

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala Doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

ANALIZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A RUJEOLEI ÎN ROMÂNIA ÎN PERIOADA 2012-2024

REZUMAT

Doctorand,
Valerian-Ionuț STOIAN

Conducător științific,
Prof. dr. habil. Mihaela DEBITA

Seria M: Medicină Nr. 52
GALAȚI
2026

IOSUD – UNIVERSITATEA „DUNĂREA DE JOS” DIN GALAȚI

Școala Doctorală de Științe Biomedicale



TEZĂ DE DOCTORAT

ANALIZA CLINICO-EPIDEMIOLOGICĂ A RUJEOLEI ÎN ROMÂNIA ÎN PERIOADA 2012-2024

REZUMAT

Doctorand,
Valerian-Ionuț STOIAN

Președinte:	Prof. univ. dr. habil. Dana TUTUNARU
Conducător științific:	Prof. univ. dr. habil. Mihaela DEBITA
Referenți științifici:	Prof. univ. dr. habil. Silvia FOTEA
	Prof. univ. dr. habil. Adriana PISTOL
	Prof. univ. dr. habil. Claudia-Simona CAMBREA

Seria M: Medicină Nr. 52
GALAȚI
2026

CUPRINS

	Pagina
Lista lucrărilor științifice publicate din teză	7
Abrevieri și prescurtări utilizate	8

PARTEA GENERALĂ

CAPITOLUL 1. Rujeola – definiție, tablou clinic și diagnostic	11
1.1 Definiție și etiologie	11
1.2 Patogenie	13
1.3 Imunitatea în rujeolă	14
1.4 Tabloul clinic în rujeolă	16
1.5 Complicații în rujeolă	20
1.6 Diagnosticul în rujeolă	23
	26

CAPITOLUL 2. Rujeola – aspecte epidemiologice și de supraveghere ..

2.1 Definiția de caz	26
2.2 Procesul epidemiologic	27
2.3 Forme de manifestare a procesului epidemiologic	29
2.4 Generațiile de boală rujeolică	30
2.5 Supravegherea și controlul rujeolei în România	31
2.6 Particularități ale vaccinării antirujeolice în epidemia națională din 2016	32

CONTRIBUȚII PERSONALE

CAPITOLUL 3. Motivația și obiectivele studiului	35
CAPITOLUL 4. STUDIU 1: Analiza rujeolei în județul Galați în perioada 2012-2019	37
4.1 Introducere	37
4.2 Materiale și metode	37
4.3 Rezultate și discuții	39
4.4 Concluzii	62
CAPITOLUL 5. STUDIU 2: Modelarea spațio-temporală și prognoza cazurilor de rujeolă intrepidemic în România: perspective și provocări.	63
5.1 Introducere	63
5.2 Materiale și metode	65
5.3 Rezultate	67
5.4 Discuții	83
5.5 Concluzii	87
CAPITOLUL 6. STUDIU 3: Impactul pozitiv al statusului vaccinal în rândul cazurilor notificate de rujeolă în România în perioada 2020-2024	88
6.1 Introducere	88
6.2 Materiale și metode	90
6.3 Rezultate	91
6.4 Discuții	107
6.5 Concluzii	109

CAPITOLUL 7. STUDIU 4: Analiza focarelor de rujeolă din România în perioada 2020–2024	110
7.1 Introducere	110
7.2 Materiale și metode	112
7.3 Rezultate	114
7.4 Discuții	122
7.5 Concluzii	125
	126
CAPITOLUL 8. Concluzii și contribuții personale	
Bibliografie	128
Anexe: Listă figuri și tabele, formular supraveghere rujeolă/rubeolă (extras din metodologia de supraveghere rujeolă actualizată 2024)	141

PARTEA GENERALĂ

Primul capitol, **RUJEOLA – DEFINIȚIE, TABLOU CLINIC ȘI DIAGNOSTIC**, definește patologia abordată din punct de vedere al relevanței clinice și fiziopatologice. Rujeola este o boală virală extrem de contagioasă, care afectează în principal copiii, dar poate să apară la orice vârstă, inclusiv la vârste înaintate de peste 60 ani. Caracterizată prin simptome precum febră înaltă, tuse, rinoree, conjunctivită, enanțem caracteristic și erupție cutanată congestivă sub formă de macule de diferite dimensiuni de culoare roz, rujeola poate duce la complicații grave, în special la sugari, copii mici și la persoanele cu sistem imunitar deficitar.

Imunitatea dobândită după infecția cu rujeolă sau vaccinarea cu virus viu atenuat este considerată de durată pe tot parcursul vieții. Acest lucru se explică prin reexpunerea la virusul sălbatic, care are un efect antigenic de rapel și contribuie la continuarea sintezei de anticorpi. Reinfectia cu rujeolă este posibilă și poate fi identificată prin creșterea titrului de anticorpi, fiind adesea asimptomatică. Persistența imunității

antirujeoloase de-a lungul vieții se datorează atât nivelului constant de anticorpi, cât și imunității celulare.

Complicațiile cele mai frecvente invocate în rujeolă asociază implicarea tractului respirator și a sistemului nervos central (SNC). Afectarea tractului respirator apare ca urmare a acțiunii directe a virusului rujeolic, suprainfecțiile bacteriene putând afecta orice segment respirator, fiind secundare leziunilor locale induse de virus și depresiei imunității celulare. Pneumonia evidențiată radiologic este frecvent prezentă chiar și în formele necomplicate de rujeolă. Bronhopneumoniile se află la originea a aproximativ 60% dintre decesele sugarilor cu rujeolă, iar decesele prin encefalită sunt raportate cu incidență crescută la copiii cu vârste între 10 și 14 ani.

Apariția complicațiilor rujeolei este legată de malnutriția protein-calorică și imunodepresia secundară rujeolei care se poate manifesta prin suprainfecție oportunistă bacteriană (majoritatea pulmonare) sau virale (infecții herpetice), mai rar fungică.

Identificarea de laborator a agentului patogen rujeolic este necesară din motive de sănătate publică sau de control a apariției de noi cazuri, și este rareori realizată în vederea stabilirii diagnosticului. Cea mai cost-eficientă metodă de a

pune diagnosticul este prin demonstrarea prezenței de IgM rujeolice într-o probă de ser din stadiul acut sau, ca alternativă, prin PCR-reverstranscriptază din exsudatul faringian sau din probele de urină. O creștere a nivelelor anticorpilor IgG a serului din faza de convalescență față de cele din stadiul acut are o mare acuratețe, dar întârzie diagnosticul.

Cel de-al doilea capitol, **RUJEOLA – ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI DE SUPRAVEGHERE**, tratează rujeola din punct de vedere al relevanței epidemiologice. Conform metodologiei de supraveghere a rujeolei elaborate de CNSCBT – INSP, conformă cu decizia UE 945/2018, cazul de rujeolă se clasifică în:

- a) **Caz posibil:** În absența unui diagnostic mai probabil, o boală care îndeplinește descrierea clinică și la care nu se poate stabili o legătură epidemiologică cu un caz de rujeolă confirmat în laborator și testarea de laborator este necontributivă sau neefectuată.
- b) **Caz confirmat:** O erupție febrilă acută cu test de laborator specific pozitiv (IgM sau RT-PCR), asociat sau nu cu o legătură epidemiologică directă cu un caz confirmat.
- c) **Caz probabil:** O erupție febrilă acută cu legătură epidemiologică directă cu un caz confirmat prin una dintre

metodele de mai sus. Pentru această clasificare se recomandă ca pacientul să fie nevaccinat, în cazul pacienților vaccinați testarea fiind necesară chiar dacă există link epidemiologic pentru a exclude alte patologii.

Factorii determinanți implicați în procesul epidemiologic ai rujeolei sunt prezentați succint în figura 1.

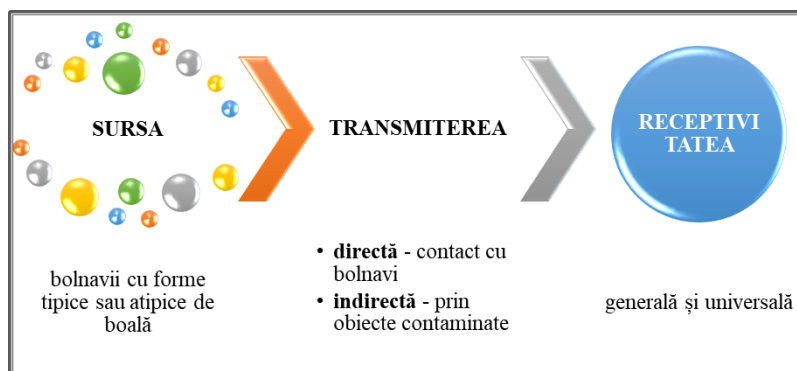


Figura 1 Procesul epidemiologic în rujeolă

Factorii favorizanți implicați în procesul epidemiologic ai rujeolei sunt reprezentați de sezonul rece, ariile geografice izolate, scăderea rezistenței generale nespecifice prin malnutriție, aglomerație, convingeri mistico-religioase etc.

Formele de manifestare ale procesului epidemiologic sunt, în prezent, la nivel global, influențate semnificativ de vaccinarea antirujeolică, ceea ce a determinat o reducere

considerabilă a extensivității și severității comparativ cu perioada prevaccinală.

Manifestările sporadice, cu predominanța formelor atipice, se întâlnesc preponderent în țările unde vaccinarea este implementată conform unui program național. Cazuri sporadice pot apărea atât în rândul copiilor vaccinați, cât și al celor neeligibili pentru vaccinare, precum și la adulți.

Manifestarea endemică nu este specifică rujeolei, însă poate fi raportată în colectivități pentru asistență medico-socială (creșe, leagăne, case pentru copii, instituții destinate copiilor cu handicap etc.), unde acoperirea vaccinală este incompletă și există o proporție crescută de persoane cu supresie imunologică.

Manifestarea epidemică, frecvent observată pe întregul glob cu ciclizare la intervale de 2-5 ani și durată de 3-4 luni, a fost înregistrată în trecut în anumite țări africane, sud-americane și sud-est asiatice, unde vaccinarea antirujeolică nu este practică sau nu asigură o acoperire adecvată pentru grupurile populaționale aflate la risc și reprezintă o problemă epidemiologică inclusiv la nivel european la ora actuală.

PARTEA PERSONALĂ

CAPITOLUL 3. MOTIVAȚIA ȘI OBIECTIVELE STUDIULUI

Obiectivul general al lucrării îl reprezintă îmbunătățirea supravegherii rujeolei în România prin înțelegerea mai profundă a fenomenului rujeolei prin descrierea în premieră a ratei de reproducere de bază (R_0) locale prin analiza clusterelor, integrarea de noi instrumente precum predicția noilor cazuri intraepidemic și creșterea încrederii în vaccinare prin date obiective legate de infecțiile apărute în rândul celor vaccinați.

Obiectivele specifice ale tezei constau în:

1. Analiza și caracterizarea morbidității cazurilor de rujeolă apărute în județul Galați în perioada 2012-2019 și crearea de predicții pentru anul 2020, utilizând metoda ARIMA în vederea analizei impactului dat de COVID-19 asupra evoluției rujeolei. Ulterior, metodele utilizate au fost rafinate (modelele SARIMA și Holt-Winters) și utilizate la nivel național pentru prognoza anilor 2025 și 2026, pe baza datelor disponibile aferente perioadei 2020-2024 și comparate cu datele reale obținute în trimestrul I al anului 2025;

2. Analiza și descrierea corelațiilor interjudețene și regionale (definite prin NUTS) legate de apariția cazurilor de rujeolă în perioada 2020-2024, prin comparație între cazurile apărute simultan și cele apărute la distanță de 14 zile, ținând cont de perioada de incubație a bolii și care pot descrie mai bine sursa noilor generații de boală.
3. Analiza influenței pe care o are vaccinarea în rândul celor care dezvoltă boala în funcție de numărul de vaccinuri efectuate (1 sau 2) în comparație cu cei care dezvoltă boala nevaccinați.
4. Analiza clusterelor de rujeolă apărute în perioada 2020-2024 pentru a compara caracteristicile cazurilor din focare cu cele din afara focarelor în vederea optimizării intervențiilor de sănătate publică și, în cazul clusterelor cu număr mare de cazuri, analiza ratei de reproducere de bază.

CAPITOLUL 4.

STUDIU 1: Analiza rujeolei în județul Galați în perioada 2012-2019

Majoritatea cazurilor de rujeolă din epidemia din 2016 s-au concentrat inițial în zonele de Vest și Centru ale României, județul Galați nefiind afectat la acel moment. Importarea cazurilor în Galați a apărut în 2017 și a atins un maxim în 2018, arătând inclusiv la epidemia de rujeolă din 2016 o afectare teritorială neuniformă.

Acest studiu și-a propus să analizeze cazurile de rujeolă în județul Galați în perioada 2012-2019 pentru a detecta grupele aflate la risc, pentru a realiza comparații cu datele de la nivel național și de a utiliza datele colectate pentru a crea predicții pentru anul 2020 pe baza datelor anterioare utilizând ARIMA.

Lotul supus analizei a fost constituit din 261 de cazuri de rujeolă apărute la persoane cu reședința în teritoriul județului Galați în perioada 1 ianuarie 2012 – 31 decembrie 2019. Analiza propriu-zisă a fost efectuată utilizând programul IBM SPSS Statistics 29.0, folosind un utilitar de modelare automată

(Expert Modeler), care testează toate variantele implementate de modelare temporală și selectează modelul care realizează prognoza cea mai precisă. Cazurile identificate au avut următoarea structură:

- 0-2 ani: 166 cazuri;
- 3-4 ani: 24 cazuri;
- 5-14 ani: 35 cazuri;
- ≥ 15 ani: 36 cazuri.

Dintre acestea, în prima perioadă (anii 2012 – 2013) au fost observate doar 28 de cazuri, în timp ce restul cazurilor au fost observate în perioada 2017 – 2019. Cele mai multe cazuri (93, reprezentând 35,6% din total) au fost observate în anul 2018 și respectiv 88 (33,7%) în anul 2017 (figura 2).

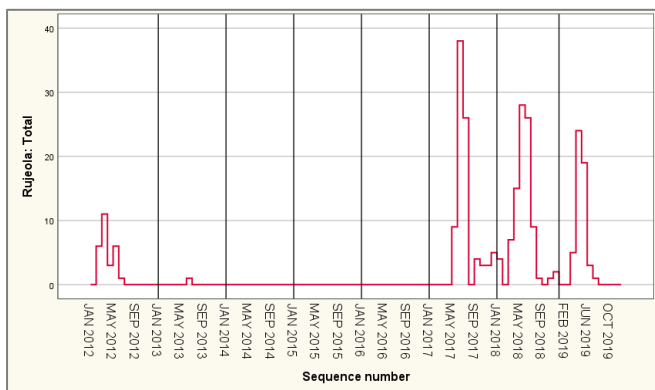


Figura 2 Evoluția în perioada 2012-2019 a cazurilor de rujeolă observate la nivelul județului Galați

comparativ pe grupe de vârstă – valori absolute (Sequence Chart)

Au fost studiate autocorelațiile înregistrate la nivelul seriilor temporale, pentru a detecta eventualele similitudini în evoluția cazuisticii în timp. Atât la nivel global (județean), cât și în funcție de criteriile stabilite (domiciliu și grupe de vârstă), intervalul de timp dintre vârfurile epidemice cel mai bine corelat este de o lună ($R = 0,641$). Alte intervale bine corelate (tabelul 2) sunt:

- la 11 luni în cazul seriei totale (coef. $R = 0,510$) și la pacienții din mediul urban (coef. $R = 0,431$);
- la 10 și 11 luni pentru pacienții din mediul rural și la copiii între 0-2 ani;
- la 11 luni la copiii între 5-14 ani (coef. $R = 0,485$).

Tabelul 2 Coeficienții de autocorelație la nivelul seriilor temporale de îmbolnăviri cu rujeolă la nivelul județului Galați în perioada 2012 – 2019

Total		Urban		Rural		0-2 ani		3-4 ani		5-14 ani		peste 15 ani	
Lag	Auto corel	Lag	Auto corel	Lag	Auto corel	Lag	Auto corel	Lag	Auto corel	Lag	Auto corel	Lag	Auto corel
1	,641	1	,611	1	,588	1	,571	1	,566	1	,474	1	,48
								2	,360	2	,257	2	,24
9	,252	9	,246	9	,227	9	,197			9	,212		
10	,462	10	,379	10	,477	10	,400	10	,394	10	,302	10	,35
11	,510	11	,431	11	,497	11	,437	11	,393	11	,485	11	,34
12	,320	12	,350	12	,244	12	,236	12	,209	12	,267	12	,27
21	,229	21	,255	21	,194	21	,304						
		22	,194										
						85	,078						

Proгноза cazurilor de rujeolă pentru anul 2020 prin modelare statistică la nivel global județean s-a efectuat cu ajutorul model de tip ARIMA, unde parametrii aleși pentru model sunt $p=0$, $d=0$ și $q=11$, rezultând modelul ARIMA (0,0,11), iar valorile prognozate cu ajutorul modelului identificat sunt prezentate în figura 3.

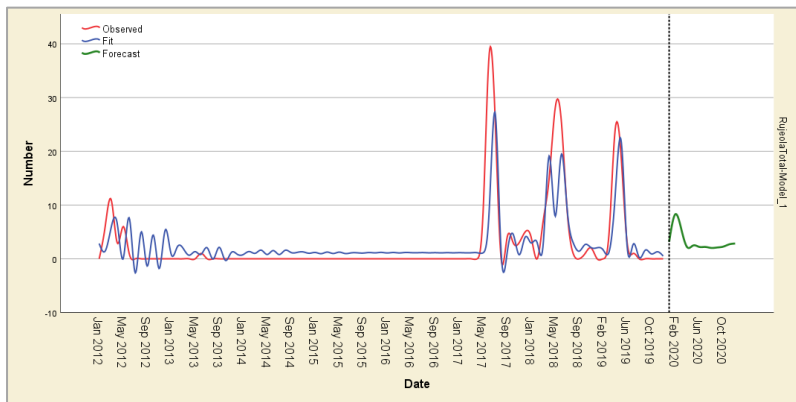


Figura 3 Evoluția în timp a cazurilor de rujeolă observate și a celor prognozate de model (linia verde) la nivelul județului Galați

Se constată că numărul de cazuri prognozate pentru anul 2020 este de 37, cu un maxim care poate ajunge până la 179, și variază lunar între 2 și 8 cazuri, cele mai multe cazuri fiind prognozate pentru lunile februarie (8 cazuri) și martie (6 cazuri).

Concluzii: În analiza cazurilor de rujeolă din județul Galați din perioada 2012 – 2019 au fost cuprinse atât cazuri tardive generate de epidemia națională din 2009 – 2011 (27

cazuri în 2012 și 1 caz din 2013), cât și de epidemia națională din 2016 (cu un vârf epidemic în 2018).

Rujeola în județul Galați se corelează și cu ciclicitatea epidemică a bolii care, în mod istoric, mai ales în perioada prevaccinare, prezenta vârfuri de noi cazuri la 3-4 ani.

Pe baza evoluției lunare a cazurilor de rujeolă din județul Galați în perioada ianuarie 2012 – decembrie 2019 a fost descris un model ARIMA pentru anul 2020 care estima că în acest an ar fi urmat să se înregistreze aproximativ 37 de cazuri, cu maximum lunar de cazuri în februarie și martie. În contextul apariției COVID-19, estimarea nu s-a mai concretizat: numărul de cazuri a fost cupat și a rămas la 0 pe tot parcursul anului, ca urmare a măsurilor întreprinse pentru limitarea răspândirii SARS-CoV-2. Această constatare sugerează că patologiile infecțioase cu transmitere similară (aerogenă în cazul de față) nu evoluează independent, existând o influență reciprocă dată de caracteristicile intrinseci ale agenților patogeni, dar mai ales de măsurile de sănătate publică (izolarea, carantinarea, obligativitatea purtării echipamentelor de protecție, vaccinarea) aplicate în vederea controlului unuia dintre agenți. Morbiditatea a fost semnificativă la grupele de vârste mici, în special la copiii sub 2 ani, subliniind importanța

vaccinării ca măsură de sănătate publică, atât individuală cât și pentru protejarea comunității. Rezultatele obținute în urma acestui studiu au motivat cercetarea ulterioară, pe care am realizat-o la nivel național, în vederea descrierii modelului spațial și temporal de evoluție a rujeolei.

Județul Galați a fost afectat tardiv de epidemia națională de rujeolă din 2016, cu un decalaj de 1-2 ani comparativ cu zonele de Vest și Centru. Pandemia COVID-19 a modificat, în 2020, curba epidemică a rujeolei în județul Galați, creând premisele unor modificări importante ale dinamicii epidemice în viitor.

CAPITOLUL 5.

STUDIU 2: Modelarea spațio-temporală și prognoza cazurilor de rujeolă intrepidemic în România: perspective și provocări

Epidemia de rujeolă din România din 2023 a revenit ca o problemă presantă de sănătate publică, care a subliniat complexitatea anticipării și gestionării bolilor infecțioase. În pofida progreselor semnificative la nivel global în ceea ce privește vaccinarea și strategiile de sănătate publică, România s-a confruntat cu dificultăți notabile în controlul răspândirii rujeolei, la fel ca și alte țări care experimentează schimbări îngrijorătoare în atitudinea față de programele de vaccinare. Aceste provocări sunt amplificate de disparități socio-economice și bariere logistice în adresabilitatea populațiilor vulnerabile, precum și de cunoștințe insuficiente privind epidemiologia, povara bolii și potențialele complicații ale rujeolei.

România raporta în perioada 2023 – 2024 cel mai mare număr de cazuri de rujeolă din regiunea europeană, reprezentând aproximativ 87% din toate cazurile înregistrate în

timpul acestei epidemii. Reapărută la sfârșitul anului 2022, după ridicarea majorității restricțiilor legate de COVID-19, epidemia de rujeolă din România a cunoscut o incidență semnificativ crescută pe parcursul anilor 2023 și 2024, prezentând un model neobișnuit de prelungit al transmiterii bolii.

Obiectivul acestui studiu este de a analiza influențele inter-regionale ale cazurilor de rujeolă în România din perioada 2020 – 2024 cu scopul de a dezvolta modele pentru propagarea națională a bolii. În plus, această cercetare urmărește să evalueze modul în care prognoza, în pofida provocărilor, poate oferi perspective valoroase asupra comportamentului potențial al rujeolei pe parcursul anilor 2025 și 2026, facilitând astfel luarea deciziilor informate în domeniul sănătății publice.

Din cele 29.149 de cazuri de rujeolă de la nivel național înregistrate în perioada 01/01/2020 – 31/12/2024, pe baza criteriilor clinice, epidemiologice și de laborator, au fost clasificate:

- 18.853 cazuri confirmate;
- 6.650 cazuri probabile,
- 3.646 cazuri posibile.

Cazurile confirmate și probabile reprezintă cumulativ 87,5% din setul de date, ceea ce conferă studiului un grad ridicat de validitate al rezultatelor obținute.

Pentru a aprofunda relațiile dintre cazurile din fiecare județ, ținând cont de o perioadă medie de 14 zile între expunerea la virusul rujeolic și debutul erupției (10-12 zile pentru simptomele prodromale și încă 2-4 zile pentru apariția erupției specifice), a fost calculată o nouă matrice de corelație pentru județe, pe baza numărului de cazuri grupate săptămânal după data debutului, dar cu o întârziere de 14 zile pentru a surprinde generațiile noi de boală și modul în care acestea pot porni din alte județe (figura 4).

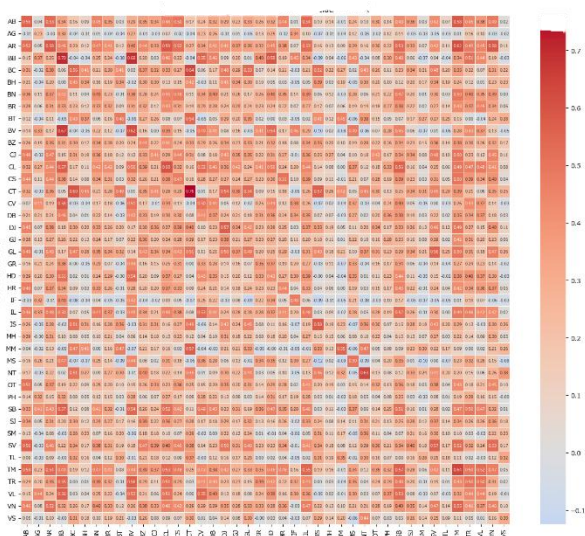


Figura 4 Matricea de corelație între județe, cu un decalaj de 14 zile

Matricea de corelație între macroregiuni, bazată pe numărul de cazuri la care s-a aplicat o întârziere de două săptămâni față de data debutului (figura 5), evidențiază relațiile dintre macroregiuni din perspectiva numărului de cazuri. De exemplu, se observă corelații pozitive puternice între regiunile „București-Ilfov” și „Centru” (0,77), respectiv între „Sud-Muntenia” și „Centru” (0,84). Pe de altă parte, corelațiile mai slabe sau negative, precum cea dintre regiunile „București-Ilfov” și „Nord-Est” (-0,05), indică modele de apariție a noilor cazuri mai puțin sincronizate.

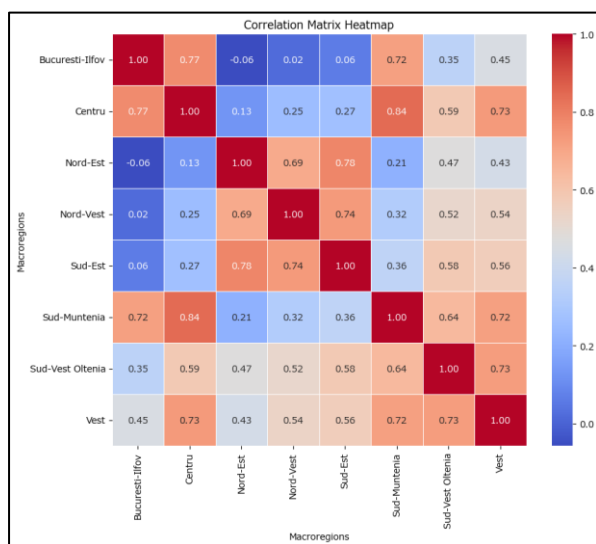


Figura 5 Matricea de corelație între macroregiunile României

Atât modelul SARIMA (Seasonal Autoregressive Integrated Moving Average), cât și Holt-Winters au fost

utilizate pentru a realiza prognoza datelor pentru anii 2025 și 2026, prezentate în figura 6. Liniile albastre indică numărul observat de cazuri, în timp ce galben – SARIMA, respectiv verde – Holt-Winters indică numărul prognozat de cazuri noi lunare.

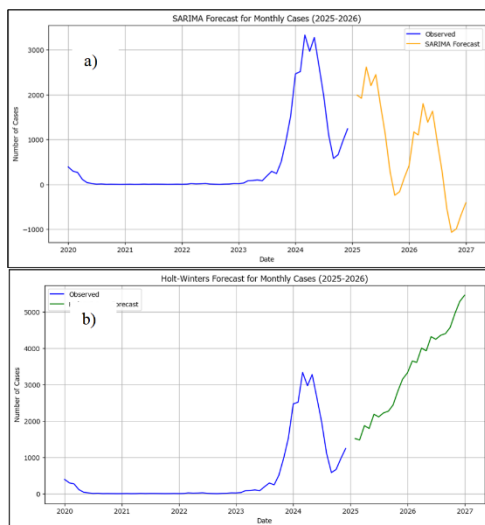


Figura 6 Rezultatele utilizării modelului de prognoză SARIMA (a) și a modelului Holt-Winters (b) pentru cazurile lunare de rujeolă în România, 2025-2026

Pentru a evalua care model se potrivește mai bine datelor, a fost efectuată o validare încrucișată cu fereastră rulantă pentru ambele modele, pentru a evalua performanța acestora pe date care nu au fost folosite la antrenare. Eroarea medie absolută (MAE) pentru fiecare model a fost de 1616,74 pentru SARIMA și pentru Holt-Winters de 1281,99.

Modelul Holt-Winters a demonstrat o performanță mai bună pe datele de test (MAE mai mic) comparativ cu modelul SARIMA. Acest lucru sugerează că modelul Holt-Winters poate fi mai potrivit pentru prognoza cazurilor lunare în acest set de date privind rujeola.

Concluzii: Această cercetare oferă o perspectivă asupra propagării temporale a generațiilor de rujeolă în România, facilitând implementarea unor măsuri locale adaptate și permițând emiterea timpurie a alertelor la distanță pe baza creșterii numărului de cazuri în anumite zone. Au fost identificate bucle semnificative de feedback între regiuni care, împreună cu ratele scăzute de vaccinare, contribuie la apariția persistentă a unor noi cazuri de rujeolă, comportamente diferite comparativ cu epidemiile anterioare. Deși rata de notificare a scăzut la finalul anului 2024, la începutul lui 2025 s-a observat o tendință ascendentă, ceea ce face ca instrumentele de prognoză să devină o necesitate. Modelele Holt-Winters oferă previziuni mai fiabile pentru numărul de cazuri lunare pe termen scurt, atât la nivel național, cât și regional, comparativ cu SARIMA, permițând luarea rapidă a deciziilor, în timp ce noile date înregistrate în teren sunt utilizate pentru reevaluarea tendințelor.

CAPITOLUL 6.

STUDIU 3: Impactul pozitiv al statusului vaccinal în rândul cazurilor notificate de rujeolă în România în perioada 2020-2024

În Europa, rujeola a reapărut în 2020, pe fondul unei acoperiri vaccinale scăzute cu ROR, cauzată de îngrijorările populației privind siguranța și eficacitatea vaccinului, precum și de neîncrederea în informațiile și experții medicali, la care se adaugă percepția unui risc redus pentru rujeolă. Vaccinurile COVID-19 au contribuit cel puțin parțial la atitudinile negative față de vaccinuri, din cauza așteptărilor ridicate ale populației de a preveni nu doar formele severe și complicațiile, ci și boala.

Obiectivul acestui studiu este de a analiza influența pe care o are statusul vaccinal ROR asupra cazurilor de rujeolă în funcție de numărul de doze primite în rândul celor care dezvoltă, totuși, boala.

A fost realizat un studiu de cohortă retrospectiv pe un lot de 29.148 de înregistrări valide, format din cazuri cu manifestări clinice compatibile cu rujeola, din seria de cazuri

raportate prin supravegherea națională și notificate în România în perioada 01.01.2020 – 31.12.2024, folosind date furnizate de Institutul Național de Sănătate Publică din România, studiul fiind aprobat de comitetul de etică al Universității „Dunărea de Jos” din Galați. S-au identificat:

- 3674 de persoane vaccinate din care:
 - 2404 cu 1 doză ROR,
 - 1219 cu 2 doze ROR,
 - 51 cu 3 doze ROR,
- 23468 nevaccinați,
- 2006 cazuri cu status vaccinal necunoscut.

Frecvența și proporția cazurilor pentru fiecare simptom au fost calculate atât pentru grupul vaccinat, cât și pentru cel nevaccinat, în tabelul 3. Pentru a cuantifica magnitudinea diferențelor, au fost calculate mărimi ale efectului precum raportul de șanse (odds ratio) și Cohen's h. Majoritatea simptomelor au fost comune în ambele grupuri, însă simptome precum tusea și conjunctivita au fost semnificativ mai puțin frecvente la cazurile vaccinate.

Tabelul 3 Teste statistice și dimensiunea efectului pentru fiecare simptom, comparativ între cazurile vaccinate (1-3 doze ROR) și cele nevaccinate

Simptom	Proportia de vaccinați	Proportia de nevaccinați	Odds Ratio	CI_inf	CI_sup	Cohen's h	Chi2	Val. p
rash	0.9931	0.99049	1.3806	0.9118	2.0906	0.0289	2.0644	0.15
coriza	0.486613	0.52578	0.8549	0.7970	0.9168	-0.078	19.133	<0,01
tuse	0.598951	0.66205	0.7623	0.7095	0.8190	-0.130	54.914	<0,01
artrita	0.001104	0.00046	2.3569	0.7500	7.4060	0.0231	1.2851	0.25
conjunctivită	0.23958	0.31749	0.6772	0.6245	0.7344	-0.174	89.178	<0,01
limfadenopatie	0.101573	0.10542	0.9593	0.8546	1.0769	-0.012	0.4544	0.50
artralgie	0.005796	0.00434	1.3355	0.8338	2.1389	0.0204	1.1567	0.28

Rata de spitalizare a fost cea mai ridicată în grupul nevaccinaților (aproximativ 78%), fiind similară cu cea a persoanelor cu status vaccinal necunoscut, în timp ce la toate grupele vaccinate rata a fost mai scăzută, într-un mod dependent de numărul de doze: 1 doză ROR – 72%, 2 doze ROR – 61%, iar 3 doze ROR – 57% (figura 7).

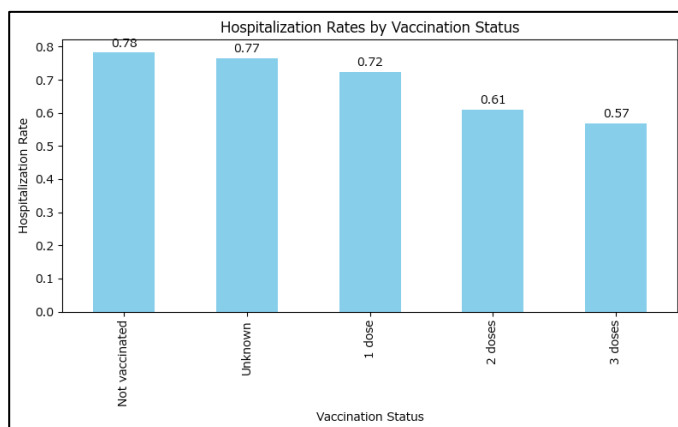


Figura 7 Ratele de spitalizare pentru rujeolă în funcție de statusul vaccinării ROR

Concluzii: Amenințarea rujeolei persistă la nivelul întregii regiuni europene, fiind accentuată de scăderea continuă a ratelor de vaccinare, iar România nu face excepție. Din cauza acoperirii vaccinale scăzute, imunitatea colectivă nu mai este un obiectiv realizabil pe termen scurt, iar eforturile noastre ar trebui să se concentreze mai mult pe evidențierea beneficiilor individuale ale imunizării. În sprijinul acestei abordări, analiza cazurilor de rujeolă din România în perioada 2020-2024 arată că vaccinurile ROR oferă protecție nu doar prin prevenirea primară a bolii, ci și prin reducerea poverii acesteia, scăzând rata de spitalizare cu peste 50% pentru cei care au primit schema completă de 2 doze de vaccin ROR, precum și îmbunătățind evoluția clinică a persoanelor afectate.

CAPITOLUL 7.

STUDIU 4: Analiza focarelor de rujeolă din România în perioada 2020–2024

Clusterele pot varia de la câteva cazuri în cadrul unei singure familii (de obicei cel puțin trei cazuri) până la zeci sau chiar sute la nivelul unei comunități, școli sau cartier urban. Clusterele mici pot reprezenta uneori semnalul inițial al unui focar de amploare și necesită investigație rapidă din partea autorităților de sănătate publică, un singur caz de rujeolă fiind deja motiv de alertă imediată în România. Rujeola prezintă un număr de bază de reproducere R_0 ridicat și, astfel, poate genera un focar cu creștere rapidă care, în lipsa unor măsuri eficiente și prompte de control, se poate extinde de la nivelul unei familii sau al unei școli la un focar extins la nivel comunitar. Din această perspectivă, clusterele de rujeolă reprezintă atât un semnal de avertizare cât și o oportunitate de intervenție pentru sănătatea publică.

Obiectivul acestui studiu este calcularea valorii numărului de bază de reproducere R_0 pentru focarele de mari dimensiuni din România care poate ajuta la evaluarea eficienței

supravegherii și măsurilor de control, oferind informații asupra zonelor ce necesită îmbunătățiri. De asemenea, prin compararea cazurilor din cluster cu cele din afara clusterelor, pot fi evidențiate lacunele de imunizare, precum și particularitățile ce pot conduce la formarea clusterelor.

Un total de 29.148 de cazuri de rujeolă din baza de date națională au fost luate în considerare pentru un studiu retrospectiv, și care au îndeplinit următoarele criterii: data debutului între 1 ianuarie 2020 – 31 decembrie 2024 și toate câmpurile relevante în formularul de raportare completate corect și complet. Din aceste cazuri de rujeolă:

- 7011 cazuri (24,05%) au făcut parte dintr-un focar;
- 22137 cazuri (75,95%) au evoluat independent, fără formarea de focare.

Din cele 7011 de cazuri de rujeolă apărute în contextul unui focar:

- 4628 cazuri au fost raportate în mediul comunitar;
- 1986 cazuri în mediu familial;
- 171 cazuri în unități de învățământ școlar;
- 157 cazuri în spitale;
- 49 cazuri în creșe/grădinițe;
- 6 cazuri în grupuri militare.

O proporție mai mare a cazurilor din focare nu este vaccinată, comparativ cu cele din afara focarelor, în timp ce cazurile din afara focarelor includ proporții relativ mai ridicate de persoane cu cel puțin o doză de vaccin (figura 8). O proporție similară de cazuri din focare au un status vaccinal necunoscut (6,12%) comparativ cu cazurile din afara focarelor (7,12%).

Aspectele vizuale sunt întărite de testul chi-pătrat (valoarea testului aproximativ 30.74 cu 4 grade de libertate, iar valoarea $p < 0,0001$), ceea ce confirmă că diferența în distribuțiile statutului vaccinal dintre cele două grupuri este semnificativă din punct de vedere statistic, deși mărimea efectului este slabă (valoarea testului Cramér's V de 0,032).

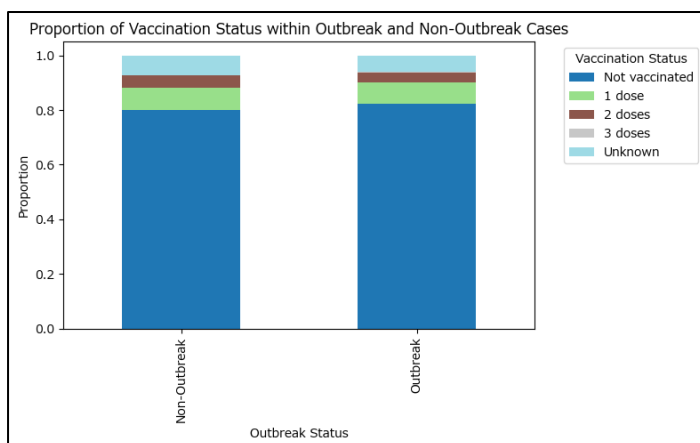


Figura 8 Proporția statutului vaccinal în rândul cazurilor de rujeolă din focare și din afara focarelor în România în perioada 2020–2024

Focarele cu 150 sau mai multe cazuri au fost identificate și analizate individual. În aceste focare s-au înregistrat în total 750 de cazuri, majoritatea fiind generate în mediul urban, cu populația afectată predominant de vârstă tânără, cu dinamică săptămânală prezentată în figura 9.

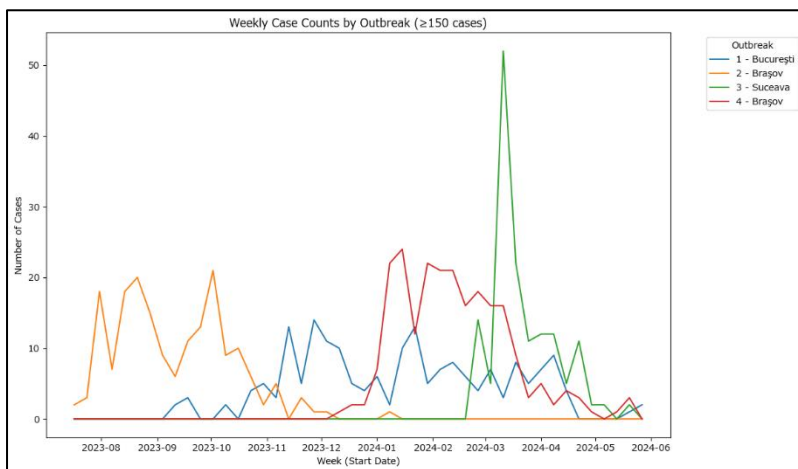


Figura 9 Numărul săptămânal de cazuri în cele mai mari 4 focare din România în perioada 2020–2024.

Pentru fiecare focar și pentru fiecare valoare a intervalului de generație (GI) din intervalul [9, 10, 11, 12, 13] zile, R_0 a fost calculat folosind formula $R_0 = \exp(r \times T)$, unde T reprezintă intervalul de generație exprimat în săptămâni. Acest lucru generează o plajă de valori R_0 pentru fiecare focar, reflectând incertitudinea privind intervalul de generație prin utilizarea intervalelor de încredere (figura 10).

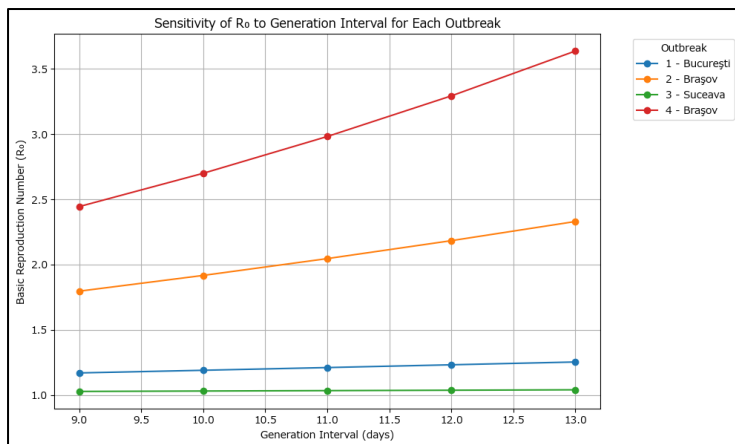


Figura 10 Grafic liniar al valorii R_0 în funcție de intervalul de generație pentru fiecare focar major de rujeolă din România în perioada 2020–2024.

Rezultatele arată că focarele 2 și 4 (județul Brașov) au avut un potențial de transmitere mai ridicat, în timp ce focarul din județul Suceava a avut cea mai scăzută transmitere. Constatările sunt în concordanță cu un control limitat exercitat în zona Brașov, deoarece focarele au apărut în comunități de romi cu risc crescut, iar un R_0 cu valori în jur de 3,5 poate reflecta mai fidel situația generală din epidemiile de rujeolă din România din perioada 2020 – 2024.

Concluzii: Cazurile de focar de rujeolă din România, în perioada 2020–2024, sunt asociate cu o probabilitate mai mare de spitalizare și sunt mai frecvente în mediul rural. Focarele de mari dimensiuni se caracterizează printr-o povară ridicată în rândul populațiilor tinere, nevaccinate, din mediul urban, cu

forme moderate de boală și spitalizare. Există variații semnificative în estimarea R_0 în rândul focarelor mari dar valorile obținute în cazul focarelor cu un control redus, de 3,5, poate reflecta situația generală la nivel național.

CAPITOLUL 8. CONCLUZII ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Lucrarea abordează o problemă importantă și actuală: epidemia de rujeolă în curs de desfășurare în România (2022 – prezent) și utilizarea metodelor computaționale pentru a analiza dinamica spațio-temporală și prognoza cazurilor viitoare.

Integrarea big data, a analizelor de corelație și a prognozei seriilor temporale (SARIMA și Holt-Winters) este relevantă pentru planificarea sănătății publice. Utilizarea unui set de date extins, la nivel național ($n=29.149$ cazuri) pe o perioadă de 5 ani (2020 – 2024) constituie un punct forte major și un fundament solid pentru analiză. Studiul aduce perspective noi asupra dependențelor interregionale și a buclelor de feedback în răspândirea rujeolei, care sunt extrem de valoroase pentru intervenții specifice.

Aplicarea matricelor de corelație cu și fără decalaj de 2 săptămâni pentru a identifica căi de transmitere între județe și regiuni este inovativă. Studiul subliniază noutatea în analiza dependențelor interregionale, existând cadre de modelare similare pentru alte țări. Elementele de noutate introduse de

acest studiu sunt: scala datelor românești, identificarea buclelor de feedback și aplicarea modelului Holt-Winters care depășește performanța SARIMA. Constatarea că Holt-Winters a depășit performanța SARIMA este interesantă, dar valorile MAE raportate (peste 1200) rămân destul de ridicate. În acest context se ridică problema fiabilității practice a previziunilor: se pune întrebarea dacă acestea pot să informeze în mod realist deciziile de politică cu astfel de erori. În condițiile date întrebarea rămâne cu un răspuns deschis și provoacă intriga de a continua cercetarea și de a rafina în continuare modelele pentru a le crește fiabilitatea, așa cum s-a concretizat anterior prin tranziția de la modelul ARIMA aplicat pe datele județene din județul Galați.

De asemenea, hărțile termice de corelație, atât la nivel județean cât și cel regional, sugerează dependență spațială, dar cauzalitatea nu poate fi dedusă, necesitând integrarea unor elemente de inteligență epidemică pentru a confirma descoperirile.

Studiul nu a putut lua în considerare efectele campaniei de vaccinare intraepidemică, schimbările demografice sau datele privind mobilitatea și care sunt factori critici ai răspândirii rujeolei. Totodată, prognozarea este în mod inherent

incertă în timpul epidemiilor în curs, în special atunci când subraportarea sau modificările definițiilor cazurilor pot influența datele.

Studiul privind impactul vaccinării în rândul bolnavilor de rujeolă din România în perioada 2020 – 2024 beneficiază de un set extins de date naționale. Dovezile că vaccinarea ROR nu numai că previne rujeola, dar reduce și spitalizarea și severitatea clinică sunt de o importanță evidentă pentru sănătatea publică.

Exercițiul cu scenariul worst case/best case pentru grupul cu status vaccinal necunoscut arată că, inclusiv în posibilitatea ca fiecare înregistrare lipsă să fi fost nevaccinată „în secret”, gradientul doză – răspuns ar supraviețui. Un model formal cu imputări multiple ar fi elegant dar, fără un identificator personal unic, registrele românești (baza de date a cazurilor de rujeolă și registrul electronic național de vaccinare) nu pot fi încă legate la acest moment.

Analiza timpului până la eveniment demonstrează că imunitatea în scădere nu este motorul revenirii și al răspândirii rujeolei în România; în schimb lacunele în acoperirea vaccinală primară da. Vaccinul ROR ar putea oferi decenii de protecție, dar datele utilizate nu pot descrie acest aspect; ele arată doar că

rata complicațiilor nu crește odată cu intervalul de la ultima doză din fereastra de urmărire prezentată, ceea ce arată tăcut dar decisiv că vaccinul ROR funcționează.

Analiza clusterelor mari de rujeolă din România din perioada 2020-2024, de peste 150 cazuri, a permis explorarea ratei de reproducere R_0 la nivel național în premieră, cu valori apropiate de cele așteptate pentru clusterelor în care controlul exercitat a fost inefficient. Una dintre cele mai semnificative descoperiri ale acestei cercetări este persistența unor focare mari, în special în medii urbane precum Bucureștiul, unde focarele au evoluat până la câteva luni, o durată probabil atribuibilă densității populației și focarelor cu acoperire vaccinală ROR scăzută, în timp ce altele apar în zonele rurale din cadrul comunităților marginalizate de romi. Pe viitor, secvențierea întregului genom s-ar putea dovedi utilă în contextul clusterizării, deoarece oferă informații despre cum a evoluat clusterul prin furnizarea de mutații definitorii pentru cluster.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Gunasekaran PK, Saini AG. *Subacute sclerosing panencephalitis*. Semin Pediatr Neurol. 2025 Jul;54:101207. doi: 10.1016/j.spen.2025.101207. Epub 2025 Jun 21. PMID: 40701692.
2. COMMISSION IMPLEMENTING DECISION (EU) 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions, page L 170/30. Disponibil online la adresa: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018D0945> (accesat la 10/02/2026)
3. Institutul Național de Sănătate Publică, Centrul Național de Supraveghere și Control Boli Transmisibile, Metodologia de Supraveghere a Rujeolei/Rubeolei (2024), Disponibil online la adresa: <https://insp.gov.ro/centrul-national-de-supraveghere-si-control-al-bolilor-transmisibile-cnscbt/metodologii/> (accesat la 10/02/2026)
4. Guerra, F.M., S. Bolotin, G. Lim, J. Heffernan, S.L. Deeks, Y. Li and N.S. Crowcroft, *The basic reproduction number ($R(0)$) of measles: a systematic review*. Lancet Infect Dis, 2017. 17(12): p. e420-e428.
5. Liu, Q., Q. Bi, S. Liu, Y. Xiu, F. Wang, Z. Yin and X. Liu, *Vaccination Status and Incidences of Measles, Mumps, and*

- Rubella - Worldwide, 2014-2023*. China CDC Wkly, 2025. 7(17): p. 561-567.
6. Yoshikura, H., *Negative impacts of large population size and high population density on the progress of measles elimination*. Jpn J Infect Dis, 2012. 65(5): p. 450-4.
 7. Organizația Mondială a Sănătății. *Genetic diversity of wild-type measles viruses and the global measles nucleotide surveillance database (MeaNS)*. Weekly Epidemiological Record, No. 30, July 2015.
 8. Segal MR, Weiss ST, Speizer FE, Tager IB. *Smoothing methods for epidemiologic analysis*. Stat Med. 1988 May;7(5):601-11. doi: 10.1002/sim.4780070507. PMID: 3387719.
 9. Greer, S.L., *Medicine, public health and the populist radical right*. J R Soc Med, 2017. 110(8): p. 305-308.
 10. Lazar, M., C. Pascu, M. Rosca and A. Stanescu, *Ongoing measles outbreaks in Romania, March 2023 to August 2023*. Euro Surveill, 2023. 28(35).
 11. MacKechnie, G.P.D., M. Dalton, D. Delport and S. Vaccher, *Using Measles Outbreaks to Identify Under-Resourced Health Systems in Low- and Middle-Income Countries: A Predictive Model*. Vaccines (Basel), 2025. 13(4).
 12. Peter, O.J., *Modelling measles transmission dynamics and the impact of control strategies on outbreak Management*. J Biol Dyn, 2025. 19(1): p. 2479448.

13. Fallatah, D.I. and H.A. Adekola, *Digital epidemiology: harnessing big data for early detection and monitoring of viral outbreaks*. Infect Prev Pract, 2024. 6(3): p. 100382.
14. Ministerul Sănătății din România, ORDIN nr. 3.494 din 21 noiembrie 2022 privind aprobarea Planului de acțiune pentru eliminarea rujeolei, rubeolei și de prevenire a infecției rubeolice congenitale/sindromului rubeolic congenital și a Instrucțiunii privind vaccinarea cu ROR în cadrul asistenței medicale primare, publicat în MONITORUL OFICIAL nr. 1133 din 24 noiembrie 2022
15. Stanescu, A., S.M. Ruta, C. Cernescu and A. Pistol, *Suboptimal MMR Vaccination Coverages-A Constant Challenge for Measles Elimination in Romania*. Vaccines (Basel), 2024. 12(1).
16. Stoian, V.-I.; Stănescu, A.; Debita, M.; Ignat, M.D.; Barbu, R.E.; Matei, M.N.; Baltă, A.A.Ș.; Bulza, V.; Baroiu, L.; Condratovici, C.P. *Spatio-Temporal Modelling and Forecasting of the Prolonged Measles Outbreak in Romania: Insights and Challenges*. Healthcare 2025, 13, 2364. <https://doi.org/10.3390/healthcare13182364>
17. Wilder-Smith, A.B. and K. Qureshi, *Resurgence of Measles in Europe: A Systematic Review on Parental Attitudes and Beliefs of Measles Vaccine*. J Epidemiol Glob Health, 2020. 10(1): p. 46-58.
18. Novilla, M.L.B., M.C. Goates, A.H. Redelfs, M. Quenzer, L.K.B. Novilla, T. Leffler, C.A. Holt, R.B. Doria, M.T. Dang, M. Hewitt, E. Lind, E. Prickett, and K. Aldridge, *Why*

Parents Say No to Having Their Children Vaccinated against Measles: A Systematic Review of the Social Determinants of Parental Perceptions on MMR Vaccine Hesitancy. Vaccines (Basel), 2023. 11(5).

19. Altindag, O., J. Greve and E. Tekin, *Impact of Measles, Mumps, and Rubella Vaccination on Hospitalizations and Human Capital: Evidence from Copenhagen School Health Records.* Vaccines (Basel), 2025. 13(3).
20. Stoian, V.-I.; Chiscop, I.; Stănescu, A.; Ignat, M.D.; Barbu, R.E.; Matei, M.N.; Baltă, A.A.Ș.; Baroiu, L.; Draghiev, I.; Debita, M. *Positive Impact of Vaccinal Status Among Notified Measles Cases in Romania in 2020–2024.* Epidemiologia 2025, 6, 63.
<https://doi.org/10.3390/epidemiologia6040063>
21. Rahimi, E., E. Ghaderi, E. Mostafavi and M. Karami, *The quality of measles outbreak investigation report, how can it bridge the gap and help to fulfill the goal of measles elimination?* BMC Infect Dis, 2025. 25(1): p. 496.DOI: 10.1186/s12879-025-10887-6.
22. Stoian, V.-I.; Pleșea-Condratovici, C.; Matei, M.N.; Draghiev, I.; Baroiu, L.; Mușat, C.; Patriciu, M.; Luțenco, V.; Ignat, M.D.; Debita, M. *Insights into Clustering Patterns in Romania's 2020–2024 Measles Cases.* Epidemiologia 2026, 7, 11.
<https://doi.org/10.3390/epidemiologia7010011>