au suportat infecția cu rotavirusuri (IRV), aceasta fiind prima cauză a diareei severe cu deshidratare la sugari în întreaga lume. În țările cu venituri mici, vârsta medie a infectării primare cu rotavirusuri are loc între 6 și 9 luni (80,0 % dintre cazuri apar la sugari sub 1 an), în timp ce în țările cu venituri mari primul episod uneori apare la vârsta de 2-5 ani, 65,0 % din cazuri fiind constatate la sugari [3, 4].

În ciuda progresului considerabil, boala diareică rămâne a patra cea mai frecventă cauză de mortalitate și a doua cea mai frecventă cauză de morbiditate la nivel mondial la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani. Rotavirusurile sunt asociate cu aproximativ o treime din toate bolile diareice severe la copiii mici, cu estimări recente ale mortalității anuale asociate cu rotavirusuri cuprinsă între 453 000 (2008), 197 000 (2010) și 173 000 (2011) [1, 3, 5].

Începând cu 2009, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a recomandat ca vaccinurile contra rotavirusurilor să fie incluse în programele naționale de imunizare în fiecare țară și ca această măsură să fie considerată o prioritate a sănătății publice [2, 4, 6].

Evaluarea morbidității la copiii cu vârsta sub un an, marchează o incidență crescută a infecțiilor cel mai frecvent întâlnite, ceea ce determină formarea sănătății publice și a viitoarelor generații. În gastroenterita acută, primar rotavirusurile sunt achiziționate prin contact cu ființa bolnavă [1, 4, 7]. Rotavirusurile sunt depistate și în coprofiltratele copiilor cu gastroenterocolită de etiologie nedeterminată, având rolul primordial în identificarea infecțiilor gastrointestinale grave, cu etiologie greu de stabilit [3,5].

Problema infecției cu rotavirusuri rămâne actuală pe parcursul ultimilor decenii, din momentul descoperirii acesui virus, infecția cu rotavirusuri fiind prezentă cu o incidență crescută, în special printre copiii cu vârsta sub 5 ani [8, 9]. Fiecare copil poate suporta de la un episod de boală până la câteva episoade, cel mai frecvent în primii 5 ani de viață, caracterizându-se printr-o incidență mare de cazuri grave, cu complicații, în lipsa terapiei. Impactul clinic în infecția cu rotavirusuri este cu afectări intestinale și nonintestinale, cu implicarea nu doar a mucoasei tractului gastrointestinal, ci și a altor sisteme. La sugari, gravitatea infecției cu rotavirusuri este determinată

în special de genotipul și fenotipul acestei afecțiuni, care determină severitatea sindromului de deshidratare și celui toxic [9, 10].

Prezentul studiu a fost inițiat pentru a stabili impactul clinico-evolutiv al infecției cu rotavirusuri la sugarii vaccinați și nevaccinați, și varietatea genotipică în condițiile Republicii Moldova.

Lucrări științifice care au avut obiect de studiu unele aspecte ale infecției cu rotavirusuri la copii au fost realizate de către Konstantinos Karampatsas, 2018; Nigel A. Cunliffe, 2010; Anca I. A., 2014; Vesikari T. et al, 2014. Totuși, lucrări integrale, care să abordeze atât impactul clinico-evolutiv, cât și varietatea genotipică și fenotipică a infecției cu rotavirusuri la sugari în literatura de specialitate sunt relativ puține [5, 26, 27].

Descrierea situației în domeniul de cercetare și identificarea problemelor de cercetare.

La nivel global, boala diareică acută (BDA) este una din cele 5 cauze mai frecvente de decese la copilul cu vârsta de până la 5 ani. Acest fapt este motivul de instituire a programului Organizației Mondiale a Sănătății de combatere a diareei la această vârstă [4].

Boala diareică la sugar, manifestată prin enterită și gastroenterită acută, forme severe cu sindrom de deshidratare acută (SDA) și sindrom toxiinfecțios (STI) are, de regulă, o etiologie nedeterminată la peste o treime de cazuri.

Conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății, în Europa, infecțiile tractului gastrointestinal cauzează anual circa 10 027 de decese la copiii cu vârsta de până la 5 ani. În total la copii, anual, se înregistrează 2,8 mln de îmbolnăviri prin infecție cu rotavirusuri, mai mult de 2000 de decese, cu 87 000 de spitalizări în țările europene [5, 6].

Scopul prezentului studiu: estimarea impactului clinico-epidemiologic al vaccinării sugarilor contra infecției cu rotavirusuri în dependență de genotipurile rotavirusurilor identificate în Republica Moldova.

Obiective generale:

1. Studiarea și identificarea particularităților clinico-epidemiologice și evolutive ale infecției cu rotavirusuri la sugarii vaccinați și neimunizați în dependență de genotipurile rotavirusurilor.
2. Identificarea și evaluarea particularităților microbiotei intestinale și a severității maladiei la sugari în dependență de aplicarea vaccinului rotaviral.
3. Studiarea și stabilirea corelației dintre modificările hidro-electrolitice ale lacunei anionice și manifestările clinice la sugarii în infecția cu rotavirusuri.
4. Evaluarea impactului implementării măsurilor de supraveghere de tip sentinelă asupra evoluției particularităților clinico-epidemiologice ale infecției cu rotavirusuri la sugari.

Ipoteza de cercetare constă în evidențierea evoluției gastroenteritei la sugari prin prezența sindromului de deshidratare și toxiinfecțios de diferit grad în dependență de genotipurile rotavirusurilor circulante în Republica Moldova.

Metodologia generală a cercetării se bazează pe studierea și identificarea particularităților clinico-epidemiologice și evolutive ale IRV la sugarii cu diferite genotipuri. Evidențierea peisajului intestinal și studierea interconexiunii acestora cu modificările hidro-electrolitice ale lacunei anionice la sugarii cu infecție cu rotavirusuri. Am efectuat supraveghere pentru copii cu diaree acută (definită ca ≥ 3 scaune libere într-o perioadă de 24 de ore și cu debut < 7 zile înainte de vizita la spital), conform protocolului recomandat de OMS.

După consimțământul scris al părinților, s-a efectuat chestionarea anamnetică, examenul clinic și investigațiile paraclinice ale copiilor. Istoricul vaccinărilor a fost obținut din înregistrările păstrate la centrele de sănătate sau la cabinetele medicului de familie unde s-a administrat vaccinul. Fișele de vaccinare la clinică au fost identificate pe baza numelui copilului inclus în studiu, sexului și datei nașterii. Dintre metodele de investigare au fost utilizate: examinări serologice cu utilizarea reacției ELISA (Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay), evidențierea genotipurilor prin reacția de amplificare genică PCR, determinarea agenților bacterieni patogeni prin examenul microbiologic al florei intestinale și aprecierea antibioretistenței. Probele de scaun au fost colectate timp de 48 de ore de la internare. Eșantioanele au fost păstrate la $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ înainte de a fi transferate săptămânal în laboratorul microbiologic din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.

Testarea rotavirusurilor a fost efectuată folosind un test de imunoenzimă disponibil comercial (ProSpecT; Oxoid, Cambridge, Regatul Unit). Procesarea statistică a datelor colectate a fost realizată cu ajutorul programelor: SPSS Statistics pentru Windows, versiunea 20 și Microsoft Excel 2010, cu aplicarea setului de programe statistice *SPSS v18.0*, *QUANTO v1.2*, *Review Manager (RevMan) v5.1*, *GMDR software Beta 0.9*.

Noutatea științifică a studiului a constat în:

- Cercetarea infecției cu rotavirusuri multiaspectual cu aplicarea principiilor sistemice în boala diareică acută la copiii cu vârsta sub un an.
- Elaborarea unei metode originale de diagnostic precoce și diferențial, în baza scorului Vesikari și a acidozei metabolice, în infecția cu rotavirusuri etiologic cauzată de diferite genotipuri la sugari.

- Determinarea gravității clinice prin Scorul Vesikari a infecției cu rotavirusuri etiologic cauzate de diferite genotipuri la sugarii vaccinați și nevaccinați, în dependență de particularitățile clinico-epidemiologice în Republica Mpldova.
- De comun cu subdiviziunile (laboratorul microbiologic și secția de supraveghere epidemiologică a bolilor cu factor de transmitere alimentar și hidric) Agenției Naționale pentru Sănătate Publică s-a participat la perfecționarea sistemului de supraveghere de tip sentinelă a infecției cu rotavirusuri la sugari.

Problema științifică importantă soluționată:

- În parteneriat cu laboratorul microbiologic din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și secția de supraveghere epidemiologică a bolilor cu factor de transmitere alimentar și hidric, în urma examinărilor efectuate am cercetat genotipul și fenotipul infecției cu rotavirusuri circulante în populația de copii cu vârsta sub un an. În acelaș timp, fiind parte a sistemului de supraveghere sentinelă monitorizat de Biroul Regional al Organizației Mondiale a Sănătății în măsura activității noastre clinice și de colectare a biomaterialului; am beneficiat de investigațiile prin testele de biologie moleculară în stabilirea genotipului și fenotipului infecției cu rotavirusuri la sugari efectuate în laboratorul de referință al Organizației Mondiale a Sănătății din Minsk.
- Am realizat caracteristica particularităților clinico – evolutive și a severității după Scorul Vesikari în raport cu varietatea genotipică a rotavirusurilor la copiii vaccinați și nevaccinați (Certificat de Inovator nr. 5716 din 10.06.2019).
- Cercetarea clinico – paraclinică a pacienților cu genotipuri diferite, s-a soldat cu elaborarea metodelor de diagnostic precoce și diferențial al infecției cu rotavirusuri în baza scorului Vesikari și a acidozei metabolice la copiii sugari în infecția cu rotavirusuri (Brevet de Invenție nr. 1389 din 04. 07. 2019 și Certificat de Inovator nr. 5716 din 10. 06. 2019).

Semnificația teoretică a studiului.

Semnificația teoretică a cercetării constă în argumentarea teoretică a impactului clinico-epidemiologic urmare a vaccinării sugarilor contra infecției cu rotavirusuri, etiologic cauzată de diferite genotipuri.

Abordarea sistemică în studierea infecției cu rotavirusuri la copiii sugari s-a completat cu metode originale de diagnostic precoce și diferențial, în stabilirea particularităților clinico – evolutive ale bolii la cei vaccinați/nevaccinați, în raport cu varietatea genotipică.

Valoarea aplicativă a lucrării:

- Contribuții în fortificarea instruirii pediatrilor și medicilor de familie în problemele abordării infecției intestinale cu rotavirusuri la copiii cu vârsta sub un an.
- Elaborarea unui algoritm de diagnostic precoce și diferențial al infecției cu rotavirusuri la sugari, în baza studiului și evaluării particularităților clinico-epidemiologice.
- Întocmirea și implementarea noului Protocol Clinic Național „Infecția cu rotavirusuri la copii” (Seminarul Științific de Profil Pediatrie și neonatologie din 5 martie 2020).
- Fortificarea profilaxiei IRV prin dovada științifică obiectivă a eficacității clinice a vaccinului și necesității vaccinării profilactice cu vaccinul Rotarix rotaviral din Programul Național de Imunizare din țară.
- Utilizarea datelor obținute în procesul de instruire preuniversitar și universitar, a studenților și personalului medical vizați în problema abordată.

Rezultatele principale înaintate spre susținere:

1. Aprecierea impactului clinico-epidemiologic, urmare a vaccinării sugariilor contra infecției cu rotavirusuri, etiologic determinată de diferite genotipuri.
2. Importanța datelor privind varietatea genotipică a rotavirusurilor, peisajului microflorei intestinale și semnificației lacunei anionice în boala diareică acută la sugari.
3. Utilizarea datelor clinico-epidemiologice, inclusiv prin tehnici de biologie moleculară în selectarea utilizării vaccinului rotaviral la sugari.
4. Completarea sistemului de supraveghere de tip sentinelă a infecției cu rotavirusuri la copiii sugari, urmare a identificării și evaluării particularităților clinico-epidemiologice.

Implementarea rezultatelor științifice:

- I** Întocmirea și implementarea Protocolului Clinic Național „Infecția cu rotavirusuri la copii” (Seminarul Științific de Profil Pediatrie și neonatologie din 5 martie 2020).
- II** Valorificarea în secția Boli diareice acute la sugari și în Clinica Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu“ a metodei de diagnostic precoce în baza scorului Vesikari al infecției cu rotavirusuri la sugarii cu boală diareică acută (Certificat de Inovator nr. 5716 din 10.06.2019).
- III** Aplicarea în practică a metodei de diagnostic diferențial în baza evaluării echilibrului acido-bazic și a lacunei anionice în infecția cu rotavirusuri la sugarii din secția Boli diareice acute la sugari și secția de Reanimare și Terapie Intensivă, Clinica Departamentului Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu“ (Brevet de Invenție nr. 1389 din 04.07.2019).

V Participări cu comunicări la foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința științifică a cadrelor științifico-didactice și studenților *Anale Științifice USMF “N. Testemițanu”*. Chișinău 19-21 octombrie 2016.
- Conferința Națională cu participare internațională *Zilele Pediatriei Ieșene “N.N.Trifan”*, 20-22 octombrie, Iași 2016, Ediția XXIX-a și 5-7 octombrie, Iași 2017, Ediția XXX-a.
- Conferința Internațională de Pediatrie organizată în contextul anului *Nicolae Testemițanu*, organizată de către Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Societatea Română de Pediatrie, 15-16 septembrie, Chișinău 2017.
- Conferința Națională de Pediatrie cu participare Internațională *Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor*, 9-10 septembrie, Chișinău 2016 (teză).
- *The 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera”*, 3-5 mai, Chișinău 2018.

VI Participări cu postere la foruri științifice naționale și internaționale:

- Expoziția Europeană a Creativității și Inovării, Euroinvent 2017, 27 mai, Iași, România (menționată cu Diplomă de excelență).
- Forumul inventatorilor români, 15-18 decembrie, Chișinău 2017 (menționată cu Diplomă de excelență).
- Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT 20 - 23 noiembrie, 2019 (menționată cu Diplomă și Medalie de Argint).
- XVI Edition INFOINVENT International Specialized The Exhibition, Chișinău, noiembrie 2019.
- The International Student Innovation and Scientific Research Exhibition „Cadet INOVA,20”. Sibiu, România, 26-28 martie, 2020.
- The²⁴ International Exhibition of Inventics „INVENTICA 2020”, Iași, România, 29-31 iulie 2020.
- The¹⁰ European Exhibition of Creativity and Innovation „EUROINVENT”. Iași, România, 21-23 mai 2020 (menționată cu Diplomă și Medalie de Argint).

Aprobarea rezultatelor. Materialele tezei au fost prezentate la diferite foruri științifice naționale și internaționale:

- Conferința științifică a cadrelor științifico – didactice și studenților *Anale Științifice USMF “N. Testemițanu”*, 19-21 octombrie, Chișinău 2016 (raport).

- Conferința Internațională de Pediatrie organizată în contextul anului Nicolae Testemițanu, organizată de către Societatea de Pediatrie din Moldova de comun cu Societatea Română de Pediatrie, 15-16 septembrie, Chișinău 2017 (teză, raport).
- Conferința Națională de Pediatrie cu participare Internațională Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor, 9-10 septembrie, Chișinău 2016 (teză).
- Conferința Națională cu participare Internațională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N.Trifan”, 20-22 octombrie, Iași 2016, Ediția XXIX-a (teză, raport).
- Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene “N.N.Trifan”, 5-7 octombrie, Iași 2017, Ediția XXX-a (teză, raport).
- Congresul Internațional pentru studenți și tineri medici MedEspera, 3-5 mai, Chișinău 2018 (teză, raport).
- Conferința științifico-practică de pediatrie cu participare internațională, 22-23 martie, Haricov, Ucraina 2018, p. 10 (teză).
- Conferința științifico-practică de pediatrie cu participare internațională”, 22-23 martie, Haricov, Ucraina 2018, p. 67 (caz clinic).
- Expoziția Europeană a Creativității și Inovării, Euroinvent 2017, 27 mai, Iași, România (menționată cu Diplomă de excelență).
- Forumul inventatorilor români, 15-18 decembrie, Chișinău 2017 (menționată cu Diplomă de excelență).
- Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT 20 - 23 noiembrie, 2019 (menționată cu Diplomă și Medalie de Argint).
- XVI Edition INFOINVENT International Specialized The Exhibition, Chișinău, noiembrie 2019.
- The International Student Innovation and Scientific Research Exhibition „Cadet INOVA,20”. Sibiu, România, 26-28 martie, 2020.
- The²⁴ International Exhibition of Inventics „INVENTICA 2020”, Iași, România, 29-31 iulie 2020.
- The¹⁰ European Exhibition of Creativity and Innovation „EUROINVENT”. Iași, România, 21-23 mai 2020 (menționată cu Diplomă și Medalie de Argint).

Studiul a fost realizat în baza temei aprobate la Ședința Departamentului Pediatrie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, din 21.12.2016, proces-verbal nr. 7, la Ședința Seminarului Științific de profil Pediatrie și neonatologie, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, din 15.03.2017,

proces-verbal nr. 02 și la Consiliul Științific, IP USMF „Nicolae Testemițanu”, din 15.03.2017, proces-verbal nr. 4/7.10.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la Ședința Departamentului Pediatrie al IP USMF Nicolae Testemițanu din 18.12.2019, proces-verbal nr. 4, și la Ședința Seminarului Științific de profil Pediatrie și Neonatologie al IP USMF Nicolae Testemițanu din 4.03.2020, proces-verbal nr. 2, Consiliu Științific Școala Doctorală în domeniul științe medicale proces verbal nr. 9 din 04.02.2020.

Publicații. La tema cercetată au fost realizate 30 lucrări științifice: 6 articole integrale, 10 teze, 7 postere, 1 certificat de inovator și 1 brevet de invenție. Au fost prezentate 5 rapoarte la foruri științifice naționale și internaționale.

Volumul și structura tezei. Teza este perfectată conform tipului tradițional complex, fiind expusă pe 106 pagini și conține: introducere, 4 capitole, fiecare conținând de la trei la cinci subcapitole, concluzii generale, recomandări, bibliografie cu 137 surse. Anexele în număr de 13 sunt expuse pe 11 pagini. Iconografia include 23 tabele și 41 figuri, în total expuse pe 22 pagini (25 % din volumul părții de bază a tezei).

Cuvinte-cheie: infecție cu rotavirusuri, copii sugari, genotip, impact, vaccinare.

La teza realizată a fost obținut Avizul pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (Proces verbal nr. 54 din 13 februarie 2017).

1 ASPECTE CONTEMPORANE PRIVIND INFECȚIA CU ROTAVIRUSURILA SUGARI

1.1. Generalități privind aspectele epidemiologice și factorii de risc în infecția cu rotavirusuri

Organizația Mondială a Sănătății (OMS) estimează că, până la apariția vaccinului rotaviral (în anul 2008), au existat aproximativ 453 000 de decese printre copiii cu gastroenterită rotavirală (GERV) atestate la nivel mondial. Aceste date au reprezentat aproximativ 5 % din numărul deceselor la copii, cu o rată specifică de mortalitate de 86 de decese la 100 000 de copii cu vârsta sub 5 ani. Circa 90,0 % din decesele cauzate de rotavirusuri au loc în țările cu venituri mici din Africa și Asia, fiind într-o legătură strânsă cu calitatea nesatisfăcătoare a asistenței medicale. Cea mai mare rată a mortalității specifice naționale variază de la 474/100 000 (Afganistan) până la mai puțin de 1/10 000 (63 țări); în 4 țări: Afganistan, Burundi, Somalia și Ciad rata mortalității constituie sub 300/100 000 [4].

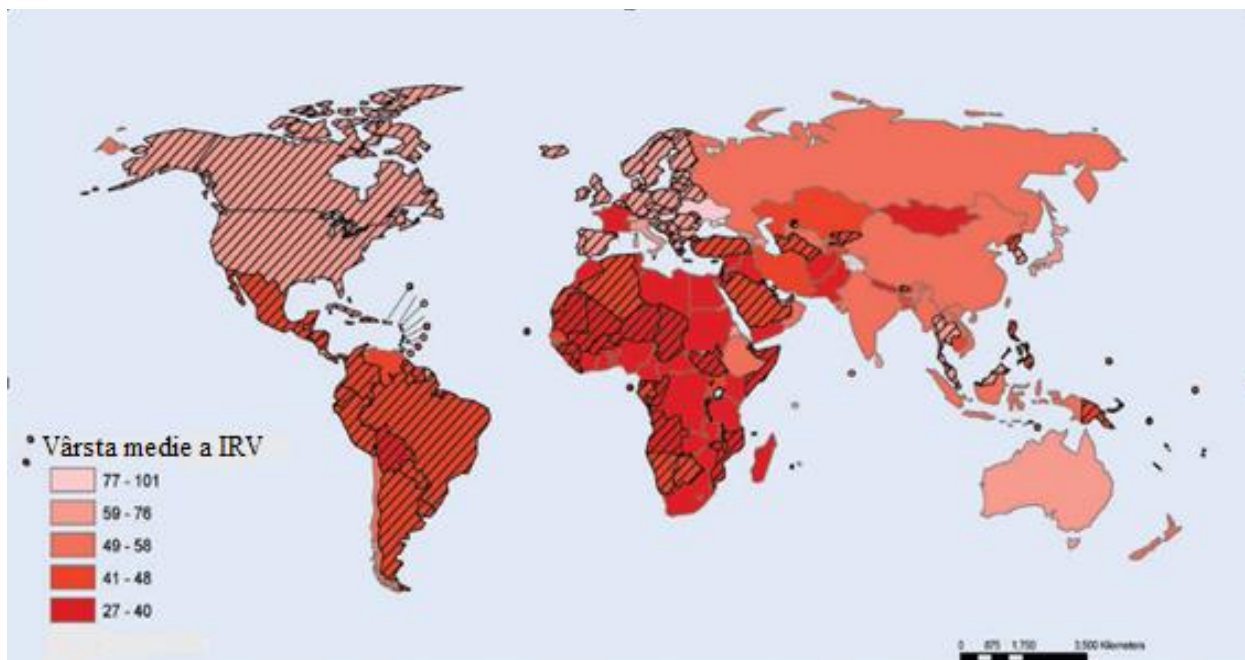
Într-un raport recent al supravegherii de tip sentinelă a rotavirusurilor de către spitalele a 35 de țări, cu referire la cele 6 regiuni cu niveluri economice diferite, se demonstrează că în medie 40 % din spitalizările cu diaree la copiii cu vârsta de până la 5 ani sunt cauzate de rotavirusuri [5]. Vom menționa că un număr limitat de studii descriu epidemiologia GERV în Europa Centrală și de Est. Proporțiile GERV din toate GEA raportate pentru România în ultimul deceniu au variat între 15,0 – 50,0 %, cel mai mare număr de cazuri fiind atestat în lunile ianuarie și mai. Cea mai mare povară a GERV a fost observată la copiii cu vârste cuprinse între 6–12 luni [6, 7].

Infecția cu rotavirusuri este cunoscută și sub denumirea de diaree infantilă (deoarece aproape toți copiii sunt infectați în primii ani de viață, sau diaree de iarnă (deoarece în Statele Unite, boala apare mai des în timpul iernii, lunile cu cea mai mare frecvență fiind noiembrie – mai). Este o boală extrem de contagioasă și imprevizibilă și poate duce la deshidratare severă și chiar la deces. Rotavirusurile sunt endemice la nivel mondial; infecția este asociată cu rate mari de morbiditate în întreaga lume și cu rate mari de mortalitate în țările în curs de dezvoltare. În Statele Unite, infecția cu rotavirusuri este responsabilă anual pentru aproximativ 3 milioane de cazuri de diaree și aproximativ 55 000 de spitalizări cu diaree și deshidratare la copiii sub 5 ani deși, aceste infecții provoacă relativ puține decese în această țară. În același timp, în țările în curs de dezvoltare, gastroenterita rotavirală numără mai mult de 800 000 de decese pe an printre copii, din cauza alimentației deficitare și a îngrijirii defectuoase [3, 8].

Analizând literatura de specialitate cu ajutorul bazelor de date *PubMed* și *Medline* am remarcat faptul că la nivel global, majoritatea țărilor cu o vârstă medie scăzută a copiilor cu infecție

rotavirală spitalizați în 2004 se află în Africa. În general, vârsta medie a copiilor cu infecție rotavirală spitalizați a scăzut pe măsură ce mortalitatea la copiii cu IRV a crescut.

Au fost remarcate și unele țări (Franța și Olanda), unde media vârstei de spitalizare a fost extrem de scăzută (9 luni și, respectiv, 12 luni) și țări (Mauritius și Ucraina), unde vârsta medie a fost mai mare (18 luni și, respectiv, 24 de luni) (figura 1).



Sursa: Mateusz Hasso-Agopsowicz et al. 2019 [9]

Figura 1. **Vârsta medie a copiilor < 5 ani în gastroenterita acută cu rotavirusuri spitalizați** [9]
(Harta este reprodusă cu permisiunea OMS)

Vârsta medie a spitalizării RVGE a fost de 9 luni în țările cu o mortalitate foarte crescută la copii, de 12 luni în țările cu mortalitate medie și de 16 luni în țările cu mortalitate scăzută/foarte scăzută [10].

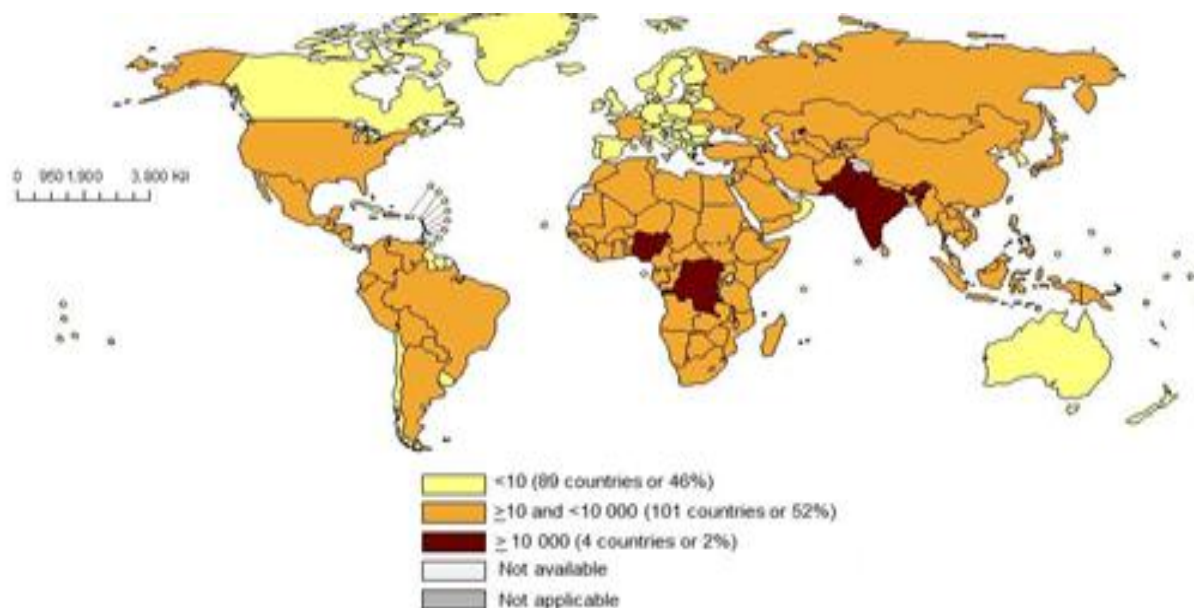
Într-un studiu privind gastroenterita acută de etiologie rotavirală, în rândul copiilor spitalizați, cu vârsta sub 5 ani, cu referire la regiunea Orientului Mijlociu și Africa de Nord, s-au obținut următoarele rezultate [11]. Douăzeci și opt de studii din 12 țări au analizat datele privind proporția GERV în rândul copiilor spitalizați cu vârsta sub cinci din aceste regiuni. Ele au inclus 17 233 de cazuri de diaree care au fost testate la infecția cu rotavirusuri. Dintre acestea, 7 366 (42,7 %) au fost RV – pozitive. În funcție de țară, ponderea medie de cazuri cu infecție rotavirală a variat de la 316 (22,5 %) la 1 885 cazuri (63,0 %). Egipt, Tunisia și Republica Islamică Iran au raportat cele mai mici proporții: respectiv, 316 (22,5 %), 65 (23,3 %) și 537 cazuri (27,4 %). Cele mai mari procentaje s-au atestat în Turcia 1 885 (63,0 %), Emiratele Arabe 381 (50,3 %), iar Arabia

Saudită 1 226 cazuri (48,7 %). Celelalte țări au raportat date cuprinse între 93 (35,8 %) și 358 cazuri (45,2 %) [11, 12].

Printre copiii spitalizați cu diaree acută, proporția de gastroenterită RV a scăzut în Maroc, de la 741 (40,0 %) la 89 de cazuri (26,6 %), între anii 2006 și 2011 [13, 14], iar în Arabia Saudită de la 660 (65,5 %) la 171 de cazuri (31,6 %), între 2008 și 2012 [15, 16]. Proporția gastroenteritei RV a crescut în timp, în Republica Islamică Iran de la 131 (19 %) la 10 cazuri (25,0 %) între 2004 și 2014 [17, 18], iar în Turcia de la 241 (28,0 %) la 1644 de cazuri (78,2 %), între anii 2006 și 2014 [19, 20].

Începând cu luna aprilie 2016, Organizația Mondială a Sănătății estimează că, în anul 2013, au fost înregistrate 215 000 de decese în rândul copiilor (197 000 – 233 000) din cauza infecției cu rotavirusuri, comparativ cu 528 000 (465 000 – 591 000) în 2000 [12, 45].

Estimările privind decesele cauzate de rotavirusuri la copiii cu vârsta sub cinci ani au variat la nivel de țară de la 47 100 (India) la mai puțin de 5 decese (în alte 79 de țări). Circa 22,0 % din totalul deceselor cauzate de rotavirusuri la această vârstă au avut loc în India. Patru țări (India, Nigeria, Pakistan și Republica Democratică Congo) au reprezentat aproximativ jumătate (49,0 %) din totalul deceselor copiilor cu vârsta de până la cinci ani, în 2013 [121].



Sursa: World Health Organization 2016 [21]

Figura 2. Decesele cauzate de rotavirusuri printre copii la nivel mondial [21]

Calcululele arată că zece țări reprezintă aproape 2/3 din totalul deceselor din întreaga lume (2013). Acestea sunt reprezentate în figura 2.

Un alt studiu efectuat în China a analizat datele privind IRV pe perioada anilor 1998 – 2013, confirmând faptul că, rotavirusurile sunt cauza principală a bolii diareice severe în rândul copiilor din această țară. Aceste boli provoacă peste 40,0 % dintre spitalizările cu diaree și aproximativ 30,0 % din vizitele ambulatorii legate de diaree la copii cu vârsta sub 5 ani [22].

Proporția spitalizărilor cauzate de rotavirusuri, datorată diareei, a fost remarcabil de stabilă în perioada de 16 ani din 1998 până în 2013 și, de asemenea, a fost similară în diferite medii geografice și regiuni urbane/rurale.

Forma severă de infecție rotavirală se atestă în primii 2 ani de viață, cu peste jumătate din spitalizările legate de rotavirusuri care apar în primul an de viață și 91,0 % din spitalizările legate de rotavirusuri care apar până la vârsta de 2 ani [122]. Este important faptul că numai 14,0 % din spitalizări se constată înainte de vârsta de 6 luni. Prin urmare, un program de vaccinare cu doze administrate până la 16 săptămâni de viață ale copilului au potențialul de a preveni majoritatea cazurilor severe de rotavirusuri. Acest studiu demonstrează, de asemenea, că în timp ce în China există variații naturale și temporale ale tulpinilor de rotavirusuri circulante, tulpinile locale predominante sunt aceleași cu cele care sunt dominante la nivel global [23, 24].

Rețeaua de supraveghere EuroRotaNet (European Rotavirus Network) a fost inițiată în 2007 și cuprinde 16 țări: Austria, Belgia, Bulgaria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Lituania, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia și Regatul Unit al Marii Britanii [25, 26].

Conform acestei rețele de supraveghere, în Europa circulă o diversitate foarte vastă de tulpini de rotavirusuri. Dacă până în 2014 – 2015 genotipul G1 P[8] a fost cel mai răspândit în Europa, atunci în 2016 – 2017 a scăzut prevalența acestuia. În perioada 2016 – 2017, G2 P[4] a fost tipul de rotavirusuri predominant (35,0 %), dar și cel mai frecvent detectat în 4 țări din cele 14 supravegheate [123].

În Finlanda, declinul tulpinilor G1 P[8] nu a fost însoțit de înlocuirea cu un alt tip, dar cu o diversitate mai mare de tulpini în general. În Spania și Germania, în anul 2016, cea mai mică rată de tulpini întâlnite a revenit G3 P[8].

Un studiu bazat pe datele acumulate în rețeaua de supraveghere EuroRotaNet, vizând perioada anilor 2007 – 2013, relatează incidența cazurilor de infecție rotavirală la copii și distribuția genotipurilor în 12 țări (Bulgaria, Danemarca, Franța, Grecia, Ungaria, Italia, Lituania, Olanda, Slovenia, Spania, Suedia, Marea Britanie) [27]. Numărul de cazuri de rotavirusuri colectate în sezon și în afara sezonului, a constituit 39 786 (tabelul 1).

Tabelul 1. Numărul cazurilor de rotavirusuri colectate în sezon și în afara sezonului, în cele 12 țări din Uniunea Europeană, septembrie 2008 – august 2013 [27]

Țara	Nr. total de cazuri	În sezon		În afara sezonului	
		abs	%	Abs	%
Bulgaria	2627	2296	87	331	13
Danemarka	1392	1192	86	200	14
Franța	5044	4584	91	460	9
Grecia	2115	1447	68	668	32
Ungaria	2263	1835	81	428	19
Italia	6955	5685	82	1270	18
Lituania	2990	2582	86	408	14
Olanda	2508	2346	94	162	6
Slovenia	2779	2272	82	507	18
Spania	4609	4227	92	382	8
Suedia	1232	1030	84	202	16
Marea Britanie	5272	5014	95	258	15
În total	39786	34510	87	5276	13

Conform unui studiu efectuat în Japonia pe un eșantion de 506 524 pacienți, analizând datele ce vizează intervalul aprilie 2008 – decembrie 2016, s-a constatat că, în perioada 2009 – 2013, proporția spitalizărilor GERV a crescut de la 2,2 % (interval de încredere 95,0 %, 1,8 – 2,6) la 3,9 % (3,7 – 4,0), apoi indicele a scăzut, rămânând constant din 2014 (1,9 % [1,8 – 2,0]) până în 2016 (2,2 % [2,1 – 2,3]). Rata de spitalizare a GERV ce a variat între 2,85 și 3,52 în perioada 2011 – 2013 a scăzut brusc în 2014, până la 0,97 (0,84 – 1,09) acest indice menținându-se până în 2016 (1,18 [1,04 – 1,32]) [28].

1.2. Particularitățile structurale și fiziopatologice ale rotavirusurilor la sugari

Microbiota intestinală exercită o influență marcantă asupra homeostaziei și în timpul diferitor boli. Multipli factori contribuie la stabilirea microbiotei intestinale umane încă din prima zi de la naștere [107]. La nivel intestinal, microbiomul include cel puțin 1 000 de specii de diferite bacterii, având peste 3 milioane de gene (de 150 de ori mai multe decât genele umane) și cântărind până la 2 kg. O treime din microbiomul intestinal este comună majorității oamenilor, în timp ce două treimi sunt specifice fiecăruia dintre noi. Cu alte cuvinte, această achiziție este ca o carte de identitate individuală, fiind unică, la fel ca amprenta digitală [124, 127].

Bacteriile intestinale joacă un rol crucial în menținerea homeostaziei imune și metabolice și în protejarea împotriva agenților patogeni. Compoziția bacteriană intestinală alterată (disbiosis) a fost asociată cu patogeneza multor boli și infecții inflamatorii [108].

Microbiota oferă multe beneficii gazdei, printr-o serie de funcții fiziologice, cum ar fi întărirea integrității intestinale sau modelarea epiteliului intestinal, protejarea împotriva agenților patogeni și reglarea imunității gazdelor.

Rolul rotavirusurilor drept factor etiologic în gastroenterita acută, a fost stabilit pentru prima dată în anii '50 ai secolului trecut la animalele bolnave. În cercetările ce au urmat rotavirusurile au fost depistate și în coprofiltratele copiilor cu gastroenterocolită, astfel fiind demonstrat în anul 1973 rolul primordial al acestor agenți patogeni în etiologia infecțiilor gastrointestinale grave [29].

Problema infecției cu rotavirusuri rămâne actuală pe parcursul ultimilor 45 de ani, din momentul descoperirii acestui virus, fiind asociată cu o incidență crescută, în special printre copiii cu vârsta de până la 5 ani [30, 31]. Conform studiilor naționale și internaționale, infecția rotavirală este însoțită de leziuni extraintestinale, cu implicarea nu doar a mucoasei tractului gastrointestinal, ci și a sistemului respirator, cardiac, renourinar, sistemului nervos [32].

Rotavirusurile fac parte din familia *Reoviridae*, conțin ARN (acidul ribonucleic), sunt alcătuite din 11 segmente, care se pot recombina în cazul circulației concomitente a unor tulpini virale diferite. Acest lucru explică varietatea în timp a tulpinilor virale circulante. Capsida are structură icosaedrică și este alcătuită din proteinele interne și proteinele capsidei externe. Proteinele interne se află în interiorul capsidei și sunt asociate cu genomul viral, alcătuind particula core (proteinele virale 1, 2 și 3) și proteinele capsidei interne (proteina virală 6) [33].

Proteinele capsidei externe sunt reprezentate de proteina virală 4 (proteina P) și proteina virală 7 (proteina G), ambele având specificitate de serotip. În dependență de proteina virală 6, rotavirusurile se împart în 7 grupe, denumite A, B, C, D, E, F, G. Majoritatea rotavirusurilor umane aparțin grupei A, dar și virusurile din grupele B și C pot cauza îmbolnăviri la om [34, 39].

Proteinele capsidei externe, proteina virală 4 (P) și proteina virală 7 (G) determină specificitatea de serotip și stau la baza clasificării binare a rotavirusurilor în serotipurile P și G. În literatura de specialitate contemporană sunt definite 14 serotipuri G (dintre care 10 apar la om) și 8 serotipuri P sunt umane. În structura etiologică a infecției cu rotavirusuri predomină 4 tipuri de serotip: P(8)G1, P(8)G3, P(8)G4 și P(4)G2. Prevalența unei tulpini variază considerabil de la o regiune geografică la alta, unele tipuri, spre exemplu P(6)G9, predomină în țările în curs de dezvoltare (9,5 % din totalul tulpinilor monitorizate în India) [35].

Primoinfecția rotavirală nu oferă imunitate totală împotriva bolii, reinfecțiile fiind un lucru obișnuit, dar infecția primară atenuează severitatea infecțiilor următoare. Infecțiile rotavirale repetate, cu tulpini virale diferite, induc producerea de anticorpi neutralizanți față de noile serotipuri G.

La reinfecții, răspunsul imun al organismului este de tip heterotipic, împotriva tuturor serotipurilor G întâlnite [125].

Anticorpii transmiși transplacentar au rol protectiv, drept urmare sugarii sub 3 luni fac mai rar diaree rotavirală. Infecția primară cu rotavirusuri reduce incidența și severitatea bolii pe măsură ce pacientul înaintază în vârstă. Acest lucru face posibil ca diareea rotavirală să poată fi controlată prin vaccin. După îmbolnăvire, în serurile și în secretele intestinale ale pacienților apar anticorpi la antigenii de bază (RV7 și RV4) ai virusurilor. Totuși, imunitatea postinfecțioasă și postvaccinală nu previne îmbolnăvirile repetate, însă condiționează o evoluție clinică mai ușoară [36, 37].

Studiile arată că eficacitatea protectoare a infecției naturale cu rotavirusuri împotriva unei ulterioare infecții moderate sau severe este mai mică (79,0 % după 3 infecții anterioare) decât în alte cazuri (de exemplu, în Mexic, protecție completă după 2 infecții anterioare) [126]. Doar 34,0 % dintre cazurile cu infecție prin rotavirusuri identificate au fost primare. Rata ridicată de reinfecție se poate datora faptului că infecțiile primare au fost suportate foarte devreme, înainte ca sistemul imunitar să se fi maturizat [38].

Rotavirusurile sunt foarte rezistente 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 cere consumarea apei fierte, mai ales pentru copii. Virionii se păstrează în mediul ambiant 10 – 30 de zile (în funcție 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 [35].

Sursa și rezervorul de infecție o 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, viremia 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 IRV este asociată cu alte infecții intestinale bacteriene, la nou-născuți și la copiii cu imunodeficiență [34].

Concentrația maximă a agentului patogen în masele fecale (până la 10^{11} – 10^{12} virioni/ml fecale) se atestă în primele 3 – 5 zile de boală. În cazurile sporadice de infecție rotavirală în rândul copiilor neorganizați de vârstă fragedă, drept sursă de infecție servesc adulții sau adolescenții, care manifestă forme clinice ușoare ale infecției [129]. În colectivele de copii apariția izbucnirilor se datorează contactului cu copiii bolnavi cu forme fruste. Doza de infectare pentru copiii de vârstă fragedă constituie numai 10^1 – 10^2 de virioni, pentru dezvoltarea bolii la adult e necesar un număr de 10^3 – 10^5 virioni [39].

Conform studiului pediatric efectuat de către Sasirekha Ramani et al. (2006), comparativ cu rezultatele din studiile publicate în anii 1986 – 1999, proporția de spitalizări prin GERV pare să fi crescut între 2000 și 2004. Acest fenomen reflectă, probabil, o rată relativ mai lentă de scădere a spitalizărilor copiilor cu GERV, comparativ cu alte cauze de diaree severă ale copilăriei. Această constatare ar putea fi argumentată de mai mulți factori [39, 40].

Conform datelor literaturii naționale [35, 42, 46], în Republica Moldova, maximele morbidității și toate izbucnirile de IRV au fost înregistrate în lunile octombrie – mai. În zonele cu climă continentală IRV apare mai frecvent în anotimpul rece. În tropice, indiferent de sezon, odată cu scăderea temperaturii, frecvența cazurilor de IRV este mai înaltă [35, 41, 42].

Rotavirusurile pătrund preponderent în epitelocitele intestinului subțire, provocând distrugerea și detașarea lor, ceea ce duce la dezvoltarea unei insuficiențe de dizaharidaze și, respectiv, la diaree și deshidratare. Diareea este consecința acțiunii directe a virusurilor, alterării celulelor epiteliale și înlocuirea lor cu celule nediferențiate cu o capacitate insuficientă de producere a fermentilor, în special a dizaharidazelor [130]. Se dezvoltă o insuficiență de dizaharidaze; în lumenul ileonului se acumulează dizaharide nedisociate, care cauzează migrarea apei și a electroliților în intestine. Crește permeabilitatea intestinală pentru macromolecule și se modifică concentrația electroliților în materiile fecale. Procesul patologic, de obicei, nu depășește limita mucoasei intestinale, în pofida faptului depistării RV în ganglionii limfatici regionali, unde multiplicarea virusurilor, conform opiniei unor autori, poate avea loc doar la persoane cu imunodeficiență. Implicarea în proces a intestinului gros se reduce la o colită catarală acută superficială. În IRV, se atestă virusemia, este posibilă afectarea altor organe și sisteme [43, 44].

Influența rotavirusurilor asupra mucoasei tractului gastrointestinal: celula inițială este infectată cu virusul care a pătruns în lumenul intestinal, se formează viroplasma și are loc eliberarea de virusuri și proteine virale. NSP4 pot fi eliberate prin intermediul unei căi secretorii nonclasice. Intracelular, NSP4 induce de asemenea, eliberarea de Ca^{2+} din interior [131]. Celula este infectată secundar, după eliberarea virusului din celula inițială. NSP4 produs de infecție perturbă joncțiunile strânse, permițând fluxul intercelular de apă și electroliți. NSP4 se leagă de un anumit receptor pe o celulă și declanșează o cascadă de semnalizare prin PLC (fosfolipază) și IP3 (trifosfat), care rezultă în creșterea eliberării de Ca^{2+} . Expresia intracelulară a NSP4 nu stimulează PLC. Macrocelula reprezintă o celulă criptă. Aceasta poate fi influențată direct de către NSP4, sau NSP4 poate stimula ENS, care, la rândul său, duce la o creștere de $[Ca^{2+}]$ inducând secreția de Cl^- [44].

Într-un studiu efectuat în anul 2013 în România, pe un lot de 267 pacienți cu gastroenterocolită, dintre care 70 au fost pozitivi la rotavirusuri, printre pacienții rotavirus (+), s-a remarcat un număr mai mare de cazuri la sexul masculin (54,8 % = 38 cazuri) decât la cel feminin (45,8 % = 23 de cazuri) [79].

Conform studiului realizat de către Nigel et al. [83], în care au fost examinați 1 226 copii cu rotavirusuri pe parcursul a 10 ani, vârsta medie a copiilor cu IRV era de 7,8 luni (interval, 0 – 41 luni). În general, 76,7 % din toate infecțiile cu rotavirusuri au fost identificate la copii cu vârsta mai mică de 12 luni, inclusiv 33,8 % la sugari cu vârsta mai mică de 6 luni și 7,6 % la sugari cu vârsta sub 3 luni.

Un alt studiu, efectuat de către Isidore JO Bonkougou et al. [84], a analizat sezonabilitatea și interrelațiile dintre infecția rotavirală, sex și vârsta copiilor bolnavi. În studiu au fost incluși toți copiii internați în Centrul Medical din Burkina Faso, care prezentau diaree, febră și vomă. Durata studiului: noiembrie 2008 – februarie 2010). Din cele 447 de probe de scaun analizate, 151 (33,8 %) au prezentat rezultat pozitiv la rotavirusuri. Majoritatea cazurilor de infecție rotavirală (94,2 %) s-au atestat la copii cu vârsta sub 2 ani. Cea mai mare incidență a fost observată la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 luni. Vârsta medie pentru infecția rotavirală a fost de 8 luni. Printre pacienți s-au numărat mai mulți băieți (52,8 %) decât fete, dar raportul de sex dintre pacienții cu diaree rotavirală nu a fost semnificativ din punct de vedere statistic ($p = 0,1$) [84].

Într-un studiu efectuat în Kenya [85], inițiat în ianuarie 2015 și care a durat până în decembrie 2017, sunt expuse datele supravegherii active a pacienților cu gastroenterită rotavirală în mai multe spitale din această țară. Subiecții de studiu au fost sugarii și copiii mici cu vârsta sub 5 ani, care au avut un episod cu trei scaune lichide sau apoase timp de 24 de ore pe o durată de cel mult 7 zile, cu sau fără episoade de vomă. În acest studiu, distribuția cazurilor de infecție rotavirală pe parcursul anului a fost mai frecvent înregistrată în lunile august – septembrie, cu reducerea numărului de cazuri în noiembrie – ianuarie [85].

În acest context, Codruța Iliescu Halițchi et al. (2013), au stabilit că cele mai multe cazuri (85,0 %) au fost atestate în perioada ianuarie – iulie, cu 2 vârfuri de incidență în lunile februarie (25,7 %) și iunie (21,4 %) [79].

Un alt studiu a investigat copiii cu infecție cu rotavirusuri cu vârsta sub 5 ani din Blantyre, Malawi pe o perioadă de 10 ani (1997 – 2007). În perioada de studiu au fost depistați 3 740 de copii cu boală diareică acută, dintre care 1 226 (32,8 %) au fost pozitivi la rotavirusuri. Datele arată că proporția de detectare a rotavirusurilor a variat constant în funcție de sezon, fiind cea mai mare în lunile secetoase ale anului (din mai până în octombrie) [83].

Manish M. Patel et al, în urma urma revizuirii sistematice a 99 de studii ce vizau o perioadă de 1 an și proveneau din diferite continente ale lumii, au stabilit că prevalența medie a rotavirusurilor în Africa, Asia și America de Sud a variat între 31,0 % - 48,0 % în lunile cu incidență maximă și 15,0 % - 23,0 % în lunile cu cele mai puține cazuri de infecție rotavirală (adică cu cea mai mică prevalență). În schimb, sezonalitatea a fost mai puternică în Europa, America de Nord și Oceania (Australia, Noua Zeelandă), cu o prevalență a bolii cuprinsă între 37,0 % - 60,0 % în lunile de iarnă și 4,0 % - 11,0 % în lunile de vară. Detectarea rotavirusurilor s-a suprapus cu lunile de iarnă (noiembrie – aprilie) în latitudinile nordice mai mari [87].

Mai multe studii au cuprins 6 țări vest – europene [88], raportând o proporție totală de 53,0 % cu boală severă la pacienții RV - pozitivi. Raportul dintre pacienții cu GERV - pozitivi / RV-negativi cu deshidratare a fost de aproximativ 1 în Belgia și Marea Britanie, dar de 1,82 în Franța, 5,54 în Germania, 3,27 în Italia, 3,47 în Spania și 2,18 în Suedia. Proporția de sesizări spitalicești pentru GERV a variat de la 13,0 % (risc relativ (RR) comparativ cu deshidratare fără RV = 3,37) la 57,1 % (RR = 2,10).

1.3. Aspectele clinice ale infecției cu rotavirusuri la sugari

Rotavirusurile (RV) sunt cele mai frecvente cauze a gastroenteritei acute (GEA) la nivel mondial, afectând 95,0 % dintre copii. La nivel global, se estimează că infecția RV provoacă 3,6 milioane episoade de GEA pe an [1]. Până la implementarea imunizării rotavirale, anual în lume erau spitalizați > 2 milioane de copii cu GEA de etiologie rotavirală [2].

Programele terapeutice, conform literaturii de specialitate, cuprind recomandări pentru inițierea cât mai precoce a rehidratării orale, în cazuri grave – parenterale, în funcție de grupele de vârstă ale copiilor cu IRV, iar, ulterior, ajustarea tratamentului conform datelor epidemiologice ale structurii etiologice a gastroenteritei. Conceptele - cheie de tratament, inclusiv managementul fluidelor și electroliților (inclusiv ORS și rehidratare intravenoasă), managementul dietetic și utilizarea probioticelor sunt foarte importante în restabilirea cât mai repede a sugarilor [39].

Infecția cu rotavirusuri este cea mai frecventă cauză a afectării sistemului gastrointestinal la copii. OMS stipulează faptul că GERV se caracterizează printr-un debut acut, cu febră, vome, diaree și dureri abdominale pronunțate. Conform studiului efectuat de către Awadh Miftah et al, într-un spital din orasul Almarî din nordul Libiei, pe perioada ianuarie 2011 până în martie 2012, care a inclus 155 de copii pozitivi la rotavirusuri, s-a constatat că infecția rotavirală are o clinică destul de agresivă, în special la sugari, provocând deshidratare și sindrom toxiinfecțios, și prezintă o variată simptomatologie cu multiple aspecte clinice și dificultăți diagnostice. Astfel, dintre toate cazurile pozitive (155), s-a constatat deshidratare severă la 19/155 (12,0 %) pacienți, deshidratare

moderată la 122/155 (79,0 %) pacienți; 14/155 (9,0 %) dintre pacienții cu rotavirusuri nu au prezentat deshidratare [87].

Perioada de incubație a infecției cu rotavirusuri durează de la 10 ore până la 7 zile, mai frecvent 12 – 48 ore. Durata perioadei de incubație depinde de: vârsta bolnavului, doza de infectare, prezența bolilor concomitente, starea imunității, inclusiv cea specifică [35].

Manifestările clinice ale IRV sunt variate și în mare parte asemănătoare cu cele ale altor infecții intestinale acute de diversă etiologie, ceea ce complică diagnosticul precoce al acestei maladii [132].

Simptomele caracteristice includ febra, voma și diareea apoasă, însoțite de dureri abdominale și inapetență. Scaunele nu conțin sânge sau alte elemente patologice. Ca urmare a vărsăturilor și a scaunelor repetate, apare deshidratarea de diferit grad, de la ușoară până la severă. La sugari sindromul toxiinfecțios și cel diareic sunt mai pronunțate, ceea ce determină severitatea bolii, motiv pentru care sugarii adesea necesită asistență medicală în secțiile de terapie intensivă [45].

Conform OMS, tabloul clasic al bolii este următorul: debut acut, cu febră înaltă, vome repetate, precedate de grețuri, inapetență. Copiii mari acuză dureri abdominale periombilicale, de obicei moderate, permanente. La sugari durerea abdominală se manifestă prin agitația copilului. Diareea apare în primele ore de boală, mai rar a doua zi. Scaunele devin frecvente, de 10 – 15 ori nictemeral, apoase, spumoase, nedigerate, de culoare galben - aurie, în unele cazuri devin albicioase asemănătoare celor din holeră, nu conțin mucus sau sânge. Rareori se observă puțin mucus, care dispare în primele 3 zile ale bolii. În debut poate fi prezentă o tuse seacă ușoară care, de obicei, regresează în 3 – 4 zile. La examenul obiectiv, se depistează o hiperemie faringiană ușoară. Abdomenul este ușor balonat, se percep gurgușmente. Colonul sigmoid nu este spasmă. Ficatul și splina nu sunt modificate [46, 137].

Deseori, boala evoluează cu gastroenterită sau enterită, gastrită, afectarea intestinului gros lipsind sau înregistrându-se doar ca excepție, la unii copii de vârstă fragedă cu un premormid nefavorabil. Boala evoluează frecvent în forme ușoare și medii. În cazurile grave cu diaree severă apar semne de deshidratare și chiar șoc hipovolemic, se atestă asocierea florei enteropatogene, dezvoltarea dismicrobismului intestinal [47].

Evoluția infecției cu rotavirusuri este ciclică, benignă. La majoritatea copiilor febra și starea de rău durează 3 – 4 zile, scaunul se normalizează în 5 – 7 zile. În unele cazuri pot apărea complicații: asociere de infecții intercurrente, dezvoltarea unei imunodeficiențe tranzitorii parțiale, dismicrobism intestinal [35].

Sistemul Vesikari [49] de evaluare a gravității clinice a infecției cu rotavirusuri este recunoscut în prezent ca fiind cel mai precis sistem pentru utilizare în studiile rotavirusurilor în țările în curs de dezvoltare. În plus, acest sistem este bazat pe prezentarea clinică a rotavirusurilor în scopul identificării episoadelor grave. Sistemul Vesikari cuprinde trei grade de deshidratare drept unul dintre parametri. În acest sistem de punctaj sunt incluși șapte parametri, care cuprind simptomele cele mai importante: diaree, vomă, febră, deshidratare, durata diareei, vomei și durata rehidratării. Fiecare dintre cei șapte parametri este împărțit în trei grade de severitate, conform indicațiilor date [49].

Majoritatea studiilor despre rotavirusuri din întreaga lume (World Health Organization, UNICEF & World Bank 2009, Richardson V. et al. 2010, Qazi R. et al. 2009, Sue E. Crawford et al. 2017, Mayanskiy N.A. et al. 2015) descriu simptomele de diaree, vomă și febră ca fiind specifice infecției rotavirale. Autorii concluzionează că voma și diareea sunt comune în mai mult de 50,0 % din cazurile pacienților cu rotavirusuri. Copiii cu vârsta sub 5 ani, cu vomă cauzată de rotavirusuri necesită mai des spitalizare, comparativ cu acei copii ce prezintă vomă cauzată de o altă infecție intestinală, fie ea virală sau bacteriană. Totodată, majoritatea acestor studii demonstrează că deshidratarea și sindromul toxiinfecțios se atestă în special la pacienții rotavirusuri - pozitivi, în comparație cu cei negativi la rotavirusuri.

Rezultatele numeroaselor studii [48, 49] confirmă faptul că nu există o anumită durată, bine definită, a bolii ce caracterizează gastroenterita cu rotavirusuri, fie la pacienții ambulatorii sau cei spitalizați, care variază în funcție de vârstă. Deoarece simptomele și durata lor sunt amănunțit studiate, cercetătorii au ajuns la concluzia că nu există nici o combinație de simptome sau o durată specifică care să faciliteze diagnosticul infecției cu rotavirusuri. Din aceste motive, sistemul de punctaj Vesikari trebuie utilizat în combinație cu testele de laborator pentru identificarea obiectivului primar în studiile rotvirale ce țin de eficacitatea tratamentului, în GERV [49].

Konstantinos Karampatsas et al. (2018) au studiat caracteristicile clinice și complicațiile gastroenteritei rotavirale la copiii din estul Londrei. Studiul retrospectiv, caz - control a inclus copii cu vârsta de la 1 lună până la 16 ani diagnosticați cu gastroenterită acută în perioada 1 iunie 2011 și 31 decembrie 2013, în trei spitale din Marea Britanie. Materiile fecale a acestor copii au fost investigate virusologic prin reacția de polimerizare în lanț (PCR - Polymerase Chain Reaction), confirmând sau infirmând prezența rotavirusurilor. Repartizarea pe loturile s-a făcut în dependență de vârstă, sex și sezonul în care a apărut infecția. Rezultatul acestui studiu a confirmat faptul că rotavirusurile provoacă complicații mai severe, comparativ cu alți agenți patogeni virali,

Copiii cu vârsta sub 2 ani au prezentat febră, deshidratare și acidoză metabolică și au necesitat internare sau reinternare în spital.

Convulsii și semne neurologice au fost atestate mai rar la copiii cu IRV, în timp ce encefalopatia s-a înregistrat cu o incidență destul de înaltă la acești pacienți. Prin urmare, este important să se ia în considerare infecția cu rotavirusuri în diagnosticul diferențial al unui copil cu encefalopatie sau encefalită, în special dacă este asociată cu boala diareică [50].

Un studiu prospectiv multicentric a fost realizat de către Gianvincenzo Zuccotti et al. (2010) pe o perioadă de 12 luni (1 ianuarie – 31 decembrie 2008) în 6 spitale din nordul Italiei (Milano și alte orașe din apropiere), cu referire la particularitățile clinice ale IRV la copiii sub 5 ani. Cercetările au confirmat faptul că rotavirusurile a fost cauza majoră de spitalizare a gastroenteritei acute în rândul copiilor sub cinci ani, reprezentând 34,9 % din cazuri. În Europa, Fabio Meneghin et al. au estimat că în perioada 2004 – 2005 circa 10,4 % - 36,0 % din copiii cu vârsta de cinci ani au fost spitalizați cu diagnosticul de GERV. Din cele 521 de probe de materii fecale de la copiii cu gastroenterită acută, 34,9 % (95,0 % CI, 30,8 – 39,2 %) au fost rotavirus - pozitive. Două treimi (67,6 %) din pacienți aveau vârsta sub doi ani, iar 13,2 % - sub șase luni. Tipul predominant de virus identificat a fost G1 (40,7 %), urmat de G9 (22,5 %), G2 (13,2 %), G3 (5,5 %), G4 (3,8 %) și G10 (1,6 %). La 11,7 % pacienți au fost identificate infecții mixte G: G1 + G10 (8,8 %); G1 + G9 (1,6 %) și G2 + G10 (1,2 %). Dintre tipul P, doar P [8] (67,6 %) și P [4] (12,6 %) au fost genotipate. A predominat combinația G1P [8] (39,7 %), urmată de G9P [8] (25,3 %), G2P [4] (14,3 %) și G3P [8] (4,1 %). Toate tipurile G au fost combinate cu P [8] [51].

Conform unei metaanalize, efectuată de către Maziar Moradi-Lakeh et al. (2014), în baza a 36 de studii ce au inclus 15 368 de copii iranieni cu diaree, s-a stabilit că 6 338 pacienți au fost pozitivi la rotavirusuri. Proporția globală a infecției cu rotavirusuri, printre cazurile de gastroenterită, a fost 0,36 (95,0 % CI, 0.30 – 0.42). În plus, acest studiu a investigat extinderea rotavirusurilor în diferite regiuni ale țării. Proporția estimată de infecție a variat de la 11,36 % în Shiraz la 67,64 % în Mazandaran și 79,0 % în Teheran. Din cei 15 368 de copii investigați, 11 371 au fost spitalizați și 3 997 de copii tratați ambulatoriu. Dintre aceștia, 5 166 de copii spitalizați și 1 172 copii tratați ambulatoriu au fost pozitivi la infecția rotavirală. În raport de criteriu sex, infecția cu rotavirusuri a prevalat la băieți. Metaanaliza a demonstrat în plus implicarea rotavirusurilor în boala diareică la copiii din Iran. Printre diferiți agenți patogeni care cauzează gastroenterita, rotavirusurile provoacă cea mai severă formă de gastroenterită acută în rândul copiilor [52].

Satter, Syed M et al. (2017) [53] au efectuat un studiu clinic bazat pe un sistem activ de supraveghere a rotavirusurilor în 7 spitale pediatrice de nivel terțiar din 7 regiuni ale Bangladeshului, vizând perioada iulie 2012 – iunie 2015.

În acest studiu [53] au fost incluși copiii mai mici de 5 ani cu GEA, care au prezentat 3 și mai multe scaune apoase și/sau unul sau mai multe episoade de vomă, febră, internați în cele 7 spitale. Rotavirusurile au fost confirmate prin reacția imunoenzimatică ELISA; 25,0 % din probele pozitive au fost genotipate. Analizele au confirmat ponderea considerabilă a GERV în rândul pacienților sub 5 ani din Bangladesh. Astfel, rotavirusurile au reprezentat aproximativ 64,0 % din totalul spitalizărilor printre copiii de această vârstă. Rotavirusurile au fost detectate pe tot parcursul anului în rândul acestor copii, iar în lunile de iarnă (noiembrie – februarie), ratele de detectare a rotavirusurilor au depășit 80,0 %.

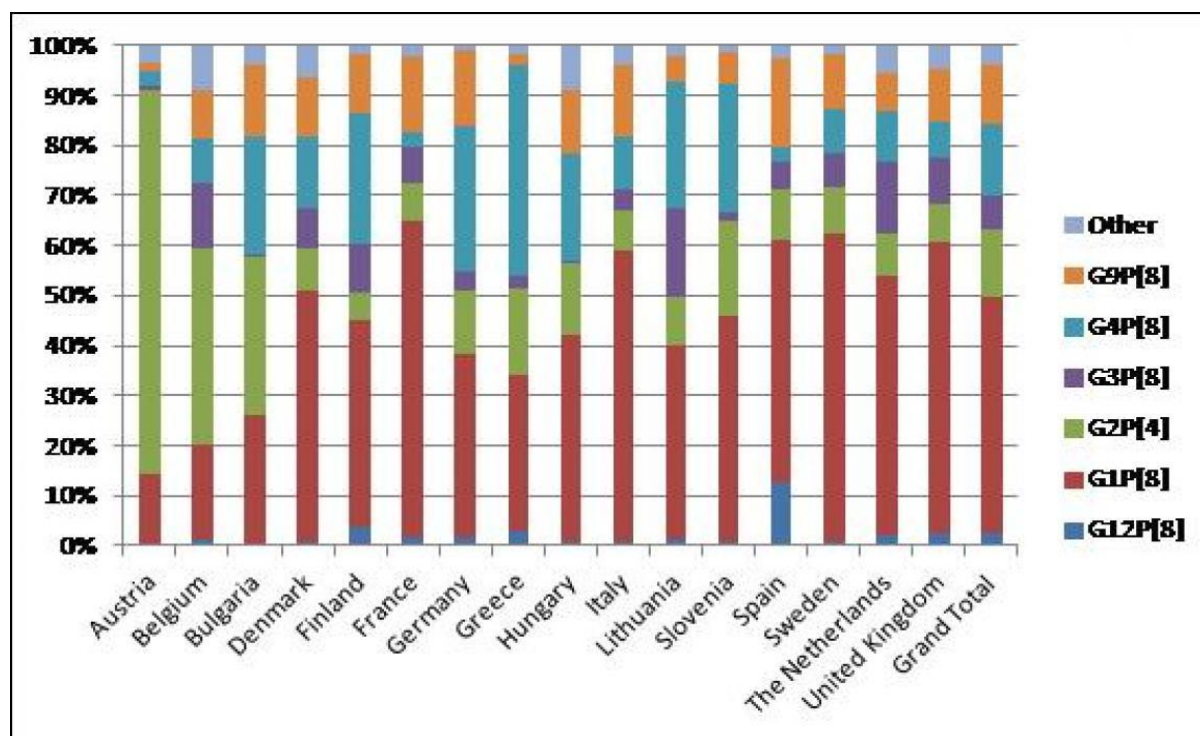
Copiii cu vârsta 6 – 23 luni au constituit aproximativ 85,0 % din totalul spitalizărilor cu GERV, indicând faptul că vaccinurile rotvirale, care sunt administrate în primele luni de viață, au potențialul de a reduce în mod substanțial povara GEA cu rotavirusuri în Bangladesh. Studiind diversitatea tulpinilor de rotavirusuri cercetătorii au stabilit că, spre deosebire de anii precedenți (1991-2012), când G1, G2 și G9 au fost tulpinile predominante, în prezent G12 era cel mai frecvent genotip, fiind detectat în ultimii doi ani și jumătate. Acest rezultat este în concordanță cu răspândirea globală a acestui genotip în aceeași perioadă. Rotavirusurile sunt o cauză majoră a morbidității la copiii din Bangladesh, reprezentând aproape două treimi din spitalizările cu GEA [53].

Rezultate similare raportează Codruța Iliescu Halițchi et al, în urma unui studiu efectuat în anul 2013 în România, pe un lot de 267 pacienți cu gastroenterocolită, dintre care 70 au fost pozitivi la rotavirusuri. Ca și în studiul analizat anterior, un număr mai mare de cazuri s+a descoperit la sexul masculin (54,8 % = 38 cazuri), decât la cel feminin (45,8 % = 23 de cazuri) [79].

Genotipurile rotvirale circulante variază în funcție de sezon și de țară, și se notează co – circulația concomitentă a mai multor genotipuri, în fiecare an. Cu toate acestea, marea majoritate a cazurilor de îmbolnăvire atestate în UE (Uniunii Europene) și la nivel mondial sunt cauzate de cinci genotipuri în cadrul rotavirusurilor serogrupului A: G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] și G9P [8] (figura 3). Un studiu realizat în cadrul rețelei de supraveghere EuroRotaNet a inclus analiza și studierea a 47.549 tulpini de rotavirusuri din 16 țări ale Uniunii Europene. Totodată,

noile genotipuri emergente au fost identificate în țările UE, G12 P[8] fiind cel mai des întâlnit (rețeaua de supraveghere a tulpinilor Eurorotanet 2015 Raport anual) [54].

Alkali B. R. et al. (2015) și-au propus să studieze particularitățile clinice în infecția rotavirală la sugari. Studiul a cuprins 200 de copii cu vârsta sub 5 ani din orașul Sokoto din nord – vestul Nigeriei, care au fost investigați la rotavirusuri. Din numărul total de probe recoltate, 51 au fost considerate pozitive pentru grupul uman de rotavirusuri A, ceea ce indică o prevalență de 25,5 % a bolii în acest oraș. Simptomele asociate cu boala au fost analizate și discutate [98].



Sursa: Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor, Jurnalul Eurosurveillance 2016 [54]

Figura 3. Distribuția generală a celor șase genotipuri rotvirale mai frecvente pe țări între 2006 și 2013 [54]

Datele au arătat o frecvență ridicată de detecție a RV în scaunul apos cu striuri cu sânge (58,3 %), care indică posibila infecție mixtă cu alți agenți patogeni. Detectarea virusului în scaunele cu mucus a fost de 36,8 %, ceea ce indică o dată în plus probabilitatea prezenței infecției mixte.

Printre copiii cu infecție cu rotavirusuri, scaun apos, au avut 79,1 %, iar semilichid – 75,0 %. Durata diareei a fost, în majoritatea cazurilor (43,1 %), scurtă, de 2 zile, în 27,5 % scaunul lichid a durat 7 zile, și doar în 2,0 % cazuri a persistat 10 zile. Vome au avut 40 de copii din cei 51 RV + pozitivi și sau apărut în primele două zile de boală în 90,0 % cazuri, la a șaptea zi vome au

prezentat doar la 7,5 % pacienți. Analiza chi – pătrat a indicat asocierea semnificativă între diareea rotavirală și vomă ($P < 0.05$) [98].

Dovadă celor expuse, sunt mai multe studii internaționale, care relatează despre impactul infecției rotavirale asupra sistemului gastrointestinal, încă imatur la sugari [96, 97].

Stabilirea gradului de deshidratare se bazează pe aprecierea: stării generale – bună, copil agitat sau letargic; ochii – aspect obișnuit sau înfundați; senzația de sete – bea cu sete sau nu poate bea; elasticitatea pielii – revine la normal imediat, lent (< 2 sec) sau foarte lent (> 2 sec) [89].

Factorii implicați în apariția episoadelor severe de sindrom de deshidratare acută (SDA) sunt: vârsta (sugarii sunt mai expuși la SDA grave, mai ales sub 6 luni), greutatea mică la naștere (prematuritatea și dismaturitatea), pierderile crescute (mai mult de cinci scaune în 24 ore și/sau mai mult de 2 vărsături), copiii care nu au primit soluțiile de rehidratare orală, copiii malnutriți anterior episodului de BDA. Sindromul de deshidratare acută mai poate fi apreciat conform criteriilor lui Stone B. [90]. Uneori nu cunoaștem greutatea anterioară episodului acut. În aceste cazuri evaluarea severității SDA se face pe baza criteriilor clinice adaptate după Steiner M. J. [91].

Conform unui studiu efectuat de către Monica Safalla et al, din iulie 2013 până la sfârșitul lui iunie 2014 în 52 de unități de îngrijire primară din Letonia, la copiii sub 5 ani cu gastroenterită, s-a constatat că dintre cele 606 cazuri de GEA, 231 (38,1 %, IC 95,0 %: 34,2 – 42,1 %) au fost RV pozitive. În general, 40,7 % (94/231) de copii RV – pozitivi și 19,5 % (73/375) RV – negativi au prezentat GE severă (scorul Vesikari ≥ 11 ; $p < 0,001$) [55]. Aceeași tendință a fost observată în cadrul fiecărei grupe de vârstă separate, cu semnificația statistică a diferenței în funcție de numărul de indivizi din grupa de vârstă. Cele mai substanțiale diferențe au fost observate în grupele de vârstă 6 – 11 și 12 – 23 luni, unde aproximativ jumătate din pacienții RV – pozitivi și o cincime dintre copiii RV – negativi au prezentat o formă severă de GE. Toate simptomele au fost fie mai frecvente, mai severe sau / și cu o durată mai lungă la RV – pozitivi, decât la pacienții cu RV – negativ. Modelele de regresie logistică au arătat o asociere între deshidratare (rata proporțională (OR): 2,06, $p < 0,001$), febră (OR: 2,03, $p < 0,001$), vărsături (OR: 1,45, $p = 0,048$) și scorul Vesikari ≥ 11 (SAU: 2,80; $p < 0,001$) și infecția cu RV ca fiind o cauză a vârstei [99].

Un studiu de cohortă bazat pe același protocol a fost realizat în Bulgaria cu colectarea datelor în anul 2013. Proporția totală a cazurilor pozitive cu RV a fost de 25,5 % în Bulgaria, comparativ cu 38,1 % în Letonia, dar ambele studii au constatat că proporția cazurilor RV – pozitive a crescut liniar cu vârsta. Evaluările de severitate au fost foarte diferite în cele două studii.

În studiul bulgar, proporția cazurilor severe (scorul Vesikari ≥ 11) a fost de 81,8 % pentru RV – pozitiv și de 54,6 % pentru cazurile de RV – negativ, comparativ cu 40,7 % și, respectiv, 19,5 % în studiul descris anterior. În Bulgaria, rata de spitalizare a fost de 20,1 % pentru pacienții RV – pozitivi și 1,5 % pentru cazurile de RV – negative, comparativ cu 9,1 % și, respectiv, 4,8 % în Letonia [100].

În lotul copiilor nevaccinați cu infecție cu rotavirusuri durata spitalizării a fost veridic majorată, constituind o medie de 6,7 zile, comparativ cu pacienții nevaccinați, unde media spitalizării în zile a constituit 6,3 zile.

Un studiu, efectuat de către Lintao Sai et al în 2011 – 2012 într-un spital din China pe un lot de 767 de copii, a arătat că 263 (34,3 %) dintre ei erau pozitivi la rotavirusuri. Dintre acești 263 de copii, 53 (34,6 %) au avut scaune lichide, 232 (88,2 %) au prezentat vome, iar 208 (79,1 %), au avut febră [92].

Datele privind nivelul de deshidratare în infecția cu rotavirusuri la copiii din Sokoto au arătat că nivelul de deshidratare, în majoritatea cazurilor, era severă. Analiza csi – pătrat a evidențiat o asociere semnificativă statistic între infecția cu rotavirusuri și deshidratare ($P < 0,05$) [98].

Un alt studiu efectuat în România (2014) [56] a cercetat sezonalitatea bolii, aspectele clinice, elementele de gravitate ale bolii, examinările de laborator, necesitatea reechilibrării parenterale, costurile spitalizării. El s-a desfășurat în perioada 1 ianuarie 2011 – 31 decembrie 2012 și a inclus 236 de copii (2011 – 114 cazuri, 2012 – 122 cazuri) cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani cu infecție cu rotavirusuri din serviciile de boli infecțioase la copii în Sibiu. Astfel, au fost diagnosticate 114 cazuri în 2011, respectiv 122 în 2012, mai frecvent în lunile reci, mai frecvent la genul masculin, cu un raport de 1,42/1 în 2011, 1,18/1 în 2012, la grupa de vârstă 1 – 3 ani – 58,9 %. Indicii severității tabloului clinic sunt prezentați în tabelul 2.

Calcululele arată că 91 (79,8 %) de cazuri în 2011, respectiv 112 (91,8 %) cazuri în 2012 au prezentat un scor mediu/sever. În 15 cazuri s-au constatat manifestări neurologice și în 15 cazuri insuficiență renală acută.

Dintre tulburările hidroelectrolitice, cel mai frecvent a fost depistată hiponatriemia (< 130 mEq/l), în 83 cazuri în 2011, respectiv în 51 de cazuri în 2012, în câte un caz pe anii luați în studiu s-a constatat hipernatriemie importantă (> 150 mEq/l). Costurile spitalizării cazurilor de gastroenterită cu RV au variat între 58,60 euro și 1243,02 euro, respectiv între 31,5 % din valoarea salariului mediu pe economie și 5,68 x salariu mediu.

Tabelul 2. Severitatea tabloului clinic în infecția cu rotavirusuri

Parametri	2011	2012	2011	2012	2011	2012
Nr. de scaune/zi	1-3		4-5		≥6	
	0	0	110	112	3	5
Durata diareei, zile	1-4		5		≥6	
	2	3	51	45	58	77
Nr. de vome/zi	1		2-4		≥5	
	0	0	83	92	15	25
Durata vomelor, zile	1		2		≥3	
	0	0	48	63	56	67
Febra, °C	37,1-38,8		38,5-38,9		≥39	
	53	33	26	46	31	26
Gradul de deshidratare	grad I		grad II		grad III	
	66	64	34	28	1	1
Rehidratarea, ore	24		48		≥72	
	14	23	36	47	64	44

Sursa: Victoria Bîrluțiu et al. 2014 [56]

Numărul de cazuri de gastroenterită RV a fost relativ similar în 2011 și 2012. În ceea ce privește caracterul sezonier, cazurile de îmbolnăvire au atins nivelul maxim în sezonul rece. Astfel, 99 (86,8 %) cazuri au fost înregistrate în octombrie și decembrie 2011, în comparație cu 2012, atunci când 66 (54,1 %) cazuri au fost internați în aceeași perioadă, cu un al doilea vârf între februarie și aprilie, cu 38 (31,1 %) cazuri. Cazurile severe de debut au dus la spitalizări în primele 24 de ore: 41,2 % din cazuri în 2011 și 51,6 % în 2012; diaree ce a durat peste 6 zile – a fost stabilită în 62 de cazuri (54,3 %) în 2011 și în 75 de cazuri (61,4 %) în 2012. Cazurile cu deshidratare severă au fost atestate la copii cu vârsta cuprinsă între 1–12 luni, fiind asociate cu trombocitopenie ($p=0,00$), leucopenie ($p = 0,00$), creșterea PCR (probabilitate 0,42), dezechilibre hidro-electrolitice asociate cu semne de encefalopatie. Studiul respectiv evidențiază asocierea frecventă a hiponatriemiei ($<130 \text{ mEq / l}$) din dezechilibrul electrolitic cu gastroenterită RV (83 de cazuri în 2011 și 51 de cazuri în 2012) [56].

Datele studiului, efectuat de Konstantinos Karampatsas et al. în perioada 2011 – 2013 [101], arată că reacțiile hemoleucografice nu contribuie la majorarea numărului de leucocite în sângele periferic. Cercetătorii au raportat valori normale ale leucocitelor în hemoleucogramă la copiii cu infecție rotavirală.

Din studiul efectuat de către Wanda Rusu et al. [79] rezultă că creșterea TGP și TGO la copiii cu infecție rotavirală este într-un raport indirect cu deshidratarea și cu anomaliile electrolitice [79, 102].

În fiecare an, mai mult de două milioane de oameni din Statele Unite dezvoltă infecții rezistente la antibiotice și, ca urmare, cel puțin 23 000 decedază [113, 114]. Mai mult, se estimează că peste 70,0 % din bacteriile responsabile de infecțiile asociate asistenței medicale sunt rezistente la cel puțin unul dintre antibioticele utilizate la nivel mondial ca terapie de primă linie. În consecință, infecțiile bacteriene rezistente la medicamente necesită perioade mai lungi de tratament, ceea ce costă sistemul de asistență medicală din SUA aproximativ 5 miliarde de dolari anual [115].

Cercetările dintr-un studiu efectuat în anii 2011-2017 [112] au demonstrat impactul și modificările microbiotei intestinale cauzate de antibiotice asupra sănătății.

Mai multe grupe de antibiotice au provocat consecințe pe termen lung, precum scăderea diversității microbiene, inversarea raportului tulpinilor intestinale, creșterea nivelului bacteriei *Clostridium difficile*.

Datele bibliografice ale lui Denisiuc N. B. [110] relatează că din cei 282 pacienți cu infecție rotavirală, 60 de copii (21,3 %) au avut mixt – infecție, inclusive 86,7 % cazuri constituiau bacteriile condiționat patogene (*Kl. pneumoniae*, *Pr. vulgaris*, *Ps. aeruginosae*, *Citr. Freundii*, *Staph. Aureus*). La 6 copii a fost depistată combinația rotavirus + *Salmonella Enteritidis*.

Printre copiii sugari cu infecție rotavirală, din studiul efectuat de către Belan I. B. și Poleanskaia N. A. [111], s-au constatat 23,4 % cazuri de mixt – infecție rotavirală (combinație cu flora condiționat patogenă) și 76,7 % cazuri de monoinfecție.

1.4. Caracteristica metodelor diagnostice paraclinice folosite în infecția cu rotavirusuri și conduita terapeutică

„Standardul de aur” pentru confirmarea infecției cu rotavirusuri sunt considerate metodele orientate spre depistarea antigenului rotaviral, a ARN – ului rotaviral și al virionilor. De asemenea, este posibilă depistarea anticorpilor specifici (postinfecțioși sau postvaccinali). Alegerea metodei de diagnostic depinde de cazurile concrete, totodată este necesar să se țină cont de sarcinile ce stau în fața medicului, precum și de nivelul dotării laboratorului cu utilaj și echipament necesar. Dat fiind faptul, că infecția cu rotavirusuri are o evoluție destul de rapidă, devine clară necesitatea efectuării prompte a investigațiilor de diagnostic [35].

Diagnosticul infecției cu rotavirusuri se face în baza datelor clinice, epidemiologice și este confirmat prin teste de laborator. Virusul poate fi detectat în probele recoltate din scaun, cel mai frecvent prin metode imunoenzimatică de tip ELISA (enzyme immunoassay), latex – aglutinare sau imunocromatografice. Confirmarea infecției cu rotavirusuri se face la detecția antigenului rotaviral din materiile fecale. Pentru detectarea antigenului comun al rotavirusurilor umane sunt

folosite kituri comerciale. Acestea sunt simple în utilizare, relativ ieftine și posedă o specificitate și sensibilitate înalte, de aproximativ 81,9 % [57].

Hemoleucograma în infecția cu rotavirusuri nu prezintă caracteristici specifice la fel ca și în cazul multor infecții virale, se caracterizează printr-o leucocitoză și neutrofilie moderate, pe parcurs însă, apare leucopenie și limfocitoză, iar VSH- ul este frecvent redusă.

Modificările testelor de urină se înregistrează în principal la pacienții cu forme severe și sunt, de asemenea, nespecifice: există o creștere moderată a numărului de leucocite, rareori eritrocite, este posibilă apariția cilindrilor proteici și hialini. Modificările în coprocitogramă corespund leziunilor intestinului subțire și constau în detectarea unei cantități mari de grăsimi neutre, acizi grași nedigerăți, amidon, fibre musculare. Leucocite și eritrocite în sânge sunt rareori observate [48].

Alte tehnici, cum ar fi microscopia electronică, se utilizează de regulă în cercetare și necesită echipament specializat costisitor. Din motivul că rotavirusurile nu cresc bine pe linii de celule, cultivarea acestora nu poate fi utilizată în scop diagnostic. Pentru studierea genotipurilor circulante ale rotavirusurilor sunt utilizate tehnicile de biologie moleculară (PCR) și/sau secvențierea de acizi nucleici, care permit detectarea unor markeri epidemiologici de interes (virulență, patogenitate, antigenitate) și ajută la evaluarea eficacității măsurilor de prevenire (imunizare) sau tratament [58].

Antigenul rotaviral poate fi identificat și în serul pacienților și la 3 – 7 zile de la debutul bolii, dar în prezent testele diagnostice de rutină se bazează în principal pe testarea probelor de materii fecale.

Actualmente metoda de referință de diagnostic este considerată reacția imunoenzimatică (ELISA) pentru detectarea antigenului rotaviral (preponderent grupul A) prin utilizarea anticorpilor monoclonali sau policlonali specifici [59].

Rotavirusurile din grupa A sunt una dintre cauzele majore ale gastroenteritei acute la copiii mici din întreaga lume. Natura segmentată a genomului rotavirusurilor îi permite să adopte o diversitate genetică remarcabilă [116]. Pe baza secvenței genelor VP7 și VP4, rotavirusurile sunt clasificate în genotipuri G și respectiv P. În prezent, la nivel mondial au fost raportate 36 de tipuri G și 51 de tipuri P[7]. Cele mai frecvente combinații de genotip G / P care provoacă infecții la 90% la om sunt G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8], G9P [8] și G12P [8].

Studiul efectuat de către Carolina Gasparinho et al. [117], pe perioada septembrie 2012 – decembrie 2013, a concluzionat că, din cele 86 de probe pozitive RVA, 72 (83,7 %) au fost genotipate. Cel mai răspândit genotip a fost G1P [8] (34/72; 47,2 %), urmat de G1P [6] (21/72; 29,2 %) și G2P [4] (9/72; 12,5 %). Doar două tipuri de G au fost găsite: G1 (60/72; 83,3 %) și G2

(11/72; 15,3 %). Dintre genotipurile P, P [8] a prevalat (34/72; 47,2 %), urmată de P [6] (22/72; 30,6 %) și P [4] (9/72; 12,5 %).

Un studiu privind infecția cu rotavirusuri și genotiparea acestora la copii sub 5 ani în sud-vestul Iranului (octombrie 2011 – martie 2012) a demonstrat că printre genotipurile rotvirale care au afectat copiii din cercetare, 80,0 % au revenit genotipului G1P[8], iar 20,0 % - G2P[4] [118].

Riza Durmaz et al. [119] au efectuat un studiu pe un eșantion de 2102 de copii cu infecție rotavirală, din 23 de provincii ale Turciei, pe perioada august 2012 – iulie 2014. Cercetătorii au evidențiat prevalența aceluiași genotipuri la grupul de vârstă de până la 12 luni, cu excepția genotipului G4 P[8], care în studiul nostru s-a întâlnit cu o frecvență înaltă. Astfel, în studiul respectiv, la copiii de până la 12 luni au fost determinate următoarele genotipuri: G1 P[8], G2 P[8], G3 P[8] și G9 P[8].

Conform studiului efectuat la Biroul Regional al OMS din Republica Moldova de către Stela Gheorghita, Ala Donos et al. [46], vaccinarea cu 2 doze a avut un impact de 79,0 % împotriva spitalizării copiilor cu infecție rotavirală și 84,0 % - împotriva spitalizării cazurilor severe de rotavirusuri. În general, spitalizările cu rotavirusuri au scăzut cu două treimi până la al doilea an al programului, într-un model compatibil cu impactul vaccinului. Scăderile au fost cele mai mari în rândul cohortelor vaccinate – adică copiii cu vârsta <1 an în primul an și <2 ani în al doilea an după implementarea vaccinului. În plus, au existat scăderi clare ale spitalizărilor cu rotavirusuri pentru toți copiii cu vârsta sub 5 ani, inclusiv cohorte nevaccinate, puternic sugestive pentru protecția indirectă care rezultă din imunizarea sugarului.

Studiul clinic efectuat de Salwa Badrelsabbah Ibrahim et al. (2015) [60] pe un eșantion de 100 de copii (65 copii bolnavi și 35 sănătoși) din Departamentul Pediatric de la Universitatea Zagazig din Egipt, pe perioada octombrie 2014–martie 2015, a avut drept obiectiv de a compara diferite metode de detectare a rotavirusurilor și a stabili corelația severității scorului Vesikari cu încărcătura virală obținută în urma investigațiilor [60].

Metode rapide, cum ar fi testul imunocromatografic și testul de aglutinare cu latex, au fost evaluate și comparate cu alte metode, cum ar fi ELISA și în timp real cantitativ PCR RT (qr RT-PCR), dovedind o gamă largă de sensibilitate și specificitate. Astfel, pentru PCR RT, sensibilitatea și specificitatea au constituit 90,0 % și, respectiv 100 %, iar pentru ELISA – 88,0 % și 100 %. Rezultate: 50 din cei 65 de pacienți (76,9 %) au fost pozitivi pentru qr RT-PCR; 45 (69,2 %) și 44 (67,7 %) au fost pozitivi pentru TIC și ELISA. A existat o asociere semnificativă între severitatea bolii determinate de scorul Vesikari și infecția cu rotavirusuri [60].

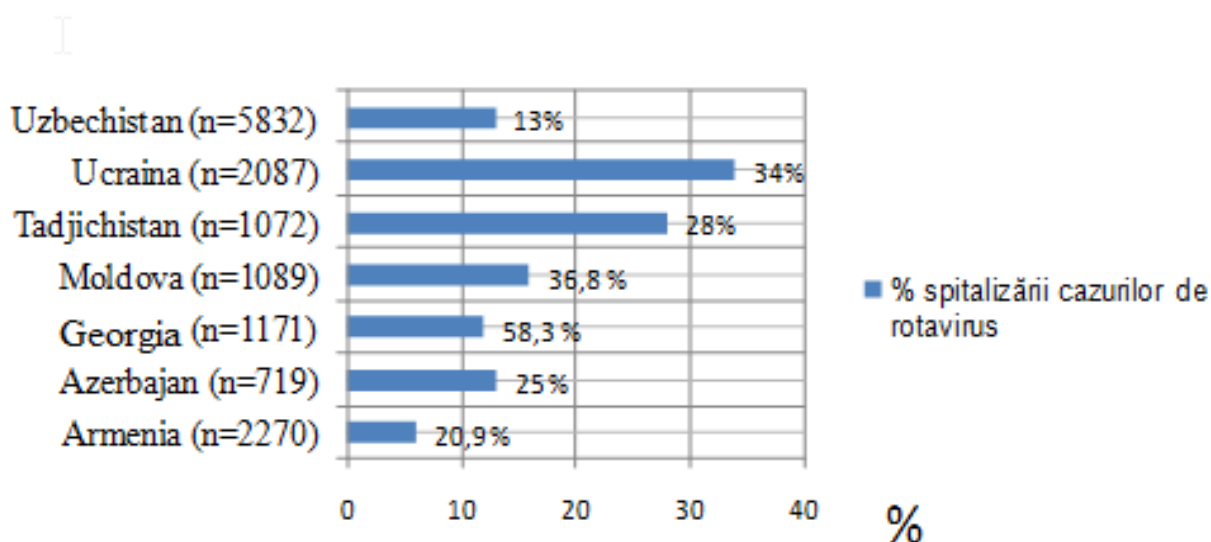
Performanța acestor teste rapide a indicat că ele ar putea fi utilizate pentru screening-ul, dar nu și pentru confirmarea bolii. Prin urmare, un test extrem de specific și sensibil este o necesitate stringentă de utilizare pentru confirmarea infecțiilor cu rotavirusuri [60].

În 2016, șapte state membre ale Regiunii Europene a OMS au participat la Rețeaua Globală de Supraveghere a Rotavirusurilor: Armenia, Azerbaidjan, Georgia, Republica Moldova, Tadjikistan, Ucraina și Uzbekistan. Țările au aderat la RGSR în diferite perioade de timp (din 2008 până în 2014); ele toate au îndeplinit criteriile de susținere ale Alianței Globale pentru Vaccinare și Imunizare (AGVI) pentru punerea în aplicare a vaccinului rotaviral.

Datele de supraveghere au confirmat faptul că, în Armenia, proporția spitalizărilor legate de rotavirusuri în rândul copiilor sub 5 ani a scăzut de la 38,0 % la 20,0 % în primul an și până la 10,0 % - în al doilea an.

În mod similar, după introducerea vaccinului în Republica Moldova proporția de spitalizări asociate cu rotavirusuri în rândul copiilor sub 5 ani a scăzut de la 45,0 % la 25,0 % în primul an și până la 14,0 % - în al doilea an [61].

Unsprezece spitale din cele 7 state membre (câte un spital de supraveghere sentinelă în Azerbaidjan, Georgia și Tadjikistan, precum și câte două spitale din Armenia, Republica Moldova, Ucraina și Uzbekistan) au furnizat date despre copiii până la 5 ani cu diaree acută, atestate în anul 2018. Numărul de probe de scaun și proporția cazurilor pozitive pentru rotavirusuri în anumite țări a fost diferit (figura 4).

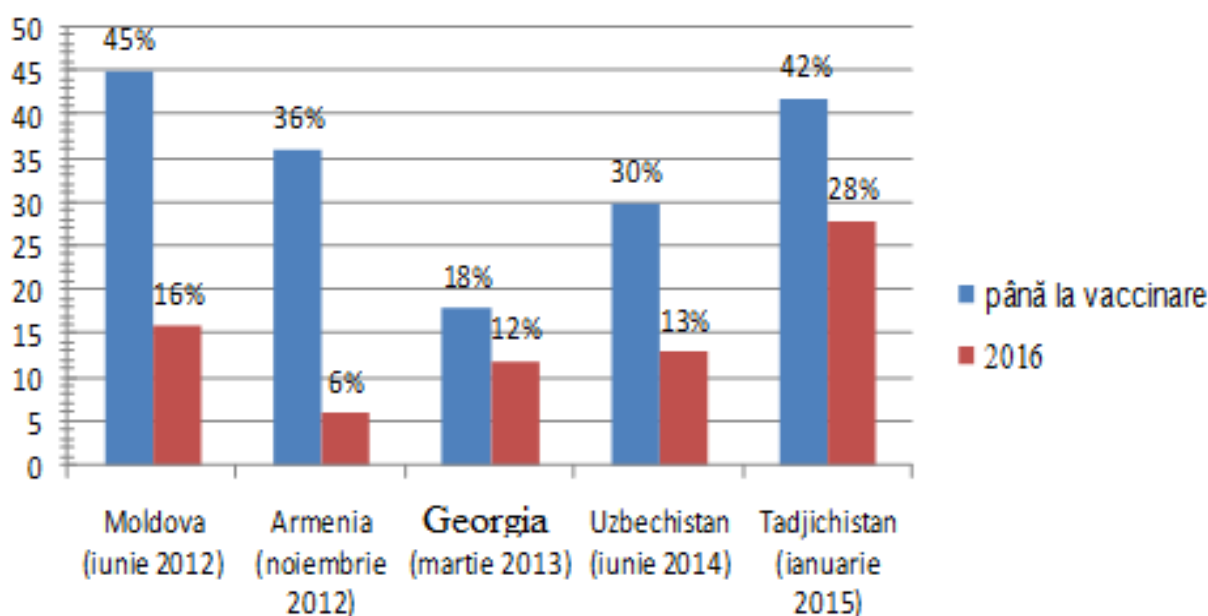


Sursa: World Health Organization 2018 [61]

Figura 4. Rezultatele pozitive privind infecția cu rotavirusuri la copiii cu diaree acută incluși în supravegherea sentinelă - Regiunea Europeană a OMS, 2018 [61]

Numărul de probe a variat în Azerbaidjan între 719 și 5 832 în Uzbekistan. Din numărul total de probe (14 249), fiecare al șaselea (16,0 %; 2 324) a fost infectat cu rotavirus. Proporția spitalizărilor cu rotavirusuri a variat de la 6,0 % în Armenia până la 34,0 % în Ucraina.

Pe parcursul perioadei de doi ani înainte de introducerea vaccinului în Armenia, Moldova și Tadjikistan, proporția de spitalizări asociate cu rotavirusuri, a variat de la 18,0 % în Georgia la 45,0 % în Republica Moldova. Supravegherea pentru rotavirusuri în Uzbekistan nu a avut loc timp de doi ani înainte de introducerea vaccinului. Cu toate acestea, un sistem de supraveghere sentinelă similar era existent în Uzbekistan, din anii 2005 – 2006 a indicat prezența rotavirusurilor la 30,0 % dintre copiii sub 5 ani care au fost spitalizați cu diaree acută. După introducerea vaccinului rotaviral, proporția spitalizărilor legate de rotavirusuri în rândul copiilor sub 5 ani, în sursa citată, era redusă în toate cele cinci țări (figura 5) [61].



Sursa: World Health Organization 2018 [61]

Figura 5. **Proporția infecției cu rotavirusuri la copii pre și postvaccinal [61]**

Nouăzeci și unu procente din tulpinile care circulă în țările participante la RGSR, a cuprins următoarele genotipuri 6: G4P [8], G1P [8], G2P [4], G9P [8], G3P [8] și G9P [4].

În formele severe, însoțite de deshidratare, o importanță deosebită are corectarea pierderilor hidroelectrolitice. În cazul în care pacientul nu prezintă vome, înlocuirea pierderilor se face cu ajutorul soluțiilor de rehidratare orală. Dacă pacientul prezintă vome incoercibile, deshidratare severă, rehidratarea se face pe cale intravenoasă. S-a estimat că 1 din 40 de pacienți necesită spitalizare și reechilibrare pe cale intravenoasă. În cazul copiilor sugari, alimentația naturală nu va fi oprită, fiind dovedit rolul protector al alimentației la sân împotriva infecției cu rotavirusuri.

Administrarea de medicamente ce ameliorează microflora intestinală și-a dovedit eficiența, în acest scop folosindu-se lactobacilul, recomandat pentru recolonizarea lumenului intestinal cu flora zaharolitică. În formele grave de infecție la imunodeprimați, se administrează pe cale intravenoasă imunoglobuline umane ce conțin anticorpi antirotavirali [65].

O atenție aparte se acordă copiilor sub 1 an. La sugari boala decurge mult mai dificil și necesită o îngrijire specială. Pentru siguranța copilului trebuie respectată alimentația adecvată a acestuia. În cazul când sugarul este alăptat exclusiv la sân, alimentația se continuă în același ritm ca de obicei, însă nu mai rar de 4 – 6 ori / zi. Atunci când copilul este alimentat cu amestec adaptat, se recomandă să se utilizeze un amestec cu un conținut redus de lactoză. În ceea ce privește igiena personală a copilului, se recomandă schimbarea mai frecventă a scutecelor pentru prevenirea iritației pielii și evitarea apariției intertrigo-ului. Privitor la monitorizarea pacientului, copiii mici nu-și pot exprima starea generală în care se află, prin urmare, este necesar să se monitorizeze cu atenție nivelul de activitate al copilului, comportamentul său și apariția simptomelor de anxietate pentru a iniția la timp acțiunile terapeutice necesare [62].

Prevenirea deshidratării se face la apariția scaunelor lichide și a vomelor prin administrarea de lichide per oral: lichide pe baza produselor alimentare, soluție pentru rehidratare orală (SRO), apă fiartă în cantități mai mari ca de obicei, fracționat. Cantitatea de SRO administrată copilului după fiecare scaun lichid va fi: 50 – 100 ml sugarului până la 2 ani; 100 – 200 ml copilului de 2 – 10 ani. Copiii mai mari de 10 ani pot bea lichide după dorință (Planul A de tratament conform recomandărilor OMS) [63, 64].

În cazul apariției semnelor de deshidratare moderată, cea mai bună metodă de tratament o constituie terapia de rehidratare orală cu o soluție SRO în primele 4 ore din momentul instalării (plan B), tratamentul fiind efectuat fie la domiciliu, fie în instituțiile medicale [21].

După 4 ore de rehidratare orală, starea copilului este apreciată de către medic și se stabilește planul de tratament ulterior. În cazul în care semnele de deshidratare au dispărut, se va trece la planul de tratament A, care se va continua până la stoparea diareei. Dacă semnele de deshidratare persistă, tratamentul după planul B se va repeta în următoarele 4 ore, iar dacă au apărut semne de deshidratare severă, copilul trebuie urgent spitalizat pentru terapia de rehidratare perfuzională – planul C [21].

Se aplică perfuzii endovenoase cu soluții Ringer lactat (în lipsa lui – soluție clorură de sodium 0,9 % cu soluție de glucoză 5 – 10 % în raport 1:1 sau 2:1). Volumul total de soluție ce conține sodiu nu va depăși 100 ml/kg/24 ore. În soluția de glucoză la necesitate (hipopotasiemie) se dizolvă soluție de clorură de potasiu 4,0 % (2 – 3 mmol/kg/24 ore) astfel încât concentrația lui

finală să fie mai mică de 1,0 %. Această soluție se va administra fracționat (în 2-3 porțiuni cu un ritm scăzut) și numai în caz de diureză orală adecvată. În caz de hipopotasiemie pronunțată se va recurge la administrarea preparatelor de potasiu conform datelor ionogramei serice (recomandările OMS, 2017).

Dacă după doza inițială pulsul radial este slab sau nu se determină, aceasta se va repeta în următoarele 1 oră sau 30 minute respectiv și apoi se va trece la doza de 70 ml/kg/5ore la sugar și 70 ml /kg/2,5 ore la copil după un an. Pe parcursul terapiei perfuzionale, cum numai copilul poate să bea (de obicei peste 2 – 3 ore), lui i se administrează soluție SRO per os în doză de 5 ml/kg/oră. După 3 – 6 ore se va aprecia starea copilului și se va alege planul de tratament potrivit. [35].

Oricare agent infecțios agresiv, pătrunzând în intestin distruge microbiota intestinală, în special microflora benefică a tractului digestiv.

Pentru a restabili echilibrul de bacterii benefice, după încetarea diareei, este necesară utilizarea de probiotice. Este important să ținem cont că laptele matern este cel mai indicat în optimizarea microflorei intestinale, astfel alăptarea adecvată va ajuta la recuperarea mai rapidă a copilului.

Prin urmare, primul obiectiv al diagnosticului bolii diareice acute este evaluarea gradului de deshidratare, refacerea volemiei, majoritatea copiilor vor beneficia de administrarea SRO și unii de bolusuri de soluții cristaloides, în funcție de gravitatea deshidratării, de toleranța digestivă a copilului și de starea de conștiență a acestuia. Pacienții cu anemie severă vor primi fluide în urma unei abordări „personalizate“. După corecția SDA se fac teste pentru identificarea etiologiei episodului enteritic. Folosirea antiperistalticelor ar trebui rezervată unor cazuri speciale, în majoritatea BDA la copii fiind contraindicate. Antibioterapia va fi inițiată doar la pacienții cu elemente clinice și biologice de boală bacteriană [65].

Menținerea sângelui în limitele normale ale echilibrului acido – bazic este importantă pentru menținerea calității schimbului de substanțe, în special în stare patologică. Atunci când sângele este la un pH optim, celulele sunt sănătoase, iar când apare o disbalanță a acestuia, celulele organismului își pierd funcția mai rapid, asociindu-se diverse patologii și complicații. De câte ori se modifică pH-ul sângelui, organismul încearcă să corecteze această modificare cu mecanisme de compensare, dar acest lucru nu este întotdeauna suficient, iar în cazuri grave, se recurge la perfuzii endovenoase. Dar, înainte de aceasta, organismul însuși încearcă să normalizeze pH-ul mediului, pentru a menține sângele neutru [104].

În literatura internațională [93, 94, 95] este demonstrat efectul semnificativ pozitiv al probioticelor în reducerea duratei diareei cauzate de rotavirusuri. Astfel, Rosenfeldt et al. în

lucrarea lor au arătat că *Lactobacillus rhamnosus* și *Lactobacillus reuteri* au îmbunătățit diareea acută la copiii spitalizați și au redus durata evoluției rotavirusului [14]. În conformitate cu datele unor studii, Szajewska et al. a remarcat faptul că utilizarea probioticelor poate reduce perioada diareei, în special diareea rotavirală între 20 și 24 de ore [15]. Într-un studiu mai recent, Elaheh Ahmadi et al. a constatat că probioticele au un efect pozitiv în reducerea duratei, atât a diareei, cât și a vomei în infecția rotavirală [16].

IRV este una din principalele cauze ale morbidității și mortalității copiilor în lume, de aceea prevenirea acestei maladii este o prioritate pentru sistemul medical. Scopul dat poate fi atins pe trei căi: imunizare activă, imunizare pasivă și realizarea măsurilor sanitaro – igienice.

Imunizarea activă constituie necesitatea de a controla morbiditatea prin folosirea unui vaccin administrat copiilor până la 16 săptămâni de viață.

După părerea unor 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 – vaccin tetravalent – poate genera răspunsul imun la toate cele 4 serovariante VP7 importante din punct de vedere epidemiologic. 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, în Republica Moldova s-a început imunizarea copiilor contra IRV.

Studiile efectuate de către Christine L. Jonesteller et al. (2017) ce au inclus o revizuire sistematică a 48 de articole cu date despre cele două vaccinuri rotvirale din 24 de țări analizate au arătat că eficacitatea vaccinului RV1 constituie 84,0 %, 75,0 % și 57,0 % în țările cu un nivel scăzut, mediu și înalt al mortalității copiilor, respectiv, iar a RV5 – 90,0 % în țările cu o mortalitate scăzută și 45 % în cele cu mortalitate ridicată (America, Asia și Europa).

S-a demonstrat astfel că atât RV1, cât și RV5 sunt eficiente împotriva infecției rotvirale în țările din diferite regiuni geografice ale lumii și cu diferite niveluri de mortalitate a copiilor sprijinind recomandarea Organizației Mondiale a Sănătății ce ține de introducerea vaccinului rotaviral în programul național de imunizare în toate țările din întreaga lume [65].

1.5. Generalizări privind aspectele actuale ale infecției cu rotavirusuri

1. În prezent, se atestă o creștere semnificativă a incidenței infecției cu rotavirusuri la sugari la nivel mondial, care a atins la proporțiile unei probleme medico–sociale, dat fiind impactul major asupra sănătății copiilor, prin prisma mai multor aspecte: complicațiile grave ale IRV, sindromul

toxiinfecțios și de deshidratare, din cauza cărora, în cele mai multe cazuri, copiii necesită spitalizare.

2. Polimorfismul manifestărilor clinice, evoluând de la manifestări clinice digestive tipice până la simptome extraintestinale, condiționează tergiversarea diagnosticului diferențial cu alte etiologii ale gastroenteritelor la sugari și, ca urmare, acești copii necesită spitalizare în majoritatea cazurilor fiind supuși terapiei perfuzionale.

3. Spectrul investigațiilor paraclinice recomandate în diagnosticul IRV la copii este complex, fiind constituit din tabloul clinic, teste de laborator și datele epidemiologice, pentru diferențierea etiologiei gastroenteritei cu rotavirusuri de cea bacteriană.

4. Depistarea precoce a IRV la sugari, cu minimizarea numărului de cazuri, prin completarea simptomatologiei de debut cu rezultatele investigațiilor paraclinice, în scopul evitării apariției complicațiilor grave, constituie o problemă majoră în sănătatea copiilor și din Republica Moldova.

5. Boală diareică acută provocată de rotavirusuri a constituit un motiv ce a stat la baza inițierii studiului nostru de cercetare, la care se adaugă oportunitatea de comparare a datelor obținute în perioada postvaccinală cu referire la Republica Moldova.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Metodologia de formare și selectare a materialului de studiu

Proiectul de cercetare cu tema „Impactul clinico – epidemiologic urmare a vaccinării în infecția cu rotavirusuri la copiii sugari” a fost obținut prin concurs în cadrul Școlii Doctorale în Domeniul Științe Medicale. Proiectul de cercetare s-a desfășurat în cadrul Departamentului *Pediatrie*, al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova, la baza clinică IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1 pe perioada anilor 2012-2016.

Studiul efectuat este parte a sistemului de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirusuri după recomandările OMS și ECDC (European Center for Disease Prevention and Control). Cercetarea clinică a fost efectuată în cadrul proiectului multicentric demarat de Misiunea Regională a OMS din Republica Moldova, fiind parte a datelor Organizației Mondiale a Sănătății referitor la genotipare în infecția cu rotavirusuri la copiii sugari (Ordinul Ministerului Sănătății nr. 232 din 20.06.2008 și a ordinului nr. 985 din 19.12.2011 cu privire la implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția cu rotavirusuri în Republica Moldova).

În parteneriat cu laboratorul microbiologic din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și secția de supraveghere epidemiologică a bolilor cu factor de transmitere alimentar și hidric, în urma examinărilor efectuate am cercetat genotipul și fenotipul infecției cu rotavirusuri circulante în populația de copii cu vârsta sub un an. În acelaș timp am beneficiat de investigații prin testele de biologie moleculară în stabilirea genotipului și fenotipului infecției cu rotavirusuri la sugari efectuate în laboratorul de referință al Organizației Mondiale a Sănătății din Minsk.

În Republica Moldova, sistemul de supraveghere sentinelă la infecția cu rotavirusuri a fost implementat din iulie 2008. Pe parcursul anilor 2009-2010 tulpinile dominante au fost G9 P[8] – 40% și G1 P[8] - 36%. În anul 2015 peisajul s-a schimbat, dominante fiind tulpinile G2 P[4] – 60% și G4 P[8] – 40%.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor ce ne-am propus în cercetare, am realizat un studiu analitic de cohortă prospectiv. El se bazează pe investigarea unui grup mare de copii cu infecție cu rotavirusuri, pe parcursul aflării în staționar. Supravegherea pacienților incluși în studiu s-a efectuat în diferite perioade de timp, criteriu specific pentru cercetările numite „observaționale prospective” și de importanță în analiza metodelor de diagnostic și tratament. În cadrul studiului de cohortă, am examinat mai multe probleme de sănătate reflectate în prezenta lucrare [66].

Studiul de cohortă prospectiv s-a efectuat în perioada anilor 2012 – 2016 și a cuprins 193 copii cu vârsta de până la 1 an cu infecție cu rotavirusuri, care au urmat tratament în secția Boli diareice acute, din cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr 1. Ei au fost divizați în lotul

de bază, 72 copii cu infecție rotavirală vaccinați și lotul martor, constituit din 121 copii cu infecție cu rotavirusuri nevaccinați.

Conform supravegherii de tip sentinelă, după efectuarea examenului virusologic cu utilizarea reacției serologice ELISA și evidențierea genotipurilor prin reacția de amplificare genică PCR.

La copiii din ambele loturi au fost efectuate investigațiile paraclinice preconizate: examenul microbiologic al florei intestinale s-a evaluat antibioretistența, echilibrul acido-bazic și ionograma, lacuna anionică, testele biochimice (figura 6).

Au fost respectate regulile de internare conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 232 din 20.06.2008 și a ordinului nr. 985 din 19.12.2011 cu privire la implementarea sistemului de supraveghere epidemiologică sentinelă la infecția cu rotavirusuri în Republica Moldova, în cadrul proiectului național de implementare a sistemului de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirusuri la copiii sugari. Documentația medicală a cuprins evaluarea datelor anamnestice, antecedentelor personale, examenului clinic, rezultatele investigațiilor de laborator, biochimice, bacteriologice, examinărilor virusologice, imunoenzimaticice și de biologie moleculară.

A fost efectuată supravegherea copiilor cu diaree acută conform prevederilor protocolului național și instituțional al SCMC nr. 1, „Boala diareică acută la sugari”. Criteriile de includere au definit diareea cu ≥ 3 scaune lichide într-o perioadă de 24 de ore și cu debut <7 zile înainte de vizita la spital), conform protocolului recomandat de OMS [46, 67].

Luând în considerare particularitățile de vârstă ale sistemului imun, accentul în cercetare s-a pus pe copiii sugari, deoarece anume la acest grup de vârstă infecția rotavirală creează complicații grave. În dezvoltarea sistemului imun al copilului există perioade critice, când el este mai mult predispus la infecții intercurrente.

Astfel, prima perioadă critică este până la ziua a 29-a de viață, când copilul este protejat în exclusivitate de anticorpii (Ac) primiți de la mamă prin placentă și prin laptele matern. A doua perioadă se atestă la 4-6 luni de viață când activitatea imună proprie a copilului este limitată la sinteza de Ac tip IgM, fără dezvoltarea memoriei imune, și se resimte insuficiența imunității locale (IgA secretorie) [69].

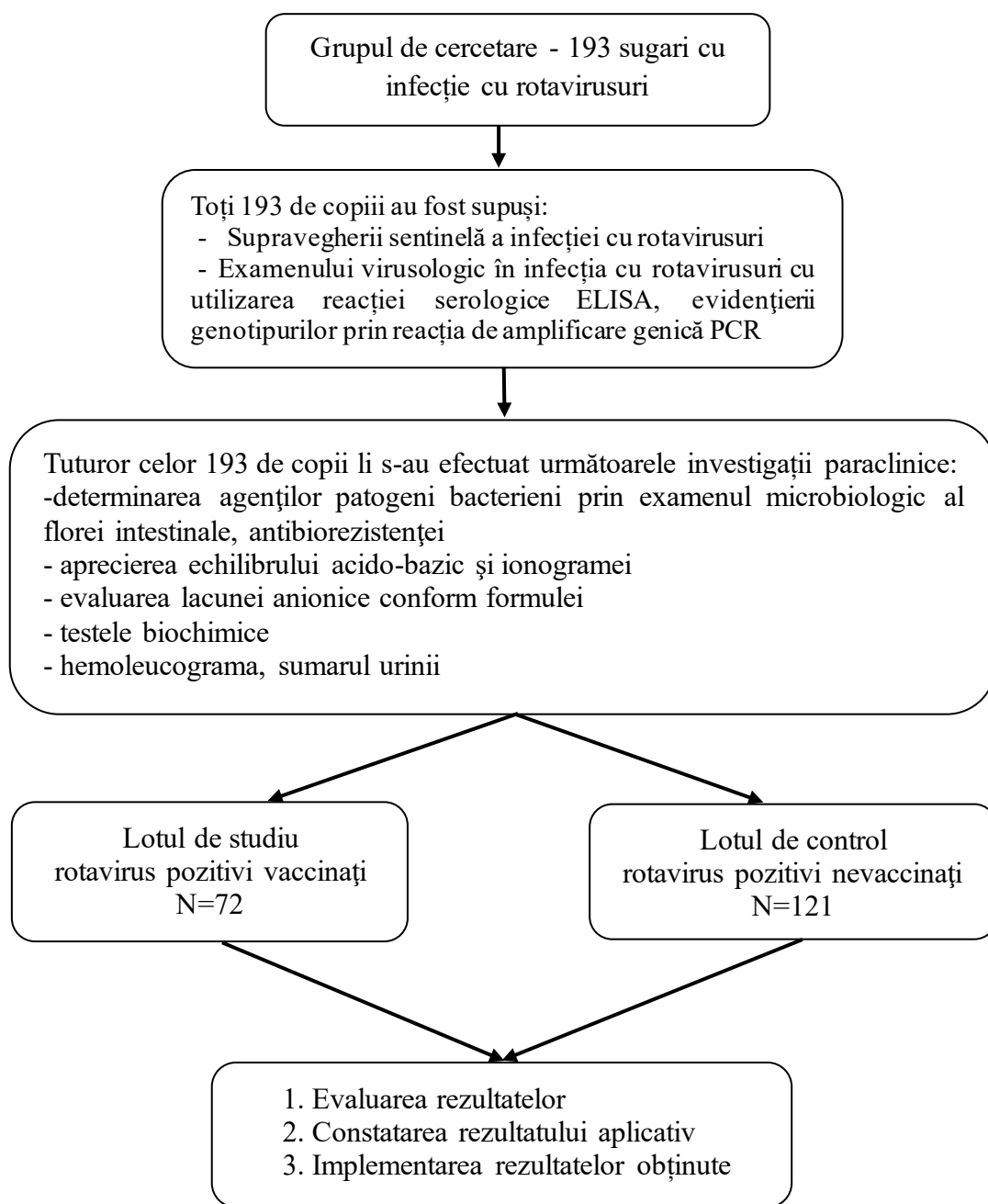


Figura 6. **Etapele studiului**

Eșantionul supus cercetării (193 sugari cu infecție cu rotavirusuri) a inclus un număr ce depășea cel necesar investigării, ceea ce influențează pozitiv credibilitatea rezultatelor obținute. Studiul de cohortă este un studiu în care populația studiată este alcătuită din persoane care sunt clasificate ca expuse sau neexpuse la un anumit factor (grupuri de comparare). În elaborarea studiului de cohortă, se cere să expunem clar ipoteza de cercetare și să specificăm relația care se așteaptă să se stabilească între grupurile expuse și problema de sănătate analizată. Astfel, au fost

create două loturi de studiu: lotul de bază și lotul martor (control), în funcție de statutul vaccinal al sugariilor [46, 66].

Numărul necesar de pacienți cu infecție rotavirală s-a calculat în baza formulei respective [66, 73]:

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

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96 + 0.84)^2 \times 0.625 \times 0.375}{(0.50 - 0.75)^2} = 65$$

unde:

P_0 = Conform datelor bibliografice [68], reușita tratamentului la pacienții cu infecție rotavirală nevaccinați constituie în medie 50,0% ($P_0=0,50$).

P_1 = Lotul de cercetare indică pacienții cu infecție cu rotavirusuri vaccinați, reușita tratamentului va fi de 75,0% ($P_1=0,75$)

$P = (P_0 + P_1)/2=0,625$

Z_{α} – valoarea tabelară. Când semnificația statistică este de 95,0%, atunci coeficientul $Z_{\alpha}=1,96$

Z_{β} – valoarea tabelară. Când puterea statistică a comparației este de 80,0%, atunci coeficientul $Z_{\beta}=0,84$

f = Proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$, $f=10,0\%$ (0,1).

Așadar, lotul de cercetare L_1 va include nu mai puțin de 65 de pacienți cu infecție cu rotavirusuri vaccinați și lotul de control L_0 va include nu mai puțin de 65 de pacienți cu infecție cu rotavirusuri nevaccinați.

În urma determinării antigenului rotaviral în reacția serologică ELISA cu evidențierea genotipurilor în PCR, grupul de studiu a fost divizat în lotul de bază, care a inclus 72 de sugari cu infecție rotavirală vaccinați, și lotul control, constituit din 121 de sugari cu infecție rotavirală nevaccinați.

Criteriile de includere în studiu au fost stabilite, conform cazului cadru inclus în protocolul de supraveghere a GEARV la copii (OMS 2012) [67]:

1. Acordul informat din partea părintelui sau a reprezentantului legal al pacientului.
2. Vârsta de la 2 luni până la 12 luni.
3. Diaree cu minim 3 scaune în ultimele 24 de ore, dar nu mai mult de 7 zile.
4. Pacienți examinați în primele 24 de ore de la internare.

Criterii de excludere a pacienților din cercetare au fost:

1. Pacienți cu infecție cu rotavirusuri cu comorbidități severe.
2. Lipsa acordului informat din partea reprezentantului legal al copilului.
3. Pacienți mai mici de 2 luni și mai mari de 12 luni.
4. Pacienți cu diaree mai puțin de 3 scaune lichide în ultimele 24 de ore.

În cercetare am inclus copiii mai mari de 2 luni din considerentul că vaccinul rotaviral se administrează începând cu vârsta de 8 săptămâni. În lotul de studiu toți 72 de copii au fost vaccinați cu ambele doze de vaccin Rotarix.

Caracteristica copiilor din eșantionul de cercetare este prezentată în tabelul 3. Copiii din lotul martor, aveau vârsta medie de $7,2 \pm 2,91$ luni, dintre care 71,9 % erau băieți și 28,1 % fete. Vârsta medie a copiilor din lotul de bază era de $6,8 \pm 2,79$ luni, dintre care 51,2 % erau băieți și 48,6 % de fete.

Tabelul 3. **Caracteristica grupului de studiu în funcție de gen și vârstă**

Grupul de studiu	72 sugari vaccinați	121 sugari nevaccinați
	Abs. (%)	Abs. (%)
Vârsta medie în luni	$6,83 \pm 2,79$	$7,28 \pm 2,91$
băieți	37(51,2)	87(71,9)
fete	35(48,6)	34(28,1)

Pentru evaluarea interrelațiilor infecției cu rotavirusuri loturile au fost analizate după gen și vârsta copiilor. În ambele loturi de studiu prevalează copii de sex masculin (figura 7). Din cei 121 de copii din lotul de control cu infecție rotavirală nevaccinați, băieții au constituit 71,9 % și fetele 28,0 %. În lotul de bază (72 copii) proporția era diferită: cu infecție cu rotavirusuri vaccinați au fost diagnosticați 51,3 % băieți și 48,6 % fete.

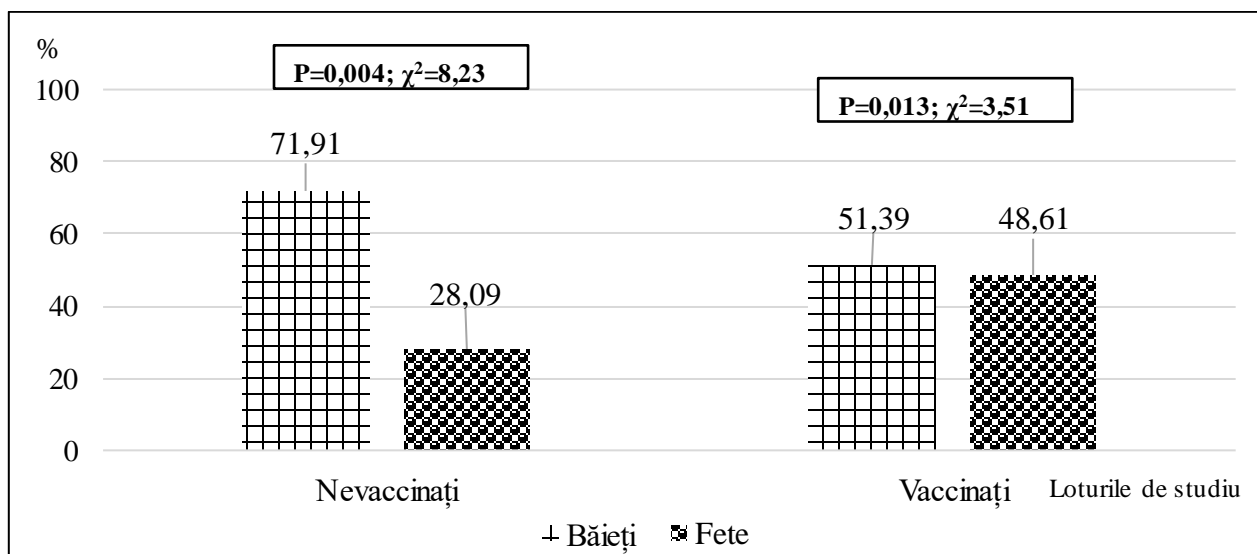


Figura 7. **Caracteristica loturilor de studiu în funcție de sex**

Remarcăm faptul că, în lotul de control, numărul băieților a depășit numărul de fete, constituind 71,9 % vs 28,0% ($p=0,004$, $\chi^2=8,23$), iar în lotul de bază diferența de sex a constituit doar 2,7 %, de asemenea, în favoarea băieților ($p=0,013$, $\chi^2=3,51$).

Conform divizării pe vârste, copiii din lotul I au fost împărțiți în sugari de la 2 luni până la 6 luni și 7 - 12 luni. În lotul de control predomină copiii mai mari de 6 luni, cu 66,9 %, față de cei până la 6 luni, care constituie 33,0 %. În lotul de bază s-a inversat raportul, un procent mai mare constituind copiii de până la 6 luni – 52,7 %, față de cei peste 6 luni cu 47,2 % (figura 8). Caracteristica generală a loturilor de studiu este redată în figurile 7 și 8 (tabelul 3).

Analizând mai minuțios diferențele de vârstă, putem concluziona că, în lotul de control, infecția cu rotavirusuri s-a constatat cel mai frecvent la copiii cu vârsta mai mare de 6 luni – în 66,4 % cazuri, iar în lotul de bază – în 47,2 % cazuri ($p=0,007$, $\chi^2=7,25$).

Respectând metodologia studiilor de cohortă, cercetarea a fost preconizată a fi realizată în mai multe etape. La etapa I din populația copiilor sugari cu semne clinice de boală diareică acută de etiologie virală s-a determinat antigenul rotaviral prin reacția serologică ELISA cu evidențierea genotipurilor în PCR, astfel fiind selectat eșantionul de cercetare din 193 copii. Cei selectați au fost verificați ulterior stabilindu-se statutul imun al fiecărui copil. 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). Tot la această etapă a studiului pacienții din ambele loturi au fost supuși unei serii de investigații paraclinice, bacteriologice, funcționale, radiologice.

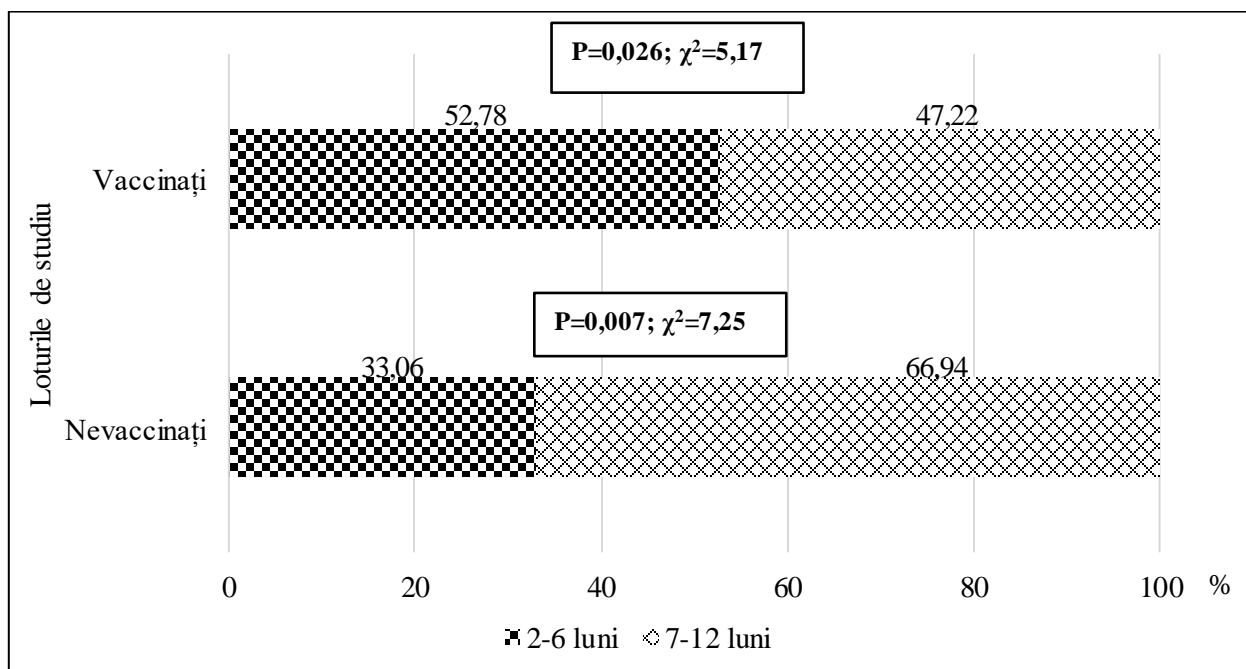


Figura 8. Caracteristica loturilor în funcție de vârstă

La etapa a II-a au fost efectuate comparații dintre aceste două loturi pentru a evidenția unele particularități clinice, paraclinice și genetice.

La etapa a III-a s-a inițiat un studiu clinic randomizat în scopul continuității expunerii pentru constatarea rezultatului aplicativ la acești copii.

2.2. Metode de cercetare și de prelucrare statistică aplicate în studiu

Pentru realizarea obiectivelor propuse au fost aplicate următoarele metode de cercetare: clinice, epidemiologice, paraclinice și matematice.

Metoda clinică. Pentru intervierea părinților copiilor din loturile de studiu, a fost utilizată o anchetă medicală întocmită pentru evaluarea pacientului, care a inclus: acuzele, istoricul bolii (durata bolii, tratamente anterior aplicate), anamneza vieții, anamneza ante- și postnatală, anamneza despre alimentația copilului, antecedentele patologice personale, rezultatele examenului obiectiv, rezultatele testărilor paraclinice (biochimice, genetice și bacteriologice) și instrumentale radiologice [67].

Examenul clinic al pacientului s-a realizat conform metodelor standard de examinare, care au permis aprecierea stării generale, a datelor clinice obiective (apatie sau agitație, febră, inapetență), au evidențiat prezența simptomelor gastrointestinale (vome, scaune lichide, caracterul acestora), au permis stabilirea gradului de deshidratare, severității sindromului toxiinfecțios [70, 120].

Sistemul Vesikari [71] de evaluare a gravității clinice a infecției rotavirale este recunoscut în prezent ca fiind cel mai precis sistem pentru utilizare în studiile rotavirusurilor în țările în curs de dezvoltare. În plus, acest sistem este o măsură compusă care se bazează pe prezentarea clinică a rotavirusurilor în scopul identificării episoadelor grave. Sistemul Vesikari cuprinde trei grade de deshidratare drept unul dintre parametri. În acest sistem de punctaj sunt incluși șapte parametri, care cuprind simptomele cele mai importante: diaree, vomă, febră, deshidratare, durata diareei, vomei și a duratei rehidratării. Fiecare dintre cei șapte parametri este împărțit în trei grade de severitate, conform indicațiilor date [128].

Punctajele pentru fiecare parametru se adaugă, ținând cont de un punctaj de gravitate cuprins între 0 și 20 de puncte. Cei șapte parametri și scorurile corespunzătoare prevăzute pentru fiecare nivel de categorie de severitate sunt prezentate în tabelul 4 [127].

Tabelul 4. Sistemul Vesikari de evaluare a gravității clinice a infecției cu rotavirusuri [71]

Parametri	Grade de severitate		
	I	II	III
Nr. maxim de scaune/24 ore	1-3	4-5	≥6
Durata diareei, zile	1-4	5	≥6
Nr. maxim de vome/24 ore	1	2-4	≥5
Durata vomelor, zile	1	2	≥3
Temperatura, °C	37,1-38,4	38,5-38,9	≥39
Deshidratare	-	1-5%	≥6%
Tratament	-	spitalizare	Spitalizare

Pentru a determina cu precizie fiecare parametru, personalul trebuie să înțeleagă modul de obținere a fiecărui simptom.

Perioada este fixată din prima zi de boală, nu din ziua internării. Pentru 1-3 scaune/24 ore se atribuie 1 punct, pentru 4-5 scaune – 2 puncte, iar pentru ≥ 6 scaune lichide în 24 ore se oferă 3 puncte. Pentru vome se ia în calcul numărul maxim de episoade în 24 de ore. Prezenței unei vome în 24 de ore se atribuie doar un punct; 2-4 vome – 2 puncte, iar mai mult de 5 vome/24 de ore - 3 puncte. Febra: având în vedere că febra poate avea o multitudine de cauze, aceasta se înregistrează doar în caz că sunt prezente simptomele de vomă și diaree. Astfel, temperatura 37,1-38,4°C se scorează cu 1 punct; 38,5-38°C - cu 2 puncte; $t \geq 39,0^\circ\text{C}$ – 3 puncte [71].

Scorurile de severitate peste 10 puncte (adică, ≥11 puncte) sunt considerate severe, scoruri între 7 și 10 moderat și scoruri mai puțin de 7 – ușoare. Dacă sistemul de notare este pus în aplicare în mod corect, aproximativ 50 % din participanții pozitivi la rotavirusuri ar trebui să aibă un grad „sever” de clasificare (scor ≥11) [67].

Criteriile clinico-paraclinice de gravitate în infecția cu rotavirusuri la copiii sugari sunt caracterizate prin 6 parametri care sunt expuși în tabelul 5.

Tabelul 5. Criteriile clinico-paraclinice de gravitate în infecția cu rotavirusuri la sugari

Parametrii clinico-paraclinici / Severitatea bolii	Gravitate medie	Severă	Foarte severă
Starea generală	Bună	Alterată: agitat, neliniștit, irascibil	Gravă: letargic sau fără cunoștință
Ochii	Nu sunt înfundați	Ochi înfundați	Ochi înfundați
Utilizarea lichidelor	Bea bine	Bea cu sete, lăcomie	Nu poate bea sau bea cu dificultate
Plica cutanată	Revine la normal până la 2 sec.	Revine la normal lent (peste 2 sec.)	Revine la normal foarte lent (mult peste 2 sec.)
Scorul Vesikari	<7 puncte	7-11 puncte	>11 puncte
Modificările echilibrului acido-bazic	Nesemnificative	Semnificative	Considerabile

Metoda epidemiologică a presupus analiza demografică: conform sexului, vârstei și statutului vaccinal al copilului. Informația despre imunizarea copiilor contra infecției rotavirale cu vaccinul Rotarix a fost verificată prin interogarea îngrijitorului și verificarea documentației primare, verificarea fișei de ambulatoriu și a carnetului de dezvoltare a copilului, confirmarea din registrul de vaccinări de la locul de trai (Formularul nr. 063-2/e, aprobat prin ordinul MS RM nr. 1265 din 11.11.2013) [72].

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. 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 schema de vaccinare să fie administrată înainte de vârsta de 16 săptămâni, dar trebuie finalizată înainte de vârsta de 28 săptămâni (7 luni). Rotarix se administrează numai pe cale orală.

Investigațiile paraclinice

Examinările de laborator au fost realizate în cadrul laboratorului clinic al IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1 (hemoleucograma, coprograma, sumarul urinei, testele biochimice) și rezultatele redade conform standardelor aprobate.

Examenul virusologic la infecția cu rotavirusuri cu utilizarea reacției serologice ELISA și evidențierea genotipurilor prin reacția de polimerizare în lanț (PCR)

Pentru confirmarea etiologiei rotavirale au fost examinate materiile biologice ale pacienților din studiul de cercetare. Investigațiile virusologice au fost efectuate conform ordinului MS nr. 985 din 19.12.2011, în Laboratorul de microbiologie din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (șef laborator, Olga Burduniuc) [72].

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 [75].

Examenul bacteriologic

Pentru determinarea florei bacteriene asociate infecției cu rotavirusuri s-a efectuat examenul bacteriologic al maselor fecale cu determinarea antibioretistenței. Investigațiile s-au efectuat în Laboratorul bacteriologic al IMSP SCMC nr. 1 (șef laborator, dl Rodion Cușneriuc).

Prin efectuarea examenului bacteriologic al materiilor fecale s-a urmărit prezența germenilor patogeni enterali comunitari: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli* atipică h^{+} , *Klebsiella oxytoca*.

Momentul, ritmul și tehnica prelevărilor: scaunul emis spontan a fost recoltat cât mai precoce după debutul bolii (în primele 3 zile de boală germenii sunt prezenți în numărul cel mai mare). Materialul biologic s-a colectat într-un vas curat și uscat, cu ajutorul linguriței coprorecoltorului în cantități mici, egale aproximativ cu cantitatea mediului de transport, din mai multe locuri, mai ales din zonele ce prezintă modificări (mucus, sânge, spumă), astfel încât nu s-a amestecat cu urina [76].

Echilibrul acido-bazic a fost determinat cu dispozitivul *Epoc Blood Analysis*, Canada.

Pentru efectuarea echilibrului acido-bazic au fost colectate probe de sânge din artera radială în seringi heparinizate. Echilibrul acido-bazic a fost efectuat copiilor în stare gravă și foarte gravă, care au prezentat deshidratare moderată sau severă, sindrom de intoxicație pronunțat sau aveau alte patologii concomitente grave. Au fost înregistrați următorii parametri: pH, CO_2 , Na^{+} , K^{+} , Ca^{++} , Cl^{-} , PaO_2 , HCO_3 (actual), HCO_3 (standard), BE (actual), BE (standard) [103, 77].

Echilibrul acido-bazic reprezintă totalitatea mecanismelor prin care organismul încearcă să mențină un mediu intern omogen, iar acest mediu este reflectat de un pH seric de 7,35-7,45, acesta

fiind o valoare care reflectă echilibrul dintre presiunea parțială a dioxidului de carbon. (PaCO_2), acidului lactic și a bicarbonatului din sânge. Acidul este o substanță care poate dona ioni de hidrogen în soluții alcaline pentru a neutraliza efectul bazelor, iar baza este o substanță alcalină, care poate fi combinată cu acizi pentru a accepta ioni de hidrogen, neutralizând astfel, efectul de bază [103].

Balanța acido - bazică se referă la mecanismele complexe prin care organismul încearcă să mențină un mediu intern echilibrat și este reflectat printr - un pH seric de 7,35-7,45, pH-ul sangvin fiind o valoare ce reflectă echilibrul dintre presiunea parțială a dioxidului de carbon (PaCO_2), acidul lactic și cantitatea de bicarbonat sangvin. Acidul este o substanță care poate dona ioni de hidrogen soluțiilor alcaline pentru a neutraliza efectul bazelor iar baza este o substanță alcalină care se poate combina cu acizii pentru a accepta ioni de hidrogen, neutralizând astfel efectul bazic [77].

Examenul ecografic al organelor interne – reprezintă o metodă noninvasivă de investigare, accesibilă și inofensivă, fiind efectuat pentru aprecierea patologiilor concomitente cu ajutorul aparatului LOGIQ P5 (*General Electric Healthcare, USA*) la IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1.

Examenul radiologic al cutiei toracice – s-a efectuat în secția imagistică (șef secție Cricol Ivan) pentru confirmarea diagnosticului de pneumonie, în momentul internării [78]. Radiografia s-a efectuat cu dispozitivul digital *OPERA-T-190*, țara producătoare – Italia.

Metodele de prelucrare statistică a rezultatelor studiului

Datele colectate în studiu au fost introduse în tabelul electronic prin intermediul programului Microsoft Office Excell 2007. Rezultatele obținute sunt prelucrate la calculator personal cu ajutorul programelor SPSS, EXCEL, EPI-Info 2007 și prezentate prin diferite tipuri de tabele, grafice și diagrame.

Comparația dintre loturi s-a efectuat prin calcularea testului de semnificație „t-Student” și a pragului de semnificație. p – proporția sau cea mai bună estimare despre valoarea proporției cercetate. Semnificația fiind estimată la un $p < 0,05$ [66].

În baza „Tabelului de contingență 2x2” au fost calculați: csi-patrat (X^2), intervalul de încredere (Î).

Rata (riscul) evenimentului în grupul experimental

• *REE* – proporția pacienților din grupul experimental la care a survenit evenimentul cercetat
 $REE = a / (a + b)$

Rata (riscul) evenimentului în grupul de control

- *REC*, proporția pacienților din grupul de control la care a survenit evenimentul cercetat
 $REC=c/(c+d)$

Riscul relativ

- *RR* riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din grupul experimental raportat la riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din grupul de control. $RR= REE/REC$. $RR= a:(a+b)/c:(c+d)$

Probabilitatea evenimentului în grupul de control

- *PEC* raportul dintre numărul de persoane din grupul de control care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul. $PEC=c/d$

Probabilitatea evenimentului în grupul experimental

- *PEE* raportul dintre numărul de persoane din grupul experimental care suportă evenimentul către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul. $PEE=a/b$

Probabilitatea relativă a evenimentului

- *PR* este o măsură a eficacității clinice a tratamentului. $PRE=PEE/PEC$. $PRE=a:b/c:d$

Determinarea IÎ. $I\hat{I} = RP (1 \pm z / x)$.

Etapa I

$$(t-1) [(a \times d) - (b \times c)]^2$$

$$\times 2 = n_1 \times n_0 \times m_1 \times m_0$$

Etapa II.

Pentru 95% de veridicitate $z = 1,96$

Etapa III

$$I\hat{I} \text{ lim. sup.} = RR (1 + z / x)$$

$$I\hat{I} \text{ lim. inf.} = RP (1 - z / x)$$

Media aritmetică valoarea medie care se obține din suma valorilor individuale dintr-o colectivitate omogenă, divizată la numărul total de cazuri studiate.

$$M= \Sigma V/n$$

Σ – simbolul sumării, V – fiecare variabilă, n – numărul de variante

$$\text{Deviația standart: } \sigma = \pm \sqrt{\Sigma d^2/n}$$

σ – deviația standart, $d = M - V$, M – media aritmetică, V – fiecare variabilă

$$\text{Eroarea valorilor medii aritmetice: } \pm m = \sigma/\sqrt{n}$$

$\pm m$ - deviația valorii mediei aritmetice, σ – deviația standard

Mediana – valoarea medie care se utilizeaza în serii mari de valori cu nivele apropiate deci colectivitati omogene. Mediana împarte seria de valori în două jumătăți egale.

Moda – valoarea medie corespunzătoare frecvenței maxime a unei serii de distribuții.

Valoarea maximă – reprezintă cea mai mare valoare înregistrată într-o serie de cazuri.

Valoarea minimă – reprezintă cea mai mică valoare înregistrată într-o serie de cazuri.

În crearea graficelor prin programele statistice există șase tipuri de linii de tendință (aproximare și uniformizare) care pot fi adăugate la graficul Microsoft Excel.

Metoda a fost aleasă în funcție de tipul de date. Linia de tendință are o precizie de apropiere maximă a datelor din diagrama, în cazul în care valoarea r^2 este egală sau aproape de 1.

- Tipul liniei de tendință **Linear** este bun pentru valoarea care crește sau scade într-un ritm constant. Tipul liniei de tendință **Logaritmic** este utilă pentru a descrie datele care inițial cresc sau scad rapid și apoi obțin treptat stabilizare.

Aproximarea logaritmică utilizează atât valori negative cât și pozitive. Tipul liniei de tendință

- Tipul liniei de tendință **Power** este determinat de numărul de extreme (maxime și minime) ale curbei și este util pentru a descrie o magnitudine monoton crescătoare sau descrescătoare uniform.

- Utilizarea liniei de tendință **Exponențială** nu este posibilă, în cazul în care datele conțin zero sau valori negative. Este utilă atunci când rata de schimbare a datelor este în continuă creștere.

- Modelul de tip MA – **Moving Average** (medii glisante) este folosit ca să se calculeze o serie nouă cu valori obținute ca medie aritmetică a valorilor din seria inițială. Conceptul este un avantaj statistic de bază în analiza tehnică ca un întreg [66].

2.3. Aspecte rezumative ale argumentării metodelor utilizate în studiu

Conform deciziei OMS, a fost fondată Rețeaua globală de supraveghere a rotavirusurilor (RGSR), care reprezintă un grup de spitale sentinelă și laboratoare care efectuează inspecția copiilor sub 5 ani internați în spital cu diaree, pentru a stabili dacă cauza bolii sunt rotavirusurile.

Specialiștii care efectuează supravegherea în aceste spitale examinează copiii după numite criterii, și anume, scaune lichide, frecvențe ≥ 3 ori/24 de ore și nu mai târziu de 7 zile de la apariția primelor simptome, iar probele de scaun colectate se iau în termen de 48 de ore după spitalizare. Probele sunt testate la rotavirusuri prin metoda imunoenzimatică ELISA. Datele pentru supravegherea rotavirusurilor sunt importante la nivel de țară, nivel regional și global; acestea contribuie la decizia de a include vaccinul rotaviral în programul național de imunizare, dar sunt de asemenea folosite pentru a confirma efectul unui astfel de vaccin după implementare.

În 2016, șapte state membre ale Regiunii Europene a OMS au participat la Rețeaua globală de supraveghere a rotavirusurilor: Armenia, Azerbaidjan, Georgia, Republica Moldova, Tadjikistan, Ucraina și Uzbekistan. Țările au aderat la RGSR în diferite perioade de timp (din 2008

până în 2014); ele toate 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].

Nu există un tratament specific antiviral pentru infecția cu rotavirusuri. Tratamentul IRV se va efectua preponderent la domiciliu, respectând indicațiile OMS privitor la tratamentul bolii diareice acute. În cazul copiilor cu un sistem imunitar competent, boala este autolimitată, având o durată de doar câteva zile. Înainte de inițierea tratamentului e necesar de a stabili evoluția IRV, mono- sau mixt-infecție, asociere cu alți agenți bacterieni [35].

Managementul GERV include tratarea și prevenirea deshidratării. În cele mai multe situații, tratamentul se va iniția 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 [62, 90].

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 6) [62, 91].

Tabelul 6. Evaluarea gradului de deshidratare folosind criteriile clinice (după Steiner M.J.)

Sindrom	SDA ușoară	SDA medie	SDA severă
Starea de conștiență	conștiența clară	letargie	Comă
TRC	2-3 secunde	3-4 secunde	> 4 secunde, extremități reci
Mucoase	normale	uscate	“prăjite”, fisurate
Lacrimi	prezente	reduse	Absente
AV	normală/ușor crescută	crescută	foarte crescută/scazută
FR	normală	crescută	foarte crescută, polipnee
TA	normală	normal	Scazută
Puls	normal	slab palpabil	foarte slab/absent
Pliu cutanat	normal	leneș	Persistent
Fontanela	normală	discret deprimată	sever deprimată
Ochi	normali	încercănați	înfundați în orbite
Diureza	normală	oligurie	oligurie/anuria

Notă: TRC - timp de reumplere capilară, AV – alura ventriculară (frecvența contracțiilor cardiace), FR – frecvența respiratorie, TA – tensiune arterială, SDA – sindrom de deshidratare acută. *Sursa:* Steiner M.J. et al. 2004 [91]

Semnele clasice de deshidratare (afectarea pliului cutanat, a turgorului, a umidității diverselor mucoase, cu buzele și limba „prăjite“) sunt de intensitate mult mai mare la sugarii cu natriemie crescută. Pacienții cu hiponatriemie severă arată mai puțin deshidratați și au un turgor particular cu aspect „de cocă“, din cauza ieșirii fluidelor din patul vascular. Evocă o gravitate extremă prin semne clinice rar întâlnite actualmente: enoftalmia (ochii „încercănați“, înfundați în orbite), deprimarea profundă a fontanei anterioare și încălecare a suturilor craniene la sugari și prezența pliului cutanat persistent (>3 sec.).

În fața unei urgențe vor fi folosite criteriile de evaluare PALS (Pediatric Advanced Life Support) pentru evaluarea șocului: semnele de hipoperfuzie periferică, ca expresie a vasoconstricției compensatorii (pulsul periferic slab sau absent, extremități reci, marmorate sau palide, timp de reumplere capilară prelungit peste 3 secunde), oligurie, alterarea senzoriului, tahicardie [63].

Concluzii:

1. Diagnosticul clinic a fost confirmat în baza protocoalelor clinice naționale în pediatrie, standardelor medicale de diagnostic și tratament.

2. Prezența infecției rotvirale a fost confirmată utilizând reacția serologică ELISA cu evidențierea genotipurilor și fenotipurile în reacția de polimerizare în lanț (PCR).

3. Rezultatele obținute au fost prelucrate cu ajutorul programelor SPSS, EXCEL, EPI-Info 2007.

3. PARTICULARITĂȚILE CLINICO-EPIDEMIOLOGICE ȘI PARACLINICE ÎN INFECȚIA CU ROTAVIRUSURILA SUGARI

3.1. Aspecte epidemiologice ale infecției cu rotavirusuri la sugari în Republica Moldova

Conform distribuției după gen și vârstă, figura 9 (tabelul 7), în lotul martor (copii cu infecție cu rotavirusuri nevaccinați) rotavirusurile au predominat la pacienții de genul masculin, în special, la copiii cu vârsta 6-12 luni (53,7% băieți și 13,2% fete, comparativ cu 18,18% băieți și 14,8% fete în grupul cu vârsta de 1-6 luni) ($p=0,007$, $\chi^2=7,25$). Repartizarea copiilor din ambele loturi conform vârstei și sexului este redată în figura 9.

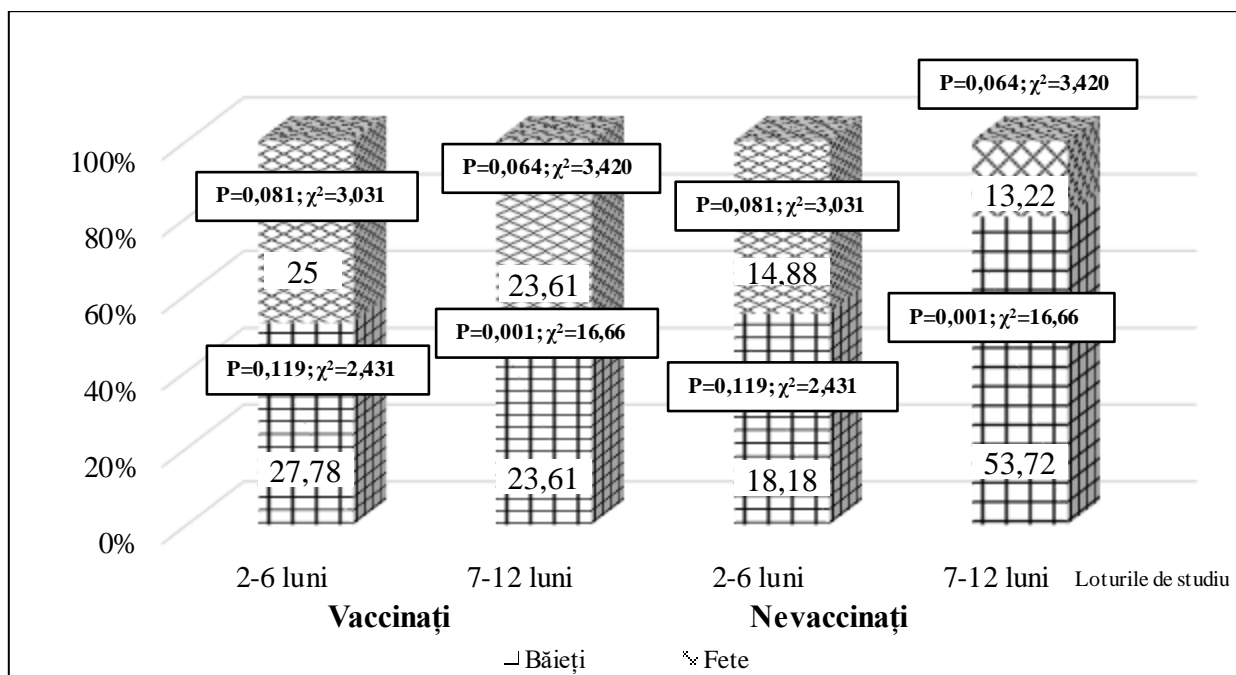


Figura 9. Repartizarea copiilor din ambele loturi conform vârstei și sexului

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 [81, 82].

Ținem să remarcăm că sezonabilitatea infecției rotvirale atinge punctul maxim în lunile reci ale anului. Astfel, în studiul nostru, în februarie (2012-2016) proporția IRV a constituit 22,3 % cazuri în lotul de bază și 22,2 % în lotul martor. În lunile ianuarie, februarie, martie s-au atestat respectiv 19,8, 22,3 și 21,4 % cazuri, în aprilie și mai, constituind un procent mai mic - respectiv

9,9 și 9,0 % din totalul copiilor din lotul de control, cu reducerea numărului de îmbolnăviri cu infecție cu rotavirusuri la copii în perioada de vară (0 - 2,5%).

Tabelul 7. Caracteristica generală a loturilor de studiu

Parametri	<i>Nevaccinați</i> (n=121)	<i>Vaccinați</i> (n= 72)	X ²	P	CI 95.0%
	Abs.(%)	Abs.(%)			
În total	121(100,0)	72(100,0)			-
1-6 luni	40(33,06)	38(52,78)	7.252	0.0071	5.3429 to 33.2526
6-12 luni	81(66,94)	34(47,22)	7.252	0.0071	5.3429 to 33.2526
Fete	34(28,09)	35(48,61)	8.233	0.0041	6.4243 to 33.9557
1-6 luni	18(14,88)	18(25,00)	3.031	0.0817	-1.2066 to 22.3952
6-12 luni	16(13,22)	17(23,61)	3.420	0.0644	0.5954 to 22.4274
Băieți	87(71,91)	37(51,39)	8.233	0.0041	6.4243 to 33.9557
1-6 luni	22(18,18)	20(27,78)	2.431	0.1190	-2.3330 to 22.2999
6-12 luni	65(53,72)	17(23,61)	16.66	< 0.0001	15.9942 to 42.0954

Notă: CI – interval de încredere; X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație.

În lotul de bază infecția cu rotavirusuri a manifestat aceeași sezonabilitate, cu limitele maxime atestate în lunile reci, ianuarie și februarie, atingând 15,3 % și 22,2 %, noiembrie, decembrie – 9,7 % și 9,0 %. Vara, de asemenea, IRV a înregistrat indici reduși, între 1,4% și 2,8 %.

În zonele cu climă continentală, infecția cu rotavirusuri apare mai frecvent în anotimpul rece. În Republica Moldova, maximele morbidității și toate izbucnirile de IRV au fost înregistrate în lunile octombrie – mai. În tropice, indiferent de sezon, odată cu scăderea temperaturii, frecvența cazurilor de IRV este mai înaltă [75].

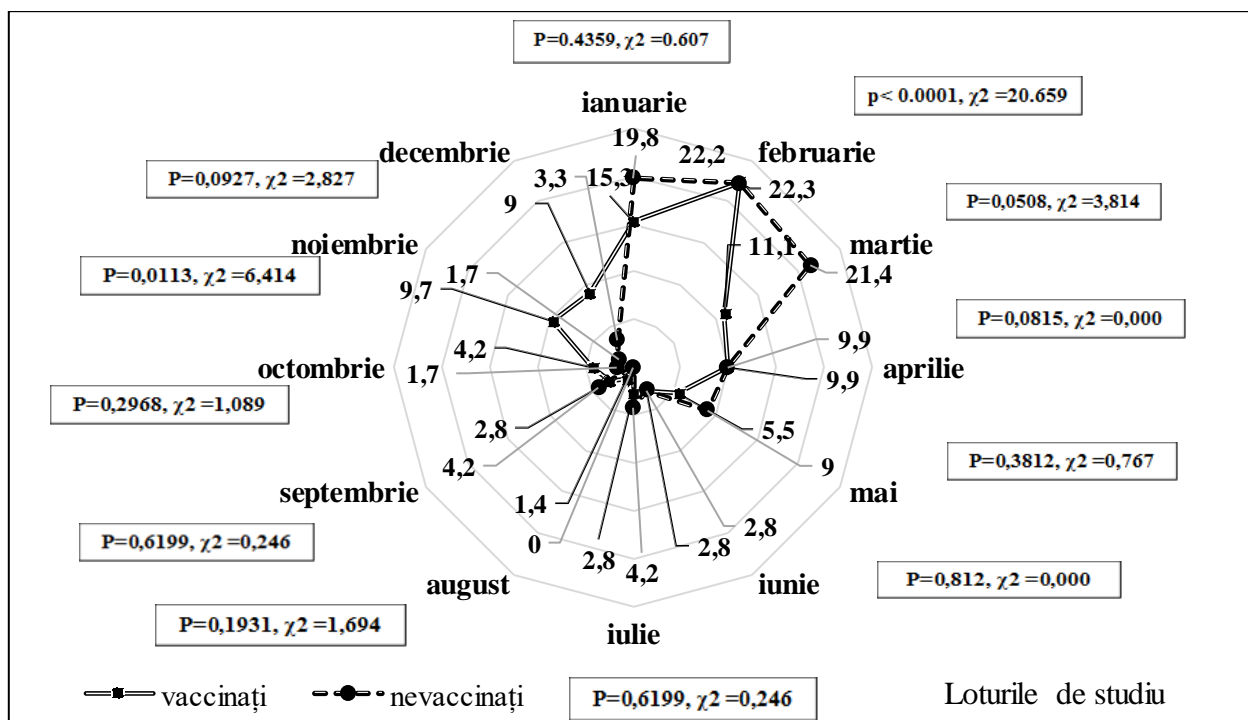


Figura 10. Distribuția sezonieră a infecției cu rotavirusuri (%)

3.2. Aspecte clinice ale infecției cu rotavirusuri la sugari

Starea gravă a copiilor în momentul internării a fost determinată de prezența vomelor, scaunelor lichide și a febrei, ceea ce duce foarte rapid la deshidratare, în special în cazul sugariilor. Simptomatologia copiilor în momentul internării a inclus în mare parte simptome gastrointestinale. Astfel, copiii nevaccinați au prezentat în 49,0 % greață, comparativ cu cei vaccinați, la care acest indicator a constituit 16,0 %.

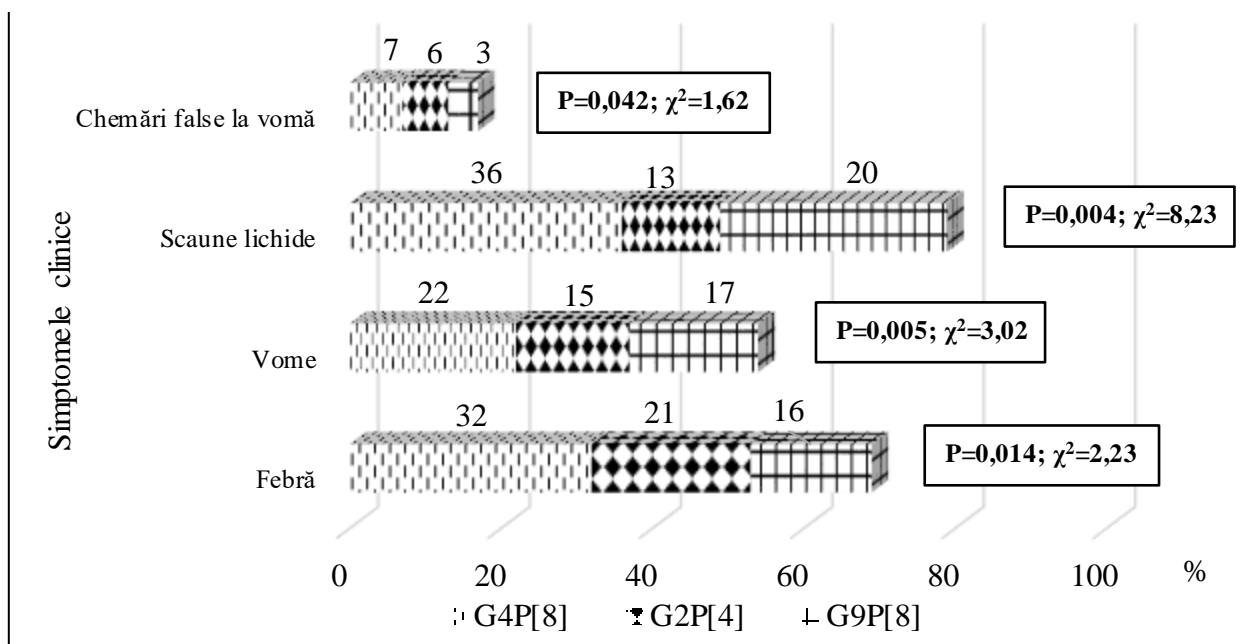


Figura 11. Frecvența manifestărilor clinice în funcție de genotipurile virusului la copiii vaccinați

Voma s-a constatat în 62,0 % cazuri la nevaccinați vs 54,0 % la cei vaccinați. În lotul de control, febra și scaunele lichide, ca și celelalte simptome, au avut o frecvență mai mare, comparativ cu copiii din lotul de bază, depășind cu aproximativ 10,0-15,0 % indicele atestat în lotul de bază (figura 11 și 12).

Diversitatea particularităților clinice induce tergiversarea diagnosticului etiologic al gastroenteritei, care poate fi atât virală, cât și bacteriană, precum și mixtă.

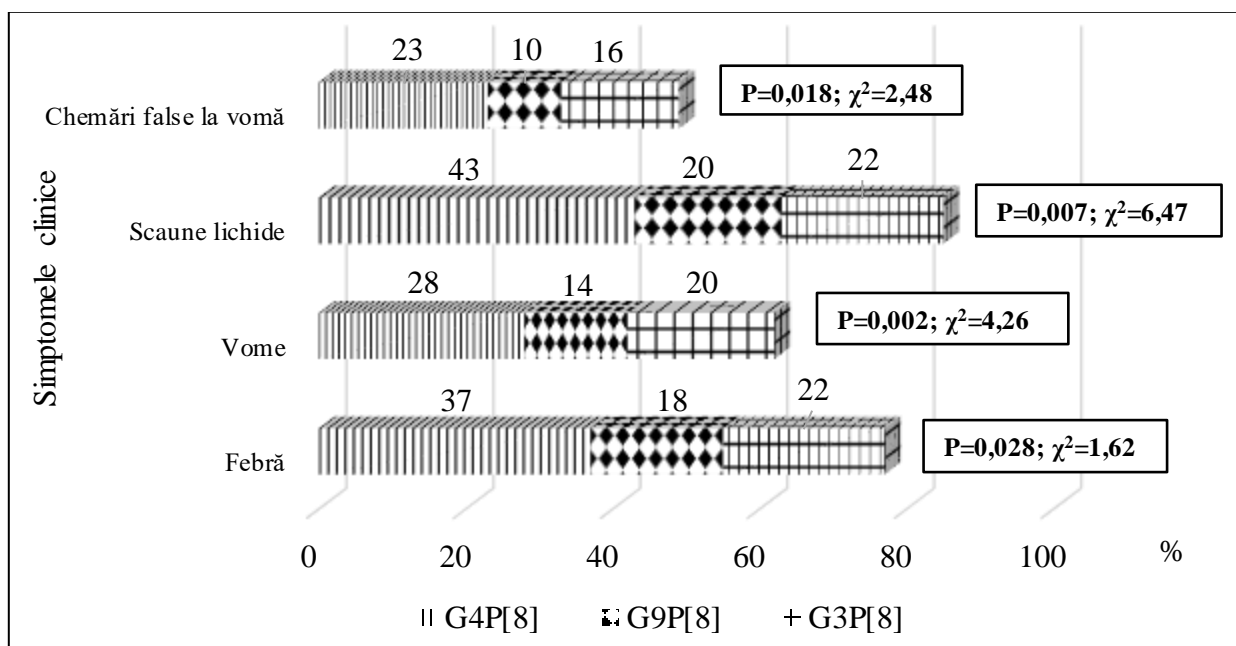


Figura 12. Frecvența manifestărilor clinice în funcție de genotipurile virusului la copiii nevaccinați

Deshidratarea a avut o frecvență destul de mare, în special în lotul de control. Așadar, conform diagnosticului clinic de bază stabilit, infecția cu rotavirusuri a decurs mai complicat la copiii nevaccinați.

Tabelul 8. Distribuția cazurilor de boală diareică acută cauzată de rotavirusuri în raport cu diagnosticul clinic

Diagnosticul clinic	Nevaccinați (n=121)	Vaccinați (n=72)	X ²	P	CI 95.0%
	Abs. (%)	Abs. (%)			
Gastroenterocolită acută, fără deshidratare	37(30,6)	36(50,0)	7.186	0.0073	5.1745 to 32.9281
Gastroenterocolită acută, deshidratare moderată	56(46,4)	17(23,6)	9.919	0.0016	8.8242 to 34.9485
Gastroenterocolită acută, deshidratare severă	5(4,1)	1(1,4)	1.092	0.2960	-3.8101 to 7.9932
Enterocolită acută, fără deshidratare	19(15,7)	14(19,4)	0.434	0.5100	-6.9118 to 15.5872
Enterocolită acută, deshidratare moderată	4(3,3)	4(5,6)	0.596	0.4401	-3.6473 to 10.4431

Notă: CI – interval de încredere; X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație.

În lotul de control, 46,4 % copii au avut GEA cu deshidratare moderată vs 23,6 % vaccinați ($\chi^2= 9,1$, P = 0,0016). Deshidratarea severă, de asemenea, s-a constatat mai frecvent printre copiii nevaccinați, constituind 4,1 % cazuri, comparativ cu 1,4 % la cei vaccinați ($\chi^2=1,09$, P = 0,2960). Enterita acută cu deshidratare moderată a constituit 5,6 % la copiii vaccinați, depășind cu 2,3 %

cazurile întâlnite în lotul de bază. Distribuția cazurilor de boală diareică acută cauzată de rotavirusuri în raport cu diagnosticul clinic este redată în figura 13 și tabelul 7.

În secția de internare, numărul maxim de vome la debutul bolii s-a atestat la 1,4 % cazuri din lotul martor – 12 vome, la 12,0 % - 8 vome, în timp ce în lotul de bază doar 2,6 % cazuri au avut 8 vome. În lotul de bază 28,0 % din copii au avut maximum câte 3 vome, pe când în lotul martor, boala a avut un debut mult mai grav, înregistrându-se în medie câte 4 vome – la 26,7 % dintre copii.

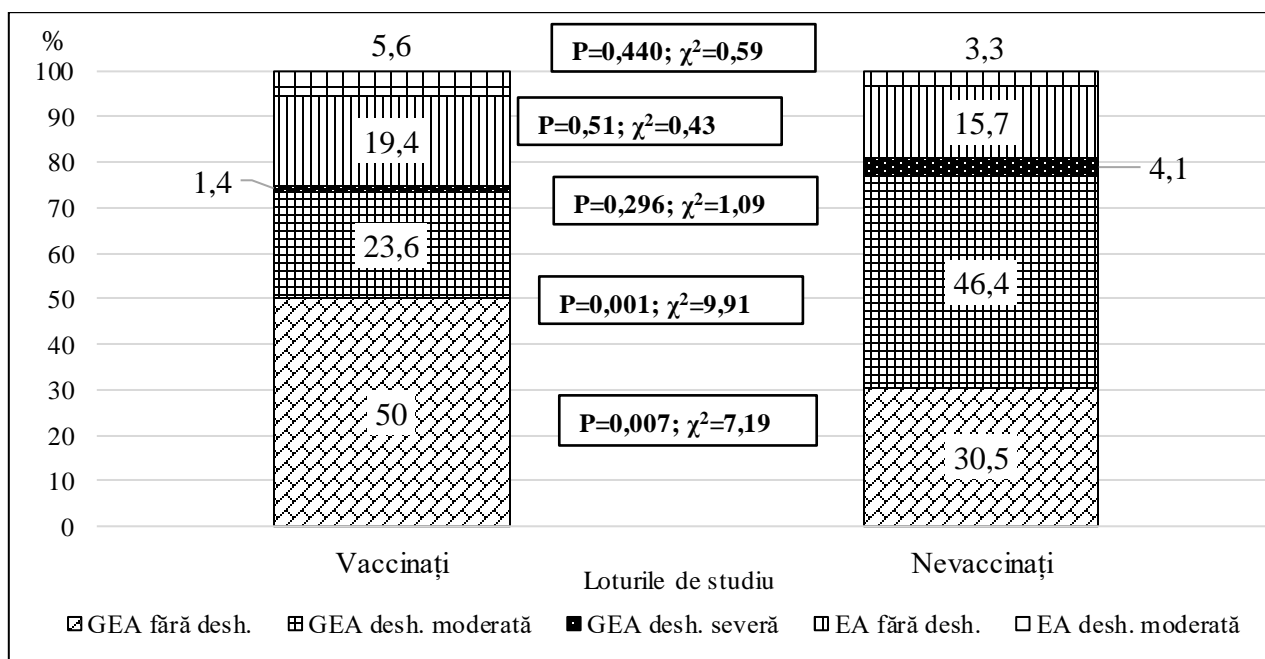


Figura 13. Distribuția cazurilor de boală diareică acută cauzată de rotavirusuri după diagnosticul clinic

Notă: GEA – gastroenterită acută, EA – enterită acută, desh. – deshidratare

Simptomatologia gastrointestinală la sugarii cu infecție cu rotavirusuri este dependentă de particularitățile sistemului digestiv raportate la perioada de vârstă.

Dintre cei 1,3 % copii nevaccinați care au avut 12 vome/24 ore 0,8 % au genotipul rotaviral G4P[8]. Dintre cazurile lotului II ce au avut câte 8 vome, 7,5 % au avut confirmat același genotip, G4P[8]. Numărul de vome la secția de internare sunt expuse în figura 14.

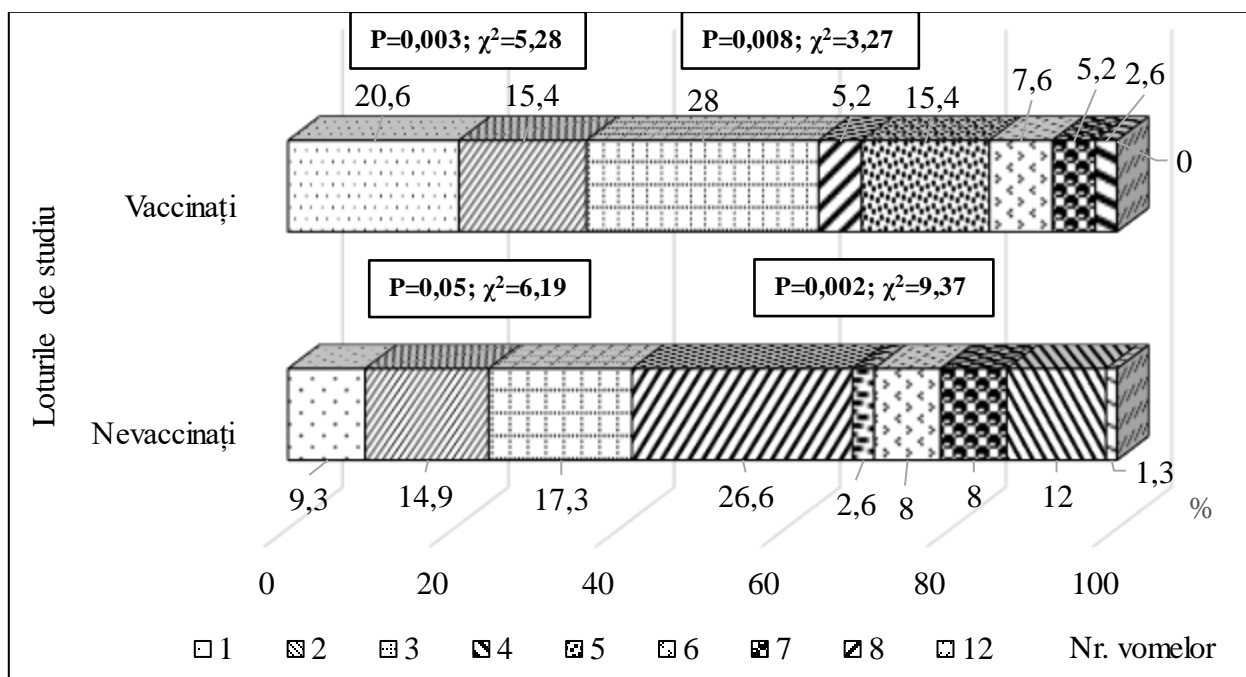


Figura 14. **Repartizarea cazurilor de infecție cu rotavirusuri după numărul de vome la internare**

Astfel, evoluția foarte severă și multitudinea simptomelor clinice la sugari sunt condiționate de imaturitatea anatomică și funcțională a organelor digestive, discordanța în activitatea diferitor organe, modificări reglatorii cauzate de imaturitatea sistemului nervos enteral, microbiota intestinală neformată și anamneza prenatală nefavorabilă a acestor copii.

Starea de sănătate, dezvoltarea neuropsihică și fizică a copiilor în primii ani de viață depind în mare măsură de sănătatea părinților, în special a mamei, de felul cum a decurs sarcina, nașterea, de alimentația mamei pe parcursul sarcinii. În general, baza sănătății viitorului copil este stabilită încă din intrauterină.

În studiul efectuat de noi doar 8,3 % dintre mamele copiilor nevaccinați și 4,4 % ale celor vaccinați au avut o sarcină patologică (bronșite, infecții ale sistemului renourinar, hipertensiune, infecții intrauterine ș.a.). Raportul dintre sarcinile fiziologice și patologice este redat în figura 15.

În studiul efectuat, majoritatea copiilor (aproximativ 90,0 %) s-au născut pe cale naturală, fără complicații. În lotul de control 108 (89,2 %) copiii au fost născuți pe cale fiziologică, la termen (37-42 săptămâni), comparativ cu 52 (72,2%) de copii din lotul de bază. Dintre copiii născuți la termen pe cale naturală, au prezentat complicații câte 1 copil din fiecare lot. Prin operație cezariană, la termen s-au născut 7,4 % dintre copiii din lotul celor nevaccinați și 16,7 % cazuri din cei vaccinați. Rata copiilor prematuri a constituit 2,5 % în lotul martor și 9,7 % în lotul de bază. Datele privind modul nașterii copiilor înrolați în studiu sunt prezentate în figura 16.

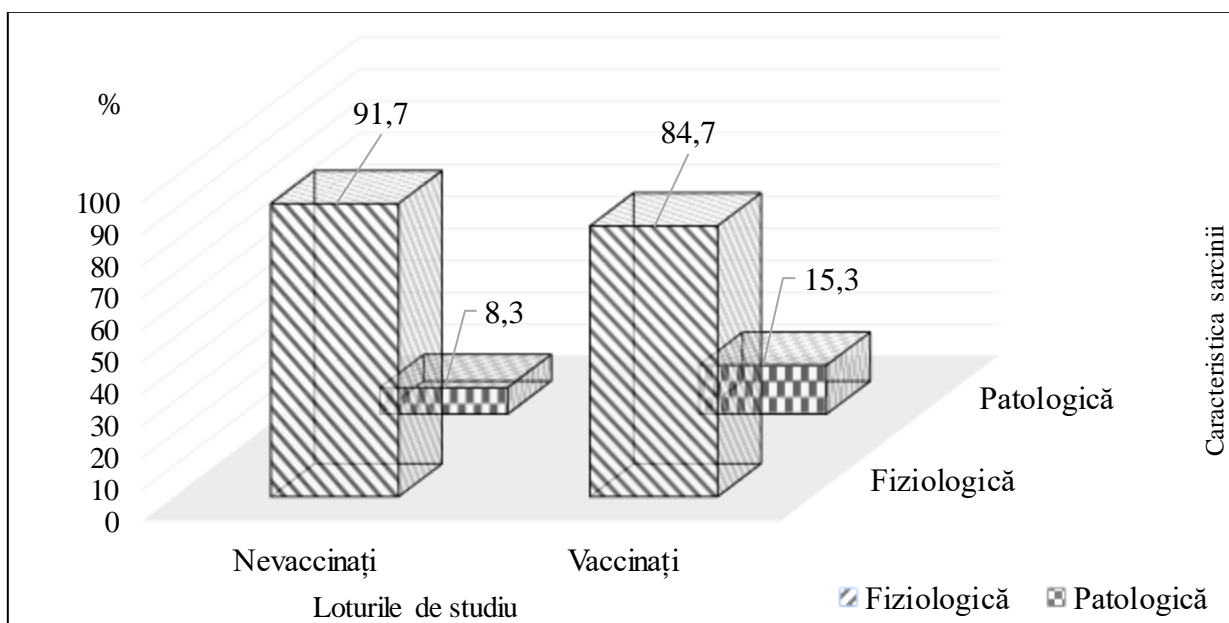


Figura 15. Raportul dintre sarcinile fiziologice și patologice la mamele copiilor înrolați în studiu

Majoritatea copiilor cu infecție cu rotavirusuri, din eșantionul studiat s-au îmbolnăvit primar (68,6 % copii din lotul martor și 54,2 % copii din lotul de bază), iar 31,4 % copii nevaccinați și 45,8 % vaccinați au mai suportat anterior și alte maladii: respiratorii, alergice, neurologice, gastrointestinale, infecții ale căilor urinare.

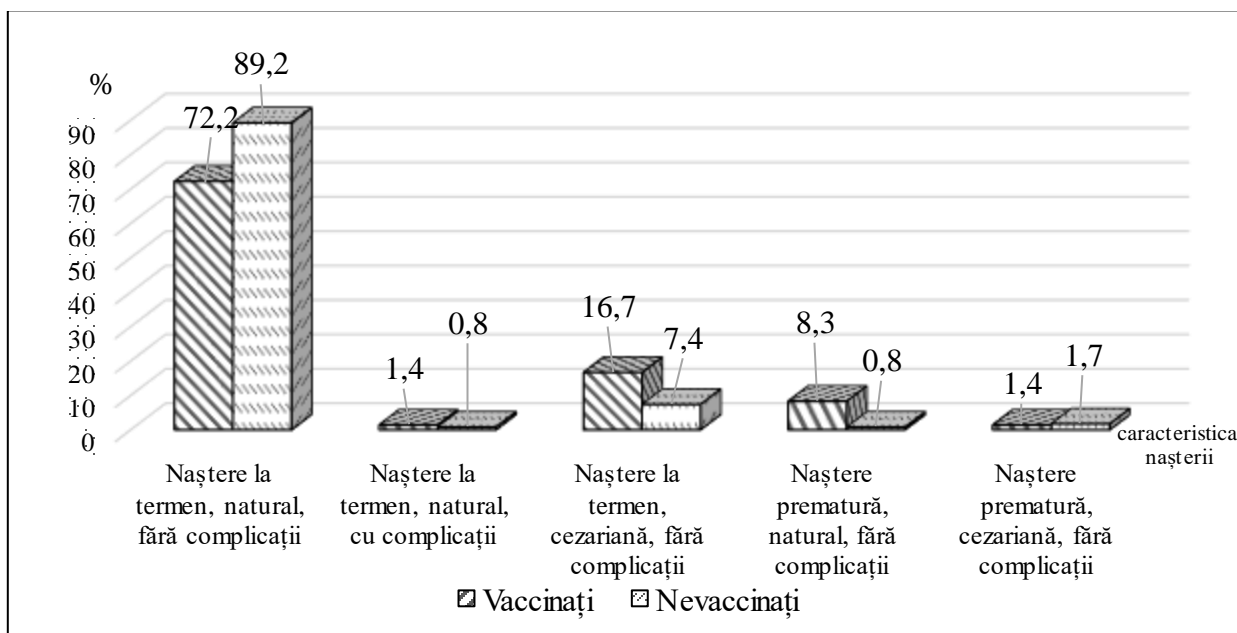


Figura 16. Distribuția cazurilor de infecție cu rotavirusuri în funcție de modul nașterii copiilor înrolați în studiu

Dintre copiii nevaccinați, 21,5 % și 11,1 % din lotul de bază, până la îmbolnăvire s-au aflat în evidența specialiștilor: neurolog, alergolog, chirurg, gastrolog, nefrolog. Prin urmare acești copii au avut un fon nefavorabil care a agravat evoluția infecției cu rotavirusuri.

Toți copiii înrolați în studiu, la momentul internării se aflau în primele zile de boală. Prin compararea figurilor 11, 12 și 17 este vizibil faptul că din cei 77,0 % copii nevaccinați care au prezentat febră, 52,0 % au avut nevoie de preparate antipiretice (paracetamol, ibuprofen), adică, reacția de autoapărare a organismului a cedat, necesitând, în afară de metode fizice de scădere a febrei, și implicare medicamentoasă. În lotul copiilor vaccinați, din cei 69,0 % pacienți febrili, doar la 33,0 % li s-au administrat antipiretice, febra în 36,0 % cazuri cedând doar prin dezbrăcarea copilului, aerisirea odăii, aplicarea de comprese cu apă la temperatura camerei. Rehidratarea orală a fost inițiată imediat la apariția vomelor și/sau a scaunelor lichide în cazul a 19,8 % copii din lotul de control și 37,5 % copii din lotul de bază. Preparate neurologice (fenobarbital, neurohel, pantogam, cinarizin) au fost administrate doar în lotul copiilor nevaccinați în 3,3 % cazuri, pentru a preveni apariția convulsiilor febrile și/sau a remedia convulsiile apărute ca rezultat al dereglărilor electrolitice.

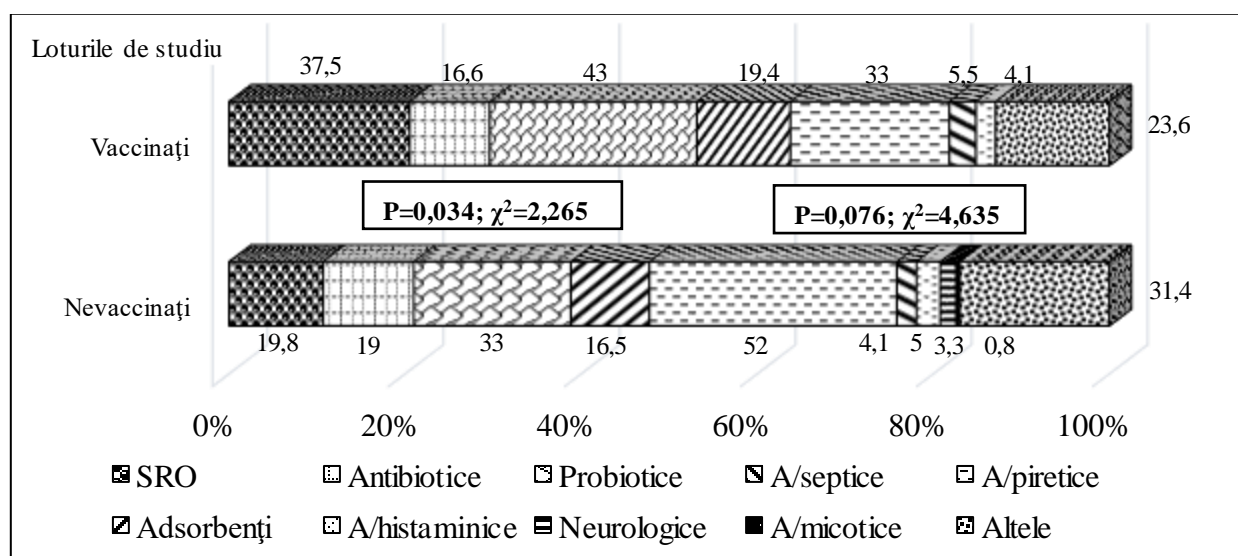


Figura 17. **Tratamentul administrat până la internare**

Notă: A/histaminice – antihistaminice, A/septice – antiseptice, A/micotice – antimicotice, A/piretice – antipiretice

Din motive neclare la inițierea tratamentului antibacterian (amoxicilină, amoxicilină + acid clavulanic, co-trimoxazol, cefuroxim, cefazolină) au recurs 19,0 % dintre mamele copiilor nevaccinați și 16,6 % mame ale copiilor vaccinați.

Adsorbenți (cărbune activat, enterosgel, fosfalugel) și antihistaminice (suprastin, zyrtec, parlazin, finistil) au fost utilizate într-un număr mic, de 4,1 %, respectiv 5,0 % în lotul de control și 5,5 % în lotul de bază.

Printre copiii nevaccinați, 16,5 % au fost tratați până la internare cu antiseptice intestinale (nifuroxazid), iar celor vaccinați li s-a dat acest medicament în 19,4 % cazuri.

Administrarea de probiotice (lacidofil, linex, subtil, yogurt, lacto-g) a fost inițiată chiar din primele zile de boală, numărul de copii supuși acestui tratament a constituit 43,0 % în primul lot și 33,0 % - în lotul II.

Infecția cu rotavirusuri la sugarii din loturile de studiu s-a manifestat prin febră, vome, diaree, dureri abdominale, inapetență. Prezența scaunului lichid a fost diagnosticată în 100,0 % cazuri în ambele loturi, iar voma s-a întâlnit mai frecvent la copiii nevaccinați, cu o frecvență de 80,0 % comparativ cu cei vaccinați, unde s-a constatat doar în 69,4 % cazuri. Febra a fost un simptom comun, fiind prezentă în ambele loturi cu un procentaj aproape egal, 76,9 % - la nevaccinați și 75,0 % la cei vaccinați. Durerea abdominală, de asemenea, a avut o frecvență mai mare la copiii nevaccinați în proporție de 100,0 % vs copii vaccinați, la care durerea abdominală a însoțit infecția cu rotavirusuri în 80,0 % cazuri. În ceea ce privește tipul diareei, scaunele apoase au constituit 95,0 % la nevaccinați și 83,3 % - la copiii vaccinați, scaun semilichid în lotul de control a fost – 2,5 %, iar în lotul de bază 16,7 % și doar în 2,5 % cazuri la copiii nevaccinați s-a constatat scaun lichid spumos. Caracteristica clinică a loturilor de studiu este expusă în figura 18 și tabelul 8.

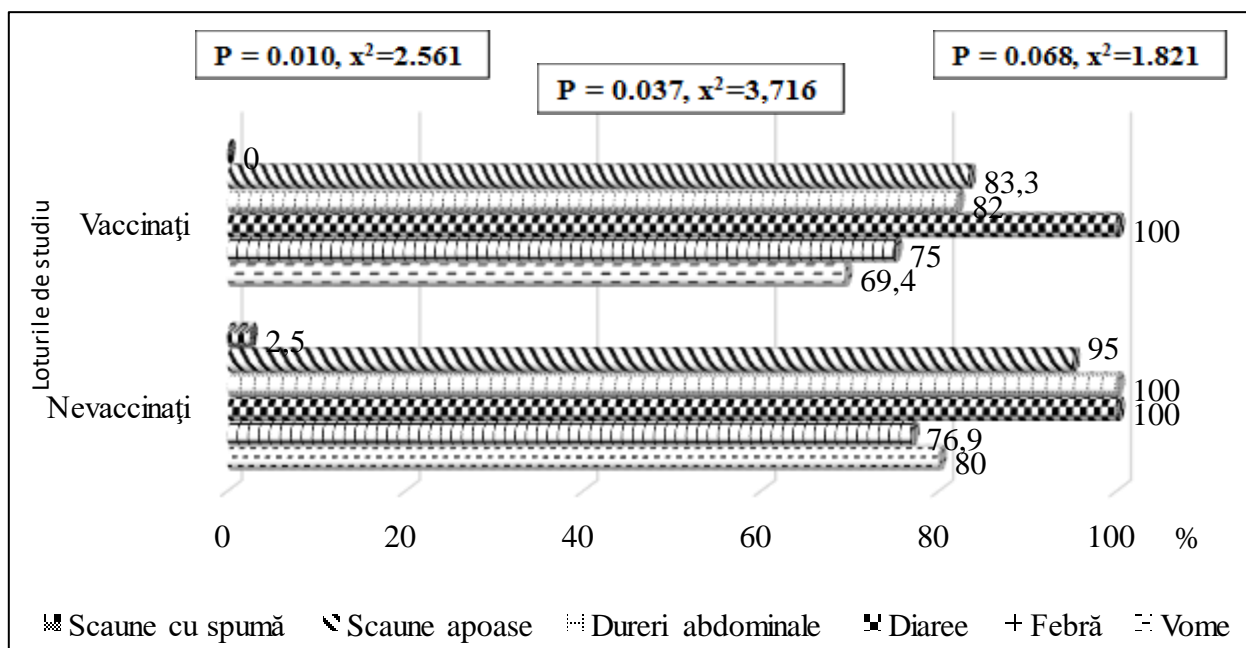


Figura 18. Caracteristica clinică a loturilor de studiu

Dovadă celor expuse, sunt studiile internaționale, care relatează despre impactul infecției cu rotavirusuri asupra sistemului gastrointestinal, încă imatur la sugari [96, 97].

Tabelul 9. Caracteristica clinică a loturilor de studiu

Simptom	Nevaccinați(n=121)	Vaccinați (n=72)	OR	Z statistic	P
Voma	98(80%)	50(69,4%)	0.5334	1.821	0.0686
Febră	93(76,9%)	54(75,0%)	0.9032	0.293	0.7694
Scaune lichide	121(100,0%)	72(100,0%)	2.3000	1.245	0.2133
Scaune cu mucus	115(95,0%)	60(83,3%)	0.2609	2.561	0.0104
Scaune cu spumă	3(2,5%)	0	0.2335	0.957	0.3383

Notă: P – prag de semnificație, OR - raport de probabilitate, Z statistic – test de semnificație

Sistemul Vesikari [71] de evaluare a gravității clinice a infecției cu rotavirusuri este recunoscut în prezent ca fiind cel mai precis sistem pentru utilizare în studiile rotavirusurilor în țările în curs de dezvoltare. El are avantajul că se bazează pe prezentarea clinică a rotavirusurilor în scopul identificării episoadelor grave. Sistemul Vesikari include trei grade de deshidratare drept unul dintre parametri. În acest sistem sunt incluși șapte parametri, care cuprind simptomele cele mai importante: diaree, vomă, febră, deshidratare, durata diareei și vomei, rehidratarea.

De aceea, în studiul nostru, am utilizat scorul Vesikari întru stabilirea gravității evoluției infecției cu rotavirusuri la sugari. În tabelul 10 este expusă informația despre parametrii scorului Vesikari [71].

Tabelul 10. Severitatea tabloului clinic în infecția cu rotavirusuri la sugari conform scorului Vesikari

Parametru	Nevaccinați		Vaccinați		Nevaccinați		Vaccinați	
Nr. de scaune/zi	0	1-3		0	4-5		≥6	
	-	2	8	-	33	15	64	49
Durata diareei, zile	0	1-4		0	5		≥6	
	-	77	38	-	33	27	11	7
Nr. de vome/zi	0	1		0	2-4		≥5	
	33	19	11	40	42	18	20	10
Durata vomei, zile	0	1		0	2		≥3	
	33	46	24	40	20	10	15	6
Febra, °C	0	37,1-38,4		0	38,5-38,9		≥39	
	28	65	31	33	14	7	9	6
Gr. de deshidratare	0	grad I		0	grad II		grad III	
	31	56	20	-	61	20	4	1
Rehidratarea parenterală, ore	0	24 ore		0	48 ore		≥72 ore	
	29	20	18	35	31	15	35	10

Scorurile de severitate peste 10 puncte (adică, ≥ 11 puncte) sunt considerate severe, scorurile între 7 și 10 – moderate și scorurile sub 7 – ușoare. Din tabelele 9 și 10 se observă o diferență mare între punctajele copiilor din lotul de bază și lotul martor, atestându-se o evoluție mai gravă a bolii la copiii nevaccinați. Astfel, conform scorului Vesikari, un punctaj de severitate au acumulat 42(35 %) dintre copiii nevaccinați vs 10(13,0 %) copii vaccinați. Un scor mediu de severitate a fost apreciat la 55(45,0 %) copii din lotul martor și la 24(34,0 %) copii din lotul de bază. Cu un grad ușor de evoluție a IRV au fost diagnosticați 38(53,0 %) copii din lotul I comparativ cu 24(20,0 %) din lotul II. Rezultatele calculării scorurilor au confirmat faptul că la copiii nevaccinați infecția rotavirală a decurs mai grav cu 22,0 %. Totodată numărul de copii din acest lot cu o decurgere ușoară a bolii a fost cu mult mai mic – 24 vs 38 în lotul de bază.

Tabelul 11. **Rezultatele scorului Vesikari la copiii din studiu**

Scorul Vesikari	<7	7-10	>11	X ²	P
Nevaccinați	24(20,0 %)	55(45,0 %)	42(35,0 %)	3,503	0,002
Vaccinați	38(53,0 %)	24(34,0 %)	10(13,0 %)	2,932	0,071

Criteriile clinico-paraclinice de gravitate în infecția cu rotavirusuri la copiii sugari:

Gravitate medie – starea generală bună, absența ochilor înfundați, bea bine, plica cutanată revine la normal până la 2 secunde, scorul Vesicari mai mic de 7 puncte, echilibrul acido-bazic denotă modificări ne semnificative (pH-ul=7,35-7,4, lacuna anionică \leq mEq/l).

Severă – starea generală alterată, copil agitat, neliniștit, irascibil, ochi înfundați, bea cu lăcomie, sete, plica cutanată revine la normal lent (mai mult de 2 sec.), Scorul Vesicari este 7-11 puncte, modificări semnificative ale echilibrului acido-bazic (pH-ul \leq 7,35, Lacuna anionică \geq 12 mEq/l, $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/l).

Foarte severă – starea generală gravă, copil letargic sau fără conștiință, ochi înfundați, nu poate bea sau bea cu dificultate, plica cutanată revine la normal foarte lent (mult peste 2 sec.), Scorul Vesicari este mai mare de 11 puncte, modificări considerabile ale echilibrului acido-bazic (pH-ul $<$ 7,35, BE depășește -2 mmol/l, lacuna anionică $>$ 16 mEq/l, $\text{HCO}_3^- < 22$ mmol/l, cationii și anionii constituie valori deviate de la normă).

Severitatea infecției cu rotavirusuri în raport cu durata spitalizării și sindromul de deshidratare este redată în tabelul 12 și figura 19.

Durata maximă a spitalizării printre pacienții cu infecție cu rotavirusuri investigați a fost 10 zile, constituind 5,0 % cazuri în lotul de control vs 4,2 % cazuri în lotul de bază, 9 zile au necesitat tratament în staționar 6,6 % din copiii nevaccinați și 5,5 % copii vaccinați. Timp de 8 zile au fost

internați 9,7 % copii din lotul I și 11,6 % cazuri din lotul II. O diferență mai semnificativă a datelor de spitalizare a fost constatată referitor la termenul minim – 4 zile.

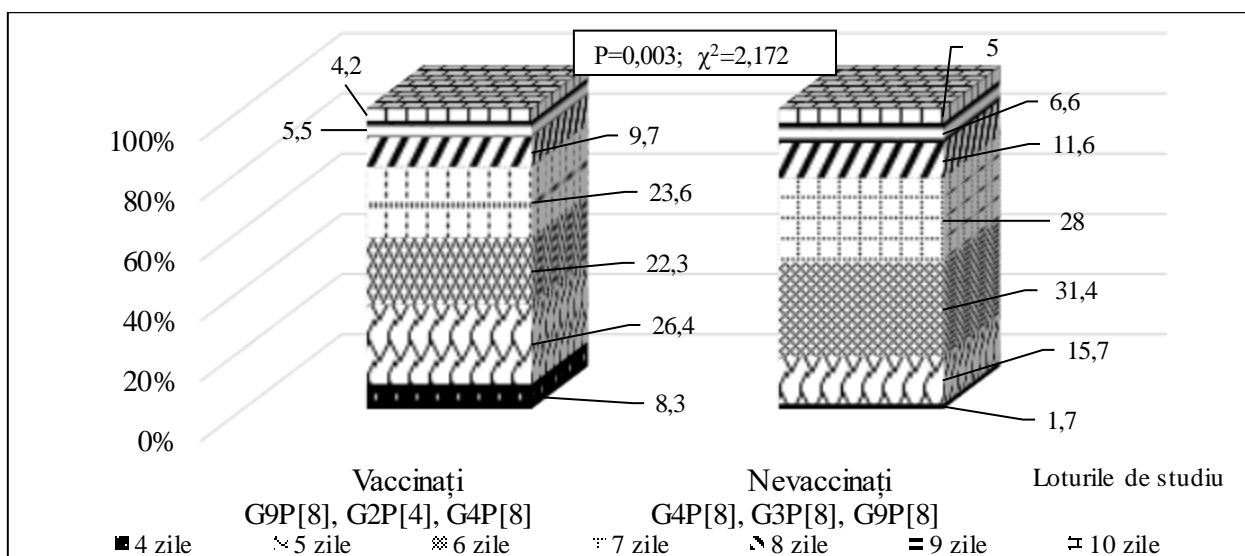


Figura 19. Indicii severității infecției cu rotavirusuri în raport cu durata spitalizării în ambele loturi de studiu

În acest caz raportul s-a inversat, numărul pacienților cu o durată de spitalizare minimă s-a triplat la copiii vaccinați, constituind 8,3 % vs 1,7 % în lotul de control. Acest rezultat elucidează evoluția mult mai ușoară a infecției rotvirale la copiii din lotul martor. Numărul maxim de pacienți s-a atestat în lotul de control care au fost internați 6 zile, constituind 31,4 %, comparativ cu lotul de bază, unde numărul maxim de copii au avut o durată de spitalizare de 5 zile, fiind egal cu 26,4 %.

Tabelul 12. Durata spitalizării în raport cu severitatea infecției cu rotavirusuri

Nr. zile pat	Nevaccinați (n=121)	Vaccinați (n=72)	X ²	P	CI 95.0%
4 zile	2 (1,7%)	6 (8,3%)	4.904	0.0268	0.4854 to 15.3566
5 zile	19 (15,7%)	19 (26,4%)	3.251	0.0714	-0.8755 to 23.1283
6 zile	38 (31,4%)	16 (22,3%)	1.844	0.1744	-4.1618 to 20.9911
7 zile	34 (28%)	17 (23,6%)	0.448	0.5033	-8.7513 to 16.3478
8 zile	14 (11,6%)	7 (9,7%)	0.167	0.6828	-8.1956 to 10.3953
9 zile	8 (6,6%)	4 (5,5%)	0.094	0.7597	-7.3922 to 7.8769
10 zile	6 (5%)	3 (4,2%)	0.064	0.8001	-7.0665 to 6.9078

Notă: CI – interval de încredere; X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație.

Structura comorbidităților în loturile de studiu a fost destul de variată. În majoritatea cazurilor la copiii incluși în cercetare (figura 20) s-au depistat patologii ale sistemului respirator: laringotraheite, bronșite acute simple, bronșite acute obstructive, pneumonii, bronhopneumonii. Frecvența patologiilor respiratorii la pacienții din lotul martor a constituit 61,1 % cazuri, iar în lotul de bază – 52,7 % cazuri.

Patologiile ale sistemului gastrointestinal s-au constatat la copiii nevaccinați în 57,8 % cazuri, iar la cei vaccinați – în 37,5 %. Au fost frecvent diagnosticate și dereglări metabolice, preponderent în lotul de control – cca 38,8 %, și un indice mai redus la copiii din lotul de bază – în 27,7 %.

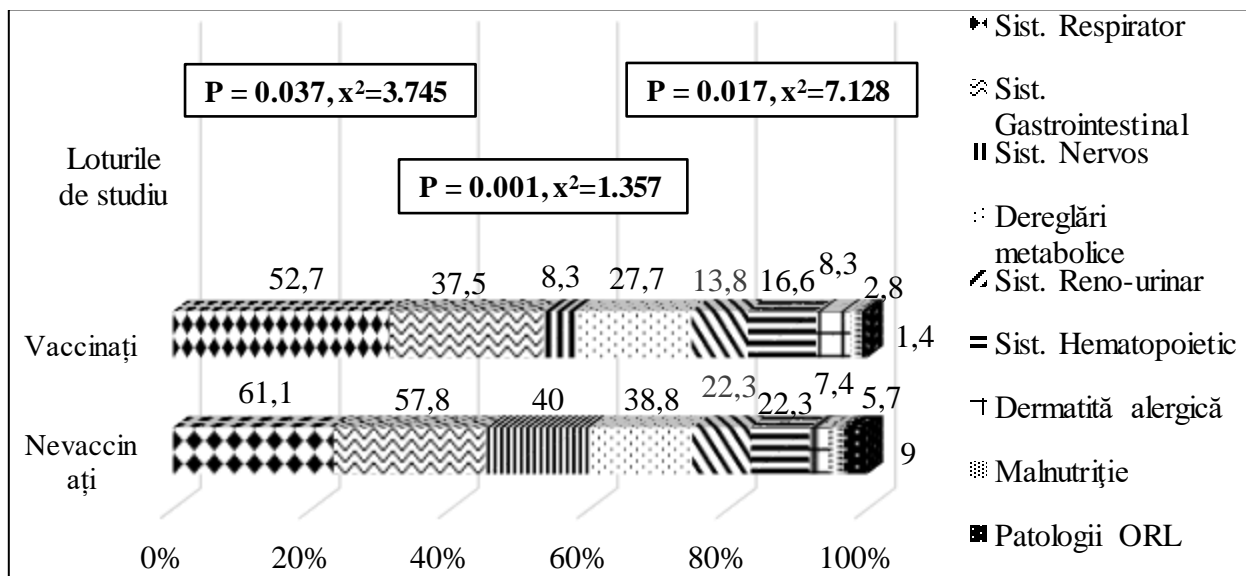


Figura 20. Structura comorbidităților în infecția cu rotavirusuri la pacienții investigați

În lotul de control, sistemul nervos a fost afectat în 40,0 % cazuri (convulsii febrile, encefalopatii toxiinfecțioase, encefalopatii hipoxico-ischemice), pe când, în lotul de bază suferința neurologică s-a atestat de 4 ori mai puțin, constituind doar 8,3 % cazuri.

Sistemele renourinar (infecții urinare) și hematopoietic (în special anemii) au fost afectate aproape în mod egal la copiii cu infecție cu rotavirusuri. Astfel, în lotul copiilor nevaccinați frecvența patologiilor renourinare și hematopoietice a fost egală și a constituit 22,3 %, pe când la copiii vaccinați patologiile în cauză s-au întâlnit cu o frecvență de 13,8 % și 16,6 %.

Mult mai rar au fost depistate: dermatita alergică – 8,3 % vs 7,4 %, malnutriția – 2,8 %, vs 5,7 % și patologiile ORL (otorinolaringologice) – 1,4 % vs 9,0 %.

Conform datelor din literatura de specialitate [35, 42, 46], infecția cu rotavirusuri nu are semne clinice distincte, prin care s-ar putea stabili diagnosticul de certitudine, fapt confirmat și de rezultatele obținute în studiul prezent, care nu a pus în evidență manifestări clinice specifice certe acestui tip de infecție, ci numai semne clinice sugestive, riscuri de complicații și asocierea comorbidităților.

3.3. Caracteristica modificărilor paraclinice și a particularităților imagistice

Modificările hematologice la pacienții incluși în studio au fost evidențiate prin efectuarea hemoleucogramei. Cercetările au vizat nivelul hemoglobinei, al leucocitelor și viteza de sedimentare a hematiilor (VSH) în perioada de manifestări clinice ale infecției gastrointestinale.

Cu ajutorul hemoleucogramei, prin aprecierea nivelului hemoglobinei și al eritrocitelor, s-a determinat prezența anemiei ($Hb < 110 \text{ g/l}$) la 27,3 % cazuri în lotul copiilor nevaccinați, comparativ cu 19,4 % în lotul de bază. Acești indici denotă o evoluție a infecției rotavirale mult mai complicată în lotul de control, cu pierderi mari de componente nutritive necesare sugarilor și/sau o absorbție precară a acestora.

În grupul copiilor nevaccinați, nivelul mediu al hemoglobinei a constituit $118,54 \pm 1,07 \text{ g/l}$, numărul eritrocitelor $4,22 \pm 0,14 \times 10^{12}/l$. În grupul copiilor vaccinați, aceeași indici au avut valorile $120,25 \pm 1,43 \text{ g/l}$ și respectiv $4,0 \times 10^{12}/l$ ($p=0,004$) (figura 21).

Un alt parametru evaluat în analiza generală a sângelui a fost numărul de leucocite. Un număr crescut de leucocite ($> 15 \times 10^9/l$) la copiii nevaccinați s-a constatat în 8,3 % cazuri, iar la cei vaccinați – în 5,5 %. Acest rezultat ne denotă asocierea unui proces infecțios bacterian cu o frecvență mai mare în lotul de control.

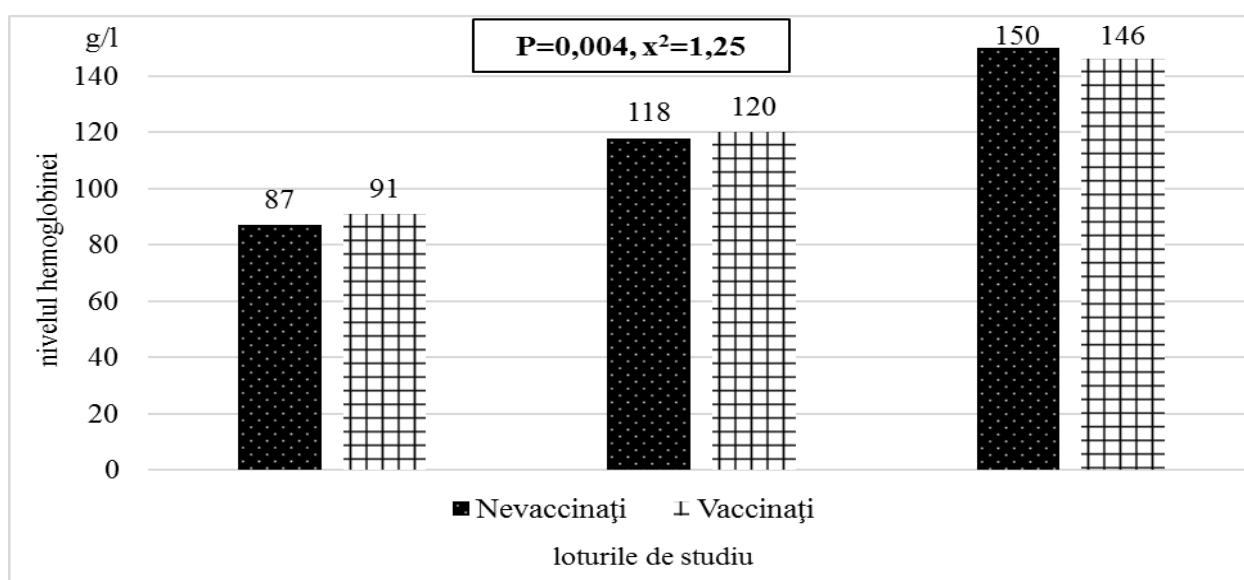


Figura 21. Nivelul hemoglobinei la sugarii cu infecție cu rotavirusuri investigați

În grupul copiilor nevaccinați, numărul mediu al leucocitelor în hemoleucogramă a constituit $7,47 \pm 0,82 \times 10^9/l$, totodată la copiii vaccinați nivelul leucocitelor nu a prezentat diferențe semnificative – $7,8 \pm 1,24 \times 10^9/l$ ($P > 0,05$). În ambele loturi de studiu, atât la copiii nevaccinați cu infecție cu rotavirusuri, cât și la cei vaccinați, nivelul leucocitelor nu era majorat.

Viteza de sedimentare a hematiilor în grupul pacienților nevaccinați a constituit $11,47 \pm 0,82 \text{ mm/oră}$. În lotul de bază VSH prezenta valori majorate, în comparație cu lotul de control ($13,4 \pm 1,05 \text{ mm/oră}$ vs $11,47 \pm 0,82 \text{ mm/oră}$). Valorile maxime ale leucocitelor și ale VSH sunt redată în figurile 22 și 23.

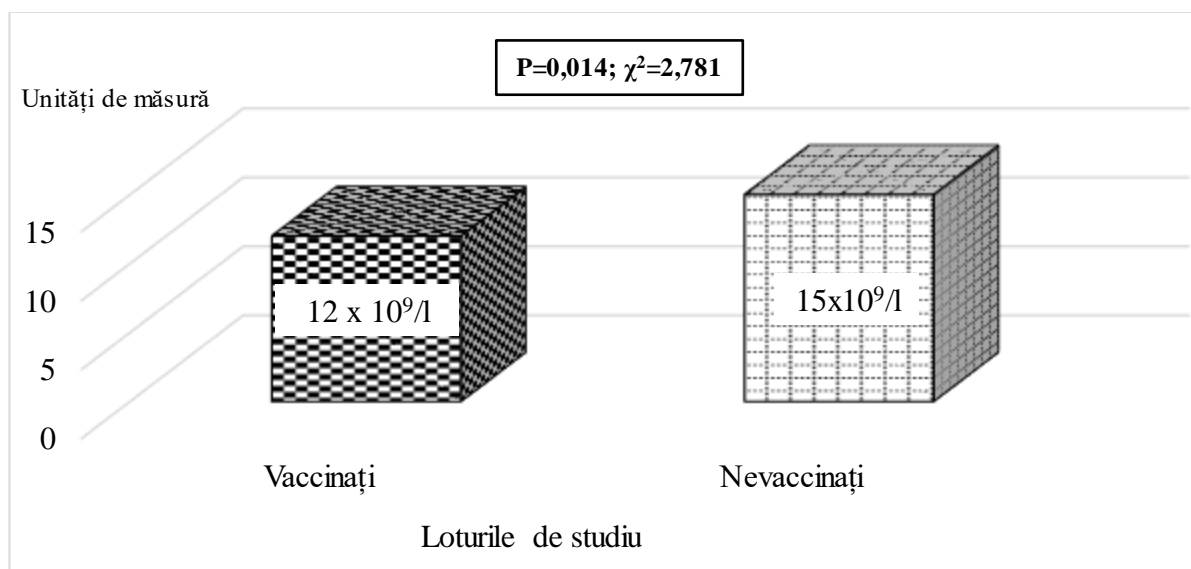


Figura 22. Valoarile maxime ale leucocitelor la sugarii cu infecție cu rotavirusuri investigați

Datele obținute ne demonstrează că valorile vitezei de sedimentare a hematiilor la copiii nevaccinați au fost mai mari decât la cei vaccinați, astfel în lotul II nivelul maxim al VSH constituie 50 mm/oră, iar la pacienții vaccinați – 44 mm/oră. 32,2 % dintre copiii nevaccinați au avut VSH >13 mm/oră, comparativ cu copiii vaccinați, la care acest indice era 31,4 %.

Numărul mediu al limfocitelor în hemoleucogramă la copiii nevaccinați a fost 52±2,9% vs 48,5±3,3% la copiii vaccinați.

Astfel, cercetările hemoleucografice la copiii cu infecție cu rotavirusuri au constatat prezența unor modificări ale hemoleucogramei cu caracter nespecific, care corelează cu severitatea bolii, dar nu sunt concludente pentru confirmarea diagnosticului infecției cu rotavirusuri.

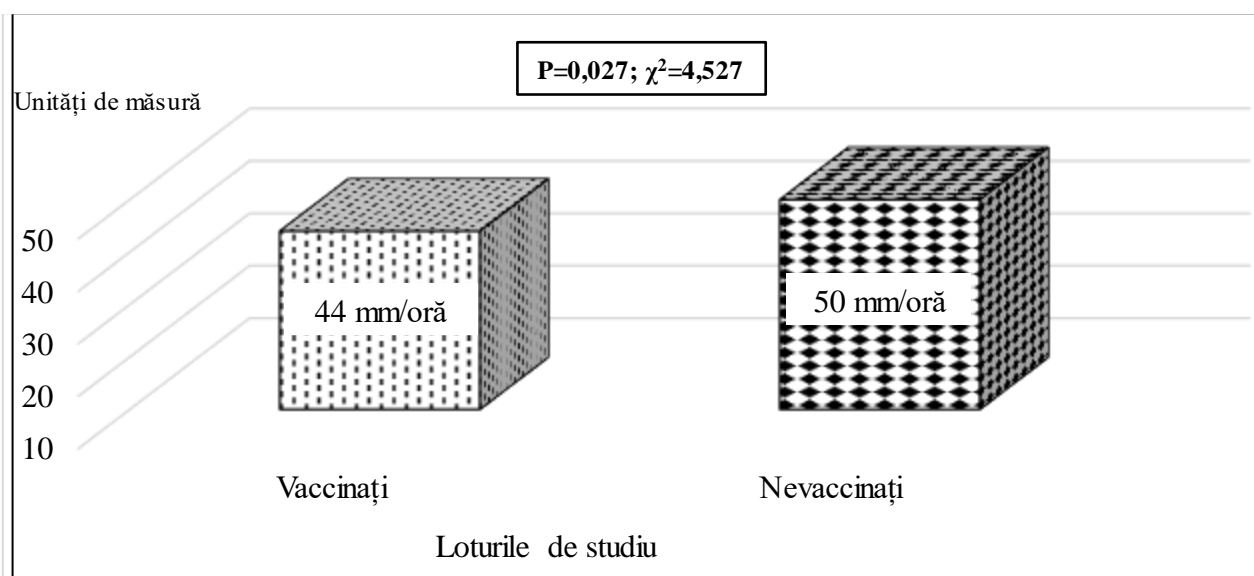


Figura 23. Valoarile maxime ale vitezei de sedimentare a hematiilor la sugarii cu infecție cu rotavirusuri investigați

La examenul sumar al urinei la copiii nevaccinați s-au evidențiat leucocite, ce atingeau valoarea maximă 500, valoarea medie – 170,7±3,3. În lotul sugarilor vaccinați valoarea medie a leucocitelor în urină era de 70,3±2,5. Analiza generală de urină a depistat prezența unor dereglări metabolice manifestate prin cetonurie. În lotul de control o cetonurie pronunțată (150 mg/dl) s-a atestat mai rar, decât în lotul de bază, constituind 0,8 % cazuri vs 1,4 % în lotul de bază. O valoare de 50 mg/dl s-a depistat la 10,7 % dintre copiii nevaccinați comparativ cu 12,5 % cazuri la cei vaccinați.

Apariția cetonuriei este rezultatul acumulării excesive a corpurilor cetonice în organism care sunt eliminați cu urina. Cetoacidoza nondiabetică apare atunci, când organismul consumă rezervele de energie provenite din arderea grăsimilor, în loc de glucoză, care este sursa de energie obișnuită. Cetoacidoza denotă o suferință a pancreasului ce poate apărea în urma suportării unui episod de gastroenterocolită [35]. Dereglările metabolice manifestate prin cetonurie la pacienții cu infecție cu rotavirusuri sunt prezentate în figura 24.

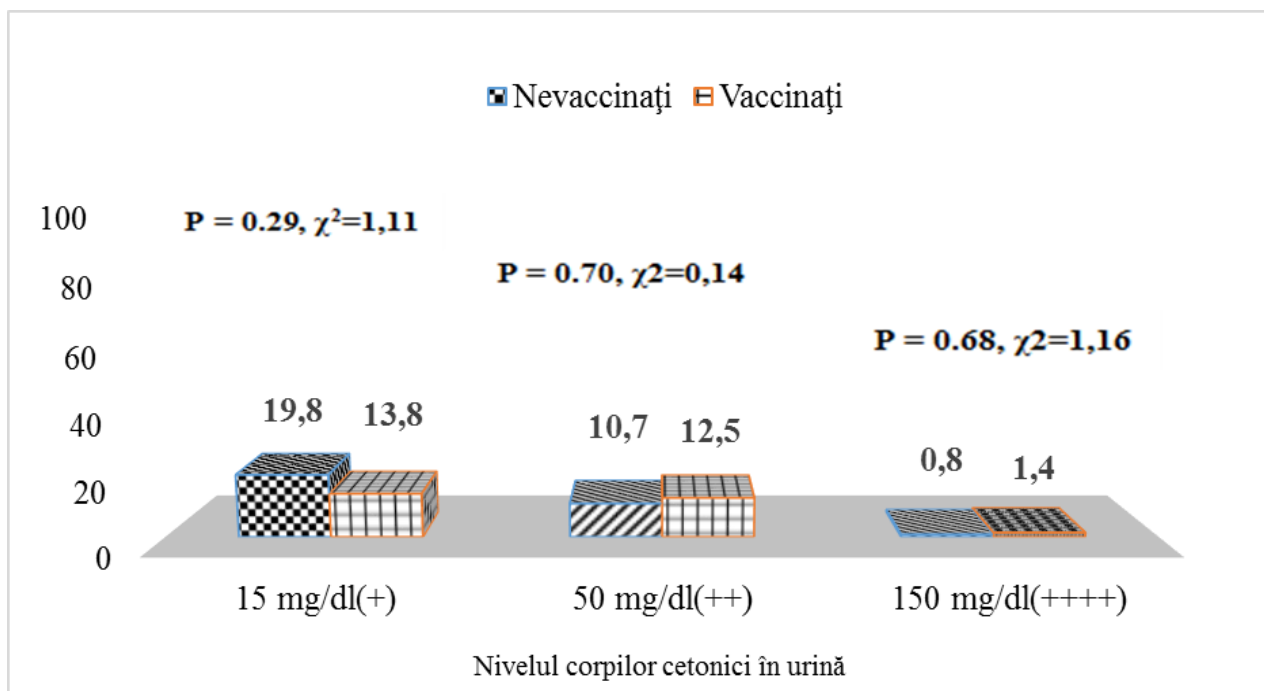


Figura 24. Distribuția cazurilor de acetonurie în funcție de statutul vaccinal al pacienților cu diaree cauzată de rotavirusuri

Acetonuria pronunțată a fost semnificativ mai frecventă la pacienții vaccinați, în timp ce la copiii nevaccinați s-a atestat o acetonurie ușoară.

Probele biochimice efectuate la copiii cu infecție cu rotavirusuri au relevat o creștere ușoară a nivelului mediu al ALT, în special la sugarii nevaccinați – de 38±0,89 U/L (N=33 U/L) și la cei vaccinați – 31,63±1,90 U/L (N=33 U/L). De asemenea, s-a înregistrat scăderea nivelului mediu de

calciu $2,00 \pm 0,02$ mmol/l (N = 2,20-2,60 mmol/l), în ambele loturi. Valoarea glucozei a avut o medie ușor scăzută la copiii nevaccinați, constituind $3,38 \pm 0,18$ vs sugarii vaccinați $4,67 \pm 0,42$ (tabelul 13).

Tabelul 13. **Modificările indicatorilor biochimici la sugarii investigați**

Indicatori	Nevaccinați (n=121)	Vaccinați (n=72)	X ²	P
Proteină, g/l	$59,9 \pm 0,75$	$60,53 \pm 0,79$	2.374	0.0371
ALT, U/L	$38 \pm 0,89$	$31,63 \pm 1,90$	1.318	0.0629
AST, U/L	$51,88 \pm 0,48$	$62,25 \pm 0,72$	4.184	0.1376
Calciu, mmol/l	$2,00 \pm 0$	$2,00 \pm 0$	0.218	0.4023
Glucoză, mmol/l	$3,38 \pm 0,18$	$4,67 \pm 0,42$	0.697	0.3628

Notă: X – criteriu chi pătrat; P – prag de semnificație, AST – aspartataminotransferaza, ALT - alaninaminotransferaza.

Nu au existat diferențe semnificative în nivelul proteinei generale ($59,9$ vs $60,53$), iar calciul a avut o valoare medie egală în ambele loturi, fiind mai mică de limita de jos a normei.

Analizând rezultatele testelor biochimice ale sângelui la copiii din studiu, am constatat că în lotul de control, peste 50,0 % din copii, au avut transaminazele hepatice crescute, ceea ce denotă o afectare secundară a ficatului, ca rezultat al complicațiilor asociate infecției rotavirale (sindrom de intoxicație, deshidratare), comparativ cu lotul de bază, unde nivelul enzimelor hepatice era crescut în doar 37,5 % cazuri (figura 25).

Valorile mari ale transaminazei relevă instalarea unei suferințe hepatice, iar protocolul național prevede explorarea acesteia în dinamică, întrucât valoarea crescută se corelează cu prognosticul și cu severitatea afectării hepatice.

Creșterea transaminazelor hepatice peste limita normei în studiul nostru a fost identificat la mai mult de jumătate (57,8 %) dintre copiii nevaccinați și la o treime (37,5 %) dintre cei vaccinați.

Printr-o analiză mai amplă a corelației dintre diagnosticul clinic al pacienților cu infecție rotavirală și nivelul sporit al transaminazelor hepatice am constatat că 57,0 % au avut dereglări metabolice, 52,5 % - patologii ale sistemului respirator. La un nivel aproape egal au fost copiii cu patologii ale sistemului hematopoietic (28,5 %), patologii ale sistemului reno-urinar (25,7 %) și patologii ale sistemului nervos. O incidență scăzută printre copiii cu transaminazele hepatice crescute au avut pacienții cu otită (8,4 %), dermatită alergică și malnutriție – câte 4,2 %.

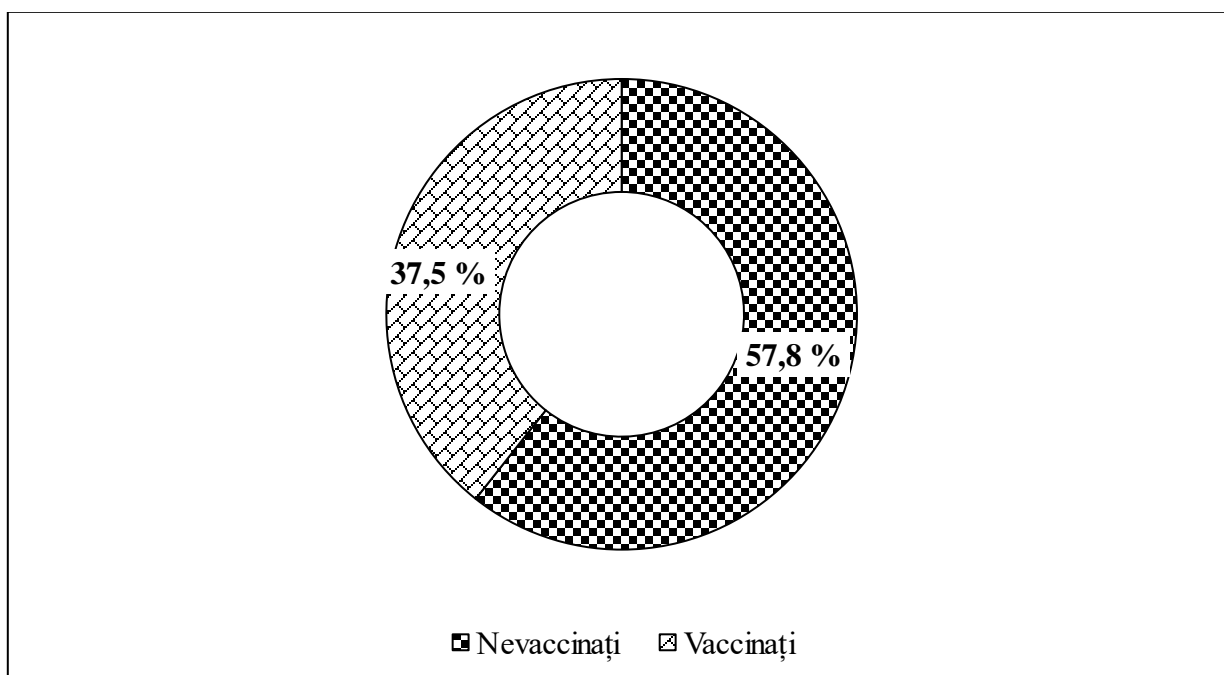


Figura 25. **Incidența valorilor crescute ale transaminazelor hepatice la sugarii din studiu**

Toți copiii la care s-a constatat creșterea transaminazelor hepatice au fost investigați, prin teste serologice specifice, la infecția cu citomegalovirus, herpes, hepatitele virale B, C.

Astfel, din cei 27 copii vaccinați, la 24 (88,8%) au fost excluse infecția cu CMV, Herpes și hepatitele virale. Doar la trei copii s-a diagnosticat infecția cu CMV.

Din cei 70 de copii nevaccinați, cu transaminazele hepatice crescute, la 65 copii (92,8%) au fost excluse infecțiile cu CMV, herpes și hepatitele. La 2 copii s-a confirmat diagnosticul de CMV, la un copil – CMV și herpes, la câte un copil s-a evidențiat herpes și hepatita virală B (tabelul 14).

Tabelul 14. **Incidența copiilor cu transaminazele hepatice crescute unde concomitant s-au confirmat alte infecții (CMV, Herpes simplex, hepatite virale)**

Infecțiile testate	Vaccinați (în total 3 copii pozitivi)	Nevaccinați (în total 5 copii pozitivi)
Ig M și Ig G CMV	3	2
Ig M și Ig G Herpes simplex	-	1
Markerii hepatitelor virale B și C	-	1
Ig M și Ig G CMV+Herpes	-	1

Notă: CMV – citomegalovirus, IgM și IgG - imunoglobuline

Creșterea nivelului transaminazelor în studiul nostru a corelat cu deshidratarea și cu anomaliile electrolitice. Concluzia ce se impune este că valorile crescute ale transaminazelor sunt un simptom comun pacienților cu gastroenterită cauzată de rotavirusuri, cu evoluție de gravitate medie și severă, complicată cu sindrom de deshidratare acută și sindrom toxiinfecțios.

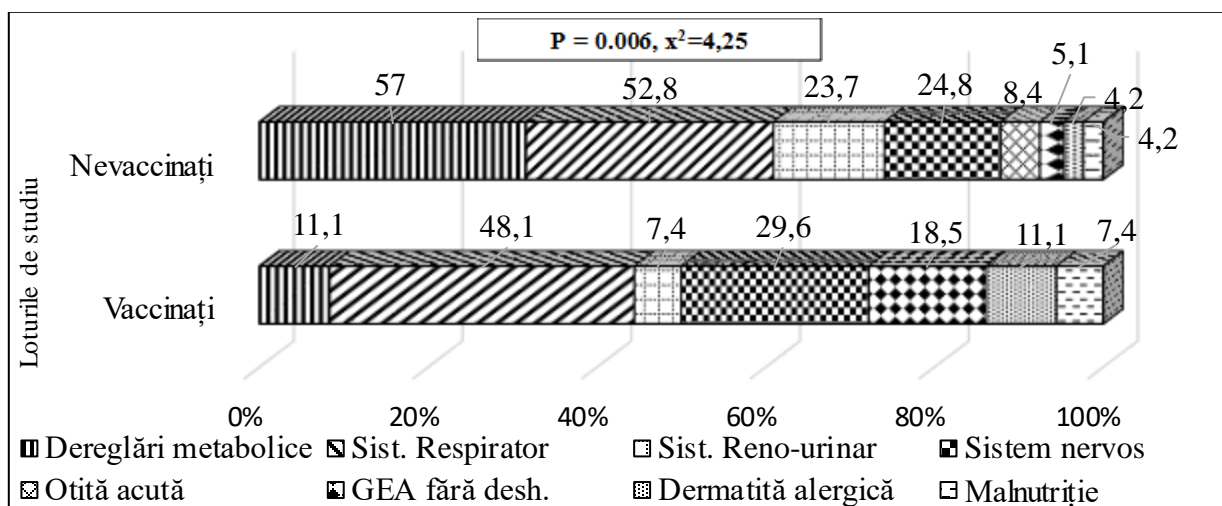


Figura 26. **Spectrul diagnosticului clinic la pacienții cu nivelul crescut al transaminazelor hepatice**

Comparativ cu lotul II, în lotul I, în diagnosticul clinic la sugarii cu enzimele hepatice crescute au prevalat patologii ale sistemului respirator cu 48,1 %, urmate de tulburări ale sistemului nervos cu 29,6 %, GEA – 18,5 %. Afecțiuni ale sistemul hematopoietic s-au atestat în 14,8 % cazuri, iar dereglările metabolice și dermatita alergică au avut aceeași incidență, de 11,1 %. Ca și la copiii nevaccinați, în acest lot malnutriția s-a situat pe ultimul loc ca pondere, având o incidență egală cu patologia sistemului renourinar – 7,4 %. Cazuri de otită acută în acest lot de studiu nu s-au atestat.

Corelația dintre valorile mărite ale transaminazelor hepatice și diagnosticul clinic la pacienții din eșantionul studiat sunt redate în figurile 25, 26 și tabelul 15.

Tabelul 15. **Spectrul diagnosticului clinic la pacienții cu transaminaze crescute**

Loturile de studiu	Nevaccinați (n=121)	Vaccinați (n=72)	X ²	P
	Abs. (%)	Abs. (%)		
Transaminaze hepatice ↑	70(57,8)	27(37,5)	7.402	0.0065
Patologii asociate				
Sistemul respirator (bronșite, pneumonii)	37(52,8)	13(48,1)	0.397	0.5287
Sistemul nervos (EPHI, ETI)	30(24,8)	8(29,6)	0.530	0.4666
Sistemul reno - urinar (ITU, anomalii de dezvoltare)	18(25,7)	2(7,4)	9.822	0.0017
Sistemul hematopoietic (anemie)	20(28,5)	4(14,8)	4.704	0.0301
Dermatită atopică	3(4,2)	3(11,1)	3.385	0.0658
Deregări metabolice (cetoacidoză nondiabetică)	10(57,0)	3(11,1)	39.46	<0.0001
Malnutriție	3(4,2)	2(7,4)	0.901	0.3425
Otită acută	6(8,4)	0	5.790	0.0161
Gastroenterită fără alte patologii concomitente	5(5,1)	5(18,5)	8.881	0.0029

Notă: DCM – disfuncție circulatorie mixtă, EPHI – encefalopatie perinatală hipoxiischemică, ETI – encefalopatie toxiinfecțioasă, ITU – infecții ale tractului urinar, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație.

Sistemele renourinar (infecții urinare) și hematopoietic (în special anemii) erau afectate aproape în mod egal la copiii cu infecție rotavirală. Așadar, la copiii nevaccinați incidența patologiei renourinare și hematopoietice a avut indici egali – 22,3 %, pe când la copiii vaccinați s-au întâlnit cu o frecvență de 13,8 %, iar cele hematoloietice – de 16,6 %.

Mai rar au fost depistate dermatita alergică cu 8,3 % vs 7,4 %, malnutriția cu 2,8 % comparativ cu 5,7 % și mult mai rar, patologii ORL (otorinolaringologice) – 1,4 % vs 9,0 %.

Coprograma la sugarii cu infecție rotavirală a evidențiat prezența mucusului în 85,0 % cazuri la sugarii nevaccinați și în 72,0 % cazuri printre cei vaccinați.

Pentru determinarea steatoreii au fost apreciate cantitativ lipidele din masele fecale: grăsimile neutre și acizii grași. La pacienții cu infecție rotavirală nevaccinați s-au înregistrat GN (grăsimi neutre) după cum urmează: cantități mici – în 36,3 % cazuri, cantități moderate – în 47,1 % cazuri și cantități mari – la 16,6 %. În lotul de bază din contra, au prevalat cazurile cu grăsimi neutre în coprogramă în cantitate mică – 48,8 %, cantități moderate s-au atestat la 40,2 % și cantități mari la 11,0 %.

Acizi grași (AG) în lotul de control s-au constatat în cantitate mică la 91,7 % pacienți și în cantitate medie la 8,3 %, pe când în lotul de bază aceeași parametric au constituit 87,0 % și 13,0.

Excesul de leucocite din masele fecale denotă un proces inflamator. Rezultatele analizei coprogramei au arătat că mai mult de 10 leucocite în c/v au avut 6,6 % din copiii nevaccinați și 2,7 % - cei vaccinați. Deci, în lotul II este triplu numărul de cazuri cu proces inflamator al intestinului subțire, ceea ce indică prezența unei infecții bacteriene.

Prezența celulozei în coprograma copiilor nevaccinați s-a atestat în cantitate moderată la 3,0 % pacienți și în cantitate mică la 97,0 %. În lotul celor vaccinați numărul de copii cu celuloză în cantitate medie în coprogramă a fost dublu, constituind 6,0 %. Caracteristica coprogramei este redată în tabelul 16.

Pentru confirmarea etiologiei rotavirale a gastroenterocolitei acute a fost efectuat examenul virusologic la infecția cu rotavirusuri cu utilizarea analizei imunoenzimatică ELISA și evidențierea genotipurilor virusurilor în reacția de polimerizare în lanț (PCR). Conform rezultatului acestui examen, copiii au fost incluși în studiu.

Tabelul 16. Repartizarea pacienților în funcție de datele coprogramei

Caracteristica coprogramei	Nevaccinați (n=121), %	Vaccinați (n=72), %	X ²	P
Celuloză				
- Mică	97,0	93,0	2.163	0.0271
- Medie	3,0	6,0	4.273	0.0037
- Mare	-	-	0.513	0.3287
GN				
- Mică	36,3	48,8	1,271	0.2491
- Medie	47,1	40,2	0.628	0.3186
- Mare	16,6	11,0	8.241	0.0024
AG				
- Mică	91,7	87,0	3.528	0.0205
- Medie	8,3	13,0	2.591	0.0528
- Mare	-	-	3.469	0.0003
Leucocite (>10)	6,6	2,7	0.261	0.0251
Eritrocite	4,1	1,4	8.295	0.0247
Levuri	10,7	8,3	3.418	0.0038

Notă: GN – grăsimi neutre, AG – acizi grași, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație

Pentru aprecierea suferinței organelor interne cauzată de evoluția gravă a infecției rotavirale copiilor am efectuat ultrasonografia organelor interne abdominale și a rinichilor. Analiza statistică a rezultatelor obținute a evidențiat o oarecare diferență între loturile studiate.

Astfel, în lotul de control hepatomegalia s-a întâlnit cu o frecvență de 18,1 %, comparativ cu 16,0 % în lotul de bază. De aproximativ 4 ori mai frecvent s-au constatat schimbări reactive în pancreas la copiii nevaccinați, decât la cei vaccinați (5,0 % vs 1,3 %). Numărul de cazuri depistate primar cu deformarea vezicii biliare la copiii din lotul de control era dublu versus cei din lotul de bază, constituind 5,7 % și respectiv 2,6 % cazuri.

Schimbări reactive în pancreas s-au depistat în proporții aproximativ egale (13,8 % vs 14,0 %) în ambele loturi, la fel ca și pieloectazia depistată primar (5,5 % vs 5,7 %). Rezultatele obținute sunt expuse în figura 27 și tabelul 17.

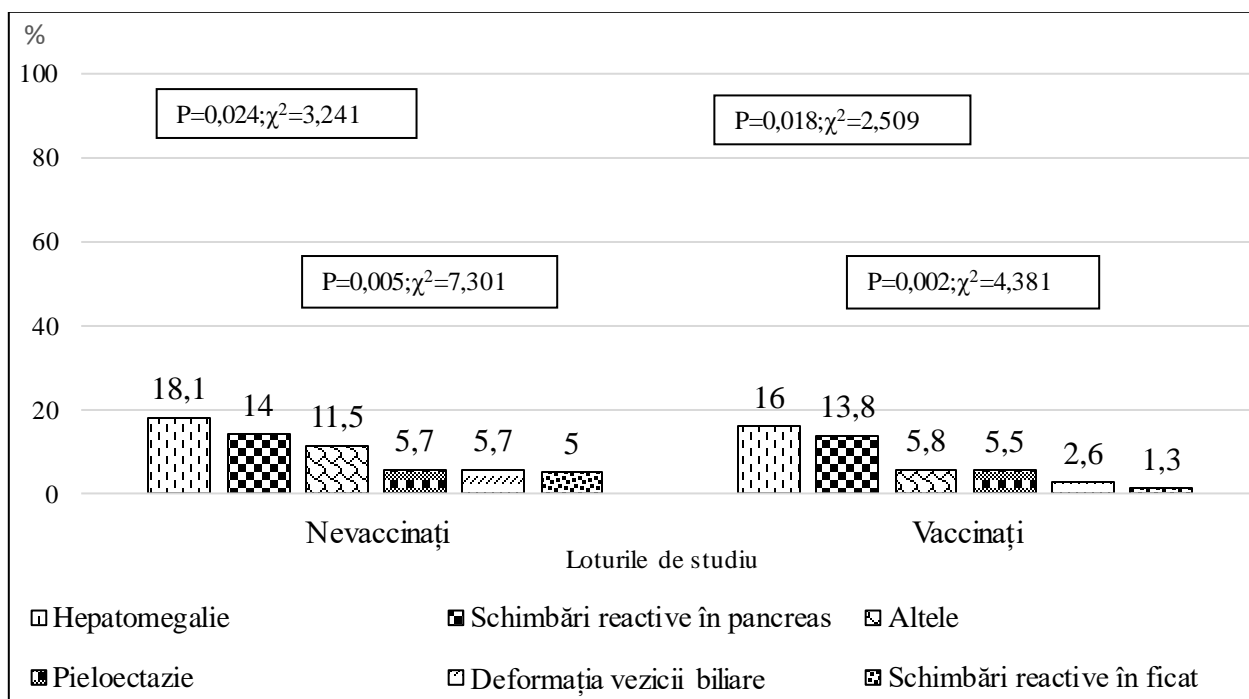


Figura 27. **Ponderea modificărilor patologice înregistrate la ultrasonografia organelor interne abdominale la pacienții din studiu**

Alte patologii (splenomegalie, rinichi dublu, rinichi unic ș.a.) s-au depistat în 11,5 % cazuri la nevaccinați vs 5,8 % - la copiii vaccinați. Mai mult de jumătate dintre copii vaccinați (55,0 %) nu au avut schimbări la ultrasonografia organelor interne abdominale, precum și la cea renală. Iar printre cei nevaccinați, această cotă a constituit 40,0 %.

Tabelul 17. **Rezultatele examenului ultrasonografic al organelor interne abdominale la sugarii investigați**

Rezultatul USG organelor interne abdominale	Nevaccinați (n=121), %	Vaccinați (n=72), %	X ²	P
Hepatomegalie	18,1	16,0	0,452	0,0231
Schimbări reactive în ficat	5,0	1,3	0,391	0,2017
Schimbări reactive în pancreas	14,0	13,8	1,280	0,0381
Deformația vezicii biliare	5,7	2,6	0,621	0,2974
Pieloectazie	5,7	5,5	3,721	0,0023
Altele	11,5	5,8	0,582	0,0489
Fără patologie	40,0	55,0	1,048	0,3891

Notă: USG – ultrasonografia, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație

La 35 de copii vaccinați din cei 72 și la 77 din cei 121 nevaccinați s-a efectuat neurosonografia. Astfel, pulsația venei cerebrale crescută s-a întâlnit în 60,2 % la copiii nevaccinați vs 41,4 % la copiii vaccinați.

Ventriculomegalie s-a constatat cu o frecvență mai mare de 6 ori la copiii nevaccinați față de cei vaccinați, constituind 12,9 % vs 2,8 %. Alte patologii (prezența pseudochisturilor, unor

formațiuni) s-au diagnosticat cu o frecvență dublă în lotul de bază, constituind 20,0 %, față de 10,3 % în lotul de control. Infecția cu rotavirusuri a decurs fără afectări ale sistemului nervos central la 16,6 % copiii nevaccinați și la 35,8 % din cei vaccinați (figura 28).

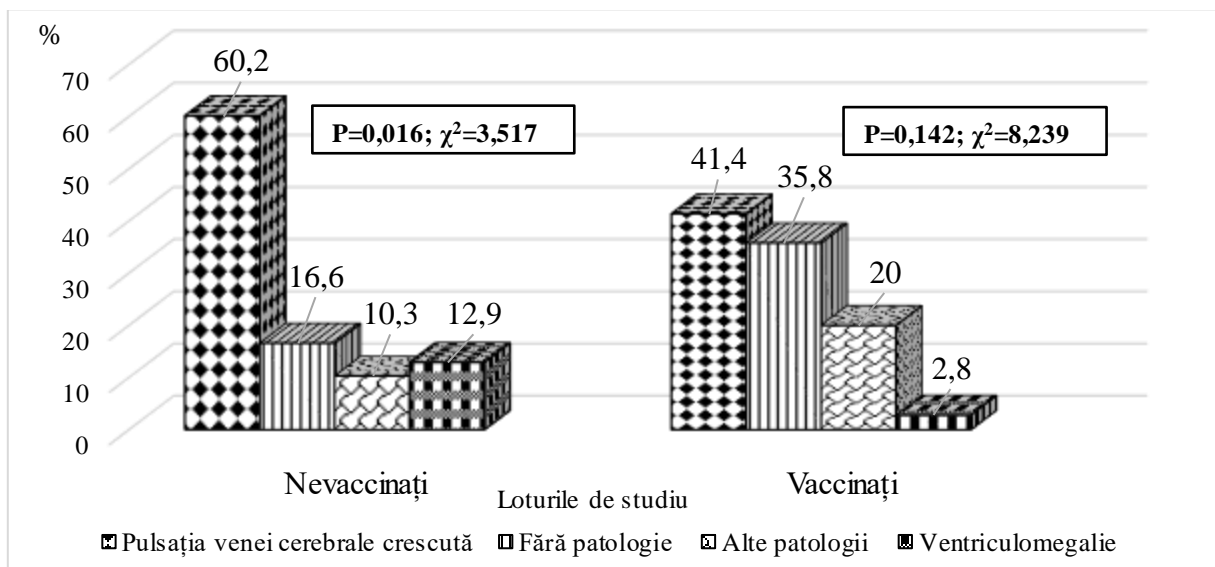


Figura 28. **Incidența patologiei secundare a sistemului nervos central la sugarii cu infecție cu rotavirusuri**

Electrocardiograma a fost efectuată la 15 de copii vaccinați și la 45 copii nevaccinați. După analiza rezultatelor obținute, s-a constatat că 80,1% copii din lotul de control au avut ritm sinusal regulat, tahicardie ($FCC > 120-150$ b/min), iar în lotul de bază numărul de cazuri a fost de 2 ori mai mic, constituind 40,0 %. Bradicardie ($FCC < 60$ b/min) s-a stabilit la doar 2,2 % copii din lotul martor, iar un ritm sinusal regulat, normal au avut 60,0 % copii din I lot și 17,7 % copii din lotul II (figura 29).

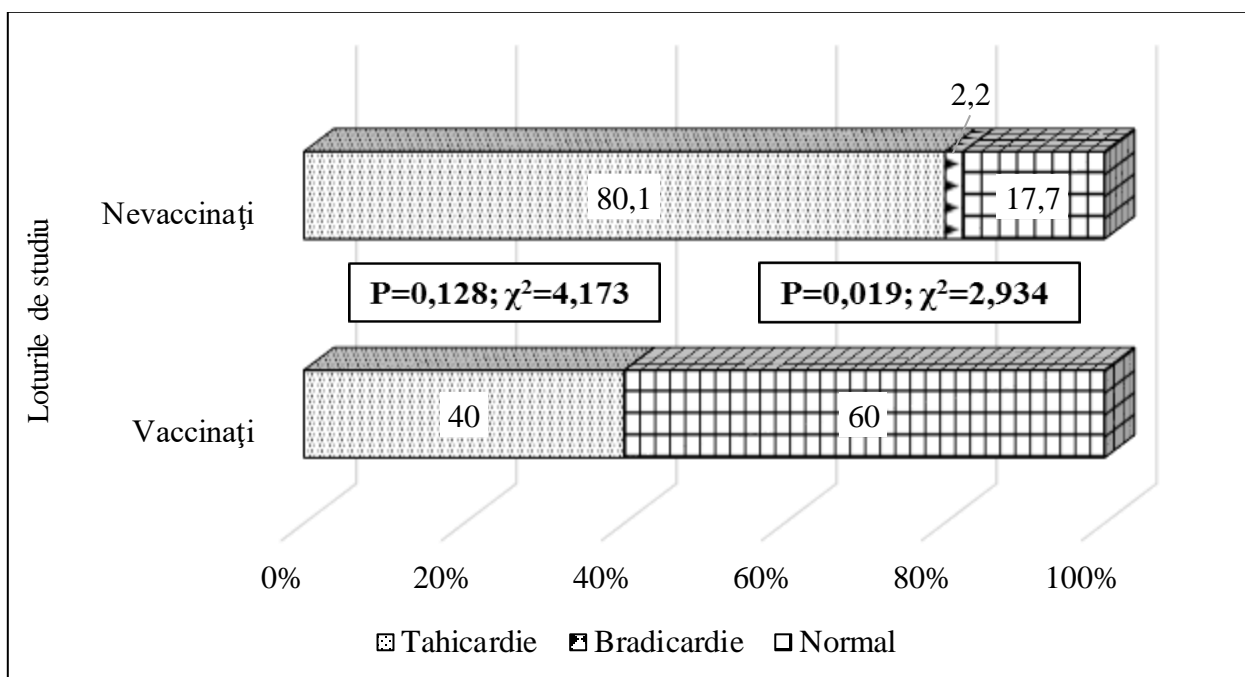


Figura 29. Manifestările ritmului cardiac la copiii incluși în studiu

Constatările manifestărilor radiologice la copiii cu infecție cu rotavirusuri au demonstrat rezultate variate. Astfel, în majoritatea cazurilor, atât la copiii nevaccinați, cât și la cei vaccinați pacienților li s-a confirmat radiologic diagnosticul de bronșită acută simplă (51,2 % vs 43,7 %). O frecvență crescută s-a atestat și pentru bronhopneumonia în focar, care a constituit în lotul martor 41,3%, iar în lotul de bază – 14,8 % cazuri (figura 30).

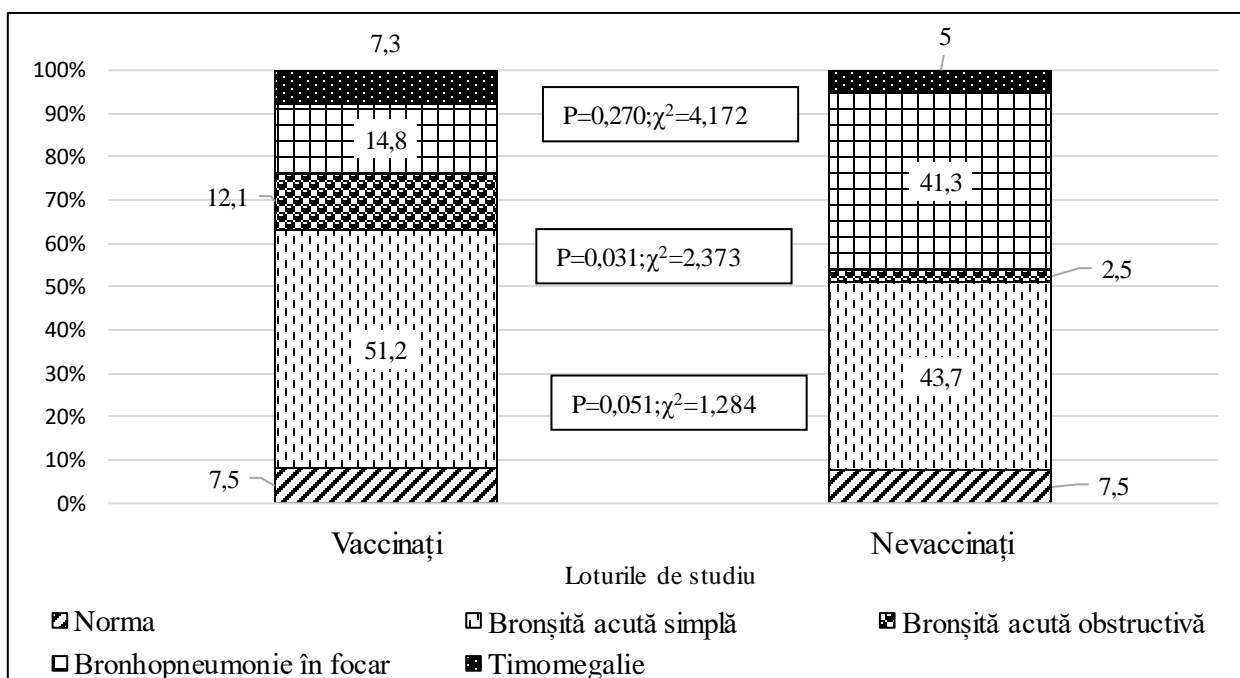


Figura 30. Distribuția pacienților din ambele loturi în funcție de patologia bronhopulmonară

Reacția timusului (timomegalie) s-a întâlnit în 5,0 % cazuri la copiii nevaccinați și în 7,3 % cazuri la cei vaccinați. Bronșită acută obstructivă a fost diagnosticată în 2,5 % cazuri la cei nevaccinați, în lotul de bază această diagnoză radiologică fiind destul de mare – 12,1 %.

În lotul copiilor nevaccinați s-au identificat doar 7,5 % cazuri unde la radiografia cutiei toracice nu a indicat schimbări patologice, iar la copiii vaccinați numărul copiilor sănătoși s-a dublat, constituind 14,6 %.

În baza analizei acestor modificări clinice și biologice noi am conturat un „profil“ al pacientului cu diaree rotavirală în funcție de statutul vaccinal al acestuia (tabelul 18).

Tabelul 18. „Profilul“ pacientului cu gastroenterită cauzată de rotavirusuri raportat la statutul vaccinal al acestuia

Statut vaccinal	Nevaccinat	Vaccinat	X ²	P
Vârsta medie (luni)	7,4±0,26	4,8±0,32	1.243	0.0017
Sexul	masculin	masculin	2.413	0.0025
Luna diagnosticului	februarie	februarie	0.023	0.2017
Diaree apoasă	≥6 scaune/zi	4-5 scaune/zi	2,153	0.0049
Vome	≥5 ori /zi	2-4 vome /zi	0.524	0.1628
Febră	38,5-38,9° C	37,1-38,4° C	6.318	0.0031
SDA	medie și severă	ușoară	1.482	0.0308
Transaminazele ↑	57,8%	37,5%	3.181	0.0528
Acetonurie	ușoară(+)	medie(++)	1.359	0.0001
Rehidratarea	≥72 ore	≤24 ore	0.139	0.3551

Notă: SDA – sindrom de deshidratare acută, X – criteriu csi pătrat; P – prag de semnificație

Așadar, „profilul“ pacientului nevaccinat cu infecție cu rotavirusuri este: copil cu vârsta medie de 7,4 luni, frecvent de genul masculin, cu vârful răspândirii sezoniere a bolii în luna februarie (22,3 %). Clinic, acesta a prezentat diaree apoasă cu mai mult de 6 scaune în zi, mai mult de 5 vome în 24 de ore, temperatură febrilă și SDA medie/severă. Paraclinic, el a prezentat transaminaze hepatice crescute în 57,8 %, o acetonurie ușoară și a necesitat rehidratare mai mult de 72 de ore.

Profilul pacientului vaccinat obținut în cercetarea noastră este mai favorabil manifestându-se clinic prin prezența a 4-5 scaune hidrice pe zi, 2-4 vome în 24 de ore, subfebrilitate și SDA ușoară. Paraclinic, în cazul lui transaminazele crescute au avut o frecvență de 37,5 %, a prezentat o acetonurie medie și necesitatea în rehidratare până la 24 de ore.

În baza particularităților clinice depistate și a scorului Vesikari calculat în cadrul studiului, am realizat un algoritm de diagnostic precoce al infecției rotvirale (figura 28). Investigațiile au arătat că sugarii cu infecție rotavirală au un scor Vesikari de grad sever (≥11 puncte), pe când

ceilalți sugari, au acumulat un punctaj Vesikari ce corespunde gradului ușor și mediu (<7 și respectiv, 7-10 puncte).

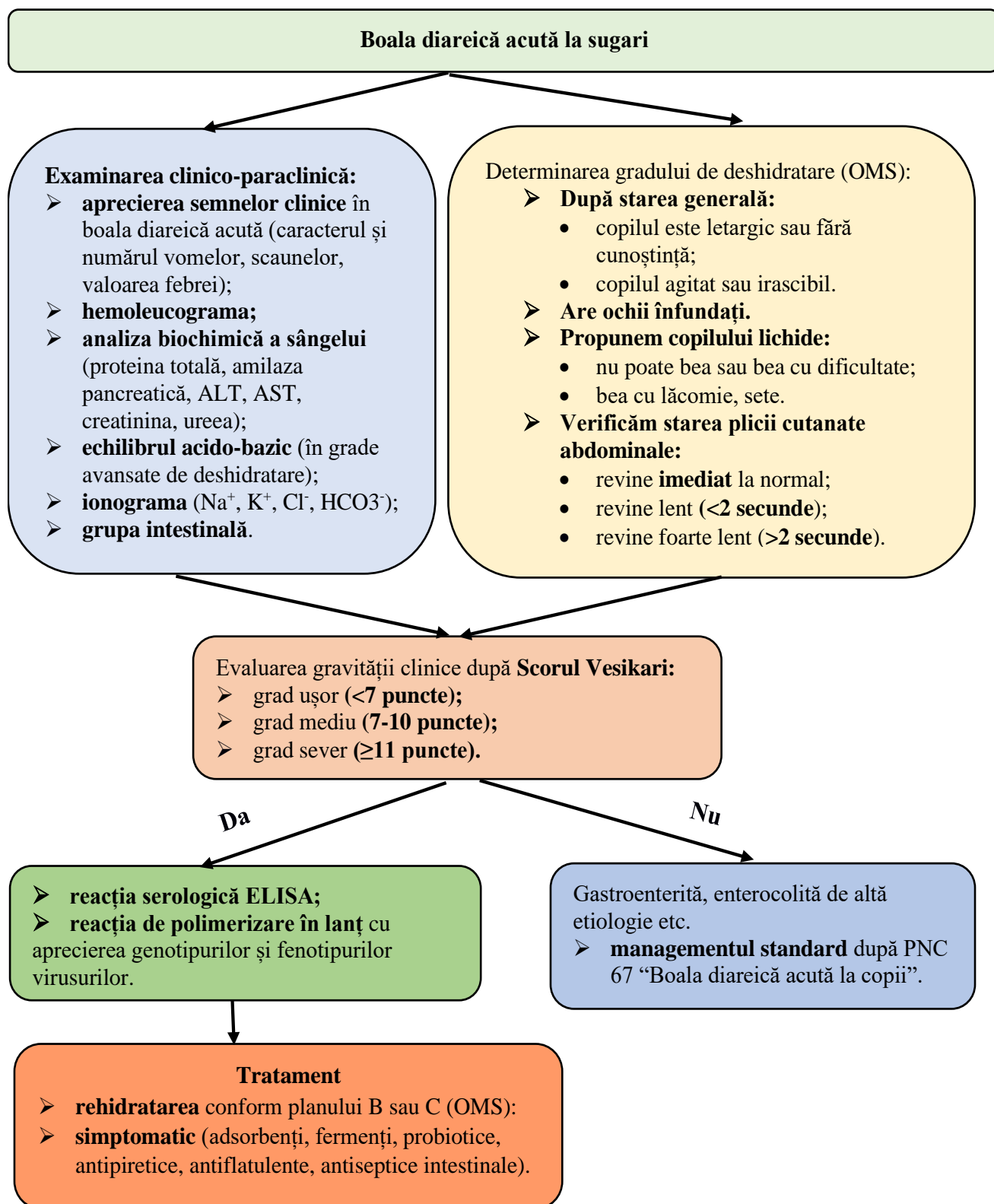


Figura 31. Algoritm de diagnostic precoce al infecției cu rotavirusuri la sugari

3.4. Specificități generale privind particularitățile clinico-paraclinice și epidemiologice ale infecției cu rotavirusuri la sugari

1. Infecția cu rotavirusuri manifestată prin diaree a fost identificată mai frecvent la sexul masculin și a prezentat un vârf de incidență în luna februarie, în ambele loturi. În lotul de control a predominat vârsta copiilor mai mare de 6 luni, iar în lotul de bază – sub 6 luni. 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.

2. În funcție de statutul vaccinal al sugariilor cu infecție cu rotavirusuri, dintre parametrii coprogramei la copiii nevaccinați au prezentat valoare statistic semnificativă: cantitățile mari de grăsimi neutre la 16,6 % copii ($p=0,0024$, $\chi^2=8,241$), leucocite >10 în c/v la 6,6 % ($p=0,025$, $\chi^2=,261$), 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.

3. Suferința hepatică manifestată prin creșterea transaminazei glutamico-oxal-acetică (TGO) și a transaminazei glutamico-piruvică (TGP), a fost un element de prognostic nefavorabil care a condiționat o evoluție mai anevoioasă și de durată a gastroenterită rotavirală. Ea s-a constatat la 57,8 % sugari nevaccinați, comparativ cu sugarii vaccinați, la care acest indice a constituit 37,5 %.

4. “Profilul” pacientului cu diaree cauzată de rotavirusuri vaccinat este remarcabil mai favorabil decât al 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 evoluția mai ușoară a infecției cu rotavirusuri la sugari, prin stabilirea precoce a diagnosticului și inițierea tratamentului corespunzător.

4 CARACTERISTICILE ECHILIBRULUI ACIDO-BAZIC, A GENOTIPURILOR ROTAVIRALE ȘI STRUCTURA ETIOLOGICĂ A MIXT-INFECȚIEI CU ROTAVIRUSURI

4.1. Modificările echilibrului acido-bazic în infecția cu rotavirusuri la sugari

Modificările echilibrului acido-bazic în gastroenterita cauzată de rotavirusuri nu sunt elucidate pe deplin, existând multe informații controversate. În cadrul studiului de față, copiii sugari cu infecție cu rotavirusuri au fost cercetați multilateral, inclusive parametrii ionogramei, echilibrului acido-bazic, lacuna anionică la copiii vaccinați și nevaccinați contra infecției cu rotavirusuri.

Monitorizând echilibrul acido-bazic, noi am reușit să demonstrăm gravitatea evoluției infecției cu rotavirusuri, stabilind tipul dereglărilor metabolice și necesitatea terapiei de rehidratare. Dintre copiii din cele 2 loturi de studiu au fost examinați câte 22 copii din fiecare lot cu modificări ale echilibrului acido-bazic.

La copiii nevaccinați s-a depistat o stare de acidoză metabolică, având media pH-ului sangvin de $7,28 \pm 0,87$, pe când, la cei vaccinați, valoarea medie a pH-ului s-a încadrat în limitele normale, fiind $7,42 \pm 1,25$ (tabelul 19).

Cel mai important ion extracelular este sodiul ce are o contribuție majoră în determinarea osmolarității serice. Sodiul, potasiul și calciul sunt elementele determinante pentru funcția neuromusculară, echilibrul acido-bazic, reacțiile chimice celulare și pentru transportul membranal [105].

Tabelul 19. Datele echilibrului acido-bazic în ambele loturi (valorile medii)

Indici Loturi	pH (7,35- 7,45)	Na ⁺ mmol/l (132-144)	K ⁺ mmol/l (3,6-4,8)	Ca ⁺⁺ mmol/l (2,20- 2,60)	Cl ⁻ mmol/l (96-105)	HCO ₃ ⁻ mmol/l (22-28)	BE ⁻ mmol/l (0±2)	AnGap (mEq/l) (16)
Navac- cinați	$7,28 \pm 0,87$	$137 \pm 0,12$	$3,8 \pm 0,96$	$2,0 \pm 1,32$	$108 \pm 1,14$	$17,8 \pm 0,35$	$-3,6 \pm 0,06$	$15,1 \pm 2,01$
Vacci- nați	$7,42 \pm 1,25$	$134 \pm 0,23$	$3,9 \pm 1,35$	$2,3 \pm 0,35$	$106 \pm 0,24$	$21,9 \pm 0,15$	$1,4 \pm 0,03$	$7,9 \pm 1,34$

Valoarea medie a sodiului la copiii din ambele loturi de studiu a fost în limitele normei, constituind $137 \pm 0,12$ mmol/l, în lotul copiilor nevaccinați, iar la cei vaccinați – $134 \pm 0,23$ mmol/l. Potasiul, de asemenea a avut valori normale în ambele loturi: la copiii nevaccinați – $3,8 \pm 0,96$ mmol/l, iar la cei vaccinați – $3,9 \pm 1,35$ mmol/l. În diareea osmotică (datorată malabsorbției de

glucide), gastroenteritele virale pierd lichide hipotone, ceea ce duce la menținerea natriului în limitele normei sau la creșterea acestuia.

Calciul a prezentat valori scăzute în lotul copiilor nevaccinați, media constituind $2,0 \pm 1,32$ mmol/l; la copiii vaccinați media calciului a fost de $2,3 \pm 0,35$ mmol/l.

Bicarbonatul (HCO_3^-) a avut valori scăzute: $17,8 \pm 0,35$ mmol/l la copiii nevaccinați și $21,9 \pm 0,15$ mmol/l la cei vaccinați.

BE (excesul de baze) – indică deficitul de baze când valoarea este negativă sau excesul de baze când valoarea este pozitivă. Rezultatele analizei echilibrului acido-bazic al pacienților din studiul nostru au evidențiat un deficit de baze în lotul II ($-3,6 \pm 0,06$ mmol/l) și un exces de baze în lotul I ($1,4 \pm 0,03$ mmol/l), în timp ce indicele normal este $-2 - 2$ mmol/l. Datele echilibrului acido-bazic sunt expuse în figura 32.

Lacuna anionică plasmatică (AnGap) reprezintă diferența dintre cationii și anionii determinați uzual în plasmă în grupele de studiu și de control.

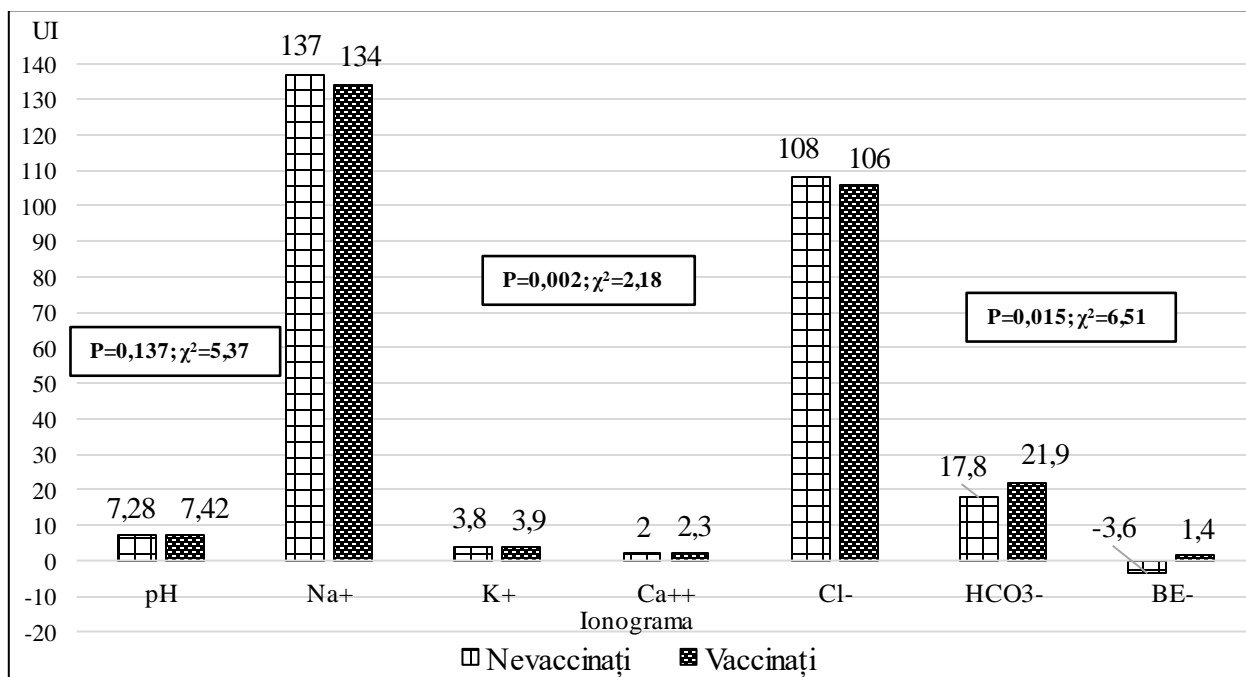


Figura 32. Indicii echilibrului acido-bazic în ambele loturi de studiu

Scăderea acestui indice este cauzată de stările hipoproteinemice (carență alimentară în proteine, diminuarea absorbției alimentelor, deficiența sintezei de protein) sau de pierderea de proteine și electroliți prin diaree acută. Acestui fenomen este prezent și diareea acută cauzată de infecția cu rotavirusuri la sugari.

Dereglările metabolice în infecția cu rotavirusuri la sugari pot fi cu lacuna anionică normală, adică până la 16 mEq/l, sau un nivel peste mEq/l. Dereglările metabolice la persoane cu lacuna

anionică normală se constată ca urmare a diareei și a altor stări patologice. Dereglările metabolice cu lacuna anionică mare apar ca rezultat al sindromului toxiinfecțios și al altor tipuri de intoxicații [106].

Pentru o analiză mai detaliată a devierilor echilibrului acido-bazic, care este esențial în stabilirea complicațiilor survenite în urma infecției cu rotavirusuri, ne-am propus să evaluăm corelația acestuia cu statutul vaccinal al copiilor sugari cu infecție cu rotavirusuri.

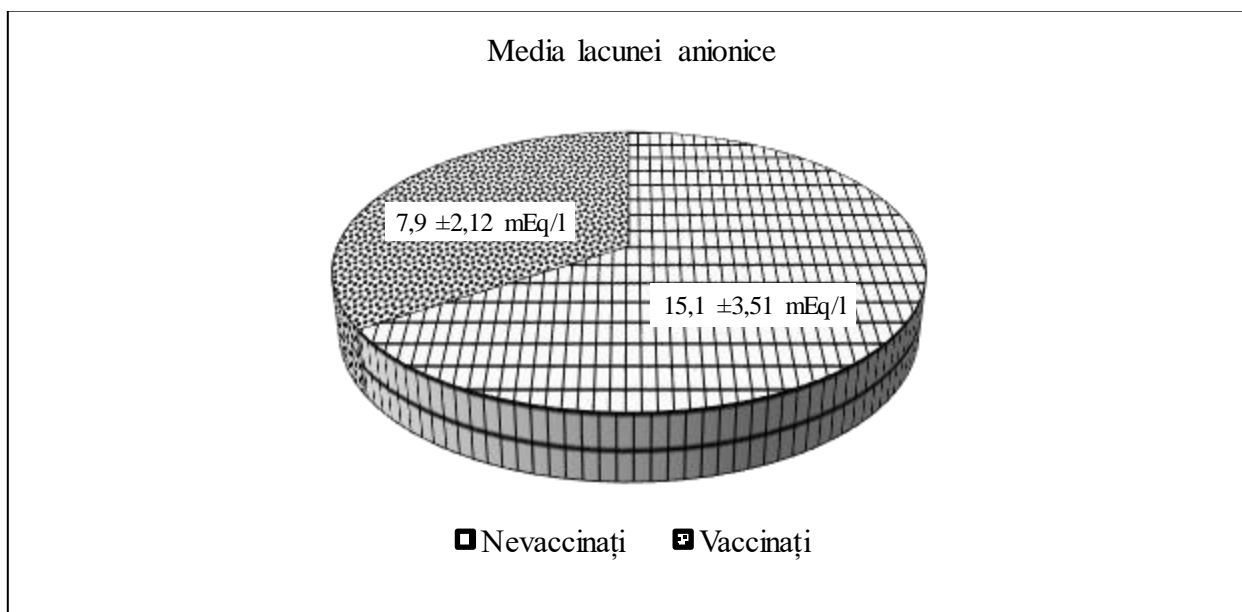


Figura 33. Valoarea medie a lacunei anionice în ambele loturi de studiu

Astfel, prin calculul lacunei anionice din echilibrul acido-bazic noi am stabilit tipul dereglării metabolice provocată de infecția cu rotavirusuri la sugari, fapt ulterior utilizat în ajustarea tratamentului deshidratării acestor copii.

Valoarea medie a lacunei anionice la sugarii nevaccinați cu infecție cu rotavirusuri era egală cu 15,1 mEq/l, în timp ce la sugarii cu infecție cu rotavirusuri vaccinați media lacunei anionice a constituit 7,9 mEq/l (figura 33).

Analiza a arătat că valoarea maximă a lacunei anionice, ce a depășit 16 mEq/l, se atestă 6,6 % copii nevaccinati, față de grupul de sugari vaccinați, la care lacuna anionică, cu valori maxime de 10,2 mEq/l, era prezentă în 3 cazuri. Calculul lacunei anionice conform formulei $(Na^{++} K^{+}) - (Cl^{-} + HCO_3^{-})$ este redat în figura 34.

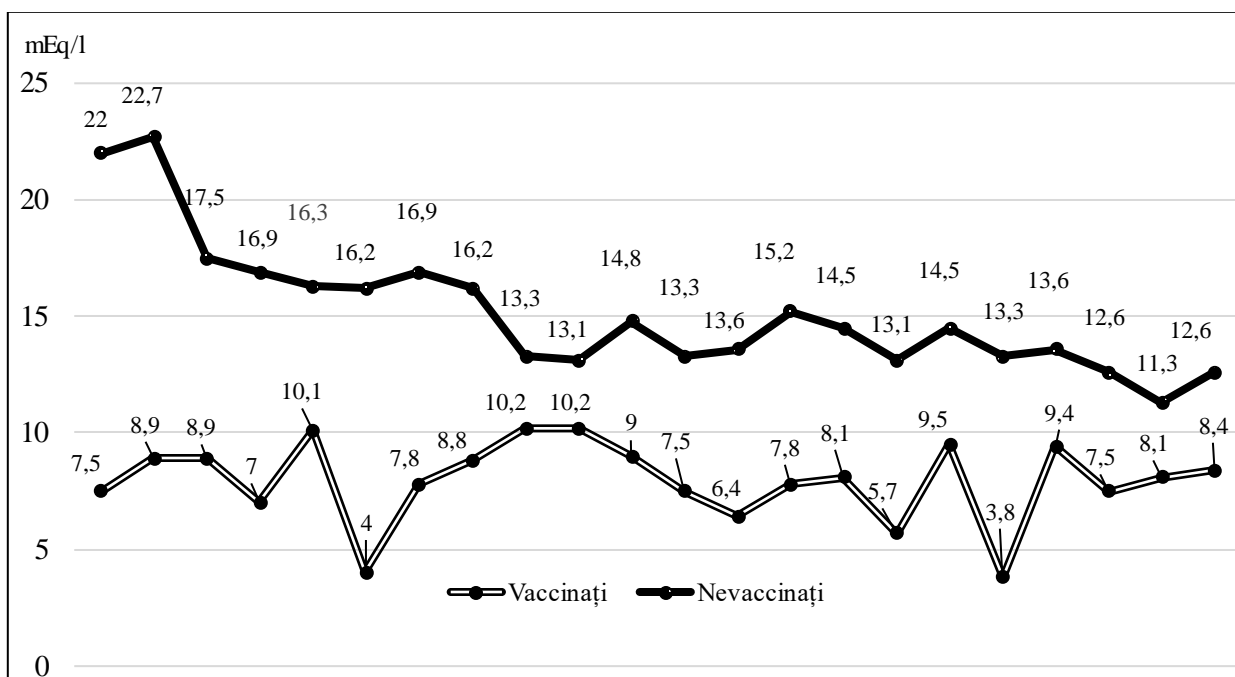


Figura 34. Valoarea lacunei anionice în ambele loturi de pacienți

În lotul II doar un copil a avut valoarea AnGap mai mică de 12 mEq/l. În lotul I însă, cea mai mare valoare a AnGap a fost 10,2 mEq/l și s-a constatat la 2 copii.

În ambele loturi, valorile mici ale lacunei anionice s-au dovedit a fi statistic neveridice. Deci, aceste valori nu sunt caracteristice pentru copiii cu infecție cu rotavirusuri până la 1 an.

4.2. Structura etiologică a mixt-infecției cu rotavirusuri în loturile de studiu

Din cei 37 de copiii cu infecție viral-bacteriană nevaccinați agenții patogeni depistați mai frecvent au fost *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* și *Citrobacter freundii*.

Klebsiella pneumoniae, *Escherichia coli* și alți membri ai familiei *Enterobacteriaceae* sunt agenți patogeni umani obișnuiți care au dobândit o rezistență largă la antibiotice, ceea ce face ca infecția să fie tratată de unele tulpini [109]. Distrugerea microbiotei normale intestinale de către antibiotice permite acestor bacterii condiționat patogene să se extindă în cantități mari în colon, măbind semnificativ riscul de creștere a fluxului sangvin și generalizare a procesului inflamator.

Un aspect curios pe care l-am investigat este faptul că pacienții cu patologie gravă din ambele grupuri de studiu, nu răspundeau clinic la tratamentul de ajustare hidroelectrolitic. Drept urmare, am recurs la examinarea materialului biologic intestinal la grupa intestinală și a examenul bacteriologic al materiilor fecale cu determinarea sensibilității bacteriilor izolate.

Rezultatele au arătat că la 2/3 pacienți din ambele grupuri IRV a decurs fără asociere bacteriană. Astfel, în 73,6% cazuri la copiii vaccinați și în 69,4% la cei nevaccinați infecția

rotavirală a decurs fără asocierea altor bacterii. O floră bacteriană patologică s-a asociat în 30,6% cazuri la copiii nevaccinați și în 26,4% la cei vaccinați. Raportul mono- și mixt-infecției rotavirale în ambele loturi este redat în figura 35. În diverse publicații se prezintă date similar privind frecvența infecției cu rotavirusuri combinate cu bacterii condiționat patogene.

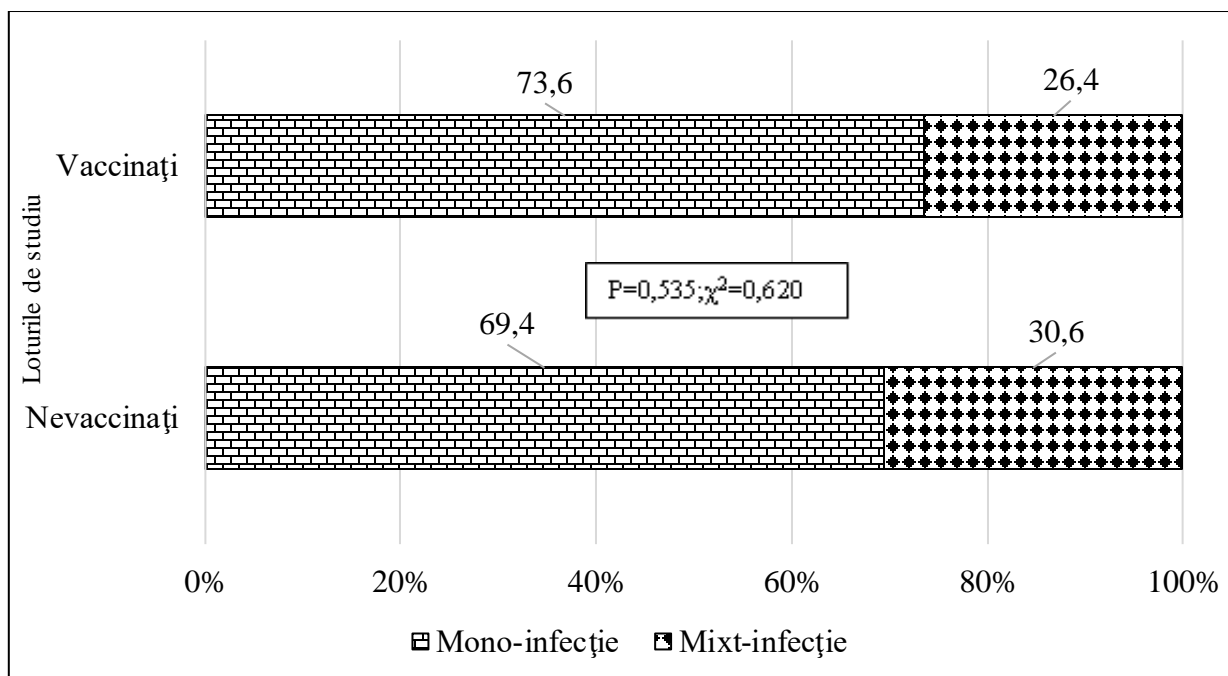


Figura 35. Raportul mono și mixtinfecției cu rotavirusuri la sugarii investigați

Flora bacteriană asociată depistată la pacienții din ambele loturi este destul de variată, fiind alcătuită din flora condiționat patogenă (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter freundii*, *Escherichia coli atipică h+*, *Klebsiella oxytoca*), și din cea patogenă.

Astfel, o combinație a rotavirusurilor cu *Klebsiella pneumoniae* și *Klebsiella oxytoca* s-a determinat la 24,3 % din copiii nevaccinați, în timp ce la cei vaccinați această combinație s-a întâlnit la 16% cazuri ($p=0,4780, \chi^2=0,504$).

În lotul I, cu un procentaj egal, situându-se pe I loc, s-au depistat *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* asociat cu alte bacterii gram (+) și *Escherichia coli*, constituind 21,0 %. Cel mai rar, a fost depistată *Klebsiella* asociată cu alte bacterii gram (+), constituind la copiii nevaccinați 2,7 %, iar la cei vaccinați 0 %. Structura etiologică a infecției rotavirale este redată în figura 36 și tabelul 20.

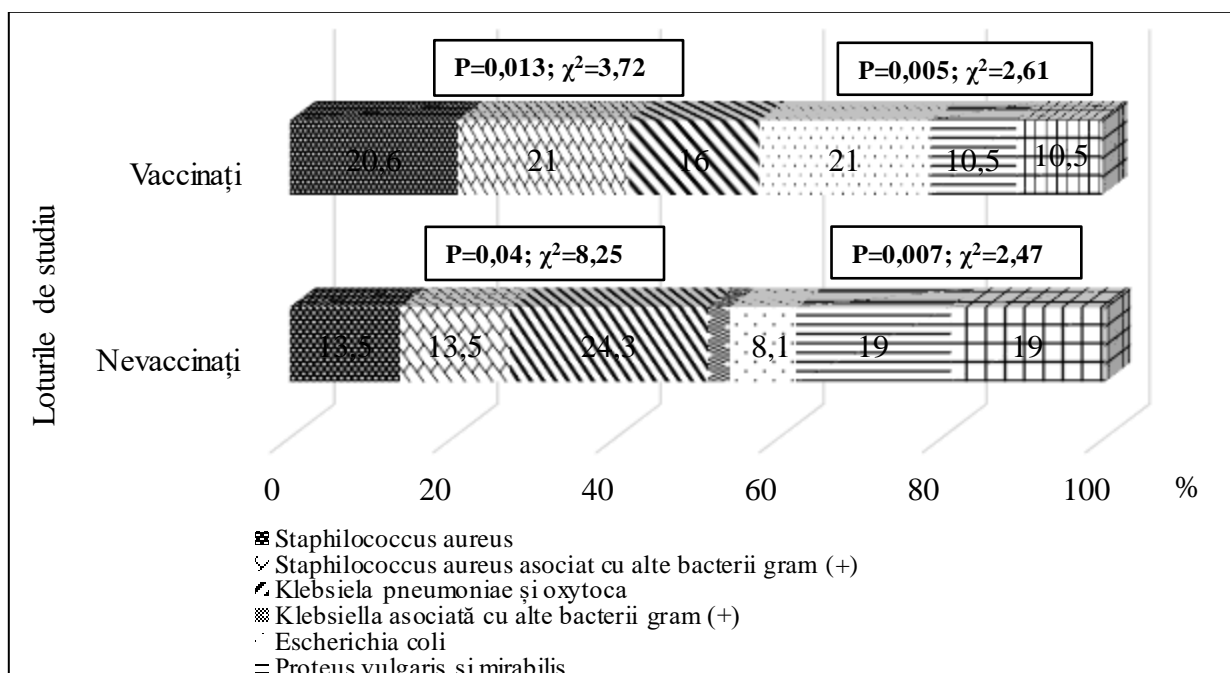


Figura 36. **Spectrul bacterian la copiii ambelor grupuri de studiu**

Pe locul II, după frecvență, s-a aflat combinația rotavirus + *Proteus mirabilis* și *Proteus vulgaris* – cu 19% cazuri în lotul II și 10,5% - în primul lot ($p=0,4169, \chi^2=0,659$). *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus aureus* asociat cu alte bacterii gram(+) în lotul II s-a asociat rotavirusurilor în procentaj egal, constituind 13,5% ($p=0,4730, \chi^2=0,515$), iar *Escherichia coli* - în 8,1% cazuri ($p=0,1705, \chi^2=1,879$). Alți agenți patogeni asociați infecției rotavirale s-au depistat în 19 % cazuri la copiii nevaccinați și în 10,5 % cazuri la cei vaccinați ($p=0,4169, \chi^2=0,659$).

Evoluția bolii la copiii cu mixt-infecție este mai gravă, generând sindrom toxiinfecțios și complicându-se cu deshidratare moderată și/sau severă în cele mai multe cazuri.

Tabelul 20. **Structura etiologică a mono și mixt-infecției intestinale la pacienții incluși în studiu**

Infecție	Nevaccinați	Vaccinați	X ²	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>	24,3%	16,0%	0,504	0,4780
<i>Klebsiella asociată cu alte bacterii gram(+)</i>	2,7%	0	0,467	0,4944
<i>Escherichia coli</i>	8,1%	21,0%	1,879	0,1705
<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
	19,0%	10,5%	0,659	0,4169

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

Analiza antibiogramii la copiii din studiu depistați cu rezistență la antibiotice a evidențiat că *Staphylococcus aureus* a fost mai sensibil la amoxicilină, *Klebsiella pneumoniae* – la chloramfenicol, *Proteus mirabilis* – la amoxicilină, cefixim și cefaclor, *Citrobacter freundii* – la ceftazidim (tabelul 21).

Tabelul 21. **Indicii sensibilității agenților patogeni conform din antibiogramii la copiii nevaccinați cu mixtinfecție (%)**

Agenții patogeni	Kl. pneum.	Kl. oxytoca	Pr. mirab.	Pr. vulg.	Esh. coli	Citr. freundii	Ps. aerog.	St. aureus
Antibiotice	6(16,1 %)	5(13,4%)	6 (16,1%)	3(8,0%)	3(8,0%)	6 (16,1%)	1(3,5%)	7(18,8%)
Amoxicilină		1(20,0%)	5(83,3%)			1(16,6%)		4(56,8%)
Amoxicilină+ Ac. clavulanic		1(20,0%)						
Cefazolină			1(16,6%)					2(28,4%)
Cefuroxim		1(20,0%)	1(16,6%)					
Cefixim	3(50,0%)	1(20,0%)	5(83,3%)	2(66,6%)	2(66,6%)	2(33,3%)		
Chloramfenicol	4(66,6%)	3(60,0%)	4(66,6%)	2(66,6%)	2(66,6%)	2(33,3%)		1(14,2%)
Ceftazidim	3(50,0%)	3(60,0%)	2(33,3%)			5(83,3%)		1(14,2%)
Cefotaxim	2(33,3%)	1(20,0%)	1(16,6%)		1(33,3%)	2(33,3%)		2(28,4%)
Cefaclor	2(33,3%)	2(40,0%)	6(100%)		1(33,3%)	1(16,6%)		
Ceftizoxim			2(33,3%)		1(33,3%)	2(33,3%)		2(28,4%)
Azytromicină								1(14,2%)
Claritromicină								1(14,2%)
Furazolidon								
Amykacină	1(16,6%)						1(100%)	
Ciprofloxacina							1(100%)	
Furazolidon	1(16,6%)							

Printre pacienții vaccinați, mixtinfecția a avut o incidență mai mică, astfel, din cei 19 copii la care s-au depistat bacterii condiționat patogene, în număr maxim a fost *Staphylococcus aureus* și *Klebsiella pneumoniae*.

Staphylococcus aureus a manifestat o sensibilitate mai bună la amoxicilină + acid clavulanic și la chloramfenicol. *Klebsiella pneumoniae* a fost mai sensibilă la ceftazidim, *Proteus mirabilis* – la cefixim și chloramfenicol, iar *Esh. Coli* – la amoxicilină, chloramfenicol și cefotaxim.

Tabelul 22. **Indicii sensibilității agenților patogeni conform antibioticogramei la copiii vaccinați cu mixtinfecție (%)**

Agenții patogeni Antibiotice	Kl. pneum. 6(31,5%)	Pr. mirab. 2(10,6%)	Pr. vulg. 1(5,4%)	Esh. Coli 4(21,0%)	St. Aureus 6(31,5%)
Amoxicilină		1(50,0%)		2(50,0%)	1(16,6%)
Amoxicilină + Ac. clavulanic	1(16,6%)			1(25,0%)	3(50,0%)
Cefazolină	1(16,6%)			1(25,0%)	
Cefixim	2(33,3%)	2(100%)	1(100%)	1(25,0%)	
Chloramfenicol	2(33,3%)	2(100%)	1(100%)	2(50,0%)	4(66,6%)
Ceftazidim	3(50,0%)				
Cefotaxim	2(33,3%)	1(50,0%)	1(100%)	2(50,0%)	1(16,6%)
Cefaclor	1(16,6%)	1(50,0%)		1(25,0%)	

4.3. Spectrul genotipic al infecției cu rotavirusuri la sugarii vaccinați și nevaccinați

Investigațiile molecular-genetice le-am 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 cu rotavirusuri.

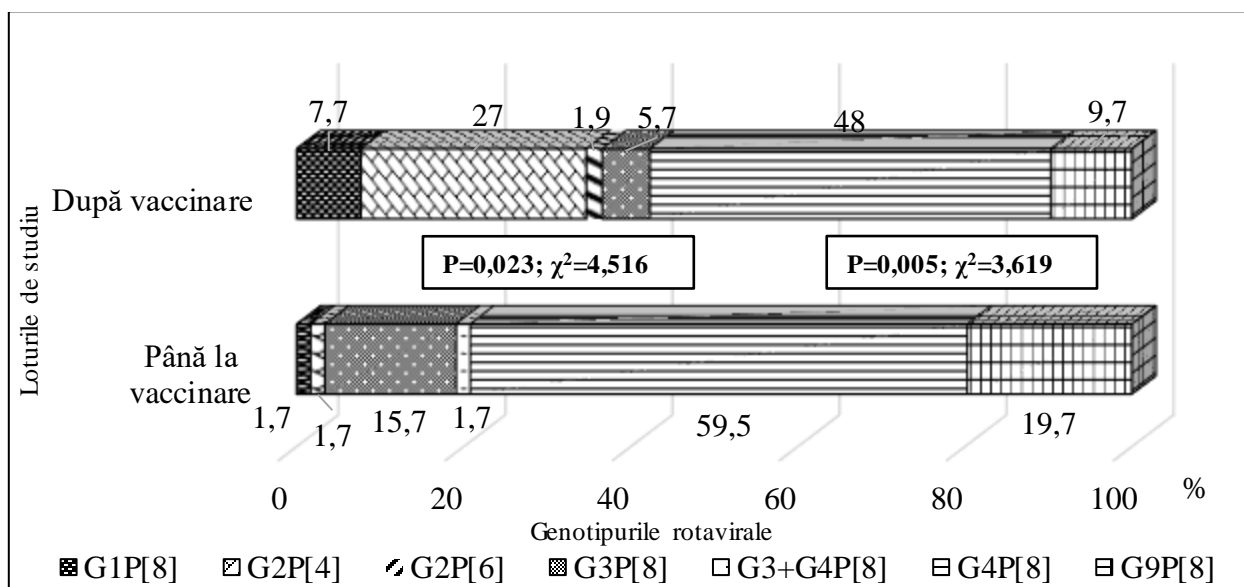


Figura 37. **Evaluarea varietății și frecvenței genotipurilor rotavirusurilor la pacienții investigați, până și după vaccinare (%)**

În lotul II, pe primul loc ca frecvență s-a situat genotipul G4 [P8], constituind 59,5% ($p=0.2310, \chi^2=1.435$), pe locul doi s-a plasat G9 P[8] cu 19,7% ($p=0.1453, \chi^2=2.121$), fiind urmat de G3 P[8] cu 15,7% ($p=0.0962, \chi^2=2.768$). Celelalte 3 genotipuri atestate la copiii nevaccinați –

G1 P[8] ($p=0.1356$, $\chi^2=2.228$), G2 P[4] ($p=0.0001$, $\chi^2=14.525$) și G3+G4P[8] ($p=0.3886$, $\chi^2=0.743$), au constituit câte 1,7% dintre cazuri ($p=0.0001$, $\chi^2=14.525$).

În lotul copiilor vaccinați a predominat genotipul G4 P[8] cu 48% ($p=0.2310$, $\chi^2=1.435$), celelalte rezultate inversându-se. Astfel, 27% au revenit genotipului G2 P[4] ($p=0.0001$, $\chi^2=14.525$), 9,7% - G9 P[8] ($p=0.1453$, $\chi^2=2.121$), G1 P[8] a avut o frecvență de 7,7% ($p=0.1356$, $\chi^2=2.228$), iar G3 P[8] – de 5,7% ($p=0.0962$, $\chi^2=2.768$).

Studiind frecvența genotipurilor identificate la pacienții cu infecție rotavirală în perioada prevaccinală, am stabilit că cele mai frecvent întâlnite genotipuri erau G4P[8], G3 P[8] și G9P[8]. În perioada postvaccinală frecvența acestora a scăzut, pe primul loc situându-se genotipurile G2 P[4] și G4 P[8]. Incidența genotipurilor identificate la pacienții cu infecție rotavirală până la și după vaccinare este prezentată în figura 37 și tabelul 23. Rezultatele obținute au evidențiat predominarea genotipurilor G4P[8]; G9P[8]; G3P[8] la copiii nevaccinați și a genotipurilor G4P[8]; G2P[4] și G1P[8] la cei vaccinați.

Tabelul 23. Genotipurile rotavirusurilor identificate la pacienții investigați, până și după vaccinare

Genotip	Vaccinați(n=72)	Nevaccinați(n=121)	X ²	P	CI 95.5%
G1P[8]	5 (7,7%)	2 (1,7%)	2.228	0.1356	2.8361 to 16.5773
G2P[4]	20 (27,0%)	2 (1,7%)	14.525	0.0001	12.6613 to 38.7074
G2P[6]	2 (1,9%)	0	0.919	0.3377	-4.7888 to 9.9851
G3P[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
G4P[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

Analizând simptomatologia clinică a pacienților cu infecție cu rotavirusuri în raport cu genotipul virusului, am observat că o evoluție mai gravă era prezentă la copiii la care s-a depistat genotipul G4P[8], pe locul II situându-se cei cu G9P[8]. Starea gravă a acestor pacienți s-a manifestat prin scaune lichide în 90,0 % cazuri, vome – 50,0 % și febră – peste 50,0 % cazuri.

Pe locul III după gravitate s-a aflat genotipul G2P[4], în cazul căruia, printre simptome, au prevalat scaunele lichide – 73%, urmate de dureri abdominale – 48%, apoi febra și vomele cu 34% și, respectiv, 26% cazuri.

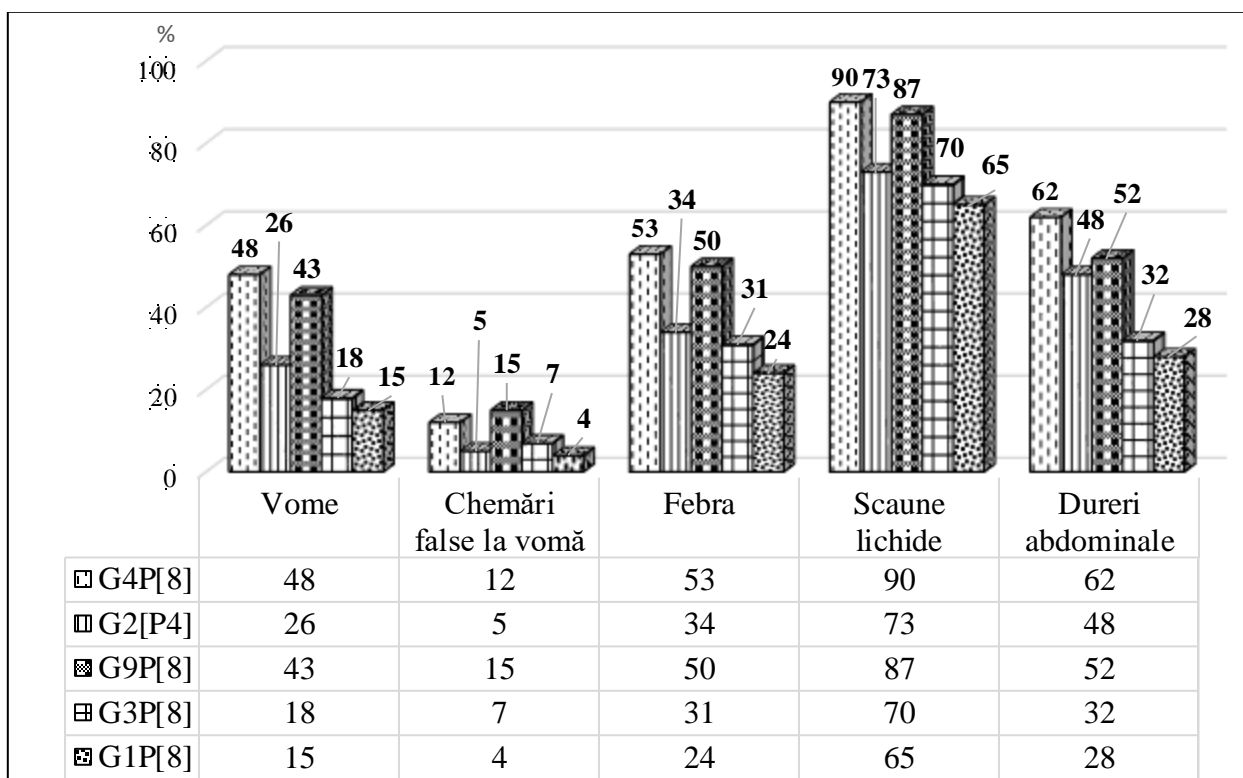


Figura 38. Caracteristica simptomatologiei clinice în funcție de genotipul rotaviral

Sindromul de deshidratare acută, în raport cu genotipurile rotavirale, prezenta aceeași frecvență. Printre cei 83 copii cu deshidratare medie și severă, ponderea maximă s-a atestat la copiii cu genotipul G4P[8], constituind puțin peste jumătate – 52 %, pe locul II s-a situat G9P[8] cu 28% cazuri. Aceste genotipuri erau urmate de G2P[4] și G3P[8], cu 12% și, respectiv, 5% cazuri (figura 39).

Analizând genotipurile rotavirale care au circulat pe parcursul anilor 2012-2016 în Republica Moldova, observăm că, în anii 2012-2014, locul I l-a ocupat genotipul G4P[8], fiind urmat de G9P[8].

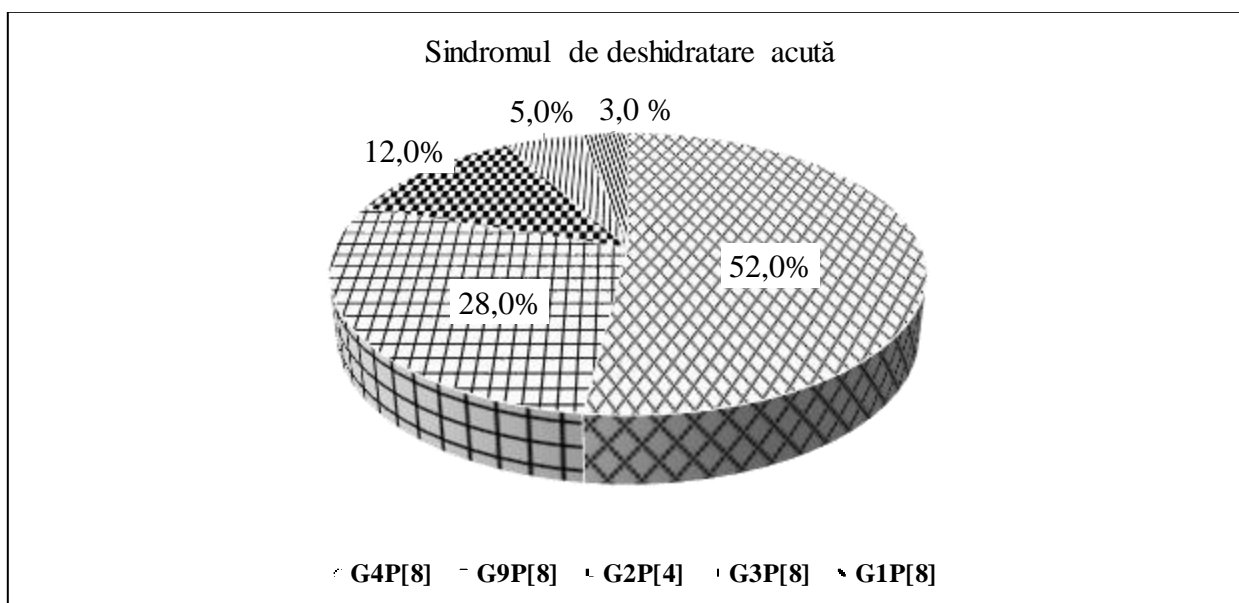


Figura 39. Sindromul de deshidratare acută în raport cu genotipurile rotavirale la copiii din studiu

În anul 2013 s-a înregistrat și G3P[8], care în 2014 și 2015 lipsea, fiind depistat din nou în 2016 cu o frecvență de 20,0 % cazuri. Dacă la copiii nevaccinați G4P[8] s-a întâlnit cu o frecvență mai mare de 80,0 %, atunci la copiii vaccinați acest genotip avea o cotă de 2 ori mai mică. G2P[4] în anul 2014 s-a înregistrat cu o frecvență de 20%, în 2015 acest genotip s-a triplat, ca în anul 2016 să dispară în totalitate. Astfel, dacă în perioada prevaccinală s-au determinat 3 genotipuri: G1P[8], G9P[8] și G4P[8], mai mult de 80,0 % constituind G4P[8], atunci, în perioada postvaccinală, varietatea genotipică a rotavirusurilor întâlnite comparative cu anul 2012 s-a modificat (figura 40).

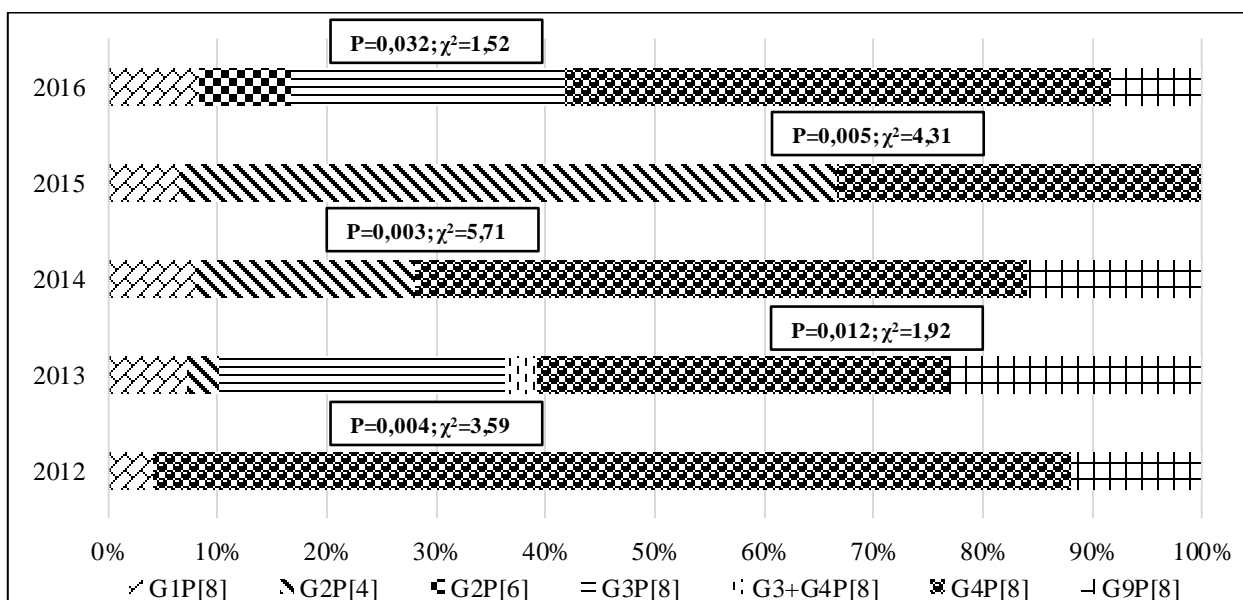


Figura 40. Dinamica genotipurilor în infecția cu rotavirusuri la sugari pe perioada anilor 2012-2016 în țară

Datele obținute în studiul nostru privind genotipul și fenotipul virusurilor au fost utilizate ca bază științifică în selectarea vaccinului antirotaviral introdus în Programul Național de Imunizări. Vaccinul Rotarix are o eficacitate sporită asupra mai multor genotipuri rotavirale circulante: G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8] și G9P[8]. Republica Moldova a fost una dintre primele țări a Regiunii Europene a OMS [18, 29] care a introdus vaccinarea împotriva rotavirusurilor în programul său de imunizare de rutină la copil. Aceste rezultate indică în mod constant un impact profund al programului asupra bolii cu rotavirusuri la copiii mici din republică.

Pe parcursul cercetării, am observat că la copiii cu infecție cu rotavirusuri, în urma efectuării echilibrului acido-bazic și calculului lacunei anionice, rezultatul s-a dovedit a fi mai mare de 12 mEq/l. Acest fapt demonstrează că pacienții în cauză au avut acidoză metabolică cu lacuna anionică mare, ceea ce denotă prezența unei infecții virale cu sindrom toxiinfecțios pronunțat și o stare generală gravă. Astfel, după examinarea clinică, investigațiile paraclinice, aprecierea semnelor de deshidratare (conform OMS), se recomandă a analiza rezultatul echilibrului acido-bazic, a calcula lacuna anionică și a stabili tipul dereglărilor metabolice. Stabilind corect tipul dereglărilor metabolice, este posibilă suspectarea unei etiologii virale a gastroenteritei sau enterocolitei la sugari cu ajustarea conduitei medicale în infecția cu rotavirusuri.

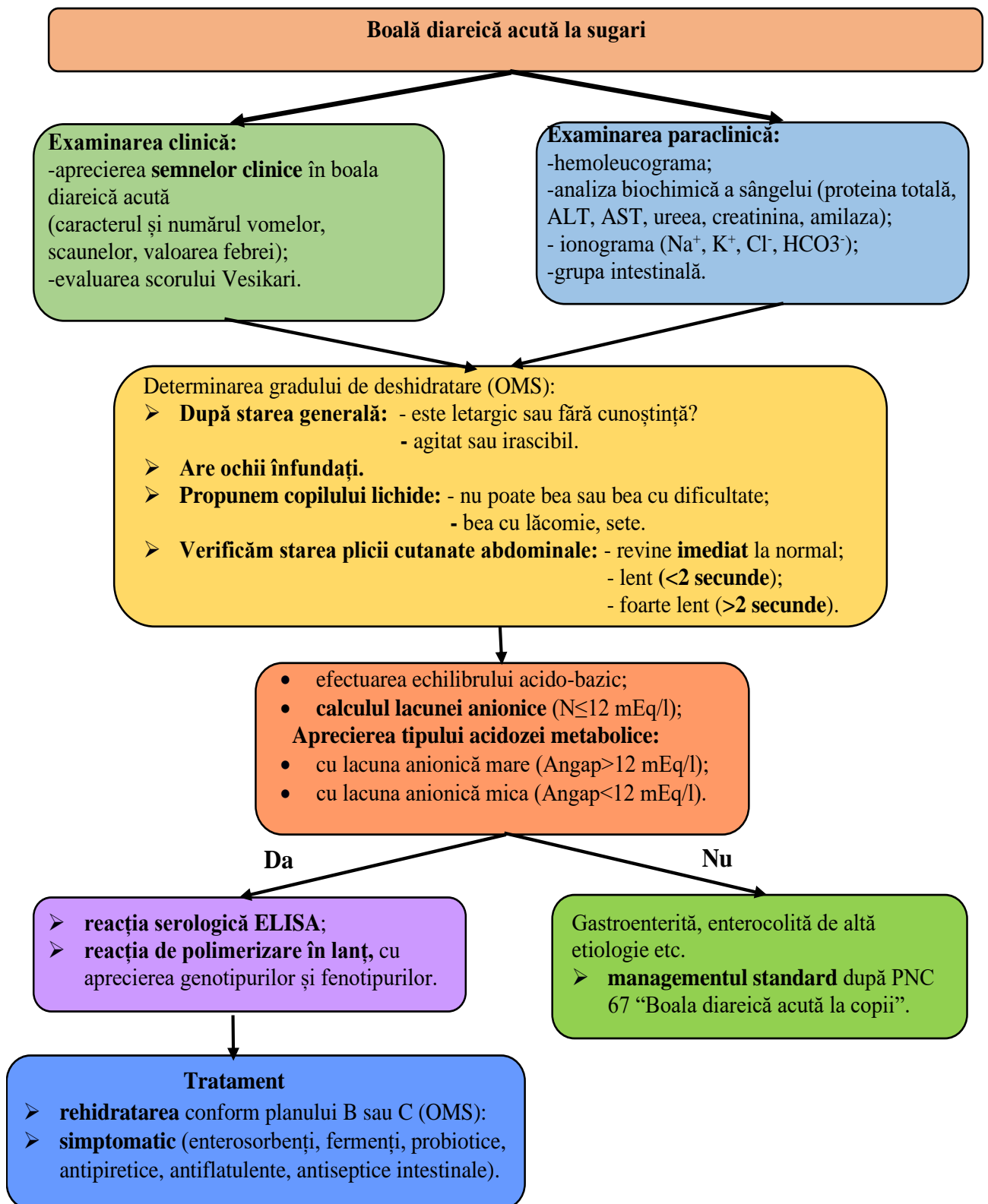


Figura 41. Algoritmul de diagnostic diferențial al infecției cu rotavirusuri la sugari

4.4. Note de sinteză referitoare la particularitățile metabolice, genotipice și ale microflorei patogene în infecția cu rotavirusuri la sugarii din studiu

1. Conform rezultatelor studiului, dereglările echilibrului acido-bazic sunt mai pronunțate la copiii nevaccinați, comparativ cu cei vaccinați. Acidoza metabolică cu lacuna anionică mare (>16 mEq/l) s-a înregistrat la 6,6% copii nevaccinați ($p=0.0435$, $\chi^2=0,7431$), pe când la copiii vaccinați acest parametru nu a depășit valoarea maximă a normei la nici unul dintre pacienții acestui lot.

2. În funcție de suprainfecția bacteriană la copii cu infecție cu rotavirusuri, s-a constatat că cei mai frecvenți agenți condiționați patogeni sunt *Kl. Pneumoniae* ($p=0,478$, $\chi^2=0,504$), *Staphiloccocus Aureus* ($p=0,473$, $\chi^2=0,515$), *Proteus vulgaris* ($p=0,1705$, $\chi^2=1,879$), *Pseudomonas aeruginosae* ($p=0,4169$, $\chi^2=0,659$), *Citrobacter Freundii* ($p=0,4169$, $\chi^2=0,659$), având o rezistență la antibiotice destul de variată. Mixtinfecția intestinală la copiii nevaccinați a depășit frecvența acesteia la copiii vaccinați, constituind 30,6% cazuri.

3. Evidențierea genotipurilor în perioada pre- și postvaccinală efectuată prin reacția de amplificare genică PCR, a demonstrat modificarea tulpinilor rotavirale circulante în țară. Datorită inițierii vaccinării sugarilor contra infecției cu rotavirusuri, frecvența genotipurilor G3, G4 și G9 a scăzut.

4. Datele cercetărilor noastre au fost utilizate în selectarea vaccinului rotaviral, conform genotipului și fenotipului mai des întâlnit în țară. Aceste rezultatele au reconfirmat necesitatea implementării vaccinului Rotarix ce conține genotipurile G4, G3, G9 în Programul Național de Imunizări.

CONCLUZII GENERALE

1. Conform studiului clinico-epidemiologic ponderea de vârf a infecției cu rotavirusuri a fost identificată în luna februarie, în ambele loturi de studiu pe parcursul perioadei iarnă-primăvară. Infecția cu rotavirusuri mai frecvent se manifestă la copii de gen masculin cu vârsta mai mare de 6 luni. Evoluția clinică (medie, gravă și foarte gravă) a infecției cu rotavirusuri din studiu s-a dovedit a fi în corelație directă cu genotipurile virusurilor rotavirale identificate la copiii sugari: G4P[8], G9P[8], G2P[4], G3P[8].

2. Identificarea și standartizarea polimorfismului manifestărilor clinice s-a realizat prin utilizarea scorului Vesikari, care a dovedit gradarea obiectivă a severității manifestărilor clinice. Entitățile grave și foarte grave în infecția cu rotavirusuri au o pondere de 2,85 ori mai mare în lotul celor nevaccinați față de lotul copiilor vaccinați ($p < 0,005$). Motivația manifestărilor clinice fiind argumentată dominant de G2P[4] la cei vaccinați, față de G3P[8] la cei nevaccinați.

3. Dereglările echilibrului acido-bazic ($\text{pH} < 7,35$, $\text{AnGap} > 16 \text{ mmol/l}$, $\text{HCO}_3^- < 22 \text{ mmol/l}$, anionii măsurabili deviați de la limitele normei) sunt mai pronunțate în lotul celor nevaccinați, comparativ cu lotul de bază ($p < 0,002$, $\chi^2 = 1,761$). Acidoza metabolică drept criteriu determinant în aprecierea severității evoluției clinice a infecției cu rotavirusuri a fost cu lacuna anionică semnificativ sporită ($> 16 \text{ mEq/l}$) la copiii nevaccinați ($p < 0,043$, $\chi^2 = 0,7431$) mai frecvent fiind determinate genotipurile G4P[8], G9P[8] și G3P[8], pe când la copiii vaccinați (G2P[4], G9P[8] și G4P[8]) valoarea maximă a fost în limitele normei ($\text{AnGap} \leq 12 \text{ mmol/l}$).

4. Parametrii coprogramei (valori crescute a leucocitelor, eritrocitelor, grăsimi neutre) identificați la copiii nevaccinați au fost statistic mai semnificativi în lotul martor ($p < 0,005$, $\chi^2 = 0,397$), ceea ce a argumentat amploarea procesului inflamator masiv la copiii nevaccinați comparativ cu cei vaccinați ($p = 0,315$, $\chi^2 = 1,273$). Creșterea nivelului transaminazelor (TGO și TGP) în grupul celor nevaccinați, a demonstrat un element nefavorabil de prognostic manifestat printr-o evoluție mai gravă și o durată de manifestare clinică mai mare a infecției cu rotavirusuri la sugari ($p < 0,026$).

5. Determinarea prin tehnici de biologie moleculară a genotipurilor circulante a infecției cu rotavirusuri (G4, G9, G3) în populația de copii sugari a servit dovadă argumentată științific, clinic și prin tehnici moderne alegerea, implementarea și confirmarea eficacității vaccinului Rotarix din Calendarul Național de Imunizări. Fapt confirmativ cu impact clinic în reducerea considerabilă a morbidității și severității infecției cu rotavirusuri la sugari (cu 40 %) prin gastroenterită la copiii vaccinați.

6. În Republica Moldova sistemul de supraveghere sentinelă în infecția cu rotavirusuri s-a implementat cu evaluarea dinamică a tulpinilor dominante inițial G9 P[8]– 40% și G1 P[8] - 36%, care au determinat o morbiditate crescută cu forme clinice grave și foarte grave. În urma implementării vaccinului rotaviral și evaluării impactului măsurilor de supraveghere sentinelă s-a dovedit modificarea varietății genotipice cu prezența la sugari a tulpinilor dominante G2 P[4] – 60% și G4 P[8] – 40% și evoluția particularităților clinice prin diminuarea severității și morbidității prin infecția cu rotavirusuri la sugari.

RECOMANDĂRI

Pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al infecției cu rotavirusuri la sugari recomandăm:

I La nivel național

1. Elaborarea și implementarea Protocolului Clinic Național „Infecția cu rotavirusuri la sugari (Seminarul Științific de Profil Pediatrie și neonatologie din 5 martie 2020).

II Pentru asistența medicală primară (medici de familie, pediatri și gastroenterologi pediatri)

1. Se vor valorifica recomandările Protocolului ce vizează infecția cu rotavirusuri la sugari.
2. Pentru optimizarea managementului de diagnostic precoce al infecției cu rotavirusuri la sugari se recomandă implementarea algoritmului de diagnostic precoce Vesikari elaborate în baza semnelor clinice ce determină severitatea bolii.

III Pentru asistența medicală spitalicească specializată (secțiile de boli diareice acute la sugari).

1. Evaluarea clinică și paraclinică multidisciplinară a copiilor cu boală diareică acută, efectuarea diagnosticului diferențial al infecției cu rotavirusuri prin stabilirea tipului de acidoză metabolică evaluând lacuna anionică.

Bibliografie:

1. Anca IA, Furtunescu FL, Plesca DO, Streinu-Cercel AE, Rugina SR. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *GERMS*. 2014;4(2):30-40. Disponibil la: doi: 10.11599/germs.2014.1053.
2. Surajudeen AJ, Chijioke UA, Olabode VR, Jim MB. Incidence of rotavirus infection in children with gastroenteritis attending Jos university teaching hospital, Nigeria. *Virologia Journal*. 2011; 8: 233. Disponibil la: doi:10.1186/1743-422X-8-233.
3. Sanderson CE et al. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region. *Report to WHO / IVB*. 2011. Disponibil la: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/.
4. World Health Organization estimate for January 2012. Disponibil la: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html.
5. World Health Organization Geneva. *Organisation mondiale de la Santé Genève*. 2008; No 47, p. 421-425.
6. Ogilvie IK, Khoury HY, El Khoury AC, Goetghebeur MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2011;7(5):523-33.
7. Lesanu GE, Becheanu CA, Vlad RM, Pacurar DV, Tincu IF, Smadeanu RE. Clinical characteristics of rotavirus diarrhea in hospitalized Romanian infants. *Pediatrics Infectious Diseases Journal*. 2013;32:89-91.
8. Joshua GE, Betty MD, Patrick OR, George OA, Carlene SF, James NT. Rotavirus prevalence and seasonal distribution post vaccine introduction in Nairobi county Kenya. *The Pan African Medical Journal*. 2019; 33: 269. Disponibil la: doi: 0.11604/pamj. 2019.33.269.18203.
9. Mateusz HA, Chandresh NL et al. Global Review of the Age Distribution of rotavirus disease in children aged < 5 years before the introduction of rotavirus vaccination. *Clinical Infectious Diseases, Review of Rotavirus in Children CID*. 2019; 46:261. Disponibil la: doi:110.1093/cid/ciz060.
10. Platts-Mills JA, Babji SE, Bodhidatta LU et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health*. 2015; 3:e564-75.
11. Mohamed NF. Rotavirus gastroenteritis among hospitalized children under 5 years of age in the Middle Eastern and North African Region: a review. *Eastern Mediterranean Health Journal*. 2018; p. 424-426. Disponibil la: <https://doi.org/10.26719/emhj.18.054>.
12. Howidi M, Balhaj G, Haseen H, Gopala K et al. Burden and genotyping of rotavirus disease in the United Arab Emirates. *Human Vaccin Immunotherapeutic Journal*. 2014;10:2284-89.
13. Benhafid M, Rguig A, Trivedi T, Elqazoui M, Teleb N, Mouane N et al. Monitoring of rotavirus vaccination in Morocco: establishing the baseline burden of rotavirus disease. 2012; 30 (46): 6515 – 20. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.08>.
14. El Qazoui M, Oumzil H, Baassi L, El Omari N, Sadki K, Amzazi S et al. Rotavirus and norovirus infections among acute gastroenteritis children in Morocco. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):300. Disponibil la: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2334-14-300>.
15. Tayeb HT, Balkhy HH, Aljuhani SM, Elbanyan E, Alalola S, Alshaalan M. Increased prevalence of rotavirus among children associated gastroenteritis in Riyadh Saudi Arabia. *Virologia Journal*. 2011;8:548-231.
16. Aly M, Al Khairy A, Al Johani S, Balkhy H. Unusual rotavirus genotypes among children with acute diarrhea in Saudi Arabia. *BMC Infectious Diseases*. 2015;15:192.

17. Modarres S, Rahbarimanesh AA, Edalat R, Sohrabi A, Modarres S, Gomari H et al. Human Rotavirus Genotypes Detection among Hospitalized Children, A study in Tehran, Iran. *Arch Iran Med.* 2011;14:39–45.
18. Mousavi Nasab SD, Sabahi F, Makvandi M, Mirab Samiee S, Nadji SA, Ravanshad M. Epidemiology of Rotavirus-Norovirus Co-Infection and Determination of Norovirus Genogrouping among Children with Acute Gastroenteritis in Tehran, Iran. *Iran Biomed Journal.* 2016;20:280–6.
19. Durmaz R, Kalaycioglu AT, Acar S, Bakkaloglu Z, Karagoz A, Korukluoglu G et al. Turkish Rotavirus Surveillance Network: Prevalence of rotavirus genotypes in children younger than 5 years of age before the introduction of a universal rotavirus vaccination program: report of rotavirus surveillance in Turkey. *PLoS One.* 2014;9:e113674.
20. Bozdayi G, Altay A, Yahiro T, Ahmed S, Meral M, Dogan B, et al. Re-emergence of genotype G9 during a five-and-a-half-year period in Turkish children with rotavirus diarrhea. *Arch Virol.* 2016;161:2879-84.
21. WHO. Estimated rotavirus deaths for children under 5 years of age: 2013. Disponibil la: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/estimates/rotavirus/en/.
22. Dan W, Catherine Y, Zun-Dong Y. The Public Health Burden of Rotavirus Disease in Children <5 Years of Age and Considerations for Rotavirus Vaccine Introduction in China. *Pediatric Infectious Diseases Journal.* 2016 Dec; 35(12): e392–e398. Disponibil la: https://journals.lww.com/pidj/Fulltext/2016/12000/The_Public_Health_Burden_of_Rotavirus_Disease_in.20.aspx.
23. Matthijssens J, Bilcke J, Ciarlet M, et al. Rotavirus disease and vaccination: impact on genotype diversity. *Future Microbiology.* 2009;4:1303–1316. Disponibil la: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.09.96>.
24. Gregory CJ, Wang HQ, Tate JE. Building rotavirus laboratory capacity to support the Global Rotavirus Surveillance Network. *Wkly Epidemiol Rec.* 2013;88:217–223. Disponibil la: <https://europepmc.org/article/PMC/6502223>.
25. Read J, Pitzer V, Cunliffe N, French N. EuroRotaNet. Available from: <http://www.eurorota.net/>; (Accessed: 11 Nov 2014).
26. Iturriza-Gomara M, Dallman T, Banyai K, Bottiger B, Buesa J, Diedrich S et al. Rotavirus surveillance in Europe, 2005-2008: web-enabled reporting and real-time analysis of genotyping and epidemiological data. *Journal Infectious Disease.* 2009;200(s1) Suppl 1;S215-21. Disponibil la: doi: 10.1086/605049 PMID: 19821712
27. Hungerford D, Vivancos R. EuroRotaNet. In-season and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007/08 to 2012/13. *Euro Surveillance.* 2016;21(2): pii=30106. Disponibil la: doi: <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.2.30106>.
28. Tomomi K, Nobuhiko O. Passive surveillance of rotavirus gastroenteritis-associated hospitalization using nationwide administrative databases in Japan. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.11.003>.
29. Wang FT, Mast TC, Glass RJ, Seeger JD. Effectiveness of an incomplete RotaTeq (RV5) vaccination regimen in preventing rotavirus gastroenteritis in the United States. *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2012; 32(3).
30. World Health Organisation. Diarrhoeal disease. 2017 april. Disponibil la: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease>.
31. Южакова АГ, Мартынова ГП. Вакцинопрофилактика ротавирусной инфекции и ее вклад в сохранение здоровья детей. *Детские инфекции.* 2017; 16(4), p. 6-8. Disponibil la: <https://cyberleninka.ru/article/n/vaktsinoprofilaktika-rotavirusnoy-infektsii-u-detey>.

32. Учайкин ВФ, Новокшенов АА. Противовирусный препарат в комплексной терапии острых кишечных инфекций вирусной и вирусно - бактериальной этиологии у детей. *Детские инфекции*. 2012; p. 27-29. Спецвыпуск. Disponibili la: <https://cyberleninka.ru/article/n/spektr-primeneniya-otechestvennogo-protivovirusnogo-preparata-v-pediatrici>.
33. Christopher T, Ibrahim A, Puja C et al. Rotavirus Vaccination and the Global Burden of Rotavirus Diarrhea Among Children Younger Than 5 Years. *JAMA Pediatr*. 2018;172(10):958-965. Disponibil la: doi:10.1001/jamapediatrics.2018.1960.
34. Ordinul MS RM nr. 193 din 18.03.2011: "Calendarul vaccinarilor obligatorii in Republica Moldova pentru anii 2011 – 2015".
35. 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.
36. Gladstone BP et al. Protective effect of natural rotavirus infection in an Indian birth cohort. *New England Journal of Medicine*. 2011 Jul 28; 365:337. Disponibil la: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1006261>.
37. Juana A, Manuel AF and Harry BG. Rotavirus immune responses and correlates of protection. *Current Opinion in Virology*. Volume 2, Issue 4. Disponibil la: <https://doi.org/10.1016/j.coviro.2012.05.003>.
38. Robert SB. Natural Rotavirus Infection Does Not Always Protect Against Reinfection. *Journal Watch*. 2011 Jul 28; 365(4): 337–346. Disponibil la: doi: [10.1056/NEJMoa1006261](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1006261).
39. Sue E.C, Sasirekha R, Jacqueline E.T. Rotavirus infection. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017 Nov 9. Disponibil la: doi:10.1038/nrdp.2017.83.
40. Margaret M, Ishmael K, Emilia de M, Jeffrey M. The global problem of childhood diarrhoeal diseases: emerging strategies in prevention and management. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 5(1) 2018. Disponibil la: <https://doi.org/10.1177/2049936117744429>.
41. Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013, Weekly epidemiological record. Releve epidemiologique hebdomadaire. February 2013, 88th Year/1-er fevrier 2013, 88e Annee No. 52013,88, 49 – 64. Disponibil la: <http://www.who.int/wer>.
42. Rusu G. *Boli Infectioase la copii*. Chișinău, 2012, p 291.
43. World Health Organisation. Weekly Epidemiological Record. Disponibil la: www.emro.who.int/emhj/v16/10/16_10_2010_1064_1069.pdf.
44. Robert FR. Pathogenesis of Intestinal and Systemic Rotavirus Infection. *Journal of virology*. 2004, october, p. 10213–10220 Vol. 78, No. 19. Disponibil la: doi: [10.1128/JVI.78.19.10213–10220.2004](https://doi.org/10.1128/JVI.78.19.10213-10220.2004).
45. Kei N, Maho I. Clinical and Virological Characteristics of Rotavirus Gastroenteritis and Prevalence of Strains in Tochigi, Japan. *in vivo*. 28: 1141-1148 (2014).Disponibil la: <http://iv.iarjournals.org/content/28/6/1141.full.pdf>.
46. Gheorghîța S, Bîrca L, Donos A et al. Impact of Rotavirus Vaccine Introduction and Vaccine Effectiveness in the Republic of Moldova. *Clinical Infectious Diseases*. S140, CID 2016:62 (Suppl 2). Disponibil la: https://academic.oup.com/cid/article/62/suppl_2/S140/2478861.
47. Sanguansak R, Lakkana R. Prevalence and clinical manifestations of rotavirus diarrhea in children of rural area of Thailand, International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health (IJCRIMPH). *International Journal of Collaborative Research on Internal medicine&Public Health*. September 2011; Vol. 3 No. 9, p. 698-699. Disponibilla: <https://pdfs.semanticscholar.org/d062/ebbec075ecd814daf7a326102e74fac5d863.pdf>.
48. Организации-разработчики: ФГБУ НИИДИ ФМБА России, Общественная организация «Евразийское общество по инфекционным болезням», Общественная организация «Ассоциация врачей инфекционистов Санкт-Петербурга и Ленинградской области» (АВИСПО) *Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской*

- помощи детям больным ротавирусной инфекцией 2015, p. 11-12. Disponibil la: <http://niidi.ru/dotAsset/011ddcf1-9b27-4554-8a21-df1af0354db2.pdf>.
49. Alfredo G, Dominique G et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases Evidence-Based Guidelines for the Management of Acute Gastroenteritis in Children in Europe: Update 2014, p. 619-620. *Clinical Guidelines*. Disponibil la: https://www.researchgate.net/publication/5357596_European_Society_for_Pediatric_Gastroenterology_Hepatology_and_NutritionEuropean_Society_for_Pediatric_Infectious_Diseases_Evidence-Based_Guidelines_for_the_Management_of_Acute_Gastroenteritis_in_Chil.
 50. Konstantinos K, Leanne O, May-Li S, Cheuk YW, Tong AJ. Clinical characteristics and complications of rotavirus gastroenteritis in children in east London: A retrospective case-control study. *PLoS One*. 2018; 13(3): e0194009. Published online 2018 Mar 22. Disponibil la: doi: [10.1371/journal.pone.0194009](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194009) PMID: [PMC5863974](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30000000/).
 51. Gianvincenzo Z, Fabio M, Dario Dilillo et al. Epidemiological and clinical features of rotavirus among children younger than 5 years of age hospitalized with acute gastroenteritis in Northern Italy. *BioMed Central Infectious Diseases*. 2010, Jul 22, p. 5-8. Disponibil la: doi: [10.1186/1471-2334-10-218](https://doi.org/10.1186/1471-2334-10-218).
 52. Maziar ML, Sareh S, Mohsen Y et al. Rotavirus Infection in Children with Acute Gastroenteritis in Iran: A Systematic Review and Meta-analysis. *International Journal of Preventive Medicine*. 2014 Oct; 5(10): 1213–1223. Disponibil la: <https://www.science.gov/topicpages/e/effective+vaccination+programs>.
 53. Satter SM, Gastanaduy PA, Khaleda R et al. Hospital-based Surveillance for Rotavirus Gastroenteritis Among Young Children in Bangladesh: Defining the Potential Impact of a Rotavirus Vaccine Program. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. February 2017 - Volume 36 - Issue 2 - p 168–172. Disponibil la: doi: [10.1097/INF.0000000000001381](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001381).
 54. Hungerford D, Vivancos R, Citiți J, Pitzer VE, Cunliffe N, French N et al. In-season and out-of-season variation of rotavirus genotype distribution and age of infection across 12 European countries before the introduction of routine vaccination, 2007 / 08 to 2012 / 13. *Eurosurveillance*. 2016; 21(2). Disponibil la: <https://www.eurosurveillance.org/images/dynamic/EE/V21N02/art21350.pdf>.
 55. Clark HF, Marcello AE, Lawley D et al. Unexpectedly high burden of rotavirus gastroenteritis in very young infants. *BMC Pediatr*. 10, 40 (2010). Disponibil la: <https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-40>.
 56. Bîrluțiu V, Bîrluțiu RM. Infecția cu rotavirus în România subevaluată: studiu prospectiv clinic-epidemiologic. implicații terapeutice și economice. *Arta Medica Transilvania*. vol. II, nr. 1, 2014, pag. 38. Disponibil la: https://rjid.com.ro/articles/2011.3/Infectio_Nr-3_2011_Art-6.pdf.
 57. Pereira LA, Raboni SM, Nogueira MB et al. Rotavirus infection in a tertiary hospital: laboratory diagnosis and impact of immunization on pediatric hospitalization. *The Brazilian Journal Infectious Disease*. 2011 May-Jun;15(3):215-9. Disponibil la: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702011000300006.
 58. Catherine AC et al. Gastroenteritis in Children: Part I. Diagnosis. *American Family Physician*. Volume 85, No 11, June 1, 2012. Disponibil la: https://www.researchgate.net/publication/236214015_Treatment_of_dehydration_in_children_with_gastroenteritis.
 59. Parashar UD, Nelson EA, Kang G. Diagnosis, management, and prevention of rotavirus gastroenteritis in children. *BMJ*. 2013; 347. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24379214>.
 60. Salwa BI, Abdallah AB, Mervat SM, Azza OS, Ahmed E and Shereen B. Detection of Rotavirus in children with acute gastroenteritis in Zagazig University Hospitals in Egypt.

- Electron Physician*. 2015 Sep; 7(5): 1227–1233. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4590557/>.
61. Эпидемиологическая оценка отдельных заболеваний предотвращаемых вакцинацией
Эпидемиологическая справка ВОЗ, Европейское региональное бюро Nr 1/2018.
 62. Craiu M, Gherghina I. Tratatamentul deshidratării acute la copilul cu gastroenterită. *Revista română de pediatrie* – volumul LXII, nr. 1, București, 2013, p. 44, 47, 48. Disponibil la: https://rjp.com.ro/articles/2013.1/Pedia_Nr-1_2013_Art-6.pdf.
 63. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM et al. Pediatric Advanced Life Support: 2010 American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Circulation* 2010; 122(Suppl3):S876-S908. Disponibil la: <https://pediatrics.aappublications.org/lookup/doi/10.1542/peds.2010-2972D>.
 64. *** – *National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK)*. – Diarrhoea and Vomiting Caused by Gastroenteritis: Diagnosis, Assessment and Management in Children Younger than 5 Years. London: *RCOG Press*. 2009, ISBN-13: 978-1-906985-14-1. Disponibil la: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63844/>. [accesat la 4 Februarie 2012].
 65. Christine LJ, Eleanor B, Catherine Y, Jacqueline ET and Umesh DP. Effectiveness of Rotavirus Vaccination: A Systematic Review of the First Decade of Global Postlicensure Data, 2006–2016. *Clinical Infectious Diseases*. CID 2017;65 (1 September). Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5955791/>.
 66. Spinei L și alții. *Noțiuni de baza de epidemiologie și metode de cercetare: Bons Offices. Ghidul participantului*. Școala de Management în Sănătate Publică, USMF „N. Testemițanu”. Chișinău 2006, p. 224.
 67. World Health Organization. Generic protocols for hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children and a community-based survey on utilization of health care services for gastroenteritis in children. Geneva, Switzerland, 2012. Disponibil la: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67743/1/WHO_V-B_02.15_eng.pdf.
 68. Дозорный эпиднадзор за ротавирусной инфекцией в Республике Молдова (июнь 2008 - август 2015). Национальный Центр Общественного Здоровья 6-е совещание Европейского регионального бюро ВОЗ по дозорному эпиднадзору за ротавирусной инфекцией.
 69. Carolyn S, Calfee & Michael AM. Clinical Immunology. *International Journal of Science Nature*. 04 March 2010, volume 464, p. 41–42.
 70. Gîrbovan C, Țilea B, Buicu F. Etiologia bolii diareice acute la copii. *Arta Medica Transilvania*. 2012. Vol II, nr. 1, p. 93. Disponibil la: <http://www.amtsibiu.ro/Arhiva/2012/Nr1-ro/Girbovan.pdf>.
 71. Kristen L. *Vesikari clinical severity scoring system manual*. 2 May 2011, p. 7-10.
 72. Spînu I, Spînu C. *Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale*. Chișinău 2012, p. 35.
 73. Wingo PA și alții. *Epidemiologia sănătății reproducerii. Ediție publicată cu sprijinul UNICEF*. Moldova, 2001, p. 130.
 74. World Health Organisation. *Manual of rotavirus detection and characterization methods*. Geneva 27, Switzerland, October, 2019, p. 47-66.
 75. Горелов АВ. *Острые кишечные инфекции у детей*. Москва, 2019, p. 43.
 76. Kalpan LA, Pesce AJ. *Manualul recoltării: Impactul variabilelor preanalitice asupra calitatii rezultatelor de laborator*. Tirgu Mureș 2016. p. 43-44.
 77. Stoicescu S, Crăciun A. *Oxygenoterapia la nou-născuți. Colecția Ghiduri Clinice pentru Neonatologie*. Ghidul 08-Revizia 01-2010. Editura Alma Mater Sibiu; 2011, p. 119 .
 78. Donos A. *Pneumonia comunitară la copii*. Ghid practic. Chișinău, 2015, p. 20.

79. Iliescu Halitchi C, Rusu W et al. A prognostic score in Rotavirus gastroenteritis in children. *Revista Română de Pediatrie. București, 2013.* volumul LXII, nr. 3. Disponibil la: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14768791/>.
80. John BM et al. Prevalence of rotavirus infection in children below two years presenting with diarrhea. *Med J Armed Forces.* India, 2014 Apr; 70(2): 116–119. Disponibil la: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0377123714000379?via%3Dihub>.
81. Azarakhsh A, Manoochehr M, Alireza S, Niloofar N, Mohsen H, Mojtaba R, Majid T, Ali T, Mehran V and Kamyar M. Study on Rotavirus Infection and Its Genotyping in Children Below 5 Years in South West Iran. *J Pediatr.* 2016, April; 26(2): e2080. Disponibil la: doi: 10.5812/ijp.2080.
82. Surajudeen AJ, Chijioke U et al. Incidence of rotavirus infection in children with gastroenteritis attending Jos university teaching hospital, Nigeria. *Virology Journal.* 2011, 8:233. Disponibil la: <http://repository-tnmgrmu.ac.in/4738/1/200400717senthilkumar.pdf>.
83. Nigel AC, Bagrey MN, Winifred D, Benson DM et al. Epidemiology of Rotavirus Infection in Children in Blantyre, Malawi. *The Journal of Infectious Diseases.* Volume 202, Issue Supplement_1, 1 September 2010; p. 168–174. Disponibil la: <https://doi.org/10.1086/653577>.
84. Isidore JO, Idrissa S, Fabienne B et al. Epidemiology of rotavirus infection among young children with acute diarrhoea in Burkina Faso. *BMC Pediatr.* 2010; 10: 94, Disponibil la: doi: [10.1186/1471-2431-10-94](https://doi.org/10.1186/1471-2431-10-94).
85. Joshua G, Betty M et al. Rotavirus prevalence and seasonal distribution post vaccine introduction in Nairobi county Kenya. *The Pan African Medical Journal.* 2019;33: 269. Disponibil la: doi: [10.11604/pamj.2019.33.269.18203](https://doi.org/10.11604/pamj.2019.33.269.18203).
86. Manish MP, Virginia P, Wladimir JA et al. Global Seasonality of Rotavirus Disease. *Pediatr Infect Dis J.* 2013 Apr; 32(4): e134–e147. Disponibil la: doi: [10.1097/INF.0b013e31827d3b68](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31827d3b68).
87. Awadh M, Salem IM et al. Frequency of rota virus infection among children in North-Eastern Region of Libya: A hospital-based study from Almarj. *Libyan Journal of Medical Sciences.* Original Article, 2017, Vol:1, Issue:3, p. 76-79. Disponibil la: <http://www.ljmsonline.com/article.asp?issn=25889044;year=2017;volume=1;issue=3;spage=76;epage=79;au last=Miftah>.
88. Giaquinto C, Van Damme P, Huet F, Gothefors L. Clinical consequences of rotavirus acute gastroenteritis in Europe, 2004–2005: the REVEAL study. *Journal Infectious Diseases.* 2007;195(Suppl 1): S26–35. Disponibil la: doi:[10.1086/516717](https://doi.org/10.1086/516717).
89. World Health Organization. Vaccine - Preventable Diseases Surveillance Standards, september 5, 2018. Disponibil la: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/standards/en.
90. Stone B. *Fluids and Electrolytes in The Harriet Lane Handbook.* Editors Robertson J, Shilokofski N. 17th edition, 2005, Ed Elsevier Mosby, pag 285.
91. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated. *JAMA.* 2004; 291(22):2746-54. Disponibil la: <https://fhs.mcmaster.ca/pediatrics/documents/IsThisChildDehydrated.pdf>.
92. Lintao S, Jintang S, Lihua S, Shuai C, Haihong L. Epidemiology and clinical features of rotavirus and norovirus infection among children in Ji'nan, China. *Virology Journal.* 2013; 10: 302. Disponibil la: doi: [10.1186/1743-422X-10-302](https://doi.org/10.1186/1743-422X-10-302).
93. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, et al. Effect of probiotic Lactobacillus strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 389–95. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12589361>.
94. Szajewska H, Mrukowicz JZ. Probiotics in the treatment and prevention of acute infectious diarrhea in infants and children: a systematic review of published randomized, double-blind,

- placebo-controlled trials. *J Pediatr Gastr Nutr.* 2001; 33: S17–25. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11698781>.
95. Elaheh A, Reza AN, Mohammad SR. Efficacy of probiotic use in acute rotavirus diarrhea in children: A systematic review and meta-analysis. *Caspian J Intern Med.* 2015 Autumn; 6(4): 187–195. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4649266/>.
 96. Kei N, Maho I. Clinical and Virological Characteristics of Rotavirus Gastroenteritis and Prevalence of Strains in Tochigi, Japan. *International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research “In Vivo”.* November-December 2014 vol. 28 no. 6 1141-1147. Disponibil la: <file:///sysroot/home/familie/Desc%C4%83rc%C4%83ri/v20-n8.pdf>.
 97. Trung VN, Phung LV, Chinh LH and Andrej Weintraub. Diarrhea Caused by Rotavirus in Children Less than 5 Years of Age in Hanoi. *Vietnam Journal of Clinical Microbiology.* 2004 Dec; 42(12): 5745–5750. Disponibil la: doi: [10.1128/JCM.42.12.5745-5750.2004](https://doi.org/10.1128/JCM.42.12.5745-5750.2004).
 98. Alkali BR, Daneji AI, Magaji AA, Bilbis LS. Clinical Symptoms of Human Rotavirus Infection Observed in Children in Sokoto, Nigeria. *Adv Virol.* 2015; 2015: 890957. Published online 2015 Nov 25. Disponibil la: doi: [10.1155/2015/890957](https://doi.org/10.1155/2015/890957).
 99. Tafalla M, Gardovska D, Kusuma G & Liga K. Primary care-based surveillance to estimate the proportion of rotavirus gastroenteritis among Latvian children below 5 years of age with acute gastroenteritis. *Journal Human Vaccines & Immunotherapeutics.* Volum 15, 2019. Issue 16: Vaccines for enteric diseases. Disponibil la: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2018.1534515>.
 100. Tiholova M, Gopala K, Berberova M et al. Rotavirus gastroenteritis in children less than five years of age in primary care settings in Bulgaria: an observational study. *Germes.* 2016; 6: 97–105. Disponibil la: doi: [10.11599/germs.2016.1095](https://doi.org/10.11599/germs.2016.1095).
 101. Karampatsas K, Osborne L, Seah M. Clinical characteristics and complications of rotavirus gastroenteritis in children in east London: A retrospective case-control study. *PLoS One.* 2018; 13(3): e0194009, p. 4, 7, 10, 12. Published online 2018 Mar 22. Disponibil la: doi: [10.1371/journal.pone.0194009](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194009).
 102. Moraru E, Bozomitu L, Claudia R. Orientări de diagnostic în cazul creșterii transaminazelor la copil. *Revista MEDICHUB MEDIA.* Disponibil la: doi: [10.26416/Pedi.49.1.2018.1572](https://doi.org/10.26416/Pedi.49.1.2018.1572), 11 aprilie 2018.
 103. Stoicescu SM, Androne A, Dicu A, Crăciun AS. *Oxigenoterapia la nou-născut. Colecția Ghiduri Clinice Pentru Neonatologie.* Ghidul 08/Revizia 1/2010, p. 21. Editura Alma Mater Sibiu; 2011. Disponibil la: http://old.ms.ro/documente/08%20oxigenoterapia%20la%20nou%20nascut_9180_7487.pdf
 104. Oțelea M. *Fiziologia și fiziopatologia echilibrului acido-bazic.* București, 2018, p. 38-67.
 105. *Fiziopatologia echilibrului acido-bazic.* Curs 10, Universitatea de Medicina și Farmacie “Victor Babes” din Timișoara, p. 4, 8. Disponibil la: http://pathophysiology.umft.ro/data/media/ro/program/mg/curs_06_fiziopatologia-echilibrului-acido-bazic.pdf
 106. Dimitra K, Panagiota C, Georgios T, Sihanidou T. Rotavirus Gastroenteritis in a Neonatal Unit of a Greek Tertiary Hospital: Clinical Characteristics and Genotypes. *PLOS ONE.* July 27, 2015. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0133891>.
 107. Thursby E, Juge N. Introduction to the human gut microbiota. *Biochem J.* 2017 Jun 1; 474(11): 1823–1836. Disponibil la: doi: [10.1042/BCJ20160510](https://doi.org/10.1042/BCJ20160510).
 108. Gensollen, TK, Blumberg DI. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science* 352, 539–544. Disponibil la: doi: [10.1126/science.aad.9378.A](https://doi.org/10.1126/science.aad.9378.A).
 109. Matthew TS, Krista D, Eric R et al. Inhibiting antibiotic-resistant Enterobacteriaceae by microbiota-mediated intracellular acidification. 18 December, 2018, Supp 2. Disponibil la: <http://doi.org/10.1084/jem.20181639>.

- 110.Денисюк НБ. Смешанные формы ротавирусной инфекции у детей: клинико-лабораторная характеристика. Эпидемиология. № 2 (32) май 2014 Медицинский Альманах, р. 58-62.
- 111.Белан ЮБ, Полянская НА. Особенности клинического течения моно– и микст-вариантов ротавирусной инфекции у детей раннего возраста. *Русский Медицинский Журнал*. Том 16, № 19, 2008, р. 12.
- 112.[Ruth KD](#) et al. The influence of antibiotics and dietary components on gut microbiota. *Prz Gastroenterol*. 2018; 13(2): 85–92. Disponibil la: doi: [10.5114/pg.2018.76005](https://doi.org/10.5114/pg.2018.76005).
- 113.Panda S, El Khader I, Casellas F et al. Short-term effect of antibiotics on human gut microbiota. *PLoS One*. 2014;9:e95476. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24748167>.
- 114.Zhang L, Kinkelaar D, Huang Y, Li Y, Li X, Wang HH. Acquired antibiotic resistance: are we born with it. *Appl Environ Microbiol*. 2011;77(20):7134–41. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821748>.
- 115.Dodds DR. Antibiotic resistance: A current epilogue. *Biochem Pharmacol*. 2017;134:139–46. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27956111>.
- 116.Aasma S, Nazish B, Habib B, Jelle M et al. Molecular characterization of human group A rotavirus genotypes circulating in Rawalpindi, Islamabad. *Pakistan during*. 2015-2016, July 30, 2019. Disponibil la: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220387>.
- 117.[Gasparinho C](#), [Piedade J](#) et al. Characterization of rotavirus infection in children with acute gastroenteritis in Bengo province, Northwestern Angola, prior to vaccine introduction. *PLoS One*. 2017; 12(4): e0176046. Disponibil la: doi:[10.1371/journal.pone.0176046](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0176046).
- 118.Azarakhsh A et al. Study on Rotavirus Infection and Its Genotyping in Children Below 5 Years in South West Iran. *Iran J Pediatr*. 2016 Apr; 26(2): e2080. Disponibil la: doi: [10.5812/ijp.2080](https://doi.org/10.5812/ijp.2080).
- 119.Durmaz R, Taner A, Sumeyra A et al. Prevalence of Rotavirus Genotypes in Children Younger than 5 Years of Age before the Introduction of a Universal Rotavirus Vaccination Program: Report of Rotavirus Surveillance in Turkey. *PLoS One*. 2014; 9(12): e113674. Disponibil la: doi: [10.1371/journal.pone.0113674](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113674).
- 120.Protocol clinic național „Boala diareică acută la copil”, CNP 67, Chișinău, 2017, p. 18, 23. Disponibil la: <http://89.32.227.76/files/15391-PCN-67%2520BDA%2520%252B%2520FA%2520%2521.pdf>.
- 121.Bîrcă I., **Alsaliem T.**, Spînu C., Donos A., Burduniuc O. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției rotavirale la copiii sugari în republica Moldova, Chișinău, *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei*, 1(53) 2017, 33 p., ISSN 1857-0011.
- 122.**Alsaliem T.**, Donos A., Spînu C., Revenco N., Țurea V., Mișu I., Cojocaru R., Gheorghită S., Iliiev A.- M. Analiza comparativă a caracteristicilor infecției rotavirale la sugarii vaccinați și nevaccinați: studiu prospectiv, descriptiv. *Moldovan Journal of Health Sciences (Revista de Științe ale Sănătății din Moldova)*, Chișinău 2019, vol. 2(2019), ISSN 2345-1467.
- 123.**Alsaliem T.** Aspecte imunologice ale interacțiunii rotavirusului cu mucoasa intestinală la sugari. *Revista medicală științifico-practică ArtaMedica*, 4(65), 2017, 55 p., ISSN 1810-1852.
- 124.Donos A., **Alsaliem T.** Особенности клинического течения ротавирусной инфекции у невакцинированных детей до года в Молдове. *Materialele Conferinței științifico-practice de pediatrie cu participare internațională*, 22-23 martie, Haricov, Ucraina 2018, 10 p.
- 125.Ipha FA, Takako U 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*. 03 May 2019. Disponibil la: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00940>.
- 126.Brenda LT. *Rotavirus Infection*. Merck Manual Consumer Version, Last full review/revision Sep 2019, Content last modified Sep 2019, p. 48, 69. Disponibil la:

<https://www.merckmanuals.com/home/children-s-health-issues/viral-infections-in-infants-and-children/rotavirus-infection>.

127. Vesikari T, Van Damme P et al. European Society for Paediatric Infectious Diseases consensus recommendations for rotavirus vaccination in Europe: update 2014, *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Jun;34(6):635-43. Disponibil la: doi: [10.1097/INF.0000000000000683](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000683).
128. Vesikari T. Rotavirus vaccination: a concise review. *Clinical Microbiology and Infection* 2012 *European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Disponibil la: doi: <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03981.x>.
129. American Academy of Pediatrics. Rotavirus infections. In: Red Book: 2018 Report of the Committee on Infectious Diseases, 31st ed, Kimberlin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS (Eds), *American Academy of Pediatrics*, Itasca, IL 2018. p.700. Disponibil la: <https://redbook.solutions.aap.org/DocumentLibrary/Red%20Book%202015%201.pdf>.
130. Fu C, Dong Z, Shen J et al. Rotavirus Gastroenteritis Infection Among Children Vaccinated and Unvaccinated With Rotavirus Vaccine in Southern China: A Population-Based Assessment. *JAMA Netw Open* 2018; 1:e181382. Disponibil la: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6324266/>.
131. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N et al. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 3:CD008521.
132. Pringle KD, Burke RM, Steiner CA, et al. Trends in Rate of Seizure-Associated Hospitalizations Among Children <5 Years Old Before and After Rotavirus Vaccine Introduction in the United States, 2000-2013. *J Infect Dis*. 2018; 217:581.
133. Tate JE, Burton AH, Boschi-Pinto C et al. Estimarea din 2008 a mortalității asociate rotavirusului la nivel mondial la copiii mai mici de 5 ani înainte de introducerea programelor universale de vaccinare împotriva rotavirusului: o revizuire sistematică și meta-analiză. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12:136-41.
134. Liu LJ, Cousens S et al. Cauze globale, regionale și naționale ale mortalității copiilor: o analiză sistematică actualizată pentru 2010, cu tendințe de timp din 2009. *lanțetă*. 2012; 379:2151-61.
135. Liu L, Oza S, Hogan D, Liu L, et al. Cauze globale, regionale și naționale ale mortalității infantile în 2009-2013, cu proiecții pentru informarea priorităților post-2015: o analiză sistematică actualizată. *Lanțetă* 2015; 385:430-40.
136. Organizatia Mondiala a Sanatatii. Protocoale generice pentru (i) supravegherea la spital pentru a estima sarcina gastroenteritei rotavirus la copii și (ii) un sondaj comunitar privind utilizarea serviciilor de asistență medicală pentru gastroenterită la copii. Geneva, Elvetia. 2002. Disponibil la: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/67743/1/WHO_V-B_02.15_eng.pdf.
137. WHO. Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. *Weekly epidemiological record*, No. 5, 2013, 88, 49–64. Disponibil la: <http://www.who.int/wer>.

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA



MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE „NICOLAE TESTEMIȚANU”
DIN REPUBLICA MOLDOVA

NICOLAE TESTEMIȚANU STATE UNIVERSITY
OF MEDICINE AND PHARMACY
OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2004, Chișinău, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, tel: (+373) 22 205 701, fax: (+373) 22 242 344, rector@usmf.md, www.usmf.md

13.02.2017 nr. 54
la nr. 46 din _____

**Aviz favorabil al
Comitetului de Etică a Cercetării**

La Proiectul științific de doctorat „*Particularități clinico-microbiologice și evolutive în infecția rotavirală la sugari*”, realizat de Alsaliem Tatiana, conducător științific: Donos Ala – doctor în științe medicale, conferențiar universitar; membrii grupului de îndrumare: Revenco Ninel – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; Țurea Valentin – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; Spînu Constantin – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar; Mișu Ion – doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar.

Comitetul de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, examinând la ședința din 06 februarie 2017 următoarele documente:

1. Forma de solicitare pentru evaluare etică a cercetării.
2. Protocolul proiectului.
3. Acordul informat.
4. Fișa de informare a participantului.
5. Adnotarea la teza de doctor în științe medicale.
6. CV-urile conducătorului științific și al doctorandului.

A decis că proiectul de cercetare „*Particularități clinico-microbiologice și evolutive în infecția rotavirală la sugari*”, corespunde exigențelor etice.

Lista nominală a membrilor CEC prezenți în ședință: Nacu Viorel, Spinei Larisa, Diug Eugen, Caproș Natalia, Uneuța Diana, Groppa Liliana, Soroceanu Ala, Vovc Victor, Guțu Luminița, Chesov Ion, Parli Sergiu.

Președintele
Comitetului de Etică a Cercetării

Nacu Viorel

REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

BREVET
DE INVENTIE
DE SCURTA DURATA

Nr. 1389

Eliberat in temeiul Legii nr. 50/2008 privind protectia inventiilor

Titlul: **Metoda de diagnostic diferential al infectiei
rotavirale in baza acidozei metabolice la sugari**

Titular: **UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINA SI
FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN
REPUBLICA MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2019.07.04

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea inventiei, revendicarile si desenele constituie parte
integranta a prezentului brevet de inventie de scurta durata



Director General

CHIȘINĂU





DIPLOMA OF SILVER MEDAL

is awarded to:

Method for differential diagnosis of rotavirus infection based on metabolic acidosis in infants

**ALSALIEM Tatiana, DONOS Ala, TAGADIUC Olga, REVENCO Ninel,
SPÎNU Constantin, ILIEV Albina – Mihaela**

President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa **AB**Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



May 23, 2020



MINISTERUL
EDUCAȚIEI ȘI
CERCETĂRII



DIPLOMA OF SILVER MEDAL

is awarded to:

**Method of treatment of community pneumonia with respiratory recurrence
in children**

Ala Donos, Iliev Albina-Mihaela, Constantin Spînu, Ig. Spînu, Aliona Serbulenco,
Luminița Suveică, Tatiana Alsaiem

President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



May 23, 2020



Special Prize

Awarded by the Technical University of Cluj-Napoca
Romania

To: *Alsalim Tatiana, MD; Anos Ala, MD;
Tagadinc Olga, MD; Levenco Nicol, MD;
Ponu Constantin, MD; Thev Albina-Mihaela, MD*

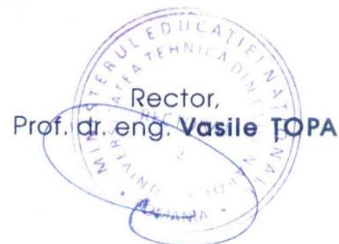
From: *Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
din "Nicolae Testemitanu"
din Republica Moldova, MD*

For: *Metodă de diagnostic diferentiat al
infecției rotavirale în baza acidoziei
metabolice la sugari*

The 23rd edition of
INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA

Iasi 26-28 June 2019





EUROPEAN EXHIBITION OF
CREATIVITY AND INNOVATION
EXPOZIȚIA EUROPEANĂ A
CREATIVITĂȚII ȘI INOVĂRII

IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA

of

EXCELLENCE

is awarded to

DONOS A., ALSALIEM T., SPÎNU C., REVENCO N., FORTUNĂ N.

**Noi abordări metodice de ultimă generație
în diagnosticul infecției
rotavirale la copiii sugari**



President of International Jury
Dr.Eng. Mohd Mustafa Al Bakri ABDULLAH

President of Exhibition
Prof. Ion SANDU



EUROINVENT 2017





ROMANIAN INVENTORS FORUM
FORUMUL INVENTATORILOR ROMÂNI

IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA

» OF EXCELLENCE «

Cu o deosebită considerație D-nei

Tatiana Alsdalem

*pentru rezultate remarcabile în studierea și
valorificarea rezultatelor în practica medicală
privind infecția rotavirală la copii*

FOR PROMOTION OF CREATIVITY

President,
Ass.Prof.Eng.PhD. Andrei Victor SANDU



Chișinău, 15-18.12.2017



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE COPII NR. 1
(IMSP SCMCnr. 1)
str. S. Lazo 7, MD-2004, mun. Chișinău
Te l.+ 37322 243123; e-mail: scmc1@ms.md



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА nr. 1 (ДГКБ)
ул. С. Лазо 7, MD-2004, мун. Кишинев
Тел + 373 22 243123; e-mail: scmc1@ms.md



“APROB”

Director IMSP SCMC nr. 1

Stefan CALANCEA

19 octombrie 2019

ACTUL nr. 018/2019
DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI
(în procesul curativ al activității clinice de specialitate)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **METODĂ DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL INFECȚIEI ROTAVIRALE ÎN BAZA ACIDOZEI METABOLICE LA SUGARI.**
2. Autorii: *DONOS Ala, ALSALIEM Tatiana, TAGADIUC Olga, REVENCO Ninel, SPÎNU Constantin, ILIEV Albina – Mihaela*
3. Numărul brevetului: **CBSD cu nr. de depozit s20190068 din 2019.07.04.**
4. Sursa de informație: **RU 92009198 A 20.04.1995; RU 96117490 A 27.12.1998**
5. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu” (2012-2016).
6. **Eficacitatea implementării:** metoda propusă constituie un calcul simplu, rapid, necostisitor și accesibil, care permite aprecierea cantitativă a ionilor nemăsurabili utilizând indicii cationilor Na^+ și K^+ , și a anionilor HCO_3^- și Cl^- obținute prin efectuarea echilibrului acido - bazic. În dependență de rezultatul obținut va fi posibilă stabilirea rapidă a tratamentului corespunzător a copiilor cu acidoză metabolică.
7. **Propuneri:** Utilizarea calculului lacunei anionice la copiii cu infecție rotavirală complicată cu deshidratare și sindrom de intoxicație de către pediatri, va permite inițierea precoce a tratamentului perfuzional corespunzător.

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în revendicarea invenției.

Șef secție Boli diareice acute,
IMSP SCMC nr. 1



Larisa GANGUR

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE COPII NR. 1
(IMSP SCMCnr. 1)
str. S. Lazo 7, MD-2004, mun. Chișinău
Te l+ 37322 243123; e-mail: scmc1@ms.md



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА (ДГКБ)
ул. С. Лазо 7, MD-2004, mun. Кишинев
Tel + 373 22 243123; e-mail: scmc1@ms.md



“APROB”

Proector pentru activitatea științifică
IP USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,
Gh.ROJNOVEANU
“30” septembrie 2019

ACTUL nr. _____
DE IMPLEMENTARE A INVENȚIEI
(în procesul științifico-didactic)

1. Denumirea ofertei pentru implementare: **METODĂ DE DIAGNOSTIC DIFERENȚIAL AL INFECȚIEI ROTAVIRALE ÎN BAZA ACIDOZEI METABOLICE LA SUGARI.**
2. Autorii: *DONOS Ala, ALSALIEM Tatiana, TAGADIUC Olga, REVENCO Ninel, SPÎNU Constantin, ILIEV Albina – Mihaela*
3. Numărul brevetului: **CBSD cu nr. de depozit s20190068 din 2019.07.04.**
4. Sursa de informație: **RU 92009198 A 20.04.1995; RU 96117490 A 27.12.1998**
5. **Unde și când a fost implementată:** Departamentul Pediatrie al USMF „Nicolae Testemițanu” (2012-2016).
6. **Eficacitatea implementării:** metoda propusă constituie un calcul simplu, rapid, necostisitor și accesibil, care permite aprecierea cantitativă a ionilor nemăsurabili utilizând indicii cationilor Na^+ și K^+ , și a anionilor HCO_3^- și Cl^- obținute prin efectuarea echilibrului acido - bazic. În dependență de rezultatul obținut va fi posibilă stabilirea rapidă a tratamentului corespunzător a copiilor cu acidoză metabolică.
7. **Propuneri:** Utilizarea calculului lacunei anionice la copiii cu infecție rotavirală complicate cu deshidratare și sindrom de intoxicație de către pediatri, va permite inițierea precoce a tratamentului perfuzional corespunzător.

Prezenta invenție este implementată conform descrierii în revendicarea invenției.

Director Departament Pediatrie,
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Ninel REVENCO

Șef departament știință,
Prof. univ., dr. hab. în șt. med

Ghenadie CUROCICHIN

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL
REPUBLICII MOLDOVA
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE COPII NR. 1
(IMSP SCMCnr. 1)
str. S. Lazo 7, MD-2004, mun. Chișinău
Te l.+ 37322 243123; e-mail: scmc1@ms.md



МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ПУБЛИЧНОЕ МЕДИКО-САНИТАРНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ
ДЕТСКАЯ ГОРОДСКАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ
БОЛЬНИЦА (ДУКБ)
ул. С. Лазо 7, MD-2004, mun. Кишинев
Tel.+ 373 22 243123; e-mail: scmc1@ms.md



“APROB”

Prorector pentru activitatea științifică

IP USME “Nicolae Testemițanu” din RM

Prof. univ., dr. hab. în șt. med.,

Gh.ROJNOVEANU

“ ” 2019

ACTUL NR. 40
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul curativ al activității clinice de specialitate)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** “METODĂ DE STABILIRE PRECOCE A TIPULUI ACIDOZEI METABOLICE ÎN INFECȚIA ROTAVIRALĂ LA SUGARI”

2. **Autorii:** DONOS Ala, dr. hab.șt.med, prof.univ., TAGADIUC Olga, conf. univ., dr. hab. șt. med., REVENCO Ninel, dr. hab.șt.med, prof.univ., SPÎNU Constantin, dr. hab.șt.med, prof.univ., ALSALIEM Tatiana, doctorandă.

3. Numărul inovației: **5716 din 10 iunie 2019.**

4. **Unde și când a fost implementată:** În IMSP Spitalul Clinic Municipal de Copii nr. 1, în perioada ianuarie 2016 – martie 2019.

5. **Rezultatul implementării:** Calculul lacunei anionice la sugarii cu infecție rotavirală va permite o diferențiere timpurie a tipului de acidoză metabolică survenită ca urmare a diareei persistente și pierderii de electroliți la sugarii cu infecție rotavirală. Utilizarea calculului lacunei anionice la copiii cu infecție rotavirală complicate cu deshidratare și sindrom de intoxicație de către pediatri va permite inițierea precoce a tratamentului perfuzional corespunzător

6. **Eficacitatea implementării:** metoda propusă constituie un calcul simplu, rapid, necostisitor și accesibil, care permite aprecierea cantitativă a ionilor nemăsurabili utilizând indicii cationilor Na^+ și K^+ și a anionilor HCO_3^- și Cl^- obținute prin efectuarea echilibrului acido - bazic. În dependență de rezultatul obținut va fi posibilă stabilirea rapidă a tratamentului corespunzător copiilor cu acidoză metabolică.

Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere

Director IMSP SCMC nr. 1

Șef departament știință,

Prof. univ., dr. hab. în șt. med



Ștefan CALANCEA

Ghenadie CUROCICHIN





UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMITANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

hr STRATEGIA RESURSELOR UMANE
PENTRU CERCETĂTORI

DIPLOMĂ

Se decernează

Dnei Tatiana Alsaliem

pentru promovarea activă a realizărilor științifice în cadrul Expoziției
internationale specializate „Infoinvent”, ediția a XVI-a, Chișinău

20-23 Noiembrie 2019



Rector
E. Căsoiu
profesor universitar, dr. hab. șt. med.

Prorector pentru activitate
de cercetare
S. Groppa
Stanislav Groppa,
profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
academician al ASM

Chișinău, Republica
20-23 noiembrie

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Alsaliem Tatiana, declar pe răspundere 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.

Alsaliem Tatiana

DECLARATION ON ACCOUNTABILITY

I, Alsaliem Tatiana, 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.

Alsaliem Tatiana

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.

Tatiana Alsaliem

**INFORMAȚII
PERSONALE**
Tatiana Alsaliem


📍 or. Chișinău, bd. Decebal 139/5, MD - 2060

☎ 068251005

✉ banaritania@yahoo.com

Sexul Femenin | Data nașterii 24.08.1983 | Naționalitatea MDA

**EXPERIENȚA
PROFESIONALĂ**

-2011 - 2018 medic pediatru la IMSP SCMC nr.1;
-2009 - 2013 medic de urgență la Punctul de Asistență Medicală
Urgentă în sat. Coșcodeni, r-nul Sângerei;

**EDUCAȚIE ȘI
FORMARE**

-2015-2020 studii postuniversitare prin doctorat, cu frecvență
redușă, specialitatea 322.01 Pediatrie și neonatologie;
-2008-2011 – studii postuniversitare prin rezidențiat, Facultatea
Pediatrie, IP USMF “Nicolae Testemițanu”;
-2002-2008 – IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
“Nicolae Testemițanu”, Facultatea Medicină Generală;
-1998-2002 – Liceul Teoretic “Mihai Eminescu”, or. Sângerei;
-1990 -1998 – Școala medie, s. Coșcodeni, r-nul Sângerei;

**CURSURI DE
PERFEȚIONARE**

2017 – Cichul de perfecționare „Patologia sistemului respirator și maladii alergice”
2016 – Cichul de perfecționare „Nefrologie pediatrică”
2015 – Cichul de perfecționare „Gastrologie pediatrică”

Limba maternă Română

Alte limbi străine cunoscute

	INTELEGERE		VORBIRE		SCRIERE
	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	
Engleză	B2	B1	A2	A1	A1
Franceză	C1	C1	B2	B2	C1
Rusă	C2	C2	C1	C1	C1

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**
 - ✓ articole în reviste din străinătate recenzate
- 1. Alsaliem T., Donos A., Iliev A-M., Bozomitu L. Aspecte clinico-epidemiologice ale infecției determinate de rotavirus la sugari în Republica Moldova. *Revista Pediatriu.ro*, 18 decembrie 2019; DOI: 10.26416/Pedi.56.4.2019.2792, ISSN 1841-5164 (B+ conform Colegiului Medicilor din România).
- 2. 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 Pediatriu.ro*, 18 decembrie 2019; DOI: 10.26416/Pedi.56.4.2019.2793, ISSN 1841-5164 (B+ conform Colegiului Medicilor din România).
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
 - ✓ articole în reviste de categoria B
- 3. Bîrcă I., Alsaliem T., Spînu C., Donos A., Burduniuc O. Aspecte epidemiologice și clinico-evolutive ale infecției rotavirale la copiii sugari în republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53): 33, ISSN 1857-0011.
- 4. Alsaliem T., Donos A., Spînu C., Revenco N., Țurea V., Mișu I., Cojocaru R., Gheorghită S., Iliev A-M. Analiza comparativă a caracteristicilor infecției rotavirale 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.
 - ✓ articole în reviste de categoria C
- 5. 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.
- 6. 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>
- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice:**
 - ✓ internaționale
- 7. Donos A., Alsaliem T., Gangur L. Particularități actuale în boala diareică acută la sugar. *Materialele Conferinței Naționale cu participare internațională Zilele Pediatriei Iașene "N.N.Trifan"*. Iași; 20-22 octombrie 2016. Ediția XXIX-a, p. 65.
- 8. Alsaliem T., Donos A. Infecția rotavirală la copii: evoluția clinico-paraclinică vs vaccinare. *Materialele Conferinței Naționale cu participare internațională Zilele Pediatriei Iașene "N.N.Trifan"*. Iași; 5-7 octombrie 2017. Ediția XXX-a, p. 13.
- 9. Alsaliem T., Donos A., Guragata A., Ciумac E. Особенности клинического течения ротавирусной инфекции у невакцинированных детей до года в Молдове. *Materialele Conferinței științifico-practice de pediatrie cu participare internațională*. Harkov, Ucraina; 22-23 martie 2018, p. 10.
- 10. Guragata A., Donos A., Alsaliem T., Iliev A-M. Некротический острый гастроэнтероколит с обезвоживанием III степени. *Materialele Conferinței științifico-practice de pediatrie cu participare internațională*. Harkov, Ucraina, 22-23 martie 2018, p. 67.

11. **Tatiana Alsaliem, Ala Donos, Stela Gheorghita, Radu Cojocaru, Albina-Mihaela Iliev.** Rotaviral genotype in acute intestinal infection in sentinel surveillance of infants from republic of Moldova. Scientific journal „*Biological markers in fundamental and clinical medicine*” (official specialized scientific journal of The Czech Republic, registration number MK CR E 22955). Vol. 3. No. 2, 2019. P. 18-20. ISSN 2570-5911 (print); ISSN 2570-5903 (on-line); DOI: 10.29256.
- ✓ **naționale**
12. **Donos A., Alsaliem T., Gangur L.** Particularitățile de vârstă și gender ale infecției rotavirale la sugari. *Materialele Conferinței Naționale de Pediatrie cu participare internațională “Probleme și căi de soluționare în asistența medicală a copiilor”*. Chișinău, 9-10 septembrie 2016, p. 22-23.
13. **Alsaliem T.** Infecția rotavirală: evoluția clinico-paraclinică la sugari *Materialele Conferinței Internaționale de Pediatrie în contextul anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 15-16 septembrie 2017, p. 44.
14. **Alsaliem T.** Genotipul rotaviral în infecția intestinală acută în supravegherea sentinelă a copiilor sugari din Republica Moldova. *Materialele Congresului Internațional pentru studenți și tineri medici MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018, p. 65. ISBN 978-9975-47-174-9.
15. **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. *Materialele Expoziției Internaționale Specializate INFOINVENT*. Chișinău, 20 noiembrie 2019, p. 117-118.

Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:

16. **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. Brevet de invenție MD. BOPI nr.11/2019, p. 52.
17. **Donos A., Tagadiuc O., Revenco N., Spînu C., Alsaliem T.** Metodă de stabilire precoce a tipului acidozei metabolice în infecția rotavirală la sugari. Certificat de inovatomr. 5716.
- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
 - 18. **Donos A., Alsaliem T., Gangur L.** Particularități actuale în boala diareică acută la sugar. *Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene “N. N. Trifan”*. Ediția XXIX-a. Iași, 20-22 octombrie 2016.
 - 19. **Alsaliem T., Donos A.** Infecția rotavirală la copii: evoluția clinico-paraclinică versus vaccinare. *Conferința Națională cu participare internațională Zilele Pediatriei Ieșene “N. N. Trifan”*. Ediția XXX-a. Iași, 5-7 octombrie 2017.
 - ✓ **naționale**
 - 20. **Alsaliem T.** Aspecte clinico-evolutive ale infecției rotavirale la sugari. *Anale Științifice ale USMF “N. Testemițanu”*. Chișinău, 19-21 octombrie 2016.
 - 21. **Alsaliem T., Donos A.** Infecția rotavirală: evoluția clinico-paraclinică la sugari. *Conferința Internațională de Pediatrie în contextul anului Nicolae Testemițanu*. Chișinău, 15-16 septembrie 2017.
 - 22. **Alsaliem T.** Genotipul rotaviral în infecția intestinală acută în supravegherea sentinelă a copiilor sugari din Republica Moldova. *Congresul Internațional pentru studenți și tineri medici MedEspera*. Chișinău, 3-5 mai 2018.

• **Participări cu postere la forumuri științifice:**
 ✓ **internationale**

23. Donos A., Alsaliem T., Revenco N., Spînu C., Fortună N. Noi abordări metodice de ultimă generație în diagnosticul infecției rotavirale la copiii sugari. *Expoziția europeană a creativității și inovării Euroinvent*. Iași, România, 27 mai 2017.
 24. 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. *XVI Edition INFOINVENT International Specialized The Exhibition*, Chișinău, noiembrie 2019.
 25. Alsaliem T., Donos A., Tagadiuc O., Revenco N., Spînu C., Iliev A-M. Differential Diagnostic Method of Rotaviral Infection Based on Metabolic Acidosis in Infants. *The International Student Innovation and Scientific Research Exhibition „Cadet INOVA, 20”*. Sibiu, România, 26-28 martie, 2020.
 26. Donos A., Iliev A-M., Spînu C., Spînu Ig., Alsaliem T., Serbulenco A., Suveică L. Method of treatment of community pneumonia with respiratory recurrence in childrens. *The²⁴ International Exhibition of Inventics „INVENTICA 2020”*, Iași, România, 29-31 iulie 2020.
 27. Alsaliem T., Donos A., Tagadiuc O., Revenco N., Spînu C., Iliev A-M. Differential Diagnostic Method of Rotaviral Infection Based on Metabolic Acidosis in Infants. *The¹⁰ European Exhibition of Creativity and Innovation*. Iași, România, 21-23 mai 2020.
 28. Donos A., Iliev A-M., Spînu C., Spînu Ig., Alsaliem T., Serbulenco A., Suveică L. Method of treatment of community pneumonia with respiratory recurrence in childrens. *The¹⁰ European Exhibition of Creativity and Innovation*. Iași, România, 21-23 mai 2020.
- ✓ **naționale**
29. Alsaliem T. Diplomă de excelență pentru valorificarea rezultatelor în practica medicală privind infecția rotavirală la copii. *Forumul inventatorilor români*. Chișinău, 15-18 decembrie 2017.
 30. 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. *Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT*. Chișinău, 20-23 noiembrie 2019.

Competențe
organizaționale
/manageriale

Punctualitate
Spirit de echipă
Planificare

Competențe
digitale

SPSS, MS Office applications: Word, Excel, Power Point

Permis de
conducere

Categoria B

Informații
suplimentare

Căsătorită, 2 copii