

**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**

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2024

Teza a fost elaborată în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, Disciplina de epidemiologie.

**Conducător științific:**

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

**Referenți oficiali:**

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

**Vorojbit Valentina** - dr. șt. med., conf. univ.

**Consiliul Științific Specializat a fost aprobat de către Consiliul de conducere al ANACEC prin decizia nr. 2 din 24 mai 2024, în următoarea componență:**

**Bălan Greta** – *președinte*, dr. hab. șt. med., conf. univ.

**Spătaru Diana** - *secretar științific*, dr. șt. med., conf. univ.

**Prisacari Viorel** - dr. hab. șt. med., prof. univ, membru corespondent

**Cebanu Serghei** - dr. hab. șt. med., conf. univ.

**Bîrcă Ludmila** - dr. șt. med., conf. univ.

**Laura Țurcan** - dr. șt. med.

Susținerea tezei va avea loc la 13 septembrie 2024, ora 14<sup>00</sup> în ședința Consiliului științific specializat D 331.01-24-55 la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova, (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, nr. 165, biroul 205, Chișinău, MD-2004).

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

Rezumatul a fost expeditat la \_\_\_\_\_ 2024

Secretar științific al Comisiei de susținere publică:

**Spătaru Diana** - dr. șt. med., conf. univ. \_\_\_\_\_

Conducător științific:

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

Autor

**Apostol Mariana** \_\_\_\_\_

© Apostol Mariana, 2024

## CUPRINS

LISTA ABREVIERILOR.....	4
REPERELE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII.....	5
1. STUDIAREA ASPECTELOR EPIDEMIOLOGICE ALE CIRCULAȚIEI ENTEROVIRUSURILOR ÎN PERIOADA POST ELIMINARE A POLIOMIELITEI.....	8
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....	8
3. SUPRAVEGHEREA EPIDEMIOLOGICĂ A ENTEROVIRUSURILOR ÎN REPUBLICA MOLDOVA.....	9
3.1. Particularitățile epidemiologice ale morbidității prin infecția enterovirală .....	9
3.2. Indicatori ai supravegherii epidemiologice a paraliziei acute flasce.....	10
3.3. Evaluarea acoperirii vaccinale a copiilor cu vaccin polio în Republica Moldova .....	11
4. CIRCULAȚIA ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIE ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT ...	13
4.1. Caracteristica enterovirusurilor circulante în populație .....	13
4.2. Caracteristicile enterovirusurilor circulante în mediul ambiant .....	16
4.3. Evaluarea corelației dintre EV izolate în populația umană și în apele reziduale.....	20
5. PERFEȚIONAREA SISTEMULUI DE SUPRAVEGHERE EPIDEMIOLOGICĂ A ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIA UMANĂ ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT.....	21
5.1. Analiza SWOT a sistemului actual de supraveghere epidemiologică a circulației enterovirusurilor în populație și în mediul ambiant.....	22
5.2. Identificarea măsurilor de îmbunătățire a sistemului de supraveghere a circulației enterovirusurilor.....	22
CONCLUZII GENERALE.....	23
RECOMANDĂRI PRACTICE .....	24
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	25
LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE.....	27
ADNOTARE.....	30
ANNOTATION .....	31
АННОТАЦИЯ.....	32

## LISTA ABREVIERILOR

<b>ANSP</b>	Agenția Națională pentru Sănătate Publică
<b>ECHO</b>	Enteric Cytopathic Human Orphan
<b>EV</b>	Enterovirusurile
<b>IEV</b>	Infecția enterovirală
<b>IGEP</b>	Inițiativa globală de eradicare a poliomielitei
<b>OMS</b>	Organizația Mondială a Sănătății
<b>PAF</b>	Paralizia acută flască
<b>PCR</b>	Polymerase Chain Reaction/Reacția de polimerizare în lanț
<b>PV</b>	Poliovirus
<b>PVS</b>	Poliovirusurile sălbatice
<b>VDPV</b>	Virusul poliomielitit vaccino-derivat
<b>VPO</b>	Vaccinul poliomielitit oral
<b>CPRCVF</b>	Centrul de Plasament și Reabilitare pentru copii de vârstă fragedă
<b>SCMBCC</b>	Spitalul Clinic Municipal de Boli contagioase de copii
<b>SCBI „Toma Ciorba”</b>	Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorba”
<b>SCMC nr.1</b>	Spitalul Clinic Municipal de Copii nr.1
<b>SCRC „Emilian Coțaga”</b>	Spitalul Clinic Republican pentru Copii „Emilian Coțaga”
<b>SCMC „Valentin Ignatenco”</b>	Spitalul Clinic Municipal de Copii „Valentin Ignatenco”
<b>SCM „Gh. Paladi”</b>	Spitalul Clinic Municipal „Gh. Paladi”

## REPERELE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

**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].

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. 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. 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 [3].

În prezent, pe plan global, poliomielita 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 poliomielită [4, 5]. În Pakistan, una dintre țările în care poliomielita este încă endemică, în 2019 au fost raportate 146 de cazuri de poliomielită, inclusiv decese [6].

Conform recomandărilor OMS, în perioada de post certificare a Europei ca teritoriu liber de poliomielită „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. 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 simptomelor). Aceste circumstanțe confirmă existența unui sistem sensibil de supraveghere a paraliziiilor acute flasce, demonstrând posibilitatea identificării cazurilor de poliomielită paralică în caz de apariție [4, 7-10].

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) [11, 12]. 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 [9, 12-14].

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) [7, 15-18]. 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 poliomieltic trivalent și trecerea la vaccinarea populației cu vaccinul poliomieltic bivalent [7, 18, 19].

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 [4, 9, 14].

Trecerea cu succes de la vaccinul poliomieltic 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 poliomieltic viu per oral trivalent la imunizarea cu vaccin poliomieltic viu per oral bivalent [7].

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. Monitorizarea circulației virusului de poliomielită în Republica Moldova a demonstrat, că ultima tulpină de virus poliomieltic 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 [8, 11, 20].

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 poliomieltic sălbatic până la eradicarea globală a poliomielitei. În acest context, este necesară monitorizarea sistematică a circulației enterovirusurilor în populație și obiectele de mediu [4, 8, 21].

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 poliomieltic în populație și în mediul ambiant [22].

Reieșind din cele expuse, se impune necesitatea studierii și evaluării circulației enterovirusurilor, izolării, identificării, confirmării și determinării originii tulpinilor de virus poliomieltic. 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:** Studiarea 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, Coxsakie) în populația umană a Republicii Moldova.
2. Studiarea și evaluarea circulației enterovirusurilor (Poliovirus, ECHO, Coxsakie) 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 poliomieltic 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 poliomielitice 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 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.

**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.

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

## CONȚINUTUL TEZEI

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

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. Analiza în sine cuprinde și date actuale a nivelului de vaccinare contra poliomielitei, care prezintă cheia succesului în eliminarea și spre eradicarea acesteia. Menținerea nivelului înalt a acoperirii vaccinale contra poliomielitei, este un răspuns în menținerea sub control al poliovirusului sălbatic. Trecerea multor țări de la vaccinul trivalent la cel bivalent este un pas în eliminarea virusului poliomielite tip 2 vaccinal. Revista literaturii finalizează cu date privind nivelul de corelare a enterovirusurilor în populație și mediul ambiant. Toate informațiile abordează problema atât la nivel național, cât și la nivel internațional.

### 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Actuala cercetare a fost inițiată în anul 2015 în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică - Laboratorul virusologic. Studiul dat reprezintă un studiu descriptiv, retrospectiv, observațional. Cercetarea științifică s-a efectuat pe o perioadă de 21 ani (2002-2022), timp în care Republica Moldova se menține ca țară liberă la poliomielită, cu evidențierea particularităților epidemiologice a infecției enterovirale atât la nivel de populație, cât și în mediul ambiant. Datele studiului au permis de a stabili și elabora în continuare măsurile de supraveghere și control asupra acestei infecții. Ne-am propus de a evalua care este riscul de contractare a acestor infecții, care ar fi impactul măsurilor de profilaxie specifică asupra circulației enterovirusurilor în populația umană, și în mediul ambiant.

Eșantionul cercetat privind supravegherea enterovirusurilor a fost reprezentat de persoane din Republica Moldova care au cuprins, copii cu Paralizia acută flască (PAF), persoane clinic sănătoase din cadrul instituțiilor preșcolare (cu scop de supraveghere). Un alt element de bază de supraveghere include testarea bolnavilor cu diagnosticul de enteroviroze și alt diagnostic clinic prezumtiv. Monitorizarea circulației virusurilor de poliomielită în faza de lichidare globală a poliomielitei cu cercetarea ulterioară intratipică a tulpinilor izolate este una din prerogativele OMS.

Pentru a atinge obiectivele propuse am studiat documentația din arhiva Agenției Naționale pentru Sănătate Publică și anume datele privind paralizia acută flască, datele de laborator privind identificarea enterovirusurilor atât în populația umană, cât și în mediul ambiant și de asemenea documentația privind acoperirea vaccinală contra poliomielitei, care au permis de a structura cercetarea în câteva compartimente esențiale.

Un compartiment important în această cercetare este, monitorizarea paraliziei acute flasce care reprezintă instrumentul principal în controlul poliomielitei, iar Laboratorul menționat mai



sus este unica instituție din Republică care efectuează investigații de laborator la aceste infecții, am considerat oportun de a aborda problema în mod științific studiind toate cazurile de paralizie acută flască înregistrate în Republica Moldova în perioada anilor 2002-2022.

Un alt element și o pârghie în controlul infecției enterovirale include controlul infecției enterovirale, inclusiv, circulația acesteia în populație. De aceea, au fost studiate toate cazurile de infecție enterovirală, inclusiv caracteristica tulpinilor izolate, pentru perioada menționată (2002-2022). Toate cazurile au fost analizate în dependență de vârstă, gen și apartenență teritorială, ceea ce ne-a permis de a formula concluziile de rigoare. De asemenea, un subcompartiment la fel de esențial a fost studierea morbidității infecției enterovirale depistate pe parcursul perioadei 2003-2022, ca urmare a raportării acestora la nivel național prin intermediul Formularului nr. 2 „Raportul statistic (anual, lunar) privind bolile infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova”.

Ca urmare a declarării republicii ca țară liberă de poliomielită a fost studiată distribuția enterovirusurilor în mediul ambiant. De asemenea, prevalența calculată a permis de a identifica anumite riscuri pentru sănătatea populațională.

Acumularea datelor din cadrul Raportului statistic nr. 6 „Privind cuprinderea copiilor cu vaccineri împotriva bolilor infecțioase” a permis de a studia acoperirea vaccinală a populației din Republica Moldova pentru poliomielită, ca urmare a identifica care sunt riscurile în cazul în care acoperirea vaccinală este una joasă comparativ cu cerințele recomandate de OMS.

Toate datele acumulate într-un final au permis a estima circulația enterovirusurilor în populația umană și apele reziduale ale Republicii Moldova, cu elaborarea măsurilor de control și răspuns și elaborarea unor recomandări la diferite nivele administrative.

### **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.

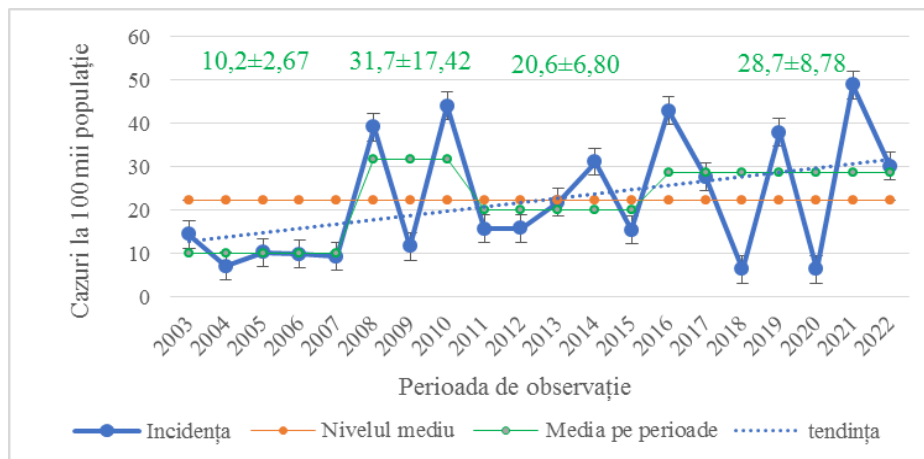
Dinamica cazurilor absolute și a incidenței IEV, dedusă la populația generală din Republica Moldova, a fost studiată pe o perioadă de 20 ani (2003-2022), după numărul de cazuri de IEV raportate (F-2) Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.

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 pre-pandemică de transmitere a infecției enterovirale. În

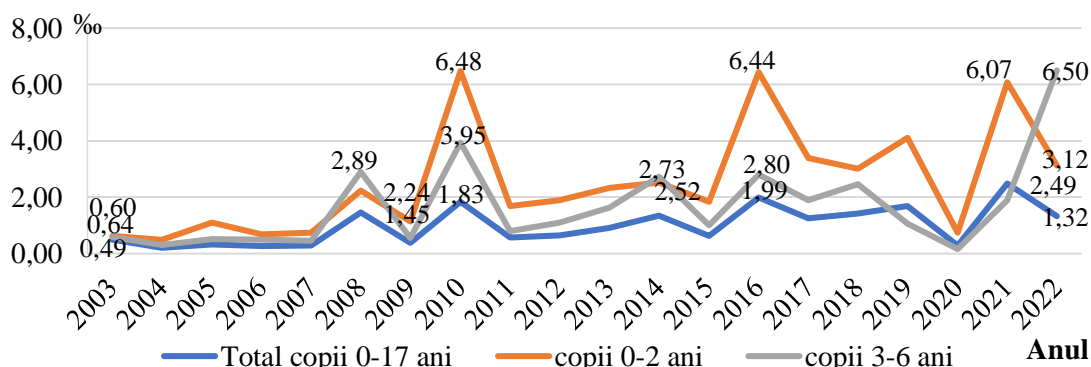
2022, incidența IEV a înregistrat o scădere semnificativă față de anul anterior, ajungând la 30,23 ‰ (Figura 3.1).



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

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  $0,99 \pm 0,13$  ‰. Rata cea mai mare a fost înregistrată în anul 2021 (2,49 ‰), iar cea mai scăzută în anul 2004 (0,21 ‰). 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 ‰ în anul 2010, 6,44 ‰ în anul 2016 și de 6,07 ‰ în anul 2021 (Figura 3.2).

Cele mai înalte rate ale incidenței IEV au fost caracteristice pentru copiii de 0-2 ani –  $2,53 \pm 0,34$  ‰, urmați de cei de 3-6 ani –  $1,69 \pm 0,27$  ‰. Diferențele înregistrate sunt semnificative statistic,  $p < 0,05$ .



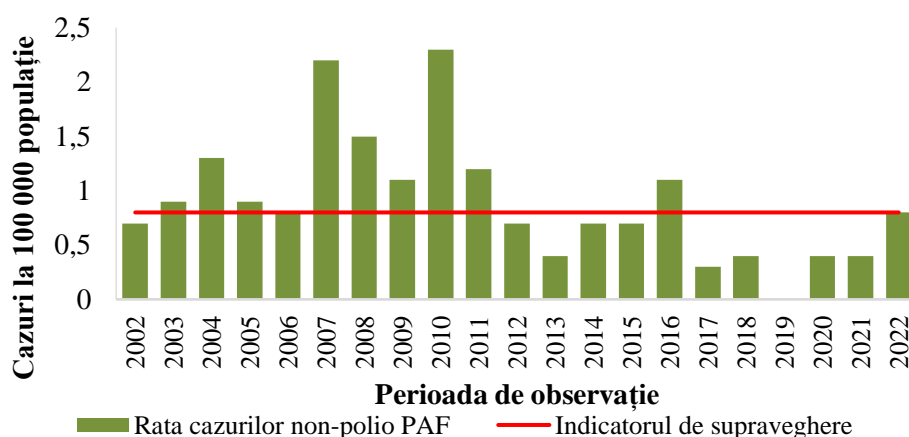
**Fig. 3.2. Dinamica multianuală a morbidității prin infecția enterovirală la copii din Republica Moldova, perioada 2003-2022**

### 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.

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 0,3-2,3 ‰, cumulativ la copii incidența PAF non-polio fiind de 18,8 ‰. Un nivel suficient de supraveghere a poliomielitei  $> 0,8$  ‰ a fost înregistrat în anii 2003-2011, 2016 și 2022 (Figura 3.3). Este de menționat faptul că în

această perioadă cazuri compatibile cu poliomielita, cazuri de poliomielită vaccin-asociată și poliomielită paralytică nu au fost înregistrate.



**Fig. 3.3. Rata cazurilor de PAF înregistrate în Republica Moldova pe durata perioadei de observație**

Variabila multianuală atestă tendința de descreștere a cazurilor de PAF, cu o rată medie anuală de -0,0545%. 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. Determinarea și confirmarea originii tulpinilor izolate de virus poliomielitic 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 anti-epidemice aplicate. Este de menționat faptul că toate tulpinile poliovirale aveau origine vaccinală și au fost izolate de la copii vaccinați.

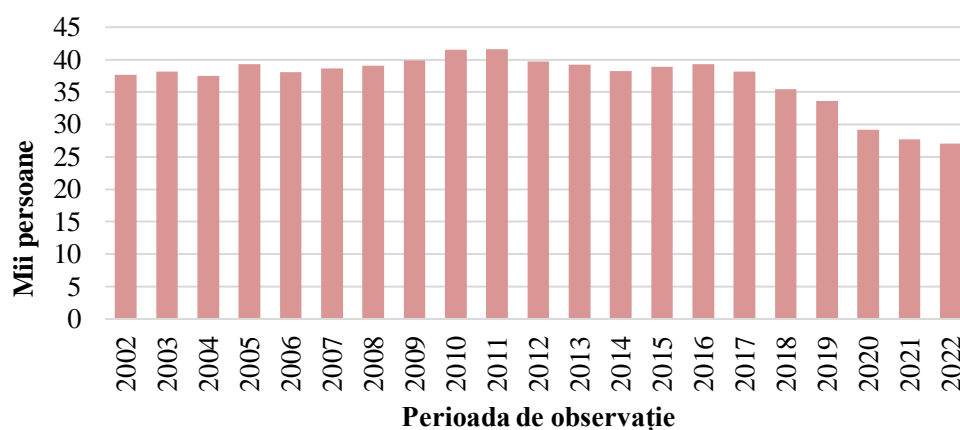
În urma evaluării finale a cazurilor de PAF de către Comisia de evaluare și calificare a cazurilor suspecte de poliomielită a Ministerului Sănătății (ordinul nr. 279 din 15.04.2016, cu modificările ulterioare din martie 2019), conform metodologiei OMS, nu a fost înregistrat nici un caz de PAF compatibil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

Repartizarea cazurilor de PAF înregistrate în funcție de diagnosticul clinic definitiv a determinat următoarele rezultate: 36 (26,5%) de cazuri - neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioza) sau urmare a intoxicațiilor (toxicoze, mușcăături 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.

### 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 poliomielitic viu oral și cu două doze de vaccin poliomielitic inactivat (VPI).

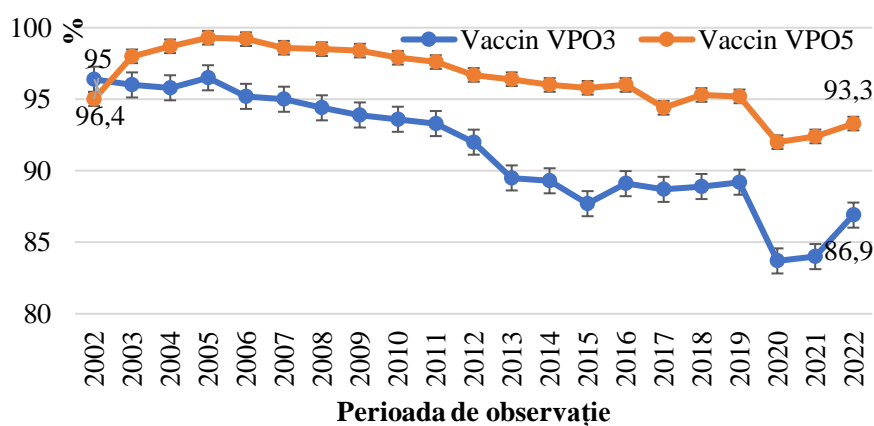
Vârstele, la care se administrează vaccinul contra poliomielitei, sunt următoarele: cu vaccin VPO – la vârstele de două, de patru, de șase și de 22-24 de luni și de șase-șapte ani, iar cu vaccin VPI – la șase și la 22-24 de luni, concomitent cu dozele VPO.



**Fig. 3.4. 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 3.4). 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 7 ani, în perioada 2002-2022, observăm o tendință progresivă de scădere, devenind evidentă începând cu anul 2008, atestându-se scăderea de la 94,4% până la 86,9% în anul 2022. În ultimii trei ani acoperirea vaccinală cu 4 doze de vaccin a fost sub pragul critic de 95% stabilit de PNI, variind în limitele 92,0% (2020) și 93,3% (2022) (Figura 3.5).



**Fig. 3.5. 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. 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.

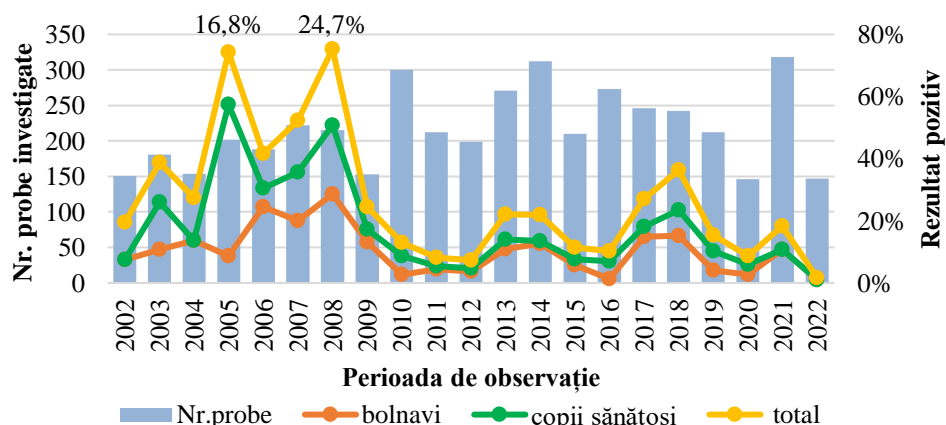
#### 4. CIRCULAȚIA ENTEROVIRUSURILOR ÎN POPULAȚIE ȘI ÎN MEDIUL AMBIANT

##### 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%) (ÎI 95%, 55,20-59,00) probe de la persoane cu diagnosticul suspect la IEV și alte diagnostice, și 1953 (42,9%) (ÎI 95%, 40,70-45,10) de probe prelevate de la populația sănătoasă. Persoanele de gen masculin au alcătuit 55,8% (ÎI 95%, 53,87-57,73), iar cele de gen feminin – 44,2% (ÎI 95%, CI 42,03-46,37), inclusiv 1161 (57,6%) (ÎI 95%, 54,76-60,44) persoane cu diagnosticul suspect la IEV și alte diagnostice și 854 (42,4%) (ÎI 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.



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

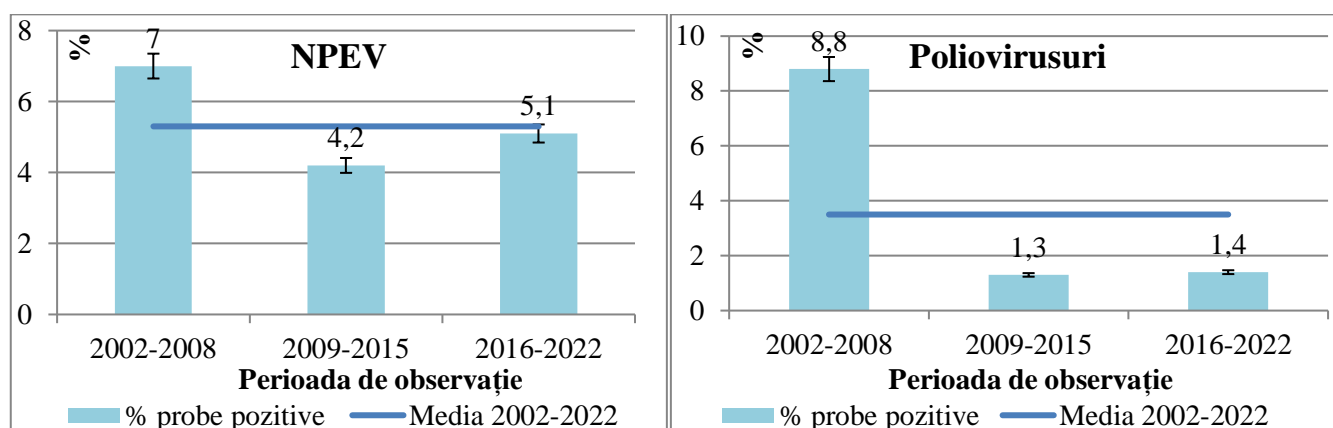
Dinamica multianuală a ratei probelor pozitive la enterovirusuri manifestă fluctuații semnificative în limitele de la 0,68% (ÎI 95%, 0-1,36) în 2022 până la 24,65% (ÎI 95%, 21,71-27,59) în 2008,  $p < 0,01$ . Modelul matematic al variabilei rezultatelor pozitive ale probelor prelevate de la subiecți 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% (ÎI 95%, 8,87-13,47) și 16,83% (ÎI 95%, 14,2-19,46); în perioada 2008-2012 – în limitele de la 24,65±2,94% (ÎI 95%, 21,71-27,59) în 2008 până la 2,51±1,11% (ÎI 95%, 1,40-3,62) în 2012 ( $p < 0,001$ ); în perioada 2013-2017 – în limitele de la 8,94% (ÎI 95%, 7,12-10,76) până la 3,30% (ÎI 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% (ÎI 95%, 0-1,36) și 12,81% (ÎI 95%, 10,66-14,96),  $p < 0,01$  (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% (ÎI 95%, 18,62-30,44), 20,00% (ÎI 95%, 14,34-25,66) și, respectiv, 28,57% (ÎI 95%, 23,64-33,50), iar niveluri foarte scăzute în perioada 2016-2022 – 1,36% (ÎI 95%, 0,40-2,32) și, respectiv, 1,01% (ÎI 95%, 0,01-2,01) (Figura 4.1).

Cel mai înalt nivel de izolare a enterovirusurilor la copii sănătoși s-a înregistrat în 2005 - 48,78% (ÎI 95%, 40,97-56,59), apoi în 2008 – 22,14% (ÎI 95%, 18,51-25,77). Începând cu 2009, s-au atestat niveluri relativ constante ale rezultatelor pozitive, cuprinse între un minim de 0,87% (ÎI 95%, 0-1,74) în 2014 și un maximum de 8,33% (ÎI 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 (Figura 4.1).

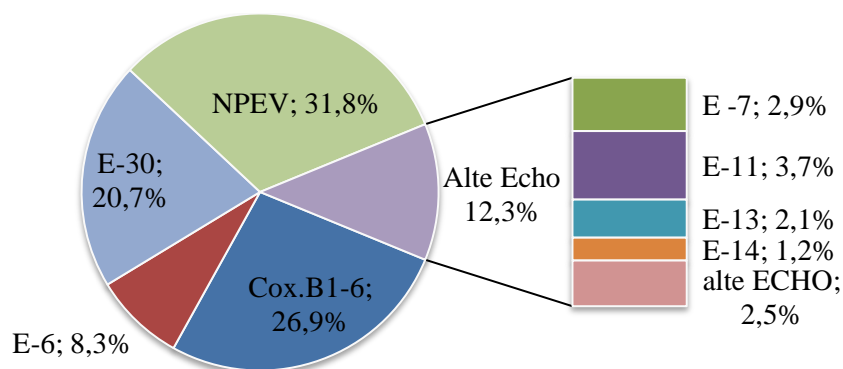
Din cele 400 de probe pozitive, 242 (60,5±0,63%) au prezentat rezultat pozitiv pentru enterovirus (NPEV), iar 158 de probe (39,5±0,27%) au fost pozitive la prezența poliovirusului. Pentru perioada 2002-2022, nivelul mediu de decelare a probelor pozitive la NPEV a fost de 5,31% (ÎI 95%, 4,98-5,64) pentru EV și de 3,47% (ÎI 95%, 3,20-3,74) pentru poliovirusuri (p<0,05).



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

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

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.



**Fig. 4.3. Enterovirusurile izolate de la populația umană în RM, perioada 2002-2022**

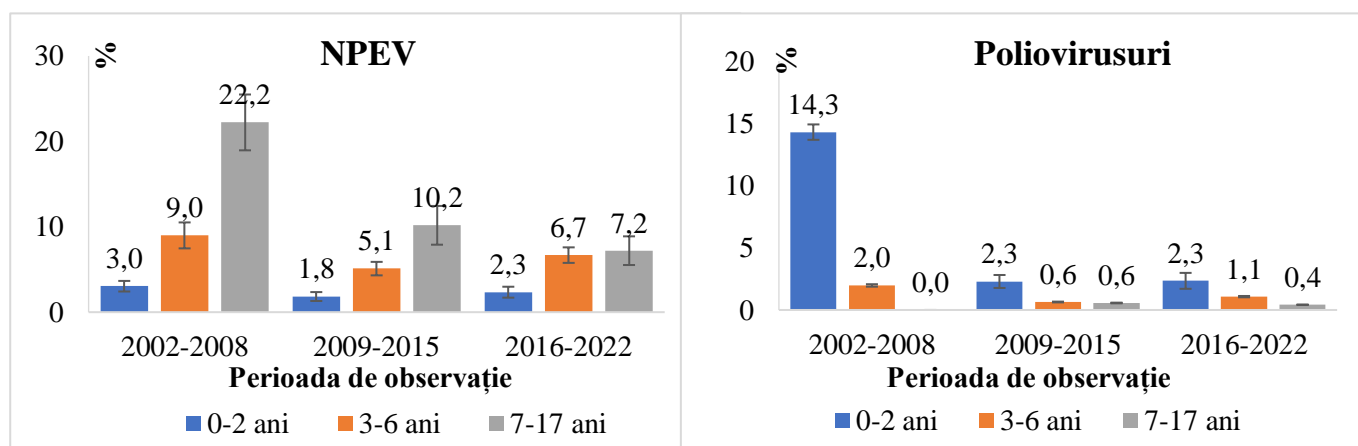
Structura tulpinilor de EV izolate în perioada 2002-2022 este prezentată, în proporție de 31,8%, de enterovirusuri neidentificate NPEV, în proporție de 26,9% și de 20,7% – de enterovirusurile Cox.B1-6 și E-30, respectiv (Figura 4.3).

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%)

În urma investigațiilor realizate au fost identificate 158 de probe pozitive la poliovirusuri cu izolarea a 212 tulpini poliovirale. 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,  $p < 0,05$ . Pe parcursul anilor 2002-2008 au fost izolate și combinații 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 ( $p > 0,05$ ). 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.

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 ( $7,36\% \pm 0,60\%$ ).



**Fig. 4.4. Evaluarea comparativă a EV izolate la populația RM pe grupe de vârstă și pe perioade**

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  $10,30 \pm 1,15\%$  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  $0,29 \pm 0,22\%$ , la copiii de 7-17 ani, cu diferențe semnificative statistic,  $p < 0,01$ .

În conformitate cu datele prezentate pe Figura 4.4, 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, 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 4.4).

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 4.4).

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 4.4 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  $1,07 \pm 0,38\%$ .

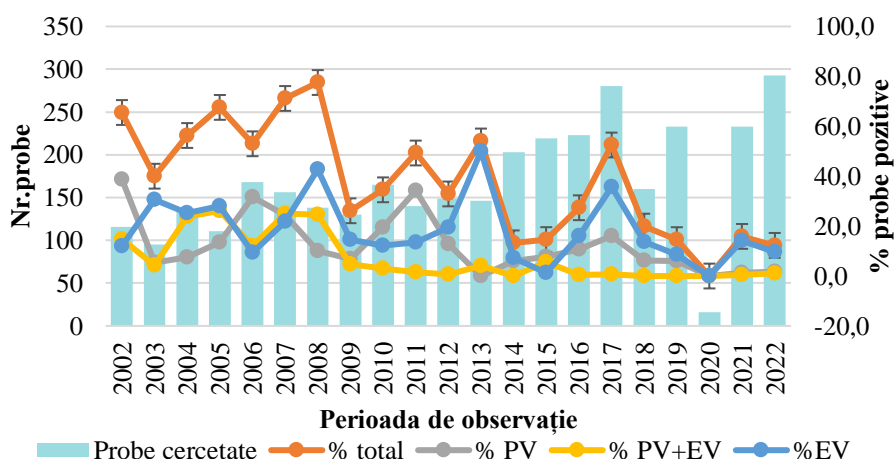
În grupa de vârstă 7-17 ani, în perioada 2002-2008, din cei 201 de copii investigați nici unul nu a fost pozitiv la poliovirusuri. În perioadele 2009-2015 și 2016-2022 s-au înregistrat câte un caz pozitiv la poliovirus, cu o pondere de  $0,56 \pm 0,56\%$  și  $0,42 \pm 0,42\%$ , respectiv (Figura 4.4).

## **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  $11,91\%$  (ÎI 95%, 11,36-12,46) din probe, a virusurilor ECHO și Coxsackie în  $18,07\%$  (ÎI

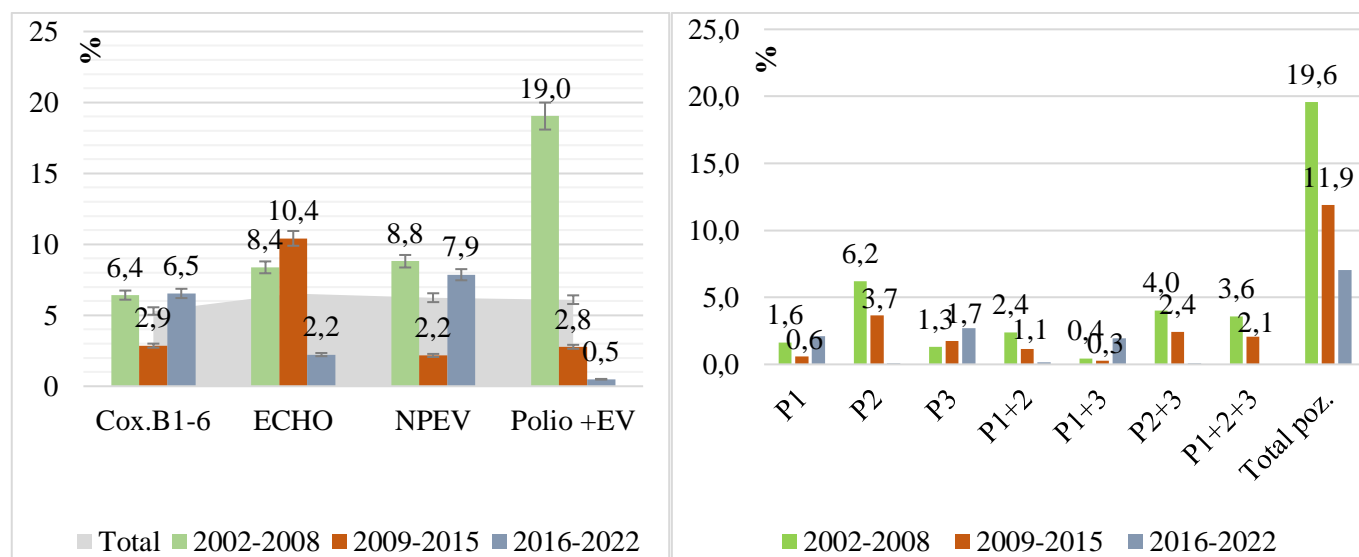


95%, 17,42-18,72) din probe ( $p < 0,01$ ). În 214 probe - 6,10% (ÎI 95%, 5,70-6,50), virusurile polio au fost asociate cu unul din enterovirusurile ECHO sau Coxsackie. Diferență semnificativă statistic a fost stabilită între grupurile Polio+EV și EV,  $p < 0,01$ .



**Fig. 4.5. Rezultatele testării apelor reziduale la enterovirusuri**

Rata probelor de ape reziduale pozitive la EV a manifestat fluctuații semnificative, de la 12,3% (ÎI 95%, 10,37-14,21) în anul 2022 până la 77,5% (ÎI 95%, 73,99-81,09) în anul 2008,  $p < 0,01$  (Figura 4.5). 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  $-0,5614\%$ ,  $y = 0,0153x^3 - 0,5614x^2 + 3,0289x + 54,414$ ,  $R^2 = 0,5919$ .



**Fig. 4.6 Ponderea enterovirusurilor în mediul ambiant pe durata perioadei de observație**

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,  $p < 0,01$  (Figura 4.6).

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 4.6). 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.

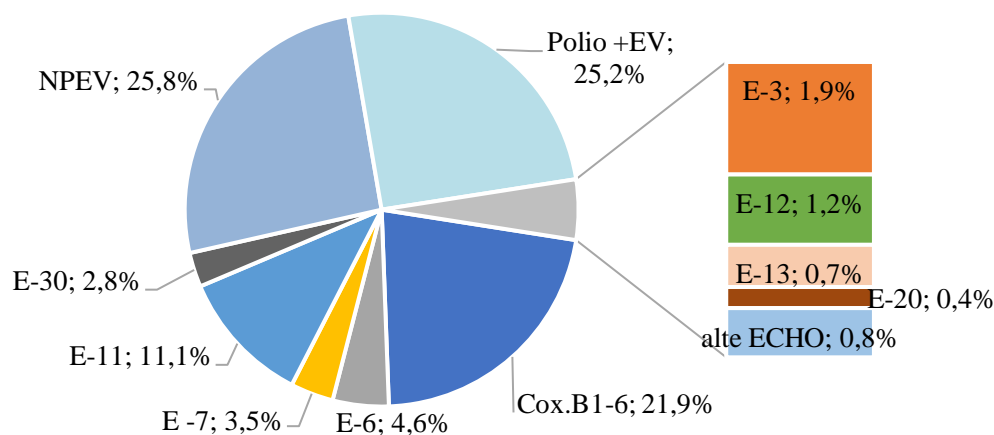
Supravegherea circulației poliovirusurilor în mediul ambiant reprezintă un obiectiv important al strategiei de lichidare a poliomielitei. Această măsură presupune monitorizarea și stăpânirea situației epidemiologice din țară. Cu acest scop a fost analizată circulația pe teritoriul republicii a poliovirusului 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), Figura 4.6.

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.

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,  $p < 0,05$  (Figura 4.6).

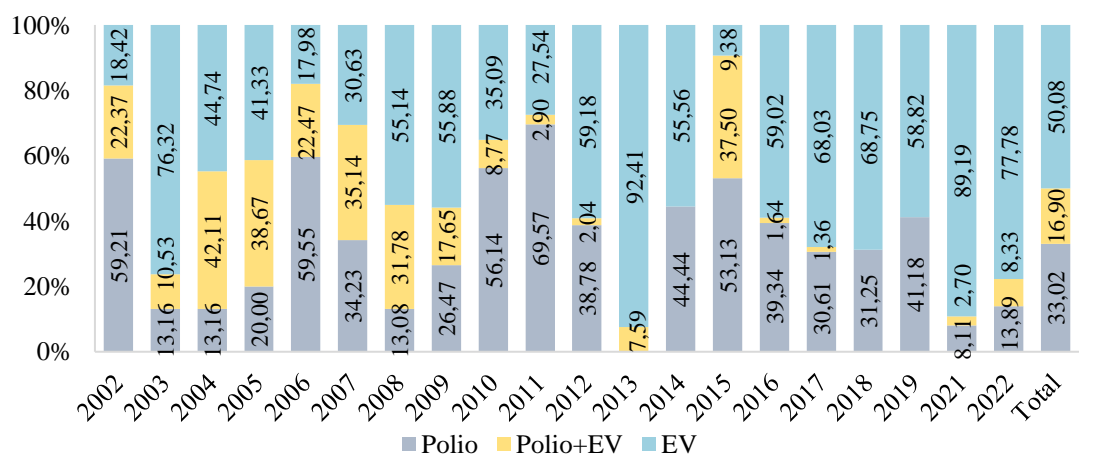
Structura tulpinilor de EV, izolate în perioada 2002-2022 din mediul ambiant în proporție practic egale, este reprezentată de NPEV (25,8%), PV+EV (25,2%), urmate de tipul Cox. B1-6 (21,9%) și E-11 (11,1%), celelalte virusuri identificate însumând 5% (Figura 4.7).



**Figura 4.7. Structura tulpinilor de EV izolate din apele reziduale perioada 2002-2022**

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%.



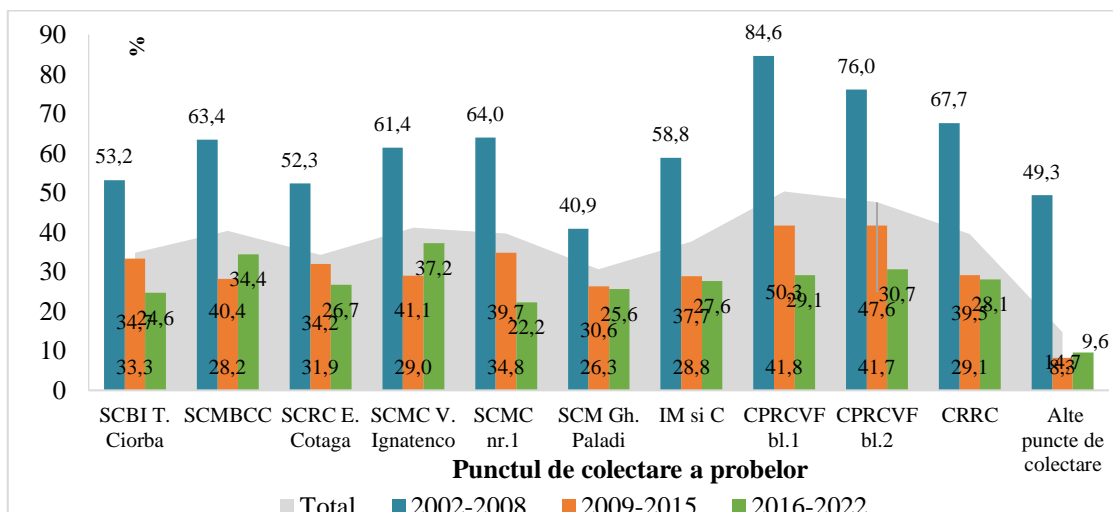
**Fig. 4.8. Structura etiologică a enterovirusurilor din apele reziduale din RM, perioada 2002-2022**

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 4.8).

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 acesteia a constituit 37,50%, și a anului 2022, când a atins valoarea de 8,33% (Figura 4.8).

Prezintă interes identificarea spectrului virusurilor izolate în raport cu punctele de colectare a probelor de ape reziduale, care *a 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±2,74% (Spitalul Clinic Municipal „Gheorghe Paladi”) până la 41,14±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±1,51%.

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±3,54%), CPRCVF bl.2 (76,04±4,36%) versus prevalența pe CRRC de 67,65±5,67%, evidențiază o răspândire considerabilă a enterovirusurilor (Figura 4.9).



**Fig. 4.9. Prezența enterovirusurilor în probele de ape reziduale din diferite puncte de colectare din RM, perioada 2002-2022**

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  $8,26 \pm 2,64\%$  ( $p < 0,05$ ).

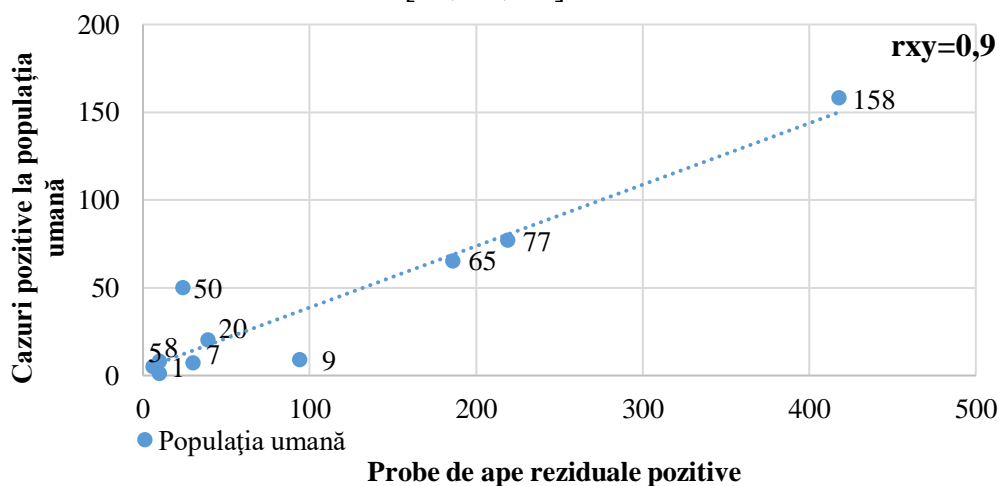
Nivelurile de pozitivitate, a probelor în perioada 2016-2022 în toate punctele de recoltare, cu excepția SCMBCC și SCMC „V. Ignatenco”, s-au redus în limitele a 10-30% (Figura 4.9).

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.

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

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 [23].

Mai mulți factori de mediu joacă un rol important în dezvoltarea, supraviețuirea și transmiterea enterovirusurilor. Au existat câteva sugestii cu privire la rolul potențial al apei potabile în transmiterea enterovirusurilor [22, 24, 25].



**Fig. 4.10. Nivelul corelațional dintre circulația enterovirusurilor în populația umană și apele reziduale în Republica Moldova, în perioada 2002-2022**

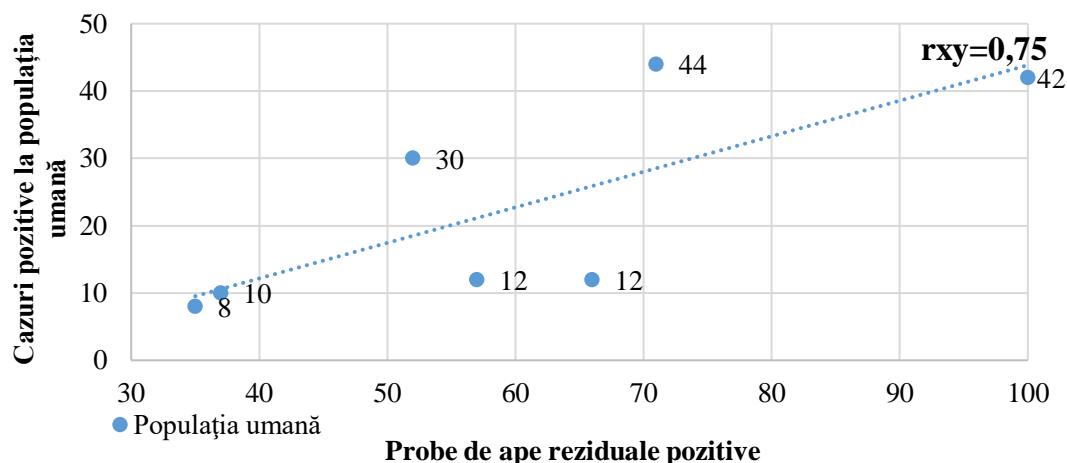
Singurul rezervor natural de enterovirusuri sunt oamenii, acestea ajung în mediul ambiant doar cu materialul biologic de la om. EV-urile supraviețuiesc în apele reziduale timp de o lună,

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.

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

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 4.10).

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 asocieră 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 4.11).



**Fig. 4.11. Nivelul corelațional dintre circulația enterovirusurilor în populația umană și în apele reziduale, perioada 2002-2022**

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

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 Agenției Naționale pentru Sănătate Publică 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.

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

Supravegherea epidemiologică a IEV este ramura principală în menținerea ca țară liberă de poliomielită în perioada de post certificare, desfășurată în conformitate cu documentele normative și metodologice recomandate și înaintate de OMS.

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.

## 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 poliomielitic 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 poliomielită, 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 SELECTIVĂ**

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. 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).
4. Daniela PIȚIGOI, C. C. (2010). Cronologia eradicării poliomielitei în România, Săptămînal al personalului medico-sanitar. *Viața medicală*, 32 (1178)
5. **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.
6. 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>.
7. **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.
8. 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.
9. 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>

10. 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>
11. Programul Național de Imunizări (PNI) pentru anii 2023-2027 (2023). În *Monitorul Oficial* Nr. 168-169 art. 368.
12. 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.
13. Медицинская Вирусология, О Работе Проблемной Комиссии “Полиомиелит И Другие Энтеровирусные Инфекции” (2014). Москва Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумаков.
14. В. Б. Сейбиль, Л. П. М. (2014). Малышкина Проблема ликвидации полиомиелита как инфекции требует иного решения. *Медицинская Вирусология*, pp. стр. 30-36.
15. 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.
16. World Health Organization. (4 July 2022). Poliomyelitis. [citat28.08.2022]. Disponibil: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/ poliomyelitis>
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. **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.
23. 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

24. **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).*
25. **Apostol, M., & Țurcan, L.** (2023). Supravegherea epidemiologică și de laborator a paraliziei acute flasce 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).*

## LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

### 1. Articole în reviste științifice

#### 1.1. articole în reviste din Registrul Național, categoria B

1. GHIDIRIM, V., ȚURCANU, L., BENEȘ, O., MELNIC, A., SPÎNU, C., **APOSTOL, M.** Supravegherea epidemiologică și de laborator a cazurilor de paralizie acută flasce – „standard de aur” în realizarea Programului Național de lichidare a poliomielitei. *Curierul Medical*. 2006; 1 (289), pag. 44-46. ISSN 0130-1535
2. GHIDIRIM, V., **APOSTOL, M.**, GHEORGHÎȚA, S., SPÎNU, C. Paraliza acută flasce la copii în perioada de postcertificare a Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită sălbatică. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, 2012; 5(44), pag. 152-153. ISSN 1729-8687.
3. ȚURCAN, L., GHIDIRIM, V., MELNIC, A., **APOSTOL, M.** Supravegherea epidemiologică și de laborator a cazurilor de paralizie acută în menținerea statutului Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită. *Curierul Medical*, 2013; 5(56), pag. 138-140. ISSN 1857-0666.
4. TINTA N., GHIDIRIM V., **APOSTOL M.**, RÎBAC, L., CONSTANTINOV, O. 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.

#### 1.2. articole în reviste din Registrul Național, categoria C

5. GHIDIRIM, V., **APOSTOL M.**, SPÎNU, I., SPÎNU, C. Dinamica morbidității prin infecția enterovirală în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, 2010; 5(28), pag. 17-21. ISSN 1857-0011.
6. **APOSTOL, M.**, Caracteristica circulației a enterovirusurilor în perioada post-certificare a poliomielitei. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017; 1(53), pag. 169-172. ISSN 1857-0011.

### 2. Articole în culegeri științifice

#### 2.1. naționale cu participare internațională

7. **APOSTOL M.**, GHIDIRIM V., MELNIC, A., SPÎNU, C. Imunitatea populațională la poliomielită evaluată în anii 2007 – 2008. *Materialele congresului VI al igieniștilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova*, 23 -24 octombrie, Chișinău 2008, vol.2, pag. 206 – 208. ISSN 978-9975-908-81-8
8. **APOSTOL, M.**, 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. 2019; 4(82), pag. 265-271. ISSN 1729-8687

9. **APOSTOL, M.**, Paralizia acută flască la copii în perioada de postcertificare a Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită sălbatică. *One Health & Risk Management. Materialele Conferinței științifice naționale cu participare internațională “Maladiile infecțioase în lumea modernă: provocări și perspective”*, 2021; 2(2), pag. 93 – 101. ISSN 2587-3458 / ISSN 2587-3466 IF: 0.01 (2020-21).
10. **APOSTOL, M.**, Țurcan, L. Supravegherea epidemiologică și de laborator a paraliziei acute flască în perioada postcertificare în calitate de țară liberă de poliomielită. *One Health and Risk Management*, 2023; 1(S), p.35. ISSN 2587-3458 / ISSN 2587-3466 (IF: 1,383).

## 2.2. Articole în rapoarte naționale

11. GHIDIRIM, V., **APOSTOL, M.** Supravegherea epidemiologică la poliomielită și enteroviroze. *Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova (Raport național, 2014)* pag. 114 – 116, Chișinău 2015.
12. **APOSTOL, M.**, GHIDIRIM, V. Supravegherea de laborator la poliomielită și enteroviroze. *Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova (Raport național, 2015)* pag. 98 – 100, Chișinău 2016.
13. **APOSTOL, M.**, Încercări de laborator virusologice. *Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova (Raport național, 2017)* pag. 122-125, Chișinău 2018.
14. **APOSTOL, M.**, Investigații virusologice de laborator. *Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova (Raport național, 2020)* pag. 126-128, Chișinău 2021.

## 3. Teze în culegeri științifice

15. GHIDIRIM, V., SPÂNU, C., **APOSTOL, M.** Spectrul circulației enterovirusurilor în anii 1995-2004 în Republica Moldova. *Materialele conferinței științifico-practice consacrată jubileului de 60 de ani a Serviciului Sanitaro-Epidemiologic de Stat și 10 ani de activitate a CNȘPMP*. Chișinău, 15.10.2005, pag. 158-159.
16. ГИДИРИМ В, СПЫНУ К, **АПОСТОЛ М.** Надзор за энтеровирусной инфекцией в Республике Молдова. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии*. Москва, 2007, № 4, стр. 117.
17. **APOSTOL, M.**, GHIDIRIM, V., SPÎNU, C., ȚURCANU, L. Acute flaccid paralysis in children during postcertificate period of Moldova as a country free of wild polio. *Bacteriologia, Virusologia, parazitologia, Epidemiologia*. Materialele a VII-a Conferinței Naționale de Microbiologie și Epidemiologie. Provocări actuale în diagnosticul și epidemiologia bolilor transmisibile și netransmisibile cu impact asupra sănătății publice. *Bacteriologia, Virusologia, parazitologia, Epidemiologia*. 2014, Volumul 59, nr.3-4, 71. ISSN 1220-3996.
18. GHIDIRIM, V., FURTUNĂ, N., **APOSTOL, M.** The circulation of enteroviruses in the Republic of Moldova during 2005–2015. *Virusologia Medicală. Conferință consacrată jubileului de 60 ani de la fondarea Institutul de Poliomielită și Encefalite Virale „M.P. Ciurmacov”* vol. XXIX. Moscova 2015, pag-104.
19. **APOSTOL, M.**, GHIDIRIM, V., SPÎNU, C. Monitoring and Assessment of Enterovirus Circulation in the Human Populations and the Environment in the Republic of Moldova. *Conferința internațională organizată de Biroul Regional European OMS privind activitatea rețelei de laboratoare polio, coordonatorilor naționali în problema de conținut a poliovirusurilor*, 24–26 septembrie, Copenhaga 2019. pag.38.

20. SPÎNU, C., **APOSTOL, M.**, GHIDIRIM, V. Containment for Polioviruses in the Republic of Moldova. *Conferința internațională organizată de Biroul Regional European OMS privind activitatea rețelei de laboratoare polio, coordonatorilor naționali în problema de conținut a poliovirusurilor*. Copenhaga, 24–26 septembrie, 2019. pag.74.

**4. Brevete de invenții, materiale la saloanele de invenții - postere**

21. SPÎNU, C., BÎRCĂ, L., SPÎNU, I., CORNILOV, S., JURAVLIOV, T., SAJEN, O., DONOS, A., **APOSTOL, M.** Metodă de tratament a meningitei enterovirale la copii. Brevet de invenție MD 918 Z 2016.01.31.

22. SPÎNU, C., SPÎNU, I., GURIEV, V., SCOFERTĂ, P., EDER, V., **APOSTOL, M.**, DONOS, A., UNCUȚA, D., UNCUȚA, A., RABA, T., BÎRCĂ, L., PÎNTEA, V., POPOVICI, R., SAJEN, O., BOLOGA, S., CEBOTARI, S., ISAC, M., JURAVLIOV, T. Salonul Internațional Pro Invent 2015 (Cluj-Napoca, România) ediția a XIII-a, 25-27 martie 2015 cu: Pu valorificarea ciclului de invenții în practica medicală dedicat perfecționării diagnosticului de laborator, profilaxiei tratamentului infecțiilor de genză virală.

23. SPÎNU, C., BÎRCĂ, L., SPÎNU, I., CORNILOV, S., JURAVLIOV, T., SAJEN, O., DONOS, A., **APOSTOL, M.** Method of treatment of enteroviral meningitis in children. The XIX-th International Conferințe of Inventics. The XIX-th International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica, 24-26 iunie 2015, Iași, România, page 340.

24. SPÎNU, C., SPÎNU, I., SCOFERTĂ, P., CEBOTARI, S., DONOS, A., **APOSTOL, M.**, SUVEICA, L., EDER, V., JURAVLIOV, T., PÂNTEA, V., Abordări originale în diagnosticul, tratamentul și profilaxia infecțiilor virale prioritare. Expoziția Internațională Specializată Infoinvent 25 – 28 noiembrie 2015, Chișinău.

25. SPÎNU, C., BÎRCĂ, L., SPÎNU, I., CORNILOV, S., SAJEN, O., DONOS, A., **APOSTOL, M.** Metoda originală de tratament a meningitei enterovirale la copii. Salonul Internațional de Inventică, Pro Invent Ediția XIV-a 2016 Cluj Napoca, România.

26. SPÎNU C., BÎRCĂ L., SPÎNU I., CORNILOV S., SAJEN O., DONOS A., **APOSTOL M.**, SUVEICA L., Original method of treatment of enteroviral meningitis in children. The 20th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica, 29th June - 1st July, 2016, Iași, Romania.

27. SPÎNU, C., SPÎNU, I., **APOSTOL M.**, SAJEN O., DONOS A., Metoda de tratament al meningitei enterovirale la copii. The XXII International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica 27 – 29 June, 2018 Iași, Romania.

28. SPÎNU, C., SPÎNU, I., BÎRCĂ, L., CORNILOV, S., DONOS, A., SAJEN, O., **APOSTOL, M.** SUVEICA, L., Metoda de tratament al meningitei enterovirale la copii. Salonul Internațional al cercetărilor științifice, Inovării și Inventicii, Pro Invent ediția XVII, 20-22 martie 2019, Cluj Napoca, România.

29. SPÎNU, C., SPÎNU, I., BÎRCĂ, L., CORNILOV, S., DONOS, A., SAJEN, O., **APOSTOL M.**, SUVEICA, L., ALBINA, M. I. Treatment Method of enterovirus meningitis in children. The XXIII International Exhibition of Inventics, 26-28 iunie 2019, Iași, România.

## 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 вакцинированием, 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.



**APOSTOL MARIANA**

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

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

Aprobat spre tipar: 20 iunie 2024  
Hârtie offset. Tipar digital  
Coli de tipar: 2.2

Formatul hârtiei A5  
Tiraj 70 ex.  
Comanda nr. 27

---

Tipografia PRINT-CARO S.R.L.,  
mun. Chișinău, str. Columna 170  
069124696