

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris  
CZU [616.2-022.6+616.921.5]-036.22-084(043.2)

**DRUC Alina**

**EVALUAREA EPIDEMIOLOGICĂ A INFECȚIILOR  
RESPIRATORII VIRALE ACUTE CU PERFEȚIONAREA  
MĂSURILOR DE SUPRAVEGHERE ȘI RĂSPUNS**

**331.01 – EPIDEMIOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2025**

Teza a fost elaborată în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.

**Conducători:**

**Donos Ala,**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Spînu Constantin,**

Laureat al Premiului Național, Om Emerit,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

**Membrii comisiei de îndrumare:**

**Paraschiv Angela,**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Bucov Victoria,**

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător \_\_\_\_\_

Susținerea tezei va avea loc la 09 aprilie 2025, orele 12<sup>00</sup> în incinta Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (nr. 51).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

**Plăcintă Gheorghe,**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Membrii:**

**Guțu Luminița,**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Donos Ala,**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Referenți oficiali:**

**Bucov Victoria,**

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător \_\_\_\_\_

**Burduniuc Olga,**

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător \_\_\_\_\_

**Spătaru Diana,**

doctor în științe medicale, conferențiar universitar \_\_\_\_\_

**Autor**

Druc Alina \_\_\_\_\_

# Cuprins

<b>REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....</b>	<b>4</b>
<b>1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE ȘI SEVERE, ȘI IMPACTUL LOR LA NIVEL GLOBAL .....</b>	<b>7</b>
<b>2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE .....</b>	<b>8</b>
<b>3. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII VIRALE ACUTE ȘI SEVERE CU VIRUSURILE GRIPALE DE TIP A ȘI B ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN SEZOANELE 2014/2015-2022/2023 .....</b>	<b>12</b>
3.1. Particularitățile epidemiologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI în RM în sezoanele 2014/2015-2022/2023 .....	12
3.2. Particularitățile virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI cauzate de virusurile gripale dominante/codominante în sezoanele 2014/2015-2022/2023 .....	15
3.3. Particularitățile epidemiologice ale mortalității asociate infecției gripale în Republica Moldova în sezoanele 2014/2015-2022/2023 .....	17
<b>4. CUANTIFICAREA POVERII MORBIDITĂȚII CAUZATE DE INFECȚIILE RESPIRATORII VIRALE ASUPRA SĂNĂTĂȚII PUBLICE .....</b>	<b>17</b>
4.1. Costurile cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în baza sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă în sezoanele 2021/2022-2022/2023 .....	17
4.2. Evaluarea poverii gripei, IACRS și SARI în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023 .....	18
<b>5. PERFECȚIONAREA MĂSURILOR DE PREVENIRE, DE SUPRAVEGHERE ȘI DE RĂSPUNS LA GRIPĂ, LA IACRS ȘI LA SARI ÎN VEDEREA REDUCERII IMPACTULUI LOR SOCIOECONOMIC .....</b>	<b>19</b>
5.1. Evaluarea sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI în Republica Moldova .....	19
5.2. Evaluarea vaccinării împotriva gripei sezoniere în Republica Moldova .....	22
5.3. Caracteristica fenotipică și genotipică a virusurilor gripale de tip A și B identificate în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023.....	23
<b>CONCLUZII GENERALE .....</b>	<b>25</b>
<b>RECOMANDĂRI .....</b>	<b>25</b>
<b>BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....</b>	<b>26</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE .....</b>	<b>29</b>

## REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

**Actualitatea temei.** Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI) reprezintă maladii infecțioase răspândite la nivel global, reprezentând în unele regiuni până la 95% din bolile infecțioase. Aceste infecții, cu niveluri crescute de morbiditate și mortalitate, influențează semnificativ sănătatea publică și exercită o presiune considerabilă asupra sistemului medical, ducând totodată la pierderi economice substanțiale [1,2].

La nivel global, epidemiile de gripă afectează anual aproximativ un miliard de oameni, din care de la trei până la cinci milioane dezvoltă forme severe, iar de la 290 000 până la 650 000 își pierd viața [3]. Anual, până la 20% din populație este infectată cu gripa sezonieră [4]. Un studiu a evidențiat că infecțiile respiratorii asociate gripei la copiii sub cinci ani reprezintă la nivel global 7% din totalul cazurilor, 5% din spitalizări și 4% din decese, majoritatea fiind înregistrate în țările cu venituri mici și mijlocii [5]. Lafond K. et al. au arătat că anual virusurile gripale sunt responsabile de peste cinci milioane de spitalizări la nivel mondial, inclusiv peste două milioane în Europa [6].

Persoanele cu statut socioeconomic scăzut suportă în mod disproporționat povara gripei, din cauza accesului limitat la îngrijire medicală. În țările cu venituri mici și mijlocii, spitalizările în unitățile de terapie intensivă din cauza gripei sunt de aproximativ șapte ori mai frecvente comparativ cu țările cu venituri mari, iar severitatea cazurilor crește odată cu înaintarea în vârstă și în prezența comorbidităților [7]. Gripa are complicații severe - pneumonia virală și infecțiile bacteriene, ceea ce contribuie la un risc crescut de spitalizare și de deces [8].

Virusurile gripale suferă frecvent mutații și recombinări, afectând evoluția epidemiilor și distribuția cazurilor. Monitorizarea genotipică a virusurilor gripale joacă un rol esențial pentru detectarea rapidă a mutațiilor, asigurând o gestionare mai eficientă a epidemiilor [9,10,11]. Virusul gripal este responsabil de epidemii sezoniere marcate, care apar predominant în lunile de iarnă [12,13].

Rezistența la antivirale complică tratamentul și controlul epidemiilor, iar supravegherea continuă a rezistenței este fundamentală pentru ajustarea strategiilor terapeutice [14]. În 2019, OMS a identificat gripa ca fiind una dintre principalele amenințări pentru sănătatea globală și a stabilit parteneriate pentru a asigura accesul echitabil la diagnosticare, vaccinuri și antivirale, în special pentru țările în curs de dezvoltare [15]. OMS implementează *Strategia globală împotriva gripei (2019-2030)* pentru a optimiza supravegherea și promovarea cercetării și inovării în acest domeniu.

Studiul realizat de Kiseleva I. et al. în 2022 evidențiază că IACRS sunt printre cele mai frecvente infecții la nivel global. Deși, în general, sunt de severitate redusă și autolimitate, comportamentul lor poate varia în condiții pandemice, cum ar fi înlocuirea virusului gripal de Rinovirusuri și Virusul Respirator Sincizial în unele regiuni [16]. Prevalența IACRS este influențată de variabilitatea agenților patogeni și de transmiterea rapidă, în special aerogenă. Imunitatea este adesea incompletă sau de scurtă durată, ceea ce duce la reinfectări frecvente și efecte imunopresoare temporare [17,18].

OMS a stabilit criterii pentru SARI cu scopul de a facilita monitorizarea spitalizărilor asociate gripei, iar definiția a fost larg adoptată pentru evaluarea impactului asupra sănătății publice [19]. Rezultatele unui studiu din 2023 în Tunisia indică o creștere a cazurilor de SARI post-pandemie, cu tulpinile de gripă A și B ca principale cauze, subliniind necesitatea unor strategii proactive [20]. Într-un alt studiu observațional, desfășurat în 23 de țări, a arătat o mortalitate generală de 9,5%, cea mai mare rată fiind la persoanele peste 60 de ani (18,6%) și la copiii sub cinci ani (1%) [21].

Studiile recente subliniază impactul economic semnificativ al gripei. Un studiu din Turcia (2019) a arătat un cost mediu de spitalizare de 3.274 de dolari pentru pacienții cu gripă, comparativ cu 2.880 de dolari pentru cei neconfirmați. Vaccinarea antigripală a redus aceste costuri de 4,8 ori, spitalizarea pentru cei vaccinați fiind de 780 de dolari, față de 3 762 de dolari pentru cei nevaccinați. Costurile comunitare asociate gripei depășesc 22 de milioane de dolari pentru persoanele între 18 și 65 de ani, și 15 milioane de dolari pentru cei peste 65 de ani, evidențiind necesitatea supravegherii și a prevenirii specifice [22]. Infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare generează costuri globale de aproximativ 25 miliarde de dolari [1,2]. Un studiu în 20 de țări a raportat costuri medii de internare de 17.804 de euro pentru adulții peste 50 de ani și 129 de euro pentru îngrijirea ambulatorie. Costurile cresc semnificativ pentru pacienții vârstnici și cei cu comorbidități [23]. Un alt studiu din 2022 a arătat că pacienții cu SARI confirmați cu virus gripal au avut costuri medicale directe de 700 de dolari, iar costurile totale au fost de 848 de dolari per pacient, fiind de trei ori mai mari la vârstnici [24]. Aceste rezultate subliniază povara economică a infecțiilor respiratorii și necesitatea unor măsuri eficiente de prevenire, de control și de răspuns pentru reducerea impactului economic la nivel global.

Vaccinarea sezonieră antigripală este cea mai eficientă metodă de prevenire a gripei [25,26]. Deși în țările cu venituri mari aceste programe sunt bine implementate de decenii [27], utilizarea vaccinului rămâne scăzută în țările cu venituri mici și mijlocii, unde mortalitatea și spitalizările asociate gripei sunt considerabil mai ridicate [28,29,6,30]. În 2022, din cele 194 de state membre ale OMS, politici de vaccinare antigripală sezonieră aveau 128 (66%) [31]. Ratele scăzute de acoperire vaccinală în țările cu venituri mici și mijlocii sunt influențate de factori precum lipsa implicării guvernamentale și competiția pentru resursele limitate de sănătate. În contrast, țările cu venituri mari au rate mai mari de vaccinare, asociate cu un statut socioeconomic superior [32]. Conform estimărilor, aproximativ unul din cinci copii nevaccinați și unul din zece adulți nevaccinați se infectează anual cu gripa sezonieră [33]. Vaccinarea antigripală a demonstrat un impact semnificativ în reducerea incidenței gripei, în special în rândul grupurilor vulnerabile, prin scăderea cazurilor severe și a deceselor. Evaluarea continuă a eficacității programelor este crucială pentru îmbunătățirea strategiilor de vaccinare [34].

Supravegherea infecțiilor respiratorii virale rămâne o provocare globală din cauza capacităților inegale ale centrelor naționale de gripă, resurselor financiare insuficiente și mecanismelor de monitorizare ineficiente [35]. OMS recomandă monitorizarea gripei, IACRS și SARI pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea, concentrându-se pe răspândirea geografică, intensitatea epidemiilor și prevalența tulpinilor virale, precum și pe rezistența la antivirale. Acestea necesită proiecte de cercetare dedicate pentru a îmbunătăți strategiile de prevenire, de supraveghere și de răspuns.

**Scopul cercetării:** Evaluarea particularităților epidemiologice și virusologice asociate cu morbiditatea și cu mortalitatea cauzate de gripă, de infecțiile acute a căilor respiratorii superioare (IACRS) și de infecțiile respiratorii acute severe (SARI) în funcție de tulpinile circulante ale virusului gripal, pentru perfecționarea măsurilor de prevenire, de supraveghere și de răspuns la nivel național.

#### **Obiectivele cercetării**

1. Analiza aspectelor epidemiologice și virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI și a impactului lor la nivel global.
2. Evaluarea particularităților epidemiologice asociate gripei, infecțiilor respiratorii virale acute și severe în Republica Moldova.

3. Examinarea caracteristicilor virusologice ale infecțiilor respiratorii virale în raport cu tulpinile dominante/codominante ale virusurilor gripale de tip A și B.
4. Cuantificarea poverii morbidității prin gripă, IACRS și SARI asupra sănătății publice.
5. Perfecționarea măsurilor de prevenire, de supraveghere și de răspuns la infecțiile respiratorii virale pentru diminuarea impactului lor socioeconomic.

**Ipoteza cercetării:** Particularitățile epidemiologice și virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI, influențate de variabilitatea tulpinilor virale, de eficiența supravegherii epidemiologice de tip sentinelă și de vaccinarea antigripală sezonieră, contribuie la reducerea impactului socioeconomic al acestor infecții respiratorii virale și la îmbunătățirea măsurilor de sănătate publică.

**Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute:** Cercetarea este originală și oferă o evaluare detaliată a specificului epidemiologic și virusologic al gripei, IACRS și SARI prin analiza diversității genotipice și fenotipice a tulpinilor gripale. În cadrul cercetării a fost demonstrată sensibilitatea la preparate antivirale a tulpinilor gripale circulante, validând astfel protocoalele de tratament, iar studiile filogenetice au contribuit la selecția tulpinilor pentru cocktailul vaccinului antigripal sezonier, conform recomandărilor OMS. Calcularea indicatorului DALY a permis o abordare cuprinzătoare a impactului infecțiilor respiratorii virale, combinând perspectivele epidemiologice cu cele economice. Această metodologie furnizează date esențiale pentru optimizarea politicilor de sănătate publică, creând o bază solidă pentru luarea de decizii informate cu privire la controlul și la prevenirea infecțiilor respiratorii. În premieră, s-a realizat evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE), care a identificat atât punctele forte, cât și lacunele în implementarea vaccinării antigripale.

**Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată:** În cadrul acestei cercetări a fost identificat specificul epidemiologic și virusologic al gripei, al IACRS și al SARI, cu evaluarea diversității genotipice și fenotipice a tulpinilor gripale, a fost demonstrată influența acestor asupra ratei morbidității și mortalității în diferite grupe de vârstă. Studiul a demonstrat, prin evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE), eficiența programului de vaccinare, identificând lacune în implementarea acestuia. Identificarea vulnerabilității în prevenirea, supravegherea și controlul infecțiilor gripale, IACRS și SARI, inclusiv în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă și a vaccinării antigripale, a permis conturarea direcției clare pentru îmbunătățirea strategiilor de prevenire, de supraveghere și de răspuns. Astfel, a fost creată o bază solidă pentru optimizarea măsurilor de sănătate publică, contribuind la reducerea morbidității și a mortalității asociate acestor infecții.

**Implementarea practică a rezultatelor:** Datele obținute în cadrul proiectului de cercetare au stat la baza propunerilor pentru actualizarea Planului-cadru intersectorial gradual destinat combaterii efectelor pandemiei cu virusul gripal nou A(H1N1) în Republica Moldova, inclusiv a definițiilor de caz suspect, caz probabil și caz confirmat; la actualizarea Dispoziției MS 498-d/2014 cu privire la supravegherea epidemiologică a gripei, a IACRS și a SARI, și prezentarea informației săptămânale privind morbiditatea asociată acestor infecții de către CSP teritoriale, monitorizarea virusologică având ca scop perfecționarea sistemului de supraveghere a gripei și a infecțiilor acute ale căilor respiratorii cu elaborarea și implementarea a șase acte normative. A fost actualizat, în echipă, Protocolul clinic național „Gripa la adulți”(PCN-370, 2020). Anual au fost organizate ateliere de lucru pentru pregătirea sezonului de supraveghere a gripei, a IACRS și a SARI, precum și un atelier axat pe

măsurile de prevenire a acestor și pe promovarea vaccinării antigripale, aprobat prin zece acte legislative. Evaluarea post-introducere a vaccinului împotriva gripei sezoniere s-a efectuat conform datelor studiului iPIE (Dispoziția MS nr.616-d din 29.11.2023). Dezvoltarea platformei online „Informații privind Gripa, IACRS, SARI” (disponibilă la <https://gripamd.wordpress.com/>), oferă populației informații actualizate și verificate despre gripă și infecțiile respiratorii.

**Aprobarea rezultatelor:** Metodologia de cercetare și designul studiului au fost evaluate și aprobate la ședința Comitetului de etică a cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 109 din 23.06.2017, iar metodologia de cercetare și designul studiului de evaluare post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE) – la ședința Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic pe lângă Ministerul Sănătății, proces-verbal nr. 1565 din 27.09.2023. Studiul a fost realizat în cadrul secției Supravegherea epidemiologică a gripei și infecțiilor respiratorii virale acute (SEGIRVA) și a Laboratorului virusologic, Agenția Națională pentru Sănătate Publică în colaborare cu Direcțiile Centrelor de Sănătate Publică. Teza a fost discutată și aprobată la ședința Consiliului științific (proces-verbal nr. 6 din 17.09.2024), la ședința comună a conducătorului de doctorat, Comisiei de îndrumare și a unității primare de cercetare (proces-verbal din 28.10.2024) și la ședința Seminarului științific de profil 331.01. Epidemiologie, 331.02. Igienă, 333.01. Igiena muncii (proces-verbal din 22.11.2024). Teza a fost recomandată pentru susținerea publică prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (nr. 51).

**Prezentarea rezultatelor cercetării:** În baza materialelor tezei au fost publicate **49** de lucrări: **7 articole în reviste ISI, SCOPUS** (inclusiv 4 articole în reviste cu impact factor (IF:21.286; IF:6,454; IF:4,4; IF:3.143)), **3 articole monoautor** (SCOPUS, în reviste științifice peste hotare și reviste științifice naționale de categoria B), **3 articole** în reviste științifice naționale de categoria B, **10 rezumate** în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale, **2 monografii**, **13 materiale** la saloane de invenții și **7 participări active** cu comunicări / postere la conferințe și congrese științifice naționale și internaționale, **un certificat de inovator**, **2 opere științifice** cu drept de autor, **un protocol clinic național** și **5 acte de implementare** în practică a rezultatelor cercetării.

**Volumul și structura tezei:** Materialele tezei sunt prezentate în limba română pe 118 pagini, structurate conform Ghidului de redactare a tezei de doctorat și a rezumatului, aprobat de Senatul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” prin decizia nr.6/2 din 21.09.2017. Teza include următoarele secțiuni: *foaie de titlu, foaie privind dreptul de autor, cuprins, lista tabelor și a figurilor, introducere, cinci capitole, discuții, concluzii generale, recomandări*, 200 de referințe bibliografice, 40 anexe. Materialul iconografic cuprinde 30 de tabele și 40 de figuri.

**Cuvinte cheie:** *gripă, virusuri, genotip, fenotip, supraveghere, morbiditate, mortalitate, antivirale, costuri, vaccinare.*

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE ȘI SEVERE, ȘI IMPACTUL LOR LA NIVEL GLOBAL

Capitolul dat prezintă o sinteză amplă a datelor din literatura de specialitate privind prevalența gripei, IACRS și SARI la nivel global și regional, evidențiind tendințele epidemiologice observate în Europa și la nivel mondial. Sunt analizate particularitățile epidemiologice și virusologice ale acestor infecții, cu accent pe perspectivele contemporane. De asemenea, se oferă o descriere detaliată a

caracteristicilor fenotipice și genotipice ale virusurilor gripale la nivel global. Este analizat rolul esențial al programelor de vaccinare antigripală sezoniere, subliniind situația actuală și provocările existente pe plan global. În plus, sunt evaluate consecințele economice și sociale ale infecțiilor respiratorii acute, subliniind impactul major asupra sănătății publice și necesitatea implementării unor măsuri eficiente de prevenire, de supraveghere și de răspuns. Capitolul explorează soluționarea acestor provocări prin prisma celor mai recente abordări științifice.

## 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Cercetarea a fost realizată în cadrul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP) prin intermediul sistemului național de supraveghere de rutină și sentinelă pentru gripă, IACRS și SARI, aprobat de OMS, conform standardelor Programului Global de Supraveghere a Gripei [36]. Proiectul de cercetare, desfășurat între sezoanele 2014/2015 și 2022/2023, a inclus 6 etape distincte. Un sezon gripal începe în săptămâna 40 a anului și se încheie în săptămâna 20 a anului următor. Cercetarea a fost structurată în șase etape, fiecare corespunzând unui studiu distinct, în conformitate cu obiectivele stabilite.

*Prima etapă* a constat în colectarea datelor despre morbiditatea și mortalitatea prin gripă, IACRS și SARI, din toate teritoriile administrative, conform anexei nr. 2 a dispoziției MS 498-d/2014, în vederea realizării unui studiu observațional descriptiv transversal integral.

În *a doua etapă*, s-a realizat evaluarea caracteristicilor virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI, prin intermediul unui studiu observațional descriptiv transversal selectiv, utilizând buletinele de însoțire, conform anexei nr. 4 a dispoziției MS 498-d/2014.

Calcularea eșantionului reprezentativ s-a efectuat prin aplicarea formulei lui Cochran:  $n = d[\tilde{\pi}(1 - \tilde{\pi})] * (z\alpha/w)^2$ , unde:  $d$  - design-efect = 12 (vârstă, gen, mediu de reședință, sezon gripal, diagnostic prezumtiv, statutul vaccinal, rezultat de laborator, tip de virus, tip de sistem de supraveghere, starea pacientului, antivirale administrate, manifestările clinice);  $\tilde{\pi} = 0,50$ ;  $z\alpha = 1,96$ ;  $w$  – lucrarea a fost efectuată în baza evaluării frecvențelor și prezentarea rezultatelor prin valorile relative, deci s-a luat intervalul de încredere de 95,0%, ES=0,05.

$$n = 12 * [0,50 * 0,50] * (1,96 / 0,05)^2 = 4\ 610 \text{ probe}$$

La ajustarea eșantionului cu rata de 10% de non-răspuns, pentru cercetare a fost calculat eșantionul minim de 5 071 probe. În cadrul cercetării au fost examinate 17 194 probe de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv de gripă, de IACRS sau de SARI.

Tabelul 1. **Mărimea eșantionului planificat și realizat**

Cazuri	% din totalitatea integrală	Frecvența absolută din eșantionul planificat	Frecvența absolută din eșantionul realizat
Gripă	0,5%	25	1 706
IACRS	92,5%	4 691	13 215
SARI	7,0%	355	2 273
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>5 071</b>	<b>17 194</b>

*Etapa a treia* s-a rezumat la determinarea caracteristicilor fenotipice și genotipice ale virusurilor gripale de tip A și B, colectate pe teritoriul Republicii Moldova, și pe evaluarea rezistenței acestor



tulpini la preparate antivirale, în colaborare cu Institutul Francis Crick din Londra – Laboratorul OMS de referință.

**Etapa a patra** a constat în realizarea unui studiu economic pentru evaluarea costurilor asociate îmbolnăvirilor cauzate de gripă, de IACRS și de SARI, precum și calcularea indicatorului DALY (ani de viață ajustați pentru dizabilitate), pentru a cuantifica povara morbidității cauzate de aceste infecții respiratorii. Astfel, impactul economic deplin (*Ied*) ca urmare a îmbolnăvirilor de gripă, de IACRS și de SARI în perioada de studiu în punctele sentinelă a fost calculat conform formulei:  $Ied = Cvmf + Csamu + Cct + Czp + Ccm + Cms + Cdps$ , unde: *Cvmf* – costul vizitelor la medicul de familie; *Csamu* – costul solicitărilor asistenței medicale urgente; *Cct* – costul cazurilor tratate; *Czp* – costul zi/pat a cazurilor spitalizate; *Ccm* – costul concediilor medicale; *Cms* – costul medicamentelor specifice; *Cdps* – costul sub formă de daună pentru stat.

Costul vizitelor la medicul de familie a fost stabilit la 200 de lei [37]. Costul solicitării serviciului de urgență cu medic a fost stabilit la 1 400 lei [37]. Costul mediu al tratării unui caz de gripă, conform datelor din 2022, a fost de 3 146 de lei pentru adulți și 2 074 de lei pentru copii, conform tarifului aprobat prin Ordinul MS și CNAM nr. 1221/344-A/2021. Costul unei zile de spitalizare într-un staționar de profil infecțios a fost stabilit la 960 de lei [37]. Costul concediilor medicale a fost calculat la 75% din salariul mediu lunar brut, care a fost de 12 355 lei în 2023 [38]. Costul medicamentelor specifice variază între 154,74 și 231,28 lei [39].

Costul în legătură cu decesul asociat infecției gripale, fiind numit costul sub formă de daună pentru stat (*Cdps*) a fost calculat după formula:  $Cdps = Pibpc \times Ani$ , unde: *Pibpc* – produsul intern brut per capita; *Ani* – anii pierduți în urma decesului calculați în raport cu speranța de viață la naștere.

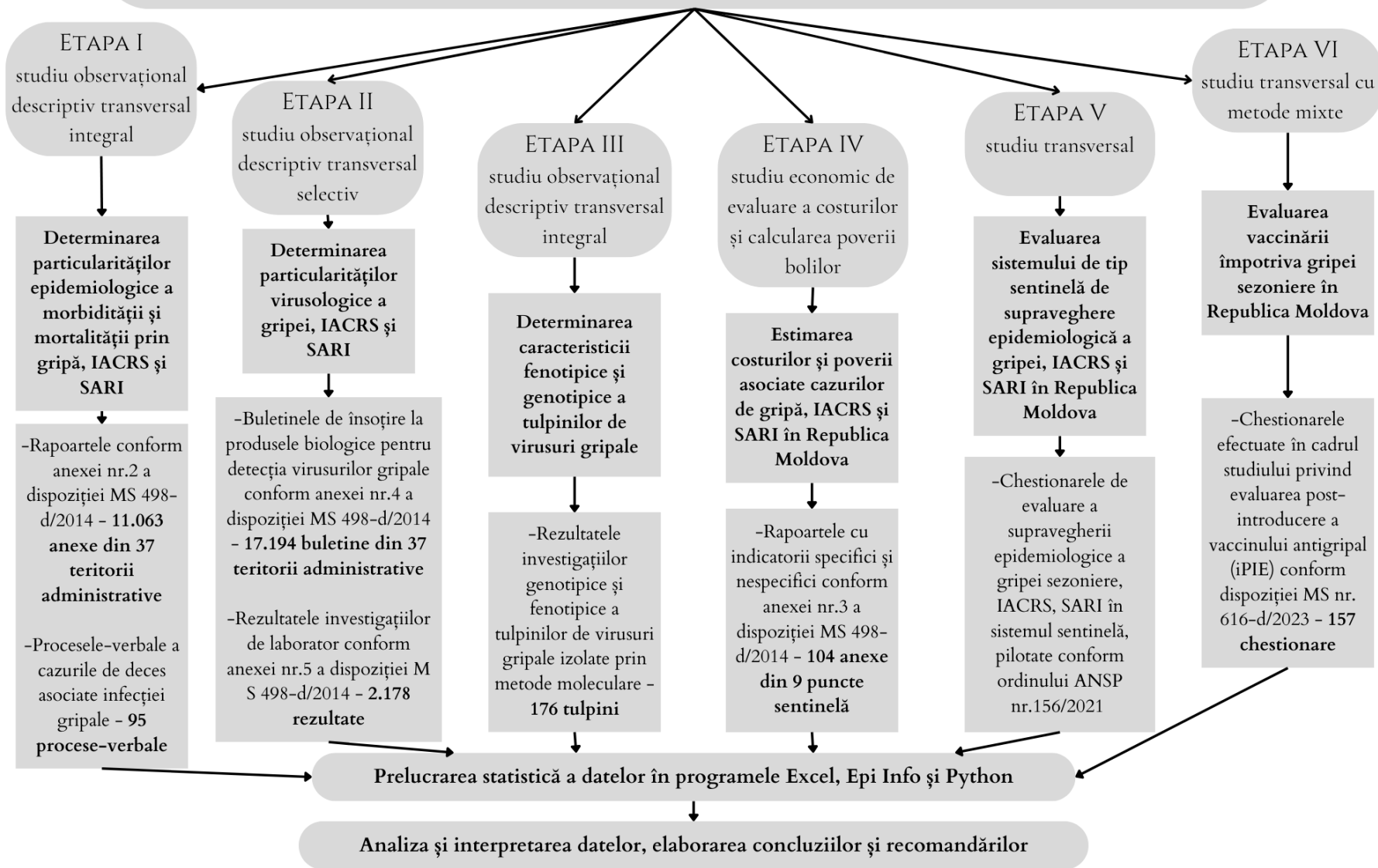
Pentru calcularea poverii bolilor utilizând indicatorul DALY, a fost aplicată formula recomandată de OMS [40]:  $DALY = YLD + YLL$ , unde: *YLD* (*years lived with disability*) – anii trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice; *YLL* (*years of life lost*) – anii de viață pierduți ca urmare a deceselor premature.  $YLD = I \times D \times DW$ , unde: *I* – numărul de cazuri; *D* – durata medie a unui caz până la recuperare sau deces, exprimată în ani [41]; *DW* (*disability weight*) – coeficientul de impact al dizabilității [42].  $YLL = N \times L$ , unde: *N* – numărul de decese; *L* – speranța de viață la vârsta decesului, exprimată în ani [43].

În **etapa a cincea** s-a desfășurat un studiu transversal pentru evaluarea sistemului de supraveghere de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI. Pentru evaluarea sistemului au fost anchetați lucrători medicali (1-2 per instituție) din 18 instituții medico-sanitare publice (IMSP) dintr-un total de 31 IMSP implicate în sistemul de supraveghere sentinelă. Eșantionul a fost structurat pentru a asigura diversitate și reprezentativitate instituțională, incluzând toate cele 9 puncte sentinelă, asigurând astfel o acoperire completă a sistemului de supraveghere de tip sentinelă. Anchetarea a fost realizată asupra personalului medical implicat direct în activitățile de supraveghere și raportare a cazurilor de gripă, IACRS și SARI, asigurând astfel relevanța și acuratețea datelor colectate. De asemenea, au fost supuse evaluării toate buletinele de însoțire a probelor biologice destinate investigării prezenței virusurilor gripale din cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă, pentru perioada 2014-2023 – un total de 7 315 buletine de însoțire.

A fost efectuată analiza caracteristicilor definiției de caz pentru gripă.

# Designul și metodologia cercetării

Volumul total de materiale prelucrate și analizate - 30.997 unități



Tabelul 2. Algoritmul calculării caracteristicilor definiției de caz pentru gripă

	Rezultatele de laborator la prezența virusurilor gripale		
		Pozitiv	Negativ
Diagnosticul prezumtiv de gripă conform definiției de caz	Prezent	a	c
	Absent	b	d

A fost calculată Sensibilitatea, Specificitatea, Raportul de probabilitate pozitiv, Raportul de probabilitate negativ, Valoarea predictivă pozitivă, Valoarea predictivă negativă și Acuratețea.

Acești indicatori sunt esențiali pentru evaluarea eficienței definiției de caz în detectarea și excluderea corectă a cazurilor de gripă, având în vedere posibilele erori de clasificare.

**Etapa a șasea** a fost dedicată evaluării vaccinării antigripale în Republica Moldova, utilizând Instrumentul OMS [44] de evaluare post-introducere a vaccinului împotriva gripei (iPIE), cu suportul The Task Force for Global Health (TFGH) și al experților TFGH și CDC.

Teritoriile administrative au fost selectate din toate cele trei regiuni ale țării (nord, centru și sud). Pentru fiecare raion, acoperirea vaccinării antigripale a fost calculată la o lună de la începerea campaniei de vaccinare. Raioanele au fost repartizate în funcție de acoperirea vaccinală de la cel mai înalt la cel mai mic nivel. Din fiecare regiune au fost selectate două raioane: unul cu un nivel ridicat de acoperire vaccinală și unul cu nivel scăzut. Au fost selectate șase teritorii administrative: Instituțiile medicale au fost selectate din toate centrele medicilor de familie și centrele de sănătate din teritoriile incluse în studiu pe baza proporției de vaccin antigripal administrat. În fiecare teritoriu, au fost selectate trei IMSP: una cu cea mai mare acoperire, una cu acoperire medie și una - cea mai mică. În total, au fost selectate 18 IMSP. Datele au fost colectate utilizând chestionare structurate cu întrebări deschise și închise, folosind software-ul Open Data Kit Collect. Chestionarele au fost preprogramate cu verificări și constrângeri logice pentru a asigura calitatea datelor și a facilita procesul de interviu. Conform instrumentului OMS au fost planificate 103 chestionare, dar au fost realizate 157.

**Analiza statistică a datelor.** Pentru analiza datelor, după sistematizarea acestora, s-au aplicat teste statistice descriptive (uni- și multivariate) și analize matematice pentru determinarea proporțiilor, procentelor, ratelor ajustate și distribuțiilor de frecvență, utilizând indicatori precum media, mediana, decilele, quartilele și percentilele. Intervalele de încredere Clopper-Pearson (95%CI) și intervalele intercuartilare (IQR) au fost calculate pentru o estimare precisă.

Compararea datelor s-a realizat prin teste statistice precum ANOVA F, testul Kruskal-Wallis și Chi-pătrat Pearson, alături de p-value pentru evaluarea semnificației statistice. În analiza definiției de caz pentru gripa sezonieră s-au calculat sensibilitatea, specificitatea, rapoartele de probabilitate (pozitive și negative), valorile predictive (pozitive și negative) și acuratețea.

Pentru vizualizarea datelor au fost utilizate diferite reprezentări grafice, inclusiv Time Series Plots, Clustered Bar Graphs, Area Plots, Filled Maps, Radar Diagrams, Clustered Column Graphs, Stacked Column Graphs, 100% Stacked Bar Graphs, Box Plots și Heat Maps.

Analiza și interpretarea rezultatelor a permis formularea de ipoteze și de concluzii relevante pentru atingerea scopului și a obiectivelor cercetării. Datele au fost prelucrate utilizând Microsoft Excel 365, Epi Info™ 7,2 și Python 3.10.12.

### 3. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII VIRALE ACUTE ȘI SEVERE CU VIRUSURILE GRIPALE DE TIP A ȘI B ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN SEZOANELE 2014/2015-2022/2023

#### 3.1. Particularitățile epidemiologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI în RM în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Pe parcursul sezoanelor 2014/2015-2022/2023, au fost înregistrate în total 13 074 cazuri de gripă sezonieră. Cea mai mare pondere (24,9% (95%CI 24,2-25,7)) din numărul total de cazuri de gripă s-a înregistrat în sezonul 2019/2020, urmat de sezonul 2018/2019 cu 16,8% (95%CI 16,1-17,4), sezonul 2014/2015 – cu 15,3% (95%CI 14,7-15,9) și sezonul 2022/2023 – cu 15,1% (95%CI 14,5-15,8). În sezonul 2020/2021 nu a fost înregistrat nici un caz de gripă sezonieră. Calcularea pragului epidemic pentru gripă a fost inițiată în sezonul 2018/2019 când a constituit 2,1 ‰ cazuri de gripă, crescând ulterior până la 5,7 ‰ începând cu sezonul 2020/2021. Sezonul 2019/2020 a depășit pragul epidemic mediu (14,2 ‰), atingând cea mai mare incidență de 16,5 ‰ cazuri de gripă (figura 1).

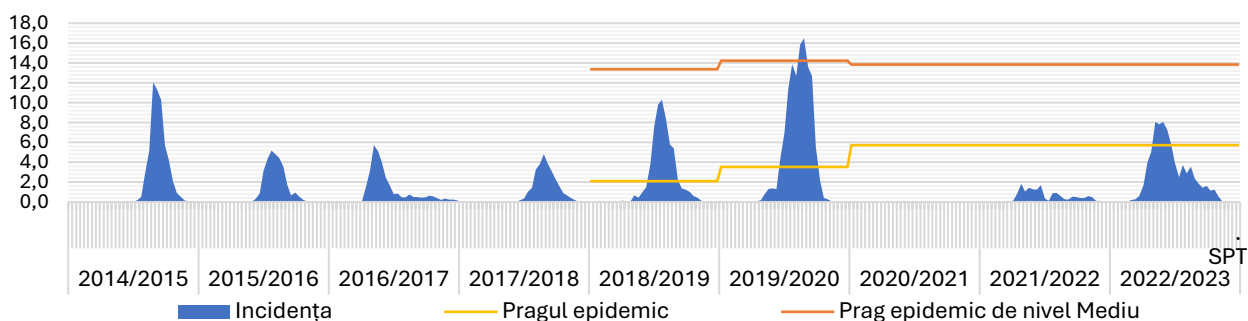


Figura 1. Evoluția morbidității prin gripă în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 populație)

În două sezoane (2016/2017 și 2022/2023), incidența săptămânală maximală a fost înregistrată la începutul lunii decembrie, în săptămâna 51, cu 5,1 ‰ și 8,1 ‰ cazuri, respectiv. În sezoanele 2020/2021 și 2021/2022, evoluția gripei a rămas sub pragul epidemic, în timp ce în celelalte sezoane incidența maximală a fost înregistrată în săptămânile 06-09 (luna februarie). În timpul sezoanelor analizate s-au înregistrat un total de 9 924 cazuri de gripă care au necesitat spitalizare, reprezentând 75,9% (95%CI 75,2-76,6) din totalul cazurilor, cu cel mai mic procent în 2021/2022 (43,0%), iar cel mai mare procent în 2017/2018 (86,6%).

În medie, proporția cazurilor spitalizate a fost cea mai mare în grupa de vârstă de 65 de ani și peste (85,7%), urmat de grupele de vârstă de 0-4 ani (78,3%) și 15-29 de ani (78,0%). În cinci din sezoanele analizate, gripa a afectat preponderent copiii din grupa de vârstă 0-14 ani, cu o pondere între 54,4% și 64,4%. Sezonul gripal 2014/2015 a fost singurul în care grupa de vârstă 30-64 de ani a avut o pondere de 44,1%. Cele mai puține cazuri au fost înregistrate în grupa de vârstă 65+ – 3,3% în 2019/2020 și 8,9% în 2014/2015.

Testul Chi-pătrat a relevat o diferență semnificativă între distribuțiile pe grupele de vârstă și pe sezoane ( $\chi^2=921,0$ ,  $df=21$ ,  $p<0,0001$ ), indicând o neuniformitate în distribuția cazurilor. În sezoanele

2019/2020, 2021/2022 și 2022/2023, incidența gripei la copiii sub 14 ani a fost de 6,5-8,0 ori mai mare decât cea înregistrată la persoanele de 15 ani și peste.

În total, în Republica Moldova, pe parcursul celor nouă sezoane analizate, au fost înregistrate 2 120 942 cazuri de infecții acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS), variind de la 6,8% (95%CI 6,7-6,8) în sezonul 2020/2021 până la 13,7% (95%CI 13,6-13,7) în sezonul 2018/2019. Incidența săptămânală maximală a IACRS a fost înregistrată în săptămâna 51 în două sezoane, iar în 2020/2021 evoluția a rămas sub pragul epidemic. Un nivel de intensitate foarte înalt a fost înregistrat în sezonul 2022/2023, cu 636,3‰/10000 cazuri de IACRS în săptămâna 51 (figura 2). Din totalul cazurilor de IACRS, 78 622 cazuri au necesitat spitalizare, reprezentând 3,7% (95%CI 3,7-3,7). Cel mai mic procent de cazuri spitalizate s-a înregistrat în 2022/2023 – 2,9%, iar cel mai mare – 2020/2021 – 6,9%.

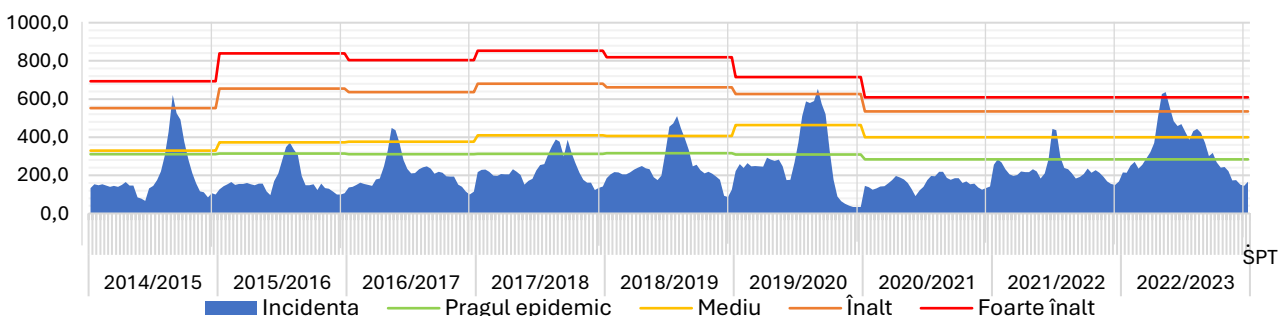


Figura 2. **Evoluția morbidității prin IACRS în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 populație)**

Cea mai mare proporție de spitalizări a fost înregistrată în grupa de vârstă 0-4 ani (6,0%) urmată de grupa de vârstă de 65 ani și mai mult (4,2%). În grupele de vârstă 5-14 ani, 15-29 de ani și 30-64 de ani ponderea cazurilor de IACRS spitalizate a fost de 2,4%, 2,7% și 2,3% respectiv. Analiza statistică utilizând testul Chi-pătrat a relevat o diferență semnificativă între distribuția cazurilor între grupele de vârstă și pe sezoanele gripale ( $\chi^2=33.055,3$ ,  $df=24$ ,  $p<0,0001$ ).

Similar gripei sezoniere, IACRS au prezentat o incidență la 100 000 de populație mai mare în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 0 și 14 ani, fiind maximală în sezonul 2016/2017, când incidența la copii a fost de 10,1 ori mai mare decât la persoanele de 15 ani și peste.

În perioada sezoanelor 2014/2015-2022/2023, au fost înregistrate în total 157 441 cazuri de infecții respiratorii acute severe (SARI). Sezonul 2016/2017 a avut cea mai mare pondere, cu 17,9% (95%CI 17,7-18,1), urmat de 2015/2016 cu 16,8% (95%CI 16,6-16,9), iar cea mai mică pondere a fost înregistrată în 2019/2020 cu 6,2% (95%CI 6,1-6,3). În sezonul 2020/2021 a fost atinsă cota maximă de cazuri – 40,2‰/10000 cazuri de SARI în săptămâna 08/2021, în timp ce sezonul anterior a avut cel mai mic indice – 2,6‰/10000 cazuri în săptămâna 18/2020.

Pe parcursul tuturor sezoanelor incluse în cercetare, cei mai afectați de SARI s-au dovedit a fi copiii din grupa de vârstă 0-4 ani, excepție fiind sezonul 2020/2021, când cei mai vizați s-au arătat adulții de 30-64 de ani. Procentul cazurilor din grupa 0-4 ani a variat de la 39,7% (2022/2023) la 59,3% (2015/2016), în timp ce în sezoanele 2020/2021 și 2021/2022 grupul de vârstă 30-64 ani a înregistrat ponderi maxime de 49,3% și 29,9%. Cazurile din grupa de vârstă 65+ ani au crescut semnificativ în ultimele trei sezoane, de la 11,6% la 31,8% (figura 3).

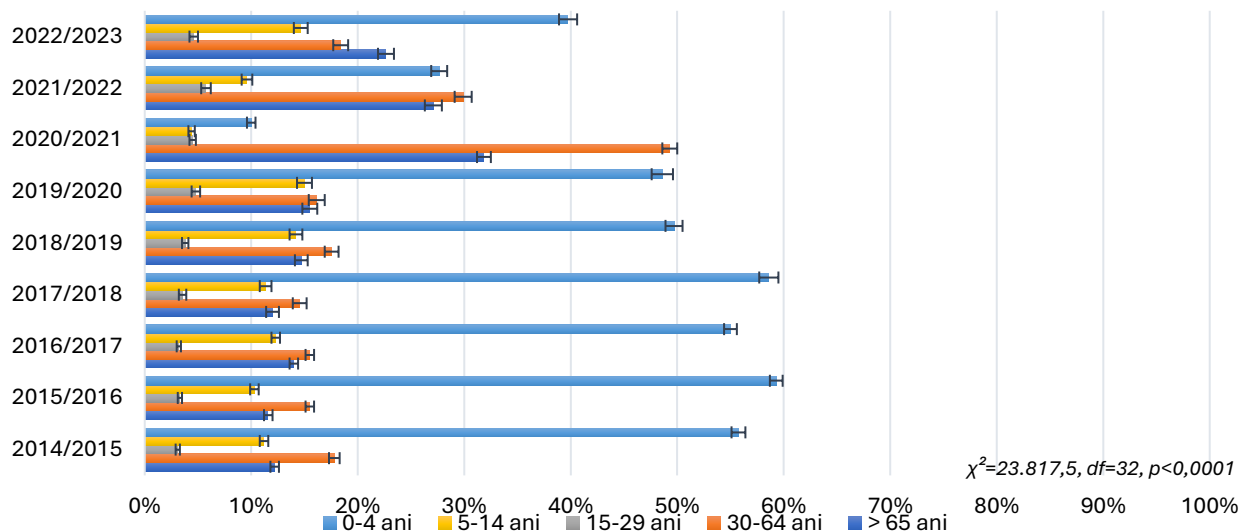


Figura 3. Pondere cazurilor de SARI pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Analiza distribuției cazurilor de SARI pe grupe de vârstă și pe sezoane, utilizând testul Chi-pătrat, a evidențiat diferențe semnificative ( $\chi^2=23.817,51, df=32, p<0,0001$ ), indicând o distribuție neuniformă. În sezonul gripal 2020/2021, s-a remarcat o abatere de la trendul obișnuit caracterizată printr-o incidență crescută a SARI în grupa de vârstă 15 ani și peste fiind de 1,3 ori mai mare decât la copiii de 0-14 ani. În sezoanele următoare, s-a observat o revenire la modelele normale, incidența SARI la copiii de 0-14 ani fiind de 2,6 ori mai mare în 2021/2022 și de 5,4 ori mai mare în 2022/2023 comparativ cu adulții.

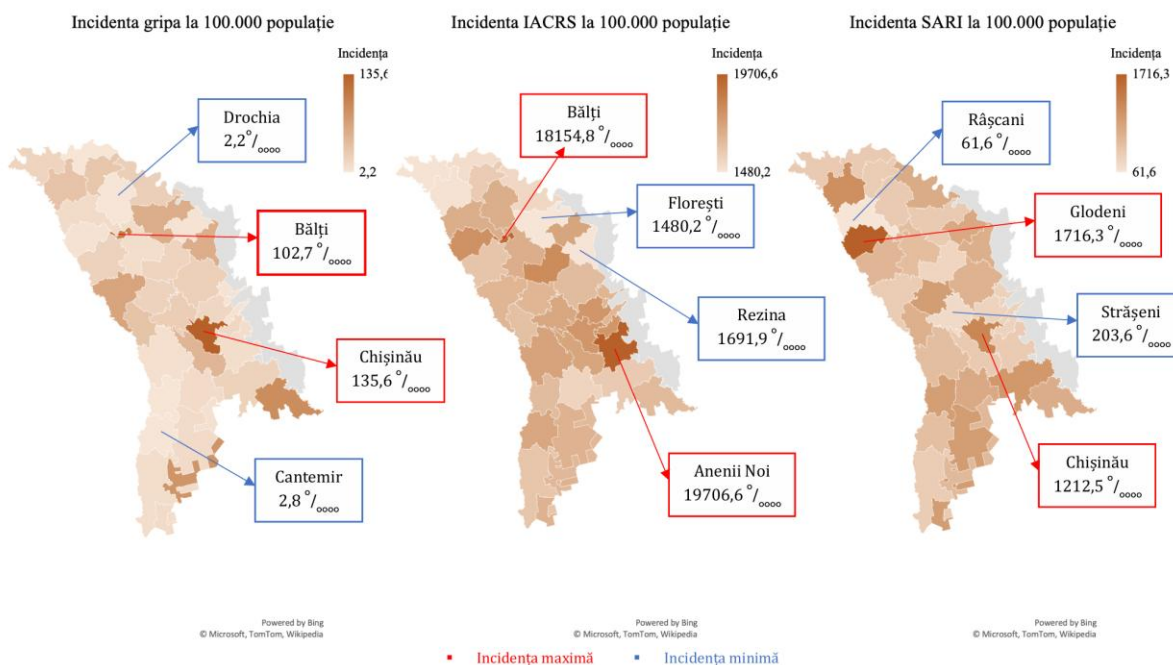


Figura 4. Incidența medie a gripei, a IACRS și a SARI în teritorii administrative în sezoanele 2014/2015-2022/2023

În perioada sezonelor 2014/2015-2022/2023, incidența medie a gripei a fost cea mai înaltă în mun. Chișinău (135,6‰), urmat de mun. Bălți (102,7‰). Cele mai mici incidente au fost înregistrate în raioanele Cantemir (2,8‰) și Drochia (2,2‰). Incidența medie a IACRS a fost maximală în raionul Anenii Noi (19706,6‰) și mun. Bălți (18154,8‰), iar cea mai mică în raioanele Rezina (1691,9‰) și Florești (1480,2‰). În cazul SARI, incidentele maxime au fost în raionul Glodeni (1716,3‰) și mun. Chișinău (1212,5‰), cu cele mai mici incidente în Strășeni (203,6‰) și Râșcani (61,6‰) (figura 4).

În Republica Moldova, prezintă o tendință de a se declanșa în perioade epidemice între săptămânile 49 și 15 – din decembrie până în aprilie, o sezonabilitate similară fiind observată și pentru IACRS. În cazul SARI nu se observă o sezonabilitate evidentă. Analiza cazurilor de gripă pe gen, utilizând testul Chi-pătrat, a arătat o diferență semnificativă între bărbați și femei ( $\chi^2=21,78$ ,  $df=7$ ,  $p=0,0028$ ), femeile reprezentând 50,3% din totalul cazurilor. În IACRS, prevalența la femei a fost de 52,5% ( $\chi^2=211,89$ ,  $df=8$ ,  $p<0,0001$ ), în timp ce SARI a avut o prevalență de 51,0% în rândul bărbaților ( $\chi^2=661,04$ ,  $df=8$ ,  $p<0,0001$ ).

### 3.2. Particularitățile virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI cauzate de virusurile gripale dominante/codominante în sezoanele 2014/2015-2022/2023

În intervalul de timp cuprins între sezoanele 2014/2015-2022/2023 au fost investigate 17 194 de probe biologice. 55,3% (95%CI 54,5-56,0) din probe au fost recoltate de la persoane de gen feminin și 44,7% (95%CI 44,0-45,5) de la persoane de gen masculin. Din numărul total de probe, 42,9% (95%CI 42,1-43,6) au fost recoltate ca parte a sistemului de supraveghere de tip sentinelă, iar 57,1% (95%CI 56,4-57,9) în cadrul sistemului de supraveghere de rutină. Din totalul de probe examinate, 9,8% au prezentat diagnosticul prezumtiv de gripă, în 77,0% – IACRS și pentru 13,2% – SARI.

Dintre totalul de probe examinate, 12,6% (95%CI 12,1-13,1) au fost pozitive pentru virusurile gripale: A nesubtipat 4,7%, A(H1N1)pdm09 41,7%, A(H3N2) 27,9%, și tip B 24,8%. Nivelul maxim de pozitivitate a fost înregistrat între lunile decembrie și februarie, cu variații semnificative pe sezoane. În trei sezoane, nivelul maxim de pozitivitate a fost în ianuarie, iar în alte trei – în februarie, în timp ce în sezoanele 2016/2017 și 2017/2018 – în decembrie și martie, respectiv. În sezonul 2020/2021, deși au fost analizate 682 de probe, nu a fost identificat niciun virus gripal (figura 5).

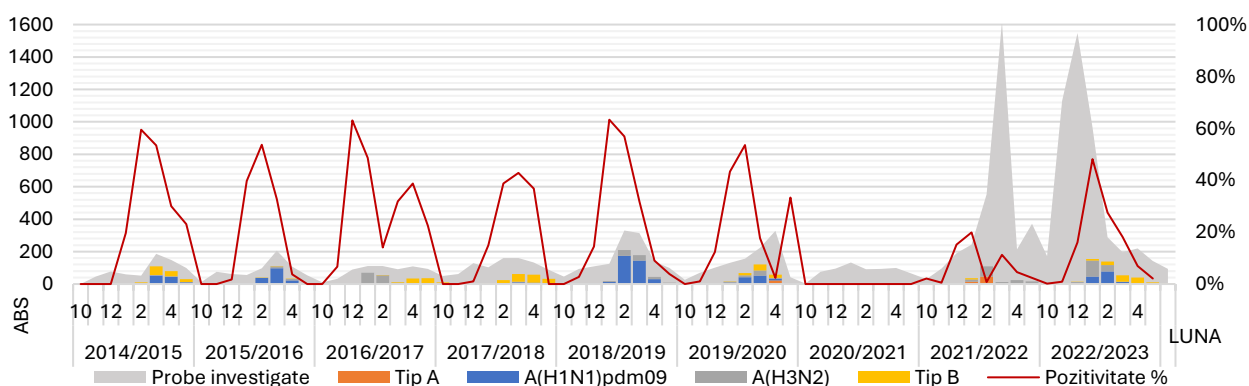


Figura 5. Distribuția lunară a probelor investigate și a celor pozitive la virusurile gripale în funcție de tip și subtip în sezoanele 2014/2015-2022/2023



La examinarea rezultatelor de laborator în funcție de prezența virusurilor gripale s-a observat că în primele șase sezoane procentul de rezultate negative a fluctuat între 62,5% și 80,0%, însă în sezoanele 2021/2022 și 2022/2023, după absența detecției virusului gripal în sezonul 2020/2021, prevalența rezultatelor negative a crescut la 96,8% și 91,2%, respectiv. Procentul de detectare a virusului gripal A(H1N1)pdm09 a atins niveluri maxime în 2018/2019 (29,9%) și 2015/2016 (23,9%), în timp ce virusul A(H3N2) a prezentat un nivel maxim de detectare în 2016/2017 (20,2%). Pentru virusul gripal de tip B, vârfurile de detectare au fost înregistrate în sezoanele 2017/2018 și 2014/2015, cu 16,3%.

La evaluarea dominanței și codominanței tulpinilor de virusuri gripale în perioada analizată, s-a observat că în trei sezoane (2014/2015, 2019/2020 și 2022/2023) au existat stări de codominanță, unde două-trei tipuri de virusuri au fost prezente în proporții relativ egale. În sezonul 2014/2015, codominarea a fost între virusurile A(H1N1)pdm09 (47,0%) și tipul B (47,8%). În 2019/2020, virusurile A(H1N1)pdm09 (38,9%), tip B (26,8%) și A(H3N2) (21,9%) au fost relativ echilibrate, iar în sezonul 2022/2023 codominarea a fost între A(H3N2) (34,6%), A(H1N1)pdm09 (31,5%) și tipul B (30,3%). Tulpina A(H1N1)pdm09 a dominat în sezoanele 2015/2016 (85,0%) și 2018/2019 (79,7%), iar tulpina B a fost dominantă doar în sezonul 2017/2018 (81,3%). Tulpina A(H3N2) a predominat în sezoanele 2016/2017 (61,8%) și 2021/2022 (63,6%).

La repartizarea probelor pozitive la virusurile gripale pe grupe de vârstă s-a observat că din totalul probelor pozitive pentru A(H1N1)pdm09, 45,1% s-au înregistrat în grupa de vârstă 30-64 de ani, în timp ce virusul A(H3N2) și de tip B au avut cea mai mare pondere în grupa de vârstă 5-14 ani (27,0% și 33,3%) (figura 6). În ceea ce privește diagnosticul prezumtiv, 81,6% dintre probele cu rezultat negativ la virusurile gripale au avut diagnosticul de IACRS, în timp ce 45,0% dintre probele pozitive au fost asociate cu acest diagnostic, indicând utilizarea incorectă a definiției de caz pentru gripă.

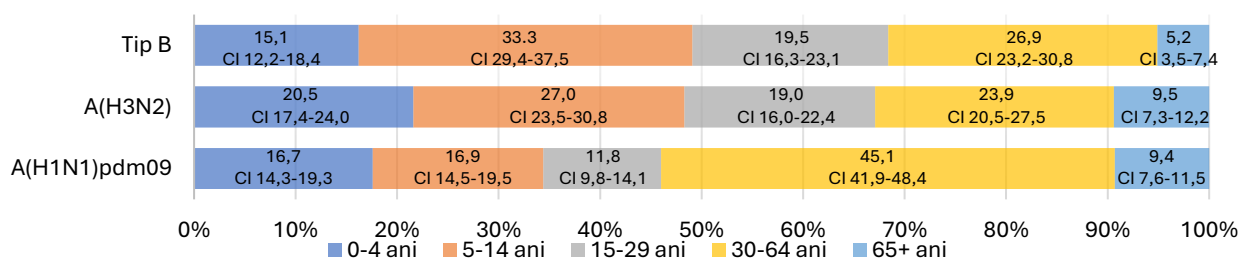


Figura 6. Distribuția probelor pozitive la virusurile gripale pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Dintre cele 17.194 de probe investigate, 1 706 (9,8%) au avut diagnosticul prezumtiv de gripă, din care 44,7% au fost pozitive pentru virusurile gripale de tip A și/sau B. În primele cinci sezoane, rata de pozitivitate a fost mai mare, variind între 47,0% și 64,2%, dar s-a micșorat în ultimele patru sezoane, cu un nivel maxim de 39,5% și unul minim de 15,7%. În total, 13 215 probe (77,0%) au avut diagnosticul prezumtiv de IACRS, din care 7,4% au fost pozitive pentru virusurile gripale. Tulpinile A(H3N2), A(H1N1)pdm09 și tip B au fost identificate în 2,6%, 2,2% și 2,0% din probe, respectiv. Dintre cele 2 273 probe prelevate de la pacienții cu SARI, 19,2% au fost pozitive pentru virusurile gripale, cu tulpina A(H1N1)pdm09 prezentă în 10,0% din probe, A(H3N2) în 4,7% și tipul B în 4,3%.



### 3.3. Particularitățile epidemiologice ale mortalității asociate infecției gripale în Republica Moldova în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Pe parcursul sezonelor gripale 2014/2015-2022/2023, au fost înregistrate în total 95 cazuri de deces asociate infecției gripale. Cele mai multe au fost înregistrate în sezonul 2018/2019 – 30 de cazuri (31,6% (95%CI 22,4-41,9)), urmat de sezoanele 2014/2015 și 2015/2016, cu câte 21 de cazuri (22,1% (95%CI 14,2-31,8)). În celelalte sezoane au fost înregistrate între trei și zece cazuri de deces, cu excepția sezonelor 2020/2021 și 2021/2022, când nu s-a înregistrat nici un deces asociat infecției gripale. Fatalitatea asociată infecției gripale a fost de 0,7% (95%CI 0,6-0,9). Cea mai înaltă fatalitate a fost de 1,9% (2015/2016) și 1,4% (2018/2019), iar cea mai scăzută a fost de 0,2% (2022/2023).

Rezultatele analizelor de laborator au indicat prezența virusului A(H1N1)pdm09 în 82 de cazuri de deces (86,3% (95%CI 77,7-92,5)). Virusul A(H3N2) și virusul de tip B au fost detectate fiecare în câte 6 cazuri (6,3% (95%CI 2,4-13,2)). Un caz de coinfecție cu două tulpini de virus gripal a fost înregistrat. Cele mai multe decese s-au produs în săptămânile 07, 06 și 09 (lunile februarie-martie). Nu s-a înregistrat nici un caz de deces asociat infecției gripale în săptămânile 40-49 și 52 (lunile octombrie, noiembrie și decembrie) și în săptămânile 16-20 (lunile aprilie-mai) ale unui sezon gripal.

Decese cauzate de gripă au fost înregistrate în 31 de teritorii administrative, cu cea mai mare pondere în mun. Chișinău - 33 de cazuri, reprezentând 34,7%. Din cele 95 cazuri de deces, în 51 de cazuri (53,7%) decedații au fost bărbați. Distribuția pe grupe de vârstă a fost neuniformă, cu cea mai mare pondere la persoanele de 50-59 de ani (26,3% (95%CI 17,8-36,3)) și 40-49 de ani (21,1%). Cele mai puține cazuri au fost înregistrate în grupa de vârstă 10-19 ani (4,2%).

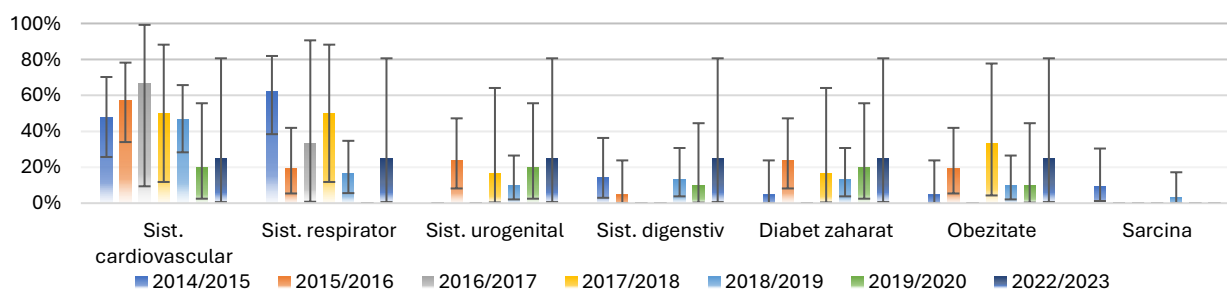


Figura 7. Structura mortalității în funcție de tipul patologiei preexistente și sarcină în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Analiza totală a cazurilor de deces a arătat că patologiile cardiovasculare au fost asociate cu mortalitatea în 46,3% din cazuri, iar patologiile respiratorii cu 28,4%. Diabetul zaharat, obezitatea, patologiile sistemului urogenital și digestiv au fost de asemenea asociate cu o parte semnificativă a cazurilor de deces (figura 7). Decesele au survenit în diferite etape ale evoluției bolii, cu o pondere majoră în primele două săptămâni de la debutul simptomelor – 61,1% (95%CI 50,5-70,9).

## 4. CUANTIFICAREA POVERII MORBIDITĂȚII CAUZATE DE INFECȚIILE RESPIRATORII VIRALE ASUPRA SĂNĂTĂȚII PUBLICE

### 4.1. Costurile cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în baza sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă în sezoanele 2021/2022-2022/2023

În cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă, care acoperă o populație estimativă de aproximativ 981 000 de persoane, sunt incluse și unitățile de asistență medicală urgentă prespitalicească. Pe parcursul celor două sezoane gripale incluse în studiu, aceste unități au gestionat un total de 790 346 de solicitări, dintre care 97 426 (12,3% (95%CI 12,2-12,4)) au fost legate de cazuri de gripă, de IACRS sau de SARI. Costurile asociate cu aceste solicitări au crescut de la 59,8 milioane de lei în sezonul 2021/2022 la 76,6 milioane de lei în sezonul 2022/2023, marcând o creștere de 28,1%.

În cele două sezoane analizate, au fost raportate 97 458 cazuri de infecții respiratorii, dintre care 1 394 (1,4%) cazuri de gripă, 81 737 (83,9%) cazuri de IACRS și 14 327 (14,7%) cazuri de SARI. Fondurile alocate pentru finanțarea consultațiilor și vizitelor la medicul de familie au crescut de 1,34 ori, de la 8,3 milioane de lei în sezonul 2021/2022 la 11,2 milioane de lei în 2022/2023.

Costul mediu per caz tratat a fost calculat separat pentru copii și adulți. În sezonul 2021/2022, tratamentul a costat 105,8 milioane de lei, dintre care 48,0 milioane de lei au fost destinate copiilor și 57,9 – adulților. În sezonul 2022/2023, aceste costuri au crescut cu 33,3% (141,0 milioane de lei).

Conform estimărilor realizate pentru îngrijirea spitalicească (exprimate în zile/pat), cheltuielile au fost de 56,4 milioane de lei în sezonul 2021/2022 și au crescut cu 19,3% la 67,3 milioane de lei în sezonul 2022/2023. Cheltuielile pentru concediile medicale asociate infecțiilor respiratorii au fost de 15,2 milioane de lei în 2021/2022 și 17,7 milioane de lei în 2022/2023, reprezentând 0,0056% și 0,0059% din PIB-ul RM.

Costurile asociate tratamentului antiviral au crescut de șapte ori în sezonul 2022/2023, ajungând la 235,7 mii de lei, comparativ cu 33,4 mii de lei în sezonul anterior. De asemenea, au fost înregistrate patru cazuri de deces asociate gripei în sezonul 2022/2023, fiecare contribuind la o pierdere totală de 104 ani de viață, cu un impact economic estimat la 10,5 milioane de lei.

Prețul unei doze de vaccin antigripal tetravalent a scăzut cu 10,5% în sezonul 2022/2023, fiind de 127,81 de lei, comparativ cu 142,80 de lei în sezonul precedent. Costul vaccinului este semnificativ mai mic decât tratamentul gripei (de 16,2 ori pentru copii și de 24,6 ori pentru adulți) sau o zi/pat în reanimare (de 34,4 ori), subliniind eficiența economică a vaccinării.

#### **4.2. Evaluarea poverii gripei, IACRS și SARI în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023**

Pentru evaluarea impactului social al infecțiilor respiratorii a fost calculat indicatorul DALY (ani de viață ajustați la dizabilitate), care combină anii de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) și anii trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (YLD). Un DALY reprezintă un an pierdut de viață sănătoasă din cauza bolii.

În cazul gripei, se observă variații semnificative între sezoane. De exemplu, în sezoanele 2018/2019 și 2019/2020 s-au înregistrat cele mai mari valori ale YLD (1,8 și 2,7 ani), în timp ce în sezonul 2020/2021 nu s-au înregistrat cazuri de gripă. Per total, s-au trăit 10,8 ani cu afectare funcțională din cauza gripei. În sezoanele 2018/2019 și 2022/2023 s-au înregistrat valori ridicate de YLD (34,5 și 34,2 de ani) în cazul IACRS, iar per ansamblu, s-au trăit 252,2 de ani cu afectare funcțională din cauza IACRS. Pentru SARI, cele mai mari valori de YLD s-au înregistrat în sezoanele 2015/2016 și 2016/2017, iar în total, au fost trăiți 604,9 ani cu afectare funcțională din cauza SARI.

În ceea ce privește anii de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL), cele mai mari pierderi au fost înregistrate la bărbații din grupa de vârstă 40-44 de ani (212,1 ani) și la femeile din

grupa de vârstă 10-14 ani (201,6 ani). În schimb, cele mai mici pierderi au fost observate la bărbații de peste 85 de ani și femeile din grupa 80-84 de ani. Per total, femeile au pierdut 1 469,6 de ani din cauza mortalității premature, iar bărbații 1 336,2 de ani.

**Tabelul 3. Anii de viață ajustați la dizabilitate asociate gripei pe sezoane (în DALY)**

<b>Sezon</b>	<b>Ani de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (YLD)</b>	<b>Ani de viață pierduți ca urmare a mortalității premature (YLL)</b>	<b>Ani de viață ajustați la dizabilitate asociați gripei (DALY)</b>
2014/2015	1,7	605,9	607,6
2015/2016	0,9	602,8	603,7
2016/2017	0,9	98,1	99,0
2017/2018	0,8	227,4	228,2
2018/2019	1,8	757,4	759,2
2019/2020	2,7	273,6	276,3
2020/2021	-	-	-
2021/2022	0,3	-	0,3
2022/2023	1,6	131,8	133,4
<b>Total</b>	<b>10,8</b>	<b>2 697,0</b>	<b>2 707,8</b>

Calculul total al DALY pentru gripă pe parcursul celor 9 sezoane arată că au fost pierduți în total 2 707,8 ani de viață ajustați la dizabilitate, din care 2 697,0 de ani reprezintă YLL și 10,8 ani YLD (tabelul 3). Sezonul 2018/2019 a avut cel mai mare impact, cu 759,2 DALY, în timp ce sezonul 2020/2021 a înregistrat doar 0,3 DALY.

## **5. PERFECȚIONAREA MĂSURILOR DE PREVENIRE, DE SUPRAVEGHERE ȘI DE RĂSPUNS LA GRIPĂ, LA IACRS ȘI LA SARI ÎN VEDEREA REDUCERII IMPACTULUI LOR SOCIOECONOMIC**

### **5.1. Evaluarea sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI în Republica Moldova**

Pentru a evalua sistemul de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI a fost realizat un studiu transversal prin intermediul unui chestionar adresat către 18 instituții medico-sanitare, reprezentând 58,1% din totalul de 31 de IMSP implicate în sistemul de supraveghere în cele nouă puncte sentinelă. Rezultatele evaluării au arătat că toate instituțiile implicate dispun de documente directive relevante în ceea ce privește gestionarea infecțiilor respiratorii și le aplică corespunzător. De asemenea, 100% dintre instituții notifică cazurile noi de gripă, însă 6,7% nu completează integral notificările pentru IACRS, iar 13,3% nu raportează complet cazurile de SARI.

Majoritatea respondenților (90,0%) au confirmat diseminarea datelor epidemiologice, iar 96,7% au raportat implementarea măsurilor de control și răspuns. Dificultăți în completarea rapoartelor săptămânale au fost raportate de 56,7% dintre respondenți, cele mai comune probleme fiind lipsa personalului și timpul limitat pentru completarea rapoartelor.

Deși 100% dintre participanți au găsit formularele clare, 10% au menționat că întâmpină dificultăți la completarea formularelor. Majoritatea respondenților (80,0%) au timp îndeajuns să colecteze datele săptămânal, iar 46,7% finalizează formularele în 2-3 ore.

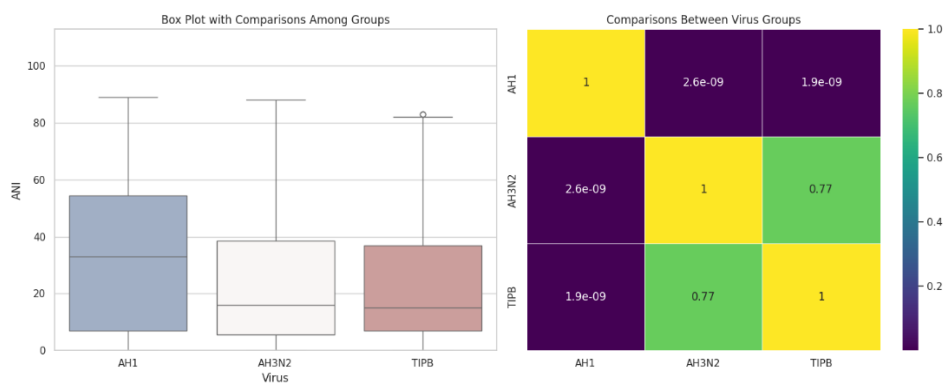
Verificarea informației din buletinele de însoțire a materialului biologic pentru investigarea prezenței virusurilor gripale a fost confirmată de 86,7% din respondenți. Accesul la internet este

esențial, dar 43,3% au întâmpinat dificultăți de conectare o dată la câteva luni. Sistemul de feedback național funcționează eficient, 90,5% primind sistematic informațiile referitoare la rezultatele testelor. Începând cu sezonul 2016/2017, s-a trecut de la utilizarea formatului Word la raportare în format Excel, îmbunătățind eficiența și acuratețea raportărilor.

Analiza buletinelor de însoțire a probelor colectate în sistemul de supraveghere de tip sentinelă a inclus 7 315 de probe investigate pentru detectarea virusurilor gripale. Dintre acestea, 52,3% au fost prelevate de la persoane de gen feminin și 47,7% de la persoane de gen masculin. În total, 19,2% din probe au fost pozitive pentru virusuri gripale, inclusiv 6,9% a fost A(H1N1)pdm09, 6,0% - A(H3N2), 5,9% - tipul B și 0,6% - nesubtipat.

Din probele pozitive la virusurile gripale, 47,9% (95%CI 45,3-50,6) au fost asociate cu diagnosticul de IACRS, ceea ce indică o utilizare incorectă a definiției de caz pentru gripă. Diagnosticul prezumtiv de gripă au avut doar 30,3% (95%CI 27,9-32,7) din probele confirmate.

La investigarea grupului de persoane la care s-a confirmat prezența virusurilor gripale a arătat că mediana vârstei pentru persoanele diagnosticate cu virusul A(H1N1)pdm09 este de 33 de ani, în timp ce pentru A(H3N2) și virusul gripal de tip B medianele au fost de 16 și respectiv 15 ani (figura 8). Diferențele de vârstă între grupe a fost nesemnificativ statistic (ANOVA F-test:  $F=37.635$ ,  $p=8.855$ ).



ANOVA F-test:  $F = 37.63454859397484$ ,  $p = 8.854866555274362e-17$

Figura 8. **Comparația rezultatului pozitiv la gripă în funcție de vârsta pacienților în cadrul sistemului de supraveghere sentinelă**

Starea pacienților de la care au fost recoltate probele, 7,3% prezentau manifestări ușoare, 41,9% - manifestări medii, 15,9% - manifestări grave și 0,7% manifestări de severitate foarte gravă. IACRS a fost diagnosticul predominant în toate cele patru categorii de severitate, iar diagnosticul de SARI a fost stabilit în 29,2% din cazurile foarte grave.

În analiza tratamentului antiviral, 4,9% dintre pacienți erau deja sub tratament în momentul recoltării probelor. Dintre aceștia, 48,8% au fost diagnosticați cu gripă, iar antiviralele au fost administrate cu frecvențe diferite semnificativ.

Analiza buletinelor de însoțire a probelor colectate pentru detectarea virusurilor gripale a evidențiat diverse manifestări clinice la persoanele testate. Dintre acestea, febra a fost observată în 70,0% din cazuri, dintre care 61,1% au fost asociate cu diagnosticul de IACRS. Alte manifestări frecvent întâlnite au fost tusea (58,8%), debutul acut (55,0%), astenia (51,4%) și cefaleea (50,7%), fiecare fiind predominant asociată cu diagnosticul de IACRS. Diagnosticul de SARI s-a evidențiat

mai ales în cazurile de dispnee, observată în 47,9% din cazuri. Mialgia, un simptom tipic al gripei, a fost observată în 30,9% din cazuri, dar doar 19,5% dintre acestea au fost diagnosticate cu gripă, majoritatea fiind diagnosticate cu IACRS (tabelul 4).

**Tabelul 4. Frecvența semnelor clinice la persoanele de la care s-au prelevat probe pentru investigare în cadrul sistemului sentinelă**

Simptome	Prezența simptomelor		Din ele, a fost stabilit diagnosticul prezumtiv de:						$\chi^2$	p
			Gripă		IACRS		SARI			
	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI	%	95% CI		
<b>Febră</b>	70,0	68,9-71,0	14,4	13,4-15,4	61,1	59,7-62,4	24,6	23,4-25,8	90,54	<0,0001
<b>Debut acut</b>	55,0	53,8-56,1	16,5	15,4-17,7	58,2	56,7-59,7	25,3	24,0-26,7	149,36	<0,0001
<b>Astenie</b>	51,4	50,2-52,5	16,8	15,7-18,1	55,9	54,2-57,5	27,3	25,9-28,8	212,27	<0,0001
<b>Mialgii</b>	<b>30,9</b>	29,9-32,0	<b>19,5</b>	17,8-21,1	<b>56,7</b>	54,7-58,8	<b>23,8</b>	22,0-25,6	167,53	<0,0001
<b>Cefalee</b>	50,7	49,6-51,8	16,7	15,5-17,9	60,0	58,4-61,6	23,3	22,0-24,7	131,34	<0,0001
<b>Tuse</b>	58,8	57,7-60,0	14,2	13,1-15,3	58,2	56,7-59,7	27,6	26,3-29,0	172,87	<0,0001
<b>Expectorații</b>	17,3	16,4-18,1	13,9	12,0-15,9	46,7	43,9-49,5	39,5	36,8-42,2	283,18	<0,0001
<b>Dispnee</b>	23,5	22,5-24,5	12,7	11,2-14,4	39,4	37,1-41,8	47,9	45,5-50,3	786,84	<0,0001
<b>Rinită/Coriză</b>	43,0	41,9-44,2	13,8	12,6-15,0	65,1	63,4-66,8	21,2	19,7-22,6	135,12	<0,0001
<b>Faringită</b>	40,3	39,1-41,4	15,3	14,0-16,6	67,1	65,4-68,8	17,6	16,2-19,0	227,70	<0,0001
<b>Otită</b>	2,4	2,1-2,8	15,9	10,8-22,2	67,6	60,2-74,5	16,5	11,3-22,8	95,78	<0,0001

Notă: 18,0% dintre buletinele de însoțire a probelor nu au inclus informații privind prezența semnelor și simptomelor.

La evaluarea caracteristicilor utilizării în teritoriu a definiției de caz pentru gripă s-a constatat că sensibilitatea acesteia este de 38,7%, ceea ce înseamnă că doar aproximativ 39% dintre persoanele care au gripă sunt corect identificate. Specificitatea de 85,5% arată o capacitate bună a definiției de caz de a exclude persoanele sănătoase. Raportul de probabilitate pozitiv indică o probabilitate de 2,7 ori mai mare ca pacienții cu gripă să fie corect diagnosticați, în timp ce raportul de probabilitate negativ (0,7) arată o bună capacitate de a minimiza cazurile fals-negative (tabelul 5).

**Tabelul 5. Caracteristicile utilizării definiției de caz pentru gripă**

Indicatorii	Valoarea	95% CI
<b>Sensibilitate</b>	38,71%	35,81%-41,66%
<b>Specificitatea</b>	85,54%	84,45%-86,58%
<b>Raportul de probabilitate pozitiv</b>	2,68	2,41-2,97
<b>Raportul de probabilitate negativ</b>	0,72	0,68-0,75
<b>Valoarea predictivă pozitivă</b>	40,79%	38,30%-43,33%
<b>Valoarea predictivă negativă</b>	84,43%	83,78%-85,06%
<b>Acuratețea</b>	75,95%	74,78%-77,09%

Valoarea predictivă pozitivă arată că 40,8% din persoanele clasificate ca având gripă conform definiției de caz sunt, de fapt, bolnave, în timp ce valoarea predictivă negativă este de 84,4%, indicând o eficiență bună în excluderea cazurilor negative. Acuratețea generală a definiției de caz pentru gripă este de 75,9%.

## 5.2. Evaluarea vaccinării împotriva gripei sezoniere în Republica Moldova

Vaccinarea sezonieră antigripală este o prioritate esențială pentru sănătatea publică în Republica Moldova, având în vedere creșterea incidenței infecțiilor respiratorii acute, inclusiv a gripei. Studiul iPIE, care a evaluat impactul și eficiența programului de vaccinare antigripală, a evidențiat atât punctele forte, cât și provocările fiecărui compartiment analizat, utilizând instrumentul OMS.

**Aspecte regulatorii:** Vaccinurile antigripale sunt recomandate pentru grupurile profesionale și cu risc crescut de îmbolnăvire. Moldova are un sistem bine stabilit de autorizare a vaccinurilor, care permite accesul rapid la vaccinuri licențiate în situații de urgență.

**Planificare și coordonare:** Programul Național de Imunizare (PNI) este coordonat de ANSP și este bine gestionat. Fiecare campanie de vaccinare este planificată meticolos, iar resursele umane sunt mobilizate eficient.

**Finanțare:** Vaccinurile sunt achiziționate prin CNAM, iar costurile operaționale ale campaniilor de vaccinare antigripală, estimate între 14.000 și 15.000 de dolari anual sunt acoperite din bugetul PNI. Cu toate acestea, nu există un buget dedicat exclusiv vaccinării antigripale.

**Administrarea vaccinurilor:** Acoperirea vaccinală este monitorizată prin sistemul RVC-19, care urmărește datele în timp real. Rata de utilizare a vaccinurilor este ridicată, cu o risipă minimă.

**Managementul, transportul și logistica vaccinurilor:** Lanțul frig este bine gestionat. Nici o unitate medicală nu a raportat probleme de transport sau livrare a vaccinurilor antigripale, iar utilizarea seringilor pre-umplute a redus riscurile de deșeuri.

**Cunoștințele, instruirea și supervizarea lucrătorilor din domeniul sănătății:** Dintre lucrătorii din asistența medicală primară intervievați, 100% au fost vaccinați în sezoanele gripale 2022/2023-2023/2024. În ceea ce privește politica de vaccinare antigripală obligatorie, 56% (95% CI 37,9-72,8) susțin această măsură pentru lucrătorii din domeniu. Vizitele de supraveghere sunt realizate anual pentru a identifica eventuale probleme.

**Pledoarie, comunicare și acceptare:** Acceptarea vaccinului variază în funcție de grupul-țintă. Lucrătorii din domeniul sănătății au cea mai mare rată de acceptare, în timp ce femeile însărcinate și părinții copiilor prezintă reticență (figura 9). Comunicarea despre vaccinare se face prin diverse canale, inclusiv mass-media și vizite la domiciliu.

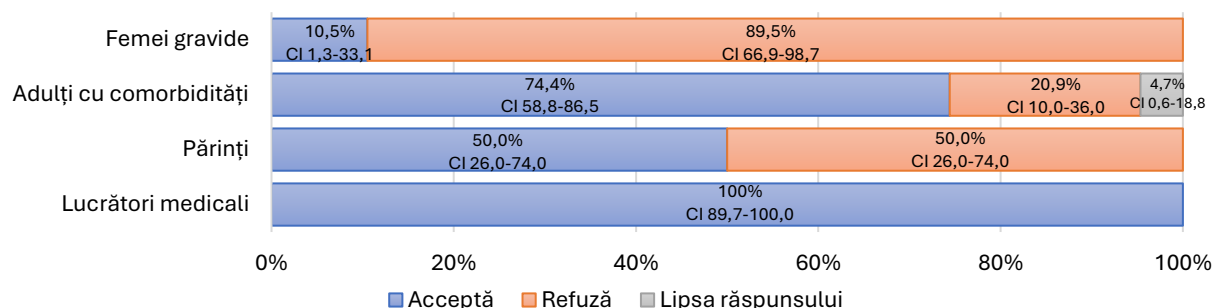


Figura 9. Atitudinea față de vaccinarea antigripală a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire cu gripă

**Siguranța vaccinurilor:** Republica Moldova a dezvoltat un cadru solid pentru supravegherea evenimentelor adverse post-imunizare (EAPI), care asigură raportarea și monitorizarea corectă a cazurilor. Nu au fost raportate EAPI grave în ultimii 5 ani.

Aceste constatări subliniază eficiența sistemului de supraveghere și vaccinare, dar evidențiază și necesitatea unor îmbunătățiri, în special în creșterea acceptării vaccinării în anumite grupuri vulnerabile.

### **5.3. Caracteristica fenotipică și genotipică a virusurilor gripale de tip A și B identificate în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023**

Pentru a aprofunda înțelegerea virusurilor gripale de tip A și B identificate în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023 a fost realizată o evaluare detaliată a caracteristicilor lor fenotipice și genotipice. Acest proces a facilitat identificarea variațiilor antigenice și genetice care sunt importante pentru determinarea tulpinilor ce ar trebui incluse în compoziția vaccinurilor recomandate de OMS. Totodată, a fost investigată sensibilitatea acestor virusuri la antivirale, pentru a evalua răspunsul lor la medicamentele utilizate.

#### *Sezonul gripal 2014/2015*

Tulpinile A(H1N1)pdm09 izolate au prezentat similarități antigenice cu tulpina de referință A/California/7/2009, utilizată în compoziția vaccinului pentru acest sezon. În cazul virusurilor gripale de tip B, linia Victoria, tulpina B/Moldova/049.05/2015 a fost similară antigenic cu tulpina B/Odessa/3886/2010. Testele au arătat că tulpinile izolate erau susceptibile la tratamentele cu Oseltamivir și Zanamivir.

#### *Sezonul gripal 2015/2016*

Tulpinile A(H1N1)pdm09 au continuat să prezinte similarități antigenice cu tulpina A/California/7/2009 (figura 10). Virusul de tip B din acest sezon, tulpina B/Moldova/46.03.2016, a demonstrat o reactivitate ridicată față de tulpina de referință B/Brisbane/60/2008. Testele au arătat că toate tulpinile au răspuns pozitiv la inhibarea neuraminidazei, indicând sensibilitatea la antivirale.

#### *Sezonul gripal 2016/2017*

Analiza tulpinilor de A(H1N1)pdm09 a arătat că acestea se încadrează în grupurile genetice 6B.1 și 6B.2, similare antigenic cu tulpina vaccinală A/California/7/2009. Virusurile de tip B au fost similare antigenic cu tulpina vaccinală B/Brisbane/60/2008, iar sensibilitatea la antivirale a fost confirmată pentru toate tulpinile izolate.

#### *Sezonul gripal 2017/2018*

Virusurile gripale A(H1N1)pdm09 și B (Victoria și Yamagata) au fost analizate din punct de vedere antigenic și genetic, iar toate tulpinile au demonstrat sensibilitate la antivirale. Rezultatele au confirmat că tulpinile izolate sunt similare antigenic cu tulpinile incluse în vaccinul sezonier.

#### *Sezonul gripal 2018/2019*

Tulpinile A(H1N1)pdm09 s-au încadrat în subcladele 6B.1A5, fiind recunoscute bine de antiserurile împotriva tulpinilor vaccinale. Virusurile A(H3N2) au prezentat recunoaștere redusă de antiserurile pentru noile virusuri din clada 3C.3a. Sensibilitatea la Oseltamivir și Zanamivir a fost confirmată pentru toate virusurile.

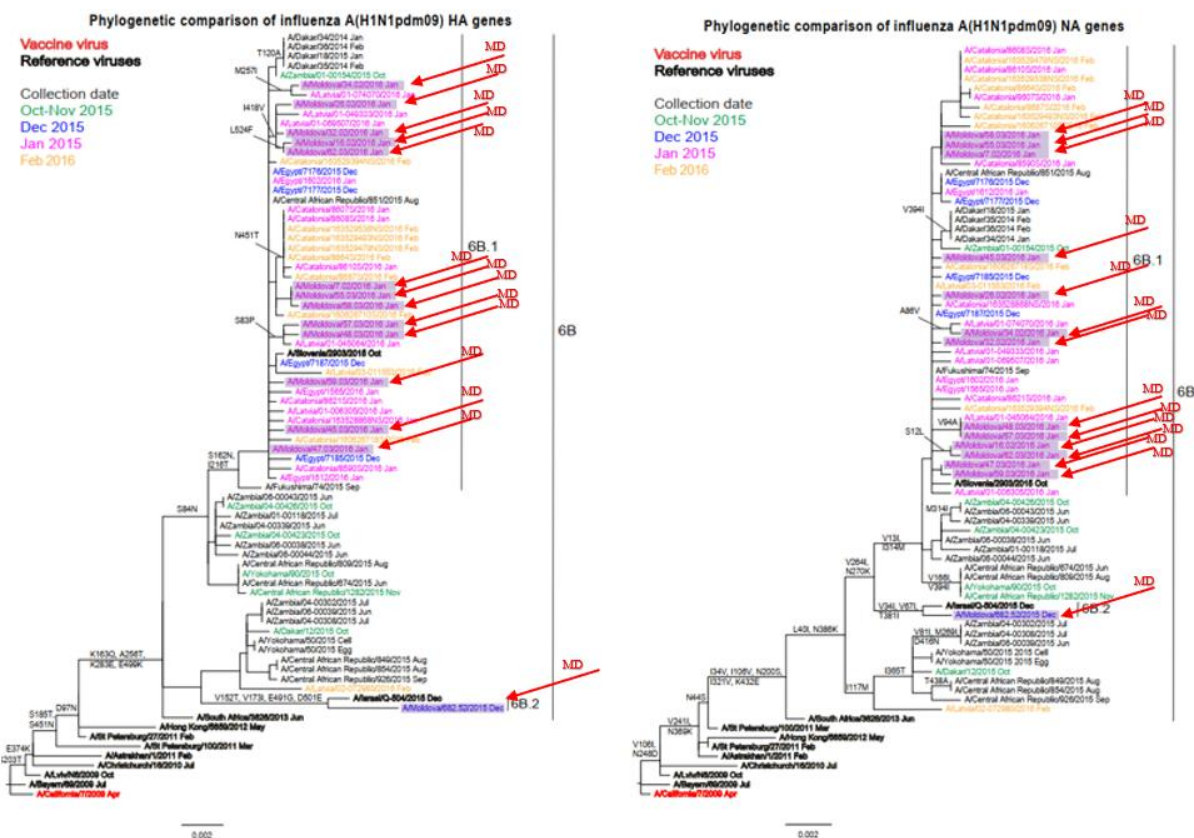


Figura 10. Comparare filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 în baza genelor HA și NA (sezonul 2015/2016)

### Sezonul gripal 2019/2020

Virusurile A(H1N1)pdm09 și A(H3N2) izolate s-au încadrat în cladele genetice specifice, iar analiza genetică a arătat similitudini cu tulpinile vaccinale. Toate virusurile au fost sensibile la Oseltamivir și Zanamivir.

### Sezonul gripal 2021/2022

Tulpinile A(H1N1)pdm09 au fost incluse în subclada 6B.1A.5a.1, iar virusurile A(H3N2) au prezentat gene HA în subclada 3C.2a1b.2a.2. Toate virusurile au demonstrat sensibilitate la antivirale.

### Sezonul gripal 2022/2023

Tulpinile A(H1N1)pdm09 s-au încadrat în clada 5a.2a, iar tulpinile A(H3N2) în cladele 2a.1b și 2b. Virusurile de tip B (linia Victoria) au fost incluse în clada V1A.3a.2. Sensibilitatea la Oseltamivir și Zanamivir a fost confirmată pentru toate tulpinile analizate.

Analiza genetică a tulpinilor de virus gripal din toate sezoanele studiate a confirmat că acestea se încadrează în arborele filogenetic relevant pentru perioada analizată. Nu s-au observat diferențe antigenice semnificative față de tulpinile din alte regiuni ale emisferei nordice.

Sensibilitatea preparatelor antivirale specifice gripei, Oseltamivir și Zanamivir a rămas constantă. Aceste constatări susțin recomandările OMS privind utilizarea acestor antivirale în tratamentul gripei. Studiile filogenetice au fost esențiale pentru înțelegerea evoluției virusurilor gripale și pentru selecția tulpinilor utilizate în vaccinul antigripal pentru emisfera nordică, conform orientărilor OMS.



## CONCLUZII GENERALE

1. Studiul a arătat intensități diferite pentru gripă și IACRS: gripa a înregistrat niveluri joase și medii, iar IACRS - de la joase până la foarte înalte, afectând mai ales copiii (0-14 ani). IACRS a predominat la femei (52,5%), iar SARI la bărbați (51,0%). Tulpina A(H1N1)pdm09 a fost de 2,2 ori mai frecventă în SARI decât alte tulpini, fără o predominanță clară în IACRS. Fatalitatea gripei a fost de 0,7%, cu vârfuri în februarie, decesele survenind în primele două săptămâni de la debut.
2. Din cele 17 194 de probe investigate, 12,6% au fost pozitive la virusurile gripale, cu predominarea tulpinii A(H1N1)pdm09. Virusurile A(H3N2) și tipul B au afectat mai frecvent copiii sub 14 ani, în timp ce tulpina A(H1N1)pdm09 a fost mai comună la adulți (30-64 de ani).
3. Diagnosticul prezumtiv de gripă au corespuns doar 30,3% din probele confirmate cu virusuri gripale. Acuratețea definiției de caz pentru gripă este de 75,9%, însă sensibilitatea redusă (38,7%) determină subdiagnosticarea gripei.
4. Testele de biologie moleculară au confirmat încadrarea tulpinilor gripale în arborele filogenetic regional, fără diferențe antigenice față de alte regiuni din emisfera nordică. Studiile filogenetice au evidențiat diversitatea tulpinilor monitorizate de sistemul de supraveghere de tip sentinelă, acestea participând la formarea cocktailului vaccinal antigripal conform ghidurilor OMS. Sensibilitatea antiviralelor Oseltamivir și Zanamivir rămâne constantă, respectând recomandările OMS.
5. Indicatorul DALY pentru gripă pe nouă sezoane a indicat o pierdere de 2 707,8 ani de viață sănătoasă din cauza mortalității premature și a dizabilităților, iar YLD pentru IACRS și SARI a însumat pierderea a 857,1 de ani. Impactul economic al infecțiilor respiratorii, calculat în premieră pe baza sistemului de supraveghere de tip sentinelă (~981 000 persoane), a constituit 570,1 milioane de lei pentru două sezoane, din care 43,3% au revenit tratamentelor, 23,9% – asistenței medicale urgente și 21,7% – spitalizării.
6. O doză de vaccin antigripal costă cu 36,1% mai puțin decât o consultație medicală, de 16,2 ori mai puțin decât tratamentul unui copil, de 24,6 ori mai puțin decât al unui adult, și de 34,4 ori mai puțin decât o zi la reanimare. Vaccinarea este sigură și cost-eficientă, reducând semnificativ cheltuielile medicale, însă sunt necesare eforturi suplimentare pentru a depăși provocările legate de acceptare, logistică și finanțare.

## RECOMANDĂRI

### La nivel național:

1. Consolidarea sistemului de supraveghere, control și răspuns de rutină și de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI, inclusiv cu cadre medicale calificate, pentru a detecta în mod eficient variațiile sezoniere și grupurile de risc, cu scopul îmbunătățirii măsurilor de prevenire și de control al infecțiilor respiratorii acute.
2. Elaborarea unui plan național de pregătire și de răspuns la pandemia cauzată de agenți respiratori cu potențial pandemic.
3. Monitorizarea și evaluarea implementării actelor normative privind diagnosticul, tratamentul și supravegherea epidemiologică, asigurând prevederile protocolelor naționale și internaționale referitoare la infecțiile respiratorii acute.

- Supravegherea variațiilor tulpinilor virusurilor gripale, a evidenței epidemiologice și virusologice în Republica Moldova în sistemul EpiPulse pentru cuantificarea informațiilor internaționale și naționale în asigurarea sustenabilității eforturilor globale de răspuns la epidemiile sezoniere.
- Determinarea anuală a populației eligibile pentru vaccinarea antigripală în cadrul fiecărui grup cu risc sporit de îmbolnăvire.

#### **La nivel teritorial (Asistența medicală primară, Centrele de Sănătate Publică)**

- Asigurarea și respectarea recoltării probelor biologice de la pacienții cu gripă, cu IACRS și cu SARI, conform algoritmului stabilit de OMS și MS, în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă.
- Instruirea, respectarea și implementarea definiției de caz standard pentru gripa sezonieră conform OMS și MS.

#### **SUGESTII PRIVIND CERCETĂRI DE PERSPECTIVĂ**

- Rezultatele cercetării au facilitat identificarea punctelor vulnerabile ale serviciului de sănătate publică privind supravegherea epidemiologică a gripei, a IACRS și a SARI.
- Studiul a evaluat impactul economic al gripei și al infecțiilor respiratorii într-o primă etapă, subliniind necesitatea continuării mai aprofundate a cercetării.
- Monitorizarea prin teste de biologie moleculară a genotipului și a fenotipului tulpinilor gripale în scopul elaborării măsurilor de prevenire, de control și de răspuns la infecțiile respiratorii.

#### **BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ**

- Spînu C, Pînzaru I, Gheorghită Ș, Eder V, Scoferta P, Spînu I, Serbulenco A, Suveică L, Donos A, **Druc A**, et al. *Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns: Monografie*, 1st ed. Chișinău: Tipografia AȘM, 2017.
- Spînu C, Pînzaru I, Gheorghită Ș, Spînu I, Donos A, Scoferta P, Serbulenco A, Suveică L, Palanciuc E, **Druc A**, et al. *Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns: Monografie*, 2nd ed. Chișinău: Tipografia AȘM, 2018.
- Influenza (Seasonal). (2023) World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/influenza-(seasonal))
- Factsheet about seasonal influenza. (2022, Accesat: August 2023) European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
- Wang X, Li Y, O'Brien KL, Madhi SA, et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study, *The Lancet. Global health*, vol. 8, no. 4, pp. e497–e510, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
- Lafond KE, Porter RM, Whaley MJ, Suizan Z, Ran Z, Aleem MA, et al. Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis, *PLoS medicine*, vol. 18, no. 3, p. e1003550, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003550>
- Cohen LE, Hansen CL, Andrew MK, McNeil SA., Vanhems, et al. Predictors of Severity of Influenza-Related Hospitalizations: Results From the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN), *The Journal of infectious diseases*, vol. 229, no. 4, pp. 999–1009, 2024. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad303>

8. Macias AE, McElhaney JE, Chaves SS, Nealon J, Nunes MC, et al. The disease burden of influenza beyond respiratory illness, *Vaccine*, vol. 39, no. Suppl 1, pp. A6–A14, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>
9. Liang Y. Pathogenicity and virulence of influenza, *Virulence*, vol. 14, no. 1, 2023. <https://doi.org/10.1080%2F21505594.2023.2223057>
10. Segaloff H, Melidou A, Adlhoch C, Pereyaslov D, Robesyn E, Penttinen P, Olsen SJ, Region WE, European Influenza Surveillance Network, & WHO European Region and European Influenza Surveillance Network (including **Druc A.**). Co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09 and influenza A(H3N2) viruses, World Health Organization (WHO) European Region, October 2018 to February 2019, *Eurosurveillance*, vol. 24, no. 9, p. 1900125, 2019. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900125>
11. Melidou A, Hungnes O, Pereyaslov D, Adlhoch C, Segaloff H, Robesyn E, Penttinen P, Olsen SJ, & European Region influenza surveillance network (including **Druc A.**). Predominance of influenza virus A(H3N2) 3C.2a1b and A(H1N1)pdm09 6B.1A5A genetic subclades in the WHO European Region, 2018–2019., *Vaccine*, vol. 38, no. 35, pp. 5707–5717, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.031>
12. Adlhoch C, Mook P, Lamb F, Ferland L, Melidou A, Amato-Gauci AJ, Pebody R, & European Influenza Surveillance Network (including **Druc A.**). Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021, *Eurosurveillance*, vol. 26, no. 11, p. 2100221, 2021. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221>
13. **Druc A.** Evolution of influenza and acute respiratory infections in the Republic of Moldova during the 2014/15–2022/23 seasons, *One Health & Risk Management*, vol. 5, no. 3, pp. 12–20, 2024. <https://doi.org/10.38045/ohrm.2024.3.02>
14. European Respiratory Virus Surveillance Summary. (Accesat: Decembrie 2023) ERVISS World Health Organization, European Region. <https://erviss.org/>
15. Ten threats to global health in 2019. (2019, Accesat: Iunie 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>
16. Kiseleva I, Ksenafontov A. Rhino– and RS–viruses in the COVID–19 pandemic, *Russian Journal of Infection and Immunity*, vol. 12, no. 4, 2022. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-rar-1826>
17. Bucov V, Furtună N, Guțu V, Ceban A. *Ghid practic. Profilaxia specifică a gripei sezoniere, prevenirea IACRS și SARI*. Chișinău: CNSP, 2017.
18. Donos A. *Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente la copii: Monografie*. Chisinau: CEP „Medicina”, 2015.
19. Klink T, Rankin DA, Piya B, Spieker AJ, Faouri S, et al. Evaluating the diagnostic accuracy of the WHO Severe Acute Respiratory Infection (SARI) criteria in Middle Eastern children under two years over three respiratory seasons, *PloS one*, vol. 15, no. 4, p. e0232188, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232188>
20. Boussarsar M, Ennouri E, Habbachi N, Bouguezzi N, Meddeb K, et al. Epidemiology and burden of Severe Acute Respiratory Infections (SARI) in the aftermath of COVID-19 pandemic: A prospective sentinel surveillance study in a Tunisian Medical ICU, 2022/2023, *PloS one*, vol. 18, no. 12, p. e0294960, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294960>
21. Investigators S. Using research to prepare for outbreaks of severe acute respiratory infection, *BMJ Global Health*, vol. 4, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001061>
22. Bolek H, Ozisik L, Caliskan Z, Tanriover MD. Clinical outcomes and economic burden of seasonal influenza and other respiratory virus infections in hospitalized adults, *Journal of medical virology*, vol. 95, no. 1, p. e28153, 2023. <https://doi.org/10.1002/jmv.28153>

23. Zhang S, Wahi-Singh P, Wahi-Singh B, Chisholm A, Keeling P, et al. Costs of management of acute respiratory infections in older adults: A systematic review and meta-analysis, *Journal of global health*, vol. 12, p. 04096, 2022. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04096>
24. Castillo-Rodríguez L, Malo-Sánchez D, Díaz-Jiménez D, García-Velásquez I, Pulido P, Castañeda-Orjuela C. Economic costs of severe seasonal influenza in Colombia, 2017-2019: A multi-center analysis, *PLoS One*, vol. 17, no. 6, p. e0270086, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270086>
25. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection, *Journal of medical virology*, vol. 93, no. 8, pp. 4638-4646, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26990>
26. Shen AK, Gutu V, **Druc A**, Ebama M, Belayneh A, Adams B, Valteau M, Paraschiv A. An evaluation of the National Influenza Vaccination Program in the Republic of Moldova, 2023-2024, *Vaccine*, vol. 42, no. 26, p. 126322, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126322>
27. Orti JR, Perut M, Dumolard L, Wijesinghe PR, Jorgensen P, Ropero AM, et al. A global review of national influenza immunization policies: Analysis of the 2014 WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization, *Vaccine*, vol. 34, no. 45, pp. 5400-5405, October 2016. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.045>
28. Iuliano AD, Roguski KM, Chang HH, Muscatello DJ, Palekar R, Tempia S, et al. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study, *Lancet*, vol. 391, no. 10127, pp. 1285–1300, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2)
29. McAllister DA, Liu L, Shi T, Chu Y, Reed C, et al. Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis, *The Lancet. Global health*, vol. 7, no. 1, pp. e47–e57, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30408-X)
30. Shen AK, Gutu V, **Druc A**, Capcelea A, Ebama M, Adams B, Belayneh A, Valteau M, Paraschiv A. Vaccination should be everyone's business: Challenges in vaccinating pregnant women against influenza in the Republic of Moldova, *International journal of gynaecology and obstetrics*, p. 10.1002/ijgo.15896, 2024. <https://doi.org/10.1002/ijgo.15896>
31. Morales KF, Brown DW, Dumolard L, Steulet C, Vilajeliu A, Ropero Alvarez AM. Seasonal influenza vaccination policies in the 194 WHO Member States: The evolution of global influenza pandemic preparedness and the challenge of sustaining equitable vaccine access, *Vaccine*, vol. 8, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2021.100097>
32. Lucyk K, Simmonds KA, Lorenzetti DL, Drews SJ, Svenson LW, Russell ML. The association between influenza vaccination and socioeconomic status in high income countries varies by the measure used: a systematic review, *BMC medical research methodology*, vol. 19, no. 1, p. 153, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0801-1>
33. Somes MP, Turner RM, Dwyer LJ, Newall AT. Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis, *Vaccine*, vol. 36, no. 23, pp. 3199-3207, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.063>
34. Zhang Z, Tang S, Huang Z, Tan J, Wu X, Hong Q, Yuan Y. Mapping trends and hotspots in research on global influenza vaccine hesitancy: A bibliometric analysis, *Health science reports*, vol. 7, no. 2, 2024. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1820>
35. Gupta S, Gupta T, Gupta N. Global respiratory virus surveillance: strengths, gaps, and way forward, *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, vol. 121, pp. 184-189, 2022. [doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.032](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.032)
36. WHO, *Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza.*, 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506601>

37. Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011. (2023) Privind modificarea anexei nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011. <https://cancelaria.gov.md/sites/default/files/document/attachments/nu-1085-ms-2023.pdf>
38. Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova. (2024) Câștigul salarial mediu lunar brut și indicele numărului mediu al salariaților în 2023. [https://statistica.gov.md/ro/castigul-salarial-mediulunar-brut-si-indicele-numarului-mediul-9436\\_60978.html](https://statistica.gov.md/ro/castigul-salarial-mediulunar-brut-si-indicele-numarului-mediul-9436_60978.html)
39. Catalog național de prețuri de producător la medicamente. (2024) AMDM. <https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>
40. World Health Organization. (Accesat: iunie 2024) Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>
41. World Health Organization. (Accesat: iunie 2024) Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari>
42. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021). (Accesat: Iunie 2024) Disability Weights. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024. <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2021-disability-weights>
43. Biroul Național de Statistică al RM. (Accesat: iunie 2024) Populația și procesele demografice. [https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice\\_POP020/](https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice_POP020/)
44. Influenza Vaccine Post-Introduction Evaluation (IPIE). (Accesat: Mai 2023) World Health Organization. [https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/seasonal-influenza/influenza-vaccine-post-introduction-evaluation-\(ipie\)](https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/seasonal-influenza/influenza-vaccine-post-introduction-evaluation-(ipie))

## LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

### • Monografii

1. Spînu C, Pînzaru I, Gheorghîța Ș. Coautori: Eder V, Scoferța P, Spînu I, Serbulenco A, Suveică L, Donos A, **Druc A**, Gostev I, Pîrvu O. *Gripa: Măsuri de supraveghere, control și răspuns*, Chișinău: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2017. 264 p., 250 ex. ISBN: 978-9975-62-403-9.
2. Spînu C, Pînzaru I, Gheorghîța Ș. Coautori: Spînu I, Donos A, Scoferța P, Serbulenco A, Suveică L, Palanciuc E, **Druc A**, Gostev I, Pîrvu O, Apostol M. *Gripa: Măsuri de supraveghere, control și răspuns*, Chișinău: Tipografia Academiei de Științe a Moldovei, 2018. 320 p., 200 ex. Disponibil: <https://library.usmf.md/sites/default/files/2023-02/Gripa%20masuri%20de%20supraveghere%20control%20si%20raspuns.pdf>

### • Articole în reviste științifice peste hotare:

#### ✓ articole în reviste ISI, SCOPUS

3. Segaloff H, Melidou A, Adlhoch C, Pereyaslov D, Robesyn E, Penttinen P, Olsen SJ, Region WE, European Influenza Surveillance Network, & WHO European Region and European Influenza Surveillance Network (including **Druc A.**). Co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09 and influenza A(H3N2) viruses, World Health Organization (WHO) European



- Region, October 2018 to February 2019. *Eurosurveillance*. 2019, nr. 9(24), pp. 1-8. ISSN 1025-496X. Disponibil: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900125> (IF:6,454)
4. Melidou A, Hungnes O, Pereyaslov D, Adlhoch C, Segaloff H, Robesyn E, Penttinen P, Olsen SJ, & European Region influenza surveillance network (including **Druc A.**). Predominance of influenza virus A(H3N2) 3C.2a1b and A(H1N1)pdm09 6B.1A5A genetic subclades in the WHO European Region, 2018-2019. *Vaccine*, 2020, nr. 38(35), 5707–5717. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.031> (IF:3.143)
  5. Adlhoch C, Mook P, Lamb F, Ferland L, Melidou A, Amato-Gauci AJ, Pebody R, & European Influenza Surveillance Network (including **Druc A.**). Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(11), 2021. Disponibil: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221> (IF:21.286)
  6. Meslé MMI, Sinnathamby M, Mook P, WHO European Region Respiratory Network Group (including **Druc A.**). Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 17, 2023, pp. 1-12. ISSN 1750-2640. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/irv.13219> (IF:4,4)
  7. Sinnathamby M, Meslé MI, Mook P, The European Region Influenza Network Group Authorship (including **Druc A.**). Impact of the COVID-19 Pandemic on Influenza Circulation During the 2020/21 and 2021/22 Seasons, in Europe. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2024, nr. 18(5), e13297. <https://doi.org/10.1111/irv.13297>
  8. **Druc A.** Evolution of influenza and acute respiratory infections in the Republic of Moldova during the 2014/15-2022/23 seasons. *One Health & Risk Management*, 2024, nr. 5(3), pp. 12-20. Disponibil: <https://doi.org/10.38045/ohrm.2024.3.02>
  9. Shen AK, Gutu V, **Druc A.**, Ebama M, Belayneh A, Adams B, Valleau M, & Paraschiv A. An evaluation of the National Influenza Vaccination Program in the Republic of Moldova, 2023-2024. *Vaccine*. 2024, 42(26), 126322. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126322>
  10. Shen AK, Gutu V, **Druc A.**, Capcelea A, Ebama M, Adams B, Belayneh A, Valleau M, & Paraschiv A. Vaccination should be everyone's business: Challenges in vaccinating pregnant women against influenza in the Republic of Moldova. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2024, 10.1002/ijgo.15896. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15896>
- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
    - ✓ **articole în reviste de categoria B**
11. Spînu C, Gheorghîța Ș, Scoferță P, Spînu I, Donos A, Gostev I, Pirvu O, Apostol M, **Druc A.**, Capmari D. Evaluarea supravegherii clinico-epidemiologice și virusologice la gripă, IACRS și SARI în sezonul 2016-2017 în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr. 1(53), pp. 153-158. ISSN 1857-0011. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/54075](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/54075)
  12. **Druc A.** Studiu de evaluare a cunoștințelor lucrătorilor medicali privind realizarea măsurilor de control și de răspuns la gripă. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* . 2019,

nr. 4(82), pp. 304-308. ISSN 1729-8687. Disponibil:  
[https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/99665](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/99665)

13. Spînu C, Gheorghîța Ș, Scoferță P, Spînu I, Gostev I, Bologa S, Pirvu O, Apostol M, **Druc A.** Aspecte epidemiologice și virusologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezonul 2018-2019. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019, nr. 4(82), pp. 363-367. ISSN 1729-8687. Disponibil:  
[https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/99726](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/99726)

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓  **internaționale desfășurate peste hotare**

14. **Druc A.** Comparative analysis of the evolution of influenza, ARI, SARI and COVID-19 for the 2019/2020 – 2020/2021 seasons in the Republic of Moldova. *Process Management and Scientific Developments*, Birmingham, United Kingdom, September 1, 2021, pp. 181-190. Disponibil:  
<https://doi.org/10.34660/INF.2021.90.96.025>

- ✓  **naționale**

15. **Druc A,** Spînu C, Capmari D, Spînu I, Apostol M, Suveică L, Donos A. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiile respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezoanele 2013/2014-2016/2017. *Arta Medica. Conferința științifică. Centrul medical Galaxia la 20 ani.* 2018, nr. 2(67), pp. 17-21. ISSN 1810-1852. Disponibil:  
[https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/62280](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/62280)

- **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

16. Grumeza M, **Druc A.** Morbidity assessment through influenza and flu vaccination in the Republic of Moldova during the period 2007–2015. *Microbial Biotechnology. Ediția 3, 12-13 octombrie 2016. Chișinău,* Republica Moldova: Institutul de Microbiologie și Biotehnologie, 2016, p. 65. Disponibil:  
[https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/73881](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/73881)
17. Capmari D, Caterinciuc N, Gheorghîța S, Zaghoul A, Eder V, **Druc A.** Epidemiological surveillance of influenza, Acute Respiratory Infections (ARI) and Severe Acute Respiratory Infections (SARI) in the Republic of Moldova, 2010-2015. *MediPIET Annual Scientific Conference* (6-8 decembrie 2016), p. 81.
18. Spînu C, Scoferța P, Spînu I, Gostev I, Pirvu O, Donos A, Suveică L, **Druc A.** Clinical and epidemiological particularities of acute viral respiratory infections during the 2015-2016 season. *27-th Annual Meeting of the Society for Virology, 22-25 March, 2017, Marburg, Germany, Abstract Book*, p. 512.
19. Capmari D, Caterinciuc N, Gheorghîța S, Zaghoul A, Spînu C, **Druc A.** Evaluation of sentinel surveillance system of influenza in Republic of Moldova, 2014-2017. *MediPIET Annual Scientific Conference* (27 november – 1 december 2017), p. 80.
20. **Druc A,** Spînu C, Gheorghîța S, Capmari D, Spînu I, Apostol M. Epidemiological aspects of influenza, Acute Respiratory Infections and Severe Acute Respiratory Infections – Republic of Moldova, 2014-2017. *MediPIET Annual Scientific Conference* (27 november – 1 december 2017), p. 82.

21. Capmari D, Caterinciuc N, Gheorghita S, Zaghloul A, **Druc A**. Knowledge, attitudes, practices of medical staff on vaccination for prevention of seasonal influenza in Republic of Moldova, 2017. *MediPIET Annual Scientific Conference* (27 november – 1 december 2017), p. 89.
  22. **Druc A**, Spinu C, Capmari D, Spinu I, Donos A. Epidemiological particularities of acute respiratory infections during the 2017/2018 season in the Republic of Moldova. *Third International Conference of European Academy of Science*. Publisher: „EAS“, Heinemannstrabe 53175 Bonn, Germany, 2018 p. 45-46. ISBN 978-179-753-801-3
  23. Corețchi V, Donos A, Iliev A-M, **Druc A**, Cavca C, Tripaduș N. Impactul malnutriției asupra imunității în infecțiile respiratorii. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. USMF, 2020, p. 572. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/126654](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/126654)
  24. **Druc A**, Bezu A, Spînu C. Aspecte epidemiologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, Republica Moldova, perioada 2022/2023. *One Health and Risk Management. Conferința științifico-practică națională „Fiecare doză de vaccin contează”*, 28 aprilie 2023. Chișinău, 2023, nr. 1(S), p. 46. ISSN 2587-3458. Disponibil: [https://ibn.idsi.md/vizualizare\\_articol/183519](https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/183519)
  25. **Druc A**, Apostol M, Donos A. Aspecte epidemiologice a gripei și infecțiilor respiratorii acute în rândul copiilor din Republica Moldova, 2020-2023. *Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Ediția a VIII-a „Pediatria – Specialitate Multidisciplinară”*. 06-08 iunie 2024. Chișinău, 2024, p. 105. ISBN 978-9975-58-308-4. Disponibil: [https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere\\_\\_Pediatria\\_Congres-INTERNA%C8%9AIONAL\\_iunie\\_1.pdf](https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere__Pediatria_Congres-INTERNA%C8%9AIONAL_iunie_1.pdf)
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
26. Spînu C, Pînzaru I, Gheorghita S, Spînu I, Furtună N, Donos A, **Druc A**, Moscalu V. Gripa, infecțiile acute a căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI): măsuri de control și răspuns. Operă științifică nr. 5689 din 28.07.2017.
  27. Spînu C, Donos A, **Druc A**, Pînzaru I, Spînu I, Scoferța P, Suveică L, Iliev A-M. Metodă de tratament a gripei în asociere cu infecția herpetică HSV ½ la copii. Operă științifică nr. 6243 din 18.01.2019.
  28. Spînu C, Scoferța P, Spînu I, Pînzaru I, Donos A, Suveică L, Serbulenco A, **Druc A**. Metodă de izolare și studiere a virusurilor gripale. PRO INVENT 2017, *Salonul internațional al cercetării, inovării și inventicii, ediția XV, Cluj-Napoca, Romania* (22-24 martie 2017) p. 6, ISBN: 978-606-737-235-9.
  29. Spînu C, Pînzaru I, Scoferța P, Spinu I, Suveica L, Donos A, Serbulenco A, Gheorghita S, **Druc A**. Monograph ”Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns, Chișinău, 2017, 264 p.”. *The XXI-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer, Inventica* (Iași, June 28-30, 2017). Romania, 2017, p. 223, ISSN: 1844-7880.
  30. Spînu C, Scoferța P, Spînu I, Pînzaru I, Donos A, Suveica L, Serbulenco A, **Druc A**. The method of isolating and studying influenza viruses. *The XXI-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer, Inventica* (Iași, June 28-30, 2017). Romania, 2017, p. 227. ISSN: 1844-7880.



31. Spînu C, Pînzaru I, Gheorghiu Ș, Spînu I, Furtună N, Donos A, **Druc A**, Moscalu V. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI): măsuri de control și răspuns. *Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT (15-18 noiembrie 2017), Ediția a XV-a*. Chișinău, 2017, p. 115.
32. Spînu C, Donos A, Pînzaru I, Spînu I, Scoferța P, Suveica L, **Druc A**, Iliev A-M. Method of influenza treatment in combination with herpes ½ infection in children. *PRO INVENT 2018, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVI*, Cluj-Napoca, (21-23 martie 2018). Romania, 2018, p. 29, ISBN: 978-606-737-287-8.
33. Spînu C, Pînzaru I, Serbulenco A, Spînu I, Furtună N, Donos A, **Druc A**. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI): măsuri de control și răspuns. *PRO INVENT 2018, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVI*, Cluj-Napoca, (21-23 martie 2018). Romania, 2018, p. 30, ISBN: 978-606-737-287-8.
34. Spînu C, Donos A, Pînzaru I, Spînu I, Scoferța P, Suveica L, **Druc A**, Iliev A-M, Palanciuc E, Bologa S. Method of influenza treatment in combination with herpes ½ infection in children. *The 22nd International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica – 2018*. Iași, România. p. 318. ISSN: 1844-7880.
35. Spînu C, Pînzaru I, Serbulenco A, Spînu I, Scoferța P, Furtună N, Donos A, **Druc A**, Apostol M, Palanciuc E. Influenza, acute upper respiratory tract infections (IACRS) and severe acute respiratory infections (SARI): control and response measures. *The 22nd International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica – 2018*. Iași, România. p. 320. ISSN: 1844-7880.
36. Spînu C, Pînzaru I, Spînu I, Furtună N, Serbulenco A, Donos A, Scoferța P, Suveica L, **Druc A**. Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns (monografie), ediția a 2-a , Chișinău, 2018, 320 p. *PRO INVENT 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVII*, (20-22.03.2019). Cluj-Napoca, Romania, 2019, p. 161, ISBN: 978-606-737-356-1.
37. Spînu C, **Druc A**, Donos A, Spînu I, Pînzaru I, Suveica L, Iliev A-M, Scoferța P. Metodă de tratament a gripei în asociere cu infecția herpetică hsv1/2 la copii. *PRO INVENT 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVII*, (20-22 martie 2019). Cluj-Napoca, Romania, 2019, p. 167, ISBN: 978-606-737-356-1.
38. Spînu C, Donos A, Spînu I, Iliev A-M, Suveică L, **Druc A**. Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente la copii (monografie), Chișinău 2015, 290 p.. *PRO INVENT 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVII*, (20-22 martie 2019). Cluj-Napoca, Romania, 2019, p. 168, ISBN: 978-606-737-356-1.
39. Spînu C, **Druc A**, Donos A, Spînu I, Pînzaru I, Suveica L, Iliev A-M, Scoferța P. Treatment method of influenza in combination with herpes infection HSV1/2 in children. *The 23rd international exhibition of inventics, INVENTICA* (June 26-28, 2019). Iasi, Romania, 2019, p. 313, ISSN: 1844-7880.
40. Spînu C, Pînzaru I, Spînu I, Furtună N, Serbulenco A, Donos A, Scoferța P, Suveica L, **Druc A**. Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns (monografie), ediția a 2-a, Chișinău, 2018, 320 p. *The 23rd international exhibition of inventics, INVENTICA* (June 26-28, 2019). Iasi, Romania, 2019, p. 314, ISSN: 1844-7880.

41. Colac S, **Druc A**, Burduniuc O, Apostol M. Metoda de secvențiere a întregului genom al virusurilor respiratorii prin tehnologia Nanopore. Certificat de Inovator nr. 6267, 04.07.2024.

- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**

- ✓  **internaționale**

42. **Druc A**. Morbidity assessment through influenza in the Republic of Moldova during the period 2007–2015. *Zilele UMF din Craiova a XLVI-a ediție*. 3-4 iunie 2016.

43. Grumeza M, **Druc A**. Morbidity assessment through influenza and flu vaccination in the Republic of Moldova during the period 2007–2015. *International Scientific Conference on Microbial Biotechnology 3rd edition*. Chișinău 12-13 octombrie 2016.

44. **Druc A**. Epidemiological aspects of influenza, Acute Respiratory Infections and Severe Acute Respiratory Infections – Republic of Moldova, 2014-2017. *MediPIET Annual Scientific Conference*, Brussels, Belgium, 27.11-01.12.2017.

- ✓  **naționale**

45. **Druc A**. Cunoștințe, atitudini, practici a personalului medical privind vaccinarea pentru prevenirea îmbolnăvirii cu gripa sezonieră. *Expoziția internațională specializată "MoldMedizin & MoldDent"*. Chișinău, 13-16 septembrie 2017.

46. Guțu V, **Druc A**. Actualități și perspective în Gripă și COVID-19. *Conferința științifico-practică națională „Fiecare doză de vaccin contează”*, Chișinău, 28 aprilie 2023.

- **Participări cu postere la foruri științifice:**

- ✓  **internaționale**

47. Corețchi V, Donos A, Iliev A-M, **Druc A**, Cavca C, Tripaduș N. The impact of malnutrition on immunity in respiratory infections. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.

48. **Druc A**, Apostol M, Donos A. Aspecte epidemiologice a gripei și infecțiilor respiratorii acute în rândul copiilor din Republica Moldova, 2020-2023. *Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Ediția a VIII-a „Pediatria – Specialitate Multidisciplinară”*. Chișinău, 06-08 iunie 2024.

- **Protocoale clinice publicate:**

49. Holban T, Iarovoi L, Cojuhari L, Bîstrițchi I, Rașcov V, Cotelea V, Spînu C, Gheorghita Ș, **Druc A**. *Gripa la adult: protocol clinic național PCN-370*: Chișinău, 2020. 48 p. Disponibil: <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-370-Gripa-la-adult.pdf>

**DRUC Alina**

**EVALUAREA EPIDEMIOLOGICĂ A INFECȚIILOR  
RESPIRATORII VIRALE ACUTE CU PERFEȚIONAREA  
MĂSURILOR DE SUPRAVEGHERE ȘI RĂSPUNS**

**331.01 – EPIDEMIOLOGIE**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

---

Aprobat spre tipar: 28.02.2025  
Hârtie ofset. Tipar digital  
Coli de tipar: 2,4

Formatul hârtiei: A4  
Tiraj: 50 ex.  
Comanda nr. 18

---

Tipografia PRINT-CARO  
m. Chisinău, str. Columna, 170  
printcaro@gmail.com  
tel. 069124696