



OPEN  ACCESS

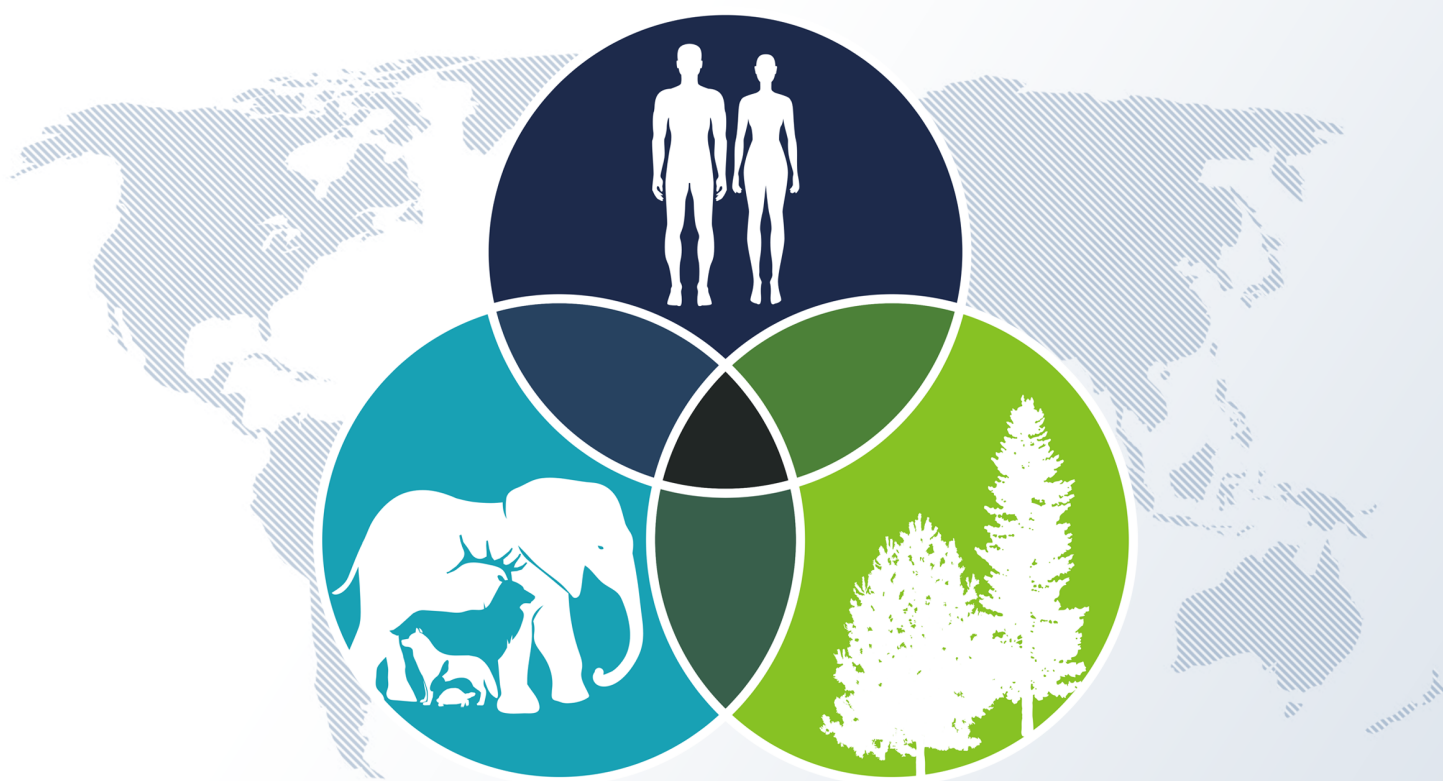
ISSN 2587-3458
e-ISSN 2587-3466

IF (CiteFactor) 0.01 (2020-21)



OH_&RM ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF THE
MOLDAVIAN BIOSAFETY AND BIOSECURITY ASSOCIATION



VOLUME 2, ISSUE 2/APRIL 2021



Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate din Republica Moldova (ABBRM) este o organizație profesională cu caracter științifico-practic și instructiv-educativ, neguvernamentală, apolitică și nonprofit, creată în 2017.

Obiectivul principal al asociației este dezvoltarea bunelor practici și culturii în domeniul biosiguranței și biosecurității și promovarea cunoștințelor în cadrul grupurilor profesionale și de cercetare-inovare.

Biosiguranța – include principiile de securizare, tehnologii și reguli ce trebuie urmate pentru a preveni expunerea neintenționată la agenți patogeni și toxine sau eliberarea/scurgerea lor accidentală.

„Protejarea personalului, populației de expunerea neintenționată la patogeni/material cu biohazard”.

Biosecuritatea – include un spectru larg de măsuri (politici de biosecuritate, regim de reglementări, măsuri științifice și tehnice) aplicate într-un cadru organizat, necesar minimalizării riscurilor (prevenirea acțiunilor, atentatelor teroriste de eliberare intenționată de patogeni sau toxine precum și a pierderii, furtului sau folosirii greșite a acestora).

„Protejarea și prevenirea furtului, abuzului intenționat a patogenilor/materialului cu biohazard”.

Managementul riscului – este un proces de luare a deciziilor în urma cărui rezultate din evaluarea riscului (procesul de estimare a pericolelor la locul de muncă) sunt integrate cu principiile economice, tehnice, sociale și politice pentru generarea unor strategii de reducere a riscului.



Materialele Conferinței științifice naționale cu participare internațională
„Maladiile infecțioase în lumea modernă: provocări și perspective”
consacrată aniversării a 75-a de la nașterea
Profesorului Viorel Prisacari

CONTENTS – CUPRINS – TABLE DES MATIÈRES – СОДЕРЖАНИЕ

**SYNTHESIS ARTICLE – ARTICOLE DE SINTEZĂ –
ARTICLES DE SYNTHÈSE – ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ**

Veaceslav GUȚU. <i>Hepatitis virală E: actualități și perspective</i>	5
Diana SPĂTARU, Angela PARASCHIV, Ion BERDEU. <i>Epidemiologia clostridioides difficile – articol de sinteză narativă</i>	11
Adela TURCANU, Suhaib TAHIR WANI. <i>Chronic Delta hepatitis: from discovery to new treatments</i>	19
Ion BERDEU, Diana SPĂTARU, Angela PARASCHIV. <i>Vaccinarea: trecut, prezent și viitor</i>	27

**RESEARCH ARTICLES – ARTICOLE DE CERCETARE – ARTICLES DE
RECHERCHE – НАУЧНЫЕ СТАТЬИ**

Viorel PRISACARI, Nicoleta ANDRONACHI. <i>Studiu epidemiologic privind infecțiile nosocomiale cu Acinetobacter</i>	36
Ala DONOS, Tatiana ALSALIEM, Constantin SPINU, Ninel REVENCO, Valentin TUREA, Ion MIHU, Radu COJOCARU, Stela GHEORGHITA, Igor SPINU, Albina-Mihaela ILIEV, Luminita SUVEICA. <i>Comparative assessment of clinical-paraclinical manifestations of rotavirus infection versus genotypical variety in infants</i>	42
Viorel PRISACARI, Diana BUGA, Ion BERDEU. <i>Aspecte epidemiologice în ulcerile trofice cu staphylococcus meticilino-rezistent</i>	51
Constantin SPINU, Svetlana CEBOTARI, Octavian SAJIN, Igor SPINU, Ala DONOS, Ana VOLNEANSCHI, Igor GOSTEV, Iurie DOPIRA. <i>Evaluarea prezenței anticorpilor antiSARS-CoV-2 la donatorii de plasmă convalescentă cu scopul de a argumenta utilizarea lor în tratamentul COVID-19</i>	58
Cristina JOSANU. <i>Particularitățile epidemiologice ale infecției cu virusul hepatitei B la pacienții hemodializați din Republica Moldova</i>	65
Alexandr DASCALOV. <i>Situația epidemiologică privind infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19) în rândul lucrătorilor medicali în R. Moldova</i>	75
Angela PARASCHIV. <i>Evoluția situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova</i>	83
Mariana APOSTOL. <i>Paralizia acută flască la copii în perioada de postcertificare a Republicii Moldova ca țară liberă de poliomielită sălbatică</i>	93
Olga JUNCU, Nicolae STARCIUC, Natalia OSADCI, Tatiana ANTOHII. <i>Identificarea bacteriilor din genul Salmonella spp. în produsele avicole și impactul acestora pentru sănătatea publică</i>	102

**EVENTS/ANNIVERSARIES – EVENIMENTE/ANIVERSĂRI –
ÉVÉNEMENTS/ANNIVERSAIRES – СОБЫТИЯ/ЮБИЛЕИ**

La cea de-a 75-a aniversare a Profesorului Viorel PRISACARI	108
Profesorul Constantin IAVORSCHI – un destin împlinit	110
Requirements for authors	111
Cerințe pentru autori	112
Exigences pour les auteurs	113
Требования для авторов	114

Biannual edition

Languages of publication: English, Romanian, French, Russian

Founder: Asociația de Biosiguranță și Biosecuritate din Republica Moldova

EDITORIAL COUNCIL

Editor-in-chief

BURDUNIUC Olga, PhD, associate professor

Editorial Manager

CROITORU Catalina, PhD, associate professor

Executive editor

CIOBANU Elena, PhD, associate professor

Specialty editor

BALAN Greta, PhD, associate professor

EDITORIAL STYLISTS

CAZAC Viorica, stylist editor in English language

NASTASIU Silvia, stylist editor of Romanian language

COSTIN Viorica, stylist editor of Romanian language

COROBCEAN Doina, stylist editor of Romanian language

DAVID Ala, stylist editor in French language

SIMBOTEANU Tatiana, stylist editor in French language

BEHTA Emilia, stylist editor in Russian language

EDITORIAL BOARD

HONORARY MEMBERS

CEBAN Emil, PhD, university professor

FRIPTULEAC Grigorie, PhD, university professor

RUDIC Valeriu, PhD, university professor, acad. of ASM

NATIONAL EDITORIAL BOARD

BAHNAREL Ion, PhD, university professor

BOAGHI Viorica, PhD, associate professor

CATERINCIUC Natalia, PhD

CEPOI Liliana, PhD, associate professor

COJOCARU Radu, PhD, associate professor

COJOCARU Stela, PhD, associate professor

CRUDU Valeriu, PhD, associate professor

CUROCICHIN Ghenadie, PhD, university professor

DUCA Maria, PhD, university professor, acad. of ASM

DUMITRAS Vasile, PhD, associate professor

ERHAN Dumitru, PhD, research professor

GHEORGHITA Stela, PhD, associate professor

GRAMMA Rodica, PhD, associate professor

GROPPA Stanislav, PhD, univ. professor, acad. of ASM

GUDUMAC Valentin, PhD, university professor

GULEA Aurelian PhD, univ. professor, acad. of ASM

HOLBAN Tiberiu, PhD, university professor

IAVORSCHI Constantin, PhD, university professor

LOZAN Oleg, PhD, university professor

NISTREANU Victoria, PhD, associate professor

OPOPOL Nicolae, PhD, university professor, acad. of ASM

POSTOLACHI Olga, PhD, associate professor

PRISACARI Viorel, PhD, university professor, acad. of ASM

RIMIS Constantin, PhD, associate professor

ROJNOVEANU Gheorghe, PhD, university professor

SPINEI Larisa, PhD, university professor

SPINU Constantin, university professor, acad. of ASM

STURZA Rodica, PhD, university professor

TAGADIUC Olga, PhD, university professor

INTERNATIONAL EDITORIAL BOARD

ALBU Adriana, PhD, Iasi, Romania

BAKANIDZE Lela, PhD, univ. professor, Tbilisi, Georgia

BALASOIU Maria, PhD, univ. professor, Craiova, Romania

BINZ Thomas, PhD, Bern, Switzerland

CODITA Irina, PhD, assist. professor, Bucharest, Romania,

COSERI Sergiu, PhD, Iasi, Romania

DOMÍNGUEZ Jose, PhD, Barcelona, Spain

ELLIS Maureen, PhD, associate professor, Ontario, Canada

FELSZEZGHI Sara, PhD, univ. professor, Sopron, Hungary

FILALI-MALTOUF Abdelkarim, PhD, univ. professor,

Rabat, Morocco

GENITSARIS Savvas, PhD, univ. professor, Thessaloniki,

Greece

GILLUM David, PhD, university professor, Arizona, USA

HUMELNICU Doina, PhD, univ. professor, Iasi, Romania

IONESCU Gabriel, PhD, Bucharest, Romania

JAVED Muhammad, PhD, assist. professor, Swabi, Pakistan

LADNER Joel, PhD, associate professor, Rouen, France

LASSNIG Caroline, PhD, Vienna, Austria

MACKELLAR Calum, PhD, univ. professor, Edinburg,

Scotland

MARES Mihai, PhD, university professor, Iasi, Romania

MATEI Florentina, assoc. professor, Bucharest, Romania

MIKHEEVA Irina, PhD, Moscow, Russia

NOVOSSIOLOVA Tatiana, PhD, Sofia, Bulgaria

RAFILA Alexandru, PhD, univ. professor, Bucharest,

Romania

STOIAN Vlad, assistant professor, Cluj-Napoca, Romania

STROOT Philippe, PhD, Namur, Belgium

TAMBIC Arjana, PhD, univ. professor, Zagreb, Croatia

TARCEA Monica, PhD, univ. professor, Targu Mures,

Romania

TRYFINOPOULOU Kyriaki, PhD, univ. professor, Athens,

Greece

VYGOVSKA Liliia, PhD, Kyiv, Ukraine

ISSN 2587-3458 (Print)

e-ISSN 2587-3466 (Online)

Edited by: Typography "Print-Caro", Edition: 300 ex.

Registered at the Ministry of Justice with no. 476676, 05th of July, 2017





Supravegherea, controlul bolilor transmisibile – elemente cheie în supravegherea de stat a sănătății publice

**Constantin SPÎNU, dr. hab. șt. med., prof. univ.,
Președintele Societății Științifice a Epidemiologilor
și Microbiologilor din Republica Moldova**

În Republica Moldova, supravegherea epidemiologică a bolilor transmisibile presupune colectarea, analiza, interpretarea, difuzarea sistematică și continuă a informației privind formele nozologice și problemele de sănătate în timp real și spațiu. Maladiile infecțioase care servesc obiectivul de bază al activității medicilor epidemiologici și microbiologi nu au hotare, dar au nevoie de un sistem unificat de supraveghere, evaluare a riscurilor, realizare în timp și spațiu a măsurilor de control și răspuns, în permanență racordate la exigențele OMS, ECDC, CDC pentru a oferi mecanisme solide și credibile de prevenire pentru sănătatea publică.

La sfârșitul anilor 40-50 ai secolului trecut, după constituirea serviciului sanitaro-epidemiologic în republică, a devenit prioritară lupta cu pandemiile, epidemiile, majorarea semnificativă a infecțiilor emergente, reemergente etc. întru asigurarea unei stări sanitaro-epidemiologice favorabile. Prin urmare a apărut necesitatea elucidării numărului de cazuri de boli infecțioase înregistrate în anumite teritorii, perioade de timp și în mediul diferitor grupuri de populație, circumstanțe extrem de importante pentru organizarea și realizarea măsurilor de prevenire.

În anii 90 a fost creată rețeaua de supraveghere epidemiologică și control al bolilor transmisibile cu instituirea unui sistem de avertizare și reacție timpurie pentru realizarea măsurilor de control și răspuns.

Activitatea de cercetare-inovare, transfer tehnologic în domeniul nominalizat se realizează în baza proiectelor de cercetare, obținute prin concursuri naționale/internaționale, care practic acoperă toate direcțiile strategice prioritare ale sănătății publice, inclusiv perfecționarea sistemului de control și răspuns la bolile infecțioase. În baza realizării acestor proiecte, rezultatele obținute sunt valorificate în practica medicală, care în continuare au un impact pozitiv în sănătatea publică manifestat prin reducerea morbidității și mortalității bolilor infecțioase.

Supravegherea, prevenirea și controlul bolilor transmisibile au la bază un sistem bine coordonat de alertă și răspuns, dovezi și analize științifico-practice independente riguroase capabile să servească ca reper pentru luarea de măsuri rapide și eficiente în timp și spațiu în dependență de situația creată.

În documentele strategice ale sectorului de sănătate – Politica Națională de Sănătate pentru perioada 2007-2020 și strategia de dezvoltare a sistemului de sănătate (2008-2017) au fost definite prioritățile naționale și direcțiile principale de acțiune ale sistemului de sănătate. Evaluarea sistemului național de supraveghere a maladiilor infecțioase, efectuată de comun cu experții OMS a evidențiat un șir de puncte forte și slabe cu definirea acțiunilor prioritare. Urmare acestei evaluări s-a realizat un efort extraordinar pentru a consolida aceste funcții esențiale din domeniul sănătății publice, având ca scop fortificarea răspunsului coordonat la nivel național, în special în situații de urgență.

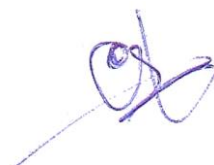
Pe parcursul anilor au avut loc un șir de reforme ale serviciului sanitaro-epidemiologic, iar ulterior în anul 2009, urmare adoptării Legii X a fost organizat serviciul de sănătate publică. Una din funcțiile prioritare a serviciului nominalizat o constituie implementarea unui sistem de supraveghere și control al maladiilor transmisibile, ajustat la standardele europene și integrat în rețelele zonale, europene și globale.

Întrarea în vigoare a Regulamentului Sanitar Internațional (2005) la nivel global, inclusiv în țara noastră a impus necesitatea creării capacităților naționale pentru realizarea promptă a măsurilor de control a maladiilor transmisibile aflate în supraveghere și a evenimentelor de sănătate publică, privind limitarea răspândirii și diminuării impactului asupra sănătății populației.

În acest context revista „One Health & Risc Management” vine cu o noua abordare pentru integrarea programelor și activităților din domeniul sănătății umane, veterinară și de mediu întru reducerea și prevenirea răspândirii maladiilor infecțioase cauzate de dezvoltarea rezistenței la antibiotice care devine o amenințare globală.

Mulțumiri revistei „One health & Risc Management” pentru suportul în diseminarea rezultatelor științifico-practice, oamenilor de știință, specialiștilor din domeniul ce țin de supravegherea, prevenirea și controlul bolilor transmisibile. Prezentarea corectă, veridică a informației de profil impulsionează creșterea performanțelor instituțiilor academice, a celor cu statut de cercetare aflate permanent în competiție întru atingerea obiectivelor, ce oferă soluții la provocările stringente de astăzi, în special în situații de urgență în sănătate publică.

Suntem mândri de specialiștii noștri din domeniul sănătății publice, oameni de știință, epidemiologi, microbiologi și alt personal medical care la moment riscă cu viața, opun rezistență profesională provocărilor cauzate de pandemia COVID-19, astfel demonstrând că unul din pilonii prioritari ai sistemului medical este sănătatea publică care cere motivare, dotare, investiții adecvate și toată atenția din partea factorilor de decizie.





HEPATITA VIRALĂ E: ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE

Veaceslav GUȚU

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Veaceslav Guțu, e-mail: veaceslav.gutu@gmail.com

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.01

CZU: 616.36-002-022.7:578.891

Keywords: hepatitis E, seroprevalence, routes of transmission, hepatitis E virus, genotype, high-risk contingencies.

HEPATITIS E: UPDATE AND PERSPECTIVES

Introduction. There are approximately 20 million cases of HVE annually worldwide, leading to approximately 3.3 million symptomatic cases of acute hepatitis E. The WHO estimates that HEV caused approximately 44,000 deaths in 2015 accounting for 3.3% of mortality rate due to viral hepatitis.

Material and methods. The study of 75 bibliographic sources was carried out. The scientific platforms EMBASE, PubMed, HINARI, data from the national libraries as well as international relevant reference data were thoroughly examined.

Results. The present relevant study has highlighted important aspects of hepatitis E virus infection. Along with the improved living conditions and water quality standards, the latter being a disease-causing factor in the transmission of HEV, both the developed and developing countries are facing HEV, particularly in high-risk population groups, including people who are employed in pork-processing industry and beneficiaries of blood transfusions.

Conclusions. The countries' capacity to detect and control this infection is limited, since it has not been included within the surveillance policies and programs yet. Risk factors associated with the epidemic process should be elucidated to provide and develop appropriate evidence-based measures to optimize the surveillance and control system in order to reduce the risk of contracting HEV and maintain favorable conditions for epidemiological safety.

Cuvinte cheie: hepatita E, seroprevalență, căi de transmitere, virusul hepatitei E, genotip, contingente de risc.

Introducere. La nivel mondial, anual se înregistrează aproximativ 20 de milioane de cazuri de HVE, ducând la circa 3,3 milioane de cazuri simptomatice de hepatită acută E. OMS estimează că HVE a provocat aproximativ 44 000 de decese în 2015, reprezentând 3,3% din mortalitatea provocată de hepatitele virale.

Material și metode. Au fost analizate 75 de surse bibliografice. Ca surse de date au servit platformele științifice Embase, PubMed, Hinari, fondurile bibliotecilor naționale, precum și documente de referință ale organizațiilor internaționale în domeniu.

Rezultate. Studiile efectuate în acest sens au scos în evidență aspecte importante ale infecției cu virusul hepatitei E. Odată cu îmbunătățirea condițiilor de trai și cu eliminarea factorului hidric, ca agent de transmitere a HVE, țările dezvoltate, precum și unele în curs de dezvoltare se confruntă cu cazuri sporadice de HVE în anumite grupuri de populație cu risc sporit de infectare, acestea fiind persoane care au fost sau sunt angajate ale întreprinderilor de prelucrare a cărnii de porcine și beneficiari ai transfuziilor de sânge.

Concluzii. Capacitățile de depistare a acestei infecții în multe țări sunt limitate, din cauza că infecția dată nu se regăsește în politicile și programele de supraveghere și de control. Elucidarea factorilor de risc, asociați procesului epidemic, ar face posibil definitivarea și elaborarea măsurilor adecvate, bazate pe dovezi privind optimizarea sistemului de supraveghere și de control, în vederea reducerii riscului de contractare a HVE și menținerii unei situații epidemiologice favorabile.

INTRODUCERE

Hepatita virală E (HVE) este o boală infecțioasă acută, dar și cu evoluție cronică, având un mecanism de transmitere digestiv, de la om la om și de la animale la om, cu evoluție autolimitată și manifestare clinică asemănătoare hepatitei virale A. În literatura de specialitate de ultimă oră se expun anumite rezerve față de mecanismul și căile de transmitere, sugerându-se că, pe lângă căile: hidrică, alimentară, habituală, sexuală (anal-oral), ar fi posibilă transmiterea HVE și prin intermediul transfuziilor de sânge și al produselor lui, dar pentru elucidarea acestei ipoteze se cer studii suplimentare.

Hepatita virală E evoluează cu manifestări sporadice, endemice, epidemice, cu o periodicitate de 7-10 ani, cu rata de atac crescută la adulți, în special la adulții tineri. HVE este răspândită preponderent în Asia (India, Pakistan și în unele regiuni din Africa, America Centrală și de Sud). Sursa de infecție o reprezintă omul (purător ori bolnav) și animalele infectate.

Epidemiologia și prezentarea clinică a infecției cu virusul hepatitei E variază mult, în funcție de localizarea geografică, bazată, în primul rând, pe diferențele genotipurilor HVE circulante (1).

Hepatita virală E, care apare sporadic sau ca focare de boală, a fost identificată în cel puțin 63 de țări, dintre care aproximativ jumătate au raportat focare mari (2, 3). În unele țări nu au fost înregistrate cazuri sporadice sau focare, dar, în cazul în care în trecut au fost raportate dovezi serologice ale infecției HVE, s-a înaintat supoziția că aceasta este endemică (3).

În ultimele două decenii, a existat un interes deosebit pentru infecțiile cu virusul hepatitei E la nivel mondial (4, 5). GT 3 al HVE, atestat în special în Europa și SUA, se prezintă sub formă de zoonoză, fiind transmis în principal prin intermediul cărnii de porc infestată (6). În schimb, în țările tropicale în curs de dezvoltare, genotipurile 1 și 2 sunt transmise, în principal, prin apa potabilă contaminată. O situație specială o prezintă GT4, care este un genotip tropical, transmis, de asemenea, în principal prin consumul de carne de porc, ca și în cazul GT3 (1, 2).

MATERIAL ȘI METODE

Analiza celor mai relevante surse bibliografice privind hepatita virală E din ultimii 15 ani. Au fost

cercetate studii descriptive, de caz-control, documente oficiale ale organizațiilor internaționale de specialitate. Ca surse de date au servit platformele științifice EMBASE, PubMed, HINARI și fondurile bibliotecilor naționale. În total au fost studiate 75 de surse de informație, astfel că din acestea, 34 au servit ca bază la elaborarea articolului de față.

REZULTATE

Studiile efectuate au scos în evidență aspecte importante ale infecției cu virusul hepatitei E, în special faptul că infecția în țările dezvoltate diferă de cea din țările în curs de dezvoltare sau slab dezvoltate. În țările dezvoltate și în unele în curs de dezvoltare, HVE este cauzată mai frecvent de genotipul 3 și 4, iar în celelalte țări predomină genotipul 1 și 2. Odată cu îmbunătățirea condițiilor de trai și cu eliminarea factorului hidric ca agent de transmitere a HVE, țările dezvoltate, precum și unele în curs de dezvoltare se confruntă cu cazuri sporadice de HVE, în anumite grupuri de populație cu risc sporit de infectare, acestea fiind persoane care sunt sau au fost în trecut angajate în întreprinderi de prelucrare a cărnii de porcine și beneficiari ai transfuziilor de sânge.

Contingente de populație cu risc sporit de infectare

În regiunile dezvoltate, hepatita virală E a fost percepută anterior ca fiind o maladie rară și, în mare măsură, vizând călătorii care se întorceau din țările endemice în curs de dezvoltare. Datele publicate în ultimii 10 ani arată destul de clar că hepatita E autohtonă în Europa și în alte țări dezvoltate este comună. Spre deosebire de infecțiile cu GT 1 sau GT 2 importate, hepatita E autohtonă în Europa și în majoritatea țărilor dezvoltate este cauzată de GT 3 și prezintă caracteristici clinice diferite, în mare parte se prezintă ca zoonoză porcine (7).

Detectarea tulpinilor HVE GT3 la om, similare cu tulpinile atestate la porci și mistreți, sugerează o transmitere fie zoonotică, fie prin alimente contaminate (cum ar fi, carne de porc brută sau semipreparată) sau prin mediul înconjurător (8).

Raportarea unor astfel de infectări, împreună cu disponibilitatea unor date moleculare și serologice ample, au dus la reevaluarea evidențelor epidemiologice a HVE și la acceptarea faptului că HVE autohtonă poate constitui o problemă în țările industrializate.

Căile de transmitere a infecției cu virusul hepatitei E autohtonă la om în țările industrializate nu sunt sigure. Cu toate acestea, există numeroase dovezi indirecte privind transmiterea zoonotică a virusului hepatitei E și transmiterea între porci, mistreți sau cerbi și oameni (9). Se crede că suina ar putea fi o sursă de virus și, prin urmare, HVE ar putea fi considerată o infecție transmisă profesional la persoanele care lucrează cu porcinele (10). Ceea ce înseamnă că lucrătorii fermelor de porcine, angajați ai abatoarelor sau întreprinderilor de prelucrare a cărnii, provenite de la suine, reprezintă grupul populațional cu risc înalt de contractare a infecției.

În cadrul unui studiu efectuat în China au fost incluși un total de 1028 din 1044 de lucrători ai mai multor abatoare de prelucrare a cărnii, cu vârsta cuprinsă între 15 și 66 ani, care au fost intervievați (rata de răspuns 98,5%) și de la care au fost colectate probe de ser. Dintre cei 1028 de subiecți, 228 (22,20%) s-au dovedit a fi pozitivi la anticorpii anti-HVE IgG prin metoda ELISA (11).

Cazuri de detectare a virusului hepatitei E în ficatul de porc, vândut în locurile special amenajate, au fost raportate în Japonia, în Statele Unite și în Olanda în 1,9%, 14,0% și, respectiv, 6,5% situații. Un alt studiu, prin efectuarea PCR-ului, a indicat că în 1 (1,3%) dintre 76 probe de ficat de porc, colectate la anumite puncte de comercializare a cărnii din sud-vestul Angliei, era contaminată cu virusul hepatitei E (12).

O cercetare, care a evaluat prevalența virusului hepatitei E în lanțul de producție a cărnii de porc din Republica Cehă, Italia și Spania, a fost efectuat în 2010. În total 337 de probe fecale, hepatice și de carne de la abatoarele de prelucrare a cărnii au fost testate pentru a depista prezența virusului, folosind metoda PCR cantitativ. În general, rata virusului hepatitei E a fost mai mare în Italia (53%) și Spania (39%), decât în Cehia (7,5%). Virusul hepatitei E a fost detectat cel mai frecvent în materiile fecale, în Italia (41%) și în Spania (39%) și în ficat (5%) și carne (2,5%) în Republica Cehă. Secvențierea virusului a confirmat doar tulpinile GT3 (13).

Conceptul One Health recunoaște că sănătatea oamenilor este legată de sănătatea animalelor și a mediului. Eliminarea virusului hepatitei virale E de la porci, de la alte animale și de la oameni se regăsește și în conceptul One Health, astfel că prevenind infecțiile subclinice la animale, prevenim

în același timp transmiterea infecției la oameni. În acest context, xenotransplantul deține un loc special în conceptul One Health, sănătatea porciilor donatori fiind extrem de importantă pentru sănătatea destinatarului de transplant. Modul de eliminare a virusului hepatitei E în coloniile de porci crescuți pentru xenotransplant ne poate învăța cum să oprim această infecție la nivel global (14).

Donatorii și beneficiarii donărilor de sânge

Implicațiile asupra sănătății publice ale virusului hepatitei E în Europa s-au schimbat, din cauza creșterii numărului de cazuri de hepatită E și a rapoartelor recente de infecții cronice persistente ale HVE, asociate la pacienții imunosupresați cu progresia către ciroză (15).

Pacienții imunocompromiși au nevoie deseori de transfuzii multiple de sânge, ceea ce crește riscul de transmitere (16). Virusul hepatitei E a fost detectat în 1 din 815 donații de sânge în Germania (17) și este de 100 de ori mai răspândit decât HIV, VHC și VHB combinate. Estimările riscului, luând în considerare atât prevalența HVE, cât și riscul clinic pentru pacienții imunocompromiși (18), au dus la introducerea screeningului donatorilor de sânge pentru HVE în Olanda și în Germania.

Multe instituții de transfuzie a sângelui au evaluat necesitatea furnizării componentelor de sânge, testate la ARN-ul virusului hepatitic E pentru a diminua riscul de transmitere prin transfuzie a virusului. Începând cu 1 ianuarie 2015, Farmacopeea Europeană a stabilit o cerință obligatorie pentru screeningul HVE (19). În 2017, Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) a publicat un raport de supraveghere (20), care cuprinde 10 ani de date epidemiologice despre HVE în Europa. În acest interval de timp, 80% dintre infecțiile cu virusul hepatitei E au fost raportate în 3 țări din UE: Germania, Franța și Marea Britanie.

După cum s-a menționat, mai multe rapoarte au descris infecții cauzate de virusul hepatitei E ce se transmite prin transfuziile de sânge (21, 22). Din noiembrie 2012, peste 3,2 milioane de unități de sânge UE donate au fost selectate pentru identificarea ARN-HVE, cu o rată globală de 1 din 3.109 unități ARN-HVE pozitive (tab. 1) (21).

Într-un caz, transmiterea virusului hepatitei E a fost asociată cu hepatită fatală la un pacient cu cancer în Japonia. Cu toate acestea, este evident că



riscul de infecție prin consumul de carne este mult mai mare în comparație cu transmiterea prin transfuzii de sânge (23).

Tabelul nr.1 Prevalența unităților de sânge donate pozitive la ARN-HVE în unele țări ale UE.

Tara	Unitățile de sânge donate pozitive la ARN HVE.
Danemarca	1:2,331(2016)
Franța	1:2,218 (2012-2013)
Germania	1:1,241 (2012)
Irlanda	1:2,778 (2016)
Olanda	1: 726 (2016)
Spania	1:3,333 (2014)
Marea Britanie	1:1,340-5,000 (2016)

Screeningul nu va face ca donarea de sânge să prevină cazurile de transmitere a virusului, dar va reduce semnificativ riscul pentru beneficiarii de transfuzie, care sunt fie imunosupresați și/sau suferă de diferite boli. În plus, există o mare diferență între o persoană la care transmiterea virusului a fost orală și o persoană care se infectează pe cale intravenoasă. În cazul absorbției orale, poate exista o anumită protecție conferită de mediul acid al stomacului și de bariera mucoasă din intestin. Analizând rentabilitatea screeningului donatorilor de sânge pentru HVE în Olanda, autorii au ajuns la concluzia că prevenirea transmiterii virusului hepatitei E prin această metodă pare să nu fie excesiv de scumpă în comparație cu alte măsuri de screening de sânge (17). Cu toate acestea, având în vedere că doar un număr mic de infecții cu virusul hepatitei E sunt cauzate de transfuziile de sânge, impactul general asupra frecvenței bolii HVE va fi mic (18).

Femeile gravide și impactul infecției cu virusul hepatitei E

Focarele de hepatită E s-au asociat în mod caracteristic cu o rată mare de atac și de mortalitate în rândul femeilor însărcinate. Mai mult decât atât, frecvența formelor fulminante ale bolii printre cei cu hepatită E simptomatică a fost, de asemenea, mai mare la femeile însărcinate. HVE în timpul sarcinii a fost asociată și cu prematuritatea, greutatea scăzută la naștere și cu un risc sporit de mortalitate perinatală (24). Hepatita virală E acută la femeile însărcinate poate afecta dezvoltarea fătului și poate provoca nașterea prematură. Pe de altă parte, nu există recomandări specifice, în special nu se recomandă întreruperea sarcinii (25).

Infecția cu hepatita E în timpul sarcinii, anume în al III-lea trimestru, în special cu genotipul 1, este asociată cu o formă de evoluție clinică severă și poate duce la insuficiență hepatică fulminantă și la moarte maternă (26). Nașterea timpurie nu a demonstrat că reduce rata morbidității sau a mortalității printre femeile însărcinate cu hepatită E sau nou-născuți. Acești pacienți pot prezenta un risc mai mare de sângerare în cazul leziunilor hepatice, din motivul deficienței de factor de coagulare. Această interacțiune a modificărilor hormonale și imunologice în timpul sarcinii, asociată cu o încărcătură virală mare, face femeia gravidă mai vulnerabilă (27). Este relativ sigură alăptarea de către femeile cu infecția cu virusul hepatitei E, cu excepția celor cu infecție simptomatică, cărora nu li se recomandă să-și alăpteze bebelușii (28).

Infecția potențială a placentei umane cu virusul hepatitei E poate explica transmiterea verticală intrauterină, s-a demonstrat că replicarea virusului hepatitei E se produce în placenta umană și că ea poate fi un loc al replicării extrahepatice a virusul hepatitei E la om (29).

Ratele ridicate de mortalitate la femeile gravide sunt mai mult asociate cu genotipurile 1 și 2 (30), incidența hepatitei fulminante la gravide fiind de până la 20% (31).

Decesele sunt cauzate de insuficiență hepatică fulminantă și de complicații obstetricale, cum ar fi eclampsia și hemoragia, (32) care sunt asociate cu o mare mortalitate infantilă perinatală.

DISCUȚII

Severitatea hepatitei virale E autohtone și prevalența crescută a infecției cu virusul hepatitei E în diferite populații din întreaga lume necesită măsuri sporite de prevenire (32). Deși au fost efectuate multe studii vizând prevalența infecției în numeroase țări în ultimul deceniu, mai există lacune în acest domeniu care trebuie să fie soluționate. Eliminarea HVE necesită o abordare în cadrul conceptului „o singură sănătate”, prin care să se elucideze relațiile dintre animale, hrană, infecția umană și mediul înconjurător, cu identificare măsurilor optime de control (33). Cercetările trebuie să se concentreze asupra factorilor care ar putea explica variația dinamicii infecției în cadrul populațiilor de suine, transmiterea HVE între porcii din ferme și în întreaga rețea de producție a cărnii (34). Expunerea la infectare cu virusul hepatitei E prin intermediul produselor de sânge

poate fi ținută sub control cu ajutorul screeningului donatorilor de sânge care oferă o

perspectivă utilă și unică asupra infecțiilor cu HVE la nivel de populație (35).

CONCLUZII

1. Un rol important în prevenirea transmiterii HVE de la animale la om constă în întreprinderea unor măsuri eficiente ce țin de prepararea alimentelor și tratarea apei contaminate, precum și de eliminarea virusului hepatitei E din populațiile de suine care sunt folosite pentru producerea de alimente, mai cu seamă din coloniile de porci care sunt incluși în experimente și urmează ulterior să fie utilizați pentru xenotransplant. Acesta va fi un efort enorm, dar rezultatele au potențialul de a garanta un beneficiu economic și o îmbunătățire a sănătății publice.
2. Implementarea screeningului în unele țări europene a scos în evidență persistența virusului hepatitei E în rândul donatorilor de sânge, mai ales la donatorii permanenți și pericolul iminent de a contracta infecția de către beneficiari. Conform celor mai recente date, hepatita virală E se poate croniciza.
3. În țările dezvoltate hepatita virală E poate fi calificată ca o boală profesională, infecția fiind transmisă persoanelor care lucrează la întreprinderi de procesare a cărnii, ele constituind astfel un grup cu risc înalt de contractare a maladei.

CONFLICT DE INTERESE

Autorul nu declară conflicte de interes.

REFERINȚE

1. Hepatitis E: epidemiology and disease burden Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). Disponibil: https://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/october/1_HEV_burden_paper_final_03_Oct_14_yellow_book.pdf [Accesat 11.02.2021].
2. Aggarwal R. The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. *Geneva: World Health Organization*. 2010.
3. Hepatitis E vaccine: WHO position paper, May 2015. *Weekly epidemiological record* No. 18, 2015, 90, 185-200.2-3.
4. Wedemeyer H, Pischke S, Manns MP. Pathogenesis and treatment of hepatitis e virus infection. *Gastroenterology* 2012;142:1388-97.
5. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367:1237-44.
6. Horvatits T, Pischke S. Extrahepatic manifestations and HEV, the genotype matters. *EBioMedicine*. 2018;36:3-4. doi:10.1016/j.ebiom.2018.09.004
7. Johannes H, Benjamin O, Richie GM, Glynn W, Kathy LW, Levente K, Eik V, Ansgar W. L, et al. Hepatitis E Seroprevalence in Europa: metaanalizis. *Viruses*. 2016;8:211. doi:10.3390/v8080211
8. Tulen AD, Vennema H, van Pelt W, Franz E, Hofhuis A. A case-control study into risk factors for acute hepatitis E in the Netherlands, 2015-2017. *J Infect*. 2019;78(5):373-381. doi:10.1016/j.jinf.2019.02.001
9. Thiry D, Mauroy A, Saegerman C et al. Estimation of hepatitis E virus (HEV) pig seroprevalence using ELISA and Western blot and comparison between human and pig sequences in Belgium. *Vet Microbiol*. 2014;172:407-414.
10. De Schryver A, De Schrijver K, François G, Hambach R, van Sprundel M, Tabibi R, Colosio C, Hepatitis E virus infection: an emerging occupational risk? *Occupational Medicine*. 2015;65(8):667-672.
11. Weihong Cui, Yuan Sun, Aiqiang Xu, Rihong Gao, Lianfeng Gong, Li Zhang, Mei Jiang. Hepatitis E seroprevalence and related risk factors among sea-food processing workers: a cross-sectional survey in Shandong Province China. doi:10.1016/j.jiid.2016.05.028
12. Berto A, Martelli F, Grierson S, Banks M. Hepatitis E Virus in Pork Food Chain, United Kingdom. doi:10.3201/eid1808.111647
13. Di Bartolo I, Diez-Valcarce M, Vasickova P, et al. Hepatitis E Virus in Pork Production Chain in Czech Republic, Italy, and Spain, 2010. *Emerging Infectious Diseases*. 2012;18(8):1282-1289. doi:10.3201/eid1808.111783
14. Denner J. Hepatitis E virus (HEV)—The Future. *Viruses*. 2019;11(3):251. doi:10.3390/v11030251
15. Domanović D, Tedder R, Blümel J, et al. Hepatitis E and blood donation safety in selected European countries: a shift to screening? *Euro Surveill*. 2017;22(16):30514. doi:10.2807/1560-7917.ES.2017.22.16.30514
16. Westhölter D, Hiller J, Denzer U, Polywka S, Ayuk F, Rybczynski M, Horvatits T, et al. HEV-positive blood donations represent a relevant infection risk for immunosuppressed recipients. *J Hepatol*. 2018; 69(1): 36-42. doi:10.1016/j.jhep.2018.02.031
17. Denner J, Pischke S, Steinmann E, Blümel J, Glebe D. Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):541. doi:10.1186/s12879-019-4190-1
18. De Vos AS, Janssen MP, Zaaijer HL, Hogema BM. Cost-effectiveness of the screening of blood donations for hepatitis E virus in the Netherlands. *Transfusion*. 2017;57(2):258-66.

19. Boland F, Martinez A, Pomeroy L, O'Flaherty N. Blood Donor Screening for Hepatitis E Virus in the European Union. *Transfus Med Hemother.* 2019;46:95-103. doi:10.1159/000499121
20. Aspinall EJ, Couturier E, Faber M, Said B, Ijaz S, Tavoschi L, et al. Hepatitis E virus infection in Europe: surveillance and descriptive epidemiology of confirmed cases, 2005 to 2015. *Euro Surveill.* 2017;22(26):1-8.
21. European Association for the Study of the Liver (EASL) Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68:1256-71. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.005
22. Arce LP, Müller MF, Martinez A, et al. A Novel In-House Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Genotype 3 Hepatitis E Virus Reveals High Seroprevalence in Blood Donors in Northern Argentina. *Front Microbiol.* 2019;10:2481. doi:10.3389/fmicb.2019.02481
23. Bi H, Yang R, Wu C, Xia J. Hepatitis E virus and blood transfusion safety. *Epidemiol Infect.* 2020; 148:e158. doi:10.1017/S0950268820001429
24. World Health Organization. (2010). The global prevalence of hepatitis E virus infection and susceptibility: a systematic review. World Health Organization. Disponibil: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/70513> [Accesat 11.02.2021].
25. Shalimar, Acharya SK. Hepatitis e and acute liver failure in pregnancy. *J Clin Exp Hepatol.* 2013;3:213-4.
26. Devi SG, Kumar A, Kar P, Husain SA, Sharma S. Association of pregnancy outcome with cytokine gene polymorphisms in HEV infection during pregnancy. *J Med Virol.* 2014;86(8):1366-76.
27. Navaneethan U, Al Mohajer M, Shata MT. Hepatitis E and pregnancy: understanding the pathogenesis. *Liver Int.* 2008;28(9):1190-9.
28. Chaudhry SA, Verma N, Koren G. Hepatitis E infection during pregnancy. *Can Fam Physician.* 2015;61(7):607-608.
29. Bose PD, Das BC, Hazam RK, Kumar A, Medhi S, Kar P. Evidence of extrahepatic replication of hepatitis E virus in human placenta. *J Gen Virol.* 2014;95:1266-1271.
30. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses.* 2016;8(8):212. doi:10.3390/v8080212
31. Velosa M, Figueiredo A, Glória H, Morbey A, Mateus E, et al. Fulminant hepatitis E in a pregnant woman. 2012. doi:10.1016/j.jpg.2013.04.005
32. Teshale EH, Hu DJ. Hepatitis E: Epidemiology and prevention. *World J Hepatol.* 2011;3(12):285-291. doi:10.4254/wjh.v3.i12.285
33. World Health Organisation (WHO) One health. September 2017. Disponibil: <https://www.who.int/features/qa/onehealth/en/> [Accesat 11.02.2021].
34. Morgane Salines, Mathieu Andraud and Nicolas Rose. From the epidemiology of hepatitis E virus (HEV) within the swine reservoir to public health risk mitigation strategies: a comprehensive review. 2017. doi:10.1186/s13567-017-0436-3.
35. Heli Harvala, Patricia E Hewitt, Claire Reynolds, Callum Pearson, Becky Haywood, Kate I Tettmar, Ines Ushiro-Lumb et. all., Hepatitis E virus in blood donors in England, 2016 to 2017: from selective to universal screening. 2019. doi:org/10.2807/1560-917.ES.2019.24.10.1800386.

Date of receipt of the manuscript: 08/02/2021

Date of acceptance for publication: 17/03/2021

Veaceslav GUȚU, ORCID ID: 0000-0003-0927-3200, SCOPUS Author ID: 57210358425



EPIDEMIOLOGIA *CLOSTRIDIODES DIFFICILE* - ARTICOL DE SINTEZĂ NARATIVĂ

Diana SPĂȚARU, Angela PARASCHIV, Ion BERDEU

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Diana Spătaru, e-mail: diana.spataru@usmf.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.02

CZU: 616.34-022.7:579.852.13]-036.22

Keywords: *Clostridium difficile*, epidemiology of *Clostridium difficile*, *Clostridium difficile* surveillance.

A NARRATIVE SYNTHESIS ON THE EPIDEMIOLOGY OF *CLOSTRIDIODES DIFFICILE*

Introduction. *Clostridium difficile* has been identified as the leading cause of antibiotic therapy-associated diarrhea and colitis, which has evolved from sporadic complications of antimicrobial therapy to severe, sometimes fatal events that have eventually become an endemic life-threatening issue among hospitalized and immunosuppressed patients worldwide.

Material and methods. The analysis of the relevant bibliographic sources retrieved from the PubMed, Google Scholar, and other platforms was carried out. All the articles related to these research objectives were selected, followed by exclusion of articles focused on clinics and diagnosis. The study included 43 content-based relevant articles. This present article reveals the evolving epidemiology of *C. difficile* infection (CDI).

Results. *Clostridium difficile* is a sporulated bacterium responsible for infectious diarrhea and pseudomembranous colitis, showing high morbidity and mortality rates among patients, especially in high-risk groups. *C. difficile* mainly affects hospitalized people over 65 years old, who have been exposed earlier to antibiotics. The risk factors for *C. difficile* in these individuals include depletion of the protective intestinal flora by antibiotics and a low immune response to *C. difficile* due to both the advanced age and medical comorbidities. The major outbreaks commonly occur in health care, as well as in long-term care institutions. However, CDI is not supervised in the Republic of Moldova.

Conclusions. A system for reporting and monitoring of *C. difficile* infection needs to be implemented in order to promptly and efficiently manage hospital outbreaks.

Cuvinte cheie: *Clostridioides difficile*, epidemiologia *Clostridioides difficile*, supravegherea *Clostridioides difficile*.

Introducere. *Clostridioides difficile* este agentul cauzal principal al diareei și al colitei asociate cu antibioticoterapia, care a evoluat de la complicații sporadice ale terapiei antimicrobiene la evenimente severe, uneori letale, care au devenit o amenințare endemică atât pentru sănătatea pacienților spitalizați, cât și a celor imunosupresați la nivel mondial.

Material și metode. A fost analizată sursa bibliografică existentă pe platforma PubMed și Google Scholar. Au fost selectate articole care au tangență cu obiectivele respectivei cercetări, iar după excluderea articolelor concentrate pe clinică și diagnostic, în studiu au fost reflectate 43 de articole relevante temei propuse spre cercetare. În acest articol se tratează problema epidemiologiei în evoluție a infecției cu *C. difficile* (ICD).

Rezultate. *Clostridioides difficile* este o bacterie sporulată, responsabilă de diareea infecțioasă și de colita pseudomembranoasă, cu o morbiditate și o mortalitate înaltă, în special la pacienții din grupul de risc. *C. difficile* afectează în special persoanele cu vârstă de peste 65 de ani, spitalizate, cu expunere recentă la antibiotice. Factorii de risc pentru infecția cu *C. difficile* îi constituie epuizarea florei intestinale protectoare la antibiotice și răspunsul imun diminuat din cauza vârstei și a comorbidităților medicale. De obicei, focarele importante apar în cadrul instituțiilor medico-sanitare, dar și a celor de îngrijire pe termen lung. Dar, e de menționat faptul că, la moment, ICD nu este supravegheată în R. Moldova.

Concluzii. Un sistem de raportare și de supraveghere a infecției cu *C. difficile* este necesar a fi implementat, pentru a putea gestiona prompt și eficient focarele intraspitalicești.

INTRODUCERE

Clostridioides difficile (*C. difficile*) este o bacterie anaerobă sporulată, din grupul de microorganisme Gram-pozitive, care produce toxine, responsabilă de diarea infecțioasă și de colita pseudomembranoasă, cu morbiditate și mortalitate semnificativă (1 - 4). Modul de transmitere a agentului infecțios este fecal-oral, iar agentul patogen este pe larg răspândit în mediul extern (4). Rezervoarele potențiale pentru *C. difficile* sunt purtătorii asimptomatici (3), pacienții infectați, mediul contaminat și tractul intestinal al animalelor (canine, feline, porcine, păsări). Aproximativ 5% dintre adulți și 15-70% dintre sugari sunt colonizați de *C. difficile*, prevalența colonizării fiind mult mai mare la pacienții spitalizați sau la beneficiarii instituțiilor de îngrijire pe termen lung. De la descoperirea sa în anul 1935, până în anii '70 ai secolului trecut, a fost considerat ca un microorganism rar întâlnit, dar care este prezent în microbiota intestinală normală. Însă, odată cu introducerea antibioticelor a crescut și rolul *C. difficile*, în patogeneza maladiilor intestinului gros. Astfel, la sfârșitul secolului al XX-lea, incidența infecției cu *Clostridium difficile* (ICD) a crescut semnificativ. Principalii factori de virulență ai *C. difficile* sunt toxinele clostridiene cu greutate moleculară mare: toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB) (4, 5). În prezent, CDI a devenit una dintre cele mai semnificative infecții nosocomiale, care afectează toate departamentele instituțiilor medico-sanitare (5, 6). În ultimele decenii infecția cu *C. difficile* a apărut ca o amenințare pentru sănătatea publică la nivel mondial (7), devenind una dintre cele mai frecvente infecții dobândite în spital (1). Recunoașterea precoce a *C. difficile* este necesară pentru implementarea practicilor adecvate de control al infecției în cadrul instituțiilor medico-sanitare (8). *Ipoteza studiului*: Infecția cu *C. difficile* reprezintă un risc pentru pacienții spitalizați supuși antibioticoterapiei, iar măsurile de supraveghere și control sunt indispensabile.

MATERIAL ȘI METODE

Această cercetare abordează epidemiologia *Clostridium difficile*, pentru studiul dat a fost realizată analiză sistematică a literaturii științifice de pe internet, atât pentru cercetări originale, cât și pentru articole de recenzie, în bazele de date biomedicale, prin intermediul PubMed și Google Scholar, publicate în limba engleză și română. În baza cuvintelor cheie „epidemiology of *Clostridium*

difficile”, „*Clostridium difficile* infection”, „surveillance of *Clostridium difficile*”, „surveillance of nosocomial *Clostridium difficile*” au fost selectate 43 de articole relevante temei de cercetare propuse, publicate într-o pondere de 75% în ultimii 5 ani, exceptând studiile clinice și de diagnostic. În baza datelor din aceste articole au fost formulate concluziile din articolul dat.

REZULTATE

Clostridioides difficile provoacă colita infecțioasă severă, care este o cauză a morbidității și a mortalității ridicate. *C. difficile* este un agent patogen frecvent întâlnit în America de Nord (9) și în Europa, de zeci de ani, dar în ultimii ani fiind semnalată identificarea acesteia și în Asia. Recunoașterea precoce a *C. difficile* este necesară pentru implementarea practicilor adecvate de control al infecției (3).

În pofida faptului că în țările dezvoltate economic se acordă o atenție deosebită *C. difficile*, acesta rămâne un agent patogen echivoc. Tehnologia secvențierii genetice a permis analiza genomului *C. difficile*, oferind acces la informații ce țin de factori precum virulența, evoluția și legătura genetică în cadrul grupurilor *C. difficile* (7).

Există atât tulpini toxigene, cât și netoxigene, dar numai formele toxigene produc boli la om. Principalii factori de virulență ai *C. difficile* sunt toxinele clostridiene, cu greutate moleculară mare: toxina A (TcdA) și toxina B (TcdB) (2, 10, 11, 12). Microorganismul se transmite sub formă de spori, care sunt rezistenți la căldură, acizi și antibiotice. Sporii sunt mai abundenți în unitățile de îngrijire a sănătății, dar se găsesc în cantități mai mici în mediul extern, permițând atât transmiterea nosocomială, cât și transmiterea comunitară. Colonizarea este obstructivă de proprietățile protective ale microbiotei fecale, factorul de risc major pentru infecția cu *C. difficile* reprezentându-l slăbirea acestei rezistențe, ca rezultat al acțiunii antibioticelor (1).

În 2003, tulpina North American Pulse Field tip 1 (NAP1)/ribotipul 027 reprezenta agentul cauzal al epidemiilor cu *C. difficile* în Canada și Statele Unite. Această tulpină conține o mutație a genei inhibitoare a toxinei *C. difficile* tcdC, ducând la creșterea producției de toxine A și B (10) și producând concomitant toxină binară. Datorită acestor factori de virulență, tulpina 027 a fost asociată cu morbiditate mai mare, rate înalte de re-

curență și prezență în comunitate. Între anii 1998 și 2009, numărul spitalizărilor cu diagnosticul de infecție cu *C. difficile*, din Statele Unite, a crescut de la 25.200 până la 110.600, în perioada 2008-2009 (13). Similar cu ribotipul 027 din America de Nord, ribotipul 078 a crescut în Europa din 2005. Această tulpină se caracterizează printr-o incidență în creștere a dobândirii în comunitate, vârsta mai mică de afectare și lipsa antibioticote-rapiei precedente (4, 14).

Incidența anuală a infecției cu *C. difficile* se estimează 453.000 de cazuri în Statele Unite, 172.000 în Europa și de 18.005 în Marea Britanie, în timp ce, mai puține date sunt cunoscute despre prevalența și impactul ICD în China (15).

C. difficile reprezintă o cauză majoră a infecției asociată îngrijirilor medicale, care este frecvent identificată în țările dezvoltate (6). Modificările în schemele terapeutice cu antibiotice sunt responsabile de ratele ridicate ale mortalității asociate cu ICD, prin urmare epidemiologia și severitatea acestei infecții s-au schimbat recent (2, 4).

Pacienții cu cel mai mare risc pentru ICD includ persoanele spitalizate cu vârsta peste 65 de ani, cu expunere recentă la antibiotic (15). Factorii de risc pentru *C. difficile* la acești pacienți sunt epuizarea florei intestinale protectoare de către antibiotice și răspunsul imun diminuat la *C. difficile*, din cauza vârstei și a comorbidităților medicale (10). Alte intervenții ce sunt asociate unui risc înalt de infectare sunt clismele, tuburile nazogastrice, chirurgia gastro-intestinală și medicamentele antiperistaltice (16). Majoritatea focarelor epidemice apar în cadrul spitalului și în instituțiile de îngrijire pe termen lung (1).

Clostridioides difficile este responsabilă pentru 15-25% dintre cazurile de diaree, asociată cu antibiotice și în mare parte pentru toate cazurile de colită pseudomembranoasă, asociată cu antibiotice, ce poate produce focare importante. Astfel, infecția nosocomială cu *C. difficile* este responsabilă de prelungirea duratei spitalizării, cuprinsă între 8 și 21 de zile (16).

Infecțiile dobândite în spital sunt o problemă în creștere. Administrarea de antibiotice perturbă microbiota intestinală naturală, deschizând calea spre creșterea excesivă a bacteriilor gram-pozitive anaerobe, cum ar fi *Clostridioides difficile*, precum și producția de toxine A și B, care pot induce inflamația intestinului și diareea. Diareea asociată cu *C. difficile* variază de la ușoară la

severă și, în unele cazuri, poate necesita intervenție chirurgicală. În cazurile severe, infecția asociată îngrijirilor medicale ICD poate duce la mortalitate. În Statele Unite, aproximativ 500 000 de persoane pe an suferă de ICD, cu un număr estimat de morți de 793 de persoane în 1999, 7483 în 2008 și de 7285 în 2009 (17).

În ultimul deceniu, *C. difficile* a exercitat o presiune tot mai mare asupra sistemului de sănătate, încât rata infecției asociate asistenței medicale variază de la 73% la 80% în Statele Unite, Canada și în Europa (17). Un obiectiv cheie ar trebui să fie reducerea incidenței ICD iar, în acest scop, numeroase analize științifice au evaluat măsurile potențiale de prevenire.

Cazurile de „ICD asociate asistenței medicale” (HA CDI) au debutul simptomelor în ziua a treia sau mai târziu, după internarea în spital, sau în prima zi după transferul într-o unitate de asistență medicală, or apar în decurs de 4 săptămâni de la externarea dintr-o instituție medicală (18).

Tabloul clinic este divers și variază de la statutul de purtător asimptomatic, până la diferite grade de diaree, inclusiv până la cea mai severă colită care pune viața în pericol. Diagnosticul se bazează pe detectarea directă a toxinelor *C. difficile* în fecale. Antibioticele de elecție în tratamentul *C. difficile* sunt vancomicina, fidaxomicina și metronidazolul. O terapie promițătoare este transplantul de fecale, în special pentru infecțiile recurente (3, 5, 12, 19, 20). Ratele ridicate de recurență, apariția ribotipurilor PCR epidemice (RT) și introducerea fidaxomicinei în Europa din anul 2011, necesită supravegherea rezistenței antimicrobiene și a epidemiologiei ICD. Sensibilitatea la fidaxomicină, inclusiv pentru RT027, a fost menținută după introducerea acesteia în terapie (20).

Chiar și după recuperarea după infecția inițială, pacienții rămân expuși riscului de recurență sau reinfecție cu o nouă tulpină de *C. difficile*. Unele studii farmacoepidemiologice au sugerat un risc crescut, asociat cu utilizarea de inhibitori ai pompei de protoni și cu efectul protector al statinelor. Anumite ribotipuri de *C. difficile*, inclusiv BI/NAP1/027, 106 și 018, sunt asociate cu rezistență crescută la antibiotice și potențial de morbiditate și mortalitate mai mare. ICD rămâne o infecție cu morbiditate ridicată, în principal asociată cu asistența medicală (21).

Pacienții se pot contamina cu *C. difficile* prin contact cu suprafețele mediului spitalicesc, instru

mente comune, mâinile personalului medico-sanitar dar și prin contact cu pacienții aflați în același salon. Din moment ce există o sursă de infecție, *C. difficile* se poate răspândi rapid în mediul spitalului, unde spori pot persista perioade îndelungate de timp, până la luni de zile (16). Prin urmare, o igienă adecvată a mâinilor angajaților din domeniul sănătății, prin spălarea cu apă și săpun (care vor îndepărta spori) dar și izolarea pacienților cu diaree acută, pot limita răspândirea microorganismului în cadrul spitalului. Cele mai multe eforturi, însă, s-au concentrat pe terapiile pacienților pentru prevenirea bolilor simptomatice (19).

Antibioticele cel mai frecvent identificate ca factori declanșatori au fost preparatele antimicrobiene cu spectru larg, care au un mare impact asupra florei intestinale normale, în special cele administrate pe cale orală. Acestea includ peniciline, peniciline asociate cu un inhibitor al β -lactamazei, cefalosporine și clindamicină. O combinație de antibiotice sau durata lungă a terapiei cresc riscul de a dezvolta boala (16, 17).

Pentru a asigura identificarea timpurie a ICD și aplicarea promptă a tratamentului, trebuie aplicate tehnici de diagnostic adecvate. Astfel, cele care au prezentate în detaliu tehnici ale diagnosticului ICD, sunt cele care se concentrează, în principal, pe limitele și provocările diagnosticului molecular (2).

O soluție ar fi vaccinurile noi contra *C. difficile*, bazate pe toxine A și B inactivate, care sunt în curs de dezvoltare și care au demonstrat, în studiile clinice timpurii, că diminuează efectele *C. difficile*, prin îmbunătățirea răspunsului antitoxinei A și B (4, 22, 23, 24).

Un studiu, realizat într-un spital universitar, a descris un focar al unui nou tip de *C. difficile* ST295. Utilizând secvențierea genetică a fost îmbunătățită furnizarea de informație epidemiologică și a ajutat la identificarea și neutralizarea focarului, stabilindu-se că un hotel pentru tineri se afla, probabil, la originea transmiterii în comunitate a *C. difficile* (25), deși anumite cercetări nu susțin ipoteza unei creșteri a incidenței ICD severe, asociată comunității (26).

După impactul masiv al pandemiei Covid-19, se observă un spectru clinic larg de complicații tardive asociate cu COVID-19, inclusiv infecția cu *Clostridium difficile*. Factorii de risc semnificativi, asociați pacienților pentru infecția cu *C. difficile*,

sunt expunerea la antibiotice, vârsta înaintată și spitalizarea. Recomandările terapeutice inițiale din multe țări au inclus administrarea de antibiotice cu spectru larg la toți pacienții cu pneumonie bilaterală, asociată cu SARS-CoV-2. Pacienții dezvoltă complicații grave cu *C. difficile* datorită utilizării antibioticelor cu spectru larg. Apariția simptomelor digestive tardive la pacienții diagnosticați și tratați pentru COVID-19 ar trebui să alerteze clinicienii, cu privire la posibilitatea apariției infecției cu *C. difficile*. Criteriile actualizate pentru colita severă și infecția severă cu *C. difficile* ar trebui luate în considerare, pentru asigurarea unui tratament eficient și timpuriu al complicației (27). Astfel, s-a semnalat dobândirea intraspitalicească a infecției cu *C. difficile*, la pacienții cu Covid-19, în special după administrarea excesivă de antibiotice (28, 29). Un alt studiu, care a analizat 113 pacienți decedați, dintr-o cohortă de 799 pacienți cu COVID-19, arată că acestora le fusese administrată o terapie empirică antibacteriană cu moxifloxacină, cefoperazonă sau azitromicină (28), antibiotice puternic asociate infecției cu *C. difficile* (30).

Din măsurile eficiente destinate reducerii incidenței infecției cu *C. difficile* și infecțiilor încruciate fac parte: diagnosticul precoce și rapid (2), tratament adecvat, punerea în aplicare a precauțiilor enterice pentru pacienții simptomatici, consolidarea spălării mâinilor, dezinfectarea zilnică a mediului și o politică restrictivă privind administrarea antibioticelor. *C. difficile* este o cauză frecventă a diareei infecțioase și, prin urmare, ar trebui investigați sistematic pacienții cu diaree nosocomială (16, 17).

Evident, igiena mâinilor este piatra de temelie a controlului infecțiilor, iar promovarea igienei mâinilor este indispensabilă în prevenirea infecției intraspitalicești cu *C. difficile* (31, 32). Studiile au arătat că, respectarea igienei mâinilor a redus ratele de infectare cu *C. difficile* (33). Cercetări realizate în contextul măsurilor de precauție au dovedit că respectarea utilizării mănușilor a fost de 85,4%, iar respectarea spălării mâinilor după îngrijirea pacienților cu ICD a fost de doar 14,2%, o cauză fiind și accesul scăzut la apa de uz curent (chiuvete), care este asociată cu scăderea conformării de spălare regulată a mâinilor (34).

Epidemiologia bolii asociate cu *C. difficile* se schimbă, iar înțelegerea amplitudinii și a motivelor acestei schimbări este în prezent îngreunată de lipsa metodelor standardizate de supraveghere

de orientare care oferă recomandări, pentru (35). În Uniunea Europeană există un document prevenirea ICD în mediile de îngrijire acută, celor responsabili pentru programele instituționale de prevenire și de control al infecțiilor (36).

Un studiu Closer pe o perioadă de 5 ani (2011-2016) a identificat și a monitorizat susceptibilitatea longitudinală antimicrobiană a izolatelor clinice de *C. difficile*, pentru a stabili o bază de date cuprinzătoare a susceptivității, pentru supravegherea continuă și furnizarea de date cu privire la distribuția geografică a tipurilor de tulpini clinice de *C. difficile* în Europa (20).

Analizele univariate, asupra incidenței ICD în 182 spitale din cinci țări (Franța, Germania, Italia, Spania și Marea Britanie), în spitale primare, spitale mici și spitale care utilizează metode care nu detectează toxina (NO-TOXIN), au identificat cele mai ridicate rate ale ICD în Italia (în medie 11,8/10 000 pacient-pat-zile/spital/lună) (37).

În prezent, în SUA, se recomandă ca unitățile de asistență medicală să efectueze supravegherea activă a ICD, unde multe state sunt obligate să raporteze ratele ICD asociate asistenței medicale (35, 38).

Un studiu a prevalenței de moment a infecțiilor asociate asistenței medicale și consumul antimicrobiene în spitalele din Republica Moldova a constatat că nu se efectuează testarea materiilor fecale pentru determinarea ICD, astfel, lipsesc datele oficiale cu referire la incidența morbidității acestei infecții (8).

După recunoașterea focarelor europene de infecții cu *C. difficile*, asociate cu apariția ribotipului PCR 027/NAP1 în 2005, supravegherea *C. difficile* la nivel de țară a fost încurajată de Centrul European de Prevenire și Control al Bolilor. Este subliniată necesitatea supravegherii naționale și europene pentru a controla *C. difficile*. Cu toate acestea, s-a constatat că țările europene au o capacitate limitată pentru stabilirea diagnosticului, în special în ceea ce privește utilizarea metodelor optime standard și absența protocoalelor de supraveghere (39).

Începând cu anul 2011, 14 țări europene au implementat supravegherea națională a *C. difficile*, după diverse metodologii (40). Cu toate acestea, *C. difficile* rămâne a fi o boală, în general, slab controlată în Europa. În 2017, 20 de țări europene aveau un sistem național de supraveghere a *C.*

difficile, iar 21 de țări au participat la supravegherea coordonată de ECDC a ICD. Din 2014, numărul centrelor cu capacitate de identificare a *C. difficile* a crescut până la 35 de laboratoare centrale sau de referință, în 26 de țări europene (18).

DISCUȚII

Infecția cu *Clostridium difficile* este o boală importantă asociată asistenței medicale la nivel mondial, care apare în special după terapia antimicrobiană (17, 19, 20, 30, 38, 41). Antibioticele, administrate pentru a trata o serie de infecții, pot favoriza colonizarea cu *C. difficile* a tractului gastro-intestinal și, prin urmare, și apariția ICD. O creștere a izolatelor clinice multirezistente și susceptibilitatea redusă a acestora la antibioticele cel mai frecvent utilizate, au făcut ca tratamentul infecției cu *C. difficile* să fie mult mai complex, permițând persistența acestui microorganism în mediul intestinal (6).

Mediul spitalicesc și pacienții supuși tratamentului cu antibiotice reprezintă un ecosistem discret, în care persistă *C. difficile* și unde se dezvoltă tulpinile virulente. Creșterea continuă a infecției cu *C. difficile* la nivel mondial a fost însoțită de apariția rapidă și răspândirea transcontinentală a noilor tulpini, extrem de virulente, denumite ribotipurile PCR 017, 027 și 078. Pacienții infectați cu aceste tulpini prezintă adesea diaree severă, episoade recurente și o rată a mortalității mult mai înaltă (42).

Evoluția rapidă a rezistenței la antibiotice și efectele ulterioare asupra prevenirii și tratamentului infecțiilor cu *C. difficile* sunt motive de îngrijorare pentru sănătatea publică în întreaga lume, încât în ultimii ani, *C. difficile* a devenit tot mai greu de tratat (17).

Principalii factori de risc, recunoscuți pe scară largă pentru *C. difficile*, includ vârsta înaintată (≥ 65 de ani), expunerea la antibiotice, durata prelungită a spitalizării, comorbidități precum boala cronică renală, boala inflamatorie intestinală, imunodeficiența și imunosupresia (15, 16, 17), ceea ce impune o vigilență sporită pentru acest grup populațional de pacienți, la care ratele de morbiditate și mortalitate sunt semnificative (3, 4, 14, 43). Însă, e de menționat faptul că, în spitalele din Republica Moldova nu se efectuează teste din materii fecale pentru determinarea infecțiilor cu *C. difficile* (8).

CONCLUZII

1. *C. difficile* este un agent patogen responsabil pentru colita infecțioasă severă, care duce la morbiditate și mortalitate alarmante la nivel mondial.
2. Utilizarea abuzivă a antibioticelor reprezintă un important factor declanșator al infecției cu *C. difficile*, în special peniciline, penicilinele asociate cu un inhibitor al β -lactamazei, cefalosporinele și clindamicina.
3. Recunoașterea promptă a acestui agent patogen va sprijini dezvoltarea practicilor de control al infecțiilor, pentru a contracara propagarea *C. difficile*.
4. Lipsa datelor de supraveghere în Republica Moldova susține necesitatea unei conștientizări clinice și de laborator a acestei infecții, reflecții sporite asupra problemei fiind sugerate atât de literatura de specialitate, cât și de rezultatele supravegherii *C. difficile* în alte țări.

CONFLICT DE INTERESE

Nimic de declarat.

REFERINȚE

1. Leffler DA, Lamont JT. Clostridium difficile Infection. *N Engl J Med*. 2015;372(16):1539-48. Disponibil: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1403772> [Accesat 31 ianuarie 2021].
2. Alyousef AA. Clostridium difficile: Epidemiology, Pathogenicity, and an Update on the Limitations of and Challenges in Its Diagnosis. *J AOAC Int*. 2018;101(4):1119-26. Disponibil: <https://academic.oup.com/jaoac/article/101/4/1119-1126/5654010> [Accesat 19 ianuarie 2021].
3. Curry SR. Clostridium difficile. In: Saunders WB. *Clinics in Laboratory Medicine*. Vol. 37, 2017.
4. Burke KE, Lamont JT. *Clostridium difficile infection: A worldwide disease*. Gut Liver. Vol. 8, 2014. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24516694/> [Accesat 31 ianuarie 2021].
5. Czepiel J, Drózd M, Pituch H, Kuijper EJ, Perucki W, Mielimonka A, et al. Clostridium difficile infection: review. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. Springer Verlag; 2019. doi:10.1007/s10096-019-03539-6
6. Vuotto C, Donelli G, Buckley A, Chilton C. Clostridium difficile biofilm. In: *Advances in Experimental Medicine and Biology*. Springer New York LLC; 2018. Disponibil: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-319-72799-8_7 [Accesat 19 ianuarie 2021].
7. Elliott B, Androga GO, Knight DR, Riley T V. Clostridium difficile infection: Evolution, phylogeny and molecular epidemiology. *Infection, Genetics and Evolution*. Elsevier B.V.; 2017. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28012982/> [Accesat 19 ianuarie 2021].
8. Busuioc E, Caterinciu N, Furtuna N, Rata V, Surdu S. Pilotarea studiului de prevalență de moment a infecțiilor asociate asistenței medicale și consumul antimicrobienele în spitalele din Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2019;4(82):299-303.
9. Guh AY, Mu Y, Winston LG, Johnston H, Olson D, Farley MM, et al. Trends in U.S. Burden of Clostridioides difficile Infection and Outcomes. *N Engl J Med*. 2020;382(14):1320-30. doi:10.1056/NEJMoa1910215
10. Pothoulakis C, Lamont JT. Microbes and microbial toxins: Paradigms for microbial-mucosal interactions II. The integrated response of the intestine to Clostridium difficile toxins. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11208538/> [Accesat 19 ianuarie 2021].
11. Ooijsaar RE, van Beurden YH, Terveer EM, Goorhuis A, Bauer MP, Keller JJ, et al. Update of treatment algorithms for Clostridium difficile infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2018. doi:10.1016/j.cmi.2017.12.022
12. Smits WK, Lyras D, Lacy DB, Wilcox MH, Kuijper EJ. Clostridium difficile infection. *Nat Rev Dis Prim*. 2016;2(1):1-20. Disponibil: <https://www.nature.com/articles/nrdp201620> [Accesat 5 februarie 2021].
13. Elixhauser A, Steiner C, Gould C. *Readmissions following Hospitalizations with Clostridium difficile Infections, 2009: Statistical Brief. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs*. 2006. Disponibil: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23390660> [Accesat 20 ianuarie 2021].
14. Goorhuis A, Bakker D, Corver J, Debast SB, Harnanus C, Notermans DW, et al. Emergence of Clostridium difficile infection due to a new hypervirulent strain, polymerase chain reaction ribotype 078. *Clin Infect Dis*. 2008;47(9):1162-70. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18808358/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
15. Zhou Y, Mao L, Yu J, Lin Q, Luo Y, Zhu X, et al. Epidemiology of Clostridium difficile infection in hospitalized adults and the first isolation of C. difficile PCR ribotype 027 in central China. *BMC In*

- fect Dis.* 2019;19(1):232. Disponibil: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-019-3841-6> [Accesat 26 ianuarie 2021].
16. Barbut F, Petit JC. Epidemiology of Clostridium difficile-associated infections. *Clin Microbiol Infect.* 2001;7(8):405-10.
 17. Goldstein EJC, Johnson S, Maziade P-J, McFarland L V., Trick W, Dresser L, et al. Pathway to Prevention of Nosocomial Clostridium difficile Infection. *Clin Infect Dis.* 2015;60(suppl 2):S148-58. Disponibil: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/civ142> [Accesat 31 ianuarie 2021].
 18. Krutova M, Kinross P, Barbut F, Hajdu A, Wilcox MH, Kuijper EJ, et al. How to: Surveillance of Clostridium difficile infections. *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2018.
 19. Goldenberg JZ, Ma SSY, Saxton JD, Martzen MR, Vandvik PO, Thorlund K, et al. Probiotics for the prevention of Clostridium difficile-associated diarrhea in adults and children. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* John Wiley and Sons Ltd; 2013. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23728658/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
 20. Freeman J, Vernon J, Pilling S, Morris K, Nicolson S, Shearman S, et al. Five-year Pan-European, longitudinal surveillance of Clostridium difficile ribotype prevalence and antimicrobial resistance: the extended CloSER study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39(1):169-77. doi:10.1007/s10096-019-03708-7
 21. De Roo AC, Regenbogen SE, De Roo AC, Regenbogen SE. Clostridium difficile Infection: An Epidemiology Update. *Clin Colon Rectal Surg.* 2020;33(2):49-57. doi:10.1055/s-0040-1701229
 22. Donald RGK, Flint M, Kalyan N, Johnson E, Witko SE, Kotash C, et al. A novel approach to generate a recombinant toxoid vaccine against Clostridium difficile. *Microbiol (United Kingdom).* 2013; 159(PART7):1254-66. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23629868/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
 23. Foglia G, Shah S, Luxemburger C, Pietrobon PJF. Clostridium difficile: Development of a novel candidate vaccine. *Vaccine.* 2012. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22682287/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
 24. Leuzzi R, Spencer J, Buckley A, Brettoni C, Martinnelli M, Tulli L, et al. Protective efficacy induced by recombinant clostridium difficile toxin fragments. *Infect Immun.* 2013;81(8):2851-60. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716610/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
 25. Moloney G, Mac Aogáin M, Kelleghan M, O'Connell B, Hurley C, Montague E, et al. Possible Interplay between Hospital and Community Transmission of a Novel Clostridium Difficile Sequence Type 295 Recognized by Next-Generation Sequencing. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2016;37(6):680-4. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27074865/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
 26. Viseur N, Lambert ML, Delmée M, van Broeck J, Catry B. Nosocomial and non-nosocomial Clostridium difficile infections hospitalised patients in Belgium - compulsory surveillance data from 2008 to 2010. *Eurosurveillance.* 2011;16(43):20000. Disponibil: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/ese.16.43.20000-en> [Accesat 31 ianuarie 2021].
 27. Páramo-Zunzunegui J, Ortega-Fernández I, Calvo-Espino P, Diego-Hernández C, Ariza-Ibarra I, Otazu-Canals L, et al. Severe Clostridium difficile colitis as potential late complication associated with COVID-19. *Ann R Coll Surg Engl.* 2020;102(7):E176-9. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803988/> [Accesat 24 ianuarie 2021].
 28. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(5):475-81. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
 29. Sandhu A, Tillotson G, Polistico J, Salimnia H, Cranis M, Moshos J, et al. Clostridiodes difficile in COVID-19 Patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis.* 2020; 26(9):2272-4. doi:10.3201/eid2609.202126
 30. Brown KA, Khanafer N, Daneman N, Fisman DN. Meta-analysis of antibiotics and the risk of community-associated Clostridium difficile infection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(5):2326-32. Disponibil: <http://aac.asm.org/> [Accesat 25 ianuarie 2021].
 31. Stella SA, Stace RJ, Knepper BC, Reese SM, Keniston A, Burden M, et al. The effect of eye images and a social norms message on healthcare provider hand hygiene adherence. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2019;40(7):748-54. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31072412/> [Accesat 25 ianuarie 2021].
 32. Zhong X, Wang DL, Xiao LH, Mo LF, Wu QF, Chen YW, et al. Comparison of two electronic hand hygiene monitoring systems in promoting hand hygiene of healthcare workers in the intensive care unit. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1). Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33430792/> [Accesat 25 ianuarie 2021].
 33. Banks M, Phillips AB. Evaluating the effect of automated hand hygiene technology on compliance and C. difficile rates in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control.* 2020. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33186681/> [Accesat 24 ianuarie 2021].
 34. Deyneko A, Cordeiro F, Berlin L, Ben-David D, Perna S, Longtin Y. Impact of sink location on

- hand hygiene compliance after care of patients with *Clostridium difficile* infection: A cross-sectional study. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1). Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27184488/> [Accesat 24 ianuarie 2021].
35. McDonald LC, Coignard B, Dubberke E, Song X, Horan T, Kuty PK. Recommendations for Surveillance of *Clostridium difficile* – Associated Disease. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2007;28(2):140-5. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17265394/> [Accesat 25 ianuarie 2021].
36. Tschudin-Sutter S, Kuijper EJ, Durovic A, Vehreschild MJGT, Barbut F, Eckert C, et al. Guidance document for prevention of *Clostridium difficile* infection in acute healthcare settings. *Clinical Microbiology and Infection.* Elsevier B.V.; 2018. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29505879/> [Accesat 26 ianuarie 2021].
37. Davies K, Davis G, Barbut F, Eckert C, Petrosillo N, Pisapia R, et al. Factors affecting reported *Clostridioides difficile* infection rates; the more you look the more you find, but should you believe what you see? *Anaerobe.* 2020;62:102178.
38. Kamboj M, Khosa P, Kaltsas A, Babady NE, Son C, Sepkowitz KA. Relapse Versus Reinfection: Surveillance of *Clostridium difficile* Infection. *Clin Infect Dis.* 2011;53(10):1003-6. Disponibil: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cir643> [Accesat 31 ianuarie 2021].
39. van Dorp SM, Kinross P, Gastmeier P, Behnke M, Kola A, Delmée M, et al. Standardised surveillance of *Clostridium difficile* infection in European acute care hospitals: a pilot study, 2013. *Eurosurveillance.* 2016;21(29):30293. Disponibil: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2016.21.29.30293> [Accesat 31 ianuarie 2021].
40. Knetsch CW, Lawley TD, Hensgens MP, Corver J, Wilcox MW, Kuijper EJ. Current application and future perspectives of molecular typing methods to study *clostridium difficile* infections. *Eurosurveillance.* 2013;18(4). Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23369393/> [Accesat 31 ianuarie 2021].
41. Jia H, Du P, Yang H, Zhang Y, Wang J, Zhang W, et al. Nosocomial transmission of *Clostridium difficile* ribotype 027 in a Chinese hospital, 2012-2014, traced by whole genome sequencing. *BMC Genomics.* 2016;17(1).
42. Dawson LF, Valiente E, Wren BW. *Clostridium difficile*-A continually evolving and problematic pathogen. *Infection, Genetics and Evolution.* Elsevier; 2009. Disponibil: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19539054/> [Accesat 20 ianuarie 2021].
43. Mejia-Chew C, Dubberke ER. *Clostridium difficile* control measures: current and future methods for prevention. *Expert Review of Anti-Infective Therapy.* Taylor and Francis Ltd; 2018.

Date of receipt of the manuscript: 06/02/2021

Date of acceptance for publication: 15/03/2021

Diana SPĂȚARU, ORCID ID: 0000-0002-9938-3173

Angela PARASCHIV, ORCID ID: 0000-0003-0817-8316

Ion BERDEU, ORCID ID: 0000-0001-7526-7306



CHRONIC DELTA HEPATITIS: FROM DISCOVERY TO NEW TREATMENTS

Adela TURCANU, Suhaib TAHIR WANI

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy of the Republic of Moldova

Corresponding author: Suhaib Tahir Wani, e-mail: wsuhaibtahir@gmail.com

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.03

CZU: 616.36-002-022.7:578.891]-07-085

Keywords: HDV, HBV, CIRRHOSIS, HCC, IVUD (intra-venous drug users).

Introduction. Hepatitis delta virus (HDV) is a small, defective RNA virus that is related more to plant viroids than to other human pathogens.

Material and methods. Nearly 50 research articles from various sources were reviewed and a comprehensive analysis was done regarding various parameters concerning HDV. Articles published over a period of 30 years were selected based on their experimental and statistical relevance to HDV. This review gives a brief insight into epidemiology, genetics, clinical evolution and treatment of chronic hepatitis delta.

Results. Chronic hepatitis delta remains a major cause of morbidity in Eastern European countries and the Mediterranean region. At the same time, there is a resurgence of HBV and HDV infection in young people (under the age of 50) in Western Europe, as a consequence of the intra-familial and sexual mode of acquisition among immigrants from Eastern Europe, the Mediterranean region and from countries of the former Soviet Union, Africa high burdened regions of Asia and South America. Prevalence among IVUD was found to be higher especially in western european countries and other regions of low HDV prevalence. Chronic delta viral hepatitis is a dynamic, progressive process. A direct cytopathic pattern of liver tissue damage was also observed, especially in the presence of HDV genotype 3. Chronic hepatitis D is reported to progress to cirrhosis and hepatocellular cancer, and this trend is greater the higher the level of HDV viremia at the time of presentation.

Conclusions. Flaws in screening and on-time diagnosis still remain due to the insufficient research and data available. While still not classified as a carcinogen by IARC, our review ends up in support of the notion that HDV infection increases the chances and fastens the pathogenic processes leading to HCC.

Cuvinte cheie: VHD, HBV, CIRROZĂ, HCC, IVUD (consumatori de droguri intra-venoase).

HEPATITA CRONICA DELTA: DE LA DESCOPERIRE LA TRATAMENTE NOI

Introducere. Virusul hepatic delta (VHD) este un virus ARN mic, defect, care este înrudit mai mult cu virozii plantelor decât cu alți agenți patogeni umani.

Material și metode. Au fost revizuite circa 50 de articole de cercetare din diverse surse și s-a făcut o analiză cuprinzătoare privind diferiți parametri referitori la VHD. Articolele publicate pe o perioadă de 30 de ani au fost selectate pe baza relevanței lor experimentale și statistice pentru VHD. Această revizuire oferă o perspectivă succintă asupra epidemiologiei, geneticii, evoluției clinice și tratamentului Hepatitei cronice Delta.

Rezultate. Hepatita cronică Delta rămâne o cauză majoră de morbiditate în țările est-europene și în regiunea mediteraneană. În același timp, există o reapariție a infecției cu VHB și VHD la tinerii (sub 50 de ani) din Europa de Vest, ca o consecință a modului de dobândire intra-familial și sexual în rândul imigranților din Europa de Est, regiunea mediteraneană și din țările din fosta Uniune Sovietică, Africa, regiunile puternic împovărate din Asia și America de Sud. Prevalența în rândul IVUD s-a dovedit a fi mai mare, în special în țările vest-europene și în alte regiuni cu prevalență scăzută a HDV. Hepatita cronică Delta este un proces dinamic, progresiv. De asemenea, s-a observat, un model citopatic direct de țesutul hepatic afectat, în special în prezența genotipului HDV 3. Se raportează că Hepatita cronică D progresa către ciroză și cancer hepatocelular, iar această tendință este mai mare, cu cât este mai mare nivelul de viremie VHD în momentul prezentării.

Concluzii. Rămân în continuare imperfecțiuni în screening și în diagnosticarea la timp din cauza cercetărilor și datelor insuficiente disponibile. Deși încă nu este clasificat ca și cancerigen de IARC, analiza noastră ajunge să susțină ideea, că infecția cu VHD crește șansele și accelerează procesele patogene, care conduc spre HCC.

INTRODUCTION

Discovered in 1977 by RIZZETTO and co-workers, Hepatitis delta virus (HDV) is a small, defective RNA virus that is related more to plant viroid’s than to other human pathogens (1). It has several unique features. It is not a virus per se but can be described as a defective satellite virus that leads to hepatitis only in the presence of the hepatitis B virus (HBV). HDV has been isolated only from humans (2). On electron microscopy, HDV is an enveloped, spherical, approximately 36 nm particle that contains a RNA genome of about 1700 nucleotides, the smallest animal viral genome (fig. 1.) (3). Based on structural and biochemical relation of CPEB3 ribozyme to the human hepatitis delta virus (HDV) ribozymes Salehi-Ashtiani postulated that the occurrence of this ribozyme exclusively in mammals suggests that it may have evolved as recently as 200 million years ago and it arose from human transcriptome (4). HDV-like viruses were recently identified in snakes (*Boa constrictor*) designated snake HDV (sHDV) (5), birds (ducks) (6) and fish, amphibians, invertebrates (7) hence contradicting Salehi-Ashtiani postulation.

Initial studies done by Wang et al., suggested that HDV is a negative stranded virus and contains a single-stranded covalently-closed circular RNA molecule (8). HDV infection can occur simultaneously (co-infection) or as a superinfection with

HBV. At least 5% of patients with CHB are co-infected with HDV, resulting in a total of 15-20 million HDV-infected individuals worldwide. Data presented by the World Health Organization suggest that, since the 1980s, the overall number of individuals with HDV infection has gradually declined, owing to effective global vaccination programs against HBV. However, HDV-HBV co-infection still represents the most severe form of chronic viral hepatitis because of more rapid disease progression and the development of HCC (9). Clinical outcome of study by Fu et al., showed higher levels of transaminase and bilirubin compared to CHB mono-infection and an increased risk of hepatosplenomegaly along with increased fatigue and jaundice in patients with HBV-HDV co-infection (10). A retrospective, longitudinal study by Butti et al., Long-term changes in the frequency and outcome of hepatitis delta virus (HDV) infection suggested a decline in the circulation of HDV that has resulted in a decrease in acute HDV patients. Chronic HDV appears to be a long-lasting infection with a relatively high propensity to evolve to cirrhosis and slow progression to major liver-related complications, which were more common during the outbreak of the infection (11). Moreover, during the first period of the study, a high percentage of patients with acute HDV were also coinfecting with HCV and HIV, viruses that are acquired in the same manner as hepatitis B and D (11).

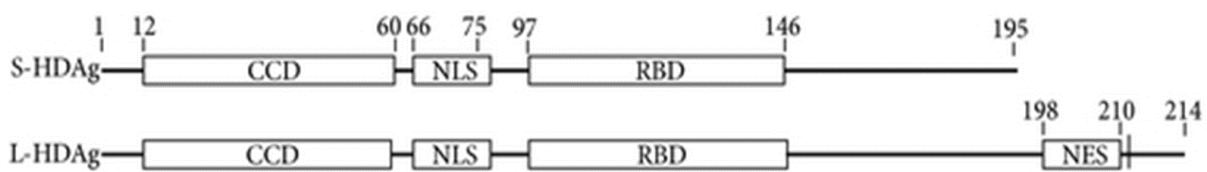


Figure 1. Structure of HDV.

MATERIAL AND METHODS

We performed a systematic review of earlier studies to analyse the prevalence, pathogenesis, distribution pattern, life cycle and evolution of HDV and new forms of treatment. We searched for articles on the said aspects on PubMed, some journals and other credible online sources like WHO website. Comprehensive analysis of around 50 articles was done and a review put forth in different sub-sections to understand the given parameters mentioned above.

RESULTS

Our search included studies carried out in different parts of the world and found a varying pattern of distribution with parts of Asia like China, Pakistan, Mongolia, Western and Central Africa, Parts of Eastern Europe and South American countries especially the parts of amazon were found to have a higher burden than countries like USA and western European nations. Although a resurgence is seen in those countries as well due to immigration from Asia, Africa, and other high burdened regi-

ons like Eastern Europe and South America. In low burdened regions it was found to be more prevalent in IVDU in conjunction with other diseases like HIV that are transmitted on same pattern. Different clads of HDV were found in different parts of the world with HDV type-3 being specific to amazon region. Chronic delta viral hepatitis is a dynamic, progressive process. A direct cytopathic pattern of liver tissue damage was also observed, especially in the presence of HDV genotype 3. Studies also pointed towards the higher propensity of causing HCC. A few new drugs are in the process of production to treat HDV meanwhile eradication of HBV through vaccination or treatment still remains the viable option for preventing HDV infection and its complications. While still not classified as a carcinogen by IARC, our review supports the notion that HDV infection increases the chances and fastens the pathogenic processes leading to HCC.

DISCUSSIONS

Epidemiology

The latest data on the prevalence of chronic delta viral infection indicate approximately 15-20 million people are chronically infected with HDV. Although, recent data provide evidence for a much larger number of people living with HDV. Chen et al suggest that over 60 million people worldwide may be infected with HDV (fig. 1). The authors analysed 182 studies from 61 countries and regions and showed that the overall prevalence of chronic HDV infection was 0.98%. The prevalence of HDV in HBsAg carriers reached 10.6%, which is twice as high as previous estimates. Although several methodological issues have been raised regarding this otherwise well-conducted study, it clearly shows that the number of patients infected with HDV is probably much higher than previous estimates (12). HDV sero-prevalence was also found to be highest in the HBsAg positive IVDU group, followed by the HBsAg HRSB and least in mixed population without any of the two risk factors, further affirmed by a study carried out in Hong Kong concluding that in IVDU who were HBsAg positive, carriage of HDV was almost universal, compared with low rates in non-drug users (13). Prevalence rates vary widely, with higher rates, noted in Africa, South America, Mongolia. Retrospective studies have found that HDV infection is more common in men than women, drug users, men who have sex with men, people living with HIV or HCV and patients with risky sexual

behaviour (more sexual partners). Migration and sexual transmission have recently been established as significant risk factors for the acquisition of HDV infection. According to WHO several geographical hot spots of high prevalence of HDV infection: in Mongolia, the Republic of Moldova, and countries in Western and Middle Africa have been identified. Being a co or superinfection with hepatitis B its burden is high in hepatitis B endemic regions with an exception of Vietnam where prevalence of HDV was just 1.3% in the HBsAg-positive group (9, 14).

In the Republic of Moldova, the morbidity index due to acute viral hepatitis B decreased from 25.46 to 100,000 population in 1997 to 0.99 in 2015; by viral hepatitis D (HVD) – from 1.89 to 0.1 in 2015, but the mentioned indices exceed the indices of European countries: Austria – 0.7 cases per 100,000 population, France – 0.2, Germany – 0.7, Hungary – 0.6, Romania – 1.6; for acute viral hepatitis C: Austria – 1.6 cases per 100,000 population, Hungary – 0.4, Greece – 0.1, Lithuania – 1.3, Estonia – 1.7, Romania – 0.4. At the same time, in the multiannual dynamics there is a slow increase of morbidity due to chronic hepatitis and liver cirrhosis of viral origin: from $35.98 \pm 0.23\%$ (year 2000) to $49.68 \pm 0.19\%$ (year 2011) for chronic hepatitis and from $22.27 \pm 0.26\%$ in 2000 to $44.34 \pm 0.72\%$ in 2011 for cirrhosis of the liver (15).

Replication and Pathogenesis

Entry of HBV and HBD viruses into the host cell represent the initial phase of infection and follows a stepwise process. Being entirely dependent on the HBV virus for its final assembly HDV shares the same envelope protein as HBV virus that encodes 3 types of envelope proteins named according to their sizes as L (LARGE), M (MEDIUM) and S (SMALL). L, M and S, exist with and without carbohydrate modifications. The L protein undergoes an essential myristylation of a glycine residue penultimate to the N-TERMINUS. S is a common c-terminal domain while additional N-terminal sequences in M are referred to as preS2. L compared to m has additional N-terminal sequences known as preS1 (16). Credible evidence demonstrates the key role played by L-proteins both in attachment and infectivity of the HBV, however, the role of M-proteins and in particular the preS2 domain remains a topic conflict (17). Although preS2's activator function on PKC/c-

RaF-1/MAP2-Kinase signaling cascade exerts a tumor-promotor-like function and eventually development of HCC (18). Yan et al. using near zero distance photo-cross-linking and tandem affinity purification, showed that preS1 interacts with sodium taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) (19).

NTCP belongs to a family of solute carrier proteins SLC10. NTCP is one of the bile salt transporters located in enterohepatic circulation of bile salts and is important for coping with changes in hepatic bile salt load and is expressed mainly in liver (20). In order to attach the hepatocytes, the L-protein rich HBV particles bind to heparin sulphate as demonstrated by Schulze et al, and marks the beginning of multi-step entry process of HBV virus that cannot be achieved via alternate routes (21).

Eight major clades of Hepatitis D virus have been identified (22). Systematic review by Heidar et al. highlighted global distribution of Hepatitis D genotypes. HDV I had a global distribution, HDV II is found mainly in East Asian countries like China, Taiwan, Japan. HDV III circulation was found exclusively in South American countries like PERU, Venezuela and Brazil. African HDV was found mostly in West African countries like Nigeria, Sierra Leone and Liberia. Gabon and U.K. showed high prevalence of HDV 5, 6, 7 and 8 while Nigeria and Australia showed moderate prevalence (23).

Several ORFs are included in genetic organization of HDV-genome. Those ORFs include ORF1, ORF2, ORF6, ORF7 and ORF5. All HDV ORFs greater than 300 nucleotides beginning with an ATG are aligned with the circular coordinates of the HDV genome. ORF5 encodes the immunogenic epitope(s) of both delta antigen polypeptides p278 and p248 which can be detected on immunoblots and in immunostaining assays of HDAg-positive liver sections and both p278 and p248 are entirely encoded by ORF5 (24). The mechanism of HDV RNA-genome replication and sub genomic m-RNA transcription is still unclear. However, like some plant viroid's HDV RNA exploits the host DNA-dependent-RNA-polymerase for replication. Delivery of the viral RNA to the nucleus (where RNA replication takes place), is most likely reliant on the combined RNA-binding and nuclear localizing abilities of the HDAg present as part of the infecting ribonucleoprotein complex (25). HDAGs upregulate the expression of a nucleolar phosphoprotein

called B23 that has functional importance in nuclear transport, cellular proliferation and ribosome biogenesis. In addition to these functions, it forms complexes with both HDAGs especially the smaller unit and regulates the replication process (26). HDV RNA replication is thought to be similar to viroid replication in plants via double rolling model proposed by Branch and Robertson 1984 which suggests that the circular genomic HDV RNA serves as a template for the antigenomic strand and as the synthesis proceeds, the antigenomic HDV RNA monomers are cleaved from the growing transcript by the action of ribozyme intrinsic to both HDV RNA polarities and the resulting RNA species are ligated into circular form that was initially thought to be self-ligation based on Sharmeen et al. self-ligation experiments, however, their results were contradicted in later studies by Read and Lazinski based on functional analogy of one of the mammalian ligase purified from wheat germ extract that can ligate and circularize viroid RNA and viroid's, like HDV, are circular RNAs believed to adopt an unbranched rod like structure and replicated via the rolling circle mechanism (27, 28, 29). As shown in earlier studies as well, HDAG is of myriad importance. Furthermore, despite being of primary importance for replication of HDV RNA, Harichandran et al, in their study have shown that the level of HDAG required for synthesis of mRNA necessary to form a genome RNP template functional for transcription is capped i.e. it is not required beyond a certain level (30). The role of two different forms of HDAG i.e. S-HDAG and L-HDAG vary. S-HDAG is the one that predominantly transports HDV ribonucleoprotein to the site of replication, starts and maintains replication of HDV genome, while as, L-HDAG plays the suppressor role by suppressing the function of S-HDAG, suggesting a possible self-limiting infectious mechanism although L-HDAG is not expressed until the later stage of replication. L-HDAG is also a potent activator of certain transcription promoters such as the AP-1 binding site (30-33).

Evolution of HDV

As mentioned earlier Fu et al., showed higher levels of transaminase and bilirubin compared to CHB mono-infection and an increased risk of hepatosplenomegaly along with increased fatigue and jaundice in patients with HBV-HDV co-infection (10).

Chronic HDV results in most severe form of viral hepatitis and has a high propensity to progress into cirrhosis/fibrosis, with an estimated three fold increase in progression to cirrhosis and a 2-fold increase in risk of death when compared to HBV mono-infection. Moreover Development of HCC in HDV infection remains a problem of concern since liver cancer is the second most common cause of cancer deaths as shown in a study by Ferlay et al (11, 34). HBV-HDV co-infected patients are found to be at a greater risk of HCC development yet in IARC monograph its classified as

group 3 i.e., Not classifiable as to its carcinogenicity to humans, due to lack of enough evidence (35).

Cirrhosis is considered as the pathogenic hallmark of liver injury and a premalignant condition virtually for all cases of HCC (36). Thus, evaluation of HDV's role in progression of cirrhosis becomes important. Comparative studies between HBV-HDV co-infection and HBV mono-infection have shown an overall trend favouring the viewpoint of more progressive cirrhosis and HCC incidence in case of HBV-HDV co-infection (tab. 1).

Table 1. Particularities of HDV in different country.

Place of study	Results
BELGIUM	The patients coinfecting with HBV and HDV had higher ($P < 0.05$) ALT values and more advanced liver disease (Metavir score $\geq F2$), but had less active HBV replication and lower HBV DNA titers when compared with the patients infected only with HBV (37).
GAMBIA	Consistent with previous reports, HBV-HDV-coinfecting Gambians had a highly increased risk of HCC or cirrhosis (without HCC) compared to uninfected or HBV-monoinfection people (38).
KURE, JAPAN	Among 69 cases where anti-HD was detected, eight (12%) developed liver cirrhosis (LC) and six (9%) developed hepatocellular carcinoma (HCC). However, among 1058 cases without anti-HD, there were 43 patients (4%) who developed LC and 29 (3%) who developed HCC. The prevalence of LC and HCC was significantly higher among the cases with anti-HD than those without anti-HD (39).
MAURITANIA	In Mauritania, HDV co-infection worsens liver disease, both clinically and biologically, as confirmed by the APRI and FibroMeter tests. These tests may be useful for the management of delta hepatitis, which is a major health problem in Mauritania (40).
MOLDOVA	In HDV infected patients HCC was diagnosed in patients younger than those with other types of viral hepatitis. Larger tumours were found in HDV-positive patients. Higher CLIP score and universal presence of cirrhosis was also found (41).
PAKISTAN	Children with HDV infection have more aggressive liver disease than HBV monoinfection irrespective of HBeAg status (42).
BRAZIL (AMAZON)	The clinical profile suggested greater severity of liver disease among the patients superinfected with HDV (43).

Based on the conclusions of above studies from different countries its highly likely that HDV has a tendency to aggravate or fasten cirrhosis and cause HCC in HBV-HDV co-infected patients. However, a study from TAIWAN stands as an exception being the only one to suggest that Hepatitis D virus superinfection does not accelerate the development of hepatocellular carcinoma (44).

HBV-HDV infection might show a similar clinical course as HBV monoinfection with non-specific symptoms like fatigue, nausea, and hyporexia and are accompanied by the elevation of serum alanine transaminase (ALT) and aspartate transaminase (AST) levels. Even the histological aspects of HDV infection are not different from

other forms of viral hepatitis. Increased level of ALT and AST can be associated with high degree of inflammation and fibrosis. HDV may possibly play an important and direct role in the establishment of necroinflammatory activity and fibrosis (45, 46).

Given the unusual nature of its structure that differentiates it from other virus's treatment of HDV infection is challenging due the failure of HBV-specific nucleoside analogues to suppress HBV helper function and the limitations of experimental systems in the study of the life cycle of HDV. Those limitations have prevented the development of HDV-specific drugs and vaccines. In fact, there has been little or no changes in approach to therapy of chronic HDV infection

since the 1980s. Being too small to encode the complex proteins required for independent replication it relies entirely on the replicative mechanisms of hepatocytes for its synthesis hence HDV does not provide any target for antiviral attack.

According to Mario Rizzetto “elimination of delta hepatitis, all people in the risk group must be vaccinated, as well as all people with hepatitis B who meet the criteria for treatment, and those who do not meet the standard criteria for anti-viral treatment must be properly monitored” (47).

Over the years better understanding of relevant molecular virology has led to the identification of new therapeutic candidates (tab. 2). Therapeutic

options are: i) inhibition of L-HDAg protein farnesyl permissive virion assembly, ii) blocking HBsAg entry into liver cells by inhibiting sodium taurocholate cotransport receptor, to prevent the spread of HDV to uninfected particle hepatocytes, iii) to prevent the synthesis of subviral HBsAg particles leading to reduced virion morphogenesis. However, interferon-alpha (IFN) therapy still remains the principle therapeutic option for HDV infection while pegylated IFN- α is the first-choice treatment for chronic hepatitis D, and a 1-year course should be offered to all IFN- α -naive patients, as well as to previous non-responders to standard IFN- α (48).

Table 2. New therapeutic candidates for HDV infection.

Myrcludex B	Myristoylated 47-amino acids peptide, preS1-domain derivative of L-HBsAg protein, that works by inactivating the host NTCP receptor, thus inhibiting HBV/HDV entry into the host cell (19).
REP2139	Nucleic acid polymers believed to act by inhibition of viral entry and blockade of hepatitis B virus surface antigen (HBsAg) release and secretion of subviral particles, enabling restoration of the host immune response against the virus (49).
Lonafarnib	An oral prenylation inhibitor that acts on the enzyme farnesyltransferase and inhibits virion assembly (50).
Pegylated-interferon-lambda (peg-IFN-λ)	IFN-lambda is a type III IFN with structural features, receptor characteristics and biological activities that are distinct from IFN-alpha, while sharing common interferon-stimulated gene induction pathways associated with its antiviral activity (51).

CONCLUSIONS

- 1.Despite being the smallest human pathogen, HDV remains to be a cause of concern due to limitations and challenges that arise given the insufficient data and research available. Most patients remain undiagnosed, a situation also reflected in official statistics, which have the total number of people diagnosed in Europe.
- 2.It is not known whether current testing policies and strategies succeed in testing the right people at the right time, and whether the healthcare system is able to provide comprehensive care is unknown. Consequently, a large (but undetermined) proportion of the chronically infected population enters care only after they have developed clinical symptoms. Others who remain asymptomatic undergo therapy after going through the early stages of their chronic viral infection.
- 3.While progress is being made in understanding of the life processes of HDV, studies discussed above are highly suggestive of HDV's role in altering the course of HBV infection, aggravating cirrhosis and eventually increasing the risk of HCC.

CONFLICT OF INTERESTS

The authors declare no conflict of interests.

REFERENCES

1. Hughes SA, Wedemeyer H, Harrison PM. Hepatitis delta virus. *Lancet*. 2011;378(9785):73-85. doi:10.1016/S0140-6736(10)61931-9
2. Yurdaydın C, Idilman R, Bozkaya H, Bozdayı AM. Natural history and treatment of chronic delta hepatitis. *J Viral Hepat*. 2010;17(11):749-56. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01353.x
3. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, Crivelli O, Trepò C, Bonino F, Verme G. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. *Gut*. 1977;18(12):997-1003. doi:10.1136/gut.18.12.997
4. Salehi-Ashtiani K, Lupták A, Litovchick A, Szostak JW. A genomewide search for ribozymes reveals an HDV-like sequence in the human CPEB3 gene.

5. Hetzel U, Szirovicza L, Smura T, Prähauser B, Vapalahti O, Kipar A, Hepojoki J. Identification of a Novel Deltavirus in Boa Constrictors. *mBio*. 2019;10(2):e00014-19. doi:10.1128/mBio.00014-19
6. Wille M, Netter HJ, Littlejohn M, Yuen L, Shi M, Eden JS, et al. A Divergent Hepatitis D-Like Agent in Birds. *Viruses*. 2018;10(12):720. doi:10.3390/v10120720
7. Chang WS, Pettersson JH, Le Lay C, Shi M, Lo N, Wille M, Eden JS, Holmes EC. Novel hepatitis D-like agents in vertebrates and invertebrates. *Virus Evol*. 2019;5(2):vez021. doi:10.1093/ve/vez021
8. Wang KS, Choo QL, Weiner AJ, Ou JH, Najarian RC, Thayer RM, et al. Structure, sequence and expression of the hepatitis delta (delta) viral genome. *Nature*. 1986;323(6088):508-14. doi:10.1038/323508a0
9. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Hepatitis D*. WHO. 2020. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [Accessed 15th January 2021].
10. Fu J, Guo D, Gao D, Huang W, Li Z, Jia B. Clinical analysis of patients suffering from chronic hepatitis B superinfected with other hepadnaviruses. *J Med Virol*. 2016;88(6):1003-9. doi:10.1002/jmv.24417
11. Buti M, Homs M, Rodriguez-Frias F, Funalleras G, Jardí R, Sauleda S, et al. Clinical outcome of acute and chronic hepatitis delta over time: a long-term follow-up study. *J Viral Hepat*. 2011;18(6):434-42. doi:10.1111/j.1365-2893.2010.01324.x
12. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, Han PC, Zhang WM, Ma JF, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2019;68(3):512-521. doi:10.1136/gutjnl-2018-316601
13. Abbas Z, Jafri W, Raza S. Hepatitis D: Scenario in the Asia-Pacific region. *World J Gastroenterol*. 2010;16(5):554-62. doi:10.3748/wjg.v16.i5.554
14. Nguyen VT, McLaws ML, Dore GJ. Highly endemic hepatitis B infection in rural Vietnam. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(12):2093-100. doi:10.1111/j.1440-1746.2007.05010.x
15. Turcanu A. *Hepatopatie cronica virala delta - de la hepatita cronica la carcinoma hepatocelular. Monografie*. Chisinau, 2018.
16. Taylor JM. Virus entry mediated by hepatitis B virus envelope proteins. *World J Gastroenterol*. 2013;19(40):6730-4. doi:10.3748/wjg.v19.i40.6730
17. Urban Stephan. *New insights into hepatitis B and hepatitis delta virus entry*. Future Virology – FUTURE VIROL. 2008.
18. Hildt E, Hofschneider PH. The PreS2 activators of the hepatitis B virus: activators of tumour promoter pathways. *Recent Results Cancer Res*. 1998;154:315-29. doi:10.1007/978-3-642-46870-4_23
19. Yan H, Zhong G, Xu G, He W, Jing Z, Gao Z, et al. Sodium taurocholate cotransporting polypeptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus. *Elife*. 2012;1:e00049. doi:10.7554/eLife.00049
20. Stieger B. The role of the sodium-taurocholate cotransporting polypeptide (NTCP) and of the bile salt export pump (BSEP) in physiology and pathophysiology of bile formation. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(201):205-59. doi:10.1007/978-3-642-14541-4_5
21. Schulze A, Gripon P, Urban S. Hepatitis B virus infection initiates with a large surface protein-dependent binding to heparan sulfate proteoglycans. *Hepatology*. 2007;46(6):1759-68. doi:10.1002/hep.21896
22. Le Gal F, Gault E, Ripault MP, Serpaggi J, Trinchet JC, Gordien E, Dény P. Eighth major clade for hepatitis delta virus. *Emerg Infect Dis*. 2006;12(9):1447-50. doi:10.3201/eid1209.060112
23. Sharafi H, Rezaee-Zavareh M S, Miri S M, Alavian S M. Global Distribution of Hepatitis D Virus Genotypes: A Systematic Review. *Hepat Mon*. 2020;20(2):e102268. doi:10.5812/hepatmon.102268
24. Weiner AJ, Choo QL, Wang KS, Govindarajan S, Redeker AG, Gerin JL, Houghton M. A single antigenomic open reading frame of the hepatitis delta virus encodes the epitope(s) of both hepatitis delta antigen polypeptides p24 delta and p27 delta. *J Virol*. 1988;62(2):594-9. doi:10.1128/JVI.62.2.594-599.1988
25. Macnaughton TB, Lai MM. HDV RNA replication: ancient relic or primer? *Curr Top Microbiol Immunol*. 2006;307:25-45. doi:10.1007/3-540-29802-9_2
26. Huang WH, Yung BY, Syu WJ, Lee YH. The nucleolar phosphoprotein B23 interacts with hepatitis delta antigens and modulates the hepatitis delta virus RNA replication. *J Biol Chem*. 2001;276(27):25166-75. doi:10.1074/jbc.M010087200
27. Branch AD, Robertson HD. A replication cycle for viroids and other small infectious RNA's. *Science*. 1984;223(4635):450-5. doi:10.1126/science.6197756
28. Sharmeen L, Kuo MY, Taylor J. Self-ligating RNA sequences on the antigenome of human hepatitis delta virus. *J Virol*. 1989;63(3):1428-30. doi:10.1128/JVI.63.3.1428-1430.1989
29. Reid CE, Lazinski DW. A host-specific function is required for ligation of a wide variety of ribozyme-processed RNAs. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(1):424-9. doi:10.1073/pnas.97.1.424
30. Harichandran K, Shen Y, Stephenson Tsoris S, Lee SC, Casey JL. Hepatitis Delta Antigen Regulates mRNA and Antigenome RNA Levels during Hepatitis Delta Virus Replication. *J Virol*. 2019;93(8):e01989-18. doi:10.1128/JVI.01989-18

31. Chao M, Hsieh SY, Taylor J. Role of two forms of hepatitis delta virus antigen: evidence for a mechanism of self-limiting genome replication. *J Virol.* 1990;64(10):5066-9. doi:10.1128/JVI.64.10.5066-5069.1990
32. Goto T, Kato N, Ono-Nita SK, Yoshida H, Otsuka M, Shiratori Y, Omata M. Large isoform of hepatitis delta antigen activates serum response factor-associated transcription. *J Biol Chem.* 2000;275(48):37311-6. doi:10.1074/jbc.M002947200
33. Li YJ, Macnaughton T, Gao L, Lai MM. RNA-templated replication of hepatitis delta virus: genomic and antigenomic RNAs associate with different nuclear bodies. *J Virol.* 2006;80(13):6478-86. doi:10.1128/JVI.02650-05
34. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359-86. doi:10.1002/ijc.29210
35. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Hepatitis D*. WHO. Available: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d> [Accessed 27th July 2020].
36. Shackel, N. A., Patel, K., McHutchison, J. Cirrhosis. *Genomic and Personalized Medicine.* 2013;935 - 954. doi:10.1016/b978-0-12-382227-7.00078-1
37. Ho E, Deltenre P, Nkuize M, Delwaide J, Colle I, Michielsen P. Belgian Association for the Study of the Liver. Coinfection of hepatitis B and hepatitis delta virus in Belgium: a multicenter BASL study. Prospective epidemiology and comparison with HBV mono-infection. *J Med Virol.* 2013;85(9):1513-7. doi:10.1002/jmv.23653
38. Mahale P, Aka P, Chen X, Pfeiffer RM, Liu P, Groover S. et al. Hepatitis D virus infection, cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia. *J Viral Hepat.* 2019;26(6):738-749. doi:10.1111/jvh.13065
39. Tamura I, Kurimura O, Koda T, Ichimura H, Katayama S, Kurimura T, Inaba Y. Risk of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in subjects with hepatitis B and delta virus infection: a study from Kure, Japan. *J Gastroenterol Hepatol.* 1993;8(5):433-6. doi:10.1111/j.1440-1746.1993.tb01543.x
40. Lunel-Fabiani F, Mansour W, Amar AO, Aye M, Le Gal F, Malick FZ, et al. Impact of hepatitis B and delta virus co-infection on liver disease in Mauritania: a cross sectional study. *J Infect.* 2013;67(5):448-57. doi:10.1016/j.jinf.2013.06.008
41. Turcanu A. Hepatocellular carcinoma in HDV infected patients from Republic of Moldova: from risk factors to survival. *Eurasian journal of clinical sciences,* 2019;2(2):11. doi:10.28942/ejcs.v2i2.64
42. Abbas Z, Soomro GB, Hassan SM, Luck NH. Clinical presentation of hepatitis D in Pakistani children. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2014;26(10):1098-103. doi:10.1097/MEG.000000000000168
43. Oliveira MS, Silva RPM, Valle SDCND, Souza RM, Figueiredo EN, Taminato M, Fram DS. Hepatitis B and Delta: clinical aspects of patients in the Brazilian Western Amazonia. *Rev Bras Enferm.* 2019;72(5):1265-1270. doi:10.1590/0034-7167-2018-0100
44. Huo TI, Wu JC, Lai CR, Lu CL, Sheng WY, Lee SD. Comparison of clinico-pathological features in hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma with or without hepatitis D virus superinfection. *J Hepatol.* 1996;25(4):439-44. doi:10.1016/s0168-8278(96)80202-9
45. Liao B, Zhang F, Lin S, He H, Liu Y, Zhang J, et al. Epidemiological, clinical and histological characteristics of HBV/HDV co-infection: a retrospective cross-sectional study in Guangdong, China. *PLoS One.* 2014;9(12):e115888. doi:10.1371/journal.pone.0115888
46. Braga WS, de Oliveira CM, de Araújo JR, Castilho Mda C, Rocha JM, Gimaque JB, Silva ML, Vasconcelos HL, Ramasawmy R, Paraná R. Chronic HDV/HBV co-infection: predictors of disease stage a case series of HDV-3 patients. *J Hepatol.* 2014;61(6):1205-11. doi:10.1016/j.jhep.2014.05.041
47. Țurcanu Adela. *Hepatopatia cronică virală Delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocellular.* Chisinau, 2018.
48. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. *EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection.* *J Hepatol.* 2017 Aug;67(2):370-398. doi:10.1016/j.jhep.2017.03.021. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427875.
49. Vaillant A. Nucleic acid polymers: Broad spectrum antiviral activity, antiviral mechanisms and optimization for the treatment of hepatitis B and hepatitis D infection. *Antiviral Res.* 2016 Sep;133:32-40. doi:10.1016/j.antiviral.2016.07.004. Epub 2016 Jul 9. PMID: 27400989.
50. Glenn JS, Marsters JC Jr, Greenberg HB. Use of a prenylation inhibitor as a novel antiviral agent. *J Virol.* 1998 Nov;72(11):9303-6. doi:10.1128/JVI.72.11.9303-9306.1998. PMID: 9765479; PMCID: PMC110351.
51. Mentha N, Clément S, Negro F, Alfaiate D. A review on hepatitis D: From virology to new therapies. *J Adv Res.* 2019;17:3-15. Published 2019 Mar 29. doi:10.1016/j.jare.2019.03.009

Date of receipt of the manuscript: 09/02/2021

Date of acceptance for publication: 11/03/2021



VACCINAREA: TRECUT, PREZENT ȘI VIITOR

Ion BERDEU, Diana SPĂȚARU, Angela PARASCHIV

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Ion Berdeu, e-mail: ion.berdeu@usmf.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.04

CZU: 614.47+615.37

Keywords: vaccination, new technologies, viral vectors.

VACCINES: PAST, PRESENT AND FUTURE

Introduction. Vaccination is now entering the third century of its practice and it is the most important medical intervention that has ever been implemented. Due to vaccines, the incidence of infectious diseases, which have killed hundreds of millions throughout the history has been dramatically reduced and made a substantial contribution to life expectancy. Recently, new technologies have emerged in the development of vaccines that are being implemented in the control of the COVID-19 pandemic. The successful immunoprophylaxis and the better understanding of the immune response mechanisms suggest that vaccination would also help in curing cancer and chronic diseases in the nearest future.

Material and methods. There were analyzed 43 scientific articles on both vaccination and its future potential.

Results. On 8 May 1980, the World Health Organization certified that smallpox had been eradicated globally. For the first time in history, the humankind defeated a disease. It was certainly the greatest medical achievement of the twentieth century. Recently, however, new technologies have emerged in the development of vaccines, based on mRNA, viral vectors and other technologies.

Conclusions. Vaccines are the most important medical achievement ever made with a great impact in eradicating and controlling emerging and re-emerging infectious diseases.

Cuvinte cheie: vaccinare, tehnologii noi, vectori virali.

Introducere. Vaccinarea intră acum în cel de-al treilea secol al utilizării sale și constituie cea mai importantă intervenție medicală care a fost implementată vreodată. Datorită vaccinurilor, s-a redus dramatic incidența bolilor infecțioase, responsabile, de-a lungul istoriei, de moartea a sute de milioane de oameni, având contribuit substanțial la creșterea speranței de viață. În ultimul timp au apărut și noi tehnologii în dezvoltarea vaccinurilor, care sunt implementate și în controlul pandemiei COVID-19. Succesele imunoprophylaxiei și conștientizarea sporită a mecanismelor sistemului imun sugerează că, în viitorul apropiat, vaccinarea ar putea, de asemenea, să combată cancerul și bolile cronice.

Material și metode. Au fost analizate 43 de articole științifice cu privire la vaccinare și la eventualul potențial al vaccinurilor.

Rezultate. La 8 mai 1980, Organizația Mondială a Sănătății a confirmat că variola a fost eradicată la nivel global. Pentru prima dată în istorie, omenirea a cucerit o boală. A fost cu siguranță cea mai mare realizare a medicinei din secolul al XX-lea. În ultimul timp însă au apărut și noi tehnologii în dezvoltarea vaccinurilor, bazate pe ARNm, vectori virali și pe alte tehnologii.

Concluzii. Vaccinurile reprezintă cea mai importantă realizare a medicinei din toate timpurile, având un impact deosebit în eradicarea și în controlul maladiilor infecțioase emergente și reemergente.

INTRODUCERE

Vaccinarea intră acum în cel de-al treilea secol al utilizării sale și este cea mai importantă intervenție medicală care a fost implementată vreodată. Studii recente raportează că, până acum, vaccinurile au prevenit peste 100 de milioane de cazuri de boală numai în Statele Unite (1) și în fiecare an acestea previn 2,5 milioane de decese în întreaga lume, ceea ce echivalează cu prevenirea a aproximativ 7.000 de decese în fiecare zi (2). În pofida vârstei, știința vaccinurilor este în prezent lideră în ceea ce privește introducerea de tehnologii inovatoare. Vaccinarea are potențialul de a deveni unul dintre cele mai importante instrumente pentru menținerea bunăstării generațiilor umane prezente și viitoare (3). Primul raport despre utilizarea imunizării pentru a proteja indivizii de o boală contagioasă provine din China, aproximativ din secolul al X-lea (4). Aici, pustulele de la persoane care au suportat o formă ușoară de variolă erau uscate și introduse în cavitatea nazală a persoanelor neinfectate sau erau inoculate prin scarificarea pielii pentru a le infecta în mod deliberat cu o formă mai puțin severă a bolii, astfel încât să le protejeze de viitoarele expuneri. Această practică, cunoscută sub numele de „variolare”, termen provenit din descrierea latină a bolii ca *varius* (care înseamnă „reperat”), a fost folosită și în Africa și a devenit din ce în ce mai populară în Europa în secolul al XVIII-lea, într-o perioadă în care variola provoca jumătate de milion de decese în fiecare an (5).

Ipoteza studiului: Vaccinarea populației a condus atât la eradicarea completă a variolei, cât și la eradicarea aproape completă și ținerea sub control a altor maladii și reprezintă un domeniu care va permite în viitor prevenirea cancerului și a maladiilor cronice.

MATERIAL ȘI METODE

Reviul literaturii. A fost realizată o analiză a surselor informaționale de pe Internet utilizând baza de date PubMed, Google, prin aplicarea următoarelor cuvinte cheie: vaccinuri, tehnologii noi, covid-19, ARNm, vectori virali. Bibliografia finală a inclus 43 de referințe.

REZULTATE

La 8 mai 1980, Organizația Mondială a Sănătății a confirmat că variola a fost eradicată la nivel global. Pentru prima dată în istorie, omenirea

cucerise o boală. A fost cu siguranță cea mai mare realizare a medicinei din secolul al XX-lea (6).

Istoria vaccinurilor confirmă faptul că ele au reprezentat intervenția medicală cu cel mai mare impact benefic asupra sănătății și longevității umane. Vaccinurile au redus dramatic incidența bolilor infecțioase, care au ucis de-a lungul timpului sute de milioane de oameni și au contribuit substanțial la creșterea speranței de viață care, în secolul trecut, în țările dezvoltate a crescut de la 47 la 80 de ani. În ultimii 30 de ani, îmbunătățirile în conștientizarea rolului pe care îl prezintă imunologia progresul tehnologic cu privire la ADN-ul recombinant, tehnologia de conjugare genomică, a permis elaborarea unor vaccinuri împotriva bolilor, care nu au putut fi obținute anterior de tehnologiile convenționale de vaccinare. În cele din urmă, tehnologiile noi, mai puternice, inclusiv adjuvanții proiectați rațional și biologia sistemelor, oferă posibilitatea unor vaccinuri noi, mai eficiente, care să permită un control mai bun al bolilor existente și să extindă beneficiile vaccinării atât în combaterea bolilor infecțioase, cât și a bolilor netransmisibile apărute recent (7, 8, 9).

Contribuțiile-cheie aduse de vaccinare includ eradicarea variolei de pe planeta noastră, eliminarea aproape completă a poliomielitei și o scădere cu peste 95% a incidenței unor boli, precum difteria, tetanosul, tusea convulsivă, rujeola, oreionul și rubeola. Mai nou, vaccinurile împotriva hepatitei A, hepatitei B, *Haemophilus influenzae* tip b și pneumococ au redus și mai mult mortalitatea cauzată de bolile infecțioase (10).

Debutul epocii de aur a vaccinurilor a fost marcat de Pasteur, Koch, Ramon și Mérieux, care au stabilit teoria germenilor și au elaborat vaccinuri bazate pe agenți patogeni vii atenuați sau inactivați și pe toxine inactivate (toxozizi). Aceste vaccinuri protejau populația împotriva rabiei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive și a tuberculozei la sugari. Ulterior epoca de aur a vaccinurilor a continuat cu inovația în tehnologiile de cultură celulară din a doua jumătate a secolului XX. „Revoluția culturii celulare” a permis obținerea de vaccinuri inactivate, eficiente pentru prevenirea poliomielitei (IPV), a hepatitei A și vaccinurilor vii atenuate împotriva poliomielitei (OPV), oreionului, rubeolei, rujeolei (MMR), rotavirusului și varicelei.

Progresele în microbiologie au condus la dezvoltarea vaccinurilor polizaharidice împotriva unor tulpini de pneumococ și de meningococ. Cu toate

acestea, vaccinurile respective nu au fost eficiente la copii. Pentru a îmbunătăți imunogenitatea, polizaharidele antigenice, care induc în primul rând un răspuns imun dependent de celulele B, au fost legate covalent de proteinele purtătoare, asigurând astfel activarea celulelor T helper. Vaccinurile glicoconjugate rezultate au indus un răspuns mai bun de anticorpi și au fost eficiente la toate grupele de vârstă. Astăzi sunt disponibile vaccinuri glicoconjugate foarte eficiente pentru *Haemophilus influenzae*, *pneumococ* și *meningococul de tip A, C, W și Y*. *Virusul hepatitei B (VHB)* și *papilomavirusul uman (HPV)* nu pot fi cultivate cu ușurință *in vitro* pentru producerea vaccinului și vaccinul HBV de prima generație a constat din antigen de suprafață HBV purificat, din sângele donatorilor infectați. Progresele în biologia moleculară au permis perfecționarea vaccinului împotriva VHB și, mai recent, dezvoltarea unui nou vaccin, care previne HPV. Ambele vaccinuri sunt fabricate din antigene proteice recombinante purificate, care formează o particulă virală neinfecțioasă (VLP). În ultimul deceniu, progresele în genetică au contribuit, de asemenea, la dezvoltarea vaccinului împotriva HPV. Spre deosebire de ceilalți meningococi, *Neisseria meningitidis* tip B (MenB) este acoperită de o polizaharidă capsulară, similară polizaharidei prezente în țesuturile umane și, prin urmare, slab imunogenă. Ca urmare, polizaharida capsulară MenB nu poate fi utilizată într-un vaccin glicoconjugat, spre deosebire de cea care s-a dovedit a fi eficientă pentru tipurile A, C, W și Y (11).

Elaborarea unui vaccin pe bază de proteine recombinante a fost, de asemenea, o provocare, din cauza variației antigenice extreme, observate în tulpinile MenB circulante. Problema a fost rezolvată printr-o selecție rațională a antigenelor, pe baza informațiilor genomice, numită „vaccinologie inversă” (12) Prin acest proces, trei antigene protective, care sunt comune mai multor tulpini MenB, au fost exprimate ca proteine recombinante și combinate cu o membrană exterioară veziculară MenB (OMV), rezultând primul vaccin universal împotriva *meningococului de tip B* (12) Toate vaccinurile descrise mai sus sunt administrate persoanelor sănătoase pentru a preveni infecțiile. În plus, unele vaccinuri previn cancerul asociat cu infecția cronică, HPV și VHB (13, 14).

O situație oarecum extremă este în cazul vaccinurilor gripale sezoniere (un virus care se modifică rapid), care, deși sunt multivalente, trebuie să fie

reamenajate în fiecare an, încorporând antigeni de suprafață gripali ai variantelor de virus circulante prevăzute. În plus, se crede că majoritatea vaccinurilor autorizate previn infecțiile prin generarea de anticorpi neutralizanți sau opsonizanți. Cu toate acestea, există o contribuție crucială a celulelor T. De exemplu, celulele T helper contribuie la activarea eficientă a celulelor B, influențând comutarea izotipică a anticorpilor și activarea celulelor țintă (macrofage, neutrofile și eozinofile). De exemplu, inducerea diferențiată a celulelor Th1/Th17, în comparație cu celulele Th2, asigură o protecție îmbunătățită în cazul vaccinurilor bacteriene cu celule întregi, cum ar fi pertussis (15). De asemenea, s-a demonstrat că o contribuție directă asupra imunității celulare prezintă celulele T citotoxice CD8 și CD4, utilizate în vaccinurile vii atenuate. Tehnologiile convenționale au avut un succes limitat în prevenirea infecțiilor, care sunt controlate, în special, de celulele T, cum ar fi tuberculoza. Provocarea pentru viitor este și mai mare, deoarece unele infecții, cauzate de agenți patogeni foarte variați, nu vor putea fi prevenite doar de anticorpi și vor necesita combinația corectă și calitatea răspunsurilor imune umorale și celulare (16).

În ultimul timp însă au apărut și tehnologii noi în dezvoltarea vaccinurilor. De exemplu, în ultimul deceniu, inovația tehnologică majoră și investițiile în cercetare au permis ca ARNm să devină un instrument terapeutic promițător în domeniul dezvoltării vaccinurilor și al terapiei de substituție a proteinelor. Utilizarea ARNm are mai multe caracteristici benefice, în comparație cu vaccinurile bazate pe virus subunitar, omorât și viu atenuat, precum și cu vaccinurile pe bază de ADN. În primul rând, un beneficiu este siguranța: deoarece ARNm este o platformă neinfecțioasă, care nu se integrează în genom, nu există un risc potențial de infecție sau de mutagenză inserțională. În plus, ARNm este degradat de procese celulare normale, iar timpul său de înjumătățire *in vivo* poate fi reglat prin utilizarea diferitelor modificări și metode de livrare (17-20).

Domaniul vaccinurilor ARNm se dezvoltă extrem de rapid; în ultimii ani s-au acumulat un număr considerabil de date preclinice și au fost inițiate mai multe studii clinice. Datele sugerează că vaccinurile ARNm au potențialul de a răspunde multor dintre provocările vizând dezvoltarea vaccinurilor atât pentru bolile infecțioase, cât și pentru cancer. Diverse platforme de vaccinuri ARNm au

fost dezvoltate și validate în ultimii ani în cadrul studiilor de imunogenitate și eficacitate. Ingineria secvențierii ARN a făcut ca ARNm sintetic să fie mai translabil decât oricând. S-au dezvoltat purtători de ARN extrem de eficienți și netoxici care, în unele cazuri, permit exprimarea prelungită a antigenului *in vivo*. Unele potențiale vaccinuri conțin adjuvanți noi, în timp ce altele provoacă răspunsuri puternice, în absența adjuvanților cunoscuți (21). De exemplu, pentru a produce vaccinuri împotriva COVID-19 sunt utilizate mai multe abordări, inclusiv vectori pe bază de acid nucleic, virusuri inactivate sau atenuate vii, proteine recombinante și particule asemănătoare virusului (22). Însă vaccinurile pe bază de ARNm sunt foarte ușor de dezvoltat. O genă complet sintetică este clonată într-un vector plasmidic, care este apoi utilizat ca șablon pentru sinteza *in vitro* a vaccinului ARN (23). Există două tipuri de vaccinuri ARN: cele care codifică numai antigenul și cele care codifică atât antigenul, cât și componentele enzimatic necesare pentru replicarea codului ARN după vaccinare (ARN autoamplificat)(24). Având în vedere că vaccinurile cu ARN sunt pe deplin sintetice și nu au nevoie de o fază biologică, s-a reușit să se ajungă la studii clinice într-un timp record, de 66 de zile, trecându-se de la faza I la faza II din studiile clinice în mai puțin de 5 luni (25) și înregistrându-se date promițătoare de imunogenitate și eficacitate la oameni în 10 luni (26, 27).

Astăzi, vaccinurile cu ARN se numără printre cele mai promițătoare și, foarte probabil, vor fi una dintre cele mai importante platforme ale viitorului. Necesitatea de a face față problemelor generate de COVID-19 în regim de urgență ne obligă să dăm curs unei oportunități fără precedent: aceleia de a accelera această tehnologie și maturarea ei, prin depășire de câțiva ani (28). Pentru a produce vaccinuri se utilizează și tehnici bazate pe vectori virali. Însă, în cazul vectorilor virali, gena sintetică, care codifică proteina spike a coronavirusului, este inserată într-unul din multe virusuri care au fost, de obicei, proiectate astfel încât să nu se poată replica în gazda umană. Virusul este apoi crescut pe culturi celulare și este utilizat pentru a elibera gena sintetică în timpul vaccinării. Există multe virusuri care pot fi utilizate în acest scop. Cele mai frecvente sunt adenovirusurile (adenovirusul cimpanzeului, adenovirusurile umane 5 și 26), virusul rujeolic, virusul vaccinia Ankara modificat, virusul

stomatitei veziculare (VSV), citomegalovirusul (CMV) și altele (29, 30).

Până la pandemia COVID-19, singurele vaccinuri licențiate, bazate pe vectori virali, erau vaccinurile Ebola pe bază de VSV și de adenovirusul uman 26. De asemenea, este important să subliniem că imunitatea vectorială este o problemă ce ține de vectorii virali și bacterieni. Folosirea ca booster a aceluiași vector are limitări, iar acest lucru ar putea avea un impact, în cazul utilizării aceluiași vector pentru un agent patogen diferit, o problemă care ar trebui luată în calcul cu multă atenție (28). Răspunsul la pandemia Covid-19 este un prim exemplu relevant de viteză cu care se pot concepe acum noi vaccinuri. Până în momentul în care OMS a declarat Covid-19 pandemie, pe 11 martie 2020, cel puțin 37 de grupuri de la diverse companii de biotehnologie și instituții academice lucrau asupra vaccinurilor candidate, care includ un virus viu atenuat, inactivat, ADN, ARN mesager, vector viral și a vaccinurilor pe bază de proteine spike. La mai puțin de 1 an, primele studii privind eficacitatea vaccinului împotriva Covid-19 au fost finalizate, iar primele vaccinuri sunt autorizate pentru utilizare de urgență (31).

Pentru a testa vaccinul BNT162b2 (Vaccinul Pfizer-BioNTech COVID-19), bazat pe tehnologia ARNm, un total de 43.548 de participanți au fost incluși într-un studiu clinic randomizat, dintre care 43.448 au primit următoarele preparate: 21.720 – BNT162b2 și 21.728 – placebo. Au existat 8 cazuri de Covid-19, cu debut la cel puțin 7 zile, după a doua doză, în rândul participanților cărora li s-a administrat BNT162b2 și 162 de cazuri în rândul celor cărora li s-a administrat placebo; a fost stabilit că BNT162b2 are o eficiență de 95% în prevenirea Covid-19 (CI 95%, 90,3-97,6). O eficacitate similară a vaccinului (în general 90-100%) a fost observată la toate subgrupurile definite, în funcție de vârstă, sex, rasă, etnie, indicele de masă corporală și prezența comorbidităților existente. Dintre 10 cazuri de Covid-19 sever, cu debut după prima doză, 9 au apărut la pacienții cărora li s-a administrat placebo și 1 la cei care au luat BNT162b2. Reacțiile adverse ale BNT162b2 au fost: dureri pe termen scurt, ușoare până la moderate, la locul injectării, oboseală și cefalee. Incidența evenimentelor adverse grave a fost scăzută și a fost similară atât în grupurile cu vaccin, cât și cu placebo (32).

Un alt vaccin, mRNA-1273, contra COVID-19, bazat de asemenea pe tehnologia ARNm este cel elaborat de compania Moderna. În studiul respectiv au fost incluși 30.420 de voluntari, care au fost repartizați aleatoriu într-un raport 1:1, pentru a primi fie vaccin, fie placebo (15.210 participanți în fiecare grup). Mai mult de 96% dintre participanți au primit ambele injecții și 2,2% au prezentat dovezi (serologice, virologice sau ambele) ale infecției cu SARS-CoV-2 la momentul inițial. Maladia simptomatică Covid-19 a fost confirmată la 185 de participanți din grupul placebo și la 11 participanți din grupul mRNA-1273, eficacitatea vaccinului a fost de 94,1% (CI 95%, 89,3-96,8%; $P < 0,001$). Eficacitatea a fost similară și în cadrul analizelor secundare-cheie, inclusiv evaluarea la 14 zile după prima doză, analizele care au inclus participanți care au prezentat dovezi ale infecției cu SARS-CoV-2 la momentul inițial și analize la participanții cu vârsta de 65 de ani sau peste. Maladia Covid-19 severă a apărut la 30 de participanți, cu 1 deces; toți cei 30 erau în grupul placebo. Vaccinul respectiv a prezentat o reactivitate moderată, tranzitorie după vaccinare și a apărut mai frecvent în grupul mRNA-1273. Evenimentele adverse grave au fost rare, iar incidența a fost similară în cele două grupuri (33).

În timpul pandemiei actuale COVID-19, au fost elaborate și testate vaccinuri bazate pe vectori virali, precum vaccinul ChAdOx1 nCoV-19, produs de compania AstraZeneca și Gam-COVID-Vac (Sputnik V), produs de către Institutul Gamaleya.

Pentru testarea vaccinului ChAdOx1 nCoV-19, în perioada 23 aprilie – 4 noiembrie 2020, au fost înscrși 23 848 de participanți (7548 în Marea Britanie, 4088 în Brazilia) și 11 636 de voluntari au fost incluși în analiza interimară a eficacității primare. La participanții cărora li s-au administrat două doze standard, eficacitatea vaccinului a fost de 62,1%, iar la voluntarii care au primit o doză mică, urmată de o doză standard, eficacitatea a fost de 90,0%. Eficacitatea globală a vaccinului în ambele grupuri a fost de 70,4%. Peste 21 de zile după prima doză, au existat zece persoane spitalizate cu COVID-19, toate din lotul de control; două persoane au dezvoltat COVID-19 formă severă, inclusiv s-a înregistrat un deces. Pe parcursul studiului, 175 evenimente adverse severe au apărut la 168 de participanți: 84 evenimente în cadrul grupului ChAdOx1 nCoV-19 și 91 în grupul de control. Trei evenimente au fost

clasificate ca fiind posibil legate de vaccinare: unul în grupul ChAdOx1 nCoV-19, unul în grupul de control și un participant care a rămas mascat (34).

Testarea vaccinului Gam-COVID-Vac s-a efectuat în perioada 7 septembrie - 24 noiembrie 2020, 21 977 adulți au fost repartizați aleatoriu în grupul de vaccinare ($n = 16 501$) sau în grupul placebo ($n = 5476$) Circa 19 866 au primit două doze de vaccin sau placebo și au fost incluși în analiza rezultatului primar. De la 21 de zile după prima doză de vaccin (ziua dozei 2), 16 (0,1%) din 14 964 participanți în grupul de vaccinare și 62 (1,3%) din 4902 din grupul placebo au fost confirmați cu COVID-19; eficacitatea vaccinului a fost de 91,6% (CI 95% 85,6-95,2). Cele mai multe evenimente adverse raportate au fost de gradul 1 (7485 [94,0%] din 7966 evenimente totale), iar 45 (0,3%) din 16427 participanți din grupul de vaccinare și 23 (0,4%) din 5435 participanți din grupul placebo au avut evenimente adverse grave; niciunul nu a fost considerat asociat cu vaccinarea, confirmarea fiind din partea comitetului independent de monitorizare a datelor. Au fost raportate patru decese în timpul studiului (trei [$< 0,1\%$] din 16 427 participanți din grupul de vaccin și unul [$< 0,1\%$] din 5435 voluntari din grupul placebo), dintre care niciunul nu a fost asociat cu vaccinul. Această analiză intermediară a studiului de fază 3 al Gam-COVID-Vac a demonstrat o eficacitate, de 91,6% împotriva COVID-19, fiind bine tolerat într-o cohortă mare (35).

Vaccinologia inversă, proiectarea bazată pe structuri, biologia sintetică și adjuvanții sunt instrumentele pe care le avem astăzi pentru a proiecta vaccinuri, care pot fi administrate ca antigeni purificați sau prin ARN și vectori virali. Pandemia COVID-19 a accelerat maturarea tehnologiei ARN și a vectorilor virali cu cel puțin un deceniu, făcând aceste noi platforme disponibile nu numai pentru infecțiile emergente, ci și pentru celelalte priorități de sănătate, cum ar fi rezistența antimicrobiană (RAM), infecțiile cronice și cancerul, cu care omenirea va trebui să se confrunte imediat ce amenințarea COVID-19 va dispărea (28).

Un exemplu elocvent în acest context, îl prezintă bacteriile rezistente la antibiotice și cele responsabile de infecții recurente. Rezistența antimicrobiană este o pandemie care evoluează lent, având consecințe predictibile catastrofale pentru sănăta-

te și economie în următorii 10-20 de ani (36). Vaccinurile pot ajuta la combaterea rezistenței antimicrobiene (37). Avem nevoie urgent de vaccinuri împotriva *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Clostridium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Salmonella typhi*, *Shigella*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecium* și *Campylobacterium*. Vaccinurile experimentale împotriva unora dintre acești agenți patogeni se bazează pe proteine sau pe polizaharide, care induc un răspuns normal sau scăzut la prima vaccinare, atunci când sunt testate pe șoareci, urmate de un răspuns mai bun la a doua și a treia vaccinare. Cu toate acestea, când voluntarii adulți au fost imunizați cu aceleași vaccinuri, s-a observat un răspuns puternic deja după prima imunizare, fără răspuns crescut la a doua vaccinare (cel puțin pe termen scurt). Principalul motiv pentru aceasta este că voluntarii adulți au fost deja colonizați de aceste bacterii sau de bacteriile înrudite lor și au deja celule B și T de memorie, care le recunosc și răspund la vaccinare. În acest context, adjuvanții nu au reușit să mărească răspunsul anticorpilor. Astfel că, în majoritatea cazurilor, se face alegerea de a dezvolta un vaccin cu o singură doză, fără adjuvant (38). Cu toate acestea, nu suntem siguri dacă aceasta este alegerea corectă pentru protecția pe termen lung, iar unele dintre vaccinuri nu au reușit să îndeplinească nici măcar obiectivul principal de eficacitate (39). Deși nu înțelegem încă pe deplin mecanismele de sistem imunitar, avem suficiente tehnologii și cunoștințe empirice pentru a dezvolta noi vaccinuri pentru rezistența antimicrobiană. În mod similar, avem suficiente cunoștințe pentru a dezvolta vaccinuri pentru unele boli virale, cum ar fi virusul sincițial respirator, Dengue și virusul Zika, chiar și pentru adulți și vârstnici, la care sistemul imunitar deja a fost antrenat de infecțiile naturale (28).

Dificultatea de a obține vaccinuri crește atunci când sistemul imunitar nu numai că a fost deja expus la agentul patogen, dar, într-o anumită măsură, a și fost deja învins de acesta. Sistemul imunitar nu a reușit să elimine agentul patogen, care a produs o infecție cronică pe tot parcursul vieții. În unele cazuri, odată instalate infecțiile cronice, sistemul imunitar este în continuare capabil să suprimă agentul patogen pentru majoritatea timpului. Acesta este cazul pentru *virusurile herpetice* (*zoster*, *HSV1* și *HSV2*, *EBV* și *CMV*) și

pentru bacterii precum *Mycobacterium tuberculosis*. Agentul patogen declanșează o infecție latentă și persistă în organism, fără a provoca boala. Cu toate acestea, din cauza infecțiilor concomitente, a tratamentelor medicamentoase imunosupresoare sau a îmbătrânirii, sistemul imunitar slăbește, iar agentul patogen preia controlul, provocând boli. Până acum câțiva ani, nu am avut niciun exemplu de vaccin de succes împotriva infecțiilor cronice. Au fost necesari 20 de ani de cercetare pentru a începe să cucerim unele dintre ele. Primul pas în această direcție a fost licențierea vaccinului viu atenuat împotriva herpesului zoster în 2006 (40). Deși acest vaccin nu a reușit eliminarea infecției cronice, a fost apt să țină virusul suprimat și să evite reactivarea în 60% dintre cazuri. Recent, un nou vaccin, compus dintr-un antigen proteic și adjuvantul puternic AS01 (un lipozom care conține un agonist TLR4 și o saponină), a demonstrat o eficacitate de 97% împotriva herpesului zoster (41). Acest lucru a fost urmat de rezultate încurajatoare împotriva tuberculozei, unde combinația dintre un antigen proteic și adjuvantul AS01 a fost capabilă să prevină reactivarea și boala la 50% dintre persoanele infectate cronic (42).

Vaccinurile de succes împotriva herpesului zoster și rezultatele încurajatoare împotriva tuberculozei reprezintă o etapă incredibilă în istoria vaccinării, deoarece, pentru prima dată, am reușit să realizăm vaccinuri eficiente împotriva infecțiilor cronice (28).

Există cazuri în care sistemul imunitar a fost expus agenților patogeni și a fost complet învins. Ca exemple servesc infecțiile cronice, cum ar fi HIV, papiloma virus, virusul hepatitei C (VHC), virusul hepatitei B (VHB) și cancerul, în care sistemul imunitar nu este capabil să controleze agentul patogen sau celulele canceroase, care continuă să se replice pentru totdeauna. Până în prezent, nu s-a reușit obținerea unor vaccinuri de succes împotriva acestor boli și nu există încă suficiente cunoștințe în domeniu pentru a le realiza. Cu toate acestea, nu suntem lipsiți de speranță, deoarece progresul înregistrat de imunoterapie în domeniul cancerului a arătat că sistemul imunitar învins este caracterizat de celule T reglatoare inactive, care pot fi activate folosind anticorpi împotriva inhibitorilor punctului de control, eliminând constrângerile impuse asupra sistemului imun (43).

DISCUȚII

Istoria confirmă faptul că vaccinurile au fost intervenția medicală cu cel mai mare impact benefic asupra sănătății și longevității umane. Tehnologiile noi, emergente, perfecționate, inclusiv adjuvanți proiectați rațional și biologia sistemelor, deschid calea unor vaccinuri noi, avansate, care să permită un control mai eficient al bolilor existente și să extindă beneficiile vaccinării și asupra atât a bolilor infecțioase, cât și a bolilor netransmisibile, recent apărute (7 – 9).

Prima perioadă în epocă de aur a vaccinurilor a început atunci când Pasteur, Koch, Ramon și Mérieux au stabilit teoria germenilor și au dezvoltat vaccinuri bazate pe agenți patogeni vii, atenuați sau inactivați și pe toxine inactivate (toxozizi). Aceste vaccinuri protejau populația împotriva rabiei, difteriei, tetanosului, tusei convulsive și a tuberculozei la sugari. A doua perioadă în epocă de aur a vaccinurilor se datorează inovației în tehnologiile de cultură celulară, din a doua jumătate a secolului XX. În ultimul deceniu, progresele în

genetică au contribuit, de asemenea, la dezvoltarea vaccinului împotriva HPV, *Neisseria meningitidis* tip B (MenB) și a altor infecții (11).

În ultimul timp au apărut și alte noi tehnologii de dezvoltare a vaccinurilor. De exemplu, domeniul vaccinurilor ARNm se dezvoltă extrem de rapid; în ultimii ani s-au acumulat un număr impunător de date preclinice și au fost inițiate mai multe studii clinice. Datele sugerează că vaccinurile ARNm au posibilitatea de a răspunde multor dintre provocările apărute în sfera dezvoltării vaccinurilor atât pentru bolile infecțioase, cât și pentru cancer. S-au dezvoltat purtători de ARN extrem de eficienți și netoxici care, în unele cazuri, permit exprimarea prelungită a antigenului *in vivo* (21).

Un alt domeniu al vaccinării îl reprezintă vaccinurile de succes împotriva herpesului zoster și rezultatele încurajatoare împotriva tuberculozei, care reprezintă o etapă incredibilă în istoria vaccinării, deoarece, pentru prima dată, s-a reușit realizarea unor vaccinuri eficiente împotriva infecțiilor cronice (28).

CONCLUZII

1. Vaccinurile au contribuit la eradicarea variolei de pe planeta noastră, eliminarea aproape completă a poliomielitei și o scădere cu peste 95% a incidenței unor boli precum: difteria, tetanosul, tusea convulsivă, rujeola, oreionul și rubeola.
2. Mai recent, vaccinurile împotriva *hepatitei A*, *hepatitei B*, *Haemophilus influenzae tip b* și *pneumococ* au scăzut și mai mult mortalitatea cauzată de bolile infecțioase.
3. Vaccinurile au redus dramatic incidența bolilor infecțioase, responsabile, de-a lungul timpului, de moartea a sute de milioane de oameni, contribuind substanțial la sporirea la speranței de viață care, în secolul trecut, în țările dezvoltate a crescut de la 47 la 80 ani.
4. În ultimii 30 de ani, îmbunătățirile în domeniul conștientizarea rolului pe care îl prezintă imunologia și progresul tehnologic cu privire la ADN-ul recombinant, tehnologia de conjugare și cea genomică, au asigurat elaborarea vaccinurilor împotriva bolilor, care nu au putut fi obținute anterior de tehnologiile convenționale de vaccinare.
5. Succesul imunoterapiei în domeniul cancerului și nivelul sporit de conștientizare a mecanismelor sistemului imun ne permit să susținem că, în viitorul apropiat, vaccinarea ar putea, de asemenea, să prevină cancerul și bolile cronice.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii declară că nu există conflicte de interese financiare sau nefinanciare.

REFERINȚE

1. van Panhuis WG, Grefenstette J, Jung SY, Chok NS, Cross A, Eng H, et al. Contagious Diseases in the United States from 1888 to the Present. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2152-8.
2. Global Vaccine Action Plan. *Vaccine*. 2013;31:B5-31.
3. De Gregorio E, Rappuoli R. From empiricism to rational design: A personal perspective of the evolution of vaccine development. *Nature Reviews Immunology*. 2014;4:505-14.
4. Needham J. *China and the origins of immunology*. 1980.
5. Bernoulli D, Blower S. An attempt at a new analysis of the mortality caused by smallpox and of the

- advantages of inoculation to prevent it. *Rev Med Virol.* 2004;14(5):275-88.
6. Rosengard AM. Smallpox: the fight to eradicate a global scourge. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1775-1775.
 7. Rappuoli R, Pizza M, Del Giudice G, De Gregorio E. Vaccines, new opportunities for a new society. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111:12288-93.
 8. Pulendran B. Systems vaccinology: Probing humanity's diverse immune systems with vaccines. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111:12300-6.
 9. Maisonneuve C, Bertholet S, Philpott DJ, De Gregorio E. Unleashing the potential of NOD- and toll-like agonists as vaccine adjuvants. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2014;111:12294-9.
 10. Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nature Reviews Immunology.* 2011;11:865-72.
 11. Pace D. MenACWY-CRM, a novel quadrivalent glycoconjugate vaccine against *Neisseria meningitidis* for the prevention of meningococcal infection. *Current Opinion in Molecular Therapeutics.* 2009;11:692-706.
 12. Pizza M, Scarlato V, Masignani V, Giuliani MM, Aricò B, Comanducci M, et al. Identification of vaccine candidates against serogroup B meningococcus by whole-genome sequencing. *Science (80-).* 2000;287(5459):1816-20.
 13. Pineau P, Tiollais P. La vaccination atout majeur dans la lutte contre le cancer du foie induit par le virus de l'hépatite B. *Pathologie Biologie.* 2010;58:444-53.
 14. Romanowski B. Long term protection against cervical infection with the human papillomavirus: Review of currently available vaccines. *Human Vaccines.* 2011;7:161-9.
 15. Ross PJ, Sutton CE, Higgins S, Allen AC, Walsh K, Misiak A, et al. Relative Contribution of Th1 and Th17 Cells in Adaptive Immunity to Bordetella pertussis: Towards the Rational Design of an Improved Acellular Pertussis Vaccine. *PLoS Pathog.* 2013;9(4).
 16. Delany I, Rappuoli R, De Gregorio E. Vaccines for the 21st century. *EMBO Mol Med.* 2014;6(6):708-20.
 17. Karikó K, Muramatsu H, Welsh FA, Ludwig J, Kato H, Akira S, et al. Incorporation of pseudouridine into mRNA yields superior nonimmunogenic vector with increased translational capacity and biological stability. *Mol Ther.* 2008;16(11):1833-40.
 18. Kauffman KJ, Webber MJ, Anderson DG. Materials for non-viral intracellular delivery of messenger RNA therapeutics. *J Control Release.* 2016; 240:227-34.
 19. Guan S, Rosenecker J. Nanotechnologies in delivery of mRNA therapeutics using nonviral vector-based delivery systems. *Gene Therapy.* 2017; 24:133-43.
 20. Thess A, Grund S, Mui BL, Hope MJ, Baumhof P, Fotin-Mleczek M, et al. Sequence-engineered mRNA Without Chemical Nucleoside Modifications Enables an Effective Protein Therapy in Large Animals. *Mol Ther.* 2015;23(9):1456-64.
 21. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines—a new era in vaccinology. *Nature Reviews Drug Discovery.* 2018;17:261-79.
 22. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586:516-27.
 23. Maruggi G, Zhang C, Li J, Ulmer JB, Yu D. mRNA as a Transformative Technology for Vaccine Development to Control Infectious Diseases. *Molecular Therapy.* 2019;27:757-72.
 24. Geall AJ, Verma A, Otten GR, Shaw CA, Hekele A, Banerjee K, et al. Nonviral delivery of self-amplifying RNA vaccines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(36):14604-9.
 25. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-31.
 26. Sahin U, Muik A, Derhovanessian E, Vogler I, Kranz LM, Vormehr M, et al. COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature.* 2020;586(7830):594-9. doi:10.1038/s41586-020-2814-7
 27. Anderson EJ, Roupael NG, Widge AT, Jackson LA, Roberts PC, Makhene M, et al. Safety and Immunogenicity of SARS-CoV-2 mRNA-1273 Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2427-38.
 28. Rappuoli R, de Gregorio E, Giudice G Del, Phogat S, Pecetta S, Pizza M, et al. Vaccinology in the post-COVID-19 era. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2021;118(3). doi:10.1073/pnas.2020368118
 29. Bloom DE, Black S, Rappuoli R. Emerging infectious diseases: A proactive approach. Vol. 114, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2017; 114:4055-9.
 30. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10249):467-78.
 31. Gerberding JL, Haynes BF. Vaccine Innovations - Past and Future. *N Engl J Med.* 2021;384(5):393-6. doi:10.1056/NEJMp2029466
 32. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-15. doi:10.1056/NEJMoa2034577

33. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-16. doi:10.1056/NEJMoa2035389
34. Voysey M, Ann S, Clemens C, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397:99-111.
35. Logunov DY, Dolzhikova I V, Shcheblyakov D V, Tukhvatulin AI, Zubkova O V, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;0(0).
36. *Resistance I on A. No Time To Wait: Securing the Future From Drug-Resistant Infections Report To the Secretary-General of the United Nations.* World Health Organisation. 2019. Disponibil: https://www.who.int/antimicrobial-resistance/interagency-coordination-group/IACG_final_report_EN.pdf?ua=1 [Accesat 6 februarie 2021].
37. Bloom DE, Black S, Salisbury D, Rappuoli R. Antimicrobial resistance and the role of vaccines. Vol. 115, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* National 2018;115:12868-71.
38. Harro CD, Betts RF, Hartzel JS, Onorato MT, Lipka J, Smugar SS, et al. The immunogenicity and safety of different formulations of a novel *Staphylococcus aureus* vaccine (V710): Results of two Phase I studies. *Vaccine.* 2012;30(9):1729-36.
39. Fowler VG, Allen KB, Moreira ED, Moustafa M, Isgro F, Boucher HW, et al. Effect of an investigational vaccine for preventing *Staphylococcus aureus* infections after cardiothoracic surgery: A randomized trial. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2013;309(13):1368-78.
40. Davidson HE. A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults: Commentary. *Consult Pharm.* 2006;21(2):149-50. doi:abs/10.1056/NEJMoa051016
41. Lal H, Cunningham AL, Godeaux O, Chlibek R, Diez-Domingo J, Hwang S-J, et al. Efficacy of an Adjuvanted Herpes Zoster Subunit Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2015;372(22):2087-96.
42. Tait DR, Hatherill M, Van Der Meeren O, Ginsberg AM, Van Brakel E, Salaun B, et al. Final Analysis of a Trial of M72/AS01 E Vaccine to Prevent Tuberculosis. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2429-39.
43. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science (80-).* 2015;348(6230):56-61.

Date of receipt of the manuscript: 02/02/2021

Date of acceptance for publication: 18/03/2021

Ion BERDEU, ORCID ID: 0000-0001-7526-7306

Diana SPĂȚARU, ORCID ID: 0000-0002-9938-3173

Angela PARASCHIV, ORCID ID: 0000-0003-0817-8316

**RESEARCH ARTICLES – ARTICOLE DE CERCETARE – ARTICLES DE
RECHERCHE – НАУЧНЫЕ СТАТЬИ****STUDIU EPIDEMIOLOGIC PRIVIND INFECȚIILE NOSOCOMIALE CU ACINETO-
BACTER**

Viorel PRISACARI, Nicoleta ANDRONACHI

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Viorel Prisăcari, e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.05

CZU: 616.98:579.841-022.36-036.22

Keywords: *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections, antibiotic resistance.

EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF ACINETOBACTER BAUMANNII NOSOCOMIAL INFECTIONS

Introduction. *Acinetobacter baumannii* is a pathogen and a major cause of nosocomial infections in the current healthcare system worldwide due to its high resistance to antibiotics, including those considered as a last resort, thus posing threat to severe clinical forms, as well as exhibiting significant economic and clinical impact.

Material and methods. A descriptive longitudinal and cross-sectional epidemiological study was carried out based on the model of multidisciplinary care hospitals.

Results. The generalized clinical forms of *Acinetobacter* nosocomial infections predominate in 56.30%, including: pulmonary sepsis – 25.59%, abdominal sepsis – 11.81%, septicemia – 9.45%, wound sepsis – 6.30%, biliary sepsis – 1.97%, and urosepsis – 1.18% of cases. Local infections were found in 16.93% of wound infections and in 14.57% of pneumonia cases. *A. baumannii* was present in the etiological structure of 98.18% of cases, exhibiting an increased resistance to antibiotics, particularly to monobactams – 100.0%, macrolides – 98.82%, penicillins – 98.08%, cephalosporins – 97.65%, penicillins with beta-lactamase inhibitors – 93.20%, fluoroquinolones – 87.16%, and amphenicols – 84.17% of cases. *A. baumannii* strains isolated from patients with nosocomial infections were found to be multidrug resistant to antibiotics in 93.08% of cases.

Conclusions. *Acinetobacter baumannii* nosocomial infections represent a major public health issue that requires the implementation of strict surveillance and control strategies, including the rational use of antibiotics.

Cuvinte cheie: infecții nosocomiale cu *Acinetobacter*, rezistență la antibiotice.

Introducere. *Acinetobacter baumannii* prezintă un agent patogen ce cauzează infecții nosocomiale, devenind, actualmente o amenințare globală de sănătate publică din cauza nivelurilor ridicate de rezistență la antibiotice, inclusiv la cele considerate de ultimă instanță, formelor clinice severe, impactului economic și clinic semnificativ.

Material și metode. A fost realizat un studiu epidemiologic descriptiv longitudinal și transversal pe modelul staționarelor multiprofil.

Rezultate. În structura infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* predomină formele clinice generalizate – 56,30%, inclusiv: sepsis pulmonar – 25,59%, sepsis abdominal – 11,81%, septicemii – 9,45%, sepsis tegumentar – 6,30%, sepsis colangiogen – 1,97%, sepsis uronefrogen – 1,18%. Din infecțiile locale predomină infecțiile de plagă – 16,93% și pneumoniile – 14,57%. În structura etiologică predomină *A. baumannii* – 98,18%, rezistența la antibiotice fiind sporită, inclusiv la monobactame – 100,0%, macrolide – 98,82%, peniciline – 98,08%, cefalosporine – 97,65%, peniciline cu inhibitori de betalactamaze – 93,20%, fluorochinolone – 87,16%, amfenicoli – 84,17%. Tulpinile de *A. baumannii* izolate de la pacienții cu infecții nosocomiale în 93,08% s-au dovedit a fi polirezistente la antibiotice.

Concluzii. Infecțiile nosocomiale cu *Acinetobacter* prezintă astăzi o problemă majoră de sănătate publică și necesită implementarea strategiilor stricte de supraveghere și control, inclusiv a utilizării raționale a antibioticelor.

INTRODUCERE

Genul *Acinetobacter* este reprezentat de cocobacili pleomorfi, gram-negativi, strict aerobi, fiind una dintre cele mai răspândite cauze ale infecțiilor nosocomiale la etapa contemporană (1–5).

Acinetobacter a fost descoperit pentru prima dată în 1911 în Delft, Olanda, de către microbiologul Beijerinck, dar nu a fost recunoscut definitiv până în 1971. Speciile de *Acinetobacter* au fost inițial tratate prin monoterapie cu antibiotice, dar ratele înalte de rezistență au fost observate numai patru ani mai târziu, în 1975 (6).

Genul *Acinetobacter* include mai mult de 60 de specii, majoritatea fiind microorganisme nepatogene cu habitat în mediul natural, mai frecvent în sol și apă. *A. baumannii* este cea mai importantă specie din punct de vedere clinic, fiind responsabilă de 80% dintre infecțiile cauzate de microorganismele din genul *Acinetobacter*, considerat și unul dintre principalii agenți cauzali ai infecțiilor nosocomiale la zi. Alte specii care au fost asociate cu infecțiile umane sunt: *A. johnsonii*, *A. lwoffii*, *A. haemolyticus*, *A. junii* (1, 6, 7).

Principalele caracteristici ale *A. baumannii* sunt formarea biofilmelor, rezistența primară la unele grupuri de antibiotice și dezvoltarea rapidă a rezistenței multiple dobândite la antibiotice (8).

La începutul anului 2019, Organizația Mondială a Sănătății a publicat o listă cu cele mai grave zece pericole în sănătatea publică. *Acinetobacter baumannii* a fost clasificat în grupul critic ca cel mai primejdios grup de bacterii multirezistente (MDR), – la cefalosporine de generația a treia și carbapeneme, și pentru care sunt necesare urgent antibiotice noi (9–13).

Descoperirile actuale sugerează, că lupta împotriva acestui agent patogen se pierde din cauza alternativelor limitate pentru tratarea diverselor infecții pe care le provoacă și din necesitatea aplicării unor măsuri de control a rezistenței antimicrobiene (10).

Este important de menționat că încă în anii '70 ai secolului trecut izolatele clinice de *A. baumannii* manifestau susceptibilitate ridicată la antibioticele utilizate în practica medicală, cum ar fi ampicilina, gentamicina, cloramfenicolul și acidul nalidixic. Astăzi, *A. baumannii*, prezintă rezistență pentru majoritatea antibioticelor de primă linie, în

cluzând penicilinele, fluorochinolonele, aminoglicozidele, cefalosporinele și carbapenemele. Colistina și tigeciclina rămân singurele antibiotice active împotriva acestora și au devenit ultima soluție de tratament pentru tulpinile de *Acinetobacter* multirezistente (MDR), deși, au fost raportate și tulpini rezistente la colistină în diferite regiuni din întreaga lume (7, 14, 15).

Scopul studiului: de a determina situația epidemiologică reală prin infecțiile cu *Acinetobacter* creată în Republica Moldova în baza modelului spitalelor multiprofil.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost realizate două tipuri de studii epidemiologice descriptive, unul longitudinal și altul transversal. Pentru a determina incidența prin infecții nosocomiale cu *Acinetobacter* au fost incluse în studiu datele oficial înregistrate (formularul 060/e) în Centrul de Sănătate Publică mun. Chișinău, perioada anilor 1997-2018, iar pentru a determina situația reală a fost colectată informația ce include rezultatele investigațiilor bacteriologice din cadrul spitalelor multiprofil (SCR, IMU), anii 2014-2018, unde în total au fost izolate 2140 tulpini de *Acinetobacter*.

Pentru izolarea tulpinilor de *Acinetobacter* și determinarea sensibilității/rezistenței la antibiotice s-a folosit metoda clasică, inclusiv metoda difuzimetrică cu discuri și sistemul automatizat VITEK 2 COMPACT.

Datele obținute au fost prelucrate statistic cu ajutorul programului computerizat IBM SPSS Statistics 20.

REZULTATE

Primele cazuri de infecții nosocomiale cu *Acinetobacter* în Republica Moldova au fost raportate în anul 1997. Conform datelor Centrului de Sănătate Publică mun. Chișinău pe parcursul a 22 ani au fost înregistrate 166 cazuri de infecții nosocomiale cu *Acinetobacter*, fiind raportate de către 11 instituții medicale din municipiu. Numărul de cazuri oficial înregistrate este în creștere, în special în ultimii patru ani, atingând apogeul în an. 2018 (fig. 1).

Totodată, datele oficial înregistrate nu reflectă situația reală prin infecții nosocomiale cu *Acinetobacter*.

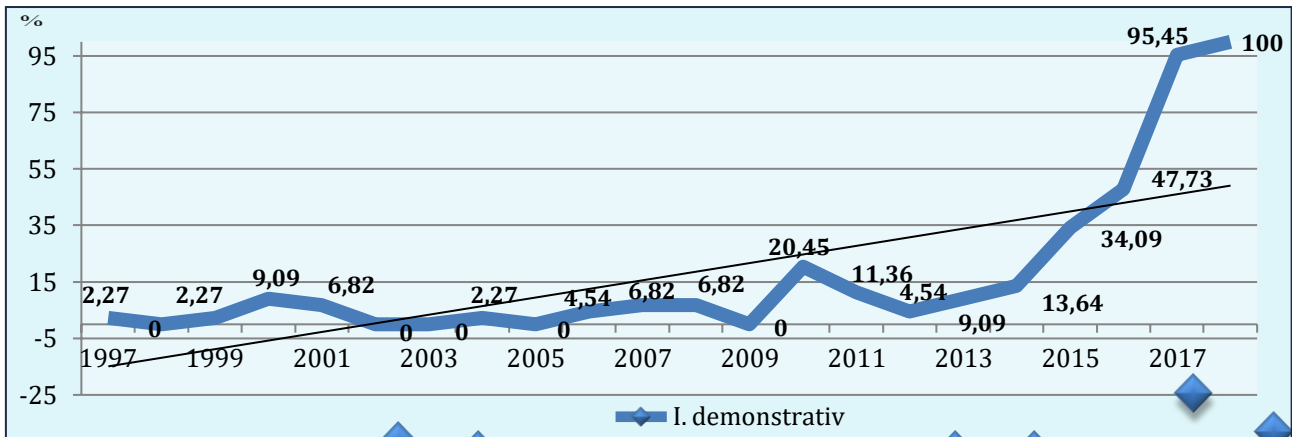


Figura 1. Dinamica multianuală prin infecții nosocomiale cu *Acinetobacter* a cazurilor oficial înregistrate în mun. Chișinău, perioada 1997-2018 (indici demonstrativi).

În rezultatul studiului retrospectiv de diagnosticare activă a cazurilor de infecții cu *Acinetobacter*, în baza analizei rezultatelor investigațiilor de laborator a pacienților cu infecții septico-purulente

din cadrul instituțiilor menționate, numai în perioada 2014-2018 au fost depistate 1512 cazuri de infecții cu *Acinetobacter*, fiind raportată în aceeași perioadă 109 cazuri (fig. 2).

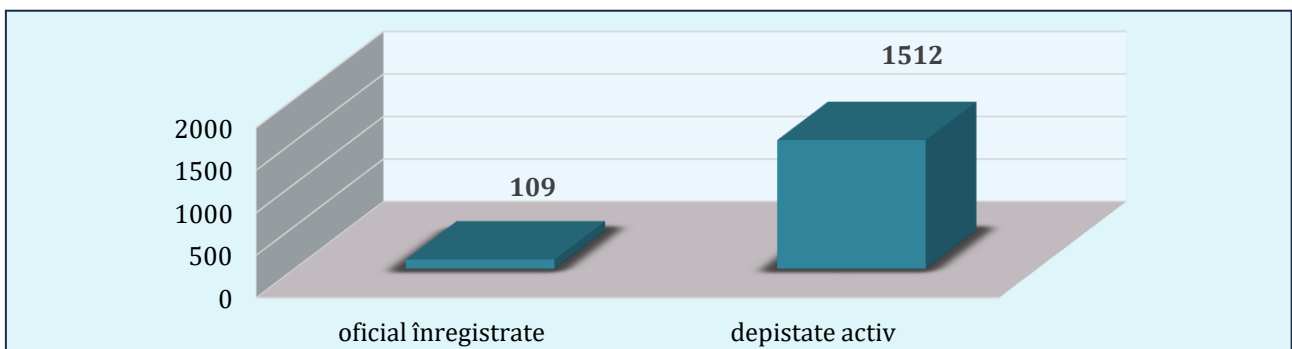


Figura 2. Numărul cazurilor cu infecții nosocomiale cu *Acinetobacter* oficial înregistrate și depistate activ.

În structura infecțiilor nosocomiale septico-purulente cu *Acinetobacter* predomină infecțiile clinice grave, generalizate – 56,30% (fig. 3), cum ar fi: sepsis pulmonar – 25,59%, sepsis abdominal – 11,81%, septicemii – 9,45%, sepsis tegumentar – 6,30%, sepsis colangiogen – 1,97%, sepsis uronefrogen – 1,18%. Din infecțiile locale cauzate de *Acinetobacter* predomină infecțiile de plagă post-operatorie – 16,93%, pneumoniile – 14,57% și altele – 12,2%.

Din numărul total de tulpini de *Acinetobacter* izolate de la pacienții cu ISPN evident predomină *A. baumannii* – 98,18%, mai rar – *A. lwoffii* (1,11%), *A. haemolyticus* (0,61%) și *A. junii* (0,10%).

Din focarele septice au fost izolate preponderent tulpinile de *Acinetobacter* în monoculturi (68,60%), iar în 31,40% – în asocieri cu alte specii

de microorganisme (fig. 4). În 78,21% tulpinile de *Acinetobacter* se asociază cu microorganisme gram-negative, în 15,37% – cu microorganisme gram-pozitive, iar în 6,42% – cu fungi.

Asocierile polimicrobiene au fost izolate preponderent din secrețiile tractului respirator inferior – 51,47%, din plagă – 38,82%, urină – 5,29%, bilă – 2,21%, lichidul peritoneal – 1,32%, sânge – 0,59%, lichidul cefalorahidian – 0,29%.

În rezultatul analizei rezistenței/sensibilității la antibiotice s-a constatat că tulpinile de *Acinetobacter* manifestă rezistență sporită – 81,54%, iar sensibilitate doar în 18,46%.

Analiza sensibilității/rezistenței tulpinilor de *Acinetobacter* izolate de la pacienții cu infecții nosocomiale față de diferite grupe de preparate anti-

bacteriene a constatat o rezistență sporită față de monobactame (100%), derivați de nitrofurani (99,03%), macrolide (98,82%), peniciline (98,08%), cefalosporine (97,65%), peniciline cu

inhibitori de betalactamaze (93,20%), fluorochinolone (87,16%), amfenicoli (84,17%) și altele (fig. 5).

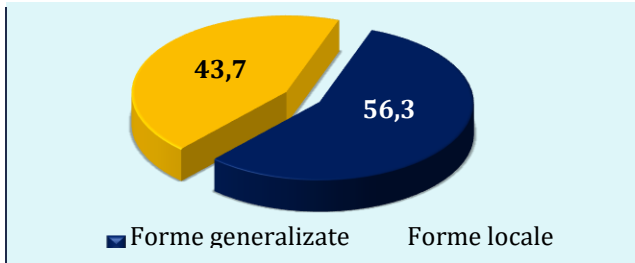


Figura 3. Structura formelor clinice în infecțiile nosocomiale cu *Acinetobacter*.

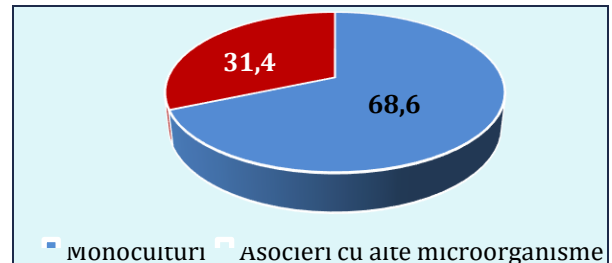


Figura 4. Ponderea tulpinilor de *Acinetobacter* izolate din focarele septice în monoculturi și în asocieri cu alte microorganisme.

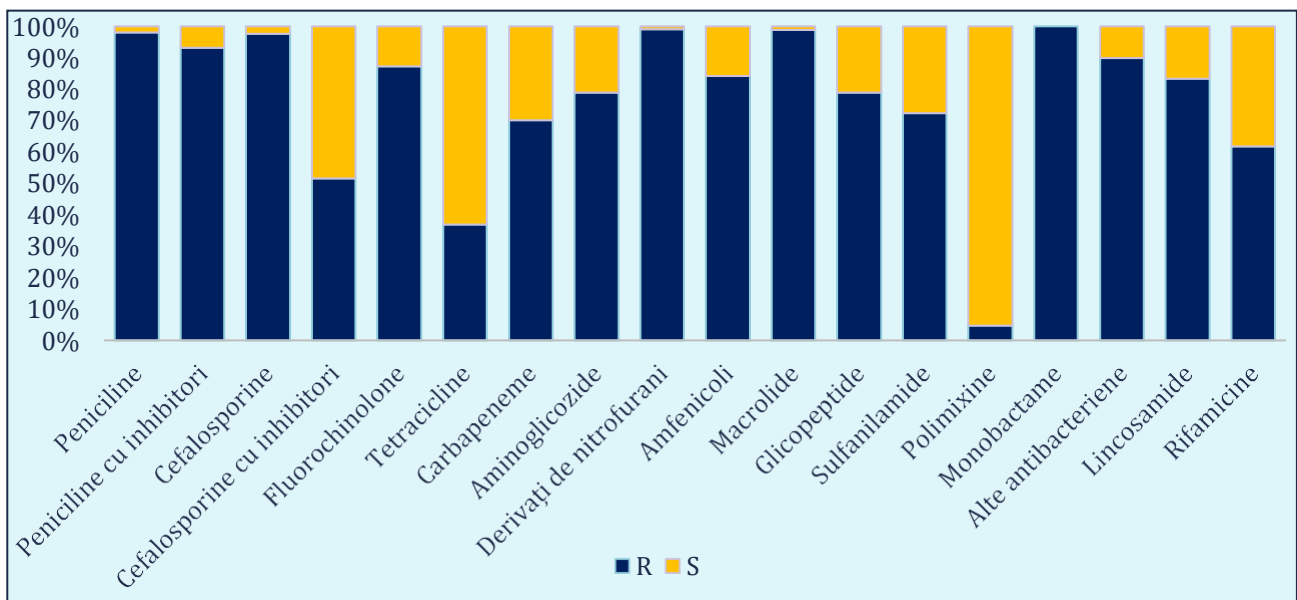


Figura 5. Ponderea rezistenței/sensibilității tulpinilor de *Acinetobacter* în funcție de grupul antibioticilor.

Potrivit datelor din literatura de specialitate (14) în țările europene se remarcă o situație endemică privitor la tulpinile de *Acinetobacter* rezistente la carbapeneme (CRAB). Pornind de la această problemă actuală a fost studiată rezistența tulpinilor de *Acinetobacter* izolate de la pacienții cu ISPN și la carbapeneme. În rezultat, s-a constatat că din numărul total de tulpini de *Acinetobacter*, 73,10% s-au dovedit a fi rezistente la cel puțin un preparat din grupul carbapenemelor (imipenem și meropenem) și doar 26,90% – sensibile la acestea.

În rezultatul studiului polirezistenței tulpinilor de *Acinetobacter* la antibiotice s-a remarcat că 93,08% constituie tulpini polirezistente la anti-

biotice și doar 6,92% – sensibile la antibiotice (fig. 6).

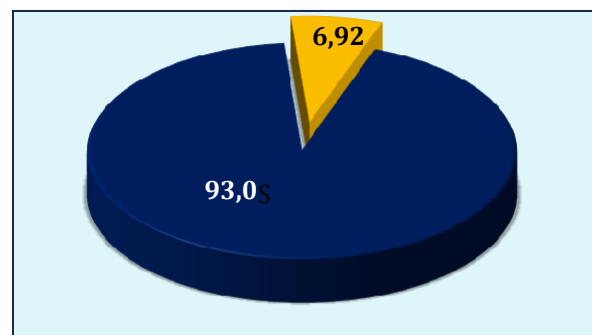


Figura 6. Polirezistența tulpinilor de *Acinetobacter* la antibiotice.

Este considerabil și impactul economic și clinic în infecțiile cu *Acinetobacter*, în legătură cu durata mai îndelungată a tratamentului în staționar, în medie fiind de 20,42 zile pentru un pacient, cheltuielile semnificative pentru spitalizare, care în medie necesită 16 374 lei per/pacient, dar și în legătură cu letalitatea înaltă în cazul infecțiilor cu *Acinetobacter*, care constituie 25,98% în medie.

DISCUȚII

Începând cu anii 70-90 ai secolului trecut o răspândire largă ca agent cauzal în infecțiile asociate asistenței medicale, obține *A. baumannii*. La etapa actuală supravegherea și controlul infecțiilor

nosocomiale cu *A. baumannii* necesită o preocupare deosebită, datorită atât persistenței sale în mediul spitalicesc, cât și a proprietăților de a dobândi rezistență înaltă la antibiotice, îndeosebi la cele folosite în mod tradițional în practica medicală (6).

Rezultatele studiului demonstrează faptul că în Republica Moldova nivelul de răspândire a îmbolnăvirilor cu *Acinetobacter* este în creștere, iar formele clinice severe cauzate, rezistența înaltă la antibiotice, cât și letalitatea înaltă demonstrează actualitatea problemei infecțiilor cu *Acinetobacter*, cât și reevaluarea abordării terapiei tradiționale cu antibiotice.

CONCLUZII

1. Rezultatele studiului demonstrează actualitatea problemei prin infecții cu *Acinetobacter* pentru Republica Moldova, incidența prin care este net superioară celei oficial înregistrate, iar impactul clinic, economic și moral semnificativ.
2. În structura etiologică a infecțiilor nosocomiale cu *Acinetobacter* în condițiile Republicii Moldova evident predomină *A. baumannii* (98,18%).
3. În structura formelor clinice cauzate de *A. baumannii* predomină formele grave generalizate (56,30%).
4. Tulpinile de *A. baumannii* izolate de la pacienții cu infecții septico-purulente nosocomiale manifestă rezistență sporită la antibioticele pe larg utilizate în practica medicală (peniciline, cefalosporine, macrolide, fluorochinolone ș. a.).
5. Un tratament eficient în cazul infecțiilor septice cu *A. baumannii* poate fi obținut doar în rezultatul diagnosticului microbiologic cu determinarea și scontarea antibiogramelor.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au declarat conflicte de interese.

MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE

Studiul a fost realizat în cadrul proiectului de cercetare de doctorat și proiectului de stat 20.80009.8007.05 din cadrul Laboratorului știin-

țific „Infecții intraspitalicești”.

APROBAREA ETICĂ

Cercetarea are aviz pozitiv eliberat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (nr. 47 din 12.04.2018).

REFERINȚE

1. Moubareck CA, Dalal HH. Insights into *Acinetobacter baumannii*: A review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. *Antibiotics*. 2020;9 (3):1-29.
2. Morris FC, Dexter C, Kostoulias X, Uddin MI, Peleg AY. The mechanisms of disease caused by *Acinetobacter baumannii*. *Frontiers in Microbiology*. 2019;10:1-20.
3. D'Souza R, Pinto NA, Le Phuong N, Higgins P, Nguyen T, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Acinetobacter* spp. panel strains: A cornerstone to facilitate antimicrobial development. *Frontiers in Microbiology*. 2019; 10:1-13.
4. Paraskevi CF, Garyfallia P, Andromachi B, Myrto B, Vasiliki R, Drosos EK, et al. The Role of minocycline in the treatment of nosocomial infections caused by multidrug, extensively drug and pan-drug resistant *Acinetobacter baumannii*: A systematic review of clinical evidence. *Microorganisms*. 2019;7(159):1-20.
5. Wang X, Qin LJ. A review on *Acinetobacter baumannii*. *Journal of Acute Disease*. 2019;8 (1):16-20.
6. Weinberg SE, Villedieu A, Bagdasarian N, Karah N, Teare L, Elamin WF. Control and management of multidrug resistant *Acinetobacter baumannii*: A review of the evidence and proposal of novel approaches. *Infection Prevention in Practice*. 2020;2 (3):1-9.

7. Arabaci C, Karabulut N. Acinetobacter species and their antibiotic resistance profiles isolated from various clinical specimens between 2014 and 2018. *Annals of Medical Research*. 2020;27(2):476-83.
8. Skurikhina Iu, Turkutiukov V. Mikrobiologicheskie i molekuliarno-geneticheskie aspekty antibiotikorezistentnosti *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter baumannii* [Microbiological and Molecular Genetic aspects of antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*]. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2019;19(6):34-38.
9. Baginska N, Pichlak A, Gorski A, Jonczyk-Matysiak E. Specific and selective bacteriophages in the fight against multidrugresistant *Acinetobacter baumannii*. *Virologica Sinica*. 2019;34(4):347-57.
10. Zuniga-Moya JC, Caballero CA, Loucel-Linares M. Antimicrobial profile of *Acinetobacter baumannii* at a tertiary hospital in Honduras: a cross-sectional analysis. *Pan American Journal of Public Health*. 2020;44:1-5.
11. Yoon-Kyoung H, Hyunkeun K, Kwan SK. Two types of colistin heteroresistance in *Acinetobacter baumannii* isolates. *Emerging Microbes and Infections*. 2020;9:2114-23.
12. Nabil K, Fizza K, Sun NW, Bernt EU, Irfan A. Molecular epidemiology and antimicrobial resistance features of *Acinetobacter baumannii* clinical isolates from Pakistan. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*. 2020;19(1):1-13.
13. Luna B, Yan J, Reyna Z, Moon E, Nielsen T, Reza H, et al. Natural history of *Acinetobacter baumannii* infection in mice. *Plos one*. 2019;14(7):1-16.
14. Dmitrieva N, Eidel'shtein M, Aginova V, Grigor'evskaia Z, Petukhova I, Tereshchenko I, i dr. Infektsii, vyzvannye *Acinetobacter baumannii*, u onkologicheskikh bol'nykh [Infections caused by *Acinetobacter baumannii* in cancer patients]. *Siberian journal of oncology*. 2019;18(3):26-33.
15. Vazquez-Lopez R, Solano-Galvez SG, Vignon-Whalley JJ, Vaamonde JA, Alonzo LA, Resendiz A, et al. *Acinetobacter baumannii* Resistance: A Real Challenge for Clinicians. *Antibiotics*. 2020;9(4):1-22.

Date of receipt of the manuscript: 08/02/2021

Date of acceptance for publication: 05/02/2021

Viorel PRISACARI, SCOPUS Author ID: 6506882701

Nicoleta ANDRONACHI, ORCID ID:0000-0001-8732-7548



COMPARATIVE ASSESSMENT OF CLINICAL-PARACLINICAL MANIFESTATIONS OF ROTAVIRUS INFECTION VERSUS GENOTYPICAL VARIETY IN INFANTS

Ala DONOS¹, Tatiana ALSALIEM^{1,2}, Constantin SPINU³, Ninel REVENCO¹, Valentin TUREA¹, Ion MIHU¹, Radu COJOCARU¹, Stela GHEORGHITA¹, Igor SPINU³, Albina-Mihaela ILIEV¹, Luminita SUVEICA¹

¹Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Republic of Moldova

²Municipal Children's Clinical Hospital no. 1, Chisinau, Republic of Moldova

³National Agency for Public Health, Republic of Moldova

Corresponding author: Tatiana Alsaliem, e-mail: banaritania@yahoo.com

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.06

CZU: 616.98:578.823.91-053.3

Keywords: diarrhea, rotavirus, children, infants, vaccine.

Introduction. RVI (rotavirus infection) is the most common cause of dehydration in infants and young children. The implementation of the sentinel surveillance of RVI in infants from 2008 in the Republic of Moldova demonstrated the high rate of this infection (40.0%), being an argument in recommending the antirotaviral immunization in children within the National Immunization Program.

Material and methods. The study enrolled 193 children with acute diarrheal disease, included in the sentinel supervision (2012-2016) and treated in the Unit for Acute Diarrheal Diseases at Children's Clinical Hospital no. 1. The biological material was examined by serological enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and genotyping, revealed by polymerase chain reaction (PCR).

Results. The rotavirus infection was confirmed in 193 infants, of which 121 children were not vaccinated against RVI, and 72 were immunized. Depending on the genotypes encountered before and after vaccination, it was found that G9P [8], G3P[8], G4P[8] were detected before vaccination, although postvaccine prevailed G2P[4], G4P[8]. In addition, the incidence of RVI is decreasing and the disease evolution is much better.

Conclusions. This article reflects the evolution of the genotypic properties of rotaviruses and the clinical-paraclinical particularities of RVI in infants, highlighting the importance of the implementation of antiretroviral immunization in children within the National Immunization Program in the Republic of Moldova.

Cuvinte cheie: infecție rotavirală, sugar, genotip, vaccin.

EVALUAREA COMPARATIVĂ A MANIFESTĂRILOR CLINICO-PARACLINICE ALE INFECȚIEI ROTAVIRALE VERSUS VARIETATEA GENOTIPICĂ LA SUGARI

Introducere. IRV (infecție rotavirală) este cauza cea mai frecventă de deshidratare la sugar și la copilul mic. Implementarea în Republica Moldova în anul 2008 a supravegherii santinelă a IRV la sugari a relevat o rată înaltă a infecției (40,0%), acest fapt servind ca argument în recomandarea imunizării antirotavirale a copiilor în cadrul Programului Național de Imunizări.

Material și metode. În studiu au fost incluși 193 de copii sugari cu boală diareică acută, aflați sub supravegherea santinelă în perioada 2012-2016 și tratați în Secția de boli diareice acute a Spitalului Clinic Municipal de Copii nr. 1. Materialul biologic s-a examinat prin metoda reacției serologice ELISA, iar evidențierea genotipurilor a fost efectuată prin reacția de amplificare genică PCR.

Rezultate. Dintre cei 193 de sugari cu infecție rotavirală, 121 nu au fost vaccinați contra IRV, iar 72 – au fost imunizați. În funcție de genotipurile întâlnite până și după vaccinare, s-a constatat că până la vaccinare au predominat genotipurile G9P[8], G3P[8], G4P[8]. În schimb, postvaccinal au prevalat genotipurile G2P[4], G4P[8], incidența IRV fiind în scădere, iar evoluția bolii – mult mai ușoară.

Concluzii. Acest articol reflectă evoluția proprietăților genotipice ale rotavirusurilor și a particularităților clinico-paraclinice ale IRV la sugari, cu o importanță majoră în contextual procesului de implementare a imunizării antirotavirale a copiilor în cadrul Programului Național de Imunizări din Republica Moldova.

INTRODUCTION

Rotaviruses (RV) are one of the most common causes of acute gastroenteritis (AGE) worldwide, affecting 95.0% of children up to the age of five. Globally, it is estimated that RV infection causes 3.6 million episodes of AGE per year (1, 2). By the time antirotaviral immunization was implemented, more than 2 million children with GEA of rotavirus etiology were hospitalized annually worldwide (2, 3).

By the age of 5, almost all children have suffered from rotavirus infection (RVI), which is the first cause of severe diarrhea with dehydration in infants worldwide. In low-income countries, the average age of primary infection with rotaviruses occurs between 6 and 9 months (80.0% of cases occur in infants under 1 year), whereas in high-income countries the first episode sometimes occurs at the age of 2-5 years, children being the most affected (65.0% of cases being found in infants) (3, 4).

Despite considerable progress, diarrheal disease remains the fourth most common cause of mortality and the second most common cause of morbidity worldwide in children younger than 5 years. Rotaviruses are associated with approximately one third of all severe diarrheal diseases in young children, with recent estimates of annual mortality associated with rotaviruses ranging from 453,000 (2008), 197,000 (2010) and 173,000 (2011) (1, 3).

Since 2009, the World Health Organization (WHO) has recommended that rotavirus vaccines be included in national immunization programs in each country and that this measure be considered a public health priority (5, 6).

Globally, rotavirus is the most common cause of severe gastroenteritis in children <5 years of age, accounting for an estimated 2.4 million hospital admissions and 527,000 deaths each year (1,7). Because of the tremendous global burden of rotavirus, vaccine development and introduction has been a high priority for several international agencies, including the World Health Organization (WHO) and the Global Alliance for Vaccines and Immunization (GAVI) (8).

The assessment of morbidity in children under one year of age marks an increased incidence of the most commonly encountered infections, which determines the formation of a healthy soci-

ety and of future generations. In acute gastroenteritis, primary rotaviruses are acquired through contact with the diseased being (1, 4, 9). Rotaviruses are also detected in the co-filters of children with gastroenterocolitis of indeterminate etiology, having the primary role in identifying serious gastrointestinal infections, with etiology difficult to establish (5, 8, 10).

The problem of rotavirus infection remains current during the last decades, since the discovery of this virus, the rotavirus infection being present with an increased incidence, especially among children under 5 years (11, 12). Each child can withstand from one disease episode to several episodes, most commonly in the first 5 years of life, characterized by a high incidence of serious cases, with complications, in the absence of therapy. The clinical impact in rotavirus infection is with intestinal and non-intestinal disorders, involving not only the lining of the gastrointestinal tract, but also of other systems. In infants, the severity of rotavirus infection is determined in particular by the genotype and phenotype of this condition, which determines the severity of dehydration and toxic syndrome (12, 13).

MATERIAL AND METHODS

This present prospective, descriptive study included 193 children with acute diarrheal disease, involved in the sentinel surveillance (2012-2016) from the Acute diarrheal diseases unit, at the Municipal Children's Clinical Hospital no. 1.

The research protocol was approved by the Research Ethics Committee of the *Nicolae Testemitanu* SUMPPh from the Republic of Moldova (report no. 54 of 13.02.2017).

All patients were selected according to the standard case scenario. The hospitalization rules and the completion of a standardized questionnaire for this study were respected. The parents of the children gave written informed consent for their enrollment in the research.

The criteria for inclusion in the study were as following:

1. Children aged between 1 - 12 months (according to WHO recommendations).
2. Diarrhea with at least 3 defecations over the last 24 hours, but not more than 7 days.

3. Patients examined by serological reaction ELISA with genotypes detected in PCR for rotavirus infection within the first 24 hours after admission.

The criteria for exclusion of patients from research:

1. patients with rotavirus infection or severe comorbidities (heart defects, digestive tract development abnormalities, nervous system development abnormalities etc.).
2. patients with diarrhea of less than 3 fluid defecations over the last 24 hours.
3. children aged over 12 months.

The assessment regarding signs of dehydration was performed in children included in the study at the time of clinical examination. The biological material of all the children included in the study was virologically examined for rotavirus infection, using the ELISA serological reaction and genotyping in the chain polymerization reaction (*ProSpecT ROTAVIRUS Kit*, manufacturer – *Zhejiang Orient Gene Biotech Co. LTD*, China).

This is a qualitative immunoenzymatic test for the detection of rotavirus (group A) in human faecal samples, which help in diagnosing acute gastroenteritis. The assay uses a polyclonal antibody to detect group-specific proteins, including the main internal capsid protein (VP6), present in A rotaviruses (13).

About 1.5-2 ml of liquid faeces or 1 g of fresh semi-formed faeces, spontaneously excreted were collected in a sterile recipient from each patient on the first day of hospitalization. The container was hermetically sealed, labelled with patient data and stored at 2-8°C until being transported. Also, each patient positive for rotavirus infection, was established on the vaccine status, by questioning the caregiver with whom the child was admitted to the hospital, checking the child's development booklet and checking the vaccination register at the residence place.

Depending on the vaccine status, the study sample (n=193) was divided into group "Unvaccinated children with rotavirus infection" (n=121) and group "Vaccinated children with rotavirus infection" (n=72).

Sample size was estimated by using the following formula:

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

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

P_0 – according to the bibliographic data (11), the success of the treatment in the unvaccinated patients constitutes on average 50.0% ($P_0=0.50$);

P_1 – expected success of treatment in the vaccinated children group will be 75.0% ($P_1=0.75$); $P=(P_0+P_1)/2=0.625$;

Z_{α} – table value, when the statistical significance is 95.0%, then the coefficient $Z_{\alpha}=1.96$;

Z_{β} – table value, when the statistical power of the comparison is 80.0%, then the coefficient $Z_{\beta}=0.84$;

f – Proportion of subjects expected to abandon the study for reasons other than the investigated effect $q=1/(1-f)$, $f=10.0\%$ (0.1).

Therefore, the L_1 research group included no less than 65 patients vaccinated against rotavirus infection and the L_0 control group included no less than 65 unvaccinated patients.

The data collected in the study were introduced into the electronic table via the Microsoft Office Excel 2007 program. The results were processed using the SPSS version 22 software. For comparing the differences between groups, the 95% confidence interval (95CI), the criterion (csi-square) χ^2 was calculated. $P<0.05$ was considered as a significant threshold.

RESULTS

In both groups, male sex prevailed. Depending on age, children aged 6-12 months from the unvaccinated group predominated in 66.9% cases, compared to the vaccinated group, where this age group constituted only 47.2%.

The patients included in the study were admitted to the hospital during the first 3 days of illness. In all patients, the disease started with acute intoxication syndrome in 100% of cases in unvaccinated children compared with 82% in vaccinated children, characterized by alteration of the overall health condition, decreased appetite and malaise.

Table 1 shows a much more severe evolution of the unvaccinated children who suffered from rotavirus infection, compared with the vaccinated ones, thus moderate and severe dehydration accounted for 53.7% vs. 30.6% in the vaccinated group. The clinical form in which rotavirus infection occurred was manifested by gastroenterocolitis in 81% of unvaccinated and 75% of those vaccinated (tab. 1).

Table 1. Manifestations of acute diarrheal disease.

Clinical diagnosis	Unvaccinated (n=121)	Vaccinated (n=72)	X ²	p
	Abs, %	Abs. %		
Acute gastroenterocolitis, without dehydration	37(30.6)	36(50.0)	7.186	0.0073
Acute gastroenterocolitis, moderate dehydration	56(46.4)	17(23.6)	9.919	0.0016
Acute gastroenterocolitis, severe dehydration	5(4.1)	1(1.4)	1.092	0.2960
Acute enterocolitis, without dehydration	19(1.,7)	14(19.4)	0.434	0.5100
Acute enterocolitis, moderate dehydration	4(3.3)	4(5.6)	0.596	0.4401

Note: statistical test applied: χ^2 .

Unvaccinated children presented vomiting in 80% of cases, fever – in 76.9%, faces with

pathological inclusions – in 97.5%, whereas vaccinated children showed less frequent symptoms (tab. 2).

Table 2. Clinical symptoms of rotavirus infection.

Symptom	Unvaccinated (n=121)	Vaccinated (n=72)	X ²	P
Vomiting	98 (80%)	50 (69.4%)	1.821	0.0686
Fever	93 (76.9%)	54 (75%)	0.293	0.7694
Liquid feces	121 (100%)	72 (100%)	1.245	0.2133
Feces with mucus	115 (95%)	60 (83.3%)	2.561	0.0104
Feces with foam	3 (2.5%)	0	0.957	0.3383

Note: statistical test applied: χ^2 .

Table 3 shows the frequency of comorbidities that occurred concurrently with rotavirus infection. The incidence of the respiratory system diseases

was higher, accounting for 61.1% of cases, followed by GI disorders - 57.8%, whereas the NS impairment ranked third among these.

Table 3. Structure of comorbidities in study groups in children with acute diarrheal disease of rotavirus etiology.

Nosological entity	Unvaccinated (n=121)	Vaccinated (n=72)	X ²	P
Respiratory diseases (bronchitis, pneumonia)	74 (61.1%)	38 (52.7%)	1.300	0.2541
GI disorders	70 (57.8%)	27 (37.5%)	7.402	0.0065
Nervous system diseases (HIPE, TIE)	48 (40%)	6 (8.3%)	22.299	0.0001
The reno-urinary system pathologies (UTI)	27 (22.3%)	10 (13.8%)	2.097	0.1476
Hematopoietic system disorders (anemia)	27 (22.3%)	12 (16.6%)	0.906	0.3412
Allergic dermatitis	9 (7.4%)	6 (8.3%)	0.051	0.8214
Malnutrition	7 (5.7%)	2 (2.8%)	0.857	0.3545
ENT diseases	11 (9%)	1 (1.4%)	4.484	0.0342

Note: statistical test applied: χ^2 . HIPE – hypoxiischemic perinatal encephalopathy; TIE – toxi-infectious encephalopathy; UTI – urinary tract infections.

The hospital stay of most unvaccinated children was doubled compared to the vaccinated ones. Thus, the mean length of hospitalization of unvaccinated children was 6.7 days, whereas vaccinated children had a mean hospital stay of 6 days (fig. 1).

The rotavirus etiology of acute diarrheal disease was confirmed in all patients included in the study. 73.6% of cases of acute diarrheal disease of viral etiology was associated with bacterial flora, more significantly in unvaccinated children. Thus, in the unvaccinated group, *Klebsiella pneumoniae*

and *Proteus mirabilis* predominated in 5.0% of patients, double compared with the vaccinated group, followed by *Staphylococcus aureus* and *Citrobacter freundii*, accounting for 4%. Atypical

h+ *Escherichia coli* and *Klebsiella oxytoca* were detected in 2.5% of children. The etiological structure of rotavirus infection is shown in Table 4.

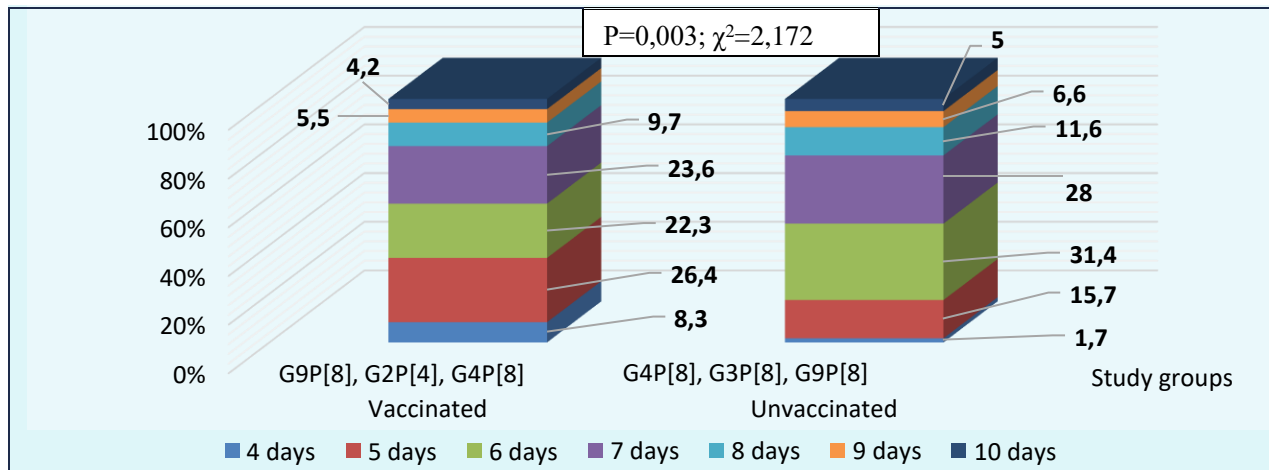


Figure 1. The RVI severity depending on the hospital stay length within both study groups.

Table 4. Bacterial over infection of children affected by rotavirus infection.

Infection	Unvaccinated	Vaccinated	χ^2	P
Rotaviral mono-infection	84 (69.4%)	53 (73.6%)	0.620	0.5354
Bacterial association (total)	37 (30.6%)	19 (26.4%)	0.620	0.5354
<i>Staphylococcus aureus</i>	13.5%	21%	0.515	0.4730
<i>St. aureus</i> associated with other gram (+) bacteria	13.5%	21%	0.515	0.4730
<i>Klebsiella pneumoniae</i> și <i>oxytoca</i>	24.3%	16%	0.504	0.4780
<i>Klebsiella</i> associated with other gram (+) bacteria	2.7%	0	0.467	0.4944
<i>Escherichia coli</i>	8.1%	21%	1.879	0.1705
<i>Proteus vulgaris</i> și <i>mirabilis</i>	19%	10.5%	0.659	0.4169
Other pathogens (<i>Citr. freundii</i> , <i>Ps. aeruginosa</i>)	19%	10.5%	0.659	0.4169

Note: The assessment was based on Fisher's exact test.

The present study identified acetonuria in 47 unvaccinated children vs. 20 vaccinated children. Thus, a high amount of ketone bodies in the urine (≥ 150 mg/dl) was found in 21.3% of the cases among unvaccinated children, compared with 5% in children from the vaccinated group.

Of the total number of genotypes samples, the incidence of genotypes identified in patients with rotavirus infection during the prevaccine period, the most commonly encountered genotypes were G4P[8], G3P[8] and G9P[8]. In the postvaccine period, their frequency decreased first, being the genotypes G2P[4] and G4P[8] (fig. 2).

DISCUSSIONS

Rotavirus is one of the most important causative agents of acute dehydrating diarrheal disease, be-

ing involved in 12.0-71.0% of acute hospitalized gastroenteritis cases. In developed countries rotaviruses cause from 1/3 to 1/2 of all serious diarrhea. Thus, about 3 million cases of rotavirus infection (RVI) are registered annually in the USA, which causes 67 thousand hospitalizations (250 thousand day/bed) and more than 100 cases of deaths (14).

In 2006, two live attenuated vaccines were developed and authorized: *Rotarix*[®] and *RotaTeq*[®]. *Rotarix* is a monovalent vaccine derived from a human G1P isolate [8]. *RotaTeq*[®] is a pentavalent, consisting of a mixture of monoreassortants human bovine rotavirus, which transports genes encoding human G1, G2, G3, G4 and P[8] proteins into a genetic background of Wi79 bovine rotavirus (G6P[5]).

Both vaccines have proven to be very effective in clinical trials and have been included in the mandatory national vaccination scheme for children

in over 100 countries since 2006. Post-marketing studies have shown that both vaccines are highly effective at the population level (7, 15, 16).

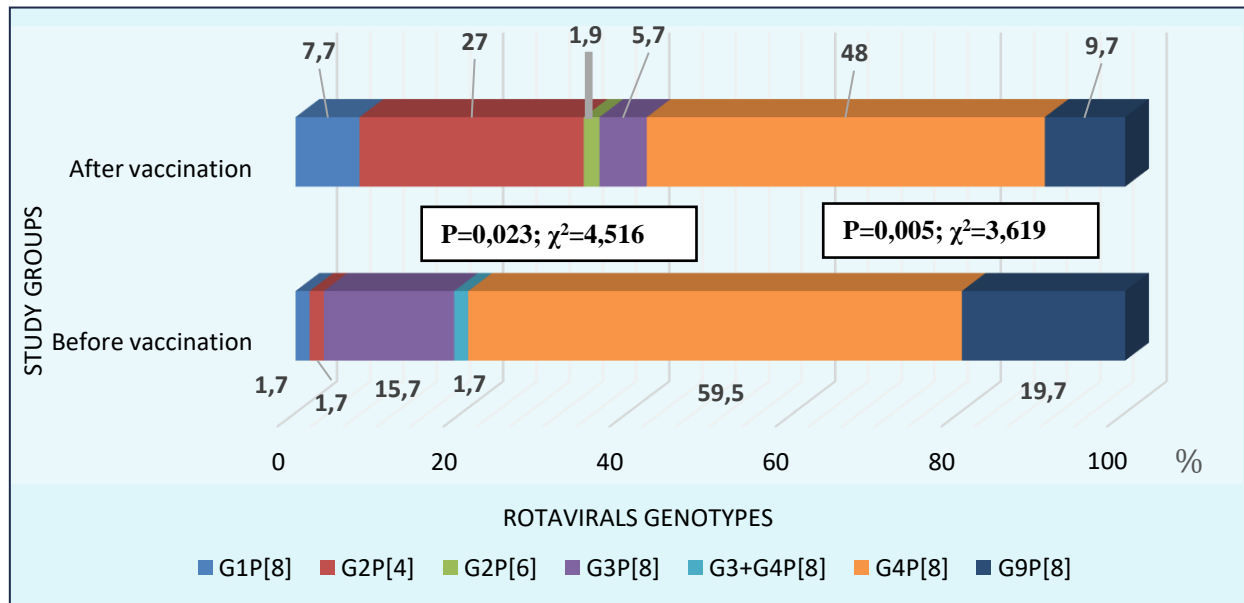


Figure 2. The evolution of the frequency of genotype incidence among RVI patients before and after vaccination (%).

Moldova was the first country in the WHO European Region to introduce rotavirus vaccination into the routine immunization program for children. The vaccine used in Moldova includes G4, G2, G9 genotypes that cover most strains of circulating rotaviruses in the population of the country according to the monitoring and sentinel surveillance data in children up to the age of 5 years.

In their study, Codruța Iliescu Halițchi et al. (2013), also noted that most cases (85.0%) occurred between January and July, with 2 peaks in February (25.7%) and June (21.4%) (15).

The study performed by Stela Gheorghita highlighted the favorable impact of the vaccination program on rotavirus disease among children from Chisinau, Moldova. Two-dose rotavirus vaccination reduced hospitalization by 79%, and severe disease progression was reduced by 82%. Generally, hospitalizations with rotavirus decreased by two-thirds until the second year of the program, in a model compatible with the impact of the vaccine. The major decrease was among vaccinated cohorts children <1 year in the first year and <2 years in the second year after vaccine implementation. In addition, the number of children <5 years old hospitalized with rotavirus decreased significantly, including unvaccinated

cohorts, suggesting indirect protection resulting from children’s immunization (17).

According to our data, this is the first research study of patients with rotavirus infection, following the vaccination program in the Republic of Moldova, which analyzed the prophylactic potential of the antirotaviral vaccine in our country. Given that vaccines have been very effective in high-income countries, they have proven to be considerably less powerful in low- and middle-income countries. The disease associated with rotavirus was the cause of death in more than 200,000 children aged <5 years worldwide in 2013.

A long-term study was carried out by Joshua Gikonyo et al., lasting from January 2015 until December 2017. Patients with rotavirus gastroenteritis were supervised within in several hospitals in Kenya. The subjects of the study were infants and young children under 5 years of age, who had an episode with three liquid or watery stools for 24 hours for up to 7 days, with or without episodes of vomiting. In this study, the distribution of cases of rotavirus infection during the year was more frequently recorded in August-September, with a reduction in the number of cases in November-January (18).

According to Ulrich Desselberger, vaccine effectiveness was higher in high-income countries, with severe rotavirus disease protection rates at 80-90%, whereas in low- and middle-income countries it was 30-50% lower. Different factors were assessed to identify or suggest the differences in efficacy of the rotavirus vaccine, including malnutrition, intestinal microbiota status, vitamin D3 administration, co-infections, immunity of the infant immune system and genetic factors (19).

Raúl F. Velázquez performed a systematic review and metaanalysis to describe, compare and synthesize the effectiveness of the vaccine, from randomized clinical trials prior to authorization, finding a decrease in hospitalizations and addresses to the children's emergency department with rotavirus infections (20).

Alkali B. R. et al, in 2015 conducted a pediatric study on a sample of 200 children with diarrhea. Of these, 51 (25.5%) children were positive for rotavirus. Among children with rotavirus infection, 79.1% of cases had watery stools and 75.0% - semi-liquid stools. Short-term diarrhea lasted 2 days in most cases (43.1%), the liquid stool lasted 7 days in 27.5%, and only in 2.0% it lasted 10 days. 40 children out of 51 had vomiting that occurred in the first two days of illness, accounting for 90.0%, on the 7th day it was found in only 7.5% of children. Chi-square analysis indicated a significant association between rotavirus diarrhea and vomiting ($P < 0.05$) (16, 21).

28 studies from 12 countries included data on the proportion of GERV among hospitalized children under the age of five in the Middle East and North Africa. These studies included 17,233 cases of diarrhea that were tested for rotavirus infection. Of these, 7,366 (42.7%) were RV positive. Depending on the country, the average share of cases with rotaviral infection ranged from 316 (22.5%) to 1,885 cases (63%). Egypt, Tunisia and the Islamic Republic of Iran reported the lowest proportion with 316 (22.5%), 65 (23.3%) and 537 cases (27.4%). The highest proportion was observed in Turkey 1,885 (63%), the United Arab Emirates 381 (50.3%), and Saudi Arabia 1,226

cases (48.7%). The other countries reported a percentage between 93 (35.8%) and 358 cases (45.2%) (22).

Another study carried out in the neighboring country Romania (2014) by Victoria Birlutiu and Rares Mircea Birlutiu between January 1, 2011 - December 31, 2012, aimed at tracking the seasonality of the disease, the clinical aspects, the severity of the disease, the laboratory examinations, the need for parenteral rebalancing, the costs of hospitalization. The study group consisted of 236 children (2011 - 114 cases, 2012 - 122 cases) between 0 and 16 years old with rotavirus infection in the infectious diseases services in children in Sibiu. Thus, 114 cases were diagnosed in 2011, respectively 122 in 2012, commonly in the cold months, more frequently in the male gender, sex ratio M/F 1.42:1 in 2011, 1.18:1 in 2012, among children aged 1-3 years - 58.90%. 91 cases in 2011 - 79.82%, and 112 cases in 2012 - 91.80% respectively, with an average / severe score. 15 cases showed neurological disorders and 15 cases acute renal failure. Severe onset cases led to hospitalization in the first 24 hours: 41.23% of cases in 2011 and 51.64% in 2012, prolonged with diarrhea over 6 days, established in 62 cases (54.39%) in 2011 and 75 cases (61.48%) in 2012. Cases with severe dehydration were found in children aged 1 to 12 months, being associated with thrombocytopenia, leukopenia, PCR increase (probability 0.42), hydroelectrolyte imbalances associated with signs of encephalopathy. This study highlighted the frequent association of hyponatremia (< 130 mEq/l) from electrolyte imbalance with rotavirus gastroenteritis, 83 cases in 2011 and 51 cases in 2012. Therefore, it is worth mentioning that in Romania the rotavirus vaccine was not included in National Immunization Program (7, 21).

Estimation of 2-dose vaccine effectiveness in Moldova, especially against severe cases at 84% (95CI: 65% to 93%), is largely compatible with that in other countries with low mortality (in the mortality layers A and B of WHO), namely VE is 85% (95CI: 80% to 88%) based on the overall analysis of 8 studies, including $> 32,000$ participants (17, 22).

CONCLUSIONS

1. The clinical and etiological evolution of rotavirus infection was presented by the following genotypes: G4P[8], G9P[8], G2P[4] and G3P[8]. The peak incidence of rotavirus infection being in February, more commonly found in boys over 6 months.
2. The polymorphism of the clinical manifestations in the rotavirus infection identified in the study groups, showed a severe and extremely severe evolution of the entity among unvaccinated children, which was 2.85 times higher than in the group of vaccinated ones ($p < 0.005$).
3. Stool test indices in unvaccinated children exhibited a massive inflammatory process due to statistically significant values ($p < 0.005$, $\chi^2 = 0.397$). The increase in the level of transaminases (TGO and TGP) in the unvaccinated group proved a poor prognosis due to a more serious and lasting evolution of rotavirus infection ($p > 0.026$).
4. Determination of circulating genotypes (G4, G9, G3) by molecular biology techniques in the infant population proved and confirmed the usefulness of the Rotarix vaccine included in the National Immunization Calendar, manifested by a considerably lower morbidity of gastroenteritis of rotavirus etiology in the group of vaccinated children.

CONFLICT OF INTERESTS

Nothing to declare.

REFERENCES

1. Anca IA, Furtunescu FL, Plesca DO, Streinu-Cercel AE, Rugina SR. Hospital-based surveillance to estimate the burden of rotavirus gastroenteritis in children below five years of age in Romania. *GERMS*. 2014;4(2):30-40. doi:10.11599/germs.2014.1053
2. Surajudeen AJ, Chijioke UA, Olabode VR, Jim MB. Incidence of rotavirus infection in children with gastroenteritis attending Jos university teaching hospital, Nigeria. *Virology Journal*. 2011; 8: 233. doi:10.1186/1743-422X-8-233
3. Sanderson CE et al. Global review of rotavirus morbidity and mortality data by age and WHO region. *Report to WHO / IVB*. 2011. Available from: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2012/april/presentations_background_docs/en/ [Accessed 15th February 2019].
4. World Health Organization estimate for January 2012. Available from: http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/rotavirus_estimates/en/index.html [Accessed 15th February 2019].
5. World Health Organization Geneva. *Organisation mondiale de la Santé Genève*. 2008; No 47, p. 421-425.
6. Ogilvie IK, Khoury HY, El Khoury AC, Goetghebuer MM. Burden of rotavirus gastroenteritis in the pediatric population in Central and Eastern Europe: serotype distribution and burden of illness. *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. 2011;7 (5):523-33.
7. WHO. Rotavirus vaccines WHO position paper – January 2013. *Weekly epidemiological record*, No. 5, 2013, 88, 49-64. Available from: <http://www.who.int/wer> [Accessed 15th February 2019].
8. Brenda LT. *Rotavirus Infection*. Merck Manual Consumer Version, *Last full review/revision Sep 2019*, Content last modified Sep 2019, p. 48, 69. Available from: <https://www.merckmanuals.com/home/children-s-health-issues/viral-infections-in-infants-and-children/rotavirus-infection> [Accessed 15th February 2019].
9. Lesanu GE, Becheanu CA, Vlad RM, Pacurar DV, Tincu IF, Smadeanu RE. Clinical characteristics of rotavirus diarrhea in hospitalized Romanian infants. *Pediatrics Infectious Diseases Journal*. 2013;32:89-91.
10. Joshua GE, Betty MD, Patrick OR, George OA, Carlene SF, James NT. Rotavirus prevalence and seasonal distribution post vaccine introduction in Nairobi county Kenya. *The Pan African Medical Journal*. 2019; 33: 269. doi:0.11604/pamj.2019.33.269.18203.
11. Mateusz HA, Chandresh NL et al. Global Review of the Age Distribution of rotavirus disease in children aged < 5 years before the introduction of rotavirus vaccination. *Clinical Infectious Diseases, Review of Rotavirus in Children CID*. 2019; 46:261. doi:110.1093/cid/ciz060.

12. Platts-Mills JA, Babji SE, Bodhidatta LU et al. Pathogen-specific burdens of community diarrhoea in developing countries: a multisite birth cohort study (MAL-ED). *Lancet Glob Health* 2015; 3:e564-75.
13. Diagnostic Tests. *ThermoFisher Scientific*. 2018-2019. Available from: <https://www.thermofisher.com/md/en/home/in-dustrial/microbiology/microbiology-catalogue>
14. Bîrca L, Spînu C, Rusu G, Sohoțchi V, Cojocaru R, Gheorghîța S, Juravliov T. Infecția rotavirală – particularități clinico-epidemiologice și opțiuni de profilaxie. *Anale Științifice ale USMF "N. Testemițanu"*. 2008; 3(9):324-328.
15. Iliescu C, Rusu W, Temneanu O, Pavel A, et al. A prognostic score in Rotavirus gastroenteritis in children. *Revista Romana de Pediatrie*, LXII(3), 2013.
16. Alkali B. R., Daneji A. I., Magaji A. A., Bilbis L. S. Clinical Symptoms of Human Rotavirus Infection Observed in Children in Sokoto, Nigeria. *Adv Virol*. 2015; doi: 10.1155/2015/890957
17. Gheorghîța S., Bîrca L., Donos A., et. all. Impact of Rotavirus Vaccine Introduction and Vaccine Effectiveness in the Republic of Moldova. *Clinical Infectious Diseases*. S140, CID 2016:62 (Suppl 2).
18. Gikonyo J, Mbatia B, Okanya P, Obiero G, Sang C, Nyangao J. Rotavirus prevalence and seasonal distribution post vaccine introduction in Nairobi county Kenya. *The Pan African Medical Journal*. 2019;33:269. doi:10.11604/pamj.2019.33.269.18203
19. Ulrich DF. Differences of Rotavirus Vaccine Effectiveness by Country: Likely Causes and Contributing Factors. *Pathogens*. 2017 Dec; 6(4):65. doi:10.3390/pathogens6040065
20. Raúl FU, Velázquez EF, Alexandre CC, Linhares SR, Pamela SL. Efficacy, safety and effectiveness of licensed rotavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis for Latin America and the Caribbean, Type: Meta-Analysis, research-article, Systematic Review. *Journal Article*. doi:10.1186/s12887-016-0771-y
21. Bîrluțiu VE, Bîrluțiu RM. Under Evaluated Rotavirus Infection In Romania, Prospective Clinical And Epidemiological Study. Therapeutic And Economic Implications. *Acta Medica Transilvanica*. 2014;19(1):154-156.
22. Howidi M, Balhaj G, Aseen H, Gopala K, Van Doorn LJ, DeAntonio R. Burden and genotyping of rotavirus disease in the United Arab Emirates. *Hum Vaccin Immunotherapeutic*. 2014;10:2284-89.

Date of receipt of the manuscript: 09/11/2020

Date of acceptance for publication: 19/03/2021

Ala DONOS, SCOPUS Author ID: 57189097498

Constantin SPINU, SCOPUS Author ID: 36091786900

Ninel REVENCO, ORCID ID: 0000-0002-5229-7841, SCOPUS Author ID: 57219970548

Ion MIHU, SCOPUS Author ID: 42161778800

Radu COJOCARU, SCOPUS Author ID: 57204235641

Stela GHEORGHÎȚA, SCOPUS Author ID: 37092991000

Igor SPÎNU, SCOPUS Author ID: 56052450800



ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ÎN ULCERELE TROFICE CU *STAPHYLOCOCCUS* METICILINO-REZISTENT

Viorel PRISACARI¹, Diana BUGA¹, Ion BERDEU²

¹Laboratorul științific „Infecții intraspitalicești”, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

² Departamentul Medicină Preventivă, Disciplina Epidemiologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Viorel Prisacari, e-mail: viorel.prisacari@usmf.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.07

CZU: [616-002.44:579.861.2]-085.33.015.8-036.22

Keywords: trophic ulcers, methicillin-resistant *Staphylococcus*, methicillin-sensitive *Staphylococcus*, risk factors, resistance to antibiotics.

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS IN TROPHIC ULCERS WITH METHICILLIN-RESISTANT *STAPHYLOCOCCUS*

Introduction. Trophic ulcer continues to be a major clinical problem, currently having a significant socio-economic impact. The association of microbial infections, especially with antibiotic-resistant bacteria, is one of the most common complications of trophic ulcers. In this context, trophic ulcers associated with methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS) have a high epidemiological and clinical significance.

Material and methods. The determination of risk factors, antimicrobial resistance, as well as the clinical and socio-economic impact of trophic ulcers caused by MRS strains was performed based on a retrospective case-control study. The research group included 52 observation sheets of patients with trophic ulcers caused by methicillin-resistant *Staphylococcus* (MRS), the control group - 39 sheets of patients with trophic ulcers caused by methicillin-sensitive *Staphylococcus* (MSS).

Results. MRS strains isolated from trophic ulcers had high rates of antibiotic resistance compared to MSS strains. As a risk factors of trophic ulcer from which MRS strains have been isolated, people over the age of 50, repeated hospitalizations, microbial associations and exposure to intensive care are highlighted.

Conclusions. Risk factors and local epidemiology knowledge in trophic ulcers with MRS is the key factor in implementing and complying with surveillance and control measures.

Cuvinte cheie: ulcere trofice, *Staphylococcus* metilino-rezistent, *Staphylococcus* metilino-sensibil, factori de risc, antibiotice rezistență.

Introducere. Ulcerul trofic continuă să fie o problemă clinică majoră, fiind în prezent o afecțiune cu un puternic impact socio-economic. Asocierea infecțiilor microbiene, îndeosebi cu bacterii rezistente la antibiotice, reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale ulcerului trofic. Astfel, ulcerele trofice, asociate cu tulpini de *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) prezintă o semnificație epidemiogenă și clinică ridicată.

Material și metode. Determinarea atât a factorilor de risc, a antibioticorezistenței, cât și a impactului clinic și socio-economic al ulcerelor trofice, infectate cu tulpinile MRS, a fost efectuată în baza unui studiu retrospectiv caz-martor. Lotul de cercetare a inclus 52 fișe de observație ale pacienților cu ulcere trofice infectate cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS), lotul de control - 39 fișe ale pacienților cu ulcere trofice, cauzate de *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS).

Rezultate. Tulpinile de MRS, izolate din ulcere trofice, au înregistrat rate înalte de rezistență la antibiotice, comparativ cu tulpinile de MSS. Persoanele cu vârsta de peste 50 ani, internările repetate, asocierile microbiene și expunerea la terapie intensivă se numără printre factorii de risc ai ulcerelor trofice, din care au fost izolate tulpini de MRS.

Concluzii. Identificarea factorilor de risc și cunoașterea epidemiologiei locale vizând ulcerele trofice, infectate cu MRS, reprezintă o condiție esențială în implementarea și respectarea măsurilor de supraveghere și de control.

INTRODUCERE

Ulcerul trofic prezintă o problemă globală de îngrijire a sănătății, care afectează până la 6% dintre persoanele cu vârstă înaintată, având un puternic impact socio-economic (1). Una dintre cele mai frecvente complicații ale ulcerului trofic o constituie asocierea infecției microbiene. Microorganismele, izolate cel mai frecvent din ulcerele trofice, sunt din genul *Staphylococcus*, urmate de germeni din familia *Enterobacteriaceae* sau de specia *Pseudomonas aeruginosa* (2, 3). În prezent bacteriile rezistente la antibiotice, inclusiv cele izolate din infecțiile de plagă, reprezintă astăzi una dintre cele mai importante provocări pentru medicina modernă, în special infecțiile cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) (4).

De la primele cazuri de MRS înregistrate și până astăzi, amploarea problemei a crescut dramatic, incidența infecțiilor cauzate de MRS atingând proporții endemice în unele spitale.

Deși în ultimii ani se indică o scădere a procentului de tulpini de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistent (MRSA) în Uniunea Europeană/Spațiul Economic European (UE/EEA), de la media de 19,6%, (2014) la 16,9% (2017), MRSA rămâne un important agent patogen în UE/EEA. Nivelurile de MRSA se mențin ridicate în mai multe țări, iar rezistența la alte grupuri antimicrobiene (non-β-lactamice) este în continuă creștere (5, 6).

Ipoțeză studiului: în ceea ce privește factorii de risc, antibioticorezistența agenților cauzali, impactul clinic și socio-economic, la pacienții cu ulcere trofice infectate cu *Staphylococcus* metilino-rezistent (MRS) vor fi înregistrate diferențe semnificative statistice față de aceiași indici

atestați la pacienții cu ulcere trofice infectate cu *Staphylococcus* metilino-sensibil (MSS).

MATERIAL ȘI METODE

Analiza atât a factorilor de risc, a antibioticorezistenței, cât și a impactului clinic și socio-economic în ulcerele trofice, infectate cu tulpini de *Staphylococcus* metilino-rezistent, a fost efectuată în baza unui studiu retrospectiv caz-martor.

Au fost studiate retrospectiv 91 fișe de observație, lotul de bază a inclus 52 fișe ale pacienților cu ulcere trofice, infectate cu tulpini de MRS și lotul control - 39 fișe ale pacienților cu ulcere trofice, infectate cu tulpini de MSS.

Analiza sensibilității/rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus*, izolate din ulcere trofice, a fost efectuată în baza antibioticogramei. Sensibilitatea la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* a fost determinată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Metodologia determinării și interpretarea sensibilității la antibiotice au fost realizate standardizat, respectând ghidurile EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) de testare la antibiotice.

REZULTATE

Analiza morbidității, conform contingentelor de vârstă (tab. 1) demonstrează faptul că ulcerele trofice se înregistrează mai frecvent în rândul pacienților cu vârstă înaintată - ≥ 50 ani - 91,20%, comparativ cu 8,79% cazuri atestate în categoria de vârstă 0-49 ani, diferența fiind statistic semnificativă ($t=7,39, p<0,01$).

Tabelul 1. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS, în funcție de categoria de vârstă.

Categorია de vârstă	MRS		MSS		Total	
	abs	%	abs	%	abs	%
Categorie: până la 50 ani						
0-19 ani	-	-	1	2,56	1	1,09
20-29 ani	-	-	-	-	-	-
30-39 ani	1	1,92	-	-	1	1,09
40-49 ani	3	5,76	3	7,69	6	6,59
Total categorie I	4	7,69	4	10,25	8	8,79
Categorie: ≥ 50 ani						
50-59 ani	14	26,92	9	23,07	23	25,27
≥ 60 ani	34	65,38	26	66,66	60	65,93
Total categorie II	48	92,30	35	89,74	83	91,20
Total	52	100	39	100	91	100

Totodată, rezultatele studiului demonstrează faptul că în categoriile de vârstă până la 49 ani predomină pacienții cu ulcere trofice infectate cu MSS – 10,25% comparativ cu cele infectate cu MRS – 7,69%.

În categoriile de vârstă ≥ 50 ani, din contra, mai frecvent se atestă ulcerele trofice infectate cu

MRS, cota-parte a căroră atinge – 92,30%, comparativ cu ulcerele trofice infectate cu MSS – 89,74%. În rezultatul studierii expunerii pacienților cu ulcere trofice, în funcție de frecvența internărilor, s-a constatat o pondere mai ridicată a pacienților cu MRS (48,07%) la internările repetate, comparativ cu cei cu MSS – 17,94 (fig.1).

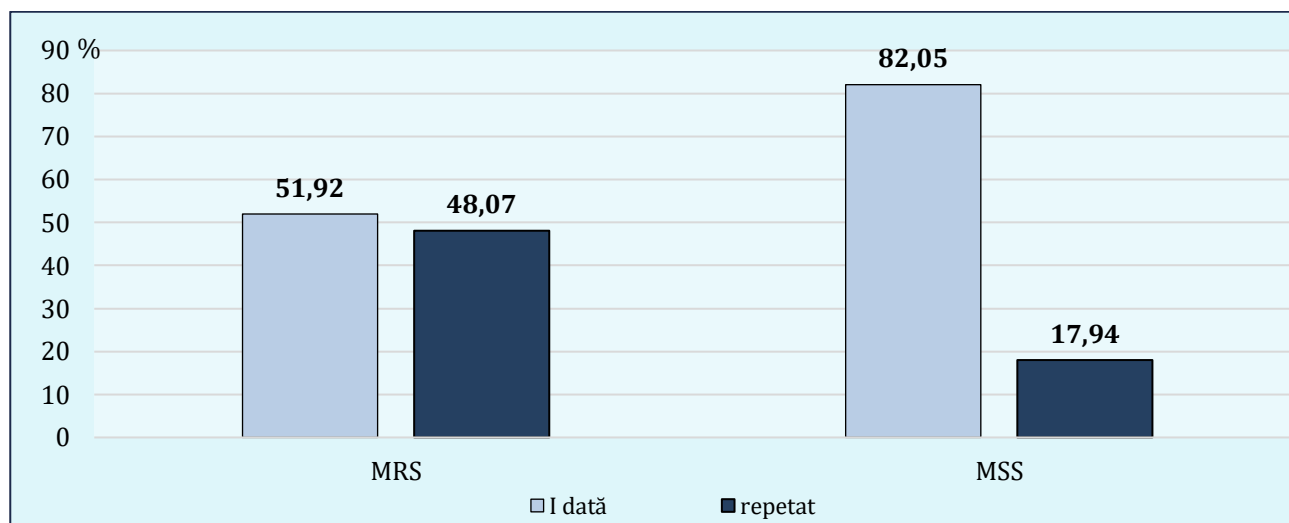


Figura 1. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS, în funcție de frecvența internării pacienților.

S-a stabilit o pondere mai crescută – 23,07% la pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS, supuși tratamentului în secțiile de terapie intensivă, comparativ cu loturile de control, unde la 10,25%

dintre pacienții cu ulcere trofice, infectate cu MSS, li s-a administrat tratament în secțiile respective, riscul relativ constituind – 2,62 (tab.2).

Tabelul 2. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS, aflați la tratament în secțiile de terapie intensivă.

Internarea în terapie intensivă	MRS		MSS		Total	
	abs	%	abs	%	abs	%
Da	12	23,07	4	10,25	16	17,58
Nu	40	76,92	35	89,74	75	82,41
Total	52	100	39	100	91	100
RR (OR)			2,62			

Din totalul de pacienții cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS (n= 91), la 37,36% au fost constatate asocieri din 2 și mai multe specii de microorganisme, iar la 62,63% au fost izolate monoculturi (tab.3).

Ponderea ulcerelor trofice, infectate cu MRS, constatate în asocieri cu alte microorganisme, s-a dovedit a fi mult mai ridicată – 59,61%, în comparație cu cele infectate cu tulpini de MSS – 7,69% (t=2,49, p<0,05). Tulpinile de MRS au fost izolate în asocieri cu o specie de microorga-

nisme – 46,15%, cu 2 specii de microorganisme – 11,53% și cu 3 specii de microorganisme – 1,92%, pe când tulpinile de MSS au fost izolate doar în asocieri cu 1 specie de microorganisme – 7,69%. În mod contrar, infecțiile monoetiologice la pacienții cu ulcere trofice predomină în grupul control, infectate cu MSS – 92,30%, în comparație cu 40,38% la pacienții cu MRS, diferența fiind statistic semnificativă (t=4,38, p<0,001).

În urma studiului rezistenței față de preparatele

antibacteriene a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate din ulcerele trofice, s-a constatat că, pe lângă faptul că rezistența tulpinilor de MRS față de beta-lactamaze constituie ~100%, tulpinile de MRS

manifestă o rezistență crescută și față de preparatele antibacteriene non-β-lactamice, în comparație cu tulpinile de MSS, care au demonstrat în majoritatea cazurilor sensibilitate înaltă (tab.4).

Tabelul 3. Ponderea pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS în monoculturi și asocieri.

Spectrul microbian	MRS		MSS		Total	
	abs	%	abs	%	abs	%
Monoculturi	21	40,38	36	92,30	57	62,63
Asocieri, inclusiv	31	59,61	3	7,69	34	37,36
cu 1 specie de microorganism	24	46,15	3	7,69	27	29,67
cu 2 specii de microorganism	6	11,53	-	-	6	6,59
cu 3 specii de microorganism	1	1,92	-	-	1	1,09
Total	52	100	39	100	91	100

Tabelul 4. Rezistența/sensibilitatea la antibioticele non-β-lactamice a tulpinilor de MRS/MSS izolate de la pacienții cu ulcere trofice.

Grupa antibioticului	Tipul antibioticului	Agentul cauzal						Diferența statistică
		MRS			MSS			
		total	R	%	total	R	%	
Sulfamide	Cotrimoxazol	21	12	57,14	24	2	8,33	t=1,55 p>0,05
	total	21	12	57,14	24	2	8,33	t=1,55 p>0,05
Aminoglicozide	Gentamicină	22	11	50	8	1	12,5	-
	Tobramicină	27	11	40,74	10	1	10,00	-
	Amikacină	18	5	27,77	5	1	20,00	-
	total	67	27	40,29	23	3	13,04	t=1,06 p>0,05
Glicopeptide	Vancomicină	10	0	100	-	-	-	-
	total	10	0	100	-	-	-	-
Macrolide	Claritromicină	33	31	93,93	29	7	31,81	t=3,18 p<0,01
	Eritromicină	4	4	100	2	0	0	-
	Azitromicină	7	7	100	21	4	19,04	t=3,57 p<0,01
	total	44	42	95,45	52	11	21,15	t=5,58 p<0,001
Tetraciline	Doxicilină	31	5	16,12	19	1	5,26	-
	total	31	5	16,12	19	1	5,26	-
Fenicoli	Cloramfenicol	12	3	25,00	6	1	16,66	-
	total	12	3	25,00	6	1	16,66	-
Fluorochinolone	Ciprofloxacină	28	13	46,42	15	3	20,00	t=0,83 p>0,05
	Moxifloxacină	23	6	26,08	13	2	15,38	t=0,26 p>0,05
	Gatifloxacină	24	17	70,83	11	1	9,09	-
	Levofloxacină	26	16	61,53	9	1	11,11	-
	Ofloxacină	23	9	39,13	25	2	8,00	t=0,96 p>0,05
	total	124	61	49,19	73	9	12,32	t=2,77 p<0,01

Testarea sensibilității/rezistenței la antibioticele non-β-lactamice a tulpinilor de MRS și de MSS, izolate din ulcerele trofice a evidențiat diferențe semnificative. Rezistența tulpinilor de MRS la macrolide a constituit – 95,45%, inclusiv la eritromicină – 100%, azitromicină – 100% și claritromicină – 93,93%. Valori de rezistență mult mai mici

față de această grupă de antibiotice au manifestat tulpinile de MSS, în medie – 21,15%, diferența fiind statistic semnificativă (t=5,58 p<0,001). Diferențe semnificative în rezistența tulpinilor de MRS și MSS s-au determinat și în cazul aminoglicozidelor, aceasta fiind de 40,29% și 13,04%, respectiv, inclusiv față de: gentamicină – 50,00%

(MRS) și 12,5% (MSS); tobramicină – 40,74% (MRS) și 10,00% (MSS); amicacină – 27,77 (MRS) și 20,00 (MSS).

Față de tetracicline tulpinile testate de MRS au manifestat rezistență în 16,12%, comparativ cu tulpinile de MSS – 5,26%.

Tulpinile de MRS au manifestat o rezistență înaltă și față de fluorochinolone – 49,19%, comparativ cu rezistența mult mai joasă a tulpinilor de MSS față de acest grup de antimicrobiene – 12,32% ($t=2,77$, $p<0,01$), inclusiv la ciprofloxacina tulpini-

nile de MRS au manifestat rezistență în 46,42% cazuri, iar MSS – în 20,00%, moxifloxacina – 26,08% și, respectiv – 15,38%, gatifloxacina – 70,83% și 9,09%, levofloxacina – 61,53% și 11,11%, ofloxacina – 39,13% și 8,00%.

Tratamentul pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS s-a dovedit a fi mai complicat, comparativ cu al celor cu MSS. Durata tratamentului cu preparate antibacteriene la pacienții cu MRS a constituit în medie 12,15 zile, la la cei cu MSS – 8,26 zile (tab. 5).

Tabelul 5. Numărul total de zile cu administrare de preparate antimicrobiene la pacienții cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpinile de MRS și MSS.

Agentul patogen	Total pacienți tratați cu antibiotice	Total zile de administrare a antibioticelor	Media zile
MRS	51	620	12,15
MSS	38	314	8,26
Total	89	934	10,49

Pacienții cu ulcere trofice, cauzate de MRS, au avut și o durată mai lungă de spitalizare – 16,91 zile, comparativ cu cei cu MSS – 12,28 zile (tab. 6). Respectiv, impactul socio-economic al pacienților cu ulcere trofice infectate cu MRS este mai ridicat,

comparativ cu cel al pacienților cu ulcere trofice cu MSS, primii necesitând un tratament mai complex, pe o perioadă mai îndelungată și un număr mai mare de zile de spitalizare.

Tabelul 6. Numărul de zile de internare în staționare a pacienților cu ulcere trofice din care au fost izolate tulpini de MRS și MSS.

Numrul de zile	Indici	MRS		MSS	
		Nr. de pacienți	Nr total de zile	Nr. de pacienți	Nr total de zile
1-20	abs	32	392	37	434
	%	68,08	-	94,87	-
21-40	abs	13	308	2	45
	%	27,65	-	5,12	-
≥ 41	abs	2	95	-	-
	%	4,25	-	-	-
Total	abs	47	795	39	479
M_{as}			16,91		12,28

DISCUȚII

Testarea microbiologică, precum și testarea rezistenței la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* izolate din ulcere trofice a relevat niveluri mai ridicate atât a incidenței, cât și a rezistenței tulpinilor de MRS, comparativ cu tulpinile de MSS. Patologia infecțioasă, provocată de *Staphylococcus* metilino-rezistent constituie o problemă de interes major în contextul medicinei actuale. Opțiunile pentru tratarea infecției cu MRS sunt puține

și, pe măsură ce apar tulpini noi, ele devin din ce în ce mai limitate.

În Republica Moldova nu există un sistem organizat de supraveghere a antibioticorezistenței microbiene și de consum al preparatelor antimicrobiene, iar studiile privitor la incidența și rezistența la antibiotice a tulpinilor de *Staphylococcus* metilino-rezistent sunt fragmentate (7,8).

Rezistența la metilina a tulpinilor de *Staphylococcus* au un impact negativ asupra rezultatelor clinice și economice, în ceea ce privește morbiditatea și mortalitatea înaltă și durata lungă de spitalizare, precum și solicitarea de intervenții suplimentare pentru atenuarea impactului clinic. Infecțiile cu MRS măresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării, creșterea perioadei de incapacitate de muncă, utilizarea sporită a antibioticelor și a altor metode de tratament, precum și necesitatea de teste supli-

mentare de diagnostic (9).

În acest context, pacienții cu ulcere trofice infectate cu MRS necesită o perioadă de internare în staționar mai mare (16,91 zile), comparativ cu cei cu MSS (12,28 zile), ceea ce conduce la cheltuieli suplimentare.

Identificarea factorilor de risc și cunoașterea epidemiologiei locale vizând infecțiile cu MRS, va contribui la implementarea măsurilor de supraveghere și de control, precum și la asigurarea respectării recomandărilor propuse.

CONCLUZII

1. Afecțiunile trofice infectate cu tulpini de *Staphylococcus* metilino-rezistent prezintă o problemă majoră de sănătate publică atât la nivel global, cât și pentru Republica Moldova.
2. Tulpinile de *Staphylococcus* metilino-rezistent, izolate din ulcere trofice, manifestă o rezistență mult mai înaltă la antibiotice, comparativ cu cele de *Staphylococcus* metilino-sensibil.
3. Persoanele cu vârsta de peste 50 ani, internările repetate, asocierile microbiene și expunerea la terapie intensivă se numără printre factorii de risc ai ulcerelor trofice din care au fost izolate tulpini de MRS.
4. Infecțiile cu MRS cresc considerabil costurile economice, prin prelungirea spitalizării și a perioadei de tratament.
5. Optimizarea managementului terapeutic, cu scontarea antibioticogramei, reprezintă un factor determinant în succesul tratamentului pacienților cu ulcere trofice, asociate cu *Staphylococcus* metilino-rezistent.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au declarat conflict de interese.

20.80009.8007.05., din cadrul Laboratorului științific „Infecții intraspitalicești”.

MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE

Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului de cercetare de doctorat și Proiectului de Stat

APROBAREA ETICĂ

Cercetarea are avizul pozitiv al de Comitetului de Etică a Cercetării USMF „Nicolae Testemițanu”, nr. 46 din 12.04.2018.

REFERINȚE

1. Hellström A, Nilsson C, Nilsson A, Fagerström C. Leg ulcers in older people: a national study addressing variation in diagnosis, pain and sleep disturbance. *BMC Geriatr.* 2016;16:25. doi:10.1186/s12877-016-0198-1
2. Potekhina L.P., Kartashova O.L., Utkina T. M., Valysheva I.V. Taksonomicheskaya struktura mikroflory, koloniziruyushchei venoznye troficheskie iazvy, i ee persistentnye svoystva [Taxonomical structure of microflora colonizing venous trophic ulcers and their persistent properties]. *Biulleten' Orenburgskogo Nauchnogo Tsentra Uro RAH. 2012, № 3.* Disponibil: <http://www.elmag.uran.ru> [Accesat 5 ianuarie 2021].
3. Balan G. Antibiotic resistance and biofilm production of *Staphylococcus aureus* strains isolated from trophic ulcers. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* 2020;1 (83):48-52.
4. Lakhundi S, Zhang K. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*: Molecular Characterization, Evolution, and Epidemiology. *Clin Microbiol Rev.* 2018;31(4):e00020-18. doi: 10.1128/CMR.00020-18
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016.* Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). Stockholm:ECDC; 2017. Disponibil: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017> [Accesat 12 ianuarie 2021].

6. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe*. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net) 2017. Stockholm: ECDC; 2018. Disponibil: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2018> [Accesat 12 ianuarie 2021].
7. Balan G, Burduniuc O, Sinițina I, Iasîbaș O, Bunescu I. Frecvența izolării tulpinilor de *Staphylococcus aureus* metilino-rezistente în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;1(53):22-26.
8. Prisacari V, Buga D, Berdeu I. Nosocomial infections with methicillin resistant *Staphylococcus*: epidemiogenic situation at day, solutions. *Revista de Știință, Inovare, Cultură și Artă „Akademos”*. 2017;4(47):72-77.
9. Klein EY, Jiang W, Mojica N, Tseng KK, McNeill R, Cosgrove SE et al. National Costs Associated with Methicillin-Susceptible and Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Hospitalizations in the United States, 2010-2014. *Clin Infect Dis*. 2019;68(1):22-28. doi:10.1093/cid/ciy399

Date of receipt of the manuscript: 05/02/2021

Date of acceptance for publication: 12/03/2021

Viorel PRISACARI, SCOPUS Author ID: 6506882701

Diana BUGA, ORCID ID: 0000-0002-4733-9592

Ion BERDEU, ORCID ID: 0000-0001-7526-7306



EVALUAREA PREZENȚEI ANTICORPILOR ANTI SARS-COV-2 LA DONATORII DE PLASMĂ CONVALESCENTĂ CU SCOPUL DE A ARGUMENTA UTILIZAREA LOR ÎN TRATAMENTUL COVID-19

Constantin SPÎNU¹, Svetlana CEBOTARI², Octavian SAJIN¹, Igor SPÎNU², Ala DONOS³, Ana VOLNEANSCHI¹, Igor GOSTEV¹, Iurie DOPIRA⁴

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

² Centrul Național de Transfuzie a Sângelui, Republica Moldova

³ Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

⁴ SC Balkan Pharmaceuticals SRL, Chișinău, Republica Moldova

Autor corespondent: Octavian Sajin, e-mail: octavian.sajin@ansp.gov.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.08

CZU: 616.98:578.834.1-078

Keywords: COVID-19 treatment, plasma donors, anti SARS-CoV-2, IgG class antibodies.

ASSESSMENT OF ANTI SARS-COV-2 ANTIBODIES PRESENT IN CONVALESCENT PLASMA DONORS AIMED AT BEING USED IN COVID-19 TREATMENT

Introduction. Currently, COVID-19 treatment includes several options, including the use of convalescent plasma. Therefore, the presence of anti-SARS-CoV-2 in blood donors after the clinical recovery of COVID-19, depending on their place of residence, age and the clinical manifestation of the disease is of scientific-practical interest.

Material and methods. A total of 119 donors among patients were examined, namely males aged 18-60 years, having a past history of COVID-19 disease, being confirmed by PCR and treated, showing a negative PCR-based test result, which was performed at least 14 days after clinical recovery. The presence/absence of anti-SARS-CoV-2 was assessed by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. The obtained data showed that 87.4% of plasma donors responded to COVID-19 infection by anti-SARS-CoV-2 IgG expression, being predominantly found in the 26-35 age group. Most donors experienced mild and medium clinical forms. It is important to note that all severe clinical manifestations of the infection were followed by formation of anti-SARS-CoV-2 IgG. Urban living environment was predominantly found in convalescent donors (75.0%), which indicates that they are better informed by medical institutions.

Conclusions. The study shows that male blood donors aged 18-60 years, subsequently cured and being positive to anti-SARS-CoV-2 IgG can serve as a source of fresh plasma used for the treatment of COVID-19 patients.

Cuvinte cheie: tratamentul COVID-19, plasma donatorilor, anti SARS-CoV-2, anticorpi IgG.

Introducere. Tratamentul COVID-19 include mai multe opțiuni, inclusiv utilizarea plasmelor convalascente. Astfel, prezintă un interes științifico-practic existența anticorpilor anti SARS-CoV-2 la donatorii de sânge după recuperarea clinică de COVID-19, în funcție de mediul de trai, de vârstă și de forma de manifestare clinică a bolii.

Material și metode. Au fost examinați 119 donatori din rândul pacienților, persoane de sex masculin, cu vârsta de 18-60 ani, cu istoric de boală COVID-19, caz confirmat prin PCR, vindecați, cu rezultat negativ pentru COVID-19, confirmat de testul PCR, la cel puțin 14 zile de la recuperarea clinică. Prezența/absența anti SARS-CoV-2 a fost apreciată prin analiza imunoenzimatică.

Rezultate. Datele obținute relevă că 87,4% dintre donatorii de plasmă au răspuns la infecția COVID-19 prin expresia anti SARS-CoV-2 IgG, cu predominare în grupul de vârstă de 26-35 ani. Majoritatea donatorilor au făcut forma clinică ușoară și medie. Este important de menționat că toate formele clinice grave de manifestare a infecției au fost însoțite de producerea de anti SARS-CoV-2 IgG. Donatorii sunt preponderent din mediul urban (75%), fapt ce indică că aceștia sunt mai bine informați de instituțiile medicale.

Concluzii. Donatorii de sânge de genul masculin, cu vârsta de 18-60 ani, au avut o imuno-geneză activă în urma infectării cu SARS-CoV-2, manifestând un nivel înalt de pozitivitate la anticorpii infecției date.

INTRODUCERE

La momentul de față sunt studiate mai multe opțiuni pentru tratamentul COVID-19, printre care se evidențiază medicamente nou concepute pentru a viza SARS-CoV-2, dar și unele variante terapeutice deja existente și implementate în tratamentul altor maladii. Opțiunile terapeutice investigate pentru COVID-19 pot fi clasificate după cum urmează: tratamente cu rezultate bune (Dexametazonă, Remdesivir) (1, 2, 3, 4, 5); tratamente promițătoare (plasmă convalescentă, anticorpi monoclonali, Famipirovir, interferon) (6, 7, 8, 9, 10); tratamente în fazele inițiale de studiu (Ivermectină, MK-4482, proteina ACE, epurarea sângelui, anticoagulante) (3, 5, 11, 12).

Concomitent, menționăm că OMS a prezentat informații că produsele medicamentoase: Remdesivir, Lopinavir/Ritonovir, Hidroxiclorixin și interferonii, nu demonstrează, în condiții de spital, un efect evident asupra reducerii mortalității.

Cel mai vechi tratament, dintre cele menționate mai sus și testat deja de mai bine de 100 de ani în cazul altor boli infecțioase, este plasma convalescentă. Acesta constă în utilizarea plasmei sanguine, recoltate de la persoanele care s-au vindecat de COVID-19 și administrarea acesteia persoanelor infectate cu noul coronavirus. Plasma, transfuzată pacienților care se află în stare gravă și extrem de gravă, oferă un impuls sistemului imunitar, astfel favorizând accelerarea procesului de recuperare. Utilizarea plasmei convalescente implică transferul de anticorpi de la bolnavii care deja au un răspuns imun, oferind astfel protecție individuală (dar tranzitorie) destinatarului (6, 7, 8). Concluzia unui studiu timpuriu, cu 39 pacienți având COVID-19, este că plasma convalescentă poate fi un tratament eficient, mai ales pentru pacienții ne intubați (7). Un studiu a 136 pacienți cu COVID-19 a demonstrat o reducere a mortalității (comparativ cu cei cărora nu li s-a administrat plasmă), dacă tratamentul e inițiat devreme și nivelul de anticorpi e mai ridicat (8). Pe de altă parte, un studiu olandez a fost sistat în faze inițiale, atunci când s-a observat că nu există vreo ameliorare a stării celor care primesc plasmă și s-a constatat că, oricum, pacienții au dezvoltat anticorpi și fără acest tratament (13).

Există însă probleme majore în a stabili eficiența acestui tratament: recoltarea de plasmă de la cei care au avut COVID-19 este o procedură anevo-

ioasă și nivelul de anticorpi diferă de la pacient la pacient.

Un studiu efectuat în SUA, la Mayo Clinic, a urmărit evoluția a peste 35.000 subiecți care au primit plasmă convalescentă, majoritatea dintre ei fiind în fazele critice ale bolii (6). Concluzia observației a fost că pacienții cărora li se administrează tratamentul cu plasmă convalescentă la 72 ore de la diagnostic prezintă un risc mai scăzut de deces (21,7% după 30 zile) față de cei cărora li se face transfuzia de plasmă la 96 ore sau mai mult (26,7%). Totuși în acest studiu a lipsit un lot de control, ceea ce reduce din relevanța acestor concluzii, iar plasma rămâne la stadiul de „tratament experimental”, cel puțin în SUA (2).

Bazându-ne pe abordările din diferite țări, menționate mai sus și pe faptul că în Republica Moldova plasma convalescentă este aprobată și recomandată pacienților care dezvoltă forme clinice severe de COVID-19 (14), am considerat că stabilirea nivelului de decelare a anticorpilor anti SARS-CoV-2 în plasma donatorilor convalescenți, cu scopul de a argumenta utilizarea sau excluderea acestui tip de terapie în tratamentul COVID-19 prezintă un interes științific evident.

Ipoteza studiului: Cea mai mare parte a convalescenților de COVID-19 au avut o imunogeneză activă, manifestată printr-un nivel înalt de seropozitivitate a anticorpilor anti SARS-CoV-2, fapt care recomandă utilizarea plasmei acestora în tratamentul formelor medii și grave ale maladiei.

MATERIAL ȘI METODE

Studiul a inclus 119 donatori din rândul pacienților (prezumtiv testați la absența markerilor infecțiilor hemotransmisibile: hepatitele virale B, C și D și virusul HIV), din diferite teritorii administrative ale Republicii Moldova (15, 16, 17), de gen masculin, cu vârsta cuprinsă între 18-60 ani, cu istoric de boală COVID-19, caz confirmat, vindecați (rezolvarea completă a simptomelor) și rezultat negativ pentru COVID-19, confirmat prin test PCR, la cel puțin 14 zile de la recuperarea clinică. Testul PCR a fost realizat prin utilizarea echipamentului Applied Biosystems, SUA și a consumabilelor, după cum urmează: RIBO, Rusia (kit pentru extracție) și N-CoV (China) kit pentru amplificare. Analiza imunoenzimatică ELISA pentru identificarea anti SARS-CoV-2 IgG a fost realizată prin utilizarea ELISA, Generic Assays GmbH (Germania). Procesarea statistică a rezultatelor obți-

nute a fost realizată cu ajutorul Microsoft Excel 2019.

REZULTATE

Lotul de 119 donatori de plasmă convalescentă a fost repartizat în funcție de vârstă în următorul mod: au prevalat persoanele cu vârstă cuprinsă între 26 și 45 ani, într-un număr mai redus au fost donatorii de 18-25 ani și 46-60 ani. Din numărul total de donatori, 104 (87,4%) au demonstrat prezența anti SARS-CoV-2, clasa IgG, iar la 15 (12,6%) a fost constatată absența anticorpilor. Donatorii identificați pozitiv la prezența anti SARS-CoV-2 s-au repartizat astfel, conform vârstei: 18-25 ani (12,5%), 26-35 ani (37,5%), 36-45 ani (28,8%) și 46-60 ani (21,2%) (tab.1).

Anticorpilor nominalizați au fost identificați mai des la grupul de vârstă 26-45 ani ($p=0,01$), fenomen ce poate fi explicat prin imunogeneza mai activă la acest contingent, cu formarea de anti SARS-CoV-2, comparativ cu persoanele cu vârstă ≥ 60 ani (17).

Analiza absenței anti SARS-CoV-2 IgG în grupurile de vârstă demonstrează că acești indicatori, după valoare, statistic nu se deosebesc ($p \geq 0,05$), cu toate că la grupul de 46-60 ani se atestă o tendință de reducere a acestui indicator, dar pentru argumentarea acestei constatări se cere prezența unor studii suplimentare, cu un număr mai mare de donatori de plasmă.

Tabelul 1. Rezultatele investigării donatorilor de plasmă la anti SARS-CoV-2 IgG prin ELISA.

Vârstă (ani)	Prezența anti SARS-CoV-2 IgG				Absența anti SARS-CoV-2 IgG					
	din numărul total de donatori		din numărul celor pozitivi		din numărul total de donatori		din numărul celor negativi			
Ani	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	%
18-25	18	15,1±3,3	13	10,9±2,9	13	12,5±3,2	5	4,2±1,8	5	33,3
26-35	44	37,0±4,4	39	32,8±4,3	39	37,5±4,7	5	4,2±1,8	5	33,3
36-45	33	27,7±4,1	30	25,2±4,0	30	28,8±4,4	3	2,5±1,4	3	20,0
46-60	24	20,2±3,7	22	18,5±3,6	22	21,2±4,0	2	1,7±1,2	2	13,4
18-60	119	100,0	119	87,4±3,0	104	100,0	15	12,6	15	100,0

În funcție de mediul de trai, donatorii s-au prezentat astfel: urban – 90 (75,6%) și rural – 29 (24,4%) ($p=0,001$). Probabil, această diferență poate fi explicată prin nivelul mai înalt de informare al celor din mediul urban de către instituțiile medico-sanitare, prin accesul la diferite surse mass-media și la transportul public pentru a se deplasa la punctele de donare. Mai mult, majoritatea bolnavilor, respectiv a donatorilor, care au contractat boala și s-au recuperat, provin din localitățile urbane (18). Ponderea donatorilor, în

funcție de forma de manifestare clinică a infecției COVID-19, a fost următoarea: forme clinice ușoare (infecții respiratorii virale acute) – 73 (61,3%), formă clinică medie (laringotraheită acută, bronșită acută, rinofaringită acută) – 36 (30,3%) și forme grave (pneumonie bilaterală, formă gravă) – 10 (8,4%). Este necesar de menționat că dintre donatorii de plasmă, testați negativ la prezența anti SARS-CoV-2 IgG, nu s-au regăsit cei cu forme grave de manifestare clinică a bolii (tab. 2).

Tabelul 2. Distribuția donatorilor de plasmă convalescentă conform mediului de trai, formei clinice a COVID-19, rezultatului la anti SARS-CoV-2.

Mediul de trai		Forma clinică a COVID-19						Anti SARS-CoV-2					
urban		rural		ușoară		medie		gravă		pozitiv		negativ	
abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES
90	95,6±3,9	29	24,4±3,9	73	61,3±4,5	36	30,3±4,2	10	8,4±2,5	104	87,4±3,0	15	12,6±3,0

Prezintă interes științifico-practic datele privind repartizarea donatorilor de plasmă convalescentă cu anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai și forma de manifestare clinică a infecției re-

flectate în Tabelul 3.

În funcție de vârstă, donatorii de plasmă convalescentă s-au repartizat astfel: 18-25 ani (12,5%); 26-35 (37,5%); 36-45 (28,8%); 46-60 ani – 21,2%.

Tabelul 3. Distribuirea donatorilor de plasmă convalescentă pozitivi la anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai și forma clinică a COVID-19.

Vârstă			Mediu de trai				Forma clinică a COVID-19					
			urban		rural		ușoară		medie		gravă	
ani	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES
18-25	13	12,5±3,2										
26-35	39	37,5±4,7	78	75,0±4,2	26	25,0±4,2	63	60,6±4,8	31	29,8±4,5	10	9,6±2,9
36-45	30	28,8±4,4										
46-60	22	21,2±4,0										

Datele prezentate demonstrează că ponderea donatorilor cu anti SARS-CoV-2 care au donat plasmă convalescentă a fost mai înaltă în grupurile de vârstă de 26-35 ani (37,5%) și de 36-45 ani (28,8%), comparativ cu grupul de vârstă 18-25 ani (12,5%) ($p=0,01$). Această diferență poate fi explicată parțial prin faptul că incidența COVID-19 în Republica Moldova este sporită în rândul persoanelor de 26-45 ani (18).

Ponderea donatorilor de plasmă cu anti SARS-CoV-2 IgG în funcție de forma clinică de manifestare a bolii s-a prezentat astfel: ușoară (infecții respiratorii virale acute) – 63 (60,6%); medie (laringotraheită acută, bronșită acută, rinofaringită acută) – 31 (29,8%) și gravă (pneumonie bilaterală, formă gravă) – 10 (9,6%). Analizând rezultatele prezentate în Tabelul 3, constatăm că la donatorii de plasmă, pozitivi la prezența anti SARS-CoV-2 IgG, a dominat forma ușoară de manifestare clinică a bolii (60,6%), urmată fiind de forma

medie – 29,8%. Forma gravă de manifestare a infecției COVID-19 la donatorii de plasmă a constituit 9,6%, fapt care poate fi explicat parțial prin incidența mai joasă a acestei forme, comparativ cu cele medii și grave.

Repartizarea donatorilor de plasmă convalescentă negativi la prezența anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai și forma de manifestare clinică a infecției COVID-19, relevă următoarele: după vârstă nu se atestă o diferență statistică semnificativă între grupuri ($p \geq 0,05$); după mediul de trai, ponderea donatorilor din mediul urban este mai mare, decât a celor din mediul rural, fapt explicabil prin dominarea absolută a donatorilor din spațiul urban, dar pentru concluzii relevante se cer studii suplimentare. Prezintă interes ponderea donatorilor la care anticorpii anti SARS-CoV-2 nu au fost detectați în plasmă, în funcție de forma de manifestare clinică a infecției COVID-19 (tab. 4).

Tabelul 4. Distribuirea donatorilor de plasmă convalescentă negativi la anti SARS-CoV-2 după vârstă, mediul de trai și forma clinică a COVID-19.

Vârstă			Mediu de trai				Forma clinică a COVID-19					
			urban		rural		ușoară		medie		gravă	
ani	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES	abs.	P±ES
18-25	5	33,3±12,2										
26-35	5	33,3±12,2	12	80,0±10,3	3	20,0±10,3	10	66,7±12,1	5	33,3±12,2	-	-
36-45	3	20,0±10,3										
46-61	2	13,3±8,7										

Forma clinică ușoară a fost identificată la 10 donatori, iar forma clinică medie – la 5 donatori, este important de menționat că forma gravă de manifestare a COVID-19 nu a fost depistată la donatorii testați negativ la prezența anti SARS-CoV-2. Probabil, aceste date ne sugerează ideea că formele grave de boală induc producerea de anti SARS-CoV-2 într-un procent mult mai sporit, comparativ cu formele ușoare și medii, dar și în această si

tuație se cer efectuate studii suplimentare (17).

DISCUȚII

Merită atenție datele care demonstrează că la 40 donatori de plasmă convalescentă, care au donat repetat după 8-25 zile, indicii de referință a probelor de plasmă, testate în dinamică (repetat), exprimate prin valoarea cut-off, rezultat negativ, echivoc și pozitiv în ELISA, practic nu se deose-

besc, ceea ce demonstrează că la pacienții cu COVID-19, după recuperare, anti SARS-CoV-2 IgG se păstrează, însă, pentru stabilirea termenului limită de identificare a anticorpilor nominalizați, se cere monitorizarea acestui fenomen în continuare (19).

Rezultate similare au fost obținute și de alți cercetători (20, 21, 22), de exemplu, de Ibarrondo și colaboratorii, care au demonstrat, pe un lot de 34 pacienți (inițial confirmați la prezența SARS-CoV-2 prin PCR) că majoritatea dintre ei (20 femei și 14 bărbați) cu vârsta medie de 43 ani (interval 21-68) au avut o formă clinică ușoară. Un total de 31 din cei 34 de participanți au avut două măsurări repetate ale nivelurilor de IgG, iar restul (3 participanți) au avut trei măsurări seriale. Probele de sânge la prezența anti SARS-CoV-2 au fost analizate prin testul ELISA, capabil să identifice și concentrația anticorpilor. Astfel, prima măsurare a fost obținută la o medie de 37 zile după apariția simptomelor, iar ultima măsurare după 86 zile de la debutul simptomelor. Nivelul mediu inițial de IgG a fost de 3,48 log₁₀ ng per mililitru (interval 2,52-4,41).

Ulterior, pe baza unui model de regresie liniară, care a inclus vârsta și sexul participanților, zilele de la debutul simptomelor până la prima măsurare și primul nivel de anticorpi detectat, a fost demonstrat că modificarea medie estimată (panta) a fost de 0,0062, ceea ce corespunde unei perioade de înjumătățire de aproximativ 36 zile, în perioada de observație de până la 100 zile. Comparativ cu titrul anticorpilor dezvoltat de virusul SARS-CoV-1, el este mai redus, probabil, și perioada de identificare a IgG în sânge pentru SARS-CoV-2 este mai mică, fapt constatat de autorii în cauză, ca urmare a unei evaluări

exponențiale comparabile a dinamicii de reducere a concentrației de anticorpi clasa IgG. Aceste circumstanțe sporesc îngrijorarea cu privire la faptul că imunitatea umorală dezvoltată împotriva infecției cu virusul SARS-CoV-2 poate să nu fie de durată la persoanele cu forme clinice ușoare de COVID-19. Rezultatele obținute necesită o interpretare prudentă în ceea ce privește identificarea perioadei de păstrare ai anticorpilor IgG în plasmă, a pragului de protecție și a duratei imunității.

Studiile efectuate de alți savanți (23), pe un lot de 750 pacienți, au demonstrat că anti SARS-CoV-2 IgG rămân în organism mai mult de 100 zile după ce apar. Acest tip de anticorpi au fost mășurați la foștii bolnavi de COVID-19, la niveluri stabile, până la 105 zile, față de IgM și IgA, a căror concentrație începe să scadă după 30 zile. Autorii atenționează că nu există informații certe despre nivelul de protecție față de o potențială reinfectare, însă concluzionează că un vaccin eficient ar asigura un răspuns imunitar de durată. Unii dintre cercetători, cum ar fi MacMullan M.A și colaboratorii încearcă să demonstreze că nivelul anticorpilor din salivă ar corela cu cel din sânge, ceea ce oferă posibilitatea utilizării unor teste de alternativă (24). Analiza și evaluarea informației prezentate demonstrează că sunt necesare studii suplimentare pentru a stabili durata aflării anti SARS-CoV-2 IgG în plasmă, pragul de protecție, rata de declin (de *semiviată*) a anticorpilor în ser, concentrația lor în funcție de formele clinice de manifestare a bolii, date extrem de importante nu numai pentru serviciul de sânge, dar și pentru fortificarea măsurilor de control și de răspuns la infecția COVID-19, inclusiv prin identificarea indicatorilor de seroprevalență, a duratei imunității, a pragului de protecție etc.

CONCLUZII

1. Datele obținute demonstrează că practic 87,4% dintre donatorii de plasmă au răspuns la infecția COVID-19 prin expresia de anti SARS-CoV-2, IgG cu predominare în grupul de vârstă de 26-35 ani.
2. Majoritatea donatorilor au suportat o formă clinică ușoară și medie, fără a fi identificată o legătură între modul de manifestare și prezența sau absența anti SARS-CoV-2, pre deosebire de formele clinice grave ale COVID-19, care în toate cazurile au fost însoțite de formarea de anti SARS-CoV-2, IgG.
3. Ponderea donatorilor de plasmă convalescentă cu anti SARS-CoV-2 a fost mai înaltă în grupurile de vârstă de 26-35 ani (37,5%) și de 36-45 ani (28,8%), comparativ cu grupul de vârstă - 18-25 ani (12,5%). Exponenții din mediul de trai urban (75,0%) predomină printre donatorii de plasmă convalescentă.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii declară că nu sunt conflicte de interese.

APROBAREA ETICĂ

Cercetarea nu a necesitat aprobare etică, întrucât

nu a implicat colectarea de date personale sau alte date, după care ar putea fi identificați participanții la studiu. Totodată, datele demografice ale participanților nu sunt publice.

REFERINȚE

- Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2021436. doi:10.1056/NEJMoa2021436
- Baum A, Ajithdoss D, Copin R, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science.* 2020;9:eabe2402. doi: 10.1126/science.abe2402
- U.S. Food and Drug Administration. *CytoSorb® 300 mL Device Approved by FDA for Emergency Treatment of COVID-19.* 2020. Disponibil: <https://www.aferetica.com/en/fda-usa-approved-for-emergency-cytosorb-300-ml-device-treatment-of-covid-19/> [Accesat 19 octombrie 2020].
- Stockmann H, Keller T, Büttner S, et al. CytoResc - "CytoSorb" Rescue for critically ill patients undergoing the COVID-19 Cytokine Storm: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2020;21(1):577. doi:10.1186/s13063-020-04501-0
- Weill Medical College of Cornell University. *Anti-coagulation in Critically Ill Patients With COVID-19 (The IMPACT Trial).* Disponibil: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04406389> [Accesat 19 octombrie 2020].
- Joyner J. M., Senefeld W. J., Klassen S.A et al. Effect of Convalescent Plasma on Mortality among Hospitalized Patients with COVID-19: Initial Three-Month Experience. *MedRxiv.* 2020.08.12.20169359. doi: 10.1101/2020.08.12.20169359
- Sean T. H. Liu et al. Convalescent plasma treatment of severe COVID-19: A matched control study. *MedRxiv* 2020.05.20.20102236. doi: 10.1101/2020.05.20.20102236
- Salazar E, et al. Treatment of Coronavirus Disease 2019 Patients With Convalescent Plasma Reveals a Signal of Significantly Decreased Mortality. *The American Journal of Pathology.* 2020;190(11):2290-2303.
- Cai Q, Yang M, Liu D, et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering (Beijing).* 2020. doi:10.1016/j.eng.2020.03.007
- Caly L, et al. The FDA-approved Drug Ivermectin Inhibits the Replication of SARS-CoV-2 in Vitro. *Antiviral Research.* 2020;178:104787.
- Reuters Staff. *Merck plans large trials of antiviral COVID-19 drug in September.* Disponibil: <https://in.reuters.com/article/merck-co-results-antiviral/merck-plans-large-trials-of-antiviral-covid-19-drug-in-september-idINFWN2F2121> [Accesat 19 octombrie 2020].
- Zhang B, Zhou X, Zhu C, et al. Immune Phenotyping Based on the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and IgG Level Predicts Disease Severity and Outcome for Patients With COVID-19. *Front Mol Biosci.* 2020;7:157. doi:10.3389/fmolb.2020.00157
- Gharbharan A, et al. Convalescent Plasma for COVID-19. A randomized clinical trial. *MedRxiv.* 2020.
- Order of the Ministry of Health, Labor and Social Protection of the Republic of Moldova n 394 of 13.04.2020 "On the strengthening of measures for blood transfusion assistance to patients with COVID-19".
- Consensus statement on screening blood donations for infectious agents through blood transfusion. Geneva: World Health Organization Global Programme on AIDS/League of Red Cross and Red Crescent Societies; 1991. WHO/LBS/91.1.
- Dodd RY. Current risk for transfusion-transmitted infections. *Current Opinion in Hematology.* 2007;14(6):671-676.
- Furtuna N, Druc A, Sajin O, Spinu C. et al. Epidemiology of the initial period of novel coronavirus (COVID-19) pandemic in the Republic of Moldova. *Journal One Health & Risk Management.* 2020;2(2):5-16. doi: 10.38045/ohrm.2020.1.11
- WHO. Screening Donated Blood for Transfusion-Transmissible Infections: Recommendations. Geneva: World Health Organization; 2009.
- Spinu C, Cebotrari S, Spinu I, Sajin O, Vlnianschi A, Donos A. Abstracts of the first Eurasian Conference The Coronavirus Pandemic and critical ICT infrastructure. *AMIR Technical Services.* Tbilisi, Georgia, November 28-30, 2020.
- Long Q, Tang X, Shi Q. et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med.* 2020;26:1200-1204 (2020). doi: 10.1038/s41591-020-0965-6
- Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, et al. Rapid decay of anti-SARS-CoV-2 antibodies in persons with mild Covid-19. *N Engl J Med.* 2020. doi: 10.1056/NEJMc2025179
- CIDRP. Center for infectious disease research and

- policy. *Study: COVID-19 antibodies decay quickly after mild illness*. Disponibil: <https://www.cidrap.umn.edu/news-perspective/2020/07/study-covid-19-antibodies-decay-quickly-after-mild-illness> [Accesat 20 octombrie 2020].
23. Chirathaworn C, Sripramote M, Chalongviriyalert P, Jirajariyavej S, Kiatpanabhikul P, Saiyarin J, et al. SARS-CoV-2 RNA shedding in recovered COVID-19 cases and the presence of antibodies against SARS-CoV-2 in recovered COVID-19 cases and close contacts. *PLoS ONE*. 2020;15(10): e0236905. doi: 10.1371/journal.pone.0236905
24. MacMullan, M.A., Ibrayeva, A., Trettner, K. et al. ELISA detection of SARS-CoV-2 antibodies in saliva. *Sci Rep* 10, 20818 (2020). doi: org/10.1038/s41598-020-77555-4

Date of receipt of the manuscript: 28/01/2021

Date of acceptance for publication: 06/03/2021

Constantin SPÎNU, SCOPUS Author ID: 36091786900

Octavian SAJIN, ORCID ID: 0000-0002-1320-9589, SCOPUS Author ID: 56052377700

Igor SPÎNU, SCOPUS Author ID: 56052450800

Ala DONOS, SCOPUS Author ID: 57189097498



PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ALE INFECȚIEI CU VIRUSUL HEPATITEI B LA PACIENȚII HEMODIALIZAȚI DIN REPUBLICA MOLDOVA

Cristina JOSANU

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Cristina Josanu, e-mail: cristinajosanu@yahoo.com

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.09

CZU:616.36-002-074:616.61-008.64-085.38

Keywords: hepatitis B virus, hemodialysis patients, HBsAg, anti-HBs, anti-HBcor.

EPIDEMIOLOGICAL PECULIARITIES OF HEPATITIS B VIRUS INFECTION IN HEMODIALYSIS PATIENTS FROM THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction. Hemodialysis patients are at higher risk of transmitting viral infections, including hepatitis B virus (HBV) infection, due to the frequent need for blood transfusions and the potential exposure to contaminated dialysis equipment.

Material and methods. The study was conducted on a risk group of 121 hemodialysis patients, aged between 18 and 70 years, the mean age being 48.1 ± 13.1 years.

Results. The prevalence of the serological marker of hepatitis B virus (HBsAg) accounted for $7.4 \pm 2.4\%$ ($n=9$) of cases and no anti-HBs marker was detected in $47.7 \pm 5.3\%$ of the hemodialysis patients investigated. Males were positive for the HBsAg marker in $8.7 \pm 3.4\%$ ($n=6$) of cases, whereas most patients being from the Central Area ($13.8 \pm 6.5\%$).

Conclusion. The serological prevalence of the hepatitis B virus infections markers, as well as the assessment of the immune response in people undergoing hemodialysis treatment might outline the basic monitoring and control tools in the development of specific anti-epidemic measures against this infection.

Cuvinte cheie: hepatita virală B, pacienți hemodializați, AgHBs, anti-HBs, anti-HBcor.

Introducere. Pacienții hemodializați sunt expuși unui risc sporit de transmitere a infecțiilor virale, inclusiv a infecției cu virusul hepatitic B (HVB), din cauza necesității frecvente a transfuziilor de sânge și a posibilei utilizări a instrumentariului de dializă contaminat.

Material și metode. Grupul de risc investigat l-au constituit 121 de pacienți hemodializați, cu vârste cuprinse între 18 și 70 ani, vârsta medie constituind $48,1 \pm 13,1$ ani.

Rezultate. S-a stabilit nivelul prevalenței serologice a markerului hepatitei virale B (AgHBs) – $7,4 \pm 2,4\%$ ($n=9$), iar lipsa markerului anti-HBs a fost depistat la $47,7\% \pm 5,3\%$ dintre pacienții hemodializați investigați. Persoanele de gen masculin au fost depistate pozitivi la markerul AgHBs în $8,7 \pm 3,4\%$ ($n=6$), cele mai multe cazuri ($13,8 \pm 6,5\%$) provenind din zona de centru a țării.

Concluzii. Studiarea prevalenței serologice a markerilor infecției cu virusul hepatitei prevalenței serologice a markerilor infecției cu virusul hepatitei B, cât și aprecierea răspunsului imun la persoanele aflate la tratament de hemodializă definesc instrumentele de bază în dezvoltarea măsurilor anti-epidemice specifice, privind monitorizarea și controlul acestei infecții.

INTRODUCERE

Pacienții hemodializați sunt expuși unui risc sporit de infectare cu patogeni hemotransmisibili, inclusiv cu virusul hepatic B (HVB), din cauza necesității frecvente a transfuziilor de sânge și a posibilei utilizări a instrumentariului de dializă contaminat. În plus, lucrătorii medicali pot transmite infecțiile virale prin mâinile contaminate, când nu sunt respectate normele de igienă. Incidența infecției cronice cu VHB la pacienții supuși terapiei de substituție renală, poate ajunge până la 80,0% (1).

Un studiu din România a demonstrat prevalența AgHBs la pacienții hemodializați în 7,49% cazuri. Prevalența AgHBs la persoanele care recurg la tratament de hemodializă în Franța este de 3,7%, în Germania – 4,6%, în Italia – 4,3%, în Japonia – 2,1%, în Spania – 3,1%, în SUA – 2,4% și în Marea Britanie – 0% (2). Un alt studiu recent de meta-analiză a relevat că prevalența infecției cu VHB la pacienții hemodializați din America de Nord a fost de 3,7%, comparativ cu 4,9% în India (3). Studiile anterioare, efectuate la noi în țară, au stabilit nivelul prevalenței serologice a AgHBs de 8,3% (4).

După cum putem deduce din aceste studii, prevalența HVB, la pacienții hemodializați, diferă în mod evident, iar mai mulți factori atestați pot avea un rol determinant, cum ar fi, folosirea aceluiași aparat de dializă, atât pentru bolnavii cu HVB, cât și pentru pacienții neinfecțati, prezența hepatitei virale B nedagnosticată la persoanele cu AgHBs negativ și prepararea medicațiilor injectabile în încăperea destinată tratamentului de dializă (5).

Cele mai multe studii demonstrează că durata mai prelungită de dializă se află în legătură directă cu o rată mai înaltă de infectare cu HVB și HVC. O investigație recentă, realizată de Kosaraju și colegii, relevă durata dializei ca factor de risc important: ratele de prevalență și de sero-conversie au fost 11,2% și 4,8% la pacienții cu VHB, iar 6,8% – la pacienții cu VHC, respectiv (6).

Nivelurile înalte ale morbidității prin HVB în rândul pacienților hemodializați sunt determinate de o serie de factori de risc, printre care cel mai important este perioada îndelungată de aflare la tratament și frecvența înaltă a numărului de proceduri de hemodializă. Alți factori includ: prezența transplantului de organe în anamneză, vârsta înaintată sau foarte tânără, efectuarea

hemodializei și a dializei în mai multe centre (7).

Ipoteza studiului: Evaluarea particularităților epidemiologice ale infecției cu virusul hepatitei B la pacienții hemodializați din Republica Moldova, precum și aprecierea statutului imun privind hepatita virală B la grupul populațional studiat.

MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuat un studiu transversal, în care au fost incluși 121 pacienți care primesc tratament de hemodializă, cu vârste cuprinse între 18 și 70 ani, vârsta medie constituind $48,1 \pm 13,1$ ani; $57,0 \pm 4,5\%$ ($n=69$) dintre subiecții studiului au fost persoane de gen masculin versus $43,0 \pm 4,5\%$ ($n=52$) persoane de gen feminin. Din mediul urban au provenit 52,9% ($n=64$), iar din mediul rural – 47,1% ($n=57$). Studiul a inclus bolnavi internați în secțiile de hemodializă din IMSP Spitalul Clinic Bălți, IMSP Spitalul Clinic Raional Comrat, IMSP Institutul de Medicină Urgentă, IMSP Spitalul Clinic Republican, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

REZULTATE

Cu toate că prevalența HVB la pacienții supuși dializei a scăzut semnificativ în ultimele decenii, fenomenul dat rămâne a fi o problemă clinică distinctă, din cauza statutului imunocompromis al bolnavilor cu boli renale, care, de obicei, dezvoltă o infecție virală cronică (5).

În rezultatul investigației pacienților hemodializați la markerul hepatitei virale B (AgHBs), s-a stabilit un nivel al prevalenței de $7,4 \pm 2,4\%$ ($n=9$), în timp ce $92,6 \pm 2,4\%$ ($n=112$) nu au prezentat titru pozitiv la markerul menționat. După cum s-a remarcat, în studiu au fost incluși 69 bărbați și 52 de femei. Dintre care au fost depistați pozitiv la antigenul de suprafață (AgHBs) – 9 persoane ($8,7 \pm 3,4\%$ ($n=6$) bărbați și $5,8 \pm 3,3\%$ ($n=3$) femei). Prevalența serologică a markerului AgHBs la persoanele de gen masculin nu reflectă o diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$) față de persoanele de gen feminin.

Antigenul de suprafață (AgHBs) a fost determinat și în baza mediului de trai. Per total, au fost investigate la markerul AgHBs 64 persoane ($52,9 \pm 4,5$) din mediul urban și 57 persoane ($47,1 \pm 4,5$) din mediul rural. Astfel, rezultatele de laborator au relevat că, din totalul de 64 de subiecți din mediul urban, $7,8 \pm 3,3\%$ au fost depistați pozitiv (AgHBs).

Aceste date nu prezintă o diferență statistică semnificativă față de cei 57 de pacienți hemodializați din mediul rural ($p > 0,05$), la care a fost înregistrat un nivel al seroprevalenței de $7,0 \pm 3,4\%$ al acestui

marker (tab. 1). Respectiv $92,2 \pm 3,3\%$ de subiecți din mediul urban sunt negativi la markerul AgHBs, versus $93,0 \pm 3,4\%$ din mediul rural.

Tabelul 1. Prevalența AgHBs la pacienții hemodializați din Republica Moldova, în funcție de mediul de trai.

AgHBs	Mediul de trai				Total	
	Urban		Rural		abs.	P±ES (%)
	abs.	P±ES (%)	abs.	P±ES (%)		
Pozitiv	5	$7,8 \pm 3,3$	4	$7,0 \pm 3,4$	9	$7,4 \pm 2,4$
Negativ	59	$92,2 \pm 3,3$	53	$93,0 \pm 3,4$	112	$92,6 \pm 2,4$
Total	64	$52,9 \pm 4,5$	57	$47,1 \pm 4,5$	121	100,0

În structura de vârstă, ponderea majoră a antigenului de suprafață s-a depistat la grupul de 18-31 și de 32-45 ani, câte $11,1\%$, urmat de grupul de 60 ani și mai mult - $7,1 \pm 4,9\%$ și, respectiv, la persoanele cu vârsta cuprinsă între 46-59 ani se atestă cea mai mică pondere - $4,2 \pm 2,9\%$. Rezultatele obținute au relevat cel mai înalt nivel de

prevalență serologică - $11,1 \pm 7,4\%$, la grupul de vârstă de 18-31 ani, fiind statistic nesemnificativ ($p > 0,05$), față de grupul de vârstă de 46-59 ani, unde nivelul acelui marker a fost depistat la $4,2 \pm 2,9\%$ dintre pacienții hemodializați investigați (fig. 1).

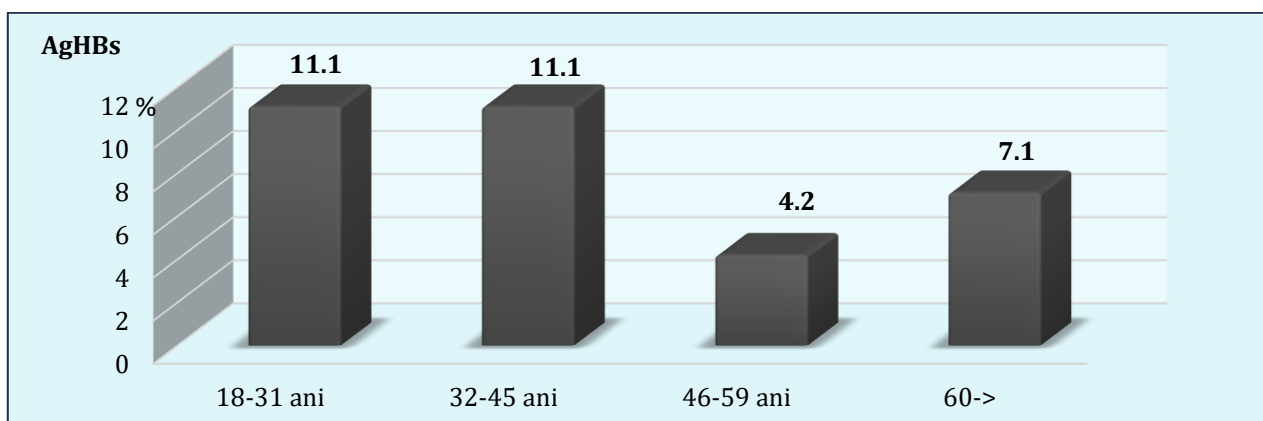


Figura 1. Distribuția, în funcție de vârstă, a markerului AgHBs la persoanele hemodializate din Republica Moldova.

Studierea pacienților care fac tratament de hemodializă la antigenul de suprafață, ca grup de risc, are în vizor incidența acestui fenomen în teritoriile administrative ale republicii. Relevarea acestui fapt care ar permite întreprinderea măsurilor nespecifice de monitorizare și de control al acestei infecții pe teritoriul care prezintă un risc epidemiologic major. Astfel, a fost studiată prevalența serologică a acelui marker (AgHBs) la pacienții hemodializați din diferite zone geografice ale Republicii Moldova. Datele din Figura 2 denotă ca din 29 de persoane din zona de centru, investigate la markerul AgHBs, care fac tratament de dializă, doar 4 sau $13,8 \pm 6,5\%$ au fost detectați pozitiv la markerul menționat. În nord prevalența serologică a AgHBs la grupul de risc

(pacienții hemodializați) s-a constatat a fi $7,0 \pm 3,3\%$. Cel mai scăzut nivel de contractare a infecției cu hepatita virală B a fost stabilit în zona de sud a Republicii Moldova ($2,9 \pm 2,9\%$). Astfel, zona de centru a republicii prezintă o diferență statistică nesemnificativă ($t=1,5$, $p > 0,05$), față de zona de sud a republicii, la nivelul decelării AgHBs la pacienții hemodializați (fig. 2).

Pentru ca situația epidemiologică la acest contingent să fie prezentată mai clar, rezultatele din diferite zone administrative au fost reflectate în funcție de gen. În zona de nord, au fost investigați la markerul hepatitei virale B 58 de pacienți hemodializați, inclusiv 31 bărbați și 27 femei. Astfel,

s-a constatat că dintre ei, $6,4 \pm 4,4\%$ bărbați și $7,4 \pm 5,1\%$ femei, au contractat infecția cu hepatita virală B (AgHBs - pozitiv). La analiza aceluiași particularități epidemiologice în regiunea de centru, observăm o diferență statistică neșemni-

ficativă ($p > 0,05$) la bărbați, la care s-a înregistrat nivelul markerului AgHBs de $18,8 \pm 10,0\%$, față de femei la care s-a determinat markerul AgHBs în doar $7,7 \pm 7,7\%$.

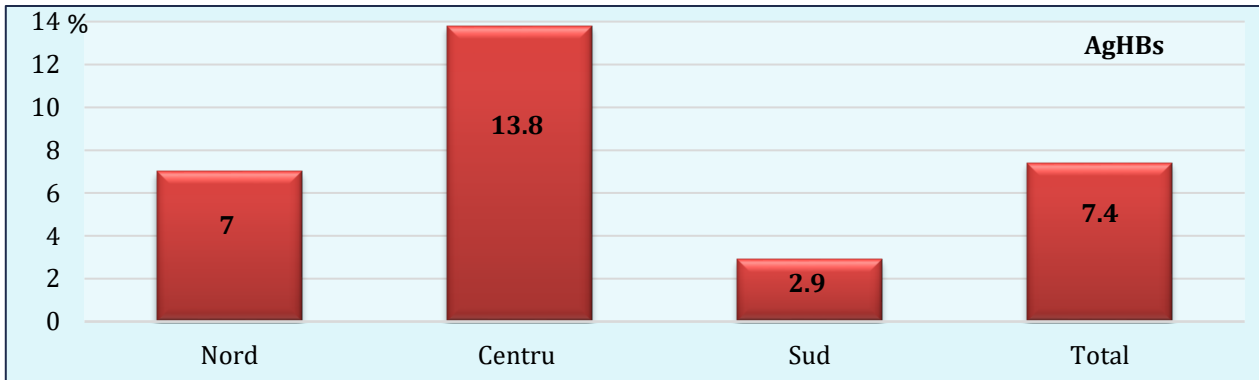


Figura 2. Rezultatele investigării markerului AgHBs al persoanelor hemodializate din diferite zone geografice din Republica Moldova.

Totodată, analizând situația epidemiologică a hepatitei virale B la pacienții hemodializați din regiunea de sud a republicii, s-a constatat că AgHBs prevalează la persoanele de gen masculin cu $4,6 \pm 4,6\%$, la persoanele de gen feminin nefiind depistat niciun caz pozitiv la AgHBs (fig.3).

mod evident că persoanele de gen masculin sunt mai frecvent depistate cu AgHBs pozitiv, inclusiv în zonele de centru și de sud, spre deosebire de zona de nord, unde, cu o pondere neșemnificativă de 1,0%, femeile, care fac tratament de dializă, sunt depistate mai des la antigenul de suprafață (fig.3).

Datele prezentate în Figura 3 demonstrează în

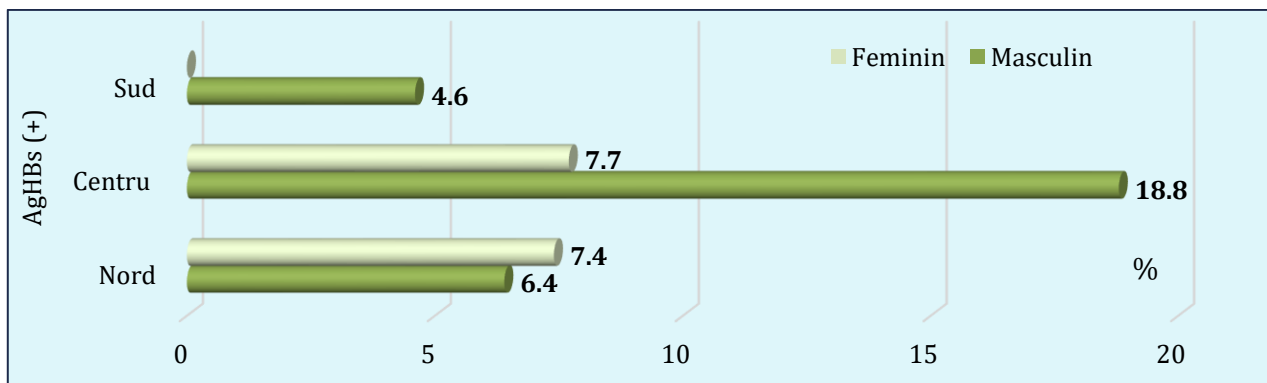


Figura 3. Rezultatele investigării personalului medical la AgHBs din diferite zone geografice, în funcție de mediul de trai.

Se cere de menționat faptul că durata prelungită a tratamentului la pacienții hemodializați prezintă un factor de risc indubitabil în transmiterea infecției cu virusurile hepatice, inclusiv hepatita virală B. Datele sunt confirmate de cercetările efectuate de Makkar și colegii în 2014 (6). În prezentul studiu, referindu-ne la durata hemodializei, am constatat că din cei 28 de pacienți aflați la tratament până la un an și ulterior investigați la markerul AgHBs, $7,1 \pm 4,9\%$ au fost detectați

pozitiv. La 43 de pacienți durata tratamentului a constituit 2-4 ani și prevalența serologică a markerului AgHBs a fost de $7,0 \pm 3,9\%$. Odată cu majorarea duratei tratamentul de hemodializă se observă o ușoară creștere a prevalenței serologice a markerului AgHBs la grupul populațional menționat, valoarea acesteia indicând $9,8 \pm 4,6\%$.

Deși pacienții cărora li se administrează tratament de hemodializă prezintă un risc crescut

față de infecțiile cu virusurile hepatitice, din cauza numărului mare de transfuzii de sânge și potențialului de expunere la echipamentele contaminate (8), totuși, studiul efectuat de Mittal și colaboratorii, în anul 2013, nu demonstrează corelația dintre durata hemodializei și prezența markerului AgHBs pozitiv [RR = 1,2 (95% CI 0,46-3,61), c2 = 0,04, P = 0,70] (8).

Un alt factor de risc, care ar determina prevalența crescută a antigenului de suprafață (AgHBs), ar fi frecvența efectuării tratamentului de dializă. Prevalența AgHBs la pacienții hemodializați a fost studiată conform frecvenței de efectuare a

tratamentului de hemodializă pe săptămână. La evaluarea rezultatelor, am obținut prevalența markerului AgHBs de 10,2±3,9% la persoanele care fac tratament cu hemodializă de 2 și la cei care fac tratament cu hemodializă de 3 ori pe săptămână – de 6,3±6,3%. La persoanele care au primit tratament de 2-3 ori prevalența markerului a fost determinată în 20,0±20,0%. Se cere menționat faptul că doar 66,1% dintre pacienți au indicat frecvența efectuării tratamentului. Din numărul total de persoane (n=41) care nu au raportat frecvența efectuării procedurilor de tratament, doar la 2,4% s-a depistat AgHBs pozitiv (fig. 4).

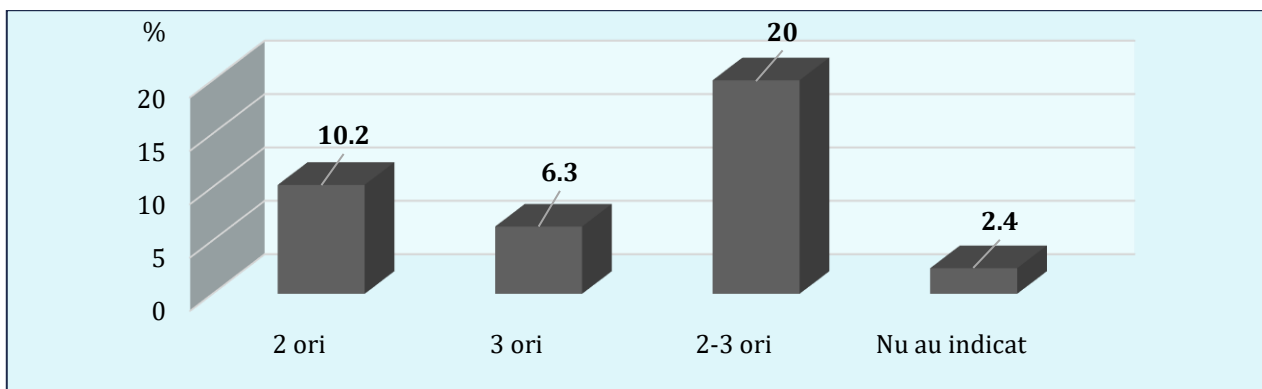


Figura 4. Prevalența AgHBs la persoanele hemodializate, în funcție de frecvența tratamentului pe săptămână.

Seroconversia hepatitei virale B este definită prin apariția anticorpilor la antigenul de suprafață (antiHBs), în absența AgHBs, AgHBe, AgHBcor și ADN al virusului hepatitei B nedetectabil. Rata de răspuns la vaccinare contra hepatitei virale B în rândul pacienților cu tratament de hemodializă diferă. Lipsa unui răspuns imun la populația generală este de 5-10%, iar la pacienții cu hemodializă este de 40-50%, respectiv.

Seroconversia și titrul protector contra HVB sunt definite ca anti-HBs >10 UI/ml și >100 UI/ml, respectiv (1).

Deși răspunsul imun la persoanele care se află la tratament cu hemodializă este mult mai scăzut, persoanele antrenate în monitorizarea și controlul acestei infecții ar trebui să acorde prioritate contingentului de risc menționat. Acoperirea vacinată corespunzătoare a persoanelor aflate la tratamentul de dializă prezintă o prioritate de sănătate publică, fapt care ar duce nemijlocit atât la scăderea infecției cu virusul hepatitei B, cât și la diminuarea complicațiilor acesteia. Rata de pozi-

tivitate la pacienții hemodializați la markerul antiHBs este de 49,6±4,5%, iar lipsa acestuia este depistată la 50,4%±4,5% dintre pacienții hemodializați investigați. Nivelul anti-HBs a variat între 0-10 mUI/ml – 11,5% (7 probe), 11-99 mUI/ml – 31,2% (19 probe) și 100 și mai mult – 57,4% (35 probe).

Este important de menționat că 11,5% dintre pacienții investigați fie nu au titru protector asupra infecției cu virusul hepatitei virale B, fie au un titru protector mic (sub 10 mlU/ml). Datele expuse nu ne demonstrează altceva decât posibila infectare a acestor pacienți, în cazul în care măsurile de profilaxie specifică nu ar fi aplicate.

Dezagregarea rezultatelor, în funcție de gen, demonstrează prezența anticorpilor anti-HBs la 52,2±6,0% de bărbați și la 46,2±6,9% de femei. Lipsa aceluiași marker a fost stabilită la 47,8±6,0% persoane de gen masculin și la 53,8±6,9% persoane de gen feminin. Datele studiului nu relevă corelația markerului anti-HBs și sexul pacientului (tab. 2).

Tabelul 2. Distribuția markerului anti-HBs la pacienții care fac tratament de dializă, în funcție de gen.

antiHBs	Genul					
	Masculin		Feminin		TOTAL	
	abs	P±ES%	abs	P±ES%	abs	P±ES%
negativ	33	47,8±6,0	28	53,8±6,9	61	50,4±4,6
pozitiv	36	52,2±6,0	24	46,2±6,9	60	49,6±4,6
TOTAL	69	57,0±4,5	52	43,0±4,5	121	100,0

Rezultatele expuse mai sus relevă nivelul de anticorpi față de virusul hepatitic B, stabilit în diferite zone geografice. În zona de nord, 40,0±6,3% dintre pacienții hemodializați s-au dovedit a avea titru protectiv contra hepatitei B, față de 55,7±6,4% (anti-HBs – negativ), la care nu s-a evidențiat acest marker. În zona de centru 16,7±4,8% pacienți s-au dovedit a fi pozitivi la markerul anti-HBs, versus 31,1±5,9%, care nu sunt protejați de o eventuală infecție cu virusul hepatitic B. Spre deosebire de celelalte zone ale republicii, în zona de sud s-a dovedit a fi cea mai mare pondere a pacienților cu titru protectiv (anti-HBs – pozitiv), valoarea lui atingând 43,3±6,4%, pe când cea a anticorpilor (anti-HBs negativ) – 13,2±4,3% (fig. 5). Sporirea acoperirii vaccinale a acestui contingent, inclusiv în zona de

centru, sau efectuarea unei doze booster, se presupune că ar asigura o diminuare atât a incidenței hepatitei virale B, cât și a poverii acestei infecții asupra sistemului de sănătate. Prevalența net superioară a antigenului de suprafață (13,8%) se regăsește anume în zona de centru, fapt deja relatat mai sus (fig. 2), iar pacienții din zona de sud, la care s-a atestat un titrul protectiv față de hepatita virală B de 43,3%, înregistrează cel mai mic nivel al seroprevalenței (AgHBs) de 2,9% (fig.2). Aceste rezultate încă odată demonstrează importanța vaccinării și, în special, vulnerabilitatea acestui contingent în fața infecției cu virusul hepatitei B. Deși sistemul de sănătate dispune de pârghii care ar putea diminua și ține sub control infecția cu virusul hepatitei B, totuși există lacune în domeniul respectiv.

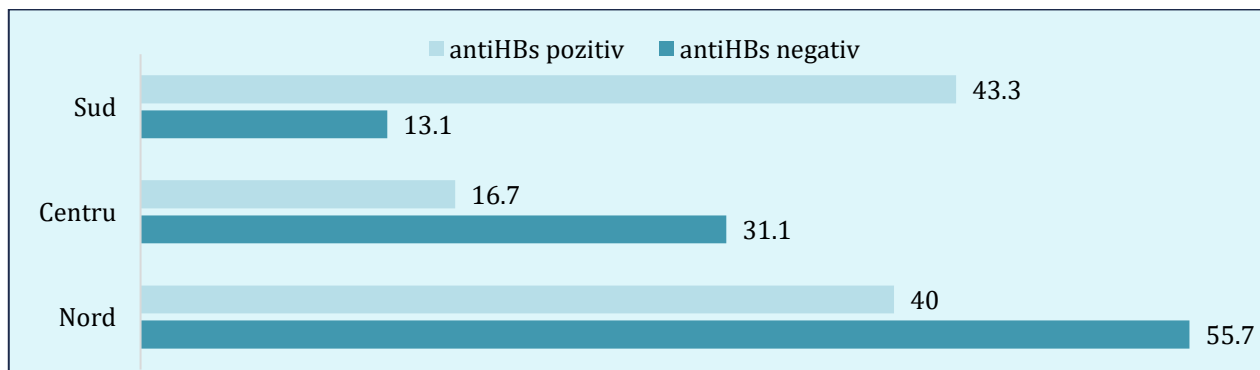


Figura 5. Prevalența antiHBs la pacienții hemodializați, în funcție de zonele geografice din Republica Moldova.

În funcție de vârstă, markerul anti-HBs pozitiv s-a dovedit a fi variat. Astfel, pacienții hemodializați nu prezintă nivel protectiv crescut față de hepatita virală B. Cei cu vârsta cuprinsă între 45-52 ani – înregistrează valori de 70,6±11,0%, fiind urmași de grupul cu vârsta de 41-44 ani – 66,7±15,7%, iar valoarea cea mai mică s-a înregistrat la persoanele de 53-60 ani (43,9±7,8). Dacă analizăm nivelul de anticorpi (anti-HBs – pozitiv) contra infecției sus-numite, categoria cu vârsta de 31-40 ani a înregistrat valoarea de 61,9±10,6%,

acest declin se menține și la grupurile cu vârsta de 53-60 ani și 61 ani și mai mult, ambele indicând valoarea de peste 50,0%. Rezultatele sunt redată în Figura 6.

Infecția ocultă cu VHB (AgHbs – negativ) prezintă un factor de risc pentru pacienții hemodializați. Pentru persoanele care primesc tratament de hemodializă, infecția cu VHB constituie un eveniment semnificativ comorbid, care poate duce la apariția focarelor de hepatită virală B. Markerul

antiHbcor elucidează contactul anterior cu virusul, dar nu există recomandări privind investigarea acestui marker la pacienții hemodializați. Studiul dat a demonstrat importanța investigării acestui marker, deoarece pacienții hemodializați cu AgHBs negativ pot totuși să transmită hepatita

virală B, având markerul anti-Hbcor pozitiv (5). Datele studiului nostru vizând prezența markerului antiHbcor demonstrează o seroprevalență de $16,7 \pm 3,6\%$, fapt care indică prezența unei infecții oculte cu virusul hepatitei B (fig. 7).

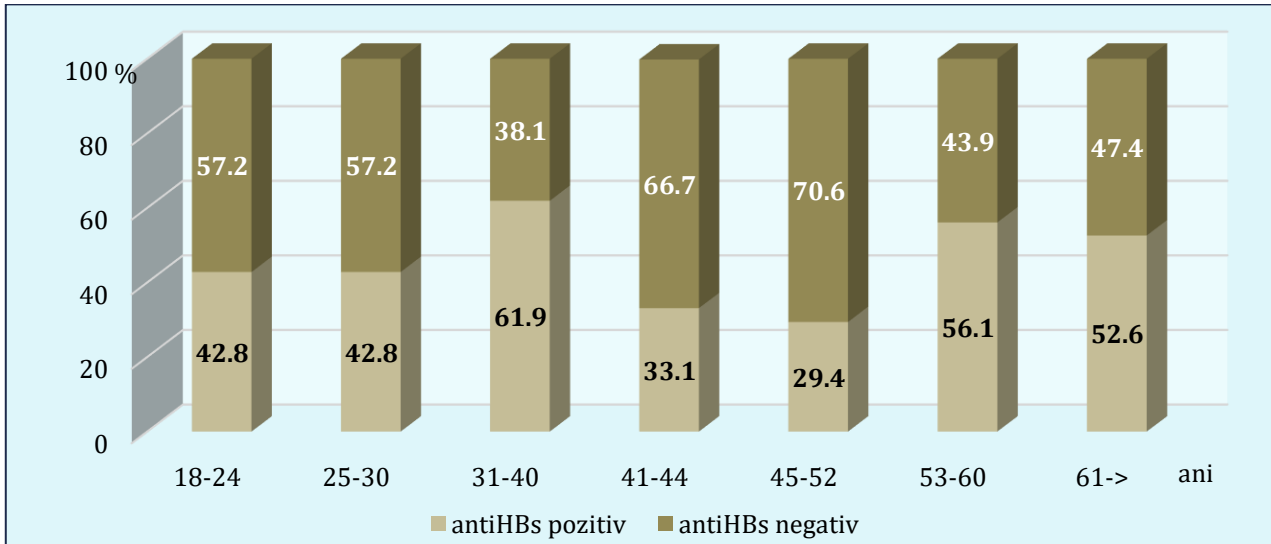


Figura 6. Aprecierea nivelurilor protectoare ale anticorpilor anti-HBs, în funcție de vârstă, la persoanele aflate la tratament de dializă.

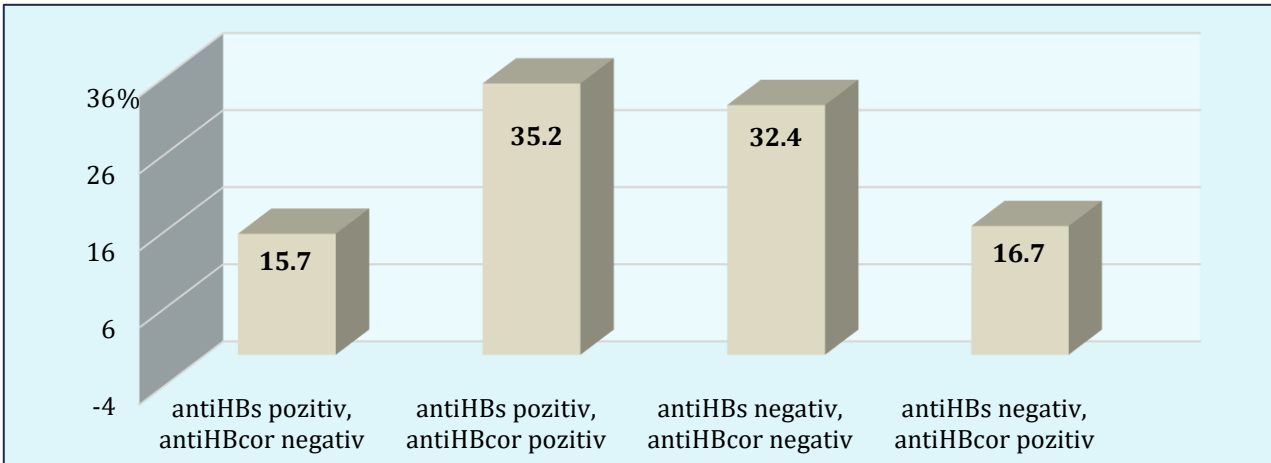


Figura 7. Rezultatele investigației persoanelor hemodializate la markerii anti-HBs și anti-Hbcor.

Prezentul studiu demonstrează prevalența anti-HBs/anti-Hbcor în $35,2 \pm 4,6\%$ cazuri, anti-HBs pozitiv/anti-Hbcor negativ – în $15,7 \pm 3,5\%$, iar lipsa ambilor markeri (anti-HBs/anti-Hbcor) a fost determinată în $32,4 \pm 4,5\%$. Pacienții care au markerii anti-Hbcor și anti-Hbs negativi ($32,4\%$) necesită vaccinare împotriva hepatitei B (fig.8).

DISCUȚII

HVB este mai frecvent decelată la pacienții care

fac hemodializă, decât în populația generală. Diferite studii au demonstrat că pacienții hemodializați pe termen lung au un risc crescut de a dezvolta HVB (6). Prezentul studiu a determinat nivelul prevalenței antigenului de suprafață (AgHBs) de $7,4 \pm 2,4\%$ ($n=9$). Schiller și colab. din România, într-un studiu efectuat în anul 2015, au relevat date similare, prevalența AgHBs pozitiv la pacienții hemodializați fiind de $9,5\%$ ($n=57$) (9).

Un alt studiu demonstrează prevalența totală pentru HVB de 7,3%, (până la inițierea dializei – 6,2%) (10). Kataruka și colab. (2020) au depistat o prevalență mai mică a AgHBs, atingând nivelul de doar 0,7% (11). Prevalența crescută la acest contingent se explică prin apreciere nivelului protectoriv mic de anticorpi anti-HBs, fapt care ar necesita monitorizare și, desigur, aplicarea măsurilor profilactice specifice.

Este cunoscut faptul că răspunsul imun la pacienții hemodializați este unul mic față de populația generală. Buti și colaboratorii (12) au declarat că seroconversia a fost determinată la 76,7% dintre pacienții hemodializați, în timp ce răspunsul imun protectoriv (antiHBs >10 UI/ml) a fost observat doar la 53,5%, conform ciclului primar de vaccinare. Jadoul și colaboratorii (13) au relatat că rata de seroconversie în rândul pacienților cu hemodializă a fost de 89,65%. În timp ce Cordova și colegii (14) au confirmat rata de seroconversie (antiHbs >10 UI/l) la 77% de persoane. În studiul nostru, rata de pozitivitate la pacienții hemodializați la markerul antiHBs a fost de 49,6±4,5%, iar lipsa acestuia a fost depistată la 50,4±4,5% dintre pacienții hemodializați investigați. Un răspuns suboptimal la vaccinul HVB al pacienților ce primesc tratament de hemodializă este probabil atribuit factorilor imunologici și stării nutriționale precare (malnutriție). Pacienții hemodializați au răspunsul imun umoral și celular afectat, fapt care ar diminua producerea de anticorpi. Nivelul albuminei, ca marker nutrițional, a demonstrat că afectează în mod direct răspunsul imun la vaccinarea împotriva VHB (12). Cauzele care ar diminua rata de seroconversie la pacienții cu tratament de hemodializă includ: malnutriția, uremia, vârsta mai înaintată, starea imuno-

compromisă (15), genul, persoanele cu infecția HVC persistentă (16). Factorii care au fost asociați cu un răspuns imun comprehensiv la vaccinare împotriva VHB sunt vârsta tânără (<40 de ani) (17), starea nutrițională corespunzătoare vârstei (18) și o dializă efecace (19). Brown și colaboratorii (20) au explicat că pacienții cu hipoalbumemie nu sunt în măsură să producă titruri de anticorpi (anti-HBs) corespunzătoare. Au fost abordate diverse strategii de ameliorare a ratei seroconversiei, inclusiv dublarea dozei de vaccin la 40 μg/doză, deși Mulley și colab. (21) au dovedit că statutul imun nu a crescut odată cu dublarea dozei. Charest și colegii (12) recomandă pentru această categorie de populație testarea antiHBs la scurt timp după vaccinare și (în caz de răspuns) la fiecare 6 luni după aceea și, pentru a primi o doză de rapel, persoanelor care inițiază procedura de hemodializă - ori de câte ori nivelul lor de anticorpi scade sub 10 mIU/ml.

Infecția ocultă este unul dintre factorii care determină majorarea hepatitei virale B. Datele studiului nostru atestă prezența markerului anti-HBcor în 16,7±3,6% situații, fapt care indică prezența unei infecții oculte cu virusul hepatitic B. Helaly în studiul său (2015) a detectat antiHBcor în 48% cazuri la pacienții dializați (5). Prevalența anti-HBcor/anti-HBs la acești pacienți în studiul efectuat de Goral și colegii (2006) a fost de 43% și prevalența ADN virusului hepatitic B variază între 5-80% (22). Prezentul studiu demonstrează prevalența anti-HBs/anti-HBcor în 35,2±4,6% cazuri, anti-HBs pozitiv/anti-HBcor negativ – în 15,7±3,5%, iar lipsa ambilor markeri (anti-HBs/anti-HBcor) a fost determinată în 32,4±4,5% situații.

CONCLUZII

1. Prevalența serologică a antigenului de suprafață la persoanele supuse tratamentului de hemodializă în Republica Moldova constituie 7,4±2,4% (n=9), în zona de centru fiind depistată rata majoră (13,8±6,5%), preponderent fiind afectate persoanele de gen masculin (8,7±3,4%).
2. Răspunsul imun (anti-HBs) protector a constituit 49,6±5,3%, cea mai mică proporție de pacienți hemodializați cu niveluri protectoare s-a înregistrat în zona de centru, cu doar 16,7±4,8%.
3. O valoare semnificativă de 70,6±11,0% dintre pacienții hemodializați, cu vârsta cuprinsă între 45-52 ani, nu posedă nivel protectoriv față de infecția cu virusul hepatic B.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii nu au declarat conflict de interese.

APROBAREA ETICĂ

Prezentul studiu a fost avizat pozitiv la ședința Comitetului de etică a cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” nr. 47, din data de 23.05.2016.

REFERINȚE

1. Dede Sit BE, Atay AE, Kayabaşı H. Is hemodialysis a reason for unresponsiveness to hepatitis B vaccine? Hepatitis B virus and dialysis therapy. *World journal of hepatology*. 2015;7(5):761.
2. Voiculescu M, Iliescu L, Ionescu C, Micu L, Ismail G, Zilisteanu D, et al. A cross-sectional epidemiological study of HBV, HCV, HDV and HEV prevalence in the SubCarpathian and South-Eastern regions of Romania. *Journal of Gastrointestinal & Liver Diseases*. 2010;19(1).
3. Li W, Deng R, Liu S, Wang K, Sun J. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma in the era of antiviral therapy: The emerging role of non-viral risk factors. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2020;40(10):2316-2325.
4. Spînu C, Sajin O, Isac M, Stratulat S, Halacu A, Spînu I, et al. Hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova: realizări și probleme. *Obshchestvennoe zdoravoohranenie, jekonomika i menedzhment v medicine*. 2019;4:82.
5. Helaly GF, El Ghazzawi EF, Shawky SM, Farag FM. Occult hepatitis B virus infection among chronic hemodialysis patients in Alexandria, Egypt. *Journal of infection and public health*. 2015;8(6):562-569.
6. Makkar V, Gupta D, Bansal K, Khaira N. Prevalence, seroconversion and risk factors of hepatitis b and c infection in patients on maintenance hemodialysis. *Journal of evolution of medical and dental sciences*. 2014;3(50):11790-11798.
7. Spinu C, Sajin O, Isac M, Guriev V. Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale C în grupele cu risc sporit de infectare. Măsurile de supraveghere și răspuns. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2012;5(44):69-71.
8. Mittal G, Gupta P, Thakuria B, Mukhiya GK, Mittal M. Profile of Hepatitis B Virus, Hepatitis C Virus, Hepatitis D Virus and Human Immunodeficiency Virus Infections in Hemodialysis Patients of a Tertiary Care Hospital in Uttarakhand. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013;3(1):24-28.
9. Schiller A, Timar R, Siroopol D, Timar B, Bob F, Schiller O, et al. Hepatitis B and C Virus Infection in the Hemodialysis Population from Three Romanian Regions. *Nephron*. 2015;129(3):202-208.
10. Halle MP, Choukem SP, Kaze FF, Ashuntantang G, Tchamago V, Mboue-Djiaka Y, et al. Hepatitis B, Hepatitis C, and Human Immune deficiency Virus Seroconversion Positivity Rates and Their Potential Risk Factors Among Patients on Maintenance Hemodialysis in Cameroon. *Iranian journal of kidney diseases*. 2016;10(5):304-309.
11. Kataruka M, Gupta S, Ramchandran R, Singh M, Dhiman RK, Lal Gupta K. Incidence and Risk Factors for Hepatitis C Virus and Hepatitis B Virus Seroconversion in End-Stage Renal Failure Patients on Maintenance Hemodialysis. *Journal of clinical and experimental hepatology*. 2020;10(4):316-321.
12. Buti M, Viladomiu L, Jordi R, Olmos A, Rodriguez JA, Bartolome J, et al. Long-Term Immunogenicity and Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Hemodialysis Patients. *American Journal of Nephrology*. 1992;12(3):144-147.
13. Jadoul M, Goubau P. Is anti-hepatitis B virus (HBV) immunization successful in elderly hemodialysis (HD) patients? *Clinical nephrology*. 2002;58(4):301-304.
14. Cordova E, Miglia I, Festuccia F, Sarlo MG, Scornavacca G, Punzo G, et al. Hepatitis B vaccination in haemodialysis patients: an underestimated problem. Factors influencing immune responses in ten years of observation in an Italian haemodialysis centre and literature review. *Annali di igiene: medicina preventiva e di comunita*. 2017;29(1):27-37.
15. DaRoza G, Loewen A, Djurdjev O, Love J, Kempston C, Burnett S, et al. Stage of chronic kidney disease predicts seroconversion after hepatitis B immunization: earlier is better. *American journal of kidney diseases*. 2003;42(6):1184-1192.
16. Kara IH, Yilmaz ME, Suner A, Kadiroglu AK, Isikoglu B. The evaluation of immune responses that occur after HBV infection and HBV vaccination in hemodialysis patients. *Vaccine*. 2004;22(29-30):3963-3967.
17. Magnani G, Calzetti C, Campari M, Lehndorff H, Pizzaferrri P, Rossi E. Immune response to hepatitis B vaccine and duration of protection in a dialysis unit. *Acta bio-medica de L'Ateneo parmense: organo della Societa di medicina e scienze naturali di Parma*. 1987;58(1-2):41-47.
18. Fernandez E, Betriu M, Gomez R, Montoliu J. Response to the hepatitis B virus vaccine in haemodialysis patients: influence of malnutrition and its importance as a risk factor for morbidity and mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(8):1559-1563.
19. Dacko C, Holley JL. The influence of nutritional status, dialysis adequacy, and residual renal function on the response to hepatitis B vaccination in peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis*. 1996;12:315-320.
20. Seaworth B, Drucker J, Starling J, Drucker R, Stevens C, Hamilton J. Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *Journal of Infectious Diseases*. 1988;157(2):332-337.
21. Mulley WR, Le STT, Ives KE. Primary seroresponses to double-dose compared with standard-dose hepatitis B vaccination in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrology Dialysis Transplantation*.

2016;32(1):136-143.

22. Goral V, Ozkul H, Tekes S, Sit D, Kadiroglu AK. Prevalence of occult HBV infection in haemodialysis

patients with chronic HCV. *World J Gastroenterol.* 2006;12(21):3420-4.

Date of receipt of the manuscript: 07/02/2021

Date of acceptance for publication: 05/03/2021

Cristina JOSANU, ORCID ID: 0000-0002-3354-0770



SITUAȚIA EPIDEMIOLOGICĂ PRIVIND INFECȚIA CU CORONAVIRUS DE TIP NOU (COVID-19) ÎN RÂNDUL LUCRĂTORILOR MEDICALI ÎN R. MOLDOVA

Alexandr DASCALOV

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, Republica Moldova

Autor corespondent: Alexandr Dascalov, e-mail: alexandr.dascalov@msmps.gov.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.10

CZU:616.98:578.834.1-
036.22-051(478)

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, infectiousness rate, incidence, prevalence, case incidence, ratio, medical staff.

EPIDEMIOLOGICAL SITUATION REGARDING THE NEW TYPE OF CORONAVIRUS INFECTION (COVID-19) AMONG HEALTHCARE WORKERS IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction. The emergence of the new coronavirus (SARS-CoV-2) has led to a rapid spread of the novel infection (COVID-19) worldwide. Since February 1, 2021, to date, more than 103,989,900 cases and more than 2 million deaths have been reported globally. The infection incidence and death rate among medical staff worldwide, as well as in the Republic of Moldova continues to be very high, whereas the preventive measures to prevent infections among medical staff remains imperative.

Material and methods. Data on morbidity, incidence, prevalence and mortality of COVID-19 were analyzed and evaluated among healthcare workers, based on the selection of data from the digital information-epidemiological surveillance system of COVID-19 infection with SARS CoV-2 virus. The epidemiological methods (retrospective, prospective) recommended by WHO, CDC, ECDC were used.

Results. Until 01.02.2021, the Republic of Moldova registered 153,371 cases of SARS-CoV-2 infection among healthcare workers, of which 4,103 were doctors, 6,406 were nurses, 4,435 were auxiliary staff, and over 70 employees of medical institutions died.

Conclusions. The share of infection cases among medical staff accounts for 9.45% out of the total number of infections and about 39.08% of infections were registered in Chisinau. Most cases were registered among nurses (41.7%), whereas female health workers are more frequently affected (80.4%), the ratio of female to male being of 4:1.

Cuvinte cheie: COVID-19, SARS-CoV-2, rata de contagiozitate, incidența, prevalența, ponderea cazurilor, raport, personal medical.

Introducere. Apariția noului coronavirus (SARS-CoV-2) a dus la o răspândire rapidă a infecției (COVID-19) în întreaga lume. Până la data de 01 februarie 2021, la nivel global au fost raportate peste 103.989.900 de cazuri și peste 2 milioane de decese. Ponderea de infectare și deces în rândul personalului medical din întreaga lume și în Republica Moldova continuă a fi una foarte mare, iar instituirea unor măsuri de prevenire a infectării personalului medical rămâne a fi imperios necesare.

Material și metode. Au fost analizate și evaluate datele privind morbiditatea, incidența, prevalența și mortalitatea prin COVID-19 în rândul personalului medical, în baza selecției datelor din sistemul digital de supraveghere informațional-epidemiologic a infecției COVID-19 cu virusul SARS-CoV-2. Au fost folosite metode epidemiologice (retrospective, prospective) recomandate de OMS, CDC, ECDC.

Rezultate. Republica Moldova până la data de 01.02.2021 a înregistrat 153 371 de cazuri de infectare cu SARS-CoV-2 a lucrătorilor medicali, dintre care 4103 sunt medici, 6406 sunt asistenți medicali, iar 4435 sunt personal auxiliar, iar peste 70 de angajați ai instituțiilor medico-sanitare au decedat.

Concluzii. Ponderea cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din numărul total de infectări constituie 9,45%, iar circa 39,08% de infectări sunt înregistrate în mun. Chișinău. Cele mai multe cazuri fiind înregistrate în rândul asistenților medicali (41,7%) și mai frecvent fiind afectați lucrătorii medicali de sex feminin (80,4%), raportul sexului feminin/masculin constituie 4:1.

INTRODUCERE

Coronavirusurile sunt o subfamilie de virusuri ce fac parte din familia coronaviridelor, care includ 4 genuri – Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus și Deltacoronavirus. Beta-coronavirusurile se întâlnesc în principal la lilieci, dar în unele cazuri afectează și bovinele, caii, porcii, câinii, șoarecii, șobolanii, aricii și alte mamifere. Două specii provoacă rinofaringite la om (coronavirusurile umane HKU-1 și OC43), iar altele două specii provoacă sindroame respiratorii foarte severe la om: coronavirusul sindromului respirator din Orientul Mijlociu (MERS-CoV) și coronavirusul sindromului respirator acut sever din Asia (SARS-CoV). Recent, la sfârșitul lui decembrie 2019, a fost descoperit un nou coronavirus 2019-nCoV în Wuhan, China, care este foarte infecțios și se transmite cu mare ușurință de la om la om, provocând o pneumonie severă cu mortalitate ridicată (1).

Apariția noului coronavirus (SARS-CoV-2) a dus la o răspândire rapidă a infecției provocate (COVID-19) în întreaga lume. La 30 ianuarie 2020, OMS a declarat COVID-19 o urgență de sănătate publică de interes internațional, iar la 11 martie 2020, izbucnirea COVID-19 a fost descrisă ca o pandemie. Până la data de 01 februarie 2021, la nivel global au fost raportate peste 103.989.900 de cazuri și peste 2 milioane de decese (2).

În Uniunea Europeană, până la data de 01 februarie 2021, au fost raportate 35.003.091 de cazuri și 767.235 de decese provocate de virusul SARS-CoV-2. De la începutul lunii februarie 2021, incidența în țările Uniunii Europene a fost de 421 de cazuri la 100.000 populație, aproximativ de două ori mai mare față de cea a Republicii Moldova (200 de cazuri la 100 mii populație). Cele mai afectate țări de transmiterea intensă a virusului SARS-CoV-2 și cu cea mai mare incidență la 100 mii populație pentru luna februarie 2021 au fost înregistrate în: Spania – 1036 de cazuri la 100.000 populație; Franța – 426 de cazuri la 100.000 populație; Cehia – 896 de cazuri la 100.000 populație; Portugalia – 1652 de cazuri la 100.000 populație; Italia – 112 cazuri la 100.000 populație. În Republica Moldova, primul caz de COVID-19 a fost înregistrat la data de 7 martie 2020, iar la 01 februarie 2021 au fost înregistrate în total 159.804 de cazuri confirmate de COVID-19, dintre care peste 3400 de decese. Incidența totală la 100 mii

populație înregistrată a fost de 4593 de cazuri, iar incidența pentru primele 14 zile ale lunii februarie 2021 fiind de 200 de cazuri la 100.000 populație (3).

Pe parcursul ultimilor decenii, omenirea a asistat la o serie de focare de boli infecțioase, care au relevat o rată înaltă de răspândire, însă această pandemie are un impact socio-economic enorm asupra lucrătorilor din toate ramurile economiei naționale și a tuturor tipurilor de afaceri, iar un impact fără precedent îl are și asupra sistemului de sănătate și anume a lucrătorilor medicali implicați nemijlocit în acordarea asistenței medicale persoanelor infectate.

Scopul studiului: În articolul de față sunt prezentate rezultatele studiului descriptiv transversal, ce ar putea oferi informații semnificative pentru cercetările ulterioare și o justificare a deciziilor guvernamentale, la nivel de autorități publice centrale și locale pentru diminuarea impactului asupra sistemului de sănătate și a economiei naționale, grație ajustării la zi a măsurilor de control și răspuns dezvoltate prin acțiunile de supraveghere epidemiologică ale infecției COVID-19 în rândul personalului medical.

MATERIAL ȘI METODE

Au fost analizate și evaluate datele privind morbiditatea, incidența, prevalența și mortalitatea prin COVID-19 în rândul personalului medical în baza selectării datelor din sistemul digital de supraveghere informațional-epidemiologic al infecției COVID-19 cu virusul SARS-CoV-2. Au fost folosite metode epidemiologice (retrospective, prospective) recomandate de OMS, CDC, ECDC:

- Investigații de laborator: diagnostic în baza testelor rapide, tehnici de biologie moleculară Real-Time PCR pentru confirmarea cazurilor COVID-19 în conformitate cu definiția de caz standard propusă de către Organizația Mondială a Sănătății.
- Anchetarea epidemiologică activă și pasivă pentru fiecare caz în parte conform Organizației Mondiale a Sănătății.
- Studiu descriptiv transversal în baza datelor din sistemul de supraveghere a Republicii Moldova privind cazurile de infectare cu COVID-19.

REZULTATE

Republica Moldova, până la data de 01.02.2021, a înregistrat 153.371 de cazuri de infectare cu SARS-CoV-2 a lucrătorilor medicali, dintre care medici – 4103, asistenți medicali – 6406, iar din categoria personalului auxiliar – 4435 de cazuri. Ponderea cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din numărul total de infectări constituie 9,4%. Ponderea deceselor raportat la numărul total de lucrători medicali infectați constituie 0,5%.

Totodată, rata de infectare în luna ianuarie curentă a scăzut de 2,6 ori comparativ cu luna decembrie 2020.

Cele mai multe cazuri sunt înregistrate în rândul asistenților medicali, ponderea fiind de 41,7%.

Menționăm faptul că, din numărul total de lucrători medicali cel mai frecvent sunt afectate persoanele de sex feminin (80,4%), iar numărul cumulativ în funcție de sex este de 12.361 femei respectiv 3010 bărbați, raportul F:B este de 4:1, fiind luat în considerare faptul că personalul feminin este mai frecvent implicat în această categorie profesională. Vârsta medie a lucrătorilor medicali infectați cu noul tip de corona virus este de 30-51 de ani, iar 32,8% dintre cazuri sunt înregistrate în grupa de vârstă 50-59 ani. Analizând o distribuție în timp a cazurilor de COVID-19 în rândul personalului medical se atestă o creștere a numărului de cazuri de la 1003, ajungând la 2920 de cazuri în decembrie (fig. 1).

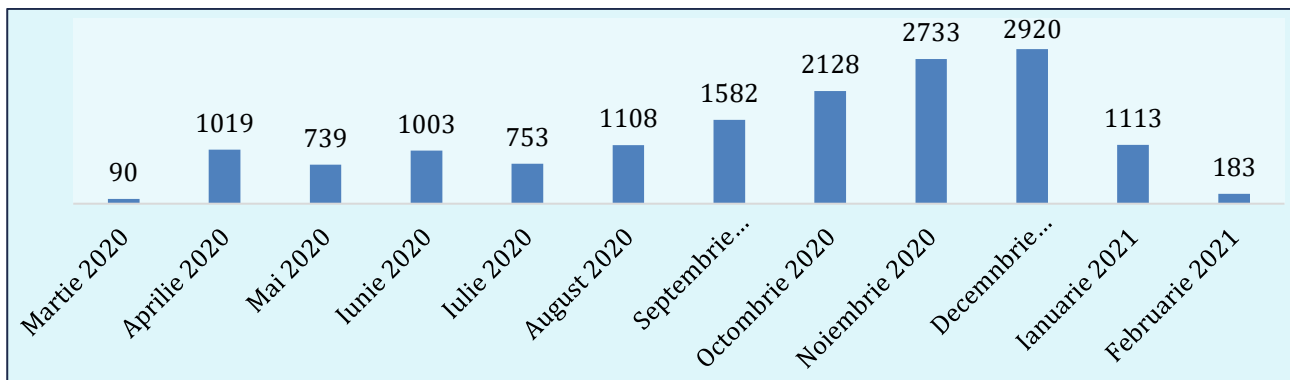


Figura 1. Distribuția lunară a cazurilor de infectare a lucrătorilor medicali.

Cele mai afectate teritorii, în funcție de distribuția cazurilor de infectare a lucrătorilor (fig. 2) medicali sunt: Chișinău – 6007 cazuri (39,08%), Ialoveni – 743 de cazuri (4,83%), Bălți 617 de

cazuri (4,01%), Strășeni – 556 de cazuri (3,62%), Edineț – 442 de cazuri (2,75%), Orhei – 411 de cazuri (2,67%) etc.

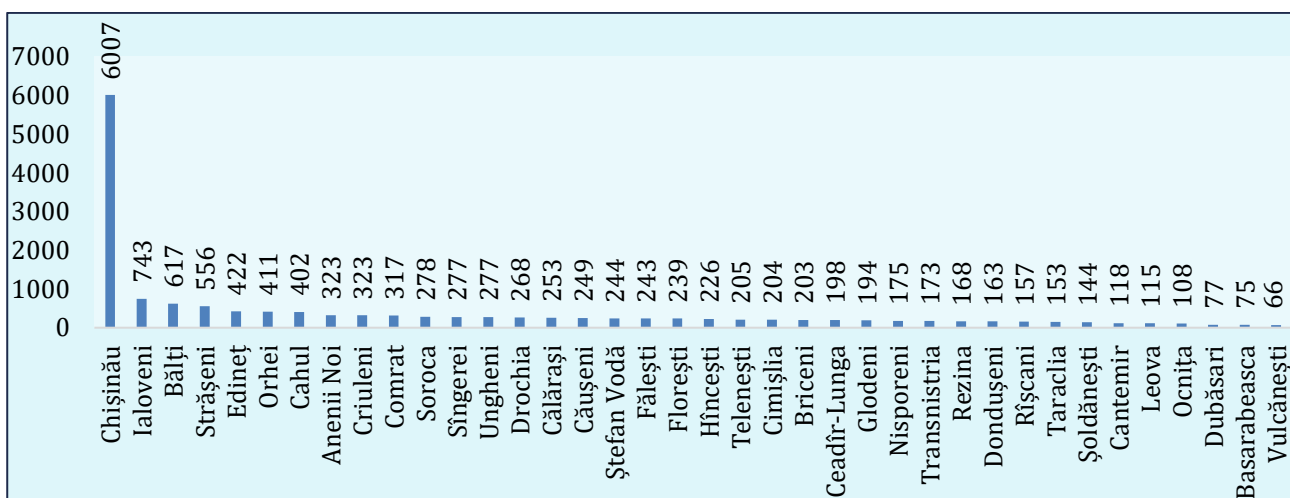


Figura 2. Distribuția cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali în funcție de localitate.

În funcție de forma de organizare, 14.083 dintre cazuri (91,62%) sunt din domeniul public și 1288 dintre cazuri (8,38%) sunt din domeniul privat. Cele mai multe cazuri se atestă în rândul lucrătorilor medicali din Asistența Medicală Spitalicească – 8 149 de cazuri (53,02%)(AMS), urmate

de cele din Asistența Medicală Primară – 3639 de cazuri (23,67%) (AMP), Asistența Medicală Urgentă – 1210 de cazuri (7,87%) (AMU), domeniul privat – 1288 (8,38%), departamentale – 709 (4,61%) și alte tipuri de instituții medicale constituie – 376 de cazuri (2,45%) (fig. 3).

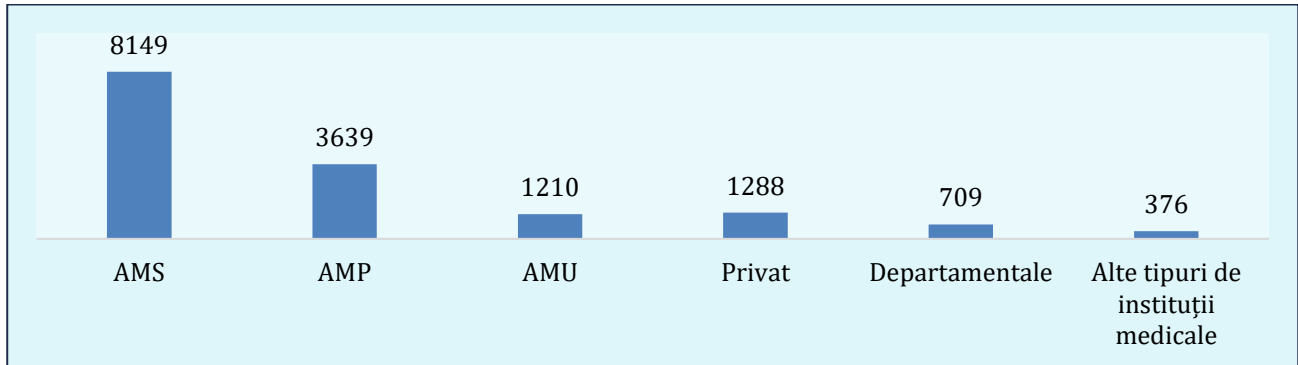


Figura 3. Numărul lucrătorilor medicali infectați în funcție de instituția medico-sanitară de activitate.

Cele mai multe cazuri din structurile de Asistență medicală spitalicească au fost înregistrate din cadrul Institutului de Medicină Urgentă – 761 de cazuri, constituind 9,35% urmat de Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” cu 556 de cazuri (6,83%), Institutul Mamei și Copilului – 491 de

cazuri (6,03 %), Spitalul Clinic Municipal Bălți – 348 de cazuri (4,27%), Institutul Oncologic – 344 de cazuri (4,22%), Spitalul Clinic Municipal „Sfântă Treime” – 300 de cazuri (3,68), Spitalul Clinic Municipal nr.1 – 257 de cazuri (3,16%) etc. (fig. 4).

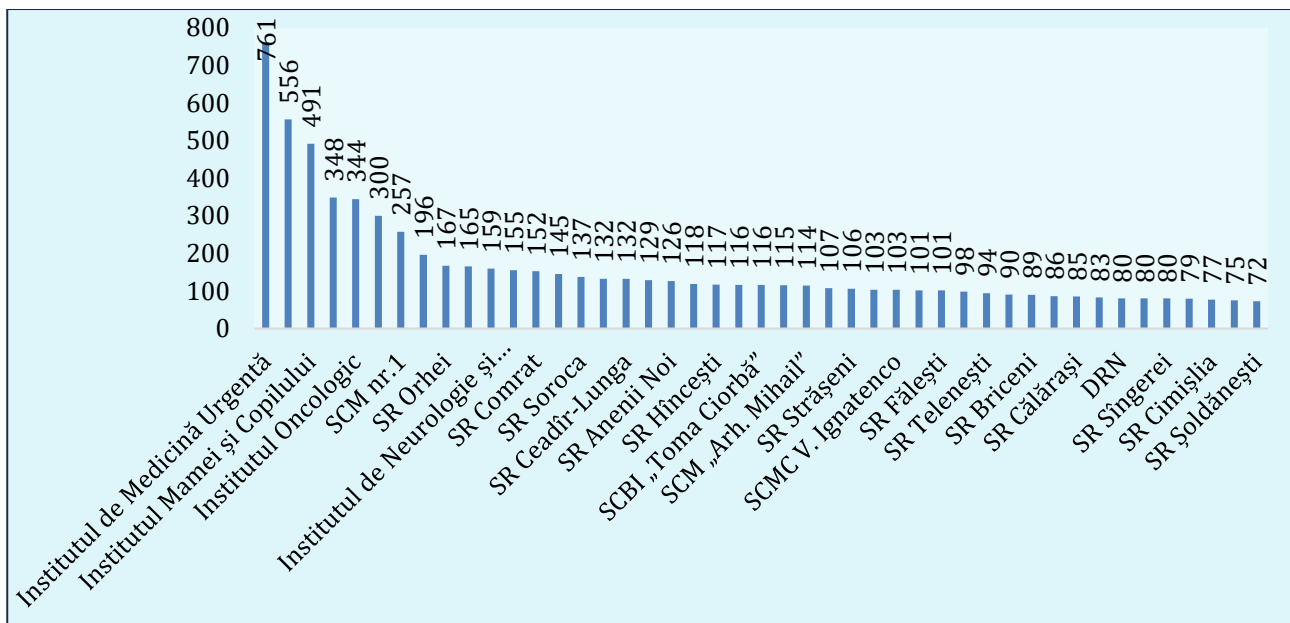


Figura 4. Distribuția cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din cadrul instituțiilor medicale spitalicești (AMS).

În rândul instituțiilor medicale din cadrul Asistenței medicale primare cele mai multe cazuri au fost înregistrate la AMT Botanica – 162 de cazuri (4,45%), urmată de AMT Rîșcani cu 148 de cazuri

(4,07%), AMT Ciocana – 124 de cazuri (3,41%), AMT Centru – 137 de cazuri (3,76%), CS Bălți – 110 cazuri (3,02%), AMT Buiucani – 91 de cazuri (2,5%) etc. (fig. 5).

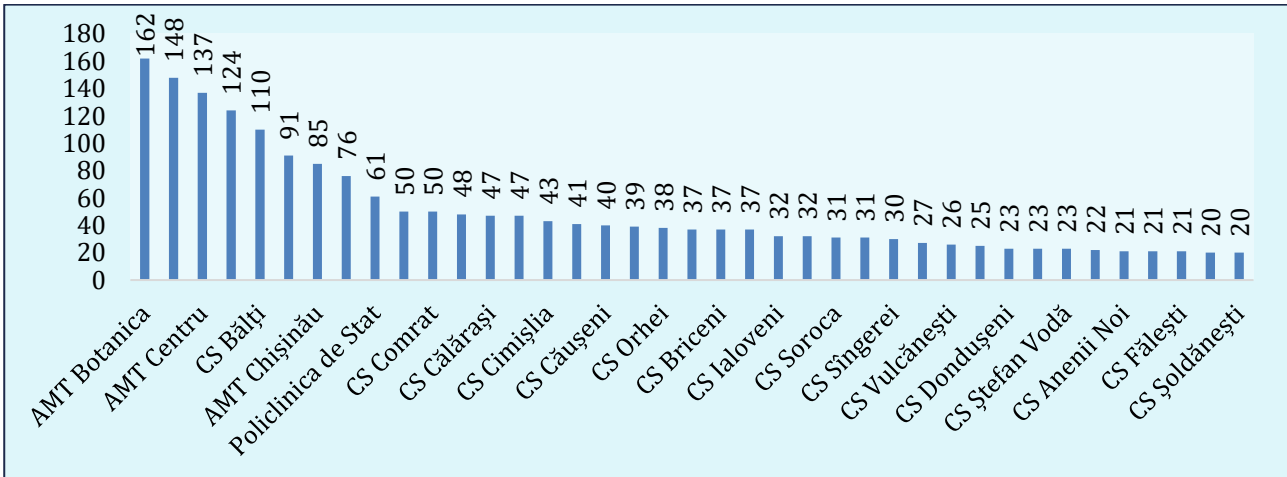


Figura 5. Distribuția cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din cadrul instituțiilor medicale primare (AMP).

Distribuția cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din cadrul instituțiilor medicale de urgență și prespitalicească: cele mai multe cazuri au fost înregistrate la CNAMUP - 226 de

cazuri (18,68%), AMU Chișinău - 109 cazuri (9,01%), AMU Bălți - 50 de cazuri (4,13%), AMU Soroca - 49 cazuri (4,05%) etc. (fig. 6).

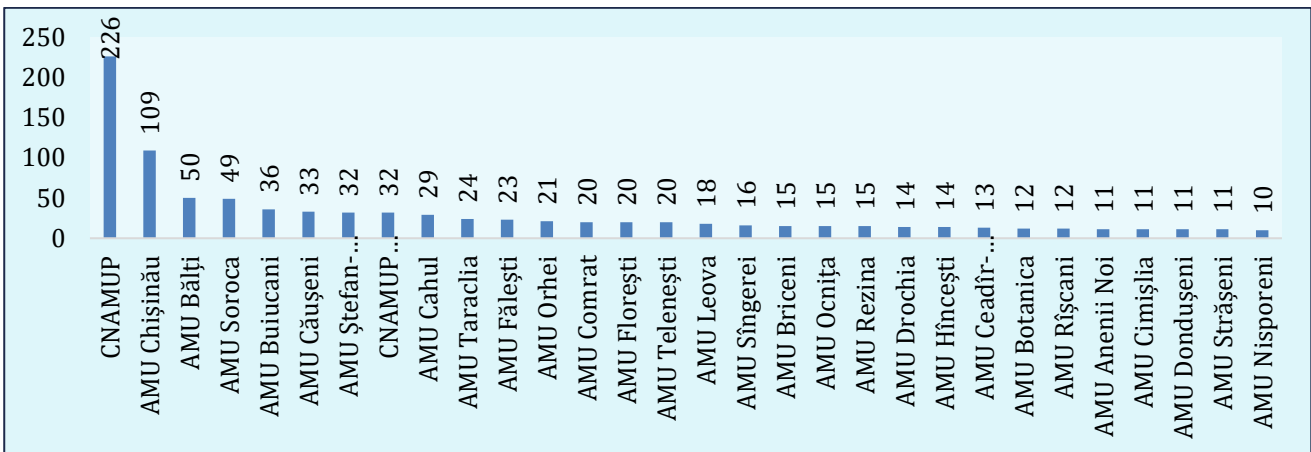


Figura 6. Distribuția cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din cadrul instituțiilor medicale urgență și prespitalicească (AMU).

Am calculat și indicatorii de infectare repetată a lucrătorilor medicali cu COVID-19. De la începutul pandemiei până la 01.02.2021 în Republica Moldova au fost înregistrate 51 cazuri de infectare repetată în rândul personalului medical. Ponderea cazurilor de infectare repetată constituie 0,33%, iar circa 39,2% de infecții repetate sunt înregistrate în municipiul Chișinău, cele mai multe cazuri fiind înregistrate în rândul medicilor (39,2%).

Circa 35,3% din cazuri sunt înregistrate în grupa de vârstă 50-59 ani, repetat au fost infectate persoanele de sex feminin - 35 de cazuri (68,6%), iar 16 cazuri (31,4%) sunt din rândul persoanelor de

sex masculin, raportul constituind de 2:1. Astfel, atestăm că în această grupă profesională ponderea femeilor este mai mare.

Cele mai multe cazuri de infectare repetată au fost înregistrate în municipiul Chișinău - 20 de cazuri (39,2%), urmate de Comrat și Edineț câte 3 cazuri (5,9%), Cahul, Cimișlia, Criuleni, Dondușeni, Ialoveni, Șoldănești, Ștefan-Vodă, Strășeni - câte 2 cazuri, iar la Bălți, Călărăși, Cantemir, Ceadâr-Lunga, Drochia, Dubăsari, Rezina, Rîșcani și Telenești cu câte un caz de infectare repetată printre lucrătorii medicali (fig. 7).

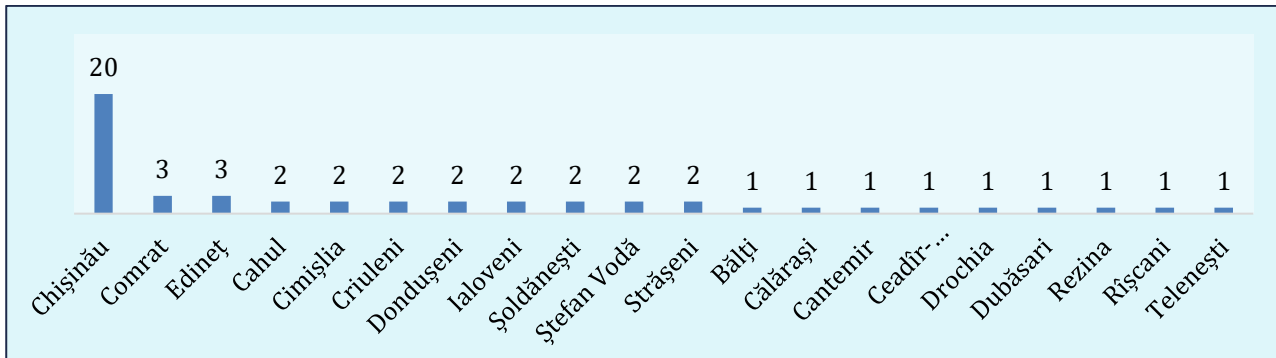


Figura 7. Distribuția cazurilor de infectare repetată în rândul lucrătorilor medicali în funcție de localitate.

De la începutul pandemiei până la data de 01.02.2021 în Republica Moldova, în urma complicațiilor cauzate de infecția cu SARS-CoV 2, au decedat 75 de persoane din rândul celor care activează în instituțiile medico-sanitare, ceea ce constituie 2,1% din numărul total de decese înregistrate.

Ponderea deceselor raportat la numărul total de lucrători medicali infectați constituie 0,5%. Cele mai multe cazuri de deces în rândul lucrătorilor medicali sunt înregistrate în Chișinău cu circa 30,7%, reprezentând 1/3 din numărul absolut, iar cele mai multe decese fiind înregistrate în rândul medicilor – 55 de cazuri (73,3%). Circa 40% (30 de cazuri) din decese sunt înregistrate în grupa de vârstă 60-69 ani.

Un număr de 38 de cazuri de deces au fost înregistrate în rândul personalului medical feminin, iar 37 de cazuri în rândul personalului medical masculin, raportul fiind de 1:1.

În același timp, în urma evaluării riscului de expunere la infectare cu SARS-CoV-2 pentru lucrătorii medicali s-a constatat că 40,2% din personal au avut contact cu persoane infectate în familie, 12,1% au avut istoric de călătorie împreună cu o persoană infectată, 44,1% dintre lucrătorii medicali infectați au oferit asistență directă unui pacient infectat cu COVID-19, iar 7,7% au fost prezenți la proceduri generatoare de aerosoli.

Deși toate instituțiile au fost asigurate cu echipament de protecție individuală, suficient pentru protejarea întregului personal medical, se constată că 95,5% au utilizat echipamente de protecție individuală în timpul interacțiunii cu un pacient cu COVID-19, dintre care 93,3% au utilizat măști medicale, 85,9% au utilizat mănuși, 63,5%

au utilizat halate de unică folosință și 58,2% au utilizat ochelari și viziere.

Totodată, în timpul procedurilor generatoare de aerosoli în cadrul acordării asistenței medicale unui pacient infectat cu SARS-CoV-2 se constată că doar 73,2% dintre personal au utilizat EPP, dintre care 86,6% au utilizat măști medicale, 93,3% au utilizat mănuși, 87,7% au utilizat halate de unică folosință, 58,2% au utilizat ochelari sau viziere și 67,7% au utilizat șorț impermeabil.

În același timp, 82,4% dintre lucrătorii medicali infectați declară că au scos sau înlocuit EPP conform protocolului, 86,4% au efectuat igiena mâinilor înainte și după atingerea unui pacient cu COVID-19, 87,8 % au efectuat igiena mâinilor după orice procedură curată sau aseptică (ex. aplicarea cateterului vascular periferic, cateterului urinar, intubare, etc.), 85,7% au efectuat igiena mâinilor după atingerea lucrurilor din jurul pacientului COVID-19 (pat, mânerul ușii, etc.), 88,6% au efectuat igiena mâinilor după expunerea la lichidele biologice.

DISCUȚII

În Republica Moldova situația epidemiologică a evoluat conform scenariilor prevăzute de către Organizația Mondială a Sănătății, începând cu zero cazuri apoi evoluând într-un ritm epidemiologic firesc: cazuri importate, clustere și de transmitere comunitară. Primul caz de COVID-19 în Republica Moldova a fost confirmat la 8 martie 2020, iar deja la 21 martie a fost confirmat primul caz de infectare în rândul personalului medical, la un medic reanimator în timp ce intuba o persoană infectată, în stare gravă care era conectată la sistemul de respirație artificială. Rezultatele studiului sunt asemănătoare cu studiul efectuat de către

Soham Bandyopadhyay în revista „BMJ Global Health” (4) în care au fost raportate în total 152.888 de infecții și 1413 de decese. Infecțiile au fost în principal la femeile asistente medicale (71,6%, n=14.058), (38,6%, n=10.706), dar decesele au fost în principal la bărbații medici (70,8%, n=550), (51,4%, n=525). În același timp în SUA, statul Ohio a raportat cel puțin 16% din cazurile care implică lucrătorii din domeniul sănătății, în timp ce în Minnesota acest indice a fost de 28%. În provincia Brescia, focarul central din Italia, 10-15% dintre medici și asistenți medicali au fost infectați în perioada inițială a pandemiei, pe când în România rata incidenței fiind de 14,8% (5, 6).

Diferența incidenței lucrătorilor din domeniul sănătății în diverse țări se datorează diferențelor economice, accesului la echipamentul de protecție, cât și la instruirea personalului medical privind respectarea măsurilor preventive.

Rezultatele prezentului studiu pot fi explicate prin faptul că personalul medical atât în lume, cât și în Republica Moldova este cea mai expusă categorie profesională datorită contactului zilnic cu persoanele infectate sau potențial infectate, cât și a contactului mai restrâns între subiecți și distanța fizică mai mică în timpul acordării actului medical, și contactarea ulterioară a infecției în comunitate.

Unul din rezultatele scontate ale studiului ar fi îmbunătățirea calității datelor raportate de către instituțiile medico-sanitare despre lucrătorii

medicali infectați, cât și intensificarea rolului comitetului de control a infecțiilor asociate asistenței medicale în realizarea măsurilor programului instituțional de prevenire și control al infecțiilor în COVID-19.

În urma creșterii numărului de personal medical infectat cu SARS-CoV-2 ar fi necesară o revizuire a planurilor de contingență cu intensificarea măsurilor de supraveghere a infecțiilor respiratorii acute cauzate de SARS-CoV-2 în rândul personalului medical.

Totodată menționăm, că o evaluare a situației în instituțiile medico-sanitare cu revizuirea cauzelor care au determinat infectarea lucrătorilor medicali (insuficiența echipamentelor de protecție individuală, instruirii insuficiente) ar avea un efect scontat în reducerea numărului celor infectați.

De asemenea, trebuie intensificate controalele privind respectarea măsurilor de prevenire și control al infecțiilor la locul de muncă, verificarea cunoștințelor și aptitudinilor privind măsurile de prevenire a infectării cu SARS-CoV-2 la locul de muncă, cât și a utilizării corecte a echipamentelor de protecție personală, monitorizarea mai riguroasă a executării prevederilor actelor normative emise de Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale privind raportarea și de asigurare a măsurilor de prevenire și control a infecției COVID-19 în cadrul instituțiilor medico-sanitare.

CONCLUZII

1. Ponderea cazurilor de infectare în rândul lucrătorilor medicali din numărul total de infectări constituie 9,45%.
2. Ponderea deceselor raportat la numărul total de lucrători medicali infectați constituie 0,5%.
3. Începând cu luna iulie se atestă o creștere de 3,9 ori a numărului de cazuri de infectare în rândul lucrătorilor medicali, atingând 2920 în luna decembrie (19,0%).
4. Circa 39,08% de infectări sunt înregistrate în mun. Chișinău.
5. Cele mai multe cazuri fiind înregistrate în rândul asistenților medicali (41,7%).
6. Circa 32,8% de cazuri sunt înregistrate în grupa de vârstă 50-59 ani.

CONFLICT DE INTERESE

Autorul nu declară nici un conflict de interese.

REFERINȚE

1. Lu R. et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus implication for virus origin and receptor binding. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
2. World Health Organization. WHO Director General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. 2020.

- Disponibil: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> [Accesat 11.02.2021].
3. COVID-19. European Centre for Disease Prevention and Control. Disponibil: <https://www.ecdc.europa.eu/en/cases-2019-ncov-eueea> [Accesat 11.02.2021].
 4. Bandyopadhyay S, Baticulon RE, Kadhum M, et al. Infection and mortality of healthcare workers worldwide from COVID-19: a systematic review. *BMJ Global Health*. 2020;5:e003097. doi: 10.1136/bmjgh-2020-003097
 5. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Disponibil: <https://covid19.who.int/table>. [Accesat 10.02.2021].
 6. Furtuna N, Druc A, Sajin O, Spinu C, Gutu V, Ceban A. Epidemiology of the initial period of novel coronavirus (COVID-19) pandemic in the Republic of Moldova. *OH&RM*. 2020;1(2):5-16. doi: 10.38045/ohrm.2020.1.11

Date of receipt of the manuscript: 09/02/2021

Date of acceptance for publication: 10/03/2021

Alexandr DASCALOV, ORCID ID: 0000-0002-6103-0751



EVOLUȚIA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Angela PARASCHIV

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Angela Paraschiv, e-mail: angela.paraschiv@usmf.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.11

CZU:[616.36-002.2+616.36-004+616.36-006]-036.22(478)

Keywords: *chronic hepatitis, liver cirrhosis, primary liver cancer, prevalence, morbidity, risk factors.*

EPIDEMIOLOGICAL EVOLUTION OF CHRONIC HEPATITIS, LIVER CIRRHOSIS AND LIVER CANCER IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA

Introduction. *The burden of liver diseases is a major health issue, being underestimated both at national and international level. In the Republic of Moldova, there are over 70 thousand patients with chronic hepatitis and over 10 thousand people suffering from liver cirrhosis. 70% of patients with cirrhosis develop liver cancer. Over 2,000 patients die annually from complications caused by liver cirrhosis, and over 400 patients die due to primary liver cancer.*

Material and methods. *The statistical analysis of 2000-2019 reports, presented by Agency for Public Health, as well as of 3666 patient medical records retrieved from „Timofei Mosneaga” Republican Hospital, „Toma Ciorba” Clinical Hospital and “Sfinta Treime” Clinical Hospital was carried out.*

Results. *89290 cases of chronic hepatitis, liver cirrhosis and liver cancer have been officially registered. Most of them exhibited a viral etiology. The death rate was mostly recorded in patients aged 70-79. The mean age of patients with chronic hepatitis was 57.74±11.22, liver cirrhosis - 56.21±10.17, and liver cancer- 59.05±10.94. The risk factors included unprotected sex, use of sharp objects, scissors and syringes, noncompliance with dietary regimens, alcohol and tobacco use, etc. Close relatives were also investigated for the presence of viral markers in only 38.81% cases of chronic hepatitis and in 24.37% patients with liver cirrhosis*

Conclusions. *The study of common epidemiological evolution of chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in population, while considering the patient's close relationship, might reduce both morbidity and medical and socio-economic impact.*

Cuvinte cheie: *hepatită cronică, ciroză hepatică, cancer hepatic primar.*

Introducere. *Povara patologiilor ficatului reprezintă o problemă majoră și, cu siguranță, este subestimată atât la nivel național, cât și la nivel global. În Republica Moldova sunt înregistrați peste 70 de mii pacienți cu hepatită cronică și peste 10 mii – cu ciroză hepatică, iar cca 70% dintre pacienții cu ciroză dezvoltă cancer hepatic. Anual, circa 2 mii de bolnavi decedază în urma complicațiilor cauzate de ciroză hepatică, iar peste 400 de bolnavi - ca urmare a cancerului hepatic primar.*

Material și metode. *Au fost analizate rapoartele statistice pentru anii 2000-2019, prezentate de Agenția Națională pentru Sănătate Publică și 3666 fișe de observație ale pacienților internați în SCR „Timofei Moșneaga”, SC Boli infecțioase „Toma Ciorbă” și SCM „Sfânta Treime”, pentru perioada 2015-2019.*

Rezultate. *Oficial sunt înregistrate 89290 de cazuri de hepatite cronice, ciroze hepatice și de cancer hepatic, majoritatea fiind de etiologie virală. Decesele sunt înregistrate preponderent la vârsta de 70-79 de ani. Vârsta medie a pacienților cu hepatite cronice este de 57,74±11,22, cu ciroze hepatice - 56,21±10,17 și a celor cu cancer hepatic 59,05±10,94. Factorii de risc frecvenți sunt relațiile sexuale neprotejate, utilizarea obiectelor ascuțite în comun, a foarfecelor și a seringilor nesterile, nerespectarea regimului alimentar, consumul de alcool și de tutun etc. Membrii familiei au fost investigați la prezența markerilor virali doar în 38,81% de cazuri cu hepatite cronice și 24,37% pentru cei cu ciroze hepatice.*

Concluzii. *Studierea particularităților epidemiologice a hepatitelor cronice, a cirozelor hepatice și a cancerului hepatic primar în rândul populației, ținând cont de legătura strânsă dintre ele, va permite reducerea atât a morbidității, cât și a impactului medical și a celui socio-economic.*

INTRODUCERE

În ultimele decenii s-a atestă o creștere constantă a incidenței patologiei hepatice, care este o problemă gravă a medicinei moderne și, este cu siguranță subestimată atât la nivel național, cât și la nivel global (1 - 4). Estimările actuale la nivel mondial arată că 844 de milioane de persoane suferă de boli hepatice cronice, cu o rată a mortalității de 2 milioane de decese pe an, inclusiv 1 milion de decese din cauza complicațiilor de ciroză și 1 milion ca urmare a hepatitei virale și a carcinomului hepatocelular (5, 6, 7). Acestea pot fi comparate și cu alte probleme grave de sănătate publică, asociate bolilor cronice, precum diabetul - 422 de milioane de cazuri și 1,6 milioane de decese, bolile pulmonare - 650 de milioane de cazuri, 6,17 milioane de decese și bolile cardiovasculare - 540 de milioane de cazuri, 17,7 milioane de decese (8 - 11).

Astfel, la această etapă hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar reprezintă una dintre cele mai grave probleme pentru omenire, datorită răspândirii globale, morbidității și a mortalității crescute, precum și a gradului ridicat de dizabilitate, cauzat de evoluția rapidă a acestor patologii. La nivel global, aproximativ 257 de milioane de persoane sunt infectate cu hepatită cronică B, iar alte 71 de milioane cu hepatită cronică virală C, în special în țările cu venituri mici și medii.

În Republica Moldova, în 2019, s-au înregistrat peste 70 de mii de pacienți cu hepatită cronică și peste 10 mii cu ciroză hepatică, iar 70%, dintre pacienții cu ciroză au dezvoltat cancer hepatic primar.

Ipoteza studiului: Studiul în cauză vizează una dintre problemele majore în domeniul Sănătății Publice. Actualmente problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și a cancerului hepatic nu a fost studiată în comun. Astfel, ne-am propus abordarea acestor patologii în complexitate, pentru a evidenția particularitățile bolilor în cauză, în diferite etape de dezvoltare și evidențierea unor factori de risc, ce determină cronicizarea pacienților, prin dezvoltarea cirozelor hepatice și a cancerului hepatic primar.

MATERIAL ȘI METODE

Materialul primar utilizat, pentru realizarea studiului, a fost colectat din datele statistice fur-

nizate de Agenția Națională de Sănătate Publică, documentate în Forma nr. 2, Raportul privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova (pentru analiza morbidității prin hepatite acute) și Darea de seamă nr. 29 privind bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice. Acest studiu este unul epidemiologic retrospectiv al morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și a cancerului hepatic primar. Totodată, fost analizată și mortalitatea cauzată de aceste boli în ansamblu, în Republicii Moldova. Pentru a evidenția factorii de risc, care contribuie la evoluția cronică a hepatitelor și dezvoltarea ulterioară a cirozei și a cancerului hepatic primar, au fost chestionați 3666 de pacienți, inclusiv cu hepatită cronică - 1528 de persoane, cu ciroză hepatică - 1891 de persoane și cu cancer hepatic primar - 247 de pacienți. Pentru determinarea factorilor de risc a fost realizat un studiu de caz și de control, pentru a evidenția probabilitatea riscului (OR) pentru fiecare factor analizat. Grupul principal a fost constituit din pacienți care suferă de aceste boli, iar grupul de control de persoane care au bolile în cauză. Pacienții au fost divizați în 3 grupuri de studiu. În primul grup au intrat pacienții cu hepatită cronică și un grup de control (persoane sănătoase), în grupul II - pacienți cu ciroză hepatică și un grup de control (pacienți cu hepatită cronică), în grupul III - pacienți cu cancer hepatic primar și un grup de control (pacienți cu ciroză hepatică). OR a fost calculată în baza formulei: cotele unui eveniment din grupul expus/cotele unui eveniment din grupul neexpus. Dacă raportul de cote este mai mare de 1, rezultă că probabilitatea ca evenimentul să aibă loc în grupul expus, este mai mare decât în grupul neexpus. Rezultatele au fost procesate utilizând Programul Epi Info 7.2.

REZULTATE

Analiza situației epidemiologice în Republica Moldova, privind morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, denotă o creștere evidentă a cazurilor în toată perioada analizată, anii 2000-2019. În special, în anul 2019 au fost înregistrate în total 89290 de cazuri de hepatite cronice, ciroze hepatice și de cancer hepatic primar, dintre care 78643 de pacienți cu hepatite cronice, 10246 - cu ciroze hepatice și 401 - cu cancer hepatic. Dinamica multianuală a morbidității, prin hepatite cronice, s-a mărit de 2 ori în perioa-

da de studiu, de la 1092,2±5,68 cazuri la 100 mii de locuitori (46667 de cazuri) în anul 2000, până la 2218,34±7,83 cazuri la 100 mii de locuitori în 2019. Morbiditatea prin ciroze hepatice a progrese de la 168,6±2,23 cazuri la 100 mii de

locuitori în 2000, până la 289,02±2,89 cazuri la 100 mii de locuitori în 2019, iar morbiditatea prin cancer hepatic a sporit de la 5,1±0,37 cazuri la 100 mii de locuitori, până la 12,01±0,59 cazuri la 100 mii de locuitori în 2019 (fig.1).

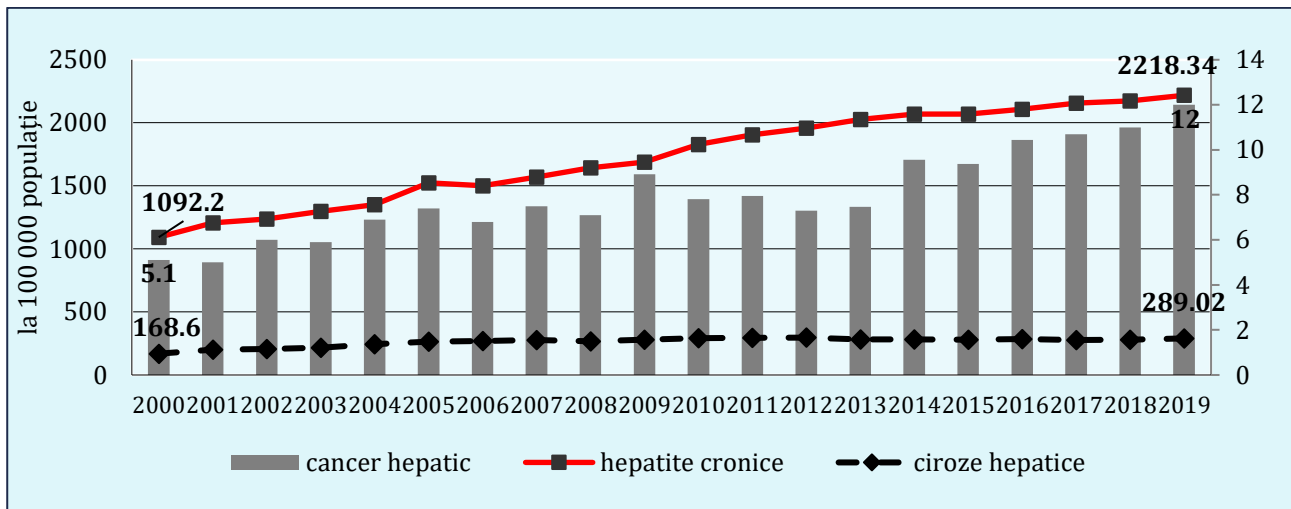


Figura 1. Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2019.

Analiza retrospectivă a morbidității, prin hepatite cronice, demonstrează faptul că, dacă la începutul perioadei analizate predominau cazurile de etiologie nevirală în 63,67±0,27% de cazuri, comparativ cu cele de etiologie virală – 36,33±0,36% de cazuri, atunci în 2019 situația s-a schimbat considerabil (fig.2). Astfel, la etapa actuală majoritatea cazurilor sunt determinate de hepatitele cronice virale în 64,25±0,21% de cazuri, comparativ

cu cele de etiologie nevirală - 35,77±0,28% de cazuri. O situație similară s-a înregistrat și în cazul cirozelor hepatice, dacă la începutul perioadei analizate (anul 2000), cirozele hepatice de etiologie nevirală au constituit 77,94% de cazuri, comparativ cu cele virale – 22,06%, atunci în anul 2019 ponderea acestora a progresat până la 53,5%, iar cele nevirale s-au redus până la 46,49% (fig.3).

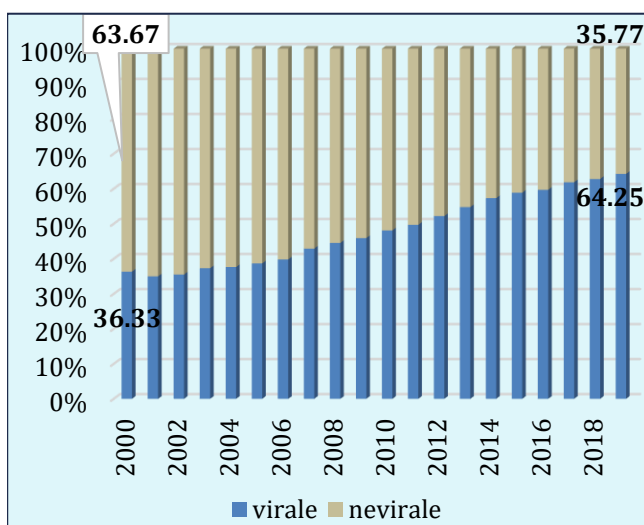


Figura 2. Ponderele hepatitelor cronice virale și nevirale, în Republica Moldova, în dinamica multianuală, perioada 2000-2019.

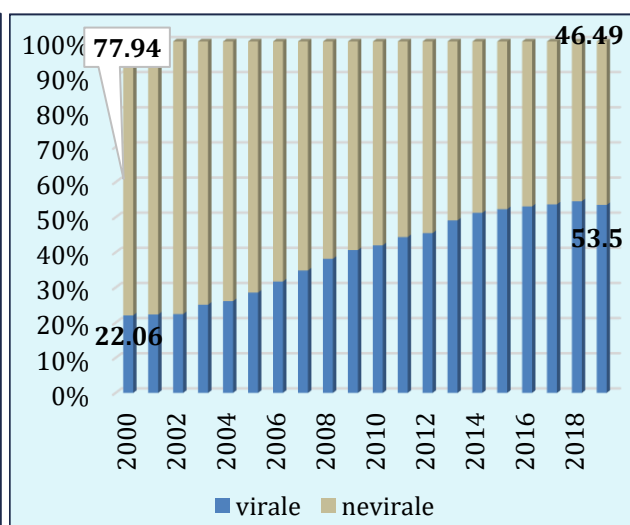


Figura 3. Structura etiologică a cirozelor hepatice de origine virală și neviral, în Republica Moldova, în dinamica multianuală, perioada 2000-2019.

Numărul de pacienți cu hepatită cronică virală a crescut practic de 3 ori, de la 16955 de cazuri în anul 2000, până 50525 de cazuri în 2019. La majoritatea pacienților s-a izolat virusul hepatitei B. În dinamica multianuală indicii de prevalență a

morbidității prin HVB cronică s-au majorat de la 8817 cazuri (206,4 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 30264 de cazuri (853,68 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019 (fig.4).

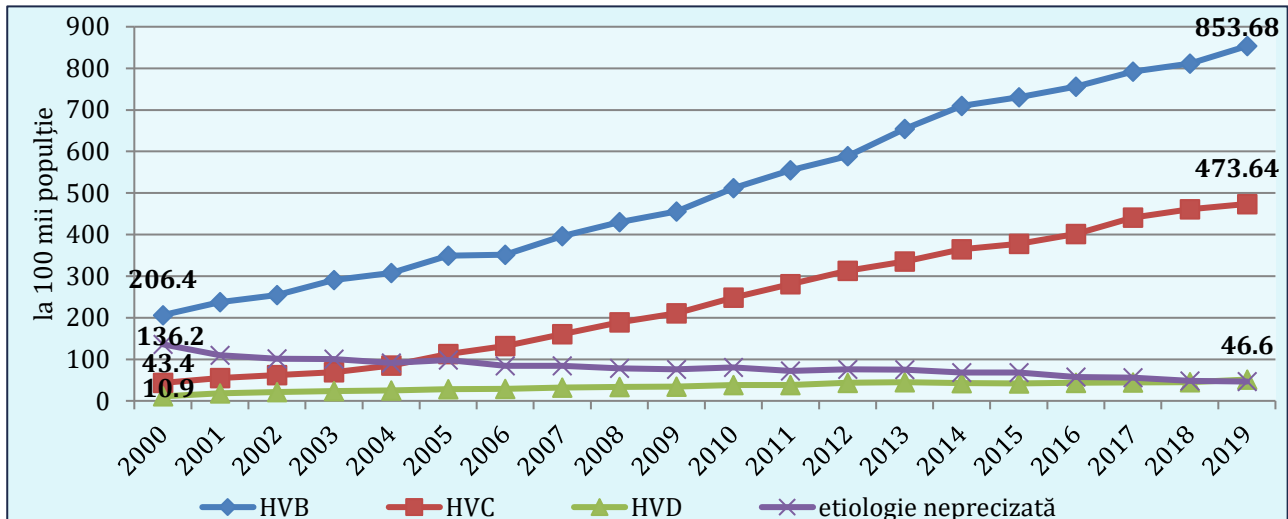


Figura 4. Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată.

Este alarmantă situația în cazul hepatitelor cronice cauzate de virusul C, unde prevalența pacienților a crescut practic de 9 ori în perioada analizată, de la 1855 de cazuri (43,4 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 16791 de cazuri (473,64 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Morbiditatea prin hepatite virale cronice cauzate de virusul D s-a majorat de la 464 de cazuri (10,9 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 1818 cazuri (51,28 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Totodată, se înregistrează o diminuare substanțială a cazurilor de hepatite cronice virale, de altă etiologie și neprecizate, de la 5819 cazuri (136,2 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 1652 de cazuri (46,60 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019.

Situația epidemiologică, privind cirozele hepatice de etiologie virală, denotă o creștere a morbidității de 3 ori în 2019, față de primul an analizat-2000. Astfel, numărul de pacienți cu ciroze hepatice de etiologie virală a sporit de la 1589 de cazuri în 2000, până la 5482 de cazuri în 2019. La fel ca în cazul hepatitelor cronice virale, majoritatea pacienților au fost depistați cu virusul hepatitei B.

În dinamica multianuală indicii de prevalență a morbidității prin CHB s-au amplificat de la 655 de

cazuri (15,3 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 2422 de cazuri (68,32 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019 (fig.5).

Indicii de prevalență în ciroze hepatice cauzate de virusul C, a sporit practic de 9 ori, de la 229 de cazuri (5,4 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 2240 de cazuri (63,19 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Morbiditatea prin ciroze hepatice virale, cauzate de virusul D, s-a majorat de la 183 de cazuri (4,3 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 400 de cazuri (11,28 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Cirozele hepatice virale, de altă etiologie și cele neprecizate, au înregistrat o diminuare ușoară de la 522 de cazuri (12,2 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 420 de cazuri (11,85 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019.

Analiza situației epidemiologice în Republica Moldova pentru ultimii 11 ani (2009-2019) demonstrează că majoritatea pacienților înregistrați, cu patologiile analizate în acest studiu, decesă în faza de ciroză hepatică, iar unii - în faza de cancer hepatic.

Totodată, este de menționat faptul că în aceeași perioadă (2009-2019) mortalitatea, din cauza hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice, este în scădere. Așadar, dacă în 2009 erau înregistrate 31

de cazuri (0,84 cazuri la 100 mii de locuitori) de decese, ca rezultat al hepatitelor cronice, atunci în 2019 numărul persoanelor, care au decedat de această patologie, s-a redus practic de 2 ori, constituind 15 cazuri (0,4 cazuri la 100 mii de locuitori) (fig. 6). Deceșele cauzate de ciroze hepatice s-au redus de la 3117 cazuri (87,42 de cazuri la

100 mii de locuitori) în 2000, până la 2367 de cazuri (66,77 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Numărul de decese cauzate de cancer hepatic s-a dovedit a fi stabil, pe toată perioada analizată, variind de la 424 de cazuri (11,89 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000 și 447 de cazuri (12,6 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019.

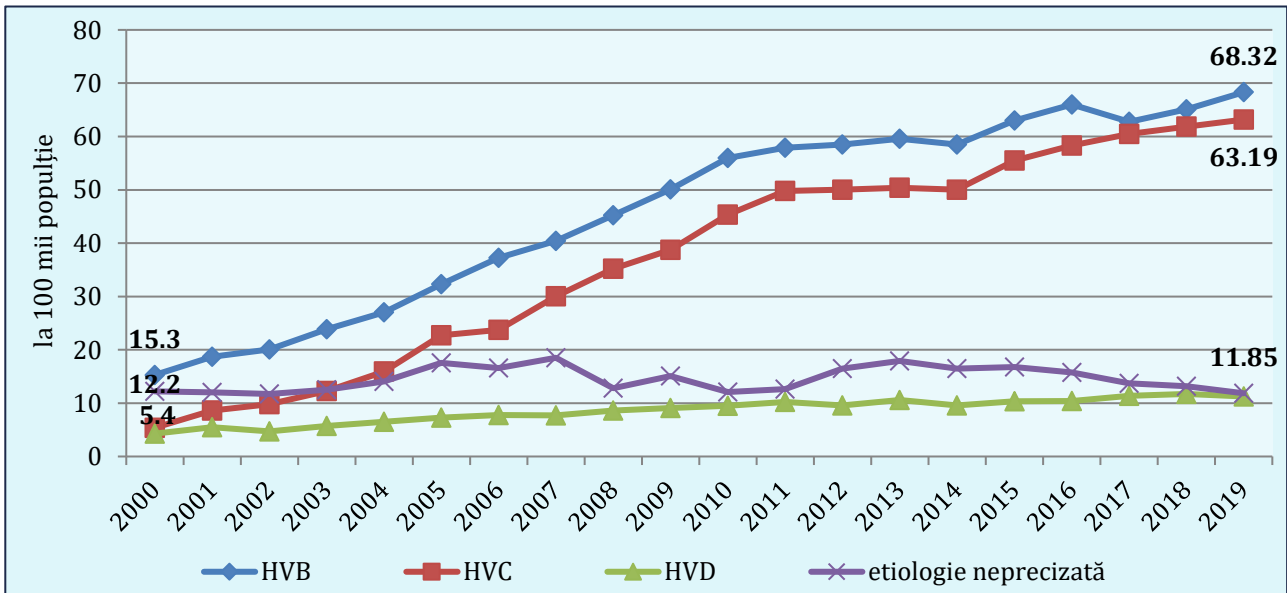


Figura 5. Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată.

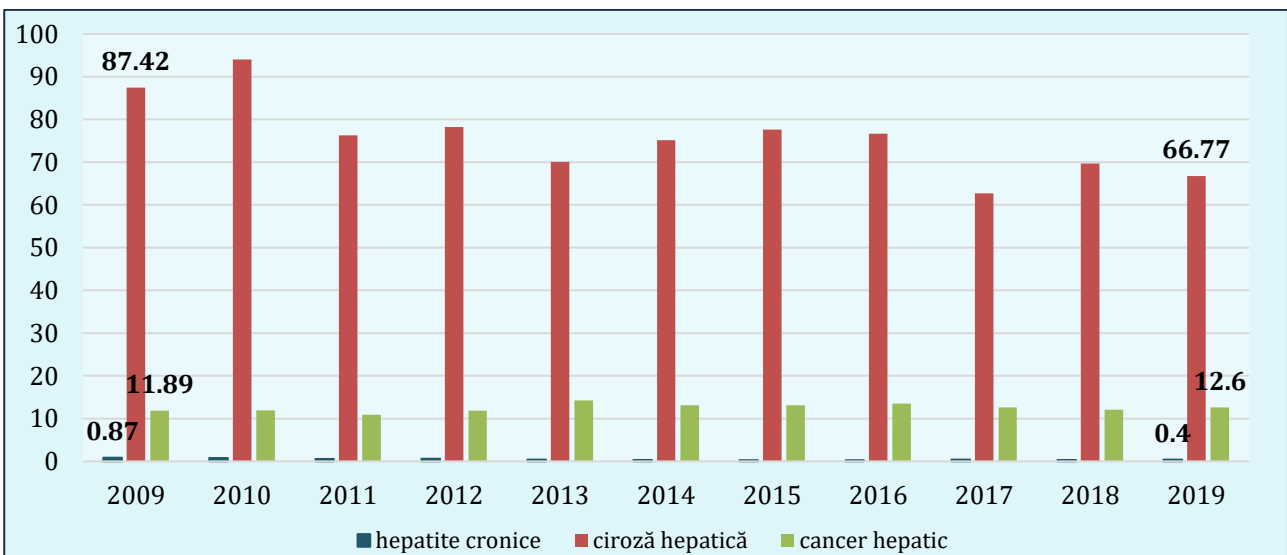


Figura 6. Dinamica multianuală a mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, în perioada 2009-2019 (la 100 mii de locuitori).

Cazuri de deces au fost înregistrate practic la toate categoriile de vârstă, inclusiv la copiii de 0-4 ani. În majoritatea situațiilor, decesele sunt înregistrate la pacienții cu vârsta de 70-79 ani, atât la cei cu ciroze hepatice, cât și la cei cu cancer

hepatic (2,72 cazuri și respectiv 0,63 cazuri la 1000 de locuitori) (fig. 7, 8).

Numărul cazurilor de decese, printre pacienții cu ciroze hepatice și cancer hepatic, se amplifică odată cu înaintarea în vârstă (fig. 7, 8).

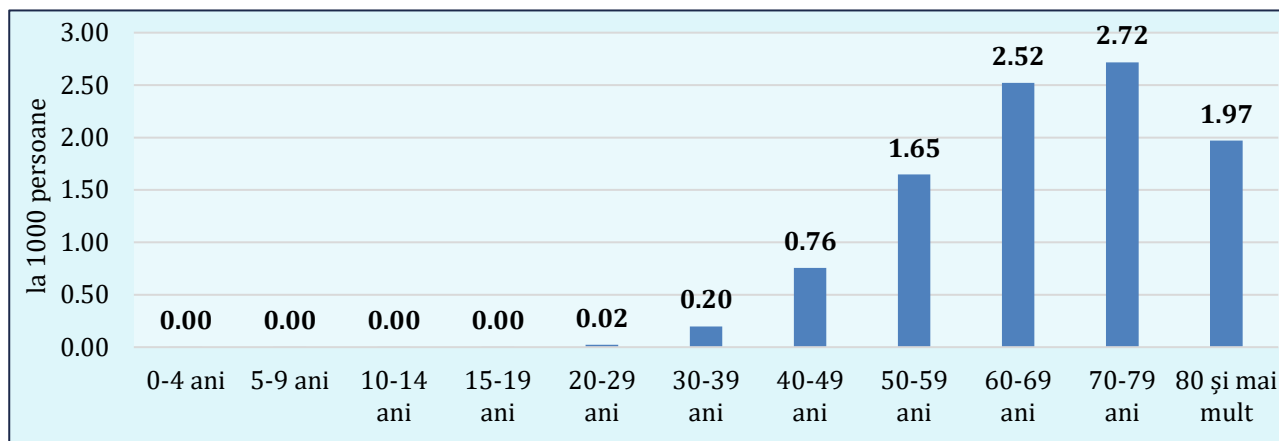


Figura 7. Indicii medii ai mortalității prin ciroze hepatice, în funcție de vârstă, în Republica Moldova, pentru anii 2009-2019 (la 1000 de locuitori).

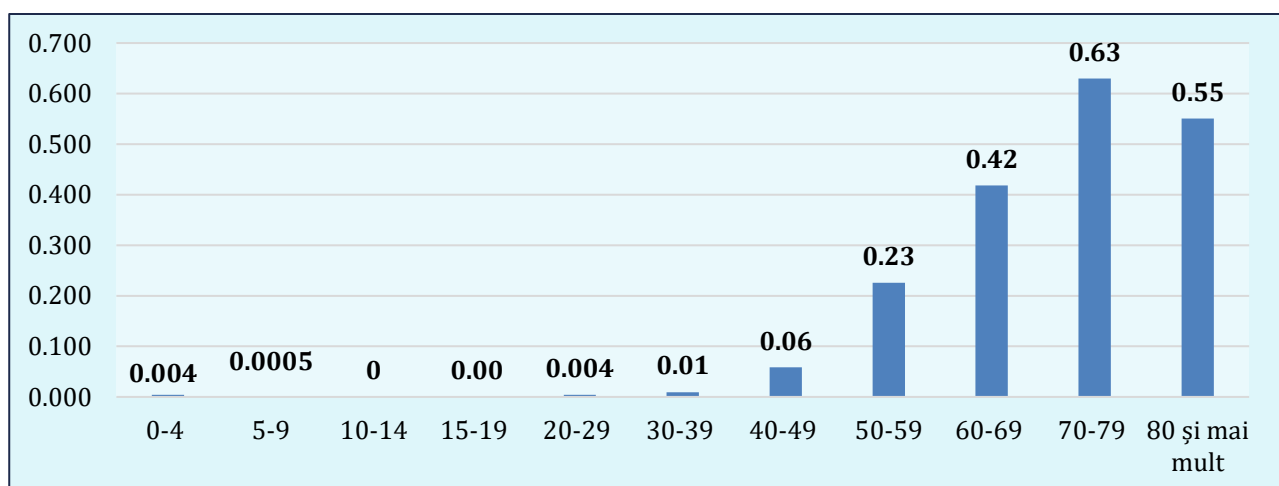


Figura 8. Indicii medii ai mortalității prin cancer hepatic, în funcție de vârstă, în Republica Moldova, pentru anii 2009-2019 (la 1000 de locuitori).

Evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar este condiționată de un șir de particularități epidemiologice și de factori de risc, asociați diagnosticului de bază. În acest context, au fost analizate fișele de observație a 3666 de pacienți, inclusiv cu hepatite cronice – 1528 de bolnavi (41,68±1,26%), cu ciroze hepatice 1891 de bolnavi (51,58±1,14%) și cu cancer hepatic – 247 de bolnavi (6,74±1,59%), pentru a stabili factorii de risc care contribuie la evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar. Analiza patologiilor hepatice cronice denotă că, mai frecvent hepatite cronice se înregistrează la femei, însă evoluția acestora în ciroze hepatice și în cancer hepatic se evidențiază, mai frecvent, printre bărbați. Astfel, hepatitele cronice la femei au fost înregistrate în 873 de cazuri sau 57,13±1,67% [95%, CL:54,64-59,59], față de bărbați – 655 de cazuri sau 42,87±1,93%

[95%, CL;40,41-45,36] (P<0,001). Raportul dintre bărbați și femei a constituit 1,33 (873:655), reprezentând 968 de cazuri sau 51,19±1,60% [95%, CL;48,94-53,44] și respectiv 923 de cazuri sau 48,81±1,64% [95%, CL;46,56-51,06]. O pondere mai mare a bărbaților afectați s-a dovedit a fi printre pacienții cu cancer hepatic primar. Bărbații, cu cancer hepatic primar, au constituit 156 de cazuri sau 63,16±3,86% [95%, CL;56,81-69,19], față de femei – 91 de cazuri sau 36,84±5,05% [95%, CL;30,81-43,19] (fig.9).

Vârsta medie a pacienților cu hepatite cronice a constituit 57,74±11,22, cu ciroze hepatice de 56,21±10,17 și cu cancer hepatic de 59,05±10,94 (fig.10).

Totodată, este de menționat faptul că, hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic au fost înregistrate și la copii cu vârsta de 10 ani. Majoritatea cazurilor de hepatite cronice și ciroze

hepatice au fost înregistrate la pacienții cu vârsta de 50-59 de ani (37,50% și 39,56% respectiv), iar

în cazul cancerului hepatic - în grupa de vârstă de 60-69 de ani (49,80%) (fig.11).

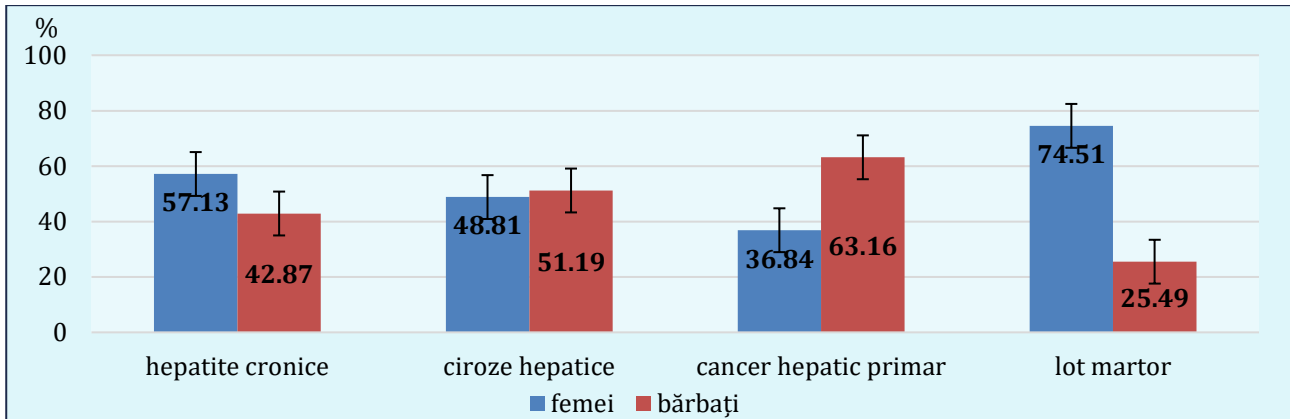


Figura 9. Structura patologiei ficatului în funcție sex.

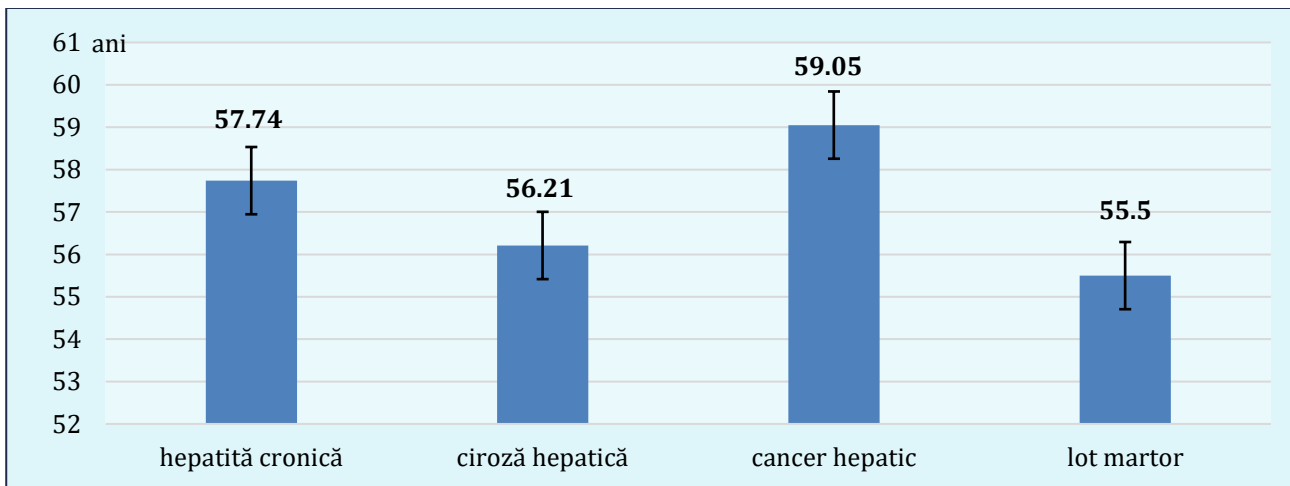


Figura 10. Ponderea pacienților în funcție de vârstă medie.

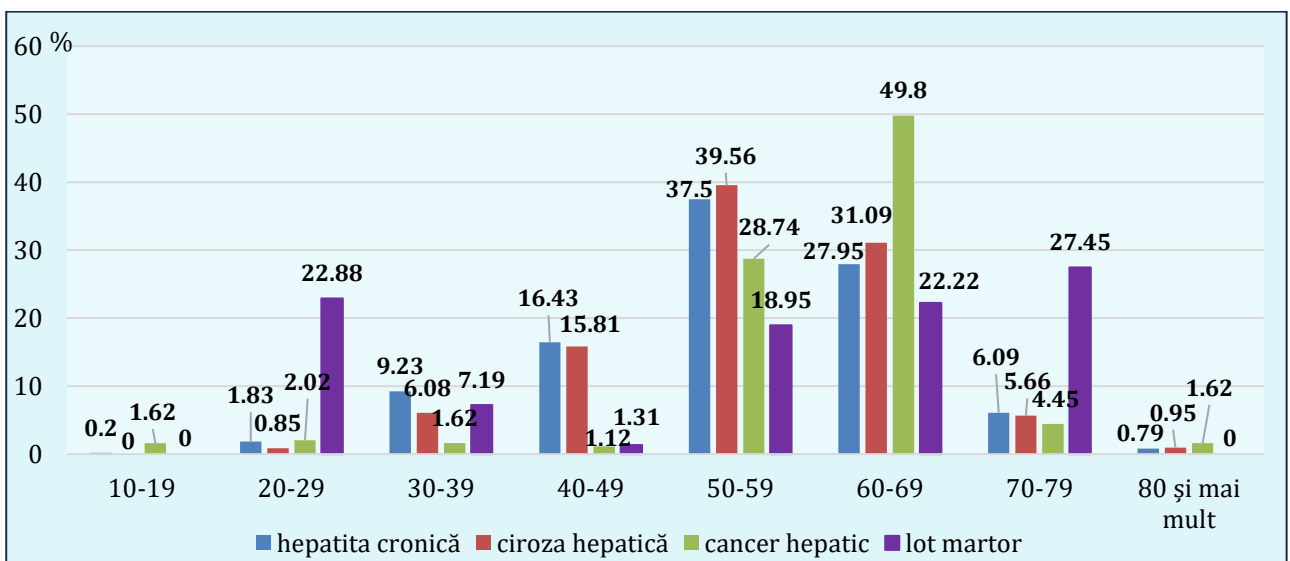


Figura 11. Ponderea patologiilor hepatice în funcție de grupele de vârstă.

Pacienții cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic au fost chestionați pentru a determina factorii de risc comportamentali, după care au fost analizați în programul EpiInfo 7.2. Analiza factorilor de risc, prin metoda regresiei liniare, a constatat că, pentru pacienții cu hepatite cronice OR înalt a fost în cazul pacienților care practică relații sexuale neprotejate – 1378 de pacienți (OR=5,92; 95%: CI 4,11-8,54, P<0,001), utilizarea obiectelor ascuțite în comun – 925 de pacienți (OR= 1,91; 95%: CI 1,3-2,68, P<0,001), utilizarea în comun a foarfecii – 845 de pacienți (OR=1,15; 95%: CI 0,83-1,61, P=0,38) și utilizarea în comun a seringilor – 37 de pacienți (OR=1,24; 95%: CI 0,37-4,07, P=0,38) (fig.12).

Pentru pacienții cu ciroze hepatice, OR înalt a fost în cazul relațiilor sexuale neprotejate – 1831 de pacienți (OR=19,68; 95%: CI 13,01-29,78, P<0,001), utilizarea obiectelor ascuțite în comun – 1358 de pacienți (OR= 3,15; 95%: CI 2,25-4,4, P<0,001) și utilizarea în comun a lamei de bărbierit – 100 de pacienți (OR=1,36; 95%: CI 0,59-3,17, P=0,46).

Pentru pacienții cu cancer hepatic, OR înalt a fost în cazul utilizării obiectelor ascuțite în comun – 239 de pacienți (OR= 37,34; 95%: CI 17,23-80,91 P<0,001), a relațiilor sexuale neprotejate – 241 de pacienți (OR=25,91; 95%: CI 10,82-62,01, P<0,001), utilizarea în comun a periutei de dinți – 31 de pacienți (OR=5,34; 95%: CI 1,84-15,46, P<0,001) și utilizarea în comun a foarfecii – 154 de pacienți (OR=1,55; 95%: CI 1,03-2,33, P=0,003).

Totodată, pacienții cu patologiiile ficatului au fost chestionați privind respectarea regimului alimentar și a consumului de alcool și tutun. Astfel, analiza datelor, prin metoda regresie liniare, a demonstrat că în cazul pacienților cu hepatite cronice, factorul de risc cu OR>1 s-a dovedit a fi nerespectarea regimului alimentar prescris de medicul specialist și de consumul de alcool.

În cazul consumului cronic al unei cantități excesive de alcool, sporește riscul progresiei, cu dezvoltarea mai rapidă a fibrozei și a cirozei hepatice (12).

Din cei 1528 de pacienți cu hepatite cronice, nerespectarea regimului alimentar au menționat 835 de pacienți - 54,65% (OR= 1,43; 95%: CI 1,01-2,02, P=0,01), iar problema consumului de alcool au menționat 605 pacienți -39,59% (OR=1,01;

95%: CI 0,72-1,42, P=0,46).

Analiza datelor prin regresie liniară, pentru pacienții cu ciroze hepatice, a evidențiat în calitate de factor de risc doar consumul de alcool, care a fost menționat de 723 de pacienți – 38,23% (OR=3,06; 95%: CI:2,57-3,64, P=0,00001). Pentru pacienții cu cancer hepatic, factorii de risc s-au dovedit a fi nerespectarea regimului alimentar și consumul de alcool. Nerespectarea regimului alimentar au menționat – 213 pacienți – 86,23% (OR=1,29; 95%: CI:0,87-1,91, P=0,09), iar consumul de alcool a fost menționat de 164 de pacienți – 66,40% (OR=3,19; 95% CI: 2,41-4,22, P=0,00001).

Peste 90% dintre pacienții cu hepatite cronice și ciroze hepatice s-au aflat în staționar, pentru tratament, doar 10 zile. Pe parcursul aflării în staționar majoritatea au primit tratament simptomatic (hepatite cronice – 45,45%, iar în cazul cirozelor hepatice – 54,47%) și doar în 24,68% de cazuri pacienții cu hepatite cronice au primit tratament antiviral, iar cei cu ciroze hepatice -21,95%.

Membrii familiei pacienților, depistați cu hepatite cronice sau ciroze hepatice, au fost investigați la markeri virali doar în 38,81% și, respectiv 24,37% de cazuri.

Totodată, este de menționat și faptul că membrii familiei pacienților cu hepatită virală cronică B au fost vaccinați doar în proporție de 18,46%, iar cu ciroze hepatice și mai puțin – 15,25%. În 81,54 de cazuri respondenții au menționat că, membrii familiei nu au primit vaccin contra hepatitei virale B.

Pacienții cu hepatite cronice și cu ciroze hepatice au evidențiat prezența condițiilor nocive de muncă (fig.12) cum ar fi îngrășăminte (18,42% și 15,15% respectiv), activități la ferma de animale (15,79% și 14,14% respectiv), insecticide (14,47% și 14,14% respectiv), pesticide (11,84% și 13,13%), detergenți chimici (11,84% și 13,13%), etc.

DISCUȚII

Controlul eficient al bolilor transmisibile se bazează pe eficiența sistemului de supraveghere epidemiologică. Un sistem de supraveghere funcțional la nivel național este bazat pe realizarea acțiunilor de prevenire și de control, al bolilor transmisibile prioritare. Obiectivele supravegherii epidemiologice constau în stabilirea particula

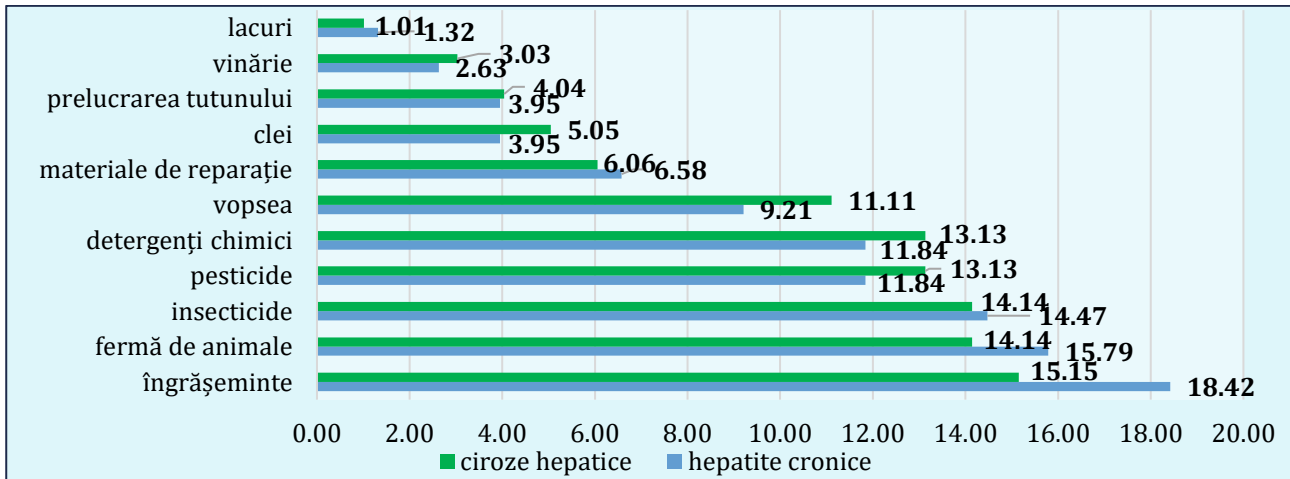


Figura 12. Ponderea pacienților cu hepatite cronice și ciroze hepatice în funcție de condițiile nocive de muncă.

rităților și a evoluției procesului epidemic, în funcție de componentele de bază (timp, loc, persoană); stabilirea cauzelor și a condițiilor apariției cazurilor de boală, depistarea izbucnirilor epidemice și prognozarea evoluției lor; monitorizarea realizării programelor naționale de control al maladiilor; evaluarea eficacității măsurilor de prevenire și de control. Analiza situației epidemiologice în Republica Moldova privind hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic a evidențiat că, indicii morbidității sunt în continuă creștere, iar situația necesită o soluționare urgentă. Este evident faptul că, studierea

particularităților de manifestare epidemiologică a hepatitelor cronice, a cirozelor hepatice și a cancerului hepatic, în complexitate, va permite aplicarea măsurilor de prevenire și de control eficiente, la diferite niveluri de asistență medicală, inclusiv etapa de îngrijire prespitalicească și cea spitalicească a pacientului. Monitorizarea indicilor de evoluție și de agravare a stării de sănătate a pacientului va permite implicarea precoce a specialistului, pentru prevenirea evoluției hepatitei cronice în ciroză hepatică și, ulterior, în cancer hepatic primar.

CONCLUZII

Astfel, din cele menționate, se constată că problema hepatitelor cronice, a cirozelor hepatice și cea a cancerului hepatic primar este deosebit de stringentă la etapa actuală, care necesită soluționare. Analiza situației epidemiologice privind hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic au evidențiat următoarele:

1. Indicii de prevalență a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și prin cancer hepatic este în continuă creștere.
2. Majoritatea hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice sunt de etiologie virală.
3. Numărul pacienților cu HVB cronică s-a majorat de la 8817 de cazuri în 2000, până la 30264 de cazuri în 2019, iar în cazul hepatitelor cronice provocate de virusul C, s-a amplificat practic de 9 ori, de la 1855 de cazuri în 2000, până la 16791 de cazuri în 2019.
4. Numărul pacienților cu ciroză hepatică B a sporit de la 655 de cazuri în 2000, până la 2422 de cazuri în 2019, iar cu ciroze hepatice cauzate de virusul C, a sporit practic de 9 ori, de la 229 de cazuri în 2000, până la 2240 de cazuri în 2019.
5. Majoritatea deceselor sunt înregistrate la pacienții cu ciroze hepatice la vârsta de 70-79 de ani.
6. Mai frecvent, hepatitele cronice se înregistrează la femei, iar cirozele hepatice și cancerul hepatic se evidențiază la bărbați.
7. Vârsta medie a pacienților cu hepatite cronice a constituit $57,74 \pm 11,22$, cu ciroze hepatice $56,21 \pm 10,17$ și cancer hepatic $59,05 \pm 10,94$.

8. Factorii de risc s-au dovedit a fi relații sexuale neprotejate, utilizarea obiectelor ascuțite în comun, utilizarea în comun a foarfecii și a seringilor, nerespectarea regimului alimentar și consumul de alcool și de tutun.
9. Peste 90% dintre pacienții cu hepatite cronice și cu ciroze hepatice s-au aflat în staționar, pentru tratament, doar 10 zile.
10. Pacienții cu hepatite cronice au primit tratament antiviral doar în 24,68% de cazuri, iar cei cu ciroze hepatice -21,95%.
11. Membrii familiilor au fost investigați la prezența markerilor virali doar în 38,81% de cazuri, în hepatite cronice și 24,37% - cu ciroze hepatice.
12. Vaccinarea membrilor familiei, împotriva hepatitei virale B, după depistarea bolnavului cu hepatită virală cronică B, au menționat 18,46%, iar dintre cei cu ciroze hepatice – 15,25%.
13. Pacienții cu hepatite cronice și ciroze hepatice au evidențiat prezența condițiilor nocive de muncă, cum ar fi lucru cu îngrășăminte, insecticide, pesticide, detergenți chimici, activități la ferma de animale etc.

CONFLICT DE INTERESE

Autorul declară că nu sunt conflicte de interese

APROBAREA ETICĂ

Studiul a fost aprobat prin aviz favorabil al Comitetului de Etică și Cercetare nr. 90 din 21.06.2017.

REFERINȚE

1. Paraschiv A. Studiu epidemiologic retrospectiv privind morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice. *Buletinul Academiei Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;2:201-5.
2. Paraschiv A., Secrieru C. Aspecte epidemiologice și unii factori de risc în ciroze hepatice virale. *Anale științifice USMF "Nicolae Testemițanu"*, Editia a XIII-a. 2012.
3. Dănuț-Laurențiu N. *Patologia digestivă cronică - abordare actuală și de perspectivă*. 2017.
4. Feofanov IS, Mihailov D. Unele particularități ale procesului epidemic în hepatitele cronice și cirozele hepatice nonvirale în municipiul Chișinău. *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină* 2014;6(57):45-6.
5. Stanaway J.D., Flaxman A.D., Naghavi M., Fitzmaurice C., Vos T., Abubakar I., et al. *The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013*. *Lancet*. 2016;388(10049):1081-8.
6. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro F., Corbould E., Lazarus J. V., Webber L. et al. *Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies*. *Journal Hepatology*. 2018. doi:10.1016/j.jhep.2018.05.011
7. Sepanlou S. G., Safiri S., Bisignano C., Ikuta K. S., Merat S., Saberifirooz M. et al. *The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017*. *Lancet Gastroenterol Hepatology*. 2020;5(3):245-66.
8. Paula De Souza N., Melo Villar L., José A., Garbin Í., Adas T., Rovida S. et al. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. *Brazilian Journal Infection Disease*. 2015; 19:590-5. doi:10.1016/j.bjid.2015.08.003
9. WHO. *Global Health Sector strategy on Viral Hepatitis 2016-2021*. WHO Guidelines. 2016.
10. Blachier M., Leleu H., Peck-Radosavljevic M., Valla D-C., Roudot-Thoraval F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*. 2013;58. Disponibil: <http://data.euro.who.int> [Accesat 23 septembrie 2019].
11. Waheed Y., Siddiq M., Jamil Z., Najmi M. H. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenges. *World Journal of Gastroenterology*. 2018;24:4959-61.
12. Mayevskaya M. V. Alkogol', alkogolizm i svyazannyye s nimi posledstviya. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Alcohol, alcoholism and related consequences. Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology]. 2013;6:43-8.

Date of receipt of the manuscript: 07/02/2021

Date of acceptance for publication: 15/03/2021

Angela PARASCHIV, ORCID ID: 0000-0003-0817-8316



PARALIZIA ACUTĂ FLASCĂ LA COPII ÎN PERIOADA DE POSTCERTIFICARE A REPUBLICII MOLDOVA CA ȚARĂ LIBERĂ DE POLIOMIELITĂ SĂLBATICĂ

Mariana APOSTOL

Agenția Națională de Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Mariana Apostol, e-mail: mariana.apostol@ansp.gov.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.12

CZU: 616.832.21-002-053.3/5(478)

Keywords: acute flaccid paralysis, surveillance, polio strains.

ACUTE FLACCID PARALYSIS IN CHILDREN IN THE POST CERTIFICATION PERIOD OF THE REPUBLIC OF MOLDOVA AS A COUNTRY FREE OF WILD POLIOMYELITIS

Introduction. Monitoring acute flaccid paralysis (AFP) is a key strategy used by the Global Polio Eradication Initiative (GPEI) in assessing the progress towards the global eradication goal.

Material and methods. A cross-sectional descriptive study was conducted during the years 2002-2017. The current research was carried out within the National Agency for Public Health - Virology Laboratory. The study focused on a period of 15 years (2002-2017), during which the Republic of Moldova was included as a polio-free country.

Results. Thus, over 15 years (2002-2017) there were reported and registered 118 non-polio cases (AFP) on the territory of the Republic of Moldova. The data of our study determined the rate of non-polio cases for the period 2002-2017, that ranged between 0.3-2.3 per 100 000 children, cumulatively, the incidence being of 17.9 cases per 100 000 children. The rate of males diagnosed with acute flaccid paralysis accounted for 54.2%. Most cases were registered in the Central areas, including Chisinau city (29.7%) and other localities involving the same area 28.8%.

Conclusion. The study results showed that, the Republic of Moldova has a feasible monitoring of the epidemiological situation on polio, including an action plan for further preventive measures and surveillance of poliomyelitis, where detection, registration and investigation of AFP is the "gold standard" aimed at providing a favorable epidemiological situation.

Cuvinte cheie: paralizie acută flască, supraveghere, tulpini polio.

Introducere. Supravegherea paraliziei acute flasce (PAF) este o strategie-cheie, utilizată de inițiativa globală de eradicare a poliomielitei (IGEP), pentru a evalua progresele înregistrate în atingerea obiectivului global de eradicare.

Material și metode. A fost efectuat un studiu descriptiv transversal, realizat în perioada anilor 2002-2017. Actuala cercetare a fost efectuată în cadrul Agenției Naționale de Sănătate Publică - Laboratorul virusologic. Studiul s-a axat pe o perioadă de 15 ani (2002-2017), timp în care Republica Moldova este inclusă, și se menține, ca țară liberă la poliomielită.

Rezultate. Astfel, pe parcursul anilor 2002-2017 pe teritoriul Republicii Moldova au fost raportate și înregistrate 118 cazuri non-polio (PAF). Datele studiului nostru au determinat rata cazurilor non-polio (PAF), pentru perioada 2002-2017, în limitele 0,3-2,3 la 100 mii copii, cumulativ incidența constituind 17,9 cazuri la 100 mii copii. Rata persoanelor de gen masculin, depistate cu paralizie acută flască, este de 54,2%. Cele mai multe cazuri au fost înregistrate în zona Centru și anume în mun. Chișinău - 29,7%, din totalul de cazuri, iar în celelalte localități incluse în această zonă-28,8%.

Concluzii. Rezultatele obținute demonstrează că, Republica Moldova deține un sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice privind poliomielitea, care include un plan de acțiuni de continuare a măsurilor de prevenire și de supraveghere a poliomielitei, unde depistarea, înregistrarea și investigarea cazurilor de PAF constituie "standardul de aur" de asigurare a unei situații epidemiologice favorabile.

INTRODUCERE

Supravegherea paraliziei acute flasce (PAF) este o strategie-cheie utilizată de inițiativa globală de eradicare a poliomielitei (IGEP), de aceea este necesar de a evalua progresele înregistrate în atingerea obiectivului global de eradicare. Susținută de o rețea globală de laboratoare polio, supravegherea PAF se desfășoară în 179 din 194 state membre ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), inclusiv și în Republica Moldova. Supravegherea activă constituie totalitatea copiilor <15 ani detectați cu PAF, urmată de colectarea probelor de mase fecale și de testarea poliovirusului în laboratoarele de poliomielită, acreditate de OMS. Calitatea supravegherii PAF este monitorizată periodic cu indicatori standardizați de calitate ai supravegherii. În țările și zonele cu risc sporit, sensibilitatea supravegherii în mediul ambiant (testarea probelor de ape reziduale) a PAF este sporită. Secvența genetică a poliovirusului izolat furnizează informații importante privind căile de transmitere ale poliomielitei. Sistemul de supraveghere al PAF este unul dintre cele mai valoroase programe ale IGEP, cu potențialul de a servi ca o platformă pentru inițierea sistemelor integrate, de supraveghere a bolii. Sprijinul continuu, pentru menținerea sistemelor de supraveghere a PAF, va fi esențial pentru monitorizarea și finalizarea aspectului eradicării globale a poliomielitei, și pentru asigurarea faptului că acest sistem de supraveghere este tranziționat post-eradicare, și are drept scop sprijinirea unor priorități în domeniul sănătății (1). Această strategie oferă informațiile necesare pentru alertarea managerilor de sănătate și a clinicienilor, pentru a iniția acțiuni, în timp util, privind întreruperea transmiterii poliomielitei (2 - 5).

Inițiativa globală de eradicare a poliomielitei (IGEP) a început în anul 1988, după ce supravegherea paraliziei acute flasce (PAF) a fost îmbunătățită prin supravegherea mediului, care a dus la o rezoluție unanimă din partea tuturor statelor membre ale Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), care dețin laboratoare de poliomielită (testarea apelor reziduale) în punctele de santinelă. Referitor la sprijinirea eradicării globale OMS a propus testarea contactilor cu PAF în anul 1988, un an în care 125 de țări din întreaga lume au raportat cazuri detectate în masele fecale sau în probele de mediu (1). Conform Organizației Mondiale a Sănătății, toate cazurile de PAF tre-

buie să fie investigate într-un laborator certificat de aceasta, de asemenea, pentru izolarea virusului se colectează două probe de mase fecale, la înregistrarea fiecărui caz de PAF, la cel puțin 24 de ore de la detectarea acestuia (6, 7, 8).

Deseori, monitorizarea PAF este afectată de capacitatea lucrătorilor medicali de a recunoaște, în mod corect, cazurile de PAF. Cu accentul pus pe poliomielită, mulți lucrători medicali au fost informați despre semnele și simptomele sale clinice. Lipsa conștientizării poliomielitei poate afecta raportarea cazurilor de PAF (9).

Obiectivele principale ale supravegherii PAF, în scopul eradicării poliomielitei, au vizat identificarea rapidă a tuturor zonelor rămase, în care are loc transmiterea poliovirusului, pentru a viza, în mod eficient, activitățile de imunizare și pentru a arăta, în mod prioritar, unde transmisia a fost întreruptă. Spre deosebire de supravegherea pentru variolă sau rujeolă, monitoringul pentru poliovirusuri este mai dificil prin faptul că, marea majoritatea infecțiilor, la persoanele sensibile (>99%), nu duc la paralizie. De asemenea, simptomele PAF pot fi cauzate și de alte semne, care pot imita poliomielita paralizică, în special sindromul Guillain-Barré (1). Studiile din Finlanda au arătat o asociere a sindromului Guillain-Barre (SGB), în campaniile de vaccinare contra poliomielitei (VPO) (10, 11), de asemenea, constatări similare fiind raportate și în Turcia (12). E de remarcat faptul că, în studiul realizat de Kinnenen, diagnosticul SGB a fost realizat prin utilizarea unor criterii consecvente, pe toată perioada de observație. Institutul de Medicină (Comitetul pentru siguranța vaccinurilor) a sugerat că este admisibil, din punct de vedere biologic, ca vaccinul poliomielitit (OPV) să cauzeze SGB și că dovezile favorizează existența unei relații de cauzalitate (13).

Pentru atingerea obiectivelor, privind eradicarea globală, se întreprind următoarele acțiuni:

- 1) Imunizarea copiilor cu vârsta <1 an cu vaccinul polio oral (VPO).
- 2) Imunizarea copiilor cu vârsta <5 ani cu VPO în zilele naționale de imunizare.
- 3) Supravegherea focarelor.
- 4) Imunizarea cu vaccin contra poliomielitei, în cazul depistării focarelor.

În pofida acestor încercări intense de eradicare a poliomielitei, poliovirusul sălbatic este încă endemic în Afganistan și în Pakistan (14).



Monitorizarea PAF, în țările dezvoltate și în cele cu venituri medii, este integrată în sistemele existente de supraveghere a bolilor, implementate de OMS. În 43 din 46 de state membre ale Regiunii Africane din cadrul OMS, supravegherea PAF este efectuată ca parte a unui sistem integrat de supraveghere și de răspuns al bolilor (SISRB).

Țările în curs de dezvoltare beneficiază de sprijin extern tehnic și de finanțare pentru desfășurarea supravegherii PAF. Într-o serie de țări, Ministerele Sănătății și OMS au creat o rețea de supraveghere a PAF, pentru a se asigura că calitatea de supraveghere a PAF este suficientă. Lucrătorii din domeniul sănătății publice desfășoară adesea sesiuni și seminare de sensibilizare, privind supravegherea PAF, pentru medicii și personalul altor instituții medicale (1). Deși, în India indicatorii de calitate ai supravegherii PAF demonstrează o supraveghere eficientă, iar ultimul caz de polio a fost raportat în 2011, diminuarea ratei PAF la 2 cazuri la 100 mii populație nu s-a materializat deocamdată. Analiza datelor pe o perioadă de 10 ani (2000-2010) a demonstrat o creștere la nivel național. Rata PAF în 2010 a fost de 12/100.000, fiind cu mult mai ridicată față de numărul estimat de 2/100.000. S-a raportat că, în 2005 s-a înregistrat o creștere accentuată a ratei naționale a PAF, care a coincis cu introducerea unui vaccin monovalent cu potențial mare, care conținea de 5 ori mai multe virusuri de tip 1, comparativ cu cel conținut în vaccinul utilizat anterior. Rata PAF, care a fost de 3,11/100.000 în 2004, s-a dublat la 6,43/100.000 în 2005. În 2011, rata PAF în UP și Bihar a fost de 25/100.000, respectiv de 35/100.000 (15). În 2016 în statul Kaduna, Nigeria s-a determinat o diminuare a ratei PAF, probabil datorită implementării diferitelor inițiative de intensificare a supravegherii PAF. În statul Kaduna rata anuală minimă PAF a constituit 2/100.000 la copii <15 ani și probele de mase fecale negative > 80% (6).

În perioada anilor 2006-2007 România a raportat 28 de cazuri de paralizie acută flască (PAF) la tronsonul de vârstă de la 3 luni la 14 ani și 45 de cazuri de paralizie acută flască la vârsta cuprinsă între 6 luni – 4 ani și 9 luni (16). Un alt studiu a constatat că 48% din cazurile de PAF au apărut la copiii cu vârsta sub 5 ani (17).

Date similare au fost raportate de Comitetul Național din Hong Kong, care au raportat 247 de

cazuri de PAF cu vârsta sub cinci ani, aproximativ 45%. Toate cazurile au fost distribuite, conform clasificării OMS, ca PAF non-poliomielitice. Aproximativ 60%, dintre pacienți, au fost identificați cu tulburări neurologice, cele mai frecvente fiind sindromul Guillain-Barré (25,9%) și mielita (13,4%). Virusurile PAF au constituit 14,0%, cele mai multe detectări pozitive fiind reprezentate de enterovirusurile non-polio (EVNP) – 60,0% și de adenovirusuri – 31,4% (18). În Belarus, din 1996 până în 2005, au fost raportate 456 cazuri de PAF, 11 au fost clasificate ca poliomielită paralizică asociată vaccinului, 445 – ca PAF non-poliomielită (19).

Ipoteza cercetării constă în studierea și evaluarea particularităților epidemiologice a paraliziei acute flasce, la copiii cu vârsta de până la 15 ani din Republica Moldova, ceea ce constituie un instrument principal în controlul poliomielitei. Iar măsurile aplicate stau la baza menținerii statutului țării ca liberă de poliomielită.

MATERIAL ȘI METODE

Actuala cercetare a fost efectuată în cadrul Agenției Naționale de Sănătate Publică – Laboratorul virusologic. Studiul a fost efectuat pe o perioadă de 15 ani (2002-2017), timp în care Republica Moldova este inclusă ca țară liberă la poliomielită. Obiectivele trasate au fost realizate în baza studiului descriptiv transversal, realizat în perioada anilor 2002-2017. Monitorizarea paraliziei acute flasce reprezintă instrumentul principal în controlul poliomielitei, iar Laboratorul menționat mai sus este unica instituție din Republică, unde se efectuează investigații de laborator virusologice enterovirale. Astfel, am considerat oportun de a aborda problema în mod științific, studiind toate cazurile paralizii acute flasce, înregistrate în Republica Moldova, în perioada anilor 2002-2017. Izolarea și identificarea tulpinilor de enterovirusuri a fost efectuată în culturile de celule RD, HEp-2 și L-20B, fiind utilizate serurile specifice imune, certificate și oferite de instituțiile de profil ale OMS (Bilthoven, Olanda). Confirmarea și determinarea originii tulpinilor izolate de virusul poliomielitice a fost efectuată în Laboratorul Regional de Referință al OMS, Institutul de Poliomielită și Encefalite Virale “M. P. Ciurmacov”, Moscova, cu teste din ultimă generație, prin tehnici de biologie moleculară – PCR.

REZULTATE

Diagnosticul de PAF este caracteristic oricărui pacient cu vârsta <15 ani cu paralizie apoplexică cu debut acut sau unui pacient de orice vârstă, care este suspect la diagnosticul de poliomielită (6).

Astfel, pe parcursul anilor 2002-2017, pe teritoriul Republicii Moldova, au fost raportate și înregistrate 118 cazuri non-polio, la copiii cu vârsta de până la 15 ani (PAF), de la care au fost recoltate și investigate 241 de probe de fecale. Conform recomandărilor OMS, indicatorul de supraveghere la PAF constituie 0,8, în RM acest indicator nu a fost atins în anii 2002, 2012, 2013, 2014, 2015 și în 2017. Datele studiului nostru au determinat

rata cazurilor non-polio (PAF), pentru perioada 2002-2017, în limitele 0,3-2,3 la 100 mii de copii, cumulativ incidența constituind 17,9 cazuri la 100 mii de copii. În anii 2013 și 2017 rata paraliziei acute flasce relevă cele mai mici valori, constituind 3 sau 0,4 cazuri la 100 mii de copii sau 0,3 cazuri la 100 mii populație. Câte 0,7 cazuri la 100 mii de copii au fost raportate în anii 2002, 2012, 2014 și în 2015, iar cele mai mari valori de 2,3, și 2,2 cazuri la 100 mii copii au fost înregistrate în anii 2010 și în 2007 (fig. 1). De menționat este faptul că, în perioada de studiu, cazuri compatibile cu poliomielita, cazuri de poliomielită vaccin-associată, și cazuri de poliomielită paralizică nu au fost înregistrate.

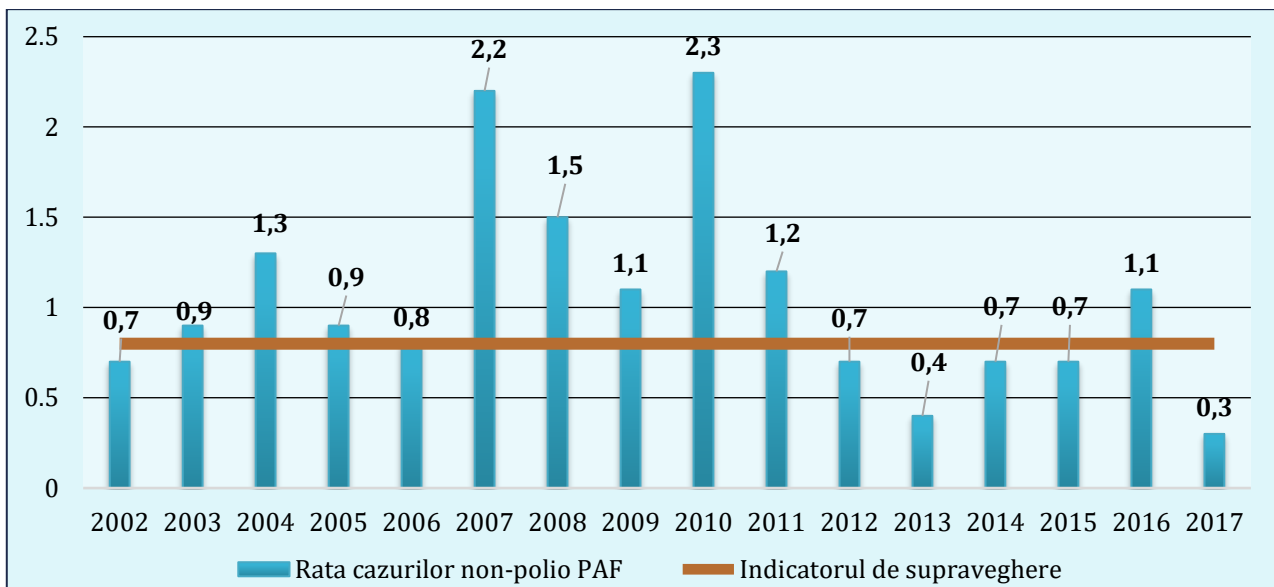


Figura 1. Rata cazurilor non-polio PAF, înregistrate în RM, între 2002-2017.

Toate cazurile de paralizie acută flască au fost studiate în funcție de gen. Datele relatate demonstrează faptul că, ponderea persoanelor de gen masculin, depistate cu paralizie acută flască, este de 54,2%, iar la persoanele de gen feminin ponderea aceleiași infecții constituie 45,8%. În acest sens nu am reușit să determinăm o diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$).

Paralizia acută flască este o infecție ce se monitorizează pe întreg teritoriul țării, cu toate acestea, cele mai multe cazuri au fost înregistrate în zona Centru și anume în mun. Chișinău 29,7%, iar celelalte localități incluse în aceasta zonă - 28,8%, 20,3% dintre cazuri au fost raportate de zona Sud și 16,9% de zona de Nord. De menționat că, Transnistria a înregistrat cele mai puține cazuri - 4,2% (fig. 2).

Astfel, în perioada 2002-2017, la copiii cu PAF, la nivel național a fost studiată acoperirea vaccinală contra poliomielitei. Din 118 cazuri de PAF înregistrate la copii, 80 copii (67,8±4,3%) au fost vaccinați conform vârstei. Potrivit datelor analizate din documentele privind vaccinarea copiilor, s-a constatat că, la vârsta de 2 luni se atestă un copil (0,8±08% din numărul total de copii) care dispune de vaccinare contra poliomielitei, iar la vârsta de 3-4 luni copiii ar trebui să dispună de două doze de vaccin contra poliomielitei. Din numărul total, la această vârstă s-au înregistrat 4 copii sau 3,4±1,0%, constatându-se faptul că, 75,0±21,7% sunt vaccinați parțial, de aceea există riscul mai mare de contractare a poliomielitei și doar un copil (25±21,7%) dispune de toate dozele de vaccin.

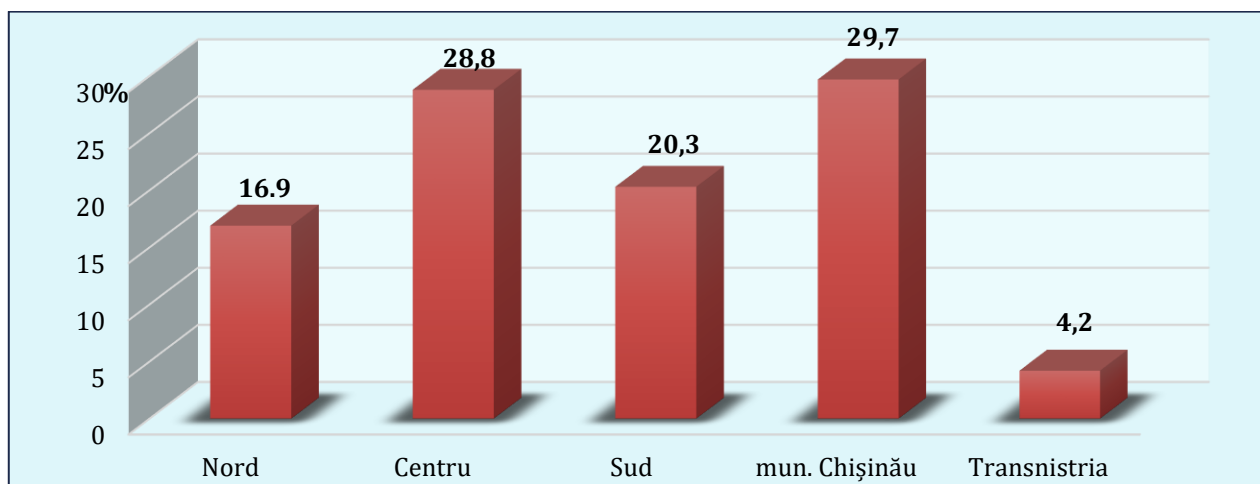


Figura 2. Distribuția teritorială a cazurilor de PAF, între 2002-2017.

La vârsta de 5-21 luni copiii ar trebui să fie vaccinați cu a 3-a doză de vaccin contra poliomielitei. Este îmbucurător faptul că, din 10 copii înregistrați la această vârstă 7 (70±14,5%) au efectuat toate dozele de vaccin, ceilalți 3 copii – un copil vaccinat parțial, unul nevaccinat și la un copil lipsesc datele privind vaccinarea.

La vârsta de 2 ani are loc revaccinarea copiilor contra poliomielitei, la acest grup s-au înregistrat cele mai multe cazuri de paralizie acută flască (92 cazuri sau 78,0±3,8% din numărul total de cazuri). Dintre ele 68,5±4,8% (63 cazuri) dispun de toate dozele de vaccin, 68,5±4,8% (24 cazuri) - copiii sunt vaccinați incomplet, 4,3±2,1% (4 cazuri) – copiii sunt nevaccinați, iar la 1,1±1,1% – lipsesc datele de vaccinare contra poliomielitei.

La vârsta de 6-14 ani are loc a doua revaccinare, unde copiii ar trebui să fie vaccinați cu a 5-a doză

de vaccin contra poliomielitei. Din numărul total de cazuri înregistrate (8) – 75,0±15,3% erau vaccinați complet, 25,0±15,3% – vaccinați incomplet.

Datorită agravării situației la poliomielită în Regiunea Europeană în anul 2010, conform recomandărilor OMS (5), în țară în anul 2011 a fost realizată revaccinarea contra poliomielitei a copiilor cu vârste de până la 15 ani. Astfel, la această vârstă s-au înregistrat 3 cazuri de PAF (2 copii vaccinați complet și 1 copil vaccinat parțial) (tab. 1).

În perioada studiată, din numărul total de cazuri PAF au fost depistat rezultat pozitiv la 16,1% (7 bolnavi), fiind izolate diferite tulpini de poliovirus (toate de origine vaccinală) după cum urmează: 2 pacienți (1,6%) – Polio 1, un caz (0,9%) – Polio 2, două cazuri (0,9%) – Polio 3, un caz (0,9%) – Polio 1+2 și la 2 pacienți (1,6%) – Polio 1+2+3.

Tabelul 1. Acoperirea vaccinală contra poliomielitei a copiilor cu PAF, 2002-2017.

Vârsta	Vaccinat total		Vaccinat parțial		Nevaccinat		Lipsă date de vaccinare		Total	
	abs	P±ES%	abs	P±ES%	abs	P±ES%	abs	P±ES%	abs	P±ES%
0-2 luni (1 doză)	1	100	0	0	0	0	0	0	1	0,8±0,8
3-4 luni (2 doze)	1	25±21,7	3	75,0±21,7	0	0	0	0	4	3,4±1,7
5-21 luni (3 doze)	7	70±14,5	1	10,0±9,5	1	10,0±9,5	1	10±9,5	10	8,5±2,6
22 l.- 5 ani (4 doze)	63	68,5±4,8	24	26,1±4,6	4	4,3±2,1	1	1,1±1,1	92	78,0±3,8
6-14 ani (5 doze)	6	75,0±15,3	2	25,0±15,3	0	0	0	0,0±0,0	8	6,8±2,3
15-16 ani (6 doze)	2	66,7±27,2	1	33,3±27,2	0	0	0	0,0±0,0	3	2,5±1,4
Total	80	67,8±4,3	31	26,3±4,1	5	4,2±1,9	2	1,7±1,2	118	100

De asemenea, la 12 bolnavi a fost izolate diferite serotipuri de virusuri ECHO și virusurile coxsackie. La 1 bolnav (0,9%) a fost identificat Coxsackie B1-6, la 2 persoane (1,6%) – ECHO 3, 8 cazuri (6,8%) – ECHO 6 și un caz (0,9%) – ECHO 30 (tab. 2). Toate rezultatele obținute relevă faptul că, în cazul paraliziei acute flasce, Republica

Moldova dispune de instrumente în scopul monitorizării situației epidemiologice și a eficientizării măsurilor antiepidemice aplicate. Relevant este faptul că, toate tulpinile poliovirale au origine vaccinală și au fost izolate de la copii vaccinați anterior.

Tabelul 2. Rezultatele de laborator ale cazurilor de PAF în RM, între 2002 – 2017.

Rezultate de laborator	Cazuri PAF	Ponderea
Polio 1	2	1,6
Polio 2	1	0,9
Polio 3	1	0,9
Polio 1+2	1	0,9
Polio 1+2+3	2	1,6
Cox. B1-6	1	0,9
ECHO 3	2	1,6
ECHO 6	8	6,8
ECHO 30	1	0,9
negativ	99	83,9
Total	118	100%

Conform ordinului Ministerului Sănătății nr. 279 din 15.04.2016, Comisia de evaluare și calificare a cazurilor suspecte de poliomielită evaluează și clasifică cazurile de poliomielită și de paralizie acută flască, conform metodologiilor recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS). În rezultatul clasificării finale a cazurilor de PAF, de către Comisia de clasificare a Ministerului Sănătății, nu a fost înregistrat nici un caz de PAF compatibil, posibil asociat cu vaccinarea.

Rezultatele obținute demonstrează că Republica Moldova deține un sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice privind poliomielita, care include un plan de acțiuni continuu, în legătură cu măsurile de prevenire și supraveghere a poliomielitei, unde depistarea, înregistrarea și investigarea cazurilor de PAF constituie “standardul de aur”, de asigurare a unei situații epidemiologice favorabile.

Tabelul 3. Clasificarea finală a diagnosticului de PAF.

Diagnostic clinic definitiv peste 60 de zile după debutul paraliziei	Cazuri PAF	Ponderea
Poliradiculopatie/sindrom Gulian-Barre/Landry	20	16,9%
Mielita transversală	3	2,5%
Neuropatie traumatică	21	17,8%
Tumoarea măduvei spinale (compresie acută a măduvei spinale cauzată de tumori, hematoame, abces) sau alte tumori	5	4,2%
Neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau urmare a intoxicațiilor (toxicoze, mușcăături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau pesticide)	32	27,2%
Alte patologii neurologice nespecifice	21	17,8%
Patologii sistemice sau ale metabolismului (boli ale mușchilor sau ale oaselor)	8	6,8%
Patologii de etiologie necunoscută sau diagnostic necunoscut	8	6,8%
Total	118	100,00%

Diagnosticul final de PAF a fost clasificat după cum urmează: în 32 cazuri sau 27,2% diagnosticul final a fost stabilit Neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau ca urmare a intoxicațiilor (toxicoze, mușcături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau pesticide), în 21 cazuri sau 17,8% a fost identificat ca Neuropatie traumatică, la 20 de cazuri (16,9%) s-a stabilit diagnosticul Poliradiculopatie/sindromul Guillain-Barre/Landry, în 21 cazuri (17,8%) - patologii neurologice nespecifice, în 5 cazuri (4,2%) tumoare a măduvei spinale (compresie acută a măduvei spinale cauzată de tumori, hematoame, abces) sau alte tumori, a câte 8 cazuri (6,8%) - patologii sistemice sau ale metabolismului (boli ale mușchilor sau ale oaselor) și patologii de etiologie necunoscută sau diagnostic necunoscut, iar în 3 cazuri diagnosticul final a constituit mielita transversală (tab. 3).

DISCUȚII

În prezent, mecanismul primar pentru detectarea poliovirusului este supravegherea paraliziei acute flasce (PAF), cu eșantionarea de mediu, care servește drept completare. Totuși, pe măsură ce cazurile de PAF scad, supravegherea în mediul ambiant va deveni din ce în ce mai critică pentru detectarea poliovirusului (20). Cel puțin un caz PAF non-poliomielitic ar trebui detectat anual la 100.000, la persoane sub 15 ani. În zonele endemice, rata ar trebui să fie de 2 cazuri la 100.000 de populație (21).

Datele studiului nostru au determinat rata cazurilor non-polio (PAF), pentru perioada 2002-2017, în limitele 0,3-2,3 la 100 mii de copii, cumulativ incidența constituind 17,9 cazuri la 100 mii de copii. Datele de supraveghere PAF din America arată că, în anul 2017 au fost raportate 1975 de cazuri de PAF, care corespundeau unei rate PAF de 1,17 cazuri, la o populație de 100.000. În

CONCLUZII

1. Situația epidemiologică privind paralizia acută flască la copii, în Republica Moldova, în perioada de postcertificare și a stabilirii statutului ca țară liberă de poliomielită sălbatică, rămâne a fi una stabilă, datorită aportului în implementarea măsurilor anti-epidemice, conform regulamentelor aplicate și recomandărilor realizate la nivel internațional. Rata cazurilor non-polio (PAF), pentru perioada 2002-2017, este în limitele 0,3-2,3 la 100 mii de copii, cumulativ incidența constituind 17,9 cazuri la 100 mii de copii.
2. Toate tulpinile poliovirale au origine vaccinală și au fost izolate de la copii imunizați anterior îmbolnăvirii.

absența transmisiei de polio sălbatic, era de așteptat ca rata PAF să se reducă la aproximativ 2/100000, considerată o rată acceptabilă a PAF (6). Un total de 4974 de cazuri de PAF au fost raportate de Irak între ianuarie 1997 și decembrie 2011 (22).

Datele relatate de noi demonstrează faptul că, persoane de gen masculin depistate cu paralizie acută flască sunt în proporție de 54,2%, iar persoane de gen feminin constituie 45,8%. În acest sens, nu am reușit să determinăm o diferență statistică semnificativă ($p > 0,05$). Un studiu de meta-analiză a stabilit incidența PAF pe sexe, similară cu 55% și, respectiv, 45% pentru bărbați și femei. Pentru bărbați Africa de Sud a raportat 54,3% și Ghana - 55,8% (9).

În urma clasificării finale a cazurilor de PAF, diagnosticul de poliomielită a fost infirmat. În studiul nostru, la 20 de cazuri (16,9%) s-a stabilit diagnosticul Poliradiculopatie/sindrom Guillain-Barre/Landry, iar pe primul loc cu 32 cazuri sau 27,2% diagnosticul final a fost de Neuropatie periferică postinfecțioasă (difterie, borelioză) sau ca urmare a intoxicațiilor (toxicoze, mușcături de șarpe, intoxicații cu săruri de metale grele sau pesticide). Un studiu efectuat în Irak a declarat că Sindromul Guillain-Barré a constituit mai mult de jumătate dintre cazurile raportate ($N=2611$, 52,5%), urmată de nevrita traumatică ($N=715$, 14,4%) și alte infecții ale SNC (5,9%) (22).

Măsurile de menținere a statutului țării ca liberă de poliomielită, se realizează conform Planului de acțiuni pe republică. Vaccinarea copiilor și menținerea nivelului înalt de acoperire vaccinală contra poliomielitei, reprezintă activitatea prioritară în realizarea strategiei de menținere a statutului țării ca liberă de poliomielită, specialiștii din sănătatea publică fiind veriga principală în monitorizarea și controlul PAF (paraliziei acute flasce).

3. Cele mai multe cazuri de paralizie acută flască au fost înregistrate în zona Centru (58,5%), în special, în mun. Chișinău 29,7% și în celelalte localități incluse în această zonă – 28,8%.
4. Persoanele de gen masculin, depistate cu paralizie acută flască, alcătuiesc 54,2%, iar cele de gen feminin de 45,8%, reprezentând o diferență statistică ne semnificativă ($p > 0,05$).
5. Se atestă o pondere de 32,2% a copiilor care sunt vaccinați incomplet contra poliomielitei sau nevaccinați și chiar lipsa datelor, privind vaccinarea acestora. Datele indicate, relevă un risc sporit de contractare a poliomielitei.

CONFLICT DE INTERESE

Nu sunt

REFERINȚE

1. Tangermann R.H., Lamoureux C., Tallis G., Goel A. The critical role of acute flaccid paralysis surveillance in the Global Polio Eradication Initiative. *Int Health*. 2017;9(3):156-63.
2. Ningi A.I., Shuaib F., Ibrahim L.M., Saleh J.-E.A., Abdelrahim K., Bello I.M., et al. Polio eradication in Nigeria: evaluation of the quality of acute flaccid paralysis surveillance documentation in Bauchi state, 2016. *BMC public health*. 2018;18(Suppl 4):1307.
3. Lahariya C. Global eradication of polio: the case for "finishing the job". *Bull World Health Organ*. 2007;85(6):487-92.
4. Berkelman R.L., Bryan R.T., Osterholm M.T., LeDuc J.W., Hughes J.M. Infectious disease surveillance: a crumbling foundation. *Science*. 1994; 264(5157):368-70.
5. CDC. *Vaccine preventable diseases surveillance manual*. 5th edition ed2011.
6. Umeh G.C., Shuaib F., Musa A., Tegegne S.G., Braka F., Mkanda P., et al. Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance intensification for polio certification in Kaduna state, Nigeria: lessons learnt, 2015–2016. *BMC Public Health*. 2018;18(4):1310.
7. Duintjer Tebbens R.J., Pallansch M.A., Chumakov K.M., Halsey N.A., Hovi T., Minor P.D., et al. Review and assessment of poliovirus immunity and transmission: synthesis of knowledge gaps and identification of research needs. *Risk Anal*. 2013;33(4):606-46.
8. Laxmivandana R., Yergolkar P., Gopalkrishna V., Chitambar S.D. Characterization of the non-polio enterovirus infections associated with acute flaccid paralysis in South-Western India. *PLoS One*. 2013;8(4):e61650.
9. Shuaib F.M.B., Musa P.F., Gashu S.T., Onoka C., Ahmed S.A., Bagana M., et al. AVADAR (Auto-Visual AFP Detection and Reporting): demonstration of a novel SMS-based smartphone application to improve acute flaccid paralysis (AFP) surveillance in Nigeria. *BMC public health*. 2018;18(Suppl 4):1305.
10. Uhari M., Rantala H., Niemela M. Cluster of childhood Guillain-Barre cases after an oral polio vaccine campaign. *Lancet*. 1989;2(8660):440-1.
11. Kinnunen E., Farkkila M., Hovi T., Juntunen J., Weckstrom P. Incidence of Guillain-Barre syndrome during a nationwide oral poliovirus vaccine campaign. *Neurology*. 1989;39(8):1034-6.
12. Anlar O., Tombul T., Arslan S., Akdeniz H., Caksen H., Gundem A., et al. Report of five children with Guillain-Barre syndrome following a nationwide oral polio vaccine campaign in Turkey. *Neurol India*. 2003;51(4):544-5.
13. Stratton K.R., Howe C.J., Johnston Jr R.B. *Adverse events associated with childhood vaccines: evidence bearing on causality*. 1994.
14. World Health Organization, GPEI. Polio Now. *Avenue Appia 20, 1211 Geneva 27 Switzerland*; [updated 02.03.2021; cited 09.03.2021]. Disponibil: <https://polioeradication.org/polio-today/polio-now/> [Accesat 3 ianuarie 2021].
15. Dhiman R., Prakash S.C., Sreenivas V., Puliye J. Correlation between Non-Polio Acute Flaccid Paralysis Rates with Pulse Polio Frequency in India. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(8):1755.
16. Baicus A., Combiescu M., Persu A., Oprisan G., Aubert-Combiescu A., Delpeyroux F. *The molecular characterization of poliovirus strains by the RT-PCR-RFLP assay and its use in the active surveillance for acute flaccid paralysis cases in Romania between 2001-2006*. 2006.
17. Sousa I., M. Burlandy F., S. Oliveira S., M. Nunes A., Sousa C., M. da Silva E., et al. *Acute Flaccid Paralysis Laboratorial Surveillance in a polio-free Country: Brazil, 2005–2014*. 2017.
18. Fifteen years of acute flaccid paralysis surveillance in Hong Kong: findings from 1997 to 2011. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(7):545-52.
19. Samoilovich E.O., Ermolovich M.A., Kotova I.F., Svirchevskaia E., Shimanovich VP, Kozhemiakin AK, et al. Surveillance of acute flaccid paralysis in Belarus. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 2007(2):24-31.
20. Altamirano J., Leary S., van Hoorebeke C., Sarnquist C., Behl R., García-García L., et al. Validation of a High-throughput, Multiplex, Real-time Qualitative Polymerase Chain Reaction Assay for the Detection of Sabin Oral Polio Vaccine in Environmental Samples. *Clinical infectious diseases: an of*

Official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2018;67(suppl 1):S98-S102.

21. Vsemirnaja Organizacija Zdravoohraneniija. Jepidnadzor za ostrym vjalym paralichom (OVP). [World Health Organization. Acute flaccid paralysis (AFP) surveillance]. [Disponibil: <https://www.who.int/topics/poliomyelitis/surveillance/ru/> [Accesat 3 ianuarie 2021]].
22. Jasem J.A., Marof K., Nawar A., Khalaf Y., Al-Hamdani F., Ali S., et al. An epidemiological analysis of acute flaccid paralysis and its surveillance system in Iraq, 1997-2011. *BMC infectious diseases*. 2014;14:448.

Date of receipt of the manuscript: 08/02/2021

Date of acceptance for publication: 20/03/2021

Mariana APOSTOL, ORCID ID 0000-0002-2905-2424



IDENTIFICAREA BACTERIILOR DIN GENUL *SALMONELLA SPP.* ÎN PRODUSELE AVICOLE ȘI IMPACTUL ACESTORA PENTRU SĂNĂTATEA PUBLICĂ

Olga JUNCU, Nicolae STARCIUC, Natalia OSADCI, Tatiana ANTOHII

Universitatea Agrară de Stat din Moldova, Republica Moldova

Autor corespondent: Nicolae Starciuc, e-mail: n.starciuc@asm.md

DOI: 10/38045/ohrm.2021.2.13

CZU: 614.31:637.075:579.842.14

Keywords: *Salmonella, poultry, meat, egg, serotype.*

IDENTIFICATION OF *SALMONELLA SPP.* STRAINS IN POULTRY PRODUCTS AND THEIR IMPACT ON PUBLIC HEALTH

Introduction. Poultry meat and eggs represent a risk of contamination with zoonotic bacterial agents. This requires permanent laboratory monitoring throughout the production chain segment.

Material and methods. The research material consisted of samples retrieved from poultry carcasses and eggs for current consumption. There were examined 80 samples of eggs and 110 samples of poultry carcasses.

Results. *S. Gallinarum*, *S. Enteritidis* and *S. Infantins* serotypes were isolated in 12.7% of samples out of 110 examined carcasses, whereas *S. Gallinarum*, *S. Dublin* și *S. Typhimurium* serotypes were detected in 6.25% of 80 egg samples.

Conclusions. Bacteriological research on poultry carcasses and eggs showed the presence of pathogenic serotypes of *Salmonella spp.*, which is a major risk to public health.

Cuvinte cheie: *Salmonella, păsări, carne, ouă, serotipuri.*

Introducere. Carnea și ouăle de pasăre prezintă un risc crescut de contaminare cu agenți bacterieni zoonotici. În acest context, este necesară monitorizarea de laborator permanentă, pe întregul lanț de producție.

Material și metode. Materialul de cercetare a fost constituit din probe de la carcasele de pasăre și ouă de consum curent. Au fost examinate 80 probe de ouă și 110 probe de la carcasele de pasăre.

Rezultate. Din 110 probe de carcase examinate, la 12,7% au fost izolate serotipurile *S. Gallinarum*, *S. Enteritidis* și *S. Infantins*, iar din 80 de probe de ouă, la 6,25% au fost izolate serotipurile *S. Gallinarum*, *S. Dublin* și *S. Typhimurium*.

Concluzii. Cercetările bacteriologice asupra carcaselor de pasăre și ale ouălor au demonstrat prezența serotipurilor patogene de *Salmonella spp.*, cu risc major pentru sănătatea publică.

INTRODUCERE

În prezent, avicultura reprezintă una dintre cele mai importante ramuri ale sectorului zootehnic din Republica Moldova, care pe parcursul mai multor ani a devenit cea mai dezvoltată, industrializată și cea mai dotată tehnologic, în comparație cu celelalte ramuri. În acest context, produsele avicole și-au câștigat poziții prioritare, în rândul alimentelor de proveniență animalieră, datorită calităților nutritive ce le posedă, precum și costurilor de producere reduse față de alte alimente de aceeași origine. Pe lângă factorii de importanță majoră în avicultură, care contribuie la dezvoltarea intensivă a ramurii, precum producția de furaje combinate, centrele de selecție și tehnologiile de întreținere, măsurile sanitar-veterinare și de prevenire a bolilor infecțioase, au un rol esențial (1, 2, 3). Actualmente este imposibil de a produce carnea și ouăle de pasăre, fără o metodologie bine fundamentată și implementată, de monitorizare și prevenire a bolilor infecțioase (4, 5).

Ouăle și carnea de pasăre sunt caracterizate ca fiind produse cu valoare nutritivă înaltă. Datorită calităților organoleptice și dietetice, specifice ouălor și cărnii de pasăre, aceste produse corespund major cerințelor alimentare actuale, fiind în permanență solicitate de către consumatori. Totodată, întrebuințarea acestor produse reprezintă și un risc major de contaminare cu agenți bacterieni de ordin zoonotic, cum ar fi: *Salmonella*, *E. coli*, *Campilobacter*, *Listeria* etc., care necesită monitorizare epidemiologică, clinică, morfopatologică și de laborator permanentă, în toate segmentele lanțului de producere, până la consumator (6, 7, 8).

Reieșind din cele menționate, scopul cercetărilor noastre a fost de a stabili prezența și diversitatea formelor de bacterii din genul *Salmonella spp.*, în carnea și ouăle de pasăre, din unele puncte de comercializare a produselor de origine animală.

MATERIAL ȘI METODE

Cercetările au fost efectuate în cadrul Departamentului II al Facultății de Medicină Veterinară, de la Universitatea Agrară de Stat din Republica Moldova și în laboratorul Metode de Combatere și Profilaxie a Maladiilor, din cadrul Institutului Științifico-Practic de Biotehnologii în Zootehnie și Medicină Veterinară din Republica Moldova. Serotipizarea izolatelor de *Salmonella spp.* a fost

efectuată la Centrul Republican de Diagnostic Veterinar din Chișinău.

Materialul de cercetare a fost constituit din probe de la carcacele de pasăre și ouăle de consum curent, provenite de la unele unități de producere a cărnii și ouălor de pasăre, precum și produse avicole din rețeaua de comercializare a produselor alimentare din cadrul Pieții Agricole Centrale din Chișinău.

Izolarea și identificarea bacteriilor din genul *Salmonella Spp.* a fost efectuată conform metodei SM EN ISO 6579-1:2017 - Microbiologia lanțului alimentelor, metoda orizontală pentru detectarea, numărarea și tipizarea serologică a bacteriilor de genul *Salmonella Spp.* Probele au fost supuse testelor microbiologice clasice, utilizând metodele de lucru din standardele naționale în vigoare, iar confirmarea s-a realizat cu ajutorul testelor „Microbact”, conform instrucțiunii de la producător, în paralel realizându-se și detecția tulpinilor *Salmonella Typhimurium* ATCC 14028. Pentru izolarea și identificarea bacteriilor au fost utilizate medii de cultură de îmbogățire, obișnuite, selective, speciale (agar XLD, Brilliance Salmonella Agar), chituri cu seruri monovalente pentru serotipizarea bacteriilor din genul *Salmonella spp.* și seturi pentru colorarea froiturilor. Au fost prelevate și examinate, în condiții de laborator, 80 probe de ouă și 110 probe de la carcacele de pasăre.

REZULTATE

Investigațiile bacteriologice au demonstrat o creștere evidentă a coloniilor de *Salmonella spp.*, din toate probele prelevate de la carcacele de pasăre, fapt ce demonstrează o prezență permanentă a serotipurilor de *Salmonella*, pe produsele din carne de pasăre. Ulterior, după procedura de îmbogățire a culturilor bacteriene izolate și efectuarea procedurii de serotipizare, s-a stabilit prezența unor serotipuri patogene de *Salmonella spp.* (tab. 1).

Conform rezultatelor obținute, putem menționa că din cele 110 probe examinate au fost identificate serotipuri patogene de *Salmonella spp.* la 14 probe, respectiv 12,7%, fiind izolate în special *Salmonella Gallinarum*, *Salmonella Enteritidis* și *Salmonella Infantis* (4, 7).

Cel mai înalt procent de contaminare cu bacterii din genul *Salmonella* s-a dovedit a fi la întreprin-

derile avicole SRL "Procolnis" și GȚ" Goroșenco Angela".

În urma investigațiilor bacteriologice efectuate la ouăle de consum, colectate de la 8 întreprinderi avicole producătoare de ouă de consum curent din republică (tab. 2), s-a constatat că la 85% din ouăle examinate, pe mediile de cultură au crescut colonii de *Salmonella spp.*, iar după efectuarea

serotipizării, din 80 de probe cercetate, la 5 probe au fost identificate serotipuri patogene de *Salmonella spp.*; precum-*Salmonella Gallinarum*, *Salmonella Dublin*, *Salmonella Typhimurium*, care au constituit 6,25% din numărul probelor cercetate. Cel mai înalt procent de contaminare s-a dovedit a fi la întreprinderea avicolă SRL "Dant Agro" (2, 8).

Tabelul 1. Probe prelevate de la producătorii cărnii de pasăre.

Nr. d/o	Denumirea întreprinderii	Nr. de probe prelevate	Numărul de probe pozitive cu serotipuri <i>Salmonella spp.</i>	Proporția probelor pozitive, %
1	ÎI „Valcovschii Iurii”,	12	2	16,6
2	GȚ „Marandici Serghei”	10	0	0
3	SRL “Dobrovolischii”,	10	2	20,0
4	GȚ „Goroșenco Angela”	12	3	25,0
5	SRL „Viamar”,	12	1	8,3
6	SRL „Genevis Grup”	10	1	10,0
7	SA „Floreni”	10	1	10,0
8	SRL „Margaritar Impex”	10	2	20,0
9	ÎI „Poperecnaea Elena”	12	0	0
10	SRL “Procolnis”	12	2	25,0
Total		110	14	12,7

Tabelul 2. Probe de ouă prelevate de la producătorii ouălor de consum curent.

Nr. d/o	Denumirea întreprinderii avicole	Nr. de probe prelevate	Numărul de probe pozitive cu serotipuri de <i>Salmonella spp.</i>	Proporția probelor pozitive, %
1	SRL „Pasărea argintie”	10	0	0
2	I.M. PB Nord” SRL,	10	1	10,0
3	SRL “Intervetcom”	10	0	0
4	SRL “Redi Agro”	10	1	10,0
5	SRL “Dant Agro”	10	2	20,0
6	SRL “Solar Nord”	10	0	0
7	SA “Floreni”	10	0	0
8	SRL “Avicola Rîșcani”	10	1	10,0
Total		80	5	6,25

Probele prelevate de la carcacele de pasăre în greutate de 25 g fiecare, au fost inoculate în 225 ml APT (fig. 1) și puse la incubare, la 37±10°C, timp de 24±3 h (agar XLD și Brilliance Salmonella Agar). Ulterior, s-au selectat coloniile tipice și s-a marcat poziția lor pe versoul plăcii. După incubare, din cultura obținută în bulion RVS, s-a inoculat pe suprafața plăcii Petri, care conține primul mediu selectiv de izolare (agar XLD), pentru a obține colonii izolate. Se procedează la fel cu bulion MKT, la cel de-al doilea mediu selectiv (Brilliance Salmonella Agar).

După incubarea mediilor de cultură (fig.2), au fost

selectate coloniile cu dezvoltare tipică. Coloniile cu structură morfologică tipică de *Salmonella*, crescute pe mediul XLD, au centrul negru și zonă transparentă luminoasă, de culoare roșiatică (fig. 4); iar pe mediul Brilliance Salmonella Agar, coloniile de *Salmonella spp.* sunt de culoare violetă (fig. 3).

Serotipurile de *Salmonella* H₂S-negative, pe mediul XLD, sunt de culoare roz, cu centru închis. *Salmonella* lactozo-pozitivă, pe XLD este galbenă, cu sau fără centru negru.

După incubarea mediilor de cultură (fig.2), au fost

selectate coloniile cu dezvoltare tipică. Coloniile cu structură morfologică tipică de Salmonella, crescute pe mediul XLD, au centrul negru și zonă transparentă luminoasă, de culoare roșiatică (fig. 4); iar pe mediul Brilliance Salmonella Agar, coloniile de *Salmonella spp.* sunt de culoare violetă

(fig. 3).

Serotipurile de Salmonella H₂S-negative, pe mediul XLD, sunt de culoare roz, cu centru închis. Salmonella lactozo-pozitivă, pe XLD este galbenă, cu sau fără centru negru.



Figura 1. Procedura de îmbogățire a probelor (Salmonella Agar).



Figura 2. Incubarea la 37± 1°C, timp de 24 ± 3 h (agar XLD si Brilliance).



Figura 3. Brilliance Salmonella Agar colonii violete de Salmonella.

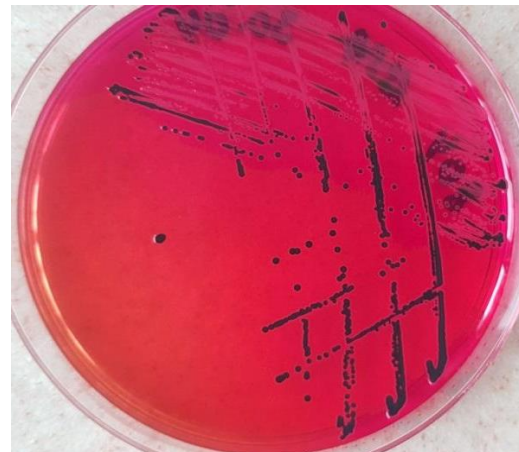


Figura 4. Coloniile tipice de Salmonella, pe medii XLD, cu centrul negru și zonă transparentă de culoare roșiatică.

Pentru confirmarea biochimică și serologică au fost folosite culturi pure. Din culturile de colonii au fost pregătite frotiuri, ulterior examinate la microscopul optic cu imersie (ob.10x100). Prezența și structura morfologică a bacteriilor din genul *Salmonella spp.* sunt prezentate în Figura 5, unde sunt plasate în câmpul microscopului ca bastonașe, în formă de grămezi sau separate, cu capetele rotunjite.

Coloniile de *Salmonella spp.* au fost serotipizate

folosind serurile monovalente (fig. 6).

DISCUȚII

Necesitatea acestui studiu a reieșit din faptul că, în mod sistematic, la efectivele de păsări ouătoare, la necropsia cadavrelor se constata un procent semnificativ de peritonite viteline, precum și alte afecțiuni cum ar fi salpingite, ovarite, enterocolite, leziuni care de regulă reprezintă modificări caracteristice salmonelozei aviare (2, 5).

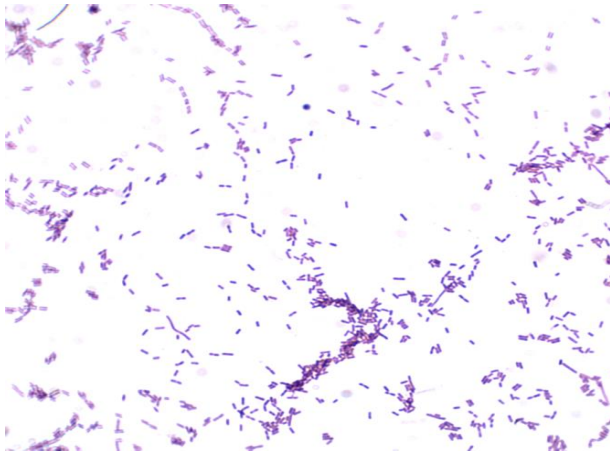


Figura 5. Bacterii din genul *Salmonella* spp. (Bastonase gr -)



Figura 6. Mediile de cultură și serurile specifice monovalente.

Prezența păsărilor contaminate cu bacterii din genul *Salmonella* spp. crește și riscul de transmitere a acestor bacterii, în special a serotipurilor patogene, prin produsele avicole, precum carnea și ouăle de consum curent, facilitând astfel contaminarea consumatorilor și apariția riscului de toxiinfecții cu *Salmonella* spp. la oameni (1).

Cercetările efectuate în scopul monitorizării prezenței și diversității serotipurilor patogene de bacterii din genul *Salmonella*, au confirmat faptul că în produsele avicole sunt prezente serotipuri patogene de *Salmonella* spp. Din numărul total de probe de carne de pasăre examinate (110), în 12,7 % dintre acestea au fost izolate serotipuri patogene de *Salmonella* spp., în special *Salmonella Gallinarum*, *Salmonella Enteritidis* și *Salmonella Infantins*, iar în cazul efectuării serotipizării colonii-

lor de bacterii din genul *Salmonella* spp., izolate de la ouăle de consum curent, din 80 de probe cercetate, la 5 probe (6,25%) au fost identificate serotipuri patogene de *Salmonella* spp., precum: *Salmonella Gallinarum*, *Salmonella Dublin*, *Salmonella Typhimurium* (1, 7).

Rezultatele obținute în cadrul cercetărilor noastre confirmă faptul că, supravegherea epidemiologică a salmonelozei aviare necesită respectarea, cu strictețe, a tuturor măsurilor sanitar-veterinare, pe tot lanțul de producție, sacrificare, păstrare, transportare și comercializare a produselor avicole, precum și monitorizarea microbiologică a produselor avicole, în special în perioada de comercializare, în vederea minimizării riscului de consum al produselor avicole, contaminate cu bacterii din genul *Salmonella*, de către oameni (8).

CONCLUZII

1. În absența unui complex de măsuri sanitar-veterinare și curativ-profilactice, în cadrul întreprinderilor avicole, salmoneloza aviară rămâne în continuare o problemă importantă pentru sănătatea efectivelor de păsări, provocând pierderi economice considerabile, precum și riscuri majore pentru sănătatea publică.
2. Cercetările bacteriologice asupra carcaselor de pasăre au demonstrat că la 12,7% din numărul total de probe examinate au fost depistate serotipuri patogene de *Salmonella* spp., cu predominanța serotipurilor *Salmonella Gallinarum*, *Salmonella Enteritidis* și *Salmonella Infantins*.
3. Din numărul total al probelor de ouă examinate, serotipuri patogene de *Salmonella* spp., precum *Salmonella Gallinarum*, *Salmonella Dublin* și *Salmonella Typhimurium*, au fost identificate la 6,25% din probele examinate.

CONFLICT DE INTERESE

Nu exista conflicte de interes.

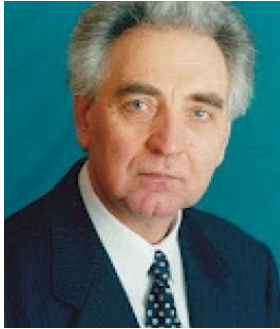
REFERINȚE

1. Antunes P, Mourão J, Campos J, Peixe L. Salmonellosis: the role of poultry meat. *Clin. Microbiol. Infect.* 2016;22(2):110-121.
2. Mamber SW, Mohr T, Barlow K, Bronstein PA, Leathers C, Clinch N. Occurrence of *Salmonella* in Ready-to-Eat Meat and Poultry Product Samples from U.S. Department of Agriculture-Regulated Producing Establishments.

- Pork Barbecue Products, from 2005 to 2012. *J. Food. Prot.* 2018;81(10):1737-1742.
3. Fall-Niang NK, Sambe-Ba B, Seck A, Deme SN, Wane AA, Bercion R, Alambedji-Bada R, Gassama-Sow A. Antimicrobial Resistance Profile of Salmonella Isolates in Chicken Carcasses in Dakar, Senegal. *Foodborne Pathog. Dis.* 2019;16(2):130.
 4. Waldman J, Souza MN, Fonseca ASK, Ikuta N, Lunge VR. Direct detection of Salmonella from poultry samples by DNA isothermal amplification. *Br Poult. Sci.* 2020;61(6):653-659.
 5. Jibril AH, Okeke IN, Dalsgaard A, Kudirkiene E, Akinlabi O, Bello M.B, Olsen JE. Prevalence and risk factors of Salmonella in commercial poultry farms in Nigeria. *PLoS One.* 2020;15(9):1238-1248.
 6. Grant A, Parveen S, Schwarz J, Hashem F, Vimini B. Reduction of Salmonella in ground chicken using a bacteriophage. *Poult. Sci.* 2017;96(8):2845-2852.
 7. Kumar Y, Singh V, Kumar G, Gupta NK, Tahlan AK. Serovar diversity of Salmonella among poultry. *Indian J. Med. Res.* 2019;150(1):92-95.
 8. Williams MS, Ebel ED, Saini G, Nyirabahizi E. Changes in Salmonella Contamination in Meat and Poultry Since the Introduction of the Pathogen Reduction and Hazard Analysis and Critical Control Point Rule.v *J. Food. Prot.* 2020; 83(10):1707-1717.

Date of receipt of the manuscript: 22/02/2021

Date of acceptance for publication: 21/03/2021

**EVENTS/ANNIVERSARIES – EVENIMENTE/ANIVERSĂRI –
ÉVÉNEMENTS/ANNIVERSAIRES – СОБЫТИЯ/ЮБИЛЕИ****LA CEA DE-A 75-A ANIVERSARE A PROFESORULUI VIOREL PRISACARI**

Viața noastră este legată de a tuturor. Nu poate fi fericit cineva care se uită numai la dânsul și care aduce toate lucrurile spre interesul lui: trebuie să trăiești pentru altul, dacă vrei să trăiești pentru tine.

Seneca

La data de 26 martie 2021 se împlinesc 75 de ani de la nașterea profesorului universitar, doctor habilitat în științe medicale, remarcabil om de știință, membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei, unul dintre principalii experți în domeniul epidemiologiei - Viorel Prisacari, născut în anul 1946 în satul Gașpar, raionul Edineț, Republica Moldova. După absolvirea în 1969 a Institutului de Stat de Medicină din Chișinău (astăzi Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”), și-a dedicat întreaga viață epidemiologiei.

În anul 1969, a fost încadrat la studii postuniversitare prin doctorat la Catedra de epidemiologie al aceluiași institut, unde, sub îndrumarea renumitului epidemiolog, profesorul Eli N. Șliahov, a susținut în 1973 teza de doctorat „Epidemiologia și prevenirea antraxului în RSS Moldovenească și perspectivele pentru o reducere și eliminare ulterioară”, și a primit gradul științific de doctor în științe medicale. În 1990, tot sub îndrumarea profesorului Eli N. Șliahov, și-a susținut teza de doctor habilitat cu tema „Optimizarea supravegherii epidemiologice și pronosticului în zooantroponoze cu scontarea acțiunii factorilor antropurgici și naturali”, care este unul dintre primele studii fundamentale în domeniul supravegherii epidemiologice. Pe baza acestui studiu, au fost elaborate modele funcționale de supraveghere epidemiologică și prognoză a situațiilor epidemiologice, iar ciclul de lucrări „Epidemiologia, modelarea, pronosticarea și supravegherea epidemiologică la leptospiroze în Republica Moldova” (1996), este distins cu Premiul Academiei de Științe a Moldovei. Deasemenea, de către profesorul Viorel Prisacari sunt elaborate conceptele „Supravegherea epidemiologică a sănătății publice la nivel național”, „Epidemiologia ecologică”, și „Epidemiologia clinică”.

Viorel Prisacari a parcurs toate etapele de predare și activitate științifică, de la asistent universitar, lector superior, conferențiar universitar până la profesor universitar la catedra de epidemiologie. Din 1990 până în 2019 este șeful Catedrei de epidemiologie și în același timp al laboratorului științific „Infecții Intraspitalicești”. În 1991 a fost numit prorector pentru activitatea științifică a Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, funcție pe care a deținut-o timp de 23 de ani. Timp de aproape trei decenii (1990-2019) a fost șeful Societății Științifice a Epidemiologilor și Microbiologilor din Republica Moldova, iar în perioada 1990-2012 ocupă funcția de epidemiolog șef al Republicii Moldova și este de asemenea, membru al comisiei extraordinare antiepidemice din cadrul Guvernului Republicii Moldova (1990-2017). În perioada anilor 1993-1998 este președintele Consiliului științific specializat pentru susținerea tezelor de doctorat în domeniul medicinei preventive, în perioada anilor 1996-2008 Președinte al Comisiei Republicane pentru Certificarea Medicilor-Epidemiologi, din 1999 până în 2012 Președinte al comisiei de profil „Patologie infecțioasă” a Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.

În 2001 prof. Viorel Prisacari a fost ales membru al Parlamentului Republicii Moldova, iar în 2012 – membru corespondent al Academiei de Științe a Moldovei. În perioada 2016-2019 ocupă funcția de



vicepreședinte al Academiei de Științe a Moldovei. În prezent Viorel Prisacari este profesor-consultant la Departamentul Medicină Preventivă, Disciplina de epidemiologie și director științific al laboratorului „Infecții Intraspitalicești” al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Cercetarea științifică a profesorului Viorel Prisacari vizează în principal fortificarea sistemului de supraveghere epidemiologică și control al patologiilor infecțioase actuale la zi. În acest sens, lucrările privind studierea epidemiologiei și optimizarea supravegherii în antrax, leptospiroză, rabie, salmoneloză, infecției HIV, hepatitei cronice și infecțiilor nosocomiale au devenit semnificative.

Profesorul Viorel Prisacari este autorul a peste 500 de lucrări științifice, inclusiv 10 monografii și 15 manuale, peste 40 de brevete de invenție și peste 100 de certificate de inovator. Manualul „Epidemiologia generală cu elementele de bază ale medicinei bazate pe dovezi” și ghidul „Supravegherea și controlul infecțiilor nosocomiale” sunt deosebit de populare. Sub îndrumarea prof. Viorel Prisacari au fost susținute 18 teze de doctorat și postdoctorat.

Activitățile științifice, pedagogice și sociale ale profesorului Viorel Prisacari au fost distinse cu premii de prestigiu: peste 80 de medalii la saloanele internaționale de inovare, Medalia de aur a Organizației Internaționale a Proprietății Intelectuale cu acordarea titlului onorific „Onorat inventator” (Geneva, 2002), medalii „Dimitrie Cantemir”, „Nicolae Milescu Spătaru”, Medalia Consiliului Presidium al URSS, Ordinul Gloria Muncii, Membru de onoare al Asociației Specialiștilor în Controlul Infecțiilor (NASCI) al Federației Ruse și Membru de onoare al Societății Științifice a Epidemiologilor din România, Cetățean de onoare din statul Nebraska (SUA) și satul său natal Gașpar, membru al comitetului editorial al multor reviste științifice.

Cu stimă și respect,
Colectivul Disciplinei de epidemiologie,
USMF „Nicolae Testemițanu”

VIOREL PRISACARI – SAVANT CELEBRU ȘI EPIDEMIOLOG REMARCABIL

Fiecare om care vine pe acest pământ are o menire, care îl ghidează, îi marchează viața și activitatea profesională. Distinsul profesor și-a stabilit scopuri ambițioase pe care prin perseverență, dedicație, muncă asiduă a transformat năzuințele în succese frumoase, demne de toată admirația.

Plin de talent, vocație, dar și har dumnezeiesc, savantul cu renume și formatorul de medici și de personalități a izbutit multe. Discipolii Domniei Sale activează în toate colțurile Republicii Moldova, peste hotare și chiar oceane.

Profesorul Viorel Prisacari este un luptător pentru dreptate, pentru disciplină, pentru rezultat, pentru știință, pentru sănătate, pentru oameni, pentru țară! S-a remarcat și printr-o deosebită activitate civică. În anul 2001 este ales deputat în Parlamentul Republicii Moldova, unde activează ca membru al Comisiei Învățământ, Știință, Cultură și Mass-media.

Activitatea științifică a profesorului Viorel Prisacari se caracterizează prin anvergură și profesionalism, iar rezultatele obținute devin concepții, care la rândul lor servesc drept imbold pentru noi studii. Rezultatele acestei munci sunt reflectate în tezile doctoranzilor săi și multiplele lucrări științifice. Prin brevetele sale de invenție a dus faima științei moldave peste hotarele țării.

Astăzi a ajuns în vârful Olimpului medical, de la simplu asistent la Catedra de epidemiologie la Membru Corespondent al Academiei de Științe a Moldovei. Este în permanentă căutare, cucerind o înălțime după alta, muncind cu ardoare întru prosperarea științei medicale și, în fine, pentru binele poporului.

Mulți ani prosperi, Domnule Viorel PRISACARI!

Cu profund și deosebit respect, consiliul
de redacție al Revistei *One Health & Risk
Management*

PROFESORUL CONSTANTIN IAVORSCHI – UN DESTIN ÎMPLINIT



Cel care-i chemat să realizeze lucruri mari într-un anumit domeniu știe aceasta, în chip tainic înlăuntrul său, încă din tinerețe, și își îndreaptă activitatea într-acolo, ca albinele la clădirea stupului lor.

Schopenhauer, Aphor, 5,48

Domnul Profesor Constantin Iavorschi este un savant și un specialist bine cunoscut în contextul medicinei moldave, în general, și al ftziopneumologiei în special. Dacă mai menționăm și faptul că este unicul doctor habilitat din Republica Moldova, postat pe prima linie a luptei antituberculoase la copii, atunci meritele sale sunt întradevăr considerabile. Forța, puterea, încrâncenarea cu care realizează o activitate stau la baza entuziasmului dlui profesor. Entuziazmul dumnealui este contagios, atrage adepți și colaboratori, totodată generează optimism.

Pentru merite deosebite în cercetarea științifică, întrunind valențe conceptual-teoretice și aplicative, doctorului habilitat, profesorului universitar Constantin Iavorschi i s-au conferit Diploma Ministerului Sănătății al Republicii Moldova (2011), Diplomă de Merit al Academiei de Științe a Moldovei (2012), Diploma Guvernului Republicii Moldova (2015), Diploma Academiei de Științe a Moldovei pentru merite deosebite în cercetări fundamentale și aplicative în Pneumoftiziologie (2018), Diploma de Onoare a Ministerului Educației, Culturii și Cercetării (2020), alte mențiuni și distincții.

Alături de succesele notorii pe tărâmul științific, merită a fi apreciate și calitățile sale sufletești, dl Constantin Iavorschi este un om cu suflet mare, binevoitor, receptiv, înțeleghător, prietenos, de aceea se bucură de stimă și onoare atât din partea colegilor săi de breaslă, cât și în rândul studenților, rezisenților și doctoranzilor.

În pofida amplelor și fructuoaselor sale activități, posturilor pe care le-a ocupat, dl Constantin Iavorschi a fost și rămâne o persoană foarte modestă, continuă să-și facă cu mare responsabilitate și multă exigență datoria.

Cu ocazia împlinirii a 70 de ani, exprimăm domnului Constantin Iavorschi, doctor habilitat, profesor universitar, academician sincere felicitări și profunde sentimente de recunoștință pentru eforturile depuse în calitate de Om al științei. Dorim multă sănătate, bucurii de la cei dragi, tinerețe în suflet și optimism în continuare, mulți ani și toți fericiți și îi mulțumim pentru contribuțiile sale substanțiale la dezvoltarea științelor medicale la nivel național și internațional, precum și la instruirea cadrelor științifice.

Mulți ani prosperi, Domnule Constantin IAVORSCHI!

Cu profund și deosebit respect, consiliul de redacție al Revistei *One Health & Risk Management*

REQUIREMENTS FOR AUTHORS

Rules of drafting

The manuscript (written in Romanian, English, French and Russian) should be in accordance with the guidelines published in: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (1994) Lancet 1996, 348, V2; 1-4* (www.icmje.org). The manuscripts should be written in font Cambria, size 11 points, spaced at 1.0, fully justified alignment, fields 2 cm on all sides. All pages must be numbered consecutively (in the right bottom corner) and continuously. Abbreviations should be explained at first occurrence in the text and should not be excessively used. The manuscripts must not exceed the number of words (without the title, affiliation, abstract and references): review articles – 4,500 words; research articles – 3,000 words; expert opinions – 2,500 words; case presentation – 1,700 words; experimental and clinical notes – 1,300 words; book reviews and presentations – 2,000 words; teaching articles – 4,000 words. The volume of tables and figures should not exceed $\frac{1}{3}$ from the volume of the manuscript. The journal reserves the right to make any other formatting changes. Rejected manuscripts are not returned.

All manuscripts submitted for publication should be accompanied by two abstracts: in the language of origin of the article and English.

Title and authors

The title should be as short as possible (maximum – 120 signs with spaces), relevant for the manuscript content. The names of the authors should be written in full: name, surname (*e.g.*: Jon JONES). Affiliation should include: Department/Unit/Chair, University/Hospital, City, Country of each author. Beneath the affiliation, the author's details and contact information – e-mail address (*e.g.*: corresponding author: Jon Jones, e-mail: jon.jones@gmail.com).

The structure of the manuscript

The manuscript should comprise the following subheadings (capitalized):

- **SUMMARY**
- **INTRODUCTION**
(will reflect the topicality and the general presentation of the problem studied, purpose and hypothesis of the study)
- **MATERIAL AND METHODS**
- **RESULTS**
- **DISCUSSIONS**
- **CONCLUSIONS**

- **CONFLICT OF INTERESTS**
- **ACKNOWLEDGEMENT** (optional)
- **ETHICAL APPROVAL** (specify the presence or absence of a positive opinion from the ethics committee: no, date, institution and informed consent)
- **REFERENCES**

The **summary** should contain 1,600 signs with spaces:

- **Introduction**
- **Material and methods**
- **Results**
- **Conclusions**
- **Key words:** 3-5 words

The summary should not include tables, charts, and bibliographic notes; information not included in the article.

Figures. The text included in figures should be written in font Cambria, 10 point. Each figure should be accompanied by a heading and legend. They should be numbered with Arabic numerals and placed in parentheses (*e.g.*: fig. 1). Both the title (*e.g.* Figure 1) and legend are centred, below the figure.

Tables. The text included in tables should be written in font Cambria, 10 point. Each table should be accompanied by a heading. Tables should be inserted into the text and adjusted to the width of the page. The tables are numbered in Arabic numerals and mentioned in body text in parentheses (*e.g.* tab. 1). The title of the table is centred on the top of the table (*e.g.* Table 1).

References are numbered in the order they appear in the paper. The reference sources are cited at the end of the article by using AMA style and will include only the references cited within the text (the reference is numbered within round parentheses). The in-text citations that appear more than once are numbered similarly as in the first citation. The number of references should not exceed 50 sources. The scientific authors are responsible for the accuracy of their writings. The reference list should include only those references that have been consulted by the authors of the manuscript. The elements of the reference sources are written exactly in accordance with the requirements.

For more information see: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

CERINȚE PENTRU AUTORI

Reguli de tehnoredactare

Pregătirea manuscrisului (elaborat în limbile română, engleză, franceză și rusă) va fi în conformitate cu instrucțiunile publicate în: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) Lancet 1996, 348, V2; 1-4* (www.icmje.org). Manuscrisele trebuie să fie cu font Cambria, dimensiune 11 puncte, spațiat la interval 1,0, aliniere justificată, câmpurile 2 cm pe toate laturile. Toate paginile trebuie să fie numerotate consecutiv (în colțul de jos, în partea dreaptă) și să includă nume-rotarea continuă a paginilor. Abrevierile trebuie să fie explicate la prima apariție în text și nu trebuie utilizate excesiv. Manuscrisele nu trebuie să depășească (fără a număra titlul, afilierea, rezumatul și referințele): pentru articole de sinteză/referate – 4500 de cuvinte; pentru articole de cercetare – 3000 de cuvinte; pentru opinii ale experților – 2500 de cuvinte; prezentare de caz și imagini din practica clinică/laborator – 1700 de cuvinte; note experimentale și clinice – 1300 de cuvinte; recenzii și prezentări de carte – 2000 de cuvinte; articole didactice – 4000 de cuvinte. Volumul tabelelor și figurilor nu trebuie să depășească 1/3 din volumul manuscrisului. Revista își rezervă dreptul de a face orice alte modificări de formatare. Manuscrisele respinse nu sunt returnate.

Toate manuscrisele transmise spre publicare trebuie să fie însoțite de două rezumate: în limba de origine al articolului și în limba engleză.

Titlul și autorii

Titlul ar trebui să fie cât mai scurt posibil (maximum - 120 de semne cu spații), elocvent pentru conținutul manuscrisului. Numele autorilor vor fi scrise deplin: prenume, nume de familie (ex: Ion RUSU). Afilierea va include: Secția/Departamentul/Catedra, Universitatea/Spitalul, Orașul, Țara pentru fiecare autor. Se vor menționa obligatoriu, mai jos, datele autorului corespondent și informațiile de contact – adresa de e-mail (ex: autor corespondent: Ion Rusu, e-mail: ion.rusu@gmail.com).

Structura manuscrisului

Manuscrisul va cuprinde următoarele subtitluri (scrise cu majuscule):

- **REZUMAT** (vezi cerințele mai jos)
- **INTRODUCERE** (se va reflecta actualitatea și prezentarea generală a problemei studiate, scopul și ipoteza studiului)

- **MATERIAL ȘI METODE**
- **REZULTATE**
- **DISCUȚII**
- **CONCLUZII**
- **CONFLICT DE INTERESE**
- **MULȚUMIRI ȘI FINANȚARE** (optional)
- **APROBAREA ETICĂ** (se va specifica prezența sau lipsa avizului pozitiv de la comitetul de etică: nr, data, instituția și acordul informat)
- **REFERINȚE**

Rezumatul va conține până la 1600 de semne cu spații și va cuprinde:

- **Introducere**
- **Material și metode**
- **Rezultate**
- **Concluzii**
- **Cuvinte cheie:** 3-5 cuvinte

În rezumat nu vor fi incluse tabele, grafice și note bibliografice; informații care nu sunt prezentate în studiu.

Figuri. Textul inclus în figuri trebuie să fie scris cu font Cambria, dimensiune 10 puncte. Fiecare figură trebuie să fie însoțită de titlu și legendă. Ele vor fi numerotate cu cifre arabe și vor fi menționate în text în paranteze (ex: fig. 1). Titlul (ex: Figura 1) și legenda figurii trebuie să fie scrisă centrat, sub figură.

Tabele. Textul inclus în tabele trebuie să fie scris cu font Cambria, dimensiune 10 puncte. Fiecare tabel trebuie să fie însoțită de titlu. Tabelele vor fi inserate în text, fără a depăși lățimea unei pagini. Ele vor fi numerotate cu cifre arabe și vor fi menționate în text în paranteze (ex: tab. 1). Titlul tabelului va fi poziționat deasupra tabelului centrat (ex: Tabelul 1).

Referințele trebuie să fie numerotate în ordinea apariției în text. Citarea sursei de referință va fi conform stilului *AMA*, plasată la sfârșitul articolului și va include doar referințele citate în text (menționând numărul de referință în paranteză rotundă). Dacă aceeași referință este citată de mai multe ori, ea va fi trecută în text cu același număr ca la prima citare. Numărul total de referințe nu va depăși 50 de surse. Acuratețea datelor ține de responsabilitatea autorului.

Pentru mai multe informații consultați: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

EXIGENCES POUR LES AUTEURS

Normes de rédaction

La préparation des manuscrits (rédigés en roumain, anglais, français et russe) sera conforme aux instructions publiées dans *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) Lancet 1996, 348, V2 ; 1-4* (www.icmje.org). Les manuscrits doivent être en police Cambria, taille 11 points, espacés à l'intervalle 1,0, alignement justifié, champs 2 cm de tous les côtés. Toutes les pages doivent être numérotées consécutivement (dans le coin inférieur droit) et inclure une numérotation continue des pages. Les abréviations doivent être expliquées lors de la première apparition dans le texte et ne doivent pas être utilisées de manière excessive. Les manuscrits ne doivent pas dépasser (sans mentionner le titre, l'affiliation, le résumé et la bibliographie) le volume suivant: pour articles de synthèse/rapports – 4500 mots; pour les articles de recherche – 3000 mots; pour les opinions d'experts – 2500 mots; présentation de cas et photos de la pratique clinique/de laboratoire – 1700 mots; notes expérimentales et cliniques – 1300 mots; commentaires et présentations de livres – 2000 mots; articles pédagogiques – 4000 mots. Le volume des tableaux et des figures ne doit pas dépasser $\frac{1}{3}$ du volume du manuscrit. La revue se réserve le droit d'apporter toute autre modification de formatage. Les manuscrits rejetés ne sont pas retournés.

Tous les manuscrits à publier doivent être accompagnés par deux résumés: dans la langue originale et en anglais.

Titre et auteurs

Le titre doit être le plus court que possible (maximum – 120 signes avec espaces), éloquent pour le contenu du manuscrit. Les noms des auteurs seront écrits complets: prénom, nom (*ex: Albert LEBRUN*). Quant à l'affiliation, on devra indiquer: Section/ Département/Chaire, Université/Hôpital, Ville, Pays – pour chaque auteur. Les données de l'auteur correspondant et les coordonnées – adresse e-mail (*ex: auteur correspondant: Albert Lebrun, e-mail: albert.le-brun@gmail.com*) seront obligatoires ci-dessous.

Structure du manuscrit

Le manuscrit comprendra les sous-titres suivants (avec lettres majuscules):

- **RÉSUMÉ** (voir les exigences ci-dessous)
- **INTRODUCTION** (reflétera l'actualité et la présentation générale du problème étudié, le but et l'hypothèse de l'étude)
- **METHODES**
- **RESULTATS**
- **DISCUSSIONS**
- **CONCLUSIONS**

-
- **CONFLIT D'INTERETS**
- **REMERCIEMENTS ET FINANCEMENT**
- **APPROBATION ÉTHIQUE** (préciser la présence ou l'absence d'avis favorable du comité d'éthique: no, date, institution et consentement éclairé)
- **REFERENCES**

Le **résumé** contiendra 1600 signes avec espaces:

- **Introduction**
- **Méthodes**
- **Résultats**
- **Conclusions**
- **Mots clés:** 3-5mots.

Le résumé ne comprendra pas des tableaux, graphiques et des notes bibliographiques; des informations non présentées dans l'étude.

Figures. Le texte inclus dans les figures doit être écrit avec police Cambria, taille 10 points. Chaque figure doit être accompagné par un titre et une légende. Ceux-ci seront numérotés avec des chiffres arabes et mentionnés dans le texte entre parenthèses (*ex: fig. 1*). Le titre (*ex: Figure 1*) et la légende de la figure doivent être centrés, au-dessous de la figure.

Tableaux. Le texte inclus dans les tableaux doit être écrit avec police Cambria, taille 10 points. Chaque tableau doit être accompagné par un titre. Les tableaux seront numérotés avec des chiffres arabes, mentionnés dans le texte entre parenthèses (*ex: tab. 1*), et seront insérés dans le texte, sans dépasser la largeur d'une page. Le titre du tableau sera placé au-dessus du tableau, centré (*ex: Tableau 1*).

Les **références** doivent être numérotées dans l'ordre où elles apparaissent dans le texte. La citation de la source de référence sera de style *AMA*, placée à la fin de l'article et n'inclura que des références citées dans le texte (mentionnant le numéro de référence entre parenthèses rondes). Si la même référence est citée plusieurs fois, elle sera transmise dans le texte avec le même numéro que celui de la première citation. Le nombre total de références ne dépassera pas 50 sources. La responsabilité pour l'exactitude des données est à la charge de l'auteur. Il faut indiquer dans le manuscrit seulement les références vraiment consultées par les auteurs. Les composants des sources de référence doivent être rédigés strictement selon les exigences.

Pour plus d'informations, voir: http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

ТРЕБОВАНИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

Правила составления

Подготовка рукописи (разработанной на румынском, английском, французском и русском языках) будет осуществляться в соответствии с инструкциями, опубликованными в: *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (1994) Lancet 1996, 348, V2; 1-4* (www.icmje.org). Авторы должны использовать шрифт Cambria, размер 11 точек, с интервалом 1,0, выравнивание по ширине, поля 2 см со всех сторон. Все страницы должны быть пронумерованы последовательно (в правом нижнем углу) и включать непрерывную нумерацию страниц. Сокращения должны быть объяснены при первом появлении в тексте и не должны использоваться чрезмерно. Объем рукописей не должен превышать (без названия, принадлежности, резюме и литературы): для обзорных статей/рефератов – 4500 слов; для научных статей – 3000 слов; для экспертных заключений – 2500 слов; для презентации случаев из клинической/лабораторной практики – 1700 слов; для экспериментальных и клинических заметок – 1300 слов; для рецензий и презентаций книг – 2000 слов; для учебных статей – 4000 слов. Объем таблиц и рисунков не должен превышать $\frac{1}{3}$ от объема рукописи. Журнал оставляет за собой право вносить любые другие изменения форматирования. Отклоненные рукописи не возвращаются.

Все рукописи, представленные для публикации, должны сопровождаться двумя резюме: на языке оригинала статьи и на английском языке.

Название и авторы

Название должно быть как можно короче (максимум – 120 знаков с пробелами), но достаточно информативным для содержания рукописи. Фамилии авторов будут написаны полностью: имя, фамилия (*например: Иван ИВАНОВ*). Принадлежность будет включать: Отделение/Департамент/Кафедра, Университет /Больница, Город, Страна для каждого автора. Данные соответствующего автора и контактная информация – адрес электронной почты (*например: контактная информация: Иван Иванов. e-mail: ivan.ivanov@gmail.com*) будут обязательно ниже.

Структура Рукописи

Рукопись будет включать в себя следующие подзаголовки (они должны быть заглавными):

- **РЕЗЮМЕ** (см. требования ниже)
- **ВВЕДЕНИЕ** (будет отражать актуальность и общее представление изучаемой проблемы, цель и гипотезу исследования)
- **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

- **РЕЗУЛЬТАТЫ**
- **ДИСКУССИИ**
- **ВЫВОДЫ**
- **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**
- **БЛАГОДАРНОСТИ И ФИНАНСИРОВАНИЕ**
- **ЭТИЧЕСКОЕ ОДОБРЕНИЕ** (указать наличие или отсутствие одобрения со стороны комитета по этике: №, дата, учреждение и информированное согласие)
- **ЛИТЕРАТУРА**

Резюме должно содержать 1600 знаков с пробелами и будет включать в себя следующие подзаголовки:

- **Введение**
- **Материалы и методы**
- **Результаты**
- **Выводы**
- **Ключевые слова:** 3-5 слов

Резюме не должно включать таблицы, диаграммы и библиографические заметки, информацию, не представленную в исследовании.

Рисунки (графики, диаграммы). Текст, включенный в рисунки, должен быть написан в Cambria, размер 10 пунктов. Каждый рисунок должен сопровождаться заголовком и описанием. Название (*например: Рисунок 1*) и описание рисунка должны быть вписаны по центру, в низу рисунка. Они должны быть пронумерованы арабскими цифрами и указаны в тексте в скобках (*например: рис. 1*).

Таблицы. Текст, включенный в таблицы, должен быть написан в Cambria, размер 10 пунктов. Каждая таблица должна сопровождаться заголовком. Они должны вставляться в текст, не превышая ширину страницы. Должны быть пронумерованы арабскими цифрами и указаны в тексте в скобках (*например: таб. 1*). Название таблицы должно располагаться над таблицей в центре (*например: Таблица 1*).

Литература. Источники должны быть пронумерованы в порядке их появления в тексте. Ссылки на источники должны быть в стиле АМА, помещены в конце статьи и включать только источники, цитируемые в тексте (упоминание номера источника в круглых скобках). Если один и тот же источник цитируется несколько раз, он будет передан в тексте с тем же номером, что и первый раз. Общее количество источников не должно превышать 50. Ответственность за точность данных лежит на авторе. Будут цитироваться только те источники, с которыми ознакомились авторы рукописи. Компоненты справочных источников должны быть написаны строго в соответствии с требованиями.

Дополнительная информация на :http://journal.ohrm.bba.md/index.php/journal-ohrm-bba-md/editing_guidelines

Conceptul *One Health*

Sănătatea umană



OMS a definit în 1946 sănătatea ca fiind „o stare pe deplin favorabilă atât fizic, mintal cât și social, și nu doar absența bolilor sau a infirmităților”, cu o completare ulterioară „capacitatea de a duce o viață productivă social și economic”.

Sănătatea animală



OIE definește bunăstarea animalelor în 2008: un animal este în bună stare dacă este sănătos, se bucură de confort, este bine hrănit, se află în siguranță, poate să își manifeste comportamentul înnăscut (natural) și nu suferă din cauza unor stări neplăcute, precum durere, frică și stres.

Sănătatea plantelor
și mediului



Sănătatea mediului se referă la acele aspecte ale sănătății umane ce includ calitatea vieții determinată de factorii fizici, biologici, socio economici și psiho sociali din mediul ambiant. Interrelațiile omului cu mediul preocupă medicina, atunci când un sistem ecologic este în stare de echilibru, prevalează starea de sănătate a populației.

La nivel global conceptul *One Health* este o strategie mondială de extindere a colaborărilor interdisciplinare și a comunicărilor în toate aspectele legate de îngrijirea sănătății oamenilor, animalelor domestice sau a faunei sălbatice, care nu mai poate fi abordată separat ci doar în comun.

One Health se referă nu numai la preocupările legate de bolile ce apar la oameni și animale, ci și la aspecte legate de stilul de viață, dietă, exercițiu, impactul diferitelor tipuri de relații om-animal și expuneri de mediu care pot afecta ambele categorii populaționale. Pentru a se atinge efectele scontate este nevoie și de o educație a populației care să conștientizeze factorii de risc și beneficiile prevenției, dar și de comunicare și înțelegere între pacienți și furnizorii de servicii de sănătate.

DOAJ DIRECTORY OF
OPEN ACCESS
JOURNALS

