

**IP UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ**

Cu titlu de manuscris
CZU: [616.98:578.835.1-036.22+615.37+614.4](478)(043.2)

APOSTOL Mariana

**SEMNIFICAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ
A CIRCULAȚIEI ENTEROVIRUSURILOR
ÎN PERIOADA POST ELIMINARE A POLIOMIELITEI**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

TEZA DE DOCTOR ÎN ȘTIINȚE MEDICALE

Conducător științific,
dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Academician al AȘM, Om Emerit

SPÎNU Constantin

Autor

APOSTOL Mariana

Chișinău, 2024

© Apostol Mariana, 2024

CUPRINS

ADNOTARE	6
ANNOTATION.....	7
АННОТАЦИЯ	8
LISTA ABREVIERILOR.....	9
INTRODUCERE	10
1. STUDIAREA ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ALE CIRCULAȚIEI ENTEROVIRUSURILOR ÎN PERIOADA POST ELIMINARE A POLIOMIELITEI	20
<i>1.1. Particularitățile epidemiologice ale infecției enterovirale.....</i>	<i>20</i>
<i>1.2. Poliomielite: aspecte clinice și epidemiologice</i>	<i>29</i>
<i>1.3. Supravegherea și monitorizarea enterovirusurilor în mediul ambiant</i>	<i>40</i>
<i>1.4. Aspecte epidemiologice ale enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant.....</i>	<i>44</i>
<i>1.5. Concluzii la capitolul 1</i>	<i>46</i>
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	47
<i>2.1. Caracteristica generală a cercetării.....</i>	<i>47</i>
<i>2.2. Metode de cercetare.....</i>	<i>51</i>
<i>2.3. Concluzii la capitolul 2</i>	<i>60</i>
3. SUPRAVEGHEREA EPIDEMIOLOGICĂ A ENTEROVIRUSURILOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA	61
<i>3.1. Particularitățile epidemiologice ale morbidității prin infecția enterovirală</i>	<i>61</i>
<i>3.2. Indicatori ai supravegherii epidemiologice a paraliziei acute flasce</i>	<i>67</i>
<i>3.3. Evaluarea acoperirii vaccinală a copiilor cu vaccin polio în Republica Moldova.....</i>	<i>72</i>
<i>3.4. Concluzii la capitolul 3</i>	<i>75</i>
4. CIRCULAȚIA ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIE ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT	76
<i>4.1. Caracteristica enterovirusurilor circulante în populație.....</i>	<i>76</i>
<i>4.2. Caracteristicile enterovirusurilor circulante în mediul ambiant</i>	<i>87</i>
<i>4.3. Evaluarea corelației dintre EV izolate în populația umană și în apele reziduale.....</i>	<i>100</i>
<i>4.4. Concluzii la capitolul 4</i>	<i>104</i>
5. PERFECȚIONAREA SISTEMULUI DE SUPRAVEGHERE EPIDEMIOLOGICĂ A ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIA UMANĂ ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT	105
<i>5.1. Analiza SWOT a sistemului actual de supraveghere epidemiologică a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant</i>	<i>106</i>

5.2. <i>Identificarea măsurilor de îmbunătățire a sistemului de supraveghere a circulației enterovirusurilor</i>	108
5.3. <i>Concluzii la capitolul 5</i>	111
DISCUȚII	112
CONCLUZII GENERALE	120
RECOMANDĂRI PRACTICE	121
BIBLIOGRAFIE	123
ANEXE	141
<i>Anexa 1. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală în Republica Moldova în funcție de mediul de trai, perioada 2003-2022</i>	142
<i>Anexa 2. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală în Republica Moldova pe grupuri mari de populație, perioada 2003-2022</i>	143
<i>Anexa 3. Incidența infecției enterovirale la copii pe grupe de vârstă, perioada 2003-2022</i>	144
<i>Anexa 4. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală la copii în funcție de mediul de trai, perioada 2003-2022</i>	145
<i>Anexa 5. Incidența infecției enterovirale în raport cu unitățile teritorial administrative și regiunile de dezvoltare ale Republicii Moldova, perioada 2003-2022</i>	146
<i>Anexa 6. Numărul cazurilor de PAF înregistrate în RM, perioada 2002-2022</i>	148
<i>Anexa 7. Rata cazurilor de PAF în funcție de gen</i>	149
<i>Anexa 8. Distribuția teritorială a cazurilor de PAF</i>	149
<i>Anexa 9. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei cu VPO3 și cu VPO5 în Republica Moldova, perioada 2002-2022</i>	150
<i>Anexa 10. Circulația enterovirusurilor în rândul populației</i>	151
<i>Anexa 11. Circulația enterovirusurilor și a poliovirusurilor în rândul copiilor, în perioada anilor 2002-2022</i>	153
<i>Anexa 12. Tulpinile de enterovirusuri izolate din probele prelevate de la populație, perioada 2002 – 2022</i>	154
<i>Anexa 13. Nivelul de izolare a enterovirusurilor la copiii din Republica Moldova, perioada 2002-2022</i>	154
<i>Anexa 14. Izolarea enterovirusurilor la copii în funcție de vârstă, perioada 2002-2022</i>	155
<i>Anexa 15. Ponderea probelor pozitive la enterovirusuri în Republica Moldova în funcție de gen, perioada 2002-2022</i>	156
<i>Anexa 16. Izolarea non-polio EV pe zonele geografice ale RM, perioada 2002-2022</i>	157
<i>Anexa 17. Izolarea EV pe zone geografice ale RM, perioada 2002-2022</i>	158
<i>Anexa 18. Rezultatele investigațiilor virusologice la prezența enterovirusurilor în probele de ape reziduale, perioada 2002-2022</i>	160

<i>Anexa 19. Izolarea enterovirusurilor în apele reziduale în funcție de zonele geografice ale Republicii Moldova, perioada 2002-2022</i>	<i>161</i>
<i>Anexa 20. Prezența enterovirusurilor în probele de ape reziduale din diferite puncte de colectare din RM, perioada anilor 2002-2022</i>	<i>162</i>
<i>Anexa 21. Prezența poliovirusurilor în probele de ape reziduale din diferite puncte de colectare din RM, în perioada a. 2002-2022.....</i>	<i>163</i>
<i>Anexa 22. Prevalența virusurilor ECHO și Coxsackie în punctele de colectare a apelor reziduale din RM, perioada 2002-2022.....</i>	<i>164</i>
<i>Anexa 23. Prevalența amestecurilor de enterovirusuri în punctele de colectare a apelor reziduale din RM, perioada 2002-2022.....</i>	<i>165</i>
<i>Anexa 24. Structura etiologică a enterovirusurilor izolate din apele reziduale din Republica Moldova, perioada 2002-2022</i>	<i>166</i>
<i>Anexa 25. Structura etiologică a enterovirusurilor izolate din probele de ape reziduale în diferite perioade de timp</i>	<i>167</i>

ADNOTARE

Apostol Mariana, „Semnificația epidemiologică a circulației enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei”, teză de doctor în științe medicale, Chișinău, anul 2024

Structura tezei: lucrarea constă din introducere, cinci capitole, inclusiv reviu literaturii, materiale și metode, trei capitole cu rezultatele proprii, discuții, concluzii generale și recomandări, bibliografie din 236 de surse, 25 de anexe, 122 pagini de text de bază, 37 de figuri, opt tabele. Rezultatele obținute sunt publicate în 29 de lucrări științifice.

Cuvinte-cheie: enterovirusuri, paralizia acută flască, acoperire vaccinală, poliomielită.

Scopul lucrării: studierea și evaluarea importanței epidemiologice a circulației enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei întru perfecționarea sistemului de măsuri în supravegherea epidemiologică și răspuns.

Obiectivele cercetării: (1) Studierea și evaluarea circulației enterovirusurilor (Poliovirus, ECHO, Coxsackie) în populația umană a Republicii Moldova. (2) Studierea și evaluarea circulației enterovirusurilor (Poliovirus, ECHO, Coxsackie) în mediul ambiant. (3) Diferențierea intratipică a poliovirusurilor din culturile de celule RD și L-20B. (4) Evaluarea acoperirii vaccinării contra poliomielitei în contingentele de copii din diferite zone geografice ale țării. (5) Perfecționarea sistemului de supraveghere epidemiologică a enterovirusurilor în populația umană și mediul ambiant, întru optimizarea măsurilor de control și răspuns la poliomielită.

Noutatea și originalitatea științifică: în premieră, au fost obținute rezultate originale privind importanța epidemiologică a enterovirusurilor circulante în perioada post eliminare a poliomielitei (în populația umană și în mediul ambiant) în Republica Moldova. Prin urmare, enterovirusurile izolate și identificate au fost studiate și evaluate în culturile de celule prin metoda de virusologie clasică, cu examinarea ulterioară a tulpinilor poliovirale prin tehnici de biologie moleculară (PCR), care au permis diferențierea intratipică cu confirmarea și determinarea originii lor.

Problema științifică soluționată: rezultatele cercetării științifice au servit ca argument pentru revederea politicii de vaccinare contra poliomielitei în țară; au stat la baza elaborării și revizuirii documentelor și a actelor normative privind supravegherea și monitorizarea epidemiologică a virusurilor polio. De asemenea, au fost implementate în cadrul Laboratorului virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică metode noi de diagnostic pentru izolarea și identificarea tulpinilor poliovirale cu diferențierea intratipică prin tehnici de biologie moleculară.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a cercetării: actuala cercetare are ca scop îmbunătățirea sistemului de supraveghere a IEV în Republica Moldova. Datele cercetării au servit ca suport metodologic pentru acumularea cunoștințelor și formarea aptitudinilor practice la specialiștii din domeniul sănătății publice privind implementarea procedurilor și a metodelor de diagnostic a enterovirusurilor, ajustate la cerințele internaționale. Diferențierea intratipică a poliovirusurilor, cu determinarea originii tulpinilor izolate, a permis de a evalua strategia de vaccinare a contingentelor de copii cu vaccin poliomielitice. Datele obținute au fost utilizate pentru revizuirea Planului național de acțiuni și menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Implementarea rezultatelor științifice: rezultatele studiului au fost utilizate la elaborarea și la implementarea a trei documente normative (Ordinul nr.161 din 01.04.2019 „Cu privire la colectarea substratelor pentru investigarea virusologică și transportarea lor la Laboratorul virusologic al ANSP”; Ordinul nr.355 din 12 aprilie 2022 „Cu privire la aprobarea Planului național de acțiuni pentru menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită”; Ordinul MS nr.592 din 30 iunie 2023 „Cu privire la monitorizarea circulației enterovirusurilor, inclusiv a virusurilor poliomielitice”), prezentate la 18 conferințe științifice/saloane de invenție naționale și internaționale. Pe baza rezultatelor cercetării au fost validate: un brevet de inovație și nouă acte de implementare.

ANNOTATION

Apostol Mariana, “Epidemiological significance of the circulation of enteroviruses in the period after the elimination of polio”, PhD dissertation in medical sciences, Chisinau, 2024

Dissertation structure: introduction, 5 chapters, including a review of literature, materials and methods, 3 chapters of own results, discussions, general conclusions and recommendations, bibliography of 236 sources, 25 appendices, 122 pages of main text, 37 figures, 8 tables. The results obtained were published in 29 scientific articles.

Keywords: enteroviruses, acute flaccid paralysis, vaccination coverage, polio.

Purpose of the work: study and assess the epidemiological significance of the circulation of enteroviruses in the period after the elimination of polio to improve epidemiological surveillance and response measures.

Objectives of the study: (1) Study and assessment of the circulation of enteroviruses (poliovirus, ECHO, Coxsackie) among the population of the Republic of Moldova. (2) Study and assessment of the circulation of enteroviruses (poliovirus, ECHO, Coxsackie) in the environment. (3) Intratypic differentiation of polioviruses in RD and L-20B cell cultures. (4) Assessment of polio vaccination coverage among children from different geographical areas of the country. (5) Improving the system of epidemiological surveillance of enteroviruses in the population and in the environment to optimize control and response measures to polio.

Scientific novelty and originality: For the first time, original results were obtained regarding the epidemiological significance of circulating enteroviruses in the period after the elimination of polio (among the population and the environment) in the Republic of Moldova. Subsequently, the isolated and identified enteroviruses were studied and assessed in cell cultures using the classical virological method, followed by the study of poliovirus strains using molecular biology methods (PCR), which made it possible to carry out intertype differentiation with confirmation and determination of their origin.

Solved scientific problem: the results of scientific research served as an argument for revising the polio vaccination policy in the country and were the basis for the development and revision of documents and regulations on surveillance and epidemiological monitoring of polioviruses. Also, in the virology laboratory of the National Agency of Public Health, new diagnostic methods were introduced for the isolation and identification of poliovirus strains with intertype differentiation using molecular biology methods.

Theoretical significance and applied value of the study: this study is aimed at improving the surveillance system for enterovirus infections in the Republic of Moldova. These studies served as methodological support for the formation of knowledge and practical skills of public health specialists in the implementation of procedures and methods for diagnosing enteroviruses, adapted to international requirements. Intratype differentiation of polioviruses with the determination of the origin of the isolated strains made it possible to evaluate the strategy for vaccinating groups of children vaccinated with the polio vaccine. The data obtained were used to revise the National Action Plan and maintain the status of the Republic of Moldova as a polio-free country.

Implementation of scientific results: the results of the study were used in the development and implementation of 3 regulatory documents (Order No. 161 of 04/01/2019 “On the collection of substrates for virological research and their transportation to the virology laboratory of the National Agency of Public Health”; Order No. 355 of April 12, 2022 “On the approval of the National Action Plan to maintain the status of the Republic of Moldova as a polio-free country”, Order of the Ministry of Health No. 592 of June 30, 2023 “On monitoring the circulation of enteroviruses, including polioviruses”), presented at 18 national and international scientific conferences/invention salons. On the scientific side, 1 innovative patent and 9 implementation acts were confirmed.

АННОТАЦИЯ

Апостол Мариана, «Эпидемиологическое значение циркуляции энтеровирусов в период после элиминации полиомиелита», докторская диссертация в области медицинских наук, Кишинев, 2024 год

Структура диссертации: введение, 5 глав, включая обзор литературы, материалов и методов, 3 главы собственных результатов, обсуждения, общие выводы и рекомендации, библиография из 236 источников, 25 приложений, 122 страницы основного текста, 37 рисунков, 8 таблиц. Полученные результаты опубликованы в 29 научных статьях.

Ключевые слова: энтеровирусы, острый вялый паралич, охват вакцинацией, полиомиелит.

Цель работы: Изучение и оценка эпидемиологической значимости циркуляции энтеровирусов в период после элиминации полиомиелита с целью совершенствования мер эпидемиологического надзора и реагирования.

Задачи исследования: (1) Изучение и оценка циркуляции энтеровирусов (полиовирус, ЕСНО, Коксаки) среди населения Республики Молдова. (2) Изучение и оценка циркуляции энтеровирусов (полиовирус, ЕСНО, Коксаки) в окружающей среде. (3) Внутритипическая дифференциация полиовирусов в культурах клеток RD и L-20B. (4) Оценка охвата вакцинацией против полиомиелита детских контингентов из разных географических районов страны. (5). Совершенствование системы эпидемиологического надзора за энтеровирусами среди населения и в окружающей среде с целью оптимизации мер контроля и реагирования на полиомиелит.

Научная новизна и оригинальность: Впервые получены оригинальные результаты относительно эпидемиологической значимости циркулирующих энтеровирусов в период после элиминации полиомиелита (среди населения и окружающей среде) в Республике Молдова. Впоследствии, выделенные и идентифицированные энтеровирусы были изучены и оценены на культурах клеток классическим вирусологическим методом с последующим исследованием штаммов полиовирусов методами молекулярной биологии (ПЦР), что позволило провести внутритиповую дифференциацию с подтверждением и определением их происхождения.

Решенная научная задача: Результаты научных исследований послужили аргументом при пересмотре политики вакцинации против полиомиелита в стране явились основой для разработки и пересмотра документов и нормативных актов по надзору и эпидемиологическому мониторингу полиовирусов. Также в вирусологической лаборатории Национального Агентства Общественного Здравоохранения были внедрены новые методы диагностики по выделению и идентификации штаммов полиовируса с внутритиповой дифференциацией методами молекулярной биологии.

Теоретическая значимость и прикладная ценность исследования: Настоящее исследование направлено на совершенствование системы надзора за энтеровирусными инфекциями в Республике Молдова. Данные исследования послужили методической поддержкой для формирования знаний и практических навыков специалистов общественного здравоохранения по внедрению процедур и методов диагностики энтеровирусов, адаптированных к международным требованиям. Внутритиповая дифференциация полиовирусов с определением происхождения выделенных штаммов позволила оценить стратегию вакцинации контингентов детей, вакцинированных полиомиелитной вакциной. Полученные данные были использованы для пересмотра Национального плана действий и поддержания статуса Республики Молдова как страны, свободной от полиомиелита.

Внедрение научных результатов: Результаты исследования использованы при разработке и внедрении 3-х нормативных документов (Приказ № 161 от 01.04.2019 «О сборе субстратов для вирусологического исследования и транспортировке их в вирусологическую лабораторию НАОЗ»; Приказ № 355 от 12 апреля 2022 г. «Об утверждении Национального плана действий по поддержанию статуса Республики Молдова как страны, свободной от полиомиелита», Приказ Министерства здравоохранения № 592 от 30 июня 2023 г. «О мониторинге циркуляции энтеровирусов, в том числе полиовирусов»), представлены на 18 национальных и международных научных конференциях/изобретательских салонах. По научной части подтвержден 1 инновационный патент и 9 актов по реализации.

LISTA ABREVIERILOR

ADN – Acidul dezoxiribonucleic
ANSP – Agenția Națională pentru Sănătate Publică
AP – Anticorpi polio
ARN – Acidul ribonucleic
bVPO – Vaccinul poliomielitit oral bivalent
CDC – *Center for Disease Control*/Centrul pentru Controlul și Prevenirea Maladiilor
CNI – Calendarul național de imunizare
cVDPV2 – Virusul poliomielitit vaccinoderivat circulat de tip 2
DIT – Diferențierea intratipică
ECHO – *Enteric Cytopathic Human Orphan*
EV – Enterovirusurile
IGEP – Inițiativa globală de eradicare a poliomielitei
NPEV – Enterovirusurile non-polio
OMS – Organizația Mondială a Sănătății
PAF – Paralizia acută flască
PCR – *Polymerase Chain Reaction*/Reacția de polimerizare în lanț
PNI – Programul Național de Imunizări
PPAV – Poliomielita paralizică asociată vaccinului
PV – Poliovirus
PVDV – Poliovirusurile derivate din vaccin
PVS – Poliovirusurile sălbatice
SGB – Sindromul Guillain-Barré
tVPO – Vaccinul poliomielitit oral trivalent
VPI – Vaccinul poliomielitit inactivat
VPO – Vaccinul poliomielitit oral
CPRCVF – Centrul de Plasament și Reabilitare pentru copii de vârstă fragedă
SCMBCC – Spitalul Clinic Municipal de Boli contagioase de copii
SCBI „Toma Ciorba” – Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorba”
SCMC nr.1 – Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1
SCRC „Emilian Coțaga” – Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”
SCMC „Valentin Ignatenco” – Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
SCM „Gh. Paladi” – Spitalul Clinic Municipal „Gh. Paladi”

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța temei abordate. Enterovirusurile (EV) sunt o problemă de sănătate publică cu răspândire globală [1]. În prezent sunt cunoscute 106 tipuri de EV care cel mai frecvent afectează populația umană [2]. Răspândirea extinsă a circulației enterovirusurilor în populația umană, cu precădere a serotipurilor patogene pentru om – virusurile poliomielitei, Coxsackie A și B, ECHO și enterovirusurile 68–71 – prezintă un pericol iminent pentru producerea unor urgențe de sănătate publică [2-4].

Enterovirusurile sunt și o sursă importantă de boli emergente. La sfârșitul secolului al XIX-lea a început pandemia de poliomielită paralică, în 1970 a avut loc o pandemie de conjunctivită hemoragică cauzată de enterovirusul tip 70. În anii 1980, în Federația Rusă, au apărut focare mari de uveită enterovirală cauzate de E11 și de E19. De la sfârșitul secolului XX, în Asia de Est și de Sud-Est, persistă pandemia de dermatită veziculoasă cauzată de EV-A71 care, la unii pacienți, duce la complicații neurologice (meningoencefalită) [5].

Infecțiile enterovirale sunt maladii infecțioase cu o răspândire globală, manifestate prin preponderența mare a infecțiilor subclinice; diversitatea formelor de boală determinate de unul și același tip de virus, diferite tipuri de enterovirusuri inducând unul și același sindrom clinic. Deși majoritatea infecțiilor sunt asimptomatice, la nivel mondial formele severe se manifestă printr-o morbiditate și o mortalitate majoră, deseori fiind asociate cu focare locale [6].

Morbiditatea prin infecția enterovirală se înregistrează pe tot parcursul anului, cu o incidență sporită în lunile de vară-toamnă, iar cea mai afectată grupă de vârstă sunt copiii [4, 7-9].

Infecțiile enterovirale reprezintă o problemă permanentă de sănătate publică pentru toate țările, iar eforturile de a preveni îmbolnăvirile și răspândirea acestora sunt constante și considerabile atât specifice (poliomielită), cât și nespecifice [10]. Un studiu recent de cohortă din Marea Britanie, concentrat pe datele raportate de pacienți, a constatat că pacienții care sufereau de meningită cu enterovirus au avut o calitate mai scăzută a vieții la un an de urmărire, în comparație atât cu un grup de martori sănătoși, cât și cu calitatea medie estimată a vieții în Marea Britanie [11, 12].

Serotipurile circulante de EV sunt numeroase, un anumit serotip fiind dominant pentru o perioadă, în funcție de acumularea masei critice de indivizi receptivi [3]. Uneori, serotipuri mai puțin frecvente pot determina epidemii masive. Durata exactă a rezistenței imune la EV nu este precis cunoscută. Reîmbolnăvirile apar, de obicei, la infecția cu alt serotip de virus.

Formele clinice variate și diverse, pentru a fi asociate cu un anumit serotip de enterovirus, trebuie confirmate prin izolare și identificare. În cazul paraliziiilor, parezelor, meningitelor, diagnosticul diferențial vizează, în primul rând, poliovirusurile, apoi, pe lângă enterovirusuri, alți agenți virali [3].

Poliovirusul este cunoscut de majoritatea populației ca fiind cauza poliomielitei, o boală paralizantă devastatoare din trecut. Succesul în eradicarea poliomielitei s-a materializat în mod clar în cerințe riguroase de izolare a poliovirusului, coordonate de OMS [13].

În prezent, pe plan global, poliomielitea sălbatică se înregistrează în două țări endemice (Afganistan și Pakistan), care prezintă un risc sporit de răspândire a virusului sălbatic prin mijloacele rapide de transport în alte țări, inclusiv în multe teritorii libere de poliomielite [4, 14]. În Pakistan, una dintre țările în care poliomielitea este încă endemică, în 2019 au fost raportate 146 de cazuri de poliomielite, inclusiv decese [15].

Biroul Regional OMS pentru Europa a declarat întreruperea transmiterii virusului polio sălbatic în regiune la 21 iunie 2002, la trei ani după identificarea ultimului caz (în Turcia, la 26 noiembrie 1998), fiind astfel a treia regiune unde OMS a certificat eradicarea poliomielitei, după America, prima certificată în 1994 (ultimul caz – în Peru, în august 1991) și regiunea Pacificului de Vest, în 2000 (ultimul caz – în Cambogia, în martie 1997) [16].

Conform recomandărilor OMS, în perioada de post-certificare a Europei ca teritoriu liber de poliomielite „standardul de aur” în realizarea programului global de lichidare a acestei maladii rămâne depistarea, declararea, înregistrarea și investigarea fiecărui caz de paralizie acută flască (PAF) cu clasificarea finală a îmbolnăvirii [17].

Depistarea unui caz de PAF la 100 000 de copii cu vârsta de până la 15 ani indică capacitatea rețelei medicale de a identifica și de a preveni îmbolnăvirile prin poliomielite (chiar și în lipsa simptomelor). Aceste circumstanțe confirmă existența unui sistem sensibil de supraveghere a paraliziiilor acute flasce, demonstrând posibilitatea identificării cazurilor de poliomielite paralizantă în caz de apariție [14, 18-20].

Una din principalele enteroviroze rămâne a fi poliomielitea cu transmitere fecal-orală, a cărei incidență la nivel mondial s-a diminuat substanțial în ultima jumătate a secolului trecut datorită aplicării corecte a vaccinului poliomieltic [3, 21].

În anul 1988, OMS a lansat inițiativa de eradicare globală a poliomielitei, boală care întrunea criteriile necesare unui astfel de program: problemă globală de sănătate publică; existența unui singur rezervor (omul); existența a două vaccinuri excelente, capabile să întrerupă circulația poliovirusurilor; trei serotipuri imunogene, relativ stabile genetic; costul rezonabil al vaccinului polio oral (VPO) [22, 23].

Rezultatele obținute la nivel mondial în eradicarea poliomielitei nu au fost însă pe măsura așteptărilor, de aceea, în anul 2000, după evaluarea situației, a posibilităților și a obstacolelor, OMS a restabilit ca țintă eradicarea globală a poliomielitei până în anul 2005, apoi amânată până în anul 2008. Deși, acest obiectiv nu a fost realizat nici până în prezent, progrese semnificative au fost realizate, astfel în perioada anilor 1988-2000 au fost înregistrate 719 cazuri poliomielită în 24 de țări. Ulterior termenul final de eradicare globală a poliomielitei sălbatice nu a fost definit [19, 23-25].

Numărul de cazuri de poliomielită s-a redus cu peste 99%, din anul 1988 (când se estimau 350.000 de cazuri în peste 125 de țări endemice), ajungând la șase cazuri în anul 2021 (în două țări endemice) [17, 26-29].

Obiectivul principal al „Planului național de acțiune pentru menținerea statutului „fără poliomielită” din momentul certificării regionale până la certificarea globală” este de a reduce riscul de răspândire a bolii în urma unui eventual import al poliovirusurilor sălbatice și al poliovirusurilor derivate din virusurile vaccinale (VDPV – *vaccine derived polioviruses*) circulante în țările endemice și în cele recent reinfectate [14, 19, 25].

În septembrie 2015, Comisia Globală de Certificare a Eradicării Poliomielitei a declarat eradicarea tipului 2 de poliovirus sălbatic, iar OMS a recomandat întreruperea utilizării vaccinului poliomielitit trivalent și trecerea la vaccinarea populației cu vaccinul poliomielitit bivalent [17, 29, 30]. Trecerea cu succes de la vaccinul poliomielitit trivalent la cel bivalent oral a fost o strategie de hotar și cea mai mare retragere a unui vaccin și introducerea asociată a altuia. De la sfârșitul lunii septembrie 2016, toate statele au confirmat finalizarea trecerii imunizării contra poliomielitei de la vaccin poliomielitit viu per oral trivalent la imunizarea cu vaccin poliomielitit viu per oral bivalent [17].

Republica Moldova, prin Ordinul MS al RM nr.295 din 20.04.2016, și-a asumat, la 30 aprilie 2016, realizarea cerinței rezoluției Asambleei Mondiale a Sănătății din 26.05.2015, document WHA 68.3 de imunizare contra poliomielitei cu vaccin poliomielitit viu per oral bivalent. Concomitent, conform recomandărilor OMS, Laboratorul național de diagnosticare a poliomielitei al CNSP, la 26 aprilie 2016, a distrus toate tulpinile de virus poliomielitit de tipul 2 (tulpini de referință anterior utilizate în controlul intern și tulpinile izolate din diferite surse) [17].

În anul 2000, Republica Moldova a fost certificată drept țară liberă de poliomielită de către Comitetul Regional European de Certificare, ulterior, Europa a fost declarată liberă de poliomielită, în anul 2002. Actualmente Republica Moldova reușește să mențină statutul de țară liberă de poliomielită datorită legislației în vigoare, inclusiv programelor naționale de imunizări,

aprobate prin hotărâri de guvern în diferite perioade de timp, cu garantarea imunizării gratuite a populației [18, 21, 22].

Monitorizarea circulației virusului de poliomielită în Republica Moldova a demonstrat, că ultima tulpină de virus poliomielitit sălbatic a fost izolată în anul 1991 de la un copil bolnav de poliomielită. Toate tulpinile izolate din diferite biosubstrate (populație, mediul ambiant) sunt transportate în Laboratorul Regional de Referință, Moscova, Rusia, pentru diferențierea intratipică. Începând cu anul 1992 și până în prezent toate tulpinile poliovirale au origine vaccinală [18, 21, 22].

Conștientizând faptul că anual în republică se înregistrează infecții enterovirale, (poliomielita acută face parte din lista bolilor/sindroamelor incluse în sistemul de alertă precoce și răspuns rapid, prezentând un risc iminent de declanșare a urgenței de sănătate publică care necesită notificare și declarare rapidă a OMS), există riscul importului virusului poliomielitit sălbatic până la eradicarea globală a poliomielitei. În acest context, este necesară monitorizarea sistematică a circulației enterovirusurilor în populație și obiectele de mediu [14, 18, 31].

Comisia Regională Europeană de Certificare pentru Eradicarea Poliomielitei a concluzionat, pe baza dovezilor disponibile, că transmiterea poliovirusului de tip sălbatic în Regiunea Europeană a OMS în anul 2021 nu a avut loc [29]. Importul poliovirusului circulant, derivat din vaccin în Tadjikistan, a fost determinat și identificat cu efectuarea măsurilor de răspuns în focar. Aceeași comisie a stabilit că Bosnia și Herțegovina, Muntenegru, România și Ucraina [29] prezintă un risc sporit de apariție a unui focar de poliomielită în cazul importului de poliovirus sălbatic sau apariției poliovirusului circulant derivat din vaccin ca urmare a nivelului suboptim al programului de vaccinare, în special a imunității scăzute a populației [29, 32].

Supravegherea epidemiologică a enterovirusurilor este foarte importantă, deoarece indică circulația acestora în mediul ambiant ceea ce reprezintă cauza de răspândire a lor în populație. Republica Moldova face parte din rețeaua globală de laboratoare a OMS pentru diagnosticul de laborator al poliomielitei care, la nivel de țară, asigură efectuarea unui control riguros al circulației virusului poliomielitit în populație și în mediul ambiant [33].

În ultimii 20 de ani (2000-2019), partenerii Inițiativei Globale de Eradicare a Poliomielitei (IGEP) au investit în dezvoltarea și în aplicarea modelelor matematice privind transmiterea poliovirusului, precum și în analizele economice, politice și de risc al opțiunilor de management al riscului final al poliomielitei, inclusiv în politicile legate de utilizarea vaccinului poliomielitit [34].

Reieșind din cele expuse, se impune necesitatea studierii și evaluării circulației enterovirusurilor, izolării, identificării, confirmării și determinării originii tulpinilor de virus

poliomielitic. În ansamblu, studiul preconizat implică una din prerogativele prioritare ale OMS în monitorizarea circulației poliovirusurilor în faza de lichidare globală a poliomielitei cu cercetarea ulterioară intratipică a tulpinilor izolate.

Scopul lucrării:

Studierea și evaluarea importanței epidemiologice a circulației enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei întru perfecționarea sistemului de măsuri în supravegherea epidemiologică și răspuns.

Obiectivele lucrării:

1. Studiarea și evaluarea circulației enterovirusurilor (Poliovirus, ECHO, Coxsackie) în populația umană a Republicii Moldova.
2. Studiarea și evaluarea circulației enterovirusurilor (Poliovirus, ECHO, Coxsackie) în mediul ambiant.
3. Diferențierea intratipică a poliovirusurilor din culturile de celule RD și L-20B.
4. Evaluarea acoperirii vaccinării contra poliomielitei în contingentele de copii din diferite zone geografice ale țării.
5. Perfecționarea sistemului de supraveghere epidemiologică a enterovirusurilor în populația umană și mediul ambiant, întru optimizarea măsurilor de control și răspuns la poliomielită.

Ipoteza cercetării. Efortul global de eradicare a poliomielitei a fost declarat o inițiativă de sănătate publică de interes internațional. Poliomielita acută face parte din lista bolilor/sindroamelor incluse în sistemul de alertă precoce și de răspuns rapid, prezentând un risc iminent de declanșare a urgenței de sănătate publică, care necesită notificare și declarare rapidă a OMS, persistând riscul importului virusului poliomielitic sălbatic până la eradicarea globală a poliomielitei. În aceste condiții, monitorizarea sistematică a circulației enterovirusurilor, inclusiv a poliovirusurilor, în populație și în mediul ambiant, inclusiv izolarea, identificarea, confirmarea și determinarea originii tulpinilor izolate rămâne actuală.

Continuarea cercetării interrelației circulația *EV în populația umană – EV din mediul ambiant – nivelul incidenței IEV* ar putea contribui la identificarea unor factori de predicție pentru diagnosticul epidemiologic al riscului de dezvoltare a poliomielitei și să ofere cunoștințe esențiale pentru optimizarea măsurilor de control și răspuns în vederea eradicării poliomielitei în perioada post eliminare.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute. În premieră, au fost obținute rezultate originale privind importanța epidemiologică a enterovirusurilor circulante în perioada post eliminare a poliomielitei (în populația umană și în mediul ambiant) în Republica Moldova.

Enterovirusurile izolate și identificate au fost studiate și evaluate în culturile de celule prin metoda de virusologie clasică, cu examinarea ulterioară a tulpinilor poliovirale prin tehnici de biologie moleculară (PCR), care au permis diferențierea intratipică cu confirmarea și determinarea originii lor. Au fost dezvoltate măsuri de perfecționare a sistemului de supraveghere epidemiologică a enterovirusurilor în populația umană și în mediul ambiant în vederea optimizării măsurilor de control și de răspuns la poliomielită.

Problema științifică soluționată. Rezultatele cercetării științifice au servit ca argument în revederea politicii de vaccinare contra poliomielitei în țară; au stat la baza elaborării și revizuirii documentelor și actelor normative privind supravegherea și monitorizarea epidemiologică a virusurilor polio. De asemenea, au fost implementate În cadrul Laboratorului virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică metode noi de diagnostic pentru izolarea și identificarea tulpinilor poliovirale cu diferențierea intratipică prin tehnici de biologie moleculară. Un alt aspect științific important soluționat, este implementarea în Republica Moldova a vaccinului bivalent. Conform datelor altor țări, implementarea vaccinului bivalent, în timp, v-a micșora numărul cazurilor de poliomielită de origine vaccinală, inclusiv eliminarea tulpinii virusului poliomieltic de tip 2.

Semnificația teoretică. Actuala cercetare are ca scop îmbunătățirea și optimizarea sistemului de supraveghere a infecției enterovirale în Republica Moldova. Datele cercetării au servit ca suport metodologic la acumularea cunoștințelor și formarea aptitudinilor practice la specialiștii din cadrul IMSP și din domeniul sănătății publice privind implementarea metodelor noi de decelare a enterovirusurilor, în vederea facilitării menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Valoarea aplicativă a cercetării:

1. Datele obținute au fost utilizate pentru revizuirea Planului național de acțiuni pentru menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită (Ordinul MS nr.355 din 12 aprilie 2022). Rezultatele studiului nostru atestă menținerea unui sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice privind circulația enterovirusurilor.
2. Datele cercetării au fost valorificate prin pregătirea și implementarea procedurilor de operațional standarde (POS) în activitatea Laboratorului virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, inclusiv în cadrul Centrelor de Sănătate Publică: mun. Chișinău, Soroca, Orhei, Edineț, Căușeni, Bălți. Procedura propusă a stat la baza perfecționării medicilor epidemiologi și a medicilor specialiști în diagnosticul de laborator cu elaborarea documentelor directive privind optimizarea măsurilor de control și de răspuns la poliomielită în perioada post eliminare (Ordinul nr.161 din 01.04.2019 „Cu privire la

colectarea substraturilor pentru investigarea virusologică și transportarea lor la Laboratorul virusologic al ANSP”; Ordinul MS nr.592 din 30 iunie 2023 „Cu privire la monitorizarea circulației enterovirusurilor”).

3. Rezultatele studiului au servit ca argument pentru revederea politicii de vaccinare contra poliomielitei în Programul Național de Imunizări pentru perioada 2023-2027.
4. Au fost elaborate și publicate în revistele de profil materiale științifice și științifico-practice.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice obținute pe parcursul cercetării au fost prezentate și discutate la următoarele foruri științifice:

în formă orală:

1. Conferința științifico-practică consacrată jubileului de 60 de ani ai Serviciului Sanitaro-Epidemiologic de Stat și 10 ani de activitate ai CNȘPMP, 15 octombrie 2005, Chișinău, Republica Moldova „Spectrul circulației enterovirusurilor în anii 1995-2004 în Republica Moldova”.
2. Congresul VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, 23-24 octombrie 2008, Chișinău, Republica Moldova „Imunitatea populațională la poliomielită evaluată în anii 2007-2008”.
3. Conferința Națională de Microbiologie și Epidemiologie, a VII-a. Provocări actuale în diagnosticul și epidemiologia bolilor transmisibile și netransmisibile cu impact asupra sănătății publice, 13-15 noiembrie 2014, București, România „Acute flaccid paralysis in children during postcertificate period of Moldova as a country free of wild polio”.
4. Conferința consacrată jubileului de 60 ani de la fondarea Institutului de poliomielită și encefalite virale „M.P. Ciuracov”, octombrie 2015, Moscova, Federația Rusă. «Циркуляция энтеровирусов в республике Молдова в 2005 – 2015 гг.».
5. Conferința internațională organizată de Biroul Regional OMS pentru Europa privind activitatea rețelei de laboratoare polio, coordonatorilor naționali în problema de containment a poliovirusurilor, 24 – 26 septembrie, 2019, Copenhaga, Danemarca, „Monitoring with assessment of enterovirus circulation in the human population and the environment in the Republic of Moldova”.
6. Conferința internațională organizată de Biroul Regional OMS pentru Europa privind activitatea rețelei de laboratoare polio, coordonatorilor naționali în problema de containment a poliovirusurilor, 24-26 septembrie, 2019, Copenhaga, Danemarca, „Containment for polioviruses in the Republic of Moldova”.

7. Congresul al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar cu participare internațională, 24-25 octombrie, 2019, Chișinău, Republica Moldova „Semnificația epidemiologică a circulației enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei”.
8. Conferința științifică națională cu participare internațională „Maladiile infecțioase în lumea modernă: provocări și perspective”, 26 martie 2021, Chișinău, Republica Moldova „Paralizia acută flască la copii în perioada de postcertificare a Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită sălbatică”.
9. Întunirea internațională organizată de Biroul Regional OMS pentru Europa privind optimizarea supravegherii poliovirusului cu accent pe supravegherea în mediul ambiant. 14-16 Septembrie 2022, Helsinki, Finlanda. «Эпиднадзор за полиовирусамы. Статус и план эпиднадзора в Молдове, в т.ч. эпиднадзор за окружающей средой».
10. Conferința națională cu participare internațională „Abordarea O singură sănătate – realizări și provocări”, 23-24 noiembrie, 2023, Chișinău, Republica Moldova, „Supravegherea epidemiologică și de laborator a paraliziei acute flască în perioada postcertificare în calitate de țară liberă de poliomielită”.

în expoziții:

1. Pro Invent ediția a XIII-a, Cluj-Napoca, România, 25-27 martie 2015, „Valorificarea ciclului de invenții în practica medicală dedicat perfecționării diagnosticului de laborator, profilaxiei și tratamentului infecțiilor de genă virală”, Premiul de excelență.
2. Inventica 2015, Iași, România, 24-26 iunie 2015, “Method of treatment of enteroviral meningitis in children”, Medalie de aur.
3. Pro Invent Expoziția Internațională Specializată Infoinvent, Cluj-Napoca, România, 25 – 28 noiembrie 2015, „Abordări originale în diagnosticul, tratamentul și profilaxia infecțiilor virale prioritare”, Diplomă de excelență și Medalie de aur cu mențiune specială.
4. Inventica 2016, Iași, Romania, 29 iunie – 1 iulie 2016, „Metoda originală de tratament a meningitei enterovirale la copii”, Medalie de aur.
5. Pro Invent, Ediția XIV-a, Cluj Napoca, România, 2016, „Metoda originală de tratament a meningitei enterovirale la copii”. Diplomă de excelență și Medalie de aur cu mențiune specială.
6. Inventica 2018, Iași, Romania, 27 – 29 June, „Metoda de tratament a meningitei enterovirale la copii”. Medalie de aur.

7. Pro Invent ediția XVII, Cluj Napoca, România, 20-22 martie 2019 „Metodă de tratament a meningitei enterovirale la copii”. Diplomă de excelență.
8. Inventica 2019, Iași, România, 26-28 iunie, “Treatment Method of enterovirus meningitis in children”. Diplomă de excelență.

Rezultatele cercetării au fost discutate și aprobate la ședința Consiliului Științific al ANSP din 03.10.2023 (proces-verbal nr. 9 din 04.10.2023) și la ședința Seminarului științific de profil din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, profilul 331. Sănătate publică, specialitățile: 331.01 Epidemiologie; 331.02 Igiena; profilul 333. Sănătate ocupațională și biomedicină, specialitatea 331.01 Igiena muncii (proces-verbal nr.1 din 30.01.2024).

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost publicate 29 de lucrări, dintre care: patru articole în reviste naționale recenzate (categoria B), două articole în reviste naționale recenzate (categoria C), trei articole în culegeri științifice naționale cu participare internațională, patru articole în reviste naționale fără categorie, șapte rezumate/abstracte în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale, opt participări la saloane de invenții, trei documente normative, un brevet de inovație.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza este scrisă în limba română pe 122 de pagini tehnoredactate la computer. Conținutul tezei cuprinde lista abrevierilor, introducere, cinci capitole, discuții, concluzii generale, recomandări practice și bibliografia cu 236 de referințe. Se atașează anexe, declarația privind asumarea răspunderii, CV-ul autorului.

În **Introducere** se aduc dovezi elocvente care argumentează actualitatea și necesitatea monitorizării și controlului enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant ca urmare a certificării Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită. Sunt expuse clar și structurat scopul și obiectivele cercetării științifice, sunt descrise aspectul inovator al acesteia, semnificația teoretică și cea aplicativă, rezultatele științifice obținute care reprezintă o premisă în realizarea ulterioară a planului de măsuri privind controlul poliomielitei la nivel național.

Capitolul 1 este o sinteză a celor mai relevante și actuale publicații ce reflectă concluziile științifice ale savanților privind evoluția enterovirusurilor ca rezultat al urmării, împreună cu alte state, a cursului de țară liberă de poliomielită. Sunt prezentate datele actuale ale nivelului de vaccinare contra poliomielitei – cheia succesului în eliminarea și eradicarea acesteia. Menținerea unui nivel înalt de acoperire vaccinală împotriva poliomielitei este un răspuns în menținerea sub control al poliovirusului sălbatic. Trecerea multor țări de la vaccinul poliomielic trivalent la cel bivalent este un pas în eliminarea virusului poliomielic de tip 2 vaccinal. Revista literaturii finalizează cu date privind nivelul de corelație a enterovirusurilor în populație și în mediul

ambiant. Toate informațiile prezentate abordează problema atât la nivel național, cât și internațional. Capitolul este structurat în cinci subcapitole, inclusiv concluzii la capitol.

În **Capitolul 2** sunt descrise materialul și metodele de analiză a rezultatelor obținute, metodele de studiu, metodele de colectare și de transportare a probelor de laborator, inclusiv și tehnica de lucru la efectuarea investigațiilor virusologice și de biologie moleculară (PCR). Capitolul este structurat în patru subcapitole, inclusiv concluzii la capitol.

În **Capitolul 3** este abordată morbiditatea prin infecția enterovirală în Republica Moldova pe o perioadă de 20 de ani (2003-2022). Capitolul este structurat în trei subcapitole, inclusiv concluzii la capitol. Continuă cercetările proprii studierea amplă a particularităților epidemiologice în definirea diagnosticului final al paraliziei acute flasce (PAF) la copii. De asemenea, a fost studiată problema acoperirii vaccinale contra virusului poliomieltic. Capitolul se finalizează cu concluzii la capitol.

Capitolul 4 constă din trei subcapitole în care sunt prezentate rezultatele evaluării circulației enterovirusurilor în mediul ambiant; sunt descrise punctele de recoltare a probelor de ape reziduale; sunt analizate unele aspecte epidemiologice ale enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant cu determinarea tipului de enterovirus circulant la nivel de zone, de gen, de vârstă. Pentru a evalua riscul de transmitere a enterovirusului din mediul ambiant la populația receptivă, a fost realizată cuantificarea indicatorului de corelare dintre circulația virusului în populație și în mediul ambiant.

Capitolul 5 include unele propuneri de perfecționare a sistemului de supraveghere epidemiologică a enterovirusurilor în populația umană și în mediul ambiant.

Teza se încheie cu **sinteza principalelor rezultate** care sunt o premisă în evaluarea de mai departe a sistemului de supraveghere epidemiologică a infecțiilor enterovirale, inclusiv a poliomielitei, cu luarea la control a tuturor punctelor slabe și evaluarea acestora la nivel național.

Concluziile și recomandările se referă la îmbunătățirea sistemului de supraveghere epidemiologică a circulației EV în mediul ambiant și în populație în faza post eliminare a poliomielitei.

Referințe bibliografice. Au fost studiate 236 de publicații, atât naționale, cât și naționale și internaționale.

Compartimentul **Anexe** constă din 25 de anexe cu material tabelar și grafic cu dovezi importante pentru înțelegerea temei studiate.

Cuvinte-cheie: *enterovirusuri, poliovirusuri, paralizie acută flască, supraveghere.*

1. STUDIAREA ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ALE CIRCULAȚIEI ENTEROVIRUSURILOR ÎN PERIOADA POST ELIMINARE A POLIOMIELITEI

1.1. Particularitățile epidemiologice ale infecției enterovirale

Enterovirusurile (EV) sunt virusuri mici alcătuite din ARN și proteină, și răspândite pe larg în întreaga lume [2]. Până în prezent au fost descrise mai mult de 100 de tipuri de EV, clasificate conform genotipului în patru grupuri (A-D), toate afectând populația umană [35]. În funcție de proprietățile antigenice și patogene, enterovirusurile sunt clasificate în: poliovirusuri (PV, trei serotipuri), virusurile *Coxsackie A*, virusurile *Coxsackie B* (șase serotipuri), virusurile ECHO (28 de serotipuri) și enterovirusurile 68-71 [36].

În general, EV sunt predispuse să dezvolte o diversitate genetică ceea ce le asigură o răspândire largă în mediul ambiant [37]. În același timp, unele serotipuri individuale pot domina circulația timp de câțiva ani, apoi dispar, pentru a reapărea câțiva ani mai târziu [38].

Enterovirusurile cauzează infecții endemice [2] care pot duce la spitalizare și adesea se asociază cu boli severe, în special la copiii mici și la sugari. Pentru controlul eficient al acestor infecții, monitorizarea și supravegherea coordonată sunt esențiale [39].

În majoritatea cazurilor, infecțiile umane cu enterovirusuri sunt fie asimptomatice, fie se manifestă sub forma unei boli ușoare. Periodic, enterovirusurile pot fi implicate și în apariția unor boli de gravitate medie, ceea ce poate duce la o creștere semnificativă a numărului de persoane afectate și, în anumite cazuri, chiar și la decese [40]. Gama largă de maladii provocate de infecțiile cu enterovirusuri cuprinde așa boli precum boala mână-gură-picior (MGP), herpangina (HA), miocardita, encefalita, meningita aseptică, gastroenterita, boala febrilă nespecifică ș.a. Apariția și transmiterea acestor boli au ca rezultat majorarea impactului economic și public [41], incidența lor fiind influențată de factori geografici, climatici, economici și demografici [38].

Tipul A a enterovirusului uman este responsabil pentru majoritatea maladiilor MGP care este o boală extrem de contagioasă și afectează, în principal, sugarii și copiii mici. Majoritatea pacienților se recuperează pe deplin în 7-10 zile, dar unii dezvoltă complicații severe ale sistemului nervos central (SNC) și chiar decedează [42]. Enterovirusul A71 (EV-A71), virusul *Coxsackie A16* (CV-A16), virusul *Coxsackie A6* (CV-A6), virusul *Coxsackie A10* (CV-A10) se numără printre agenții patogeni predominanți ai acestei boli, provocând epidemii majore la nivel mondial, cu o morbiditate și o mortalitate semnificativă. Enterovirusul uman de tip B poate genera unele cazuri sporadice ale bolii MGP, mai des asociate cu boli severe, precum miocardita,

meningita aseptică, encefalita și hepatita. Aceste afecțiuni sunt mai frecvent provocate de virusurile Coxsackie B3 (CV-B3), Coxsackie B5 (CV-B5), ECHO 30 și ECHO 25 [42].

La nivel mondial, infecțiile cu EV pot varia semnificativ în funcție de teritoriul administrativ și de sezon. Persoanele din zonele temperate înregistrează rate considerabil mai mari de infecție enterovirală în lunile de vară și de toamnă. În Statele Unite ale Americii, în anii 1970-2005, conform rapoartelor statistice, 78% din infecțiile enterovirale s-au înregistrat în perioada iunie-octombrie. În zonele tropicale și subtropicale, infecțiile cu EV nu au un caracter sezonier. Anual, în Statele Unite ale Americii apar aproximativ de la 10 până la 15 milioane de cazuri de infecții enterovirale non-polio. Serotipurile predominante de enterovirus care dezvoltă endemii demonstrează periodicități diferite care pot varia de la an la an [43].

Este evident că infecțiile cu enterovirusuri prezintă un model sezonier, cu o incidență maximă în perioadele de vară și toamnă. Infecțiile cu enterovirusuri afectează toate grupele de vârstă, dar sunt mai frecvente la copiii cu vârsta sub 1 an, rare în rândul copiilor mai mari și al adulților. Datele serologice indică că peste 90% dintre copii sunt infectați cu cel puțin un tip de enterovirus până la vârsta de 2 ani, iar aproximativ 70% din infecțiile cu enterovirusuri raportate de către Organizația Mondială a Sănătății apar la copiii sub 10 ani [44].

Un studiu realizat în Spania în perioada anilor 2010-2013, au fost investigate 21 832 de probe clinice la enterovirusuri. Conform rezultatelor examenelor virusologice, prevalența EV în populația generală a fost de 6,5% (1430 probe). Grupele de vârstă cele mai afectate de infecția enterovirală au fost: nou-născuții (17%), copiii de 28 de zile până la 2 ani (29%), copiii de 2-14 ani (40%) și adulții (14%) [45].

Din cele 34 de tipuri de enterovirusuri identificate, la copiii de la 28 de zile până la 2 ani au prevalat virusurile Coxsackie (CV) -B4 (61%), CV-B5 (83%), virusul ECHO – 3 (60%), E-18 (47%), E-25 (62%), CV-A6 (61%), CV-A16 (72%), cu o diferență semnificativă statistic ($P < 0,05$). Enterovirusurile E-6 (79%), E-20 (88%) și E-30 (85%) au fost predominante la copiii mai mari și la adulți ($P < 0,05$). Din punct de vedere clinic, enterovirusurile au fost asociate cu meningita, iar virusul Coxsackie tipul B, în particular, cu miocardita (90%; $P < 0,05$) și cu boala MGP/exantem atipic (88%, $P < 0,05$) [45].

La nivel mondial s-a demonstrat circulația enterovirusului de tip B, în Africa – a enterovirusului de tip C, iar în Asia – a enterovirusului de tip A. Studiile efectuate în Europa au demonstrat prezența virusului ECHO 30 ca virus predominant. Enterovirusurile de tip B, inclusiv virusul ECHO 30, a fost mai des detectat în grupurile de pacienți cu infecții neurologice, în probele de lichid cefalorahidian, în timp ce enterovirusul de tip C a fost frecvent depistat în probele de mase fecale [2].

În studiul efectuat recent de Koruklouglu, cel mai des au fost detectate serotipurile Coxsackie A24, B3 și ECHO 30 [46].

Având în vedere natura enterovirusurilor, pot fi descoperite multe alte enterovirusuri cu capacitatea de a provoca maladii la nivel de populație. Deși unele enterovirusuri au fost studiate pe larg, multe lucruri rămân necunoscute despre acești agenți patogeni ubicuitari și adaptabili. Încă nu există tratamente antivirale eficiente, pentru enterovirusuri, iar vaccinurile sunt disponibile numai împotriva poliovirusurilor [40].

Particularitățile epidemiologice ale virusurilor ECHO 6, 7, 11 și 30

Virusul ECHO 6 face parte din familia enterovirusurilor umane de tip B. În anul 2005, au fost raportate multiple focare de meningită aseptică cauzată de acest virus, inclusiv un focar în provincia Anhui din China, informațiile despre izolările de ECHO 6 din alte regiuni ale Chinei fiind limitate. Un studiu realizat în Statele Unite ale Americii a arătat că în perioada 1970-2005 copiii cu vârsta sub 1 an au fost cei mai frecvent afectați de virusul ECHO 6, principalele manifestări ale infecției fiind meningita, infecțiile căilor respiratorii superioare, pneumonia și herpangina, care pot necesita spitalizare [47-51].

Virusul ECHO 6 poate provoca infecții asociate cu manifestări precum meningita aseptică [52] și paralizia acută flască (PAF), dar, în mare parte, acestea sunt asimptomatice. Mecanismul exact de virulență al ECHO 6 nu este pe deplin cunoscut. Caracteristicile genetice ale virusului, expunerea anterioară la virusuri similare, genetica individului gazdă, vârsta, nutriția sunt factori care pot influența prezența sau absența simptomelor clinice. În plus, au fost identificate mutații la nivel celular care pot influența modul de afectare a organismul uman [53].

În Grecia, conform studiului din anul 2001, în focarul de meningită aseptică, 47,2% din enterovirusurile izolate i-au revenit virusului ECHO 6, urmat de virusurile Coxsackie B, ECHO 13, tulpina de poliovirus vaccinal-derivat de tip 1 și virusul ECHO 30. În perioada anilor 2003-2005, virusul ECHO 6 nu a fost detectat în Grecia, iar în luna ianuarie 2007 a reapărut, provocând un caz de meningită aseptică în sudul țării. Cazurile de infecții cu virusul ECHO 6 au fost în creștere până la sfârșitul anului 2007, când acest virus a fost substituit cu alte serotipuri [54].

Datele unui studiu efectuat în Polonia au confirmat importanța supravegherii clinice și a mediului în legătură cu tulpinile virusului ECHO 6 [55].

Conform rezultatelor unui studiu efectuat în Shanghai, ponderea virusului ECHO 6 a fost de 24,9% (43 de tulpini). Tulpinile acestui virus au fost izolate frecvent în perioada iunie 2013 - iulie 2014, iar în a doua jumătate a anului 2014 numărul lor a început să scadă treptat. Distribuția

tulpinilor de ECHO 6 în diferite districte ale Shanghaiului, precum Jiading și Minhang, a fost similară [56].

În cadrul studiului din Shanghai au fost identificate subgenotipurile C6, C8 și D9 ale virusului ECHO 6, care fac parte din trei lanțuri de transmisie distincte. Subgenotipul D9 a predominat, fiind răspândit atât în interiorul țării, cât și în afara ei. Datele obținute sugerează o diversitate genetică a tulpinilor virusului ECHO 6 și o distribuție geografică largă a unor subgenotipuri specifice în Shanghai și în alte regiuni [56].

Virusul ECHO 11 uman, enterovirus de tip B, provoacă frecvent meningită aseptică și boala MGP. În China, în anul 2010, a fost determinată secvența completă a genomului tulpinii 520K/YN/CHN/2010, izolată la o persoană cu boala MGP și cu meningită aseptică din provincia Yunnan. Tulpina a prezentat 78,8% și 81,1% similitudine de secvență nucleotidică cu prototipul tulpinii Gregory, gena completă PV1 și genomul complet, respectiv. Doar regiunea VP2-VP3-VP1 de 520K/YN/CHN/2010 a genomului a fost similară cu cea a tulpinii E-1, celelalte regiuni fiind mai similare cu cele ale altor tulpini ale tipului B de enterovirus. Utilizând analiza filogenetică și compararea secvențelor genei PV1 complete, tulpinile E-11 pot fi împărțite în cinci grupuri genomice, aparținând grupului A [57].

Infecțiile cu virusul ECHO11 pot provoca boli inflamatorii severe la nou-născuți, inclusiv hepatită acută severă cu coagulopatie. Savantul Wang (în 2022) a depistat hepatită necrozantă la un nou-născut cauzată de virusul ECHO11 [58].

În iunie 2018, în Taiwan, a fost înregistrată o epidemie de infecție cu enterovirus, iar virusul ECHO 11 a fost principalul agent patogen responsabil pentru această epidemie. În timpul acestei epidemii, mai mult de jumătate dintre persoanele infectate au avut complicații severe, inclusiv nou-născuții, fiind înregistrate șase decese [59]. Rezultatele acestui studiu au subliniat gravitatea potențială a infecțiilor cu enterovirusuri, în special în rândul nou-născuților și al copiilor mici, și necesitatea monitorizării și controlului epidemiilor cu enterovirusuri pentru a proteja sănătatea publică.

Virusul ECHO 30, unul dintre serotipurile distincte ale enterovirusurilor umane, este un agent patogen frecvent izolat care sporadic provoacă focare de meningită aseptică de proporții în multe regiuni ale lumii. În ultimii 15 ani, la nivel mondial, s-au înregistrat mai multe epidemii legate de virusul ECHO 30. Astfel, în Statele Unite ale Americii, în perioada 2003-2004, virusul ECHO 30 a fost cauza primară a focarelor de meningită. În ultimul deceniu, mai multe focare de meningită asociată cu virusul ECHO 30 au fost semnalate în Asia: Taiwan (2001), Coreea (1997 și 2008), Japonia (2004 și 2006) și China (2003 și 2004) [60-65].

Conform datelor mai multor studii, enterovirusul de tip B, în special virusul ECHO 30, este cauza meningitei virale cu predilecție la adulți, în special la persoanele de vârstă infantilă [65-68].

În China, în ultimii ani au fost documentate frecvențe înalte ale izolării virusului ECHO 30 în cazul diagnosticului de meningită în diferite provincii, printre care Zhejiang, Jiangsu și Shandong. În mai 2012, un focar de meningită aseptică a fost raportat în orașul Luoding (provincia Guangdong, China), virusul ECHO 30 fiind identificat ca agentul patogen cauzal al acestuia [45, 61, 69-73].

Virusul ECHO30 este unul dintre cele mai frecvent depistate enterovirusuri în Statele Unite ale Americii, reprezentând 10,1% din totalul enterovirusurilor izolate între anii 1970 și 2005, virusul ECHO6 constituind 6,2% [74].

O prevalență de 33,3% de izolare a virusului ECHO 30 a fost înregistrată și în mai multe focare de enterovirus raportate în Ahvaz, Iran [75].

În Coreea, unde supravegherea la nivel național a infecțiilor cu enterovirusuri a fost inițiată în 1993, au fost raportate o serie de focare de infecții provocate de diferite enterovirusuri, inclusiv ECHO 6, ECHO 9, ECHO 13, ECHO 30 și Coxsackie A24 [74].

În anul 2020, conform unui studiu științific realizat în 24 de țări ale Uniunii Europene, prevalența enterovirusului ECHO30 s-a dovedit a fi de 12%, după frecvență fiind unul dintre cele mai virulente tipuri de enterovirus izolat. Circa 82% dintre persoanele infectate cu ECHO 30 au prezentat simptome neurologice [76].

Epidemiile provocate de virusul ECHO 30 înregistrează, în mod obișnuit, focare cu cicluri repetate la fiecare 3-5 ani. Tulpinile emergente și dominante ale virusului acoperă adesea spații geografice mari, după care dispăre pentru a reapărea mai târziu. Ele se răspândesc, de obicei, prin mecanismul de transmitere de la persoană la persoană pe cale fecal-orală sau oral-orală, fiind raportate și cazuri de răspândire cu apele din piscine, precum și din lacuri [77]. În prezent nu sunt disponibile măsuri specifice de prevenire și de control al infecțiilor cu virusul ECHO30. Sunt recomandate bunele practici de igienă precum spălarea frecventă a mâinilor, evitarea obiectelor comune, dezinsecția suprafețelor contaminate pentru a preveni răspândirea virusului ECHO 30 de la o persoană la alta [78].

Nu poate fi exclusă răspândirea enterovirusului în țările afectate, iar țările neafectate, care nu dispun de un sistem de supraveghere a enterovirusului sau de măsuri care nu acoperă întreaga populație, ar trebui să rămână vigilente pentru eventualele focare de enterovirusuri non-polio. S-a demonstrat că o verigă importantă în supravegherea enterovirusului este detectarea rapidă a acestuia [78], diseminarea informațiilor privind epidemiile detectate și o abordare conservatoare

a managementului clinic [79]. Izbucnirile actuale de infecții cu ECHO 30 au avut loc, în special, la nou-născuți și la adulții de 26-45 de ani de ambele genuri, dar cu o prevalență la genul masculin. S-a constatat că 75% dintre pacienții raportați au prezentat simptome de afectare a SNC, în principal meningită sau meningoencefalită [77].

Virusul ECHO 7, încadrat în familia de enterovirusuri de tip B, dar prezentând caracteristici distincte față de acestea, este printre puținele tipuri de enterovirusuri utilizate în terapia oncolitică. Un produs medicamentos derivat din acest virus, numit RIGVIR, a fost dezvoltat și adaptat pentru a fi folosit în viroterapia oncolitică. Acest preparat a primit aprobarea pentru utilizare clinică în Letonia, fiind disponibil și în alte țări pentru tratarea melanomului. Astfel, enterovirusurile contribuie la dezvoltarea terapiilor inovatoare împotriva cancerului [80-85].

Virusurile Coxsackie tip B (VCB) sunt agenți patogeni umani comuni asociați cu o gamă largă de maladii, de la tulburări gastrointestinale la meningită aseptică, miocardită și pancreatită, în special la sugari și copii [86]. Infecțiile cu VCB sunt mai frecvente la copii, dar pot să se manifeste și la adulți. Printre manifestările clinice ale acestor infecții se numără febra, meningita aseptică, faringita, miocardita, splenomegalia, diareea și erupția maculopapulară nonpruritică care pot fi generate și de alte enterovirusuri. Incidența VCB este maximă în lunile de vară, când deseori apar ca focare multiple, iar mecanismul de transmitere – fecal-oral, realizat pe cale alimentară, iar secundar pe cale hidrică (lac, râu, piscină) [87].

Cele mai multe infecții provocate de VCB (în jur de 80%) sunt subclinice sau pot induce o boală ușoară (erupție cutanată, mialgie, simptome respiratorii superioare); în celelalte cazuri, infecția poate fi severă, și chiar fatală. În plus, în timp ce multe dintre aceste boli urmează un curs acut, unele boli asociate cu VCB pot fi cronice, ducând la sechele pe termen lung a sănătății pacientului [88].

Diagnosticul de laborator al infecțiilor cu VCB se stabilește prin izolarea și identificarea virusului în culturi celulare și/sau prin demonstrarea unei creșteri de patru ori a titrului IgM. Probele din faringe sunt, de obicei, pozitive mai devreme, în primele trei zile de boală, în comparație cu probele rectale care au o pozitivitate mai mare a izolării virusului decât cele faringiene. Ulterior, probele rectale sunt mai susceptibile de a fi pozitive în cultura de celule. La 30% din pacienții cu meningită aseptică, VCB poate fi izolat din lichidul cefalorahidian. În cultura de celule, VCB prezintă efect citopatic de diagnosticare în decurs de cinci zile. Prezența virusului Coxsackie B în culturile celulare din biosubstratele faringiene sunt pozitive mai devreme decât cele din masele fecale [87].

Miocardita infecțioasă este frecvent cauzată de infecția cu virusul Coxsackie B, de aceea virulența și patogeniza acestor virusuri se cercetează în baza frecvenței și simptomatologiei clinice ale miocarditei virale. Conform datelor statistice, semnele și simptomele cardiovasculare sunt prezente la 1,5% din toate cazurile de infecții enterovirale, dar cel mai frecvent în cele induse de VCB: 3,5% pentru VCB față de 0,7% pentru VCA și virusul de tip ECHO [88]. VCB, izolate din specimene rectale sau faringiene de la mulți pacienți cu miocardită acută, s-au dovedit a fi cardiotrope la șoareci [88].

Circulația virusului poliomielitice la nivel global

Inițiativa Globală de Eradicare a Poliomielitei (IGEP) continuă să progreseze spre ținta de eradicare [89]. Din octombrie 2016, Afganistanul și Pakistanul au fost singurele țări cu cazuri raportate de poliovirus sălbatic de tip 1. În Afganistan, deși numărul cazurilor a scăzut în perioada 2013-2016, programul de eradicare a poliovirusului a avut de suferit în perioada imediat următoare: 2017-2019 [90]. Astfel, în mai-decembrie 2018, grupurile insurgente au interzis vaccinarea în masă în majoritatea provinciilor din sud și din sud-est, lăsând aproximativ un milion de copii inaccesibili administrării vaccinului cu poliovirus oral [90]. În ianuarie-aprilie 2019, vaccinarea copiilor de pe site-urile comunitare (vaccinare site-to-site) a fost permisă, iar la sfârșitul lunii aprilie 2019, campaniile de vaccinare au fost interzise la nivel național. În anul 2018, în Afganistan au fost raportate 21 de cazuri de poliovirus de tip sălbatic de tip 1, comparativ cu 14 în anul 2017 [90].

Dar pericolul importului poliomielitei sălbatice în țările în care transmiterea fusese întreruptă este real. În anul 2007, poliovirusul sălbatic a fost izolat în Geneva, Elveția, în probele de apă reziduală recoltate din colectorul stației de epurare a orașului (genetic similar cu virusul izolat în Republica Ciad), precum și în Australia, continent liber de poliomielită, la un student care s-a infectat în Pakistan. O situație similară a fost identificată și în Tadjikistan, unde în 2010, s-a declanșat o epidemie de poliomielită cu virus polio sălbatic de tip 1, asemănător cu tulpina Uttar Pradesh (India), care a totalizat 457 de cazuri și 29 de decese [4, 14, 91, 92].

Pe plan global, în anul 2012, au fost înregistrate 223 de cazuri de poliomielită, iar în anul 2013 situația privind poliomielita s-a înrăutățit considerabil, poliovirusul sălbatic de tip 1 fiind depistat în țările Asiei Mijlocii. Cazuri de îmbolnăviri au fost înregistrate în Siria, în Israel, izbucniri epidemice au fost raportate în țările africane (Somalia, Kenia, Etiopia), anterior libere de poliomielită. În anul 2013, numărul cazurilor de poliomielită sălbatică au ajuns la 416, în țările neendemice numărul cazurilor de poliomielită (256) a fost mai mare decât în țările endemice (160), iar în anul 2014 a scăzut până la 356 cazuri [17, 25-29, 93].

În perioada ianuarie-mai a anului 2019, au fost raportate zece cazuri de poliovirus sălbatic de tip 1, comparativ cu opt cazuri în perioada ianuarie-mai 2018, în special în provinciile de sud și de est ale Afganistanului. Discuțiile cu grupurile antigubernice pentru a relua campaniile de vaccinare în masă sunt importante pentru eradicarea poliomielitei în această țară [90].

Rusia, în anul 2002, a fost certificată ca țară liberă de poliomielită, iar din 1998 până în 2014 s-au înregistrat 127 de cazuri de poliomielită vaccinal derivată, 39,5% fiind determinate de poliovirusul de tip 3 și 23,7 % de poliovirusul de tip 2. Depistarea cazurilor de poliomielită vaccinal derivate a fost posibilă după introducerea sistemului de supraveghere apoliomielitei/PAF [94].

În anul 2002, Grecia, conform datelor OMS, împreună cu Regiunea Europeană, a fost declarată liberă de poliomielită, ultimul caz de poliomielită sălbatică fiind izolat și identificat în Grecia, în anul 1982. Chiar dacă poliomielita nu este o problemă în multe țări, supravegherea epidemiologică de înaltă calitate a poliovirusurilor este importantă în țări precum Grecia, unde circulă un număr mare de migranți pe termen scurt, studenți și refugiați, provenienți din țările în care poliovirusul este endemic și din țările care încă utilizează vaccinul poliomieltic oral (VPO), până la realizarea eradicării globale [95].

În România, ultimul caz de poliomielită cu virus sălbatic s-a înregistrat în anul 1992, iar din anul 2002 după cum relatam mai sus toate țările europene (inclusiv România) au fost declarate libere de tulpinile sălbatice de poliovirus. Probabilitatea transmiterii cazurilor de import de poliomielită în cadrul populației cu acoperire vaccinală redusă încă persistă, ceea ce constituie un risc permanent de sănătate publică la nivel național [28].

Un exemplu de circulație a poliovirusului între țări este și cazul epidemiei din Tadjikistan, din prima jumătate a anului 2010, când s-au înregistrat 293 cazuri de paralizie acută flască (PAF), din care 83 confirmate cu virus polio sălbatic de tip 1. La scurt timp, câteva cazuri au ajuns și pe teritoriul Rusiei, țară polio-free minim de opt ani [28].

După șase ani, în care nu au fost detectate cazuri de poliomielită, Angola a raportat un caz de poliovirus circulant vaccinoderivat de tip 2, (cVDPV2). În perioada 2019-2020, 141 de cazuri de poliovirus circulant vaccinoderivat de tip 2 au fost înregistrate în toate cele 18 provincii ale Angolei, cu focare mai mari în provinciile Luanda, Cuanza Sul și Huambo. Cele mai multe cazuri au fost raportate în august-decembrie 2019, maximumul fiind atins în luna octombrie a aceluiași an [96].

În țările din Asia de Sud și de Est, ultimul caz de infectare cu poliovirus sălbatic de tip 2 a fost identificat în India, în octombrie 1999 [97, 98], acesta fiind și ultimul caz raportat la nivel

global. Cel mai recent caz de poliomielită sălbatică de tip 3 în această regiune a avut loc în octombrie 2010, în India [97].

În pofida succeselor înregistrate în eradicarea poliomielitei, în 2018, poliovirusul sălbatic de tip 1 continuă să fie izolat frecvent din punctele de supraveghere a mediului, în principal în zonele orașelor indiene Karachi, Quetta și Peshawar, ceea ce înseamnă că transmiterea acestui virus persistă. Au fost luate măsuri strategice de sporire a imunității la copii, inclusiv: un program intensiv de activități de imunizare suplimentară, extinderea și desfășurarea vaccinării bazate pe comunitate și pe plasarea strategică a punctelor mobile de vaccinare permanente. Întreruperea transmiterii poliovirusului sălbatic de tip 1 va necesita îmbunătățiri suplimentare ale vaccinării, cu accent pe zonele cu risc de transmitere a infecției [99]. Practica a demonstrat că depistarea unui caz de PAF la 100 000 de copii cu vârsta de până la 15 ani indică capacitatea rețelei medicale de a identifica și de a preveni îmbolnăvirile prin poliomielită (chiar și în lipsa prezenței simptomelor). Aceste circumstanțe confirmă existența unui sistem sensibil de supraveghere a paralizilor acute flasce demonstrând posibilitatea identificării cazurilor de poliomielită paralytică, în caz de apariție [100].

Republica Slovacă, care din anul 1960 a raportat cifre record în eliminarea transmiterii poliovirusului sălbatic și a poliomielitei vaccinal derivate, repetat în perioada 2003-2005 a înregistrat din mediul ambiant, un episod de izolare a poliovirusului vaccinal derivat [22]. Astfel, în aprilie 2003, poliovirusul vaccinal derivat de tip 2 a fost izolat din apele reziduale din capitala Bratislava și din orașul Skalica, nefiind identificat potențialul pacient care elimină virusul în ambele regiuni. În Skalica, persoana care a eliminat poliovirusul vaccinal derivat a fost localizat într-o zonă cu o populație de aproximativ 500 de persoane, dar a rămas negativ după o serie de examinări a probelor de mase fecale, ulterior toate probele din apele reziduale din Skalica fiind negative pentru poliovirusul vaccinal derivat. Din 2005, în Slovacia nu au fost izolate probe pozitive la poliovirus vaccinal derivat nici din apele reziduale și nici de la persoanele depistate clinic [101].

Deși eficiența vaccinului poliomielitit inactivat și a vaccinului poliomielitit oral au trezit discuții în contradictoriu, fiecare vaccin în parte a contribuit la controlul și, în mod optimist, la eventuala eradicare a poliomielitei [30].

Scopul de eliminare globală a poliomielitei fiind atins, păstrarea probelor de poliovirus trebuie să minimalizeze riscul de reintroducere a poliovirusului în comunități și de restabilire a transmiterii acestuia. Aceste probe trebuie să corespundă cerințelor bioriscului pentru laboratoare, punctele de producere a vaccinurilor și alte instituții care vor păstra poliovirusurile după eradicare (pentru izolarea poliovirusurilor de tip 2 (PV2)). La a 71-a Asamblée Globală

organizată în anul 2018, statele membre ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) au adoptat o rezoluție care impune accelerarea activităților de restrângere a ariei de răspândire a poliovirusului la nivel global, stabilirea, până la sfârșitul anului 2018, a autorităților naționale responsabile de supravegherea și de izolarea poliovirusului [102].

1.2. Poliomielita: aspecte clinice și epidemiologice

Poliovirusul, un ARN-virus din genul *Enterovirus* familia *Picornaviridae* [103], se dezvoltă în mod normal în intestinul omului și se transmite fecal-oral. Majoritatea infecțiilor cu poliovirus sunt asimptomatice sau dezvoltă o formă ușoară a bolii și doar în < 1% dintre infecții virusul invadează sistemul nervos central printr-un mecanism necunoscut. Replicarea virusului în neuronii motori poate induce un spectru de simptome neurologice, de la slăbiciuni temporare până la paralizie permanentă a membrilor și a mușchilor care controlează respirația, ducând uneori la deces. Oamenii reprezintă singura gazdă naturală a poliovirusului și toate cele trei serotipuri de poliovirus (tipul 1, 2, 3) pot provoca paralizie [104].

La nivel global, în 2021 au fost raportate doar șase cazuri de poliovirus de tip sălbatic. Aceste date ar putea fi eronate, deoarece cazurile au fost înregistrate în Pakistan și în Afganistan, țări devastate de război, unde raportarea ar putea fi sub nivel [105]. Mai mult de atât, aproximativ una din 1000 de infecții cu virusul polio de tip sălbatic duce la paralizie acută flască (PAF), ceea ce înseamnă că majoritatea cazurilor asimptomatice nu sunt detectate [106].

Africa a fost declarată liberă de poliovirusul de tip sălbatic în august 2020, după ce Nigeria, anterior considerată endemică pentru poliovirusul de tip 1, a obținut statutul de țară liberă de poliomielită ca urmare a neraportării cazurilor timp de trei ani [107].

Poliovirusurile sălbatice de tipul 2 și de tipul 3 au fost eradicate în 2015 și în 2019 [103]. Poliovirusul de tip 1 a rămas endemic în două țări, în Pakistan și în Afganistan [105]., din cauza persoanelor care nu au fost imunizate cu toate dozele necesare de vaccin împotriva poliomielitei pentru a induce o imunitate adecvată. Gwinji și colegii în articolul său discută despre reapariția poliovirusului de tip sălbatic în Africa, transmiterea și patogeneza poliovirusului de tip sălbatic și importanța supravegherii mediului la enterovirusuri [106].

Poliomielita a servit mult timp ca model pentru studiile patogenezei virale, dar multe lacune importante în înțelegerea acestei boli au rămas neelucidate [108]. Din 1990, dezvoltarea modelelor transgenice pe rozătoare și manipularea genomului viral au furnizat noi abordări ale patogenezei poliomielitei. Începând cu anul 2000, când lumea era în pragul eliminării globale a poliovirusului, a fost propus un moratoriu permanent privind cercetarea poliovirusului [109, 110].

Infecția cu poliovirus (PV) este cunoscută ca fiind asociată cu poliomielita paralizantă acută, la o acoperire vaccinală suficientă a populației, clinic această infecție se manifestă foarte rar sau este absentă (circulația silențioasă a virusului). De la lansarea inițiativei globale de eradicare a poliomielitei (IGEP) în anul 1988, obiectivul acesteia de eradicare și de monitorizare a tuturor poliovirusurilor sălbatice (PVS), poliovirusurilor derivate din vaccin (PVDV) și a poliovirusurilor asemănătoare cu Sabin (SL) a fost realizat mai mult de 99% [111].

Principala strategie recomandată de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) pentru supravegherea poliovirusului (PV) este investigarea cazurilor de paralizie acută flască (PAF) la copii, care este o particularitate sensibilă pentru poliomielită. Cerințele preliminare ale OMS privind consolidarea supravegherii PV include supravegherea mediului ca un instrument util pentru monitorizarea activităților PV și a alertelor pentru populație. Această strategie se bazează pe faptul că persoanele infectate, inclusiv cele asimptomatice, au eliminat o cantitate mare de virus în apele reziduale [112], ceea ce face ca acest tip de detectare să fie eficient [95].

Mult timp, poliomielita a fost considerată strict boală neurotropică [113], răspândirea virusului în natură și patogeneza bolii nefiind percepute în mod evident. La sfârșitul anilor 1930, a fost revăzută o experiență demonstrată încă în 1912 în Suedia, conform căreia virusul poliomielitei poate fi izolat nu numai din lichidul cefalorahidian, ci și din masele fecale (fiind detectat în cantități mari timp de mai multe săptămâni) atât la bolnavi, cât și la purtătorii sănătoși. Drept urmare a acestei revizuirii, în anii 1940, poliomielita a început să fie considerată o infecție enterică [114].

Nu există tratament contra poliomielitei, dar ea poate fi prevenită prin vaccinare. Mai mult de zece ani, virusul poliomielitei este încă endemic în câteva țări și regiuni revendicate ca țări „polio-free”, înregistrând rareori noi epidemii de poliomielită. Mecanismul de transmitere a PVS a fost oficial întrerupt, iar OMS a inițiat un plan de întrerupere a utilizării VPO pentru a reduce la minim riscul de poliomielită vaccinal derivată. Rolul potențial al vaccinului polio inactivat în contextul eradicării poliomielitei a fost abordat în anul 2005 de un grup de experți, convocați de Consiliul Național pentru Cercetare [115].

Uneori, epidemiile prin infecții enterovirale pot fi determinate de serotipuri mai puțin frecvente. Durata exactă a rezistenței imune nu este cunoscută, reinfectările apărând, de obicei, la persoanele care au suferit infecția cu un alt serotip de virus. Forme clinice variate și diverse pot fi asociate cu un anumit serotip de enterovirus care trebuie confirmat prin izolare și identificare. În cazul paralizilor, parezelor, meningitelor, diagnosticul diferențial vizează, în primul rând poliovirusurile, apoi – pe lângă enterovirusuri – alți agenți virali [97, 116].

Supravegherea poliovirusului în mediul ambiant joacă un rol esențial în IGEP atât pentru detectarea circulației poliovirusului sălbatic și a poliovirusului vaccino derivat în zonele endemice, cât și pentru monitorizarea absenței acestora în țările libere de poliomielită. În Parma, Italia, rata de pozitivitate din probe a fost de 68%, fiind detectate șase poliovirusuri (1,4%), toate caracterizate ca poliovirus vaccino-derivat Sabin: patru (66,7%) au fost de tip 3 și două (33,3%) – de tip 1. Deoarece VPO nu este utilizat în Italia din anul 2002, redobândirea poliovirusurilor similare variantei Sabin indică posibilitatea reintroducerii poliovirusului, luând în considerare și expunerea importantă la fluxurile de migranți. Așadar, monitorizarea circulației poliovirusului în mediul ambiant ar putea compensa lipsa unui sistem de supraveghere a acestei infecții la nivel de populație [117].

Profilaxia specifică a poliomielitei

Tratament contra poliomielitei nu există, doar prevenirea timpurie, adică vaccinarea, în special a copiii sub cinci ani, care sunt mai vulnerabili la infectarea cu virusul poliomielitei, poate stopa circulația virusului poliomielic [118]. Vaccinul poliomielic, administrat conform schemei, poate proteja un copil pe viață. În prezent, sunt disponibile două vaccinuri: vaccin poliomielic oral și vaccin polio inactivat. La nivel mondial, ambele sunt eficiente și sigure, și ambele sunt utilizate în combinații diferite, în funcție de circumstanțele epidemiologice și locale, pentru a asigura cea mai bună și eficientă protecție posibilă a populației [26, 27].

De la introducerea în anul 1955 a vaccinurilor împotriva poliovirusului, infectările endemice cu acest virus au fost, în mare măsură, supravegheate epidemiologic, iar SUA, în anul 1994, a fost certificată ca țară care a eliminat poliovirusurile de tip sălbatic. Cu părere de rău, unele state subdezvoltate continuă să raporteze infecții endemice cu poliovirus. Cazuri sporadice și focare de poliomielită continuă să apară în multe părți ale lumii, fiind induse de tulpinile conținute în vaccinul poliomielic oral (VPO) viu atenuat. Incidența poliomielitei vaccino-derivate este de aproximativ un caz la 2,9 milioane de doze de vaccin distribuit, asociat mai frecvent cu prima doză, decât cu cele ulterioare. Din anul 2000, când a fost modificată politica privind utilizarea vaccinului polio inactivat (IPV), în SUA nu au fost înregistrate cazuri de poliomielită vaccino-derivată [43]. Vaccinurile sunt instrumentul cel mai eficient pentru combaterea infecțiilor virale, evidențiat prin eradicarea virusului variolei și reducerea substanțială a numărului de poliovirus, a encefalitei japoneze, a virusului gripal și a infecțiilor cu papilomavirus uman [119].

Eforturile de vaccinare se concentrează pe întreruperea transmiterii poliovirusului în zonele endemice, în același timp toate țările trebuie să continue vaccinarea cu vaccinul poliomielic pentru a preveni focarele cauzate de poliovirusurile sălbatice (PVS) importate sau

focarele de poliovirusuri circulante derivate din vaccin (cVDPV), care se pot înregistra la administrarea vaccinului poliomielitice oral (VPO) viu atenuat. Aceste tipuri de vaccin, ca urmare a eliminării virusului în mediul ambiant, pot produce unele modificări ale virusului și restabili circulația poliovirusului de tip sălbatic [120].

Trecerea de la imunizarea contra poliomielitei cu vaccin poliomielitice viu peroral trivalent la imunizarea cu vaccin poliomielitice viu peroral bivalent

Eliminarea poliovirusurilor vaccino-derivate și a altor virusuri asemănătoare are o legătură strânsă cu încetarea utilizării vaccinului poliomielitice oral (VPO). Comunitatea internațională a convenit să elimine tulpina virală de tip 2, trecând, începând cu anul 2016, de la VPO trivalent și să introducă cel puțin o doză de IPV cu completarea acesteia cu una sau două doze de VPO bivalent (bVPO) [121]. Substituția strategică coordonată la nivel global a vaccinului poliomielitice trivalent cu vaccinul poliomielitice bivalent 1, 3 în 2016 a redus incidența poliomielitei paralitice asociate vaccinului. Un nou vaccin poliomielitice oral de tip 2, mai stabil din punct de vedere genetic, este în curs de evaluare clinică și poate fi implementat în curând pentru a preveni sau reduce apariția poliovirusurilor de tip 2 derivate din vaccin [30].

Epidemii de poliomielită provocate de VDPV au fost raportate în Egipt (anii 1992-1993: 32 de cazuri, VDPV derivat din virusul Sabin tip 2), Haiti și Republica Dominicană (anii 2000-2001: 21 de cazuri confirmate, VDPV derivat din virusul Sabin tip 1 recombinat cu virus non-polio), Filipine (anul 2001: trei cazuri, derivate din virusul Sabin tip 1 recombinat cu virus non-polio), Madagascar (anul 2001 și anul 2005: opt cazuri), China (anul 2004: două cazuri), Indonezia (anul 2005: 46 de cazuri), Congo (anul 2008: 14 cazuri), Etiopia (anii 2008-2009: patru cazuri), Nigeria (anii 2005-2009: 223 de cazuri) [14, 122]. Riscul emergenței și circulației tulpinilor polioderivate din vaccin rămâne o problemă pentru populația vaccinată de rutină cu vaccinul polio oral, chiar și în acele părți ale lumii unde circulația tulpinilor de poliovirus sălbatic a fost stopată. El este favorizat, în principal, de existența unor grupuri populaționale mici, care trăiesc în condiții socio-economice și igienice precare și la care acoperirea vaccinală nu este corespunzătoare [14, 122].

Detectarea recentă (2022) a poliovirusului derivat din vaccin la Londra (Marea Britanie) și a unui caz de poliomielită paralică la New York (SUA) au evidențiat faptul că flagelul poliomielitei nu a fost lichidat în totalitate și rămâne o problemă internațională [123].

În Mexic, din 2007, IPV este folosit ca parte a unui vaccin pentavalent care a inclus, de asemenea, toxoizi difterici și tetanici, o fracțiune de pertussis acellular și polizaharidă B de *Haemophilus influenzae*. Ca parte a schemei de vaccinare de rutină, copiii primesc o doză la vârstele de 2, de 4, de 6 și de 18 luni. În plus, toți copiii între șase luni și patru ani, care au

administrat cel puțin două doze de IPV, primesc o doză de VPO (din 2017 până în prezent bVPO) în timpul săptămânilor naționale de sănătate care se desfășoară de două ori pe an [121].

Radboud J Duintjer Tebbens a constatat că poliovirusul poate continua să se replice pe termen lung la persoanele care au imunodeficiență primară legată de celulele B. Fenomenul a fost observat în cazul a peste 70 de persoane infectate cu poliovirus vaccinoderivat timp de peste șase luni. Observările clinice au arătat că chiar și în rândul pacienților cu imunodeficiență, eliminarea pe termen lung a poliovirusului rămâne puțin semnificativă [124].

Trecerea cu succes de la utilizarea vaccinului oral trivalent împotriva poliomielitei la cel bivalent a reprezentat un moment crucial. Acest eveniment a însemnat cea mai amplă retragere a unui vaccin și introducerea unui nou. La sfârșitul lunii septembrie 2016, toate statele membre ale OMS au confirmat în programele lor de imunizare finalizarea tranziției de la utilizarea vaccinului poliomieltic viu oral trivalent (tVPO) la vaccinul poliomieltic viu oral bivalent (bVPO) [125].

Mai multe studii clinice au demonstrat un efect mai mare de stimulare a imunității postvaccinale la persoanele vaccinate cu vaccinul polio inactivat (IPV) decât cu vaccinul poliomieltic oral (VPO) [124].

Din anul 2014, IPV a fost utilizat în campanii în masă pentru facilitarea întreruperii transmiterii poliovirusului sălbatic în vederea stopării focarelor de poliovirus vaccinoderivat de tip 2 (VDPV2). În perioada anilor 2016-2017, aprovizionarea cu IPV a fost problematică, deoarece doar doi producători au furnizat acest vaccin Fondului Națiunilor Unite pentru Copii. Ca urmare a acestei situații critice, au urmat reduceri neplanificate ale aprovizionării cu IPV, țările au întârziat cu introducerea IPV în imunizarea de rutină, iar campaniile în masă cu IPV ca răspuns la VDPV2 nu mai sunt recomandate de OMS. Acolo unde este posibil, IPV continuă să fie utilizat în campanii de vaccinare pentru reducerea focarelor, de exemplu, în Pakistan, în Afganistan, în Nigeria și în Siria [126].

În Federația Rusă, vaccinarea împotriva poliomielitei se desfășoară în cadrul Calendarului Național de Imunizare (CNI). Din anul 1959 până în anul 2008, vaccinul polio oral trivalent (tOPV) a fost utilizat pentru vaccinare. În perioada anilor 2006-2007, anumite categorii de copii (cu boli oncologice, cu tulburări de imunodeficiență primară, cu boli de sânge și bolnavii cronici) au fost individual vaccinați cu vaccinul polio inactivat (IPV). În 2008, a fost introdusă schema de imunizare secvențială ce constă din două doze de vaccin IPV, urmate de o doză de VPO, revaccinarea incluzând trei doze de VPO [94].

Un studiu realizat în Japonia, unde nu este prevăzută o doză suplimentară de vaccin poliomieltic la vârsta de patru-șase ani, a evaluat anticorpul și persistența acestora față de fiecare componentă a IPV în vederea determinării momentului oportun pentru administrarea unei doze

suplimentare de vaccin. Astfel, după ultima doză a ciclului primar de vaccinare (la vârsta de trei ani), s-a înregistrat o diminuare a nivelului de anticorpi către vârsta de patru ani, acest nivel menținându-se până la vârsta de șase ani. La vârsta de patru ani, declinul nivelurilor de anticorpi polio a fost remarcabil, rata pozitivității scăzând până la 31,9% [127].

Într-un alt studiu efectuat în Kansas (SUA), seroprevalența totală a anticorpilor față de poliovirus a fost de 90,7%, 94,4% și 83,3%, respectiv pentru tipurile 1, 2 și 3. Seroprevalența a fost majorată (88,6% -96,2%) pentru toate cele trei tipuri de poliovirus pentru grupul de vârstă de șase-zece ani care, probabil, au primit un ciclu complet de vaccinare numai cu IPV. Copiii de doi-trei ani, care nu au finalizat cursul complet de vaccinare cu IPV, au înregistrat o seroprevalență mai mică comparativ cu toate grupele de vârstă mai mari pentru tipurile 1 și 2 (valoare $p < 0,05$). Acest fapt evidențiază importanța completării cursului de vaccinare polio recomandat cu o doză de rapel la vârsta de patru-șase ani [128].

José Alberto Díaz-Quiñónez din Mexic a determinat următoarele niveluri de imunitate la cele trei tipuri de poliovirus: tipul 1 - 89,9%; tipul 2 - 97,6% și tipul 3 - 85,4%. La vaccinarea suplimentară cu trei sau cu mai multe doze s-au obținut diferențe semnificative. Persoanele vaccinate au prezentat seroprevalențe de 92,7%, de 98,6% și de 88,8% pentru tipurile 1, 2 și 3, în timp ce persoanele nevaccinate au înregistrat seroprevalențe de 80,6%, de 94,1% și, respectiv, de 74,1% [121].

În anul 2000, prezența anticorpilor împotriva poliovirusului de tip 1 a fost studiată pe baza unui eșantion din 6 270 de copii cu vârsta cuprinsă între un an și nouă ani. Seropozitivitatea serică a fost de 99,3% (IC 95,1% 99,1-99,7). Factori de risc asociați cu susceptibilitatea la poliovirus au fost analfabetismul (OR 1,5; $P = 0,002$) și venitul redus al familiilor (OR 1,4; $P = 0,0487$), factor de protecție fiind accesul la securitatea socială (OR 0,41; $P = 0,04$). Rezultatele înregistrate au arătat că schemele incomplete de vaccinare, vârsta și statutul socio-economic au fost asociate susceptibilității față de virusul poliomieltic. Rezultatele studiului reflectă problemele legate de infrastructură și de performanța serviciilor de sănătate (insuficiența vacinurilor IPV și accesul limitat la serviciile de sănătate) [121].

Republica Moldova a îndeplinit cerința stabilită de Rezoluția Adunării Mondiale a Sănătății din 26 mai 2015, documentul WHA 68.3 [129], privind imunizarea împotriva poliomielitei cu vaccinul poliomieltic viu oral bivalent (bVPO) până la data de 30 aprilie 2016. Această realizare a fost oficializată prin Ordinul ministrului sănătății al Republicii Moldova nr. 295 din 20 aprilie 2016. În conformitate cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății, Laboratorul național de diagnosticare a poliomielitei al Centrului Național de Sănătate Publică din Republica Moldova a distrus toate tulpinile de virus poliomieltic de tip 2 la data de 26

aprilie 2016. Aceste tulpini includ atât cele de referință anterior utilizate în controlul intern, cât și cele izolate din diferite surse [130].

În Nigeria, singura țară din Africa unde poliomielite este endemică [131], după o tentativă exhaustivă de vaccinare contra poliomielitei, s-a observat apariția unor cazuri neașteptate de poliomielită [132]. Patru cazuri de izolare a virusului poliomielic sălbatic de tip 1 au fost confirmate în anul 2013, după doi ani de tăcere [131]. Unul dintre motivele posibile a reapariției virusului este lipsa accesului anumitor comunități la programele de intervenție din cauza obstacolelor politice, precum terorismul Boko Haram, sau a neconformităților cu programele de vaccinare existente. În comunitățile de etnie Fulani, prezente și în statele învecinate din nord, populațiile migratoare au un stil de viață nomad, dificil de acoperit cu vaccinarea completă. Acest fapt reprezintă o a doua sursă potențială de cazuri neașteptate de poliomielită, după de trei ani de absență [132].

Ca urmare a diminuării imunității, există riscul reinfecțiilor care pot instaura o circulație tacită a virusului sau transmiterea asimptomatică a bolii. Expunerea la virus fie prin infecție, fie prin imunizare nu oferă o imunitate pe termen lung. Reinfecția poate avea loc atunci când nivelul de anticorpi față de poliovirus scade [132]. În vederea percepției diminuării imunității în dinamică, s-au explorat trei scenarii diferite de diminuare a imunității. Primul presupune o scădere rapidă a imunității după reconvașcență în urma infecției cu poliovirus, dar individul menține o cantitate semnificativă de anticorpi. Al doilea scenariu implică menținerea unei imunități ridicate pentru o perioadă lungă de timp, urmată de o pierdere semnificativă a anticorpilor față de virus. Cel de-al treilea scenariu este unul intermediar, cu o scădere a imunității fie în ceea ce privește viteza, fie cantitatea [132].

Soluțiile privind măsurile de diminuare a infecției vor fi adaptate specific fiecărei țări și vor depinde de modul în care aceste țări își îndeplinesc prioritățile naționale în domeniul sănătății, inclusiv controlul poliomielitei. În unele țări, guvernele naționale vor integra această problemă ca o strategie prioritară în cadrul sistemului de sănătate publică. În altele, guvernele naționale vor prelua unele aspecte, în timp ce sprijinul comunitar va continua să contribuie la dezvoltarea comunitară, până când guvernul va fi pregătit să preia în totalitate responsabilitatea pentru monitorizarea poliomielitei. În țările cu venituri mici, infrastructura va trebui să fie integrată în agenda de dezvoltare [133], iar țărilor afectate de conflicte li se va oferi asistență umanitară și de urgență. Pe măsură ce situația se îmbunătățește, unele elemente vor fi gradual eliminate, deoarece nu vor mai fi necesare odată cu eradicarea bolii.

În mai 2018, în cadrul discuțiilor globale privind tranziția și post certificarea, Adunarea Mondială a Sănătății a aprobat acțiunea strategică pentru următorii cinci ani a Inițiativei Globale

de Eradicare a Poliomielitei (IGEP) privind planul de tranziție pentru poliomielită. Acest plan are trei obiective principale [133]:

1. Menținerea unui mediu fără poliomielită după eradicare;
2. Consolidarea sistemelor de imunizare, inclusiv monitorizarea bolilor prevenite prin vaccinare și coordonarea tranziției, și post certificării poliomielitei de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS) prin elaborarea unui plan de acțiune care va include planul strategic pentru tranziție în cazul poliomielitei;
3. Întărirea capacității de pregătire pentru situații de urgență, depistarea și răspunsul la focare, incluzând implementarea pe deplin a Regulamentului Internațional de Sănătate [133].

Planul a fost dezvoltat în strânsă colaborare cu echipe din țările cele mai mult afectate de tranziție și coordonat cu birourile regionale respective. Planul propune conlucrare cu infrastructura și cu programele existente privind:

- acoperirea vaccinală conform recomandărilor OMS;
- activitățile de pe continentul african pentru a sprijini și a consolida acoperirea vaccinală contra poliomielitei în întreaga Africă și concentrarea pe proprietatea țării pentru a contribui la consolidarea acesteia;
- sistemele de imunizare, inclusiv supravegherea de urgență a bolilor prevenite de vaccin;
- pregătirea, detectarea și capacitatea de a sprijini implementarea deplină a răspunsului conform Regulamentului Sanitar Internațional [133].

Estimările actualizate din Pakistan susțin introducerea vaccinului poliomielitc injectabil în campaniile de vaccinare în masă pentru a reduce transmiterea poliovirusului, în concordanță cu rezultatele din Nigeria. Utilizarea unei fracțiuni de doză (1/5 din doza completă), administrată intradermic, poate permite o reducere a cantității de vaccin administrată în cadrul acestor campanii, menținând în același timp o imunogenitate comparabilă. Aceste discuții au scopul de a informa populația cu privire la rolul vaccinului poliomielitc injectabil în oprirea ultimelor lanțuri rămase de poliovirus sălbatic de tip 1 și în reducerea transmiterii acestuia. Această abordare răspunde și la focarele de poliovirus de tip 2 apărute după vaccinare și protejează copiii care nu au primit vaccin ce conține poliovirusul de tip 2 [126].

Folosirea rapidă și imediată a noului vaccin poliomielitc de tip 2 în focarele de poliovirus vaccino-derivat de tip 2 sunt de o importanță crucială. Acest lucru se datorează riscului de reapariție prin utilizarea vaccinului oral poliomielitc Sabin monovalent de tip 2. Eficacitatea acestui nou vaccin în întreruperea răspândirii focarelor depinde în mare măsură de implementarea promptă și calitativă a răspunsului la focar, într-o manieră care să acopere o arie

suficient de mare [134]. Regiunile cu vaccinare insuficientă au împiedicat eradicarea poliomielitei la nivel mondial, deoarece acestea sunt vulnerabile la focare sporadice prin reintroducerea infecției. Determinarea gradului de motivație prosocială în comportamentul de vaccinare este o provocare, vaccinarea oferind, de obicei, beneficii directe individului, precum și beneficii indirecte pentru comunitate prin reducerea transmiterii infecției [135].

Supravegherea paraliziei acute flasce

Supravegherea paraliziei acute flasce (PAF) este o strategie-cheie utilizată de Inițiativa Globală de Eradicare a Poliomielitei (IGEP), de aceea este necesar de a evalua progresele înregistrate în atingerea obiectivului preconizat [112], susținut de o rețea globală de laboratoare de poliomielită, de supravegherea PAF și se desfășoară în 179 din cele 194 de state membre ale Organizației Mondiale a Sănătății [136], inclusiv și în Republica Moldova. Supravegherea activă presupune detectarea copiilor sub 15 ani cu PAF, colectarea probelor de mase fecale și testarea lor la poliovirus în laboratoarele de poliomielită acreditate de OMS [136].

Calitatea supravegherii PAF se monitorizează periodic cu indicatori standardizați de calitate ai supravegherii. În țările și în zonele cu risc sporit, sensibilitatea supravegherii în mediul ambiant (testarea probelor de ape reziduale) este necesară. Secvența genetică a virusului polio izolat furnizează informații importante privind căile de transmitere a poliomielitei. Sistemul de supraveghere a PAF este unul dintre cele mai valoroase programe ale IGEP, cu potențial de a servi ca platformă pentru inițierea sistemelor integrate de supraveghere a bolii. Sprijinul continuu, întru menținerea sistemelor de supraveghere a PAF, va fi esențial pentru monitorizarea și finalizarea eradicării globale a poliomielitei și pentru asigurarea faptului că acest sistem de supraveghere are drept scop sprijinirea unor priorități în domeniul sănătății [136].

Această strategie oferă informațiile necesare pentru alertarea managerilor de sănătate și a clinicienilor pentru a iniția acțiuni, în timp util, în vederea întreruperii transmiterii poliomielitei [137-140].

Inițiativa Globală pentru Eradicarea Poliomielitei (IGEP) a fost lansată în anul 1988, după ce supravegherea paraliziei acute flasce (PAF) a fost îmbunătățită prin introducerea supravegherii mediului, care a dus la o rezoluție unanimă a tuturor statelor membre ale Organizației Mondiale a Sănătății care dețineau laboratoare de poliomielită (pentru investigarea apelor reziduale) în punctele strategice de recoltare. În sprijinul efortului global de eradicare a poliomielitei, OMS a propus testarea persoanelor care au contactat cu copii diagnosticați cu PAF după ce 125 de țări au raportat cazuri de detectare a virusului poliomielitice în masele fecale sau în probele de mediu [136].

Conform Organizației Mondiale a Sănătății, toate cazurile de PAF trebuie investigate într-un laborator certificat de aceasta, iar pentru izolarea virusului se colectează două probe de mase fecale la fiecare caz de PAF cu cel puțin 24 de ore de la înregistrarea acesteia [141-143].

Monitorizarea PAF este deseori afectată de capacitatea lucrătorilor medicali de a recunoaște corect cazurile de PAF. Cu accentul pus pe poliomielită, mulți lucrători medicali au fost informați despre semnele și simptomele clinice ale acesteia. Lipsa cunoștințelor despre poliomielită poate afecta raportarea cazurilor de PAF [144].

Obiectivele principale ale supravegherii PAF în scopul eradicării poliomielitei au fost identificarea rapidă a tuturor zonelor în care mai are loc transmiterea poliovirusului, pentru a viza în mod eficient activitățile de imunizare și pentru a arăta în mod prioritar unde transmiterea a fost întreruptă. Spre deosebire de supravegherea pentru variolă sau rujeolă, supravegherea pentru poliovirusuri este dificilă prin faptul că marea majoritate a infecțiilor la persoanele sensibile (> 99%) nu duc la paralizie. Simptomele PAF pot fi cauzate și de alte semne care pot imita poliomielita paralică, în special sindromul Guillain-Barré [136].

Pentru atingerea obiectivelor privind eradicarea globală a poliomielitei este necesară:

- 1) imunizarea copiilor cu vârsta <1 an cu vaccinul polio;
- 2) imunizarea copiilor cu vârsta <5 ani cu VPO în zilele naționale de imunizare;
- 3) supravegherea focarelor de poliomielită;
- 4) imunizarea cu vaccin contra poliomielitei în cazul depistării focarelor.

Monitorizarea și controlul PAF în țările dezvoltate și cele cu venituri medii este integrată în sistemele existente de supraveghere a bolilor, implementate de OMS. În 43 din 46 de state membre ale Regiunii Africane a OMS, supravegherea PAF este efectuată ca parte a unui sistem integrat de supraveghere și răspuns la boli [136].

Țările în curs de dezvoltare beneficiază de sprijin extern tehnic și financiar pentru desfășurarea supravegherii PAF. Într-o serie de țări, ministerele sănătății și OMS au creat o rețea de supraveghere a PAF pentru a se asigura că calitatea de supraveghere a PAF este suficientă. Lucrătorii din domeniul sănătății publice desfășoară adesea seminare de sensibilizare privind supravegherea PAF pentru medicii și personalul altor instituții medicale [136].

În India, indicatorii de calitate demonstrează o supraveghere eficientă a PAF, ultimul caz de poliomielită fiind raportat în 2011. Diminuarea ratei PAF la două cazuri la 100 000 de populație nu s-a materializat deocamdată. Analiza datelor pe o perioadă de zece ani (perioada 2000 - 2010) a demonstrat o majorare a ratei PAF la nivel național [145].

Astfel, rata PAF în anul 2010 a fost de 12 cazuri la 100 000 de populație, față de numărul estimat de două cazuri la 100 000 de populație. În anul 2005 s-a înregistrat o creștere accentuată

a ratei naționale a PAF care a coincis cu introducerea unui vaccin monovalent cu potențial mare. Acesta conținea de cinci ori mai multe virusuri de tip 1, comparativ cu vaccinul utilizat anterior. Rata PAF, care a fost de 3,11 cazuri la 100 000 de populație în anul 2004, s-a dublat și a constituit 6,43 cazuri la 100 000 de populație în anul 2005. În anul 2011, rata PAF în UP și în Bihar a fost de 25 de cazuri la 100 000 de populație și, respectiv, 35 de cazuri la 100 000 de populație [145].

În perioada anilor 2006-2007, România a raportat 28 de cazuri de paralizie acută flască la copii cu vârsta de la trei luni până la 14 ani și 45 de cazuri la copii cu vârsta cuprinsă între șase luni - patru ani și nouă luni [146]. Într-un alt studiu, 48% din cazurile de PAF au fost înregistrate la copiii cu vârsta sub cinci ani [147].

În Republica Moldova, în perioada post certificare (anii 2002-2022), au fost înregistrate și raportate 136 de cazuri de paralizie acută flască [148].

În Belarus, în perioada 1996-2005, au fost raportate 456 de cazuri de paralizie acută flască, dintre care 11 cazuri au fost clasificate ca poliomielită paralytică vaccinal derivate, iar 445 de cazuri ca PAF nonpoliomielitică [149].

În cadrul sistemului de supraveghere a paraliziei acute flasce (513 de cazuri), au fost izolate și identificate 39 de tulpini de enterovirusuri non-polio, ceea ce reprezintă o rată de izolare de 7,60% [150].

În Brazilia, în anul 2017, pentru evaluarea efectelor adverse ale vaccinului poliomielic, Sousa și colegii au analizat distribuția pe grupe de vârstă a cazurilor de paralizie acută flască, Rezultatele obținute au arătat că 48% din totalul cazurilor de PAF au afectat copiii cu vârsta sub cinci ani [147].

În statul Kaduna, Nigeria, în anul 2016 s-a determinat o diminuare a ratei PAF, probabil datorită implementării diferitor inițiative de intensificare a supravegherii PAF. Astfel, rata anuală minimă a PAF a constituit două cazuri la 100 000 de copii sub 15 ani, iar rata de probe de mase fecale negative > 80% [141].

Ultimul caz de poliomielită în India a fost raportat în 2011 [151]. În acel an, rata paraliziei acute flasce (PAF) a fost de 13,35 cazuri la 100 000 de locuitori, în timp ce rata estimată ar fi trebuit să fie în intervalul de unu-două cazuri la 100 000 de locuitori [152].

Supravegherea PAF a ajutat Iordania să obțină certificarea ca țară liberă de poliomielită. În pofida succesului înregistrat, există un risc substanțial de import de poliomielită din țările vecine, inclusiv din Siria și din Irak. Astfel, au fost raportate 328 de cazuri de PAF, aproape jumătate (n=168, 51,3%) dintre pacienți având vârsta cuprinsă între unul-cinci ani, iar 55,8% (n=183) erau de gen masculin. Toate cazurile au fost clasificate ca non-polio, iar cea mai

frecventă cauză stabilită a fost sindromul Guillain-Barre (n=115, 35,1%). Rata anuală de PAF non-polio a crescut de la 1,4 de cazuri la 100 000 de copii cu vârsta sub 15 ani în a. 2012 până la 4,3 cazuri în a. 2016 [153].

Republica Moldova deține un sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice la poliomielită. Acesta include un plan de acțiuni de continuare a măsurilor de prevenire și de supraveghere a poliomielitei, unde depistarea, înregistrarea și investigarea cazurilor de PAF constituie „standardul de aur” de asigurare a unei situații epidemiologice favorabile la poliomielită [154].

1.3. Supravegherea și monitorizarea enterovirusurilor în mediul ambiant

Supravegherea mediului, utilizată cu succes în monitorizarea circulației enterovirusurilor (EV) [155], reprezintă procesul de monitorizare a transmiterii enterovirusurilor în rândul populației umane prin examinarea probelor (în principal de ape reziduale) contaminate cu materii fecale umane. Această metodă este una suplimentară în cadrul Inițiativei Globale de Eradicare a Poliomielitei (IGEP). Având în vedere că rata de infectare cu poliovirus (PV) este foarte scăzută, supravegherea mediului se consideră o metodă mai sensibilă decât supravegherea standard a cazurilor de paralizie acută flască (PAF) în condiții optime. Supravegherea apelor reziduale la enterovirusuri s-a dovedit a fi o abordare eficientă în investigarea circulației locale a virusurilor polio și non-polio. Practica a demonstrat că în țările, unde există un sistem de supraveghere a acestei infecții, datele privind supravegherea mediului au o importanță deosebită pentru sănătatea publică [47, 156-159].

Programele de supraveghere a mediului sunt utilizate frecvent pentru a monitoriza circulația poliovirusului sălbatic și a poliovirusurilor vaccinoderivate. Detectarea timpurie a circulației poliovirusului este crucială, mai ales într-o populație vulnerabilă, pentru a preveni răspândirea continuă și apariția noilor cazuri de poliomielită. În Țările de Jos, supravegherea poliovirusurilor în mediul ambiant a demonstrat că anumite segmente ale populației nu au fost vaccinate din motive legate de convingerile religioase [160].

Pe măsură ce inițiativa de eradicare a poliomielitei globale înaintază, actualitatea și precizia pentru detectarea circulației poliovirusului sălbatic în populație este critică, deoarece proporția cazurilor de PAF cauzate de poliovirusuri se va apropia de zero și va exista o pierdere a sensibilității privind supravegherea PAF [161].

În pofida prezenței sau absenței simptomelor clinice, poliovirusul se găsește în organismul uman timp de câteva săptămâni, fiind excretat și eliminat în mediul ambiant prin masele fecale, ceea ce poate duce la contaminarea apelor de suprafață, inclusiv a apelor potabile

și reziduale. Cantitatea de virus astfel eliminată în mediu poate ajunge la 107 doze infecțioase/zi per persoană [161].

Poliovirusul din mediu ar putea ajunge în zona certificată „polio-free-area”, în special în grupurile de populație cu acoperire vaccinală scăzută contra poliomielitei [161].

Mai multe studii au demonstrat utilitatea supravegherii mediului ca instrument suplimentar pentru a determina epidemiologia virusurilor care circulă în comunitățile date. În Nigeria, în anul 2012, poliovirusul sălbatic de tip 1 (PVS1) a fost izolat din mai multe probe de ape reziduale din statele Kano și Sokoto. În Egipt, PVS1 a fost izolat din două probe recoltate în Cairo, în decembrie 2012. Secvențe similare cu PVS1 au fost izolate în nordul Sindh, Pakistan. Din anul 2004, PVS nu a fost detectat la persoanele cu PAF în Egipt. În Israel au fost detectate 67 de probe de ape reziduale pozitive la poliovirus de tip 1 (PVS1) [161-167].

În probele de ape reziduale din Marea Britanie, EV au fost determinate în concentrații mai mici ($5,1-5,6 \log_{10}$ EV de copii genomice /L), decât în cele din Senegal și din Pakistan ($7,0-7,5 \log_{10}$ EV de copii genomice/L), care erau mai mari față de cele raportate anterior [118]. Toate probele de ape reziduale din Marea Britanie și una din Pakistan conțineau o proporție mai mare de tulpini EV-B, în celelalte două probe din Pakistan prevalau tulpinile EV-A, iar în proba din Senegal – EV-C. Tulpinile EV-D (izolate de la serotipul EV-D68) au fost prezente numai în probele de ape reziduale din Marea Britanie [168].

În urma investigațiilor moleculare directe a fost demonstrată predominanța tulpinilor de enterovirus B (EV-B) în apele reziduale din Europa și din Marea Britanie (în mod obișnuit, mai mult de 75% din totalul enterovirusurilor), cu o creștere înregistrată recent în ceea ce privește enterovirusurile A (EV-A) și enterovirusurile D (EV-D) [168].

Supravegherea apelor reziduale a scos în evidență o circulație silențioasă a 26 de tipuri de enterovirusuri. Monitorizarea apelor reziduale ca procedură suplimentară poate completa supravegherea clinică a bolilor severe legate de enterovirusurile non-polio și poate contribui la etapele finale ale eradicării poliomielitei [169].

La 22 iunie 2022, Agenția de Securitate a Sănătății din Marea Britanie a anunțat că poliovirusul de tip 2 derivat din vaccin a fost detectat în mod repetat în apele reziduale din Londra, Marea Britanie [170, 171]. Câteva săptămâni mai târziu, Departamentul de Sănătate din New York a raportat un caz de paralizie acută flască cauzată de poliovirusul de tip 2 vaccino-derivat la o persoană nevaccinată, primul caz de poliomielită timp de un deceniu în SUA. Un virus similar a fost detectat și în apele reziduale din Ierusalim, Israel [171].

Investigarea apelor reziduale la prezența EV reprezintă o metodă de supraveghere alternativă și suplimentară, completând datele clinice cu o reprezentare potențial mai precisă a tipurilor de virusuri care circulă în comunitate [172].

Deoarece infecțiile enterovirale non-polio nu sunt raportate la nivel național, ca urmare a investigațiilor insuficiente, numărul de detectări ale EV subestimează, probabil, adevărata povară a bolii [168].

Cerințele suplimentare ale OMS față de consolidarea supravegherii PV includ supravegherea mediului ca un instrument util pentru monitorizarea activității PV și a alertelor populaționale. Întrucât în calcul sunt luate nu doar persoanele infectate, dar și cele asimptomatice și care elimină cantități mari de virus în apele reziduale, acest mod de supraveghere a poliovirusurilor este mai eficient [95].

Enterovirusul poate fi transmis în mediu prin apele subterane, din mări, din râuri, de către aerosoli, emiși din stațiile de tratare a apelor reziduale, cu apele insuficient tratate, cu apa potabilă din puțuri private prin care se scurge apa reziduală tratată sau netratată, direct sau indirect [173].

Studiile din Europa și din Statele Unite ale Americii au demonstrat prevalența tulpinilor enterovirusurilor de tip B în apele reziduale, cărora le revin peste 75% din totalul enterovirusurilor, cu predominarea în ultimii ani a serotipurilor grupelor A și D [83].

Un studiu recent din Scoția a identificat un număr mare de tulpini de enterovirus din grupul C în probele apelor reziduale (95 de probe din 353 sau 26,9%) [172]. Frecvențe ridicate ale serotipului EV-C au fost raportate și în țările tropicale. De exemplu, în Senegal, 26,5% din totalul tulpinilor de enterovirus din probele de ape reziduale pozitive în perioada anilor 2007-2013 au fost serotipul EV-C [168]. În Camerun, 39,5%-63,1% dintre tulpinile de enterovirus identificate în probele clinice din anul 2008 au fost serotipul EV-C [168].

Sensibilitatea mai înaltă a celulelor RD pentru tulpinile de tip B ale poliovirusului au scos în evidență avantajul major al utilizării metodelor de detectare directă, deoarece permit identificarea mai multor tipuri de enterovirusuri și previn apariția mutațiilor, induse în culturile celulare cu izolarea enterovirusurilor [168].

În general, enterovirusul prezintă un mare potențial de a fi utilizat ca indicator de calitate a apei pentru a evalua riscurile asociate transmiterii virusului, precum și pentru a identifica sursa dominantă de contaminare a apei cu masele fecale [173].

Un studiu experimental realizat în Statele Unite ale Americii sugerează că enterovirusurile pot fi prezente în apă și pot corespunde limitelor acceptabile pentru parametrii

de calitate, cum ar fi turbiditatea ($<1,0$ NTU), concentrația de clor rezidual ($> 0,2$ mg/l) și numărul total de bacterii coliforme (<1 unitate de formare a coloniilor/100 ml) [174].

În perioada 2009-2015, în opt orașe din Italia, au fost investigate 2880 de probe de ape reziduale, dintre care 1479 au arătat rezultate pozitive pentru enterovirusuri. Deși nu s-au identificat poliovirusuri de tip sălbatic, au fost izolate patru poliovirusuri genetic modificate. Gradul redus de mutații din genomul acestor patru virusuri izolate sugerează că acestea au avut o circulație limitată în populație [175]. Toate enterovirusurile non-polio identificate aparțineau tipului B, iar cel mai frecvent serotip a fost CV-B5, urmat de CV-B4, E-11, E-6, E-7, CV-B3 și CV-B2. Variații în frecvența diferitor serotipuri au fost observate în diferite anotimpuri și/sau zone din Italia [175].

Supravegherea mediului în Italia, ca parte a programului „OMS pentru eradicarea globală a poliomielitei”, s-a dovedit a fi un instrument eficient pentru intensificarea monitorizării poliomielitei și investigarea circulației „tăcite” sau a reapariției enterovirusurilor în populație [175].

Studiul prezenței EV în apele reziduale din Shanghai a evidențiat 249 de tulpini de enterovirus, din care 185 au fost identificate ca enterovirusuri (NPEV), iar 64 ca tulpini de poliovirus (PV), clasificate ca tulpini postvaccinale. Din cele 185 de tulpini NPEV, 178 au fost ulterior secvențiate și clasificate în 15 genotipuri distincte, inclusiv: grupul B al virusului Coxsackie (CVB) cu tulpinile 2, 3 și 5; virusul uman citopatic (ECHO) cu tulpinile 1, 3, 6, 7, 11, 13, 19, 20, 24, 25 și 30 și virusul Coxsackie A4 [56].

Savantul grec Vasiliki P., în perioada 2008-2014, a studiat 722 de probe de mase fecale și 179 de probe de apă reziduală. Pe durata studiului nu s-au izolat poliovirusuri de tip sălbatic, însă au fost detectate două poliovirusuri vaccinalderivate importate. Prezența enterovirusurilor a fost înregistrată în 25,3% din probele de mase fecale și în 25,1% din probele de apă reziduală. Enterovirusurile non-polio izolate din probele de mase fecale au aparținut grupelor A, B și C, virusul Coxsackie A24 fiind cel mai frecvent serotip identificat. În probele de apă reziduală, au fost identificate doar enterovirusuri din grupa B, inclusiv patru serotipuri de ECHO și patru serotipuri de virusuri Coxsackie B [95].

Supravegherea mediului prin analiza probelor de ape contaminate cu materii fecale umane este un instrument utilizat pentru a monitoriza transmiterea virusurilor enterice în populație. Acest tip de supraveghere este esențial pentru monitorizarea calității apei, deoarece virusurile enterice eliminate în mediu reprezintă o sursă potențială de contaminare umană și pot contribui la apariția epidemiilor în întreaga comunitate [176].

1.4. Aspecte epidemiologice ale enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant

Din cauza diversității sindroamelor legate de EV, supravegherea cazurilor de IEV este mai dificilă, iar monitorizarea mediului poate avea un rol major în detectarea circulației acestor virusuri în populație și în evaluarea riscului pentru cetățeni.

EV-uri umane au fost identificate din apele uzate, fluviale, maritime și de agrement care pot fi surse eficiente de transmitere virală la om. Fructele și legumele contaminate cu virusuri în urma irigării acestora cu ape reziduale de asemenea prezintă un risc pentru consumator. Datele de monitorizare a mediului și atenția sporită acordată bolilor hidrice au dus la îmbunătățirea tehnologică a protocoalelor de tratare a apelor reziduale [177].

Virusurile prezente în apele reziduale, direct sau după tratare, sunt evacuate în apele de suprafață și sunt deseminate. Ulterior, oamenii pot fi expuși acestor virusuri, deoarece apa de suprafață este folosită ca sursă de apă pentru producerea apei potabile, în scopuri recreative, pentru irigarea culturilor și pentru creșterea crustaceelor pentru consumul uman [160].

Agenții patogeni virali sunt printre cauzele majore ale izbucnirii bolilor infecțioase, în special în orașele mai mari din țările dezvoltate și subdezvoltate. Povara bolii virale este însă mai severă în mediile foarte poluate. Răspândirea virusurilor este favorizată de amestecarea poluanților cu mediul natural. Expunerea directă sau indirectă atât la apele contaminate potabile, cât și la cele de agrement are ca rezultat o gastroenterită virală acută. Virusul pătrunde direct în organism pe cale fecal-orală, iar prezența sa este direct proporțională cu eficacitatea procesului de tratare a apelor uzate [178].

Aceste virusuri sunt responsabile de peste 300 de decese și aproximativ 39.000 de internări spitalicești în fiecare an [178].

Tehnicile de biologie moleculară sunt importante pentru a asigura că poliovirusurile nu sunt importate în țările în care acestea au fost deja eliminate, certificate și în scopuri de supraveghere epidemiologică [172].

În Regatul Unit (UK), detectarea EV se efectuează preponderent la bolnavii cu boli neurologice, inclusiv bolnavii care prezintă semne meningiene, și foarte rar în boala MGP, deoarece acești pacienți, de regulă, nu sunt spitalizați. Analiza apelor reziduale la prezența EV oferă o metodă de supraveghere alternativă și suplimentară care completează supravegherea circulației enterovirusurilor în populație, asigurând o precizie înaltă a tipurilor de virusuri circulante [172].

Supravegherea enterovirusurilor poate fi utilă la identificarea cauzei unei epidemii și poate confirma că aceste focare nu sunt asociate cu maladii care pot fi în prezent prevenite sau tratate și nu sunt asociate nici unui agent patogen nou. Practica a demonstrat că se pot obține

economii considerabile dacă medicii și autoritățile pentru sănătate publică aplică măsuri de izolare adecvate și metode de tratament eficiente. Datele de supraveghere furnizate comunității de sănătate publică pot fi un instrument eficient de comunicare pentru a oferi publicului informații în timp util privind natura focarului de boală și o oportunitate de a întări mesajele de prevenire de bază [179].

Supravegherea apelor reziduale urbane poate fi utilă și pentru monitorizarea epidemiologică a agenților patogeni virali și a bolilor infecțioase enterice. Enterovirusurile se replică în tractul gastrointestinal și se excretă în cantități mari cu fecalele timp de câteva săptămâni, indiferent dacă infecțiile sunt simptomatice sau nu. Acestea sunt implicate, în principal, în infecțiile subclinice, dar sunt asociate și cu o gamă largă de boli simptomatice, inclusiv gastroenterită acută, hepatită acută, infecții ale sistemului nervos central (meningită, encefalită și paralizie), conjunctivită și boli respiratorii [176].

Mai mulți factori de mediu joacă un rol important în dezvoltarea, supraviețuirea și transmiterea enterovirusurilor. Au existat câteva sugestii privind rolul potențial al apei potabile în transmiterea enterovirusurilor [180]. Apariția și supraviețuirea virusurilor enterice în apă este influențată de temperatură, de turbulență, de intensitatea luminii solare, de excrețiile gazdei și de conținutul de nutrienți [181].

Schimbările meteorologice influențează, de asemenea, transmiterea și răspândirea agenților patogeni și ar putea fi factori importanți în transmiterea maladiilor pediatrice (boala MGP) [182]. Enterovirusurile pot supraviețui timp de la câteva zile până la luni la temperatura camerei în produse alimentare și medii acvatice [181, 183]. Acestea pot fi distruse și inactivate de substanțele cu conținut de clor, de lumina solară, de pH-ul mediului și de turbiditatea apei [184].

Analiza filogenetică a relevat o corelație strânsă între izolatele virale din probele de apă reziduală și probele de fecale care, în majoritatea cazurilor, au format același grup. La compararea serotipurilor enterovirale care circulă în populația umană sănătoasă și în mediul ambiant s-a constatat circulația enterovirusurilor și la persoanele asimptomatice cu risc crescut [95].

O corelație puternică în aceeași perioadă între enterovirusurile circulante în mediul și tulpinile izolate la nivel de populație în unele zone ale Italiei evidențiază riscul potențial de tratare inefficientă a apelor reziduale [177].

În partea de nord a Indiei, virusurile Cocksackie și serotipurile E-9 și E-11 au fost detectate cu aceeași frecvență atât în probele prelevate de la populație, cât și în probele de ape

reziduale. Între serotipurile de enterovirusuri izolate din masele fecale și din mediu a fost stabilită o strânsă corelație [173].

Supravegherea și monitorizarea continuă a evoluției infecției enterovirale este importantă nu numai pentru sănătatea publică (asocierea bolii EV, identificarea unor variante noi), ci și pentru managementul pacientului (măsuri de izolare și de tratament) [185].

1.5. Concluzii la capitolul 1

1. Circulația enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant argumentează necesitatea supravegherii acestora la nivel de țară. Spectrul enterovirusurilor și intensitatea circulației lor diferă în funcție de țară, de climă, și de nivelul de dezvoltare socio-economică a țării.
2. Poliomielite face parte din lista bolilor/sindroamelor incluse în sistemul de alertă precoce și de răspuns rapid, prezentând un risc iminent de declanșare a urgenței de sănătate publică care necesită notificare și declarare rapidă către OMS.
3. Riscul importului virusului poliomieltic sălbatic persistă, de aceea este necesară monitorizarea sistematică a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant, inclusiv izolarea, identificarea, confirmarea și determinarea originii tulpinilor izolate.
4. În pofida progreselor obținute în reducerea incidenței poliomielitei și a gradului de transmitere a virusului poliomieltic, eradicarea poliomielitei la nivel global rămâne actuală.
5. Vaccinul poliomieltic este singurul vaccin disponibil pentru a monitoriza situația epidemiologică privind poliomielitea la nivel național.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Caracteristica generală a cercetării

Actuala cercetare a fost inițiată în anul 2015, în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, în Laboratorul virusologic și reprezintă un studiu complex longitudinal, descriptiv, retrospectiv și observațional efectuat pe o perioadă de 21 de ani (2002-2022), timp în care Republica Moldova se menține ca țară liberă de poliomielită.

Pentru realizarea scopului și obiectivelor propuse, rezultatele privind circulația enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant au fost colectate, analizate și interpretate conform designului cercetării (Figura 2.1).

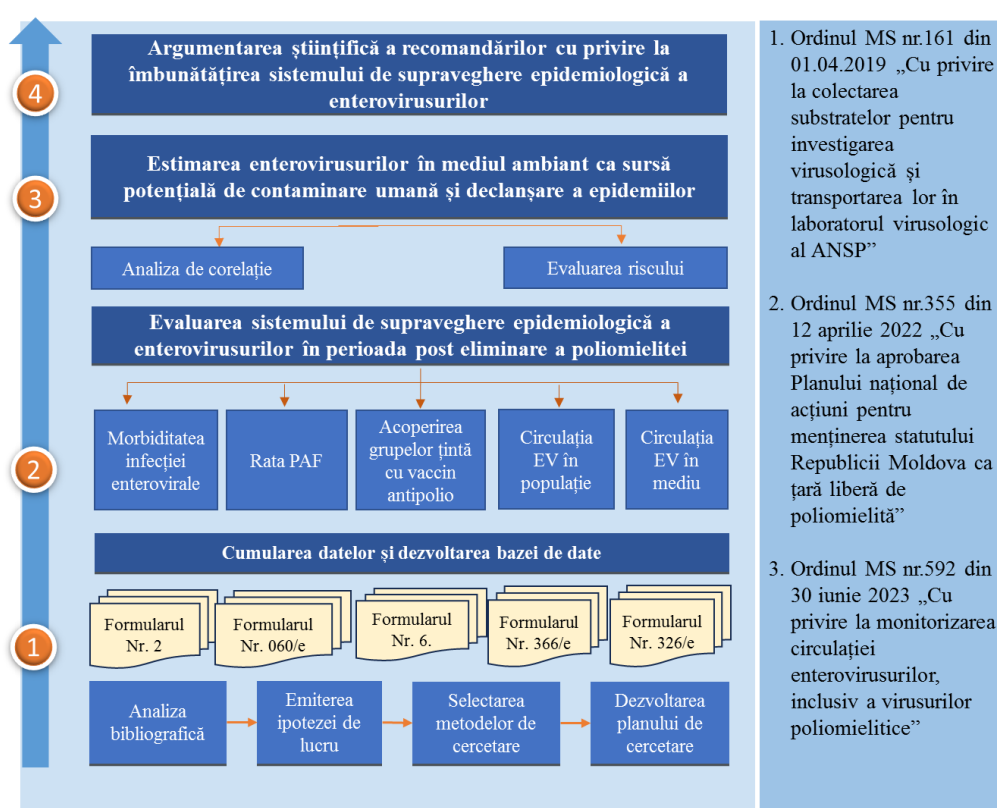


Fig. 2.1. Designul cercetării

La **I etapă**, s-a efectuat documentarea teoretică și faptică a fenomenului studiat, definirea problemei și a ipotezei de lucru, stabilirea modalităților și a metodelor de investigare și elaborarea planului de cercetare. Au fost studiate și descrise în mod narativ datele din sursele bibliografice cu privire la răspândirea enterovirusurilor în mediul ambiant și în populația umană, aspectele clinice, epidemiologice și sociale ale poliomielitei, rolul supravegherii circuitului EV în mediul ambiant și în populație în faza post eliminare a poliomielitei.

Pentru o analiză de sinteză a datelor, au fost utilizate bazele de date internaționale precum PubMed/MEDLINE, Google Scholar și Research Gate.

În prezenta cercetare s-au aplicat următorii operatori booleeni: „enterovirusuri” și „infecția enterovirală”, „circulația în mediu” și „circulația în populație”, poliomielită sălbatică sau poliomielită postvaccinală, *enterovirusuri*, *poliovirusuri*, *paralizie acută flască*, *supraveghere*, inclusiv pentru perioada 2018-2023. Datele au fost extrase sistematic și incluse într-un tabel, inclusiv: autor/citare, designul studiului, evaluări/date, limitări și rezultate cheie. Rezultatele raportate au fost compilate în formă narativă.

La **etapa a II-a** a fost evaluat sistemul de supraveghere epidemiologică a enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei. Cu acest scop, s-a efectuat un studiu longitudinal, descriptiv și retrospectiv al datelor cu referite la morbiditatea prin infecția enterovirală, rata PAF, acoperirea grupelor țintă cu vaccin poliomieltic, precum și evaluarea circulației EV în rândul populației și în mediul ambiant.

Perioada de observație (2002-2022) întrunește criteriile înaintate de OMS, iar colectarea datelor s-a efectuat prin extragere din documentele de evidență statistică primară din arhiva Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, și anume:

- datele privind paralizia acută flască – Formularul nr. 060/e „Registru de evidență a bolilor infecțioase”;
- datele privind morbiditatea prin IEV - Formularul nr. 2 „Raportul statistic (anual, lunar) privind bolile infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova”;
- datele de laborator privind identificarea enterovirusurilor în populația umană și în mediul ambiant – Formular nr.366/e „Registru de evidență și eliberarea rezultatelor investigațiilor virusologice”;
- datele de laborator privind identificarea enterovirusurilor în mediul ambiant – Formularul nr. 326/e „Registru de evidență a rezultatelor investigației apei din bazinele de suprafață și apelor reziduale”;
- datele privind acoperirea vaccinală contra poliomielitei – Raport statistic nr. 6 „Privind cuprinderea copiilor cu vaccinare împotriva bolilor infecțioase”.

Studierea circulației enterovirusurilor în populației s-a efectuat prin investigarea de laborator a probelor biologice prelevate de la bolnavii cu infecție enterovirală și cu alt diagnostic prezumtiv; de la bolnavii cu paralizia acută flască (instrumentul principal în controlul poliomielitei); de la persoanele clinic sănătoase purtători potențiali de EV (copii din instituții de educație timpurie).

Circulația enterovirusurilor în mediul ambiant a fost studiată pe baza datelor despre prezența EV în apele reziduale. Probele de apă reziduală au fost prelevate din 23 de instituții de la 24 de puncte de colectare a apelor reziduale. În studiu au fost luate datele eșantionului general.

Supravegherea corespunzătoare a enterovirusurilor în mediul ambiant ar trebui să includă selecția corectă a zonelor de colectare a probelor din mediul ambiant. Acestea trebuie să se regăsească în apropiere unde circulația poliovirusului prezintă un risc major. Punctele de colectare a probelor de ape reziduale din cadrul cercetării au fost selectate conform documentelor directive în vigoare privind colectarea probelor de ape reziduale la nivel de republică care întrunește cerințele de colectare a probelor de ape reziduale.

În studiu a fost folosită următoarea **definiție de caz** pentru un caz probabil de paralizie acută flască (PAF) – paralizie flască (moale, lipsită de rezistență la mișcarea de flexie) apărută în mod brusc, instalată în curs de câteva zile, la un copil de până la 15 ani sau la orice persoană de orice vârstă, dacă se suspectează poliomielita [186].

Paralizia acută flască se întâlnește în poliomielită, în poliradiculoneurite acute (forma Guillain-Barre), în polineuropatii, în miopatii, în neurite (traumatică), în mielite (transversă), în encefalomielită, în artropatii, în meningite, în mialgii, în infecție enterovirală etc. Spre deosebire de poliomielita cauzată de poliovirusurile sălbatice, în toate celelalte cazuri de paralizie (inclusiv cea după administrarea de VPO), recuperarea paraliziei este totală sau aproape totală [186].

Pentru identificarea particularităților epidemiologice ale infecției enterovirale, în RM au fost studiate următoarele variabile ce descriu semnificația circulației enterovirusurilor în populație: vârsta, genul, locația teritorială, data (luna) îmbolnăvirii.

Etapa a III-a a fost rezervată estimării enterovirusurilor circulante în mediul ambiant ca sursă potențială de contaminare umană și de declanșare a epidemiilor la nivel teritorial (raional). Pentru atingerea acestui deziderat, s-a recurs la diferențierea intratipică a EV izolate de la bolnavi, de la copii sănătoși și din obiectele din mediul ambiant, cu evaluarea comparativă a tulpinilor.

Gradul de asociere dintre enterovirusurile circulante în mediul ambiant și în populație s-a determinat folosind analiza de corelație. Evaluarea riscului s-a efectuat după valoarea *Odds Ratio*.

Argumentarea numerică a eșantionului pentru studierea morbidității prin enteroviroze s-a efectuat pe baza formulei 1:

$$n = P(1-P)(Z\alpha/d)^2 \quad (1)$$

unde:

d – distanța sau toleranța (în limitele 0,05);

P – proporția sau valoarea proporției cercetate $P=0,278$ [187].

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

$n=0,278(1-0,278)(1,96/0,05)^2=309$ persoane.

La **etapa a IV-a** s-a efectuat integrarea rezultatelor obținute la etapele anterioare cu tragerea de concluzii generale și formularea de măsuri argumentate de îmbunătățire a sistemului de supraveghere epidemiologică a enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei.

Deoarece o decizie bună este posibilă numai dacă dispunem de o informație adecvată și autentică pentru fundamentarea ei, la culegerea și procesarea datelor, pentru asigurarea concordanței dintre datele înregistrate și dimensiunea reală a fenomenelor observate, s-a asigurat îndeplinirea condițiilor de volum și de calitate.

Astfel, cercetarea a inclus patru compartimente care, în ansamblu, au stat la baza realizării scopului și obiectivelor trasate (Figura 2.2).

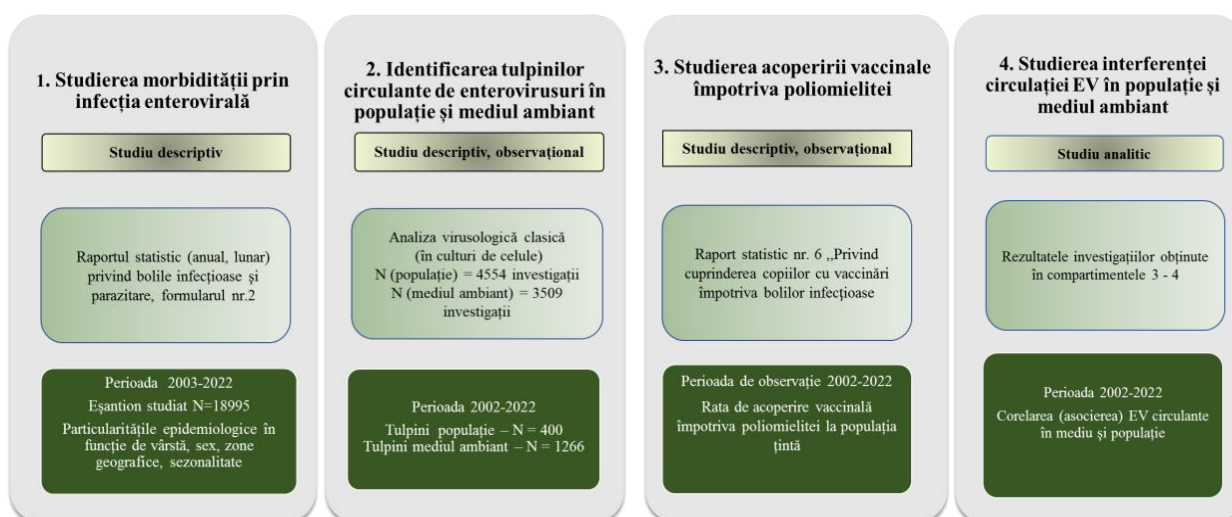


Fig. 2.2. Studiile efectuate în cercetare

Cercetarea a obținut avizul pozitiv al Comitetului de etică a Cercetării Nr.1 din 25.02.2023.

Volumul investigațiilor

Studiul epidemiologic al răspândirii infecției enterovirale și acoperirii vaccinale a copiilor cu vaccin poliomielitice în RM a cuprins o perioadă de 21 de ani. Au fost calculați indicii intensivi și indicii extensivi pentru numărul total de copii cu vârsta de până la 18 ani.

Particularitățile epidemiologice ale infecției enterovirale au fost identificate în analiza a 18 995 de cazuri de infecție enterovirală raportate în Formularul statistic nr. 2/e.

Pentru aprecierea semnificației epidemiologice a circulației enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei au fost analizate 4 554 de probe de mase fecale recoltate de la subiecți umani și 3 509 de probe de ape reziduale.

Un alt obiectiv al cercetării l-a constituit evaluarea acoperirii vaccinale contra poliomielitei în contingentele de copii din diferite zone geografice ale țării. Pentru realizarea acestui obiectiv, din arhiva Agenției Naționale pentru Sănătate Publică a fost studiat Raportul statistic nr. 6 privind vaccinarea populației pentru anii 2002-2022. Eșantionul a fost constituit din 778 157 de copii cu vârsta până la un an vaccinați contra poliomielitei și 877 805 de copii cu vârsta de 7 ani.

2.2. Metode de cercetare

Pentru a înțelege cât mai bine subiectul cercetat, la diferite etape ale studiului, pentru colectarea, stocarea și interpretarea datelor, au fost aplicate metode mixte de cercetare care, potrivit datelor din literatura de specialitate, devin originale și standardizate în cercetare prin utilizarea lor complexă.

Componenta cantitativă a cercetării reflectă valorile medii prin analiza indicatorilor de morbiditate prin infecția enterovirală și prin PAF.

În cadrul cercetării au fost aplicate următoarele metodele de cercetare:

- istorică;
- epidemiologică (analiza retrospectivă, descriptivă, comparativă);
- metoda virusologică și diferențierea intratipică;
- metode matematico-statistice: indicatori statistici, rate, valori medii, prelucrarea datelor cu ajutorul programelor EPI INFO și Microsoft Excel;
- metode de acumulare a datelor primare;
- metode și tehnici de reprezentare cartografică a datelor.

Metode epidemiologice

Pentru evaluarea morbidității prin infecție enterovirală și a circulației enterovirusurilor în rândul populației și în mediul ambiant, au fost aplicate metode de analiză epidemiologice [188], descriptive, analitice, cu utilizarea metodelor clasice de analiză statistică retrospectivă a morbidității anuale și multianuale.

Indicii intensivi și extensivi ai morbidității au fost calculați pentru determinarea ratei de acoperire vaccinală, pentru studierea particularităților epidemiologice a enterovirusurilor la nivel de populație și în mediul ambiant.

Pentru analiza multianuală a morbidității prin infecție enterovirală a fost calculată rata incidenței, care măsoară rapiditatea de apariție a unei maladii într-o populație sau frecvența

cumulării de cazuri noi de îmbolnăvire. Cazurile noi de îmbolnăvire pot apărea fie la populația inițială, fie prin procesele migraționale ale unor persoane deja bolnave (infectate).

Rata incidenței unei boli este un indice veritabil, deoarece la numărător figurează numai cazurile noi de îmbolnăvire apărute în cursul unui interval de timp. De aceea, este important de specificat unitățile de timp în care este exprimată rata de incidență, iar la numitor să figureze numărul populației supuse riscului de a contracta maladia dată.

Rata de incidență a fost calculată pe baza următoarei formule:

$$\text{Rata de incidență} = \frac{\text{Nr.de cazuri de îmbolnăviri}}{\text{Nr total al populației}} \times 100\ 000 \quad (2)$$

Structura morbidității, precum și structura etiologică, au fost calculate prin determinarea indicelui de structură care indică raportul dintre o parte și întreg, fiind considerat egal cu 100 și exprimat în procente, conform formulei [189]:

$$\text{Indicele de structură} = \frac{\text{Valoarea părții}}{\text{Valoarea întregului}} \times 100 \quad (3)$$

Pentru estimarea devierilor sezoniere ale datelor, a fost cercetat șirul dinamic constituit din indicii extensivi și devierile sezoniere. Indicele extensiv a fost calculat din suma morbidității anuale (100%). Lunile cu ponderea de peste 8,3% au fost interpretate ca luni cu majorări.

Infecția enterovirală la nivel de populație a fost evaluată în funcție de nivelul prevalenței, calculat pe baza datelor din Registrul de evidență și de eliberare a rezultatelor investigațiilor virusologice (Formular nr.366/e).

Estimarea gradului de risc de contracarare a EV, care impune implementarea măsurilor de control, s-a efectuat pe baza indicatorului de supraveghere pentru PAF.

Indicatorul de supraveghere pentru PAF prezintă un caz de PAF la 100 000 de copii sub 15 ani și se calculează conform formulei:

$$\text{Indicatorul de supraveghere PAF} = \frac{\text{Nr. de cazuri PAF}}{\text{Nr. de copii sub 15 ani(0-14 ani)}} \times 100\ 000 \quad (4)$$

Conform recomandărilor OMS, valoarea indicatorului de supraveghere a PAF de 0,8 se consideră în limitele normei (câte un caz de PAF depistat la 100 000 de copii sub 15 ani). Valoarea acestui indicator sub 0,8 indică că supravegherea cazurilor de PAF este insuficientă, iar dacă este mai mare de 0,8 – supravegherea se consideră a fi suficientă.

Conform estimărilor, pentru ca Republica Moldova să atingă indicatorul suficient de supraveghere a cazurilor de PAF recomandat de OMS, trebuie să se înregistreze cinci-șase cazuri de PAF.

Metode de laborator

Metoda virologică clasică

Metoda virologică clasică a fost aplicată la investigarea de laborator a probelor biologice prelevate de la persoanele participante la studiu și a probelor de apă reziduală recoltate din punctele prestabilite pentru supravegherea circulației EV în perioada post eliminare a poliomielitei.

Izolarea enterovirusurilor s-a efectuat pe culturile de celule RD (linie celulară obținută din rhabdomyosarcom – tumoare canceroasă) și L-20B (linie celulară obținută de la șoriceii sensibilizați față de virusul poliomieltic).

Principiul metodei constă în multiplicarea liniei celulare (RD, L-20B, pentru obținerea monostratului celular necesar izolării virusurilor polio și a altor enterovirusuri, și menținerea liniei celulare (RD, L-20B) sterilă și sensibilă pentru izolarea virusurilor cu respectarea cerințelor generale de biosecuritate și evitarea contaminării liniei celulare timp de cel puțin zece zile în două pasaje [190].

Identificarea tulpinilor virale s-a realizat în reacția de neutralizare cu utilizarea serurilor imune specifice polio și enterovirale standardizate (Bilthoven Olanda) [3, 148].

Recoltarea, păstrarea, transportarea, prelucrarea și examinarea biosubstratelor s-a efectuat în conformitate cu recomandările Organizației Mondiale a Sănătății [191, 192].

Recolectarea, păstrarea și transportarea probelor de mase fecale s-a efectuat de la copii sănătoși și de la bolnavii cu enteroviroze în primele trei zile de la debutul bolii: probele de fecale, în cantitate optimă pentru investigare (8-10 g), se introduc în recipiente sterile speciale (destinate recoltării), se păstrează în congelator și se transportă la laborator nu mai târziu de 72 de ore de la colectare, în containere cu gheață. Fișa de însoțire a probei se completează conform cerințelor Ordinul ministrului sănătății nr.592 din 30 iunie 2023.

Recolectarea, păstrarea și transportarea probelor de ape reziduale se efectuează cu ajutorul tampoanelor sterile de tifon cu dimensiunea de 10x10 cm. Tampoanele constau din 48 de straturi, unite cu o fibră de capron fixată bine de tampon, și sunt ambalate în hârtie parafinată. În punctul de colectare (deasupra colectorului), se fixează capătul liber al fibrei de capron, iar tamponul se scufundă în fluxul apelor reziduale pentru trei-șapte zile. După expoziție, tamponul se introduce într-un recipient (vas steril sau pachet de polietilenă rezistent) care se închide ermetic și apoi se transportă la laborator. În imposibilitate de transportare imediată, probele se păstrează în congelator, utilizând containere cu gheață însoțite de fișă cu indicarea locului și zilei de colectare a probei.

Probele de ape reziduale au fost recoltate din colectoarele de canalizare ale spitalelor și ale instituțiilor preșcolare conform cerințelor Organizației Mondiale a Sănătății [193] și Ordinul ministrului sănătății nr. 592 din 30 iunie 2023 [194].

Inocularea în cultura celulară. Pe suprafața flaconului sau a eprubetei cu monostrat celular (RD, L-20B), se marchează numărul probei biologice. Fiecare probă se analizează într-un flacon de T-25² sau două-patru eprubete. În calitate de martor de cultură celulară se ia un flacon de T-25²cm sau două-patru eprubete. Mediul de cultură de creștere se îndepărtează – din flacoane – 7 ml, iar din eprubete – 1 ml și se adaugă mediul de cultură de menținere (DMEM plus 2%, ser embrionar de vițel), în cantități egale cu cele îndepărtate, apoi substrat biologic procesat (0,5 ml în flacon sau 0,2 ml în eprubetă), după care probele se incubează într-un incubator cu CO₂ la temperatura de 36 °C.

Tabelul 2.1. Evaluarea monostratului confluent de celule specifice și sensibile pentru izolarea enterovirusurilor

Interpretarea rezultatelor	Prezența efectului citopatic în cultura celulară	
	RD	L-20B
Prezența unui poliovirus (Tipul 1-3)	+	+
Prezența unui enterovirus (ECHO/Coxsackie B1-6/NPEV)	+	-
Rezultat negativ	-	-
+ - prezența efectului citopatic; - - absența efectului citopatic		

Citirea rezultatului se face prin microscopie zilnică pentru evaluarea efectului citopatic. În cazul apariției efectului citopatic de 3+, 4+, flaconul/eprubetele se congelează la temperatura de -20 °C pentru efectuarea pasajului doi în cultura de celule respectivă. Lipsa efectului citopatic în ambele linii celulare demonstrează rezultat negativ și eliberarea raportului de investigare. Interpretarea rezultatelor este expusă în Tabelul 2.1 [190].

Diagnosticul virusologic presupune identificarea tipurilor tulpinilor enterovirale izolate în reacția de neutralizare.

Identificarea tipurilor de tulpini enterovirale izolate prin reacția de neutralizare. Marginea microplăcii se marchează, apoi se repartizează serurile și amestecurile de seruri imune (în microplacă) – 50 μL, cu notarea microplăcii și numărului tulpinilor izolate. Pentru controlul virusului, se repartizează câte 50 μL de mediu de întreținere în godeurile marcate. Urmează efectuarea diluțiilor zecimale ale tulpinilor izolate 10¹-10⁴ și adăugarea a câte 50 μL din diluțiile 10³, 10⁴ (câte un rând pentru fiecare diluție, în toate godeurile cu serurile repartizate), inclusiv în godeurile de control. Microplăcile acoperite se pun pentru o oră la temperatura de 36 °C în termostat. Se pregătește suspensia de cultură celulară cu concentrația de 1,5x10⁵ celule într-un

ml. În toate godeurile se adaugă câte 100 μ L de cultură celulară, se acoperă cu peliculă transparentă adezivă și se plasează în termostat la temperatura de 36 °C.

Citirea rezultatului se face prin microscopierea zilnică pe parcursul a cinci-șase zile. Neutralizarea efectului citopatic al tulpinii virale izolate de către serul imun respectiv sau de către amestecul de seruri identifică virusul cercetat [190].

Algoritmul nou de izolare a poliovirusurilor și a enterovirusurilor

Algoritmul nou de izolare a poliovirusurilor și a enterovirusurilor a fost implementat în Laboratorul virusologic conform cerințelor internaționale. Astfel, detectarea poliovirusurilor din izolatele culturilor de celule cu prezența efectului citopatic (RD, L-20B) rămâne o componentă importantă în stabilirea diagnosticului de laborator, iar concomitent, prin diferențierea intratipică (DIT), se stabilește rezultatul explicit.

Seturile DIT, dezvoltate și aprobate de către OMS și CDC, prezintă o serie de teste prin tehnici de biologie moleculară RT-PCR care permit, în timp real, detectarea enterovirusurilor, în special a poliovirusurilor, prezente în liniile celulare (RD, L-20B) ale probelor biologice umane (materii fecale) și ale obiectelor mediului ambiant (ape reziduale). De-a lungul anilor, ca urmare a faptului că a avut loc optimizarea tehnologiilor și s-a îmbunătățit strategia de eradicare a poliomielitei, testele DIT au suportat o serie de modificări de la versiunea 1 până la versiunea 6 [195].

Diferențierea intratipică a fost realizată prin amplificarea moleculei de ARN cu ajutorul fermenților în condiții de laborator (*in vitro*). Reacția începe cu conversiunea enzimatică a moleculei monocatenare de ARN în moleculă de ADN complementară. Primerul oligodeoxinucleotidic este hibridizat cu molecula de ARN, ca urmare elongat cu ajutorul revers transcriptazei. Ca rezultat, obținem ADN complementar (cADN) care este amplificat cu ajutorul Taq polimerazei conform principiului RT-PCR [190, 196].

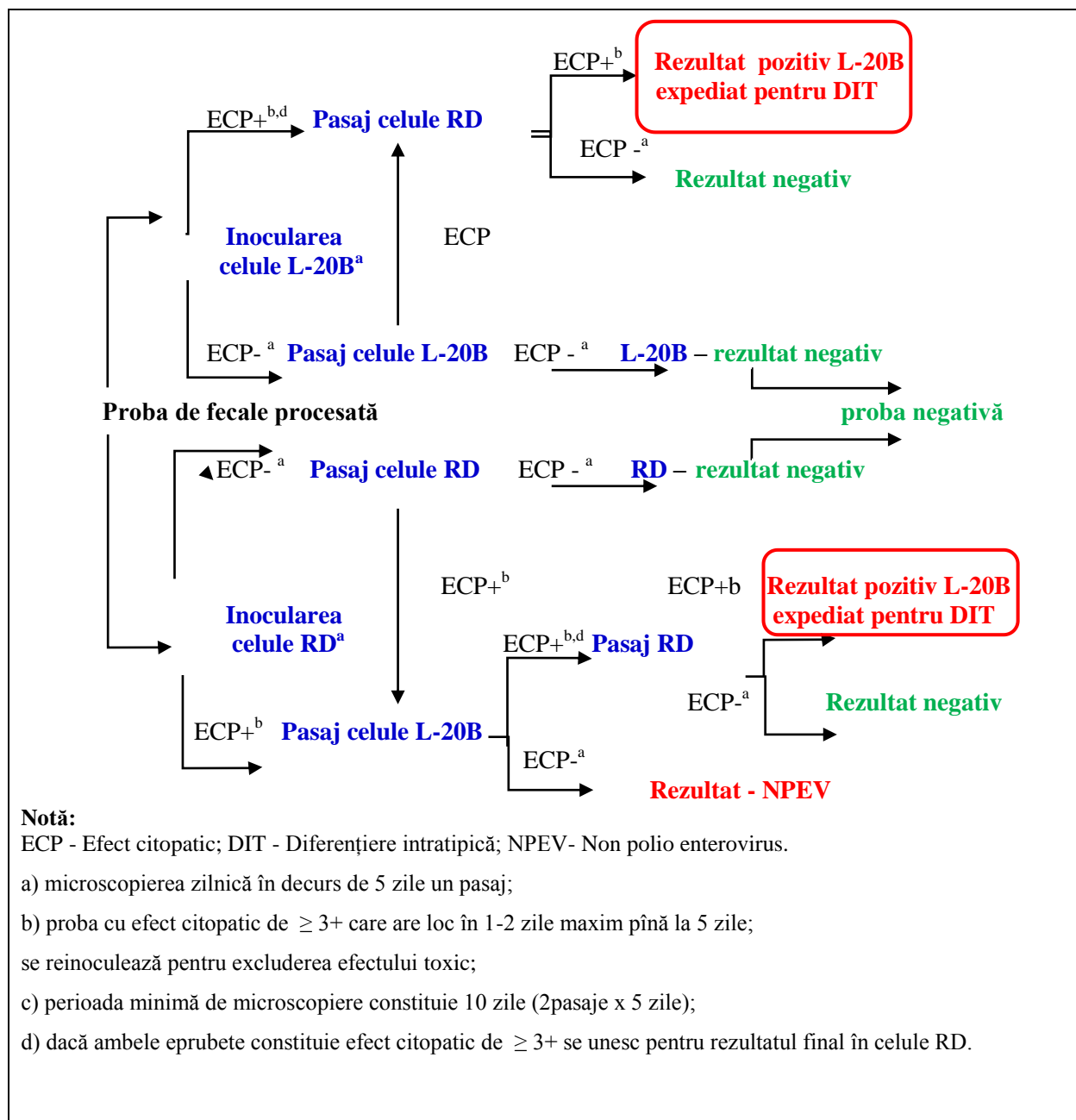


Fig. 2.3. Algoritmul nou de izolare a poliovirusurilor și a enterovirusurilor

Efectuarea procedurii pe etape. Reacția de amplificare se efectuează prin tehnici de biologie moleculară RT-PCR în timp real. Kitul destinat diferențierii intratipice a ARN-ului poliovirusurilor tip 1, 2, 3 și NPEV este obținut din suspensia culturilor de celule cu efect citopatic. Pentru detecția și caracterizarea poliovirusului este optimizată și aplicată metoda prin tehnici de biologie moleculară calitativă la termociclor Applied Biosystems 7500, QuantStudio5, BioRad-CFX 96.

Protocolul de lucru Real–Time RT–PCR pentru detecția și caracterizarea intratipică a poliovirusurilor include un panel de primeri de la CDC. Conținutul setului de detecție pentru caracterizarea intratipică DIT 5.2 include cinci primeri (sonde) specifici pentru detectarea poliovirusului de tip vaccinal și sălbatic (Quadruplex – EV+Sabin1+Sabin2+Sabin3, PanPV, WPV1/Qβ Duplex, PV2, WPV3) și trei controale pozitive (ARN non-infecțios liofilizat) strict necesare pentru validarea și interpretarea rezultatelor. Pentru pregătirea master mixului trebuie completat cu reagenți și cu fermenți din componența setului Quanta Tough Mix sau Promega GoTaq. Pentru fiecare component al amestecului de reacție se calculează cantitatea necesară conform instrucțiunii de utilizare.

Tabelul 2.2. Quanta Tough Mix

Reagenți per probă	Cantitatea necesară
Tough Mix	10,0 μL per probă
Primer/sonde	1,0 μL per probă
Apa liberă PCR	8,0 μL per probă
Proba investigată (suspensia culturilor celulare cu efect citopatic)/Pozitiv control (PC)/Negativ control (NC)	1,0 μL per probă
Volumul total per reacție	20,0 μL

Tabelul 2.3. Promega GoTaq Probe 1–Step RT-qPCR System

Reagenți per probă	Cantitatea necesară
GoTaq Probe qPCR Master Mix	10,0 μL per probă
GoScript RT Mix	0,4 μL per probă
Primer/sonde	1,0 μL per probă
Apa liberă PCR	7,6 μL per probă
Proba investigată (suspensia culturilor celulare cu efect citopatic)/Pozitiv control (PC)/Negativ control (NC)	1,0 μL per probă
Volumul total per reacție	20,0 μL

Pregătirea mostrelor pentru reacție. Suspensia, din cultura celulară cu efect citopatic înghețată la -20°, se dezgheață și se centrifughează la 5 000 de rotații timp de două minute. Supernatantul din proba investigată este adăugat în master mix în conformitate cu protocolul de lucru. Pregătirea amestecului de reagenți, precum și montarea reacției, are loc în condiții speciale de lucru utilizând stativul rece IsoFreeze Cold rack.

Următoarea etapă constă în programarea aparatului cu configurarea reacției după cum este indicat în Tabelul 2.4.

Citirea și interpretarea rezultatelor se face conform instrucțiunii de utilizare a setului Poliovirus rRT-PCR ITD 5.2 Kit (*A screening kit for the intratypic differentiation of polioviruses in support of the Global Polio Eradication Initiative*).

Interpretarea și validarea rezultatelor demarează cu evaluarea și verificarea martorilor reacției rRT-PCR control negativ și control pozitiv. Proba cu rezultat pozitiv este determinată la

un semnal clar care se intersectează cu linia de bază (threshold) sub formă de curba S constituia din trei faze (exponențială, liniară și de platou).

Tabelul 2.4. Configurarea aparatului pentru reacția RT-PCR

Etape PCR	BioRad CFX-96		Applied Biosystems 7500/ QuantStudio5	
Revers transcripția	50 °C	30 minute	50 °C	30 minute
RT inactivarea	95 °C	1 minut	95 °C	1 minut
Cicluri de amplificare (40 cicluri)	95 °C	15 secunde	95 °C	15 secunde
	50 °C	45 secunde *	50 °C	45 secunde*
	72 °C	5 secunde	72 °C	5 secunde
Note: * Se configurează măsurarea fluorescenței pentru canalele FAM, ROX, VIC, Cy3, Cy5. Rezultatele fluorescenței trebuie să fie citite după fiecare etapă de 50 °C /45 secunde: 1. sonda - Quadruplex EV+Sabin: Cy5 – Sabin1, FAM – Sabin2, ROX – Sabin 3, VIC – Pan EV; 2. sonda - Pan Poliovirus: FAM – Pan PV; 3. sonda – WPV1/Qβ Duplex: FAM – WPV1, Cy3 – Qβ; 4. sonda - Poliovirus Tip 2: FAM – PV2; 5. sonda - WPV3: FAM – WPV3.				

Metode de analiză matematică a rezultatelor obținute

Analiza matematico-statistică a rezultatelor obținute a fost organizată și efectuată urmând algoritmul tradițional: *definirea problemei, observarea statistică, prelucrarea și analiza datelor statistice, decizii statistice.*

Etapa de planificare a studiului a fost precedată de studiul bibliografic, în rezultatul căruia au fost identificate abordările teoretice contemporane ale circulației enterovirusurilor în mediul ambiant și în populația umană pentru identificarea riscului de reemergență a poliomielitei în teritoriile certificate „polio free” de către OMS. Acestea au servit ca reper pentru emiterea ipotezelor de lucru și selectarea metodelor de analiză, de sinteză și de comparație adecvate pentru confirmarea sau infirmarea lor. Ipotezele de lucru au determinat vectorul și modelul conceptual al cercetării.

La *etapa de planificare* au fost rezolvate problemele metodologice, dintre care cele mai importante au fost definirea scopului, sarcinilor și obiectului de studiu, a variabilelor și a compoziției însușirilor esențiale pentru caracteristica obiectului de studiu, care urmează a fi înregistrate. Au fost dezvoltate documentele pentru colectarea datelor, precum și a metodelor, și a mijloacelor de obținere a lor.

Etapa observării statistice a fost consacrată cumulării și înregistrării caracteristicilor selectate pentru fiecare unitate a eșantionului de studiu.

Analiza (prelucrarea) statistică a cuprins aplicarea unui set de metode pentru studierea tiparelor cantitative, care se manifestă în structura relațiilor și în dinamica fenomenelor studiate. Inițial s-a recurs la analiza calității de completare a formularelor de înregistrare. Toate datele obținute la etapa de observație statistică au fost supuse sistematizării și clasificării prin

împărțirea lor în grupe omogene după una sau mai multe caracteristici, calcularea rezultatelor pentru fiecare grup și subgrup, și prezentarea rezultatelor sub forma unui tabel statistic.

Un alt element al metodologiei statistice s-a rezumat la calcularea și la interpretarea indicatorilor statistici generalizatori: valori absolute, valori relative, valori medii, indicatori de variație și de dinamică.

În procesul analizei statistice s-a studiat structura, dinamica și interconectarea fenomenelor și a proceselor studiate.

Metodele statisticii variaționale au fost aplicate pentru estimarea parametrilor și certificarea ipotezelor. Procedeele de tabelare și graficele au fost aplicate pentru prezentarea datelor statistice.

Semnificația statistică a diferențelor a fost testată după criteriul t-Student.

Rezultatele primare obținute au fost prelucrate cu ajutorul softurilor Epi-Info-7.2 și Microsoft Excel.

OR (odds ratio) – raportul șanselor (*rata de întâmplare*) – a fost utilizat pentru a estima asociația și semnificația statistică dintre EV circulante în mediul ambiant și cele circulante în rândul persoanelor care au suferit vreo infecție enterovirală. Odds ratio se definește ca raportul dintre probabilitatea unui eveniment (boală) ce se produce și șansa de a nu se produce.

Odds ratio este egal cu raportul dintre odds (șansele) în grupul celor expuși peste odds (șansele) în grupul celor neexpuși:

$$OR = \frac{a/b}{c/d}, \quad (5)$$

unde:

OR – raportul șanselor

a - numărul persoanelor cu maladie în grupul celor expuși (caz);

b - numărul persoanelor fără maladie în grupul celor expuși (caz);

c - numărul persoanelor cu maladie în grupul celor neexpuși (martor);

d - numărul persoanelor fără maladie în grupul celor neexpuși (martor).

Intervalul de confidență pentru OR se calculează conform formulei:

$$\hat{I} = OR * e^{(\pm 1,96 \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}})} \quad (6)$$

unde:

\hat{I} – intervalul de încredere (confidență),

OR – raportul șanselor

a - numărul persoanelor cu maladie în grupul celor expuși (caz);

b - numărul persoanelor fără maladie în grupul celor expuși (caz);

- c - numărul persoanelor cu maladie în grupul celor neexpuși (martor);*
d - numărul persoanelor fără maladie în grupul celor neexpuși (martor);
e - valoarea exponențială.

Parametrii OR au fost calculați pentru indicatorii în care testul χ^2 (chi square test) a indicat că între variabile există legătură.

2.3. Concluzii la capitolul 2

1. Pentru atingerea obiectivelor propuse, s-au efectuat studii de tip longitudinal, descriptiv și retrospectiv care implică combinarea cercetărilor epidemiologice. Cercetările au fost efectuate în mai multe etape, cu utilizarea metodelor istorico-bibliografice, matematico-statistice și analitico-epidemiologice.
2. Investigațiile virusologice clasice și după algoritmul nou de izolare a poliovirusurilor recomandat de OMS, au permis evaluarea semnificației epidemiologice a circulației EV în mediul ambiant și în rândul populației.
3. Pentru realizarea studiului, au fost folosite metodologiile de cercetare elaborate și aplicare în practică de savanți din țară și de peste hotare, cu respectarea standardelor recomandate de OMS pentru supravegherea și controlul EV în perioada post eliminare a poliomielitei.
4. Perioada de observație de 21 de ani a făcut posibilă identificarea tendințelor epidemiologice și a riscurilor de reemergență a poliomielitei în Republica Moldova.
5. Delimitarea colectivităților statistice, selectarea corectă a caracteristicilor înregistrate, alegerea timpului adecvat de înregistrare și calcularea exactă a eșantioanelor au permis obținerea de rezultate certe, care răspund cerințelor de autenticitate și comparabilitate.

3. SUPRAVEGHEREA EPIDEMIOLOGICĂ A ENTEROVIRUSURILOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA

3.1. Particularitățile epidemiologice ale morbidității prin infecția enterovirală

În RM, morbiditatea prin infecția enterovirală a fost studiată în scopul stabilirii răspândirii acesteia și determinării circulației EV în rândul populației.

Un prim pas în evaluarea epidemiologică a bolilor constă în aprecierea dinamicii multianuale, pe o perioadă suficient de desfășurată, deoarece oferă o perspectivă asupra evoluției acestora și stabilirea unor indicatori de predicție.

Dinamica cazurilor absolute și a incidenței IEV, dedusă la populația generală din Republica Moldova, a fost studiată pe o perioadă de 20 ani (2003-2022), după numărul de cazuri de IEV raportate (F-2) Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.

În perioada aflată sub observație, au fost înregistrate 18 995 de cazuri de enteroviroze, ceea ce constituie în medie $1869,5 \pm 394,99$ cazuri pe an.

În perioada anilor 2003-2007, numărul de cazuri de enteroviroze a fost relativ constant, înregistrându-se între 394 și 600 de cazuri, după care urmează o fluctuație bruscă a variabilei. În intervalul 2008-2022 s-a înregistrat o creștere semnificativă a numărului de cazuri înregistrate de enteroviroze, după cum urmează: în 2008 – 1606 de cazuri; în 2010 – 1803 cazuri, în 2017 – 1731 de cazuri și în 2021 – 1961 de cazuri. În ultimul an de observație s-au înregistrat 943 de cazuri.

Nivelul incidenței IEV în perioada studiată a variat în limitele de la $6,5^{0}/_{0000}$ până la $48,9^{0}/_{0000}$, nivelul mediu înregistrat fiind de $22,4 \pm 14,13^{0}/_{0000}$. Variabila incidenței înscrie fluctuații considerabile: timp de 11 ani, valorile înregistrate au fost sub nivelul mediu, iar timp de opt ani au depășit nivelul mediu. Incidența IEV, înregistrată în anii 2010 și 2021, practic a fost de două ori mai mare comparativ cu valoarea medie înregistrată. În 2020, incidența a atins un minim de $6,46^{0}/_{0000}$, probabil din cauza restricțiilor în legătură cu pandemia de COVID-19, în timp ce în 2021 s-a înregistrat un maxim de $48,91^{0}/_{0000}$, fenomen generat, posibil, de relaxarea restricțiilor antipandemice și revenirea la situația prepandemică de transmitere a infecției enterovirale. În 2022, incidența IEV a înregistrat o scădere semnificativă față de anul anterior, ajungând la $30,23^{0}/_{0000}$ (Figura 3.1).

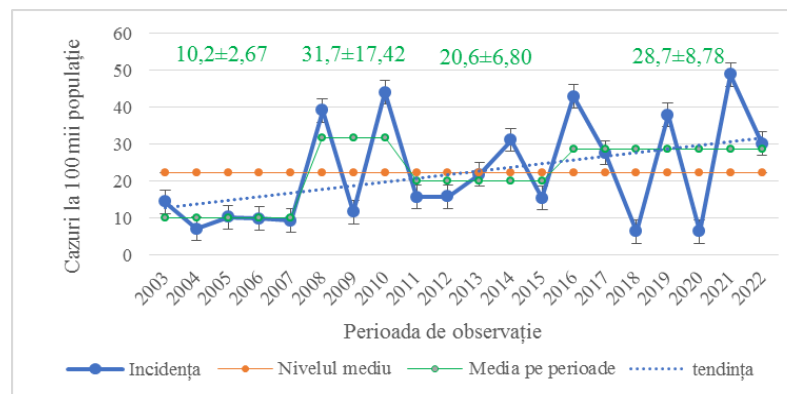


Fig. 3.1. Dinamica multianuală a morbidității prin infecția enterovirală în Republica Moldova, anii 2003-2022

În raport cu intensitatea procesului epidemic, perioada de observație poate fi divizată în patru subperioade: 2002-2007, 2008-2012, 2013-2017 și 2018-2022. Evoluția multianuală a incidenței IEV poate fi descrisă prin următorul polinom de gradul patru și atestă tendința de creștere, cu o rată medie anuală de 1,19%: $y = -0,0004x^5 + 0,0217x^4 - 0,4649x^3 + 4,1387x^2 - 12,495x + 21,251$, $R^2 = 0,2305$.

În mediul urban, în perioada 2003-2022, s-au înregistrat de la 176 până la 1540 de cazuri de infecție enterovirală, nivelul mediu anual fiind de $710,3 \pm 411,09$ de cazuri, practic de trei ori mai mare comparativ cu numărul de cazuri înregistrate în mediul rural – $239,5 \pm 156,19$ (Anexa 1).

Prevalența IEV în mediul urban este net superioară comparativ cu mediul rural - 74,78% (ÎÎ 95%, 74,16-75,40) versus 25,22% (ÎÎ 95%, 24,6-25,84), ($p < 0,001$) (Anexa 1, Figura 3.2).

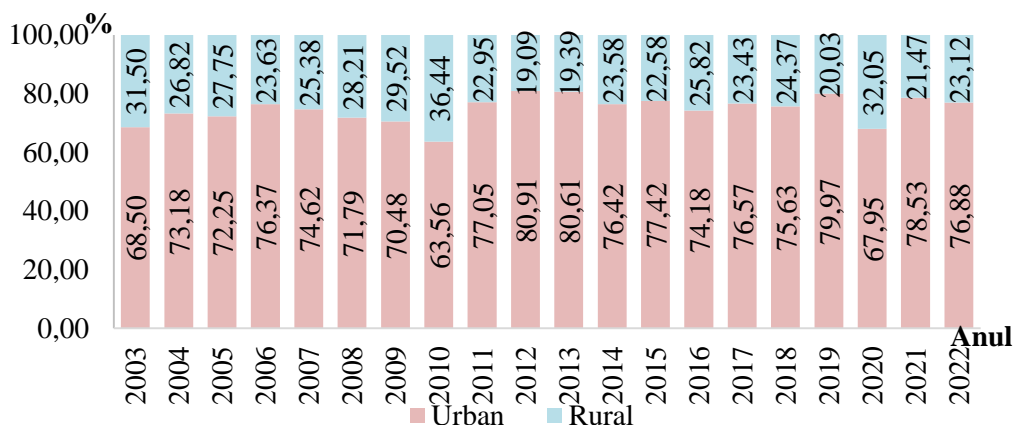


Fig. 3.2. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală în funcție de mediul de trai

Predominarea morbidității prin IEV în mediul urban se explică, probabil, prin condiții mai favorabile pentru realizarea transmiterii EV: densitate mare a populației, aglomerări, condiții precare de igienă, calitate proastă a apei din apeduct din sursele de suprafață etc.

Pe durata perioadei de observație, cazurile de IEV s-au înregistrat cel mai des în rândul copiilor, cu fluctuații semnificative în perioadele cu diferit nivel al intensității procesului epidemic. În perioada 2003-2007, ponderea cazurilor înregistrate la copii a fost de 63,25% (ÎI 95%, 58,63-67,87) și de 75,00% (ÎI 95%, 70,94-79,06), față de 25,00% (ÎI 95%, 20,94-29,06) și de 36,75% (ÎI 95%, 32,13-41,37) printre maturi (Anexa 2, Figura 3.3).

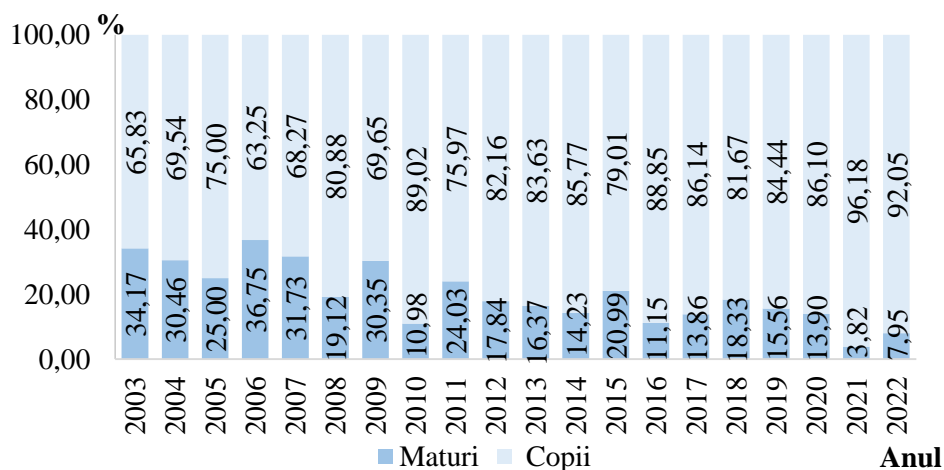


Fig. 3.3. Distribuția cazurilor de IEV în funcție de grupele mari de populație

În perioada anilor 2008-2022, cazurile de IEV la maturi a scăzut semnificativ, atingând valori cuprinse între 3,82% (ÎI 95%, 2,97-4,67) și 18,33% (ÎI 95%, 16,26-20,40). În aceeași perioadă, ponderea cazurilor la copii a crescut, ajungând la valori cuprinse între 81,67% (ÎI 95%, 79,6-83,74) și 96,18% (ÎI 95%, 95,33-97,03). Diferențele înregistrare sunt semnificative din punct de vedere statistic, $p < 0,001$. Valoarea medie a proporției copiilor cu IEV în perioada respectivă a fost de $83,78 \pm 0,27\%$ (Anexa 2).

Incidența IEV la copii cu vârsta cuprinsă între 0-17 ani a oscilat în limitele 0,21-2,49 de cazuri la 1000 de copii de vârsta respectivă, nivelul mediu înregistrat fiind de $0,99 \pm 0,13 \text{ } ^0/_{00}$. Rata cea mai mare a fost înregistrată în anul 2021 ($2,49 \text{ } ^0/_{00}$), iar cea mai scăzută în anul 2004 ($0,21 \text{ } ^0/_{00}$).

Variabila multianuală a incidenței IEV la copiii de 0-2 ani repetă variabila *total copii 0-17 ani* și cea *copii 3-6 ani*, având trei niveluri de maximă incidență – $6,48 \text{ } ^0/_{00}$ în anul 2010, $6,44 \text{ } ^0/_{00}$ în anul 2016 și de $6,07 \text{ } ^0/_{00}$ în anul 2021 (Figura 3.4).

Nivelul mediu ale incidenței IEV au fost caracteristice pentru copiii de 0-2 ani – $2,53 \pm 0,34 \text{ } ^0/_{00}$, urmați de cei de 3-6 ani – $1,69 \pm 0,27 \text{ } ^0/_{00}$ (Anexa 3). Diferențele înregistrate sunt semnificative statistic, $p < 0,05$.

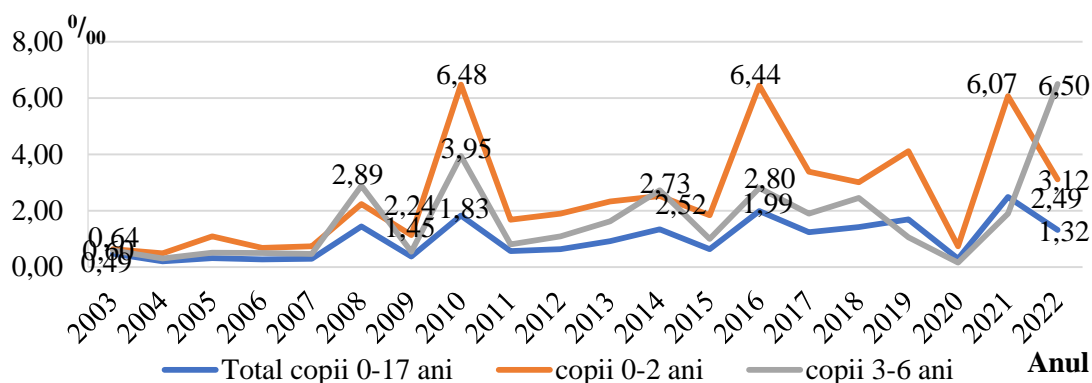


Fig. 3.4. Dinamica multianuală a morbidității prin infecția enterovirală la copii în Republica Moldova, perioada 2003-2022

Majoritatea copiilor cu IEV provin din mediul urban, proporțiile înregistrate variind între 80,38% (Î 95%, 76,98-83,78) și 62,24% (Î 95%, 59,87-64,61). Copiii din mediul rural au prezentat o pondere variată, care se încadrează între 19,62% (Î 95, 16,22-23,02) și 37,76%. (Î 95%, 35,39-40,13) (Anexa 4, Figura 3.5).

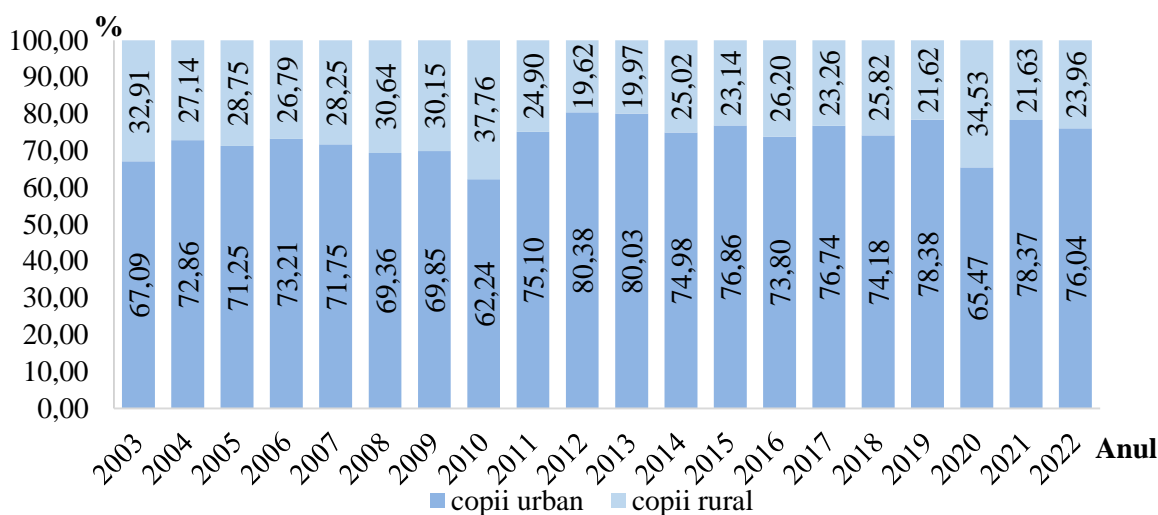


Fig. 3.5. Ponderea cazurilor de IEV la copii în RM în funcție de mediul de reședință

Prevalența morbidității prin IEV la copiii din mediul urban, comparativ cu cei din mediul rural, este determinată de densitatea mai mare a populației, de accesul la facilități de recreere și la servicii medicale, de nivelul de igienă și de calitatea apei potabile. Accesul mai bun la servicii medicale în mediul urban contribuie la o mai bună detectare și raportare a cazurilor de IEV. Pe de altă parte, copiii din mediul rural pot fi expuși la alți factori de risc, cum ar fi lipsa accesului la apă potabilă de calitate sau condiții de igienă precare.

IEV este răspândită pe întreg teritoriul republicii, cu o repartizare teritorială neuniformă. La evaluarea morbidității prin IEV în profil teritorial în perioada de observație s-au conturat trei

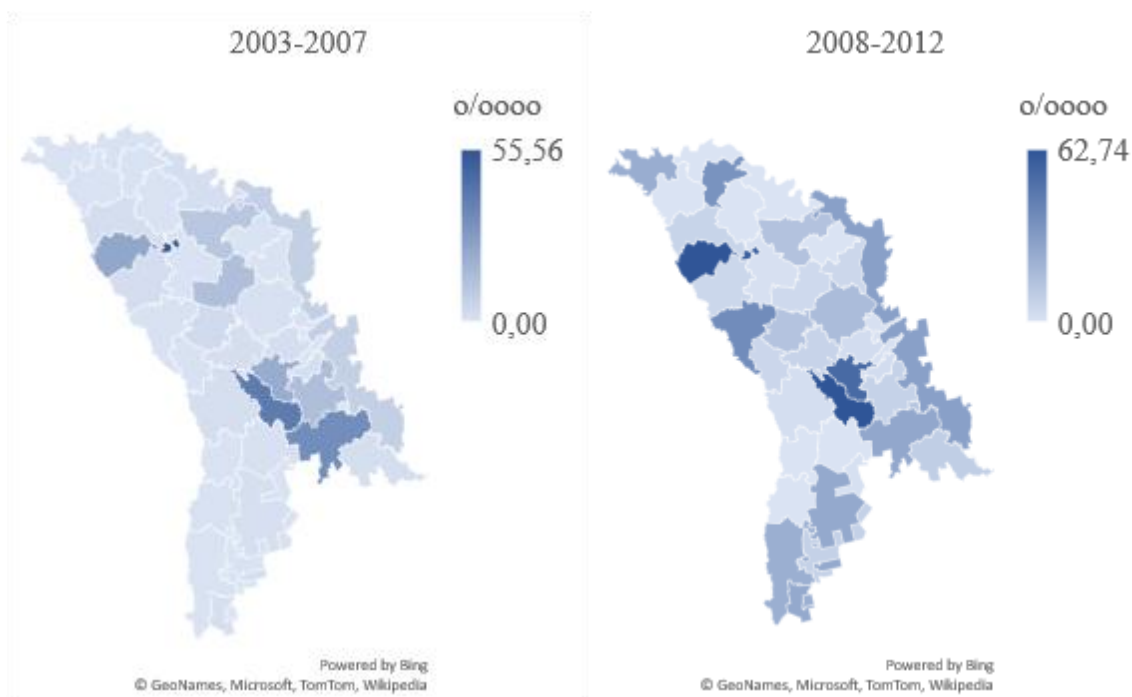
regiuni cu intensitate sporită a procesului epidemic: municipiile Chișinău și Bălți cu teritoriile adiacente, și regiunea transnistreană (Anexa 5, Figura 3.6).

Numărul teritoriilor unde nu au fost înregistrate cazuri de IEV s-a extins de la trei, în perioada 2002-2007 (Drochia, Dubăsari și Cahul), la cinci – în 2008-2012 (Drochia, Edineț, Șoldănești, Cantemir și Leova), la șase – în 2013-2017 (Edineț, Ocnița, Rezina, Basarabeasca, Cantemir, Cimișlia) și la cinci – în 2018-2022 (Drochia, Edineț, Sângerei, Basarabeasca și Cimișlia) (Anexa 5, Figura 3.6).

Pe durata perioadei de observație, nivelurile incidenței IEV înregistrate în plan teritorial s-a modificat semnificativ. Astfel, în perioada 2002-2007, niveluri de maximă incidență a IEV au fost înregistrate în trei teritorii – Căușeni ($33,40^{0}/_{0000}$), Ialoveni ($40,27^{0}/_{0000}$) și municipiul Bălți ($55,56^{0}/_{0000}$); în perioada 2008-2012 – în două teritorii: Ialoveni ($62,74^{0}/_{0000}$) și Transnistria ($29,63^{0}/_{0000}$). În raioanele din stânga Nistrului (în Transnistria), incidența IEV s-a majorat de circa patru ori, comparativ cu perioada anterioară.

În perioada 2013-2017, un nivel ascendent al incidenței IEV s-a înregistrat în cinci teritorii – Chișinău ($97,97^{0}/_{0000}$), Bălți ($62,29^{0}/_{0000}$), Ialoveni ($58,08^{0}/_{0000}$), Transnistria ($44,97^{0}/_{0000}$) și orașul Bender ($51,41^{0}/_{0000}$).

Incidența IEV în Republica Moldova în perioadă 2018-2022 a fost cuprinsă între 0 și $90,99^{0}/_{0000}$, nivelul maximal fiind înregistrat în mun. Chișinău (Anexa 5, Figura 3.6).



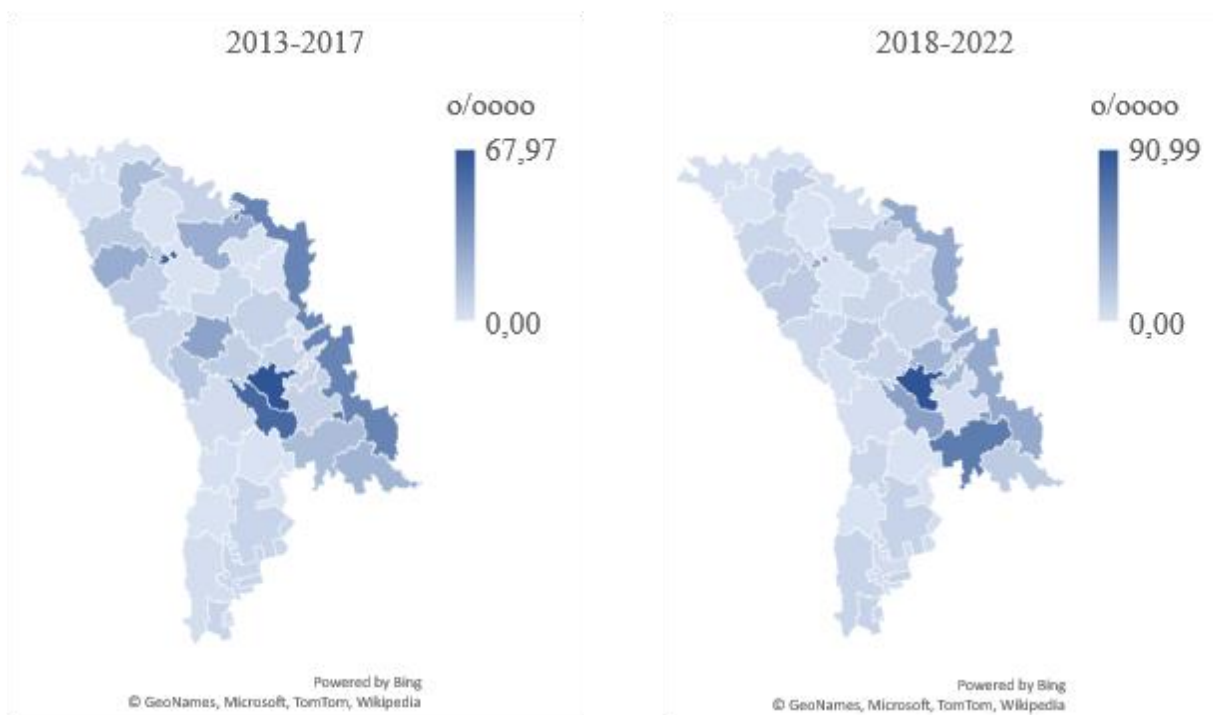


Fig. 3.6. Cartografierea evoluției morbidității prin IEV în RM în profil teritorial

Morbiditatea înaltă prin IEV în Transnistria se explică prin problemele politice și administrative, care afectează accesul la servicii medicale, capacitatea de monitorizare și de raportare a cazurilor de IEV.

Nivelul mediu lunar al morbidității prin IEV în Republica Moldova în perioada 2018-2022, inclusiv la copiii de 0-17 ani, atestă intensificarea procesului epidemic în perioada vară-toamnă, cu niveluri de maximă incidență în lunile iulie-august (Figura 3.7).

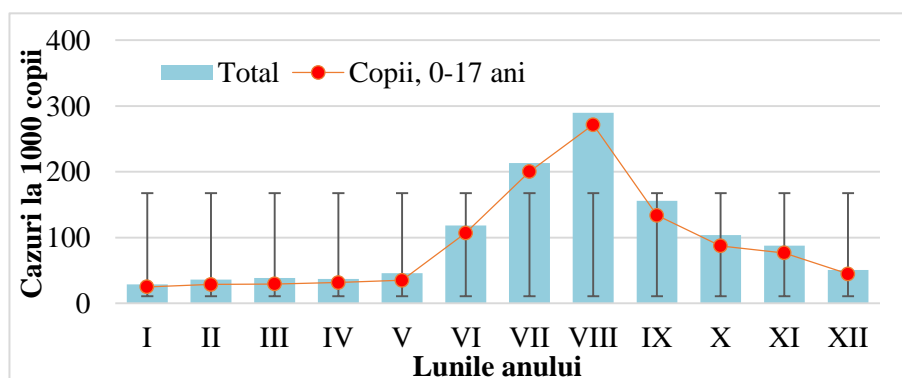


Fig. 3.7. Nivelul mediu lunar al morbidității prin infecția enterovirală în RM, perioada 2018-2022

În lunile ianuarie și februarie, nivelul mediu lunar al procesului epidemic a fost relativ scăzut ($28,8^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $36,0^{0}/_{0000}$), după care a urmat o ușoară creștere în lunile martie și aprilie ($38,4^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $37,0^{0}/_{0000}$). În lunile mai și iunie, numărul mediu de cazuri de IEV

a continuat să crească semnificativ ($46,0^{0}/_{0000}$ și, respectiv $118,4^{0}/_{0000}$), atingând valorile maxime în lunile iulie și august ($213,4^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $289,6^{0}/_{0000}$), după care a început să scadă treptat în septembrie–octombrie ($155,8^{0}/_{0000}$ și, respectiv, și $104,0^{0}/_{0000}$). Tendința descendentă s-a menținut în lunile noiembrie și decembrie, când nivelul mediu al cazurilor de IEV a scăzut la $87,6^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $50,6^{0}/_{0000}$ (Figura 3.7).

Reieșind din datele acumulate, putem afirma că pe teritoriul republicii IEV este caracteristică sezonului de vară-toamnă, iar mecanismul de transmitere este fecal-oral.

În ceea ce privește copiii de 0-17 ani, nivelul mediu lunar al morbidității prin IEV a fost similar cu cel pentru *total cazuri*, dar cu valori medii mai reduse. În lunile ianuarie și februarie, nivelul mediu lunar a fost relativ scăzut – $25,2^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $28,8^{0}/_{0000}$ de cazuri, înregistrând o ușoară creștere în lunile martie și aprilie – $29,4^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $31,6^{0}/_{0000}$. În lunile mai și iunie, numărul mediu de cazuri de IEV a continuat să crească semnificativ, ajungând la $35,0^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $107,0^{0}/_{0000}$. Această creștere continuă s-a menținut și în lunile iulie și august, atingând valorile maxime de $200,4^{0}/_{0000}$ și, respectiv, $271,6^{0}/_{0000}$. După aceste luni de creștere semnificativă, nivelul mediu lunar al morbidității prin infecția enterovirală a început să scadă în septembrie și în octombrie, înregistrând valori de $133,8^{0}/_{0000}$ și, respectiv, de $87,4^{0}/_{0000}$. Această tendință descendentă s-a menținut în lunile noiembrie și decembrie, când nivelul mediu al cazurilor de IEV a scăzut la $76,8^{0}/_{0000}$ și, respectiv, la $44,8^{0}/_{0000}$.

Deci, similar cu populația generală, și în cazul copiilor de 0-17 ani s-a atestat aceeași legitate de vară-toamnă caracteristică infecțiilor enterovirale cu transmitere fecal-orală (Figura 3.7).

Sezonalitatea IEV în perioada vară-toamnă în Republica Moldova poate fi explicată prin: activitățile în aer liber și interacțiunile sociale sporite în această perioadă, supraviețuirea virusurilor enterovirale în mediul ambiant favorizată de temperaturile ridicate și umiditatea crescută, aglomerările umane în locuri precum cele de agrement facilitează răspândirea infecției și, nu în ultimul rând, variațiile sezoniere ale activității sistemului imunitar care pot afecta susceptibilitatea la infecție.

3.2. Indicatori ai supravegherii epidemiologice a paraliziei acute flasce

În prezent, mecanismul primar pentru detectarea poliovirusului este supravegherea paraliziei acute flasce (PAF), cu eșantionarea de mediu care servește drept completare. Totuși, pe măsură ce cazurile de PAF scad, supravegherea în mediul ambiant va deveni din ce în ce mai critică pentru detectarea poliovirusului.

Pentru a păstra statutul de țară liberă de poliomielită și pentru a atinge obiectivele planului de acțiune pe republică, este necesară concentrarea în următorii ani pe următoarele acțiuni esențiale:

- menținerea unei acoperiri vaccinale antipolio peste 90% la vârstele țintă în toate teritoriile administrative;
- depistarea, declararea obligatorie nominală, investigarea și supravegherea cazurilor de PAF;
- conlucrarea cointereseată în domeniu a clinicienilor, a epidemiologilor și a autorităților.

Conform cerințelor OMS, în țară funcționează, începând cu anul 1995, sistemul de raportare săptămânală, inclusiv zero, a cazurilor de PAF - supraveghere pasivă. În spitalele de nivel republican și teritorial a fost implementată supravegherea activă asupra PAF, cu raportare trimestrială la ANSP.

Vaccinarea copiilor și menținerea nivelului înalt de acoperire vaccinală contra poliomielitei reprezintă activitatea prioritară în realizarea strategiei de menținere a statutului de țară liberă de poliomielită.

Pe parcursul anilor 2002-2022, pe teritoriul Republicii Moldova au fost raportate și înregistrate 136 de cazuri de PAF non-polio, cu o rată medie de 0,94%.

În aceeași perioadă, rata cazurilor de PAF non-polio la copii a fost în limitele 0,3-2,3⁰/₀₀₀₀, cumulativ la copii incidența PAF non-polio fiind de 18,8⁰/₀₀₀₀.

Un nivel suficient de supraveghere a poliomielitei > 0,8⁰/₀₀₀₀ a fost înregistrat în anii 2003-2011, 2016 și 2022 (Anexa 6, Figura 3.8). Este de menționat faptul că în această perioadă cazuri compatibile cu poliomielita, cazuri de poliomielită vaccin-asociată și poliomielită paralytică nu au fost înregistrate.

La nivel internațional, incidența PAF este de 1-2⁰/₀₀₀₀ în populația sub 15 ani [145].

Variabila multianuală atestă tendința de descreștere a cazurilor de PAF, cu o rată medie anuală de -0,0545%. $y = 0,0015x^3 - 0,0545x^2 + 0,5046x + 0,0968$
 $R^2 = 0,5321$.

Cele mai afectate de PAF, 52,9% din cazuri, au fost persoanele de gen masculin, iar în 47,1% din cazuri au fost vizate persoanele de gen feminin (Anexa 7).

Paralizia acută flască mai frecvent a fost înregistrată în mun. Chișinău (31,6%) și în zona Centru a republicii (26,5%). Zonei Sud i-a revenit o pondere de 20,6% din cazurile de PAF raportate, iar zonei Nord - 16,2%. Cele mai puține cazuri de PAF au fost înregistrate în Transnistria - 4,2% (Anexa 8).

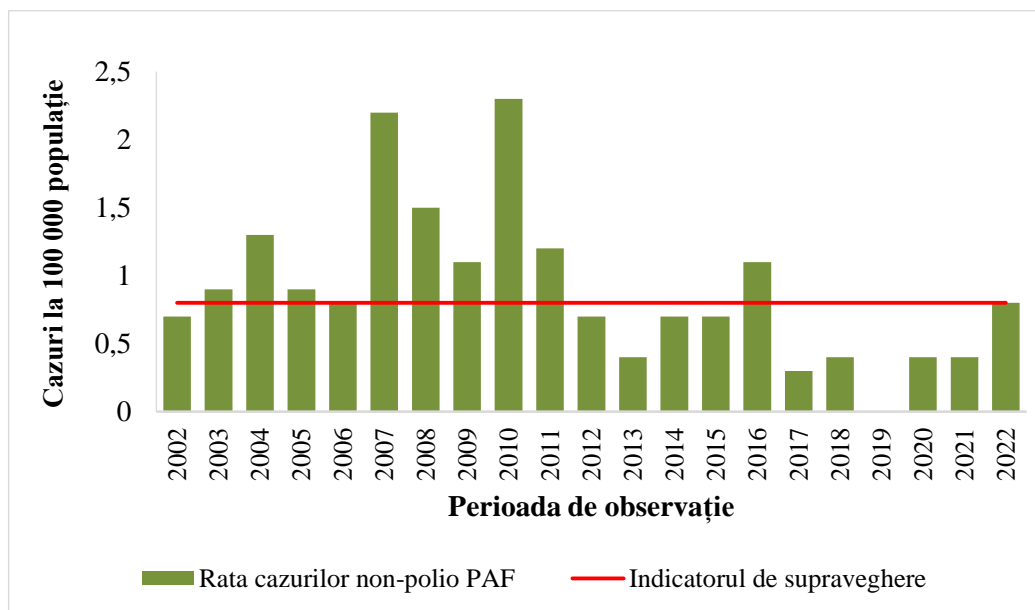


Fig. 3.8. Rata cazurilor de PAF înregistrate în Republica Moldova pe durata perioadei de observație

Pentru elucidarea cauzei dezvoltării PAF la copii în perioada de observație a fost studiată acoperirea vaccinală contra poliomielitei. Astfel, din cei 136 de copii înregistrați cu PAF, 116 au fost vaccinați conform vârstei (85,3%). Din cei șapte (5,15% din numărul total) copii cu vârsta de 0-5 luni, patru au fost vaccinați cu una-două doze, iar un copil (0,74%) – cu trei doze. Din cei doi copii din grupa de vârstă de 6-11 luni, unul a primit una-două doze, iar celălalt – trei doze.

În grupa de vârstă 12-59 luni s-au înregistrat cele mai multe cazuri de paralizie acută flască - 112 cazuri (82,35% din numărul total de cazuri înregistrate), dintre care 101 (74,3%) copii au primit toate cele trei doze de vaccin, trei (2,21%) copii au fost vaccinați parțial, iar opt (5,88%) copii nu au fost vaccinați contra poliomielitei.

Tabelul 3.1. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei a copiilor cu PAF în Republica Moldova, perioada 2002-2022

Grupa de vârstă (luni)	0 doze		1-2 doze		≥3 doze		Total	
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
0 – 5	0	0,00	7	5,15	1	0,74	8	5,88
6 – 11	0	0,00	1	0,74	1	0,74	2	1,47
12 – 59	8	5,88	3	2,21	101	74,26	112	82,35
≥60	0	0,00	1	0,74	13	9,56	14	10,29
Total	8	5,88	12	8,82	116	85,29	136	100

La vârsta de șase-șapte ani are loc revaccinarea copiilor contra poliomielitei. Din numărul total de cazuri înregistrate la copii de șase-șapte ani, 14 (9,56%) erau vaccinați complet, iar un copil - incomplet.

În legătură cu agravarea în 2010 a situației epidemiologice la poliomielită în Regiunea Europeană, conform recomandărilor OMS, în Republica Moldova, în 2011, a fost realizată revaccinarea contra poliomielitei a copiilor cu vârsta sub 15 ani (Tabelul 3.1).

În cadrul acestui studiu au fost investigate virusologic probele prelevate de la copiii înregistrați cu PAF în vederea izolării și identificării tulpinilor virale. Din numărul total de cazuri, la 10 copii au fost izolate următoarele virusuri poliomielitice: câte două cazuri (1,47%) de Polio 1, Polio 3, Polio 1+3 și Polio 1+2+3, precum și câte un caz (0,74%) de Polio 2 și Polio 1+2. La cinci bolnavi au fost izolate diferite serotipuri de virusuri ECHO și Coxsackie: câte un caz (0,47%) de Coxsackie B1-6, ECHO 6 și ECHO 30, și două cazuri (1,47%) de ECHO 3 (Tabelul 3.2.).

Determinarea și confirmarea originii tulpinilor izolate de virus poliomielitice a fost efectuată în Laboratorul Regional de Referință al OMS (Institutul de Poliomielită și Encefalite Virale “M. P. Ciurmacov”, Moscova), folosind teste de ultimă generație, inclusiv tehnici de biologie moleculară PCR. Rezultatele acestor testări au permis monitorizarea situației epidemiologice privind poliomielita și eficientizarea măsurilor antiepidemice aplicate. Este de menționat faptul că toate tulpinile poliovirale aveau origine vaccinală și au fost izolate de la copii vaccinați.

Tabelul 3.2. Rezultatele investigațiilor de laborator a cazurilor de PAF înregistrate în Republica Moldova în perioada 2002 – 2022

Tulpina identificată	Cazuri de PAF	Ponderea (%)
Polio 1	2	1,47
Polio 2	1	0,74
Polio 3	2	1,47
Polio 1+2	1	0,74
Polio 1+3	2	1,47
Polio 1+2+3	2	1,47
Cox. B1-6	1	0,74
ECHO 3	2	1,47
ECHO 6	1	0,74
ECHO 30	1	0,74
Negativ	121	88,97
Total	136	100

În urma evaluării finale a cazurilor de PAF de către Comisia de evaluare și calificare a cazurilor suspecte de poliomielită a Ministerului Sănătății (ordinul nr. 279 din 15.04.2016, cu modificările ulterioare din martie 2019), conform metodologiei OMS, nu a fost înregistrat nici un caz de PAF compatibil posibil asociat cu vaccinarea.

Paralizia acută flască se întâlnește în poliomielită, în poliradiculoneurite acute (forma Guillain-Barre), în polineuropatii, în miopatii, în neurite (traumatică), în mielite (transversă), în encefalomielită, în artropatii, în meningite, în mialgii și în infecție enterovirală etc. Spre deosebire de poliomielita cauzată de poliovirusurile sălbatice, în toate celelalte cazuri de paralizie (inclusiv cea după administrarea de VPO), recuperarea paraliziei este totală sau aproape totală. În acest context, în urma analizei repartizării cazurilor de PAF înregistrate în funcție de diagnosticul clinic definitiv s-au obținut următoarele rezultate: 36 (26,5%) de cazuri - neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau urmare a intoxicațiilor (toxicoze, mușcături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau cu pesticide); 22 (16,2%) de cazuri - neuropatie traumatică; 24 (17,65%) de cazuri - poliradiculopatie/sindrom Gulian-Barre/Landry; 30 (22,06%) de cazuri - patologii neurologice nespecifice; cinci (3,68%) cazuri - tumoare a măduvei spinării (compresiune acută a măduvei spinării cauzată de tumori, de hematoame, de abces) sau alte tumori; câte opt (5,88%) cazuri - patologii sistemice sau metabolice (boli ale mușchilor sau ale oaselor) și patologii de etiologie necunoscută sau diagnostic necunoscut; în trei cazuri (2,21%) diagnosticul final a fost de mielită transversală (Tabelul 3.3).

Tabelul 3.3. Repartizarea cazurilor de PAF în funcție de diagnosticul clinic definitiv (perioada 2002-2022)

Diagnostic clinic definitiv	Cazuri PAF	Ponderea
Poliradiculopatie/sindrom Gulian-Barre/Landry	24	17,65%
Mielită transversală	3	2,21%
Neuropatie traumatică	22	16,18%
Tumoare a măduvei spinării (compresiune acută a măduvei spinării cauzată de tumori, de hematoame, de abces) sau alte tumori	5	3,68%
Neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau urmare a intoxicațiilor (toxicoze, mușcături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau cu pesticide)	36	26,47%
Alte patologii neurologice nespecifice	30	22,06%
Patologii sistemice sau metabolice (boli ale mușchilor sau ale oaselor)	8	5,88%
Paralizii de etiologie necunoscută sau diagnostic necunoscut	8	5,88%
Total	136	100,00%

Conform datelor altor studii, sindromul Guillain-Barré a determinat mai mult de jumătate dintre cazurile raportate de PAF (N = 2611, 52,5%), urmat de nevrita traumatică (N = 715, 14,4%) și de alte infecții ale SNC (5,9%) [197].

3.3. Evaluarea acoperirii vaccinale a copiilor cu vaccin polio în Republica Moldova

Conform Planului Național de Imunizări, în Republica Moldova copiii sunt vaccinați contra poliomielitei cu cinci doze de vaccin poliomieltic viu oral și cu două doze de vaccin poliomieltic inactivat (VPI). Vârstele, la care se administrează vaccinul contra poliomielitei, sunt următoarele: cu vaccin VPO – la vârstele de două, de patru, de șase și de 22-24 de luni și de șase-șapte ani, iar cu vaccin VPI – la șase și la 22-24 de luni, concomitent cu dozele VPO.

În perioada aflată sub observație, un număr total de 778 157 de copii au fost vaccinați cu trei doze de vaccin contra poliomielitei, ceea ce denotă evoluția fluctuantă a acoperirii vaccinale în rândul copiilor din republică (Figura 3.9).

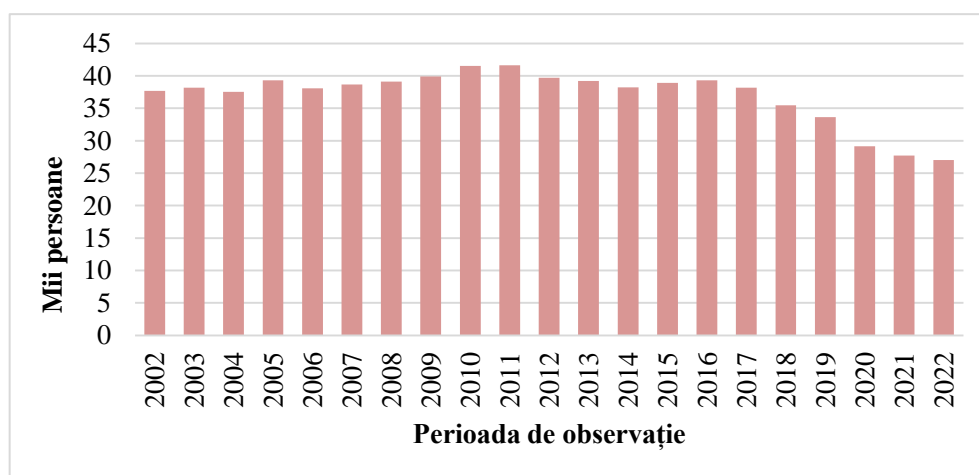


Fig. 3.9. Evoluția vaccinării antipolio a copiilor în RM, perioada 2002-2022

Pe parcursul ultimelor două decenii, se observă o tendință generală de scădere progresivă a numărului de copii vaccinați. Fenomenul a demarat în 2013 și a atins cote îngrijorătoare în 2020-2022 (Figura 3.9). Cotele minime de acoperire vaccinală în perioada 2020-2021 au fost determinate de restricțiile în legătură cu pandemia de COVID-19.

În ceea ce privește acoperirea vaccinală cu vaccinul VPO la vârstele de un an și de șapte ani, în perioada 2002-2022 se observă o tendință progresivă de scădere, de la 94,4% până la 86,9% în anul 2022, declinul devenind evident începând cu anul 2008.

În ultimii trei ani, acoperirea vaccinală cu patru doze de vaccin poliomieltic a fost sub pragul critic de 95% stabilit de PNI, variind în limitele 92,0% (2020) și 93,3% (2022) (Anexa 9, Figura 3.10).

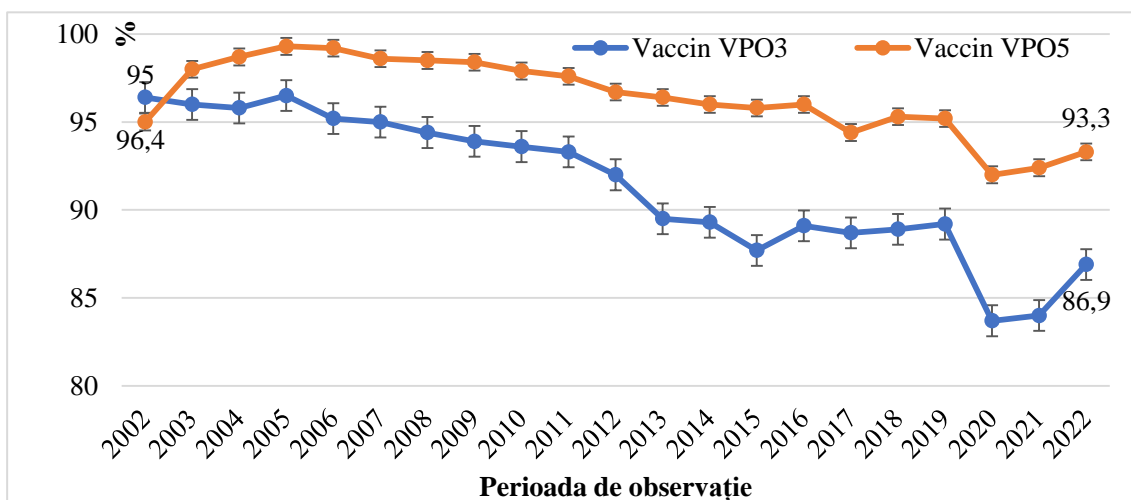


Fig. 3.10. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei în Republica Moldova, perioada 2002-2022

Deși aceste valori se află în continuare în proximitatea obiectivului PNI, scăderea lor constantă din ultimii trei ani poate ridica semne de întrebare cu privire la tendința viitoare.

Toate datele prezentate cu privire la vaccinarea grupurilor țintă au fost analizate și evaluate în contextul teritoriilor administrative ale Republicii Moldova. Conform informațiilor prezentate pe Figura 3.11, acoperirea vaccinală pentru copiii care au primit trei doze de vaccin contra poliomielitei în diverse teritorii administrative ale republicii a variat între 94% și 90%. Aceste teritorii administrative sunt: municipiile Chișinău și Bălți, raioanele Briceni, Cahul, Călărași, Căușeni, Cimișlia, Dondușeni, Florești, Sângerei și Ceadâr-Lunga.

În intervalul de acoperire vaccinală cu vaccin poliomieltic între 85% și 90% se încadrează teritoriile administrative Leova, Rezina, Stefan Vodă, Ungheni, Vulcănești și majoritatea raioanelor din estul republicii. Unele localități din aceste zone au înregistrat acoperiri vaccinale cu acest vaccin mai scăzute decât media regională.

O acoperire vaccinală cu vaccin poliomieltic sub pragul critic de 85% a fost înregistrată în orașele Tiraspol (85,0%) și Bender (87,0%), raioanele Camenca, Grigoriopol, Râbnita (89,0%) și Dubăsari (80%). Cel mai mic procent de acoperire vaccinală, doar 78,0%, a fost consemnat în raionul Slobozia (Figura 3.11).

Aceste date indică necesitatea unei abordări personalizate în fiecare regiune pentru a crește acoperirea vaccinală și a asigura protecția împotriva poliomielitei și a altor boli infecțioase. Este esențială colaborarea strânsă între serviciile de sănătate publică și personalul medical din aceste teritorii, precum și eforturi susținute de sensibilizare și de informare a populației cu privire la importanța vaccinării și la riscurile diminuării acoperirii vaccinale.

Menținerea și îmbunătățirea acoperirii vaccinale sunt esențiale pentru sănătatea publică și pentru prevenirea reapariției bolilor evitabile prin vaccinare.

Situația privind revaccinarea copiilor contra poliomielitei la vârsta de șapte ani, utilizând vaccinul VPO5, prezintă o imagine mai favorabilă în comparație cu copiii vaccinați cu trei doze (VPO3). Cu toate că în teritoriile administrative din estul republicii s-a înregistrat un nivel de vaccinare al copiilor sub pragul de 95% atât pentru vaccinarea la vârsta de un an, cât și pentru revaccinarea la vârsta de șapte ani, datele indică o acoperire vaccinală relativ bună.

Astfel, orașul Tiraspol a raportat un nivel de acoperire vaccinală de 92,0% pentru revaccinarea copiilor la vârsta de șapte ani, orașul Bender - 90,6%, orașul Dubăsari - 92,4%, iar orașul Râbnîța – 91,9%. Aceste valori se situează în apropierea pragului de 95% recomandat de Programul Național de Imunizări.

În toate celelalte zone administrative ale republicii menționate pe Figura 3.11, acoperirea vaccinală corespunde cerințelor stabilite de Programul Național de Imunizări. Aceste date dau siguranța că riscul de răspândire a poliomielitei în aceste teritorii este menținut sub control și că sunt depuse eforturi constante pentru minimizarea riscului de contractare a acestei infecții în rândul copiilor.

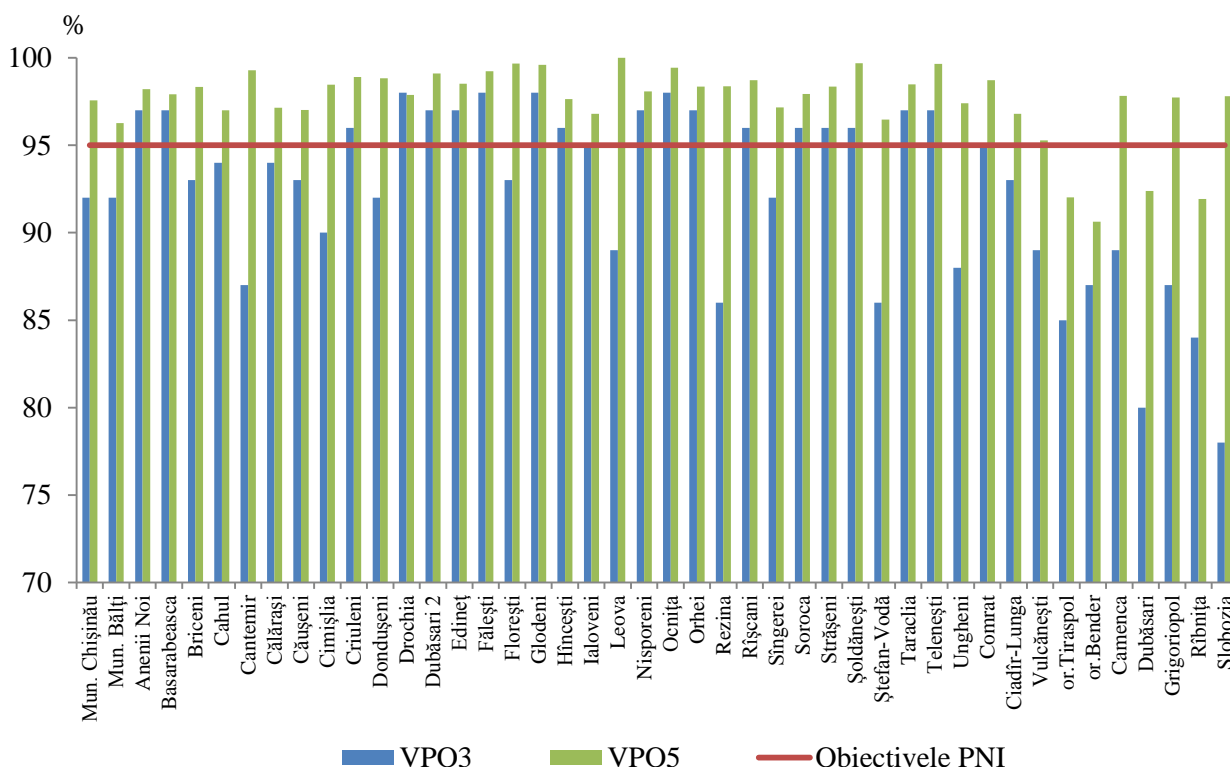


Fig. 3.11. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei în funcție de teritoriile administrative ale RM (perioada 2002-2022)

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. În perioada 2003-2022, morbiditatea prin infecții enterovirale în Republica Moldova a înregistrat variații semnificative, cu tendință de majorare și cu o ciclicitate de doi-cinci ani. Episoade eruptive s-au înregistrat pe parcursul anilor 2008, 2010, 2014, 2016 și 2019, 2022.
2. Rata copiilor cu infecție enterovirală ($83,78 \pm 0,27\%$) a fost mai mare decât cea a adulților ($16,22 \pm 0,27\%$), diferența fiind statistic semnificativă, $p < 0,001$. Mai susceptibili la infecția enterovirală s-au dovedit a fi copiii din mediul urban, în special cei din grupa de vârstă 0-6 ani.
3. Situația epidemiologică privind paralizia acută flască la copii în Republica Moldova în perioada de post certificare și de declarare ca țară liberă de poliomielită sălbatică, rămâne stabilă. Rata cazurilor de PAF non-polio la copii pentru perioada 2002-2022 este în limitele 0,3-2,3 o/oooo, incidența cumulativă la copii constituind 18,8 o/oooo.
4. Cele mai multe cazuri de PAF s-au înregistrat în zona Centru a republicii (58,6%), în principal în mun. Chișinău (31,6%) și celelalte localități incluse în această zonă (26,5%), în rândul persoanelor de gen masculin – 52,94% comparativ cu genul feminin – 47,06%. Toate tulpinile poliovirale depistate la copiii cu PAF au fost de origine vaccinală, fiind izolate de la copii vaccinați anterior îmbolnăvirii. Se atestă o pondere de 5,9% a copiilor care nu sunt vaccinați contra poliomielitei.
5. Începând cu anul 2008, se atestă o tendință progresivă de diminuare a vaccinării copiilor contra poliomielitei cu trei doze de vaccin, aceasta fiind sub limitele de 95%, indicator stabilit în Programul Național de imunizări. Cele mai afectate fiind raioanele din partea de Est a Republicii Moldova.

4. CIRCULAȚIA ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIE ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT

4.1. Caracteristica enterovirusurilor circulante în populație

Pentru a analiza circulația enterovirusurilor în populația umană au fost studiate și analizate 4554 de probe, inclusiv 2601 (57,1%) (ÎÎ 95%, 55,20-59,00) probe de la persoane cu diagnosticul suspect la IEV și alte diagnostice, și 1953 (42,9%) (ÎÎ 95%, 40,70-45,10) de probe prelevate de la populația sănătoasă. Persoanele de gen masculin au alcătuit 55,8% (ÎÎ 95%, 53,87-57,73), iar cele de gen feminin – 44,2% (ÎÎ 95%, CI 42,03-46,37), inclusiv 1161 (57,6%) (ÎÎ 95%, 54,76-60,44) persoane cu diagnosticul suspect la IEV și alte diagnostice și 854 (42,4%) (ÎÎ 95%, CI 39,09-45,71) probe examinate de la populația sănătoasă. Eșantionul cercetat a inclus 1967 de copii (43,2%) cu vârsta de 0-2 ani, 1888 de copii (41,5%) – de 3-6 ani și 699 de copii (15,3%) – de 7-17 ani.

În plan teritorial, cele mai multe probe au fost prelevate în mun. Chișinău – 3502 (76,9%) probe, urmat de raioanele din partea de est a republicii (Transnistria) – 344 (7,5%) de probe, zonele Centru – 268 (5,9%) de probe, Nord – 248 (5,4%) de probe și Sud – 192 (4,2%) de probe.

Diagnosticul de trimitere a probelor pentru investigare la enterovirusuri în 25,2% (n=1146) din cazuri a fost de infecție enterovirală, inclusiv 29,7% (n=340) – meningită seroasă, 19,5% (n=888) – gastroenterocolită acută, 12,5% (n=567) – alte diagnostice, iar în 42,9% (n=1953) – cu scop de supraveghere, copii sănătoși.

Pe parcursul anilor 2002-2022, din cele 4554 de probe prelevate de la subiecții umani, 400 (8,78±0,42%) de probe au fost cu rezultat pozitiv, în 257 (9,9±0,59%) de probe fiind confirmat diagnosticul de IEV, iar în 143 (7,32±0,59%) de probe enterovirusurile au fost izolate în cadrul supravegherii copiilor sănătoși (Anexa 10, Figura 4.1).

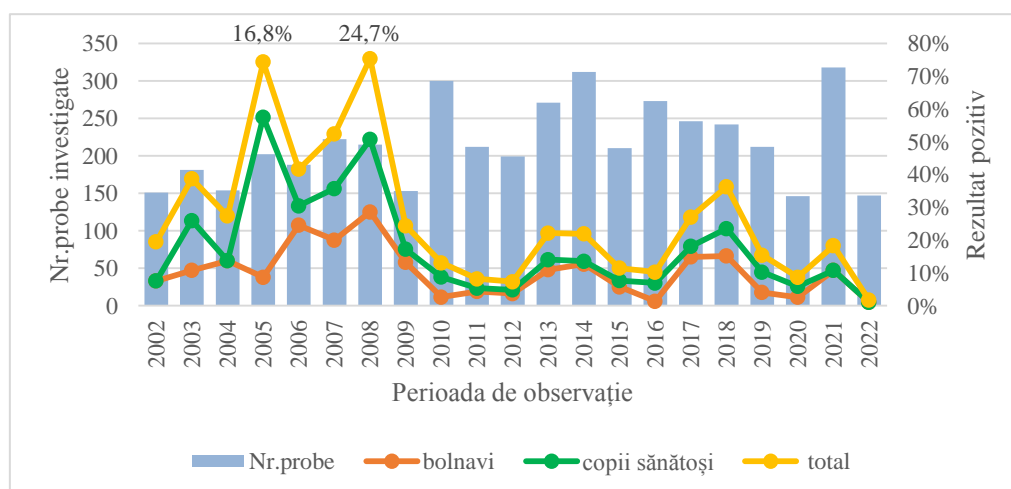


Fig. 4.1. Rezultatele testării la enterovirusuri a populației RM în perioada 2002-2022

Dinamica multianuală a ratei probelor pozitive la enterovirusuri manifestă fluctuații semnificative în limitele de la 0,68% (ÎÎ 95%, 0-1,36) în 2022 până la 24,65% (ÎÎ 95%, 21,71-27,59) în 2008, $p < 0,01$ (Anexa 10). Modelul matematic al variabilei rezultatelor pozitive ale probelor prelevate de la subiecți umani, descris prin polinomul de gradul patru de mai jos, atestă tendința de diminuare, cu rata medie anuală de 0,97%, $y = -0,0042x^4 + 0,2039x^3 - 3,2413x^2 + 18,69x - 17,558$, $R^2 = 0,2921$.

Din punct de vedere statistic, au fost semnalate variații semnificative ale ponderii probelor pozitive la EV în raport cu perioadele aflate sub observație. Astfel, perioada 2002-2007 se caracterizează printr-o variație relativ mică care se încadrează între 11,17% (ÎÎ 95%, 8,87-13,47) și 16,83% (ÎÎ 95%, 14,2-19,46); în perioada 2008-2012 – în limitele de la 24,65±2,94% (ÎÎ 95%, 21,71-27,59) în 2008 până la 2,51±1,11% (ÎÎ 95%, 1,40-3,62) în 2012 ($p < 0,001$); în perioada 2013-2017 – în limitele de la 8,94% (ÎÎ 95%, 7,12-10,76) până la 3,30% (ÎÎ 95%, 2,22-4,38); în perioada 2018-2022, ponderea cazurilor pozitive a înregistrat o scădere continuă față de perioadele menționate, cu valori cuprinse între 0,68% (ÎÎ 95%, 0-1,36) și 12,81% (ÎÎ 95%, 10,66-14,96), $p < 0,01$ (Anexa 10, Figura 4.1).

Niveluri relativ înalte ale prevalenței probelor pozitive în rândul persoanelor suspecte la IEV au fost atestate în perioada 2006-2008: 24,53% (ÎÎ 95%, 18,62-30,44), 20,00% (ÎÎ 95%, 14,34-25,66) și, respectiv, 28,57% (ÎÎ 95%, 23,64-33,50), iar niveluri foarte scăzute în perioada 2016-2022 – 1,36% (ÎÎ 95%, 0,40-2,32) și, respectiv, 1,01% (ÎÎ 95%, 0,01-2,01) (Anexa 10, Figura 4.1).

Cel mai înalt nivel de izolare a enterovirusurilor la copii sănătoși s-a înregistrat în 2005 - 48,78% (ÎÎ 95%, 40,97-56,59), apoi în 2008 – 22,14% (ÎÎ 95%, 18,51-25,77). Începând cu 2009, s-au atestat niveluri relativ constante ale rezultatelor pozitive, cuprinse între un minim de 0,87% (ÎÎ 95%, 0-1,74) în 2014 și un maximum de 8,33% (ÎÎ 95%, 5,31-11,35) în 2018. În contingentul supravegheat, în perioada 2021-2022 nu au fost depistate rezultate pozitive la enterovirusuri, fapt explicat, probabil, prin colectarea insuficientă de probe din cauza pandemiei de COVID-19 (Anexa 10, Figura 4.1).

Caracterul variabil al izolării EV în probele prelevate de la subiecții umani poate fi cauzat de factori precum: campaniile de vaccinare, măsurile de igienă și modificarea comportamentului populației, implementarea de Serviciul de Sănătate Publică a măsurilor de control al IEV.

Din cele 400 de probe pozitive, 242 (60,5±0,63%) au prezentat rezultat pozitiv pentru enterovirus (NPEV), iar 158 de probe (39,5±0,27%) au fost pozitive la prezența poliovirusului. Pentru perioada 2002-2022, nivelul mediu de decelare a probelor pozitive la NPEV a fost de

5,31% (IÎ 95%, 4,98-5,64) pentru EV și de 3,47% (IÎ 95%, 3,20-3,74) pentru poliovirusuri ($p < 0,05$).

În perioada 2002-2008, prevalența probelor pozitive la ambele grupe de virusuri a fost net superioară nivelului mediu înregistrat, variind de la $7,0 \pm 0,70\%$ pentru NPEV și de $8,8 \pm 0,78\%$ pentru PV (Figura 4.2).

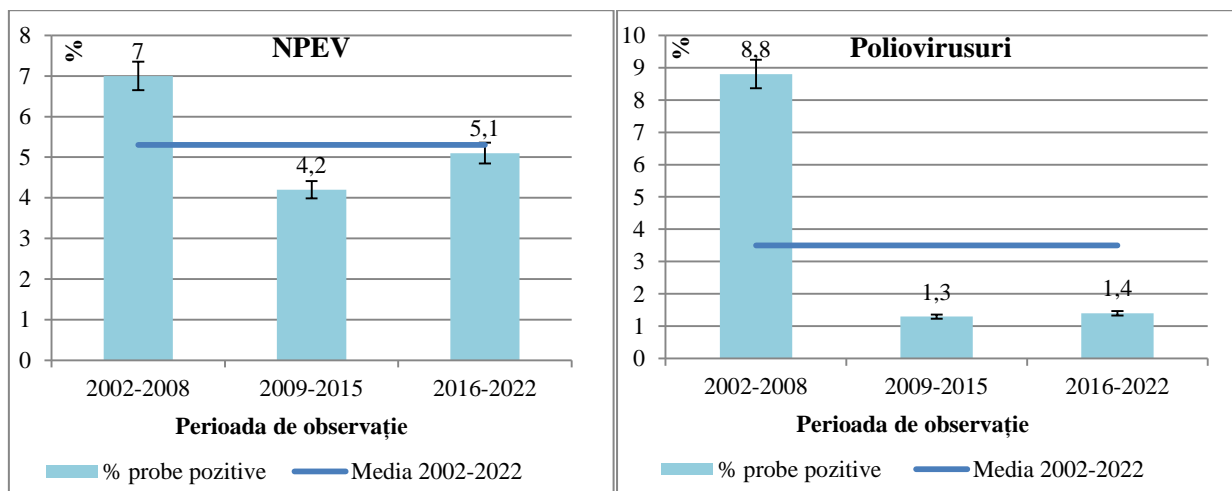


Fig. 4.2. Izolarea enterovirusurilor și a poliovirusurilor în populația RM, perioada 2002-2022

Prezintă interes, din punct de vedere epidemiologic, nivelul de izolare a enterovirusurilor în populație în funcție de diagnosticul de trimitere a probelor pentru investigații virusologice. Din numărul total de probe cu diagnosticul de trimitere „gastroenterită/enterocolită”, 15 probe ($1,69 \pm 0,43\%$) au prezentat rezultat pozitiv pentru EV și 22 de probe ($2,48 \pm 0,52\%$) – pentru poliovirusuri, fără diferențe semnificative statistic în nivelurile de identificare a acestor grupuri de virusuri ($p > 0,05$).

În cazul diagnosticului de trimitere „infecție enterovirală, inclusiv meningită seroasă IEV”, 187 de probe ($16,32 \pm 1,09\%$) au prezentat rezultat pozitiv pentru infecția enterovirală, iar în trei probe ($0,26 \pm 0,15\%$) a fost identificată prezența poliovirusului ($p < 0,01$).

Din probele cu diagnosticul de trimitere „alte diagnostice (patologia sistemului nervos, IRVA și SARS-CoV-2)”, șase probe ($1,06 \pm 0,43\%$) au prezentat rezultat pozitiv pentru virusul enteroviral, iar în 24 de probe ($4,23 \pm 0,85\%$) a fost identificată prezența poliovirusului, cu diferențe semnificative statistic între cele două niveluri de decelare, ($p < 0,05$) (Anexa 11, Figura 4.3).

Pe parcursul perioadei de observație, prevalența probelor pozitive pentru confirmarea diagnosticului de infecție enterovirală a înregistrat fluctuații semnificative. În diferite perioade de timp s-au înregistrat niveluri mai ridicate ale cazurilor de probe pozitive, demonstrând

posibile focare epidemice. În alți ani, numărul cazurilor de îmbolnăvire era scăzut, indicând o frecvență mai redusă a infecției. Virusurile ECHO și Coxsackie prevalau la pacienții cu diagnosticul de infecție enterovirală.

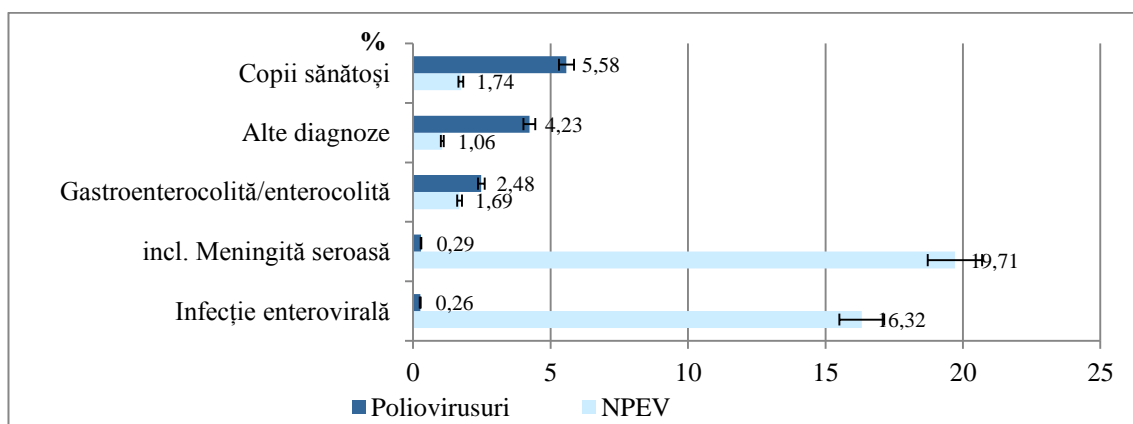


Fig. 4.3. Nivelul de izolare a EV în funcție de diagnosticul de trimitere a probelor la laborator

În conformitate cu scopul propus și pentru realizarea obiectivelor înaintate în perioada de referință, s-a studiat structura etiologică a enterovirusurilor în populația Republicii Moldova. În republică, infecția enterovirală este cauza unor izbucniri epidemice periodice, afectând, în special, copiii, iar descifrarea etiologică a enterovirusului circulant permite gestionarea riscurilor asociate acestei infecții. În cercetarea noastră a fost identificată frecvența, distribuția geografică și diversitatea enterovirusurilor circulante în republică, rezultatele diferențierii tulpinilor izolate de la populația umană fiind prezentate în Anexa 12.

Structura tulpinilor de EV izolate în perioada 2002-2022 este prezentată, în proporție de 31,8%, de enterovirusuri neidentificate NPEV, în proporție de 26,9% și de 20,7% – de enterovirusurile Cox.B1-6 și E-30, respectiv (Figura 4.4).

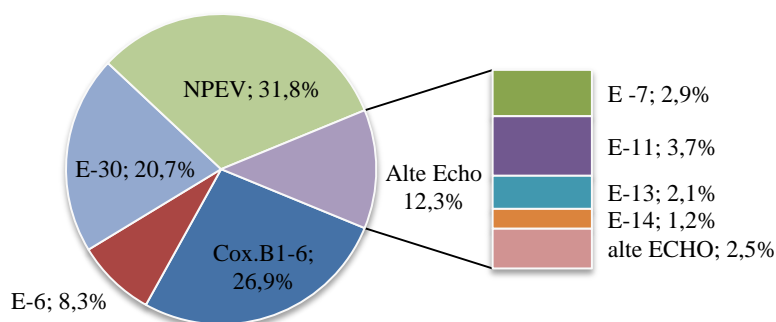


Fig. 4.4. Enterovirusurile izolate de la populația umană în RM, perioada 2002-2022

Pentru evidențierea principalelor tulpini circulante de enterovirusuri și evoluția lor în perioada de observație, enterovirusurile au fost izolate și identificate cu ajutorul metodelor

virusologice clasice. Conform rezultatelor obținute, în populația republicii prevalează următoarele tipuri de enterovirusuri circulante: Cox.B1-6, E-6, E-7, E -11, E-13, E-14, E-30, alte Echo și NPEV. În perioada 2002-2007, cel mai frecvent a fost izolat tipul E-30 (32,6%) și Cox.B1-6 (21,7%); în perioada 2008-2015 – tulpinile Cox.B1-6 (38,6%) și E-30 (28,6%), iar în perioada 2016-2022 – tulpini de enterovirusuri neidentificate NPEV (77,5%) și Cox.B1-6 (22,5%) (Figura 4.5).

Creșterea semnificativă a ponderii NPEV și diminuarea celorlalte tulpini de enterovirusuri cu trecerea timpului poate fi rezultatul unui complex de factori epidemiologici, evolutivi și tehnologici care au influențat circulația virusurilor în Republica Moldova în perioada analizată. Aceste constatări pot fi relevante pentru înțelegerea epidemiologiei infecțiilor cu enterovirus și controlul lor în republică, și pot ghida strategiile de sănătate publică pentru a face față schimbărilor în circulația acestor virusuri.

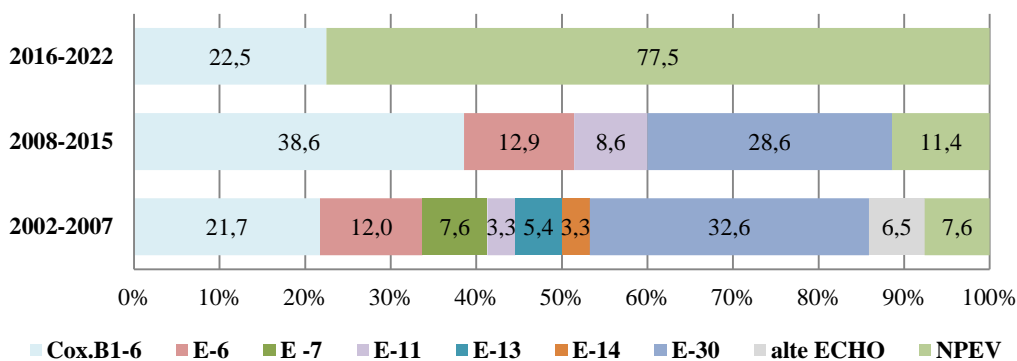


Fig. 4.5. Modificarea spectrului EV circulante în rândul populației RM

Tulpinile circulante de poliovirus în populația RM în perioada 2002-2022 (21 ani) s-au distribuit în felul următor: poliovirusurile de tip 3 au fost izolate în proporție de 27,8%, P2 – în proporție de 26,6% și P1 – în proporție de 19,0% (Figura 4.6).

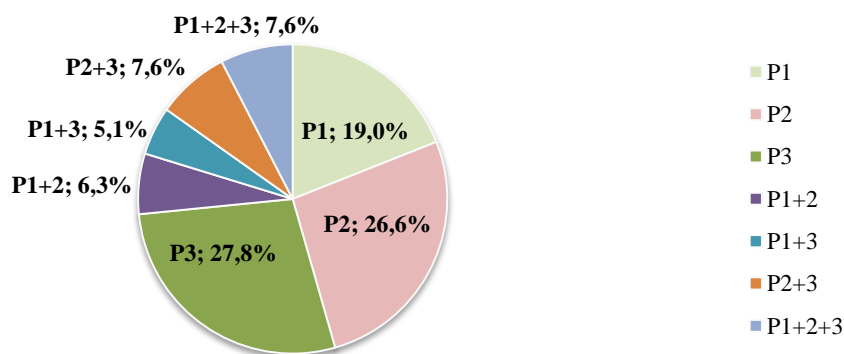


Fig. 4.6. Structura tulpinilor de PV izolate de la populația RM, perioada 2002-2022

Datele obținute în prezenta cercetare subliniază necesitatea cercetării răspândirii poliovirusurilor în republică pentru a controla infecțiile cauzate de acestea și a gestiona riscul apariției și circulației lor în populație.

În urma investigațiilor realizate au fost identificate 158 de probe pozitive la poliovirusuri cu izolarea a 212 tulpini poliovirale (Anexa 12). Depistarea în populație, în perioada 2002-2008, a tuturor tipurilor de poliovirusuri (P1, P2, P3, P1+2, P1+3, P2+3, P1+2+3) a fost net superioară celorlalte perioade, valorile acestora variind de la $0,3\pm 0,15\%$ până la $2,4\pm 0,43\%$. În perioada 2009-2015 s-au izolat poliovirusurile P1 ($0,30\pm 0,13\%$), P2 ($0,48\pm 0,1\%$) și P3 ($0,36\pm 0,15\%$).

În timp, depistarea tulpinii P1 s-a diminuat semnificativ, de la $1,29\pm 0,31\%$ în perioada 2002-2008 până la $0,51\pm 0,18\%$ în ultima perioadă (2016-2022) ($p<0,05$). Ponderea tulpinii P2 a suferit o diminuare de la $2,4\pm 0,43\%$ în prima perioadă (2002-2008), până la $0,5\pm 0,17\%$ în cea de a doua perioadă (2009-2015) și până la $0,1\pm 0,09\%$ în cea de-a treia perioadă (2016-2022) ($p<0,05$). Ponderea tulpinii P3 a înregistrat aceleași tendințe de diminuare, scăzând constant de la $2,21\pm 0,41\%$, în perioada 2002-2008, până la $0,57\pm 0,19\%$, în ultima perioadă – 2016-2022, $p<0,05$ (Anexa 12).

Pe parcursul anilor 2002-2008 au fost izolate și asociații P1+P2 ($0,76\pm 0,24\%$) și P1+P3 ($0,30\pm 0,15\%$), cu reducerea semnificativă a prevalenței lor în perioadele următoare, însă fără diferențe statistice certe între perioade ($p>0,05$).

Pe parcursul perioadei de observație, ponderea asociațiilor de tulpini în care a fost prezentă varianta P2 s-a redus treptat, iar din 2016 a dispărut (zero probe pozitive la P2). Aceste rezultate demonstrează eficacitatea măsurii de retragere a vaccinului polio oral trivalent (VPOt) asupra circulației tulpinii P2 de poliovirus.

Pe durata perioadei de observație s-a constatat modificarea structurii tulpinilor de PV izolate (Figura 4.7). În perioada 2002-2007 s-au izolat per total șapte tulpini de PV, iar în ultima perioadă (2016-2022) – patru.

Proporția tipului P1 s-a majorat progresiv de la $14,8\%$ în perioada 2002-2008 până la $36,4\%$ în perioada 2016-2022, iar proporția P3 – de la $25,2\%$ perioada 2002-2008 până la $40,9\%$ perioada 2016-2022 corespunzător (Figura 4.7). Aceste constatări pot fi utile pentru dezvoltarea și implementarea măsurilor de control și de prevenire a poliomielitei în Republica Moldova, asigurând astfel gestionarea eficientă a răspândirii virusului poliomieltic și protejarea sănătății publice.

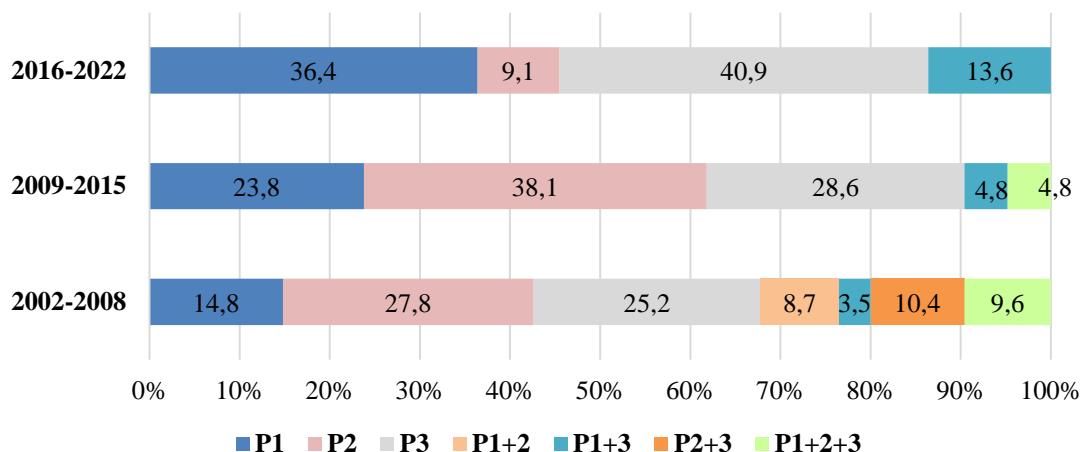


Fig. 4.7. Modificarea spectrului poliovirusurilor circulante în rândul populației RM

Pentru investigarea deplină a particularităților epidemiologice ale infecției enterovirale a fost efectuată analiza cazurilor pozitive în funcție de vârsta copiilor afectați.

Per total, cea mai mare prevalență a rezultatelor pozitive la EV este caracteristică pentru grupa de vârstă 7-17 ani ($10,59 \pm 1,16\%$), urmată de grupa de vârstă 0-2 ani ($9,51 \pm 0,66\%$) și de grupa de vârstă 3-6 ani ($7,36\% \pm 0,60\%$) (Anexa 13).

Pentru perioada de observație (2002-2022), odată cu înaintarea copiilor în vârstă, ponderea de izolare a EV a crescut de la $2,44 \pm 0,35\%$, în rândul copiilor de 0-2 ani, până la $10,3 \pm 1,15\%$ la cei de 7-17 ani ($p < 0,01$). În cazul poliovirusurilor, nivelul de pozitivitate al subiecților s-a diminuat de la $6,91 \pm 0,57\%$, la copiii de 0-2 ani, până la $0,3 \pm 0,22\%$, la copiii de 7-17 ani, cu diferențe semnificative statistic, $p < 0,01$ (Anexa 13).

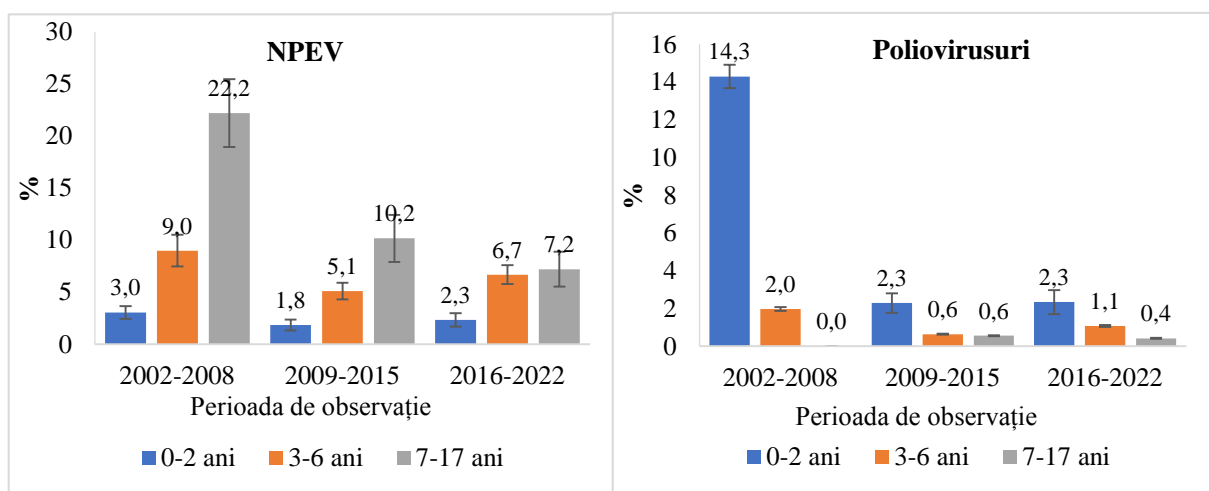


Fig. 4.8. Evaluarea comparativă a EV izolate la populația RM pe grupe de vârstă și pe perioade

În conformitate cu datele prezentate pe Figura 4.8 și în Anexa 14, în perioada 2002-2008, dintr-un total de 756 de copii investigați, în grupa de vârstă 0-2 ani s-au înregistrat 23 de cazuri pozitive la enterovirus, ceea ce reprezintă o prevalență de $3,04 \pm 0,62\%$. În perioada 2009-2015, dintr-un total de 656 de copii investigați, s-au înregistrat 12 cazuri pozitive la enterovirus în grupa de vârstă 0-2 ani, cu o prevalență de $1,83 \pm 0,52\%$. În perioada 2016-2022, din 555 de copii investigați, 13 au fost pozitivi la enterovirus din aceeași grupă de vârstă, ceea ce reprezintă o prevalență de $2,34 \pm 0,64\%$. Ponderea totală a cazurilor pozitive în grupa de vârstă 0-2 ani a fost de $2,44 \pm 0,35\%$.

Pentru copiii de trei-șase ani (Anexa 14), valoarea estimată a variației prevalenței enterovirusurilor s-a menținut relativ constantă. Astfel, în perioada 2002-2008, dintr-un total de 356 de copii investigați, în grupa de vârstă 3-6 ani s-au înregistrat 32 de cazuri pozitive la enterovirusuri, ceea ce reprezintă o prevalență de $8,99 \pm 1,52\%$. În perioada următoare (2008-2015), din 784 de copii investigați, 40 au fost pozitivi la enterovirusuri, prevalența fiind de $5,10\% \pm 0,79\%$, iar în ultima perioadă (2016-2022) acest indicator a constituit $6,68 \pm 0,91\%$. Ponderea totală a cazurilor pozitive la enterovirusuri în această grupă de vârstă pentru întreaga perioadă de observație a fost de $6,46 \pm 0,57\%$.

Pentru copiii cu vârste cuprinse între șapte și 17 ani, rezultatele investigațiilor au demonstrat că în perioada 2002-2008, dintr-un total de 201 de copii investigați, 37 au fost pozitivi la enterovirusuri, ceea ce reprezintă o prevalență de $22,22 \pm 3,27\%$. În perioada 2009-2015, din 217 de copii investigați, 18 au fost pozitivi ($10,17 \pm 2,27\%$), iar în ultima perioadă (2016-2022) dintr-un total de 281 de copii investigați, pozitivi la enterovirus au fost 17, ceea ce reprezintă o prevalență de $7,20 \pm 1,68\%$ (Figura 4.8).

Pentru poliovirusuri, în perioada 2002-2008, dintr-un total de 756 de copii investigați, în grupa de vârstă 0-2 ani au fost pozitivi 108, cu o pondere de $14,29 \pm 1,27\%$, iar în perioada 2009-2015 – doar 15, cu o pondere de $2,29 \pm 0,58\%$. Deci, în această perioadă, în grupa de vârstă 0-2, s-a redus semnificativ ($p < 0,01$) numărul cazurilor pozitive la poliovirusuri (Figura 4.8).

În perioada 2016-2022, în grupa de vârstă 0-2 ani s-au identificat 13 cazuri pozitive la poliovirusuri, cu o pondere de $2,34 \pm 0,64\%$. În această perioadă, în grupa de vârstă analizată, s-a menținut o rată relativ scăzută și constantă a cazurilor pozitive la poliovirusuri, comparativ cu perioada anterioară.

Datele prezente în Figura 4.8 demonstrează o tendință descrescătoare a prevalenței cazurilor pozitive la poliovirusuri în grupa de vârstă 0-2 ani în Republica Moldova, în perioada 2002 - 2008.

În cazul copiilor de 3-6 ani, în perioada 2002-2008, dintr-un total de 356 de copii investigați, la șapte au fost izolate poliovirusuri, ponderea fiind de $1,97 \pm 0,74\%$. În perioada 2009-2015 s-au depistat cinci cazuri pozitive la poliovirusuri, cu o pondere de $0,64 \pm 0,28\%$, iar în perioada 2016-2022 – opt cazuri, cu o pondere de $1,07 \pm 0,38\%$.

În grupa de vârstă 7-17 ani, în perioada 2002-2008, din cei 201 de copii investigați nici unul nu a fost pozitiv la poliovirusuri. În perioadele 2009-2015 și 2016-2022 s-au înregistrat câte un caz pozitiv la poliovirus, cu o pondere de $0,56 \pm 0,56\%$ și $0,42 \pm 0,42\%$, respectiv (Figura 4.8).

Scăderea semnificativă a probelor pozitive la NPEV și la PV poate fi atribuită unui cumul de factori care au influențat evoluția acestor rezultate în diferite perioade. Unul dintre acești factori poate fi legat de schimbările în prevalența IEV, care poate prezenta cicluri de prevalență, afectând diferite grupe de vârstă în mod diferit. Astfel, anumite tipuri de NPEV pot deveni mai mult sau mai puțin răspândite în timp. Implementarea măsurilor de control și de prevenire eficiente poate fi un alt motiv pentru scăderea numărului de cazuri pozitive la NPEV și la PV. Continuarea monitorizării și evaluării acestor tendințe este esențială pentru luarea deciziilor bazate pe dovezi.

Un indicator la fel de informativ în studierea unor particularități epidemiologice ale circulației enterovirusurilor este evaluarea detectării EV în funcție de gen. Rezultatele obținute (Anexa 15) de noi indică că din totalul de 2539 de persoane de gen masculin investigate, 239 ($9,41 \pm 0,58\%$) au fost pozitive la enterovirusuri, în timp ce la persoanele de gen feminin din 2015 probe acest indice a fost de $7,99 \pm 0,60\%$, cu o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Cu privire la prezența enterovirusurilor la persoanele de gen masculin din 2539 probe 153 au fost cu rezultat pozitiv ceea ce constituie $6,03 \pm 0,47\%$, comparativ cu ei la persoanele de genul feminin s-a stabilit un nivel mai mic de pozitivitate și anume $4,42 \pm 0,46\%$, cu diferență statistică între aceste niveluri ($p < 0,05$).

În cazul poliovirusurilor, s-a constatat că nivelurile nu diferă semnificativ statistic între genuri ($p > 0,05$), ponderea cazurilor pozitive în rândul persoanelor de gen masculin a fost de $3,43 \pm 0,36\%$, iar a persoanelor de gen feminin $3,52 \pm 0,41\%$ (Anexa 15).

O scădere progresivă a detectării NPEV a fost înregistrată la persoanele de gen masculin și una graduală, constantă, la persoanele de gen feminin, în funcție de perioadele cu diferit nivel al intensității procesului epidemic al IEV. În perioada 2009-2015, ponderea rezultatelor pozitive la EV în rândul subiecților de gen masculin a înregistrat o diminuare semnificativă ($p < 0,05$), atestându-se un nivel de rezultate pozitive la EV de $4,40 \pm 0,66\%$, după care a urmat o ușoară majorare până la $6,67 \pm 0,85\%$. În cazul persoanele de gen feminin s-a conturat o diminuare

semnificativă a nivelului de rezultate pozitive la EV de la începutul și până la sfârșitul perioadei de observație.

Evoluțiile înregistrate pentru poliovirusuri, situația este similară pentru ambele sexe și se caracterizează printr-o scădere bruscă a valorilor ponderale a probelor pozitive de la 8,5% în perioada anilor 2002-2008 până la 1,5% în perioada anilor 2016-2022, pentru genul masculin, și respectiv de la 9,0% până la 1,3%, pentru persoanele de gen feminin (Figura 4.9).

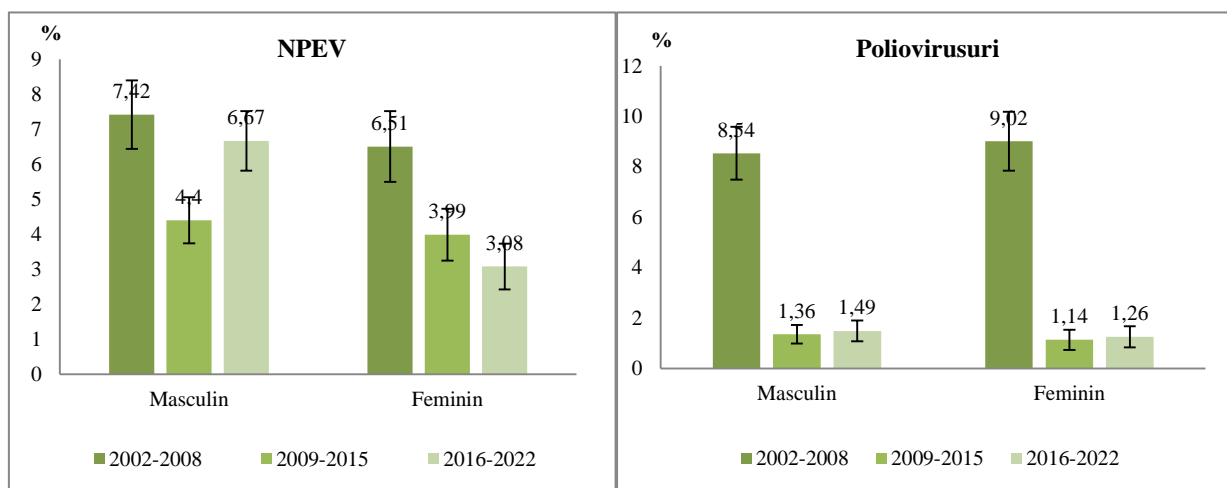


Fig. 4.9. Evaluarea comparativă a nivelului de izolare a EV la populația RM, pe genuri și pe perioade

Variațiile procentuale ale cazurilor pozitive la enterovirusuri în funcție de gen pot fi cauzate de o combinație de factori precum diferențe în comportament, factori biologici și imunitari. Scăderea numărului de probe pozitive la poliovirus se datorează implementării în schema de vaccinare a vaccinului poliomieltic inactivat, măsurilor de control al infecțiilor în sănătatea publică și realizării planului de acțiuni în menținerea statutului de țară liberă de poliomieltă.

În ceea ce privește izolarea EV în funcție de zonele geografice ale RM, numărul cel mai mare de probe pozitive la EV au fost înregistrate în zona Centru ($12,69 \pm 2,03\%$), iar cel mai mic – în raioanele din stânga Nistrului ($4,65 \pm 1,14\%$).

Nivel semnificativ mai înalt al rezultatelor pozitive la NPEV a fost identificat în zona Centru ($8,96 \pm 1,74\%$), comparativ cu valori apropiate în celelalte zone geografice ($4,17 \pm 1,44\%$ în zona Sud și $5,23 \pm 0,38\%$ în mun. Chișinău), diferența fiind semnificativă statistic $p < 0,05$.

Analiza distribuției pe zone geografice a rezultatelor pozitive la poliovirusuri a arătat că în zona Nord a fost identificat doar un singur caz pozitiv ($0,4 \pm 0,40\%$), iar în regiunea Sud – nici un caz (Anexa 16).

În zona Nord, odată pe durata perioadei de observație, s-a atestat o tendință de majorare a izolării NPEV de la 0 cazuri în prima perioadă (2002-2008) până la $1,49 \pm 1,48\%$ cazuri în perioada 2009-2015, cu atingerea maximumului în ultima perioadă (2016-2022), cu o pondere de $6,88 \pm 2,00\%$. Comparativ cu zona Nord, în zona Centru inițial a avut loc o creștere a izolării NPEV până la nivelul de $16,47 \pm 4,02\%$, în perioada 2009-2015, iar în ultima perioadă nu s-au atestat cazuri cu rezultat pozitiv la enterovirusuri (Anexa 17, Figura 4.10).

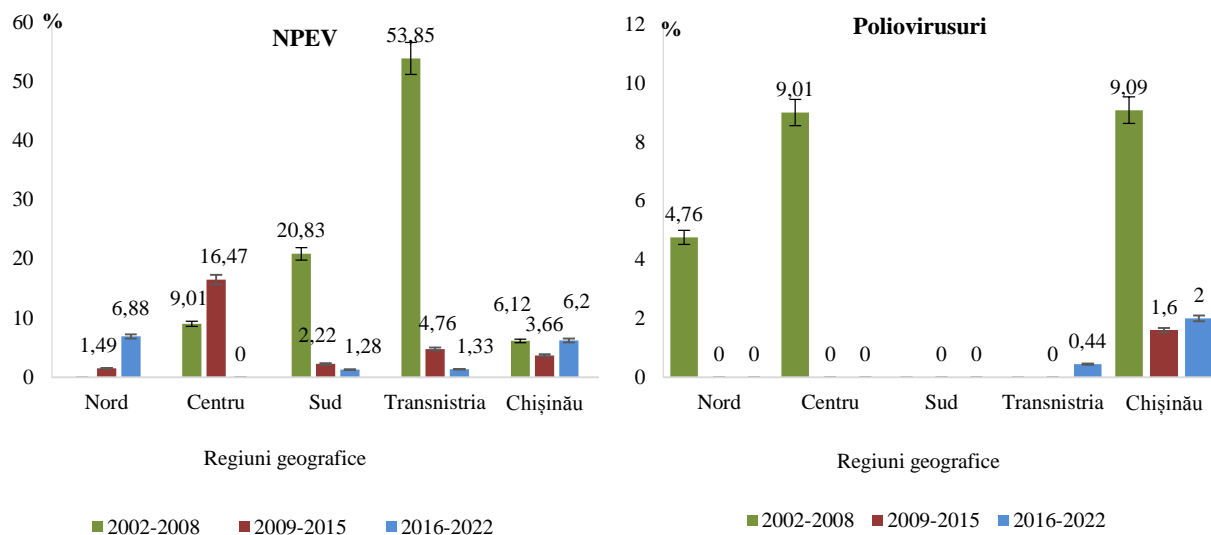


Fig. 4.10. Evaluarea comparativă a nivelului de izolare a EV la populația RM pe regiuni geografice și pe perioade

În zona Sud a țării a ieșit în evidență o diminuare majoră a ponderii rezultatelor pozitive la NPEV de la $20,83 \pm 8,29\%$ în 2002-2008 până la $2,22 \pm 1,55\%$ în 2009-2015 și $1,28 \pm 1,27\%$ în 2016-2022, $p < 0,05$ (Anexa 17, Figura 4.10).

Pentru regiunea transnistreană, diminuarea rezultatelor pozitive la NPEV a fost mai profundă: de la $53,85 \pm 13,83\%$ în 2002-2008 până la doar $1,33 \pm 0,76\%$ în ultima perioadă, adică de peste 40 de ori ($p < 0,001$). În mun. Chișinău, evoluția ponderii rezultatelor pozitive la NPEV a fost una fluctuantă, de la $6,12 \pm 0,71\%$ până la $3,66 \pm 0,52\%$ în 2009-2015, apoi a crescut până la $6,20 \pm 0,75\%$, $p < 0,05$ (Anexa 17, Figura 4.10).

În zonele Nord și Centru ale țării, rezultate pozitive pentru poliovirusuri au fost înregistrate doar la începutul perioadei de observație (2002-2008), cu valori de $4,76 \pm 4,65\%$ în zona Nord și de $9,01 \pm 2,72\%$ în zona Centru. În zona Sud, pe toată perioada de observație nu au fost izolate probe cu poliovirusuri, iar în regiunea transnistreană probe pozitive la poliovirusuri au fost înregistrate doar în perioadă 2016-2022, cu o pondere de $0,44 \pm 0,44\%$. În mun. Chișinău, în perioadă inițială (200-2008), ponderea probelor pozitive la poliovirusuri a fost de $9,09 \pm 0,85\%$,

după care a urmat o reducere până la $1,60 \pm 0,35\%$ ($p < 0,01$) în perioada 2009-2015, cu valori stabile ($2,00 \pm 0,43\%$) în perioada 2016-2022 (Anexa 17, Figura 4.10).

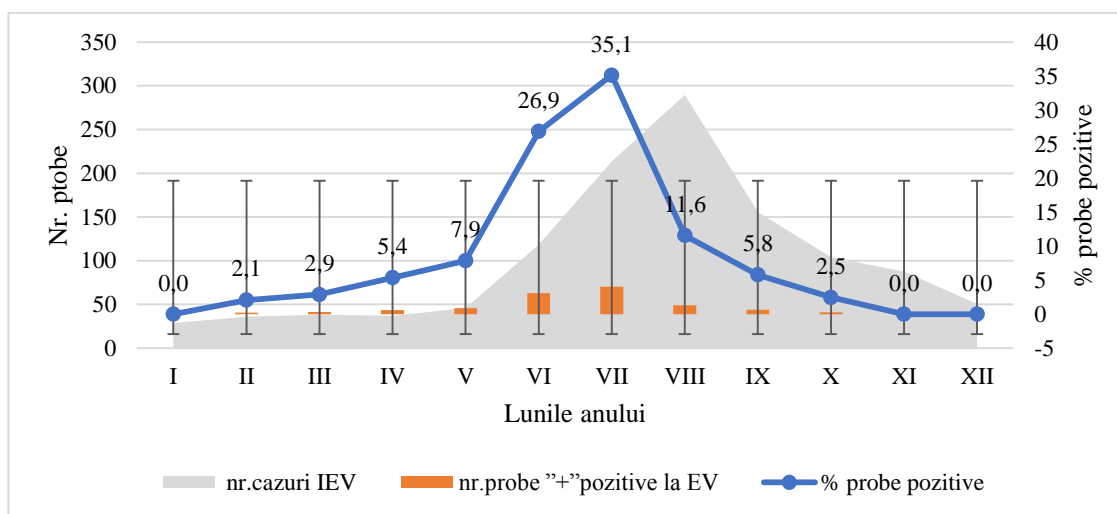


Fig. 4.11. Sezonalitatea infecției enterovirale în perioada 2002-2022

Prezintă interes rezultatele evaluării comparative a sezonaliității IEV și a rezultatelor pozitive la EV. Astfel, sezonalitatea rezultatelor pozitive la EV revine lunilor iunie-iulie versus lunile iulie-august (Figura 4.11).

4.2. Caracteristicile enterovirusurilor circulante în mediul ambiant

Datele obținute în prezentul studiu argumentează necesitatea monitorizării și supravegherii circulației enterovirusurilor în mediul ambiant și pe teritoriul republicii. Pe parcursul anilor 2002-2022 au fost colectate și transmise pentru investigare în Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică 3 509 probe de ape reziduale recoltate din 23 de instituții cu 24 de puncte de colectare. Din totalul probelor investigate, $36,08 \pm 0,81\%$ (1266) s-au dovedit a fi pozitive la enterovirusuri.

Rezultatele investigațiilor virusologice au confirmat prezența virusului polio în 11,91% (ÎÎ 95%, 11,36-12,46) din probe, a virusurilor ECHO și Coxsackie în 18,07% (ÎÎ 95%, 17,42-18,72) din probe ($p < 0,01$). În 214 probe - 6,10% (ÎÎ 95%, 5,70-6,50), virusurile polio au fost asociate cu unul din enterovirusurile ECHO sau Coxsackie. Diferență semnificativă statistic a fost stabilită între grupurile Polio+EV și EV, $p < 0,01$ (Anexa 18).

Rata probelor de ape reziduale pozitive la EV a manifestat fluctuații semnificative, de la 12,3% (ÎÎ 95%, 10,37-14,21) în anul 2022 până la 77,5% (ÎÎ 95%, 73,99-81,09) în anul 2008, $p < 0,01$ (Fig. 4.12.). Modelul matematic al variabilei rezultatelor pozitive a probelor de ape reziduale, descris prin polinomul de gradul patru de mai jos, atestă tendința de diminuare, cu rata medie anuală de $-0,5614\%$, $y = 0,0153x^3 - 0,5614x^2 + 3,0289x + 54,414$, $R^2 = 0,5919$.

Prezența enterovirusurilor în mediul ambiant poate fi atribuită, în principal, efectului vaccinării împotriva poliomielitei (imunizarea copiilor) și, de asemenea, excreția virusului în mediul ambiant cu materiile fecale ale persoanelor infectate.

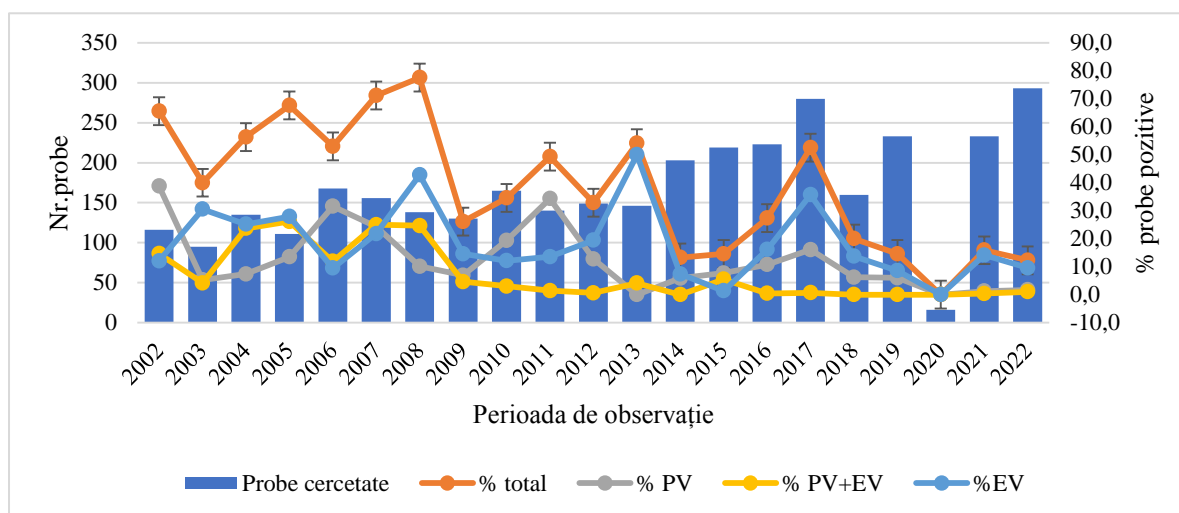


Fig. 4.12. Rezultatele testării apelor reziduale la enterovirusuri

În intervalul inițial al perioadei de observație (2002-2008), proporția rezultatelor pozitive la EV oscilează între $40,00 \pm 5,03\%$ și $77,54 \pm 3,55\%$. Aceste variații sugerează fluctuații sezoniere sau schimbări semnificative ($p < 0,05$) în răspândirea EV, cu tendință de majorare pentru această perioadă (Figura 4.12).

În perioada 2009-2012 a avut loc o descreștere a ponderii probelelor pozitive la EV, de la un maxim de $77,54 \pm 3,55\%$ în 2008 până la un minim de $26,15 \pm 3,85\%$ în 2009. Această scădere semnificativă statistic ($p < 0,05$) poate reflecta măsuri de igienă mai bune sau un control mai eficient al transmiterii virusului.

Perioada 2013-2017 începe cu un maxim de $54,11 \pm 4,12\%$ de probe pozitive la EV, după care a urmat o diminuare semnificativă a ponderii acestora ($p < 0,05$), înregistrată în anii 2014 și 2015, în care au fost stabilite valori de $13,30 \pm 2,38\%$ și de $14,61 \pm 2,39\%$, respectiv. Acest declin în izolarea EV poate fi explicat prin măsuri de control sau prin schimbări în comportamentul populației. În 2017 s-a atestat din nou o majorare semnificativă a ponderii probelor pozitive la EV ($p < 0,05$) până la $52,50 \pm 2,98\%$, urmată, în 2018, de o scădere la fel de semnificativă ($p < 0,05$): din cele 160 de probe cercetate, doar 32 au prezentat rezultate pozitive ($20,00 \pm 3,16\%$).

În 2019, tendința de scădere a ponderii probelor pozitive la EV a persistat. Astfel, din cele 233 de probe analizate, doar 34 au fost pozitive la enterovirusuri ($14,59 \pm 2,31\%$). Această scădere poate fi interpretată ca o continuare a tendinței anterioare, sugerând o posibilă reducere a transmiterii enterovirusurilor sau îmbunătățirea eficacității măsurilor de prevenire.

Rezultatele din 2020 surprind prin absența totală a probelor pozitive la EV din cauza colectării foarte scăzute a probelor de ape reziduale ca urmare a cerințelor și a măsurilor impuse în perioada pandemiei de COVID 19.

În 2021, ponderea probelor pozitive la EV a fost de $15,88 \pm 2,39\%$ din totalul de 233 de probe, iar în 2022 – de $12,29 \pm 1,92\%$ din 293 de probe, semnificativ mai mică comparativ cu anul 2021, $p < 0,05$ (Anexa 18).

Analiza detaliată a evoluției în timp a rezultatelor pozitive la prezența enterovirusurilor în apele reziduale din Republica Moldova în perioada 2002-2022 dezvăluie o imagine complexă, influențată de variații semnificative.

În primii ani ai perioadei de observație (2002-2004), proporția de probe pozitive la PV varia între $38,79 \pm 4,52\%$ și $5,26 \pm 2,26\%$ ($p < 0,05$). În anii 2005-2013, necătând la fluctuațiile înregistrate, s-a conturat o tendință generală de creștere ($p < 0,05$), atingând valoarea maximă în anul 2011 ($34,29 \pm 4,01\%$). Din 2014 și până în 2022, ponderea probelor pozitive la PV a scăzut treptat, minimul fiind înregistrat în 2014 și în 2016 ($5,91 \pm 1,66\%$ și $10,76 \pm 2,08\%$, respectiv) (Anexa 18).

În perioada 2002-2022, pozitive la enterovirusuri au fost 634 ($18,07 \pm 0,65\%$) de probe. Analiza structurii rezultatelor pozitive în funcție de tipul enterovirusului detectat în apele reziduale determină tendințe complexe și variații semnificative în dinamica multianuală, cu maxime înregistrate în 2008 – 42,75 (II 95%, 38,54-46,96), iar în 2020 enterovirusuri NPEV nu au fost izolate din apele reziduale.

În perioada de observație, proporția de probe pozitive la amestecurile Polio+EV a variat în limitele 0-26,13%, demonstrând o variație semnificativă (Anexa 18).

Schimbările structurale ale tipurilor de enterovirusuri izolate din mediul ambiant confirmă cu siguranță ipoteza că circulația PV este determinată de nivelul acoperirii vaccinale a populației Republicii Moldova. Diminuarea probelor pozitive la EV, începând cu 2012, se datorează modificărilor survenite în strategia de vaccinare contra poliomielitei. Ca urmare a acestei modificări, tulpinile vaccinale de poliovirusuri nu se depistează în apele reziduale, fiind înlocuite cu alte enterovirusuri. Acest concept este confirmat și de rezultatele unui studiu efectuat (în 2022) în Republica Slovacă de Kissova [198].

La testarea apelor reziduale din Republica Moldova în perioada de observație (2002-2022) s-au profilat tendințe complexe și variații semnificative în distribuția poliovirusului în mediul ambiant. În prima etapă (2002-2006), procentajul de probe pozitive pentru PV prezintă variații semnificative, cu o valoare minimă de 13,16% și o valoare maximă de 59,55%. Începând

cu 2007, se observă o creștere a ponderii probelor pozitive la PV de la 13,08% până la 34,23%, cu atingerea în 2011 a valorii maxime pentru toată perioada de observație – 69,57%.

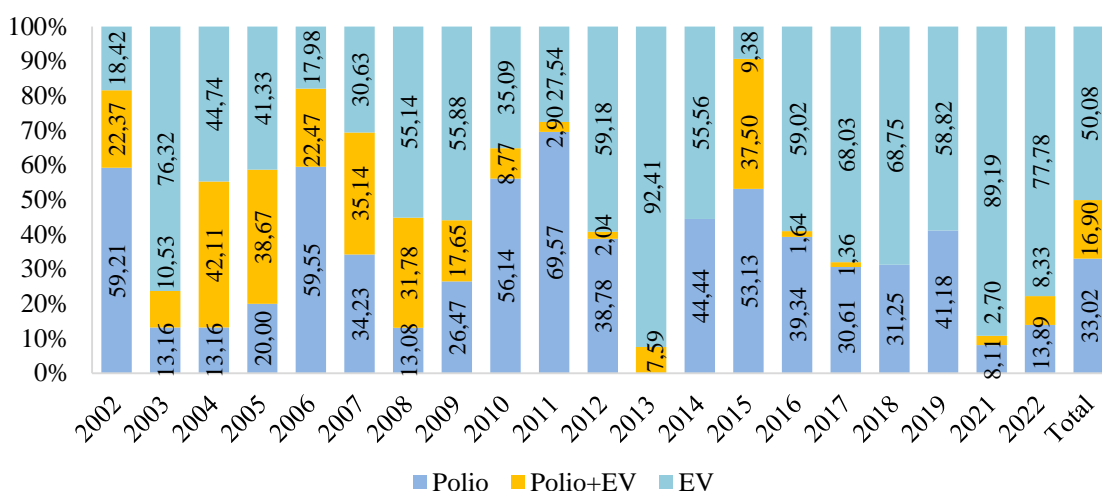


Fig. 4.13. Structura etiologică a enterovirusurilor din apele reziduale din RM, perioada 2002-2022

Perioada 2014-2019 este caracterizată de o stabilitate relativă privind ponderea rezultatelor pozitive la PV, cu valori cuprinse între 30,61% și 53,13%. Ulterior, în 2021 și, respectiv, în 2022, ponderea probelor pozitive la PV s-a redus până la 8,11% și 13,89%, iar în 2013 și în 2020 nu au fost identificate rezultate pozitive la poliovirus. Per total, ponderea rezultatelor pozitive la poliovirus în apele reziduale în perioada celor două decade ale perioadei de observație a fost de 33,02% (Figura 4.13).

Ponderea enterovirusurilor în probele de ape reziduale pentru anii 2002 și 2003 demonstrează o variație semnificativă: 18,42% și 76,32%, respectiv. În 2004 și 2005, ponderea probelor pozitive pentru EV a constituit 44,74% și, respectiv, 41,33%, iar în perioada 2006-2009 – 17,98% și 55,88%, respectiv. În 2013, s-a înregistrat o valoare extrem de înaltă a prezenței EV în probele de ape reziduale – de 92,41%. În 2020 nu s-au atestat probe pozitive la EV, iar în 2021 și 2022 ponderea acestora a constituit 89,19% și, respectiv, 77,78%.

În perioada de observație, frecvența probelor pozitive pentru combinația polio+enterovirusuri (Polio+EV) în apele reziduale a prezentat tendințe variate. Rata probelor pozitive a variat între 10,53% (în 2003) și 42,11% (în 2004). După 2007, se atestă o diminuare a ponderii rezultatelor pozitive pentru combinația polio+EV de la 31,78% în 2008 până la 2,04% în 2012. Această tendință s-a menținut practic până la sfârșitul perioadei de observație, cu excepția anului 2015, când ponderea acestora a constituit 37,50%, și a anului 2022, când a atins valoarea de 8,33% (Figura 4.13).

Consultarea datelor din registrele de evidență a infecției enterovirale a permis evidențierea zonelor geografice cu cele mai înalte niveluri de prezență a EV în apele reziduale. Per total, din zona Nord au parvenit la laborator 66 de probe sau 1,9% din totalul de probe cercetate, din zona Centru – 107 probe sau 3,1%, din mun. Chișinău– 2965 sau 84,5%, iar din regiunea de est a republicii – 366 de probe sau 10,4%. Numărul probelor de ape reziduale expediate la laborator este o dovadă elocventă a faptului că în republică are loc monitorizarea infecției enterovirale în diferite teritorii.

Conform rezultatelor examenelor de laborator a probelor de ape reziduale, ponderea totală a probelor pozitive la EV din zonele geografice ale țării a constituit $36,08 \pm 0,81\%$ (1266). Per total, ponderea maximă de depistare a probelor pozitive la EV s-a înregistrat în mun. Chișinău – $40,07 \pm 0,90\%$ sau 1188 de probe, urmând în ordinea descreșterii ponderii zona Centru – cu $38,32 \pm 4,70\%$ (107 probe), Transnistria – cu $9,29 \pm 1,52\%$ (34 de probe). În zona Nord, ponderea rezultatelor pozitive la EV în apele reziduale pe perioada de observație a fost de doar $4,55 \pm 2,56\%$ (trei probe) (Anexa 19).

Pe parcursul perioadei de observație, nivelurile de detectare a enterovirusurilor în apele reziduale în variat în funcție de zona geografică a Republicii Moldova. Astfel, în zona Nord, din cele 66 de probe investigate, trei au fost pozitive pentru enterovirusuri, ceea ce reprezintă o rată de detectare de aproximativ $4,55 \pm 2,56\%$; în zona Centru, au fost pozitive la enterovirusuri 28 de probe, indicând o rată de detectare de aproximativ $26,17 \pm 4,25\%$; în mun. Chișinău, cel mai intens populat oraș al țării, din totalul de 2 965 de probe investigate, 578 au fost pozitive la enterovirusuri, ceea ce înseamnă o rată de detectare de aproximativ $19,49 \pm 0,73\%$; în regiunea transnistreană, 25 de probe au fost pozitive pentru enterovirusuri, semnificând o rată de detectare de $6,83 \pm 1,32\%$. Diferențe semnificative statistic între nivelurile de identificare a EV s-au înregistrat între zona Centru și celelalte regiuni ($p < 0,05$) și între mun. Chișinău și în celelalte regiuni ($p < 0,05$).

Nivelurile de izolare a PV în apele reziduale diferă semnificativ în funcție de regiunile geografice ale republicii. Astfel, în zona Nord nici o probă nu a fost pozitivă la poliovirusuri; în zona Centru rata de detectare a PV s-a cifrat la $4,67 \pm 2,04\%$; în mun. Chișinău – la $13,69 \pm 0,63\%$, iar în regiunea transnistreană - la $1,91 \pm 0,72\%$. Diferențele constatate au o semnificație statistică de 99% ($p < 0,01$) între mun. Chișinău și celelalte zone geografice ($p < 0,01$) și de 95% ($p < 0,05$) între zona Centru și regiunea transnistreană.

În ceea ce privește detectarea asocierilor PV+EV, în zona Nord nu s-au identificat probe pozitive, în zona Centru rata de pozitivitate este de $7,48 \pm 2,54\%$, în mun. Chișinău - $6,88 \pm 0,46\%$, iar în regiunea transnistreană - $0,55 \pm 0,39\%$. Diferențe statistice certe au fost stabilite între

rezultatele obținute în zona Centru și mun. Chișinău versus regiunea transnistreană ($p < 0,05$), rata medie de detectare fiind de $6,10 \pm 0,40\%$ (Anexa 19, Figura 4.14).

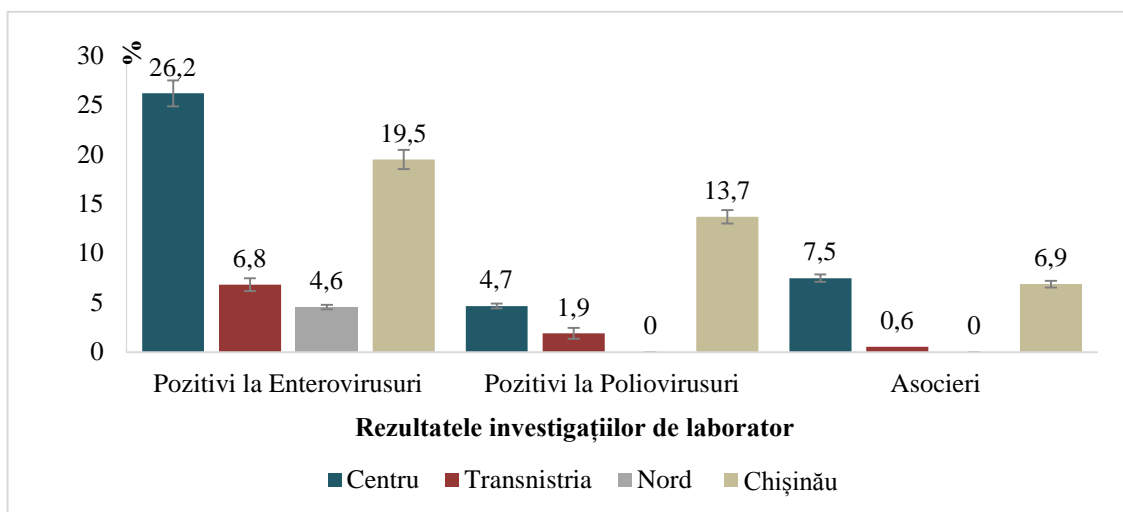


Fig. 4.14. Distribuția enterovirusurilor și a poliovirusurilor pe zone geografice ale RM, perioada 2002-2022

Prezintă interes identificarea spectrului virusurilor izolate în raport cu punctele de colectare a probelor de ape reziduale, care *à priori* au un potențial semnificativ în răspândirea IEV - instituții medico-sanitare publice și instituții educaționale pentru copii de tip închis. Rezultatele studiului arată că în perioada de observație, enterovirusurile (Polio, Polio+EV, EV) au fost prezente în probele de ape reziduale recoltate de la toate punctele de supraveghere, încadrându-se în limitele de la $30,63 \pm 2,74\%$ (Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”) până la $41,14 \pm 2,77\%$ (Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”). Niveluri mai joase de pozitivitate s-au înregistrat în probele prelevate din Secția de boli infecțioase din Grigoriopol - $14,21 \pm 1,51\%$ (Anexa 20).

Evaluarea comparativă a ponderii probelor pozitive la enterovirusurile identificate din punctele de colectare, cu nivelul mediu înregistrat pe durata anilor 2002-2008 ($52,0\%$), pune în evidență niveluri net superioare înregistrate în perioada de observație. Prevalența maximă notată în CPRCVF bl.1 ($84,62 \pm 3,54\%$), CPRCVF bl.2 ($76,04 \pm 4,36\%$) versus prevalența pe CRRC de $67,65 \pm 5,67\%$, evidențiază o răspândire considerabilă a enterovirusurilor (Anexa 20, Figura 4.15).

În perioada 2009-2015, deși se atestă o situație similară cu perioada anterioară, cotele înregistrate sunt practic de două ori mai mici: CPRCVF bl. 1 - $41,75 \pm 4,86\%$ și CPRCVF bl.2 – $41,67 \pm 4,76\%$, SCM „Gheorghe Paladi” – $26,32 \pm 4,12\%$ și alte puncte de colectare cu prevalența de $8,26 \pm 2,64\%$ ($p < 0,05$).

Nivelurile de pozitivitate, a probelor în perioada 2016-2022 în toate punctele de recoltare, cu excepția SCMBCC și SCMC „Valentin Ignatenco”, s-au redus în limitele a 10-30% (Anexa 20, Figura 4.15).

Totodată, se menționează faptul că în toate punctele a fost înregistrată o diminuare semnificativă ($p < 0,05$) a ponderii rezultatelor pozitive în ultima decadă, comparativ cu perioada inițială a perioadei de observație.

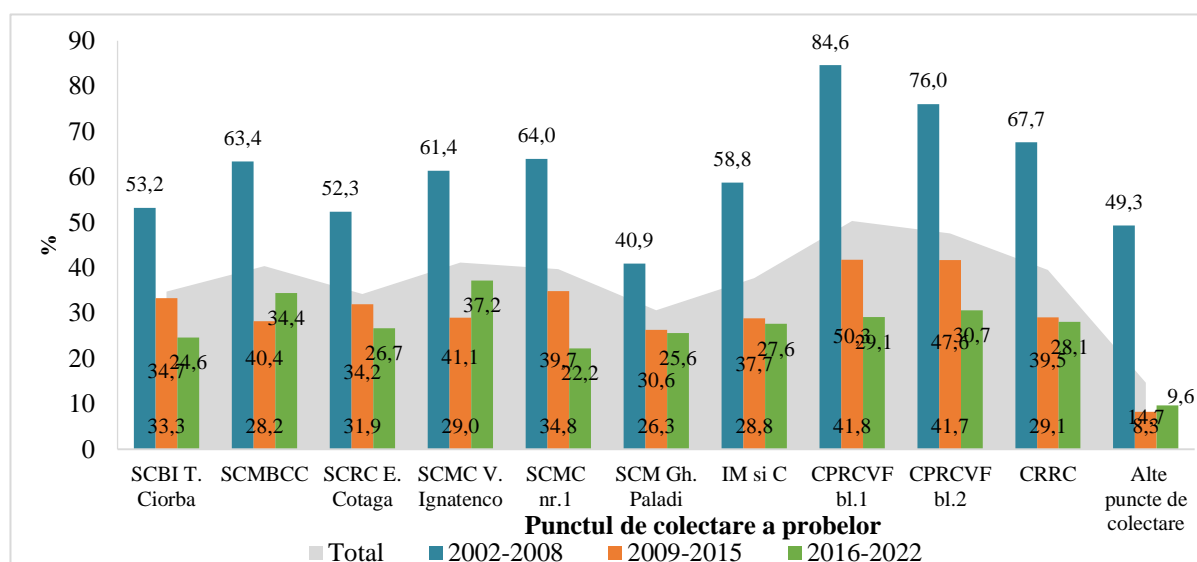


Fig. 4.15. Prezența enterovirusurilor în probele de ape reziduale din diferite puncte de colectare din RM, perioada 2002-2022

S-a studiat prevalența virusului Polio în apele reziduale în dependență de punctele de colectare. Ca urmare a vaccinării în masă contra poliomielitei în mediul ambiant are loc eliminarea poliovirusului. Investigațiile de laborator au arătat că ponderea poliovirusurilor în apele reziduale a crescut, în special în cele de la instituțiile unde sunt concentrați copiii, și anume: CRPCVF bl. 1 și 2 ponderea probelor pozitive la virusul polio a fost de $23,95 \pm 2,34\%$ și, respectiv, $21,95 \pm 2,2\%$, SCM de copii nr.1 ($16,56 \pm 2,08\%$), Centrul Republican de Reabilitare pentru copii nr.147 ($11,11 \pm 2,02\%$), ($21,38 \pm 2,35\%$) și Institutul Mamei și Copilului ($13,42 \pm 1,93\%$). În cadrul instituțiilor medico-sanitare publice (IMSP) precum SCBI „Toma Ciorbă”, SCMC „Valentin Ignatenco”, SCRC „Emilian Coțaga” prevalența virusului polio a fost doar de 6-8%.

Datorită vaccinării contra poliomielitei și menținerii statutului ca țară liberă de poliomielită, Republica Moldova nu mai înregistrează cazuri ale acestei infecții. Dinamica depistării virusului Polio în apele reziduale de la toate punctele de colectare reflectă o diminuare semnificativă a nivelului de depistare a poliovirusului, cu excepția SCM „Gheorghe Paladi”. În perioada 2002-2008, ponderea virusului poliomielitei în probele de ape reziduale de la SCBI

„Toma. Ciorbă” a fost de $25,53 \pm 6,36\%$, iar către perioada 2016-2022 nivelul depistării a coborât la $9,09 \pm 3,28\%$ ($p < 0,05$). Este de menționat faptul că toate tulpinile sunt de origine vaccinală, cazuri de poliomielită sălbatică nu s-au înregistrat.

Cercetările noastre au demonstrat că în perioada 2002-2008, circulația poliovirusului în cadrul SCRC „Emilian Coțaga” a constituit $15,38 \pm 4,48\%$, iar în anii 2016-2022 rata depistării a coborât la $4,17 \pm 1,82\%$. Între cele două perioade există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Rezultatele obținute în Figura 4.16 indică faptul că în cadrul SCMP nr.1, în perioadele 2002-2008 și 2016-2022, s-a înregistrat o diferență semnificativă ($p < 0,05$) privind izolarea poliovirusului în probele de ape reziduale: $26,00 \pm 4,39\%$ față de $5,56 \pm 2,20\%$ (Anexa 21, Figura 4.16). Această situație se explică fie prin acoperirea vaccinală suboptimă, fie prin modificarea strategiei de vaccinare contra poliomielitei.

Virusurile ECHO și Coxsackie s-au depistat în probele de ape reziduale de la: SCMC „V Ignatenco” ($29,11 \pm 2,56\%$), SCMBCC ($26,81 \pm 2,43\%$), Centrul Republican de Reabilitare pentru copii nr.147 ($22,63 \pm 2,68\%$), SCRC „Emilian Coțaga” ($21,38 \pm 2,35\%$) și Institutul Mamei și Copilului ($18,53 \pm 2,20\%$). Totuși, în cadrul SCMC nr.1, CRPCVF bl. 1 și 2 ponderea probelor pozitive la virusurile ECHO și Coxsackie a constituit în jur de 15%. În cadrul instituției medico-sanitare publice SCBI „Toma Ciorbă” prevalența virusurilor menționate a fost determinate doar în $14,21 \pm 2,53\%$ din probe.

Pe durata perioadei de observație, se atestă o tendință de diminuare semnificativă a cazurilor de depistare a virusurilor ECHO și Coxsackie în probele de ape reziduale de la mai multe instituții medico-sanitare. Astfel, la Institutul Mamei și Copilului s-a înregistrat o diminuare în depistarea virusurilor menționate în apele reziduale de la $25,77 \pm 4,44\%$ în perioada 2002-2008 până la $8,57 \pm 2,73\%$ în perioada 2016-2022 ($p < 0,05$). În cadrul Centrului Republican de Reabilitare pentru copii nr.147 de asemenea a fost constatată aceeași tendință: pentru perioada 2002-2008, ponderea probelor pozitive la virusurile ECHO și Coxsackie a constituit $35,29 \pm 5,80\%$, iar în perioada 2016-2022 – $19,10 \pm 4,17\%$, $p < 0,05$. Celelalte instituții menționate în Anexa 22 atestă o stabilitate la acest capitol.

La analiza afectării instituțiilor medico-sanitare cu infecția enterovirală, inclusiv cu enterovirusuri în asociere, s-a constatat că ponderea infecției enterovirale a fost majoră în cadrul CRPCVF bl. 1 și 2, și a constituit $11,08 \pm 1,72\%$ și $10,67 \pm 1,70$, urmată de SCMC nr.1 cu $7,19 \pm 1,44$. În apele reziduale de la Institutului Mamei și Copilului (IM și C), Spitalul Clinic de Boli Contagioase pentru Copii, Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”, Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase

„Toma Ciorbă”, Spitalul Clinic Municipal „Gh. Paladi”, Centrul Republican de Reabilitare pentru copii (CRRC) nr.147, circa 5% din infecțiile enterovirale au fost cauzate de enterovirusuri în asociere.

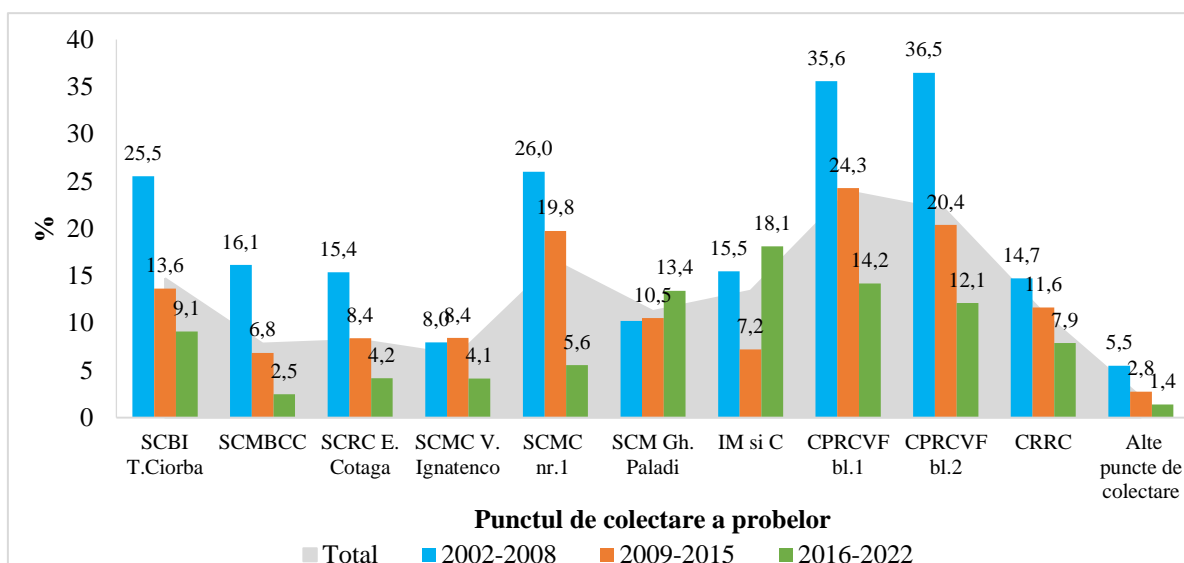


Fig. 4.16. Ponderea probelor pozitive la poliovirusuri conform punctelor de colectare a probelor de ape reziduale

În perioadele 2002-2008 și 2016-2022, s-a înregistrat o diminuare semnificativă a depistării în apele reziduale a asocierii poliovirusurilor cu virusurile ECHO și Coxsackie. În perioada 2002-2008, asocierea polio+EV a fost net superioară în toate punctele de colectare a probelor de ape reziduale, valoarea maximă fiind înregistrată în probele de la CRPCVF bl. 1 și 2 ($30,77 \pm 4,53\%$ și $31,25 \pm 4,73\%$). În probele de la Spitalul Clinic Municipal de Copii „V. Ignatenco”, ponderea asocierii Polio+EV a constituit $18,18 \pm 4,11\%$, în cele de la Centrul Republican de Reabilitare pentru copii nr.147 - $17,65 \pm 4,62\%$, de la IM și C - $17,53 \pm 3,86\%$ și de la Spitalul Clinic de Boli Contagioase pentru Copii - $17,20 \pm 3,91\%$ (Anexa 23).

În perioada 2016-2022 nu s-au înregistrat cazuri de asocieri Polio+EV în probele de ape reziduale de la SCBI „Toma Ciorbă”, SCRC „Emilian Coțaga”, SCMC „Valentin Ignatenco”, CRPCVF bl.2. În perioada 2002-2008, ponderea acestor asocieri în probele de ape reziduale de la aceste instituții medicale a constituit respectiv: $10,64 \pm 4,50\%$, $17,20 \pm 3,91\%$, $16,92 \pm 4,65\%$, $18,18 \pm 4,11\%$ și $31,25 \pm 4,73\%$, diferențele dintre indicii din cele două perioade fiind semnificative statistic ($p < 0,01$). Situația creată se poate explica, posibil, prin trecerea la vaccinul poliomieltic inactivat (Anexa 23).

În actuala cercetare s-a ținut cont de toate aspectele evaluării complexe a enterovirusurilor. Întrucât un anumit tip de virus este responsabil de circulația în populație a

anumitor tipuri de afecțiuni, un instrument important în stabilirea stării de sănătate este studierea structurii etiologice a IEV în mediul ambiant.

Rezultatele analizei a probelor de ape reziduale în perioada de observație (848 de probe) indică prezența virusurilor ECHO $6,53 \pm 0,85\%$ (229 de probe), virusurilor Coxsackie tip B (1-6) $5,30 \pm 0,38\%$ (186 de probe), Polio + EV $6,10 \pm 0,40\%$ (214 probe). În $6,24 \pm 0,41\%$ de cazuri virusuri nu au fost identificate.

Rezultatele investigațiilor virusologice au permis supravegherea epidemiologică a virusurilor ECHO (11, 30, 6, 7), care au constituit $81,6\%$ din suma totală a tulpinilor de virusuri ECHO izolate. Trebuie menționat faptul că aceleași tipuri de virusuri sunt specifice și pentru bolnavii la care s-a confirmat diagnosticul de infecție enterovirală. Spectrul virusurilor ECHO în mediul ambiant, pe lângă virusurile izolate în populația umană, mai conține patru virusuri ECHO (3, 12, 13, 20), a căror pondere este nesemnificativă – $18,4\%$ (42 de cazuri). În populația umană, aceste patru virusuri de tip ECHO au fost depistate în cazuri unice.

Pe durata perioadei de observație, cel mai des din probele de ape reziduale a fost izolat virusul ECHO 11 – 94 de cazuri ($2,68 \pm 0,27\%$), urmat în ordinea descreșterii ponderii de virusul ECHO 6 – 39 de cazuri ($1,11 \pm 0,18\%$), virusurile ECHO 30 și ECHO 7 – cu $0,68 \pm 0,14\%$ (24 de cazuri) și $0,85 \pm 0,16\%$ (30 de cazuri), virusurile de tip ECHO 3 și 12 – a câte $0,46 \pm 0,11\%$ (16 cazuri) și $0,28 \pm 0,09$ (zece cazuri). Cel mai rar au fost izolate din apele reziduale virusurile ECHO 13 și 20 – cu o pondere de $0,17 \pm 0,07\%$ și respectiv $0,09 \pm 0,05\%$ (Anexa 24).

Virulența virusurilor ECHO s-a manifestat diferit pe durata perioadei de observație. Astfel, în perioada 2002-2008 au prevalat virusurile ECHO 11, 6 și 30 cu $2,61 \pm 0,53$, $1,52 \pm 0,40\%$ și $1,52 \pm 0,40\%$, respectiv. În perioada 2009-2015 o activitate sporită au manifestat virusurile ECHO 11, 6 și 3, ponderea lor fiind de $5,82 \pm 0,69\%$, $1,82 \pm 0,39\%$ și $1,13 \pm 0,31\%$, respectiv. În perioada 2016-2022, din mediul ambiant au fost izolate virusurile ECHO 7, ponderea lor fiind de $1,67 \pm 0,34\%$ (Anexa 24).

Studiul circulația virusurilor Coxsackie în mediul ambiant în diferite etape ale perioadei de observație (2002-2008, 2009-2015, și 2016-2022) a arătat că ponderea lor a înregistrat o creștere în perioada 2016-2022 ($6,54 \pm 0,65\%$), față de perioada 2009-2015 ($2,86 \pm 0,49\%$) și perioada 2002-2008 ($6,42 \pm 0,81\%$). Diferența în depistarea virusurilor Coxsackie în mediul ambiant în perioadele 2009-2015 și 2016-2022 este semnificativă statistic ($p < 0,001$).

În structura tuturor enterovirusurilor se regăsesc în proporții semnificative enterovirusurile non-polio (NPEV). Astfel, în perioada 2009-2015 ponderea infecțiilor enterovirale nedescifrate era de $2,17 \pm 0,43\%$, comparativ cu $8,81 \pm 0,94\%$ în perioada 2002-2008

și $7,86 \pm 0,71\%$ între anii 2016-2022, cu o diferență semnificativă statistic, $p < 0,01$ (Anexa 25, Figura 4.17).

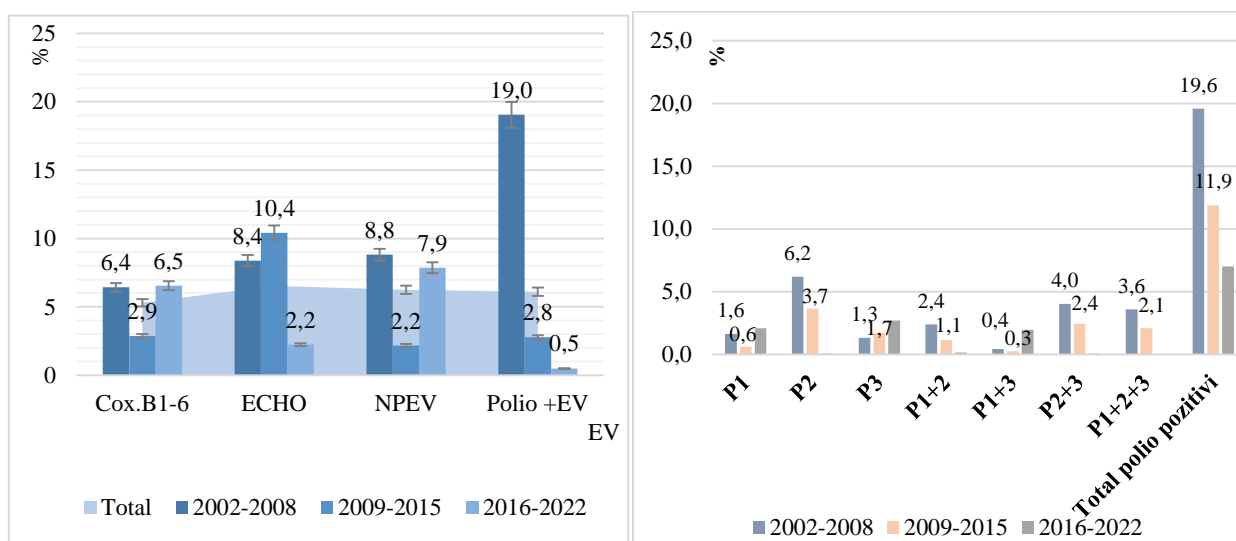


Fig. 4.17. Ponderea enterovirusurilor în mediul ambiant pe durata perioadei de observație

Perioada 2002-2008 se caracterizează prin ponderea maximă a enterovirusurilor asociate – $19,04 \pm 1,30\%$ (175 de probe pozitive), față de $0,49 \pm 0,18\%$ în perioada 2016-2022, diferența fiind semnificativă statistic, $p < 0,01$ (Figura 4.17).

Înregistrarea de valori crescute de enterovirusuri non-polio la nivel național în perioada 2016-2022 se explică prin algoritmul nou de investigare a enterovirusurilor, introdus în 2018 conform cerințelor și recomandărilor Organizației Mondiale a Sănătății.

Supravegherea circulației poliovirusurilor în mediul ambiant reprezintă un obiectiv important al strategiei de lichidare a poliomielitei. Această măsură presupune monitorizarea și stăpânirea situației epidemiologice din țară. Cu acest scop a fost analizată circulația pe teritoriul republicii a poliovirusului în diferite etape ale perioadei de observație (2002-2008, 2009-2015 și 2016-2022). Astfel, pe perioada de observație, prevalența poliovirusului în mediul ambiant a constituit $11,91 \pm 0,55\%$ sau 418 probe, inclusiv 670 de tulpini (2002-2008 – 309 tulpini, 2009-2015 – 229 de tulpini și 2016-2022 – 132 de tulpini) (Anexa 25, Figura 4.17).

Datele acumulate au demonstrat că $19,59 \pm 1,31\%$ de poliovirusuri au fost izolate în perioada 2002-2008, cu o diminuare semnificativă în celelalte perioade. În perioada 2009-2015, ponderea depistării poliovirusurilor a constituit $11,89 \pm 0,95\%$, iar în perioada 2016-2022 – $7,02 \pm 0,67\%$. La depistarea poliovirusurilor în mediul ambiant în perioadele 2002-2008 și 2016-2022 există o diferență semnificativă statistic ($p < 0,05$).

Menționăm faptul că ponderea virusului Polio tip 2 a scăzut de la $6,20 \pm 0,80\%$ în perioada 2002-2008 până la $0,07 \pm 0,07\%$ în perioada 2016-2022 ($p < 0,01$). Întrucât devierile indicatorilor

de frecvență au impact și asupra cazurilor de Polio asociate, a fost înregistrată și diminuarea ponderii P1+2 de la $2,39 \pm 0,50\%$ (2002-2008) până la $0,14 \pm 0,10\%$ (2016-2022), ($p < 0,01$), Ponderea P2+3 s-a redus de la $4,03 \pm 0,65\%$ (2002-2008) până la $0,07 \pm 0,07\%$ ($p < 0,05$), iar a P1+2+3 s-a micșorat considerabil de la $3,59 \pm 0,61\%$ (2002-2008) până la zero (2016-2022) ($p < 0,01$). Datele înregistrate pot fi explicate prin trecerea vaccinării copiilor de la vaccin polio viu la vaccin inactivat care nu se elimină în mediul ambiant cu masele fecale.

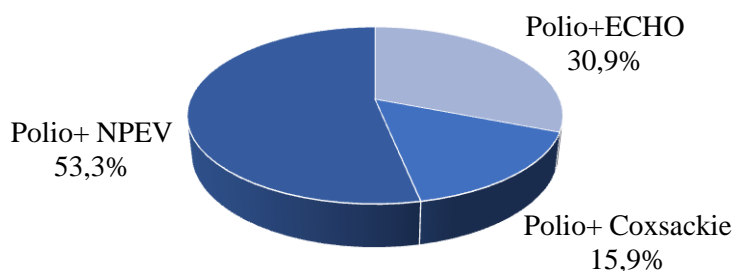


Fig. 4.18. Structura etiologică a enterovirusurilor în mediul ambiant, perioada 2002-2022

În același timp, poliovirusurile de tip 1 și 3 au prezentat o tendință de creștere a prevalenței în mediul ambiant. Astfel, cota poliovirusului de tip 1 a crescut de la $1,63 \pm 0,42\%$ (2002-2008) până la $2,09 \pm 0,38\%$ (2016-2022), iar a tipului 3 (P3) de la $1,31 \pm 0,37\%$ (2002-2008) până la $2,71 \pm 0,43\%$ (2016-2022). Indirect, s-a determinat o majorare vădită în mediul ambiant a poliovirusurilor asociate (P1+3) de la $0,44 \pm 0,22\%$ în perioada 2002-2008 până la $1,95 \pm 0,36\%$ în perioada 2016-2022, $p < 0,05$ (Anexa 25, Figura 4.17).

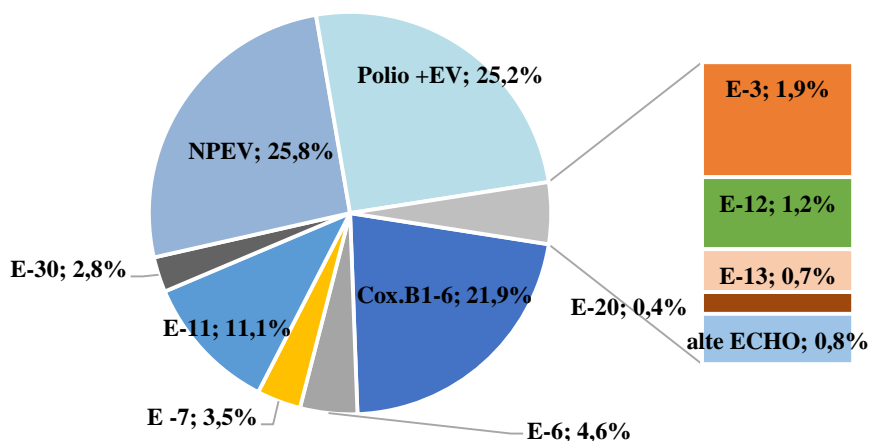


Figura 4.19. Structura tulpinilor de EV izolate din apele reziduale, perioada 2002-2022

Pornind de la ideea că structura etiologică a enterovirusurilor în mediul ambiant reprezintă un indicator în aprecierea circulației lor în populație, a fost studiată asocierea dintre virusurile Polio și NPEV. În total, asocierea virusurilor a fost înregistrată în 214 probe

(6,10±0,40%) în trei poziții: Polio în asociere cu virusurile ECHO – 66 de probe (30,84%), Polio cu virusurile Coxsackie – 34 de probe (15,89%) și virusul polio cu un enterovirus non-polio necunoscut – 114 de probe (53,25%) (Figura 4.18).

Structura tulpinilor de EV, izolate în perioada 2002-2022 din mediul ambiant în proporție practic egale, este reprezentată de NPEV (25,8%), PV+EV (25,2%), urmate de tipul Cox. B1-6 (21,9%) și E-11 (11,1%), celelalte virusuri identificate însumând 5% (Figura 4.19).

Analiza comparativă a structurii tulpinilor de EV circulante în mediul ambiant în diferite perioade a arătat că pe durata anilor 2002-2008 cel mai frecvent a fost identificat asociația Polio+EV (44,6%), NPEV (20,7%) și Cox.B1-6 (15,1%); în perioada 2008-2015 a prevalat tipul E-11 (31,9%), urmat, practic în măsură egală, de virusul Cox.B1-6 (15,1%) și de asocierea Polio+EV (15,2%). În perioada 2016-2022, în structura tulpinilor izolate au prevalat două tipuri de EV: NPEV (45,9%) și Cox.B1-6 (38,2%) și E-7 (9,8%) (Figura 4.20).

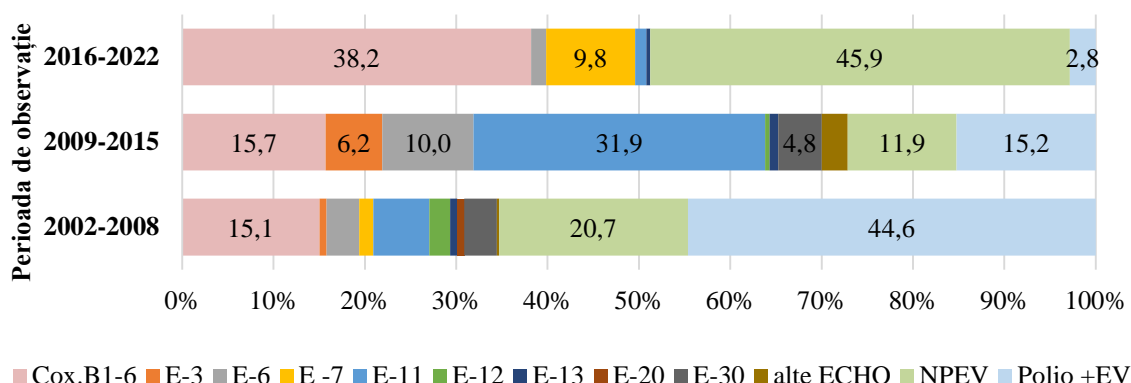


Fig. 4.20. Modificarea spectrului EV circulante în mediul ambiant, perioada 2002-2022

Pe durata perioadei de observație s-a constatat modificarea structurii tulpinilor de PV izolate din mediul ambiant. În perioada 2002-2007, structura tulpinilor de PV izolate a fost prevalată de P2 (31,7%), P2+P3 (20,6%), P1+P2+P3 (18,3%) și P1+P2 (12,2%). În perioada 2009-2016, tendințele structurale s-au menținut, iar în perioada următoare (2016-2022) s-a înregistrat prevalarea tulpinilor P2+P3 (28,6%), P1 (29,7%) și a amestecului P1+P3 (27,7%) (Figura 4.21). Supravegherea apelor contaminate cu materii fecale umane este utilizată pentru a monitoriza transmiterea EV în populație. Monitorizarea calității apei este esențială, deoarece virusurile enterice, nimerind în mediul ambiant, devin o sursă potențială de contaminare umană și de declanșare a epidemiilor la nivelul întregii comunități [176].

Singurul rezervor natural de enterovirusuri sunt oamenii, acestea ajung în mediul ambiant doar cu materialul biologic de la om. EV-urile supraviețuiesc în apele reziduale timp de

o lună, prin urmare, monitorizarea rezervoarelor de apă reziduală face posibilă detectarea circulației ascunse a enterovirusurilor care, de obicei, rămâne necunoscută, deoarece nu provoacă semne clinice ale bolii. Din aceste motive, supravegherea virusologică a apelor contaminate cu materii fecale umane este una din activitățile esențiale în setul de măsuri menite să asigure păstrarea statutului de țară liberă de poliomielită.

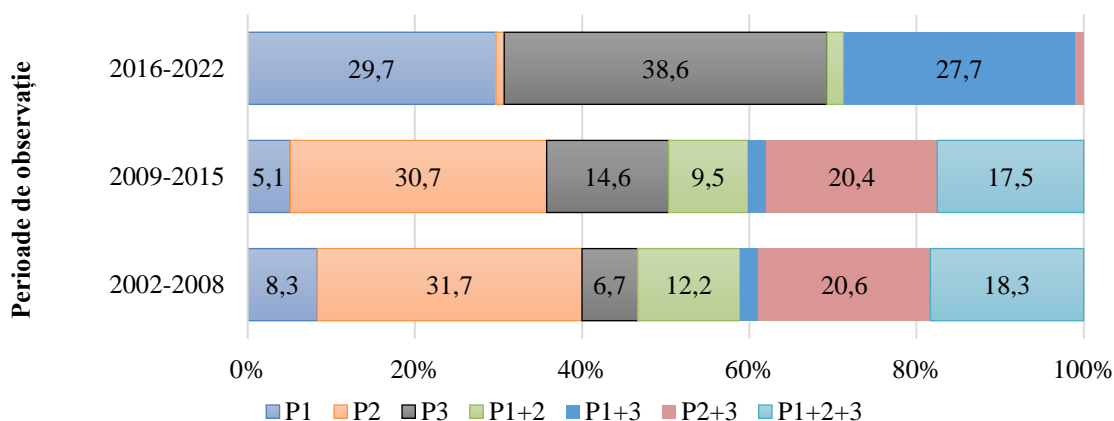


Figura 4.21. Modificarea spectrului Polio circulante în mediul ambiant, perioada 2022-2022

4.3. Evaluarea corelației dintre EV izolate în populația umană și în apele reziduale

Pornind de la constatarea că enterovirusul, odată eliminat în mediul ambiant, crește riscul potențial de diseminare în populația umană, studierea științifică a contaminării apelor uzate cu EV joacă un rol primordial în stoparea dispersării agenților infecțioși la nivel de populație.

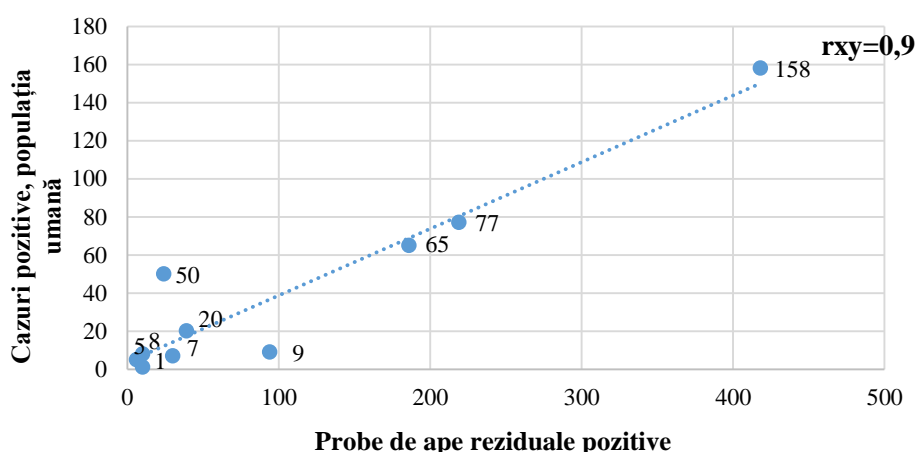


Fig. 4.22. Nivelul corelațional dintre circulația enterovirusurilor în populația umană și în apele reziduale, perioada 2002-2022

Analiza corelației dintre circulația enterovirusurilor în apele reziduale și numărul de subiecți umani infectați cu EV în Republica Moldova pe perioada de observație indică o corelație pozitivă și puternică, reflectată de coeficientul de corelație (r_{xy}) care indică faptul că cu cât

numărul enterovirusurilor în apele reziduale a fost mai mare, cu atât numărul de cazuri la subiecții umani infectați a crescut mai mult ($r_{xy} = 0,9$) (Figura 4.22).

Coeficientul de corelație total de 0,75 indică o corelație pozitivă semnificativă între probele pozitive la poliovirus din apele reziduale și cele din populația umană pe perioada de observație (2002-2022). Acest coeficient sugerează că există o asociere destul de puternică între numărul de probe de ape reziduale pozitive la PV și numărul de probe pozitive la PV înregistrate în populația umană în perioada dată de timp (Figura 4.23).

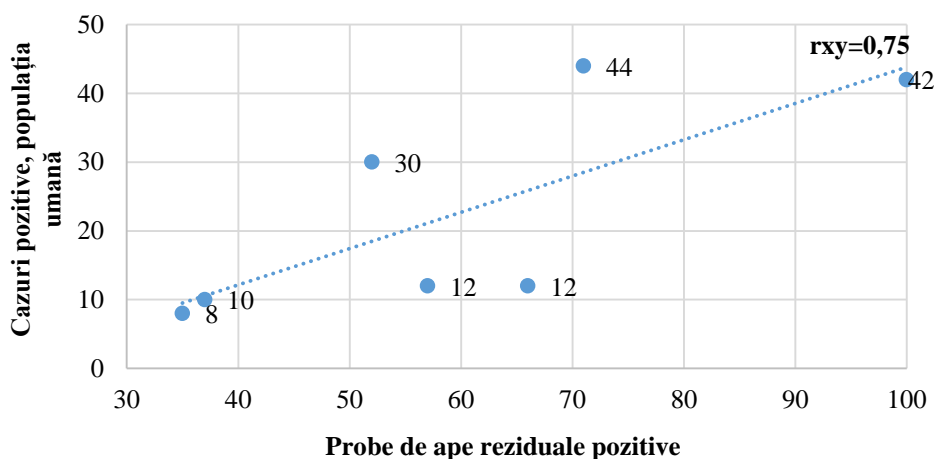


Fig. 4.23. Nivelul corelațional dintre circulația poliovirusurilor în populația umană și în apele reziduale, perioada 2002-2022

Retrospectiv, corelația dintre enterovirusurile non-polio, cele mai frecvente pe teritoriul Republicii Moldova, este mai evidentă la compararea variabilelor în dinamica lor cronologică și măsurarea interdependențelor în analiza de corelație (Tabelul 4.1).

Tabelul 4.1. Corelația dintre virusurile ECHO din populația umană și din apele reziduale

Itemi		Alte ECHO	ECHO-11	ECHO-30	ECHO-6	ECHO-7	ECHO-12	ECHO-13	ECHO-4	ECHO-3	Cox B1-6	Neident.
		y1	y2	y3	y4	y5	y6	y7	y8	y9	y10	y11
Alte ECHO	x1	1										
ECHO-11	x2	0.5	1									
ECHO-30	x3	-0.1	-0.1	1								
ECHO-6	x4	0.7	0.9	0.1	L							
ECHO-7	x5	0.3	0.9	0.0	0.8	1						
ECHO-12	x6	0.3	0.6	-0.2	0.7	0.5	1					
ECHO-13	x7	0.8	0.8	0.0	1.0	0.6	0.7	1				
ECHO-4	x8	0.9	0.8	0.1	0.8	0.5	0.4	0.9	1			
ECHO-3	x9	0.9	0.7	0.1	0.8	0.4	0.6	0.9	0.9	1		
Cox B1-6	x10	0.3	0.9	0.1	0.8	1.0	0.6	0.7	0.6	0.5	1	
Neident.	x11	0.8	0.9	0.0	1.0	0.6	0.7	1.0	0.9	0.9	0.7	1

Rezultatele analizei de corelație demonstrează că circulația virusurilor ECHO în populație și în mediul ambiant corelează atât direct, cât și indirect, de la slabă până la foarte strânsă.

Legătura directă s-a stabilit:

- **slabă** ($r < 0,3$) între tipurile E-7, E-12, Cox.B1-6 și EV neident.; între E-4, E-3, E-4 și E-30;
- **moderată** ($0,3 < r < 0,5$) între E-11 și alte ECHO; între E-3, E-4, E-12 și E-7; între E-4 și E-12; între Cox.B1-6 și E-3; între E-12 și E-6, între EV neident., E-13 și E-7;
- **vădită** ($0,5 < r < 0,7$) între E-6 și EV neident.; E-3, F-12 și E-1; între EV neident., Cox.B1-6, E-3, E-13 și E-12, între Cox.B1-6, și E-13, între Cox.B1-6 și E-4, precum și între EV neident. $0,5 < r < 0,7$);
- **strânsă** ($0,7 < r < 0,9$) între E-13 și alte ECHO, între E-4, E-13 și E-11; între Cox.B1-6, E-3, E-4, E-7 și E-6;
- **foarte strânsă** ($r > 0,9$) între E-3, E-4 și alte ECHO, între EV neident., Cox.B1-6, E-7, E-6 și E-11, între EV neident., E-13 și E-6, între Cox.B1-6, și E-7, între EV neident și E-13, E-4 și E-3; între E-3, E-4 și E-13, precum și asocierea dintre tipurile individuale de virusuri.

Legătura indirectă s-a stabilit:

- **slabă** ($r < 0,3$) între E-30 și alte ECHO și E-12; între E-12 și E-30.

Corelația directă între circulația poliovirusurilor în populație și în mediul ambiant demonstrează existența riscului potențial de declanșare a procesului epidemic pe teritoriul Republicii Moldova (Tabelul 4.2).

Tabelul 4.2. Corelația dintre poliovirusurile din populația umană și din apele reziduale

Itemii		P1	P2	P3	P1+2	P1+3	P2+3	P1+2+3
		y1	y2	y3	y4	y5	y6	y7
P1	x1	1						
P2	x2	0.7	1					
P3	x3	0.9	0.8	1				
P1+2	x4	0.6	1.0	0.7	1			
P1+3	x5	0.8	0.5	0.8	0.5	1		
P2+3	x6	0.8	1.0	0.8	0.9	0.6	1	
P1+2+3	x7	0.7	1.0	0.7	1.0	0.6	1.0	1

Programul de eradicare a poliomielitei acordă prioritate detectării poliovirusurilor în probele de apă reziduală ca indicator al circulației acestora în populație. Atunci când un amestec

de PV+NPEV este detectat într-o probă după separare, atenția cercetătorilor se focusează asupra poliovirusului, realizându-se identificarea și diferențierea intratipică a acestuia. Enterovirusurile non-polio, de regulă, nu sunt determinate în astfel de cazuri. Dacă enterovirusul non-polio prezent în amestec nu se manifestă în nici un fel în cultura celulară, acesta trece neobservat de cercetători, deoarece PCR de diagnosticare permite doar să se constate prezența ARN-ului enterovirusului în probă, fără a-i determina serotipul. Astfel de NPEV neidentificate nu sunt incluse ulterior în studiile analitice.

Spectrul de enterovirusuri izolate din probele de apă reziduală este mai puțin divers în comparație cu cele izolate de la pacienții cu infecție enterovirală. Între izolarea enterovirusurilor de diferite serotipuri din probele prelevate de la populație și din probele de ape reziduale a fost stabilită o corelație pentru evaluarea căreia s-a recurs la aprofundarea analizei de corelație prin estimarea riscului pe baza coeficientului *Odds ratio*. Astfel a fost stabilită existența unei corelații semnificative între circulația EV Cox.B1-6 în mediul ambiant și în rândul copiilor sănătoși cu risc pentru IEV (OR=0,189, IC 95%, 0,061-0,585, p=0,004).

O corelație semnificativă a fost stabilită între gradul de acoperire cu vaccinare împotriva poliomielitei și intensitatea procesului de eliminare a virusurilor P2 în mediul ambiant ($\chi^2=26,010$, p<0,001). Astfel, circulația virusului respectiv a fost decelată mai frecvent în rândul copiilor sănătoși examinați în cadrul supravegherii epidemiologice (OR=3,116, IC 95%, 1,297-7,487, p=0,011). Într-o măsură similară, P1 era izolat și în rândul populației (OR=4,171, IC 95%, 1,824-9,538, p=0,001).

Cu referire la corelația dintre intensitatea circulației tulpinilor virusului P3 în mediul ambiant și în populație, a fost remarcată o asociere pozitivă și semnificativă ($\chi^2=8,279$, p=0,016) cu incidența PAF ($\chi^2=11,906$, p=0,003) și incidența IEV ($\chi^2=7,314$, p=0,026).

Amestecul de tulpini P1+P2 în mediul ambiant corelează vădit cu intensitatea procesului epidemic al IEV (OR=2,867, IC 95%, 1,292-6,365) și mai puțin cu PAF (OR=3,438, IC 95%, 3,209-3,918, p=0,039), iar amestecul de tulpini P1+P2+P3 în mediul ambiant și în populație nu a corelat cu intensitatea procesului epidemic al IEV (OR=0,304, IC 95%, 0,129-0,717).

O corelație strânsă a fost semnalată între rata PAF și tulpinile P1, P3, P1+3 și P1+2+3 circulante în mediul ambiant (OR=2,867, IC 95%, 1,292-6,365), între rata PAF și ECHO 3 (OR=3,109, IC 95%, 3,020-3,581, p<0,0019), precum și între rata PAF și Coxsackie B1-6, ECHO 6 și ECHO 30 (OR=4,387, IC 95%, 4,194-4,773, p=0,007).

Este de menționat faptul că cu cât valoarea OR este mai mare de unitate, cu atât mai mare este probabilitatea ca tulpina circulantă în mediul ambiant să devină sursă de răspândire a procesului epidemic al IEV în populația umană.

4.4. Concluzii la capitolul 4

1. Din cele 4554 de probe testate, $5,31 \pm 0,33\%$ au prezentat rezultat pozitiv la enterovirus (NPEV), iar $3,47 \pm 0,27\%$ – la prezența poliovirusului, diferența între nivelurile de izolare ale celor două tipuri de virusuri fiind semnificativă statistic ($p < 0,05$).
2. Pe durata perioadei de observație, ponderea probelor pozitive la poliovirusuri s-a redus semnificativ ($p < 0,05$) de la $8,76 \pm 0,78\%$ până la $1,39 \pm 0,29\%$, în special a variantei de poliovirus de tip 2 care, începând cu anul 2016, a dispărut (zero cazuri).
3. Prezența enterovirusurilor în mediul ambiant a fost în proporție de $36,08 \pm 0,81\%$ (1266 de probe, din numărul total de probe cercetate), inclusiv $11,91 \pm 0,55\%$ (418 probe) – pozitive la virusul Polio, $18,07 \pm 0,65\%$ (634 de probe) – pozitive la EV și $6,10 \pm 0,40\%$ (214 probe) – pozitive la Polio+EV.
4. Structura etiologică a enterovirusurilor din mediul ambiant este definită preponderent de virusurile ECHO-11, cu o pondere de $2,68 \pm 0,27\%$, și de virusurile grupului Coxsackie B1-6, cu o prevalență de $5,30 \pm 0,38\%$.
5. În circulația NPEV în populația umană și în apele reziduale există o legătură puternică, coeficientul de corelație constituind ($r_{xy}=0,9$), la fel și în circulația poliovirusurilor, coeficientul de corelație calculat la nivel de populație și de ape reziduale fiind de $r_{xy}=0,8$.

5. PERFECȚIONAREA SISTEMULUI DE SUPRAVEGHERE EPIDEMIOLOGICĂ A ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIA UMANĂ ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT

Caracteristica generală a sistemului de supraveghere a circulației enterovirusurilor în Republica Moldova s-a efectuat pe baza rezultatelor analizei cadrului legal și de reglementare național în domeniul vizat. În calitate de criterii de comparabilitate au fost folosite documentele legale, recomandările și planul de acțiuni adoptate de OMS.

Scopul sistemului de supraveghere epidemiologică a EV sunt: menținerea sub control a incidenței infecției enterovirale, precum și a tulpinilor circulante de enterovirusuri, prevenirea creșterii morbidității și a formării focarelor locale, reducerea numărului de forme clinice severe de infecție cu enterovirus.

Obiectivele sistemului de supraveghere epidemiologică a EV sunt:

1. Studiul procesului epidemic al infecției enterovirale;
2. Stabilirea cauzelor apariției tulpinilor noi de enterovirusuri identificate;
3. Îmbunătățirea diagnosticului de laborator al infecției enterovirale;
4. Îmbunătățirea sistemului de supraveghere epidemiologică a infecției enterovirale;
5. Optimizarea măsurilor preventive și anti-epidemice;
6. Instruirea personalului privind diagnosticul epidemiologic și implementarea măsurilor de prevenire a infecției enterovirale.

Studiul obiectelor de mediu, inclusiv al apelor reziduale, este o componentă importantă a programului de eradicare a poliomielitei, deoarece permite aprecierea circulației enterovirusurilor în rândul populației.

Conform cerințelor OMS, în țară funcționează, începând cu anul 1995, sistemul de raportare, inclusiv zero, a cazurilor de paralizie acută flască - supraveghere pasivă și activă cu raportarea cazurilor la ANSP. Republica Moldova deține un sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice privind poliomielitea, care include un plan de măsuri de prevenire și de supraveghere a poliomielitei, iar depistarea, înregistrarea și investigarea cazurilor de PAF constituie „standardul de aur” de asigurare a unei situații epidemiologice favorabile privind poliomielitea.

Vaccinarea copiilor și menținerea nivelului înalt de acoperire vaccinală contra poliomielitei reprezintă activitatea prioritară în realizarea strategiei de menținere a statutului ca țară liberă de poliomielite. Specialiștii din sănătatea publică sunt veriga principală în monitorizarea și controlul PAF.

În Republica Moldova, în anul 2018, a fost implementată imunizarea copiilor cu vaccinul poliomielitice inactivat bivalent. Conform Strategiei de lichidare a poliomielitei pentru anii 2022-

2026, Hotărârii Comitetului National Consultativ de Experti în domeniul Imunizărilor din 18 și 25 octombrie 2021, în contextul situației epidemiologice nefavorabile în lume privind circulația virusului poliomielitc vaccinoderivat de tip 2 (cVDPV2), din 03 ianuarie 2022 în țară a fost implementată administrarea dozei a doua de vaccin poliomielitc inactivat (VPI) copiilor la vârsta de 22-24 de luni.

Noul vaccin contra poliomielitei permite micșorarea riscului de răspândire a virusului poliomielitc vaccinoderivat de tip 2 (cVDPV2) – Ordinul MS nr.1230 din 29 decembrie 2021 „Cu privire la implementarea dozei doi de vaccin poliomielitc inactivat în schema de vaccinare a copiilor”.

În legătură cu implementarea programului de eradicare a poliomielitei, monitorizarea virusologică a enterovirusurilor a căpătat o importanță deosebită. Fără un sistem de supraveghere virusologică extrem de sensibil poliomielita nu poate fi eradicată, iar criteriul de eradicare a acesteia este absența confirmată de laborator a cazurilor de boală generate de poliovirusul sălbatic, absența izolării poliovirusului sălbatic din orice materiale posibile (probe clinice, probe din obiecte din mediul ambiant). Supravegherea epidemiologică pentru enterovirusurile non-polio a fost propusă doar ca un criteriu suplimentar pentru evaluarea sensibilității unui sistem de monitorizare virusologică a poliomielitei.

Datele acumulate în ultimii ani cu privire la rolul enterovirusurilor în patologia infecțioasă umană (distribuția lor largă, variabilitatea manifestărilor clinice și severitatea bolilor pe care le provoacă) indică o problemă gravă, creată de infecțiile cu enterovirus pentru sănătatea publică din multe țări. Supravegherea infecțiilor cu enterovirus a căpătat o importanță deosebită în timpul eradicării poliomielitei și renunțării la vaccinul antipoliavirus oral (OPV) care a favorizat eliminarea poliovirusurilor din circulația naturală, ceea ce poate duce la diminuarea poliovirusurilor vaccino-derivate.

5.1. Analiza SWOT a sistemului actual de supraveghere epidemiologică a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant

În prezent, supravegherea epidemiologică a infecției cu enterovirusuri este o monitorizare continuă a procesului epidemic care permite de a lua decizii de management în timp util, de a dezvolta și de a implementa măsuri sanitare și antiepidemice (preventive) pentru a reduce riscurile de răspândire a infecției enterovirale, pentru a preveni cazurile severe și formarea de focare multiple ale cazurilor de boală. Identificarea intratipică a enterovirusurilor și studiile epidemiologice observaționale sunt componente integrante ale supravegherii epidemiologice eficiente a IEV.

Supravegherea epidemiologică a enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant se realizează în Laboratorul virusologic al ANSP cu utilizarea, în principal, a metodei PCR. Metoda virusologică clasică este primordial utilizată pentru identificarea și izolarea enterovirusurilor în laboratoarele virusologice în vederea determinării serotipului virusului.

Scopul măsurilor preventive, dezvoltate pe baza datelor de supraveghere epidemiologică a IEV, este de a reduce riscurile de formare și de răspândire a focarelor cu cazuri multiple de boală. Acest obiectiv este, probabil, cel mai dificil de atins. În prezent, prognoza IEV se bazează pe analiza retrospectivă a incidenței, mai eficientă fiind însă analiza mai multor factori, cum ar fi morbiditatea în perioadele anterioare, datele de monitorizare epidemiologică și indicatorii imunității colective.

Analiza SWOT a sistemului actual de supraveghere epidemiologică a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant a permis identificarea direcțiilor care trebuie îmbunătățite pentru a eficientiza activitățile de menținere a statutului republicii de țară liberă de poliomielită.

Sistemul actual de supraveghere epidemiologică a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant are un șir de puncte tari și slabe.

Punctele tari:

- angajamente internaționale ale RM în vederea asigurării sănătății globale și ținerea sub control a urgențelor de sănătate publică;
- existența și funcționalitatea capacităților naționale de bază conform Regulamentului Sanitar Internațional, 2005;
- laborator virusologic renovat și dotat conform cerințelor pentru acest gen de laboratoare;
- resurse umane cu un nivel înalt de formare profesională;
- feedback permanent cu Organizația Mondială a Sănătății.

Puncte slabe:

- sistem informațional nefuncțional de notificare și de raportare a cazurilor de boli infecțioase;
- resurse umane insuficiente.

Riscuri:

- conflictul armat din Ucraina;
- emigrarea intensă a refugiaților din zona de conflict, unde acoperirea vaccinală este sub nivelul țintă recomandat de OMS;
- migrarea populației asociată cu riscul de import a poliomielitei.

Oportunități:

- cursul de asociere a Republicii Moldova la Uniunea Europeană;
- posibilități de formare profesională la distanță;
- conlucrarea coordonată cu Organizația Mondială a Sănătății;
- posibilități de accesare a fondurilor pentru cercetare și dezvoltare.

5.2. Identificarea măsurilor de îmbunătățire a sistemului de supraveghere a circulației enterovirusurilor

Menținerea statutului ca țară liberă de poliomielită în perioada de post certificare este posibilă prin desfășurarea supravegherii epidemiologice a IEV în conformitate cu documentele normative și metodologice recomandate și înaintate de OMS.

Supravegherea epidemiologică a IEV include:

- monitorizarea morbidității prin IEV;
- monitorizarea circulației enterovirusurilor, inclusiv evidența rezultatelor de laborator a probelor din mediul ambiant și a probelor biologice prelevate de la populație;
- evaluarea eficacității măsurilor sanitare și antiepidemice (preventive) în curs;
- prognozarea situației epidemiologice.

Măsurile de control a IEV

Prevenirea infecțiilor enterovirale (non-polio) este asigurată prin punerea în aplicare a cadrului legal și de reglementare a RM. Pentru a preveni infecțiile enterovirale, este necesar să se respecte cerințele sanitare și epidemiologice în legătură cu:

- asigurarea populației cu apă de calitate;
- întreținerea rezervoarelor deschise, utilizate pentru recreere și utilizarea apei menajere și potabile;
- asigurarea populației cu alimente de calitate;
- întreținerea instalațiilor de alimentație publică și a industriei alimentare;
- întreținerea teritoriului;
- asigurarea condițiilor sociale și de viață pentru populație;
- respectarea regimului antiepidemic și profilactic în instituțiile preșcolare, de învățământ ș.a.

În conformitate cu documentele normative și metodologice, analiza planificată de laborator a apei (apei reziduale) este efectuată pentru a detecta contaminarea microbiană (sau semnele indirecte ale acesteia), precum și determinarea enterovirusurilor circulante în mediul ambiant.

Pentru prevenirea IEV, se efectuează instruirii igienice pentru angajații anumitor profesii, industriei și organizații direct legate de procesul de producție, de preparare, de depozitare, de

transport și de comercializare a produselor alimentare, tratarea apei, instruirea și educarea copiilor și a adolescenților cu înscrierea în fișele medicale individuale.

Identificarea pacienților cu IEV (persoane suspectate de boală) se realizează în timpul formării grupelor de copii, admiterii la grădiniță, recepțiilor de dimineață a copiilor la grădiniță, precum și depistarea precoce, diagnosticarea clinică și de laborator, izolarea, tratamentul medical, investigarea epidemiologică a cazurilor suspecte de boală.

O măsură de prevenție a IEV este prevenirea importului de infecție din regiunile defavorizate, schimbul de informații despre situația epidemică cu teritoriile învecinate.

Pentru a perfecționa supravegherea epidemiologică a infecției enterovirale în Republica Moldova trebuie să se ia în considerare mai multe aspecte-cheie, identificate pe parcursul studiului nostru.

Pe baza datelor testării celor 4554 de subiecți incluși în studiu, s-a constatat că pentru îmbunătățirea supravegherii epidemiologice a infecției enterovirale este importantă diferențierea clară între cazurile de infecție cu enterovirus și cele cu poliovirus, deoarece ponderea cazurilor pozitive pentru poliovirus a scăzut semnificativ în perioada analizată, iar tulpina Polio de tip 2 nu a fost identificată din 2016. Această informație este esențială pentru evaluarea eficacității programelor de vaccinare.

Analiza comparativă a datelor testărilor de laborator ale diferitor grupe de vârstă a demonstrat diferențe semnificative statistic. Este important să se continue monitorizarea și analiza detaliată a ratei de infecție în funcție de vârstă și să se dezvolte strategii de vaccinare și de educație adaptate la aceste diferențieri.

Datele indică și o diferență semnificativă între persoanele de gen masculin și feminin în ceea ce privește ratele de infecție cu enterovirus. Este important să se continue monitorizarea acestora și să se evalueze factorii de risc.

Enterovirusurile, inclusiv virusul Polio, sunt prezente în mediul ambiant într-o proporție semnificativă, de aceea, pentru a răspunde rapid la orice creștere a incidenței sau la apariția unor noi tulpini de virus, este esențial să se mențină o supraveghere epidemiologică constantă și în timp real a apelor reziduale. Aceasta va permite autorităților să reacționeze rapid și eficient în caz de urgență de sănătate publică.

Diferențele statistice semnificative în detectarea enterovirusurilor și a poliovirusurilor în diferite regiuni ale țării subliniază importanța adaptării strategiilor de supraveghere și de control a EV la specificul fiecărei regiuni. Este necesară identificarea factorilor care contribuie la rezultatele obținute și dezvoltarea de măsuri preventive specifice.

Diminuarea semnificativă în ultima decadă a perioadei de observație a ratei de detectare a enterovirusurilor în apele reziduale, comparativ cu perioada inițială, indică la necesitatea de a continua monitorizarea permanentă a evoluției epidemiologice a infecțiilor enterovirale pentru a adapta strategiile de control a acestor infecții în funcție de evoluția lor.

Investigarea apelor reziduale la prezența enterovirusurilor a permis elucidarea structurii etiologice predominante a acestora în mediul ambiant. Diminuarea semnificativă a tulpinii Polio de tip 2 din apele reziduale, după eliminarea acesteia din vaccinul poliomieltic trivalent, indică succesul măsurilor de control și progresul în controlul bolii.

Îmbunătățirile propuse ar trebui să contribuie la consolidarea eforturilor de supraveghere epidemiologică și de control a infecției enterovirale în Republica Moldova, astfel încât să se poată răspunde mai eficient la urgențele de sănătate publică.

De asemenea, pentru optimizarea supravegherii epidemiologice în baza datelor obținute în capitolele anterioare este necesară focusarea pe mediul urban și pe grupurile vulnerabile.

Datele, înregistrate în perioada de observație, indică o prevalență mai mare a infecției enterovirale în mediul urban în rândul copiilor din grupa de vârstă 0-6 ani. De aceea, campaniile de educație privind igiena personală și vaccinarea trebuie axate pe această grupă de vârstă.

Perspectivile de dezvoltare a mecanismelor de control al IEV sunt determinate de tendința de extindere a circulației tulpinilor virulente de EV, de gradul ridicat de variabilitate genetică a acestora ca urmare a influenței factorilor de mediu în schimbare, de diversitatea manifestărilor clinice, de focarele de boli asociate cu o schimbare a serotipului de agenți patogeni, de lipsa unor mijloace specifice de prevenire a infecțiilor cauzate de EV, de necesitatea de îmbunătățire în continuare a supravegherii IEV prin eforturile comune ale specialiștilor din diverse domenii (epidemiologi, igienisti, virusologi, clinicieni, biologi, imunologi, ecologiști).

Extinderea cunoștințelor despre caracteristicile regionale ale epidemiologiei, despre manifestările clinice, evoluția și modificările genetice ale agenților patogeni ai IEV care circulă în diferite teritorii ale RM va permite optimizarea sistemului de măsuri preventive și asigurarea controlului asupra incidenței IEV în țară în perioada post eliminare a poliomielitei.

Pentru a îmbunătăți supravegherea epidemiologică a enterovirusurilor în republică este important să se promoveze o abordare multidisciplinară și o colaborare strânsă între autoritățile de sănătate publică, laboratoarele de cercetare, instituțiile de monitorizare a calității apei și alte entități relevante. Această abordare trebuie adaptată la evoluția epidemiologică și la schimbările în structura etiologică a infecției enterovirale în republică.

Datele obținute în prezentul studiu demonstrează că enterovirusurile sunt prezente într-o proporție semnificativă în mediul ambiant și în populație. Prin perfecționarea supravegherii se

poate identifica și caracteriza subtipurile specifice de enterovirusuri, ceea ce este esențial pentru adaptarea măsurilor de control și a vaccinării. Sistemul de supraveghere a IEV a evidențiat o tendință de scădere a acoperirii vaccinale împotriva poliomielitei în anumite regiuni și perioade de timp ceea ce reprezintă un semnal de alarmă important, deoarece acoperirea vaccinală este cheia pentru prevenirea poliomielitei. Datele obținute prin supraveghere permit autorităților să reacționeze rapid, prin implementarea unor strategii specifice, pentru a îmbunătăți acoperirea vaccinală și pentru a preveni reapariția bolii.

Informațiile geografice furnizate de sistemul de supraveghere a IEV sunt, de asemenea, extrem de importante. Variabilitatea geografică în detectarea virusului și nivelul de acoperire vaccinală cu vaccin poliomieltic indică necesitatea abordării personalizate în diferite regiuni. Perfecționarea supravegherii oferă informații esențiale pentru adaptarea strategiilor de control la nivel local, luând în considerare nevoile și caracteristicile specifice ale fiecărei zone. În plus, supravegherea epidemiologică oferă o bază solidă pentru evaluarea eficacității măsurilor de control, inclusiv campaniile de vaccinare.

Datele obținute prin sistemul de supraveghere a IEV servesc drept instrument de monitorizare a progresului obținut în acest domeniu și pot contribui la îmbunătățirea planificării și implementării măsurilor de control a IEV.

5.3. Concluzii la capitolul 5

1. Misiunea Republicii Moldova de menținere a statutului de țară liberă de poliomielită este parte componentă a Strategiei OMS de eradicare a poliomielitei pentru perioada 2022-2026.
2. Pentru Republica Moldova, sistemul de supraveghere a circuitului enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei este o prioritate strategică care oferă un cadru normativ pentru eradicarea acestei patologii.
3. Sistemul de supraveghere a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant este funcțional și necesar pentru menținerea statutului republicii ca țară liberă de poliomielită.
4. Baza legală de reglementare a activităților de supraveghere epidemiologică a IEV, prezentată de Planul național de acțiuni în menținerea statutului Republicii Moldova de țară liberă de poliomielită, oferă pârghiile necesare pentru activitatea Serviciului de Sănătate Publică.

DISCUȚII

Acest studiu oferă o imagine de ansamblu a datelor naționale privind activitățile de supraveghere a enterovirusurilor, inclusiv a poliovirusului uman, în Republica Moldova între anii 2002-2022. Laboratorul virusologic a Agenției Naționale pentru Sănătate Publică a realizat primar diagnosticul de laborator pentru toate infecțiile enterovirale, probele pozitive fiind izolate în scopuri epidemiologice pentru a documenta absența sau prezența circulației poliovirusului în Republica Moldova.

Enterovirusurile rămân o preocupare semnificativă a sănătății publice globale. Prevalența medie a enterovirusurilor în lume variază de la 2,4% (în America de Sud) până la 6,2% (în Europa) [2], în republică constituind $8,78 \pm 0,42\%$. În ultimii ani, s-au făcut progrese importante în identificarea și în izolarea enterovirusurilor [199]. Infecția enterovirală se manifestă, în primul rând, la copiii cu factori de risc, prevalența și simptomele clinice variind foarte mult în funcție de tipul circulant al virusului [200].

Deși IEV sunt caracteristice și copiilor, și adulților, cei mai afectați de această maladie sunt copiii mici [2]. În prezentul studiu, ponderea copiilor cu IEV a fost de $83,78 \pm 0,27\%$, iar a maturilor de $16,22 \pm 0,27\%$, diferența fiind semnificativă statistic, $p < 0,001$.

În Statele Unite ale Americii, situația epidemiologică a enterovirusurilor non polio a fost studiată în perioada 1983–2013, fiind declarate 27 858 de cazuri de enterovirus non polio, inclusiv 57 de tipuri [201, 202]. Datele obținute de noi sunt în concordanță cu cele relatate în literatura de specialitate. Astfel, conform datelor statistice, în Republica Moldova se atestă circulația enterovirusurilor, ceea ce determinat pentru perioada 2003-2022 devieri oscilatorii ale morbidității prin IEV. Cele mai multe cazuri de IEV au fost înregistrate în 2008, 2010, 2016 și 2021 când s-au înregistrat respectiv 39,16 (1606) cazuri la 100 mii de populație, $44,08 \text{ ‰}$ (1803), $42,97 \text{ ‰}$ (1731) și $48,91 \text{ ‰}$ (1961). În total, pe durata perioadei de observație (2003-2022) au fost notificate 18 995 cazuri de IEV.

În Olanda, cel mai frecvent au fost izolate virusurile ECHO 11, 6, 30, 7 și 13, și virusurile Coxsackie B4 și B5 [203]. Creșterea ratelor de detectare a anumitor tipuri de enterovirusuri în Republica Moldova a corespuns focarelor raportate la nivel mondial. Datele studiului nostru au demonstrat rate similare în structura etiologică prin infecția enterovirală, determinată predominant de virusurile ECHO (6, 7 și 30) și virusurile Coxsackie B (1-6).

În regiunea Krasnodar, în urma analizei documentației medicale a 3213 de copii cu infecție enterovirală, a fost constatată predominarea virusurilor Coxsackie B și ECHO 6, 11 și 30 [204], iar enterovirusul E-30 a fost menționat ca un tip epidemic [48]. În cercetarea noastră, enterovirusul E-30 a predominat în anii 2002 și 2008 ($32,61 \pm 4,89\%$). În studiile efectuate în

Europa, enterovirusul E-30 a fost cel mai detectat tip de EV [2]. În anii 2008-2009, E-30 a fost izolat în nord-vestul Rusiei și al Europei, iar enterovirusul Coxsackie B (1-6) a determinat îmbolnăviri în anii 2002, 2004, 2005, 2010, 2013, 2015, 2017, menținând o ciclicitate de doi-cinci ani [205]. În perioada 2002-2008, enterovirusul Coxsackie B a fost a doua cea mai frecventă tulpină de enterovirus, cu o pondere de $21,74 \pm 4,30\%$ în probele prelevate de la populația Republicii Moldova. Crom, în 2016, a izolat 109 (78%) enterovirusuri de tipul B de la 140 de copii pozitivi la enterovirusuri [44].

Este bine cunoscut faptul că E-6 provoacă epidemii sezoniere de meningită aseptică [52]. În structura etiologică studiată de noi, în rândul populației republicii, pe lângă E-6, care a prevalat în perioada 2002-2015, a fost identificat și tipul E-7 – majoritar în perioada 2002-2008 și care a determinat o pondere semnificativă a acestei infecții. La nivel mondial, o prevalență crescută a tipului E-7 a fost demonstrată în anul 2008 [52].

Janes împreună cu colegii au constatat prevalența enterovirusului Coxsackie B în populația studiată [39]. Rezultatele studiului efectuat în anul 2016 de Crom și colegii săi confirmă ipoteza că anumite tipuri de enterovirus, cum ar fi enterovirusurile de tip B, au o afinitate mai mare pentru SNC decât alte tipuri [205]. În 2018, Hsu și colegii, într-un studiu desfășurat în rândul copiilor, au observat prevalența tipului uman E-30 ($n=18$), urmat de virusurile Coxsackie B3 ($n=11$) și E-6 ($n=11$) [99]. Conform rezultatelor unui studiu realizat în 24 de țări europene, prevalența și spectrul enterovirusurilor non-polio au variat de-a lungul anilor în majoritatea țărilor europene [76]. Datele studiului nostru relatează o prevalență de $31,82 \pm 2,99\%$ a enterovirusurilor non-polio, inclusiv $77,5 \pm 4,67\%$ în perioada 2016-2022.

În septembrie 2015, a fost declarată eradicarea la nivel mondial a poliovirusului sălbatic de tip 2. Pentru a stopa circulația acestuia, în aprilie 2016, poliovirusul viu atenuat de tip 2 a fost retras din vaccinurile orale [85, 186].

Cercetarea poliovirusurilor pe teritoriul Republicii Moldova, inclusiv riscul de apariție și circulația lor în populație, sunt pe deplin controlate de Agenția Națională pentru Sănătate Publică (ANSP) și specialiștii implicați. Circulația poliovirusului de tip 2 în populație este destul de ridicată față de celelalte tulpini, constituind $26,58 \pm 3,51\%$ sau 42 de probe, fiind a doua tulpină depistată în populație după P3 ($27,85 \pm 3,57\%$). În perioada 2002-2008, ponderea probelor pozitive la poliovirusul de tip 2 a constituit $27,83 \pm 4,18\%$, iar în 2009-2015 – $38,10 \pm 10,60\%$. Ulterior s-a atestat o diminuare semnificativă ($p < 0,05$) a ponderii acestui virus până la $9,09 \pm 6,13\%$ în perioada 2016-2022. Aceeași diminuare a prevalenței poliovirusului de tip 2 în populație a fost determinat într-un studiu recent (2023) efectuat în patru regiuni din Liberia de către Kennedy și autorii [206].

În 2013, Sabine van der Sanden, Koopmans, & Hamen van der Avoort au declarat cazurile de poliovirus ca fiind de origine vaccinală [203], fapt confirmat și de datele studiului nostru.

Enterovirusurile pot provoca infecții severe, în special la copiii mici. Infecțiile enterovirale nu sunt notificate în majoritatea țărilor din UE, astfel supravegherea variază substanțial de la o țară la alta [76]. Într-un studiu retrospectiv, ce a cuprins o perioadă de doi ani (2015-2017), au fost depistate 9914 de cazuri (66%) cu enterovirus la copiii mai mici de cinci ani [76].

Pons-Salort et al., pentru perioada 2000-2013 a raportat o pondere de 84% a enterovirusurilor la copii, 34% fiind înregistrate la copiii cu vârsta sub un an [201]. Rezultate asemănătoare a relatat Harvala și colegii la copiii sub vârsta de trei luni, prevalențe enterovirusurilor fiind de 47% (94/201) [172]. Rezultatele studiului nostru au demonstrat elocvent prezența enterovirusurilor la copiii din grupa de vârstă de 0-6 ani, ponderea acestora fiind de 16,87% față de 10,59% pentru grupa de vârstă 7-17 ani.

Enterovirusurile de tip ECHO și Coxsackie au prevalat în grupa de vârstă 7-17 ani cu o pondere de $10,30 \pm 1,15\%$, față de $6,46 \pm 0,57\%$ în grupa de vârstă 3-7 ani. Un studiu recent efectuat în Camerun a raportat o rată a enterovirusului de 36,9%, în rândul copiilor de 0-5 ani [207].

Pentru poliovirusuri situația este exact invers. Astfel, pentru grupa de vârstă 0-2 ani ponderea depistării poliovirusurilor a constituit cota maximă de $6,91 \pm 0,57\%$, iar în grupa de vârstă 7-17 ani s-au izolat doar două probe pozitive la poliovirusuri sau $0,29 \pm 0,22\%$.

O metodă foarte sensibilă pentru detectarea circulației virusului în mediul s-a dovedit a fi supravegherea virusului poliomieltic în mediul ambiant, practică în mai multe țări. Această metodă permite monitorizarea eliminării acestuia în zonele unde are loc vaccinarea contra acestei infecții. Întrucât infecțiile enterovirale non-polio nu sunt întotdeauna diagnosticate, testate și tratate, numărul real al enterovirusurilor în circulație nefiind cunoscut [168].

În conformitate cu cerințele suplimentare ale Organizației Mondiale a Sănătății pentru consolidarea supravegherii virusului polio, supravegherea obiectelor de mediu este un instrument util pentru monitorizarea circulației acestuia în populație și în mediul ambiant. Monitorizarea trebuie să cuprindă și persoanele infectate, inclusiv cele asimptomatice, deoarece elimină cantități mari de virus în apele reziduale, ceea ce face ca acest tip de detectare să fie unul eficient [95].

Supravegherea mediului are tendința de a salva economia, timpul și forța de muncă. Pragul recomandat de OMS privind ponderea depistării enterovirusului în mediul ambiant este

de peste 30% [208]. Studiile clinice demonstrează o pondere similară celei recomandate de OMS [209] în Marea Britanie [210] și în Canada [211]. Într-un studiu recent efectuat de Kissova și colegii săi privind supravegherea cazurilor de poliovirus în Republica Slovacă pe o perioadă de 56 de ani (1963-2019), au fost identificate 4881 (25 până la 37%) cazuri de EV, în 1062 fiind depistată prezența poliovirusului [198]. În cadrul studiului nostru au fost colectate 3509 de probe de ape reziduale, din care $36,08 \pm 0,81\%$ (1266) au fost pozitive la enterovirusuri, ponderea virusului Polio fiind de $11,91 \pm 0,55\%$.

Manasi M. [168] susține ipoteza că deși infecțiile cu EV sunt mai frecvente în țările în curs de dezvoltare, factori precum migrarea populației, climatul și caracteristicile punctelor de colectare pot influența diversitatea și tipul de virusuri din apele reziduale.

În probele de ape reziduale din Republica Moldova au prevalat agenți patogeni precum E-6, E-7, E-11 și E-30. În vecinătatea țării noastre, în România, circulă aceleași tipuri de enterovirusuri, cel mai frecvent fiind înregistrate tipurile CV-B5, E-6 și E-7, cărora le revin mai mult de două treimi (56/81) [212]. Un grup de cercetători au depistat și izolat din apele reziduale 13 tipuri de enterovirusuri dintre care ECHO 11 (32,7%) și ECHO 6 (37,1%) au predominat în mare parte, urmate de tipurile ECHO 4 (16,7%), proporțiile celorlalte tipuri variind între 0,3% și 3,7% din cazuri.

Rezultatele cercetărilor noastre au confirmat circulația EV pe teritoriul țării. Astfel, în perioada de observație, 848 ($24,17 \pm 0,72\%$) de probe de ape reziduale au fost pozitive la enterovirusuri, în 94 de cazuri ($2,68 \pm 0,27\%$) a fost izolat virusul E-11, în 39 de cazuri ($1,11 \pm 0,18\%$) – virusul ECHO 6. Au mai izolate virusurile E-7 și E-30 cu o pondere de $0,85 \pm 0,16\%$ și de $0,68 \pm 0,14\%$, respectiv.

Date similare a relatat Brinckman. În studiul său, preponderent au fost izolate enterovirusurile E-7, E-11, E-6, CV-B5 [213]. Principalul enterovirus izolat în provincia Henan din Turcia, în 2019, a fost ECHO 11 [150].

În strategia globală de eradicare a poliomielitei, supravegherea mediului a fost instituită la nivel mondial pentru a monitoriza poliovirusurile, enterovirusurile non-polio fiind izolate simultan din apele reziduale [214]. Analiza caracteristicilor de distribuție a tipurilor de enterovirus pe baza supravegherii mediului din 2013 până în 2021 în provincia Fujian din China a demonstrat prezența a 24 de tipuri de enterovirusuri, predominante fiind tipurile ECHO-11, ECHO-6, virusurile Coxsackie (CV-B3), CV-B5, ECHO-7 și ECHO-3 (37,65%, 20,96%, 11,50%, 8,87% și 8,87% 7,06%, respectiv) [215].

Supravegherea apelor reziduale a fost dezvoltată la începutul anilor 1960 pentru detectarea circulației poliovirusului (PV) în populație [216]. Pe măsură ce eradicarea

poliomielitei se apropie și cazurile clinice sunt în diminuare semnificativă, supravegherea mediului și informațiile privind circulația PV pot juca un rol important în înțelegerea circulației tăcute a PV din țările endemice [217]. În Federația Rusă, în împrejurimile Moscovei, în perioada 2004-2017, tulpinile de poliovirus au fost izolate în 43% din probele de ape reziduale [213].

Rezultatele investigațiilor virusologice efectuate în cadrul acestui studiu au confirmat prezența virusului Polio în $11,91 \pm 0,55\%$ din probe, iar a combinației Polio+EV în $6,10 \pm 0,40\%$. Nakamura și colegii au detectat prezența poliovirusului de tip 1 în 23 de probe de ape reziduale, de tip 2 – în 38 de probe și de tip 3 – în 22 de probe [218]. Într-un studiu efectuat în 2019, poliovirusurile au fost izolate în 45,8% din probele de ape reziduale, iar enterovirusurile non-polio – în 8,3% [219].

Imunizarea populației a avut o contribuție remarcabilă la sănătatea globală. Acoperirea globală de vaccinare s-a îmbunătățit considerabil, iar rata mortalității în rândul copiilor din cauza bolilor prevenibile prin vaccinare s-a redus semnificativ de la crearea și dezvoltarea programelor și a planurilor globale de imunizare începând cu anul 1974. Cu toate acestea, rămân provocări în adoptarea vaccinurilor care contribuie în continuare la apariția bolilor care pot fi prevenite prin vaccinare. Lecțiile învățate din eforturile de eradicare și de eliminare a bolilor precum poliomielita, rujeola și tetanosul sunt esențiale pentru îmbunătățirea în continuare a strategiilor globale de imunizare [220].

Deși Republica Moldova are toate pârghiile pentru asigurarea acoperirii vaccinale conform cerințelor PNI, situația privind acoperirea vaccinală contra poliomielitei cu vaccinul VPO la vârsta de un an și de șapte ani pe perioada 2002-2022 este caracterizată de tendința de diminuare. Unele teritorii din estul republicii raportează o acoperire vaccinală sub pragul critic de 85%. Reduceri semnificative statistic ale ratelor de acoperire vaccinală contra poliomielitei sunt relatate de 17 state din Brazilia. Una din cauze este refuzul sau întârzierea acceptării vaccinurilor puse la dispoziție de sistemul medical [221].

În prezent, la nivel național, majoritatea indicatorilor de supraveghere a PAF sunt menținuți la un nivel satisfăcător [222]. PAF este un sindrom caracterizat printr-o slăbiciune musculară difuză, acută, care se dezvoltă cu hipotonie și reflexe hipoactive profunde sau abolite [223]. Organizația Mondială a Sănătății definește PAF ca apariția bruscă a paraliziei/slăbiciunii în orice parte a corpului la un copil cu vârsta sub 15 ani [222], un indicator al eradicării poliomielitei [223].

Rata de detectare a cazurilor de PAF a crescut substanțial de-a lungul anilor [224]. Pe teritoriul Republicii Moldova, pe parcursul anilor 2002-2022, au fost raportate și înregistrate 136

de cazuri de PAF. Conform datelor înregistrate de noi, rata cazurilor de PAF la copii pentru această perioadă a fost în limitele 0,3-2,3 ‰.

Analiza epidemiologică efectuată în Kenya pentru perioada 2016-2018 a demonstrat prezența a 1706 cazuri de PAF și niciunul nu a fost confirmat ca poliomielită sălbatică, iar 23 (1,35%) de cazuri au fost clasificate ca fiind compatibile cu poliomielita. Rata medie a PAF în timpul acestei perioade a fost de 2,87/100 000 de copii sub 15 ani [224].

Momen & Shakurnia, pe o perioadă de cinci ani, au raportat 137 de cazuri de PAF (rata de incidență fiind de 2,21 la 100 000 de copii <15 ani) [225].

Supravegherea retrospectivă a ratei PAF din statul Sokoto, între anii 2012-2019, a scos în evidență oscilația acesteia de la 9,1 până la 23,5% la 100 000 de copii sub 15 ani [226].

Masa-Calles și colegii au notificat 678 de cazuri de PAF între anii 1998- 2015. Numărul anual de cazuri de PAF raportate a variat de la 51 (în 2001) până la 21 (în 2009). Rata de detectare a PAF la populația sub 15 ani a scăzut în perioada dată de la 0,78 cazuri de PAF/100 000 de populație în 1998 până la 0,45/100 000 de populație în 2015; rata medie de detectare a PAF constituind 0,58 /100 000 [186].

Tegegne și coaut. [227] la fel relatează o îmbunătățire a ratei de detectare a PAF de la 2,6/100 000 de copii <15 ani în 2005 până la 3,1 în 2015.

Vârsta reflectă țintirea specifică în supravegherea cazurilor de PAF, constituind tot odată și un factor de risc pentru poliomielită, în absența imunizării, incidența poliomielitei scade odată cu vârsta [228]. În studiul nostru, vârsta sub 5 ani se asociază cu cele mai multe cazuri de paralizie acută flască (89,7% din numărul total de cazuri înregistrate).

În China, în 2022, rata de decelare a PAF a fost de 84,62% la copiii sub șapte ani [150]. În studiul efectuat de Tesfaye și coaut, copiii sub 5 ani cu PAF au reprezentat o rată de 63,6% [224].

În Regatul Unit, proporția cazurilor de PAF a fost similară la ambele genuri [229]. YANG și coaut. au menționat o diferență semnificativă statistic în rata PAF în funcție de gen ($p>0,05$) [150]. Deci, am putea concluziona că datele relatate de noi corespund celor înregistrate la nivel global.

În Etiopia, raportul dintre persoanele cu PAF în funcție de gen a fost de 1,5:1 [230]. Într-un alt studiu acest raport a constituit 2,07:1 [150]. În studiul nostru, persoanele de gen masculin depistate cu paralizie acută flască au constituit 52,94%, iar cele de gen feminin - 47,06%, fără o diferență semnificativă statistic ($p>0,05$). Cercetări similare efectuate de Ivanildo P. Sousa Jr. au stabilit incidența PAF pe gen cu valori apropiate de cele înregistrate în studiul nostru, raportul fiind de 55% versus 45% [147]. Rezultate apropiate au fost obținute și în alte studii efectuate în

țările de pe continentul african. De exemplu, în Ghana, ponderea cazurilor de PAF la persoanele de gen masculin a fost de 55,8%, iar în Africa de Sud de 54,3% [147].

La examinarea cazurilor de PAF s-a constatat că deși Republica Moldova dispune de vaccinare gratuită, opt copii sau 5,88% din cei analizați nu sunt vaccinați contra poliomielitei, fiind expuși riscului de a contracta această infecție. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei a fost evaluată și de către Tegegne & Mersha [227], care a constatat că 4,9% dintre copii nu au primit nici o doză de vaccin contra poliomielitei.

În Republica Moldova, diagnosticul final de PAF stabilit în perioada 2002-2022 a inclus 36 de cazuri (26,47%) neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau urmare a intoxicațiilor (toxicoze mușcături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau cu pesticide); în 22 de cazuri (16,18%) – neuropatie traumatică; în 24 de cazuri (17,65%) s-a stabilit diagnosticul de poliradiculopatie/sindrom Gulian-Barre/Landry.

În calitate de sprijin în clasificarea cazurilor de PAF, Hennessey et al. au propus o definiție de supraveghere pentru PAF pe baza unui document tehnic al Organizației Mondiale a Sănătății [231]. Într-un studiu efectuat în provincia Hormozga din Iran, cea mai frecventă cauză a paraliziei acute flasce s-a dovedit a fi sindromul Guillain-Barre (37,2%) [232]. Datele studiului nostru sunt în concordanță cu studiul efectuat în Sudan (2020) care clasează neuropatia traumatică drept a doua cauză a diagnosticului de PAF [233]. Este de menționat faptul că în Republica Moldova nu au fost raportate cazuri de poliovirus sălbatic, fapt confirmat și de alte studii [234, 235].

Supravegherea mediului este o abordare importantă pentru monitorizarea virusurilor circulante, inclusiv a poliovirusurilor (PV) și a enterovirusurilor non-polio (NPEV) [215]. Reieșind din această constatare, monitorizarea apelor reziduale poate fi o parte importantă a supravegherii enterovirusurilor [94].

Pentru a nu admite răspândirea enterovirusului din mediul ambiant în populație, Kroiss și coaut. au evaluat corelația dintre nivelul de acoperire vaccinală a populației din Afganistan și din Pakistan, coeficientul de corelație indicând o relație pozitivă în Afganistan (indicatorul Spearman = 0,53, CI 95% [0,17, 0,80]) [236].

Pentru unele tipuri de enterovirus non-polio (de exemplu, E-6) a existat o corelație bună între detectarea virusurilor în apele reziduale și incidența cazurilor clinice într-un anumit an [94]. În studiul nostru, coeficienții de corelație pentru virusurile ECHO E-6 E-11, E-12, și E-30 în populație și în mediul ambiant au fost pozitivi.

Concluzie. Cercetarea noastră documentează pe perioada de observație prezența și circulația virusurilor ECHO 6, 7, 11, 30 și a virusurilor Coxsackie B1-6 atât la nivelul populației

Republicii Moldova, cât și în mediul ambiant. Datele prezentate cu privire la circulația poliovirusului în populație și în mediul ambiant demonstrează necesitatea susținerii vaccinării copiilor contra poliomielitei și intensificarea măsurilor de informare care ar ridica nivelul de conștientizare al populației privind vaccinarea contra poliomielitei. Trecerea de la vaccinul VPO la vaccinul VPI este o măsură profilactică semnificativă privind supravegherea poliovirusurilor.

CONCLUZII GENERALE

1. În Republica Moldova, morbiditatea prin infecția enterovirală în perioada 2003-2022, prezintă variații semnificative, cu o ciclicitate de doi-cinci ani, episoade eruptive fiind înregistrate în 2008, 2010, 2014, 2016 și 2019, 2022. Incidența infecției enterovirale se caracterizează printr-o tendință ascendentă cu implicarea activă a populației de copii. Procesul epidemic al IEV prezintă o intensitate mai mare în mediul urban, în special în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 0-6 ani.
2. Rezultatele investigațiilor virusologice prelevate din populația umană pe o perioadă îndelungată (anii 2002-2022) au demonstrat schimbări evolutive ale enterovirusurilor circulante. Preponderent au fost izolate virusurile Coxsackie B1-6 și enterovirusul ECHO-30. Utilizarea metodelor PCR a permis determinarea tipului poliovirusului circulant, a modificărilor evolutive și a originii acestuia.
3. În republică, circulația enterovirusurilor în mediul ambiant este semnificativă, acestea fiind izolate în 36,1% din probele de ape reziduale cercetate. Cel mai frecvent au fost izolate: virusul Polio, virusurile Coxsackie și ECHO, și amestecurile Polio+EV, cu variații semnificative în plan teritorial, cu o frecvență predominantă în zona Centru și mun. Chișinău.
4. În ultimele două decenii, diferențierea intratipică a poliovirusurilor în Republica Moldova a suferit modificări considerabile ca urmare a scăderii semnificative a ponderii tulpinii P2 și a creșterii ponderii tulpinii P1, de la 14,78% până la 36,36%, frecvența medie pe toată durata observației fiind de 18,99%.
5. În Republica Moldova, acoperirea vaccinală a copiilor de șapte ani a rămas, în linii generale, în limitele stabilite de Programul Național de Imunizări, variind în perioada analizată între 99,3% și 95,8%, cu unele variații pe ani.
6. Supravegherea paraliziei acute flasce este un obiectiv în planul de strategie al inițiativei eradicării polio globale. Rata cazurilor de PAF pentru perioada de observație a fost în limitele a 0,3-2,3 cazuri la 100 000 de copii. Toate tulpinile poliovirale au origine vaccinală. Se atestă o pondere de 5,9% a copiilor care nu sunt vaccinați contra poliomielitei. Datele relatate denotă necesitatea vaccinării copiilor contra poliomielitei.

RECOMANDĂRI PRACTICE

Recomandări pentru Ministerul Sănătății

1. Dezvoltarea politicilor de sănătate publică, în conformitate cu Inițiativa globală de eradicare a poliomielitei, și menținerea statutului de țară liberă de poliomielită prin perfecționarea continuă și implementarea noilor strategii de management al sistemului de monitorizare a circulației EV în populație și în mediul ambiant.
2. Ajustarea Programului Național de Imunizări în raport cu nivelul riscului de import a poliomielitei în țară. Asigurarea țării cu vaccin poliomielitice pentru menținerea pături imune a populației țintă.
3. Susținerea financiară pentru fortificarea capacităților Laboratorului virusologic din cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, inclusiv cu resurse umane. Alocarea de resurse suplimentare pentru monitorizarea constantă a prezenței enterovirusurilor și a poliovirusurilor în apele reziduale, în special în zonele cu risc sporit.
4. Dezvoltarea sistemului informațional integrat și implementarea mecanismului de comunicare între instituțiile sectorului de sănătate pentru fortificarea supravegherii epidemiologice a IEV care va permite: a) identificarea factoriilor de risc și monitorizarea tendințelor de creștere a morbidității prin IEV; b) estimarea circulației EV în populația umană și în mediul ambiant; c) estimarea riscului de dezvoltare a erupțiilor epidemice provocate de enterovirusurile circulante în mediul ambiant.

Recomandări pentru Agenția Națională pentru Sănătate Publică

1. Identificarea rapidă a cazurilor de poliomielită și aplicarea măsurilor de răspuns rapid și coordonat, conform reglementărilor Regulamentului Sanitar Internațional (2005). Adaptarea măsurilor la specificul epidemiologic național pentru a preveni reapariția poliomielitei și răspândirea acesteia.
2. Intensificarea supravegherii epidemiologice a cazurilor de PAF, inclusiv prin supravegherea activă a cazurilor de poliomielită, pentru prevenirea răspândirii bolii și protejarea sănătății publice.
3. Investigarea, izolarea și diferențierea intratipică permanentă a probelor biologice colectate de la migranți, pentru a preveni răspândirea bolii pe teritoriul republicii.
4. Elaborarea materialelor informative pentru promovarea sănătății și a educației pentru sănătate. Realizarea activităților de informare, de educare, de comunicare privind IEV și măsurile de prevenire în rândul populației, inclusiv informarea populației despre riscurile asociate utilizării apei reziduale în agricultură și în alte activități.

5. În zonele cu concentrare a cazurilor de IEV, precum zona Centru a Republicii Moldova, se recomandă furnizarea de materiale informative în instituțiile preșcolare și școlare pentru a crește gradul de conștientizare și de cunoaștere a riscurilor.
6. Menținerea nivelului înalt al vaccinării (95%) cu vaccin poliomieltic a populației țintă.
7. Instruirea specialiștilor de sănătate publică privind evaluarea continuă a indicatorilor de supraveghere și de monitorizare. Realizarea prognozelor pentru asigurarea planificării, implementării, monitorizării și evaluării strategiilor, politicilor, programelor și planurilor privind IEV.
8. Actualizarea continuă a Planului național de acțiuni pentru menținerea statutului de țară liberă de poliomieltă, în contextul realizării obiectivului global al OMS de eradicare a poliomielitei pentru anii 2022-2026.
9. Intensificarea supravegherii apei reziduale în contextul poliomielitei în diferite regiuni ale țării, în special în zonele cu rate majore de izolare.
10. Asigurarea laboratorului de referință cu teste și consumabile necesare pentru izolarea enterovirusurilor, având în vedere prezența lor în mediul ambiant, și monitorizarea constantă a poliovirusurilor pentru a determina eventualele reapariții sau schimbări în circulația lor.

Recomandări pentru instituțiile medico-sanitare publice

1. Colectarea probelor de mase fecale pentru izolarea și diferențierea enterovirusurilor.
2. Informarea pacienților despre importanța igienei personale în prevenirea infecției enterovirale. Includerea recomandărilor specifice despre regulile de igienă a mâinilor, asigurarea cu apă potabilă de calitate, dezinfectarea suprafețelor și evitarea contactului cu persoanele bolnave.
3. Fortificarea capacităților sistemului de sănătate pentru control și răspuns coordonat în timp util în caz de izolare a enterovirusului.
4. Organizarea și desfășurarea campaniilor de testare la enterovirusuri în rândul copiilor cu risc major.

Recomandări pentru USMF „Nicolae Testemițanu”

1. Fortificarea resurselor umane prin cursuri de educație medicală continuă.
2. Elaborarea materialelor informaționale privind prevenirea IEV (asigurarea cu apă potabilă de calitate și respectarea cerințelor de igienă personală).
3. Conlucrarea cu specialiștii din sănătate publică în vederea reînnoirii bazei legale și a documentației de rigoare cu privire la supravegherea IEV.

BIBLIOGRAFIE

1. Chen, B.-S., Lee, H.-C., Lee, K.-M., Gong, Y.-N., & Shih, S.-R. (2020). Enterovirus and encephalitis. *Frontiers in microbiology*, 11, 261.
2. Brouwer, L., Moreni, G., Wolthers, K. C., & Pajkrt, D. (2021). World-Wide Prevalence and Genotype Distribution of Enteroviruses. *Viruses*, 13(3), 434.
3. Nina Tinta, V. G., **Mariana Apostol**, Liudmila Râbac, Oxana Constantinova. (2014). Circulația enterovirusurilor în populație și factorii de mediu din municipiul Chișinău în anii 2008-2013. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2014; 6(57), pag. 78-80. ISSN 1729-8687.4.
4. **M. Apostol**, V. G., A. Melnic, C. Spânu. (2010). Imunitatea populațională la poliomielită evaluată în anii 2007 – 2008. Materialele congresului VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova, 23 -24 octombrie, Chișinău: *Gunivas*, vol.2, pag. 206 – 208. ISBN 978-9975-908-81-8.
5. V. Prisacari, (2015). *Epidemiologia specială*. Chișinău, 411 p. ISBN 978-9975-58-064-9.
6. Tomatis Souverbielle, C., Erdem, G., & Sánchez, P. J. (2023). Update on nonpolio enterovirus and parechovirus infections in neonates and young infants. *Current Opinion in Pediatrics*, 35(3).
7. Constantin CIUFESCU, D. P. (28 mai 2010). „Foaia de parcurs” a eradicării globale a poliomielitei. *Săptămînal al personalului medico-sanitar (Viața medicală)*, Numărul 21 (1063).
8. Cernescu, C. (2000). *Virusologie medicală*. București, 136p.
9. Гидирим В, Спыну К, **Апостол М.** (2007). Надзор за энтеровирусной инфекцией в Республике Молдова. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. Москва, номер 4, стр. 117.
10. World Health Organization. (30-31 may, 2013). Report of the 27th Meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication. Копенгаген, Дания, 46. [citat 15.09.2021]. Disponibil: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/poliomyelitis/publications/2013report-of-the-27th-meeting-of-the-european-regional-certification-commission-for-poliomyelitis-eradication>.
11. McGill, F., Griffiths, M. J., Bonnett, L. J., Geretti, A. M., Michael, B. D., Beeching, N. J., . Mutton, K. J. (2018). Incidence, aetiology, and sequelae of viral meningitis in UK adults: a multicentre prospective observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 18(9), 992-1003.
12. Omland, L. H., Holm-Hansen, C., Lebech, A.-M., Dessau, R. B., Bodilsen, J., Andersen, N. S., . . . Obel, N. (2020). Long-Term Survival, Health, Social Functioning, and Education in Patients With an Enterovirus Central Nervous System Infection, Denmark, 1997–2016. *J Infect Dis*, 222(4), 619-627. doi:10.1093/infdis/jiaa151.
13. Fischer, T. K., Simmonds, P., & Harvala, H. (2022). The importance of enterovirus surveillance in a post-polio world. *The Lancet Infectious Diseases*, 22(1), e35-e40. doi:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30852-5.
14. Daniela PIȚIGOI, C. C. (2010). Cronologia eradicării poliomielitei în România, *Săptămînal al personalului medico-sanitar*. *Viața medicală*, 32 (1178).

15. Ittefaq, M., Baines, A., Abwao, M., Shah, S. F. A., & Ramzan, T. (2021). "Does Pakistan still have polio cases?": Exploring discussions on polio and polio vaccine in online news comments in Pakistan. *Vaccine*, 39(3), 480-486. doi:<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.12.03917>.
16. Fifteen years of acute flaccid paralysis surveillance in Hong Kong: findings from 1997 to 2011. (2014). *J Paediatr Child Health*, 50(7), 545-552. doi:10.1111/jpc.12492.
17. **Apostol, M.**, Caracteristica circulației a enterovirusurilor în perioada post-certificare a poliomielitei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2017. 53(1): p. 169-172.
18. L. Țurcan, V. G., A. Melnic, **M. Apostol**. (2013). Supravegherea epidemiologică și de laborator a cazurilor de paralizie acută în menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită. *Curierul medical*, 5(56), pag. 138-140. ISSN 1875-0666.19. Nokleby, H., et al., Protection against poliomyelitis in Europe. *Eurosurveillance*, 2010. 15(17): p. 19556.
19. Nokleby, H., De Carvalho Gomes, H., Johansen, K., & Kreidl, P. (2010). Protection against poliomyelitis in Europe. *Eurosurveillance*, 15(17), 19556. doi:<https://doi.org/10.2807/ese.15.17.19556-en>.
20. Anis, E., Kopel, E., Singer, S. R., Kaliner, E., Moerman, L., Moran-Gilad, J., . . . Grotto, I. (2013). Insidious reintroduction of wild poliovirus into Israel, 2013. *Eurosurveillance*, 18(38), 20586. doi:<https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES2013.18.38.20586>.
21. Melnic, V. B., L. Turcan, N. Furtuna (Octombrie 2013). Rezultatele și perspectivele realizării Programului Național de Imunizări în Republica Moldova. *Curierul medical*, 56, Nr. 5, pag. 130-133.
22. Programul Național de Imunizări (PNI) pentru anii 2023-2027 (2023). În *Monitorul Oficial* Nr. 168-169 art. 368.
23. W. Atkinson, J. H., L McIntyre, S Wolfe(eds.) (2009). "Poliomyelitis". *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases (The Pink Book)*. *Washington DC: Public Health Foundation.*, 11th ed., pp. 231–244.
24. *Медицинская Вирусология, О Работе Проблемной Комиссии "Полиомиелит И Другие Энтеровирусные Инфекции"* (2014). Москва Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумаков.
25. В. Б. Сейбиль, Л. П. М. (2014). Малышкина Проблема ликвидации полиомиелита как инфекции требует иного решения. *Медицинская Вирусология*, pp. стр. 30-36.
26. mondiale de la Santé, O., & Organization, W. H. (2022). Progress towards poliomyelitis eradication—Pakistan, January 2021–July 2022—Progrès accomplis vers l'éradication de la poliomyélite: Pakistan, janvier 2021-juillet 2022. *Weekly Epidemiological Record= Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 97(42), 525-531.
27. World Health Organization. (4 July 2022). Poliomyelitis. [citat28.08.2022]. Disponibil: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/poliomyelitis>.
28. Bădițoiu, E. D. P. L. M., Anghel, M., & Laitin, S. M. D. (2019). *Epidemiologie Practică pentru studenți și rezidenți*, Ediția a IV-a, revizuită și adăugită, Timișoara, Editura "Victor Babeș", 153p., ISBN: 978-606-786-135-8.
29. World Health Organization (2023). Special report on the 36th meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication: Copenhagen, Denmark,

- 19–20 October 2022: twenty years of polio-free status in the WHO European Region. WHO/EURO:2023-6967-46733-68044. 37p.
30. Modlin, J.F., A.S. Bandyopadhyay, and R. Sutter, Immunization Against Poliomyelitis and the Challenges to Worldwide Poliomyelitis Eradication. *The Journal of Infectious Diseases*, 2021. 224(Supplement_4): p. S398-S404.
 31. Victoria Ghidirim, **Mariana A.**, I. Spînu, C. Spînu (2010). Dinamica morbidității prin infecția enterovirală în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe medicale*. Chișinău, nr 5 (28), p 17-21. ISSN 1857-0011.
 32. World Health Organization. Regional Office for Europe (2022). 35th meeting of the European Regional Certification Commission for Poliomyelitis Eradication: 6–7 September 2021: virtual meeting hosted in Copenhagen, Denmark. WHO/EURO:2022-5197-44961-64000.
 33. **Apostol, M.** (2019). Semnificația epidemiologică a circulației enterovirusurilor în perioada de după eliminarea poliomielitei. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină, Materialele Congresului al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar cu participare internațională*. 24-25 octombrie 2019; 4(82), pag. 265-271.
 34. Thompson, K. M., & Kalkowska, D. A. (2020). Review of poliovirus modeling performed from 2000 to 2019 to support global polio eradication. *Expert Review of Vaccines*, 19(7), 661-686. doi:10.1080/14760584.2020.1791093.
 35. Pons-Salort, M., Parker, E. P., & Grassly, N. C. (2015). The epidemiology of non-polio enteroviruses: recent advances and outstanding questions. *Curr Opin Infect Dis*, 28(5), 479-487. doi:10.1097/qco.000000000000187.
 36. Shabani, A., Makvandi, M., Samarbafzadeh, A., Teimoori, A., Rasti, M., Karami, C., . . . Angali, K. A. (2018). Echovirus 30 and coxsackievirus A9 infection among young neonates with sepsis in Iran. *Iran J Microbiol*, 10(4), 258-265.
 37. Ho, B.-C., Yang, P.-C., & Yu, S.-L. (2016). MicroRNA and Pathogenesis of Enterovirus Infection. *Viruses*, 8(1), 11. doi:10.3390/v8010011.
 38. Romanenkova, N., Golitsyna, L., Nguyen, T., Ponomareva, N., Leonov, A., Kanaeva, O., . . . Luong, M. (2021). Epidemiological and etiological aspects of enterovirus infection in Russia and Vietnam. *Инфекция и иммунитет*, 11(5), 905-916.
 39. Janes, V. A., Minnaar, R., Koen, G., van Eijk, H., Dijkman-de Haan, K., Pajkrt, D., . . . Benschop, K. S. (2014). Presence of human non-polio enterovirus and parechovirus genotypes in an Amsterdam hospital in 2007 to 2011 compared to national and international published surveillance data: a comprehensive review. *Euro Surveill*, 19(46). doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.46.20964.
 40. Centers for Disease, C., Prevention, & World Health Organization. Regional Office for, E. (2015). Enterovirus surveillance guidelines: guidelines for enterovirus surveillance in support of the Polio Eradication Initiative. *Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe*. Disponibil: <https://iris.who.int/handle/10665/344375?&locale-attribute=ru>.
 41. Tao, Z., Wang, H., Liu, Y., Li, Y., Jiang, P., Liu, G., . . . Song, L. (2014). Non-polio enteroviruses from acute flaccid paralysis surveillance in Shandong Province, China, 1988-2013. *Scientific reports*, 4, 6167-6167. doi:10.1038/srep06167.

42. Zhu, R., Cheng, T., Yin, Z., Liu, D., Xu, L., Li, Y., . . . Xia, N. (2018). Serological survey of neutralizing antibodies to eight major enteroviruses among healthy population. *Emerging microbes & infections*, 7(1), 2-2. doi:10.1038/s41426-017-0003-z.
43. Dunn, J. J. (2016). Enteroviruses and Parechoviruses. *Microbiology spectrum*, 4(3), doi:10.1128/microbiolspec.DMIH2-0006-2015.
44. de Crom, S. C. M., Rossen, J. W. A., de Moor, R. A., Veldkamp, E. J. M., van Furth, A. M., & Obihara, C. C. (2016b). Prospective assessment of clinical symptoms associated with enterovirus and parechovirus genotypes in a multicenter study in Dutch children. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 77, 15-20. doi:10.1016/j.jcv.2016.01.014.
45. Cabrerizo, M., Díaz-Cerio, M., Muñoz-Almagro, C., Rabella, N., Tarragó, D., Romero-Gómez, M. P., . . . Trallero, G. (2016). Molecular epidemiology of enterovirus and parechovirus infections according to patient age over a 4-year period in Spain: EV and HPeV infections, *Spain* (Vol. 89).
46. Korukluoglu, G., Ozdemirer, U., Bayrakdar, F., Unal, Z., Cosgun, Y., Atak, T., . . . Kara, F. (2021). Detection of non-polio and polio enteroviruses in Acute Flaccid Paralysis surveillance in Turkey. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 68(2), 92-98. doi:https://doi.org/10.1556/030.2021.01353.
47. Tao, Z., Wang, Z., Lin, X., Wang, S., Wang, H., Yoshida, H., . . . Song, Y. (2016). One-year Survey of human enteroviruses from sewage and the factors affecting virus adsorption to the suspended solids (Vol. 6).
48. Khetsuriani, N., Lamonte-Fowlkes, A., Oberst, S., & Pallansch, M. A. (2006). Enterovirus surveillance--United States, 1970-2005. *MMWR Surveill Summ*, 55(8), 1-20.
49. Lee, H.-Y., Chen, C.-J., Huang, Y.-C., Li, W.-C., Chiu, C.-H., Huang, C.-G., . . . Lin, T.-Y. (2010). Clinical features of echovirus 6 and 9 infections in children. *Journal of clinical virology*, 49(3), 175-179.
50. Mao, N., Zhao, L., Zhu, Z., Chen, X., Zhou, S., Zhang, Y., . . . Xu, W. (2010). An aseptic meningitis outbreak caused by echovirus 6 in Anhui province, *China*. *J Med Virol*, 82(3), 441-445. doi:10.1002/jmv.21707
51. Chomel, J. J., Antona, D., Thouvenot, D., & Lina, B. (2003). Three ECHOvirus serotypes responsible for outbreak of aseptic meningitis in Rhone-Alpes region, France. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 22(3), 191-193. doi:10.1007/s10096-003-0896-4.
52. Chien, Y.-S., Luo, S.-T., Tsao, K.-C., Huang, Y.-C., Chung, W.-Y., Liao, Y.-C., . . . Lee, M.-S. (2019). Genomic analysis of serologically untypable human enteroviruses in Taiwan. *Journal of biomedical science*, 26(1), 49-49. doi:10.1186/s12929-019-0541-x
53. Sun, H., Huang, X., Lin, K., Huang, K., Chu, J., Yang, Z., & Ma, S. (2017). Molecular evolution of two asymptomatic echovirus 6 strains that constitute a novel branch of recently epidemic echovirus 6 in China. *Virology Journal*, 14(1), 140. doi:10.1186/s12985-017-0809-2.
54. Papa, A., Skoura, L., Dumaidi, K., Spiliopoulou, A., Antoniadis, A., & Frantzidou, F. (2009). Molecular epidemiology of Echovirus 6 in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 28(6), 683-687. doi:10.1007/s10096-008-0685-1
55. Wiczorek, M., Krzysztozek, A., Ciacka, A., & Figas, A. (2017). Molecular characterization of environmental and clinical echovirus 6 isolates from Poland, 2006-2014. *J Med Virol*, 89(5), 936-940. doi:10.1002/jmv.24709.

56. Li, Y. Y., Lu, J., Wang, X. Z., Yang, Y. Y., Fei, J., Zhang, L. P., . . . Zuo, Y. (2017). [Genotype distribution of human enteroviruses isolated from swage in Shanghai during year 2013-2014]. *Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine]*, 51(2), 154-159. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-9624.2017.02.011.
57. Su, T., Zhou, Y., Zhu, Y., Liu, Z., Yang, F., Yang, S., . . . Ma, S. (2015). Molecular characterization of a new human echovirus 11 isolate associated with severe hand, foot and mouth disease in Yunnan, China, in 2010. *Archives of Virology*, 160. doi:10.1007/s00705-015-2496-x.
58. Wang, C., Yang, R., Yang, F., Han, Y., Ren, Y., Xiong, X., . . . Qiu, Y. (2022). Echovirus 11 infection induces pyroptotic cell death by facilitating NLRP3 inflammasome activation. *PLoS Pathogens*, 18(8), e1010787.
59. Hsu, C.-Y., Shen, Y.-H., Wang, E.-T., Chou, Y.-M., & Yang, C.-H. (2019). Response and Control Measures for Enterovirus Echo 11 Infections in Neonates, 2018. *Epidemiology Bulletin*, 35(8), 44-44.
60. Xiao, H., Guan, D., Chen, R., Chen, P., Monagin, C., Li, W., . . . Ke, C. (2013). Molecular characterization of echovirus 30-associated outbreak of aseptic meningitis in Guangdong in 2012. *Virology journal*, 10, 263-263. doi:10.1186/1743-422X-10-263.
61. Akiyoshi, K., Nakagawa, N., & Suga, T. (2007). An outbreak of aseptic meningitis in a nursery school caused by echovirus type 30 in Kobe, Japan. *Jpn J Infect Dis*, 60(1), 66-68.
62. Mirand, A., Henquell, C., Archimbaud, C., Peigue-Lafeuille, H., & Bailly, J. L. (2007). Emergence of recent echovirus 30 lineages is marked by serial genetic recombination events. *J Gen Virol*, 88(Pt 1), 166-176. doi:10.1099/vir.0.82146-0.
63. Oberste, M. S., Maher, K., Kennett, M. L., Campbell, J. J., Carpenter, M. S., Schnurr, D., & Pallansch, M. A. (1999). Molecular epidemiology and genetic diversity of echovirus type 30 (E30): genotypes correlate with temporal dynamics of E30 isolation. *J Clin Microbiol*, 37(12), 3928-3933.
64. Zhao, Y. N., Perlin, D. S., Park, S., Jiang, R. J., Chen, L., Chen, Y., . . . Jiang, Q. W. (2006). FDJS03 isolates causing an outbreak of aseptic meningitis in China that evolved from a distinct Echovirus 30 lineage imported from countries of the Commonwealth of Independent States. *Journal of clinical microbiology*, 44(11), 4142-4148. doi:10.1128/JCM.01049-06.
65. Xiao, H., Guan, D., Chen, R., Chen, P., Monagin, C., Li, W., . . . Ke, C. (2013). Molecular characterization of echovirus 30-associated outbreak of aseptic meningitis in Guangdong in 2012. *Virology journal*, 10, 263-263. doi:10.1186/1743-422X-10-263.
66. Holmes, C. W., Koo, S. S., Osman, H., Wilson, S., Xerry, J., Gallimore, C. I., . . . Tang, J. W. (2016). Predominance of enterovirus B and echovirus 30 as cause of viral meningitis in a UK population. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 81, 90-93. doi:10.1016/j.jcv.2016.06.007.
67. Croker, C., Civen, R., Keough, K., Ngo, V., Marutani, A., & Schwartz, B. (2015). Aseptic meningitis outbreak associated with echovirus 30 among high school football players--Los Angeles County, California, 2014. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 63(51), 1228.
68. Milia, M. G., Cerutti, F., Gregori, G., Burdino, E., Allice, T., Ruggiero, T., . . . Ghisetti, V. (2013). Recent outbreak of aseptic meningitis in Italy due to Echovirus 30 and phylogenetic relationship with other European circulating strains. *Journal of clinical*

virology: *the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 58(3), 579-583. doi:10.1016/j.jcv.2013.08.023.

69. Lu, J., Zheng, H., Guo, X., Zhang, Y., Li, H., Liu, L., . . . Ke, C. (2015). Elucidation of echovirus 30's origin and transmission during the 2012 aseptic meningitis outbreak in Guangdong, China, through continuing environmental surveillance. *Applied and environmental microbiology*, 81(7), 2311-2319. doi:10.1128/AEM.03200-14.
70. Savolainen, C., Hovi, T., & Mulders, M. N. (2001). Molecular epidemiology of echovirus 30 in Europe: succession of dominant sublineages within a single major genotype. *Arch Virol*, 146(3), 521-537.
71. Zhao, Y. N., Jiang, Q. W., Jiang, R. J., Chen, L., & Perlin, D. S. (2005). Echovirus 30, Jiangsu Province, China. *Emerging infectious diseases*, 11(4), 562-567. doi:10.3201/eid1104.040995.
72. dos Santos, G. P., da Costa, E. V., Tavares, F. N., da Costa, L. J., & da Silva, E. E. (2011). Genetic diversity of Echovirus 30 involved in aseptic meningitis cases in Brazil (1998-2008). *J Med Virol*, 83(12), 2164-2171. doi:10.1002/jmv.22235.
73. Mistchenko, A. S., Viegas, M., Latta, M. P., & Barrero, P. R. (2006). Molecular and epidemiologic analysis of enterovirus B neurological infection in Argentine children. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 37(4), 293-299. doi:10.1016/j.jcv.2006.08.009.
74. Kim, H.-J., Kang, B., Hwang, S., Hong, J., Kim, K., & Cheon, D.-S. (2012). Epidemics of viral meningitis caused by echovirus 6 and 30 in Korea in 2008. *Virology Journal*, 9, 38-38. doi:10.1186/1743-422X-9-38.
75. Shabani, A., Makvandi, M., Samarbafzadeh, A., Teimoori, A., Rasti, M., Karami, C., . . . Angali, K. A. (2018). Echovirus 30 and coxsackievirus A9 infection among young neonates with sepsis in Iran. *Iran J Microbiol*, 10(4), 258-265.
76. Bubba, L., Broberg, E. K., Jasir, A., Simmonds, P., Harvala, H., Redlberger-Fritz, M., . . . Cottrell, S. (2020). Circulation of non-polio enteroviruses in 24 EU and EEA countries between 2015 and 2017: a retrospective surveillance study. *The Lancet Infectious Diseases*, 20(3), 350-361. doi:https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30566-3.
77. Broberg, E. K., Simone, B., Jansa, J., & The Eu/Eea Member State, C. (2018). Upsurge in echovirus 30 detections in five EU/EEA countries, April to September, 2018. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23(44), 1800537. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.44.1800537.
78. Cosic, G., Duric, P., Milosevic, V., Dekic, J., Canak, G., & Turkulov, V. (2010). Ongoing outbreak of aseptic meningitis associated with echovirus type 30 in the City of Novi Sad, Autonomous Province of Vojvodina, Serbia, June - July 2010. *Euro Surveill*, 15(32).
79. Rice, S. K., Heintz, R. E., Thornton, L. L., & Opal, S. M. (1995). Clinical characteristics, management strategies, and cost implications of a statewide outbreak of enterovirus meningitis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 20(4), 931-937. doi:10.1093/clinids/20.4.931.
80. Hietanen, E., Smura, T., Hakanen, M., Chansaenroj, J., Merilahti, P., Nevalainen, J., . . . Susi, P. (2018). Genome Sequences of RIGVIR Oncolytic Virotherapy Virus and Five Other Echovirus 7 Isolates. *Genome announcements*, 6(17), e00317-00318. doi:10.1128/genomeA.00317-18.

81. Jacques, J., Moret, H., Minette, D., Leveque, N., Jovenin, N., Deslee, G., . . . Andreoletti, L. (2008). Epidemiological, molecular, and clinical features of enterovirus respiratory infections in French children between 1999 and 2005. *J Clin Microbiol*, 46(1), 206-213. doi:10.1128/jcm.01414-07.
82. Blomqvist, S., Paananen, A., Savolainen-Kopra, C., Hovi, T., & Roivainen, M. (2008). Eight years of experience with molecular identification of human enteroviruses. *J Clin Microbiol*, 46(7), 2410-2413. doi:10.1128/jcm.00313-08.
83. Benschop, K. S. M., van der Avoort, H. G., Jusic, E., Vennema, H., van Binnendijk, R., & Duizer, E. (2017). Polio and Measles Down the Drain: Environmental Enterovirus Surveillance in the Netherlands, 2005 to 2015. *Appl Environ Microbiol*, 83(13). doi:10.1128/aem.00558-17.
84. Yla-Pelto, J., Tripathi, L., & Susi, P. (2016). Therapeutic Use of Native and Recombinant Enteroviruses. *Viruses*, 8(3), 57. doi:10.3390/v8030057.
85. Alberts, P., Olmane, E., Brokane, L., Krastina, Z., Romanovska, M., Kupcs, K., . . . Venskus, D. (2016). Long-term treatment with the oncolytic ECHO-7 virus Rigvir of a melanoma stage IV M1c patient, a small cell lung cancer stage IIIA patient, and a histiocytic sarcoma stage IV patient-three case reports. *Apmis*, 124(10), 896-904. doi:10.1111/apm.12576.
86. Liu, H., & Luo, H. (2021). Development of Group B Coxsackievirus as an Oncolytic Virus: Opportunities and Challenges. *Viruses*, 13(6), 1082.
87. Valestra, P. K., Fornos, S. H., Gian, J., & Cunha, B. A. (2016). Coxsackie B5 infection in an adult with fever, truncal rash, diarrhea and splenomegaly with highly elevated ferritin levels. *IDCases*, 6, 14-16. doi:10.1016/j.idcr.2016.08.006.
88. Whitton, J. L. (2002). Immunopathology during coxsackievirus infection. *Springer Seminars in Immunopathology*, 24(2), 201-213. doi:10.1007/s00281-002-0100-4
89. World Health Organization, & Global Polio Eradication Initiative. (2021). Polio eradication strategy 2022–2026: delivering on a promise. 67p. ISBN: 978 92 4 003193 7.
90. Martinez, M., Shukla, H., Nikulin, J., Mbaeyi, C., Jorba, J., & Ehrhardt, D. (2019). Progress towards poliomyelitis eradication Afghanistan, January 2018-May 2019/Progres accomplis vers l'eradication de la poliomyelite--Afghanistan, janvier 2018-mai 2019. *Weekly Epidemiological Record*, 94(34), 381-388.
91. Чумаков, К. М., & Ишмухаметов, А. (2018). Вакцины против полиомиелита: настоящее и будущее. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*, 17(3 (100)), 4-18.
92. Victoria Ghidirim, **Mariana A.**, Stela Gheorghita, Constantin Spînu. (2012). Paralizia acută flască la copii în perioada de postcertificare a Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită sălbatică *Materialele Conferinței a VII a medicilor infecționiști din Republica Moldova, Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 5(44), pag. 152-153. ISSN 1729-8687.
93. World Health Organization (3 June 2013). Poliovirus detected from environmental samples in Israel. [citat 24.05.2022]. Disponibil online https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2013_06_03-en.
94. Ivanova, O. E., Ereemeeva, T. P., Morozova, N. S., Shakaryan, A. K., Korotkova, E. A., Kozlovskaya, L. I., . . . Gmyl, A. P. (2018). Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in the Russian Federation in 1998–2014. *International Journal of Infectious Diseases*, 76, 64-69. doi:10.1016/j.ijid.2018.08.017.

95. Pogka, V., Labropoulou, S., Emmanouil, M., Voulgari-Kokota, A., Vernardaki, A., Georgakopoulou, T., & Mentis, A. F. (2017). Laboratory Surveillance of Polio and Other Enteroviruses in High-Risk Populations and Environmental Samples. *Applied and environmental microbiology*, 83(5), e02872-02816. doi:10.1128/AEM.02872-16.
96. Morais, A., Morais, J., Felix, M., Neto, Z., Madaleno, V., Umar, A. S., . . . Frawley, A. (2023). Genetic and epidemiological description of an outbreak of circulating vaccine-derived polio-virus type 2 (cVDPV2) in Angola, 2019–2020. *Vaccine*, 41, A48-A57. doi:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.02.035.
97. О.И. Канаева. (2014). Энтровирусная инфекция: многообразие возбудителей и клинических форм. Т.4, No. 1 *Журнал Инфекция и иммунитет*.
98. H Farag, N., Alexander, J., Hadler, S., Quddus, A., Durry, E., Wadood, M. Z., . . . Ehrhardt, D. (2014). Progress Toward Poliomyelitis Eradication - Afghanistan and Pakistan, January 2013-August 2014 (Vol. 63).
99. Hsu, C., Mahamud, A., Safdar, M., Nikulin, J., Jorba, J., Bullard, K., . . . Ehrhardt, D. (2018). Progress Toward Poliomyelitis Eradication - Pakistan, January 2017-September 2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 67(44), 1242-1245. doi:10.15585/mmwr.mm6744a5.
100. Kaliner, E., Moran-Gilad, J., Grotto, I., Somekh, E., Kopel, E., Gdalevich, M., . . . Gamzu, R. (2014). Silent reintroduction of wild-type poliovirus to Israel, 2013 - risk communication challenges in an argumentative atmosphere. *Euro Surveill*, 19(7), 20703. doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.7.20703.
101. Hovi, T., Paananen, A., Blomqvist, S., Savolainen-Kopra, C., Al-Hello, H., Smura, T., . . . Roivainen, M. (2013). Characteristics of an environmentally monitored prolonged type 2 vaccine derived poliovirus shedding episode that stopped without intervention. *PloS one*, 8(7), e66849-e66849. doi:10.1371/journal.pone.0066849.
102. Fournier-Caruana, J., Previsani, N., Singh, H., Boualam, L., Swan, J., Llewellyn, A., . . . Zaffran, M. (2018). *Progress Toward Poliovirus Containment Implementation - Worldwide, 2017-2018* (Vol. 67).
103. CDC. (2020). Polio Disease and Poliovirus Containment. [citat 08.05.2022]. Disponibil: <https://www.cdc.gov/ort/polioviruscontainment/diseaseandvirus.htm>.
104. Viktorova, E. G., Khattar, S. K., Kouiyavskaya, D., Laassri, M., Zagorodnyaya, T., Dragunsky, E., . . . Belov, G. A. (2018). Newcastle Disease Virus-Based Vected Vaccine against Poliomyelitis. *Journal of virology*, 92(17), e00976-00918. doi:10.1128/JVI.00976-18.
105. Africa, W. (2022). African health ministers seek ways to bolster polio outbreak response. [citat 08.05.2022] Disponibil: <https://www.afro.who.int/news/african-health-ministers-seek-ways-bolster-polio-outbreak-response>.
106. Gwinji, P. T., Musuka, G., Murewanhema, G., Moyo, P., Moyo, E., & Dzinamarira, T. (2022). The re-emergence of wild poliovirus type 1 in Africa and the role of environmental surveillance in interrupting poliovirus transmission. *IJID Reg*, 5, 180-182. doi:10.1016/j.ijregi.2022.11.001.
107. Ekwebelem, O. C., Nnorom-Dike, O. V., Aborode, A. T., Ekwebelem, N. C., Aleke, J. C., & Ofielu, E. S. (2021). Eradication of wild poliovirus in Nigeria: *Lessons learnt*. *Public Health in Practice*, 2, 100144.

108. Nathanson, N. (2008). The pathogenesis of poliomyelitis: what we don't know. *Adv Virus Res*, 71, 1-50. doi:10.1016/s0065-3527(08)00001-8.
109. Dowdle, W., van der Avoort, H., de Gourville, E., Delpeyroux, F., Desphande, J., Hovi, T., . . . Wolff, C. (2006). Containment of polioviruses after eradication and OPV cessation: characterizing risks to improve management. *Risk Anal*, 26(6), 1449-1469. doi:10.1111/j.1539-6924.2006.00844.x.
110. Thompson, K. M., Duintjer Tebbens, R. J., & Pallansch, M. A. (2006). Evaluation of Response Scenarios to Potential Polio Outbreaks Using Mathematical Models. *Risk Analysis*, 26(6), 1541-1556. doi:https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.2006.00843.x.
111. Bao, J., Thorley, B., Isaacs, D., Dinsmore, N., Elliott, E. J., McIntyre, P., & Britton, P. N. (2020). Polio—the old foe and new challenges: an update for clinicians. *J Paediatr Child Health*, 56(10), 1527-1532.
112. World Health Organization, & Global Polio Eradication Initiative. (2023). Field guidance for the implementation of environmental surveillance for poliovirus. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 57p. ISBN 978-92-4-005754-8.
113. Khan, A. (2022). Post Polio Syndrome: A Case Report.
114. Metcalf, T. G., Melnick, J. L., & Estes, M. K. (1995). ENVIRONMENTAL VIROLOGY: From Detection of Virus in Sewage and Water by Isolation to Identification by Molecular Biology—A Trip of Over 50 Years. *Annual Review of Microbiology*, 49(1), 461-487. doi:10.1146/annurev.mi.49.100195.002333.
115. Thibaut, H. J., De Palma, A. M., & Neyts, J. (2012). Combating enterovirus replication: state-of-the-art on antiviral research. *Biochem Pharmacol*, 83(2), 185-192. doi:10.1016/j.bcp.2011.08.016.
116. Protocol Clinic Național PCN-26. (2017). INFECȚIA ENTEROVIRALĂ LA COPII. Aprobat prin ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr.132 din 21.02.2017 Disponibil:https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15375 PCN202620Infecția20enteroviralC483202B20FA2021.pdf.
117. Zoni, R., Mezzetta, S., Affanni, P., Colucci, M. E., Fiore, S., Fontana, S., . . . Veronesi, L. (2019). Poliovirus and non-polio-enterovirus environmental surveillance in Parma within the "Global Polio Eradication Program" (GPEI). *Acta Biomed*, 90(9-s), 95-97. doi:10.23750/abm.v90i9-S.8702.
118. Rahim, K. A. (2020). The Struggle for Fighting Polio Virus in Pakistan: A Review. *i-Manager's Journal on Nursing*, 10(4), 4.
119. Shin, W.-J., Hara, D., Gbormittah, F., Chang, H., Chang, B. S., & Jung, J. U. (2018). Development of Thermostable Lyophilized Sabin Inactivated Poliovirus Vaccine. *mBio*, 9(6), e02287-02218. doi:10.1128/mBio.02287-18.
120. Burns, C. C., Diop, O. M., Sutter, R. W., & Kew, O. M. (2014). Vaccine-derived polioviruses. *J Infect Dis*, 210 *Suppl 1*, S283-293. doi:10.1093/infdis/jiu295.
121. Díaz-Quiñónez, J. A., Díaz-Ortega, J. L., Cruz-Hervert, P., Ferreira-Guerrero, E., Delgado-Sánchez, G., Ferreyra-Reyes, L., . . . Garcia-Garcia, L. (2018). Seroprevalence of Poliomyelitis Antibodies Among Children Aged 1 to 4 Years Old and Factors Associated with Poliovirus Susceptibility; Mexican Health and Nutrition Survey, 2012. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 67(suppl_1), S110-S114. doi:10.1093/cid/ciy621.

122. Nathanson, N., & Kew, O. M. (2010). From emergence to eradication: the epidemiology of poliomyelitis deconstructed. *American journal of epidemiology*, 172(11), 1213-1229. doi:10.1093/aje/kwq320.
123. Bandyopadhyay, A. S., & Zipursky, S. (2023). A novel tool to eradicate an ancient scourge: the novel oral polio vaccine type 2 story. *The Lancet Infectious Diseases*, 23(2), e67-e71.
124. Tebbens, R. J. D., & Thompson, K. M. (2016). The potential benefits of a new poliovirus vaccine for long-term poliovirus risk management. *Future Microbiology*, 11(12), 1549-1561. doi:10.2217/fmb-2016-0126.
125. Bahl, S., Hasman, A., Eltayeb, A. O., James Noble, D., & Thapa, A. (2017). The Switch from Trivalent to Bivalent Oral Poliovirus Vaccine in the South-East Asia Region. *J Infect Dis*, 216(suppl_1), S94-S100. doi:10.1093/infdis/jiw602.
126. Grassly, N. C., Wadood, M. Z., Safdar, R. M., Mahamud, A. S., & Sutter, R. W. (2018). Effect of Inactivated Poliovirus Vaccine Campaigns, Pakistan, 2014-2017. *Emerging infectious diseases*, 24(11), 2113-2115. doi:10.3201/eid2411.180050.
127. Nakayama, T., Suga, S., Okada, K., & Okabe, N. (2019). Persistence of Antibodies against Diphtheria, Tetanus, Pertussis, and Poliovirus Types I, II, and III Following Immunization with DTaP Combined with Inactivated Wild-Type Polio Vaccine (DTaP-wIPV). *Jpn J Infect Dis*, 72(1), 49-52. doi:10.7883/yoken.JJID.2018.314.
128. Wallace, G. S., Pahud, B. A., Weldon, W. C., Curns, A. T., Oberste, M. S., & Harrison, C. J. (2017). Seroprevalence of poliovirus antibodies in the Kansas City metropolitan area, 2012-2013. *Human vaccines & immunotherapeutics*, 13(4), 776-783. doi:10.1080/21645515.2016.1255386.
129. World Health Organization. Regional Office for Europe (2016). From innovation to implementation: eHealth in the WHO European region: World Health Organization. ISBN: 9789289051378.
130. Diop, O. M., Asghar, H., Gavrillin, E., Moeletsi, N. G., Benito, G. R., Paladin, F., . . . Quddus, A. (2017). Virologic monitoring of poliovirus type 2 after oral poliovirus vaccine type 2 withdrawal in April 2016—worldwide, 2016–2017. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 66(20), 538.
131. Anyanwu, M. O., Akpuh, N., & Adefisoye, A. (2018). In-country acute flaccid paralysis surveillance review, Nasarawa state, Nigeria, 2017. *Online Journal of Public Health Informatics*, 10(1).
132. Vallejo, C., Keesling, J., Koopman, J., & Singer, B. (2017). Silent circulation of poliovirus in small populations. *Infectious Disease Modelling*, 2(4), 431-440. doi:10.1016/j.idm.2017.11.001.
133. Initiative, G. P. E. (2019). Semi-annual Status Report July – December 2018, Progress against the polio Eradication & Endgame Strategic Plan. In. *Geneva, Switzerland: World Health Organization*.
134. Macklin, G. R., Peak, C., Eisenhawer, M., Kurji, F., Mach, O., Konz, J., . . . Zipursky, S. (2023). Enabling accelerated vaccine roll-out for Public Health Emergencies of International Concern (PHEICs): Novel Oral Polio Vaccine type 2 (nOPV2) experience. *Vaccine*, 41, A122-A127. doi:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.050
135. Wells, C. R., Huppert, A., Fitzpatrick, M. C., Pandey, A., Velan, B., Singer, B. H., . . . Galvani, A. P. (2020). Prosocial polio vaccination in Israel. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(23), 13138-13144. doi:doi:10.1073/pnas.1922746117.

136. Tangermann, R. H., Lamoureux, C., Tallis, G., & Goel, A. (2017). The critical role of acute flaccid paralysis surveillance in the Global Polio Eradication Initiative. *Int Health*, 9(3), 156-163. doi:10.1093/inthealth/ihx016.
137. Ningi, A. I., Shuaib, F., Ibrahim, L. M., Saleh, J.-E. A., Abdelrahim, K., Bello, I. M., . . . Nsubuga, P. (2018). Polio eradication in Nigeria: evaluation of the quality of acute flaccid paralysis surveillance documentation in Bauchi state, 2016. *BMC public health*, 18(Suppl 4), 1307-1307. doi:10.1186/s12889-018-6185-z.
138. Lahariya, C. (2007). Global eradication of polio: the case for "finishing the job". *Bull World Health Organ*, 85(6), 487-492. doi:10.2471/blt.06.037457.
139. Berkelman, R. L., Bryan, R. T., Osterholm, M. T., LeDuc, J. W., & Hughes, J. M. (1994). Infectious disease surveillance: a crumbling foundation. *Science*, 264(5157), 368-370. doi:10.1126/science.8153621.
140. CDC, Janell A. Routh, MD, MHS; M. Steven Oberste, PhD; Manisha Patel, MD, MS (2011). Vaccine preventable diseases surveillance manual (5th edition ed.), Chapter 12: Poliomyelitis, Disponibill: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt12-polio.html>.
141. Umeh, G. C., Shuaib, F., Musa, A., Tegege, S. G., Braka, F., Mkanda, P., . . . Nsubuga, P. (2018). Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance intensification for polio certification in Kaduna state, Nigeria: lessons learnt, 2015–2016. *BMC public health*, 18(4), 1310. doi:10.1186/s12889-018-6186-y.
142. Duintjer Tebbens, R. J., Pallansch, M. A., Chumakov, K. M., Halsey, N. A., Hovi, T., Minor, P. D., . . . Thompson, K. M. (2013). Review and assessment of poliovirus immunity and transmission: synthesis of knowledge gaps and identification of research needs. *Risk Anal*, 33(4), 606-646. doi:10.1111/risa.12031.
143. Laxmivandana, R., Yergolkar, P., Gopalkrishna, V., & Chitambar, S. D. (2013). Characterization of the non-polio enterovirus infections associated with acute flaccid paralysis in South-Western India. *PloS one*, 8(4), e61650. doi:10.1371/journal.pone.0061650.
144. Shuaib, F. M. B., Musa, P. F., Gashu, S. T., Onoka, C., Ahmed, S. A., Bagana, M., . . . Mkanda, P. (2018). AVADAR (Auto-Visual AFP Detection and Reporting): demonstration of a novel SMS-based smartphone application to improve acute flaccid paralysis (AFP) surveillance in Nigeria. *BMC public health*, 18(Suppl 4), 1305-1305. doi:10.1186/s12889-018-6187-x.
145. Dhiman, R., Prakash, S. C., Sreenivas, V., & Puliyel, J. (2018). Correlation between Non-Polio Acute Flaccid Paralysis Rates with Pulse Polio Frequency in India. *International journal of environmental research and public health*, 15(8), 1755. doi:10.3390/ijerph15081755.
146. Baicus, A., Combiescu, M., Persu, A., Oprisan, G., Aubert-Combiescu, A., & Delpeyroux, F. (2006). The molecular characterization of poliovirus strains by the RT-PCR-RFLP assay and its use in the active surveillance for acute flaccid paralysis cases in Romania between 2001-2006 (Vol. 65).
147. Sousa, I., M. Burlandy, F., S. Oliveira, S., M. Nunes, A., Sousa, C., M. da Silva, E., . . . Silva, E. (2017). Acute Flaccid Paralysis Laboratorial Surveillance in a polio-free Country: *Brazil*, 2005–2014 (Vol. 13).

148. **Apostol, M., & Țurcan, L.** (2023). Supravegherea epidemiologică și de laborator a paraliziei acută flască în perioada postcertificare în calitate de țară liberă de poliomielită. *One Health & Risk Management*, Conferința științifico-practică națională „Fiecare doză de vaccine contează” 28 aprilie 2023; 1(S), p. 35. ISSN 2587-3458 (IF (ISI): 1,383).
149. Samoilovich, E. O., Ermolovich, M. A., Kotova, I. F., Svirchevskaia, E., Shimanovich, V. P., Kozhemiakin, A. K., . . . Fel'dman, E. V. (2007). [Surveillance of acute flaccid paralysis in Belarus]. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*(2), 24-31.
150. YANG, J., DOU, Q., CHEN, Y., ZHANG, L., & GUO, Y. (2022). Molecular identification of non-polio enteroviruses in acute flaccid paralysis cases in Henan Province of China in 2019. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 134-140.
151. Awale, J., Choudhary, M., Solomon, R., & Chaturvedi, A. (2019). Effective Partnership Mechanisms: A Legacy of the Polio Eradication Initiative in India and Their Potential for Addressing Other Public Health Priorities. *Am J Trop Med Hyg*, 101(4_Suppl), 21-32. doi:10.4269/ajtmh.18-0938.
152. Yotsu, R. R., Abba, K., Smith, H., & Das, A. (2012). Support for children identified with acute flaccid paralysis under the global polio eradication programme in Uttar Pradesh, India: a qualitative study. *BMC public health*, 12, 229. doi:10.1186/1471-2458-12-229.
153. Zerriouh, F., Khader, Y., Qasem, N., Abusal, K., Iblan, I., Ghaffari, L., & Abdallat, M. (2019). Evaluation of the acute flaccid paralysis surveillance system in polio-free Jordan, 2012-2016: retrospective secondary analysis. *JMIR public health and surveillance*, 5(3), e14217.
154. **Apostol, M.** (2021). Acute flaccid paralysis in children in the post certification period of the Republic of Moldova as a country free of wild poliomyelitis. *One Health & Risk Management*, Materialele Conferinței științifice naționale cu participare internațională “Maladiile infecțioase în lumea modernă: provocări și perspective”, 2(2), pag. 93 – 101. ISSN 2587-3458 (IF: 0.01 2020-21).
155. Tao, Z., Chen, P., Cui, N., Lin, X., Ji, F., Liu, Y., . . . Xu, A. (2020). Detection of enteroviruses in urban sewage by next generation sequencing and its application in environmental surveillance. *Science of The Total Environment*, 728, 138818. doi:https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138818.
156. Yoshida, H., Horie, H., Matsuura, K., Kitamura, T., Hashizume, S., & Miyamura, T. (2002). Prevalence of vaccine-derived polioviruses in the environment. *J Gen Virol*, 83(Pt 5), 1107-1111. doi:10.1099/0022-1317-83-5-1107.
157. Iwai, M., Yoshida, H., Matsuura, K., Fujimoto, T., Shimizu, H., Takizawa, T., & Nagai, Y. (2006). Molecular epidemiology of echoviruses 11 and 13, based on an environmental surveillance conducted in Toyama Prefecture, 2002-2003. *Applied and environmental microbiology*, 72(9), 6381-6387. doi:10.1128/AEM.02621-05.
158. Wang, H., Tao, Z., Li, Y., Lin, X., Yoshida, H., Song, L., . . . Xu, A. (2014). Environmental surveillance of human enteroviruses in Shandong Province, China, 2008 to 2012: serotypes, temporal fluctuation, and molecular epidemiology. *Applied and environmental microbiology*, 80(15), 4683-4691. doi:10.1128/AEM.00851-14
159. Tao, Z., Song, Y., Wang, H., Zhang, Y., Yoshida, H., Ji, S., . . . Xu, W. (2012). Intercity spread of echovirus 6 in Shandong Province, China: application of environmental surveillance in tracing circulating enteroviruses. *Applied and environmental microbiology*, 78(19), 6946-6953. doi:10.1128/AEM.01861-12.

160. Lodder, W. J., Wuite, M., de Roda Husman, A. M., & Rutjes, S. A. (2013). Environmental surveillance of human parechoviruses in sewage in The Netherlands. *Appl Environ Microbiol*, 79(20), 6423-6428. doi:10.1128/aem.01917-13.
161. Ndiaye, A. K., Diop, P. A. M., & Diop, O. M. (2014). Environmental surveillance of poliovirus and non-polio enterovirus in urban sewage in Dakar, Senegal (2007-2013). *The Pan African medical journal*, 19, 243-243. doi:10.11604/pamj.2014.19.243.3538.
162. Hovi, T. (2006). Surveillance for polioviruses. *Biologicals*, 34(2), 123-126. doi:10.1016/j.biologicals.2006.02.009.
163. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2013). Evaluating surveillance indicators supporting the Global Polio Eradication Initiative, 2011-2012. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 62(14), 270–274.
164. El Bassioni, L., Barakat, I., Nasr, E., de Gourville, E. M., Hovi, T., Blomqvist, S., . . . Wahdan, M. H. (2003). Prolonged detection of indigenous wild polioviruses in sewage from communities in Egypt. *American journal of epidemiology*, 158(8), 807-815. doi:10.1093/aje/kwg202.
165. World Health Organization. (July 2013). Poliovirus detected from environmental samples in Israel - update. Disponibil: https://www.who.int/csr/don/2013_07_15/en/.
166. Tulchinsky, T., Ramlawi, A., Abdeen, Z., Grotto, I., & Flahault, A. (2013). Polio lessons 2013: Israel, the West Bank, and Gaza. *Lancet*, 382, 1611-1612. doi:10.1016/S0140-6736(13)62331-4.
167. Manor, Y., Handsher, R., Halmut, T., Neuman, M., Bobrov, A., Rudich, H., . . . Mendelson, E. (1999). Detection of poliovirus circulation by environmental surveillance in the absence of clinical cases in Israel and the Palestinian authority. *J Clin Microbiol*, 37(6), 1670-1675.
168. Majumdar, M., Sharif, S., Klapsa, D., Wilton, T., Alam, M. M., Fernandez-Garcia, M. D., . . . Martin, J. (2018). Environmental Surveillance Reveals Complex Enterovirus Circulation Patterns in Human Populations. *Open forum infectious diseases*, 5(10), ofy250-ofy250. doi:10.1093/ofid/ofy250.
169. Bisseux, M., Debroas, D., Mirand, A., Archimbaud, C., Peigue-Lafeuille, H., Bailly, J.-L., & Henquell, C. (2020). Monitoring of enterovirus diversity in wastewater by ultra-deep sequencing: An effective complementary tool for clinical enterovirus surveillance. *Water Research*, 169, 115246. doi:<https://doi.org/10.1016/j.watres.2019.115246>.
170. Wise, J. (2022). Poliovirus is detected in sewage from north and east London. *In: British Medical Journal Publishing Group*.
171. Hill, M., Bandyopadhyay, A. S., & Pollard, A. J. (2022). Emergence of vaccine-derived poliovirus in high-income settings in the absence of oral polio vaccine use. *The Lancet*, 400(10354), 713-715.
172. Harvala, H., Calvert, J., Van Nguyen, D., Clasper, L., Gadsby, N., Molyneaux, P., . . . Simmonds, P. (2014). Comparison of diagnostic clinical samples and environmental sampling for enterovirus and parechovirus surveillance in Scotland, 2010 to 2012. *Euro Surveill*, 19(15). doi:10.2807/1560-7917.es2014.19.15.20772.
173. Tiwari, S., & Dhole, T. N. (2018). Assessment of enteroviruses from sewage water and clinical samples during eradication phase of polio in North India. *Virology Journal*, 15(1), 157. doi:10.1186/s12985-018-1075-7.

174. Keswick, B. H., Gerba, C. P., DuPont, H. L., & Rose, J. B. (1984). Detection of enteric viruses in treated drinking water. *Applied and environmental microbiology*, 47(6), 1290-1294.
175. Delogu, R., Battistone, A., Buttinelli, G., Fiore, S., Fontana, S., Amato, C., . . . Stefanelli, P. (2018). Poliovirus and Other Enteroviruses from Environmental Surveillance in Italy, 2009-2015. *Food Environ Virol*, 10(4), 333-342. doi:10.1007/s12560-018-9350-8.
176. Bisseux, M., Colombet, J., Mirand, A., Roque-Afonso, A.-M., Abravanel, F., Izopet, J., . . . Henquell, C. (2018). Monitoring human enteric viruses in wastewater and relevance to infections encountered in the clinical setting: a one-year experiment in central France, 2014 to 2015. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23(7), 17-00237. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.7.17-00237.
177. Battistone, A., Buttinelli, G., Fiore, S., Amato, C., Bonomo, P., Patti, A. M., . . . Fiore, L. (2014). Sporadic isolation of sabin-like polioviruses and high-level detection of non-polio enteroviruses during sewage surveillance in seven Italian cities, after several years of inactivated poliovirus vaccination. *Appl Environ Microbiol*, 80(15), 4491-4501. doi:10.1128/aem.00108-14.
178. Ahmad, T., Adnan, F., Nadeem, M., Javed Kakar, S., Anjum, S., Saad, A., . . . Arshad, N. (2018). Assessment of the risk for human health of Enterovirus and Hepatitis A virus in clinical and water sources from three metropolitan cities of Pakistan (Vol. 25).
179. Centers for Disease, C., Prevention, & World Health Organization. Regional Office for, E. (2015). Enterovirus surveillance guidelines: guidelines for enterovirus surveillance in support of the Polio Eradication Initiative. *Copenhagen: World Health Organization. Regional Office for Europe*. Disponibil: <https://iris.who.int/handle/10665/344375?&locale-attribute=ru>.
180. Park, S. K., Park, B., Ki, M., Kim, H., Lee, K., Jung, C., . . . Lee, D. S. (2010). Transmission of seasonal outbreak of childhood enteroviral aseptic meningitis and hand-foot-mouth disease. *Journal of Korean medical science*, 25(5), 677-683.
181. Fong, T.-T., & Lipp, E. K. (2005). Enteric viruses of humans and animals in aquatic environments: health risks, detection, and potential water quality assessment tools. *Microbiology and molecular biology reviews*, 69(2), 357-371.
182. Joshi, Y. P., Kim, E.-H., Kim, J.-H., Kim, H., & Cheong, H.-K. (2016). Associations between meteorological factors and aseptic meningitis in six metropolitan provinces of the republic of Korea. *International journal of environmental research and public health*, 13(12), 1193.
183. Rzeżutka, A., & Cook, N. (2004). Survival of human enteric viruses in the environment and food. *FEMS microbiology reviews*, 28(4), 441-453.
184. Joshi, Y. P., Kim, J.-H., Kim, H., & Cheong, H.-K. (2018). Impact of Drinking Water Quality on the Development of Enteroviral Diseases in Korea. *International journal of environmental research and public health*, 15(11), 2551. doi:10.3390/ijerph15112551.
185. Vollbach, S., Müller, A., Drexler, J. F., Simon, A., Drosten, C., Eis-Hübinger, A. M., & Panning, M. (2015). Prevalence, type and concentration of human enterovirus and parechovirus in cerebrospinal fluid samples of pediatric patients over a 10-year period: a retrospective study. *Virology Journal*, 12, 199-199. doi:10.1186/s12985-015-0427-9.

186. Masa-Calles, J., Torner, N., López-Perea, N., Torres de Mier, M. d. V., Fernández-Martínez, B., Cabrerizo, M., . . . Spanish Afp Surveillance Working, G. (2018). Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance: challenges and opportunities from 18 years' experience, Spain, 1998 to 2015. *Euro surveillance: bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 23(47), 1700423. doi:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.47.1700423.
187. Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova. (Raport Național, 2017), (2018). Centrul Național De Sănătate Publică, Chișinău, 233p. ISBN 978-9975-4027-9-8.
188. Prisacari, V. (2012). Epidemiologie generală. Bazele medicinei prin dovezi. *Chișinău*, p. 68-146 380p. ISBN 978-9975-4410-9-4.
189. Biostatistica/Larisa Spinei, Oleg Lozan, Vladislav Badan, (2009) Univ. de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; Școala de Management în Sănătate Publică. – Ch.: Școala de Management în Sănătate Publică (Î.S. F.E.-P. „Tipografii Centrală”). - 186 p. ISBN 978-9975-78-743-7.
190. World Health Organization, (2004). Polio laboratory manual 4-th edition, 168p.
191. World Health Organization (2021). Poliovirus containment: guidance to minimize risk for facilities collecting, handling or storing materials potentially infectious for polioviruses: web annex A: country and area specific poliovirus data, March 2021 update. Geneva. World Health Organization; (WHO/POLIO/21.04). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO 17p.
192. Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova : (Raport național, 2021) / colectiv de aut: Vasile Guștiuc, Ion Șalaru, Maria Cumpănă [et al.]; sub red.: Nicolae Jelamschi, Supravegherea de Stat a Sănătății Publice , Chișinău: Agenția Națională pentru Sănătate Publică,(ANSP), 2022, 179 p. Disponibil: <https://ansp.md/wp-content/uploads/2022/08/RAPORT-ANUAL-ANSP-2021.pdf>.
193. World Health Organization, & Global Polio Eradication Initiative. (2015). Guidelines on Environmental Surveillance for Detection of Polioviruses. Working Draft. March 2015. 45p. Disponibil: https://polioeradication.org/wp-content/uploads/2016/07/GPLN_GuidelinesES_April2015.pdf.
194. Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (2023). Nr. 592 din 30 iunie 2023 „Cu privire la monitorizarea circula(iei) enterovirusurilor inclusiv a virusurilor poliomielitice”. Disponibil: <https://ms.gov.md/wp-content/uploads/2023/07/Ordin-592-din-30.06.2023-Cu-privire-la-monitorizarea-circula%C8%9Biei-enterovirusurilor-inclusiv-a-virusurilor-poliomielitice.pdf>.
195. Sun, H., Harrington, C., Gerloff, N., Mandelbaum, M., Jeffries-Miles, S., Apostol, L. N. G., . . . Sharma, D. K. (2021). Validation of a redesigned pan-poliovirus assay and real-time PCR platforms for the global poliovirus laboratory network. *PloS one*, 16(8), e0255795.
196. Buiuc, D., & Neguț, M. (2017). *Tratat de Microbiologie Clinică*, ediția a III-a. *Ed Medicală București*. ISBN:9789733905936.
197. Jasem, J. A., Marof, K., Nawar, A., Khalaf, Y., Al-Hamdani, F., Ali, S., . . . Islam, K. M. M. (2014). An epidemiological analysis of acute flaccid paralysis and its surveillance system in Iraq, 1997-2011. *BMC infectious diseases*, 14, 448-448. doi:10.1186/1471-2334-14-448.

198. Kissova, R., Pastuchova, K., Lengyelova, V., Svitok, M., Mikas, J., Klement, C., & Bopegamage, S. (2022). History of the wastewater assessment of polio and non-polio enteroviruses in the Slovak Republic in 1963–2019. *Viruses*, 14(8), 1599.
199. Wang, M., He, J., Lu, H., Liu, Y., Deng, Y., Zhu, L., . . . Wang, X. (2017). A novel enterovirus species identified from severe diarrheal goats. *PloS one*, 12(4), e0174600-e0174600. doi:10.1371/journal.pone.0174600.
200. Sinclair, W., & Omar, M. (2022). Enterovirus. PubMed. In: StatPearls Publishing.
201. Pons-Salort, M., Oberste, M. S., Pallansch, M. A., Abedi, G. R., Takahashi, S., Grenfell, B. T., & Grassly, N. C. (2018). The seasonality of nonpolio enteroviruses in the United States: Patterns and drivers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 115(12), 3078-3083. doi:10.1073/pnas.1721159115.
202. Harvala, H., McLeish, N., Kondracka, J., McIntyre, C. L., McWilliam Leitch, E. C., Templeton, K., & Simmonds, P. (2011). Comparison of human parechovirus and enterovirus detection frequencies in cerebrospinal fluid samples collected over a 5-year period in edinburgh: HPeV type 3 identified as the most common picornavirus type. *J Med Virol*, 83(5), 889-896. doi:10.1002/jmv.22023.
203. van der Sanden, S., Koopmans, M., & van der Avoort, H. (2013). Detection of human enteroviruses and parechoviruses as part of the national enterovirus surveillance in the Netherlands, 1996-2011. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases: an international journal on pathogenesis, diagnosis, epidemiology, therapy, and prevention of infectious diseases*, 32(12), 1525-1531. doi:10.1007/s10096-013-1906-9.
204. Tkhakushinova, N., Ledenko, L., Bevzenko, O., & Shaturina, T. (2018). Enterovirus Infections in Krasnodar Region at the Present Stage: Clinical and Epidemiological Characteristics. *Russian Journal of Immunology*, 21(4), 761-763.
205. de Crom, S. C. M., Rossen, J. W. A., van Furth, A. M., & Obihara, C. C. (2016a). Enterovirus and parechovirus infection in children: a brief overview. *European journal of pediatrics*, 175(8), 1023-1029. doi:10.1007/s00431-016-2725-7.
206. Kennedy, S. B., Macklin, G. R., Mason Ross, G., Lopez Cavestany, R., Moukom, R. A., Jones, K. A. V., . . . Mach, O. (2023). Poliovirus antibodies following two rounds of campaigns with a type 2 novel oral poliovirus vaccine in Liberia: a clustered, population-based seroprevalence survey. *The Lancet Global Health*, 11(6), e917-e923. doi:https://doi.org/10.1016/S2214-109X(23)00116-X.
207. Cristanziano, V. D., Bottcher, S., Diedrich, S., Timmen-Wego, M., Knops, E., Lubke, N., . . . D'Alfonso, R. (2015). Detection and characterization of enteroviruses and parechoviruses in healthy people living in the South of Cote d'Ivoire. *Journal of clinical virology: the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*, 71, 40-43. doi:10.1016/j.jcv.2015.08.004.
208. Pellegrinelli, L., Binda, S., Chiamonte, I., Primache, V., Fiore, L., Battistone, A., . . . Barbi, M. (2013). Detection and distribution of culturable Human Enteroviruses through environmental surveillance in Milan, Italy. *Journal of applied microbiology*, 115(5), 1231-1239.
209. Adeniji, J. A., & Faleye, T. O. C. (2014). Isolation and Identification of Enteroviruses from Sewage and Sewage-Contaminated Water in Lagos, Nigeria. *Food and Environmental Virology*, 6(2), 75-86. doi:10.1007/s12560-014-9137-5.

210. Sellwood, J., Dadswell, J. V., & Slade, J. S. (1981). Viruses in sewage as an indicator of their presence in the community. *J Hyg (Lond)*, 86(2), 217-225. doi:10.1017/s0022172400068947.
211. Payment, P., Ayache, R., & Trudel, M. (1983). A survey of enteric viruses in domestic sewage. *Can J Microbiol*, 29(1), 111-119. doi:10.1139/m83-018.
212. Baicus, A., Joffret, M.-L., Bessaud, M., Delpeyroux, F., & Oprisan, G. (2020). Reinforced poliovirus and enterovirus surveillance in Romania, 2015–2016. *Archives of Virology*, 165(11), 2627-2632. doi:10.1007/s00705-020-04772-7.
213. Brinkman, N. E., Fout, G. S., & Keely, S. P. (2017). Retrospective Surveillance of Wastewater to Examine Seasonal Dynamics of Enterovirus Infections. *mSphere*, 2(3). doi:10.1128/mSphere.00099-17.
214. Kitakawa, K., Kitamura, K., & Yoshida, H. (2023). Monitoring Enteroviruses and SARS-CoV-2 in Wastewater Using the Polio Environmental Surveillance System in Japan. *Applied and environmental microbiology*, 89(4), e01853-01822.
215. Yang, X., Cai, S., Wu, X., Zhang, Y., Li, D., Chen, Y., . . . You, N. (2023). Analysis of the distribution characteristics of enterovirus types based on environmental surveillance from 2013 to 2021 in Fujian Province, China. *Biosafety and Health*, 05(04), 240-249. doi:doi:10.1016/j.bsheal.2023.05.003.
216. Bubba, L., Benschop, K. S. M., Blomqvist, S., Duizer, E., Martin, J., Shaw, A. G., . . . Harvala, H. (2023). Wastewater Surveillance in Europe for Non-Polio Enteroviruses and Beyond. *Microorganisms*, 11(10), 2496.
217. Kline, A., Dean, K., Kossik, A. L., Harrison, J. C., Januch, J. D., Beck, N. K., . . . Mitchell, J. (2022). Persistence of poliovirus types 2 and 3 in waste-impacted water and sediment. *PloS one*, 17(1), e0262761.
218. Nakamura, T., Hamasaki, M., Yoshitomi, H., Ishibashi, T., Yoshiyama, C., Maeda, E., . . . Yoshida, H. (2015). Environmental surveillance of poliovirus in sewage water around the introduction period for inactivated polio vaccine in Japan. *Applied and environmental microbiology*, 81(5), 1859-1864. doi:10.1128/AEM.03575-14.
219. González, M. M., Fonseca, M. C., Rodríguez, C. A., Giraldo, A. M., Vila, J. J., Castaño, J. C. Sarmiento, L. (2019). Environmental surveillance of polioviruses in Armenia, Colombia before trivalent oral polio vaccine cessation. *Viruses*, 11(9), 775.
220. Mantel, C., & Cherian, T. (2020). New immunization strategies: adapting to global challenges. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*, 63(1), 25-31.
221. Maciel, N. d. S., Braga, H. M. F. G., Moura, F. J. N. d., Luzia, F. J. M., Sousa, I., & Rouberte, E. S. C. (2023). Temporal and spatial distribution of polio vaccine coverage in Brazil between 1997 and 2021. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 26, e230037.
222. Bitnun, A., & Yeh, E. A. (2018). Acute Flaccid Paralysis and Enteroviral Infections. *Curr Infect Dis Rep*, 20(9), 34. doi:10.1007/s11908-018-0641-x.
223. Lacerda, R. A. J., Galvão, F. E., Irochima, P. F., Pierdoná, G. F., Meneses, R. A. C., & Irami, A.-F. (2019). Acute flaccid paralysis. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 092-097.

224. Tesfaye, B., Sowe, A., Kisangau, N., Ogange, J., Ntoburi, S., Nekar, I., . . . Langat, D. (2020). An epidemiological analysis of Acute Flaccid Paralysis (AFP) surveillance in Kenya, 2016 to 2018. *BMC infectious diseases*, 20, 1-11.
225. Momen, A. A., & Shakurnia, A. (2016). An epidemiological analysis of acute flaccid paralysis in Khuzestan Province, southwest Iran, from 2006 to 2010. *Epidemiology and health*, 38, e2016030-e2016030. doi:10.4178/epih.e2016030.
226. Raji, I. A., Abubakar, A. U., Ahmad, A., Gidado, S., Olorukooba, A. A., Lawal, B. B., . . . Balogun, M. (2021). Evaluation of acute flaccid paralysis surveillance indicators in Sokoto state, Nigeria, 2012–2019: a secondary data analysis. *BMC public health*, 21, 1-9.
227. Tegegne, A. A., & Mersha, A. M. (2017). Health care seeking behavior of parents with acute flaccid paralysis child. *The Pan African medical journal*, 27(Suppl 2), 3-3. doi:10.11604/pamj.supp.2017.27.2.11023.
228. Watkins, R. E., Martin, P. A. J., Kelly, H., Madin, B., & Watson, C. (2009). An evaluation of the sensitivity of acute flaccid paralysis surveillance for poliovirus infection in Australia. *BMC infectious diseases*, 9, 162-162. doi:10.1186/1471-2334-9-162.
229. The United Kingdom Acute Flaccid Paralysis Afp Task, F. (2019). An increase in reports of acute flaccid paralysis (AFP) in the United Kingdom, 1 January 2018-21 January 2019: early findings. *Euro surveillance : bulletin European sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 24(6), 1900093. doi:10.2807/1560-7917.ES.2019.24.6.1900093.
230. Tegegne, A. A., Fiona, B., Shebeshi, M. E., Hailemariam, F. T., Aregay, A. K., Beyene, B., . . . Woyessa, A. B. (2017). Analysis of acute flaccid paralysis surveillance in Ethiopia, 2005-2015: progress and challenges. *The Pan African medical journal*, 27(Suppl 2), 10-10. doi:10.11604/pamj.supp.2017.27.2.10694.
231. Hennessey, M. J., Pastula, D. M., Machesky, K., Fischer, M., Lindsey, N. P., DiOrio, M., . . . de Fijter, S. (2017). Investigation of Acute Flaccid Paralysis Reported with La Crosse Virus Infection, Ohio, USA, 2008-2014. *Emerging infectious diseases*, 23(12), 2075-2077. doi:10.3201/eid2312.170944.
232. Moayedi, A. R., Negahi, A., Yousefabad, S. H. A., Saadat, S. H., Salari, M., Safari, R., & Hengami, G. G. (2021). Epidemiology of Acute Flaccid Paralysis in Hormozgan Province, Iran. *Disease and Diagnosis*, 10(3), 86-90.
233. Ahmed, M., Abdalla, K., Masaad, S., Abubakar, Y., & Mahjoub, A. (2020). Etiology and Clinical Features of Acute Flaccid Paralysis among Children in Gadarif, Sudan. *Biomedical Research and Clinical Reviews*, 1(4).
234. Abdel-Fattah, A., Abdel-Hady, E.-G., El-Masry, R., & Kanddeel, A. (2019). Acute flaccid paralysis in North East Delta, Egypt: a retrospective analysis of prospectively collected surveillance data. *Journal of Infection and Public Health*, 12(5), 714-719.
235. Jayche, S., Loutfi, A., Sendaoui, S., Talbi, F. Z., Lahmam, M., Idrissi, A., & Ahami, A. O. (2023). A Retrospective Study on the Topographical and Etiological Aspects of Acute Flaccid Paralysis in Children in Kenitra Province, Morocco. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(2).
236. Kroiss, S. J., Ahmadzai, M., Ahmed, J., Alam, M. M., Chabot-Couture, G., Famulare, M., . . . Lyons, H. (2018). Assessing the sensitivity of the polio environmental surveillance system. *PloS one*, 13(12), e0208336-e0208336. doi:10.1371/journal.pone.0208336.

ANEXE

Anexa 1. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală în Republica Moldova în funcție de mediul de trai, perioada 2003-2022

Anii	Total cazuri înregistrate	Mediul de trai							
		URBAN				RURAL			
		Abs.	%	± ES	Î 95%	Abs.	%	± ES	Î 95%
2003	600	411	68,5	3,72	64,78-72,22	189	31,5	3,72	27,78-35,22
2004	302	221	73,2	4,99	68,19-78,17	81	26,8	5,00	21,82-31,82
2005	436	315	72,3	4,20	68,05-76,45	121	27,8	4,20	23,55-31,95
2006	419	320	76,4	4,07	72,3-80,44	99	23,6	4,07	19,56-27,7
2007	394	294	74,6	4,30	70,32-78,92	100	25,4	4,30	21,08-29,68
2008	1606	1153	71,8	2,20	69,59-73,99	453	28,2	2,20	26,01-30,41
2009	481	339	70,5	4,08	66,4-74,56	142	29,5	4,08	25,44-33,6
2010	1803	1146	63,6	2,22	61,34-65,78	657	36,4	2,22	34,22-38,66
2011	645	497	77,1	3,25	73,80-80,30	148	23,0	3,24	19,71-26,19
2012	639	517	80,9	3,07	77,84-83,98	122	19,1	3,05	16,04-22,14
2013	892	719	80,6	2,59	78,02-83,2	173	19,4	2,59	16,80-21,98
2014	1272	972	76,4	2,33	74,09-78,75	300	23,6	2,33	21,25-25,91
2015	629	487	77,4	3,27	74,15-80,69	142	22,6	3,27	19,31-25,85
2016	1731	1284	74,2	2,06	72,12-76,24	447	25,8	2,06	23,76-27,88
2017	1118	856	76,6	2,48	74,09-79,05	262	23,4	2,48	20,95-25,91
2018	1342	1015	75,6	2,30	73,33-77,93	327	24,4	2,30	22,07-26,67
2019	1523	1218	80,0	2,01	77,96-81,98	305	20,0	2,01	18,02-22,04
2020	259	176	68,0	5,68	62,27-73,63	83	32,1	5,68	26,37-37,73
2021	1961	1540	78,5	1,82	76,71-80,35	421	21,5	1,82	19,65-23,29
2022	943	725	76,9	2,69	74,19-79,57	218	23,1	2,69	20,43-25,81
Total	18995	14205	74,8	0,62	74,16-75,4	4790	25,2	0,62	24,6-25,84
Min	259	176	63,56	1,82		81	19,09	1,82	
Max	1961	1540	80,91	5,68		657	36,44	5,68	
M	949,8	710,3	74,6	3,2		239,5	25,4	3,2	
±ES	552,28	411,09	4,51	1,09		156,19	4,51	1,09	

Anexa 2. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală în Republica Moldova pe grupuri mari de populație, perioada 2003-2022

Anii	Total cazuri	Grupurile mari de populație							
		MATURI				COPII			
		Abs.	%	± ES	Î 95%	Abs.	%	± ES	Î 95%
2003	600	205	34,17	3,79	30,38-37,96	395	65,83	3,79	62,04-69,62
2004	302	92	30,46	5,19	25,27-35,65	210	69,54	5,19	64,35-74,73
2005	436	109	25	4,06	20,94-29,06	327	75	4,06	70,94-79,06
2006	419	154	36,75	4,62	32,13-41,37	265	63,25	4,62	58,63-67,87
2007	394	125	31,73	4,6	27,13-36,33	269	68,27	4,6	63,67-72,87
2008	1606	307	19,12	1,92	17,20-21,04	1299	80,88	1,92	78,96-82,8
2009	481	146	30,35	4,11	26,24-34,46	335	69,65	4,11	65,54-73,76
2010	1803	198	10,98	1,44	9,54-12,42	1605	89,02	1,44	87,58-90,46
2011	645	155	24,03	3,3	20,73-27,33	490	75,97	3,3	72,67-79,27
2012	639	114	17,84	2,97	14,87-20,81	525	82,16	2,97	79,19-85,13
2013	892	146	16,37	2,43	13,94-18,80	746	83,63	2,43	81,2-86,06
2014	1272	181	14,23	1,92	12,31-16,15	1091	85,77	1,92	83,85-87,69
2015	629	132	20,99	3,18	17,81-24,17	497	79,01	3,18	75,83-82,19
2016	1731	193	11,15	1,48	9,67-12,63	1538	88,85	1,48	87,37-90,33
2017	1118	155	13,86	2,03	11,83-15,89	963	86,14	2,03	84,11-88,17
2018	1342	246	18,33	2,07	16,26-20,40	1096	81,67	2,07	79,6-83,74
2019	1523	237	15,56	1,82	13,74-17,38	1286	84,44	1,82	82,62-86,26
2020	259	36	13,9	4,21	9,69-18,11	223	86,1	4,21	81,89-90,31
2021	1961	75	3,82	0,85	2,97-4,67	1886	96,18	0,85	95,33-97,03
2022	943	75	7,95	1,73	6,22-9,68	868	92,05	1,73	90,32-93,78
Total	18995	3081	16,22	0,52	15,70-16,74	15914	83,78	0,52	83,26-84,3
Min	259	36	3,82	0,85		210	63,25	0,85	
Max	1961	307	36,75	5,19		1886	96,18	5,19	
M	949,8	154,1	19,8	2,9		795,7	80,2	2,9	
±ES	552,28	65,24	9,16	1,28		522,14	9,16	1,28	

Anexa 3. Incidența infecției enterovirale la copii pe grupe de vârstă, perioada 2003-2022

Anii	Total copii, 0-17 ani	Copii 0-2 ani	Copii 3-6 ani
2003	0,49	0,64	0,6
2004	0,21	0,49	0,3
2005	0,33	1,09	0,51
2006	0,27	0,69	0,5
2007	0,3	0,74	0,47
2008	1,45	2,24	2,89
2009	0,38	1,14	0,55
2010	1,83	6,48	3,95
2011	0,58	1,68	0,81
2012	0,64	1,9	1,09
2013	0,92	2,33	1,63
2014	1,34	2,52	2,73
2015	0,63	1,84	1
2016	1,99	6,44	2,8
2017	1,25	3,39	1,9
2018	1,42	3,01	2,46
2019	1,69	4,11	1,06
2020	0,29	0,74	0,16
2021	2,49	6,07	1,9
2022	1,32	3,12	6,5
Total	19,82	50,66	33,81
Min	0,21	0,49	0,16
Max	2,49	6,48	6,5
M	0,99	2,53	1,69
±ES	0,13	0,34	0,27

**Anexa 4. Distribuția cazurilor de infecție enterovirală la copii în funcție de mediul de trai,
perioada 2003-2022**

Anii	Total cazuri înregistrat	Mediul de trai							
		URBAN				RURAL			
		Abs.	%	± ES	Î 95%	Abs.	%	± ES	Î 95%
2003	395	265	67,09	4,63	62,46-71,72	130	32,91	4,63	28,28-37,54
2004	210	153	72,86	6,01	66,85-78,87	57	27,14	6,01	21,13-33,15
2005	327	233	71,25	4,91	66,34-76,16	94	28,75	4,91	23,84-33,66
2006	265	194	73,21	5,33	67,88-78,54	71	26,79	5,33	21,46-32,12
2007	269	193	71,75	5,38	66,37-77,13	76	28,25	5,38	22,87-33,63
2008	1299	901	69,36	2,51	66,85-71,87	398	30,64	2,51	28,13-33,15
2009	335	234	69,85	4,91	65,94-74,76	101	30,15	4,91	25,24-35,06
2010	1605	999	62,24	2,37	59,87-64,61	606	37,76	2,37	35,39-40,13
2011	490	368	75,1	3,83	71,27-78,93	122	24,9	3,83	21,07-28,73
2012	525	422	80,38	3,4	76,98-83,78	103	19,62	3,4	16,22-23,02
2013	746	597	80,03	2,87	77,16-82,9	149	19,97	2,87	17,10-22,84
2014	1091	818	74,98	2,57	72,41-77,55	273	25,02	2,57	22,45-27,59
2015	497	382	76,86	3,71	73,15-80,58	115	23,14	3,71	19,43-26,85
2016	1538	1135	73,8	2,2	71,60-76,00	403	26,2	2,2	24,00-28,40
2017	963	739	76,74	2,68	47,06-79,42	224	23,26	2,68	20,58-25,94
2018	1096	813	74,18	2,59	71,59-76,77	283	25,82	2,59	23,23-28,41
2019	1286	1008	78,38	2,25	76,13-80,63	278	21,62	2,25	19,37-23,87
2020	223	146	65,47	6,24	59,23-71,71	77	34,53	6,24	28,29-40,77
2021	1886	1478	78,37	1,86	76,51-80,23	408	21,63	1,86	19,77-23,49
2022	868	660	76,04	2,84	73,20-78,88	208	23,96	2,84	21,12-26,8
Total	15914	11738	73,76	0,68	73,08-74,44	4176	26,24	0,68	25,56-26,92
Min	210	146	62,24	0,68		57	19,62	0,68	
Max	15914	11738	80,38	6,24		4176	37,76	6,24	
M	1571,65	1160,55	73,73	3,46		411,10	26,27	3,46	
±ES	337,01	249,95	0,78	0,29		90,84	0,78	0,29	

Anexa 5. Incidența infecției enterovirale în raport cu unitățile teritorial administrative și regiunile de dezvoltare ale Republicii Moldova, perioada 2003-2022

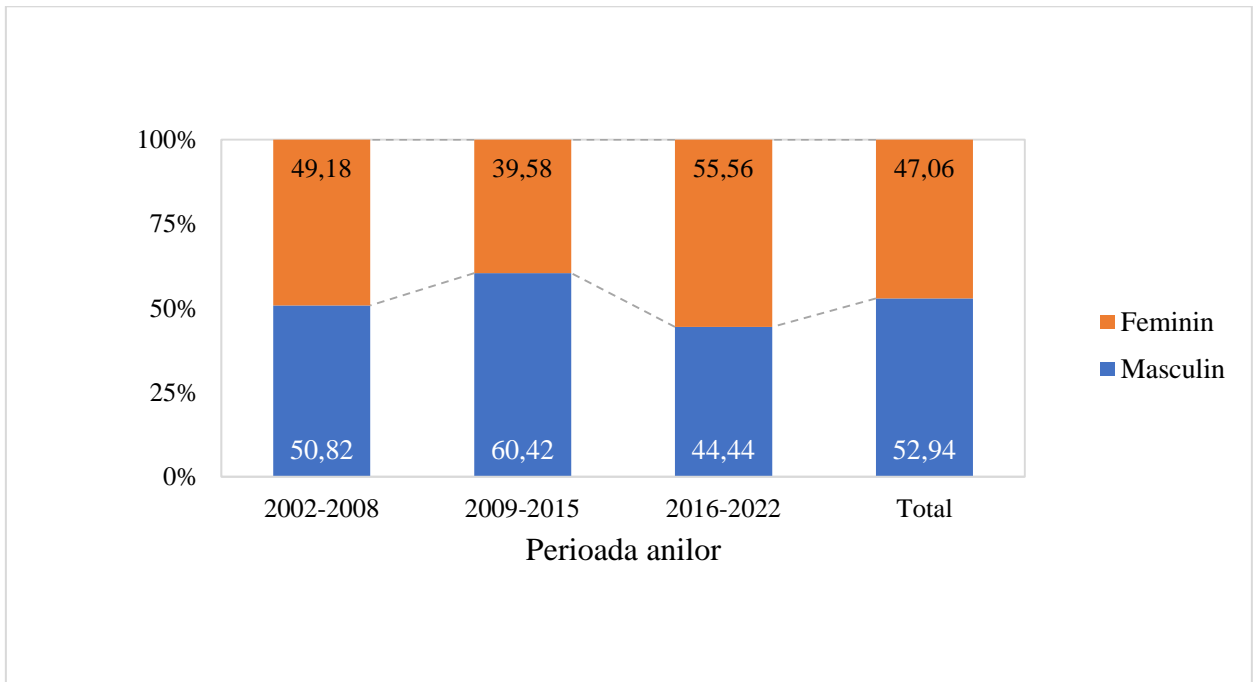
Unitatea teritorială	Cazuri la 100 mii populație (⁰ / ₀₀₀₀)			
	2003-2007	2008-2012	2013-2017	2018-2022
RDD Nord				
Bălți	55,56	58,49	62,29	34,85
Raionul Briceni	0	23,7	0,82	2,22
Raionul Dondușeni	0	35,41	17,74	11,9
Raionul Drochia	0	0	0,23	0
Raionul Edineț	0	0	0	0
Raionul Fălești	2,09	5,36	9,39	14,41
Raionul Florești	10,81	14,48	25,2	15,53
Raionul Glodeni	23,42	62,54	25,82	12,99
Raionul Ocnîța	0	0	0	1,34
Raionul Râșcani	1,95	6,83	11,68	7,48
Raionul Sângerei	0	1,28	0,21	0
Raionul Soroca	1,37	0	7,59	1,61
Min	0	0	0	0
Max	55,56	62,54	62,29	34,85
M	7,93	17,34	13,41	8,53
ES	16,53	23,01	18,14	10,30
RDD Centru				
Chișinău	21,04	53,63	67,97	90,99
Raionul Anenii Noi	14,34	7,7	8,63	2,4
Raionul Călărași	2,96	13,9	30,66	13,28
Raionul Criuleni	1,37	3,02	7,06	28,01
Raionul Dubăsari	0	1,14	1,7	9,34
Raionul Hâncești	1,58	2,11	2,83	2,36
Raionul Ialoveni	40,27	62,74	58,08	41,4
Raionul Nisporeni	0,29	5,66	13,63	2,15
Raionul Orhei	0,61	17,16	8,14	7,15
Raionul Rezina	0	5,29	0	4,01
Raionul Strășeni	1,53	7	9,76	9,05
Raionul Șoldănești	0	0	0,47	0,98
Raionul Telenești	13,71	4,29	5,48	7,66
Raionul Ungheni	0,51	38,36	5,63	6,33
min	0	0	0	0,98
max	40,27	62,74	67,97	90,99
M	7,02	15,86	15,72	16,08
ES	11,72	20,48	21,52	24,32
RDD Sud				
Raionul Basarabeasca	0	1,36	0	0
Raionul Cahul	0	23,15	2,25	9,17
Raionul Cantemir	0,31	0	0	0
Raionul Căușeni	33,4	26,32	18,45	66,31

Raionul Cimișlia	0,62	0	0	0
Raionul Leova	0	0	1,14	7,69
Raionul Ștefan Vodă	1,63	9,4	21,99	15,68
Raionul Taraclia	0	8,14	5,96	4,14
UTA Găgăuzia	1,25	25,63	6,81	10,14
Min	0	0	0	0
Max	33,40	26,32	21,99	66,31
M	4,13	10,44	6,29	12,57
ES	10,99	11,51	8,34	20,87
Unitățile administrativ-teritoriale din stînga Nistrului				
Transnistria	7,6	29,63	44,97	36,53
Bender	0	14,27	51,41	51,07
Min	0	14,27	44,97	36,53
Max	7,60	29,63	51,41	51,07
M	3,80	21,95	48,19	43,80
ES	5,37	10,86	4,55	10,28
Total RM				
Min	0	0	0	0
Max	55,56	62,74	67,97	90,99
M	6,44	15,35	14,43	14,27
ES	12,78	18,87	19,10	20,18

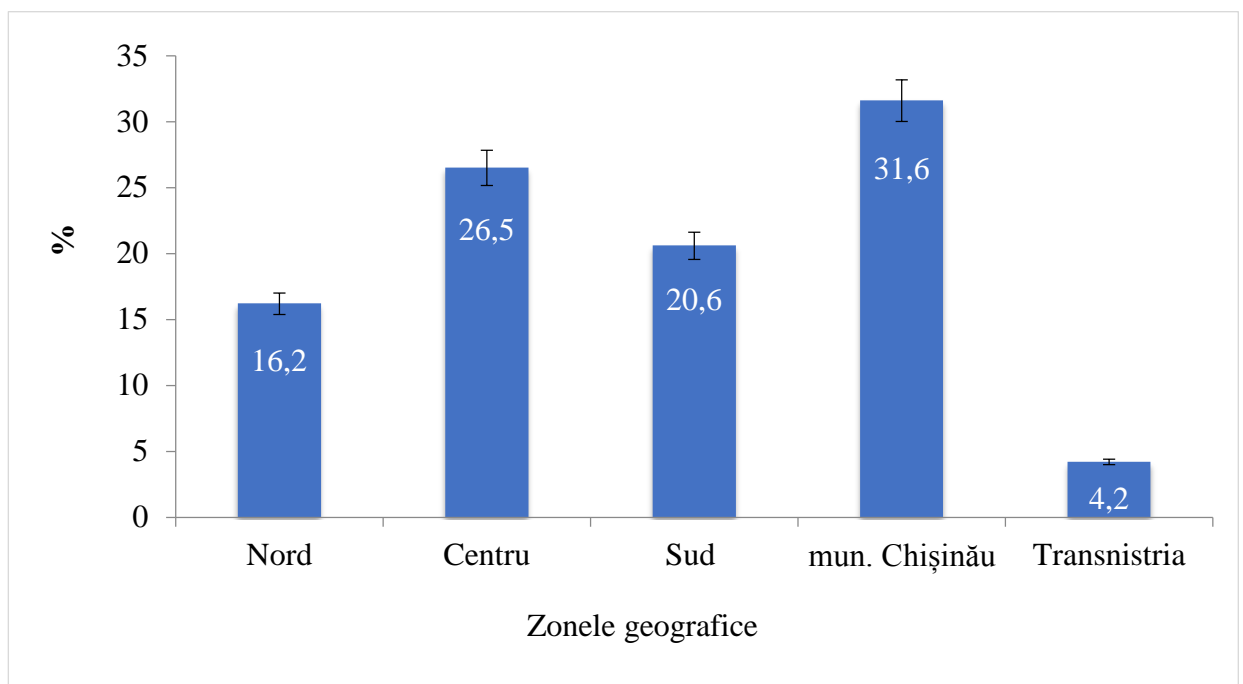
Anexa 6. Numărul cazurilor de PAF înregistrate în RM, perioada 2002-2022

Anii	Nr. de copii de 0-14 ani	Cazuri PAF înregistrate	Rata cazurilor non-polio PAF (‰)
2002	816248	6	0,7
2003	773880	7	0,9
2004	737831	10	1,3
2005	706731	7	0,9
2006	681145	6	0,8
2007	662474	15	2,2
2008	640684	10	1,5
2009	631036	7	1,1
2010	627664	15	2,3
2011	626188	8	1,2
2012	629727	5	0,7
2013	628879	3	0,4
2014	630356	5	0,7
2015	631368	5	0,7
2016	635447	7	1,1
2017	641689	2	0,3
2018	645073	3	0,4
2019	638486	4	0,6
2020	632045	3	0,4
2021	626398	3	0,4
2022	626399	5	0,8
TOTAL	13869748	136	18,8
min	626188	2	0,3
max	13869748	136	18,8
M	1307468,4	13,0	1,9
±m	288198,46	2,92	0,43

Anexa 7. Rata cazurilor de PAF în funcție de gen



Anexa 8. Distribuția teritorială a cazurilor de PAF



**Anexa 9. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei cu VPO3 și cu VPO5 în
Republica Moldova, perioada 2002-2022**

Vaccinul Anul	VPO3		VPO5	
	abs.	%	abs.	%
2002	37685	96,4	49314	95,0
2003	38176	96,0	47260	98,0
2004	37527	95,8	44141	98,7
2005	39325	96,5	42174	99,3
2006	38093	95,2	40414	99,2
2007	38685	95,0	39900	98,6
2008	39095	94,4	37965	98,5
2009	39905	93,9	38640	98,4
2010	41525	93,6	38503	97,9
2011	41610	93,3	40019	97,6
2012	39693	92,0	39740	96,7
2013	39214	89,5	39830	96,4
2014	38216	89,3	40708	96,0
2015	38931	87,7	41728	95,8
2016	39305	89,1	43130	96,0
2017	38184	88,7	42594	94,4
2018	35464	88,9	42409	95,3
2019	33618	89,2	43321	95,2
2020	29151	83,7	40664	92,0
2021	27710	84,0	42674	92,4
2022	27045	86,9	42677	93,3
min	27045	83,7	37965	92
max	41610	96,5	49314	99,3
M	37055,1	91,4	41800,2	96,4
ES	4188,96	4,02	2769,36	2,18

Anexa 10. Circulația enterovirusurilor în rândul populației

Anii	Total					Lotul investigat									
	Total probe	Probe pozitive				Copii bolnavi					Copii sănătoși				
		n.	%	± ES	ÎÎ 95%	Total probe	Probe pozitive				Total probe	Probe pozitive			
							n.	%	± ES	ÎÎ 95%		n	%	± ES	ÎÎ 95%
2002	151	18	11,92	2,64	9,28-14,56	132	18	13,64	2,99	10,65-16,63	19	0	0	0	0-0
2003	181	23	12,71	2,48	10,23-15,19	102	11	10,78	3,07	7,71-13,85	79	12	15,19	4,04	11,15-19,23
2004	154	21	13,64	2,77	10,87-16,41	153	21	13,73	2,78	10,95-16,51	1	0	0	0	0-0
2005	202	34	16,83	2,63	14,2-19,46	161	14	8,7	2,22	6,48-10,92	41	20	48,78	7,81	40,97-56,59
2006	188	21	11,17	2,3	8,87-13,47	53	13	24,53	5,91	18,62-30,44	135	8	5,93	2,03	3,90-7,96
2007	222	37	16,67	2,5	14,17-19,17	50	10	20	5,66	14,34-25,66	172	27	15,7	2,77	12,93-18,47
2008	215	53	24,65	2,94	21,71-27,59	84	24	28,57	4,93	23,64-33,50	131	29	22,14	3,63	18,51-25,77
2009	153	11	7,19	2,09	5,10-9,28	53	7	13,21	4,65	8,56-17,86	100	4	4	1,96	2,04-5,96
2010	300	13	4,33	1,18	3,15-5,51	153	4	2,61	1,29	1,32-3,90	147	9	6,12	1,98	4,14-8,10
2011	212	6	2,83	1,14	1,69-3,97	115	5	4,35	1,9	2,45-6,25	97	1	1,03	1,03	0-2,06
2012	199	5	2,51	1,11	1,40-3,62	108	4	3,7	1,82	1,88-5,52	91	1	1,1	1,09	0,01-2,19
2013	271	22	8,12	1,66	6,46-9,78	173	19	10,98	2,38	8,60-13,36	98	3	3,06	1,74	1,32-4,80
2014	312	26	8,33	1,56	6,77-9,89	197	25	12,69	2,37	10,32-15,06	115	1	0,87	0,87	0-1,74
2015	210	8	3,81	1,32	2,49-5,13	104	6	5,77	2,29	3,48-8,06	106	2	1,89	1,32	0,57-3,21
2016	273	9	3,3	1,08	2,22-4,38	147	2	1,36	0,96	0,40-2,32	126	7	5,56	2,04	3,52-7,60
2017	246	22	8,94	1,82	7,12-10,76	121	18	14,88	3,24	11,64-18,12	125	4	3,2	1,57	1,63-4,77
2018	242	31	12,81	2,15	10,66-14,96	158	24	15,19	2,86	12,33-18,05	84	7	8,33	3,02	5,31-11,35
2019	212	11	5,19	1,52	3,67-6,71	99	4	4,04	1,98	2,06-6,02	113	7	6,19	2,27	3,92-8,46
2020	146	4	2,74	1,35	1,39-4,09	116	3	2,59	1,47	1,12-4,06	30	1	3,33	3,28	0,05-6,61

2021	318	24	7,55	1,48	6,07-9,03	223	24	10,76	2,08	8,68-12,84	95	0	0	0	0-0
2022	147	1	0,68	0,68	0-1,36	99	1	1,01	1	0,01-2,01	48	0	0	0	0-0
Total	4554	400	8,78	0,42	8,36-9,02	2601	257	9,88	0,59	9,29-10,47	1953	143	7,32	0,59	6,73-7,91
Min	146	1	0,68	0,42		50	1	1,01	0,59		1	0	0	0	
Max	4554	400	24,65	2,94		2601	257	28,57	5,91		1953	143	48,78	7,81	
M	438,8	38,0	8,5	1,7		248,4	24,3	10,4	2,6		190,4	13,7	7,2	2,0	
±ES	94,41	8,65	1,04	0,13		53,97	5,36	1,38	0,27		40,44	3,77	1,52	0,26	

Anexa 11. Circulația enterovirusurilor și a poliovirusurilor în rândul copiilor, în perioada anilor 2002-2022

Diagnosticul de trimitere	Total probe investigate	REZULTATE POZITIVE							
		EV (NPEV)				Poliovirus			
		Abs.	%	ES	Î 95%	Abs.	%	ES	Î 95%
Bolnavi									
Infecție enterovirală	1146	187	16,32	1,09	15,23-17,41	3	0,26	0,15	0,11-0,41
<i>inclusiv meningită seroasă IEV</i>	340	67	19,71	2,16	17,55-21,87	1	0,29	0,29	0-0,58
Gastroenterită/enterocolită	888	15	1,69	0,43	1,26-2,12	22	2,48	0,52	1,96-3,00
Alte diagnoze (patologia sistemului nervos, IRVA, SARS-CoV-2)	567	6	1,06	0,43	0,63-1,49	24	4,23	0,85	3,38-5,08
Sistemul de supraveghere a circulației poliovirusurilor									
Copii sănătoși (pentru supravegherea circulației poliovirusurilor)	1953	34	1,74	0,3	1,44-2,04	109	5,58	0,52	5,06-6,10
TOTAL	4554	242	5,31	0,33	4,98-5,64	158	3,47	0,27	3,20-3,74

**Anexa 12. Tulpinile de enterovirusuri izolate din probele prelevate de la populație,
perioada 2002 – 2022**

Agenți patogeni	Anii								
	2002-2008			2009-2015			2016-2022		
	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%
Cox.B1-6	1313	20	1,52±0,34	1657	27	1,63±0,31	1584	18	1,14±0,27
E-6		11	0,84±0,25		9	0,54±0,18		0	0,00±0,00
E-7		7	0,53±0,20		0	0,00±0,00		0	0,00±0,00
E-11		3	0,23±0,13		6	0,36±0,15		0	0,00±0,00
E-13		5	0,38±0,17		0	0,00±0,00		0	0,00±0,00
E-14		3	0,23±0,13		0	0,00±0,00		0	0,00±0,00
E-30		30	2,28±0,17		20	0,41±0,07		0	0,00±0,00
alte ECHO		6	0,46±0,19		0	0,00±0,00		0	0,00±0,00
NPEV		7	0,53±0,20		8	0,48±0,17		62	3,91±0,49
Total		92	7,01±0,70		70	4,22±0,49		80	5,05±0,55
P1	1313	17	1.29±0.31	1657	5	0.30±0.13	1584	8	0.51±0.18
P2		32	2.44±0.43		8	0.48±0.17		2	0.13±0.09
P3		29	2.21±0.41		6	0.36±0.15		9	0.57±0.19
P1+2		10	0.76±0.24		0	0,0±0,0		0	0,0±0,0
P1+3		4	0.30±0.15		1	0.06±0.06		3	0.19±0.11
P2+3		12	0.91±0.26		0	0,0±0,0		0	0,0±0,0
P1+2+3		11	0.84±0.25		1	0.06±0.06		0	0,0±0,0
Total		115	8.76±0.78		21	1.27±0.27		22	0.51±0.18

**Anexa 13. Nivelul de izolare a enterovirusurilor la copiii din Republica Moldova, perioada
2002-2022**

Vârsta (ani)	Total probe investigate	Total pozitive	P±ES%	inclusiv					
				Cu rezultat pozitiv EV			Cu rezultat pozitiv Poliovirus		
				Total	pozitivi	P±ES%	Total	pozitivi	P±ES%
0-2 ani	1967	187	9,51±0,66	1967	48	2,44±0,35	1967	136	6,91±0,57
3-6 ani	1888	139	7,36±0,60	1888	122	6,46±0,57	1888	20	1,06±0,24
7-17 ani	699	74	10,59±1,16	699	72	10,30±1,15	699	2	0,29±0,22
Total	4554	400	8,78±0,42	4554	242	5,31±0,33	4554	158	3,47±0,27

Anexa 14. Izolarea enterovirusurilor la copii în funcție de vârstă, perioada 2002-2022

Grupele de vârstă	Indicatori	Perioada de observație			
		2002-2008	2009-2015	2016-2022	2002-2022
NON-POLIO EVTEROVIRUSURI					
0-2 ani	Nr.probe investigate	756	656	555	1967
	Nr.probe pozitive	23	12	13	48
	P±ES%	3,04±0,62	1,83±0,52	2,34±0,64	2,44±0,35
3-6 ani	Nr.probe investigate	356	784	748	1888
	Nr.probe pozitive	32	40	50	122
	P±ES%	8,99±1,52	5,10±0,79	6,68±0,91	6,46±0,57
7-18 ani	Nr.probe investigate	201	217	281	699
	Nr.probe pozitive	37	18	17	72
	P±ES%	22,22±3,27	10,17±2,27	7,20±1,68	10,30±1,15
Total	Nr.probe investigate	1313	1657	1584	4554
	Nr.probe pozitive	92	70	80	242
	P±ES%	7,01±0,7	4,22±0,49	5,05±0,55	5,31±0,31
POLIOVIRUSURI					
0-2 ani	Nr.probe investigate	756	656	555	1967
	Nr.probe pozitive	108	15	13	136
	P±es%	14,29±1,27	2,29±0,58	2,34±0,64	6,91±0,57
3-6 ani	Nr.probe investigate	356	784	748	1888
	Nr.probe pozitive	7	5	8	20
	P±es%	1,97±0,74	0,64±0,28	1,07±0,38	1,06±0,24
7-18 ani	Nr.probe investigate	201	217	281	699
	Nr.probe pozitive	0	1	1	2
	P±es%	0	0,56±0,56	0,42±0,42	0,29±0,22
Total	Nr.probe investigate	1313	1657	1584	4554
	Nr.probe pozitive	115	21	22	158
	P±es%	8,76±0,78	1,27±0,27	1,39±0,29	3,47±0,27

Anexa 15. Ponderea probelor pozitive la enterovirusuri în Republica Moldova în funcție de gen, perioada 2002-2022

Genul	indicatori	Perioada de observație			
		2002-2008	2009-2015	2016-2022	2002-2022
NON-POLIO EVTEROVIRUSURI					
Masculin	Nr.probe investigate	714	955	870	2539
	Nr.probe pozitive	53	42	58	153
	P±ES%	7,42±0,98	4,40±0,66	6,67±0,85	6,03±0,47
Feminin	Nr.probe investigate	599	702	714	2015
	Nr.probe pozitive	39	28	22	89
	P±ES%	6,51±1,01	3,99±0,74	3,08±0,65	4,42±0,46
Total	Nr.probe investigate	1313	1657	1584	4554
	Nr.probe pozitive	92	70	80	242
	P±ES%	7,01±0,70	4,22±0,49	5,05±0,55	5,31±0,33
POLIOVIRUSURI					
Masculin	Nr.probe investigate	714	955	870	2539
	Nr.probe pozitive	61	13	13	87
	P±ES%	8,54±1,05	1,36±0,37	1,49±0,41	3,43±0,36
Feminin	Nr.probe investigate	599	702	714	2015
	Nr.probe pozitive	54	8	9	71
	P±ES%	9,02±1,17	1,14±0,40	1,26±0,42	3,52±0,41
Total	Nr.probe investigate	1313	1657	1584	4554
	Nr.probe pozitive	115	21	22	158
	P±ES%	8,76±0,78	1,27±0,27	1,39±0,29	3,47±0,27

**Anexa 16. Izolarea non-polio EV pe zonele geografice ale RM,
perioada 2002-2022**

Zone geografice	Total probe investigate	Total pozitive	P±ES%	inclusiv					
				Cu rezultat pozitiv EV			Cu rezultat pozitiv poliovirus		
				Total	pozitive	P±ES%	Total	pozitive	P±ES%
Nord	248	13	5,24±1,42	248	12	4,84±1,36	248	1	0,40±0,40
Sud	192	8	4,17±1,44	192	8	4,17±1,44	192	0	0
Centru	268	34	12,69±2,03	268	24	8,96±1,74	268	10	3,73±1,16
Chișinău	3502	329	9,39±0,49	3502	183	5,23±0,38	3502	146	4,17±0,34
Transnistria	344	16	4,65±1,14	344	15	4,36±1,10	344	1	0,29±0,29
Total	4554	400	8,78±0,42	4554	242	5,31±0,33	4554	158	3,47±0,27

..

Anexa 17. Izolarea EV pe zone geografice ale RM, perioada 2002-2022

Zona geografică	Itemi	Perioada de observație			
		2002-2008	2009-2015	2016-2022	2002-2022
NON-POLIO EVTEROVIRUSURI					
Nord	Nr.probe investigate	21	67	160	248
	Nr.probe pozitive	0	1	11	12
	P±ES%	0	1,49±1,48	6,88±2,00	4,84±1,36
Centru	Nr.probe investigate	111	85	72	268
	Nr.probe pozitive	10	14	0	24
	P±ES%	9,01±2,72	16,47±4,02	0	8,96±1,74
Sud	Nr.probe investigate	24	90	78	192
	Nr.probe pozitive	5	2	1	8
	P±ES%	20,83±8,29	2,22±1,55	1,28±1,27	4,17±1,44
Transnistria	Nr.probe investigate	13	105	226	344
	Nr.probe pozitive	7	5	3	15
	P±ES%	53,85±13,83	4,76±2,08	1,33±0,76	4,36±1,10
Chișinău	Nr.probe investigate	1144	1310	1048	3502
	Nr.probe pozitive	70	48	65	183
	P±ES%	6,12±0,71	3,66±0,52	6,20±0,75	5,23±0,33
POLIOVIRUSURI					
Nord	Nr.probe investigate	21	67	160	248
	Nr.probe pozitive	1	0	0	1
	P±ES%	4,76±4,65	0	0	0,40±0,40
Centru	Nr.probe investigate	111	85	72	268
	Nr.probe pozitive	10	0	0	10
	P±ES%	9,01±2,72	0	0	3,73±1,16
Sud	Nr.probe investigate	24	90	78	192
	Nr.probe pozitive	0	0	0	0
	P±ES%	0	0	0	0
Transnistria	Nr.probe investigate	13	105	226	344
	Nr.probe pozitive	0	0	1	1
	P±ES%	0	0	0,44±0,44	0,29±0,29
Chsinau	Nr.probe investigate	1144	1310	1048	3502
	Nr.probe pozitive	104	21	21	146
	P±ES%	9,09±0,85	1,60±0,35	2,00±0,43	4,17±0,34

**Anexa 21. Enterovirusurile izolate în probele de ape reziduale din RM,
perioada 2002-2022**

Anii	Probe cercetate	Probe pozitive			
		Abs.	%	± ES	Î 95%
2002	116	76	65,52	4,41	61,11-69,93
2003	95	38	40	5,03	34,97-45,03
2004	135	76	56,3	4,27	52,03-60,57
2005	111	75	67,57	4,44	63,13-72,01
2006	168	89	52,98	3,85	49,13-56,83
2007	156	111	71,15	3,63	67,52-74,78
2008	138	107	77,54	3,55	73,99-81,09
2009	130	34	26,15	3,85	22,3-30,00
2010	165	57	34,55	3,7	30,85-38,25
2011	140	69	49,29	4,23	45,06-53,52
2012	149	49	32,89	3,85	29,04-36,74
2013	146	79	54,11	4,12	49,99-58,23
2014	203	27	13,3	2,38	10,92-15,68
2015	219	32	14,61	2,39	12,22-17,00
2016	223	61	27,35	2,99	24,36-30,34
2017	280	147	52,5	2,98	49,52-55,48
2018	160	32	20	3,16	16,84-23,16
2019	233	34	14,59	2,31	12,28-16,9
2020	16	0	0		0-0
2021	233	37	15,88	2,39	13,49-18,27
2022	293	36	12,29	1,92	10,37-14,21
Total	3509	1266	36,08	0,81	35,27-36,89
Min	16	0	0	0,81	
Max	3509	1266	77,54	4,44	
M	340,4	120,9	36,5	3,2	
±ES	72,69	26,87	4,35	0,18	

Anexa 18. Rezultatele investigațiilor virusologice la prezența enterovirusurilor în probele de ape reziduale, perioada 2002-2022

Anii	Probe cercet.	Din ele pozitive		Inclusiv											
		abs.	P±ES%	Polio				Polio+EV				EV			
				abs.	%	ES	Î95%	abs.	%	ES	Î95%	abs.	%	ES	Î95%
2002	116	76	65,52±4,41	45	38,79	4,52	34,27-43,31	17	14,66	3,28	11,38-17,94	14	12,07	3,02	9,05-15,09
2003	95	38	40,00±5,03	5	5,26	2,26	3,00-7,52	4	4,21	2,06	2,15-6,27	29	30,53	4,72	25,81-35,25
2004	135	76	56,30±4,27	10	7,41	2,25	5,16-9,66	32	23,7	3,66	20,04-27,36	34	25,19	3,74	21,45-28,93
2005	111	75	67,57±4,44	15	13,51	3,24	10,27-16,75	29	26,13	4,17	21,96-30,30	31	27,93	4,26	23,67-32,19
2006	168	89	52,98±3,85	53	31,55	3,59	27,96-35,14	20	11,9	2,5	9,40-14,40	16	9,52	2,26	7,26-11,78
2007	156	111	71,15±3,63	38	24,36	3,44	20,92-27,80	39	25	3,47	21,53-28,47	34	21,79	3,31	18,48-25,10
2008	138	107	77,54±3,55	14	10,14	2,57	7,57-12,71	34	24,64	3,67	20,97-28,31	59	42,75	4,21	38,54-46,96
2009	130	34	26,15±3,85	9	6,92	2,23	4,69-9,15	6	4,62	1,84	2,78-6,46	19	14,62	3,1	11,52-17,72
2010	165	57	34,55±3,70	32	19,39	3,08	16,31-22,47	5	3,03	1,33	1,70-4,36	20	12,12	2,54	9,58-14,66
2011	140	69	49,29±4,23	48	34,29	4,01	30,28-38,30	2	1,43	1	0,43-2,43	19	13,57	2,89	10,68-16,46
2012	149	49	32,89±3,85	19	12,75	2,73	10,02-15,48	1	0,67	0,67	0,00-1,34	29	19,46	3,24	16,22-22,70
2013	146	79	54,11±4,12	0	0		0,00-0,00	6	4,11	1,64	2,47-5,75	73	50	4,14	45,86-54,14
2014	203	27	13,30±2,38	12	5,91	1,66	4,25-7,57	0	0		0,00-0,00	15	7,39	1,84	5,55-9,23
2015	219	32	14,61±2,39	17	7,76	1,81	5,95-9,57	12	5,48	1,54	3,94-7,02	3	1,37	0,79	0,58-2,16
2016	223	61	27,35±2,99	24	10,76	2,08	8,68-12,84	1	0,45	0,45	0,00-0,90	36	16,14	2,46	13,68-18,60
2017	280	147	52,50±2,98	45	16,07	2,19	13,88-18,26	2	0,71	0,5	0,21-1,21	100	35,71	2,86	32,85-38,57
2018	160	32	20,00±3,16	10	6,25	1,91	4,34-8,16	0	0		0,00-0,00	22	13,75	2,72	11,03-16,47
2019	233	34	14,59±2,31	14	6,01	1,56	4,45-7,57	0	0		0,00-0,00	20	8,58	1,84	6,74-10,42
2020	16	0	0	0	0		0,00-0,00	0	0		0,00-0,00	0	0		0,00-0,00
2021	233	37	15,88±2,39	3	1,29	0,74	0,55-2,03	1	0,43	0,43	0,00-0,86	33	14,16	2,28	11,88-16,44
2022	293	36	12,29±1,92	5	1,71	0,76	0,95-2,47	3	1,02	0,59	0,43-1,61	28	9,56	1,72	7,84-11,28
Total	3509	1266	36,08±0,81	418	11,91	0,55	11,36-12,46	214	6,1	0,4	5,70-6,50	634	18,07	0,65	17,42-18,72
min	16			0	0	0,55		0	0	0,4		0	0	0,65	
max	3509			418	34,29	4,01		214	26,13	4,17		634	50	4,26	
M	340,4			39,3	11,4	2,2		20,4	7,0	1,7		61,3	18,1	2,7	
±m	72,69			9,33	1,67	0,18		5,65	1,76	0,25		14,30	2,21	0,19	

Anexa 19. Izolarea enterovirusurilor în ape reziduale în funcție de zonele geografice ale Republicii Moldova, perioada 2002-2022

Zone geografice	Total investigați	Total pozitivi	P±ES%	inclusiv					
				EV		Poliovirus		Poliovirus+EV	
				pozitivi	P±ES%	Pozitivi	P±ES%	pozitivi	P±ES%
Nord	66	3	4,55±2,56	3	4,55±2,56	0	0	0	0
Centru	107	41	38,32±4,70	28	26,17±4,25	5	4,67±2,04	8	7,48±2,54
Chișinău	2965	1188	40,07±0,90	578	19,49±0,73	406	13,69±0,63	204	6,88±0,46
Transnistria	366	34	9,29±1,52	25	6,83±1,32	7	1,91±0,72	2	0,55±0,39
Total	3509	1266	36,08±0,81	634	18,07±0,65	418	11,91±0,55	214	6,10±0,40

Anexa 20. Prezența enterovirusurilor în probele de ape reziduale din diferite puncte de colectare din RM, perioada anilor 2002-2022

Puncte de colectare	Anii									2002-2022		
	2002-2008			2009-2015			2016-2022					
	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%
SCBI „Toma Ciorba”	47	25	53,19±7,28	66	22	33,33±5,80	77	19	24,64±4,91	190	66	34,74±3,45
SCMBCC	93	59	63,44±4,99	117	33	28,21±4,16	122	42	34,43±4,30	332	134	40,36±2,69
SCRC „Emilian . Cotaga”	65	34	52,31±6,20	119	38	31,93±4,27	120	32	26,67±4,04	304	104	34,21±2,72
SCMC „Valentin Ignatenco”	88	54	61,36±5,19	107	31	28,97±4,39	121	45	37,19±4,39	316	130	41,14±2,77
SCMC nr.1	100	64	64,00±4,80	112	39	34,82±4,50	108	24	22,22±4,00	320	127	39,69±2,73
SCM „Gheorghe Paladi”	88	36	40,91±5,24	114	30	26,32±4,12	82	21	25,61±4,82	284	87	30,63±2,74
IM si C	97	57	58,76±5,00	111	32	28,83±4,30	105	29	27,62±4,36	313	118	37,70±2,74
CPRCVF bl. 1	104	88	84,62±3,54	103	43	41,75±4,86	127	37	29,13±4,03	334	168	50,30±2,74
CPRCVF bl.2	96	73	76,04±4,36	108	45	41,67±4,76	124	38	30,65±4,14	328	156	47,56±2,76
CRRC	68	46	67,65±5,67	86	25	29,07±4,90	89	25	28,09±4,76	243	96	39,51±3,14
Alte puncte de colectare	73	36	49,32±5,85	109	9	8,26±2,64	363	35	9,64±1,52	545	80	14,67±1,52
Min	47	25		66	9		77	19		190	66	
Max	104	88		119	45		363	45		545	168	
M	83,5	52,0		104,7	31,5		130,7	31,5		319,0	115,1	
±m	4,45	4,55		3,24	2,23		12,73	2,18		14,47	7,81	

Anexa 21. Prezența poliovirusurilor în probele de ape reziduale din diferite puncte de colectare din RM, în perioada a. 2002-2022

Puncte de colectare	Anii									Total		
	2002-2008			2009-2015			2016-2022					
	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%
SCBI „Toma Ciorba”	47	12	25,53±6,36	66	9	13,64±4,22	77	7	9,09±3,28	190	28	14,74±2,57
SCMBCC	93	15	16,13±3,81	117	8	6,84±2,33	122	3	2,46±1,40	332	26	7,83±1,47
SCRC „Emilian Coțaga”	65	10	15,38±4,48	119	10	8,40±2,54	120	5	4,17±1,82	304	25	8,22±1,58
SCMC „Valentin Ignatenco”	88	7	7,95±2,88	107	9	8,41±2,68	121	5	4,13±1,81	316	21	6,65±1,40
SCMC nr.1	100	26	26,00±4,39	112	21	18,75±3,69	108	6	5,56±2,20	320	53	16,56±2,08
SCM „Gheorghe Paladi”	88	9	10,23±3,23	114	12	10,53±2,87	82	11	13,41±3,76	284	32	11,27±1,88
IM si C	97	15	15,46±3,67	111	8	7,21±2,45	105	19	18,10±3,76	313	42	13,42±1,93
CPRCVF bl. 1	104	37	35,58±4,69	103	25	24,27±4,22	127	18	14,17±3,09	334	80	23,95±2,34
CPRCVF bl.2	96	35	36,46±4,91	108	22	20,37±3,88	124	15	12,10±2,93	328	72	21,95±2,29
CRRC	68	10	14,71±4,29	86	10	11,63±3,46	89	7	7,87±2,85	243	27	11,11±2,02
Alte puncte de colectare	73	4	5,48±2,66	109	3	2,75±1,57	363	5	1,37±0,62	545	12	2,20±0,63
Min	47	4		66	3		77	3		190	12	
Max	104	37		119	25		363	19		545	80	
M	83,5	16,4		104,7	12,5		130,7	9,2		319,0	38,0	
±m	4,45	2,68		3,24	1,68		12,73	1,44		14,47	5,21	

Anexa 22. Prevalența virusurilor ECHO și Cocksackie în punctele de colectare a apelor reziduale din RM, perioada 2002-2022

Puncte de colectare	Anii									Total		
	2002-2008			2009-2015			2016-2022					
	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%
SCBI „Toma Ciorba”	47	8	17,02±5,48	66	7	10,61±3,71	77	12	15,58±4,13	190	27	14,21±2,53
SCMBCC	93	28	30,11±4,76	117	22	18,80±3,61	122	39	31,97±4,22	332	89	26,81±2,43
SCRC. „Emilian Cotaga”	65	13	20,00±4,96	119	25	21,01±3,73	120	27	22,50±3,81	304	65	21,38±2,35
SCMC „Valentin Ignatenco”	88	31	35,23±5,09	107	21	19,63±3,84	121	40	33,06±4,28	316	92	29,11±2,56
SCMC nr.1	100	22	22,00±4,14	112	12	10,71±2,92	108	17	15,74±3,50	320	51	15,94±2,05
SCM ”Gheorghe Paladi”	88	15	17,05±4,01	114	14	12,28±3,07	82	9	10,98±3,45	284	38	13,38±2,02
IM si C	97	25	25,77±4,44	111	24	21,62±3,91	105	9	8,57±2,73	313	58	18,53±2,20
CPRCVF bl. 1	104	19	18,27±3,79	103	15	14,56±3,48	127	18	14,17±3,09	334	52	15,57±1,98
CPRCVF bl.2	96	8	8,33±2,82	108	18	16,67±3,59	124	23	18,55±3,49	328	49	14,94±1,97
CRRC	68	24	35,29±5,80	86	14	16,28±3,98	89	17	19,10±4,17	243	55	22,63±2,68
Alte puncte de colectare	73	24	32,88±5,50	109	6	5,50±2,18	363	28	7,71±1,32	545	58	10,64±1,29
Min	47	8		66	6		77	9		190	27	
Max	104	31		119	25		363	40		545	92	
M	83,5	19,7		104,7	16,2		130,7	21,7		319,0	57,6	
±m	4,45	1,95		3,24	1,59		12,73	2,65		14,47	4,05	

Anexa 23. Prevalența amestecurilor de enterovirusuri în punctele de colectare a apelor reziduale din RM, perioada 2002-2022

Puncte de colectare	Anii									Total		
	2002-2008			2009-2015			2016-2022					
	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%
SCBI „Toma Ciorba”	47	5	10,64±4,50	66	6	9,09±3,54	77	0	0	190	11	5,79±1,69
SCMBCC	93	16	17,20±3,91	117	3	2,56±1,46	122	0	0	332	19	5,72±1,27
SCRC „Emilian Cotaga”	65	11	16,92±4,65	119	3	2,52±1,44	120	0	0	304	14	4,61±1,20
SCMC „V.alentin Ignatenco”	88	16	18,18±4,11	107	1	0,93±0,93	121	0	0	316	17	5,38±1,27
SCMC nr.1	100	16	16,00±3,67	112	6	5,36±2,13	108	1	0,93±0,92	320	23	7,19±1,44
SCM „Gheorghe Paladi”	88	12	13,64±3,66	114	4	3,51±1,72	82	1	1,22±1,21	284	17	5,99±1,41
IM si C	97	17	17,53±3,86	111	0	0	105	1	0,95±0,95	313	18	5,75±1,32
CPRCVF bl. 1	104	32	30,77±4,53	103	4	3,88±1,90	127	1	0,79±0,78	334	37	11,08±1,72
CPRCVF bl.2	96	30	31,25±4,73	108	5	4,63±2,02	124	0	0	328	35	10,67±1,70
CRRC	68	12	17,65±4,62	86	0	0	89	1	1,12±1,12	243	13	5,35±1,44
Alte puncte de colectare	73	8	10,96±3,66	109	0	0	363	2	0,55±0,39	545	10	1,83±0,58
Min	47	5		66	0		77	0		190	10	
Max	104	32		119	6		363	2		545	37	
M	83,5	15,9		104,7	2,9		130,7	0,6		319,0	19,5	
±m	4,45	1,73		3,24	0,58		12,73	0,17		14,47	2,01	

**Anexa 24. Structura etiologică a enterovirusurilor izolate din apele reziduale din
Republica Moldova, perioada 2002-2022**

Agenți patogeni	Total investigați	Pozitivi	P±ES%
Coxsackie (Cox.B1-6)	3509	186	5,30±0,38
Echo (E-3)		16	0,46±0,11
E-6		39	1,11±0,18
E -7		30	0,85±0,16
E-11		94	2,68±0,27
E-12		10	0,28±0,09
E-13		6	0,17±0,07
E-20		3	0,09±0,05
E-30		24	0,68±0,14
alte ECHO		7	0,20±0,08
NPEV		219	6,24±0,41
Amesticuri - Polio +EV		214	6,10±0,40
Total poz		848	24,17±0,72
Polio (P1)		3509	52
P2	100		2,85±0,28
P3	71		2,02±0,24
P1+2	37		1,05±0,17
P1+3	35		1,00±0,17
P2+3	66		1,88±0,23
P1+2+3	57		1,62±0,21
Total	418		11,91±0,55

Notă: NPEV (Non Polio Enterovirus) - prezența unui enterovirus neidentificat (ECHO sau Coxsackie)

Anexa 25. Structura etiologică a enterovirusurilor izolate din probele de ape reziduale în diferite perioade de timp

Agenți patogeni	Anii								
	2002-2008			2009-2015			2016-2022		
	Total	Poz.	P±ES%	Total	Poz	P±ES%	Total	Poz.	P±ES%
ENTEROVIRUSURI NON POLIO									
Cox.B1-6	919	59	6,42±0,81	1152	33	2,86±0,49	1438	94	6,54±0,65
E-3		3	0,33±0,19		13	1,13±0,31		0	0
E-6		14	1,52±0,40		21	1,82±0,39		4	0,28±0,14
E -7		6	0,65±0,27		0	0		24	1,67±0,34
E-11		24	2,61±0,53		67	5,82±0,69		3	0,21±0,12
E-12		9	0,98±0,32		1	0,09±0,09		0	0
E-13		3	0,33±0,19		2	0,17±0,12		1	0,07±0,07
E-20		3	0,33±0,19		0	0		0	0
E-30		14	1,52±0,40		10	0,87±0,27		0	0
alte ECHO		1	0,11±0,11		6	0,52±0,21		0	0
NPEV		81	8,81±0,94		25	2,17±0,43		113	7,86±0,71
Polio +EV		175	19,04±1,30		32	2,78±0,48		7	0,49±0,18
Total poz			392		42,66±1,63			210	18,23±1,14
POLIOVIRUSURI									
P1	919	15	1,63±0,42	1152	7	0,61±0,23	1438	30	2,09±0,38
P2		57	6,20±0,80		42	3,65±0,55		1	0,07±0,07
P3		12	1,31±0,37		20	1,74±0,38		39	2,71±0,43
P1+2		22	2,39±0,50		13	1,13±0,31		2	0,14±0,10
P1+3		4	0,44±0,22		3	0,26±0,15		28	1,95±0,36
P2+3		37	4,03±0,65		28	2,43±0,45		1	0,07±0,07
P1+2+3		33	3,59±0,61		24	2,08±0,42		0	0
Total			180		19,59±1,31			137	11,89±0,95



INSTITUTUL NAȚIONAL
DE INVENTICĂ,
IAȘI, ROMANIA

Diploma

PREMIUL DE EXCELENȚĂ
AL
INSTITUTULUI NAȚIONAL
DE INVENTICĂ, IAȘI

Se oferă Prof. Dr. Ina C. Spiru, Dr. in. V. Ciomara, Dr. in. F. Ștefăniță, Dr. V. Eche, Dr. M. Apostol, Dr. in. A. Ștefan, Dr. in. M. Albu, Dr. A. Ursuta, Dr. H. M. Păbuș, Dr. in. G. Băcă, Dr. S. Coșbuc, Prof. Dr. H. V. Băntas, Dr. R. Mărușel, Dr. S. C. Dr. S. Ștefan, Dr. S. Cebotari, Dr. N. Iacob, I. J. J. J. J.

Centrul Național de Sănătate Publică
Republica Moldova

Pentru realizarea ciclului de inovații
în practica medicală dedicat perfecționării
diagnosticului de laborator și tratamentului
supraviețuirii de genetica moleculară

pentru invențiile prezentate în cadrul celei de

A XIII-A EDIȚIE A SALONUL INTERNAȚIONAL
AL CERCETĂRII, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT 2015

Cluj-Napoca, România,
25-27 martie 2015

General Manager
Prof. Boris Plahteanu Ph.D





NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
JASSY, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2015

with special mention of the jury

Offered: Mr / Ms

C. SPÎNU, L. BIRCĂ, IG. SPÎNU, S. CORNILOV,
T. JURAVLIOV, O. SAJEN, A. DONOS, M. APOSTOL

METHOD OF TREATMENT OF
ENTEROVIRAL MENINGITIS IN CHILDREN

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to

THE XIX-TH INTERNATIONAL EXHIBITION
OF RESEARCH, INNOVATION AND
TECHNOLOGICAL TRANSFER

"INVENTICA 2015"

Iasi, Romania, June 24 -26, 2015

PRESIDENT
INVENTICA 2015
Prof. Boris PLAHITĂANU PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEAN PhD



UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA
sub egida: MINISTERUL EDUCAȚIEI NAȚIONALE ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA - FILIALA CLUJ

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ ȘI MEDALIA DE AUR
CU MENȚIUNE SPECIALĂ

PRO INVENT, Cluj-Napoca, România

Acordată la

Salonul INFOINVENT, 2015, Chișinău



Se acordă *PROINVENT* și *medalia de aur* cu *mențiune specială* în cadrul concursului *PROINVENT* din cadrul
Salonului INFOINVENT din Chișinău, Republica Moldova.
Pentru: *Prof. dr. ing. C. Lăzărescu, Dr. ing. Sorinel F. Ștefănescu - Dr. ing. Vi. Ce. Ștefănescu*
Cu numărul *PROINVENT* din *Salonul INFOINVENT* din Chișinău, Republica Moldova.



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. Valeriu TOIPA
București al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

R. Munteanu



UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida: MINISTERUL EDUCAȚIEI NAȚIONALE ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
ȘI ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIV-a, 2016, Cluj-Napoca, România

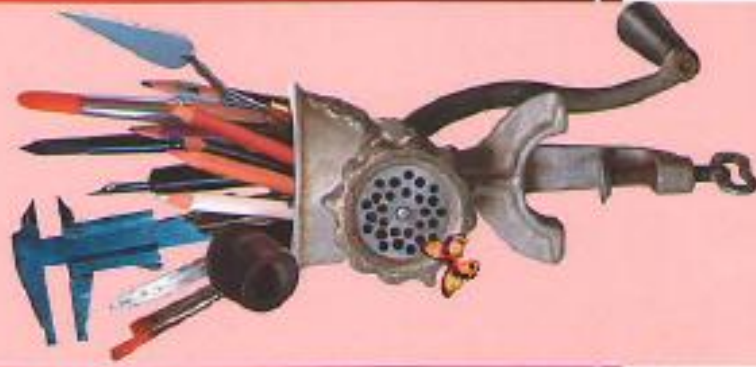
DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR CU MENȚIUNE SPECIALĂ

Se acordă C. Spîru, L. Bircă, B. Spînu, S. Cornilev, O. Sașin, A. Dojnaș, M. Acoștal

De la CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂȚATE PUBLICĂ REPUBLICA MOLDOVA

Pentru METODA ORIGINALĂ DE TRATAMENT A MENINGITEI ENTEROVIRALE LA CORI



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu





UNIVERSITATEA TEHNICĂ DIN CLUJ-NAPOCA

sub egida: MINISTERUL EDUCAȚIEI NAȚIONALE ȘI CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE
ȘI ACADEMIEI DE ȘTIINȚE TEHNICE DIN ROMÂNIA, FILIALA CLUJ

SALONUL INTERNAȚIONAL DE INVENTICĂ

PRO INVENT, Ediția a XIV-a, 2016, Cluj-Napoca, România

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ PROINVENT

Se acordă

C. Spînu, Ig. Spînu, S. Ceboari, O. Sajen, M. Iacș, M. Apostoș, L. Savelcă, A. Serbulenco, A. Rosca

De la

CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ REPUBLICA MOLDOVA

Pentru

METODA DE IDENTIFICARE A HEPATITELOR VIRALE B LA DONATORII DE SÂNGE

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA

Rector al

Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IASI, ROMANIA

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2016

Offered to Mr / Ms

C. SPÎNU, L. BIRCĂ, IG. SPÎNU, S. CORNILOV, O. SAJEN,
A. DONOS, M. APOSTOL, L. SUVEICA

ORIGINAL METHOD OF TREATMENT OF
ENTEROVIRAL MENINGITIS IN CHILDREN

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XX-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2016

Iasi, Romania,
June 29 - July 01, 2016.



PRESIDENT
INVENTICA 2016
Prof. Boris PLAHTEANU PhD

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



Universitatea Tehnică
"Gheorghe Asachi" din Iași



Institutul Național
de Inventică, Iași

Diploma

GOLD MEDAL INVENTICA 2018

Offered to Mr / Ms

National Agency of Public Health

**METODA DE TRATAMENT AL
MENINGITEI ENTEROVIRALE LA COPII**

SPÂNU CONSTANTIN, SPÂNU IGOR,
APOSTOL MARIANA, SAJEN OCTAVIAN, DONOS ALA

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXII-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2018

Iasi, Romania,
27 - 29 June 2018



MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEIDIN PhD



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XVII, 20-22 MARTIE 2019
CLUJ-NAPOCA



DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

Se acordă **Constantin Spînu, Igor Spînu, Liudmila Bîrca, Stela Cornilov, Ala Donos, Octavian Sajin, Mariana Apoltol, Luminița Suveică**

De la **Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Agenția Națională pentru Sănătate Publică**

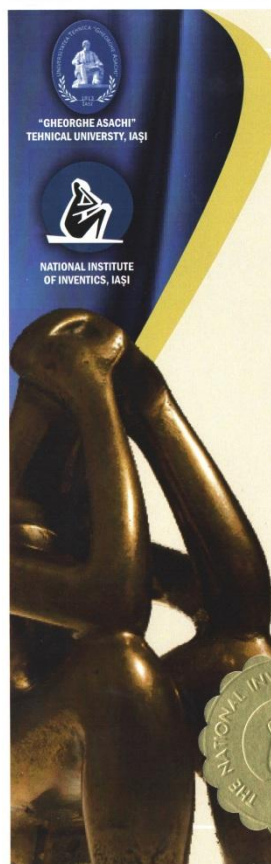
Pentru **METODĂ DE TRATAMENT A MENINGITEI ENTEROVIRALE LA COPII**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VĂȘLE TOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



Diploma of Excellence

MEDAL INVENTICA 2019

Offered to

CONSTANTIN SPINU, IGOR SPINU, LIUDMILA BIRCA, STELA CORNILOV, ALA DONOS, OCTAVIAN SAJIN, MARIANA APOLTOL, LUMINIȚA SUVEICA, ALBINA MIHAELA ILIEV

National Agency of Public Health

**TREATMENT METHOD OF ENTEROVIRUS
MENINGITIS IN CHILDREN**

in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXIII-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2019

Iasi, Romania



26-28 June 2019

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEdin PhD

Neculai Seghedin



Justin Capră
ASSOCIATION
OF INVENTORS



romania2019.eu

Certificate of Excellence

IS HEREBY AWARDED TO

C.SPÎNU, I.SPÎNU, L.BIRCA, S.CORNILOV, A.DONOS,
O.SAJIN, M.ĂPOSTOL, L.SUVEICA, A.M. ILIEV

FOR

TREATMENT METHOD OF ENTEROVIRUS
MENINGITIS AT IN CHILDREN

INVENTICA 2019 - Iași

PRESIDENT
MARIAN VELCEA, PH.D.

No. 30 DATE 28.06.2019



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET

DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **918**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: **Metodă de tratament al meningitei enterovirale la copii**

Titular: **CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL
MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII
MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2014.06.18

Durata brevetului : **6 ani**

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



MD 918 Z 2016.01.31

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 918 (13) Z
(51) Int.Cl.: A61K 31/7028 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2014.0091 (22) Data depozit: 2014.06.18	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului: 2015.06.30, BOP nr. 6/2015
(71) Solicitant: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	
(72) Inventatori: SPĂNU Constanta, MD; BIRCA-Lăudmila, MD; SPĂNU Igor, MD; CORNILOV Stela, MD; JURAVLIOV-Tatiana, MD; SAJEN Octavian, MD; DONOS Ala, MD, APOSTOL Mariana, MD	
(73) Titular: CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ AL MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA, MD	

(54) Metodă de tratament al meningitei enterovirale la copii

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la bolile infecțioase și poate fi utilizată pentru tratamentul meningitei enterovirale la copii.

Conform invenției, metoda revendicată constă în aceea că se efectuează terapia de bază care include respectarea regimului igienic, dietetic, de repaus la pat în perioada acută, tratamentul patogenetic, simptomatic, de detoxifiere și de ameliorare a circulației

2
sanguine cerebrale, totodată suplimentar *per os* se administrează 5 α -furostan-3 β ,22,26-triob-3-[O- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 2)- β -D-glucopiranozil-(1 \rightarrow 4)- β -D-galactopiranozil]-26-O- β -D-glucopiranozil), câte 100 mg de 2 ori pe zi, cu 30 min înainte de masă, timp de 30 zile.

Revendicări: 1

Figuri: 2

MD 918 Z 2016.01.31



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

MD 2028, mun. Chișinău, str. Gh. Asachi 67A, Tel. +373 22 574 501; Fax. +373 22 729 725,
<http://www.ansp.md>; e-mail: office@ansp.md IDNO:101860100021

ORDIN

Nr. 161

01 - 04.2019

Cu privire la colectarea substratelor pentru
investigarea virusologică și transportarea
lor în Laboratorul virusologic al ANSP

În scopul menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită în perioada de postcertificare, prevenirii importului, neadmiterii răspândirii virusului poliomielitice sălbatic și circulației virusurilor vaccinale derivate, conform Planului național de acțiuni în menținerea statutului țării ca liberă de poliomielită, în baza Regulamentului privind organizarea și funcționarea Agenției naționale pentru Sănătate Publică aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.1090 din 18 decembrie 2017,

ORDON:

1. Se aprobă metodologia colectării și transportării probelor pentru investigarea de laborator în Laboratorul virusologic ANSP, conform anexei.
2. Șefilor de direcții ai subdiviziunilor teritoriale ale ANSP din teritoriile: mun. Chișinău, Bălți, Cahul, Ungheni, Soroca, Orhei (Rezina), vor asigura:
 - a) organizarea recoltării și transportării probelor pentru investigațiile de laborator, în vederea supravegherii circulației virusurilor de poliomielită în populație și mediul ambiant, anual, în perioada 01 martie – 31 octombrie.
 - b) numărul de probe de fecale pentru investigarea de laborator din teritoriile enumerate (Chișinău – 150 probe, Bălți 50 – 70 probe, orașele Cahul, Ungheni, Soroca, Orhei (Rezina) a câte – 20 probe), de la bolnavii cu enteroviroze, alte diagnoze și de la copii sănătoși respectând metodologia de colectare și transportare descrisă în p. I din anexă.
 - c) numărul de probe de ape menajere din colectoarele de canalizare a spitalelor, instituțiilor de copii, pentru depistarea circulației poliovirusului în populație și mediul ambiant din teritoriile enumerate (Chișinău -120 probe, Bălți – 50 probe, orașele Cahul, Ungheni, Soroca, Orhei (Rezina) - a câte 10 probe),

respectând metodologia de colectare și transportare descrisă în p. II din anexă.

- d) echipamentul necesar pentru colectarea și transportarea probelor la Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Laboratorul virusologic ANSP, mun. Chișinău, str. Cozmescu 3, tel: 022 72 96 11.
3. Șef Laborator virusologic, (dna Mariana Apostol) va asigura efectuarea investigării probelor parvenite de la bolnavi și probele apelor reziduale parvenite din punctele de colectare, pentru depistarea circulației poliovirusurilor în populație și mediul ambiant.
4. A plasa prezentul ordin pe pagina web oficială a Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
5. Controlul executării prezentului ordin se atribuie dnei Natalia Caterinciuc, șef direcție prevenirea și controlul bolilor transmisibile și dnei Ala Halacu, șef direcție diagnostic de laborator în sănătate publică.

Directorul interimar



Nicolae FURTUNĂ



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

30 iunie 2023

Nr. 592

**Cu privire la monitorizarea circulației
enterovirusurilor inclusiv a virusurilor poliomielitice**

În scopul menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită în perioada de post-certificare, pentru detectarea timpurie a importului și neadmiterea răspândirii virusului poliomielitic sălbatic și a tulpinilor de poliovirusuri derivate din vaccin, în temeiul Legii nr. 10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice și în temeiul punctului 9 subpunctul 11) al Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

ORDON:

- 1. A aproba instrumentele în scopul monitorizării circulației enterovirusurilor inclusiv a virusurilor poliomielitice.**
 - 1) lista punctelor de recoltare a probelor pentru investigarea enterovirusurilor și a virusurilor poliomielitice și a persoanelor responsabile de organizarea prelevării acestora, conform anexei nr. 1;
 - 2) metodologia recoltării și transportării probelor pentru investigare la enterovirusuri, inclusiv la virusuri poliomielitice, conform anexei nr. 2;
 - 3) buletinul de însoțire a probei recoltate din mediul înconjurător pentru investigarea la enterovirusuri, inclusiv la virusuri poliomielitice, conform anexei nr. 3.
 - 4) buletinul de însoțire a probei biologice pentru investigarea la enterovirusuri, inclusiv la virusuri poliomielitice, conform anexei nr. 4.
- 2. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare publice prestatori de asistență medicală primară din teritoriile nominalizate (Chișinău, Bălți, Cahul, Ungheni, Soroca, Orhei, Hîncești, Căușeni, Edineț, Comrat și Tiraspol), vor asigura:**
 - 1) organizarea recoltării probelor de mase fecale de la copii sănătoși pentru monitorizarea și depistarea circulației poliovirusurilor în populație în teritoriul deservit conform metodologiei expuse în anexa nr. 2;
 - 2) colectarea, păstrarea temporară, transportarea probelor biologice, cu respectarea cerințelor de biosecuritate către laboratorul din cadrul Centrului de Sănătate Publică teritorial.
- 3. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare publice spitalicești din teritoriile nominalizate (Chișinău, Bălți, Cahul, Ungheni, Soroca, Orhei, Hîncești, Căușeni, Edineț, Comrat și Tiraspol), vor asigura:**

- 1) colectarea probelor de mase fecale de la copiii bolnavi cu enteroviroze, inclusiv și alte diagnoze din secția de boli infecțioase pentru copii, conform metodologiei expuse în anexa nr. 2;
 - 2) colectarea, păstrarea temporară, transportarea probelor biologice, cu respectarea cerințelor de biosecuritate în laboratorul din cadrul Centrului de Sănătate Publică Teritorial, (Instituțiile Medico-Sanitare Publice din Chișinău vor transporta probele de sine stătător în Laboratorul virusologic de referință al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, mun. Chișinău, str. Alexandru Cosmescu, 3).
- 4. Agenția Națională pentru Sănătate Publică în vederea supravegherii circulației enterovirusurilor și inclusiv a virusurilor poliomielitice, în populație și mediul înconjurător, anual în perioada aprilie-octombrie, va asigura prin intermediul:**
- 4.1 Centrelor de Sănătate Publică teritoriale nominalizate: Chișinău, Bălți, Cahul, Ungheni, Soroca, Orhei, Hîncești, Căușeni, Edineț Comrat și Tiraspol:**
- 1) recoltarea lunară a numărului necesar de probe de ape uzate din colectoarele de canalizare ale spitalelor, instituțiilor preșcolare din teritoriile enumerate în anexa nr. 1, respectând metodologia de colectare și transportare descrisă în anexa nr. 2 și transportarea lor în Laboratorul virusologic de referință al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică;
 - 2) organizarea transportării probelor pentru investigații în laboratorul virusologic de referință al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, conform metodologiei din anexa nr. 2;
- 4.2 Laboratorului virusologic de referință din cadrul Direcției diagnostic de laborator în sănătate publică al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică:**
- 1) acordarea suportului metodologic și consultativ, Centrelor de Sănătate Publică teritoriale nominalizate pentru realizarea recoltării probelor de ape uzate în conformitate cu metodologia din anexa nr. 2;
 - 2) acordarea suportului metodologic și consultativ instituțiilor medico-sanitare publice spitalicești pentru realizarea recoltării probelor biologice în conformitate cu metodologia din anexa nr. 2;
 - 3) recepționarea și investigarea probelor biologice și de ape uzate la prezența la enterovirusurilor, inclusiv a virusurilor poliomielitice, cu expedierea rezultatelor beneficiarilor;
 - 4) planificarea anuală a consumabilelor necesare realizării investigațiilor în supravegherea circulației enterovirusurilor inclusiv a virusurilor poliomielitice.
 - 5) repartizarea consumabilelor necesare pentru recoltarea probelor biologice, probelor de ape uzate, păstrarea și transportarea lor în siguranță pentru investigare;
 - 6) organizarea expedierii izolatelor de poliovirusuri la laboratorul regional de referință OMS pentru confirmarea originii lor;
 - 7) introducerea rezultatelor de laborator privind circulația virusurilor poliomielitice și enterovirusurile on-line în sistemul european de date de laborator (LDMS) al OMS;
- 4.3 Direcției prevenirea și controlul bolilor transmisibile și Secției supravegherea bolilor prevenibile prin vaccinare cu depozitul național de vaccinuri:**
- 1) informarea prioritară a Ministerului Sănătății în caz de detectare a poliovirusului, inclusiv și VDPV;
 - 2) evaluarea la necesitate a indicatorilor performanței sistemului de supraveghere cu privire la monitorizarea circulației enterovirusurilor inclusiv a virusurilor poliomielitice;
 - 3) modificarea punctelor de colectare în cazul în care acesta vor deveni nefuncționale sau substratul colectat nu mai este relevant, cu informarea ulterioară a persoanelor responsabile despre aceste schimbări;
 - 4) monitorizarea rezultatelor și, în cazul detectării a cel puțin unei tulpini a poliovirus, inclusiv și a tulpinilor de poliovirusuri derivate din vaccin, în probele investigate atât biologice, cât și a

celor din apele uzate cu întreprinderea măsurilor conform Planului național de acțiuni în menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită, aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății nr. 355/2022;

5. A plasa prezentul ordin pe pagina oficială a Ministerului Sănătății și a Agenției Naționale pentru Sănătate Publică;
6. Controlul executării prezentului ordin se atribuie dnei Svetlana Nicolaescu, Secretar de Stat.

Ministru



Ala NEMERENCO



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

" 12 " aprilie 2022

nr. 355

**Cu privire la aprobarea Planului național
de acțiuni pentru menținerea statutului Republicii Moldova
de țară liberă de poliomielită**

În scopul menținerii statutului Republicii Moldova de țară liberă de poliomielită în perioada de post-certificare, urmând prevederile rezoluției Asambleei Mondiale a Sănătății WHO 74.19 (2021), în baza prevederilor Planului Strategic al Inițiativei Globale de eradicare a poliomielitei 2022-2026 și în temeiul Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

ORDON:

1. Se aprobă Planul național de acțiuni pentru menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită (conform anexei).
2. Conducătorii instituțiilor medico-sanitare publice, de instruire medicală, Agenției Naționale pentru Sănătate Publică cu subdiviziunile teritoriale și Centrelor de Igienă și Epidemiologie vor asigura continuitatea acțiunilor în menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită, conform Planului național.
3. Agenția Națională pentru Sănătate Publică va asigura monitorizarea și raportarea realizării măsurilor de menținere a statutului țării ca liberă de poliomielită, către Ministerul Sănătății și către Biroul Regional European al Organizației Mondiale a Sănătății, conform Planului național.
4. Controlul executării prezentului ordin se atribuie dnei Svetlana Nicolaescu și dlui Ion Prisacaru, secretari de stat.

Ministru

Ala NEMERENCO



Nr.09-10/2/573 din 12.06.2023

ACTUL DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard „Prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor”
- 2. Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laboratorului virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laboratorului virusologic ANSP, BURDINIUC Olga, șef direcție diagnostic de laborator ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
- 3. Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
- 4. Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea probelor biologice, apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor, inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
- 5. Rezultatul implementării:** Procedura va favoriza formarea de cunoștințe, atitudini și practici la personalul IMSP, specialiștii din laboratorul virusologic ANSP, implicat în colectarea probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant întru facilitarea menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Șef Centrul de Sănătate Publică Căușeni

KAZACIOK Andrei

Șef Secție Diagnostic de Laborator

DIGOL Ana



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ EDINEȚ



MD 4601, mun. Edineț, str. Pușkin 16, Tel. +373 246 2 39 66; Fax. +373 246 2 39 66.
<http://www.ansp.md>; e-mail csp.edinet@ansp.gov.md

Nr. 282 din 22.06.2023

La nr. _____ din _____

ACTUL DE IMPLEMENTARE

- Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard "Prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor"
- Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laborator virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laborator virusologic ANSP, BURDINIUC Olga, șef direcție diagnostic de laborator ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
- Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
- Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea probelor biologice, apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor, inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
- Rezultatul implementării:** Procedura va favoriza formarea de cunoștințe, atitudini și practici la personalul IMSP, specialiștii din laboratorul virusologic ANSP, implicat în colectarea probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant întru facilitarea menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Șef Centrul de Sănătate Publică Edineț

A. Pistriuga

Șef Secție Diagnostic de Laborator

V. Gribincea



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ SOROCA



MD 3006, an. Soroca, str. Alexandru cel Bun 42, Tel. +373 23023264, <https://ansp.md> e-mail: office@ansp.gov.md IDNO:1018601000021

Nr. 05-10/HG din 18.06.2023

la nr. _____ din _____

ACTUL DE IMPLEMENTARE

- Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard „Prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor”
- Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laborator virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laborator virusologic ANSP, BURDINIUC Olga, șef direcție diagnostic de laborator ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
- Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
- Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea probelor biologice, apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor, inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
- Rezultatul implementării:** Procedura va favoriza formarea de cunoștințe, atitudini și practici la personalul IMSP, specialiștii din laboratorul virusologic ANSP, implicat în colectarea probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant întru facilitarea menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Șef Centrul de Sănătate Publică Soroca


GUȚU Vladimir

Șef Secție Diagnostic de Laborator


TOFAN Liliana



12.06.23 nr. 02-2/4770
La nr. _____ din _____

Dnei Mariana APOSTOL
Șef laborator virusologic ANSP

ACTUL DE IMPLEMENTARE

1. *Denumirea ofertei pentru implementare:* Procedura Operațională Standard „Prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor”
2. *Autori:* APOSTOL Mariana competitoră, șef laborator virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laborator virusologic ANSP, BURDINIUC Olga, șef direcție diagnostic de laborator ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
3. *Unde și când a fost implementată:* Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și CSP Chișinău.
4. *Eficacitatea implementării:* Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea probelor biologice, apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor, inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
5. *Rezultatul implementării:* Procedura a favorizat formarea de cunoștințe, atitudini și practici la personalul CSP Chișinău, specialiștii implicat în colectarea și transportare probelor din mediu ambiant pentru izolarea enterovirusurilor inclusiv poliovirusurile, întru menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomieliță.

Șef direcție CSP Chișinău Teacii Endochia
Date: 2023.06.12 11:05:08 EEST
Reason: MoldSign Signature
Location: Moldova



Endochia TCACI



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

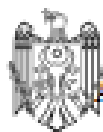
Nr. 25.08.2023 nr. 09/3084

Act de implementare

Prin prezenta confirmăm implementarea rezultatelor, obținute de Dna Mariana Apostol, doctorandă în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, de comun cu alți autori pe parcursul realizării temei de doctor în științe medicale „Semnificația epidemiologică a circulației enterovirusurilor în perioada post eliminare a poliomielitei”, în Ordinul Nr. 592 din 30 iunie 2023 al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova “Cu privire la monitorizarea circulației enterovirusurilor inclusiv a virusurilor poliomielitice”.

Secretat de Stat

Digitally signed by Paraschiv Angela
Date: 2023.08.28 08:54:31 EEST
Reason: MoldSign Signature
Location: Moldova



Angela PARASCHIV

Ex: Danailov Alexandr
Tel: +373 22 268 139

str. Vasile Alecsandri 2, MD-2009, mun. Chișinău
Tel. +373 22 268 818; e-mail: secretariat@ms.gov.md
www.ms.gov.md



Nr. 01-16/1-3730 din 19.09.2023

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard „Identificarea poliovirusurilor și enterovirusurilor în algoritmul nou de izolare”
2. **Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laborator virusologie ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laborator virusologie ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
3. **Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
4. **Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite izolarea poliovirusurilor, inclusiv enterovirusurilor, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor în timp rezonabil, veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în populație și mediul ambiant.
5. **Rezultatul implementării:** Procedura propusă estimează un element important în izolarea poliovirusurilor și enterovirusurilor și va favoriza stabilirea unui diagnostic de laborator veridic și rapid cu eliberarea rezultatelor în termen rezonabil, precum și formarea specialiștilor din laboratorul virusologie ANSP, implicați nemijlocit în activitatea de laborator.

Director

Nicolae JELAMSCHI

Șef direcție diagnostic de laborator

Olga BURDUNIUC



Nr. 01-1611-3749 din 20.08.2023

ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard „Diferențierea intratipică a poliovirusurilor prin tehnici de biologie moleculară”
2. **Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laboratorului virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laboratorului virusologic ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
3. **Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
4. **Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite în mod eficient și rapid diferențierea intratipică a poliovirusurilor din probele biologice a populației umane și din mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
5. **Rezultatul implementării:** Procedura este implementată ca suport metodologic pentru specialiștii laboratorului virusologic și conține informații veridice privind diferențierea intratipică a poliovirusurilor prin tehnici de biologie moleculară, și permite obținerea diagnosticului de laborator în timp util și raportarea rezultatelor în termeni decretați. Astfel este dovedit, că în faza de lichidare globală a poliomielitei cercetarea intratipică a tulpinilor izolate în laboratorul național de poliomielită este una din prerogativele OMS.

Director

Nicolae JELAMSCHI

Șef direcție diagnostic de laborator

Olga BURDUNIUC



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ CAHUL



MD 3900, mun. Cahul, Prospectul Republicii 20, Tel/Fax. +373 29922434, e-mail: csp.cahul@ansp.gov.md IDNO:1018601000021

Nr. 11/302 din 27.10.2023

ACTUL DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard „Prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor”
- 2. Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laborator virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laborator virusologic ANSP, BURDINIUC Olga, șef direcție diagnostic de laborator ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
- 3. Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
- 4. Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea probelor biologice, apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor, inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
- 5. Rezultatul implementării:** Procedura va favoriza formarea de cunoștințe, atitudini și practici la personalul IMSP, specialiștii din laboratorul virusologic ANSP, implicat în colectarea probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant întru facilitarea menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Șef Centrul de Sănătate Publică Cahul

BRUMA Svetlana

Șef Secție Diagnostic de Laborator

CHIRIAC Ludmila



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ
CENTRUL DE SĂNĂTATE PUBLICĂ BĂLȚI



MD 3100, mun. Bălți, str. Ivan Franco46, Tel. +373 23171532, e-mail:esp.balti@ansp.gov.md IDNO:1018601000021

Nr. 03-118 din 12.06.2013

La nr. _____ din _____


ACTUL DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** Procedura Operațională Standard „Prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, probelor biologice și apelo uzate pentru izolarea enterovirusurilor”
- 2. Autori:** APOSTOL Mariana competitoră, șef laboratorului virusologic ANSP, COLAC Svetlana, medic specialist, laboratorul virusologic ANSP, BURDINIUC Olga, șef direcție diagnostic de laborator ANSP, COSTIC Natalia, manager calitate ANSP.
- 3. Unde și când a fost implementată:** Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
- 4. Eficacitatea implementării:** Aplicarea prezentei proceduri operaționale standard va permite prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea probelor biologice apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor, inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant, în scopul obținerii rezultatelor veridice și managementul eficient al bolnavilor cu infecția enterovirală, precum și monitorizarea circulației enterovirusurilor în mediul ambiant.
- 5. Rezultatul implementării:** Procedura va favoriza formarea de cunoștințe, atitudini și practici la personalul IMS, specialiștii din laboratorul virusologic ANSP implicat în colectarea probelor biologice și apelor uzate pentru izolarea enterovirusurilor inclusiv poliovirusurile, din populația umană și mediul ambiant întru facilitarea menținerii statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită.

Șef Centrul de Sănătate Publică Bălți

 CHIȘLARI Veaceslav

Șef Secție Diagnostic de Laborator

 SEUL Valentina

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata Apostol Mariana, declar pe propria răspundere că materialele prezentate la teza de doctor în științe medicale sunt rezultatele propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Apostol Mariana

Semnătura

Data:



Mariana Apostol

Data nașterii: 11/03/1977 | **Cetățenie:** moldoveană | **Număr de telefon:**

(+373) 069164615 (Număr de telefon mobil) | **E-mail:**

mariana.apostol@ansp.gov.md |

Adresă: str. Cuza-Vodă 13/3 ap. 75, 2060, Botanica, Moldova (.)

● EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01/02/2017 – ÎN CURS Chișinău, Moldova

ȘEF LABORATOR VIRUSOLOGIC AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

18/12/2003 – 01/02/2017 Chișinău, Moldova

MEDIC MICROBIOLOG (VIRUSOLOG) CENTRUL NAȚIONAL PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

● EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

1984 – 1994 Ustia, Moldova

DIPLOMĂ DE ȘCOALA GENERALĂ Școala generală satul Ustia raionul Dubăsari

1994 – 2000 Chișinău, Moldova

LICENȚIAT ÎN MEDICINĂ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

2000 – 2002 Chișinău, Andorra

DIPLOMĂ DE LICENȚĂ NR.000406 DIN 12.10.2002 Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

Site de Internet <https://usmf.md>

30/09/2004 Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE - SEMINAR NAȚIONAL CU PARTICIPARE INTERNAȚIONALĂ "PREVENȚIA HEPATITELOR VIRALE PARENTÉRALE ÎN SERVICIUL STOMATOLOGIC" Ministerul Sănătății al RM, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

29/11/2004 – 03/12/2004 Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA - "THE NEW CONCEPT OF HEALTH PROMOTION AND DISEASE PREVENTION" Health Promotion and Disease Prevention Project

24/11/2008 – 28/11/2008 Chișinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA ATELIERUL DE LUCRU "MANAGEMENTUL SISTEMULUI DE ASIGURARE A CALITĂȚII SERVICIILOR DE LABORATOR ÎN CONFORMITATE CU RSI" OMS Biroul regional pentru Europa

08/12/2008 – 09/12/2008 București, România, România

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE - CURSUL DE FORMARE CONTINUĂ "DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL GRIPEI AVIARE" Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pu Microbiologie și Imunologie "Cantacuzino"

Site de Internet <https://cantacuzino.mapn.ro/>

27/07/2009 – 28/07/2009 Chișinău, Moldova

CERTIFICAT - INSTRUIREA PROFESIONALĂ ÎN CADRUL CNȘPMP PENTRU ACTIVITATEA ÎN CADRUL SISTEMULUI INFORMAȚIONAL DE SUPRAVEGHERE A BOLILOR INFECȚIOASE
Ministerul Sănătății al RM, Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

07/12/2009 – 11/12/2009 București, România, România

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE - CURSUL DE FORMARE CONTINUĂ "DIAGNOSTICUL MOLECULAR AL GRIPEI. DIAGNOSTICUL MOLECULAR PRIN RT-PCR AL GRIPEI A/H1N1/2009" Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pu Microbiologie și Imunologie "Contacuzino"

Site de Internet <https://contacuzino.mapn.ro/>

22/03/2010 – 24/03/2010 Moldova

CERTIFICAT - STAGIUL DE PREGĂTIRE TEORETICĂ ȘI PRACTICĂ PENTRU OPERAREA INSTRUMENTULUI DE PCR ÎN TIMP REAL BIO-RAD CFX96 Centrul de Virusologie al Centrului Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

28/06/2010 – 02/07/2010 București, România, România

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE - TRAINING "ASPECTELE ALE DIAGNOSTICULUI VIROLOGIC ȘI MOLECULAR AL GRIPEI ÎN SISTEM SENTINELA" Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pu Microbiologie și Imunologie "Contacuzino"

Site de Internet contacuzino.mapn.ro

13/09/2010 – 16/09/2010 București, România, România

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE - CURSUL "DIAGNOSTICUL DE LABORATOR ALE GRIPEI (VIROSOLOGIC ȘI MOLECULAR)" EURO-OMS, Institutul Național de Cercetare-Dezvoltare pu Microbiologie și Imunologie "Contacuzino"

16/05/2011 – 20/05/2011 Санкт-Петербург, Российская Федерация, Rusia

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE - CURSUL OMS DE FORMARE CONTINUĂ "ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВИРУСОЛОГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ВИРУСОВ ГРИППА" OMS Biroul regional pentru Europa, ФГБУ "НИИ гриппа"

06/06/2011 – 10/06/2011 Минск, Belarus

CERTIFICAT - "САНИТАРНО-ВИРУСОЛОГИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ВОДНЫХ ОБЪЕКТОВ О ОЦЕНКА ИХ ЭПИДЕМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ" МЗ Республики Беларусь, Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии

18/03/2013 – 29/03/2013

CERTIFICAT DE INSTRUIREA - "WHO TRAINING MODULES ON ADVANCED DIAGNOSTIC TECHNIQUES OF POLIOVIRUS AND NON-POLI ENTEROVIRUS DETECTION" OMS Biroul regional pentru Europa

12/09/2013 Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA, SERIA ML, COD VIII, NR. 951, LA SESIUNILE MOLDMEDZIN ȘI MOLDDENT "PROBLEME ACTUALE ALE SERVICIULUI DE LABORATOR. STANDARTIZARE ÎN MEDICINA DE LABORATOR CLINIC. TEHNOLOGII MODERNE" Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

Site de Internet <https://ms.gov.md/>

10/10/2013

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA SEMINARUL DE INSTRUIRE PENTRU DORTIFICAREA CAPACITĂȚILOR DE SUPRAVEGHERE ȘI RĂSPUNS LA RISCURILE PENTRU SĂNĂȚATEA PUBLICĂ DE ORIGINE BIOLOGICĂ, SERIA MX, COD XIII, NR. 14158 Ministerul Sănătății al RM, Centrul Național de Sănătatea Publică

07/10/2013 – 25/10/2013 London , Regatul Unit

CERTIFICAT DE INSTRUIREA - "TRAINING IN TECHNIQUES AND RESEARCH ON THE ISOLATION, GROWTH AND THE CHARACTERIZATION OF INFLUENZA VIRUS ISOLATION IN MOLDOVA"

MRC National Institute for Medical Research

07/04/2014 – 11/04/2014 Athens, Grecia

CERTIFICATE OF COMPLETION "CSTE-CDC INFLUENZA DATA MANAGEMENT AND EPIDEMIOLOGICAL ANALYSIS COURSE" Council of State and Territorial Epidemiologists, CDC

29/04/2014 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA SEMINARUL ÎN DOMENIUL MANAGEMENTULUI RISICULUI BIOLOGIC ŞI UTILIZĂRII DUBLE A BIOTEHNOLOGIILOR EU CBRN CoE Project 18, UNICRI

2014

CERTIFICAT - GALA PREMIILOR ÎN SĂNĂTATE EDIȚIA III-A, 2014. PREMIUL PENTRU "CEA MAI REUȘITĂ ACTIVITATE ÎN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII PUBLICE" MSMPS al Republicii Moldova

2014 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT NR. 00374, SERIA SSP. COD XIV, DE ABSOLVIREA CURSULUI PRIN ÎNVĂȚĂMÂNT LA DISTANȚA BAZAT PE WEB "COMUNICAREA ŞI DEZVOLTAREA PERSONALĂ" Ministerul Sănătății al RM, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

Site de internet <https://usmf.md>

2014 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT NR. 00472, SERIA SSP. COD XIV, DE ABSOLVIREA CURSULUI PRIN ÎNVĂȚĂMÂNT LA DISTANȚA BAZAT PE WEB "HIV/SIDA: CONNSILIERE VOLUNTARĂ ŞI TESTARE" Ministerul Sănătății al RM, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

Site de internet <https://usmf.md>

2014 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT NR. 00447, SERIA SSP. COD XIV, DE ABSOLVIREA CURSULUI PRIN ÎNVĂȚĂMÂNT LA DISTANȚA BAZAT PE WEB "HIV/SIDA: ÎNGRIJIRI ŞI SUPT" Ministerul Sănătății al RM, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

Site de internet <https://usmf.md>

2014 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT NR. 00435, SERIA SSP. COD XIV, DE ABSOLVIREA CURSULUI PRIN ÎNVĂȚĂMÂNT LA DISTANȚA BAZAT PE WEB "HIV/SIDA: MONITORIZARE ŞI EVALUARE" Ministerul Sănătății al RM, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

Site de internet <https://usmf.md>

21/09/2015 – 02/10/2015 Moscova, Rusia

CERTIFICAT DE INSTRUIREA PROFESIONALĂ "НОВЫЙ АЛГОРИТМ ИССЛЕДОВАНИЯ НА ПОЛИОМИЕЛИТ НА КУЛЬТУРЕ КЛЕТОК И НОВОГО АЛГОРИТМА РЕШЕНИЯ ПРОФТЕСТОВ" Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова

06/10/2015 – 09/10/2015 Bucureşti, România

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA EXERCISE POSE III World Health Organization Regional Office for Europe , Public Health England

18/01/2016 – 29/01/2016 Moscova , Rusia

CERTIFICAT DE INSTRUIREA PROFESIONALĂ "НОВЫЙ АЛГОРИТМ ПРОВЕДЕНИЯ ВНУТРИТИПОВОЙ ДИФФЕРЕНЦИАЦИИ МЕТОДОМ ОТ-ПЦР С ДЕТЕКЦИЕЙ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ" Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов имени М.П. Чумакова

27/09/2016 – 29/09/2016 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE „BIORISK MANAGEMENT PROGRAMME” World Health Organization Regional Office for Europe

24/10/2016 – 28/10/2016 St. Petersburg, Rusia

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE “ISOLATION AND ANTIGENIC CHARACTERIZATION OF HUMAN INFLUENZA VIRUSES” World Health Organization Regional Office for Europe, Research Institute of Influenza

07/11/2016 – 11/11/2016 Tbilisi, Georgia

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE A “TRAINING COURSE ON THE ESTABLISHMENT OF A NATIONAL BIOSECURITY SYSTEM” Centre for Biosecurity and Biopreparedness

24/10/2017 – 25/10/2017 Saint-Petersburg, Rusia

CERTIFICATE OF COMPLETION “ISOLATION AND ANTIGENIC CHARACTERIZATION OF HUMAN INFLUENZA VIRUSES” World Health Organization

24/05/2017 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE “TRANSPORT OF INFECTIOUS SUBSTANCES” World Health Organization

15/09/2017 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CONFERINȚA ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ “PROBLEME ACTUALE ÎN SĂNĂTATE PUBLICĂ” ÎN CADRUL EXPOZIȚIEI INTERNAȚIONALE SPECIALIZATE “MOLDMEDIZIN & MOLDDENT” MSMPS al Republicii Moldova, Centrul Național de Sănătate Publică

15/09/2017 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CONFERINȚA ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ “PROBLEME ACTUALE ÎN SĂNĂTATE PUBLICĂ” ÎN CADRUL EXPOZIȚIEI INTERNAȚIONALE SPECIALIZATE “MOLDMEDIZIN & MOLDDENT” MSMPS al Republicii Moldova, Centrul Național de Sănătate Publică

18/09/2017 – 20/09/2017 St. Petersburg, Rusia

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CONFERINȚA - “TRENDS IN INFLUENZA RESEARCH” MS Federația Rusă, Research Institute of Influenza

24/10/2017 – 25/10/2017 St. Petersburg, Rusia

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE “ISOLATION AND ANTIGENIC CHARACTERIZATION OF HUMAN INFLUENZA VIRUSES” World Health Organization Regional Office for Europe

04/09/2018 – 06/09/2018 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CURSUL “INTRODUCTION TO SYSTEMATIC REVIEWS AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENTS (HTA)” Norwegian Institute of Public Health

23/10/2018 – 25/10/2018 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT LA ATELIERUL DE INSTRUIRE ÎN DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL GRIPEI MSMPS al Republicii Moldova, Agenția Națională pentru Sănătate Publică

24/09/2019 – 26/09/2019 Copenhagen, Danemarca

PARTICIPAREA CONFERENCE OF THE POLIO LABORATORY NETWORK, NATIONAL POLIOVIRUS CONTAINMENT COORDINATORS, NATIONAL AUTHORITIES FOR CONTAINMENT World Health Organization

11/07/2019 – 12/07/2019 Tirana, Albania

CERTIFICAT DE PARTICIPARE "TABLE TOP SIMULATION EXERCISE TO TEST CROSS-BORDER COLLABORATION AND COUNTRY PREPAREDNESS- HUMAN TO HUMAN TRANSMISSION OF AVIAN INFLUENZA" Southeast European Center for Surveillance and Control of Infectious Diseases

19/08/2019 – 21/08/2019 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE "EVALUAREA RISCURILOR PENTRU SĂNĂTATEA PUBLICĂ ÎN BAZA METODOLOGIEI ORGANIZAȚIEI MONDIALE A SĂNĂȚĂȚII" Agenția Națională pentru Sănătate Publică

24/10/2019 – 25/10/2019

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA CONGRESUL AL VIII-LEA AL SPECIALIȘTILOR DIN DOMENIUL SĂNĂȚĂȚII PUBLICE ȘI MANAGEMENTULUI SANITAR "O SINGURĂ SĂNĂTATE" MSMPS al Republicii Moldova

27/01/2020 – 31/01/2020

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA ATELIERUL DE LUCRU "DIAGNOSTICUL DE LABORATOR A POLIOMIELITEI PRIVIND UTILIZAREA METODEI PCR ÎN DETECȚIA ȘI IDENTIFICAREA POLIOVIRUSULUI" Organizația Mondială a Sănătății

Adresă Federația Rusă, Moscova

03/09/2020 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE ABSOLVIRE A CURSULUI "QIASYMPHONY SP: INSTRUMENT SETUP AND OPERATION, QMC, MAINTENANCE, TROUBLESHOOTING, RESOURCES, APPLICATION" QIAGEN Sample & Assay Technology

04/02/2021 – 05/02/2021 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA INSTRUIREA PRIVIND UTILIZAREA TESTULUI ANTIGENIC RAPID ÎN DIAGNOSTICAREA INFEȚIEI CU SARS-COV-2 Biroul regional OMS pentru Europa

26/03/2021 Chişinău, Moldova

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CONFERINȚA ON-LINE ȘTIINȚIFICO-PRACTICĂ CU PARTICIPAREA INTERNAȚIONALĂ "MALADIILE INFEȚIOASE ÎN LUMEA MODERNĂ: PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE" Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu

29/03/2021 – 30/03/2021

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA INSTRUIREA PRIVIND UTILIZAREA METODEI PCR ÎN DETECTAREA POLIMORFISMULUI UNINUCLEOTIDIC SPECIFIC (SNP) PENTRU IDENTIFICAREA VARIANTELOR SARS-COV-2 Biroul regional OMS pentru Europa cu sprijinul Biroului OMS din Republica Moldova

Adresă Chişinău, Moldova

19/04/2021 – 23/04/2021

CERTIFICAT DE PARTICIPAREA LA INSTRUIREA PRIVIND IMPLEMENTAREA TEHNICILOR DE BIOLOGIE MOLECULARĂ (RT-PCR) PENTRU TESTAREA COVID-19 Biroul regional OMS pentru Europa cu sprijinul Biroului OMS din Republica Moldova

Adresă Chişinău, Moldova

27/05/2021 – 28/05/2021

CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CURSUL DE INSTRUIRE ON-LINE "URGENTELE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ÎN CONTEXTUAL PANDEMIEI COVID-19", PROIECT "FORTIFICAREA CAPACITĂȚILOR RESURSELOR UMANE ÎN URGENȚE DE SĂNĂTATE PUBLICĂ ÎN CONTEXTUAL PANDEMIEI DE COVID-19" Ministerul Sănătății al RM, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "N. Testemițanu"

02/11/2021 – 04/11/2021 Chişinău, Moldova
CERTIFICAT DE PARTICIPARE “THEORETICAL AND PRACTICAL TRAINING ON MOLECULAR VARIANT TYPING OF SARS-COV-2” German Epidemic Preparedness Team (SEEG), Agenția Națională pentru Sănătate Publică

21/11/2021 Chişinău, Moldova
CERTIFICAT DE PARTICIPARE “SMARTSTARTTM ORIENTATION TRAINING FOR THE ION TORRENTTM GENEXUSTM INTEGRATED SEQUENCER” ThermoFisher Scientific

28/01/2022 Chişinău, Moldova
CERTIFICATE DE PARTICIPARE LA CURSUL “ION DATA ANALYSIS ESSENTIALS” ThermoFisher Scientific

29/03/2022 – 31/03/2022 Chişinău, Moldova
CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA ATELIERUL “ INSTRUIRE ÎN DOMENIUL MANAGEMENTULUI CALITĂȚII ÎN LABORATOR (CONFORM ISO 15189)” World Health Organization Regional Office for Europe, MS al Republicii Moldova, ANSP

12/05/2022 – 19/07/2022
CERTIFICAT DE ABSOLVIRE „COVID-19 DIAGNOSTIC QMS WORKSHOP” Integrated Quality Laboratory Services

14/11/2022 – 18/11/2022 Tbilisi, Georgia
CERTIFICAT DE PARTICIPARE „BIOSAFETY AND BIOSECURITY COURSE FOR NATIONAL INFLUENZA CENTRES AND RESPIRATORY VIRUS LABORATORIES” World Health Organization Regional Office for Europe

09/08/2021 – 03/02/2023 Chişinău, Moldova
CERTIFICAT DE PARTICIPARE DIDACTIC SESSION OF THE GLOBAL LABORATORY LEADERSHIP PROGRAMME (GLLP) Centers for Disease Control and Prevention and conducted by Integrated Quality Laboratory Services

28/02/2023 – 01/03/2023 Chişinău, Moldova
CERTIFICAT DE PARTICIPARE LA CURSUL “SARS-COV-2 WASTEWATER SURVEILLANCE” EU4Environment Water and Data in Eastern Partner Countries

07/07/2023 Chişinău, Moldova
CERTIFICAT DE ABSOLVIRE GLOBAL LABORATORY LEADERSHIP PROGRAMME (GLLP) Centers for Disease Control and Prevention and conducted by Integrated Quality Laboratory Services

21/08/2023 – 25/08/2023 Paris, Franța
CERTIFICAT DE PARTICIPARE “INTERNATIONAL INFLUENZA AND SARS-COV-2 GENETIC SEQUENCING COURSE” World Health Organization, United States Centers for disease Control and Prevention, Institut Pasteur

● **COMPETENȚE LINGVISTICE**

Limbă(i) maternă(e): **ROMÂNĂ**

Altă limbă (Alte limbi):

	COMPREHENSIVNE		VORBIT		SCRIS
	Comprehensiune orală	Citit	Exprimare scrisă	Conversație	
ENGLEZĂ	B1	B1	A2	A2	B2

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

- **COMPETENȚE DIGITALE**

Microsoft Office | Microsoft Excel | Microsoft office word | Utilizare buna a programelor de comunicare(mail messenger skype) | Microsoft PowerPoint

- **INFORMAȚII SUPLIMENTARE**

PUBLICAȚII

"Semnificația epidemiologică a circulației enterovirusurilor în perioada posteliminare a poliomielitei"

- 2019

Materialele Congresului al VIII-lea al specialiștilor din domeniul sănătății publice și managementului sanitar cu participare internațională

Caracteristica circulației a enterovirusurilor în perioada posteliminare a poliomielitei" - 2017

Revistă Științifico-Practică. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei Științe Medicale. 1/(53) 2017

PARALIZIA ACUTĂ FLASCĂ LA COPII ÎN PERIOADA DE POSTCERTIFICARE A REPUBLICII MOLDOVA CA ȚARĂ LIBERĂ DE POLIOMIELITĂ SĂLBATICĂ

- 2021

One Health & Risk Management, 2021

DISTINCȚII ONORIFICE ȘI PREMII

Medalie "Meritul Civic" Nr. 1614 din 19.06.2020

COMPETENȚE DE COMUNICARE ȘI INTERPERSONALE

Competențe de comunicare și interpersonale Prezintă interes față de activitatea de cercetare dezvoltare responsabilitate și punctualitate; sărguință și conștiinciozitate; dinamică și sociabilă; hărnicie și eficiență, spirit de inițiativă, cinste, se bucură de autoritate în colectiv.
