

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

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

DRUC Alina

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

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Teză de doctor în științe medicale

Chișinău, 2025

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

Conducători:

Donos Ala,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar



Spînu Constantin,

Laureat al Premiului Național, Om Emerit,

doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar

Membrii comisiei de îndrumare:

Paraschiv Angela,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar



Bucov Victoria,

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător



Susținerea tezei va avea loc la 09 aprilie 2025, orele 12⁰⁰ în incinta Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 204 în sesiunea Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (*proces-verbal nr. 51*).

Componenta Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

Președinte:

Plăcintă Gheorghe,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar



Membrii:

Guțu Luminița,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar



Donos Ala,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar universitar



Referenți oficiali:

Bucov Victoria,

doctor habilitat în științe medicale, profesor cercetător



Burduniuc Olga,

doctor habilitat în științe medicale, conferențiar cercetător



Spătaru Diana,

doctor în științe medicale, conferențiar universitar



Autor

Druc Alina



CUPRINS

Lista abrevierilor	5
Lista figurilor	7
Lista tabelelor	9
INTRODUCERE	11
1. ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE ȘI SEVERE, ȘI IMPACTUL LOR LA NIVEL GLOBAL	19
1.1 Caracteristica fenotipică și genotipică a virusurilor gripale la nivel global	19
1.2 Tendințele epidemiologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI la nivel european și global.....	26
1.3 Programele de vaccinare împotriva gripei sezoniere.....	32
1.4 Prejudiciul economic și social provocat de infecțiile respiratorii acute	37
1.5 Concluzii la capitolul 1.....	42
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE	43
2.1 Designul general al cercetării.....	43
2.2 Analiza statistică a datelor.....	55
2.3 Concluzii la capitolul 2	55
3. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, ALE INFECȚIILOR RESPIRATORII VIRALE ACUTE ȘI SEVERE CU VIRUSURILE GRIPALE DE TIP A ȘI B ÎN REPUBLICA MOLDOVA ÎN SEZOANELE 2014/2015-2022/2023	56
3.1. Particularitățile epidemiologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI în RM în sezoanele 2014/2015-2022/2023	56
3.2. Particularitățile virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI cauzate de virusurile gripale dominante/codominante în sezoanele 2014/2015-2022/2023	68
3.3. Particularitățile epidemiologice ale mortalității asociate infecției gripale în Republica Moldova în sezoanele 2014/2015-2022/2023	76
3.4. Concluzii la capitolul 3.....	81
4. CUANTIFICAREA POVERII MORBIDITĂȚII CAUZATE DE INFECȚIILE RESPIRATORII VIRALE ASUPRA SĂNĂTĂȚII PUBLICE	82
4.1. Costurile cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă în sezoanele gripale 2021/2022-2022/2023	82
4.2. Evaluarea poverii gripei, IACRS și SARI în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	86
4.3. Concluzii la capitolul 4.....	90
5. PERFECȚIONAREA MĂSURILOR DE PREVENIRE, DE SUPRAVEGHERE ȘI DE RĂSPUNS LA GRIPĂ, LA IACRS ȘI LA SARI ÎN VEDEREA REDUCERII IMPACTULUI LOR SOCIOECONOMIC	92
5.1. Evaluarea sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI în Republica Moldova	92
5.2. Evaluarea vaccinării împotriva gripei sezoniere în Republica Moldova.....	100
5.3. Caracteristica fenotipică și genotipică a virusurilor gripale de tip A și B identificate în Republica Moldova în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023.....	105

5.4. Concluzii la capitolul 5.....	111
DISCUȚII.....	113
CONCLUZII GENERALE	117
RECOMANDĂRI	118
BIBLIOGRAFIE	119
ANEXE.....	134
Lista publicațiilor și participărilor la forumuri științifice.....	189
Curriculum Vitae	196
Declarația privind asumarea răspunderii.....	200

Lista abrevierilor

ADN	Acid dezoxiribonucleic
Ag	Antigen
ANSP	Agencia Națională pentru Sănătate Publică
ARI	Infecții Respiratorii Acute (<i>Acute Respiratory Infections</i>)
ARN	Acid ribonucleic
CDC	Centrul pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
CI	Interval de confidență
CSP	Centru de Sănătate Publică
DALY	Ani de viață ajustați la dizabilitate (<i>Disability Adjusted Life Years</i>)
ECDC	Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>)
EMA	Agencia Europeană pentru Medicamente
EpiPulse	Portalul European de Supraveghere a Bolilor Infecțioase (<i>The European surveillance portal for infectious diseases</i>)
ERVISS	Rezumatul european de supraveghere a virusurilor respiratorii (<i>European Respiratory Virus Surveillance Summary</i>)
GISAID	Inițiativa globală privind partajarea tuturor datelor despre gripă (<i>Global Initiative on Sharing All Influenza Data</i>)
GISRS	Sistemul global de supraveghere și răspuns la gripă (<i>Global Influenza Surveillance and Response System</i>)
HA	Hemaglutinină
HAU	Unități de hemaglutinare
IACRS	Infecții acute ale căilor respiratorii superioare
IMSP	Instituție Medico-Sanitară Publică
iPIE	Evaluarea post-introducere a gripei (<i>influenza post-introduction evaluation</i>)
IRVA	Infecții respiratorii virale acute
IQR	Interval intercuartilar
M, M1, M2	Proteine matrice
MS	Ministerul Sănătății
NA	Neuraminidază
NAI	Inhibitor al neuraminidazei
NEP	Proteine de export nuclear (<i>nuclear export protein</i>)

NITAG	Grupul National Consultativ Tehnic de Imunizare (<i>National Immunization Technical Advisory Group</i>)
NP	Nucleoproteină
NS1, NS2	Proteine nestructurale
ODK	Colectare Date Deschise (<i>Open Data Kit Collect</i>)
OMS	Organizația Mondială a Sănătății
ORF	Cadru de lectură deschis (<i>open reading frame</i>)
PA	Protează acidă
PB1, PB2	Proteaze bazice
PBS	Soluție-tampon fosfat salin
PCR	Reacție de polimerizare în lanț (<i>Polymerase Chain Reaction</i>)
PIB	Produs Intern Brut
PIVI	Parteneriatul internațional pentru vaccinuri (<i>The Partnership for International Vaccine</i>)
PNI	Plan național de imunizare
QALY	Ani de viață ajustați în funcție de calitate (quality-adjusted life year)
RHA	Reacție de hemaglutinare
RHAI	Reacție de inhibare a hemaglutinării rRT-PCR (<i>Real Time Revers Transcription Polymerase Chain Reaction</i>)
RM	Republica Moldova
RSV	Virusul Sincițial Respirator
SARI	Infecții respiratorii acute severe (<i>Severe Acute Respiratory Infections</i>)
SEGIRVA	Secția supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute
SOFA	Evaluarea secvențială a insuficienței organice (<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>)
SUA	Statele Unite ale Americii
UE	Uniunea Europeană
VE	Eficacitatea Vaccinului (<i>Vaccine Effectiveness</i>)
YLD	Ani de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (<i>years lived with disability</i>)
YLL	Ani de viață pierduți ca urmare a deceselor premature (<i>years of life lost</i>)

Lista figurilor

Figura 1. Structura virusului gripal [35].....	19
Figura 2. Ciclul de replicare și patogeneza virusurilor gripale [40]	20
Figura 3. Evoluția virusului gripal [10].....	21
Figura 4. Schimbarea și derivarea antigenică a virusului gripal [62]	24
Figura 5. Sistemului global de supraveghere și de răspuns la gripă (GISRS) al OMS [84]	28
Figura 6. Rezultatele detectării virusului gripal în funcție de subtip raportată la FluNet în sezoanele gripale 2014-2023 [85].....	29
Figura 7. Evoluția gripei în Europa în sezoanele gripale 2019-2023 [89].....	29
Figura 8. Beneficiile programului de vaccinare împotriva gripei sezoniere	34
Figura 9. Politici naționale de vaccinare antigripală din 2018 cu o recomandare universală de vaccinare (toate persoanele > 6 luni) sau o recomandare la TOATE grupurile cu risc sporit, sau a UNOR grupuri cu risc sporit [28]	35
Figura 10. Rata medie a mortalității excesive asociate gripei sezoniere la 100 000 de persoane pe țări* [135].....	38
Figura 11. Punctele de evaluare a studiului iPIE.....	53
Figura 12. Evoluția morbidității prin gripă în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)	56
Figura 13. Ponderea cazurilor de gripă în funcție de vârstă în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	57
Figura 14. Dinamica multisezonieră a cazurilor de gripă în rândul copiilor sub 14 ani și al persoanelor mai mari de 15 ani în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)	58
Figura 15. Evoluția morbidității prin IACRS în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)	59
Figura 16. Ponderea cazurilor de IACRS pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023	60
Figura 17. Dinamica multisezonieră a cazurilor de IACRS în rândul copiilor de până la 14 ani și al persoanelor mai mari de 15 ani în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)	61
Figura 18. Evoluția morbidității prin SARI în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)	61
Figura 19. Ponderea cazurilor de SARI pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023	62
Figura 20. Dinamica multisezonieră a cazurilor de SARI în rândul copiilor de până la 14 ani și al persoanelor mai mari de 15 ani în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)	63
Figura 21. Incidența medie a gripei, a IACRS și a SARI pe teritorii administrative în sezoanele 2014/2015-2022/2023	64
Figura 22. Sezonalitatea gripei, a IACRS și a SARI în sezoanele 2014/2015-2022/2023.....	66
Figura 23. Distribuția probelor investigate în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023 în funcție de diagnosticul prezumtiv și de sistemul de supraveghere epidemiologică.....	69
Figura 24. Distribuția lunară a probelor investigate și a celor pozitive la virusurile gripale în funcție de tip și de subtip în sezoanele 2014/2015-2022/2023	70
Figura 25. Distribuirea rezultatelor de laborator la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023	71
Figura 26. Distribuția probelor pozitive la virusurile gripale pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023	73
Figura 27. Distribuția probelor în funcție de diagnosticul prezumtiv și de rezultatele de laborator în sezoanele 2014/2015-2022/2023	73
Figura 28. Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale în funcție de tipul virusului gripal în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	77

Figura 29. Distribuția cazurilor de deces în funcție de săptămâna în care s-au produs în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	78
Figura 30. Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale pe grupe de vârstă în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	79
Figura 31. Structura mortalității în funcție de tipul patologiei preexistente și sarcină în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	80
Figura 32. Timpul necesar pentru completarea formularelor de raportare privind gripa, IACRS și SARI în punctele sentinela	93
Figura 33. Frecvența problemelor de rețea la raportarea datelor privind gripa, IACRS și SARI din punctele sentinela	94
Figura 34. Distribuția probelor în funcție de diagnosticul prezumtiv și rezultatele de laborator în sistemul de supraveghere de tip sentinela	95
Figura 35. Distribuția vârstei mediane în funcție de diagnosticul prezumtiv în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinela	95
Figura 36. Distribuția rezultatului pozitiv la gripă în funcție de vârsta pacienților în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinela	96
Figura 37. Distribuția diagnosticului prezumtiv în funcție de starea pacientului în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinela	97
Figura 38. Distribuția tratamentului antiviral în funcție de diagnosticul prezumtiv în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinela	98
Figura 39. Răspunsurile epidemiologilor din șase CSP la întrebarea: „Cât de bine credeți că este acceptat vaccinul antigripal de către fiecare grup de risc?”	103
Figura 40. Atitudinea față de vaccinarea antigripală a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire cu gripă.....	104

Lista tabelelor

Tabelul 1. Estimări ajustate ale eficacității vaccinului antigripal pentru sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023* [123]	36
Tabelul 2. Povara estimată a gripei în SUA, sezoanele gripale 2010/11-2021/22 [148]	40
Tabelul 3. Impactul estimat asupra sănătății publice și a economiei al vaccinării trivalente împotriva gripei sezoniere extrapolat în țările UE-27 [162]	42
Tabelul 4. Mărimea eșantionului planificat și realizat.....	46
Tabelul 5. Algoritmul calculării caracteristicilor definiției de caz pentru gripă	52
Tabelul 6. Numărul total de interviuri planificate și realizate la fiecare nivel administrativ	54
Tabelul 7. Numărul și incidența medie a cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație).....	65
Tabelul 8. Prevalența gripei pe genuri la populația din Republica Moldova	67
Tabelul 9. Prevalența IACRS pe genuri la populația din Republica Moldova	67
Tabelul 10. Prevalența SARI pe genuri la populația din Republica Moldova în sezoanele 2014/2015-2022/2023.....	68
Tabelul 11. Tulpinile dominante/codominante de virusuri gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023	72
Tabelul 12. Rezultatele investigațiilor de laborator ale probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv de gripă la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023.....	74
Tabelul 13. Rezultatele investigațiilor de laborator ale probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv de IACRS la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023.....	75
Tabelul 14. Rezultatele investigațiilor de laborator ale probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv de SARI la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023.....	76
Tabelul 15. Ponderea cazurilor de deces asociate infecției gripale în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023.....	77
Tabelul 16. Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale pe teritorii administrative în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023	78
Tabelul 17. Numărul total de solicitări la serviciul de asistență medicală urgentă în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă, inclusiv solicitări pentru gripă, IACRS și SARI, și costul lor.....	82
Tabelul 18. Numărul total de cazuri de gripă, de IACRS și de SARI și costul consultațiilor în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă.....	83
Tabelul 19. Costul cazurilor tratate de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă.....	83
Tabelul 20. Costul cazurilor spitalizate de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă.....	84
Tabelul 21. Numărul și costul concediilor medicale de scurtă durată (<10 zile) asociate infecțiilor respiratorii acordate de medicii din sistemul de supraveghere de tip sentinelă.....	84
Tabelul 22. Costul tratamentului gripei cu medicamente specifice în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă.....	84
Tabelul 23. Prejudiciul economic deplin al cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă	85
Tabelul 24. Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza gripei pe sezoane (în YLD).....	86
Tabelul 25. Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza IACRS pe sezoane (în YLD)	87

Tabelul 26. Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza SARI pe sezoane (în YLD)	87
Tabelul 27. Anii potențiali de viață pierduți din cauza mortalității premature asociate infecției gripale pe grupe de vârstă și în funcție de gen (în YLL)	88
Tabelul 28. Anii de viață ajustați la dizabilitate asociată gripei pe sezoane (în DALY).....	89
Tabelul 29. Frecvența simptomelor clinice la persoanele de la care s-au recoltat probe în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă.....	99
Tabelul 30. Caracteristicile utilizării definiției de caz pentru gripă.....	99

INTRODUCERE

Actualitatea temei. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI) reprezintă maladii infecțioase cu o prevalență semnificativă la nivel global, constituind în unele regiuni până la 95% din totalul bolilor infecțioase. Aceste infecții, cunoscute pentru rata ridicată de transmitere, infecțiozitate și nivelurile crescute de morbiditate și de mortalitate, influențează semnificativ sănătatea publică și exercită o presiune considerabilă asupra sistemului medical, ducând totodată la pierderi economice substanțiale [1,2].

La nivel global, epidemiile de gripă afectează anual aproximativ un miliard de oameni, din care de la trei până la cinci milioane dezvoltă forme severe, iar de la 290 000 până la 650 000 își pierd viața [3]. Anual, până la 20% din populație este infectată cu gripa sezonieră [4]. Un studiu realizat de Wang X. et al. în 2020 a evidențiat că infecțiile respiratorii asociate gripei la copiii sub cinci ani reprezintă la nivel global 7% din totalul cazurilor (10,1 milioane de cazuri), 5% din spitalizări (870 000 de spitalizări) și 4% din decese (15 300 de decese), majoritatea fiind înregistrate la copiii mici și în țările cu venituri mici și mijlocii [5].

În 2021, datele studiului efectuat de Lafond K. et al. au arătat că anual virusurile gripale sunt responsabile de peste cinci milioane de spitalizări la nivel mondial, inclusiv peste două milioane în Europa [6].

Persoanele cu statut socioeconomic scăzut suportă în mod disproporționat povara gripei, în contextul în care factorii sociali și limitările accesului la îngrijire medicală sunt agravați de epidemiile de gripă. Direcționarea eforturilor de sănătate publică poate ajuta la reducerea acestor inechități [7]. În țările cu venituri mici și mijlocii, spitalizările în unitățile de terapie intensivă din cauza gripei sunt de aproximativ șapte ori mai frecvente comparativ cu țările cu venituri mari, iar severitatea cazurilor crește odată cu înaintarea în vârstă și în prezența comorbidităților [8].

Gripa nu provoacă doar simptome respiratorii, ci poate duce și la complicații grave, cum ar fi pneumonia virală, susceptibilitatea crescută la infecții bacteriene și declinul funcțional. Se pot dezvolta și complicații cardiovasculare sau agrava bolile cronice preexistente, ceea ce contribuie la un risc crescut de spitalizare și de deces [9].

Răspândirea rapidă a gripei la nivel global se explică prin capacitatea virusurilor gripale de a suferi recombinări și mutații genetice, care le modifică proprietățile biologice. Aceste variații influențează evoluția epidemiilor, afectând rata de incidență, gravitatea cazurilor și distribuția acestora în diferite categorii de vârstă sau grupuri cu comorbidități.

Evoluția epidemică este determinată de caracteristicile virusului gripal, incluzând tipul, subtipul, tulpina dominantă sau codominantă, precum și natura modificărilor fenotipice

(hemaglutinina - HA, neuraminidaza - NA) și genotipice (poziția tulpinilor în arborele filogenetic, tipul mutațiilor, apartenența la grupuri genetice) [10].

Monitorizarea genotipică a virusurilor gripale joacă un rol esențial în detectarea rapidă a mutațiilor și a reasortanților genetici, asigurând o gestionare mai eficientă a epidemiilor și sprijinind dezvoltarea de vaccinuri adaptate și eficiente. Această supraveghere continuă permite o intervenție promptă în cazul apariției unor variante noi care ar putea afecta eficacitatea măsurilor de prevenire și de tratament [11,12]. Virusul gripal este responsabil de epidemii sezoniere marcate, care apar predominant în lunile de iarnă [13].

Rezistența la antivirale în cazul gripei reprezintă o provocare majoră pentru sănătatea publică și gestionarea clinică a pacienților. Virusurile gripale au dobândit rezistență la o parte semnificativă din medicamentele antivirale disponibile, ceea ce complică atât tratamentul individual, cât și controlul extinderii epidemiilor. În acest context, monitorizarea constantă a rezistenței virale și ajustarea strategiilor terapeutice sunt fundamentale pentru a răspunde eficient la această provocare dinamică. Autoritățile de sănătate publică supraveghează atent rezistența virusurilor gripale la tratamentele antivirale, iar informațiile sintetizate pe acest subiect în Europa sunt prezentate în *Rezumatul european de supraveghere a virusurilor respiratorii* (ERVISS) [14].

În 2019, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) a identificat gripa și tulpinile gripale cu potențial pandemic ca fiind unele dintre principalele amenințări pentru sănătatea globală [15]. Pentru a asigura un acces echitabil la diagnosticare, la vaccinuri și la antivirale în cazul unei pandemii, OMS a stabilit parteneriate strategice cu actori-cheie, concentrându-se în mod special pe sprijinirea țărilor în curs de dezvoltare. În prezent se cunosc aproximativ 200 de virusuri gripale distincte, clasificate în zece genuri antigenice, care pot provoca afecțiuni respiratorii acute, gripa rămânând cea mai periculoasă și imprevizibilă dintre ele [2].

Pentru a întări capacitățile naționale și a îmbunătăți pregătirea pentru viitoarele pandemii, OMS implementează *Strategia globală împotriva gripei (2019-2030)*, axată pe prevenirea și controlul eficient al gripei sezoniere. Această strategie urmărește două obiective principale: optimizarea supravegherii, monitorizării și utilizării datelor globale despre gripă, precum și promovarea cercetării și inovării în domeniul gripei.

Studiul realizat de Kiseleva I. et al. în 2022 evidențiază că IACRS, inclusiv cele cauzate de rinovirusuri și coronavirusuri sezoniere, se numără printre cele mai frecvente la nivel global. Deși, în general, sunt autolimitate și de severitate redusă, comportamentul lor poate varia semnificativ în condiții pandemice extreme. De exemplu, în timpul pandemiilor respiratorii, rinovirusurile și virusul respirator sincițial au continuat să circule activ, înlocuind aproape complet virusul gripal în anumite regiuni [16].

Prevalența ridicată a IACRS este rezultatul variabilității mari a agenților patogeni și a serotipurilor, precum și a transmiterii rapide, adesea pe cale aerogenă. Imunitatea dobândită este frecvent incompletă sau de scurtă durată, ceea ce duce la reinfectări frecvente. Multe infecții respiratorii au și un efect imunosupresor temporar, favorizând reinfecțiile sau infecțiile cu alți patogeni. Aceste mecanisme fac infecțiile respiratorii greu de controlat, necesitând măsuri constante de prevenire și de monitorizare [17].

OMS a stabilit criteriile pentru SARI cu scopul de a facilita monitorizarea spitalizărilor asociate gripei. Numeroase studii au adoptat definiția cazului de SARI ca reper pentru includerea pacienților în cercetările de supraveghere epidemiologică, contribuind astfel la o evaluare mai precisă a impactului gripei asupra sistemelor de sănătate [18].

Rezultatele unui studiu din 2023 realizat în Tunisia indică o creștere a cazurilor de SARI în perioada postpandemică cu tulpinile de gripă A și B identificate drept principale cauze, subliniind necesitatea unor strategii proactive de alocare a resurselor pentru prevenirea pandemiilor [19].

Într-un alt studiu observațional, care a inclus pacienți cu SARI din 23 de țări, s-au analizat ratele de mortalitate și factorii asociați, în funcție de regiune, niveluri de venit și alte variabile clinice. Mortalitatea generală a fost de 9,5%, din care 21,7% au fost copii, cu o rată a mortalității de 1% la copiii sub cinci ani. Cea mai ridicată mortalitate, 18,6%, s-a înregistrat la persoanele peste 60 de ani [20].

Referitor la costurile gripei, studiile recente au subliniat impactul economic semnificativ al acestei infecții. Un studiu din Turcia, desfășurat în 2019, a arătat că pacienții cu gripă au avut un cost mediu de spitalizare de 3 274 de dolari, comparativ cu 2 880 de dolari pentru cei neconfirmați. Vaccinarea antigripală a redus aceste costuri de 4,8 ori, spitalizarea pentru cei vaccinați fiind de 780 de dolari, față de 3 762 de dolari pentru cei nevaccinați. Costurile comunitare asociate gripei depășesc 22 de milioane de dolari pentru persoanele între 18 și 65 de ani, și 15 milioane de dolari pentru cei peste 65 de ani. Aceste date reflectă atât consecințele clinice grave, cât și impactul financiar al gripei, subliniind necesitatea unei supravegheri epidemiologice și virusologice riguroase, alături de măsuri eficiente de prevenire și control, inclusiv vaccinarea antigripală sezonieră [21].

Infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare generează costuri globale de aproximativ 25 miliarde de dolari, exercitând astfel un impact financiar major asupra sistemelor de sănătate [1,2]. Un studiu amplu, care a inclus date din 20 de țări, a raportat costuri medii de internare pentru adulții de peste 50 de ani de 17 804 de euro per episod, costurile pentru îngrijirea ambulatorie fiind de 129 de euro. Costurile au crescut semnificativ pentru pacienții cu comorbidități și vârstnici, cu diferențe de până la 8 296 de euro pentru cei trecuți de 85 de ani [22].

Un studiu realizat de Castillo-Rodríguez L. et al. în 2022 a evaluat costurile economice pentru pacienții cu SARI confirmați cu virus gripal. Costurile medicale directe per pacient au fost de 700 de dolari, majoritatea asociate cu testele de diagnostic (37%). Costurile totale, incluzând cele indirecte, au fost de 848 de dolari per pacient, fiind de trei ori mai mari la pacienții vârstnici [23].

Aceste rezultate subliniază povara economică semnificativă a infecțiilor respiratorii acute atât asupra pacienților, cât și asupra sistemelor de sănătate. Impactul financiar al acestor infecții demonstrează necesitatea unor măsuri eficiente de prevenire, de control și de răspuns, precum și a investițiilor pentru reducerea impactului economic la nivel global.

Vaccinarea sezonieră antigripală rămâne cea mai eficientă metodă de prevenire a gripei [24]. Deși de câteva decenii programele de vaccinare antigripală sunt bine implementate în țările cu venituri mari [25], utilizarea vaccinului antigripal rămâne scăzută în țările cu venituri mici și mijlocii, unde mortalitatea și spitalizările asociate gripei sunt considerabil mai ridicate [6,26,27]. În 2022, din cele 194 de state membre ale OMS, politici de vaccinare antigripală sezonieră aveau 128 (66%) [28].

Ratele scăzute de acoperire vaccinală în țările cu venituri mici și mijlocii sunt influențate de mai mulți factori [29], printre care se numără lipsa implicării guvernamentale, generată de o înțelegere insuficientă a impactului gripei și a costurilor asociate vaccinării, precum și concurența cu alte priorități în alocarea resurselor limitate pentru sănătate. În țările cu venituri mari, un statut socioeconomic mai ridicat este asociat cu rate mai mari de vaccinare antigripală, deși această corelație variază în funcție de indicatorii folosiți [30].

Conform estimărilor, aproximativ unul din cinci copii nevaccinați și unul din zece adulți nevaccinați se infectează anual cu gripa sezonieră [31].

Vaccinarea antigripală a demonstrat un impact semnificativ în reducerea incidenței gripei, în special în rândul grupurilor vulnerabile, prin scăderea cazurilor severe și a deceselor. Această reducere este confirmată de toate țările care au implementat programe de vaccinare [32].

Evaluarea continuă a eficacității programelor de imunizare antigripală este esențială pentru optimizarea strategiilor de vaccinare și îmbunătățirea practicilor privind vaccinarea antigripală, asigurând astfel o protecție eficientă și accesibilă împotriva gripei.

Supravegherea infecțiilor respiratorii virale rămâne o provocare atât la nivel global, regional, național, cât și teritorial. Ea este afectată de capacitățile inegale ale centrelor naționale de gripă, de resursele financiare insuficiente, de mecanismele de monitorizare ineficiente, de lipsa coordonării, precum și de implicarea variabilă a autorităților locale [33].

În acest context, OMS recomandă supravegherea gripei, a IACRS și a SARI prin monitorizarea răspândirii geografice, a intensității și a evoluției epidemiilor, a pragurilor

epidemice, precum și a prevalenței tulpinilor dominante sau codominante de virusuri gripale. Se acordă atenție și nivelului de rezistență la antivirale, precum și impactului asupra sistemului de sănătate. Aceste măsuri sunt esențiale pentru reducerea poverii morbidității și a mortalității asociate acestor infecții, și pentru îmbunătățirea strategiilor de prevenire, de supraveghere și de răspuns. Implementarea lor necesită proiecte de cercetare dedicate.

Scopul cercetării

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

Obiectivele cercetării:

1. Analiza aspectelor epidemiologice și virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI, și a impactului lor la nivel global.
2. Evaluarea particularităților epidemiologice asociate gripei, infecțiilor respiratorii virale acute și severe în Republica Moldova.
3. Examinarea caracteristicilor virusologice ale infecțiilor respiratorii virale în raport cu tulpinile dominante/codominante ale virusurilor gripale de tip A și B.
4. Cuantificarea poverii morbidității prin gripă, IACRS și SARI asupra sănătății publice.
5. Perfecționarea măsurilor de prevenire, de supraveghere și de răspuns la infecțiile respiratorii virale pentru diminuarea impactului lor socioeconomic.

Ipoteza cercetării

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

Metodologia generală a cercetării

Proiectul de cercetare s-a desfășurat pe perioada sezoanelor gripale 2014/2015-2022/2023, incluzând șase etape, și a fost realizat în cadrul secției Supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute (SEGIRVA) și a Laboratorului virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP), în colaborare cu direcțiile Centrelor de Sănătate Publică.

Datele au fost colectate prin sistemului național de supraveghere de rutină și de tip sentinelă pentru gripă, IACRS și SARI aprobat de către Biroul de țară al OMS, conform standardelor stabilite de Programul Global de Supraveghere a Gripei al OMS, care oferă directive globale pentru monitorizarea acestor infecții.

Pentru a caracteriza particularitățile epidemiologice și virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI a fost realizat un studiu observațional descriptiv transversal pentru sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023. Un sezon gripal începe în săptămâna 40 a anului și se încheie în săptămâna 20 a anului următor.

Caracteristicile fenotipice și genotipice ale virusurilor gripale de tip A și B, și evaluarea rezistenței acestor tulpini la antiviralele Oseltamivir și Zanamivir au fost determinate în colaborare cu Institutul Francis Crick din Londra – laboratorul de referință al OMS.

Sistemul de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a fost evaluat prin utilizarea a două metodologii complementare: un studiu transversal și un studiu observațional. Studiul transversal a inclus chestionarea personalului medical nemijlocit implicat în acumularea datelor despre infecțiile respiratorii din punctele sentinelă, având ca scop colectarea datelor referitoare la funcționalitatea sistemului, percepția asupra accesibilității și sustenabilității acestuia. Studiul observațional descriptiv a fost bazat pe analiza datelor multianuale încărcate de către autor în Portalul European de Supraveghere a Bolilor Infecțioase (EpiPulse).

Pentru evaluarea vaccinării antigripale în Republica Moldova, prin utilizarea instrumentului OMS de evaluare post-introducere a vaccinului împotriva gripei (iPIE), s-a efectuat un studiu transversal cu metodologie mixtă, cu suportul *The Task Force for Global Health* (TFGH), al experților TFGH și al Centrului pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (CDC).

În vederea cuantificării impactului infecțiilor respiratorii virale asupra sănătății publice a fost realizat un studiu de evaluare a costurilor și a poverii asociate morbidității prin gripă, IACRS și SARI.

Prelucrarea statistică a datelor a fost realizată cu programul Epi Info, un software fiabil pentru cercetările epidemiologice, precum și cu Python pentru analize statistice suplimentare.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

Cercetarea este originală și oferă o evaluare detaliată a specificului epidemiologic și virusologic al gripei, al IACRS și al SARI prin analiza diversității genotipice și fenotipice a tulpinilor gripale.

În cadrul cercetării a fost demonstrată sensibilitatea la preparate antivirale a tulpinilor gripale circulante, validând astfel protocoalele de tratament, iar studiile filogenetice au contribuit la selecția tulpinilor pentru coctailul vaccinului antigripal sezonier, conform recomandărilor OMS.

Calcularea indicatorului DALY a permis o abordare cuprinzătoare a impactului infecțiilor respiratorii virale, combinând perspectivele epidemiologice cu cele economice. Această metodologie furnizează date esențiale pentru optimizarea politicilor de sănătate publică, creând o bază solidă pentru luarea de decizii informate cu privire la controlul și la prevenirea infecțiilor respiratorii.

În premieră, s-a realizat evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE), care a identificat atât punctele forte, cât și lacunele în implementarea vaccinării antigripale.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată

În cadrul acestei cercetări a fost identificat specificul epidemiologic și virusologic al gripei, al IACRS și al SARI, cu evaluarea diversității genotipice și fenotipice a tulpinilor gripale, a fost demonstrată influența acestor asupra ratei morbidității și mortalității în diferite grupe de vârstă.

Studiul a demonstrat eficiența vaccinării antigripale prin evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE), identificând lacune în implementarea acesteia.

Identificarea vulnerabilității în prevenirea, supravegherea și controlul infecțiilor gripale, IACRS și SARI, inclusiv în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă și a vaccinării antigripale, a permis conturarea direcției clare pentru îmbunătățirea strategiilor de prevenire, de supraveghere și de răspuns. Astfel, a fost creată o bază solidă pentru optimizarea măsurilor de sănătate publică, contribuind la reducerea morbidității și a mortalității asociate acestor infecții.

Implementarea practică a rezultatelor

Datele obținute în cadrul proiectului de cercetare au stat la baza propunerilor pentru actualizarea Planului-cadru intersectorial gradual destinat combaterii efectelor pandemiei cu virusul gripal nou A(H1N1) în Republica Moldova, inclusiv a definițiilor de caz suspect, caz probabil și caz confirmat; la actualizarea Dispoziției MS 498-d/2014 cu privire la supravegherea epidemiologică a gripei, a IACRS și a SARI, și prezentarea informației săptămânale privind morbiditatea asociată acestor infecții de către CSP teritoriale, monitorizarea virusologică având ca scop perfecționarea sistemului de supraveghere a gripei și a infecțiilor acute ale căilor respiratorii cu elaborarea și implementarea a șase acte normative (anexele 1-6).

A fost actualizat, în echipă, Protocolul clinic național „Gripa la adulți”(PCN-370, 2020).

Anual au fost organizate ateliere de lucru pentru pregătirea sezonului de supraveghere a gripei, a IACRS și a SARI, precum și un atelier axat pe măsurile de prevenire a acestor și pe promovarea vaccinării antigripale, aprobat prin zece acte legislative (anexele 7-16).

Evaluarea post-introducere a vaccinului împotriva gripei sezoniere s-a efectuat conform datelor studiului iPIE (Dispoziția MS nr.616-d din 29.11.2023 - anexa 17).

Dezvoltarea platformei online „Informații privind Gripa, IACRS, SARI” (disponibilă la <https://gripamd.wordpress.com/>), oferă populației informații actualizate și verificate despre gripă și infecțiile respiratorii.

Aprobarea rezultatelor

Metodologia de cercetare și designul studiului au fost evaluate și aprobate la ședința Comitetului de etică a cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu”, proces-verbal nr. 109 din 23.06.2017, iar metodologia de cercetare și designul studiului de evaluare post-introducere a

vaccinului antigripal (iPIE) – la ședința Comitetului Național de Expertiză Etică a Studiului Clinic pe lângă Ministerul Sănătății, proces-verbal nr. 1565 din 27.09.2023.

Studiul a fost realizat în cadrul secției Supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute (SEGIRVA) și a Laboratorului virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, în colaborare cu Direcțiile Centrelor de Sănătate Publică.

Participări cu prezentări la conferințe științifice naționale și internaționale: Zilele Universității de Medicină și Farmacie din Craiova, ediția a XLVI-a, 3-4 iunie 2016; Conferința Științifică Internațională pe Biotehnologie Microbiană, ediția a III-a, Chișinău, 12-13 octombrie 2016; Conferința Anuală Științifică MediPIET, Bruxelles, Belgia, 27 noiembrie - 1 decembrie 2017; și Conferința științifico-practică națională „Fiecare doză de vaccin contează”, Chișinău, 28 aprilie 2023.

Teza a fost discutată și aprobată la ședința Consiliului științific (proces-verbal nr. 6 din 17.09.2024), la ședința comună a conducătorului de doctorat, Comisiei de îndrumare și a unității primare de cercetare (proces-verbal din 28.10.2024) și la ședința Seminarului științific de profil 331.01. Epidemiologie, 331.02. Igienă, 333.01. Igiena muncii (proces-verbal din 22.11.2024). Teza a fost recomandată pentru susținerea publică prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 23.12.2024 (nr. 51).

Prezentarea rezultatelor cercetării

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

Volumul și structura tezei

Materialele tezei sunt prezentate în limba română pe 118 pagini, structurate conform Ghidului de redactare a tezei de doctorat și a rezumatului, aprobat de Senatul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” prin decizia nr.6/2 din 21.09.2017.

Teza include următoarele secțiuni: *foaie de titlu, foaie privind dreptul de autor, cuprins, lista tabelor și a figurilor, introducere, cinci capitole, discuții, concluzii generale, recomandări*, 200 de referințe bibliografice, 40 de anexe. Materialul iconografic cuprinde 30 de tabele și 40 de figuri.

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

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

1.1 Caracteristica fenotipică și genotipică a virusurilor gripale la nivel global

Agentul patogen. Virusurile gripale sunt agenți patogeni cu material genetic de tip acid ribonucleic (ARN) care aparțin familiei *Orthomyxoviridae* și au o răspândire globală. În funcție de variațiile lor antigenice sunt grupate în trei tipuri principale, denumite A, B și C. Deși există dovezi ale unui al patrulea tip, denumit tip D, acesta nu pare să aibă impact asupra populației umane [34,3].

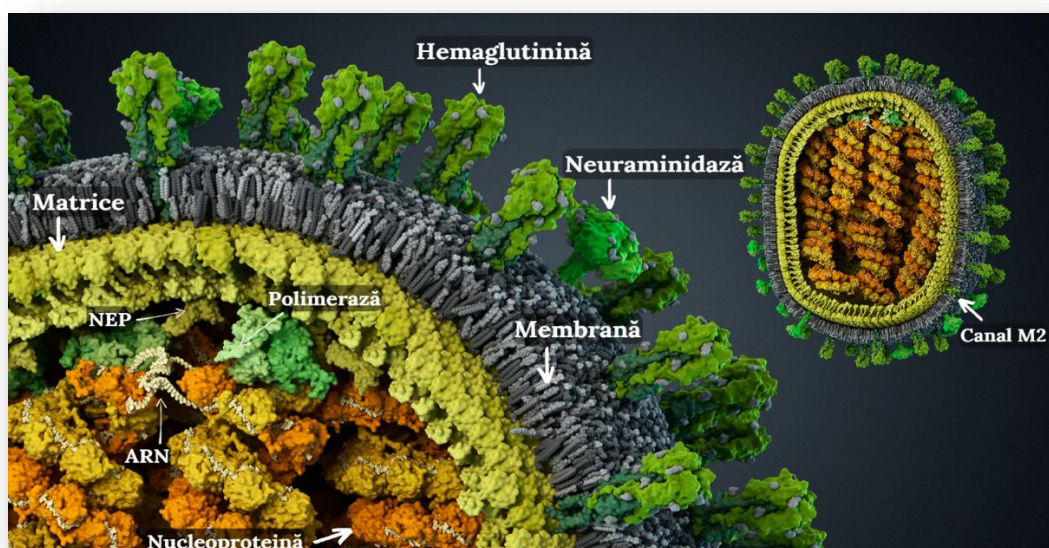


Figura 1. Structura virusului gripal [35]

Virusul gripal este compus din trei proteine majore de înveliș – hemaglutinină (HA), neuraminidază (NA) și canalul ionic M2 – localizate pe membrana virală (figura 1). Sub membrană se află un strat de matrice format din proteina M1. Genomul virusului este alcătuit din opt segmente de ARN, șase dintre care codează câte o singură proteină (P1, P2, P3, HA, NA și nucleoproteina NP), în timp ce altele două segmente codează câte două proteine fiecare: M1-M2 și NS1-NS2 [10,36,37,38,39]. Sinteza ARN-ului viral are loc în nucleul celulei gazdă, iar a proteinelor virale – în citoplasma acesteia. După asamblarea proteinelor și a ARN-ului în noi particule virale, acestea sunt transportate către membrana celulară pentru a fi eliberate din celula gazdă (figura 2).

Glicoproteinele de suprafață ale virusului gripal de tip A joacă un rol esențial în procesul de infectare a celulei gazdă. Cu ajutorul lor, virusul se atașează inițial de receptorii specifici ai celulei gazdă (1), declanșând endocitoza (2), un proces prin care virusul este internalizat într-o veziculă numită endozom. În mediul acid din endozom are loc fuziunea virusului cu membrana celulei

gazdă (3), ceea ce permite eliberarea segmentelor genomice și a polimerazei virale în citosolul celulei gazdă [2].

Genomul viral pătrunde în nucleul celulei gazdă unde polimeraza virală transcrie segmentele de ARN negativ (-) în șabloane de ARN pozitiv (+) utilizate pentru a produce copii ale genomului viral. În același timp, segmentele de ARN sunt transcrise în ARN mesager, care asigură sinteza proteinelor virale (5) în citoplasmă. Glicoproteinele virale sunt procesate în aparatul Golgi și transportate la membrana celulară [2]. Virusurile noi sunt asamblate și eliberate din celula gazdă prin înmugurire (7), captând o parte din membrana celulară, care formează învelișul viral.

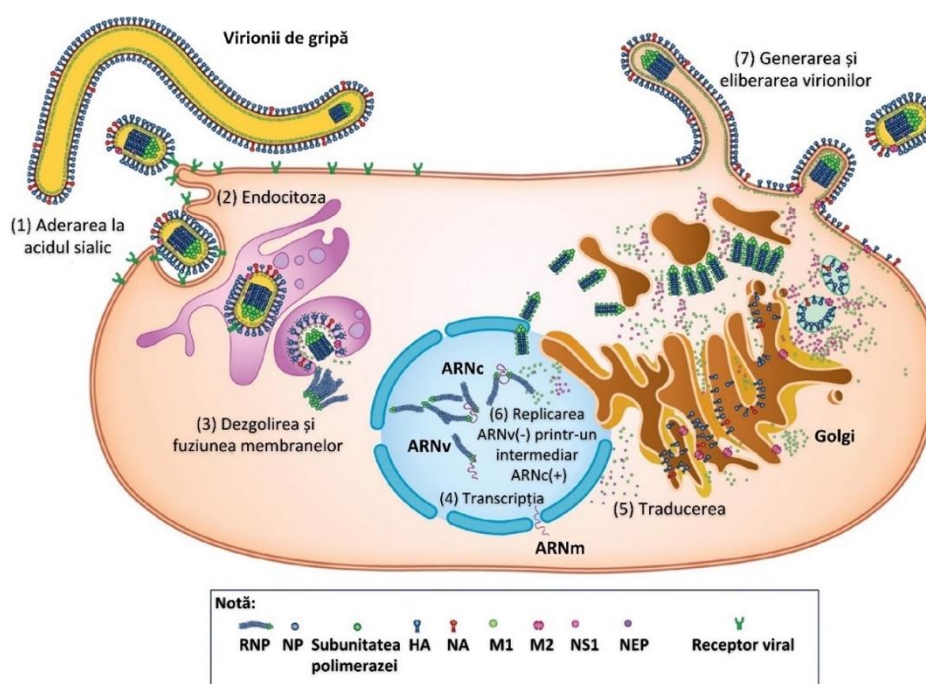


Figura 2. Ciclul de replicare și patogeneza virusurilor gripale [40]

Virusul gripal a fost descoperit inițial la porci, în 1931, de către patologul și virusologul american Richard Shope [41,42]. La oameni, acest virus a fost identificat doi ani mai târziu de cercetătorii englezi Wilson Smith, Cristofer Andrews și Patrick Laidlow [2,42].

Virusurile gripale de tip A sunt clasificate în subtipuri pe baza hemaglutininei (HA) și a neuraminidazei (NA), doi factori principali de virulență descoperiți în anii 1940 de George Hirst și Alfred Gottschalk [42,43]. Anticorpilor împotriva acestor proteine sunt esențiali pentru imunitate [3,44,40].

Păsările acvatice sălbatice, precum gâștele și rațele migratoare, sunt considerate rezervorul natural al virusului gripal de tip A, găzduind diverse tulpini virale fără a prezenta simptome [45,46]. Aceste păsări contribuie la răspândirea virusului pe distanțe mari și la transmiterea între specii, inclusiv către oameni [24].

Virusurile gripale de tip A pot infecta atât păsările, cât și mamiferele, iar salturile între specii prezintă un risc pentru sănătatea publică, putând declanșa noi focare de gripă și pandemii [47,48].

Gripa de tip A are un caracter sezonier, o creștere a infecțiilor înregistrându-se în timpul sezonului rece, când temperaturile scăzute și umiditatea redusă favorizează supraviețuirea și răspândirea virusului, ducând la variații semnificative ale morbidității și ale mortalității. Grupurile de risc la complicații severe în caz de gripă de tip A sunt copiii mici, persoanele în vârstă și cele cu comorbidități [49,50].

Unele tulpini ale virusului gripal de tip A se transmit eficient între oameni, accelerând răspândirea focarelor. Transmiterea virusului are loc prin picături respiratorii, iar persoanele infectate pot fi contagioase înainte de apariția simptomelor și pe parcursul bolii [51].

Pandemiile de gripă au avut un impact major asupra populației globale. Acestea sunt cauzate de apariția unor tulpini noi de virus gripal de tip A la care populația nu are imunitate [52,40,45].

Pandemia de gripă spaniolă (1918-1919) [53] a fost una dintre cele mai devastatoare pandemii de gripă din istorie, care a răpus milioane de oameni în întreaga lume. Virusul gripal H1N1, cauza acestei pandemii, a afectat în special adulții tineri de 20-40 de ani.

Un impact global au avut și pandemia de gripă asiatică (1957-1958), cauzată de virusul gripal H2N2 [54] și cea de gripă Hong Kong (1968-1969), generată de virusul gripal H3N2.

Pandemia de gripă porcină (2009-2010), cunoscută și ca gripa A(H1N1)pdm09, a fost prima pandemie de gripă declarată de OMS în secolul al XXI-lea. Provoacă de virusul gripal H1N1 de origine porcină (figura 3), aceasta a avut un impact global, afectând sute de milioane de persoane [53].

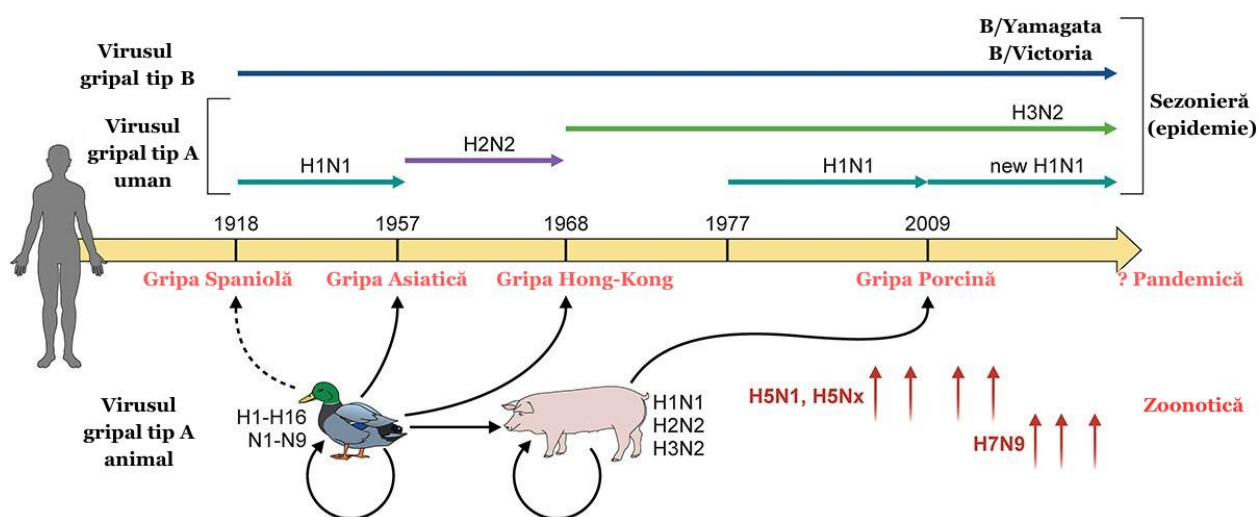


Figura 3. Evoluția virusului gripal [10]

Impactul major exercitat de pandemiile de gripă asupra sănătății publice și a economiei globale au atras atenția la necesitatea monitorizării continue și a pregătirii adecvate pentru a

combate bolile infecțioase la nivel mondial. Un interes deosebit prezintă identificarea mecanismelor genomice care influențează adaptabilitatea și virulența virusului gripal de tip A în diverse gazde. Înțelegerea acestor trăsături epidemiologice este esențială pentru implementarea eficientă a măsurilor de prevenire, de control și de gestionare a infecțiilor cu acest virus la nivel global [11,12].

Virusul gripal de tip A(H1N1). În martie-aprilie 2009, un nou virus gripal A(H1N1) de origine porcină a apărut în Mexic și în Statele Unite, răspândindu-se rapid în 30 de țări, determinând OMS să ridice alerta de pandemie la nivelul cinci din șase. Acest virus a declanșat prima pandemie de gripă din secolul al XXI-lea.

Analizele genetice sugerează că reasortarea virusului a avut loc cu ani înainte de apariția la om, indicând o origine naturală [11]. În 2023, toate virusurile A(H1N1)pdm09 au fost încadrate în clada 6B.1A, caracterizată prin mai multe mutații ale aminoacizilor HA, inclusiv S74R, S84N și S162N, care introduc un potențial situs de glicozilare [55].

Virusul gripal de tip A(H3N2) a fost responsabil pentru pandemia de gripă din Hong Kong din 1968. Acest virus s-a răspândit rapid prin rețelele de călătorii aeriene globale, ceea ce a servit ca imbold pentru investigarea rolului călătoriilor aeriene în propagarea virusurilor. Însă puțini cercetători au validat aceste modele cu date empirice despre mișcarea umană a virusului [11].

În sezoanele gripale recente, virusurile A(H3N2) au suferit mai multe modificări genetice, fiind încadrate în clade distincte. Începând cu sezonul gripal 2014/2015, clada 3C.2a a fost dominantă, iar din 2019 virusurile din grupul 3C.2a1b au predominat în majoritatea regiunilor OMS, cu excepția Europei, unde au coexistat virusurile din clada 3C.3a [55].

Virusurile gripale de tip B sunt, în general, asociate cu o severitate mai redusă a bolii și un risc mai mic de complicații, comparativ cu virusurile de tip A, și nu prezintă subtipururi, fiind grupate în două linii antigenice distincte: Victoria și Yamagata. Gripa sezonieră cauzată de aceste linii poate varia de la manifestări asimptomatice la forme severe, în funcție de gazdă și de caracteristicile virusului. În medie, mortalitatea cauzată de tipurile A și B ale virusului gripal este comparabilă (16% și 10%, respectiv) [11].

Infecțiile severe cauzate de virusul gripal de tip B sunt adesea subevaluate și rareori raportate, ceea ce face dificilă cuantificarea reală a impactului acestui tip de virus [11]. Spre deosebire de virusul gripal de tip A, care are o gamă largă de gazde animale, virusul gripal B circulă aproape exclusiv în comunitățile umane, afectând în mod special epidemiologia gripei. În fiecare an, până la o treime din cazurile de gripă sezonieră pot fi atribuite virusului gripal de tip B.

Circulația virusului gripal de tip B alături de tulpinile virusului gripal de tip A este influențată de factori regionali și sezonieri, și face dificilă previzionarea și gestionarea eficientă a epidemiilor de gripă [56]. Variabilitatea genetică mai limitată a virusului gripal de tip B poate oferi o anumită

protecție încrucișată după expunerea la o anumită tulpină. Monitorizarea continuă a evoluției virusului gripal de tip B este esențială pentru a adapta vaccinurile și a îmbunătăți măsurile de control.

Virusul gripal de tip B linia Victoria. Conform rapoartelor *Caracterizarea virusului gripal - Rezumat Europa*, publicate de OMS și de Centrul European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC), toate virusurile din linia B/Victoria care au circulat în 2023 au fost încadrate în clada genetică V1A, reprezentată de B/Brisbane/60/2008, un virus vaccinal anterior. Aceste virusuri au suferit mutații suplimentare, precum substituțiile de aminoacizi HA1 I117V și N129D (exemplu, B/Ireland/3154/2016). Virusurile, care păstrează proteina HA intactă, au rămas antigenic similare cu B/Brisbane/60/2008. Concomitent au apărut trei noi grupuri genetice, caracterizate de deleții la nivelul genei HA, care au înlocuit virusurile cu HA complet [55].

Virusul gripal de tip B linia Yamagata. Conform rapoartelor *Caracterizarea virusului gripal - Rezumat Europa*, publicate de OMS și de ECDC, nu au fost detectate virusuri din linia B/Yamagata după martie 2020, iar până la 28 februarie 2023 nici o secvență din această linie nu a fost încărcată în baza de date *Inițiativa globală privind partajarea tuturor datelor despre gripă* (GISAID). Toate secvențele anterioare s-au încadrat în clada genetică Y3, reprezentată de virusurile B/Wisconsin/1/2010 și B/Phuket/3073/2013, cu mutații precum L172Q și M251V în proteina HA1 [55,57]. Anterior se observa o cocirculație frecventă a liniilor B/Victoria și B/Yamagata în timpul sezoanelor gripale, dar impactul acesteia asupra populației adulte rămânea insuficient explorat, iar povara clinică asociată gripei B nu era pe deplin elucidată [58].

Conform recomandărilor OMS, este esențial ca toate Centrele Naționale de Gripă, sub umbrela GISRS, să coordoneze eforturi concentrate în vederea identificării virusurilor provenind din linia B/Yamagata. Scopul acestei acțiuni este de a realiza o analiză detaliată a acestor virusuri, în special pentru a detecta eventualele variante care ar putea fi mai puțin susceptibile la vaccinul gripal viu atenuat. Acest tip de caracterizare este important pentru ajustarea corespunzătoare a vaccinurilor și asigurarea eficienței lor împotriva tulpinilor circulante [55].

Variabilitatea antigenică a virusurilor gripale. Virusurile gripale au un genom extrem de dinamic (figura 4), suferind frecvent mutații într-un proces numit *antigenic drift* (deriva antigenică. *Definiție: schimbare graduală în genele care codifică proteinele de suprafață ale virusului* [59]. *Frecvență: are loc regulat, în mod obișnuit la fiecare câțiva ani. Efecte: duce la apariția de tulpini noi ale virusului gripal de tip A, care pot evita parțial imunitatea anterioară dobândită în urma expunerilor anterioare sau a vaccinărilor*). Acest proces determină modificări progresive ale virusurilor gripale umane sezoniere [60]. Reasortarea celor opt segmente genetice distincte de ARN din genomurile virusurilor gripale de tip A și de tip B duce la o diversitate antigenică semnificativă, cu o accentuare deosebită a subtipului HA al virusurilor gripale de tip A [10].

Pandemiile sunt generate exclusiv de virusurile gripale de tip A, deoarece structura lor suferă modificări genetice semnificative (figura 4) numite *antigenic shift* (schimbare antigenică). *Definiție: schimbare rapidă și semnificativă în genele care codifică proteinele de suprafață ale virusului. Frecvență: are loc rar, dar poate duce la apariția unor tulpini noi pentru care nu există imunitate preexistentă. Efecte: pot apărea pandemii, deoarece oamenii nu au imunitate la noile tulpini. Antigenic shift poate rezulta din recombinații genetice între virusuri gripale de tip A care infectează diferite specii de gazde).*

Reasortarea genetică între virusurile gripale provenite de la specii diferite poate introduce noi subtipuri de HA și de NA în populația umană. Deși aceste schimbări majore sunt rare, apariția și răspândirea lor în rândul oamenilor pot cauza pandemii, întrucât majoritatea au imunitate scăzută sau inexistentă față de ele [61].

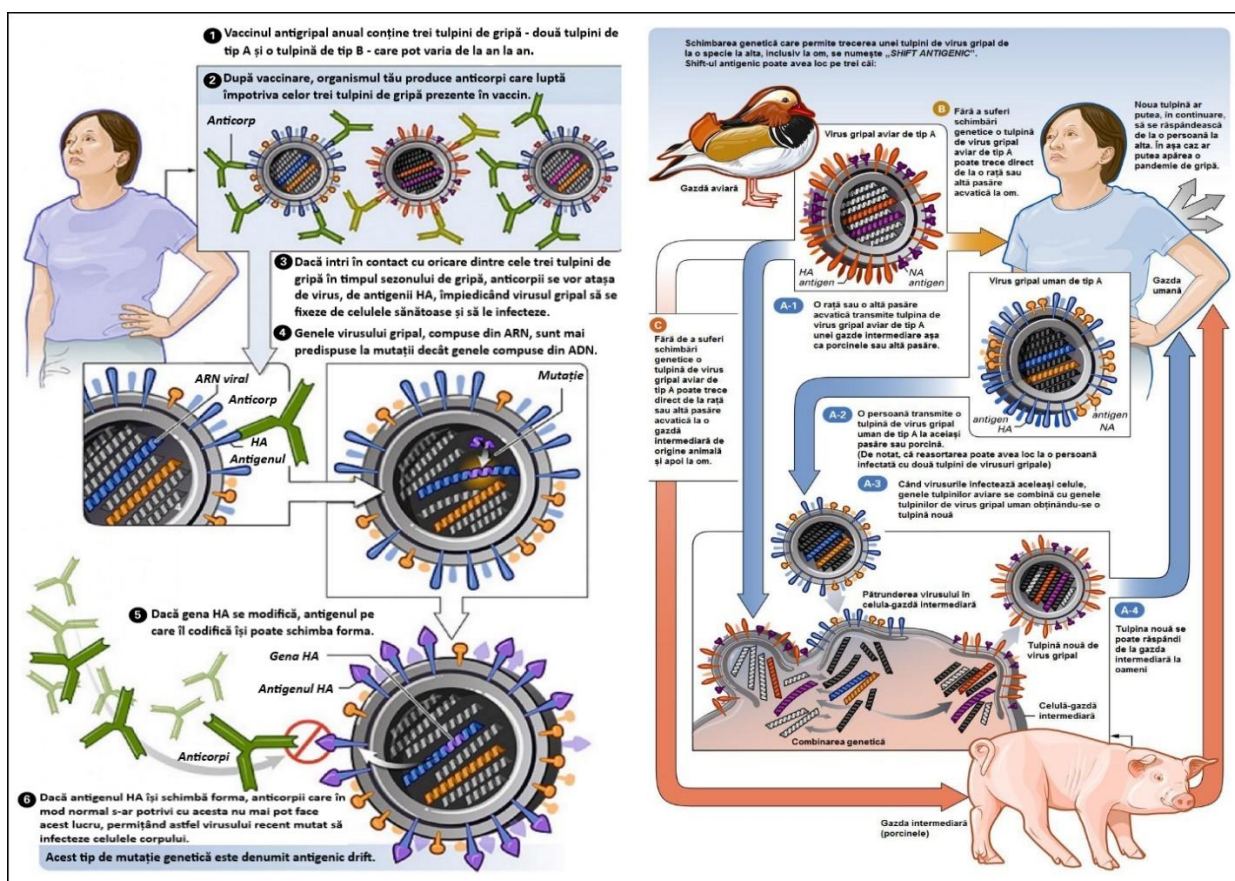


Figura 4. Schimbarea și derivarea antigenică a virusului gripal [62]

Diversitatea evolutivă a tulpinilor gripale cocirculante poate afecta imunitatea populației și eficacitatea vaccinurilor antigripale [63]. Prezența simultană a virusurilor gripale de tip A și B în același sezon gripal subliniază necesitatea unei supravegheri riguroase și a revizuirii constante a vaccinurilor, pentru a asigura o protecție eficientă împotriva tulpinilor predominante [64].

Caracteristicile epidemiologice ale gripei sezoniere

Perioada de incubație pentru gripa sezonieră este de aproximativ două zile, dar poate varia între una și patru zile [3].

Perioada de contagiozitate începe cu ultimele una-două zile ale perioadei de incubație și durează trei-cinci zile [65].

Transmiterea. Gripa se transmite în principal prin particule mici eliberate în aer atunci când persoanele infectate tușesc sau strănută, dar și prin contact direct cu aceste particule sau indirect, prin suprafețele contaminate. Neacoperirea gurii și a nasului în timpul tusei sau a strănutului crește riscul de transmitere, în special pentru persoanele aflate la aproximativ un metru distanță. Există cercetări care sugerează că aerosolii (particule fine suspendate în aer) pot contribui la răspândirea virusului gripal în anumite condiții [66].

În cele mai multe cazuri, virusul este detectabil în secrețiile nazale și faringiene între o zi înainte de apariția simptomelor și de la cinci până la șapte zile după debut. La copiii mici, la vârstnici și la persoanele cu imunitate compromisă, virusul poate fi eliminat o perioadă mai lungă. Totuși, rolul persoanelor asimptomatice în transmiterea bolii rămâne neclar [4].

Receptivitatea față de gripă este universală. Infectarea și îmbolnăvirea se produce mai întâi la adulți, apoi la copii. De obicei, copiii mici sunt infectați de la adulți, iar nou-născuții sunt mai puțin susceptibili la gripă în primele luni de viață datorită anticorpilor transmiși de la mamă. În lipsa acestor anticorpi, nou-născuții devin vulnerabili la infecția cu gripă [67,68].

Gripa este moderat contagioasă, iar o persoană infectată poate transmite virusul în medie la cel puțin două persoane fără imunitate. Întrucât imunitatea naturală și eficacitatea vaccinurilor scad în timp, susceptibilitatea la gripă a unei părți semnificative a populației crește în fiecare sezon gripal [69].

Tratamentul și profilaxia specifică a gripei. Conform ECDC, patru antivirale aprobate de Agenția Europeană pentru Medicamente (EMA) sunt disponibile în statele membre ale Uniunii Europene pentru tratamentul gripei: Oseltamivir, Zanamivir, Peramivir și Baloxavir. Pentru a obține beneficii maxime, tratamentul antiviral ar trebui administrat în primele 48 de ore de la debutul simptomelor, cu scopul de a reduce febra și alte simptome asemănătoare gripei. Aceste antivirale pot, de asemenea, reduce riscul complicațiilor, cum ar fi otita la copii și infecțiile respiratorii la adulți, care ar necesita tratament cu antibiotice sau spitalizare. În cazurile severe de gripă A(H1N1)pdm09, pacienții care au început tratamentul antiviral în primele cinci zile de la apariția simptomelor au avut o rată de supraviețuire îmbunătățită [70,71,4].

Vaccinarea antigripală rămâne una dintre cele mai eficiente metode de prevenire a infecțiilor gripale și de reducere a severității bolii, și a riscului de deces [24], antiviralele fiind utile atunci când vaccinul nu oferă protecția dorită sau nu este accesibil [3,44,4].

Rezistența la antivirale. De-a lungul timpului, rezistența virusurilor gripale la antivirale a evoluat semnificativ. Primele antivirale, precum Amantadina și Rimantadina care inhibă proteina M2 a virusului gripal de tip A, nu mai sunt recomandate, deoarece peste 99% dintre tulpinile de tip A care circulă din 2009, au dezvoltat rezistență la acești compuși [72,4]. În ceea ce privește inhibitorii de NA, rezistența a fost rară până în sezonul gripal 2007/2008, când s-au observat tulpini de virus A(H1N1) rezistente la Oseltamivir. Totuși, în timpul pandemiei din 2009-2010, tulpina A(H1N1)pdm09 a devenit dominantă, iar rezistența la Oseltamivir a rămas redusă în Europa. Mutația H275Y din proteina NA, responsabilă de rezistența la Oseltamivir și la Peramivir, a fost identificată doar la un număr mic de virusuri gripale [73,4,74].

Autoritățile de sănătate publică monitorizează cu atenție rezistența virusurilor gripale la tratamentele antivirale. Informații sintetizate privind acest aspect în Europa sunt prezentate în *Rezumatul european de supraveghere a virusurilor respiratorii (ERVISS)* [14].

Conform rapoartelor OMS și ECDC, până în săptămâna 08/2023, 2 690 de virusuri au fost evaluate pentru susceptibilitatea la inhibitorii de NA. Genotipic, două virusuri (H1)pdm09 s-au dovedit a fi purtătoare ale markerului NA H275Y, ceea ce indică o inhibiție foarte redusă către inhibitorii de NA Oseltamivir și Peramivir, iar fenotipic nu au fost identificate virusuri cu inhibiție redusă [55,75]. Această monitorizare, combinată cu metode avansate de predicție a circulației virusurilor gripale, permite o precizie de la 0,75 până la 0,89 AUC (*Area Under the Curve*) în prognozarea tulpinilor dominante pentru sezoanele gripale viitoare [76].

1.2 Tendințele epidemiologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI la nivel european și global

Tendințele epidemiologice ale gripei. Gripa este cunoscută încă de pe vremea lui Hippocrate, iar prima pandemie de gripă înregistrată datează din 1889-1892. Descrieri epidemiologice și clinice ale gripei au realizat Hirsch, în 1173, Seneca, în 1387, și Pasqueur, în 1403. Pe parcursul istoriei au fost descrise peste 30 de pandemii, majoritatea pornind de pe continentul asiatic, însă o descriere mai veridică se referă la ultimele șapte pandemii determinate de gripa de tip A [45]. Celebra pandemie de „gripă spaniolă” (1918-1919), care a dus la decesul a 5% din populația lumii, a fost urmată de patru pandemii, inclusiv de cea din 2009 [77].

Procesul epidemic al gripei se manifestă prin epidemii anuale, în urma variațiilor antigenice minore, și prin pandemii la un interval de 10-40 de ani, în urma variațiilor antigenice majore și a apariției unei noi variante de virus gripal, care anterior nu a circulat în populația umană [78,68].

Sezonalitatea gripei se referă la perioadele din an în care incidența infecțiilor gripale crește semnificativ, influențată de condițiile climatice și de comportamentul uman. În Europa și în alte regiuni ale emisferei nordice, gripa sezonieră se manifestă de obicei sub formă de epidemii anuale regulate în perioada de iarnă, între noiembrie și aprilie [79]. Aceste epidemii afectează majoritatea

țării timp de una-două luni, având în Europa o durată totală de aproximativ patru luni [14]. Infecțiile sporadice pot apărea în afara sezonului gripal, deși incidența lor este foarte scăzută pe timpul verii [4].

Sezonalitatea poate varia de la an la an, fiind influențată de factori precum temperaturile scăzute, umiditatea redusă, aglomerarea în spații închise și modificările antigenice ale virusurilor gripale. *Drift*-urile antigenice (mutații minore) și *shift*-urile antigenice (mutații majore) ale virusului pot genera tulpini noi și favoriza izbucnirea epidemiilor sezoniere, deoarece imunitatea gazdelor nu este pe deplin eficientă împotriva acestor noi variante. Acești factori evidențiază necesitatea supravegherii constante și actualizării vaccinurilor pentru a asigura protecție adecvată în fiecare sezon gripal [2].

Grupurile cu risc sporit de îmbolnăvire în cazul gripei includ categorii de persoane mai susceptibile la complicații grave în urma unei infecții cu virus gripal precum: persoanele în vârstă cu afecțiuni preexistente, copiii [80], în special cei cu vârsta sub cinci ani, femeile însărcinate, persoanele cu boli cronice (pulmonare, cardiace, diabet zaharat, persoanele care urmează tratamente imunosupresoare sau suferă de afecțiuni ale sistemului imunitar), persoanele care locuiesc în centre de îngrijire pentru bătrâni sau în alte instituții similare. Contagiozitatea ridicată este rezultatul lipsei imunității față de noua tulpină virală și a susceptibilității crescute în rândul populației [52].

Imunitatea împotriva gripei poate fi dobândită fie prin expunere naturală la virus, fie prin vaccinare. Ambele forme de imunitate generează anticorpi care luptă împotriva tulpinilor virale, însă mutațiile virusului pot diminua protecția oferită de imunitatea preexistentă [68,2].

Pandemiile au un impact inevitabil și profund asupra factorilor politici și economici, afectând toate sectoarele esențiale pentru funcționarea societății. Această presiune poate fi comparată cu cea a unui conflict militar, unde resursele națiunii sunt grav afectate. Exemplele istorice ilustrează acest impact: gripa spaniolă a redus producția economică globală cu 4,8%, echivalentul a peste trei trilioane de dolari. Pandemia a fost marcată de o rată ridicată a mortalității, cu peste 50 de milioane de decese la nivel mondial [81]. În cazul gripei A(H1N1)pdm09, închiderea școlilor din SUA timp de două săptămâni a generat pierderi economice între 5,2 și 23,6 miliarde de dolari, iar extinderea perioadei la patru săptămâni a crescut costurile până la 47,1 miliarde de dolari, echivalentul a 0,3% din PIB-ul SUA [82]. Gripa porcină H1N1 din 2009 a adus beneficii economice pentru anumite companii farmaceutice. De exemplu, Sanofi-Aventis a raportat un profit net de zece miliarde de dolari în 2010, în creștere cu 11% față de anul precedent [82].

Înțelegerea particularităților epidemiologice ale gripei este esențială pentru implementarea eficientă a măsurilor de prevenire și de control. Reieșind din faptul că pentru a răspunde

amenințărilor gripei la adresa sănătății globale sunt necesare intervenții coordonate pe scară largă, în iulie 1948 – la numai trei luni de la adoptarea Constituției OMS și la 30 de ani de la devastatoarea pandemie de gripă H1N1 din 1918 – a fost creat Centrul Mondial de Gripă în localitatea Mill Hill, Londra. În 1952, Comitetul de experți pentru gripă al OMS s-a întrunit pentru prima dată, punând bazele monitorizării globale a acestei boli [83].

Rețeaua inițială de supraveghere a gripei, dezvoltată de OMS, a început cu Centrul Mondial de Gripă și 21 de laboratoare partenere din 25 de țări, în special din Europa și din America de Nord. În decurs de un an, rețeaua și-a dublat dimensiunea și s-a extins la nivel global. În prezent, 127 de țări (inclusiv Republica Moldova), teritorii și zone (figura 5) sunt implicate în detectarea, raportarea și schimbul de date privind virusurile gripale circulante [83].

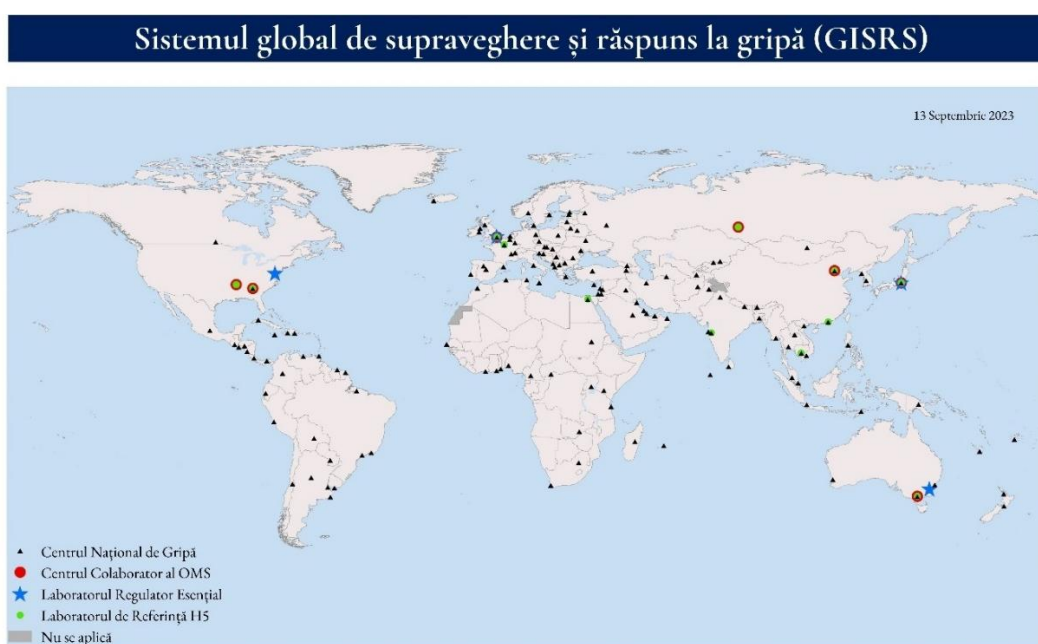


Figura 5. Sistemului global de supraveghere și de răspuns la gripă (GISRS) al OMS [84]

Sistemul global de supraveghere și de răspuns la gripă (GISRS) joacă un rol esențial în monitorizarea virusurilor respiratorii. Prin GISRS, țările colaborează pentru a schimba mostre clinice și probe virale, ceea ce permite analize genetice continue și identificarea noilor tulpini gripale. Aceste date sunt esențiale pentru stabilirea compoziției vaccinurilor antigripale sezoniere [83].

În timpul sezonului de monitorizare a gripei, ECDC și Biroul Regional al OMS pentru Europa publică actualizări săptămânale privind evoluția gripei în Europa, bazate pe date furnizate de specialiști din regiune (figura 6) [85].

Toate persoanele sunt vulnerabile la virusurile gripale, iar impactul acestora variază în funcție de epidemiile anuale și de nivelurile de imunitate ale populației [45].

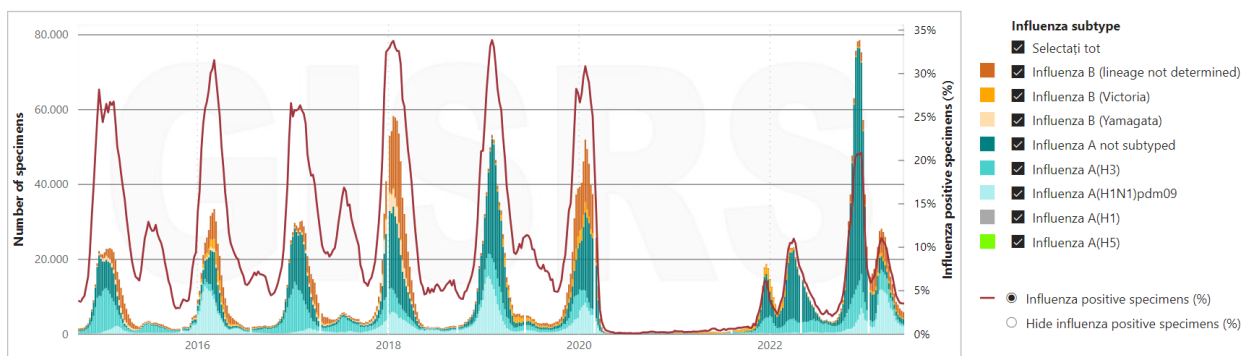


Figura 6. Rezultatele detectării virusului gripal în funcție de subtip raportată la FluNet în sezoanele gripale 2014-2023 [85]

La nivel global, virusul gripal este al doilea patogen cel mai frecvent identificat la copiii cu infecții respiratorii acute severe. În anumite țări, procentul acestor infecții din totalul bolilor infecțioase ajunge la 95,0%. În timpul epidemiilor sezoniere, între 5% și 15% din populația unei țări poate fi afectată, iar în timpul pandemiilor poate crește până la 50% [86]. Gravitatea gripei de tip A și B la copii este similară [87]. Potrivit OMS, în timpul epidemiei anuale de gripă, în procesul epidemic sunt implicați 5-10% din adulți și 20-30% din copii [88].

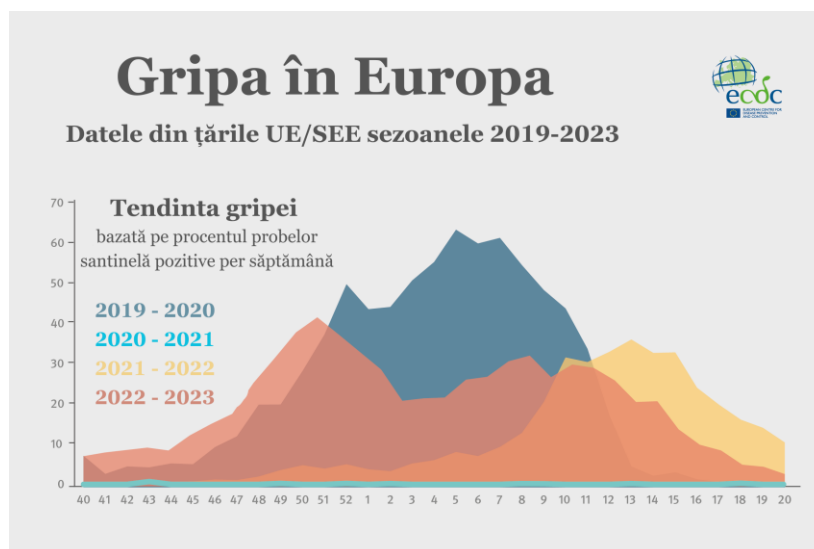


Figura 7. Evoluția gripei în Europa în sezoanele gripale 2019-2023 [89]

În fiecare sezon gripal sunt înregistrate cazuri de gripă confirmată de laborator, excepție fiind sezonul 2020/2021 (figura 7), când între săptămânile 40/2020 și 8/2021, Regiunea Europeană a OMS a înregistrat o reducere cu 99,8% a detecțiilor pozitive cu virusul gripal sentinelă (33/25 606 testați; 0,1%), față de o medie de 14 966/39 407 (38,0%; $p < 0,001$) în același timp în ultimele șase sezoane gripale [90,91,92,93,94].

În Republica Moldova, în perioada 2004-2008 și 2011-2013, au fost raportate anual între 2 000 și 5 000 de cazuri de gripă sezonieră.

Tendențele epidemiologice ale IACRS. Infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare sunt afecțiuni comune, adesea virale, care afectează nasul, gâtul, faringele, laringele și alte compartimente ale căilor respiratorii superioare. Aceste infecții includ răcelile comune, sinuzitele și infecțiile gâtului și sunt cauzate de peste 100 de serotipuri ale rinovirusului, dar și de adenovirusuri, virusuri gripale și paragripale etc. Deși mortalitatea este rară, ele generează o morbiditate semnificativă și au un impact financiar considerabil, deoarece fiecare tip de infecție poate prezenta complicații [17,95].

Răspândirea infecțiilor respiratorii se face prin contact direct sau prin picături respiratorii. Ele sunt mai frecvente în sezonul rece, când virusurile se răspândesc mai ușor în aerul rece și uscat, iar oamenii petrec mai mult timp în spații închise. Virusurile dominante pot varia în funcție de sezon și de regiune. Contagiozitatea acestor infecții este ridicată, fiind ușor răspândite în medii aglomerate, cum ar fi școlile, birourile și alte spații publice [2].

Prevalența ridicată a IACRS este determinată de variabilitatea mare a agenților patogeni și a serotipurilor acestora, precum și de transmiterea rapidă, adesea pe cale aerogenă. Acești factori permit o răspândire eficientă a infecțiilor, iar imunitatea dobândită în urma acestora este incompletă sau de scurtă durată, ceea ce face ca indivizii să fie expuși frecvent la reinfectări cu același virus. În plus, multe infecții respiratorii virale au un efect imunosupresor temporar, reducând reactivitatea sistemului imunitar. Această scădere a imunității poate merge până la anergie (incapacitatea organismului de a reacționa la antigeni), favorizând astfel reinfecțiile sau infecțiile cu alți patogeni în perioada imediat următoare unei infecții virale. Aceste mecanisme explică de ce infecțiile respiratorii sunt atât de frecvente și greu de controlat, necesitând măsuri constante de prevenire și de monitorizare [17].

Cercetările recente au evidențiat că IACRS, cauzate de virusuri precum cele gripale, de rinovirusuri și de coronavirusuri sezoniere, sunt printre cele mai frecvente boli la nivel mondial. Deși majoritatea sunt ușoare și autolimitate, comportamentul lor poate varia în condiții pandemice. De exemplu, în timpul pandemiei din 2009, rinovirusurile au continuat să circule și chiar au întârziat răspândirea virusului pandemic în anumite regiuni. Fenomenul s-a repetat în timpul pandemiei din 2020, când circulația multor agenți patogeni respiratori a scăzut, însă rinovirusurile și virusul sincițial respirator (RSV) au continuat să fie detectate frecvent, coexistând cu SARS-CoV-2 și aproape înlocuind virusul gripal în unele zone. Așadar, în contexte pandemice, anumite virusuri respiratorii influențează răspândirea altora [16].

Shi T. et al., revizuiind sistematic literatura de specialitate din șapte baze de date pentru o perioadă de 22 de ani, au analizat profilul viral al pacienților trecuți de 65 de ani cu și fără IACRS. Pentru RSV, raportul șanselor (OR) a fost de 8,5 (95%CI 3,9-18,5), iar fracția atribuibilă (AFE) de 88%; pentru virusul gripal, OR a fost de 8,3 (95%CI 4,4-15,9), AFE – 88%; pentru

metapneumovirusul uman, OR a constituit 9,8 (95%CI 2,3-41,0), AFE – 90%; pentru rinovirus, OR a prezentat 7,1 (95%CI: 3,7-13,6), AFE – 86%; pentru coronavirus, OR – 2,8 (95%CI 2,0-4,1), AFE – 65%. Studiul a evidențiat că RSV, virusurile gripale, metapneumovirusurile, rinovirusurile și coronavirusurile sunt cauze importante ale IACRS la adulții în vârstă [96].

În fiecare sezon rece, în regiunea Europeană se înregistrează un număr considerabil de infecții respiratorii acute. Spre exemplu în România, valoarea maximă în sezonul 2023/2024 a fost atinsă în săptămâna 05/2024 cu 135 870 de cazuri de infecții respiratorii înregistrate. Aceste afecțiuni exercită o presiune semnificativă asupra sistemelor de sănătate, determinând o creștere a internărilor și, în unele cazuri, complicații severe. Circulația simultană a mai multor virusuri non-gripale, influențează evoluția epidemiologică și impune o monitorizare constantă pentru aplicarea măsurilor adecvate de prevenire și control [14].

Frecvența infecțiilor respiratorii virale este legată de vârstă, de sezonabilitate și de patologia preexistentă, cu rate mai ridicate la copiii sub un an și la cei cu boli respiratorii congenitale [97]. Imunitatea temporară după infecțiile respiratorii superioare variază în funcție de virus și de răspunsul imun al persoanei, protejând de obicei doar împotriva tulpinii specifice. Această protecție poate fi de scurtă durată, permițând reinfectări. Copiii și vârstnicii sunt mai vulnerabili la complicații din cauza imunității slabe sau a bolilor cronice. Înțelegerea acestor aspecte este esențială pentru dezvoltarea strategii eficiente de prevenire și control al IACRS în comunități [2].

Tendențele epidemiologice ale SARI. Infecțiile respiratorii acute severe cauzate de gripă și de alte virusuri respiratorii sunt cunoscute de mult timp ca o problemă majoră de sănătate publică, având un impact semnificativ asupra morbidității și a mortalității [98].

Creșterea cazurilor de SARI în perioada postpandemică cauzate de tulpinile de gripă A și B în Tunisia, în 2023, a subliniat necesitatea unor strategii proactive de alocare a resurselor [19].

Într-un studiu observațional pe termen scurt, cu implicarea pacienților cu SARI din 23 de țări, au fost analizate ratele de mortalitate și factorii asociați în funcție de regiune, de venituri și de alte variabile clinice. Mortalitatea generală a fost de 9,5%, iar 21,7% din cei decedați au fost copii. Cea mai mare mortalitate a fost în rândul persoanelor 60+, cu o proporție de 18,6%. În Europa și în Asia Centrală, mortalitatea a variat în funcție de regiune, media fiind de 14,3%. Scorurile de disfuncție organică (*Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA), calculate la internare, au arătat o asociere semnificativă între ele și mortalitate, precum și cu durata spitalizării. Pacienții din Asia de Est, din Pacific (48%) și din America de Nord (24%) au avut cele mai mari scoruri SOFA, >12. Rezultatele au evidențiat variații în funcție de regiune și nivelul de venit, iar severitatea de la internare a fost un predictor mai bun al rezultatului decât factorii specifici unităților de terapie intensivă [20].

Supravegherea SARI joacă un rol crucial în detectarea agenților patogeni, incluzând investigații bacteriologice care identifică asocieri virus-bacterii sau etiologii bacteriene primare. Studiile arată că 60% dintre infecțiile severe sunt fie bacteriene pure, fie asocieri viruso-bacteriene, iar restul de 40% sunt strict virale. CDC a extins supravegherea SARI pentru a include diagnosticarea virusobacteriană. OMS și ECDC recomandă implementarea unei supravegheri sistematice a SARI prin sistem de tip santinelă pentru a reduce morbiditatea și mortalitatea asociate [17].

Recent au fost propuse abordări integrate pentru monitorizarea continuă a virusurilor respiratorii, susținute de OMS. Aceste abordări reprezintă o trecere de la supravegherea sezonieră la cea anuală, implicând monitorizarea mai multor agenți patogeni și utilizarea unor surse de date variate. Noua paradigmă recunoaște că amenințările legate de virusurile respiratorii pot apărea în orice perioadă a anului și subliniază importanța înțelegerii interacțiunilor dintre acești agenți. Integrarea datelor și colaborarea între mai multe sectoare ajută la îmbunătățirea pregătirii pentru sănătatea publică la nivel global, oferind o abordare proactivă și informată pentru gestionarea bolilor infecțioase [33].

Înțelegerea epidemiologiei și a poverii gripei, IACRS și SARI este extrem de importantă din mai multe motive. Cocirculația gripei și a altor virusuri respiratorii, precum și riscul continuu de apariție a focarelor de gripă, necesită o înțelegere cuprinzătoare a impactului acestor infecții asupra sistemelor de sănătate [99,64].

Situația epidemiologică prin gripă, IACRS și SARI în Republica Moldova este sub supraveghere și monitorizare permanentă și se efectuează conform sistemului de supraveghere epidemiologică de rutină și de sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI ajustat la cerințele OMS, ECDC și CDC Atlanta și este conectat la rețeaua europeană EpiPulse [100,101,102,103].

Sistemul național de supraveghere și de monitorizare a gripei, a IACRS și a SARI face posibilă monitorizarea continuă a evoluției procesului epidemic în timp real și spațiu geografic, favorizând astfel intervenția promptă cu măsuri de control și de răspuns în funcție de situația epidemiologică [104,105,106,107,108].

1.3 Programele de vaccinare împotriva gripei sezoniere

Vaccinarea împotriva gripei reprezintă o intervenție esențială și cea mai sigură în prevenirea îmbolnăvirilor, în diminuarea severității simptomelor asociate cu gripa și în reducerea mortalității prin infecții gripale. Administrarea sezonieră a vaccinului antigripal este recomandată pentru menținerea imunității și protecția împotriva diverselor tulpini ale virusului gripal [55].

Motivul pentru actualizarea anuală a vaccinurilor antigripale derivă din capacitatea virusurilor gripale de a suferi modificări frecvente. În fiecare an, vaccinurile sunt ajustate pentru a

include cele mai recente tulpini așteptate să circule în sezonul respectiv de gripă. Deși vaccinarea nu oferă protecție absolută împotriva gripei, poate reduce semnificativ riscul de îmbolnăvire și, în cazul în care o persoană vaccinată se infectează, poate atenua severitatea bolii și evita decesul. De asemenea, vaccinarea scade probabilitatea apariției complicațiilor și contribuie la controlul răspândirii gripei în comunități [24].

În general, vaccinurile antigripale de înaltă calitate sunt recunoscute pentru profilul lor de siguranță excelent și tolerabilitatea superioară, fiind disponibile pentru copiii de la șase luni și pentru femeile gravide. Eventualele efecte secundare sunt de obicei ușoare și temporare, precum durerea în locul injectării sau febra. Deși se recomandă administrarea vaccinului antigripal toamna, vaccinarea poate fi benefică și în timpul sezonului de gripă, chiar și în cazul unei creșteri a cazurilor [17].

Vaccinarea împotriva gripei este esențială pentru protecția atât a individului, cât și a comunității. Prin reducerea circulației virusului gripal, vaccinul contribuie la scăderea incidenței infecțiilor sezoniere și ajută la formarea unei imunități colective. Această protecție este deosebit de importantă pentru grupurile vulnerabile, cum ar fi vârstnicii, copiii, gravidele și persoanele cu afecțiuni cronice, care riscă să dezvolte forme severe ale bolii.

Vaccinarea antigripală are un impact semnificativ și asupra economiei sistemelor de sănătate. Prin prevenirea bolilor și complicațiilor, cum ar fi pneumonia, se reduce presiunea asupra serviciilor medicale și scad costurile de îngrijire. Totodată, micșorarea numărului de cazuri de gripă ajută la reducerea absențelor de la muncă sau școală, având un efect pozitiv asupra economiei. Astfel, vaccinarea nu doar protejează indivizii de gripă, ci contribuie și la stabilitatea sistemului de sănătate și la bunăstarea socioeconomică a comunității, fiind o intervenție vitală pentru sănătatea publică [109].

Imunitatea obținută prin expunere naturală sau vaccinare la o tulpină specifică nu garantează protecția completă împotriva variantelor ulterioare ale aceleiași tip sau subtip. Vaccinurile antigripale injectabile inactivate reprezintă cea mai răspândită modalitate de vaccinare la nivel global împotriva gripei [17].

Grupurile vulnerabile la gripă sunt cele cu predispoziție crescută către complicații în cazul unei infecții. OMS recomandă vaccinarea împotriva gripei sezoniere pentru următoarele categorii de risc: femeile însărcinate, copiii cu vârste între șase și 59 de luni, persoanele în vârstă și indivizii cu afecțiuni medicale cronice. OMS susține administrarea vaccinului lucrătorilor din sectorul medical. Vaccinarea antigripală nu este aprobată pentru copiii sub vârsta de șase luni [17].

Conform recomandărilor OMS, evaluările programului național de imunizare analizează punctele forte și punctele slabe ale programelor de imunizare la nivel național, subnațional și de

furnizare a serviciilor, cu scopul de a oferi dovezi pentru direcțiile strategice și activitățile prioritare ale programului [110,111,112,113].

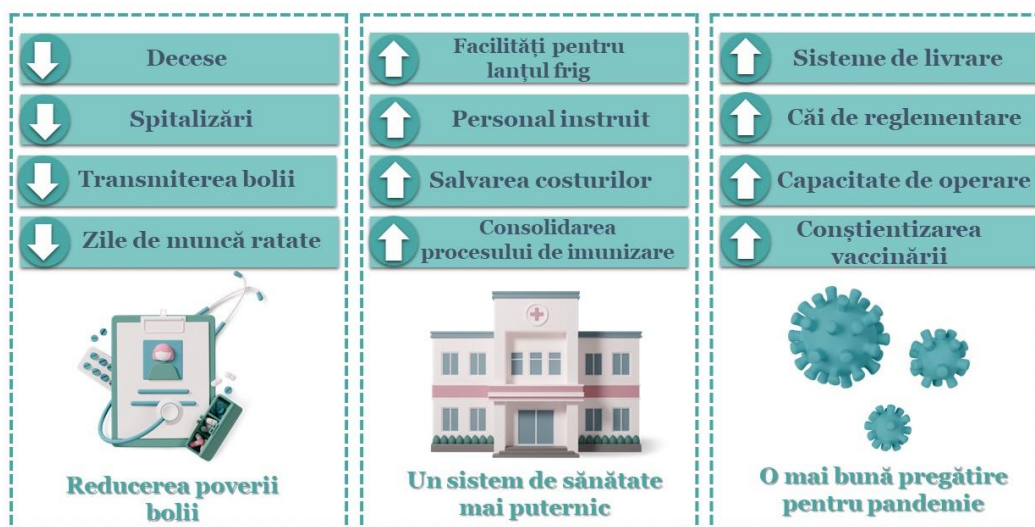


Figura 8. Beneficiile programului de vaccinare împotriva gripei sezoniere

Programele de vaccinare împotriva gripei aduc contribuții semnificative la reducerea poverii bolii, consolidarea sistemului de sănătate și pregătirea adecvată pentru potențiale pandemii viitoare (figura 8).

Conform unui studiu global, care a inclus peste 60 de țări cu venituri mici și mijlocii, barierele în calea programelor de vaccinare antigripală sunt: lipsa datelor despre rentabilitatea programelor (87%) și despre povara bolii gripale (84%), priorități concurente în domeniul sănătății (80%), lipsa percepției publicului asupra riscurilor de contractare a gripei (79%), necesitatea unor instrumente mai eficiente pentru comunicarea riscurilor (77%), lipsa sprijinului financiar pentru programele de vaccinare antigripală (75%), cerința de a utiliza doar vaccinuri precalificate de OMS (62%) și faptul că copiii mici necesită două doze de vaccin (60%). Pentru a promova programele de vaccinare antigripală, activitățile propuse au inclus informarea lucrătorilor din domeniul sănătății (97%) și a factorilor de decizie (91%) despre beneficiile vaccinării, estimarea mai precisă a poverii bolii gripale (91%) și a costurilor programelor de vaccinare (89%). Alte măsuri recomandate includ simplificarea introducerii vaccinului prin concentrarea pe grupurile cu risc ridicat (82%), dezvoltarea de instrumente pentru prioritizarea populațiilor-țintă (80%), îmbunătățirea disponibilității testelor de diagnosticare a gripei (79%) și colaborarea cu țările vecine pentru achiziționarea vaccinului (74%), și pentru aprobarea reglementărilor (73%) [114,115,28].

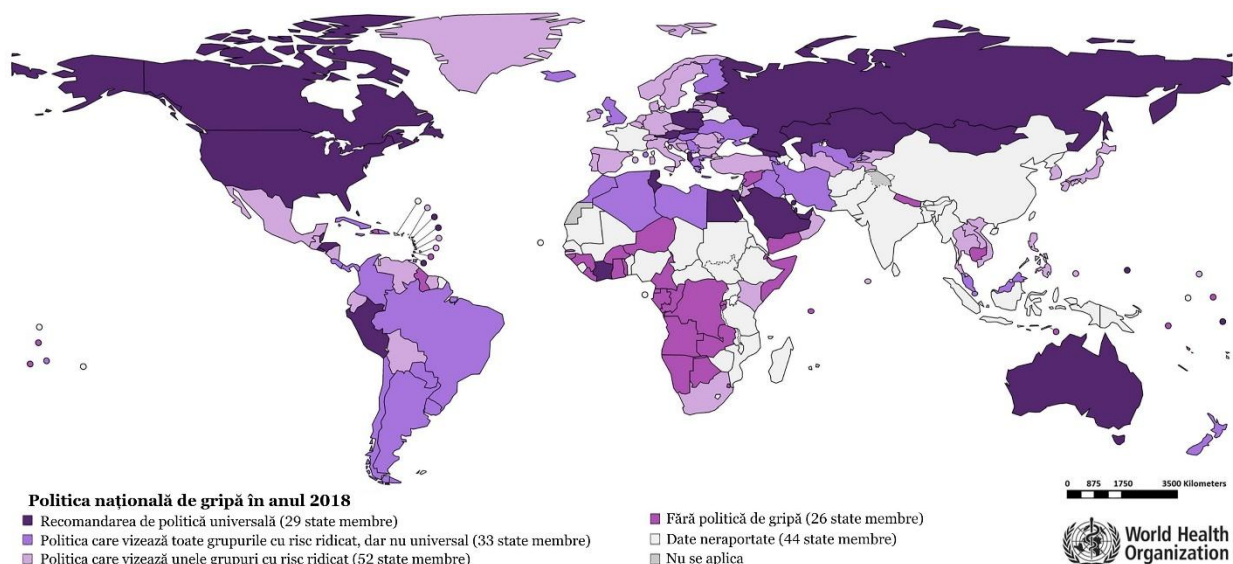


Figura 9. Politici naționale de vaccinare antigripală din 2018 cu o recomandare universală de vaccinare (toate persoanele > 6 luni) sau o recomandare la TOATE grupurile cu risc sporit, sau a UNOR grupuri cu risc sporit [28]

Din 2014 până în 2018 s-a înregistrat o mică majorare a politicilor naționale de vaccinare împotriva gripei sezoniere de la 114 (59%) până la 118 (61%) și o creștere a politicilor care vizează grupurile cu risc sporit de la 34 în 2014 (34/114 politici, 29%) până la 56 (56/118 politici, 47%) în 2018. Politicile au fost constant mai frecvente în țările cu venituri mari, în regiunile OMS ale Americii (89%) și ale Europei (89%), și în țările care satisfac toți cei trei indicatori de putere a sistemului de imunizare (figura 9). Țările cu venituri mici și mijlocii, reprezentând 40% din populația lumii, au constituit 52/61 (85%) din țările fără nicio dovadă a unei politici în niciunul dintre anii evaluați [28,116,117,84,118,119,120].

Introducerea vaccinării antigripale se diferențiază în câteva aspecte semnificative față de alte vaccinuri de rutină, inclusiv modalitățile de distribuire prin intermediul campaniilor sezoniere, gama grupurilor-țintă. Pentru a sprijini managerii programelor naționale de imunizare și pentru a optimiza introducerea și implementarea programelor de imunizare împotriva gripei, OMS a dezvoltat instrumentul de evaluare post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE). Acest instrument este conceput pentru a oferi o metodă sistematică de evaluare a programului național de imunizare împotriva gripei. În acest scop se utilizează interviuri structurate la nivel național, raional și de unități de sănătate, și cu grupuri-țintă specifice, completate cu observații sistematice ale sesiunilor de vaccinare și ale locurilor de depozitare a vaccinurilor [110,121,109].

În Republica Moldova, acest instrument a fost utilizat în 2023. În sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023, țara a beneficiat de sprijin extern din partea PIVI-Parteneriatul pentru Inițiative Internaționale de Vaccinare, care a donat vaccinuri antigripale [122].

Conform estimărilor ajustate ale eficacității vaccinului (VE) pentru perioada sezonelor gripale 2014-2023 (tabelul 1), cea mai mică VE generală ajustată de 19% a fost atestată în sezonul 2014/2015, iar cea mai mare VE generală ajustată de 54% – în sezonul 2022/2023 [123].

Tabelul 1. Estimări ajustate ale eficacității vaccinului antigripal pentru sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023* [123]

Sezonul de gripă	Referința	Site-uri de studiu	Nr. de pacienți***	VE generală ajustată (%)	95% CI
2014-15	Zimmerman 2016 [124]	WI, MI, PA, TX, WA	9,311	19	10, 27
2015-16	Jackson 2017 [125]	WI, MI, PA, TX, WA	6,879	48	41, 55
2016-17	Flannery 2018 [126]	WI, MI, PA, TX, WA	7,410	40	32, 46
2017-18	Rolfes 2019 [127]	WI, MI, PA, TX, WA	8,436	38	31, 43
2018-19	Flannery 2019 [128]	WI, MI, PA, TX, WA	10,041	29	21, 35
2019-20	Tenforde 2021 [129]	WI, MI, PA, TX, WA	8,845	39	32, 44
2020-21*	n/a	n/a	n/a	n/a	
2021-22	Price 2022 [130]	CA, MI, PA, TN, TX, WA, WI	4,312	36	21, 48
2022-23**	McLean 2023 [131]	WI	545	54	23, 73

Notă:

* 2020-2021- efectivitatea vaccinului antigripal nu a fost estimată din cauza circulației scăzute a virusului gripal în timpul sezonului gripal 2020-2021.

** Într-un studiu efectuat în Wisconsin în rândul pacienților cu vârste cuprinse între șase luni și 64 de ani, VE a fost de 54% față de bolile respiratorii acute în ambulatoriu cu asistență medicală, asociate cu gripa A confirmată în laborator.

*** Numărul de pacienți folosit în calculul eficacității vaccinului.

Personalul medical de la nivelul primar reprezintă o componentă esențială în procesul de diagnosticare și de tratare a gripei, având un rol central atât în gestionarea eficientă a cazurilor de gripă, cât și în promovarea activă a vaccinării antigripale. Competențele lor în controlul infecțiilor gripale, capacitatea de a răspunde prompt și adecvat la evoluția acestora sunt fundamentale pentru reducerea morbidității și a mortalității asociate gripei. Informațiile pe care le furnizează despre vaccinarea antigripală, inclusiv metodele de promovare a vaccinului și gestionarea potențialelor efecte adverse postimunizare, sunt de o importanță crucială pentru creșterea acoperirii vaccinale și pentru asigurarea încrederii publicului în beneficiile vaccinării [132,133].

Prin consolidarea cunoștințelor și abilităților personalului medical în privința vaccinării antigripale se îmbunătățește capacitatea acestora de a educa și de a informa corect populația, contribuind astfel la creșterea gradului de conștientizare a beneficiilor vaccinării antigripale, la o mai bună acceptare a vaccinului, sprijinind astfel formarea unei imunități colective, ceea ce reduce impactul gripei asupra sănătății publice.

1.4 Prejudiciul economic și social provocat de infecțiile respiratorii acute

Gripa sezonieră generează o dublă povară manifestată printr-un impact direct asupra sănătății, prin boli severe și mortalitate asociată gripei, și prin pierderi economice semnificative generate de numărul mare de cazuri ușoare până la moderate, care duc la absenteism în muncă, scăderi de productivitate și creșterea presiunii asupra sistemelor de sănătate și de asistență socială, și a costurilor [2].

Caracteristicile genetice ale tulpinii virale predominante, împreună cu nivelul de imunitate din populație, influențează variațiile anuale ale incidenței gripei, ceea ce complică estimarea mortalității și a impactului economic asociat. Deși informațiile fiabile despre povara globală a bolilor au fost istoric insuficiente, un raport din 2021 al Studiului *Global Burden of Disease* a arătat existența aproximativ a 54,5 milioane de infecții ale tractului respirator inferior legate de gripă [134]. Aproximativ 8,2 milioane au fost cazuri severe, rezultând în aproximativ 145 000 de decese, cu un interval de incertitudine estimat între 99 000 și 200 000 [26,135,136].

Costul total al bolii este suma costurilor directe, indirecte și intangibile. Costurile directe includ cele fixe și variabile, legate de resursele medicale și nemedicale utilizate în tratament: consultațiile, medicamentele, spitalizările, transportul pacientului și îngrijirea necesară în perioada bolii. Costurile indirecte se referă la pierderile de zile de muncă sau de studiu, concediile medicale și scăderea productivității muncii cauzată de boală, de incapacitate sau de deces. Costurile intangibile reflectă durerea fizică și suferința a căror evaluare în termeni monetari este extrem de dificilă [137].

Impactul semnificativ al infecțiilor respiratorii acute asupra sănătății publice este evidențiat de mulți indicatori, inclusiv de morbiditate și de mortalitate. Conform OMS, bolile infecțioase respiratorii se situează pe primul loc în clasamentul poverii de boală măsurată în ani pierduți prin deces sau invaliditate (DALY). Infecțiile căilor respiratorii inferioare reprezintă a treia cauză de deces la nivel global, după bolile cardiace și cele vasculare, având o pondere și mai mare în țările cu statut economic scăzut. Aceste infecții sunt adesea identificate și ca o cauză principală a consultațiilor în ambulatoriu, a spitalizărilor și a deceselor [138].

Conform unui studiu realizat în cadrul Proiectului global privind mortalitatea cauzată de gripă (GLaMOR), anual aproximativ 389 000 de decese cauzate de afecțiuni respiratorii (cu un interval de incertitudine între 294 000 și 518 000) sunt asociate cu gripa la nivel mondial, ceea ce reprezintă în jur de 2% din totalul deceselor cauzate de afecțiuni respiratorii. Dintre acestea, 67% au fost înregistrate în rândul persoanelor cu vârsta de 65 de ani și peste (figura 10).

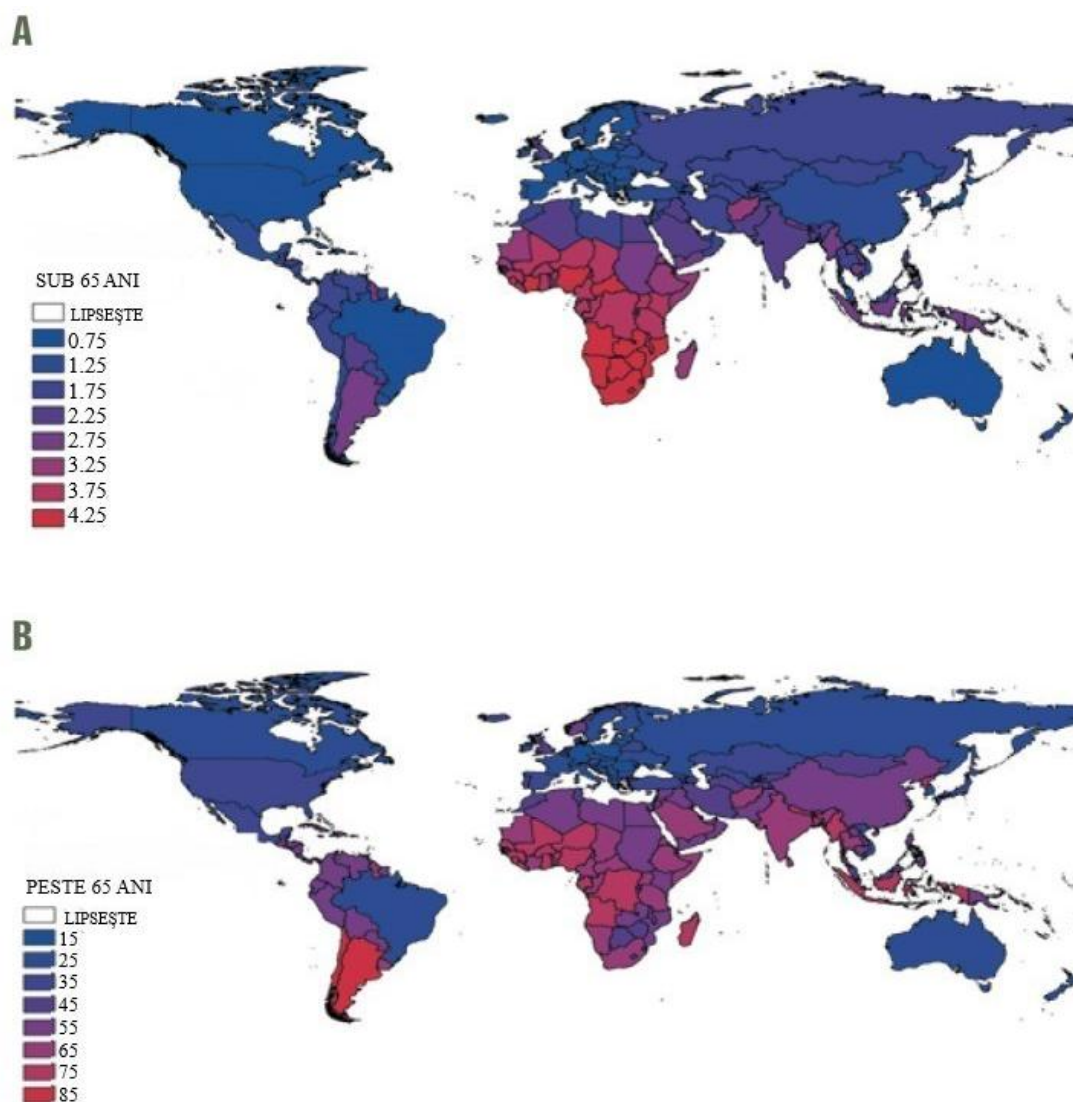


Figura 10. Rata medie a mortalității excesive asociate gripei sezoniere la 100 000 de persoane pe țări* [135]

În cazul persoanelor sub 65 de ani, mortalitatea prin bolile aparatului respirator mai ridicată inițial, accesul limitat la asistență medicală și prevalența subtipurii A(H1N1)pdm09 au fost corelate cu o mortalitate mai mare asociată gripei. În schimb, în rândul adulților de peste 65 de ani, un nivel scăzut de dezvoltare sociodemografică și dominanța A(H3N2) au determinat o mortalitate mai mare cauzată de gripă [135,139,140].

Un studiu efectuat în Italia a relevat că pacienții cu afecțiuni cronice sunt expuși unui risc de complicații asociate gripei de aproape trei ori mai mare decât persoanele sănătoase. Spitalizările din cauza gripei afectează până la 5% din persoanele infectate, variind în funcție de mediu. Ratele deceselor în exces sunt de peste șase ori mai mari în rândul vârstnicilor, comparativ cu restul populației [141]. Povara cazurilor grave de boală rămâne constant mai mare la persoanele de 65 de ani în sezoanele dominate de H3N2, în comparație cu cele dominate de H1N1 [142].

Datele de supraveghere a gripei, în funcție de vârstă, trebuie interpretate cu atenție. În majoritatea țărilor, distribuția pe vârste a IACRS diferă de cea a cazurilor de gripă confirmate. Virusul A(H3) a fost predominant în rândul persoanelor trecute de 65 de ani, în timp ce virusul gripal de tip B a avut o prevalență mai mare la copiii cu vârsta între cinci și 14 ani [143]. Pe de altă parte, un studiu realizat în Macao a constatat că copiii și persoanele vârstnice au o probabilitate mai scăzută de a fi infectați cu virusurile gripale de tip A și B, comparativ cu alte grupe de vârstă [144].

Specialiștii din SUA au estimat că gripa sezonieră din 2018 a generat o povară economică anuală de 11,2 miliarde de dolari (cu un interval între 6,3 și 25,3 miliarde), în ciuda eforturilor de vaccinare. Costurile medicale directe erau estimate la 3,2 miliarde de dolari (între 1,5 și 11,7 miliarde), iar costurile indirecte la opt miliarde de dolari (între 4,8 și 13,6 miliarde). Aceste costuri se bazează pe estimări medii ale (1) pacienților bolnavi care nu au fost tratați medical (21,6 milioane), (2) ale vizitelor ambulatorii (3,7 milioane), (3) ale vizitelor în urgență (650 000), (4) ale spitalizărilor (247 000), (5) ale deceselor (36 300) și (6) ale zilelor de productivitate pierdute (20,1 milioane) [145].

Fără intervenții, o pandemie de gripă ar putea duce la pierderi de 25,4 miliarde de dolari în PIB-ul SUA, vaccinarea reducându-le la 19,9 miliarde de dolari. Dacă se iau în considerare factorii comportamentali și de reziliență, pierderile ar putea ajunge la 45,3 miliarde de dolari fără vaccinare și la 34,4 miliarde de dolari cu vaccinare [146].

Conform unui alt studiu realizat în SUA, impactul gripei (tabelul 2) a fluctuat considerabil, fiind influențat de mai mulți factori: caracteristicile virusurilor active, sezonul, eficacitatea vaccinului și acoperirea vaccinală. Cu toate că efectele gripei sunt variabile, aceasta exercită o presiune semnificativă asupra sănătății populației din Statele Unite [147]. Potrivit estimărilor CDC, în intervalul de timp între 2010 și 2023 gripa a provocat între 9 și 41 milioane de cazuri, între 100 000 și 710 000 de spitalizări și între 4 900 și 51 000 de decese anual [148,149].

Conform rezultatelor unui studiu pentru țările din Regiunea Europeană a OMS cu privire la impactul bolilor infecțioase asupra sănătății populației, folosind anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY), gripa a avut cea mai mare povară (30% din povara totală), cu 81,8 DALY la 100 000 de locuitori (95% UI: 76,9–86,5), urmată de tuberculoză, infecția cu virusul imunodeficienței umane HIV/SIDA și boala pneumococică invazivă cu 53,5 (95% UI: 52,5–54,4), 48,2 (95% UI: 44,5–51,9) și 30,1 (95% UI: 29,3–30,8) DALY la 100 000 de locuitori, respectiv [150]. Principalul factor al poverii mari a gripei este mortalitatea prematură asociată infecției.

Tabelul 2. Povara estimată a gripei în SUA, sezoanele gripale 2010/11-2021/22 [148]

Sezon	Îmbolnăviri simptomatice		Vizite la medic		Spitalizări		Decese	
	Estimări	95% UI	Estimări	95% UI	Estimări	95% UI	Estimări	95% UI
2010/2011	21 000 000	(20 000 000 – 25 000 000)	10 000 000	(9 300 000 – 12 000 000)	290 000	(270 000 – 350 000)	37 000	(32 000 – 51 000)
2011/2012	9 300 000	(8 700 000 – 12 000 000)	4 300 000	(4 000 000 – 5 600 000)	140 000	(130 000 – 190 000)	12 000	(11 000 – 23 000)
2012/2013	34 000 000	(32 000 000 – 38 000 000)	16 000 000	(15 000 000 – 18 000 000)	570 000	(530 000 – 680 000)	43 000	(37 000 – 57 000)
2013/2014	30 000 000	(28 000 000 – 33 000 000)	13 000 000	(12 000 000 – 15 000 000)	350 000	(320 000 – 390 000)	38 000	(33 000 – 50 000)
2014/2015	30 000 000	(29 000 000 – 33 000 000)	14 000 000	(13 000 000 – 16 000 000)	590 000	(540 000 – 680 000)	51 000	(44 000 – 64 000)
2015/2016	24 000 000	(20 000 000 – 33 000 000)	11 000 000	(9 000 000 – 15 000 000)	280 000	(220 000 – 480 000)	23 000	(17 000 – 35 000)
2016/2017	29 000 000	(25 000 000 – 45 000 000)	14 000 000	(11 000 000 – 23 000 000)	500 000	(380 000 – 860 000)	38 000	(29 000 – 61 000)
2017/2018	41 000 000	(35 000 000 – 53 000 000)	18 000 000	(16 000 000 – 24 000 000)	710 000	(560 000 – 1 100 000)	51 000	(36 000 – 95 000)
2018/2019	29 000 000	(25 000 000 – 40 000 000)	13 000 000	(11 500 000 – 18 500 000)	380 000	(300 000 – 660 000)	28 000	(19 000 – 97 000)
2019/2020	36 000 000	(30 000 000 – 49 000 000)	16 000 000	(14 000 000 – 22 000 000)	390 000	(312 000 – 630 000)	25 000	(18 000 – 80 000)
2021-2022*	9 400 000	(7 800 000 – 15 000 000)	4 300 000	(3 600 000 – 7 200 000)	100 000	(83 000 – 180 000)	4 900	(4 000 – 24 000)
2022-2023*	31 000 000	(26 000 000 – 51 000 000)	14 000 000	(12 000 000 – 24 000 000)	360 000	(290 000 – 670 000)	21 000	(18 000 – 97 000)

Notă:

UI – Interval de incertitudine

* Estimările pentru sezoanele 2021-2023 sunt preliminare și se pot modifica pe măsură ce datele sunt finalizate.

**Estimările sezonului 2020-2021 nu sunt disponibile din cauza activității minime de gripă.

Conform studiului realizat de Ammann D. et al. în Elveția, povara gripei asupra populației este semnificativă și deosebit de mare în rândul persoanelor vârstnice, fiind estimată o pierdere totală de 8 429 (2016/2017), 11 179 (2017/2018) și de 7 701 (2018/2019) de ani de viață ajustați în funcție de calitate (QALY) din cauza gripei. În medie, 88% din pierderea de ani de viață ajustați în funcție de calitate (QALY) a fost atribuită deceselor premature cauzate de gripă. Costurile medicale directe totale s-au ridicat la 44,4 (2016/2017), 77,3 (2017/2018) și 64,5 (2018/2019) milioane de euro. În medie, 79,6% din costurile totale au apărut din cauza spitalizărilor. Datele înregistrate demonstrează încă o dată necesitatea de intervenții în politici de vaccinare pentru creșterea ratelor de vaccinare și adoptarea unor vaccinuri mai eficiente în rândul vârstnicilor pentru a reduce povara gripei [151].

Rezultatele unui alt studiu efectuat în Elveția arată că costurile totale asociate incapacității de muncă, incluzând costurile de îngrijire, au fost de 115 milioane de franci elvețieni în 2016 și de 103 milioane în 2017, ceea ce reprezintă echivalentul a 1,4 milioane de franci elvețieni la fiecare 100 000 de locuitori [152].

Într-un centru de reabilitare din Elveția cu 75 de paturi, în sezonul 2016/2017, 18 pacienți au fost diagnosticați cu gripă, iar opt pacienți s-au aflat în contact cu ei, ceea ce a dus la 86 de zile

cu precauții de izolare, povara economică legată de epidemie ajungând la 114 373 de franci elvețieni [153].

Conform estimărilor Sistemului Național de Sănătate din Italia din 2018, gestionarea gripei costă anual 60,2 milioane de euro, echivalentul a 38,7 euro per episod. Aproximativ 72% din aceste costuri au fost generate de vizitele la medicul de familie, de asistența de urgență și de spitalizări; 22% au fost pentru medicamente, iar 6% – pentru vaccinare [154]. Recunoașterea complicațiilor extrapulmonare este crucială pentru a evalua adevărata povară a infecției gripale și pentru a asigura îngrijiri de susținere adecvate [155].

În Olanda, infecțiile cu virus gripal duc la 1,8-3,5 spitalizări per 100 000 de persoane, cu costuri medii de spitalizare între 6 100 și 8 300 de euro pentru pacienții adulți, rezultând un cost anual de 20-28 milioane de euro [156].

Într-un studiu realizat în Albania s-a estimat că aproximativ 13 377 de lucrători din domeniul sănătății (70% din totalul eligibil) ar fi fost vaccinați. Vaccinarea ar implica un cost financiar suplimentar de 61 296 de dolari și un cost economic de 161 639 de dolari. Majoritatea cheltuielilor au fost pentru vaccin și materialele asociate, care au reprezentat 89% din costurile financiare și 44% din costurile economice. Costul mediu pentru fiecare lucrător vaccinat a fost de 4,6 dolari, iar costul economic de 12,1 dolari [157,158].

Epidemiile sezoniere de gripă nu doar că cresc povara clinică, dar generează și costuri economice semnificative, ce congestionează serviciile de sănătate în timpul sezonului gripal. Estimarea acestor costuri este esențială pentru dezvoltarea strategiilor de prevenire eficiente. Comorbiditățile, precum bolile cardiovasculare, imunitatea compromisă, afecțiunile respiratorii, reprezintă factori de risc recunoscuți, dar impactul lor specific asupra costurilor medicale rămâne insuficient elucidat. Studiile indică faptul că pacienții cu comorbidități utilizează mai multe resurse, rezultând un cost mediu de asistență medicală de aproximativ 3,2 ori mai mare per caz de gripă comparativ cu cei fără comorbidități. Vârsta este, de asemenea, un factor important. Astfel, costul mediu de asistență medicală per caz de gripă este de 4,9 ori mai mare pentru persoanele ≥ 65 de ani și de 1,7 ori mai mare pentru cele între 50 și 64 de ani, comparativ cu cei cu vârsta între 18 și 49 de ani (1 149 euro și 402 euro, respectiv, față de 235 euro) [159,160]. În pofida diferențelor între studii, povara gripei rămâne semnificativă, în special pentru persoanele în vârstă din Japonia. Deși vaccinurile sunt eficiente, programele actuale de vaccinare oferă o protecție suboptimă [161].

Estimările unui studiu realizat la nivel european (în 27 de țări) arată că vaccinarea antigripală sezonieră previne anual între 1,6 și 2,1 milioane de cazuri de gripă (tabelul 3). În medie, vaccinarea evită 701 200 – 916 000 de vizite la medicul de familie, 45 300 – 65 600 de spitalizări și 715 400 – 844 700 de zile de muncă pierdute. Costurile evitate pentru aceste evenimente sunt estimate la aproximativ 248 milioane de euro [162].

Tabelul 3. **Impactul estimat asupra sănătății publice și a economiei al vaccinării trivalente împotriva gripei sezoniere extrapolat în țările UE-27 [162]**

Eveniment legat de gripă	Numărul și costurile evitate la rata de vaccinare (limită inferioară și superioară)			
	Estimări folosind valori de efectivitate		Estimări folosind valori de eficacitate	
	Numărul de evenimente evitate	Costuri evitate	Numărul de evenimente evitate	Costuri evitate
Cazuri	1,6 milioane (0,82; 2,2)	-	2,1 milioane (1,3; 2,6)	-
Mortalitatea	25 161 (10.092; 38.390)	-	37 165 (21 986; 44 667)	-
Vizite la medic	701234 (417 680; 958 010)	22 milioane euro (13; 30)	915 997 (620 643; 1 110 498)	29 milioane euro (20; 35)
Spitalizare	45 325 (19 440; 67 970)	131 milioane euro (56;197)	65 593 (39 536; 82 036)	190 milioane euro (141; 238)
Zile de muncă pierdute	715 428 (568 878; 881851)	96 milioane euro (76; 118)	844 748 (661 843; 973 075)	113 milioane euro (88; 130)
Mortalitatea	-	248 milioane euro (145; 345)	-	332 milioane euro (222; 403)

ECDC estimează că anual aproximativ 40 000 de persoane decedează în UE/SEE din cauza gripei, având complicații severe, ceea ce generează un impact economic semnificativ prin scăderea productivității și creșterea costurilor de tratament. Costul total al epidemiei de gripă în țările industrializate este estimat la 57 milioane de euro pentru fiecare milion de locuitori, iar impactul economic total al gripei în întreaga UE variază între 6 și 14 miliarde de euro [29].

1.5 Concluzii la capitolul 1

1. Virusul gripal cauzează epidemii și pandemii recurente din cauza variațiilor semnificative ale structurii sale antigenice. În Republica Moldova, o analiză detaliată a impactului acestor variații asupra epidemiologiei gripei și a infecțiilor respiratorii nu a fost realizată.
2. Variația constantă a antigenelor virusurilor gripale de tip A și B în timpul sezonului gripal evidențiază adaptabilitatea acestora și necesitatea unei monitorizări continue pentru prevenirea epidemiilor. În Republica Moldova, analiza fenotipică și genotipică a tulpinilor circulante de virus gripal este esențială pentru identificarea mutațiilor, a rezistenței la antivirale, a impactului asupra transmiterii bolii și pentru adaptarea strategiilor de combatere a gripei.
3. Lipsa unei evaluări pe termen lung a cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI, inclusiv distribuția lor în funcție de vârstă, de gen și de teritorii, subliniază necesitatea unei evaluări sistematice a caracteristicilor epidemiologice locale.
4. Creșterea morbidității prin infecții respiratorii indică necesitatea dezvoltării și implementării în Republica Moldova a unei metodologii oficiale și validate pentru evaluarea impactului lor economic.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Designul general al cercetării

Cercetarea a fost realizată în cadrul secției Supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute (SEGIRVA) și a Laboratorului virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP), în colaborare cu direcțiile Centrelor de Sănătate Publică.

Datele au fost colectate prin sistemul național de supraveghere de rutină și de tip sentinelă pentru gripă, IACRS și SARI aprobat de către Biroul de țară al OMS, conform standardelor stabilite de Programul Global de Supraveghere a Gripei al OMS care oferă directive globale pentru monitorizarea acestor infecții [163].

În cadrul cercetării au fost realizate investigații pentru detectarea virusurilor gripale și aplicate chestionare specifice, în conformitate cu obiectivele stabilite.

Pentru a caracteriza particularitățile epidemiologice și virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI, a fost realizat un studiu observațional descriptiv transversal pentru perioada sezonelor gripale 2014/2015–2022/2023. Un sezon gripal începe în săptămâna 40 a anului și se încheie în săptămâna 20 a anului următor.

Sistemul de supraveghere de tip sentinelă a fost evaluat prin utilizarea a două metodologii complementare: un studiu transversal și unul observațional. Studiul transversal a inclus chestionarea personalului medical nemijlocit implicat în colectarea datelor privind infecțiile respiratorii din punctele sentinelă, având ca scop colectarea datelor referitoare la funcționalitatea sistemului, percepția asupra accesibilității și sustenabilității acestuia. Studiul observațional descriptiv a constat în analiza datelor multianuale încărcate de către autor în Portalul European de Supraveghere a Bolilor Infecțioase (EpiPulse).

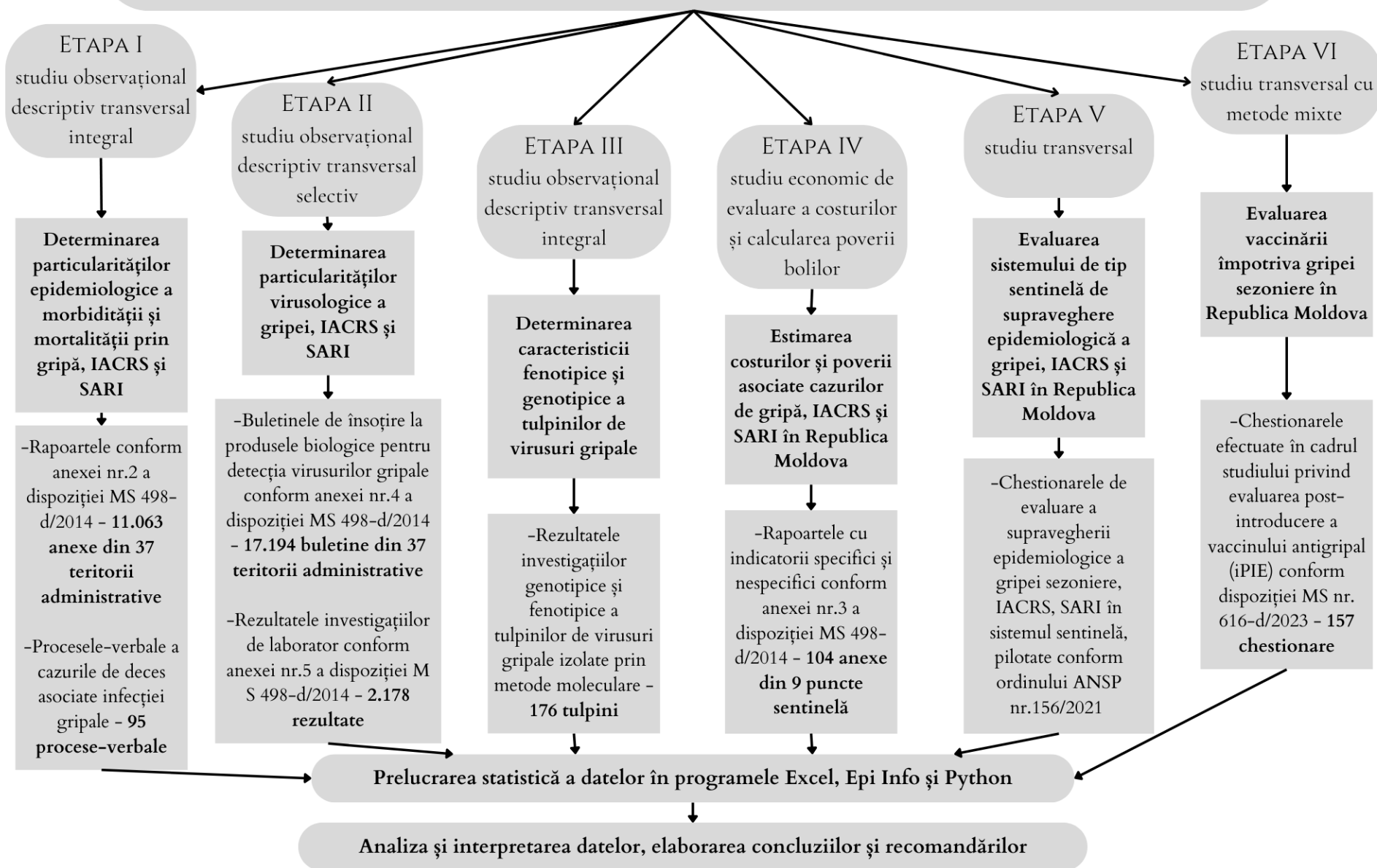
Pentru evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE) s-a efectuat un studiu transversal cu metodologie mixtă. De asemenea, a fost realizat un studiu de evaluare a costurilor și a poverii asociate îmbolnăvirilor de gripă, de IACRS și de SARI, pentru a cuantifica impactul lor asupra sănătății publice.

Cercetarea a fost structurată în șase etape, fiecare corespunzând unui studiu distinct, în conformitate cu obiectivele stabilite.

Etapa I a constat în colectarea datelor despre morbiditatea și mortalitatea prin gripă, IACRS și SARI din toate teritoriile administrative. Aceste date au fost obținute conform anexei nr. 2 a dispoziției Ministerului Sănătății (MS) nr. 498-d din 29.09.2014 cu privire la prezentarea informației săptămânale despre morbiditatea prin gripă, IACRS și SARI de către CSP teritoriale, inclusiv monitorizarea virusologică în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă, pentru realizarea *studiului observațional descriptiv transversal integral*, în corespundere cu obiectivul 2 [164].

Designul și metodologia cercetării

Volumul total de materiale prelucrate și analizate - 30.997 unități



Cazurile de gripă, de IACRS și de SARI au fost înregistrate conform definiției de caz standard [165,166,164].

Anexele (11 063 în total) din cele 37 de teritorii administrative ale Republicii Moldova au fost colectate săptămânal în intervalul cuprins între săptămâna 40 a unui an calendaristic și săptămâna 20 a anului următor, reprezentând perioada sezonului gripal. Colectarea datelor s-a realizat pe parcursul sezoanelor gripale 2014/2015–2022/2023, respectând recomandările Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) privind monitorizarea și raportarea datelor epidemiologice pentru gripă, IACRS și SARI. Acest proces a permis acumularea unui volum semnificativ de informații pentru analiza tendințelor și caracteristicilor epidemiologice ale acestor infecții respiratorii [163].

Analiza dinamicii sezoniere a incidenței gripei, IACRS și SARI a fost efectuată săptămânal în comparație cu valorile pragului epidemic, pragului de nivel mediu, înalt și foarte înalt. Pragurile epidemice și cele de nivel mediu, înalt și foarte înalt pentru gripă și IACRS au fost calculate de comun cu specialiștii ECDC/OMS în baza datelor cercetării încărcate de către autor în Portalul European de Supraveghere a Bolilor Infecțioase EpiPulse.

Datele despre cazurile de decese diagnosticate cu prezența virusurilor gripale, în număr de 95 de procese-verbale, au fost recepționate în cadrul secției SEGIRVA de la IMSP conform dispoziției MS 498-d/2014 [164].

Etapa II. Pentru evaluarea caracteristicilor virusologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI, în raport cu tulpinile dominante/codominante ale virusurilor gripale de tip A și B, conform obiectivului 3, a fost efectuat *studiul observațional descriptiv transversal selectiv* cu analiza buletinelor de însoțire la produsele biologice pentru detecția virusurilor gripale din toate teritoriile administrative, conform anexei nr.4 a dispoziției MS 498-d/2014. O tulpină de virus gripal care depășește 60% din toate tulpinile circulante de virus gripal în sezonul respectiv a fost considerată predominantă.

Activitățile de supraveghere virusologică aferente acestui studiu au fost coordonate prin intermediul Rețelei de Laboratoare Europene de Referință pentru Gripa Umană (ERLI-Net), o subrețea în cadrul Rețelei Europene de Supraveghere a Gripei (EISN) [167] care contribuie la monitorizarea circulației virusurilor gripale la nivel european în baza datelor încărcate de către autor în Portalul European de Supraveghere a Bolilor Infecțioase (EpiPulse).

Calcularea eșantionului reprezentativ s-a efectuat prin aplicarea formulei lui Cochran:

$$n=d[\tilde{\pi}(1-\tilde{\pi})]*(z_{\alpha}/w)^2,$$

unde:

d - design-efect = 12 (vârsta, gen, mediu de reședință, sezon gripal, diagnostic prezumtiv, statutul vaccinal, rezultat de laborator, tip de virus, tip de sistem de supraveghere epidemiologică, starea pacientului, antiviralele administrate, manifestările clinice).

$$\tilde{\pi} = 0,50$$

$$z_{\alpha} = 1,96$$

w – lucrarea a fost efectuată în baza evaluării frecvențelor și prezentarea rezultatelor prin valorile relative, deci s-a luat intervalul de încredere de 95,0%, ES = 0,05

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

La ajustarea eșantionului cu rata de 10% de non-răspuns, pentru cercetare a fost calculat eșantionul minim de 5 071 de probe.

Prin stratificarea proporțională, eșantionul a fost divizat conform tabelului 4.

Tabelul 4. Mărimea eșantionului planificat și realizat

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

Astfel, în cadrul cercetării au fost examinate 17 194 de probe de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv de gripă, de IACRS sau de SARI.

Este de menționat faptul că pacienților li s-au recoltat probe în cadrul IMSP de către personal instruit, cu acordul informat al acestora (Ordinul MS nr. 303/2010, Anexa 3), ținându-se cont de normele eticii și deontologiei medicale. Probele biologice au fost plasate la frigider la +2 - +8 °C imediat după recoltare și au fost transportate la laboratorul ANSP în maxim 24h. Probele care nu au corespuns criteriilor corecte de recoltare și transportare [164] au fost rebutate.

Probele biologice au fost investigate utilizând metoda de biologie moleculară RT-PCR, care este o tehnică ce implică reacția de polimerizare în lanț (PCR) [168]. Master Mix-ul reacției pentru fiecare set de primeri a fost asigurat de la producător cu un certificat de control al calității în care au fost incluse valorile de referință [164]. Specificitatea și sensibilitatea la setul pentru detecția ARN virusurilor gripale RT-PCR a fost nu mai mică de 98%.

Protocolul Real-Time RT-PCR pentru detecția și caracterizarea ARN virusurilor gripale include un panel de primeri – kiturile de amplificare pentru pregătirea mixului de reacție, prin urmare cu montarea probelor biologice procesate obținute prin procedura de extragere a acizilor nucleici pentru a fi utilizată în detecția *in vitro* calitativă. Ulterior, rezultatul obținut din proba biologică supusă testării a fost citit și evaluat. Selectiv, probele au fost verificate și validate în Laboratorul Regional de Referință al OMS de la Institutul Francis Crick din Londra. Toate probele

validate au confirmat calitatea rezultatelor obținute în Laboratorul virusologic al ANSP, ceea ce atestă conformitatea acestuia cu standardele internaționale stabilite de OMS și de CDC. Laboratorul ANSP este certificat și monitorizat de către OMS și de CDC, asigurând astfel conformitatea cu standardele internaționale de supraveghere și diagnostic virusologic.

Rezultatele pozitive (în număr de 2 178) au fost evaluate, interpretate și validate conform cerințelor standardelor internaționale [169]. Controlul intern al calității a fost asigurat prin utilizarea marilor inactivi incluși în setul de amplificare - control pozitiv al ARN virusurilor gripale, care conține genele virusurilor calibrate și standardizate. În calitate de martor negativ s-a utilizat apă liberă de DNaze/RNaze. Fiecare eșantion de extract ARN a fost testat și cu setul de primeri/probe pentru gena umană RNase P, ceea ce permite folosirea drept control intern la prezența acidului nucleic uman în proba investigată.

Recoltarea, păstrarea, transportarea și procesarea probelor cu material biologic au fost efectuate în conformitate cu recomandările OMS privind diagnosticul de laborator al gripei, cu utilizarea manualelor, ghidurilor metodice și a instrucțiunilor în vigoare [169,164].

Etapa III s-a rezumat la determinarea caracteristicilor fenotipice și genotipice ale virusurilor gripale de tip A și B colectate pe teritoriul Republicii Moldova. Probele au fost selectate după criteriile stabilite de OMS și expediate la Institutul Francis Crick din Londra, Marea Britanie (laboratorul OMS de referință), pentru confirmarea rezultatelor și secvențierea tulpinilor izolate cu analiza filogenetică, conform obiectivului 3.

Au fost analizate rezultatele investigațiilor genotipice și fenotipice ale tuturor tulpinilor de virusuri gripale din Republica Moldova (în număr de 176) realizate prin metode clasice (izolarea virusurilor prin culturi de celule) și tehnici de biologie moleculară (RT-PCR, secvențiere) [170].

Cultivarea virusurilor gripale în culturi celulare. Au fost utilizate liniile de culturi celulare MDCK (*Madin-Darby canine kidney*) și MDCK-SIAT1 (celule MDCK modificate prin transfecție cu cADN al 2,6-sialiltransferazei (SIAT1) umane) [171,172]. Celulele menționate au fost cultivate în medii de cultură specifice - DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) [173,174,175]. Liniile de culturi de celule au fost utilizate pentru investigarea tulpinilor de virusuri gripale, fiind identificate și caracterizate la apariția efectului citopatic. Identificarea și caracteristica antigenică a virusurilor gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și de tip B s-a realizat cu utilizarea antigenelor virusurilor de referință.

Analiza fluorescentă de inhibare a neuraminidazei (MUNANA) și caracteristica fenotipică au fost efectuate cu scopul determinării susceptibilității virusurilor gripale circulante la inhibitorii neuraminidazei – Oseltamivir și Zanamivir –, remedii antivirale de ultimă generație. Activitatea NA și susceptibilitatea la antivirale a fost măsurată prin utilizarea substratului fluorescent – MUNANA [74,176,177,178,179]. Cunoașterea sensibilității virusurilor gripale la antivirale

precum Oseltamivir și Zanamivir este crucială în gestionarea eficientă a tratamentului și a prevenirii gripei. Sensibilitatea virusurilor gripale la aceste medicamente influențează direct deciziile clinice și recomandările de tratament, în special în cazurile severe și în cadrul profilaxiei. De aceea, OMS subliniază importanța diseminării corecte a informațiilor actualizate privind sensibilitatea la aceste medicamente, pentru a ghida corect utilizarea lor în viitor [180].

Secvențierea. Principiul acestei metode a constat în identificarea tuturor secvențelor genelor HA și NA prin purificarea moleculelor de ADN obținute în urma reacției de amplificare a cADN-ului virusurilor gripale, a căror calitate a fost evaluată pe baza rezultatelor obținute în urma electroforezei. Prin urmare, în studiu au fost incluse doar acele probe ale căror fragmente de ADN s-au dovedit a fi cele mai specifice. Apoi s-a realizat reacția de secvențiere a secțiunii de gene, concomitent cu procesarea computerizată a matricei de date și compararea secvențelor obținute cu cele de referință. Astfel devine posibilă stabilirea prezenței mutațiilor sau a variantelor în genomul virusurilor gripale studiate într-o perioadă relativ scurtă de timp. Studiarea și analiza secvențelor obținute, precum și construirea arborilor filogenetici, s-au realizat cu ajutorul programelor de bioinformatică [181,182,172], asigurând o analiză detaliată și robustă a evoluției genetice a virusurilor gripale.

Secvențierea genomică joacă un rol esențial în monitorizarea evoluției virusurilor gripale și în actualizarea anuală a compoziției vaccinului antigripal. Datele obținute prin secvențierea genelor HA și NA sunt utilizate pentru identificarea tulpinilor circulante de virusuri gripale și pentru dezvoltarea cocktailului vaccinal din fiecare sezon. Recomandările pentru vaccinul sezonier sunt actualizate de două ori pe an, în conformitate cu analiza globală realizată de OMS, care se bazează pe datele de secvențiere furnizate de laboratoare din întreaga lume, inclusiv din RM. Așadar, secvențierea virusurilor gripale nu doar că asigură monitorizarea evoluției tulpinilor virale, dar și contribuie în mod direct la formularea vaccinului antigripal, esențial pentru protejarea sănătății publice la nivel global [183].

Etapa IV s-a axat pe cuantificarea poverii morbidității conform obiectivului 4 și a constat în efectuarea unui *studiu economic de evaluare a costurilor asociate cu îmbolnăvirile cauzate de gripă, de IACRS și de SARI*, în conformitate cu recomandările OMS și Institutului Național de Cercetare-Dezvoltare în Microbiologie și Imunologie „Cantacuzino”, România [184], și *evaluarea poverii bolilor* prin calcularea indicatorului propus de OMS – DALY (ani de viață ajustați la dizabilitatea de boală) [185].

În acest scop au fost colectate toate rapoartele (în număr de 104) cu indicatorii specifici și nespecifici, remise săptămânal în adresa secției SEGIRVA conform anexei nr.3 a dispoziției MS nr. 498-d/2014, pentru perioada sezoanelor 2021/2022-2022/2023, din sistemul de supraveghere de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI (nouă puncte santinelă: Chișinău, Bălți, Edineț,

Soroca, Căușeni, Cahul, Comrat, Ungheni și Rezina) din cadrul ANSP, care conține următorii indicatori [186]: numărul cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI; numărul de solicitări la serviciul ambulanță privind gripa, IACRS și SARI; numărul de medicamente specifice procurat din farmacii (Amantadină, Rimantadină, Oseltamivir, Zanamivir); numărul de concedii medicale de scurtă durată (<10 zile) și numărul de zile de concedii.

Impactul economic deplin (Ied) ca urmare a îmbolnăvirilor de gripă, de IACRS și de SARI în perioada de studiu în punctele sentinelă a fost calculat conform formulei:

$$Ied = Cvmf + Csamu + Cct + Czp + Ccm + Cms + Cdps, \text{ unde:}$$

Cvmf – costul vizitelor la medicul de familie,

Csamu – costul solicitărilor asistenței medicale urgente,

Cct – costul cazurilor tratate,

Czp – costul zi/pat a cazurilor spitalizate,

Ccm – costul concediilor medicale,

Cms – costul medicamentelor specifice,

Cdps – costul sub formă de daună pentru stat.

Costul vizitelor/consultațiilor la medicul de familie a fost stabilit conform modificării aduse anexei nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011 privind tarifele pentru serviciile medico-sanitare (număr unic 1085/MS/2023) și a constituit 200 de lei [187].

Costul unei solicitări a serviciului de urgență cu medic a fost stabilit conform modificării aduse anexei nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011 privind tarifele pentru serviciile medico-sanitare (număr unic 1085/MS/2023) și a constituit 1 400 de lei [187].

Costul mediu de caz tratat de gripă a fost calculat conform cazurilor tratate, externate din instituțiile medico-sanitare publice în perioada 01.01.2022-31.12.2022 și calculate cu tarifele aprobate prin Ordinul MS și al CNAM nr.1221/344-A/2021 „Cu privire la aprobarea costurilor pentru anul 2022” și a constituit 3 146 de lei pentru adulți și 2 074 de lei pentru copii.

Costul unei zile/pat în staționar de profil infecțios pentru adulți/copii a fost stabilit conform modificării aduse anexei nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011 privind tarifele pentru serviciile medico-sanitare (număr unic 1085/MS/2023) și a constituit 960 de lei [187].

Costul concediilor medicale a fost calculat pe baza cuantumului lunar al indemnizației pentru incapacitate temporară de muncă plătit din mijloacele angajatorului și stabilit în proporție de 75% din salariul mediu al angajatului, determinat în modul stabilit de Guvern [188], salariul mediu lunar brut în Republica Moldova în 2023, conform Biroului Național de Statistică, a fost de 12 355 de lei, iar în 2022 -10 531 de lei [189].

Costul medicamentelor specifice a fost calculat în baza „Catalogului național de prețuri de producător la medicamente”, elaborat de Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova (*Oseltamivirum, capsule 75 mg, costul variabil: 154,74 lei – 231,28 lei*) [190].

Costul în legătură cu decesul asociat infecției gripale, numit costul sub formă de daună pentru stat (*Cdps*), a fost calculat prin aplicarea formulei:

$$Cdps = Pibpc \times Ani, \text{ unde:}$$

Pibpc – produsul intern brut *per capita*,

Ani – anii pierduți în urma decesului calculați în raport cu speranța de viață la naștere.

Pentru **calcularea poverii bolilor** a fost utilizat indicatorul DALY (*Disability-Adjusted Life Years* – ani de viață ajustați la dizabilitate) care cuantifică povara bolii prin combinarea anilor de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) și a anilor cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (YLD), ceea ce reflectă atât mortalitatea, cât și morbiditatea asociată bolii. Astfel, un DALY reprezintă un an de viață sănătoasă pierdut din cauza decesului prematur sau anii trăiți cu dizabilitate asociată afectării funcționale.

Pentru calcularea DALY a fost aplicată formula recomandată de OMS [191]:

$$DALY = YLD + YLL, \text{ unde:}$$

YLD (*years lived with disability*) – anii trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice,

YLL (*years of life lost*) – anii de viață pierduți ca urmare a deceselor premature.

YLD se calculează conform formulei:

$$YLD = I \times D \times DW, \text{ unde:}$$

I – numărul de cazuri,

D – durata medie a unui caz până la recuperare sau deces, exprimată în ani [192],

DW (*disability weight*) – coeficientul de impact al dizabilității [193].

Pentru calcularea *YLL* s-a utilizat formula:

$$YLL = N \times L, \text{ unde:}$$

N – numărul de decese,

L – speranța de viață la vârsta decesului, exprimată în ani [194].

Etapa V. Supravegherea globală a gripei, coordonată de OMS prin Rețeaua Globală de Supraveghere și Răspuns la Gripă (GISRS), este esențială pentru monitorizarea tendințelor globale de circulație a virusurilor gripale sezoniere, ghidarea selecției tulpinilor pentru compoziția anuală a vaccinului antigripal, monitorizarea apariției rezistenței la medicamente antivirale, detectarea emergenței virusurilor gripale cu potențial pandemic și supravegherea răspândirii și impactului virusurilor gripale pandemice [163].

Conform recomandărilor OMS, în anul 2009 a fost implementat sistemul de supraveghere de tip sentinelă care are ca obiective furnizarea de date epidemiologice și virusologice în timp util și de înaltă calitate pentru a monitoriza sezonul gripal, identificând începutul și sfârșitul acestuia. Sistemul contribuie la selecția tulpinilor virale pentru producția de vaccinuri, descrie caracteristicile antigenice și genetice ale virusurilor circulante și monitorizează grupurile cu risc ridicat de boală severă și de mortalitate. De asemenea, stabilește niveluri de referință pentru activitatea gripală, generând date care pot fi folosite pentru măsuri de sănătate publică. Supravegherea epidemiologică de tip sentinelă ajută la identificarea tipurilor și a subtipurilor de virusuri gripale naționale și la monitorizarea sensibilității acestora la antivirale. Sistemul este esențial pentru detectarea evenimentelor neobișnuite, precum focarele de gripă în afara sezonului, care ar putea semnala emergența unui nou virus gripal [163].

La această etapă a cercetării a fost realizat un *studiu transversal pentru evaluarea sistemului de supraveghere a gripei sezoniere, a IACRS și a SARI în cele nouă puncte sentinelă* (Chișinău, Bălți, Cahul, Căușeni, Comrat, Edineț, Rezina, Soroca și Ungheni). Cu acest scop au fost anchetați lucrătorii medicali (unu-doi per instituție) din 18 instituții medico-sanitare publice (IMSP) dintr-un total de 31 de IMSP implicate în sistemul de supraveghere de tip sentinelă.

Pentru a asigura diversitate și reprezentativitate instituțională, eșantionul a fost structurat incluzând câte două IMSP din toate cele nouă puncte sentinelă, asigurând astfel o acoperire completă a sistemului de supraveghere de tip sentinelă. A fost anchetat personalul medical implicat direct în activitățile de supraveghere și de raportare a cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI, asigurând astfel relevanța și acuratețea datelor colectate.

În cadrul acestei etape au fost supuse evaluării toate buletinele de însoțire a probelor biologice destinate investigării prezenței virusurilor gripale din sistemul de supraveghere de tip sentinelă pentru perioada 2014-2023 – un total de 7 315 buletine de însoțire.

La această etapă a cercetării a fost evaluată și eficiența definiției de caz pentru gripă prin calcularea sensibilității, specificității, raportului de probabilitate pozitiv, raportului de

probabilitate negativ, valorii predictive pozitive, valorii predictive negative și acurateței (tabelul 5).

Tabelul 5. Algoritmul calculării caracteristicilor definiției de caz pentru gripă

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

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

Etapa VI. Pentru realizarea obiectivului 5 a fost evaluată vaccinarea antigripală în Republica Moldova cu utilizarea instrumentului OMS [110] de evaluare post-introducere a vaccinului împotriva gripei (iPIE) cu suportul *The Task Force for Global Health* (TFGH) de comun cu experții TFGH și CDC.

Acest instrument, recomandat pentru a evalua și a optimiza programele de vaccinare împotriva gripei la nivel național, este proiectat pentru a oferi o metodă sistematică de evaluare a programelor de imunizare antigripală, identificând punctele tari și slabe ale programului. În acest scop se utilizează interviuri structurate la nivel național, regional, raional și în unități de asistență medicală, completate cu observații despre sesiunile de vaccinare și depozitarea vaccinurilor [110].

La această etapă a fost realizat un *studiu transversal cu metode mixte* pentru a evalua vaccinarea antigripală în raport cu următoarele criterii: aspecte regulatorii, planificare și coordonare, costuri și finanțare, lanțul de aprovizionare și managementul deșeurilor, resurse umane și formare, furnizarea de servicii, siguranța vaccinurilor, cererea de vaccinuri, monitorizare și evaluare, supraveghere și cercetare. Aceste domenii tematice au fost evaluate la trei niveluri ale structurii sănătății: național, raional și instituțional.

Proiectarea evaluării a inclus trei părți: sondaje în teren la nivel național, raional și de instituție medicală, colectarea de materiale despre vaccinarea antigripală, cum ar fi mostre de campanii media, de mobilizare socială și materiale educaționale; analiză de birou a documentelor și interviuri cu informatorii-cheie.

Teritoriile administrative au fost selectate din toate cele trei regiuni ale țării (nord, centru și sud). Pentru fiecare raion, acoperirea vaccinării antigripale în sezonul 2022/2023 a fost calculată la o lună de la începerea campaniei de vaccinare în instituțiile medicale. Raioanele au fost repartizate în funcție de acoperirea vaccinală de la cel mai înalt la cel mai mic nivel. Din fiecare regiune au fost selectate două raioane: teritoriul cu cea mai rapidă absorbție a dozelor de vaccin antigripal, cu un nivel ridicat de acoperire vaccinală și teritoriul cu cea mai lentă absorbție în decurs de o lună și cu un nivel scăzut de acoperire vaccinală.

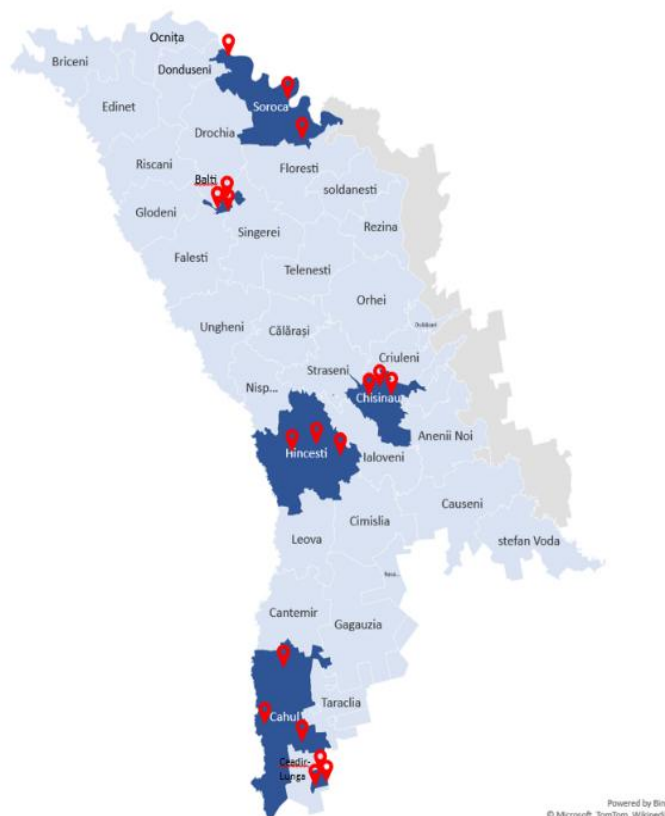
Au fost selectate șase teritorii administrative. Instituțiile medicale au fost selectate din toate centrele medicilor de familie și centrele de sănătate din teritoriile incluse în studiu pe baza proporției de vaccin antigripal administrat în prima lună după începerea campaniei de vaccinare. În total au fost selectate 18 instituții medicale, câte trei instituții per teritoriu: instituția cu cea mai mare acoperire de vaccinare (absorbție mare), o instituție cu o pondere medie (absorbție medie) și o instituție cu cea mai mică acoperire de vaccinare (absorbție scăzută) (figura 11).

Datele au fost colectate utilizând chestionare structurate cu întrebări deschise și închise privind vaccinarea antigripală. Întrebările au fost preprogramate cu modele de ignorare, verificări de validare a datelor și constrângeri logice pentru a îmbunătăți calitatea datelor și a facilita procesul de interviuare. Colectarea datelor a fost efectuată folosind software-ul *Open Data Kit (ODK) Collect*.

În scopul realizării studiului, au fost adaptate patru tipuri de chestionare de tip închis-deschis conform instrumentului OMS 2018 [110]:

- chestionarul de nivel național pentru ANSP (tip I) – anexa 2 a instrumentului OMS;
- chestionarul de nivel regional pentru direcțiile centrelor de sănătate publică (tip II) – anexa 3 a instrumentului OMS;
- chestionarul la nivelul centrelor de sănătate (tip III) – anexa 4 a instrumentului OMS;
- chestionar pentru grupurile profesionale și cu risc sporit de îmbolnăvire de gripă (tip IV-VII) – anexele 5-8 ale instrumentului OMS.

Conform instrumentului OMS, au fost planificate minim 103 interviuri, dar au fost realizate 157 (tabelul 6).



Notă:

- – teritoriile administrative selectate
- 📍 – IMSP selectate

Figura 11. **Punctele de evaluare a studiului iPIE**

Tabelul 6. Numărul total de interviuri planificate și realizate la fiecare nivel administrativ

Nr	Nivel	Tipul de chestionar	Nr. conform Instrumentului OMS	Nr. total de interviuri planificate	Comentariu	Nr. total de interviuri realizate
1	Național	Interviuri cu informatorii cheie				5
		Tip I	02	1		1
2	Raional	Tip II	03	6	1 per raion	6
		Tip III	04	18	3 per instituție	18
		Tip IV	05	18-36	1-2 per instituție	34
		Tip V	06	18-36	1-2 per instituție	18
		Tip VI	07	18-36	1-2 per instituție	19
3	Instituțional	Tip VII	08	18-36	1-2 per instituție	43
		Sesiuni de observare a vaccinării	09	6-12	1-2 per raion	13
		Numărul total		103		157

Chestionarele, în funcție de tip, au fost aplicate în felul următor:

✓ chestionarele de tip I – medicilor specialiști de nivel național (Secțiile de supraveghere epidemiologică a gripei, a infecțiilor respiratorii virale acute și a bolilor prevenibile prin vaccinare, depozitul național de vaccinuri, ANSP);

✓ chestionarele de tip II – medicilor specialiști de nivel regional din raioanele selectate (direcțiile Centrelor de Sănătate Publică Chișinău, Hâncești, Soroca, Bălți, Cahul și Comrat (Ceadâr-Lunga));

✓ chestionarele de tip III – medicilor din cadrul IMSP de asistență primară (CMF nr.5, nr.8 și CCD Râșcani din mun. Chișinău; CS nr.1, nr.4 și nr.5 din mun. Bălți; CS Lăpușna-Pășcani, CS Crasnoarmeiscoe și CS Hâncești din r. Hâncești; CS Soroca, CS Rudi și CS Vădeni din r. Soroca; CS Cahul, CS Gavanoasa și CS Zârnești din r. Cahul; OMF Gaidar, CS Tomai și CS Cazaclia din r. Ceadâr-Lunga);

✓ chestionarele de tip IV-VII – persoanelor din grupurile profesionale și cu risc sporit de îmbolnăvire, indiferent de vârstă, de gen sau de statut de vaccinare, întâlnite în cadrul centrelor de sănătate selectate și care se încadrau în una din următoarele categorii: personal cu studii medicale superioare - medici (studii medicale superioare, doctorat) sau personal cu

studii medicale medii (asistenți medicali, asistenți ai medicului epidemiolog, tehnicieni de laborator etc.); părinte/tutore a unui copil cu boli cronice/imunodeficiențe; femeie gravidă; adult cu boli cronice.

Au fost efectuate și cinci interviuri cu reprezentanți ai organizațiilor internaționale, companiei naționale de asigurări în medicină, centrului pentru achiziții publice centralizate în sănătate, ministerului sănătății, precum și ai grupului tehnic național de consultanță în imunizare.

2.2 Analiza statistică a datelor

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

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

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

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

2.3 Concluzii la capitolul 2

1. Obiectele investigate și volumul eșantioanelor au fost reprezentative pentru caracteristicile necesare studiilor epidemiologice, asigurând relevanța și acuratețea rezultatelor obținute.
2. Cercetările au fost desfășurate în mai multe etape, iar rezultatele obținute au fost prelucrate utilizând metode matematico-statistice și analitico-epidemiologice.
3. Datele colectate au fost prelucrate statistic utilizând programul Epi Info, un software fiabil pentru cercetări epidemiologice, precum și Python pentru analize statistice suplimentare.
4. Studiile descriptive efectuate au permis determinarea particularităților clinico-epidemiologice ale gripei, ale IACRS și ale SARI în Republica Moldova în funcție de tulpina/tulpinile dominante/codominante ale virusurilor gripale.

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

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

Pe parcursul sezonelor 2014/2015-2022/2023 au fost înregistrate în total 13 074 cazuri de gripă sezonieră. Cea mai mare pondere (24,9% (95%CI 24,2-25,7)) din numărul total de cazuri de gripă s-a înregistrat în sezonul 2019/2020, urmat de sezonul 2018/2019 cu 16,8% (95%CI 16,1-17,4), sezonul 2014/2015 – cu 15,3% (95%CI 14,7-15,9) și sezonul 2022/2023 – cu 15,1% (95%CI 14,5-15,8). În sezonul 2020/2021 nu a fost înregistrat nici un caz de gripă sezonieră.

Calcularea pragului epidemic pentru gripă a fost inițiată în sezonul gripal 2018/2019, când a constituit 2,1‰ cazuri de gripă, crescând ulterior până la 5,7‰ începând cu sezonul 2020/2021.

La analiza evoluției morbidității prin gripă în sezoanele gripale incluse în studiu (figura 12) s-a constatat că sezonul gripal 2019/2020 a fost singurul în care pragul epidemic pentru gripă a depășit nivelul mediu (14,2‰) în săptămânile 08/2020-09/2020, atingând cea mai mare incidență din cele nouă sezoane – 16,5‰ cazuri de gripă sezonieră.

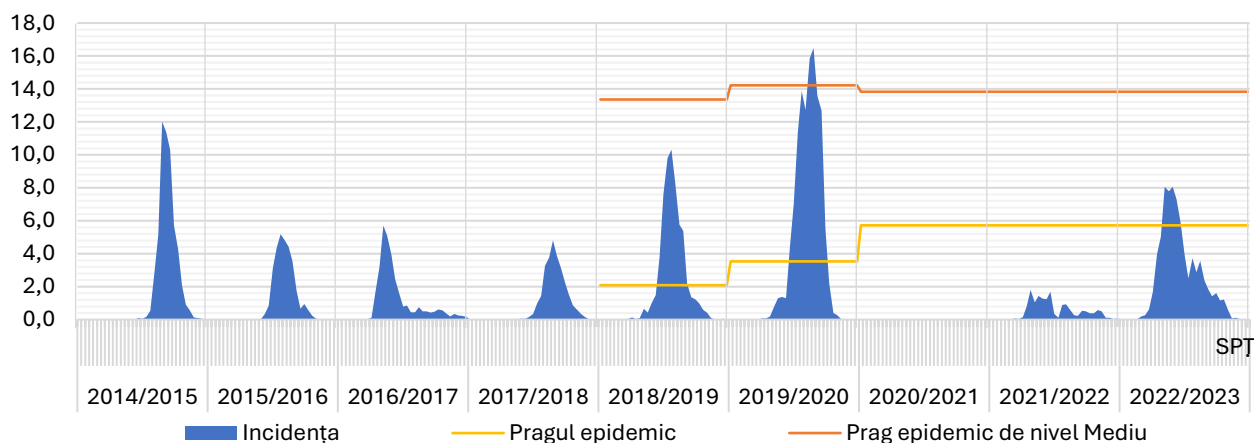


Figura 12. Evoluția morbidității prin gripă în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)

În două sezoane (2016/2017 și 2022/2023), incidența săptămânală maximală a fost înregistrată la începutul lunii decembrie, și anume în săptămâna 51 când a constituit respectiv 5,1‰ și 8,1‰ cazuri de gripă. În alte două sezoane (2020/2021 și 2021/2022), evoluția gripei a rămas sub pragul epidemic. În celelalte sezoane gripale incluse în studiu, incidența săptămânală maximală a fost înregistrată în perioada săptămânilor 06 – 09 (luna februarie).

În timpul sezonelor analizate s-au înregistrat un total de 9 924 cazuri de gripă care au necesitat spitalizare, ceea ce reprezintă 75,9% (95%CI 75,2-76,6) din totalul cazurilor înregistrate. Cel mai mic procent de cazuri spitalizate a fost înregistrat în sezonul 2021/2022 – 43,0% (95%CI 38,2-47,9), iar cel mai mare procent – în sezonul 2017/2018 – 86,6% (95%CI 84,3-88,6).

În medie, proporția cazurilor spitalizate în raport cu numărul total de cazuri înregistrate în fiecare grupă de vârstă analizată a fost cea mai mare în grupa de vârstă de 65 de ani și peste – 85,7% (95%CI 83,0-88,2), urmat de grupele de vârstă de 0-4 ani cu 78,3% (95%CI 76,6-79,9), 15-29 de ani cu 78,0% (95%CI 76,2-79,7), 5-14 ani cu 74,7% (95%CI 73,3-76,0) și 30-64 de ani cu 72,1% (95%CI 70,5-73,6).

În cinci din sezoanele analizate, gripa a afectat preponderent copiii din grupa de vârstă 0-14 ani, cu o pondere între 54,4% (95%CI 51,3-57,6) (2017/2018) și 64,4% (95%CI 59,6-68,9) (2021/2022). Sezonul gripal 2014/2015 a fost singurul în care grupa de vârstă 30-64 de ani a avut o pondere de 44,1% (95%CI 41,9-46,3) (figura 13). Cele mai puține cazuri au fost înregistrate în grupa de vârstă 65+ – 3,3% (95%CI 2,7-4,0) în sezonul 2019/2020 și 8,9% (95%CI 7,7-10,3) în sezonul 2014/2015.

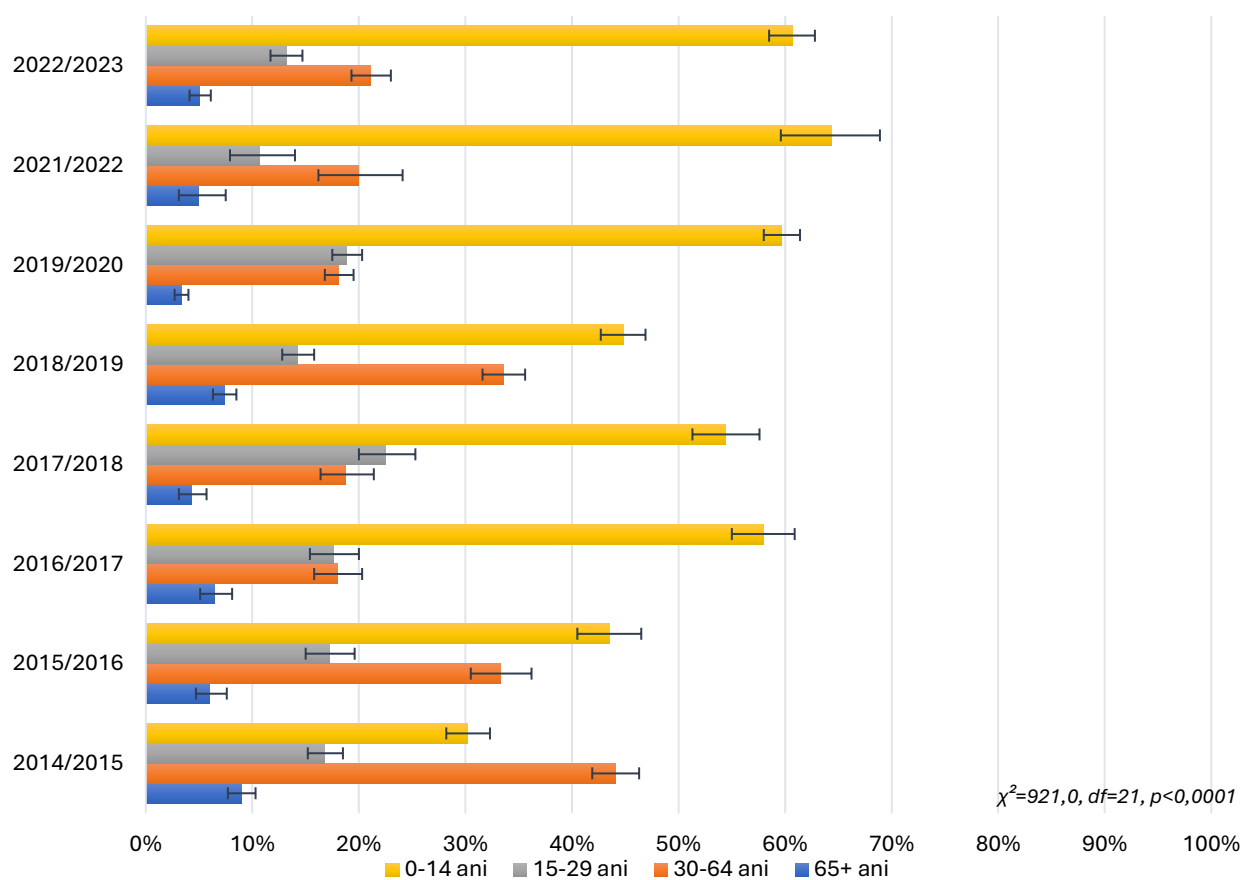


Figura 13. Ponderea cazurilor de gripă în funcție de vârstă în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

Interpretarea statistică a distribuției cazurilor de gripă pe grupele de vârstă și pe sezoane, utilizând testul Chi-pătrat, a relevat o diferență semnificativă între valorile observate și cele așteptate ($\chi^2=921,0$, $df=21$, $p<0,0001$). Astfel, în distribuția cazurilor de gripă între grupele de vârstă și între sezoanele analizate a fost semnalată o neuniformitate pronunțată.

La analiza multisezonieră a cazurilor de gripă în rândul copiilor cu vârste de până la 14 ani și al persoanelor cu vârsta de 15 ani și peste s-a constatat o incidență mai ridicată a acestora în rândul copiilor sub 14 ani (figura 14). Astfel, în sezonul 2019/2020, caracterizat prin codominarea tulpinilor gripale, incidența gripei în rândul copiilor de până la 14 ani ($388,4\text{/}_{0000}$ ($95\%CI$ 371,2-405,6)) a fost de 6,5 ori mai mare decât cea înregistrată la persoanele de 15 ani și peste ($60,1\text{/}_{0000}$ ($95\%CI$ 56,9-63,4)), în sezonul gripal 2022/2023, la fel caracterizat prin codominarea tulpinilor gripale – de 6,9 ori mai mare ($254,0\text{/}_{0000}$ ($95\%CI$ 239,7-268,4)) față de $36,6\text{/}_{0000}$ ($95\%CI$ 34,0-39,1)) și în sezonul gripal 2021/2022, caracterizat prin tulpina A(H3N2) dominantă – de 8,0 ori mai mare ($56,3\text{/}_{0000}$ ($95\%CI$ 49,6-63,0)) față de $7,0\text{/}_{0000}$ ($95\%CI$ 5,9-8,1)).

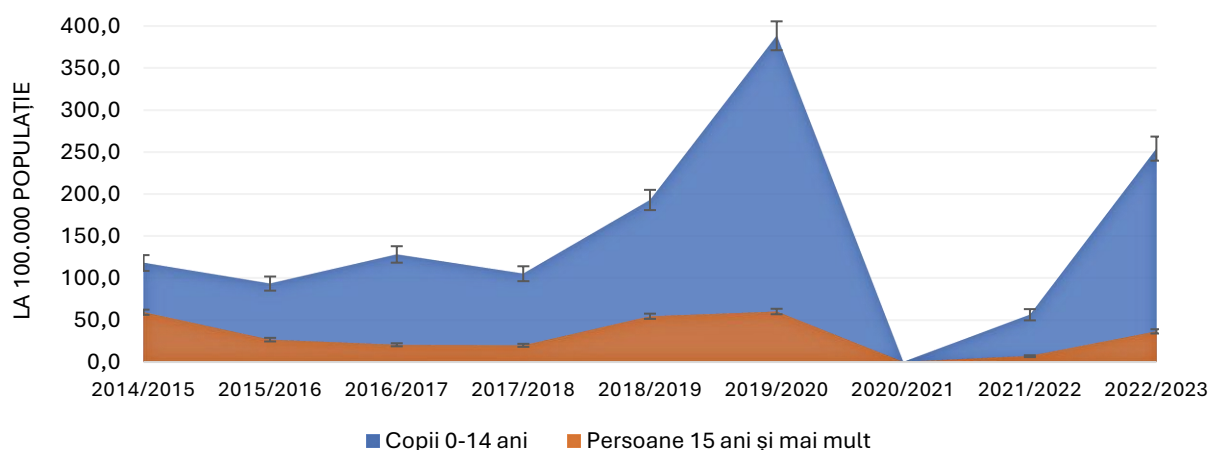


Figura 14. **Dinamica multisezonieră a cazurilor de gripă în rândul copiilor sub 14 ani și al persoanelor mai mari de 15 ani în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)**

În total, în Republica Moldova, pe parcursul ultimelor nouă sezoane, au fost înregistrate 2 120 942 cazuri de infecții acute ale căilor respiratorii superioare, variind de la 6,8% ($95\%CI$ 6,7-6,8) (2020/2021) până la 13,7% ($95\%CI$ 13,6-13,7) (2018/2019) din numărul total de cazuri per sezon. Aceste infecții au fost înregistrate în toate teritoriile administrative.

Ca și în cazul gripei sezoniere, în două sezoane, incidența săptămânală maximală a IACRS a fost înregistrată la începutul lunii decembrie, în săptămâna 51: $447,5\text{/}_{0000}$ (2016/2017) și $636,3\text{/}_{0000}$ cazuri (2022/2023) respectiv. În sezonul 2020/2021, evoluția IACRS a rămas sub pragul epidemic de $283,6\text{/}_{0000}$, iar în sezonul 2021/2022 incidența săptămânală maximală a fost

înregistrată în săptămâna 03 – 444,0‰. În celelalte cinci sezoane, incidența săptămânală maximală a fost înregistrată în perioada săptămânilor 06-09 (luna februarie) (figura 15).

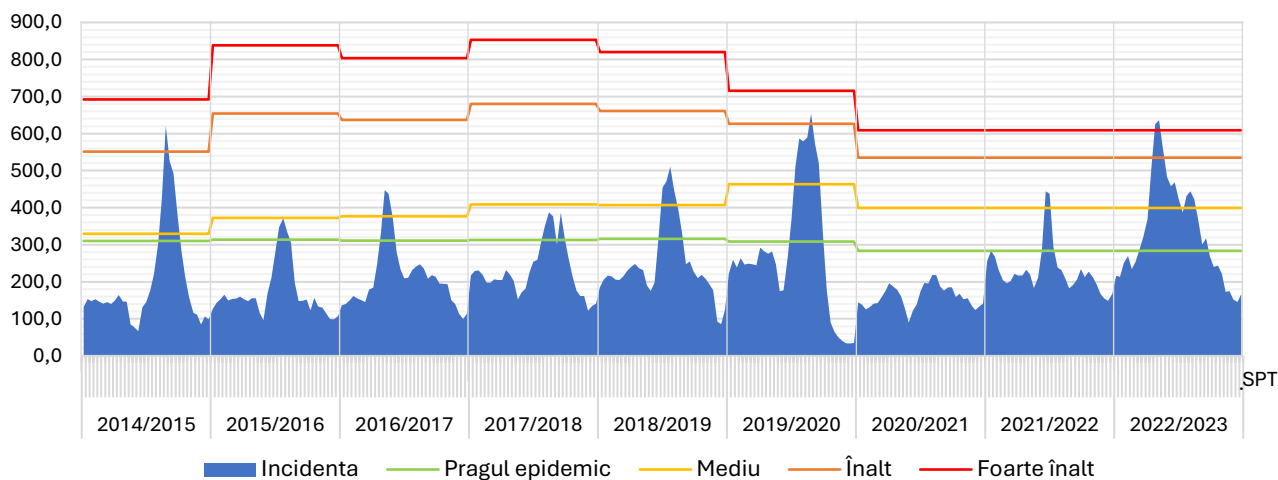


Figura 15. Evoluția morbidității prin IACRS în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)

În timpul sezonelor analizate, 78 622 de cazuri de IACRS au necesitat spitalizare, reprezentând 3,7% (95%CI 3,7-3,7) din totalul cazurilor înregistrate. Cel mai mic procent de cazuri spitalizate s-a înregistrat în sezonul 2022/2023 – 2,9% (95%CI 2,8-2,9), iar cel mai mare procent s-a atestat în sezonul 2020/2021 – 6,9% (95%CI 6,8-7,0). În celelalte sezoane analizate, procentul spitalizării a variat între 3,1% (95%CI 3,0-3,1) și 4,6% (95%CI 4,5-4,7).

În medie, proporția cazurilor spitalizate de IACRS în raport cu numărul total de cazuri înregistrate în fiecare grupă de vârstă analizată a fost cea mai mare în grupa de vârstă 0-4 ani – 6,0% (95%CI 5,9-6,0), urmată de grupa de vârstă de 65 ani și mai mult – 4,2% (95%CI 4,0-4,3). În grupele de vârstă 5-14 ani, 15-29 de ani și 30-64 de ani ponderea cazurilor de IACRS spitalizate a fost de 2,4% (95%CI 2,3-2,4), 2,7% (95%CI 4,0-4,3) și 2,3% (95%CI 4,0-4,3) respectiv.

În fiecare sezon analizat, ponderea cea mai mare a IACRS s-a înregistrat la copiii din grupa de vârstă 0-14 ani care a variat de la 50,6% (95%CI 50,4-50,9) în sezonul 2020/2021 până la 69,1% (95%CI 68,9-69,3) în sezonul 2016/2017 (figura 16). În grupa de vârstă 65+ s-a atestat cea mai mică pondere a IACRS: 2,6% (95%CI 2,6-2,7) în sezonul 2016/2017 și 7,2% (95%CI 7,1-7,4) în sezonul 2020/2021. În celelalte grupe de vârstă, ponderea IACRS a variat între 12,9% (95%CI 12,8-13,0) și 26,8% (95%CI 26,6-27,1).

Analiza statistică a cazurilor de IACRS pe grupele de vârstă și pe sezoanele gripale, prin aplicarea testului Chi-pătrat, a evidențiat o diferență semnificativă între valorile observate și cele așteptate ($\chi^2=33.055,3$, $df=24$, $p<0,0001$). Valoarea ridicată a testului și nivelul foarte scăzut a

valorii p a indicat o distribuție neuniformă a cazurilor între grupele de vârstă și pe sezoanele gripale.

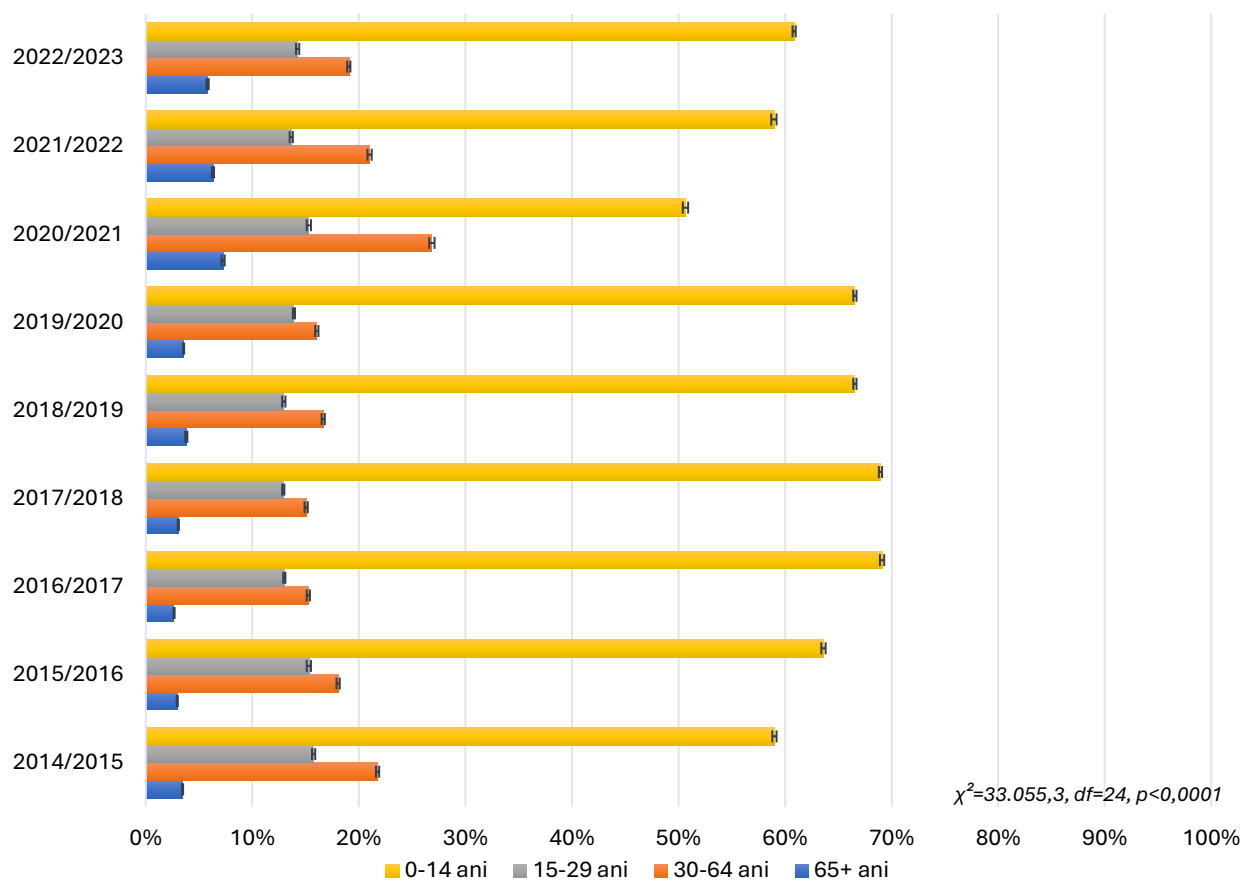


Figura 16. Ponderea cazurilor de IACRS pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Similar gripei sezoniere, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare au prezentat o incidență la 100 000 de populație mai mare în rândul copiilor cu vârste cuprinse între 0 și 14 ani, în comparație cu grupa de vârstă de peste 15 ani (figura 17).

Acest decalaj a fost mai evident în sezonul 2016/2017, când incidența infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare la copiii cu vârsta de până la 14 ani (33464,1‰ (95%CI 33330,2-33590,2)) a fost de 10,1 ori mai mare decât în grupa de vârstă de 15 ani și peste (3304,5‰ (95%CI 3281,4-3328,3)). Cea mai mică diferență a incidenței cazurilor de IACRS între cele două grupe de vârstă a fost înregistrată în sezonul 2020/2021, când la copiii sub 14 ani (14 840,7‰ (95%CI 14 739,8-14 940,1)) a fost de 4,5 ori mai mare decât la persoanele cu vârsta de 15 ani și peste (3280,6‰ (95%CI 3257,4-3304,6)). În celelalte sezoane, incidența cazurilor de IACRS în grupa de vârstă 0-14 ani a fost de 6,4 și de 9,8 ori mai mare decât în grupa de vârstă >15 ani.

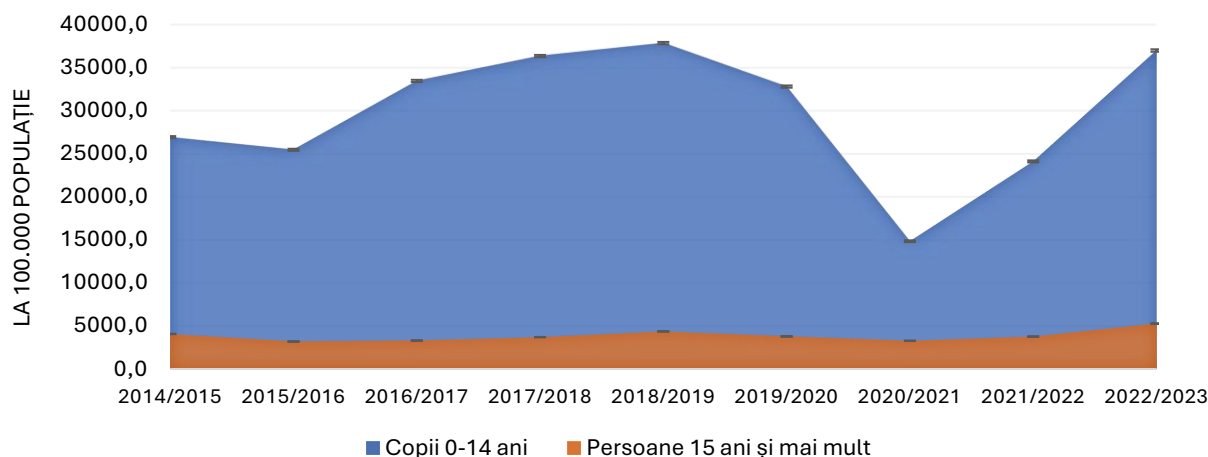


Figura 17. Dinamica multisezonieră a cazurilor de IACRS în rândul copiilor de până la 14 ani și a persoanelor mai mari de 15 ani în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)

În perioada sezoanelor 2014/2015-2022/2023 au fost înregistrate în total 157 441 de cazuri de infecții respiratorii acute severe (SARI). Cea mai mare pondere (17,9% (95%CI 17,7-18,1)) a cazurilor de SARI s-a semnalat în sezonul 2016/2017, urmat de sezonul 2015/2016 cu 16,8% (95%CI 16,6-16,9) și de sezonul 2014/2015 cu 14,4% (95%CI 14,2-14,6), iar cea mai mică pondere a fost înregistrată în sezonul 2019/2020 – 6,2% (95%CI 6,1-6,3).

În sezonul 2020/2021, cota maximă de cazuri de SARI – 40,2‰ a fost atinsă în săptămâna 08, iar cel mai mic indice din toate sezoanele – 2,6‰ – în săptămâna 18/2020 (figura 18).

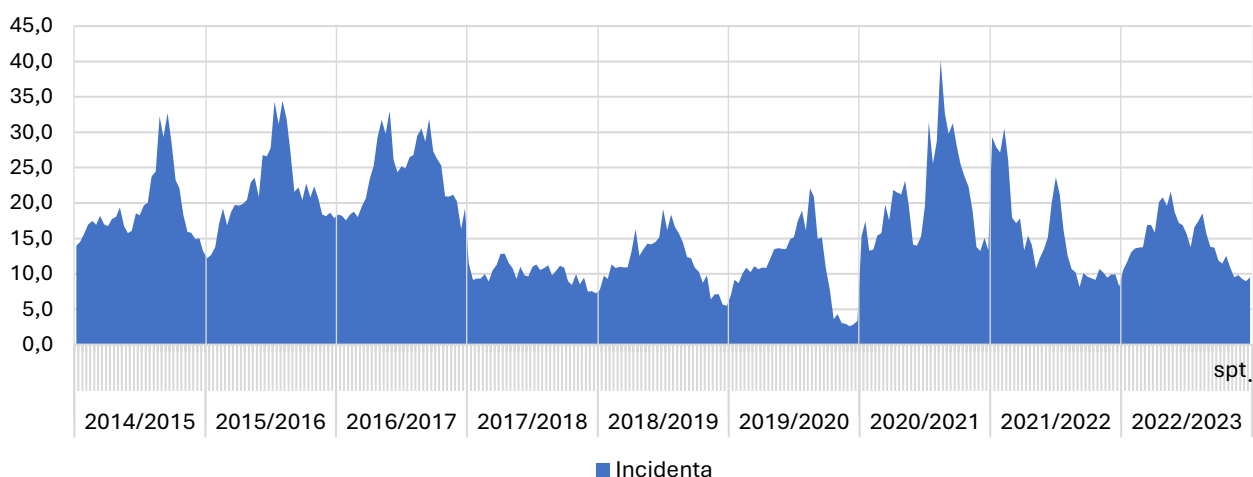


Figura 18. Evoluția morbidității prin SARI în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)

Pe parcursul tuturor sezoanelor incluse în cercetare, cei mai afectați de SARI s-au dovedit a fi copiii din grupa de vârstă 0-4 ani, excepție fiind sezonul 2020/2021, când cei mai vizați s-au arătat adulții de 30-64 de ani (figura 19).

Grupa de vârstă 0-4 ani a fost cea mai afectată de infecțiile respiratorii acute severe din toate grupele de vârstă, cu o pondere de la 39,7% (95%CI 38,9-40,6) în sezonul 2022/2023 până la 59,3% (95%CI 58,7-59,9) în sezonul 2015/2016, excepție fiind sezoanele 2020/2021 și 2021/2022, când grupa de vârstă 30-64 de ani a avut ponderea maximă de 49,3% (95%CI 48,6-50,0) și de 29,9% (95%CI 29,1-30,7) respectiv (figura 19). În ultimele trei sezoane, cazurile de SARI în grupa de vârstă 65+ practic s-au dublat comparativ cu sezoanele anterioare, de la 11,6% (95%CI 11,2-12,0) - 15,5% (95%CI 14,8-16,2) până la 22,6% (95%CI 21,9-23,4) - 31,8% (95%CI 31,2-32,5).

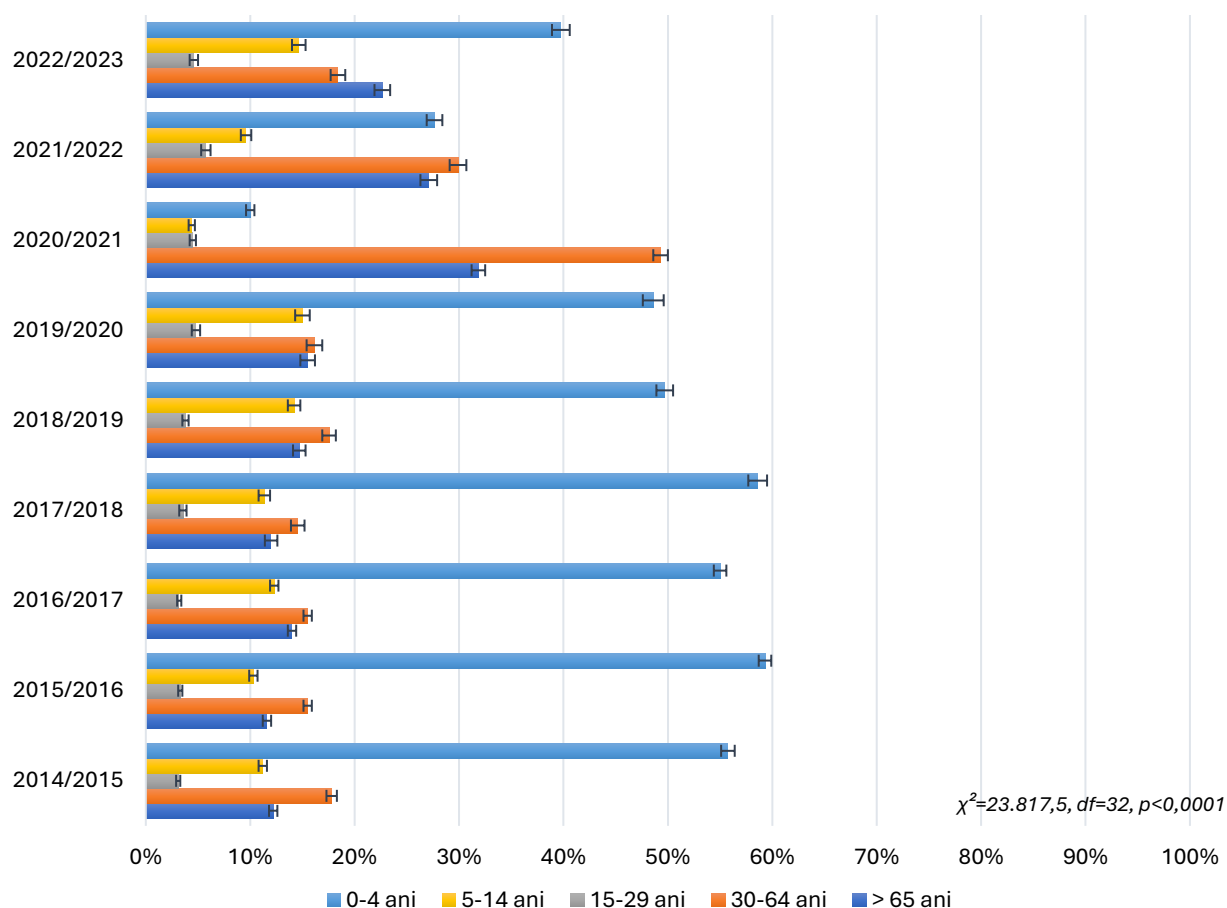


Figura 19. Ponderea cazurilor de SARI pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Analiza distribuției cazurilor de SARI pe grupe de vârstă și pe sezoane, utilizând testul Chi-pătrat, a evidențiat diferențe semnificative între valorile observate și cele așteptate ($\chi^2=23817,5, df=32, p<0,0001$). Aceste rezultate indică o distribuție neuniformă și statistic semnificativă a cazurilor de SARI între diversele grupe de vârstă și pe parcursul sezoanelor gripale analizate.

În perioada sezoanelor 2014/2015-2022/2023, dinamica epidemiologică a infecțiilor respiratorii acute severe în rândul copiilor cu vârste sub 14 ani și a persoanelor cu vârste de 15 ani și peste, cu o rată standardizată de incidență la 100 000 de locuitori, a manifestat variații semnificative în comparație cu gripa și cu infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare. Într-un

sezon specific, respectiv 2020/2021, s-a remarcat o abatere de la trendul obișnuit, caracterizată printr-o incidență crescută a SARI în grupa de vârstă 15 ani și peste, contrar modelului invers proporțional întâlnit în alte sezoane (figura 20).

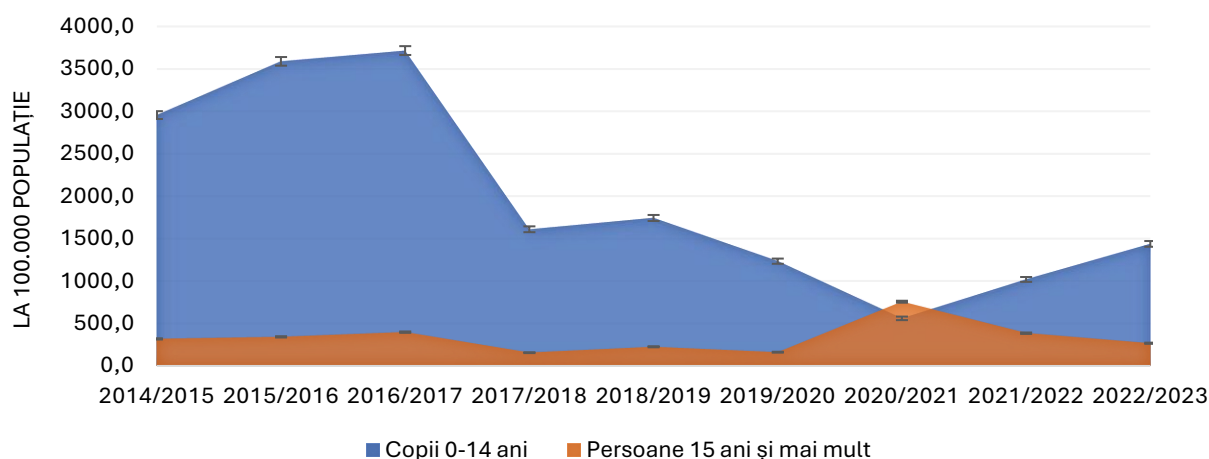


Figura 20. Dinamica multisezonieră a cazurilor de SARI în rândul copiilor de până la 14 ani și al persoanelor mai mari de 15 ani în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)

În primele patru sezoane analizate, raportul incidenței cazurilor de SARI la copiii cu vârste cuprinse între 0 și 14 ani față de grupa de vârstă de 15 ani și peste a fost de 9,3-10,5 ori mai mare. În sezoanele următoare (2018/2019, 2019/2020) acest raport a înregistrat o diminuare, ajungând la 7,7-7,6 ori mai mare, iar în sezonul 2020/2021 a avut loc o inversare a tendinței, incidența cazurilor de SARI la persoanele de 15 ani și peste ($757,0^{0}/_{0000}$ ($95\%CI$ 745,4-768,7)) fiind de 1,3 ori mai mare decât cea la copiii cu vârste între 0 și 14 ani ($560,8^{0}/_{0000}$ ($95\%CI$ 539,9-581,8)).

În cursul următoarelor două sezoane consecutive s-a observat o revenire la modelele normale, cu o creștere a incidenței SARI în rândul copiilor sub 14 ani, în comparație cu grupa de vârstă de peste 15 ani. Astfel, în sezonul 2021/2022 aceasta a fost de 2,6 ori mai mare, iar în sezonul 2022/2023 de 5,4 ori mai mare.

În sezoanele analizate, incidența medie a gripei a fost cea mai înaltă în mun. Chișinău cu 135,6 cazuri la 100 000 de populație, urmat de mun. Bălți cu $102,7^{0}/_{0000}$ și de raionul Ștefan Vodă cu $88,8^{0}/_{0000}$ (figura 21). Cea mai mică incidență medie a gripei a fost înregistrată în raionul Leova ($3,3^{0}/_{0000}$), și în raionul Cantemir ($2,8^{0}/_{0000}$), ambele raioane cu câte cinci sezoane în care nu s-a înregistrat nici un caz de gripă, și în raionul Drochia ($2,2^{0}/_{0000}$), în care nu au fost înregistrate cazuri de gripă în patru sezoane.

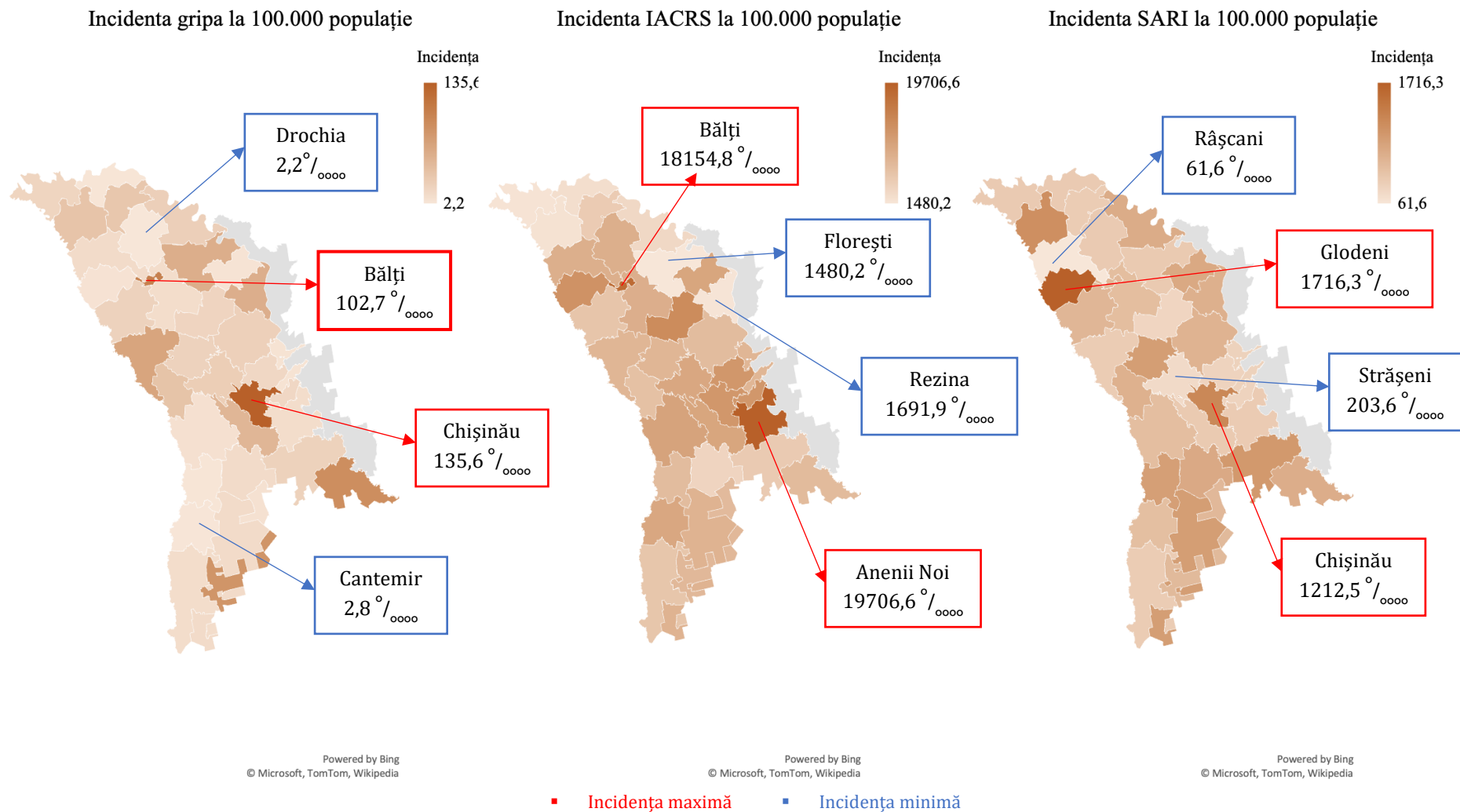


Figura 21. Incidența medie a gripei, a IACRS și a SARI pe teritorii administrative în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Tabelul 7. Numărul și incidența medie a cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în sezoanele 2014/2015-2022/2023 (la 100 000 de populație)

Teritoriul administrativ	Gripa		IACRS		SARI	
	Nr. mediu de cazuri	Incidența medie	Nr. mediu de cazuri	Incidența medie	Nr. mediu de cazuri	Incidența medie
Chișinău	912,2	135,6	81 425,6	12 099,5	8 159,9	1 212,5
Bălți	97,1	102,7	17 166,7	18 154,8	588,2	622,1
Anenii Noi	6,6	10,9	11 892,6	19 706,6	231,1	383,0
Basarabeasca	1,1	6,9	1 176,8	7 355,3	99,1	619,5
Briceni	9,9	19,0	986,8	1 893,5	207,0	397,2
Cahul	8,4	10,7	4 563,7	5 802,3	292,4	371,8
Cantemir	1,0	2,8	3 516,0	9 880,3	191,9	539,2
Călărași	9,8	21,2	3 657,1	7 931,3	435,1	943,6
Căușeni	13,8	21,5	3 268,6	5 105,7	645,1	1 007,7
Cimișlia	4,2	13,0	1 242,4	3 811,2	258,8	793,8
Criuleni	9,4	16,7	6 854,7	12 100,0	163,4	288,5
Dondușeni	10,3	32,9	1 571,2	4 997,5	116,2	369,7
Drochia	1,3	2,2	5 314,4	8 764,4	240,6	396,7
Dubăsari	1,3	5,4	1 954,8	7 949,2	74,7	303,6
Edineț	19,9	35,5	1 126,1	2 008,3	627,6	1 119,2
Fălești	13,9	21,3	3 836,3	5 896,2	419,8	645,2
Florești	35,6	57,2	920,0	1 480,2	254,8	409,9
Glodeni	2,3	5,5	5 358,4	12 727,9	722,6	1 716,3
Hâncești	5,8	7,9	7 658,3	10 464,5	399,8	546,3
Ialoveni	36,0	49,2	7 434,2	10 167,2	297,3	406,6
Leova	1,1	3,3	2 369,0	7 076,5	311,1	929,3
Nisporeni	13,7	35,9	2 460,1	6 455,3	269,6	707,3
Ocnîța	1,3	3,5	956,9	2 499,4	150,0	391,8
Orhei	18,0	22,9	5 608,9	7 125,9	538,2	683,8
Rezina	19,4	56,6	580,9	1 691,9	245,0	713,6
Râșcani	6,4	13,0	4 401,3	8 880,3	30,6	61,6
Sângerei	7,0	10,7	5 799,3	8 899,3	361,3	554,5
Soroca	15,3	24,0	2 146,8	3 356,9	489,9	766,0
Strășeni	16,3	25,6	6 320,1	9 905,2	129,9	203,6
Șoldănești	1,3	4,6	2 936,2	10 183,2	232,3	805,8
Stefan Voda	41,6	88,8	3 406,6	7 277,9	350,0	747,8
Taraclia	25,7	82,0	2 375,0	7 591,3	187,4	599,1
Telenești	8,3	19,2	5 915,4	13 636,7	113,2	261,0
Ungheni	54,8	66,8	6 517,1	7 949,3	307,2	374,7
UTA Găgăuzia	15,4	13,1	9 770,6	8 338,8	1 104,8	942,9

În sezoanele incluse în studiu, incidența medie a infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare a atins niveluri maxime în raionul Anenii Noi, cu 19 706,6‰, urmat de mun. Bălți cu 18 154,8‰ și de raionul Telenești cu 13 636,7‰ (figura 21). Cea mai scăzută incidență medie a acestor infecții a fost observată în raioanele Briceni (1 893,5‰), Rezina (1 691,9‰) și Florești (1 480,2‰).

În perioada sezoanelor 2014/2015-2022/2023, nivelurile maxime ale incidenței medii a infecțiilor respiratorii acute severe au fost înregistrate în raionul Glodeni cu 1 716,3‰, urmat de mun. Chișinău cu 1 212,5‰ și de raionul Edineț cu 1 119,2‰ (figura 21). Incidența medie cea mai redusă a SARI a fost semnalată în raioanele Telenești (261,0‰), Strășeni (203,6‰) și Râșcani (61,6‰).

Alte date referitoare la incidența medie a gripei, a IACRS și a SARI în diverse teritorii administrative ale republicii sunt prezentate detaliat în tabelul 7.

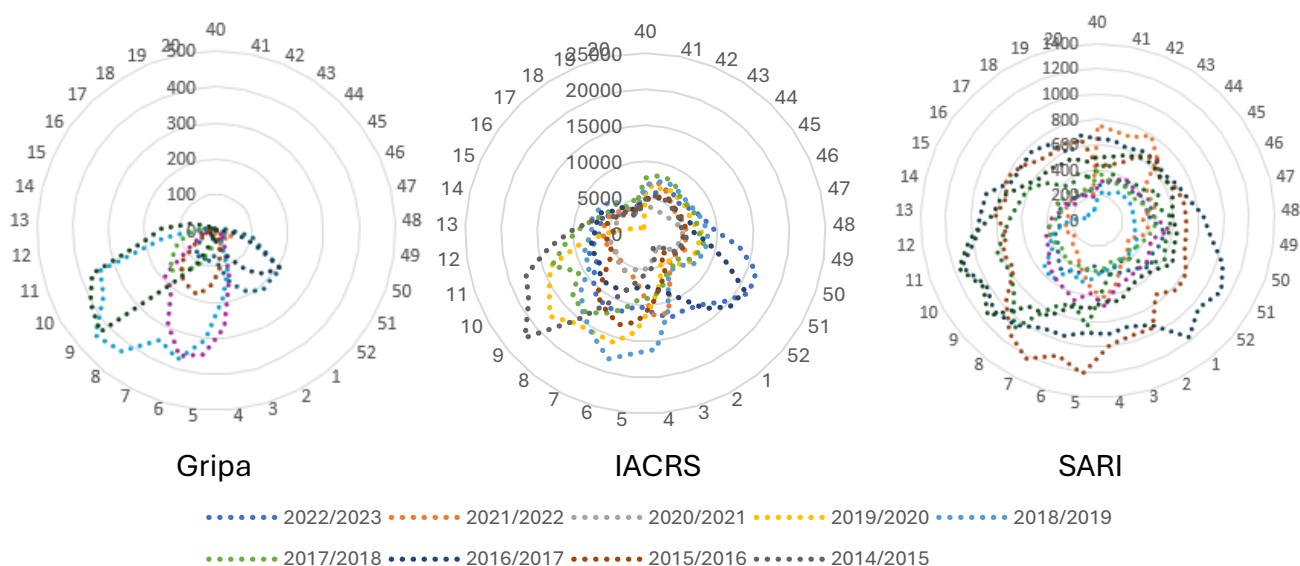


Figura 22. Sezonalitatea gripei, a IACRS și a SARI în sezoanele 2014/2015-2022/2023

În Republica Moldova, având în vedere amplasarea sa în emisfera nordică, gripa prezintă o tendință de a se declanșa în perioade epidemice între săptămânile 49 și 15 – din decembrie până în aprilie (figura 22). Această tendință este observată și în ceea ce privește infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, cu o creștere a numărului de cazuri începând din luna noiembrie și până în luna aprilie. În cazul infecțiilor respiratorii acute severe nu se observă o sezonalitate evidentă.

În perioada cuprinsă între sezoanele 2014/2015 și 2022/2023, analiza cazurilor de gripă în funcție de gen, realizată prin testul Chi-pătrat, a relevat o diferență statistic semnificativă între bărbați și femei ($\chi^2=21,78$, $df=7$, $p=0,0028$), indicând o distribuție neuniformă între cele două

genuri. Pe parcursul celor nouă sezoane analizate, femeile au reprezentat 50,3% din totalul cazurilor (95%CI 49,4-51,1), prevalența pe sezoane este prezentată în tabelul 8.

Tabelul 8. Prevalența gripei pe genuri la populația din Republica Moldova

Sezon	Genul masculin			Genul feminin		
	Abs	% (95% CI)	% ajustat (95% CI)	Abs	% (95% CI)	% ajustat (95% CI)
2014/2015	938	46,8 (44,6-49,0)	48,9 (46,6-51,1)	1.065	53,2 (51,0-55,4)	51,1 (48,9-53,4)
2015/2016	551	50,1 (47,1-53,1)	52,1 (49,0-55,1)	548	49,9 (46,9 -52,9)	47,9 (44,9-51,0)
2016/2017	607	53,7 (50,8-56,8)	55,6 (52,6-58,6)	523	46,3 (43,3-49,2)	44,4 (41,4-47,4)
2017/2018	515	52,0 (48,9-55,2)	54,0 (50,8-57,2)	475	48,0 (44,8-51,1)	46,0 (42,8-49,2)
2018/2019	1080	49,2 (47,1-51,4)	51,5 (49,3-53,6)	1 113	50,8 (48,6-52,9)	48,5 (46,4-50,7)
2019/2020	1662	51,0 (49,3-52,7)	53,3 (51,5-55,0)	1 596	49,0 (47,3-50,7)	46,7 (45,0-48,5)
2020/2021	0	-	-	0	-	-
2021/2022	205	48,7 (43,8-53,6)	51,0 (46,0-56,0)	216	51,3 (46,4-56,2)	49,0 (44,0-54,0)
2022/2023	945	47,7 (45,5-49,9)	50,2 (48,0-52,5)	1 035	52,3 (50,1-54,5)	49,8 (47,5-52,0)
Total	6503	49,7 (48,9-50,6)	51,9 (51,0-52,8)	6 571	50,3 (49,4-51,1)	48,1 (47,2-49,0)

Analiza statistică a distribuției cazurilor de IACRS, utilizând testul Chi-pătrat, a evidențiat o diferență semnificativă între valorile observate și cele așteptate ($\chi^2=211,89$, $df=8$, $p<0,0001$), cu o prevalență de 52,5% în rândul femeilor (95%CI 52,4-52,5) pe parcursul celor nouă sezoane, în tabelul 9 fiind prezentată prevalența pe fiecare sezon.

Tabelul 9. Prevalența IACRS pe genuri la populația din Republica Moldova

Sezon	Genul masculin			Genul feminin		
	Abs	% (95% CI)	% ajustat (95% CI)	Abs	% (95% CI)	% ajustat (95% CI)
2014/2015	109 689	46,9 (46,7-47,1)	48,9 (48,7-49,1)	124 426	53,1 (53,0-53,4)	51,1 (50,9-51,3)
2015/2016	97 282	47,5 (47,3-47,7)	49,4 (49,2-49,6)	107 570	52,5 (52,3-52,7)	50,6 (50,4-50,8)
2016/2017	119 662	48,3 (48,1-48,5)	50,2 (50,0-50,4)	127 976	51,7 (51,5-51,9)	49,8 (49,6-50,0)
2017/2018	129 810	48,0 (47,8-48,2)	50,0 (49,8-50,2)	140 458	52,0 (51,8-52,2)	50,0 (49,8-50,2)
2018/2019	138 121	47,7 (47,5-47,8)	49,8 (49,7-50,0)	151 723	52,3 (52,2-52,5)	50,2 (50,0-50,3)
2019/2020	117 435	47,6 (47,4-47,8)	49,8 (49,6-50,0)	129 438	52,4 (52,2-52,6)	50,2 (50,0-50,4)
2020/2021	66 475	46,4 (46,2-46,7)	48,7 (48,4-49,0)	76 631	53,5 (53,3-53,8)	51,3 (51,0-51,6)
2021/2022	92 935	47,2 (47,0-47,4)	49,5 (49,3-49,7)	103 924	52,8 (52,6-53,0)	50,5 (50,3-50,7)
2022/2023	137 005	47,7 (47,5-47,9)	50,2 (50,0-50,4)	150 292	52,3 (52,1-52,5)	49,8 (49,6-50,0)
Total	1 008 414	47,5 (47,5-47,6)	49,7 (49,6-49,8)	1 112 438	52,5 (52,4-52,5)	50,3 (50,2-50,4)

În ceea ce privește cazurile de infecții respiratorii acute severe, analiza statistică în funcție de gen, folosind testul Chi-pătrat, a demonstrat o diferență semnificativă între valorile observate și cele așteptate ($\chi^2=661,04$, $df=8$, $p<0,0001$), cu o prevalență în proporție de 49,0% a femeilor (95%CI 48,7-49,2) pe parcursul celor nouă sezoane studiate, prevalența pe sezoane fiind prezentată în tabelul 10.

Tabelul 10. Prevalența SARI pe genuri la populația din Republica Moldova în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Sezon	Genul masculin			Genul feminin		
	Abs	% (95% CI)	% ajustat (95% CI)	Abs	% (95% CI)	% ajustat (95% CI)
2014/2015	11 799	52,0 (51,4-52,7)	54,1 (53,4-54,7)	10 877	48,0 (47,3-48,6)	45,9 (45,3-46,6)
2015/2016	14 078	53,4 (52,8-54,0)	55,3 (54,7-55,9)	12 297	46,6 (46,0-47,2)	44,7 (44,1-45,3)
2016/2017	14 709	52,1 (51,5-52,7)	54,0 (53,4-54,6)	13 511	47,9 (47,3-48,5)	46,0 (45,4-46,6)
2017/2018	6 321	53,5 (52,6-54,4)	55,5 (54,6-56,5)	5 486	46,5 (45,6-47,4)	44,5 (43,6-45,4)
2018/2019	7 308	52,6 (51,7-53,4)	54,8 (53,9-55,6)	6 592	47,4 (46,6-48,3)	45,2 (44,4-46,1)
2019/2020	5 185	53,3 (52,3-54,3)	55,6 (54,5-56,6)	4 538	46,7 (45,7-47,7)	44,4 (43,4-45,5)
2020/2021	8 361	43,9 (43,2-44,6)	46,1 (45,4-46,8)	10 693	56,1 (55,4-56,8)	53,9 (53,2-54,6)
2021/2022	6 092	46,2 (45,4-47,1)	48,5 (47,6-49,4)	7 091	53,8 (52,9-54,6)	51,5 (50,6-52,4)
2022/2023	6 499	52,0 (51,1-52,9)	54,5 (53,6-55,4)	6 002	48,0 (47,1-48,9)	45,5 (44,6-46,4)
Total	80 352	51,0 (50,8-51,3)	53,2 (52,9-53,4)	77 087	49,0 (48,7-49,2)	46,8 (46,6-47,1)

Infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, considerate infecții cu o evoluție mai blândă, au fost mai des întâlnite la femei (52,5% (95%CI 52,4-52,5)), iar infecțiile respiratorii acute severe au predominat în rândul bărbaților (51,0% (95%CI 50,8-51,3)). Aceste diferențe sunt semnificative din punct de vedere statistic.

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

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

Din totalul de probe examinate, 9,8% (95%CI 9,4-10,3) au prezentat diagnosticul prezumtiv de gripă, în 77,0% (95%CI 76,4-77,6) a fost stabilit diagnosticul prezumtiv de IACRS și pentru 13,2% (95%CI 12,7-13,7) diagnosticul prezumtiv a fost de SARI.

Analiza probelor în funcție de diagnosticul prezumtiv și de sistemul de supraveghere a arătat că în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă ponderea maximă (59,1% (95%CI 57,9-60,2)) a fost reprezentată de probele cu diagnosticul prezumtiv de IACRS (figura 23). În comparație, în cadrul sistemului de supraveghere de rutină 90,4% (95%CI 89,8- 91,0) din probele examinate aveau tot acest diagnostic. Diferențele între loturile comparate s-au dovedit a fi statistic relevante – $\chi^2=2557,85$, $p<0,0001$.

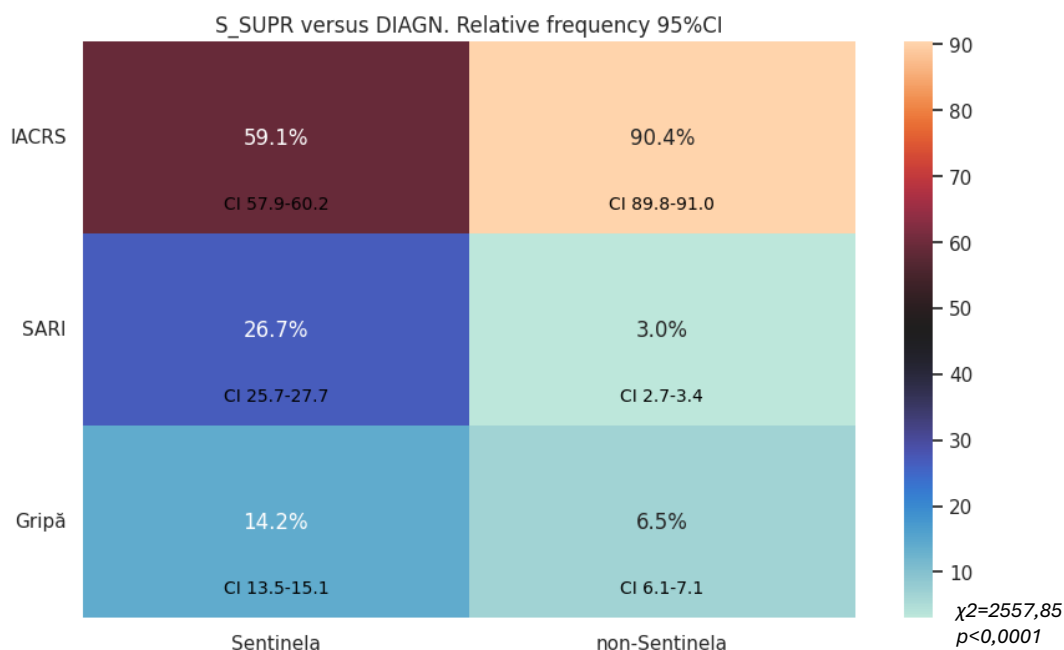


Figura 23. Distribuția probelor investigate în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023 în funcție de diagnosticul prezumtiv și de sistemul de supraveghere epidemiologică

Din totalul de probe examinate, 12,6% (95%CI 12,1-13,1) au fost identificate ca fiind pozitive pentru virusurile gripale, dintre care: A nesubtipat – 4,7% (95%CI 3,8-5,), A(H1N1)pdm09 – 41,7% (95%CI 39,6-43,8), A(H3N2) – 27,9% (95%CI 26,0-29,8); tipul B – 24,8% (95%CI 23,0-26,7).

La examinarea distribuției lunare a probelor pozitive pentru virusurile gripale s-a constatat că nivelul maxim de pozitivitate a fost înregistrat în perioada cuprinsă între lunile decembrie și februarie (figura 24).

În trei din cele nouă sezoane gripale studiate, nivelul maxim al pozitivității la gripă a fost înregistrat în luna ianuarie (2018/2019 – 63,3% (95%CI 57,9-68,5); 2021/2022 – 19,9% (95%CI 16,6-23,5) și 2022/2023 – 48,1% (95%CI 42,2-54,0)); tot în trei sezoane nivelul maxim al pozitivității la gripă a fost înregistrat în luna februarie (2014/2015 – 59,5% (95%CI 52,0-66,6); 2015/2016 – 53,7% (95%CI 46,6-60,6) și 2019/2020 – 53,6% (95%CI 46,8-60,2)); într-un sezon, nivelul maxim al pozitivității la gripă a fost atins în luna decembrie (2016/2017 – 63,1% (95%CI 53,4-72,0)) și tot într-un sezon – în luna martie (2017/2018 – 42,9% (95%CI 34,3-51,7,0)). În sezonul 2020/2021, chiar dacă au fost analizate 682 de probe, nu a fost identificat niciun virus gripal.

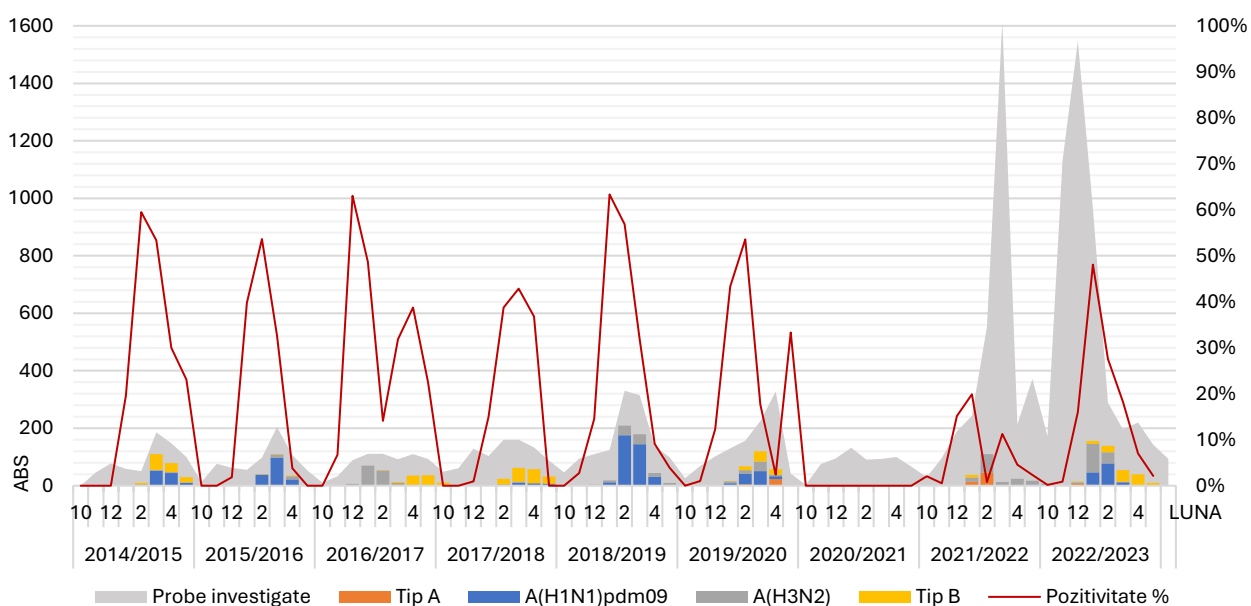


Figura 24. Distribuția lunară a probelor investigate și a celor pozitive la virusurile gripale în funcție de tip și de subtip în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Deoarece în ultimele două sezoane au fost incluse în sistemul de laborator testele RT PCR multiplex, care depistează trei tipuri de virusuri concomitent (virusul SARS-CoV-2, virusurile gripale de tip A și de tip B), a crescut considerabil numărul de testări pentru gripă, ponderea lor fiind de 65,8% (95%CI 65,0-66,5) din numărul total de testări din aceste nouă sezoane.

La examinarea rezultatelor de laborator în funcție de prezența virusurilor gripale s-a observat că în primele șase sezoane procentul de rezultate negative a fluctuat între 62,5% (95%CI 59,8-65,2) (sezonul 2018/2019) și 80,0% (95%CI 77,2-82,6) (sezonul 2017/2018) (figura 25). După absența virusurilor gripale în cele 682 de probe analizate în sezonul gripal 2020/2021, în sezoanele ulterioare prevalența rezultatelor negative a crescut semnificativ, atingând 96,8% (95%CI 96,3-97,2) (sezonul 2021/2022) și 91,2% (95%CI 90,3-92,0), respectiv (sezonul 2022/2023).

Procentul de detectare a virusului gripal A(H1N1)pdm09 a atins niveluri maxime în timpul sezoanelor 2018/2019 (29,9% (95%CI 27,3-32,5)) și 2015/2016 (23,9% (95%CI 30,7-27,3)), în timp ce virusul A(H3N2) a prezentat un nivel maxim de detectare în sezonul 2016/2017 (20,2% (95%CI 17,3-23,4)).

Pentru virusul gripal de tip B, vârfurile de detectare au fost înregistrate în sezoanele 2017/2018 (16,3% (95%CI 13,9-18,9)) și 2014/2015 (16,3% (95%CI 13,6-19,3)).

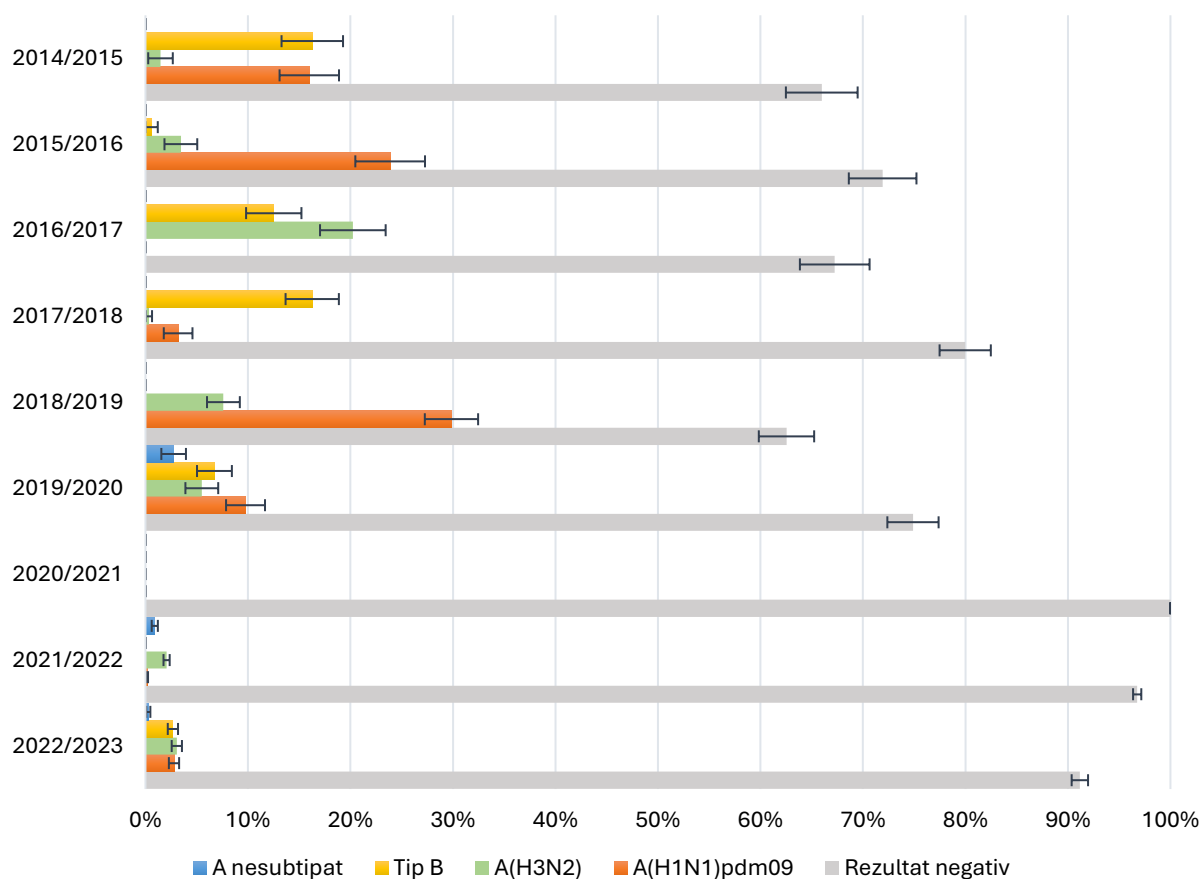


Figura 25. Distribuția rezultatelor de laborator la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023

La evaluarea dominanței și codominanței tulpinilor de virusuri gripale în perioada analizată (tabelul 11), în trei sezoane au fost evidențiate stări de codominanță, în care două-trei tipuri de virusuri au fost prezente în proporții relativ egale, niciunul nedepășind 60% din totalul probelor pozitive.

În sezonul gripal 2014/2015, codominarea a fost observată între virusul A(H1N1)pdm09, care a reprezentat 47,0% (95%CI 40,1-53,6), și virusurile de tip B, cu o pondere de 47,8% (95%CI 41,3-54,5).

În sezonul gripal 2019/2020, codominarea a inclus virusul A(H1N1)pdm09 cu o pondere de 38,9% (95%CI 33,0-45,0), virusurile de tip B cu 26,8% (95%CI 21,6-32,6) și virusul A(H3N2) cu 21,9% (95%CI 17,1-27,3).

În sezonul gripal 2022/2023, codominarea a fost evidențiată între virusul A(H3N2), care a constituit 34,6% (95%CI 30,0-39,4), virusul A(H1N1)pdm09, cu o pondere de 31,5% (95%CI 27,0-36,2), și virusurile de tip B cu 30,3% (95%CI 25,9-34,9).

Tabelul 11. Tulpinile dominante/codominante de virusuri gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Sezon	Virusurile gripale					
	A(H1N1)pdm09		A(H3N2)		Tip B	
	%	(95% CI)	%	(95% CI)	%	(95% CI)
2014/2015	47,0	(40,1-53,6)	4,3	(2,1-7,8)	47,8	(41,3-54,5)
2015/2016	85,0	(79,1-89,8)	12,3	(8,0-17,9)	2,1	(0,6-5,4)
2016/2017	-	-	61,8	(55,1-68,2)	38,2	(31,8-44,9)
2017/2018	15,9	(10,8-22,2)	1,7	(0,4-4,9)	81,3	(74,7-86,7)
2018/2019	79,7	(74,7-83,3)	20,3	(16,7-24,3)	-	-
2019/2020	38,9	(33,0-45,0)	21,9	(17,1-27,3)	26,8	(21,6-32,6)
2020/2021	-	-	-	-	-	-
2021/2022	4,7	(2,3-8,4)	63,6	(56,7-70,0)	-	-
2022/2023	31,5	(27,0-36,2)	34,6	(30,0-39,4)	30,3	(25,9-34,9)

Tulpina dominantă a fost definită ca $\geq 60\%$.

În sezoanele 2015/2016 și 2018/2019, tulpina virusului gripal A(H1N1)pdm09 a dominat, reprezentând 85,0% (95%CI 79,1-89,8) și 79,7% (95%CI 74,7-83,3) respectiv. Tulpina virusului gripal de tip B a fost dominantă numai în sezonul gripal 2017/2018, cu o pondere de 81,3% (95%CI 74,7-86,7). În alte două sezoane a predominat tulpina virusului gripal A(H3N2) cu 61,8% (95%CI 55,1-68,2) și cu 63,6% (95%CI 56,7-70,0) respectiv (2016/2017 și 2021/2022). Este important de remarcat că în ceea ce privește prevalența tulpinii A(H3N2), conceptul de „dominare” este caracterizat de o proporție care depășește sau este egală cu 60%. Conform intervalului de confidență, această situație nu este întru totul confirmată.

Cu excepția sezonului 2020/2021, nu s-a observat prezența virusului A(H1N1)pdm09 în timpul sezonului gripal 2016/2017, iar virusul de tip B nu a fost detectat în sezoanele gripale 2018/2019 și 2021/2022.

La repartizarea probelor pozitive la virusurile gripale pe grupe de vârstă s-a observat că din totalul probelor pozitive pentru A(H1N1)pdm09, 45,1% (95%CI 41,9-48,4) s-au înregistrat în grupa de vârstă 30-64 de ani (figura 26). În cazul probelor pozitive pentru A(H3N2), 27,0% (95%CI 23,5-30,8) au fost din grupa de vârstă 5-14 ani, care a avut și cea mai mare pondere pentru rezultate pozitive la virusul gripal de tip B – 33,3% (95%CI 29,4-37,5).

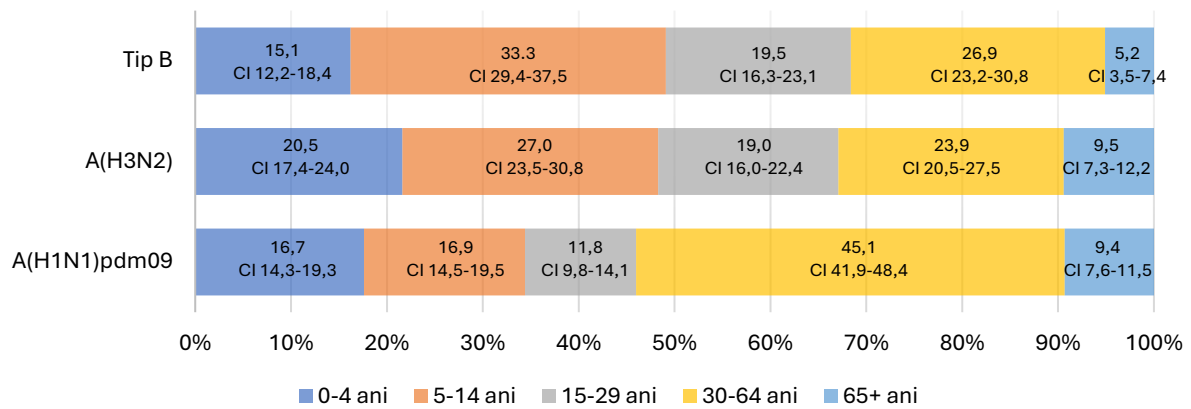


Figura 26. Distribuția probelor pozitive la virusurile gripale pe grupe de vârstă în sezoanele 2014/2015-2022/2023

În urma analizei probelor investigate în funcție de diagnosticul prezumtiv și rezultatele de laborator s-a constatat că 81,6% (95%CI 81,0-82,2) din probele cu rezultat negativ la prezența virusurilor gripale au prezentat diagnosticul prezumtiv de IACRS (figura 27). În cazul probelor cu rezultat pozitiv la virusurile gripale, 45,0% (95%CI 42,9-47,2) au fost asociate cu diagnosticul prezumtiv de IACRS, fapt ce **indică utilizarea incorectă a definiției de caz pentru gripă**. Datele obținute la evaluarea loturilor comparate în funcție de diagnosticul prezumtiv și rezultatele de laborator au prezentat semnificații statistice relevante – $\chi^2=1969,62$, $p<0,0001$.

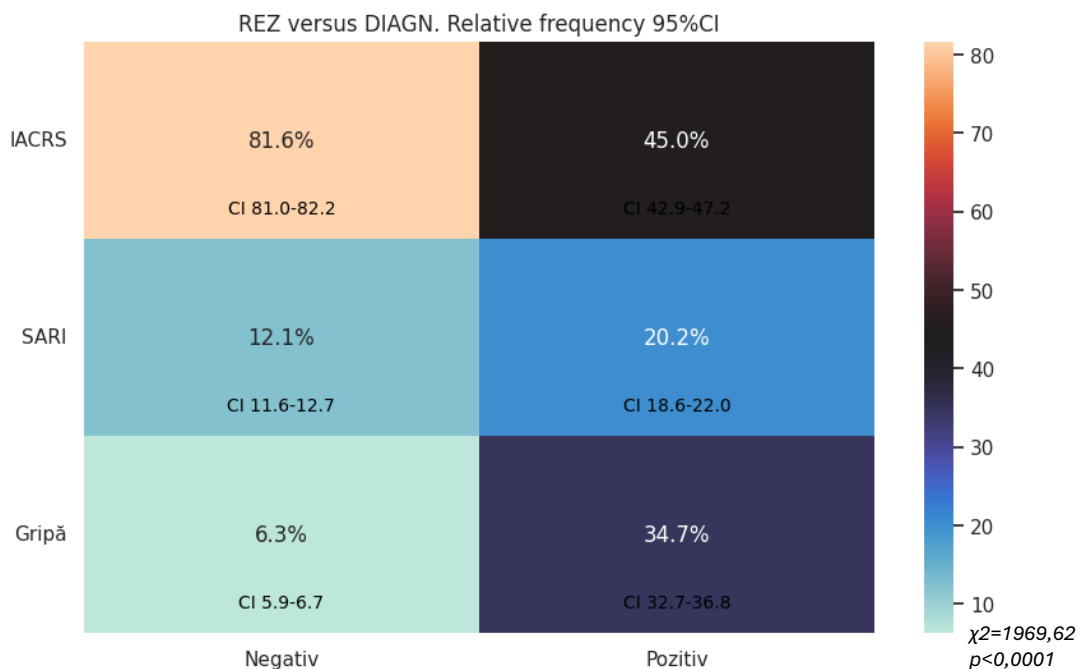


Figura 27. Distribuția probelor în funcție de diagnosticul prezumtiv și de rezultatele de laborator în sezoanele 2014/2015-2022/2023

În sezoanele 2014/2015-2022/2023 au fost analizate un total de 17 194 probe de exsudate nazofaringiene. Dintre acestea, 1 706 de probe (reprezentând 9,8% (95%CI 9,4-10,3)) au fost recoltate de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv de gripă (tabelul 12). Din aceste probe, 44,7% (95%CI 42,3-47,1) conțineau virusurile gripale de tip A și/sau de tip B.

Tabelul 12. Rezultatele investigațiilor de laborator ale probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv de gripă la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Maladia	Sezonul	Nr. de probe examinate	Virusurile gripale detectate				
			Total pozitive % (95% CI)	A % (95% CI)	A(H1N1) % (95% CI)	A(H3N2) % (95% CI)	Tip B % (95% CI)
Gripa	2014/15	98	64,2 (54,0-73,7)	-	22,4 (14,6-32,0)	3,1 (0,6-8,7)	38,8 (29,1-49,1)
	2015/16	124	50,8 (41,7-60,0)	-	44,4 (35,4-53,5)	4,0 (1,3-9,1)	1,6 (0,2-5,7)
	2016/17	133	54,1 (45,3-62,8)	-	-	38,3 (30,0-47,1)	15,8 (10,0-23,1)
	2017/18	134	47,0 (38,3-55,8)	-	6,0 (2,6-11,4)	0,7 (0,02-4,1)	40,3 (31,9-49,1)
	2018/19	400	58,0 (53,0-62,9)	-	49,7 (44,7-54,8)	8,2 (5,7-11,4)	-
	2019/20	349	39,5 (34,4-44,9)	6,6 (4,2-9,7)	14,9 (11,3-19,0)	7,2 (4,7-10,4)	10,6 (7,6-14,3)
	2020/21	60	-	-	-	-	-
	2021/22	121	15,7 (9,7-23,4)	-	-	15,7 (9,7-23,4)	-
	2022/23	287	39,0 (33,3-44,9)	1,0 (0,2-3,0)	16,4 (12,3-21,2)	8,7 (5,7-12,6)	12,9 (9,2-17,3)
	Total	1 706	44,7 (42,3-47,1)	1,5 (0,1-2,2)	22,4 (20,5-24,5)	9,5 (8,1-11,0)	11,1 (9,6-12,7)

Analiza proporției de pozitivitate la prezența virusurilor gripale pe parcursul fiecărui sezon în parte a arătat că în primele cinci sezoane această proporție a fost semnificativ mai mare, variind între 47,0% (95%CI 38,3-55,8) și 64,2% (95%CI 54,0-73,7). În următoarele patru sezoane acest procentaj s-a redus considerabil, atingând un maxim de 39,5% (95%CI 34,4-44,9) și un minim de 15,7% (95%CI 9,7-23,4).

Conform rezultatelor celor 1 706 de probe recoltate de la pacienții diagnosticați prezumtiv cu gripă, virusul gripal A(H1N1)pdm09 a fost prezent în proporție de 22,4% (95%CI 20,5-24,5), ceea ce indică o prevalență semnificativă a acestui virus.

În intervalul dintre sezoanele 2014/2015 și 2022/2023, 13 215 din totalul de probe examinate, reprezentând 77,0% (95%CI 76,4-77,6), au fost recoltate de la pacienți cu diagnosticul prezumtiv de IACRS (tabelul 13). Din aceste probe, 7,4% (95%CI 7,0-7,9) conțineau virusuri gripale de tip A și/sau de tip B.

Tabelul 13. Rezultatele investigațiilor de laborator ale probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv de IACRS la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Maladia	Sezonul	Nr. probelor examinate	Virusurile gripale detectate				Tip B %
			Total probe pozitive % (95% CI)	A nesubtipat % (95% CI)	A(H1N1) pdm09 % (95% CI)	A(H3N2) % (95% CI)	
IACRS	2014/15	342	23,7 (19,3-28,6)	-	9,1 (6,2-12,6)	1,5 (0,5-3,4)	13,2 (9,8-17,2)
	2015/16	291	17,2 (13,0-22,0)	-	13,1 (9,4-17,5)	3,8 (1,9-6,7)	0,3 (0,008-1,9)
	2016/17	285	32,6 (27,2-38,4)	-	-	18,2 (13,9-23,2)	14,4 (10,5-19,0)
	2017/18	448	17,2 (13,8-21,0)	-	2,5 (1,2-4,3)	0,4 (0,05-1,6)	14,1 (11,0-17,6)
	2018/19	526	28,7 (24,9-32,8)	-	19,8 (16,4-23,4)	8,9 (6,6-11,7)	-
	2019/20	509	18,5 (15,2-22,1)	1,2 (0,4-2,5)	5,7 (3,8-8,1)	5,5 (3,7-7,8)	5,5 (3,7-7,8)
	2020/21	420	-	-	-	-	-
	2021/22	6 194	2,7 (2,3-3,2)	1 (0,7-1,2)	0,1 (0,07-0,3)	1,5 (1,2-1,8)	-
	2022/23	4 200	6,3 (5,6-7,1)	0,2 (0,1-0,4)	1,8 (1,4-2,2)	2,4 (2,0-2,9)	1,8 (1,4-2,3)
	Total	13 215	7,4 (7,0-7,9)	0,6 (0,4-0,7)	2,2 (2,0-2,5)	2,6 (2,3-2,8)	1,9 (1,7-2,2)

Analiza tendinței de pozitivitate la prezența virusurilor gripale în probele recoltate de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv de IACRS pe parcursul fiecărui sezon a scos în evidență faptul că în primele șase sezoane acest indice a înregistrat valori semnificativ mai crescute, variind între 17,2% (95%CI 13,0-22,0) și 32,6% (95%CI 27,2-38,4). În contrast, în ultimele două sezoane, ca urmare a faptului că a fost examinat un număr semnificativ de probe, acest procentaj a înregistrat o diminuare importantă până la 6,3% (95%CI 5,6-7,1) în sezonul 2022/2023 și 2,7% (95%CI 2,3-3,2) în sezonul 2021/2022.

În urma analizei celor 13 215 de probe recoltate de la pacienții diagnosticați prezumtiv cu IACRS s-a observat că nu există o prevalență semnificativă a unui anumit tip de virus. Astfel, virusul gripal A(H3N2) a fost identificat în 2,6% (95%CI 2,3-2,8) din probele examinate, A(H1N1)pdm09 – în 2,2% (95%CI 2,0-2,5), iar virusul gripal de tip B – în 2,0% (95%CI 1,8-2,2).

În perioada analizată, din numărul total de 17 194 de probe examinate, 2 273 de probe, reprezentând 13,2% (95%CI 12,7-13,7), au fost recoltate de la pacienți cu diagnosticul prezumtiv de SARI (tabelul 14). Din aceste probe, 19,2% (95%CI 17,6-20,9) conțineau virusuri gripale de tip A și/sau de tip B.

Tabelul 14. Rezultatele investigațiilor de laborator ale probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul clinic prezumtiv de SARI la prezența virusurilor gripale în sezoanele 2014/2015-2022/2023

Maladia	Sezonul	Nr. probelor examinate	Virusurile gripale detectate				
			Total probe pozitive % (95% CI)	A nesubtipat % (95% CI)	A(H1N1) pdm09 % (95% CI)	A(H3N2) % (95% CI)	Tip B % (95% CI)
SARI	2014/15	242	36,4 (30,3-42,8)	-	23,1 (18,0-29,0)	0,8 (0,1-2,9)	11,6 (7,8-16,3)
	2015/16	251	29,5 (23,9-35,5)	-	26,3 (21,0-32,2)	2,8 (1,1-5,7)	0,4 (0,01-2,2)
	2016/17	269	22,3 (17,5-27,8)	-	-	13,4 (9,5-18,0)	8,9 (5,8-13,0)
	2017/18	297	12,1 (8,6-16,4)	-	3,0 (1,4-5,7)	-	8,8 (5,8-12,6)
	2018/19	310	25,8 (21,0-31,1)	-	21,3 (16,9-26,3)	4,5 (2,5-7,5)	-
	2019/20	197	16,8 (11,8-22,7)	-	11,2 (7,1-16,4)	2,5 (0,8-5,8)	3,0 (1,1-6,5)
	2020/21	202	-	-	-	-	-
	2021/22	284	9,2 (6,1-13,1)	-	0,4 (0,008-1,9)	8,8 (5,8-12,7)	-
	2022/23	221	18,1 (13,3-23,8)	0,5 (0,01-2,5)	4,1 (1,9-7,6)	7,7 (4,5-12,0)	5,4 (2,8-9,3)
	Total	2 273	19,2 (17,6-20,9)	0,04 (0,001-0,2)	10,0 (8,9-11,4)	4,7 (3,8-5,6)	4,3 (3,5-5,2)

Pozitivitatea probelor recoltate de la pacienții cu diagnosticul prezumtiv de SARI la prezența virusurilor gripale a variat în limite largi, de la 9,2% (95%CI 6,1-13,1) în sezonul 2021/2022 până la 36,4% (95%CI 30,3-42,8) în sezonul 2014/2015, cu diferențe statistic semnificative între aceste niveluri.

În cursul examinării a 2 273 de probe recoltate de la pacienții diagnosticați prezumtiv cu SARI s-a constatat că virusul gripal A(H1N1)pdm09 a fost predominant, fiind identificat în 10,0% (95%CI 8,9-11,4) din cazuri.

Celelalte tulpini au fost identificate cu o prevalență de 4,7% (95%CI 3,8-5,6) pentru A(H3N2) și de 4,3% (95%CI 3,5-5,2) pentru tulpina de tip B.

În cazul diagnosticului prezumtiv de IACRS nu s-a observat o predominanță a vreunei tulpini specifice de virus gripal. În schimb, în diagnosticul prezumtiv de SARI, tulpina A(H1N1)pdm09 a fost identificată aproximativ de 2,2 ori mai frecvent în comparație cu celelalte tulpini virale (A(H3N2) și de tip B).

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

Pe parcursul sezoanelor gripale 2014/2015-2022/2023 au fost înregistrate în total 95 cazuri de deces asociate infecției gripale. Cele mai multe decese au fost înregistrate în sezonul gripal

2018/2019 – 30 de cazuri (31,6% (95%CI 22,4-41,9)), urmat de sezoanele 2014/2015 și 2015/2016 cu câte 21 de cazuri (22,1% (95%CI 14,2-31,8)) (tabelul 15).

Tabelul 15. Ponderele cazurilor de deces asociate infecției gripale în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

Sezon	Abs	%	95% CI
2014/2015	21	22,1	14,2-31,8
2015/2016	21	22,1	14,2-31,8
2016/2017	3	3,2	0,7-9,0
2017/2018	6	6,3	2,4-13,2
2018/2019	30	31,6	22,4-41,9
2019/2020	10	10,5	5,2-18,5
2020/2021	0	0,0	0,0-3,8
2021/2022	0	0,0	0,0-3,8
2022/2023	4	4,2	1,2-10,4
Total	95	100,0	

În celelalte sezoane au fost înregistrate între trei (3,2% (95%CI 0,7-9,0)) și zece (10,5% (95%CI 5,2-18,5)) cazuri de deces, cu excepția sezoanelor 2020/2021-2021/2022 când nu s-a înregistrat nici un deces asociat infecției gripale.

Pe parcursul celor nouă sezoane incluse în studiu, fatalitatea asociată infecției gripale a fost de 0,7% (95%CI 0,6-0,9). În sezoanele gripale 2015/2016 și 2018/2019 s-a înregistrat cea mai înaltă fatalitate, respectiv de 1,9% (95%CI 1,2-2,9) și de 1,4% (95%CI 0,9-1,9). Cea mai scăzută fatalitate a fost observată în sezoanele gripale 2022/2023 – 0,2% (95%CI 0,05-0,5), 2019/2020 – 0,3% (95%CI 0,1-0,6) și 2016/2017 – 0,3% (95%CI 0,05-0,8).

Rezultatele analizelor de laborator au indicat prezența virusului A(H1N1)pdm09 în 82 de cazuri de deces, ceea ce reprezintă 86,3% (95%CI 77,7-92,5) din totalul deceselor. Virusul A(H3N2) a fost identificat în șase cazuri de deces, ceea ce constituie 6,3% (95%CI 2,4-13,2) din total. În aceeași proporție de șase cazuri de deces a fost detectat virusul gripal de tip B. Într-un caz de deces s-a înregistrat coinfecția dintre două tulpini de virus gripal (figura 28).

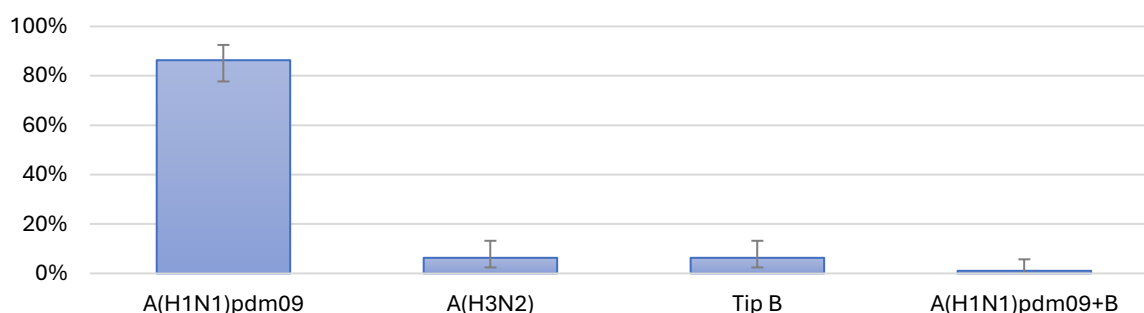


Figura 28. Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale în funcție de tipul virusului gripal în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

În urma analizei cazurilor de deces în funcție de săptămâna sezonului gripal în care s-au produs s-a constatat prevalarea lor în săptămânile 07, 06 și 09 (ce corespund lunilor **februarie-martie**), când s-au înregistrat 14,7% (95%CI 8,3-23,5), 12,6% (95%CI 6,7-21,0) și respectiv 11,6% (95%CI 5,9-19,8) din totalul deceselor (figura 29).

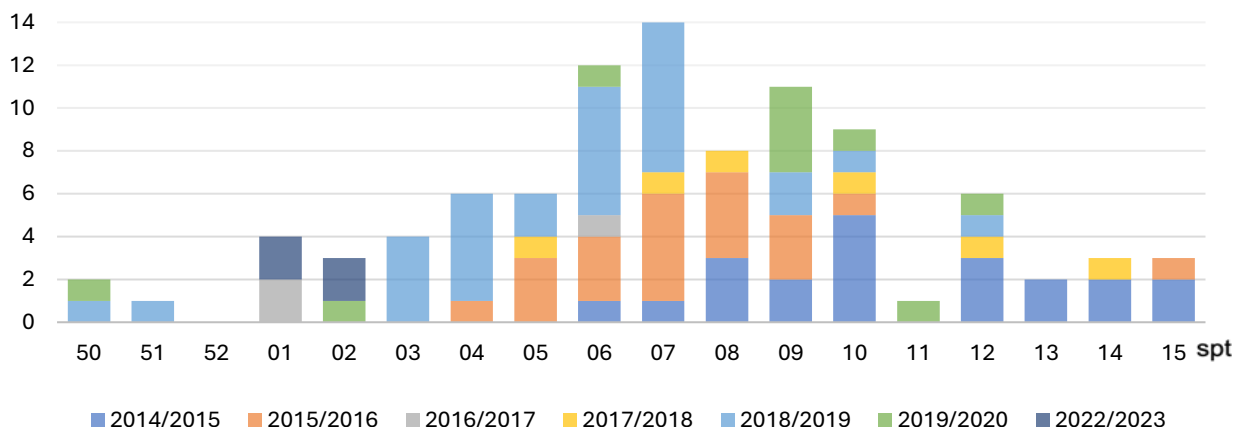


Figura 29. Distribuția cazurilor de deces în funcție de săptămâna în care s-au produs în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

Pe parcursul celor nouă sezoane incluse în studiu nu s-a înregistrat nici un caz de deces asociat infecției gripale în săptămânile 40-49 și 52 (lunile octombrie, noiembrie și decembrie) și în săptămânile 16-20 (lunile aprilie-mai) ale unui sezon gripal.

Tabelul 16. Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale pe teritorii administrative în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

Teritoriu	Abs	% (95% CI)	Teritoriu	Abs	% (95% CI)
Anenii Noi	3	3,2 (0,7-9,0)	Hâncești	4	4,2 (1,2-10,4)
Bălți	4	4,2 (1,2-10,4)	Ialoveni	3	3,2 (0,7-9,0)
Briceni	2	2,1 (0,3-7,4)	Leova	1	1,1 (0,02-5,7)
Cahul	6	6,3 (2,4-13,2)	Nisporeni	2	2,1 (0,3-7,4)
Călărași	1	1,1 (0,02-5,7)	Râșcani	4	4,2 (1,2-10,4)
Căușeni	1	1,1 (0,02-5,7)	Sângerei	1	1,1 (0,02-5,7)
Ceadâr-Lunga	1	1,1 (0,02-5,7)	Slobozia	1	1,1 (0,02-5,7)
Chișinău	33	34,7 (25,3-45,2)	Șoldănești	1	1,1 (0,02-5,7)
Cimișlia	1	1,1 (0,02-5,7)	Soroca	2	2,1 (0,3-7,4)
Comrat	1	1,1 (0,02-5,7)	Ștefan Vodă	2	2,1 (0,3-7,4)
Dondușeni	2	2,1 (0,3-7,4)	Strășeni	1	1,1 (0,02-5,7)
Drochia	2	2,1 (0,3-7,4)	Taraclia	2	2,1 (0,3-7,4)
Edineț	1	1,1 (0,02-5,7)	Telenești	2	2,1 (0,3-7,4)
Fălești	1	1,1 (0,02-5,7)	Ungheni	4	4,2 (1,2-10,4)
Florești	3	3,2 (0,7-9,0)	Vulcănești	1	1,1 (0,02-5,7)
Glodeni	2	2,1 (0,3-7,4)	Total	95	100,0

Decese cauzate de gripă au fost înregistrate în 31 de teritorii administrative, cu cea mai mare pondere în mun. Chișinău - 33 de cazuri, reprezentând 34,7% (95%CI 25,3-45,2) din total (tabelul 16). În celelalte teritorii administrative, numărul cazurilor de deces a variat în felul următor: Cahul - șase cazuri; Bălți, Hâncești, Râșcani și Ungheni - câte patru cazuri; Anenii Noi, Florești și Ialoveni - câte trei cazuri; Briceni, Dondușeni, Glodeni, Nisporeni, Soroca, Taraclia, Telenești, Ștefan Vodă și Drochia - câte două cazuri și în Călărași, Căușeni, Ceadâr-Lunga, Cimișlia, Comrat, Edineț, Leova, Sângerei, Slobozia, Strășeni, Vulcănești, Șoldănești și Fălești – câte un caz.

Din cele 95 cazuri de deces, în 51 de cazuri (53,7% (95%CI 43,2-64,0)) decedații au fost bărbați, iar în 44 de cazuri (46,3% (95%CI 36,0-56,8)) – femei.

Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale pe grupe de vârstă a fost analizată folosind testul Chi-pătrat. Rezultatele obținute ($\chi^2=37,9684$, $df=7$, $p<0,0001$) indică o diferență semnificativă statistic între grupele de vârstă, ceea ce sugerează că distribuția deceselor nu este uniformă între aceste grupe. Astfel, anumite categorii de vârstă sunt semnificativ mai afectate de virusurile gripale decât altele, cum ar fi grupa de vârstă 50-59 de ani (26,3% (95%CI 17,8-36,3)), urmată de grupa de vârstă 40-49 de ani (21,1% (95%CI 13,4-30,6)) (figura 30). Cele mai puține cazuri de deces au fost înregistrate în grupa de vârstă 10-19 ani (4,2% (95%CI 1,2-10,4)), grupele de vârstă 0-9 ani și 20-29 de ani prezentând aceeași pondere de 5,3% (95%CI 1,7-11,9).

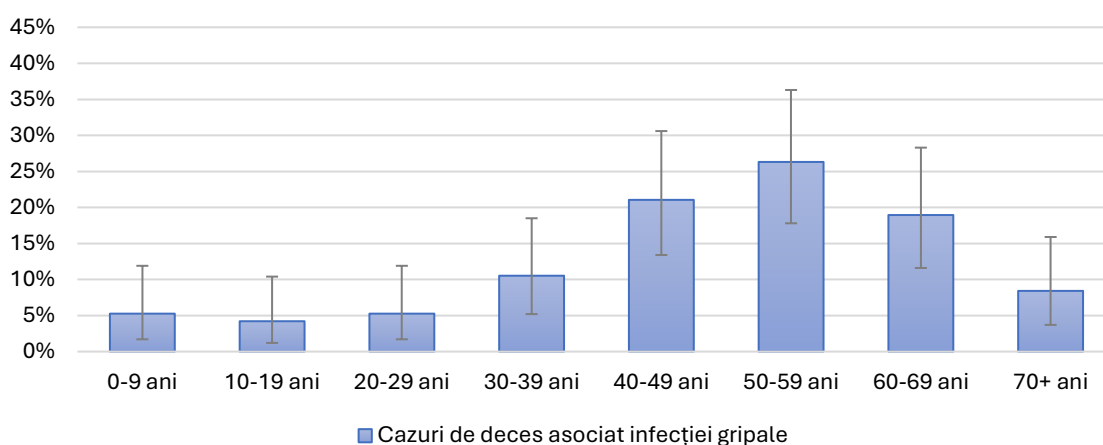


Figura 30. Distribuția cazurilor de deces asociate infecției gripale pe grupe de vârstă în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

Structura mortalității în funcție de patologii preexistente nu diferă semnificativ din punct de vedere statistic ($\chi^2=34,4703$, $df=36$, $p=0,54$). Astfel, afecțiunile cardiovasculare au fost asociate decesului în 46,7% (95%CI 28,3-65,7) – 66,7% (95%CI 9,4-99,2) din cazuri în perioada 2014-2019, cu o diminuare până la 20,0% (95%CI 2,5-55,6) în sezonul 2019/2020 și 25,0% (95%CI 0,6-80,6) în sezonul 2022/2023 (figura 31). Afecțiunile sistemului respirator au fost asociate mortalității în 61,9% (95%CI 38,4-81,9) din cazuri în sezonul 2014/2015 și în 50,0% (95%CI 11,8-88,2) din cazuri în sezonul 2017/2018.

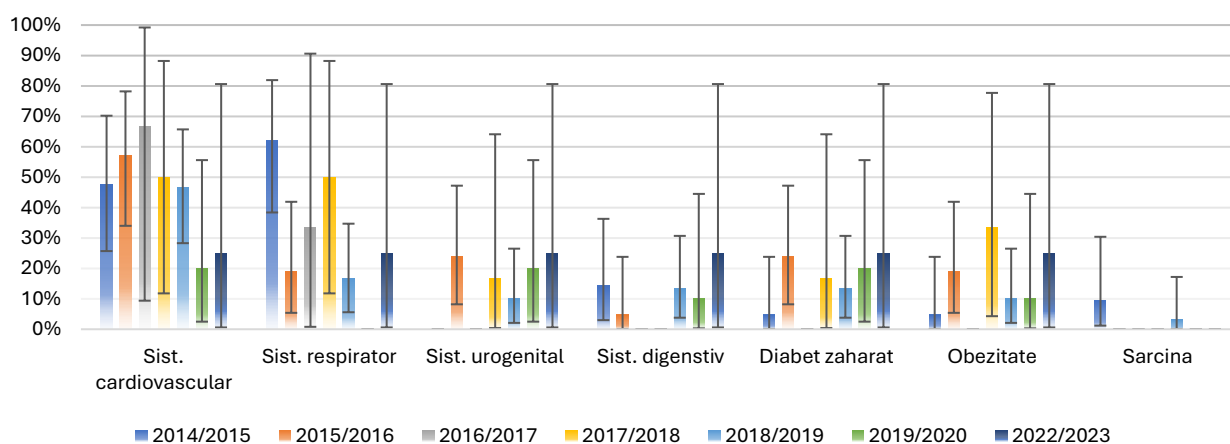


Figura 31. Structura mortalității în funcție de tipul patologiei preexistente și sarcină în sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023

Analiza totală a cazurilor de deces a arătat că patologiile cardiovasculare au fost asociate cu mortalitatea în 46,3% din cazuri (95%CI 36,0-56,8); patologiile respiratorii – în 28,4% din cazuri (95%CI 19,6-38,6); diabetul zaharat – în 14,7% din cazuri (95%CI 8,3-23,5); obezitatea și patologiile sistemului urogenital – în 12,6% din cazuri (95%CI 6,7-21,0); patologiile sistemului digestiv – în 10,5% din cazuri (95%CI 5,2-18,5) și sarcina – în 3,2% din cazuri (95%CI 0,7-9,0). Aceste rezultate sunt în concordanță cu politicile și cu strategiile promovate de OMS care subliniază că persoanele cu comorbidități cardiovasculare și respiratorii prezintă un risc semnificativ mai mare de mortalitate asociată gripei.

Ponderea pacienților cu două și mai multe patologii preexistente pentru perioada sezoanelor gripale 2014/2015-2022/2023 a constituit 34,7% (95%CI 25,3-45,2).

Decesele au survenit în diferite etape ale evoluției bolii, cu o pondere majoră în primele două săptămâni de la debutul simptomelor – 61,1% (95%CI 50,5-70,9). Într-un singur caz (1,1% (95%CI 0,02-5,7)), decesul a survenit în prima zi de la debutul bolii. În a doua și în a treia zi de la debut, decese au fost înregistrate în trei cazuri (3,2% (95%CI 0,7-9,0)). În a patra și în a cincea zi de la debutul bolii au fost înregistrate șapte decese (7,4% (95%CI 3,0-14,6)). În a șasea și în a șaptea zi, numărul deceselor a crescut la 15 (15,8% (95%CI 9,1-24,7)). În intervalul de la a opta până la a zecea zi de la debutul bolii au fost înregistrate 21 de decese (22,1% (95%CI 14,2-31,8)). Între a 11-a și a 14-a zi, numărul deceselor a fost de 11 (11,6% (95%CI 5,9-19,8)). După 15 zile de la debutul bolii și mai mult, numărul deceselor a crescut semnificativ, ajungând la 37 (38,9% (95%CI 29,1-49,5)).

3.4. Concluzii la capitolul 3

1. În sezoanele gripale 2014/2015-2022/2023, gripa a avut o intensitate joasă și medie a procesului epidemic, iar IACRS a prezentat o intensitate de toate nivelurile, de la joasă până la foarte înaltă. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiile respiratorii acute severe au afectat preponderent copiii din grupa de vârstă 0-14 ani.
2. Infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare, considerate infecții cu o evoluție mai blândă, au fost mai des întâlnite la femei (52,5% (95%CI 52,4-52,5)). În rândul bărbaților au prevalat infecțiile respiratorii acute severe (51,0% (95%CI 50,8-51,3)).
3. În cazul diagnosticului prezumtiv de IACRS nu s-a observat predominanța vreunei tulpini specifice de virus gripal. În diagnosticul prezumtiv de SARI, tulpina A(H1N1)pdm09 a fost identificată aproximativ de 2,2 ori mai frecvent decât celelalte tulpini virale (A(H3N2) și virusul gripal de tip B).
4. Fatalitatea cazurilor de deces asociate infecției gripale a fost de 0,7%. Majoritatea deceselor (86,3%) au fost provocate de tulpina A(H1N1)pdm09. În grupa de vârstă 50-59 de ani și la persoanele cu afecțiuni cardiovasculare concomitente cele mai multe cazuri de deces au fost înregistrate în săptămâna 07 (luna februarie) a sezonului gripal și în primele două săptămâni de la debutul bolii.
5. Presiunea cea mai mare a infecțiilor respiratorii asupra sistemului de sănătate se înregistrează în luna februarie, când incidența acestor infecții atinge valori maxime. Tot în această lună se atestă și cel mai mare număr de decese asociate gripei.
6. Din cele 17 194 de probe investigate, 12,6% au fost pozitive la virusurile gripale, cu predominarea tulpinii A(H1N1)pdm09. Virusurile A(H3N2) și tipul B au afectat mai frecvent copiii sub 14 ani, în timp ce tulpina A(H1N1)pdm09 a fost mai comună la adulți (30-64 de ani).

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

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

În cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă, care acoperă o populație estimativă de aproximativ 981 000 de persoane, sunt incluse și unitățile de asistență medicală urgentă prespitalicească. Pe parcursul celor două sezoane gripale incluse în studiu, aceste unități au gestionat un total de 790 346 de solicitări, dintre care 97 426 (12,3% (95%CI 12,2-12,4)) au fost legate de cazuri de gripă, de IACRS sau de SARI, conform datelor prezentate în tabelul 17.

Tabelul 17. Numărul total de solicitări la serviciul de asistență medicală urgentă în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă, inclusiv solicitări pentru gripă, IACRS și SARI, și costul lor

Sezonul gripal	Solicitări la serviciul de asistență medicală urgentă (abs.)	Inclusiv solicitări pentru gripă, IACRS și SARI (abs.)	Ponderea solicitărilor pentru gripă, IACRS și SARI % (95% CI)	Costul unei solicitări a serviciului de urgență (lei)	Costul solicitărilor la serviciul de asistență medicală urgentă pentru cazurile de gripă, de IACRS și de SARI (lei) - <i>Csamu</i>
2021/2022	401 910	42 693	10,6% (10,5-10,7)	1 400	59 770,2 mii
2022/2023	388 436	54 733	14,1% (14,0-14,2)	1 400	76 626,2 mii
Total	790 346	97 426	12,3% (12,2-12,4)	1 400	136 396,4 mii

În sezonul gripal 2021/2022, costul solicitărilor la serviciul de asistență medicală urgentă pentru cazurile de gripă, de IACRS și de SARI, la o populație de 981 000 de persoane, au fost de 59,8 milioane de lei. În sezonul gripal 2022/2023 aceste costuri au crescut cu 28,1% și au constituit 76,6 milioane de lei.

Conform datelor colectate prin sistemul de supraveghere de tip sentinelă, în ultimele două sezoane au fost raportate 97 458 de cazuri de infecții respiratorii acute. Dintre acestea, 1 394 (1,4% (95%CI 1,4-1,5)) au fost de gripă, 81 737 (83,9% (95%CI 83,6-84,1)) – infecții acute ale căilor respiratorii superioare, iar 14 327 (14,7% (95%CI 14,5-14,9)) – infecții respiratorii acute severe.

Pe parcursul celor două sezoane gripale analizate, în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă pentru gripă, IACRS și SARI au fost alocate fonduri în valoare de **8,3 milioane de lei** în *sezonul 2021/2022* și **11,2 milioane lei** în *sezonul 2022/2023*, cu o creștere de 1,3 ori a fondurilor pentru finanțarea consultațiilor și a vizitelor la medicul de familie, conform datelor prezentate în tabelul 18.

Tabelul 18. Numărul total de cazuri de gripă, de IACRS și de SARI și costul consultațiilor în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

Sezonul gripal	Gripă (abs)	IACRS (abs)	SARI (abs)	Costul unei vizite/consultație la medicul de familie (lei)	Costul vizitelor/consultațiilor la medicul de familie pentru cazurile de gripă, de IACRS și de SARI (lei) <i>Cvmf</i>
2021/2022	173	34 459	6 891	200	8 304,6 mii
2022/2023	1 221	47 278	7 436	200	11 187,0 mii
Total	1 394	81 737	14 327	200	19 491,6 mii

Gravitatea cazurilor de gripă și de infecții acute ale căilor respiratorii superioare variază considerabil, de la forme ușoare la cazuri severe precum SARI. Având în vedere cazurile de IACRS, care în majoritatea lor pot evolua ușor, și cele de SARI, calificate drept cazuri grave, s-a evaluat costul mediu per caz tratat pentru un copil și pentru un adult.

Astfel, în *sezonul gripal 2021/2022*, la o populație de 981 000 de persoane, cheltuielile statului pentru tratamentul cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI au fost estimate la **105,8 milioane de lei**, dintre care 48,0 milioane de lei au fost cheltuite pentru tratamentul copiilor și 57,9 milioane de lei – pentru tratamentul adulților. În *sezonul 2022/2023* aceste costuri au crescut cu 33,3%, ajungând la **141,0 milioane de lei**, inclusiv 67,6 milioane de lei alocate pentru tratamentul copiilor și 73,4 milioane de lei – pentru tratamentul adulților (tabelul 19).

Tabelul 19. Costul cazurilor tratate de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

Sezonul gripal	Cazurile de gripă, de IACRS și de SARI (abs)		Costul mediu al cazului tratat de gripă, de IACRS și de SARI (lei)		Costul cazurilor tratate de gripă, de IACRS și de SARI (lei) <i>Cct</i>	
	0-14 ani	15+ ani	0-14 ani	15+ ani	0-14 ani	15+ ani
2021/2022	23 129	18 394	2 074	3 146	47 969,5 mii	57 867,5 mii
2022/2023	32 607	23 328	2 074	3 146	67 626,9 mii	73 389,9 mii
Total	55 736	41 722	2 074	3 146	115 596,5 mii	131 257,4 mii

În cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă sunt raportate cazurile spitalizate de gripă, de IACRS și de SARI. În cele două sezoane gripale analizate au fost înregistrate 20 571 de internări asociate acestor infecții, ceea ce reprezintă 21,1% (*95%CI 20,8-12,4*) din totalul cazurilor raportate.

Conform estimărilor realizate, în *sezonul gripal 2021/2022* cheltuielile suportate de stat pentru îngrijirea spitalicească (exprimate în zile/pat) la o populație de 981 000 de persoane au fost de **56,4 milioane de lei** (24,4 milioane de lei pentru copii și 32,0 milioane de lei pentru adulți). În sezonul gripal *2022/2023*, cheltuielile au crescut cu 19,3%, ajungând la **67,3 milioane de lei** (32,7 milioane de lei pentru copii și 34,6 milioane de lei pentru adulți) (tabelul 20).

Tabelul 20. Costul cazurilor spitalizate de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

Sezonul gripal	Cazurile spitalizate de gripă, de IACRS și de SARI		Numărul mediu de zile de spitalizare		Costul zi/pat (lei)		Costul cazurilor spitalizate de gripă, de IACRS și de SARI (lei) Czp	
	0-14 ani	15+ ani	0-14	15+	0-14 ani	15+ ani	0-14 ani	15+ ani
	2021/2022	5 096	4 163	5	8	960	960	24 460,8 mii
2022/2023	6 803	4 509	5	8	960	960	32 654,4 mii	34 629,1 mii
Total	11 899	8 672	5	8	960	960	57 115,2 mii	66 601,0 mii

În *sezoanele 2021/2022 și 2022/2023*, cheltuielile pentru concediile medicale asociate infecțiilor respiratorii au fost de **15,2 milioane de lei** și, respectiv, **17,7 milioane de lei** (tabelul 21). În sezonul 2021/2022 aceste cheltuieli au reprezentat aproximativ **0,0056% din PIB**, iar în sezonul 2022/2023 – **0,0059 % din PIB**. Deși aceste proporții pot părea relativ mici, ele subliniază povara financiară semnificativă a infecțiilor respiratorii asupra sistemului de sănătate și importanța investițiilor în măsuri de prevenire eficientă a acestora.

Tabelul 21. Numărul și costul concediilor medicale de scurtă durată (<10 zile) asociate infecțiilor respiratorii acordate de medicii din sistemul de supraveghere de tip sentinelă

Sezonul gripal	Nr. de concedii	Nr. de zile	Nr. de luni calculat	Salariu mediu lunar net (lei) [189]	75% din salariul mediu lunar net (lei)	Costul concediilor medicale (lei) Ccm
2021/2022	11 281	72 008	2 400	8 433,2	6 324,9	15 181,5 mii
2022/2023	12 023	71 649	2 388	9 893,9	7 420,4	17 722,2 mii
Total	23 304	143 657	4 789	9 161,7	6 871,3	32 903,6 mii

În contextul numărului crescut de cazuri de gripă raportate și al costurilor asociate tratamentului antiviral conform protocoalelor clinice aplicabile atât pentru copii, cât și pentru adulți, în *sezonul gripal 2022/2023* cheltuielile pentru tratamentul gripei cu medicamente specifice au ajuns la **235,7 mii de lei**. Acestea au fost de șapte ori mai mari decât în *sezonul precedent 2021/2022*, când costurile asociate tratamentului antiviral au fost de **33,4 mii de lei** (tabelul 22).

Tabelul 22. Costul tratamentului gripei cu medicamente specifice în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă

Sezonul gripal	Cazurile de gripă (abs)		Costul unei cutii de Oseltamivirum, 75mg (lei)	Costul tratamentului cu Oseltamivirum conform PCN (lei) Cms	
	0-14 ani	15+ ani		0-14 ani	15+ ani
2021/2022	121	52	193,0	23,3 mii	10,0 mii
2022/2023	860	361	193,0	166,0 mii	69,6 mii
Total	981	413	193,0	189,3 mii	79,7 mii

În sezonul *gripal 2021/2022* nu a fost înregistrat **nici un caz de deces** asociat infecției gripale, iar în *sezonul gripal 2022/2023* au fost raportate **patru decese cauzate de infecții gripale**, fiecare caz contribuind la o pierdere totală de *104 ani de viață*. Această valoare a fost calculată în funcție de vârsta fiecărei persoane la momentul decesului, corelată cu speranța de viață la naștere în Republica Moldova care, în anul 2023, era de 67,1 de ani pentru bărbați și de 75,7 de ani pentru femei.

Pierderea economică generată de decesele cauzate de gripă în *sezonul 2022/2023* se ridică la 594 297,6 USD (echivalentul a **10,5 milioane de lei (Cdps)**), reșind din PIB-ul pe cap de locuitor din Republica Moldova pentru perioada analizată de 5 714,4 USD. Această pierdere economică reflectă impactul indirect al deceselor asociate gripei asupra productivității și economiei la nivel național, ca urmare a contribuției pierdute a fiecărei persoane decedate.

Conform analizei efectuate în punctele santinelă, prejudiciul economic deplin (*Ied*) cauzat de morbiditatea prin gripă, IACRS și SARI în perioada de studiu a avut un impact semnificativ asupra economiei țării. În *sezonul gripal 2021/2022*, valoarea acestui prejudiciu a fost estimată la **245,6 milioane de lei**, iar în *sezonul gripal 2022/2023* aceasta a crescut cu 32,2 %, ajungând la **324,5 milioane de lei** (tabelul 23). Sporirea semnificativă a prejudiciului economic asociat infecțiilor respiratorii reflectă atât creșterea numărului de cazuri, cât și a costurilor asociate tratamentului, spitalizării și pierderii productivității în economie.

Tabelul 23. Prejudiciul economic deplin al cazurilor de gripă, de IACRS și de SARI în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă

Sezonul gripal	Cazurile de gripă, de IACRS și de SARI (abs)	Prejudiciul economic deplin
2021/2022	41 523	245,6 milioane lei
2022/2023	55 935	324,5 milioane lei
Total	97 458	570,1 milioane lei

Prin extinderea și aplicarea acestor date la nivelul întregii populații a Republicii Moldova se poate observa o tendință generală de amplificare a impactului infecțiilor respiratorii asupra întregului sistem de sănătate publică și asupra indicatorilor demografici și economici relevanți.

În sezonul 2021/2022, prețul unei doze de vaccin antigripal tetravalent în seringă pre-umplută a fost de 142,80 de lei, iar în sezonul 2022/2023 acesta s-a redus cu 10,5 %, constituind 127,81 de lei.

Comparativ cu costul unei consultații la medicul de familie (200 de lei), prețul unei doze de vaccin este mai mic cu 36,1%.

În ceea ce privește tratamentul gripei în general, costul vaccinului este de 16,2 ori mai mic pentru copii și de 24,6 ori mai mic pentru adulți decât costul tratamentului gripei (2 074 de lei și 3 146 de lei, respectiv).

O singură doză de vaccin antigripal este mai ieftin de 34,4 ori decât o zi/pat în reanimare, fără costurile investigațiilor paraclinice, alimentație și medicamente (4 403 de lei).

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

Pentru evaluarea impactului social al infecțiilor respiratorii a fost calculat indicatorul DALY (ani de viață ajustați la dizabilitate), care combină anii de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) și anii trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (YLD). Din analiza rezultatelor obținute (tabelul 24) se poate observa o variabilitate a anilor de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza gripei de-a lungul sezoanelor. Astfel, cei mai mulți ani de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza gripei s-au înregistrat în sezoanele cu un număr ridicat de cazuri de gripă: **1,8 ani** în 2018/2019 și **2,7 ani** în 2019/2020. În sezonul 2020/2021 nu s-au înregistrat cazuri de gripă și avem 0 ani de viață cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice. Așadar, în perioada analizată în studiu, în *total au fost trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza gripei - 10,8 ani*.

Tabelul 24. Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza gripei pe sezoane (în YLD)

Sezon	Cazuri de gripă	Durata medie a unui caz de gripă până la recuperare / deces, exprimată în ani	Coeficientul de impact al dizabilității	Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice
2014/2015	2 003	0,0164	0,0506	1,662
2015/2016	1 099	0,0164	0,0506	0,912
2016/2017	1 130	0,0164	0,0506	0,938
2017/2018	990	0,0164	0,0506	0,822
2018/2019	2 193	0,0164	0,0506	1,820
2019/2020	3 258	0,0164	0,0506	2,704
2020/2021	0	0,0164	0,0506	0,000
2021/2022	421	0,0164	0,0506	0,349
2022/2023	1 980	0,0164	0,0506	1,643
Total	13 074	0,0164	0,0506	10,849

Pe parcursul sezoanelor analizate se observă o variație considerabilă și a numărului de ani de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza IACRS (tabelul 25). Astfel, în sezoanele 2018/2019 și 2022/2023 s-au înregistrat valori ridicate pentru

DALY, **34,5 de ani** și, respectiv, **34,2 de ani** trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza IACRS, comparativ cu doar **17,0 ani** în sezonul 2020/2021, reflectând o scădere semnificativă a numărului de cazuri raportate. Per ansamblu, în perioadă studiată *au fost trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza IACRS - 252,2 de ani.*

Tabelul 25. **Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza IACRS pe sezoane (în YLD)**

Sezon	Cazuri de IACRS	Durata medie a unui caz până la recuperare / deces, exprimată în ani	Coeficientul de impact al dizabilității	Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice
2014/2015	234 115	0,0205	0,0058	27,836
2015/2016	204 842	0,0205	0,0058	24,356
2016/2017	247 638	0,0205	0,0058	29,444
2017/2018	270 268	0,0205	0,0058	32,135
2018/2019	289 846	0,0205	0,0058	34,463
2019/2020	246 871	0,0205	0,0058	29,353
2020/2021	143 206	0,0205	0,0058	17,027
2021/2022	196 859	0,0205	0,0058	23,407
2022/2023	287 297	0,0205	0,0058	34,160
Total	2 120 942	0,0205	0,0058	252,180

Datele din tabelul 26 evidențiază diferențe pe sezoane în anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (YLD) din cauza SARI. În sezoanele cu un număr ridicat de cazuri de SARI, precum 2015/2016 și 2016/2017, YLD a înregistrat valori maxime, **101,3 ani** și, respectiv **108,4 ani**. Sezonul 2019/2020 a avut cel mai redus impact social, cu doar **37,4 YLD**. În total, în cele nouă sezoane gripale analizate, *din cauza SARI au fost trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice - 604,9 ani.*

Tabelul 26. **Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice din cauza SARI pe sezoane (în YLD)**

Sezon	Cazuri de SARI	Durata medie a unui caz până la recuperare / deces, exprimată în ani	Coeficientul de impact al dizabilității	Anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice
2014/2015	22 676	0,0288	0,1334	87,119
2015/2016	26 377	0,0288	0,1334	101,338
2016/2017	28 220	0,0288	0,1334	108,419
2017/2018	11 807	0,0288	0,1334	45,362
2018/2019	13 900	0,0288	0,1334	53,403
2019/2020	9 723	0,0288	0,1334	37,355
2020/2021	19 054	0,0288	0,1334	73,204
2021/2022	13 183	0,0288	0,1334	50,648
2022/2023	12 501	0,0288	0,1334	48,028
Total	157 441	0,0288	0,1334	604,876

Anii potențiali de viață pierduți ca urmare a decesului prematur cauzat de gripă reflectă impactul mortalității asociate gripei asupra speranței de viață în populație și cuantifică mai deplin povara bolii. Conform datelor obținute (tabelul 27), cele mai mari pierderi de ani potențiali de viață din cauza mortalității premature (YLL) asociată infecției gripale au fost înregistrate în cazul bărbaților din grupa de vârstă *40-44 de ani*, cu un total de **212,1 ani** pierduți. Prin urmare, impactul gripei a fost mai mare asupra bărbaților din această grupă de vârstă.

Tabelul 27. Anii potențiali de viață pierduți din cauza mortalității premature asociate infecției gripale pe grupe de vârstă și în funcție de gen (în YLL)

Nr.	Grupa de vârstă	Genul	Nr. de cazuri de deces	Vârsta medie la care a survenit decesul	Speranța de viață standard, la vârsta de deces în ani	Anii potențiali de viață pierduți ca urmare a mortalității premature (YLL)
1	0-4	F	2	1,4	76,4	152,8
		M	2	0,7	67,5	135
2	5-9	M	1	6,0	63,4	63,4
3	10-14	F	3	12,3	67,2	201,6
4	15-19	M	1	18,0	53,5	53,5
5	20-24	M	1	22,0	48,7	48,7
6	25-29	F	3	26,7	52,5	157,5
		M	1	27,0	44,0	44
7	30-34	F	2	34,0	47,6	95,2
		M	4	33,0	39,3	157,2
8	35-39	F	1	39,0	42,8	42,8
		M	3	37,3	34,7	104,1
9	40-44	F	5	42,4	38,1	190,5
		M	7	42,0	30,3	212,1
10	45-49	F	5	46,4	33,4	167
		M	3	47,0	26,2	78,6
11	50-54	F	6	52,3	29,0	174
		M	8	52,5	22,5	180
12	55-59	F	6	57,5	24,6	147,6
		M	5	57,6	18,9	94,5
13	60-64	F	4	63,0	20,4	81,6
		M	2	62,0	15,7	31,4
14	65-69	F	3	66,0	16,4	49,2
		M	9	66,6	12,7	114,3
15	70-74	F	2	70,0	12,6	25,2
		M	3	71,0	10,3	30,9
16	75-79	F	1	77,0	9,4	9,4
17	80-84	F	1	83,0	6,5	6,5
18	85+	M	1	89,0	4,2	4,2
19	TOTAL	F	44	47,3	33,4	1 469,6
		M	51	48,8	26,2	1 336,2

În cazul femeilor, cea mai mare valoare a indicatorului YLL – **201,6 ani** potențiali de viață pierduți – a fost atestată în grupa de vârstă *10-14 ani*, subliniind vulnerabilitatea în fața gripei a femeilor din această grupă de vârstă.

Cele mai mici pierderi de ani potențiali de viață din cauza mortalității premature, doar *4,2 ani* pierduți, au fost înregistrate în rândul bărbaților din grupa de vârstă *85+*. În cazul femeilor, cea mai mică valoare a indicatorului YLL – *6,5 ani* pierduți – a fost consemnată în grupa de vârstă *80-84 de ani*.

Aceste valori reduse ale indicatorului YLL în grupele de vârstă mai înaintate pot fi explicate prin faptul că deși mortalitatea este mai frecventă în aceste categorii de vârstă, numărul anilor de viață rămași la momentul decesului este mult mai mic în comparație cu grupele de vârstă mai tinere.

Diferențele înregistrate în valorile YLL reflectă atât variația vulnerabilității la infecția gripală în funcție de grupa de vârstă și de gen, cât și impactul relativ pe care aceasta o are asupra speranței de viață a populației.

Per total, în cele *nouă sezoane* gripale analizate, *femeile* au pierdut un total de **1 469,6 ani** de viață din cauza mortalității premature asociate gripei, comparativ cu **1 336,2 de ani** pierduți de către *bărbați*.

Anii de viață ajustați la dizabilitate (DALY) asociată gripei au fost calculați ca sumă a doi indicatori: anii de viață trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (YLD) și anii potențiali de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) (tabelul 28) prezentați.

Tabelul 28. Anii de viață ajustați la dizabilitate asociată gripei pe sezoane (în DALY)

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

Datele din tabelul 28 indică variații mari ale valorii DALY pe sezoane. Astfel, impactul gripei a fost maxim, **759,2 DALY**, în sezonul gripal *2018/2019* când mortalitatea prematură prin

gripă a fost ridicată (757,4 YLL) și mai mulți ani de viață au fost trăiți cu dizabilitate sau cu afectarea funcțiilor cognitive și/sau motrice (1,8 YLD). În sezonul gripal 2020/2021 din contra, s-au înregistrat valori extrem de scăzute ale DALY – **0,3** – ca urmare a unei incidențe reduse a cazurilor de gripă.

Per total, povara gripei în cele nouă zoane gripale analizate a constat în **2 707,8 ani de viață** ajustați la dizabilitate asociate gripei, dintre care majoritatea (2 697,0 de ani) s-au dovedit a fi rezultatul mortalității premature, iar 10,8 ani au fost trăiți cu afectare funcțională din cauza gripei.

4.3. Concluzii la capitolul 4

1. În sezoanele gripale 2021/2022 și 2022/2023, costurile tratamentului pentru cazurile de gripă, de IACRS și de SARI au înregistrat o creștere semnificativă de 33,3%, de la 105,8 milioane de lei până la 141,0 milioane de lei. Această creștere reflectă atât sporirea numărului de cazuri, cât și gravitatea acestora, în special în rândul copiilor, ceea ce a necesitat mai multe resurse medicale.
2. Numărul mare de internări asociate gripei, IACRS și SARI (20 571 de cazuri în cele două sezoane analizate în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă), reflectă presiunea semnificativă exercitată de infecțiile respiratorii asupra sistemului de sănătate. Creșterea costurilor spitalizării cu 19,3%, până la 67,3 milioane de lei, necesită sporirea resurselor și de eficientizarea gestionării cazurilor severe.
3. Cheltuielile pentru concediile medicale asociate infecțiilor respiratorii au crescut de la 15,2 milioane de lei în sezonul 2021/2022 până la 17,7 milioane de lei în sezonul 2022/2023, ceea ce constituie 0,0059% din PIB-ul național. Deși aceste proporții sunt mici, ele subliniază impactul economic constant al infecțiilor respiratorii asupra pieței muncii și a productivității.
4. Impactul economic deplin al infecțiilor respiratorii, incluzând gripa, IACRS și SARI, în baza sistemului de supraveghere de tip sentinelă în sezoanele analizate a fost considerabil, înregistrându-se o creștere semnificativă a costurilor. În sezonul 2021/2022, valoarea totală a prejudiciului economic a fost de 245,6 milioane de lei, iar în sezonul 2022/2023 – 324,5 milioane de lei, cu o creștere de 32,2%. Pentru a reduce impactul financiar al infecțiilor respiratorii asupra economiei și a sistemului de sănătate sunt necesare măsuri de prevenire mai eficiente și o supraveghere epidemiologică mai riguroasă.
5. Pierderea în cele nouă sezoane gripale incluse în studiu a 2 707,8 ani de viață ajustați la dizabilitate (DALY) asociată gripei reflectă impactul social produs de gripă ca urmare a mortalității premature și a morbidității asociate infecției gripale.

6. Vaccinarea împotriva gripei este nu doar o intervenție eficientă din punct de vedere al sănătății publice, ci și o strategie economică superioară în comparație cu tratamentul și spitalizarea cazurilor de gripă.

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

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

Pentru a evalua sistemul de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI a fost realizat un studiu transversal prin intermediul unui chestionar adresat către 18 instituții medico-sanitare, reprezentând 58,1% (95%CI 39,1-75,5) din totalul de 31 de IMSP implicate în sistemul de supraveghere în cele nouă puncte sentinelă.

Rezultatele evaluării au arătat că toate instituțiile implicate dispun de documente directive relevante în ceea ce privește gestionarea infecțiilor respiratorii și le aplică corespunzător în cadrul supravegherii epidemiologice. Măsurile de supraveghere epidemiologică pentru gripă, IACRS și SARI au fost integrate în planurile de activitate ale tuturor direcțiilor de sănătate publică teritoriale din punctele sentinelă, asigurându-se astfel o monitorizare eficientă și continuă a acestor infecții.

Conform rezultatelor studiului, toate instituțiile medico-sanitare publice au implementat procese de supraveghere epidemiologică a gripei, inclusiv notificarea și raportarea integrală a cazurilor noi (100%), precum și colectarea datelor epidemiologice asociate fiecărui caz de gripă. Totuși, doi respondenți (6,7%, 95%CI 0,8-22,1) au indicat că notificarea completă a cazurilor noi de IACRS nu se realizează în proporție de 100%, iar patru respondenți (13,3%, 95%CI 3,8-30,7) au afirmat că notificarea cazurilor noi de SARI nu este completă.

Majoritatea respondenților (90,0%, 95%CI 73,5-97,9) au confirmat diseminarea datelor epidemiologice referitoare la gripă, la IACRS și la SARI iar 96,7% (95%CI 82,8-99,9) din respondenți au raportat elaborarea de măsuri de control și de răspuns pentru gestionarea acestor infecții.

Dificultăți la completarea rapoartelor săptămânale/lunare au menționat 17 respondenți sau 56,7 % (95 %CI 37,4-74,5). Principalele motive incriminate au fost: lipsa personalului calificat (47,1% (95%CI 23,0-72,2)), limitarea în timp (76,4% (95%CI 50,1-93,2)), prea multe date de colectat (17,6% (95%CI 3,8-43,4)), capacitatea limitată în transmiterea raportului (5,9% (95%CI 0,1-28,7)) și instruirea insuficientă (23,5% (95%CI 6,8-49,9)).

Deși toți participanții la studiu au confirmat claritatea formularelor de raportare pentru gripă, IACRS și SARI, trei respondenți (reprezentând 10,0% (95%CI 2,1-26,5)) au menționat că întâmpină dificultăți la completarea formularelor. Această proporție este considerabil mai mică decât în studiul similar efectuat în 2017 de secția SEGIRVA, când 17,0% (95%CI 7,6-30,8) din respondenți au raportat dificultăți similare. Diferența observată sugerează o îmbunătățire a percepției asupra ușurinței de completare a formularelor, deși un număr redus de participanți continuă să întâmpine dificultăți.

Pentru îmbunătățirea formei de raportare, **60,0%** (95%CI 40,6-77,3) din respondenți au propus mai multe soluții: completarea cu cadre medicale (**38,9%** (95%CI 17,3-24,3)), instruirea și organizarea unor sesiuni de lucru (**33,3%** (95%CI 13,3-59,0)), introducerea codurilor conform CIM 10 (**16,7%** (95%CI 3,6-41,4)), implementarea unui sistem automatizat (16,7% (95%CI 3,6-41,4)).

Din cei intervievați, **80,0%** (95%CI 61,4-92,3) au răspuns afirmativ la întrebarea dacă au timp îndeajuns pentru a colecta și a transmite datele în fiecare zi de luni până la ora 14:00, în timp ce **20,0%** (95%CI 7,7-38,6) au răspuns negativ.

Referitor la timpul necesar pentru a colecta datele și a completa formularele de raportare privind gripa, IACRS și SARI, 46,7% (95%CI 28,3-65,7) din respondenți au menționat că au nevoie de la două până la trei ore (figura 32), comparativ cu 38,3% (95%CI 24,5-53,6) într-un studiu similar. **20,0%** (95%CI 7,7-38,6) din respondenți au menționat că pentru completarea formularelor au nevoie de o oră, în timp ce un procent similar necesită mai mult de patru ore.

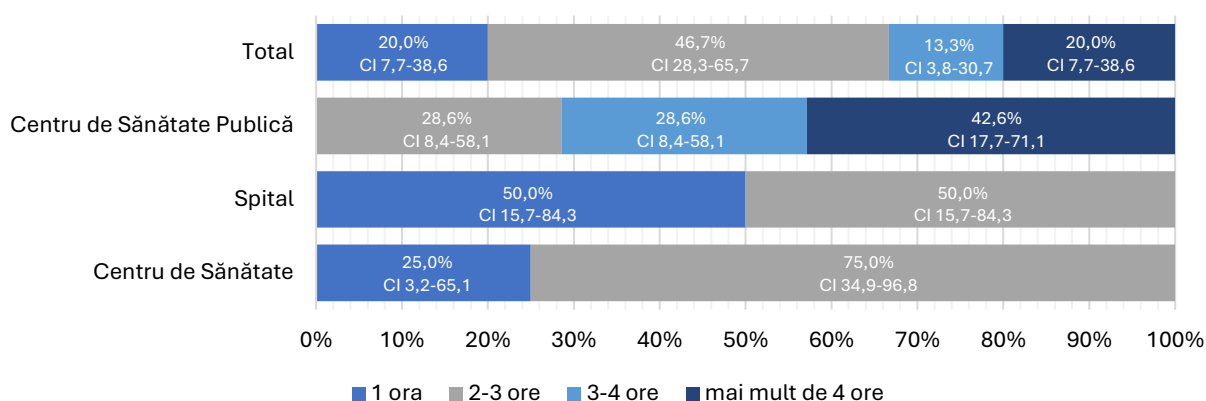


Figura 32. Timpul necesar pentru completarea formularelor de raportare privind gripa, IACRS și SARI în punctele sentinelă

În studiul din 2017, **29,8%** (95%CI 17,3-44,9) din participanți au raportat că completează formularele într-o oră, iar **19,1%** (95%CI 9,1-33,3) – în cel puțin patru ore.

Verificarea informației din buletinele de însoțire a materialului biologic pentru investigarea prezenței virusurilor gripale a fost confirmată de **86,7%** (95%CI 69,3-96,2) din respondenți, iar **13,3%** (95%CI 3,8-30,7) au menționat că procedura nu este aplicabilă sau nu intră în competența lor.

Dificultăți legate de internet și de telefon de mai multe ori pe lună la transmiterea datelor privind gripa, IACRS și SARI au întâmpinat **6,7%** (95 %CI 0,8-22,1) din respondenți, o dată pe lună – **30,0%** (95%CI 14,7-49,4), o dată la câteva luni – **43,3%** (95%CI 25,5-62,6), iar **16,7%** (95%CI 5,6-34,7) au afirmat că nu au avut niciodată astfel de probleme (figura 33).

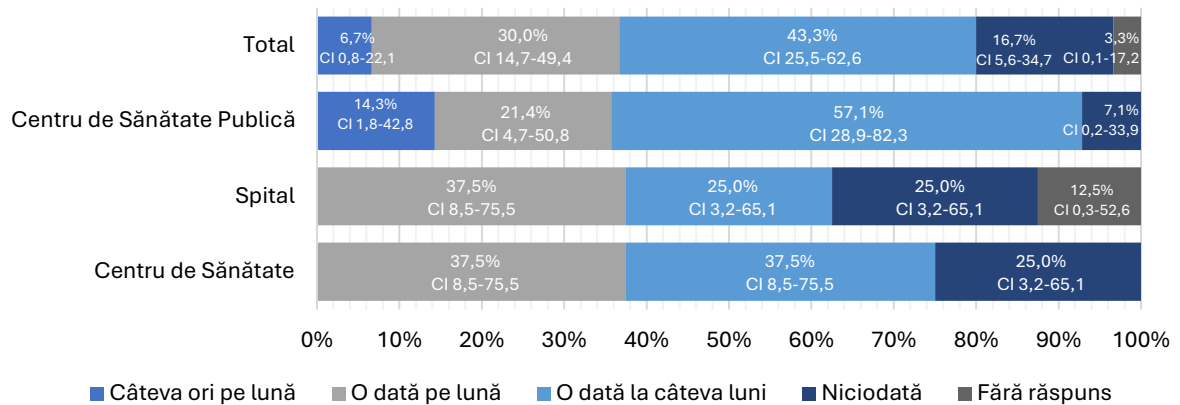


Figura 33. Frecvența problemelor de rețea la raportarea datelor privind gripa, IACRS și SARI din punctele sentinelă

Este important de menționat faptul că există un sistem de feedback eficient cu privire la primirea informațiilor sau a răspunsurilor referitoare la rezultatele testelor trimise pentru investigare. Astfel, **90,5%** (95%CI 69,6-98,8) din respondenți au indicat că primesc în mod sistematic aceste informații și săptămânal rapoarte la nivel de țară referitor la supravegherea gripei, IACRS și SARI.

În contextul analizei modului în care utilizează informațiile primite, toți respondenții au specificat că acestea sunt folosite pentru monitorizarea, planificarea, stabilirea diagnosticului și elaborarea măsurilor de sănătate publică.

Începând cu sezonul 2016/2017, în cadrul sistemului de monitorizare a gripei s-a trecut de la utilizarea formatului Word la raportare în format Excel care a permis utilizarea formulelor de calcul și evidențierea erorilor într-un mod mai eficient.

Cel de-al doilea studiu de evaluare a sistemului de supraveghere de tip sentinelă a constatat în analiza buletinelor de însoțire a probelor recoltate în cadrul acestui sistem. Din cele 7 315 de probe investigate pentru detectarea virusurilor gripale, **52,3%** (95%CI 51,2-53,5) au fost recoltate de la persoane de gen feminin și **47,7%** (95%CI 46,5-48,8) – de la persoane de gen masculin.

Din numărul total de probe investigate, **19,2%** (95%CI 18,3-20,1) au fost pozitive pentru virusurile gripale, inclusiv tipurile: A nesubtipat – 0,6% (95%CI 0,4-0,8), A(H1N1)pdm09 – 6,9% (95%CI 6,3-7,5), A(H3N2) – 6,0% (95%CI 5,5-6,6) și tipul B – 5,9% (95%CI 5,3-6,4).

Din probele pozitive la virusurile gripale, **47,9%** (95%CI 45,3-50,6) au fost asociate cu diagnosticul de IACRS, ceea ce indică o utilizare incorectă a definiției de caz pentru gripă (figura 34). Diagnosticul *prezumtiv de gripă* au avut doar **30,3%** (95%CI 27,9-32,7) din probele confirmate cu virusurile gripale. Rezultatele obținute la evaluarea loturilor comparate au prezentat semnificație statistică relevantă – $\chi^2=365,31$, $p<0,0001$.

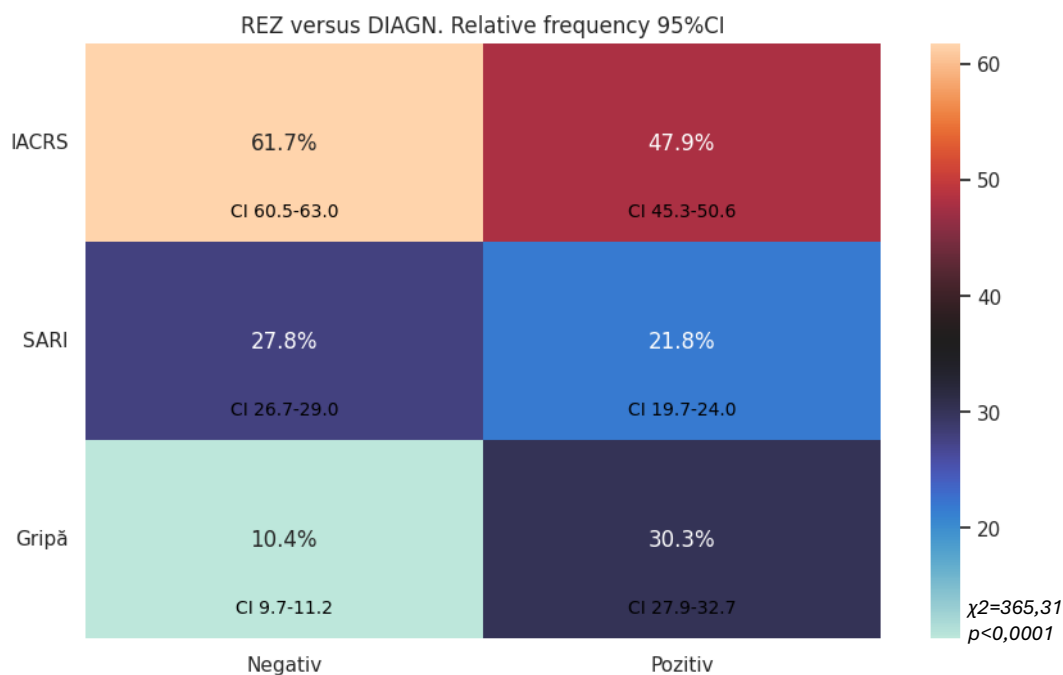
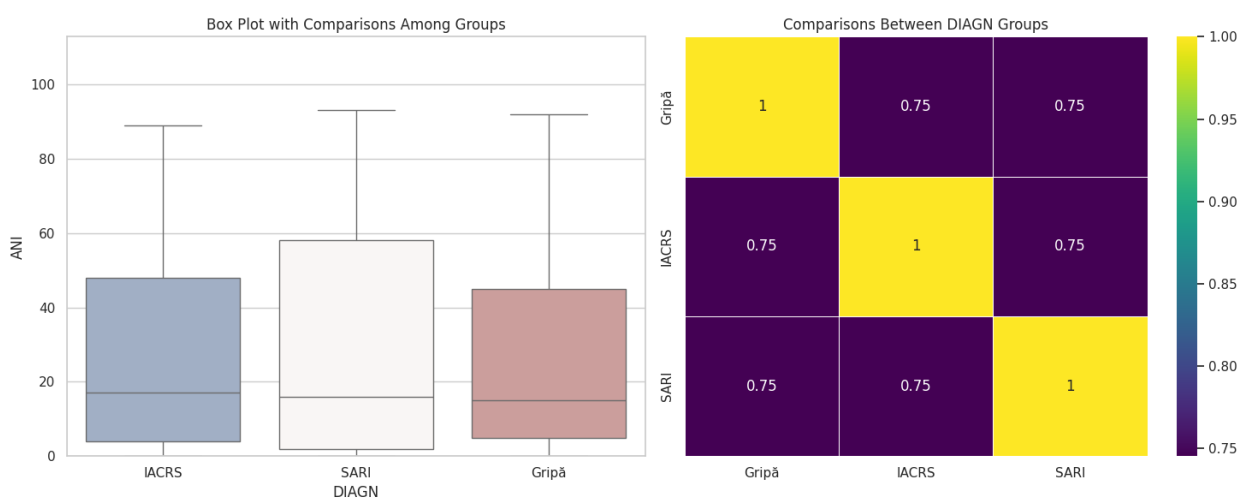


Figura 34. Distribuția probelor în funcție de diagnosticul prezumtiv și rezultatele de laborator în sistemul de supraveghere de tip sentinelă

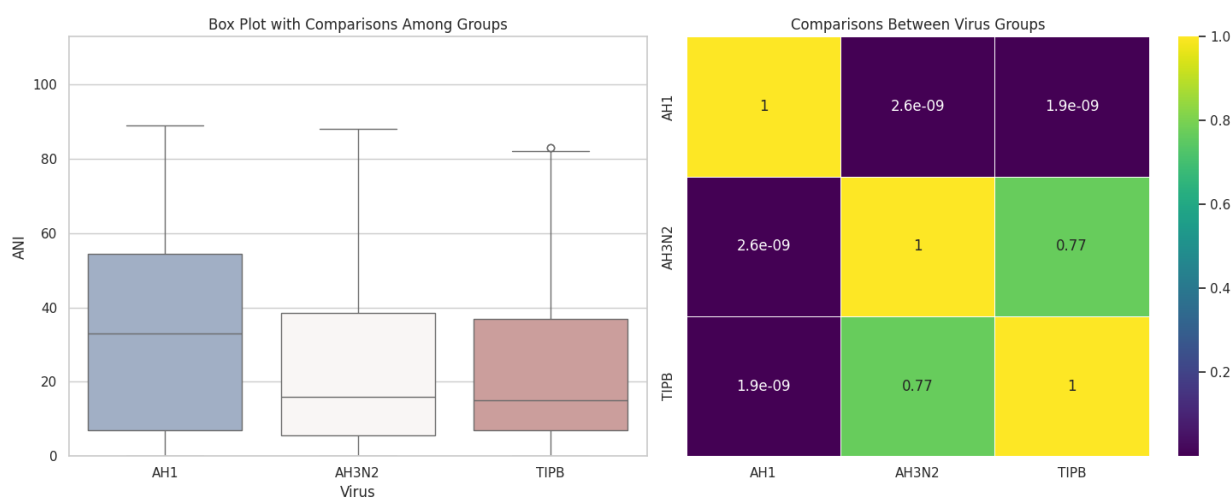
În urma analizei grupului de persoane de la care au fost recoltate probele pentru investigarea la gripă nu s-au constatat diferențe semnificative în distribuția vârstei mediane în funcție de diagnosticul prezumtiv (figura 35). Astfel, vârsta mediană pentru toate cele trei maladii a fost aproximativ aceeași: 15 ani pentru diagnosticul prezumtiv de gripă, 16 ani – pentru SARI și 17 ani – pentru IACRS. Totuși, se observă o variație în intervalul intercuartilor (IQR): pentru gripă – între 5 și 45 de ani, pentru IACRS – între 4 și 48 de ani, iar pentru SARI – între 2 și 58 de ani (*ANOVA F-test: $F=9,0896$, $p=0,0001$*).



ANOVA F-test: $F = 9.08966250337014$, $p = 0.00011410611667543057$

Figura 35. Distribuția vârstei mediane în funcție de diagnosticul prezumtiv în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

La investigarea grupului de persoane la care s-a confirmat prezența virusurilor gripale s-a constatat discrepanță în vârsta persoanelor confirmate cu virusul gripal A(H1N1)pdm09 și a celor confirmate cu virusurile gripale A(H3N2) sau de tip B (figura 36). Astfel, vârsta mediană pentru virusul A(H1N1)pdm09 s-a dovedit a fi de 33 de ani, pentru A(H3N2) – 16 ani, iar pentru virusul de tip B – 15 ani. Diferența în intervalul intercuartilar (IQR) a fost maximă pentru A(H1N1)pdm09, fiind cuprinsă între 7 și 54,5 de ani, și minimă pentru virusul gripal de tip B, între 7 și 37 de ani. Totuși, variațiile de frecvențe nu au manifestat semnificații statistice (*ANOVA F-test: F=37.6345, p=8.8548*).



ANOVA F-test: $F = 37.63454859397484$, $p = 8.85486655274362e-17$

Figura 36. Distribuția rezultatului pozitiv la gripă în funcție de vârsta pacienților în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

Starea pacienților de la care au fost recoltate probele în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă a fost următoarea: **7,3%** (95%CI 6,7-7,9) prezentau manifestări ușoare, **41,9%** (95%CI 40,8-43,1) – manifestări medii, **15,9%** (95%CI 15,1-16,8) – manifestări grave, **0,7%** (95%CI 0,5-0,8) – manifestări de severitate *foarte gravă*, iar la **34,2%** (95%CI 33,1-35,3) din pacienți statutul nu a fost specificat.

În urma examinării buletinelor de însoțire a stării pacientului, bazată pe diagnosticul prezumtiv, s-a observat că IACRS a fost diagnosticul predominant în toate cele patru categorii de severitate: **87,5%** (95%CI 84,4-90,2) – în cazurile cu evoluție ușoară, **59,6%** (95%CI 57,8-61,3) – în cazurile cu evoluție medie, **45,8%** (95%CI 42,9-48,7) – în cazurile cu evoluție gravă și **47,9%** (95%CI 33,3-62,8) – în cazurile cu evoluție foarte gravă (figura 37).

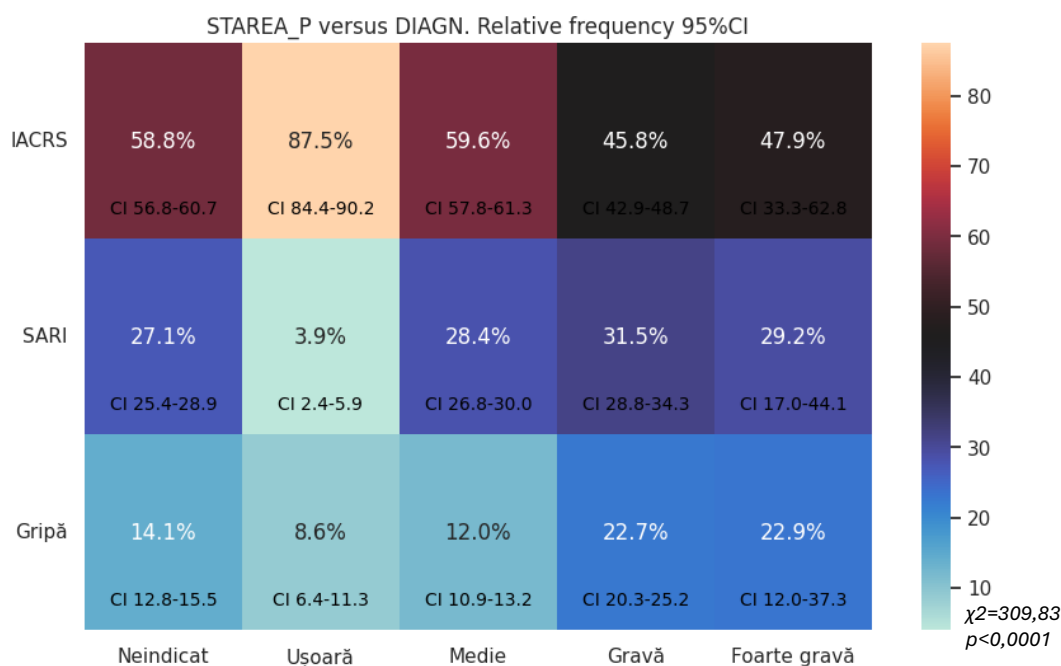


Figura 37. Distribuția diagnosticului prezumtiv în funcție de starea pacientului în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

Diagnosticul de SARI, care are o severitate crescută, iar pacienții cu acest diagnostic fiind tratați, de regulă, în secțiile de terapie intensivă, a fost stabilit doar în **29,2%** (95%CI 17,0-44,1) din cazuri, ceea ce constituie circa 1/3 din cazurile cu evoluție foarte gravă. Datele obținute la evaluarea loturilor comparate au prezentat semnificații statistice relevante – $\chi^2=309,83$, $p<0,0001$.

Din numărul total de probe, **4,7%** (95%CI 4,2-5,2) au fost recoltate de la pacienți care necesitau terapie intensivă, din care **44,3%** (95%CI 39,0-49,8) au fost diagnosticați cu SARI, iar **31,6%** (95%CI 26,7-36,8) – cu gripă ($\chi^2=243,10$, $p<0,0001$). De remarcat că **51,1%** (95%CI 50,0-52,3) din buletinele de însoțire nu conțineau informații referitoare la necesitatea de terapie intensivă.

Din numărul total de probe, **1,0%** (95%CI 0,8-1,3) au fost recoltate de la pacienți aflați la ventilarea artificială a plămânilor. Dintre aceștia, **44,0%** (95%CI 32,5-55,9) au fost diagnosticați cu SARI, iar **30,7%** (95%CI 20,5-42,4) – cu gripă ($\chi^2=109,01$, $p<0,0001$). Și la acest indicator, în **60,1%** (95%CI 58,9-61,2) din buletinele de însoțire lipsea informația privind aflarea pacienților la ventilare artificială a plămânilor.

La momentul recoltării probei, **4,9%** (95%CI 4,4-5,4) din pacienți erau deja sub tratament antiviral, **48,8%** (95%CI 43,5-54,0) fiind diagnosticați cu gripă, **37,7%** (95%CI 32,7-42,9) – cu IACRS și **13,6%** (95%CI 10,2-17,5) – cu SARI ($\chi^2=593,05$, $p<0,0001$).

Analiza fiecărui preparat antiviral în parte a arătat că **66,1%** (95%CI 59,9-72,0) din cei tratați cu *Osetamivir* au fost diagnosticați cu gripă, **78,9%** (95%CI 62,7-90,4) din cei tratați cu *Rimantadină* au fost diagnosticați cu IACRS, iar cei tratați cu *Zanamivir* au prezentat un diagnostic

mixt: **50,0%** – cu IACRS și **50,0%** – cu SARI (95% IC 1,3-98,7) (figura 38). Prin urmare, antiviralele s-au administrat cu frecvențe statistic semnificative – $\chi^2=576,32$, $p<0,0001$.

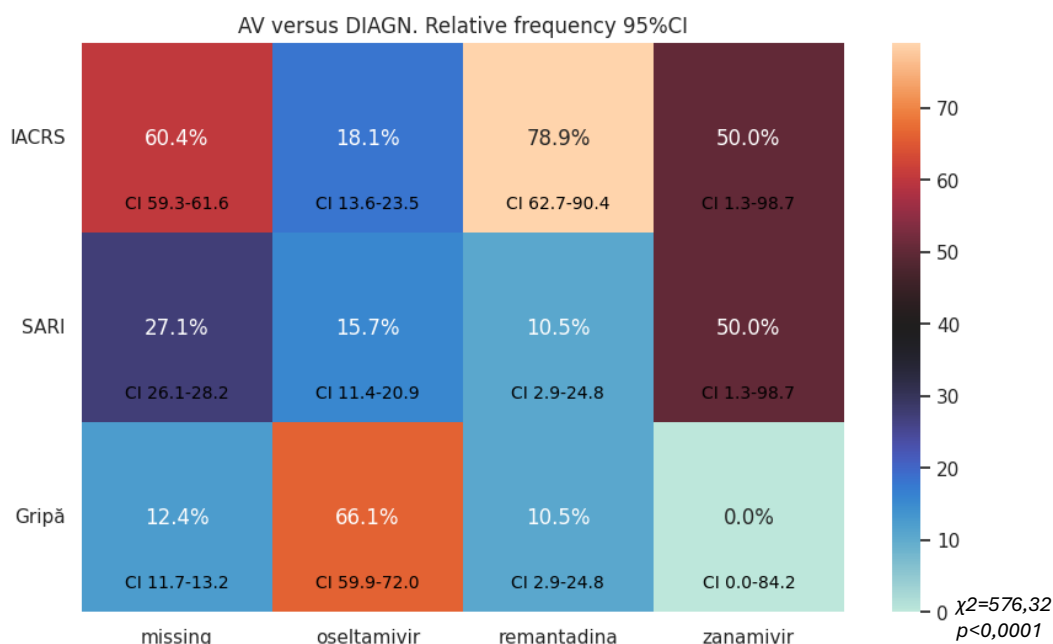


Figura 38. Distribuția tratamentului antiviral în funcție de diagnosticul prezumtiv în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

Investigarea manifestărilor clinice la persoanele de la care s-au recoltat probele pe baza informațiilor din buletinele de însoțire (tabelul 29) a arătat că **70,0%** (95%CI 68,9-71,0) prezentau **febră**, asociată în **61,1%** (95%CI 59,7-62,4) din cazuri cu diagnosticul de **IACRS** ($\chi^2=90,54$, $p<0,0001$).

Printre alte manifestări clinice, care au fost observate cu o frecvență ridicată, se remarcă **tusea** – **58,8%** (95%CI 57,7-60,0), **debutul acut** – **55,0%** (95%CI 53,8-56,1), **astenia** – **51,4%** (95%CI 50,2-52,5) și **cefaleea** – **50,7%** (95%CI 49,6-51,8).

Diagnosticul prezumtiv stabilit în toate cazurile care au prezentat aceste simptome a fost de **IACRS**, cu o prevalență de **58,2%** (95%CI 56,7-59,7) pentru **tuse** ($\chi^2=172,87$, $p<0,0001$), de **58,2%** (95%CI 56,7-59,7) pentru **debut acut** ($\chi^2=149,36$, $p<0,0001$), de **55,9%** (95%CI 54,2-57,5) pentru **astenie** ($\chi^2=212,27$, $p<0,0001$) și de **60,0%** (95%CI 58,4-61,6) pentru **cefalee** ($\chi^2=131,34$, $p<0,0001$).

Diagnosticul de SARI a fost predominant în rândul cazurilor care au prezentat **dispnee**, aceasta fiind raportată în **47,9%** (95% CI: 45,5–50,3) din totalul cazurilor.

Tabelul 29. Frecvența simptomelor clinice la persoanele de la care s-au recoltat probe în cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă

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

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

Este important de menționat că *mialgia*, care este un simptom tipic al gripei, a fost observată în **30,9%** (95%CI 29,9-32,0) din cazuri. Din totalul cazurilor de mialgie, doar **19,5%** (95%CI 17,8-21,1) au fost diagnosticate ca *gripă*, iar în **56,7%** (95%CI 54,7-58,8) din cazuri s-a stabilit diagnosticul prezumtiv de *infecție acută a căilor respiratorii superioare* ($\chi^2=167,53$, $p<0,0001$).

La evaluarea caracteristicilor utilizării în teritoriu a definiției de caz pentru gripă s-a constatat că *sensibilitatea* acesteia este de **38,7%**, ceea ce înseamnă că doar aproximativ 39% dintre persoanele care au *gripă sunt corect identificate* (tabelul 30). Prin urmare, rata de detectare a cazurilor pozitive de gripă este relativ scăzută, ceea ce poate indica necesitatea de ajustare a criteriilor de diagnosticare. *Specificitatea* de **85,5%** arată o capacitate bună a definiției de caz de a exclude persoanele sănătoase, ceea ce înseamnă că aproape 86% din persoanele fără gripă sunt *corect identificate ca negative*.

Tabelul 30. Caracteristicile utilizării definiției de caz pentru gripă

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

Raportul de probabilitate pozitiv (2,7 (95%CI 2,4-3,0)) indică faptul că pacienții cu gripă sunt de **aproape trei ori** mai predispuși să fie *clasificați corect ca pozitivi*, comparativ cu cei care nu au boala. În schimb, *raportul de probabilitate negativ* (0,7 (95%CI 0,7-0,8)) sugerează că există o bună capacitate a definiției de a *minimiza cazurile fals-negative*.

Valoarea predictivă pozitivă arată că **40,8%** (95%CI 38,3-43,3) din persoanele clasificate ca având gripă conform definiției de caz sunt, de fapt, bolnave, evidențiind o rată destul de mare de rezultate fals-pozitive. În schimb, **valoarea predictivă negativă** indică faptul că definiția de caz este eficientă în a exclude cazurile negative, **84,4%** (95%CI 83,8-85,1) din persoanele clasificate ca neavând gripă fiind corect diagnosticate.

Acuratețea generală a definiției de caz arată că **75,9%** (95%CI 74,8-77,1) din cazurile studiate sunt corect identificate, fie pozitive, fie negative.

5.2. Evaluarea vaccinării împotriva gripei sezoniere în Republica Moldova

În contextul creșterii incidenței infecțiilor respiratorii acute, inclusiv a gripei, vaccinarea sezonieră antigripală a grupurilor profesionale și a celor cu risc crescut de îmbolnăvire a devenit o prioritate esențială pentru sănătatea publică în Republica Moldova (anexa 18). **Studiul iPIE** (Evaluarea post-introducere a vaccinării antigripale) a reprezentat o inițiativă importantă, având ca obiectiv evaluarea impactului și eficienței programului de vaccinare antigripală în țară. În cadrul acestui studiu au fost analizate atât punctele forte, cât și provocările fiecărui compartiment, conform instrumentului OMS, iar pentru fiecare aspect s-au formulat recomandări specifice de acțiune. Rezultatele obținute în urma chestionărilor efectuate la nivel teritorial și a interviurilor cu factorii cheie sunt prezentate pe compartimente.

Aspecte regulatorii

Vaccinurile împotriva gripei sezoniere sunt recomandate pentru grupurile profesionale și persoanele cu risc crescut de îmbolnăvire. În fiecare an sunt planificate persoane eligibile pentru vaccinare din fiecare grup de risc cu emiterea ordinului privind imunizarea (anexa 19).

În Republica Moldova există peste 1 551 de unități de asistență medicală primară. Imunizările sunt efectuate în instituțiile medicale de nivel primar și 97% din populația din vestul țării și 94% din est locuiesc la o distanță de până la 5 km de un furnizor de servicii de imunizare.

Puncte forte. Vaccinurile antigripale au fost autorizate de-a lungul aproape a două decenii. S-au implementat noi căi de reglementare pentru a facilita accesul rapid la vaccinuri licențiate și autorizate în situații de urgență.

Provocări. Documentația referitoare la primele vaccinuri antigripale autorizate a fost greu accesibilă.

Planificare și coordonare

Responsabilitatea generală pentru Programul Național de Imunizare (PNI), inclusiv pentru vaccinarea antigripală, este atribuită Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP). Aceasta a fost autorizată de Ministerul Sănătății să gestioneze programul în totalitate și să coordoneze colaborarea cu alte departamente din domeniul sănătății. Serviciile de imunizare sunt furnizate la

nivelul asistenței medicale primare în unitățile medicale. Există un plan național de vaccinare care funcționează ca ghid pentru administrarea vaccinurilor.

Puncte forte. Țara beneficiază de un plan bine coordonat și de procese eficiente, asigurând gestionarea adecvată a campaniilor de vaccinare antigripală. Resursele umane sunt mobilizate pentru fiecare campanie, concentrându-se asupra eforturilor suplimentare timp de două luni, fără a afecta performanța programului de imunizări de rutină.

Provocări. Instrucțiunile clare pentru determinarea numărului de doze necesare pentru fiecare subpopulație lipsesc, iar la nivelurile superioare sunt raportate doar cifre agregate, fără detalii despre fiecare grup-țintă și dozele solicitate.

Finanțare

Vaccinurile antigripale sunt achiziționate de Compania Națională de Asigurări în Medicină (CNAM) din fonduri destinate profilaxiei, parte a bugetului sustenabil al CNAM pentru vaccinuri utilizate în indicații epidemiologice, inclusiv cele sezoniere. Programul Național de Imunizare și instituțiile medicale acoperă costurile operaționale ale campaniilor de vaccinare antigripală, estimate între **14 000 și 15 000 de dolari anual**. Nu există un articol bugetar dedicat exclusiv vaccinării antigripale, iar costurile sunt suportate de PNI. Finanțarea anuală pentru PNI se bazează pe planul multianual al programului.

Puncte forte. Alocațiile din Fondul de profilaxie al CNAM au asigurat finanțarea necesară pentru aproximativ 200 000 de doze de vaccin solicitate în cadrul planului anual de vaccinare sezonieră.

Provocări. Fondurile disponibile nu acoperă necesarul total al populației-țintă. Este necesar să se solicite și să se negocieze fondurile anual.

Administrarea dozelor de vaccin împotriva gripei

Acoperirea vaccinării este monitorizată printr-un sistem electronic, numit RVC-19, care în timp real colectează date despre vaccinarea împotriva gripei, precum și despre stocurile de vaccin. În timp ce acoperirea în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății și al adulților cu afecțiuni cronice este în general ridicată, există o rezistență din partea femeilor însărcinate și al părinților în ceea ce privește vaccinarea copiilor.

Risipa de vaccinuri antigripale este minimă, datorită înțelegerii lucrătorilor din domeniul sănătății a nevoilor pacienților și utilizării seringilor preumplute în doză unică, o decizie strategică care optimizează eficiența și comoditatea, evitând astfel necesitatea achiziționării și distribuirii seringilor. Monitorizarea risipei continuă să fie o prioritate.

Puncte forte. Rata de utilizare a vaccinurilor este ridicată, în special atunci când livrarea se face la timp (în luna septembrie). Un nou sistem electronic de gestionare a procesului (RVC-19), este utilizat și pentru a urmări rata de acoperire a vaccinării, precum și pentru gestionarea stocurilor

de vaccinuri în timp real. Sistemul permite vizualizarea substratificării pe grupuri-țintă, iar centrele de sănătate organizează vizite la domiciliu pentru pacienții care nu se pot deplasa.

Provocări. Cererea de doze de vaccin este conservatoare și insuficientă pentru a satisface nevoile populațiilor-țintă definite prin Ordinul Ministerului Sănătății și recomandările NITAG.

Managementul, transportul și logistica vaccinurilor

La nivel național există cinci camere frigorifice, dintre care una este rezervată vaccinurilor antigripale. OMS a evaluat Managementul Eficient al Vaccinurilor (EVM), ceea ce a îmbunătățit aspectele legate de lanțul frig. Nicio unitate medicală nu a raportat probleme de transport sau de livrare a vaccinurilor antigripale, iar utilizarea seringilor preumplute a redus riscurile de deșeuri. Lanțul frig funcționează eficient în toate regiunile.

Puncte forte. Lanțul frig este în general adecvat și funcțional, beneficiind de o evaluare cuprinzătoare privind EVM, care a identificat punctele forte și domeniile ce necesită îmbunătățiri.

Provocări. Unele unități medicale ar putea necesita ajustări minore pentru a îmbunătăți condițiile de stocare și de manipulare a vaccinurilor.

Cunoștințele, instruirea și supervizarea lucrătorilor din domeniul sănătății

Dintre lucrătorii din asistența medicală primară intervievați, 100% (95%CI 89,7-100) au fost vaccinați în sezoanele gripale 2022/2023-2023/2024. În ceea ce privește politica de vaccinare antigripală obligatorie, 56% (95%CI 37,9-72,8) susțin această măsură pentru lucrătorii din domeniu. Dintre susținătorii politicii de vaccinare obligatorie, 63% (95%CI 38,4-83,7) își desfășoară activitatea în instituții urbane. Aceste rezultate subliniază nu doar nivelul de vaccinare al lucrătorilor din domeniul sănătății, ci și opiniile lor cu privire la importanța vaccinării obligatorii.

Vizitele de supraveghere sunt realizate o dată pe an, în colaborare cu direcția de asistență medicală primară, de regulă în scopul identificării problemelor precum absorbția lentă sau acoperirea insuficientă. Feedback-ul obținut în urma acestor vizite este comunicat verbal și discutat cu personalul.

Puncte forte. Lucrătorii medicali evaluați au manifestat cunoștințe adecvate și se angajează în îngrijirea pacienților, fiind bine informați despre gripă și vaccinul antigripal. Ei sunt respectați ca surse de încredere pentru informații și recomandări, iar rata de vaccinare în rândul acestora este ridicată. Există oportunități de îmbunătățire a strategiilor de comunicare pentru a crește utilizarea tuturor tipurilor de vaccinuri, inclusiv a celui antigripal.

Provocări. Sistemul de asistență medicală primară este suprasolicitat în unele unități medicale.

Pledoarie, comunicare și acceptare

În figura 39 sunt prezentate răspunsurile epidemiologilor din șase Centre de Sănătate Publică (CSP) la întrebarea: „Cât de bine credeți că este acceptat vaccinul antigripal de către fiecare grup de risc?”. Conform răspunsurilor primite, lucrătorii din domeniul sănătății au cea mai mare rată de acceptare – 83,3% (95%CI 35,9-99,6). Femeile însărcinate au o acceptare mult mai scăzută, de doar 16,7% (95%CI 0,4-64,1). Rata de acceptare a adulților cu comorbidități este de 33,3% (95%CI 4,3-77,7), iar a copiilor cu comorbidități de 50,0% (95%CI 11,8-88,2). Aceste date evidențiază disparitățile în acceptarea vaccinului antigripal între diferitele grupuri de risc conform opiniilor epidemiologilor.

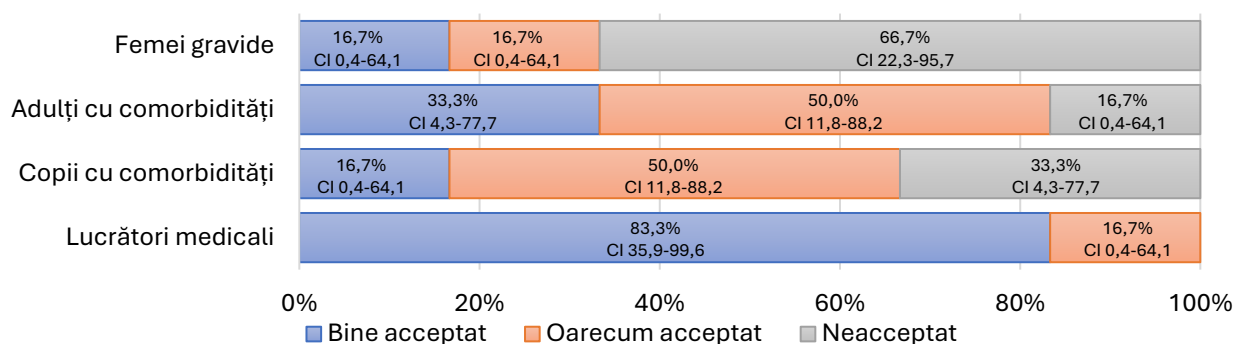


Figura 39. Răspunsurile epidemiologilor din șase CSP la întrebarea: „Cât de bine credeți că este acceptat vaccinul antigripal de către fiecare grup de risc?”

Vaccinarea este în general bine acceptată de lucrătorii din domeniul sănătății, rata de acceptare fiind de 100% (95%CI 89,7-100), și de adulții cu afecțiuni cronice, cu o rată de acceptare de 74,4% (95%CI 58,8-86,5). Părinții copiilor manifestă o acceptare mai scăzută a vaccinului antigripal, doar 50,0% (95%CI 26,0-74,0) fiind dispuși să-și vaccineze copiii cu vaccinul antigripal (figura 40). Femeile însărcinate de asemenea au o rată de acceptare foarte scăzută, de doar 10,5% (95%CI 1,3-33,1), principala preocupare fiind legată de siguranța copilului nenăscut.

Din cele 19 femei însărcinate chestionate, majoritatea, 95,0% (95%CI 74,0-99,9), au considerat că cea mai bună comunicare despre vaccinare este față în față. 74% (95%CI 48,8-90,8) au primit recomandări pentru vaccinarea antigripală de la medicul de familie.

Anual, prin intermediul anunțurilor publice naționale oficiale populația este informată despre disponibilitatea vaccinului antigripal la fiecare instituție de sănătate. În acest scop sunt folosite posturi de televiziune, precum și materiale de educație pentru sănătate pentru comunitate prin postere și pagini web guvernamentale și Facebook.

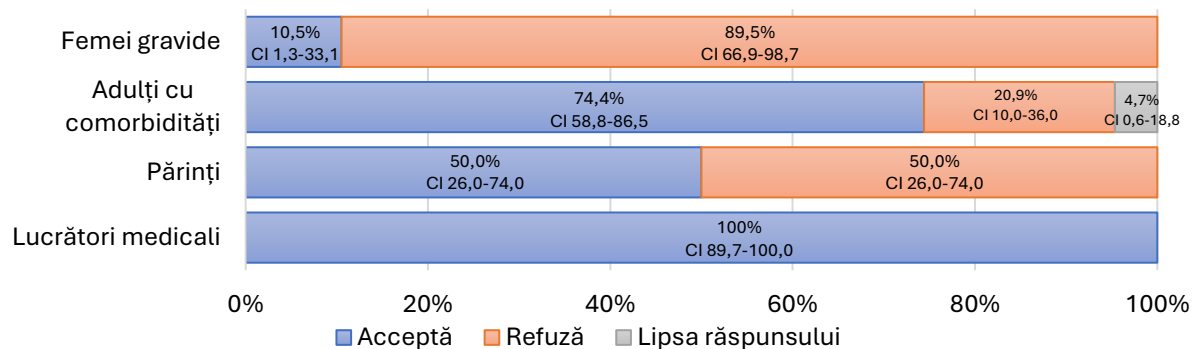


Figura 40. **Atitudinea față de vaccinarea antigripală a grupurilor cu risc sporit de îmbolnăvire cu gripă**

Vaccinurile antigripale au fost în general acceptate de specialiștii din domeniul sănătății și bine acceptate de mass-media. Motivele acceptării vaccinurilor antigripale se centrau pe protecția personală și siguranța proprie. Refuzul vaccinării a fost legat de îngrijorările privind siguranța vaccinului (pentru femeile însărcinate) și teama că vaccinul ar putea cauza îmbolnăvirea.

Puncte forte. Pacienții au o relație de încredere în sistemul medical care recomandă vaccinul antigripal tuturor pacienților din grupurile de risc, indiferent de listele de priorități. Cererea pentru vaccin este ridicată în anumite localități, inclusiv din partea celor care nu se află în grupurile de risc. Unele instituții medicale se implică activ în comunicarea cu comunitatea, organizând vizite la locuri de muncă și în școli.

Provocări. Campaniile de vaccinare se desfășoară într-un interval scurt după recepționarea vaccinurilor (septembrie/octombrie), iar comunicarea despre gripă este, în general, individualizată. Unii lucrători medicali pot fi influențați de dezinformare, manifestând scepticism față de vaccinare. O rezistență considerabilă la vaccinare prezintă și femeile gravide.

Siguranța vaccinurilor – evenimente adverse post-imunizare (EAPI)

Comitetul EAPI, sub egida ANSP, se reunește regulat, facilitând integrarea datelor EAPI legate de vaccinul antigripal în platforma RVC-19 și asigurând o monitorizare eficientă. RVC-19 este platforma principală pentru înregistrarea EAPI, incluzând cazurile suspecte și confirmate. Republica Moldova a dezvoltat un cadru solid pentru supravegherea EAPI, valorificând cooperarea între instituțiile cheie și adoptând tehnologia pentru un sistem eficient.

Puncte forte. Există un sistem național eficient pentru supravegherea, monitorizarea și raportarea EAPI. În ultimii cinci ani nu au fost raportate EAPI grave asociate cu vaccinarea antigripală. Acest sistem de raportare este similar cu cel pentru vaccinarea de rutină, iar pacienții sunt observați timp de aproximativ 30 de minute după administrarea vaccinului.

Provocări. Pacienții își exprimă îngrijorări cu privire la vaccinuri, în special legate de forma de prezentare (monodoză versus multidoză), țara de origine a producătorului (China și India

comparativ cu producătorii europeni), frecvența vaccinării (anuală versus unică) și combinarea cu alte vaccinuri.

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

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

Sezonul gripal 2014/2015

Pentru studierea proprietăților antigenice ale virusurilor gripale A(H1N1)pdm09 izolate și identificate în sezonul gripal 2014/2015 s-a efectuat reacția de hemaglutinoinhibare (RIHA) cu panelul de antiseruri/antigene de referință A/California/7/2009, A/Bayern/69/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Christchurch/16/2010, A/Astrakhan/1/2011, A/St.Petersburg/27/2011, A/St.Petersburg/100/2011, A/HongKong/5659/2012 și A/SouthAfrica/3626/2013.

În urma reacțiilor au fost evidențiate următoarele particularități: tulpina de virus gripal A/Moldova/078.07/2015 a prezentat un titru de anticorpi puțin mai mic (640 HAU) în comparație cu antigenul de referință A/California/7/2009, care face parte din compoziția vaccinului antigripal recomandat de către OMS pentru sezonul gripal 2014/2015.

În același timp, tulpina A/Moldova/078.07/2015 a înregistrat titruri de 1280 HAU în comparație cu tulpinile de referință A/Astrakhan/1/2011, A/St.Petersburg/100/2011 și A/Hong Kong/5659/2012. Această constatare a sugerat că tulpina respectivă ar putea fi importată din regiunea estică. Alte tulpini de virus gripal examinate cu panelul de referință au înregistrat în principal titruri de anticorpi de 1280 HAU și de 2560 HAU, în comparație cu antigenii de referință corespunzători.

Rezultatele analizei genetice a arborilor filogenetici pentru genele HA și NA confirmă că **tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09 sunt similare antigenic cu virusul vaccinal de referință A/California/7/2009 și aparțin grupului genetic 6B (anexa 20).**

În sezonul gripal 2014/2015, pe culturi celulare MDCK au fost identificate 36 de tulpini de virusuri gripale, dintre care: o tulpină A(H3N2) similară cu tulpina vaccinală A/Texas/50/2012 H3N2 (grup genetic 3C.2a), 15 tulpini A(H1N1)pdm similare cu tulpina A/California/7/2009 H1N1pdm09 (grup genetic 6B) și 20 de tulpini de virus gripal de tip B (o tulpină B/Florida/60/2008

– linia B/Victoria (grup genetic 1A) și 19 tulpini B/Massachusetts/02/2012 – linia B/Yamagata, grup genetic 3) (anexa 21).

Caracteristica antigenică a tulpinii virusului gripal de tip B linia Victoria a fost evaluată în baza panelului de referință B/Brisbane/60/2008, B/Malaysia/2506/2004, B/Paris/1762/2009, B/HongKong/514/2009, B/Odessa/3886/2010, B/Malta/636714/2011, B/Johannesburg/3964/2012, B/Formosa/V2367/2012 și B/SouthAustralia/81/2012.

Tulpina de virus gripal B/Moldova/049.05/2015 a fost similară antigenic cu tulpina de virus de referință B/Odessa/3886/2010, prezentând un titru de 320. Această tulpină face parte din grupul genetic 1A la nivel global (anexa 22), iar caracteristica antigenică a tulpinii virusului gripal de tip B linia Yamagata a demonstrat că face parte din grupul genetic 3 al arborelui filogenetic la nivel global (anexa 23).

Testele de inhibare a activității neuraminidazei au arătat că toate tulpinile de virus gripal izolate în Republica Moldova **sunt receptive la tratamentul cu produse medicamentoase antigripale moderne: Oseltamivir și Zanamivir.**

Sezonul gripal 2015/2016

Rezultatele studierii proprietăților antigenice ale virusurilor A(H1N1)pdm09 izolate și identificate în sezonul gripal 2015/2016 au fost obținute prin realizarea testului de hemaglutinoinhibare (HAI) cu seruri imune împotriva virusurilor gripale A/California/7/2009, A/Bayern/69/2009, A/Lviv/N6/2009, A/Chistchurch/10/2010, A/Astrakhan/1/2011, A/St.Petersburg/27/2011, A/St.Petersburg/100/2011, A/Hong Kong/5659/2012, A/South Africa/3626/2013, A/Slovenia/2903/2015.

În testul de hemaglutinoinhibare (HAI), 12 tulpini de virus gripal A(H1N1)pdm09 au prezentat un titru de 1:1280, în timp ce două tulpini au avut un titru de 1:640 în comparație cu tulpina A/California/7/2009. Prin urmare, **tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09 izolate în Republica Moldova prezintă similarități antigenice cu tulpina A/California/7/2009, care face parte din compoziția vaccinului antigripal recomandat de către OMS pentru sezonul gripal 2015/2016.**

Pentru evaluarea structurii antigenice a tulpinii B/Moldova/46.03.2016 în testul de HAI au fost folosite seruri imune împotriva următoarelor tulpini: B/Malaysia/2506/2004, B/Brisbane/60/2008, B/Paris/1762/2009, B/Hong Kong/514/2012, B/Odessa/3886/2010, B/Malta/636714/2011, B/Johannesburg/3964/2012, B/Formosa/v2367/2012 și B/South Australia/81/2012.

Tulpina B/Moldova/46.03.2016 a arătat o reacție la un titru de 1:640 în testul de HAI cu serul imun împotriva tulpinii B/Brisbane/60/2008, cu celelalte seruri imune prezentând titruri cuprinse între 1:40 și 1:80. În urma acestei evaluări s-a constatat că din punct de vedere al structurii

antigenice, **tulpina B/Moldova/46.03.2016 este similară cu tulpina B/Brisbane/60/2008, care face parte din compoziția vaccinului antigripal recomandat de către OMS pentru sezonul gripal 2015/2016.**

Secvențierea genelor HA și NA ale virusurilor gripale izolate A(H1N1)pdm09 a relevat că în 13 din 14 cazuri gena HA codifică substituțiile S84N, S16N și 1216T în HA 1, modificări asociate cu virusurile grupului genetic 6B1. O tulpină de virus A(H1N1)pdm09 a prezentat o genă care codifică pozițiile V152T, V173I în HA 1 și E164C și D174E în HA 2, modificări asociate virusurilor subgrupului 6B2. Gena NA a prezentat grupări similare. Este important de menționat că ambele grupuri genetice identificate în Republica Moldova nu diferă antigenic de tulpinile virusului gripal incluse în cocktailul vaccinal (anexa 24).

Rezultatele analizei secvențiale a genei HA și a genei NA ale tulpinii de virus B/Moldova/46.03/2016 indică faptul că genele acestei tulpini sunt parte din grupul genetic 1 A (anexa 25).

Testele de inhibare a activității neuraminidazei au arătat că toate cele 14 tulpini de virus gripal A(H1N1)pdm09 și o tulpină de virus gripal B/Moldova/46.03.2016 izolate în Republica Moldova **sunt receptive la tratamentul cu produse medicamentoase antigripale moderne: Oseltamivir și Zanamivir.**

Sezonul gripal 2016/2017

În sezonul gripal 2016/2017, tulpinile de **virus gripal A(H1N1)pdm09 antigenic au prezentat similarități cu tulpina vaccinală A/California/7/2009 (H1N1)pdm09**, încadrându-se în grupurile genetice 6B.1 (13 tulpini) și 6B.2 (1 tulpină). Tulpinile de virus gripal A(H3N2) nu au prezentat proprietăți de aglutinare a eritrocitelor de cobai, de curcan și umane. Secvențierea genelor HA și NA a permis identificarea a 12 tulpini care aparțin grupului genetic 3C.2a (cu substituția aminoacizilor N121K și S144K în HA1) și a trei tulpini care se încadrează în grupul genetic 3C.2a1 (cu substituția aminoacizilor N171K în HA1 și G155E în HA2). Tulpinile de virus gripal de tip B au prezentat reacție pozitivă în testul de HAI cu serul imun împotriva virusului vaccinal B/Brisbane/60/2008, indicând astfel o similaritate antigenică între tulpinile de virus gripal de tip B și tulpina vaccinală B/Brisbane/60/2008 (anexa 26).

Toate tulpinile de virusuri gripale A(H1N1)pdm09, A(H3N2) și B (linia Victoria) **au fost sensibile la remediile antigripale de ultima generație Oseltamivir și Zanamivir**, apreciate în testul de neutralizare a neuraminidazei.

Sezonul gripal 2017/2018

Rezultatele studiului asupra tulpinii de virus gripal A(H1N1)pdm09, izolată în cultura de celule MDCK-1, în cadrul reacției RHAI cu serurile antivirale împotriva tulpinilor de referință ale virusurilor gripale, au indicat că din punct de vedere antigenic este similară cu majoritatea

virusurilor gripale incluse în panelul de cercetare. O excepție a apărut când tulpina A/Moldova/29/2018 a fost identificată ca fiind recunoscută de serul împotriva tulpinii de referință A/Lviv/N6/2009, la un titru de 1:160, în comparație cu un titru omolog de 1:1280. Aceasta indică o combinație neobișnuită între virus și antiser, deoarece A/Lviv/N6/2009 prezintă modificări G155G/E în HAI, cu predominanța E și reziduul D222G evidențiat în RHA1.

Virusurile gripale de tip B (linia Victoria) au fost investigate în contextul reactivității antigenice. În cazul virusului **B/Moldova/68/2018 (RHA1)** s-a constatat că este **similar antigenic cu virusurile de referință** care au fost propagate în culturi de celule, și anume: B/Formosa/V2367/2012, B/HongKong/514/2009, B/Irlanda/3154/2016 și B/Nordrhein-Westfalen/1/2016. Acesta a prezentat o reacție și într-un titru mai redus cu serurile antigripale împotriva virusurilor de referință cultivate în ouă embrionate (B/Brisbane/60/2008, B/Malta/636714/2011, B/Johannesburg/3964/2012 și B/Australia de Sud/81/2012).

Au fost analizate și virusurile gripale de tip B, reprezentând linia Yamagata. Virusul B/Moldova/74/2018, investigat în cadrul RHA1, a arătat o asociere antigenică mai scăzută când a fost testat cu serul anti-B/Phuket/3073/2013, vaccinal, cultivat în ouă embrionate, în comparație cu virusul B/Wisconsin/1/2010, cultivat și el în ouă embrionate. Serul anti-B/Stockholm/12/2011 în RHA1 a prezentat o reacție cu virusul B/Moldova/74/2018 la un titru de 4 ori mai mic în comparație cu virusul de referință nominalizat.

A fost analizată secvența genei HA și a genei NA pentru tulpina A/Moldova/29/2018. În ceea ce privește gena HA (clada 6B.1), au fost observate substituții de aminoacizi în pozițiile S74R, S164T și I295V. Gena NA a virusului în cauză, încadrată în clada 6B.1 a arborelui filogenetic, a prezentat mai multe substituții în aminoacizi în comparație cu virusul vaccinal A/Michigan/45/2015, în pozițiile G77R, I188T și N449D (anexa 27).

Analiza secvenței genelor HA și NA ale tulpinii virusului gripal B/Moldova/68/2018 (linia Victoria) a arătat că aceste gene se încadrează în partea centrală a cladei 1A. Secvențierea genelor HA și NA ale virusului B/Moldova/74/2018 (linia Yamagata) indică faptul că aceste gene se încadrează în clada 3 a arborelui filogenetic. S-a constatat că există mai multe substituții în aminoacizi pentru gena NA decât pentru gena HA, comparativ cu virusul vaccinal (anexa 28-29).

Rezultatele studiului privind rezistența antivirală la medicamentele antivirale **Oseltamivir și Zanamivir**, bazat pe evaluarea nivelului de inhibare a sialidazei, au arătat că tulpinile de virus gripal **A/Moldova/74/2018, B/Moldova/68/2018 (linia Victoria) și B/Moldova/74/2018** (linia Yamagata) **sunt susceptibile la tratamentele menționate.**

Sezonul gripal 2018/2019

În sezonul gripal 2018/2019, tulpinile de virus gripal A(H1N1)pdm09 au fost în general recunoscute bine de către grupul de antiseruri, inclusiv antiserurile obținute împotriva fostului

virus vaccinal propagat în ou A/Michigan/45/2015 și a noului **virus vaccinal recomandat propagat în ou A/Brisbane/02/2018**.

Analiza secvenței genelor a demonstrat că genele HA au fost situate toate în subcladele 6B.1A5. Nu s-a observat nicio evidențiere a unei recunoașteri oarecum mai slabe a tulpinii A/Moldova/237.01/2019 de către antiserul ridicat împotriva tulpinii A/Michigan/45/2015. Genele NA s-au grupat în general în mod similar (anexa 30).

Virusul AH3N2. A/Moldova/851.016/2019 a fost slab recunoscut de antiserurile crescute împotriva noilor virusuri din clada 3C.3a, așa cum a fost de către antiserurile crescute împotriva virusurilor subcladei 3C.2a2 și de antiserul crescut împotriva fostului virus vaccin propagat prin ou A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016.

În urma analizei secvenței genei HA și a genei NA pe izolate, gena HA a căzut în subclada 3C.2a1b, într-un grup genetic cu substituțiile T128A și T135K, ambele ducând la pierderea situsurilor de glicozilare în HA. Virusurile au împărtășit și substituția D53N în HA1. Genele NA s-au grupat în mod similar și au împărtășit două substituții NA G93S și D339N (anexa 31).

Toate virusurile au avut o activitate de sialidază suficientă pentru a fi evaluate rezistența la inhibitorii **Oseltamivir și Zanamivir** în testele de inhibare a sialidazei. **Toate au fost sensibile la ambii inhibitori.**

Sezonul gripal 2019/2020

Rezultatele studiului tulpinii de virus gripal A(H1N1)pdm09 au demonstrat prezența de gene HA care se încadrează în clada 6B.1A5A. Gena HA a **A/Moldova/174.06/2020** a avut gena HA care **se încadrează în același grup genetic cu A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019** în subcladele 6B.1A5A care codifică substituțiile HA1, D187A și Q189E, în timp ce gena HA A/Moldova/ 348.09/2020 nu codifică aceste substituții, dar codifică V193A în HA2 V502A). Genele NA s-au grupat în mod similar.

Virusul vaccinal recomandat pentru sezonul 2020/2021 în, emisfera de nord a fost **A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019** care face parte din subclada 6B.1A5A cu substituțiile D187A și Q189E în HA1.

Din virusurile H3N2 a putut fi analizat antigenic numai A/Moldova/416.1/2020. A/Moldova/416.1/2020 avea o genă HA în clada 3C.3a, iar A/Moldova/144.05/2020 și A/Moldova/362.09/2020 – în subclada 3C.2a1b + T13 -A care codifică substituțiile HA1 G186D, D190N și S198P - virusurile cu aceste substituții au devenit un grup major. Gena NA s-a grupat în mod similar separat (anexa 32).

În urma analizei virusurilor gripale de tip B, reprezentând linia Victoria, s-a constatat că HA a ambelor virusuri a avut ștergerea celor trei aminoacizi în HA1 cu substituțiile K136E și G133R în HA1, **asemenea virusului vaccinal B/Washington/02/2019**. Gena HA a

B/Moldova/1750.13/2020 a codificat, de asemenea, o substituție suplimentară E128K în HA1. Genele NA s-au grupat în mod similar.

Toate virusurile propagate au avut un titru suficient de NA pentru analiza inhibării de către **Zanamivir și Oseltamivir, și toate au prezentat o inhibare normală** de către ambele în testele de inhibare a sialidazei.

Sezonul gripal 2021/2022

În sezonul gripal 2021/2022, analiza tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 a arătat că toate cele trei virusuri au avut gene HA în subclada 6B.1A.5a.1 (subclada A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019) și au căzut într-un subgrup care codifică o substituție I193T în HA2 (I510T). Virusurile colectate au codificat genele HA cu substituțiile T72I și T270K în HA1 și V152I în HA2 (V479I). Genele NA s-au grupat în mod similar și au codificat genele NA cu substituțiile T16A, S200N și S366N. Virusurile din Moldova codifică, de asemenea, substituția Q78H în regiunea tulpină a NA (anexa 33).

Virusurile H3N2 aveau gene HA în subclada 3C.2a1b.2a.2, dar puțin răspândite. **Zece dintre cele 12 virusuri au împărtășit substituția HA1 H156S (cum ar fi virusurile vaccinale A/Darwin/6/2021 și A/Darwin/9/2021 și virusul de referință A/Stockholm/5/2021).** Cele două excepții – A/Moldova/20035/2022 și A/Moldova/20813/2022 – au avut gene HA care codifică și substituțiile S205F și A212T în HA1. Patru virusuri au avut gene HA care s-au plasat într-un grup genetic cu gene HA care codifică substituțiile D53N, N96S, I192F în HA1 și N49S în HA2 (N378S), iar genele HA a trei virusuri au împărtășit și o substituție HA2 F196L (F525L). Gena HA a celorlalte șapte virusuri a codificat D53G în HA1 (D53G este în virusul vaccinal A/Darwin/6/2021). Un A/Moldova/20837/2022 a intrat, de asemenea, într-un grup cu gena HA care codifică substituțiile D104G și K276R în HA1, ceea ce îi plasează într-un subgrup genetic mare răspândit în Europa.

Genele NA s-au grupat în mod similar. Șase virusuri s-au plasat într-un grup genetic definit de substituția D346G cu A/Moldova/20837/2022, grupându-se la o distanță destul de mare de ceilalți cu două substituții codificate de aminoacizi L43F și T265A. Patru virusuri au făcut parte dintr-un grup cu substituția S329N. Această substituție codifică un situs de glicozilare în NA. Gena NA a două virusuri, A/Moldova/20035/2022 și A/Moldova/20813/2022, a codificat substituțiile D221N și S311N în NA (anexa 34).

Toate cele 15 virusuri au avut o activitate a sialidazei suficientă pentru ca rezistența la inhibitorii **Oseltamivir și Zanamivir** în testele de inhibare a sialidazei să fie evaluate. **Toate virusurile au fost sensibile la ambii inhibitori.**

Sezonul gripal 2022/2023

Rezultatele studiului asupra tulpinii de virus gripal A(H1N1)pdm09 au demonstrat că aceasta a avut gene HA care se încadrează în clada 5a.2a. Substituțiile semnătură ale aminoacizilor în clada 5a.2a au fost: K54Q, A186T, E224A, R259K și K308R (anexa 35).

Două secvențe genetice HA ale virusului A/H3N2 din Moldova au fost identificate în cadrul cladei 2a.1b, în timp ce o altă secvență a rămas inclusă în clada 2b. Clada 2a.1b are ca semnătură substituțiile aminoacizilor D53G, D104G, K276R, I140K, R299K. Clada 2b are ca semnătură substituțiile aminoacizilor H156S, E50K, F79V, I140K (anexa 35).

Caracteristica antigenică a tulpinii virusului gripal de tip B, linia Victoria, a demonstrat că este parte a cladei V1A.3a.2 a arborelui filogenetic elaborat în baza genelor HA la nivel global. Clada V1A.3a.2 are ca semnătură substituțiile aminoacizilor I117V, N129D, K136E, N150K, G184E, N197D, A127T, P144L, N150K, K203R, R279K (anexa 35). În urma testelor fenotipice, toate virusurile testate au demonstrat susceptibilitate la inhibitorii de neuraminidază, dovadă **că a avut loc o inhibiție normală la Oseltamivir și Zanamivir.**

5.4. Concluzii la capitolul 5

1. Sistemul de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI din Republica Moldova întâmpină dificultăți, precum lipsa de personal, limitările de timp, ceea ce îngreunează completarea rapoartelor săptămânale. În pofida greutăților, au fost obținute îmbunătățiri semnificative, cum ar fi adoptarea formatului Excel pentru raportare, care facilitează calculul și identificarea erorilor.
2. În cadrul sistemului de supraveghere de tip sentinelă a fost constatată o discrepanță între probele confirmate cu virusurile gripale și diagnosticul prezumtiv de gripă. Astfel, doar 30,3% (95%CI 27,9-32,7) din probele pozitive la prezența virusurilor gripale au avut acest diagnostic.
3. Majoritatea manifestărilor clinice analizate au fost prezente la persoane cu diagnosticul de IACRS, iar mialgia, care este un simptom specific gripei, a fost menționată în 30,9% (95%CI 29,9-32,0) din cazuri, din care doar 19,5% (95%CI 17,8-21,1) au avut diagnosticul prezumtiv de gripă.
4. Utilizarea în teritoriu a definiției de caz pentru gripă pare să aibă o specificitate și o acuratețe relativ bune, însă sensibilitatea este scăzută (**38,7%**), ceea ce înseamnă că multe cazuri de gripă pot rămâne nedetectate. Valoarea predictivă pozitivă de **40,8%** sugerează o rată moderată de rezultate fals-pozitive, iar raportul de probabilitate pozitiv de **2,7** indică faptul că definiția de caz este de ajutor, dar nu extrem de precisă. Acuratețea generală a definiției de caz pentru gripă este de **75,9%**.

5. Vaccinarea antigripală sezonieră în Republica Moldova a demonstrat eficiență în protecția grupurilor cu risc crescut, deși provocările rămân în gestionarea logistică, acceptarea vaccinului de către anumite grupuri și finanțarea dedicată. Sistemul de supraveghere de tip sentinelă, instrumentele de monitorizare electronică și îmbunătățirile lanțului de frig au avut un rol important în menținerea acoperirii vaccinării, dar sunt necesare eforturi suplimentare pentru a spori acceptarea în rândul grupurilor vulnerabile precum femeile însărcinate și părinții.
6. Analiza genetică a tulpinilor de virus gripal din toate sezoanele gripale studiate a confirmat că acestea se încadrează în arborele filogenetic relevant pentru perioada analizată. Nu s-au observat diferențe antigenice semnificative față de tulpinile din alte regiuni ale emisferei nordice.
7. Sensibilitatea preparatelor antiviralele specifice gripei, Oseltamivir și Zanamivir, a rămas constantă. Aceste constatări susțin recomandările OMS privind utilizarea acestor antivirale în tratamentul gripei. Studiile filogenetice au fost esențiale pentru înțelegerea evoluției virusurilor gripale și pentru selecția tulpinilor utilizate în vaccinul antigripal pentru emisfera nordică, conform orientărilor OMS.

DISCUȚII

Conform informațiilor furnizate de ECDC, gripa sezonieră în emisfera nordică tinde să se manifeste în episoade epidemice între noiembrie și aprilie în fiecare an [4]. În Republica Moldova, acest pattern se observă între săptămânile 49 și 15, ce corespunde lunilor decembrie până în aprilie, confirmând astfel concordanța cu estimările ECDC.

În cele nouă sezoane gripale analizate în prezentul studiu s-au înregistrat un total de 13 074 de cazuri de gripă sezonieră, din care 75,9% au necesitat spitalizare. Comparativ, în România, procentul cazurilor de gripă spitalizate din cele raportate a fost de 21,6% în sezonul 2022/2023 [195]. Această diferență poate fi explicată prin reticența în stabilirea diagnosticului de gripă sezonieră în cazurile ușoare, diagnosticarea fiind frecvent realizată doar pentru cazurile severe, care necesită spitalizare. Acest aspect se confirmă prin sensibilitatea utilizării definiției de caz pentru gripă, care este de doar 38,7%, indicând că 38,7% dintre cazurile de gripă sunt corect identificate, lăsând multe cazuri nedetectate.

În sezoanele analizate s-au înregistrat 2 120 942 de cazuri de IACRS și 157 441 de cazuri de SARI, iar grupa de vârstă cea mai afectată de gripă, de IACRS și de SARI au fost copiii cu vârste de până la 14 ani, cu o pondere de până la 64,4%, 69,1% și 69,9% respectiv. Vulnerabilitatea copiilor de această vârstă poate fi explicată prin imaturitatea sistemului imunitar, care nu este pe deplin dezvoltat pentru a combate eficient virusurile gripale. În special, copiii sub cinci ani sunt predispuși la infecții respiratorii din cauza expunerii limitate la agenți patogeni anteriori și a lipsei de anticorpi protectori. Sistemul lor respirator, mai îngust și mai puțin dezvoltat, facilitează reținerea secrețiilor și favorizează inflamațiile. De asemenea, colectivitățile în care acești copii își petrec timpul cresc riscul de răspândire a infecțiilor, ceea ce contribuie la o incidență ridicată a cazurilor de infecții respiratorii în această grupă de vârstă. Multe dintre aceste infecții respiratorii virale pot provoca un efect imunosupresor temporar, diminuând reactivitatea sistemului imunitar. Scăderea imunității poate duce la anergie, ceea ce facilitează reinfecțiile sau infecțiile cu alți patogeni în perioada imediat următoare unei infecții virale. Aceste circumstanțe explică prevalența ridicată și dificultatea de control al infecțiilor respiratorii, subliniind necesitatea unor măsuri continue de prevenire și control [196].

IACRS afectează în special genul feminin (52,5%), iar SARI – genul masculin (51,0%). Această diferență poate fi explicată prin influențele hormonale, femeile având un răspuns imun mai activ din cauza estrogenilor, ceea ce le face mai susceptibile la infecțiile ușoare. În contrast, bărbații, care sunt mai expuși factorilor de risc precum fumatul și condițiile de muncă nocive, dezvoltă mai frecvent forme severe de boală, cum este SARI, ca urmare a unui răspuns inflamator mai pronunțat și a accesului mai tardiv la îngrijiri medicale.

Din cele 17 194 de probe investigate, 12,6% au fost pozitive la virusurile gripale, cu predominarea tulpinii A(H1N1)pdm09 în 41,7% (95%CI 39,6-43,8) din cazuri.

Analiza grupului cu virusuri gripale confirmate a evidențiat discrepanțe semnificative în distribuția pe vârste între persoanele infectate cu diferite tulpini. Virusul A(H1N1)pdm09 a afectat predominant adulții, în timp ce infecțiile cu A(H3N2) și cu virusul de tip B au fost mai frecvente în rândul copiilor. Aceste diferențe sunt susținute și de studii globale care au identificat variații importante în funcție de demografia populației și de metodele de supraveghere utilizate [197]. Ele pot fi atribuite atât caracteristicilor biologice ale populațiilor studiate, cât și tipurilor de sisteme de supraveghere epidemiologică implementate.

Asocierea cu diagnosticul prezumtiv de IACRS a fost constatată în 45,0% (95%CI 42,9-47,2) din probele pozitive pentru virusurile gripale, iar persoanele care au prezentat mialgie au fost diagnosticate cu IACRS în 56,7% (95%CI 54,7-58,8) din cazuri. Aceste date sugerează o aplicare limitată a definițiilor de caz recomandate de OMS și de ECDC, evidențiind necesitatea de a îmbunătăți calitatea diagnosticării infecțiilor respiratorii virale acute, în special a gripei. Importanța respectării acestor definiții și a procedurilor corespunzătoare pentru recoltarea și transportul probelor este esențială pentru investigații adecvate.

Fatalitatea cazurilor asociate gripei, estimată la 0,7% (95%CI 0,6-0,9), cu vârfuri în luna februarie, în sezoanele dominate de tulpina A(H1N1)pdm09, poate fi explicată prin mai mulți factori de natură biologică și epidemiologică. Tulpina A(H1N1)pdm09 este recunoscută pentru capacitatea sa de a provoca forme severe de gripă, afectând în special persoanele cu afecțiuni preexistente, cum ar fi cele cardiovasculare și respiratorii. Aceste comorbidități determină o capacitate redusă a organismului de a face față unei infecții virale severe, explicând de ce mortalitatea este mai frecventă la pacienții cu vârste cuprinse între 50 și 59 de ani, la care bolile cronice sunt prevalente. Astfel, fatalitatea ridicată în luna februarie poate fi explicată prin interacțiunea dintre virulența tulpinii A(H1N1)pdm09, vulnerabilitatea crescută a pacienților cu afecțiuni cronice și presiunea exercitată asupra resurselor sistemului de sănătate în perioadele de incidență maximă a infecțiilor respiratorii.

Indicatorul DALY pentru gripă pe nouă sezoane gripale arată o pierdere totală de 2 707,8 ani de viață sănătoasă din cauza mortalității premature și a anilor trăiți cu afectare funcțională, ceea ce reprezintă 30,7 DALY per sezon la 100 000 de populație. Conform rezultatelor unui studiu care a cuprins țările din Regiunea Europeană a OMS cu privire la impactul bolilor infecțioase respiratorii asupra sănătății populației folosind anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY), gripa a avut cea mai mare povară (30% din povara totală) cu 81,8 DALY la 100 000 de locuitori [150]. Această diferență poate fi explicată prin variațiile regionale ale gravității sezonelor gripale, ale ratelor de vaccinare, ale accesului la asistență medicală și prin diferențele

demografice. Studiul evidențiază faptul că în Regiunea Europeană a OMS gripa rămâne una dintre principalele cauze de pierdere a anilor de viață sănătoasă, dovadă servind numărul ridicat de cazuri severe și de decese. Astfel, indicatorul DALY arată că gripa are un impact major asupra sănătății publice, subliniind necesitatea unor măsuri de prevenire eficiente, cum ar fi vaccinarea, și a unui sistem de sănătate bine pregătit.

Tulpinile virale circulante, prin mutații genetice și modificări ale virulenței, influențează în mod direct variațiile anuale ale poverii bolii gripale. Mutațiile antigenice permit virusului să evite recunoașterea de către sistemul imunitar, iar anumite tulpini pot deveni mai contagioase sau mai severe într-un sezon specific. Monitorizarea constantă a acestor schimbări este esențială pentru ajustarea vaccinurilor sezoniere și a măsurilor de prevenire, de control și de răspuns.

În Republica Moldova, tulpinile gripale identificate au fost similare celor raportate în Regiunea Europeană a OMS [14], ceea ce a facilitat o abordare coordonată a vaccinării antigripale. Analiza sensibilității tulpinilor gripale la preparatele antivirale Oseltamivir și Zanamivir a evidențiat că acestea au rămas sensibile la tratament în fiecare sezon analizat, confirmând eficiența continuă a acestor medicamente și susținând utilizarea lor conform recomandărilor OMS pentru o gestionare adecvată a cazurilor de gripă.

Conform rezultatelor prezentului studiu, impactul economic total generat de gripă, de IACRS și de SARI a crescut semnificativ de la 245,6 milioane de lei în sezonul 2021/2022 până la 324,5 milioane de lei în sezonul 2022/2023. Această creștere poate fi explicată printr-un număr mai mare de cazuri și o gravitate sporită a infecțiilor, ceea ce a necesitat mai multe intervenții medicale și spitalizări. O tendință similară de creștere a costurilor în perioadele de incidență crescută a gripei și a infecțiilor respiratorii severe se atestă și la nivel internațional [22].

Costul tratamentelor a reprezentat 43,3% din totalul impactului economic al infecțiilor respiratorii, 23,9% au revenit asistenței medicale urgente și 21,7% – spitalizărilor. Această distribuție a costurilor asociate tratamentului infecțiilor respiratorii reflectă necesitatea intervențiilor complexe pentru pacienții cu forme severe de boală, aspect menționat și în studiile internaționale. Conform unui studiu extins pe 20 de țări, costurile spitalizării pentru adulții de peste 50 de ani au fost estimate la 17 803,9 de euro pe episod, ceea ce subliniază importanța îngrijirii spitalicești intensive pentru pacienții vârstnici și cei cu comorbidități [22].

Rezultatele studiului reflectă tendințe similare cu cele internaționale în ceea ce privește impactul economic semnificativ al îmbolnăvirilor cu gripă, cu IACRS și cu SARI. Pentru a diminua povara economică și medicală asupra sistemului de sănătate și asupra pacienților, în special a celor din grupurile de risc, sunt necesare măsuri de prevenire mai eficiente, precum vaccinarea, și o gestionare optimă a resurselor.

În Republica Moldova, costul unei doze de vaccin antigripal este considerabil mai mic comparativ cu tratamentul gripei. Astfel, o doză de vaccin este de 16,2 ori mai ieftină decât tratamentul unui copil (2 074 de lei) și de 24,6 ori mai ieftină decât tratamentul unui adult (3 146 de lei), și de 34,4 ori mai ieftină decât o zi de spitalizare în reanimare (4 403 de lei), fără a include alte cheltuieli asociate. Aceste diferențe subliniază eficiența economică a vaccinării antigripale, care reprezintă cea mai sigură și eficientă metodă de prevenire a gripei [24].

În timp ce în țările cu venituri mari programele de vaccinare antigripală sunt implementate pe scară largă [25], în țările cu venituri mici și mijlocii utilizarea vaccinului rămâne scăzută, deși rata morbidității și mortalității prin gripă este ridicată [26,27,6]. Această situație evidențiază necesitatea unor eforturi suplimentare pentru a îmbunătăți acceptarea și acoperirea vaccinală, în special în rândul grupurilor de risc, pentru a reduce povara economică asociată gripei.

Republica Moldova a implementat cu succes imunizarea antigripală a persoanelor din grupurile profesionale și cele cu risc crescut de îmbolnăvire în fiecare din cele nouă sezoane gripale analizate, demonstrând astfel sustenabilitatea programului de vaccinare pe parcursul ultimului deceniu. Deși toate dozele achiziționate sunt utilizate anual, doar 30% din populația-țintă beneficiază efectiv de vaccinare. Integrarea descoperirilor și recomandărilor din acest studiu poate consolida platforma de imunizare pentru grupurile vulnerabile, pregătind astfel terenul pentru eventuale situații de urgență în domeniul sănătății publice.

CONCLUZII GENERALE

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

RECOMANDĂRI

La nivel național:

1. Consolidarea sistemului de supraveghere, control și răspuns de rutină și de tip sentinelă a gripei, a IACRS și a SARI, inclusiv cu cadre medicale calificate, pentru a detecta în mod eficient variațiile sezoniere și grupurile de risc, cu scopul îmbunătățirii măsurilor de prevenire și de control al infecțiilor respiratorii acute.
2. Elaborarea unui plan național de pregătire și de răspuns la pandemia cauzată de agenți respiratori cu potențial pandemic.
3. Monitorizarea și evaluarea implementării actelor normative privind diagnosticul, tratamentul și supravegherea epidemiologică, asigurând prevederile protocoalelor naționale și internaționale referitoare la infecțiile respiratorii acute.
4. Supravegherea variațiilor tulpinilor virusurilor gripale, a evidenței epidemiologice și virusologice în Republica Moldova în sistemul EpiPulse pentru cuantificarea informațiilor internaționale și naționale în asigurarea sustenabilității eforturilor globale de răspuns la epidemiile sezoniere.
5. Determinarea anuală a populației eligibile pentru vaccinarea antigripală în cadrul fiecărui grup cu risc sporit de îmbolnăvire.

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

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

SUGESTII PRIVIND CERCETĂRI DE PERSPECTIVĂ

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

BIBLIOGRAFIE

1. Spînu C., Pînzaru I., Gheorghită Ș., Eder, V., Scoferta, P., Spînu I., Serbulenco, A., Suveică, L., Donos A., **Druc A.**, et al., *Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns: Monografie*, 1st ed. Chișinău: Tipografia AȘM, 2017.
2. Spînu C., Pînzaru I., Gheorghită Ș., Spînu I., Donos A., Scoferta, P., Serbulenco, A., Suveică, L., Palanciuc, E., **Druc A.**, et al., *Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns: Monografie*, 2nd ed. Chișinău: Tipografia AȘM, 2018.
3. Influenza (Seasonal). (2023) World Health Organization. [https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-\(seasonal\)](https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/influenza-(seasonal))
4. Factsheet about seasonal influenza. (2022, Accesat: August 2023) European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/facts/factsheet>
5. Wang X., Li Y., O'Brien K. L., Madhi S. A., et al., Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study, *The Lancet. Global health*, vol. 8, no. 4, pp. e497–e510, 2020. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30545-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30545-5)
6. Lafond K. E., Porter R. M., Whaley M. J., Suizan Z., Ran Z., Aleem M. A. et al., Global burden of influenza-associated lower respiratory tract infections and hospitalizations among adults: A systematic review and meta-analysis, *PLoS medicine*, vol. 18, no. 3, p. e1003550, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003550>
7. Zipfel C. M., Colizza V., & Bansal S., Health inequities in influenza transmission and surveillance, *PLoS computational biology*, vol. 17, no. 3, p. e1008642, 2021. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1008642>
8. Cohen L. E., Hansen C. L., Andrew M. K., McNeil S. A., Vanhems, et al., Predictors of Severity of Influenza-Related Hospitalizations: Results From the Global Influenza Hospital Surveillance Network (GIHSN), *The Journal of infectious diseases*, vol. 229, no. 4, pp. 999–1009, 2024. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad303>
9. Macias A. E., McElhaney J. E., Chaves S. S., Nealon J., Nunes M. C., et al., The disease burden of influenza beyond respiratory illness, *Vaccine*, vol. 39, no. Suppl 1, pp. A6–A14, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.09.048>
10. Liang Y., Pathogenicity and virulence of influenza, *Virulence*, vol. 14, no. 1, 2023. <https://doi.org/10.1080%2F21505594.2023.2223057>
11. Sanjay C.N., Goykar S.B, Udapurkar P.P., Review on influenza virus diagnosis, *International Research Journal of Modernization in Engineering Technology and Science*, vol. 6, no. 1, 2024. <https://www.doi.org/10.56726/IRJMETS48714>
12. Perofsky A. C., Huddleston J., Hansen C., Barnes J. R., Rowe T., Xu X., et al., Antigenic drift and subtype interference shape A(H3N2) epidemic dynamics in the United States, *medRxiv : the preprint server for health sciences*, 2023. <https://doi.org/10.1101%2F2023.10.02.23296453>
13. Li Y., Reeves R. M., Wang X., Bassat Q., Brooks W. A., et al., Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis, *The Lancet. Global health*, vol. 7, no. 8, pp. e1031–e1045, 2019. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(19\)30264-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(19)30264-5)
14. European Respiratory Virus Surveillance Summary. (Accesat: Martie 2024) ERVISS World Health Organization, European Region. <https://erviss.org/>
15. Ten threats to global health in 2019. (2019, Accesat: Iunie 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>

16. Kiseleva I., & Ksenafontov A., Rhino– and RS–viruses in the COVID–19 pandemic, *Russian Journal of Infection and Immunity*, vol. 12, no. 4, 2022. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-rar-1826>
17. Bucov V., Furtună N., Guțu V., Ceban A., *Ghid practic. Profilaxia specifică a gripei sezoniere, prevenirea IACRS și SARI*. Chișinău: CNSP, 2017.
18. Klink T., Rankin D. A., Piya B., Spieker A. J., Faouri S., et al., Evaluating the diagnostic accuracy of the WHO Severe Acute Respiratory Infection (SARI) criteria in Middle Eastern children under two years over three respiratory seasons, *PloS one*, vol. 15, no. 4, p. e0232188, 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232188>
19. Boussarsar M., Ennouri E., Habbachi N., Bouguezzi N., Meddeb K., et al., Epidemiology and burden of Severe Acute Respiratory Infections (SARI) in the aftermath of COVID-19 pandemic: A prospective sentinel surveillance study in a Tunisian Medical ICU, 2022/2023, *PloS one*, vol. 18, no. 12, p. e0294960, 2023. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0294960>
20. Investigators S., Using research to prepare for outbreaks of severe acute respiratory infection, *BMJ Global Health*, vol. 4, 2019. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001061>
21. Bolek H., Ozisik L., Caliskan Z., & Tanriover M. D., Clinical outcomes and economic burden of seasonal influenza and other respiratory virus infections in hospitalized adults, *Journal of medical virology*, vol. 95, no. 1, p. e28153, 2023. <https://doi.org/10.1002/jmv.28153>
22. Zhang S., Wahi-Singh P., Wahi-Singh B., Chisholm A., Keeling P., et al., Costs of management of acute respiratory infections in older adults: A systematic review and meta-analysis, *Journal of global health*, vol. 12, p. 04096, 2022. <https://doi.org/10.7189/jogh.12.04096>
23. Castillo-Rodríguez L, Malo-Sánchez D, Díaz-Jiménez D, García-Velásquez I, Pulido P, Castañeda-Orjuela C., Economic costs of severe seasonal influenza in Colombia, 2017-2019: A multi-center analysis, *PLoS One*, vol. 17, no. 6, p. e0270086, 2022. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270086>
24. Javanian M., Barary M., Ghebrehewet S., Koppolu V., Vasigala V., & Ebrahimpour S., A brief review of influenza virus infection, *Journal of medical virology*, vol. 93, no. 8, pp. 4638-4646, 2021. <https://doi.org/10.1002/jmv.26990>
25. Orti J. R., Perut M., Dumolard L., Wijesinghe P. R., Jorgensen P., Ropero A. M., et al., A global review of national influenza immunization policies: Analysis of the 2014 WHO/UNICEF Joint Reporting Form on immunization, *Vaccine*, vol. 34, no. 45, pp. 5400-5405, October 2016. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.07.045>
26. Iuliano A. D., Roguski K. M., Chang H. H., Muscatello D. J., Palekar R., Tempia S., et al., Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study, *Lancet*, vol. 391, no. 10127, pp. 1285–1300, 2017. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33293-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33293-2)
27. McAllister D. A., Liu L., Shi T., Chu Y., Reed C., et al., Global, regional, and national estimates of pneumonia morbidity and mortality in children younger than 5 years between 2000 and 2015: a systematic analysis, *The Lancet. Global health*, vol. 7, no. 1, pp. e47–e57, 2018. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30408-X](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30408-X)
28. Morales K. F., Brown D. W., Dumolard L., Steulet C., Vilajeliu A., Ropero Alvarez A. M., Seasonal influenza vaccination policies in the 194 WHO Member States: The evolution of global influenza pandemic preparedness and the challenge of sustaining equitable vaccine access, *Vaccine*, vol. 8, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.jvacx.2021.100097>
29. Un program național eficient de imunizare împotriva gripei! (2014, Accesat: Martie 2023) Asociația Societatea Națională de Medicina Familiei/Medicină Generală. <https://snmf.ro/2014/10/01/un-program-national-eficient-de-imunizare-impotriva-gripei/>

30. Lucyk K., Simmonds K. A., Lorenzetti D. L., Drews S. J., Svenson L. W., & Russell M. L., The association between influenza vaccination and socioeconomic status in high income countries varies by the measure used: a systematic review, *BMC medical research methodology*, vol. 19, no. 1, p. 153, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12874-019-0801-1>
31. Somes M. P., Turner R. M., Dwyer L. J., & Newall A. T., Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis, *Vaccine*, vol. 36, no. 23, pp. 3199-3207, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.04.063>
32. Zhang Z., Tang S., Huang Z., Tan J., Wu X., Hong Q., & Yuan Y., Mapping trends and hotspots in research on global influenza vaccine hesitancy: A bibliometric analysis, *Health science reports*, vol. 7, no. 2, 2024. <https://doi.org/10.1002/hsr2.1820>
33. Gupta S, Gupta T, Gupta N., Global respiratory virus surveillance: strengths, gaps, and way forward, *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, vol. 121, pp. 184-189, 2022. [doi: 10.1016/j.ijid.2022.05.032](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2022.05.032)
34. Ducatez M. F., Pelletier C., & Meyer G., Influenza D virus in cattle, France, 2011–2014, *Emerging infectious disease*, vol. 21, no. 2, pp. 368-371, 2015. <http://dx.doi.org/10.3201/eid2102.141449>
35. Influenza A/H1N1, created with participation from Dr. Martín-Benito, Spanish National Centre for Biotechnology. (Accesat: Iunie 2024) Visual Science. <https://visual-science.com/>
36. Te Velthuis, A. J., & Fodor, E., Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis, *Nature reviews. Microbiology*, vol. 14, no. 8, pp. 479-493, 2016. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.87>
37. Lo C. Y., Tang Y. S., & Shaw P. C., Structure and Function of Influenza Virus Ribonucleoprotein, *Sub-cellular biochemistry*, vol. 88, pp. 95-128, 2018. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8456-0_5
38. Zhu Z., Fodor E., & Keown J. R., A structural understanding of influenza virus genome replication, *Trends in microbiology*, vol. 31, no. 3, pp. 308-319, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2022.09.015>
39. Peacock T. P., Sheppard C. M., Staller E., & Barclay W. S., Host Determinants of Influenza RNA Synthesis, *Annual review of virology*, vol. 6, no. 1, pp. 215-233, 2019. <https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092917-043339>
40. Hutchinson E.C., *Influenza Virus*, vol. 26, no. 9, pp. 809-810, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.013>
41. Constantinescu E. M., & Constantinescu C. A., Pandemii de-a lungul istoriei, *Jurnal Medical Brasovean*, pp. 88-94, 2020.
42. Berche P., The Spanish flu, *Presse medicale*, vol. 51, no. 3, p. 104127, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104127>
43. Henry R., & Murphy F. A., Etymologia: Hemagglutinin and Neuraminidase, *Emerging Infectious Diseases*, vol. 24, no. 10, p. 1849, 2018. <https://doi.org/10.3201%2Fid2410.ET2410>
44. Influenza. (Accesat: Martie 2023) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/flu.html#impact>
45. Prisacaru V., Gripa, in *Epidemiologia specială.*, 2015, pp. 110-120.
46. Blagodatsk, A., Trutneva K., Glazova O., Mityaeva O., Shevkova L., Kegeles E., et al., Avian Influenza in Wild Birds and Poultry: Dissemination Pathways, Monitoring Methods, and Virus Ecology, *Pathogens*, vol. 10, no. 5, p. 630, 2021. <https://doi.org/10.3390%2Fpathogens10050630>

47. Gass J. D., Jr, Dusek R. J., Hall J. S., Hallgrimsson G. T., Halldórsson H. P., Vignisson S. R., et al., Global dissemination of influenza A virus is driven by wild bird migration through arctic and subarctic zones, *Molecular ecology*, vol. 32, no. 1, pp. 198-213, 2023. <https://doi.org/10.1111%2Fmec.16738>
48. Chauhan R. P., & Gordon M. L., A Systematic Review Analyzing the Prevalence and Circulation of Influenza Viruses in Swine Population Worldwide, *Pathogens*, vol. 9, no. 5, p. 355, 2020. <https://doi.org/10.3390%2Fpathogens9050355>
49. Andrew M. K., Pott H., Staadegaard L., Paget J., Chaves S. S., Ortiz J. R., et al., Age Differences in Comorbidities, Presenting Symptoms, and Outcomes of Influenza Illness Requiring Hospitalization: A Worldwide Perspective From the Global Influenza Hospital Surveillance Network, *Open forum infectious diseases*, vol. 10, no. 6, p. ofad244, 2023. <https://doi.org/10.1093%2Fofid%2Fofad244>
50. Chow E. J., Doyle J. D., & Uyeki T. M., Influenza virus-related critical illness: prevention, diagnosis, treatment, *Critical care*, vol. 23, no. 1, p. 214, 2019. <https://doi.org/10.1186%2Fs13054-019-2491-9>
51. Lozan O., Paraschiv A., Spataru D., Sofronie V., Mita V., *Managementul programului de prevenire și control al infecțiilor în instituții medico-sanitare.*, 2024.
52. Krammer F., Smith G. J. D., Fouchier R. A. M., Peiris M., Kedzierska K., Doherty P. C., et al., Influenza, *Nature reviews. Disease primers*, vol. 4, no. 1, p. 3, 2018. <https://doi.org/10.1038%2Fs41572-018-0002-y>
53. Popescu D., Lumea globală. Uitarea ucigașă – Endemiile, epidemiile și pandemiile: un pericol iminent – Orivire economică, *Transilvania*, no. 8, 2018.
54. Saunders-Hastings P. R., & Krewski D., Reviewing the History of Pandemic Influenza: Understanding Patterns of Emergence and Transmission, *Pathogens*, vol. 5, no. 4, p. 66, 2016. <https://doi.org/10.3390%2Fpathogens5040066>
55. ECDC WHO, Influenza virus characterization, Summary report, Europe, February 2023, 2023. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/influenza-virus-characterization-summary-europe-february-2023>
56. Melidou A., Hungnes O., Pereyaslov D., Adlhoch C., Segaloff H., Robesyn E., WHO European Region and European Influenza Surveillance Network (Republic of Moldova: Apostol, M., **Druc A.**), Predominance of influenza virus A(H3N2) 3C.2a1b and A(H1N1)pdm09 6B.1A5A genetic subclades in the WHO European Region, 2018-2019, *Vaccine*, vol. 38, no. 35, pp. 5707-5717, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.031>
57. Chauhan R. P., & Gordon M. L., An overview of influenza A virus genes, protein functions, and replication cycle highlighting important updates, *Virus Genes*, vol. 58, no. 4, pp. 255-269, 2022. <https://doi.org/10.1007/s11262-022-01904-w>
58. Tafalla M., Buijssen M., Geets, R., & Vonk Noordegraaf-Schouten, M., A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries, *Human vaccines & immunotherapeutics*, vol. 12, no. 4, pp. 993-1002, 2016 <https://doi.org/10.1080/21645515.2015.1111494>
59. How Flu Viruses Can Change: Drift and Shift. (2022, Accesat: August 2023) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/about/viruses/change.htm>
60. Wu N. C., & Wilson I. A., Influenza Hemagglutinin Structures and Antibody Recognition, *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, vol. 10, no. 8, 2020. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a038778>

61. Praveen B., Hemanth N.B., Buddolla V., Chapter 5 - Swine-origin influenza A (H1N1) virus: current status, threats, and challenges, in *Pandemic Outbreaks in the 21st Century.*: Academic Press, 2021, pp. 57-86. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-85662-1.00015-X>
62. El Ramahi R., & Freifeld A., Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients, *Journal of Oncology Practice*, vol. 15, pp. 177-184, 2019. <https://doi.org/10.1200/JOP.18.00567>
63. Chiu S. S., Kwan M. Y., Feng S., Chan E. L., Chua H., Wong J. S., Early season estimate of influenza vaccination effectiveness against influenza hospitalisation in children, Hong Kong, winter influenza season 2018/19, *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 24, no. 5, 2019. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.5.1900056>
64. Segaloff H., Melidou A., Adlhoch C., Pereyaslov D., Robesyn E., Penttinen P., Olsen S. J., Region, W. E., WHO European Region and European Influenza Surveillance Network (Republic of Moldova: Gheorghita, S., **Druc A.**), Co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09 and influenza A(H3N2) viruses, World Health Organization (WHO) European Region, October 2018 to February 2019, *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 24, no. 9, 2019. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2019.24.9.1900125>
65. Holban T., Iarovoi L., Cojuhari L., Bistrițchi I., Rașcov V., Cotelea V., Spînu C., Gheorghita Ș., **Druc A.**, *Gripa la adult: protocol clinic național PCN-370.*, 2020. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/02/PCN-370-Gripa-la-adult.pdf>
66. Scheuch G., Breathing Is Enough: For the Spread of Influenza Virus and SARS-CoV-2 by Breathing Only, *Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery*, vol. 33, no. 4, pp. 230-234, 2020. <https://doi.org/10.1089/jamp.2020.1616>
67. Donos A, Mecanismele imunologice în recurențele respiratorii acute la copii, *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, vol. 6, no. 63, pp. 60-65, 2015.
68. Spînu C., Pînzaru I., Gheorghita Ș., Spînu I., Donos A., Furtună N., et al., *101 întrebări și răspunsuri despre gripă.*, 2017. <https://gripamd.wordpress.com/2022/11/08/101-intrebari-si-raspunsuri-despre-gripa-2/>
69. Luvira V., Thippornchai N., Leungwutiwong P., Siripoon T., Piroonamornpun P., Phumratanaprapin W., et al., Evidence of transmission of influenza A and influenza B co-infection in healthcare workers, *Journal of infection in developing countries*, vol. 16, no. 7, pp. 1199-1205, 2022. <https://doi.org/10.3855/jidc.15953>
70. Rewar S., Mirdha D., & Rewar P., Treatment and Prevention of Pandemic H1N1 Influenza, *Annals of global health*, vol. 81, no. 5, pp. 645-653, 2015. <https://doi.org/10.1016/j.aogh.2015.08.014>
71. Cojocaru V., Bîrcă L., Holban A., Cojocaru D., Cușnir O., Guțu-Bahov C., Cospormac V., *Ghid practic de management al complicațiilor severe ale gripei.*, 2020. <https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2021/12/Ghid-practic-de-management-al-complicatiilor-severe-ale-gripei-1.pdf>
72. Smyk J. M., Szydłowska N., Szulc W., & Majewska A., Evolution of Influenza Viruses-Drug Resistance, Treatment Options, and Prospects, *International journal of molecular sciences*, vol. 23, no. 20, p. 12244, 2022. <https://doi.org/10.3390%2Fijms232012244>
73. Krishna S., Jayaram A., Shetty U., Varamballi P., Mukhopadhyay C., & Jagadesh A., Detection of H275Y oseltamivir resistance gene mutation among Influenza A(H1N1)pdm09 patients by allelic discrimination real-time RT-PCR, *Journal of medical virology*, vol. 95, no. 5, 2023. <https://doi.org/10.1002/jmv.28764>

74. Lampejo T., Influenza and antiviral resistance: an overview, *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology, vol. 39, no. 7, pp. 1201-1208, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03840-9>
75. Mattila J. M., Vuorinen T., Waris M., Antikainen P., & Heikkinen T., Oseltamivir treatment of influenza A and B infections in infants, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 15, no. 5, pp. 618-624, 2021. <https://doi.org/10.1111/irv.12862>
76. Hayati M., Sobkowiak B., Stockdale J. E., & Colijn C., Phylogenetic identification of influenza virus candidates for seasonal vaccines, *Science advances*, vol. 9, no. 44, p. eabp9185, 2023. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abp9185>
77. Prisacari V., Esența pandemiei ca fenomen, in *Pandemia COVID-19: Suport științific medical sau ce trebuie să cunoaștem despre coronavirus SARS-CoV-2 și pandemie*, 2020.
78. Spînu C., Gheorghita Ș., Scoferță P., Spînu I., Gostev I., Bologa S., Pirvu O., Apostol M., **Druc A.**, Aspecte epidemiologice și virusologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezonul 2018-2019, *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, vol. 4, no. 82, pp. 363-367, 2019.
79. Furtuna N., Tinta N., Constantinov O., Mînăscuță T., Ceban Z., Particularitățile procesului epidemic prin gripă în municipiul Chișinău, *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, vol. 6, no. 57, pp. 83-87, 2014.
80. Enachi D., Berdeu I., Particularitățile epidemiologice și clinice ale gripei sezoniere în Republica Moldova, *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*, vol. 29, no. 3, p. 138, 2022.
81. Pitlik S. D., COVID-19 Compared to Other Pandemic Diseases, *Rambam Maimonides medical journal*, vol. 11, no. 3, p. e0027, 2020. <https://doi.org/10.5041%2FRMMJ.10418>
82. Braghiș V., Popa M., Impactul pandemiilor asupra economiei globale: efecte politice, economice și sociale, *Simpozion științific al tinerilor cercetători*, vol. 18, pp. 158-161, 2020.
83. 70 years of GISRS – the Global Influenza Surveillance & Response System. (2022, Accesat: August 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/seventy-years-of-gisrs---the-global-influenza-surveillance---response-system>
84. Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS). (Accesat: Februarie 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/initiatives/global-influenza-surveillance-and-response-system>
85. Influenza laboratory Surveillance Information, Virus detection by subtype reported to Flunet. (Accesat: Aprilie 2023) World Health Organization. <https://app.powerbi.com/view?r=eyJrIjoiZTk5ODcyOTEtZjA5YS00ZmI0LWFkZGUtODIxNGI5OTE3YjM0IiwidCI6ImY2MTBjMGI3LWJkMjQtNGIzOS04MTBiLTNkYzI4MGFmYjU5MCIsmMiOjh9>
86. Spînu C., Gheorghita S., Scoferță P., Spînu, I., Gheorghita S., Gostev I., et al., Infecțiile respiratorii acute severe asociate cu gripa la copii în cadrul sistemului santinelă de supraveghere în Republica Moldova, vol. 4, no. 10, pp. 40-52, 2016.
87. Mattila J. M., Vuorinen T., & Heikkinen T., Comparative Severity of Influenza A and B Infections in Hospitalized Children, *The Pediatric infectious disease journal*, vol. 39, no. 6, pp. 489-493, 2020. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000002610>
88. Influenza. (Accesat: Mai 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccines-quality/influenza>
89. Infographic: Influenza in Europe, 2019-2023. (2023, Accesat: Februarie 2024) European Centre for Disease Prevention and Control. <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/infographic-influenza-europe-2019-2023>

90. Adlhoch C., Mook P., Lamb F., Ferland L., Melidou A., Amato-Gauci, A. J., Pebody, R., & European Influenza Surveillance Network (Republic of Moldova: **Druc A.**, Apostol M.), Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021, *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 26, no. 11, 2021. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2021.26.11.2100221>
91. Nielsen J., Vestergaard L. S., Richter L., Schmid D., Bustos N., Asikainen T., et al., European all-cause excess and influenza-attributable mortality in the 2017/18 season: should the burden of influenza B be reconsidered?, *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, vol. 25, no. 10, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.02.011>
92. Adlhoch C., Snacken R., Melidou A., Ionescu S., Penttinen P., & European Influenza Surveillance Network, Dominant influenza A(H3N2) and B/Yamagata virus circulation in EU/EEA, 2016/17 and 2017/18 seasons, respectively., *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 23, no. 13, 2018. <https://doi.org/10.2807/1560-7917.es.2018.23.13.18-00146>
93. **Druc A.** Comparative analysis of the evolution of influenza, ARI, SARI and COVID-19 for the 2019/2020 – 2020/2021 seasons in the Republic of Moldova, *Process Management and Scientific Developments*, pp. 181-190, 2021. <https://doi.org/10.34660/INF.2021.90.96.025>
94. **Druc A.** Evolution of influenza and acute respiratory infections in the Republic of Moldova during the 2014/15-2022/23 seasons, *One Health & Risk Management*, vol. 5, no. 3, pp. 12-20, 2024. <https://doi.org/10.38045/ohrm.2024.3.02>
95. Man S.C. Aspecte practice în infecțiile acute de căi respiratorii superioare la copilul școlar, *Revista de Medicină Școlară și Universitară*, vol. 5, no. 2, 2018. https://www.revista-medicina-scolara.ro/uploads/190/9289_pdf.pdf
96. Shi T., Arnott A., Semogas I., Falsey A. R., Openshaw P., et al., The Etiological Role of Common Respiratory Viruses in Acute Respiratory Infections in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis, *The Journal of infectious diseases*, vol. 222, no. Supplement_7, pp. S563–S569, 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy662>
97. Chirinos-Saire Y., Reyna-García R., Aguilar-Huauya E., & Santillán-Salas C., Respiratory viruses and clinical- epidemiological characteristics in episodes of acute respiratory infection, *Revista peruana de medicina experimental y salud publica*, vol. 38, no. 1, pp. 101–107, 2021. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.381.6346>
98. Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year. (2017) World Health Organization. <https://www.who.int/news/item/13-12-2017-up-to-650-000-people-die-of-respiratory-diseases-linked-to-seasonal-flu-each-year>
99. Milano G, Capitani E, Camarri A, Bova G, Capecci PL, Lazzeri G, et al., Surveillance of Influenza and Other Airborne Transmission Viruses during the 2021/2022 Season in Hospitalized Subjects in Tuscany, Italy, *Vaccines*, vol. 11, no. 776, 2023. [doi: 10.3390/vaccines11040776](https://doi.org/10.3390/vaccines11040776)
100. Capmari D., Caterinciuc N., Gheorghita S., Zaghoul A., Eder V., **Druc A.**, Epidemiological surveillance of influenza, Acute Respiratory Infections (ARI) and Severe Acute Respiratory Infections (SARI) in the Republic of Moldova, 2010-2015, in *MediPIET Annual Scientific Conference*, 2016, p. 81.
101. Spinu C., Scoferța P., Spinu I., Gostev I., Pirvu O., Donos A., Suveica L., **Druc A.**, Clinical and epidemiological particularities of acute viral respiratory infections during the 2015-2016 season, in *27-th Annual Meeting of the Society for Virology*, 2017, p. 512.

102. **Druc A.**, Spinu C., Gheorghita S., Capmari D., et al., Epidemiological aspects of influenza, Acute Respiratory Infections and Severe Acute Respiratory Infections – Republic of Moldova, 2014-2017 in *MediPIET Annual Scientific Conference*, 2017, p. 82.
103. **Druc A.**, Spinu C., Capmari D., Spinu I., Donos A., Epidemiological particularities of acute respiratory infections during the 2017/2018 season in the Republic of Moldova., *Third International Conference of European Academy of Science*, pp. 45-47, 2018.
104. **Druc A.**, Bezu A., Spînu, C., Aspecte epidemiologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, Republica Moldova, perioada 2022/2023, *One Health and Risk Management*, vol. 1, p. 46, 2023.
105. **Druc A.**, Spînu C., Capmari D., Spînu I., Apostol M., et al., Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiile respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezoanele 2013/2014-2016/2017, *Arta Medica*, vol. 2, no. 67, pp. 17-21, 2018.
106. Spînu C., Gheorghita Ș., Scoferța P., Spînu I., Donos A., Gostev I., Pirvu O., Apostol M., **Druc A.**, et al., Evaluarea supravegherii clinico-epidemiologice și virusologice la gripă, IACRS și SARI în sezonul 2016-2017 în Republica Moldova *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*, vol. 1, no. 53, pp. 153-158, 2017.
107. Grumeza M., **Druc A.**, Morbidity assessment through influenza and flu vaccination in the Republic of Moldova during the period 2007–2015 in *Microbial Biotechnology*, vol. 3, 2016, p. 65.
108. Spînu C., Eder V., Scoferța P., Cojocar R., Spînu I., Gostev I., et al., Măsurile de control și răspuns realizate în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică și virusologică a gripei, a infecțiilor respiratorii virale acute și a infecțiilor respiratorii acute severe în Republica Moldova, *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, vol. 1, no. 65, pp. 37-40, 2016.
109. Mantel C., Chu S. Y., Hyde T. B., Lambach P., & IPIE Pilot Implementation Group, Seasonal influenza vaccination in middle-income countries: Assessment of immunization practices in Belarus, Morocco, and Thailand, *Vaccine*, vol. 38, no. 2, pp. 212-219, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.028>
110. Influenza Vaccine Post-Introduction Evaluation (IPIE). (Accesat: Mai 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases/seasonal-influenza/influenza-vaccine-post-introduction-evaluation-ipie>
111. Neuzil K. M., Bresee J. S., de la Hoz F., Johansen K., Karron R. A., Krishnan A., Data and product needs for influenza immunization programs in low- and middle-income countries: Rationale and main conclusions of the WHO preferred product characteristics for next-generation influenza vaccines, *Vaccine*, vol. 35, no. 43, pp. 5734-5737, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.08.088>
112. Farlow A., Torrelee E., Gray G., Ruxrungtham K., Rees H., Prasad S., et al., The Future of Epidemic and Pandemic Vaccines to Serve Global Public Health Needs, *Vaccines*, vol. 11, no. 3, p. 690, 2023. <https://doi.org/10.3390/vaccines11030690>
113. Mott J.A. (Accesat: Iulie 2023) World Health Organization. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/epi-win/dr-joshua-mott.pdf?sfvrsn=b3d7821_2
114. Kraigsley A. M., Moore K. A., Bolster A., Peters M., Richardson D., Arpey M., et al., Barriers and activities to implementing or expanding influenza vaccination programs in low- and middle-income countries: A global survey, *Vaccine*, vol. 39, no. 25, pp. 3419-3427, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.04.043>
115. Gharpure R., Chard A. N., Cabrera Escobar M., Zhou W., Valleau M. M., Yau T. S., et al., Costs and cost-effectiveness of influenza illness and vaccination in low- and middle-income countries:

- A systematic review from 2012 to 2022, *PLoS medicine*, vol. 21, no. 1, 2024. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004333>
116. McLean K. A., Goldin S., Nannei C., Sparrow E., & Torelli G., The 2015 global production capacity of seasonal and pandemic influenza vaccine, *Vaccine*, vol. 34, no. 45, pp. 5410-5413, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.08.019>
 117. Pandemic influenza preparedness framework for the sharing of influenza viruses and access to vaccines and other benefits, 2nd ed. (2022, Accesat: Septembrie 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240024854>
 118. Sambala E.Z., Ngcobo N., Machingaidze S., Wiyeh A. B., Mahasha P. W., Jaca A., et al., A global review of seasonal influenza vaccine introduction: analysis of the WHO/UNICEF Joint Reporting Form, *Expert review of vaccines*, vol. 18, no. 8, pp. 859-865, 2019. <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1640119>
 119. Bresee J. S., Lafond K. E., McCarron M., Azziz-Baumgartner E., Chu S. Y., Ebama M., et al., The partnership for influenza vaccine introduction (PIVI): Supporting influenza vaccine program development in low and middle-income countries through public-private partnerships, vol. 37, no. 35, pp. 5089-5095, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.06.049>
 120. Ebama M. S., Chu, S. Y., Azziz-Baumgartner, E., Lafond, K. E., McCarron, M., Hadler, S. C., et al., Ancillary benefits of seasonal influenza vaccination in middle-income countries, *Vaccine*, vol. 39, no. 14, pp. 1892-1896, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.048>
 121. How to implement influenza vaccination of pregnant women. (2016) World Health Organization. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-16.06>
 122. Shen A. K., Gutu V., **Druc A.**, Ebama M., Belayneh A., Adams B., Valteau M., & Paraschiv A., An evaluation of the National Influenza Vaccination Program in the Republic of Moldova, 2023-2024, *Vaccine*, vol. 42, no. 26, p. 126322, 2024. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126322>
 123. Past Seasons' Vaccine Effectiveness Estimates. (2023, Accesat: Ianuarie 2024) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html>
 124. Zimmerman R. K., Nowalk M. P., Chung J., Jackson M. L., Jackson L. A., Petrie J. G., et al., 2014-2015 Influenza Vaccine Effectiveness in the United States by Vaccine Type, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 63, no. 12, pp. 1564-1573, 2016. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw635>
 125. Jackson M. L., Chung J. R., Jackson L. A., Phillips C. H., Benoit J., Monto A. S., et al., Influenza Vaccine Effectiveness in the United States during the 2015-2016 Season, *The New England journal of medicine*, vol. 377, no. 6, pp. 534-543, 2017. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1700153>
 126. Flannery B., Chung J. R., Monto A. S., Martin E. T., Belongia E. A., McLean H. Q., Influenza Vaccine Effectiveness in the United States During the 2016-2017 Season, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 68, no. 11, pp. 1798-1806, 2017. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy775>
 127. Rolfes M. A., Flannery B., Chung J. R., O'Halloran A., Garg S., Belongia E. A., et al., Effects of Influenza Vaccination in the United States During the 2017-2018 Influenza Season, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 69, no. 11, pp. 1845-1853, 2019. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz075>
 128. Flannery B., Kondor R. J. G., Chung J. R., Gaglani M., Reis M., Zimmerman R. K., et al., Spread of Antigenically Drifted Influenza A(H3N2) Viruses and Vaccine Effectiveness in the United States During the 2018-2019 Season, *The Journal of infectious diseases*, vol. 221, no. 1, pp. 8-15, 2020. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz543>

129. Tenforde M. W., Kondor R. J. G., Chung J. R., Zimmerman R. K., Nowalk M. P., Jackson M. L., Effect of Antigenic Drift on Influenza Vaccine Effectiveness in the United States-2019-2020, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 73, no. 11, pp. e4244–e4250, 2021. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1884>
130. Price A. M., Flannery B., Talbot H. K., Grijalva C. G., Wernli K. J., Phillips C. H., Influenza Vaccine Effectiveness Against Influenza A(H3N2)-Related Illness in the United States During the 2021-2022 Influenza Season, *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, vol. 76, no. 8, pp. 1358-1363, 2023. <https://doi.org/10.1093/cid/ciac941>
131. McLean H. Q., Petrie J. G., Hanson K. E., Meece J. K., Rolfes M. A., Sylvester G. C., Interim Estimates of 2022-23 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - Wisconsin, October 2022-February 2023, *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, vol. 72, no. 8, pp. 201-205, 2023. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7208a1>
132. **Druc A.** Studiu de evaluare a cunoștințelor lucrătorilor medicali privind realizarea măsurilor de control și de răspuns la gripă, *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*, vol. 4, no. 82, pp. 304-308, 2019.
133. Capmari D., Caterinciuc N., Gheorghita S., Zaghloul A., **Druc A.** Knowledge, attitudes, practices of medical staff on vaccination for prevention of seasonal influenza in Republic of Moldova, 2017, in *MediPIET Annual Scientific Conference*, 2017, p. 89.
134. Bassetti M., Peghin M., Gallo T., Pipan C., D'Agaro P., Sartor A., et al., The burden of severe cases of Influenza disease: the Friuli Venezia Giulia Region experience, *Journal of preventive medicine and hygiene*, vol. 60, no. 3, 2019. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2019.60.3.1314>
135. Paget J., Spreuwerberg P., Charu V., Taylor R. J., Iuliano A. D., Bresee et al., Global mortality associated with seasonal influenza epidemics: New burden estimates and predictors from the GLaMOR Project, *Journal of global health*, vol. 9, no. 2, 2019. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.020421>
136. GBD 2017, Influenza Collaborators, Mortality, morbidity, and hospitalisations due to influenza lower respiratory tract infections, 2017: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2017, *The Lancet. Respiratory medicine*, vol. 7, no. 1, pp. 69-89, 2019. [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(18\)30496-x](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(18)30496-x)
137. Paveliu M.S., Niculescu-Aron I.G., Căplescu R.D., Raport de cercetare privind determinarea valorilor specifice României ale instrumentului EQ-5D, 2019. https://www.romaniacurata.ro/valuemed/wp-content/uploads/2019/12/Raport-de-cercetare_FINAL_TIPAR_A4.pdf
138. Avendaño Carvajal L., & Perret Pérez C, Epidemiology of Respiratory Infections, *Pediatric Respiratory Diseases: A Comprehensive Textbook*, pp. 263-272, 2020. https://doi.org/10.1007/978-3-030-26961-6_28
139. Li L., Liu Y., Wu P., Peng Z., Wang X., Chen T., et al., Influenza-associated excess respiratory mortality in China, 2010-15: a population-based study, *The Lancet. Public health*, vol. 4, no. 9, pp. 473-481, 2019. [https://doi.org/10.1016/s2468-2667\(19\)30163-x](https://doi.org/10.1016/s2468-2667(19)30163-x)
140. Li L., Wong J. Y., Wu P., Bond, H. S., Lau E. H. Y., Sullivan S. G., & Cowling B. J., Heterogeneity in Estimates of the Impact of Influenza on Population Mortality: A Systematic Review, *American journal of epidemiology*, vol. 187, no. 2, pp. 378-388, 2018. <https://doi.org/10.1093/aje/kwx270>
141. Giacchetta I., Primieri C., Cavalieri R., Domnich A., & de Waure C., The burden of seasonal influenza in Italy: A systematic review of influenza-related complications, hospitalizations, and

- mortality, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 16, no. 2, pp. 351-365, 2022. <https://doi.org/10.1111/irv.12925>
142. Arevalo P., McLean H. Q., Belongia E. A., & Cobey S., Earliest infections predict the age distribution of seasonal influenza A cases, *eLife*, vol. 9, 2020. <https://doi.org/10.7554/eLife.50060>
 143. Beauté J., Zucs P., Korsun N., Bragstad K., Enouf V., Kossyvakis A., et al., Age-specific differences in influenza virus type and subtype distribution in the 2012/2013 season in 12 European countries, *Epidemiology and infection*, vol. 143, no. 14, pp. 2950–2958, 2015. <https://doi.org/10.1017/S0950268814003422>
 144. Ng H., Zhang T., Wang G., Kan S., Ma G., Li Z., et al., Epidemiological Characteristics of Influenza A and B in Macau, 2010-2018, *Virologica Sinica*, vol. 36, no. 5, pp. 1144-1153, 2021. <https://doi.org/10.1007/s12250-021-00388-6>
 145. Putri W. C. W. S., Muscatello D. J., Stockwell M. S., & Newall A. T., Economic burden of seasonal influenza in the United States, *Vaccine*, vol. 36, no. 27, pp. 3960-3966, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.05.057>
 146. Prager F., Wei D., & Rose A., Total Economic Consequences of an Influenza Outbreak in the United States, *Risk analysis : an official publication of the Society for Risk Analysis*, vol. 37, no. 1, pp. 4-19, 2017. <https://doi.org/10.1111/risa.12625>
 147. Yan S., Weycker D., & Sokolowski S., US healthcare costs attributable to type A and type B influenza, *Human vaccines & immunotherapeutics*, vol. 13, no. 9, pp. 2041-2047, 2017. <https://doi.org/10.1080/21645515.2017.1345400>
 148. Centers for Disease Control and Prevention. (Accessat: Iunie 2023) Flu Burden. <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>
 149. Rolfes M. A., Foppa I. M., Garg S., Flannery B., Brammer L., Singleton J. A., et al., Annual estimates of the burden of seasonal influenza in the United States: A tool for strengthening influenza surveillance and preparedness, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 12, no. 1, pp. 132-137, 2018. <https://doi.org/10.1111/irv.12486>
 150. Cassini A., Colzani E., Pini A., Mangen M. J., Plass D., McDonald S. A., et al., Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013, *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, vol. 23, no. 16, pp. 17-00454, 2018. <https://doi.org/10.2807/2F1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454>
 151. Ammann D., Bilger J., Loiacono M. M., Oberle S. G., Dounas A., Manuel O., et al., Burden of seasonal influenza in the Swiss adult population during the 2016/2017-2018/2019 influenza seasons, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 17, no. 11, 2023. <https://doi.org/10.1111/irv.13218>
 152. Tomonaga Y., Zens K. D., Lang P., Born R., Schwenkglenks M., & Swiss Sentinel Surveillance Network, Productivity losses due to influenza and influenza-like illness in Switzerland: results of the Swiss Sentinel Surveillance Network in a non-pandemic era, *Swiss medical weekly*, vol. 151, no. 33-34, 2021. <https://doi.org/10.4414/smw.2021.w30022>
 153. Sendi P., Dräger S., Batzer B., Walser S., Dangel M., & Widmer A. F., The financial burden of an influenza outbreak in a small rehabilitation centre, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 14, no. 1, pp. 72-76, 2020. <https://doi.org/10.1111/Firv.12696>
 154. Dal Negro, R. W., Turco, P., & Povero, M., Cost of influenza and influenza-like syndromes (I-LSs) in Italy: Results of a cross-sectional telephone survey on a representative sample of general

- population, *Respiratory medicine*, vol. 141, pp. 144-149, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.07.001>
155. Sellers S. A., Hagan R. S., Hayden F. G., & Fischer W. A., 2nd, The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 11, no. 5, pp. 372-393, 2017. <https://doi.org/10.1111/irv.12470>
 156. Marbus S. D., Schweitzer V. A., Groeneveld G. H., Oosterheert J. J., Schneeberger P. M., van der Hoek, W., et al., Incidence and costs of hospitalized adult influenza patients in The Netherlands: a retrospective observational study, *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*, vol. 21, no. 5, pp. 775-785, 2020. <https://doi.org/10.1007/s10198-020-01172-1>
 157. Pallas S. W., Ahmeti A., Morgan W., Preza I., Nelaj E., Ebama M., et al., Program cost analysis of influenza vaccination of health care workers in Albania, *Vaccine*, vol. 38, no. 2, pp. 220-227, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.027>
 158. Newall A. T., Chaiyakunapruk N., Lambach P., & Hutubessy R. C. W., WHO guide on the economic evaluation of influenza vaccination, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 12, no. 2, pp. 211-219, 2018. <https://doi.org/10.1111/irv.12510>
 159. Gil-de-Miguel Á., Martínón-Torres F., Díez-Domingo J. et al., Clinical and economic burden of physician-diagnosed influenza in adults during the 2017/2018 epidemic season in Spain, *BMC Public Health*, vol. 22, 2022. <https://doi.org/10.1186/s12889-022-14732-2>
 160. Langer J., Welch V. L., Moran M. M., Cane A., Lopez S. M. C., Srivastava A., et al., The Cost of Seasonal Influenza: A Systematic Literature Review on the Humanistic and Economic Burden of Influenza in Older (≥ 65 Years Old) Adults, *Advances in therapy*, vol. 41, no. 3, pp. 945-966, 2024. <https://doi.org/10.1007%2Fs12325-023-02770-0>
 161. Taniguchi K., Ikeda S., Hagiwara Y., Tsuzuki D., Klai M., Sakai Y., et al., Epidemiology and burden of illness of seasonal influenza among the elderly in Japan: A systematic literature review and vaccine effectiveness meta-analysis, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 15, no. 2, pp. 293-314, 2020. <https://doi.org/10.1111/irv.12814>
 162. Preaud E., Durand L., Macabeo B., Farkas N., Sloesen B., Palache A., et al., Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate, *BMC public health*, vol. 14, p. 813, 2014. <https://doi.org/10.1186%2F1471-2458-14-813>
 163. WHO, *Global Epidemiological Surveillance Standards for Influenza.*, 2013. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506601>
 164. Dispoziția, MS., Nr.498-d/2014, *Cu privire la prezentarea informației săptămânale privind morbiditatea prin gripă, IACRS și SARI de către CSP teritoriale, inclusiv monitorizarea virusologică în cadrul sistemului de supraveghere sentinelă.*, 2014.
 165. WHO surveillance case definitions for ILI and SARI. (2014, Accesat: Martie 2023) World Health Organization. <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari>
 166. Ordinul MS nr.533/2023, *Cu privire la aprobarea listei bolilor transmisibile și a problemelor de sănătate speciale conexe supuse înregistrării și notificării în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică, precum și a definițiilor de caz.*, 2023.
 167. ECDC. (Accesat: Iunie 2023) European Influenza Surveillance Network (EISN). <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/eisn>
 168. Overview of Influenza Testing Methods. (2020, Accesat: Iulie 2023) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/diagnosis/overview-testing-methods.htm#>

169. Spînu C., Pîsla M., Alexandrescu V., Pițigoi D., Pana M., Vlad A., et al., *Ghid de supraveghere și diagnostic a ILI/ARI/SARI și MERS-CoV*. Chișinău, 2015. https://msmps.gov.md/wp-content/uploads/2020/06/15151-GHID_SARI_2015_final.pdf
170. WHO, *Next-generation sequencing of influenza viruses. General information for national influenza centres.*, 2019. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/global-influenza-surveillance-and-response-system/related-documents/ngs_guidance_for_nics.pdf?sfvrsn=b24248b6_8
171. Matsumoto S., Chong Y., Kang D., & Ikematsu H., High genetic stability in MDCK-SIAT1 passaged human influenza viruses, *Journal of infection and chemotherapy : official journal of the Japan Society of Chemotherapy*, vol. 25, no. 3, pp. 222-224, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2018.08.012>
172. Aw D. Z. H., Heng K. K., Heok J. Y. H., Kong X. Y., Chen H., Zhang T., et al., Serial Passaging of Seasonal H3N2 Influenza A/Singapore/G2-31.1/2014 Virus in MDCK-SIAT1 Cells and Primary Chick Embryo Cells Generates HA D457G Mutation and Other Variants in HA, NA, PB1, PB1-F2, and NS1, *International journal of molecular sciences*, vol. 23, no. 20, p. 12408, 2022. <https://doi.org/10.3390/ijms232012408>
173. Chapter 22: Laboratory Support for Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. (Accesat: Aprilie 2023) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.html>
174. Chapter 6: Influenza. (Accesat: Aprilie 2023) Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt06-influenza.html>
175. Eder V. Caracteristica antigenică și genotipică a virusurilor gripale identificate în perioadele prepandemică și postpandemică în Republica Moldova, *Curierul Medical*, vol. 57, no. 2, pp. 50-59, 2014. <https://moldmedjournal.md/wp-content/uploads/2016/09/79.pdf>
176. Oh D. Y., Milde J., Ham Y., Ramos Calderón J. P., Wedde M., Dürrwald R., & Duwe S. C., Preparing for the Next Influenza Season: Monitoring the Emergence and Spread of Antiviral Resistance, *Infection and drug resistance*, vol. 16, pp. 949-959, 2023. <https://doi.org/10.2147%2FIDR.S389263>
177. Gubareva L. V., Besselaar T. G., Daniels R. S., Fry, A., Gregory V., Huang W., et al., Global update on the susceptibility of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors, 2015-2016, *Antiviral research*, vol. 146, pp. 12-20, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.08.004>
178. Govorkova E. A., Takashita E., Daniels R. S., Fujisaki S., Presser L. D., Patel M. C., et al., Global update on the susceptibilities of human influenza viruses to neuraminidase inhibitors and the cap-dependent endonuclease inhibitor baloxavir, 2018-2020, *Antiviral research*, vol. 200, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2022.105281>
179. Vemula SV, Zhao J, Liu J, Wang X, Biswas S, Hewlett I., Current Approaches for Diagnosis of Influenza Virus Infections in Humans, *Viruses*, vol. 8, no. 4, p. 96, 2016. <https://doi.org/10.3390/v8040096>
180. WHO, *End-to-end integration of SARS-CoV-2 and influenza sentinel surveillance: revised interim guidance.*, 2022. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Integrated_sentinel_surveillance-2022.1
181. Williams T. G. S., Snell L. B., Alder C., Charalampous T., Alcolea-Medina A., Sehmi J. K., et al., Feasibility and clinical utility of local rapid Nanopore influenza A virus whole genome sequencing for integrated outbreak management, genotypic resistance detection and timely surveillance, *Microbial genomics*, vol. 9, no. 8, 2023. <https://doi.org/10.1099/mgen.0.001083>
182. Pichon M., Gaymard A., Josset L., Valette M., Millat G., Lina B., & Escuret V., Characterization of oseltamivir-resistant influenza virus populations in immunosuppressed patients using digital-

- droplet PCR: Comparison with qPCR and next generation sequencing analysis, *Antiviral research*, vol. 145, pp. 160-167, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.07.021>
183. WHO. (Accesat: Ianuarie 2024) Candidate vaccine viruses and potency testing reagents. <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/vaccines/who-recommendations/candidate-vaccine-viruses>
 184. WHO, *WHO Manual for estimating the economic burden of seasonal influenza.*, 2016. <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-IVB-16.04>
 185. WHO, *WHO methods and data sources for global burden of disease estimates 2000-2021.*, 2024. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/gho-documents/global-health-estimates/ghe2021_daly_methods.pdf?sfvrsn=690b16c3_1
 186. Ordinul MS nr.999 din 28.10.2021, *Cu privire la supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, IACRS și SARI în RM și integrarea supravegherii COVID-19 cu prezentarea informației săptămânale/lunare.*, 2021.
 187. Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011. (2023) Privind modificarea anexei nr. 3 la Hotărârea Guvernului nr. 1020/2011. <https://cancelaria.gov.md/sites/default/files/document/attachments/nu-1085-ms-2023.pdf>
 188. (2024) Legea nr.289 din 22.07.2004 privind indemnizațiile pentru incapacitate temporară. https://www.legis.md/cautare/getResults?doc_id=139812&lang=ro#
 189. Biroul National de Statistica al Republicii Moldova. (2024) Câștigul salarial mediu lunar brut și indicele numărului mediu al salariaților în 2023. https://statistica.gov.md/ro/castigul-salarial-mediulunar-brut-si-indicele-numarului-mediulunar-9436_60978.html
 190. Catalog național de prețuri de producător la medicamente. (2024) AMDM. <https://amdm.gov.md/ro/page/catalog-national-de-preturi-de-producator-la-medicamente>
 191. World Health Organization. (Accesat: iunie 2024) Disability-adjusted life years (DALYs). <https://www.who.int/data/gho/indicator-metadata-registry/imr-details/158>
 192. World Health Organization. (Accesat: iunie 2024) Revision of clinical case definitions: influenza-like illness and severe acute respiratory infection. <https://www.who.int/teams/global-influenza-programme/surveillance-and-monitoring/case-definitions-for-ili-and-sari>
 193. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2021 (GBD 2021). (Accesat: Iunie 2024) Disability Weights. Seattle, United States of America: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2024. <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2021-disability-weights>
 194. Biroul Național de Statistică al RM. (Accesat: iunie 2024) Populația și procesele demografice. https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice/20%20Populatia%20si%20procesele%20demografice_POP020/
 195. Gripa și infecții respiratorii acute. (2023) Institutul Național de Sănătate Publică România. <https://www.cnsct.ro/index.php/analiza-date-supraveghere/gripa-si-infectii-respiratorii-acute?limit=10&limitstart=0>
 196. Donos A. *Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente la copii: Monografie.* Chisinau: CEP „Medicina”, 2015.
 197. Caini S., Huang Q. S., Ciblak M. A., Kuszniarz G., Owen R., Wangchuk S., et al., Epidemiological and virological characteristics of influenza B: results of the Global Influenza B Study, *Influenza and other respiratory viruses*, vol. 9, no. Suppl 1, pp. 3-12, 2015.
 198. Tran D., Vaudry W., Moore D., Bettinger J.A., Halperin S.A., Scheifele D.W., et al., Hospitalization for Influenza A Versus B, *Pediatrics*, vol. 138, no. 3, p. e20154643, 2016 <https://doi.org/10.1542/peds.2015-4643>

199. Lina B., Georges A., Burtseva E., Nunes M. C., Andrew M. K., McNeil S. A., et al., Complicated hospitalization due to influenza: results from the Global Hospital Influenza Network for the 2017-2018 season, *BMC infectious diseases*, vol. 20, no. 1, p. 465, 2020 <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05167-4>
200. Fingar K. R., Liang L., & Stocks C., Inpatient Hospital Stays and Emergency Department Visits Involving Influenza, 2006–2016, in *Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs.*, 2019.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA

DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

20, septembrie 2017

nr. 560

**Cu privire la supravegherea epidemiologică
la gripă, IACRS și SARI și prezentarea informației
săptămânale de către CSP teritoriale în sistemul
de supraveghere epidemiologică**

În legătură cu începerea sezonului epidemic la gripă 2017-2018, în scopul fortificării supravegherii epidemiologice, monitorizării sistematice a circulației virusurilor gripale, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și optimizării supravegherii clinico-epidemiologice a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) pentru ajustarea sistemului național de supraveghere conform exigențelor OMS, în perioada săptămânilor 40/2017 – 20/2018 și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.694 din 30 august 2017,

DISPUN:

1. A aproba regulamentul de supraveghere epidemiologică a gripei, IACRS și SARI cu monitorizarea circulației virusurilor gripale și paragripale în perioada săptămânilor 40/2017 – 20/2018, anexa nr.1;
2. Centrul Național de Sănătate Publică, Centrele de Sănătate Publică municipale, raionale și departamentale vor asigura realizarea măsurilor de supraveghere epidemiologică a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) și monitorizarea circulației virusurilor gripale și paragripale în perioada săptămânilor 40/2017 – 20/2018, conform anexei nr.1;
3. Centrul Național de Sănătate Publică va acorda asistență metodică și practică Centrelor de Sănătate Publică municipale, raionale și departamentale și instituțiilor medico-sanitare în supravegherea gripei, IACRS și SARI și monitorizarea circulației virusurilor gripale și paragripale în perioada săptămânilor 40/2017 – 20/2018, conform actelor normative în vigoare.
4. Controlul executării prezentei dispoziții i se atribuie d-nei Daniela Demișcan șef adjunct Direcției Sănătate Publică.

Viceministru

Aliona SERBULENCO



DISPOZIȚIE
mun. Chișinău

„04” mai - 2018

nr. 192/16

**Cu privire la suspendarea prezentării informației
săptămânale privind morbiditatea prin gripă,
IACRS și SARI de către CSP municipale și raionale**

În legătură cu diminuarea semnificativă a morbidității prin gripă, IACRS și SARI, cu o incidență în limitele multianuale, caracteristică pentru perioada interepidemică, stabilită în cadrul supravegherii epidemiologice în perioada săptămânilor 40/2017 - 20/2018 și în conformitate cu prevederile Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.694 din 30 august 2017,

DISPUN:

1. Centrele de Sănătate Publică teritoriale vor trece la raportarea lunară (conform anexei 2 la dispoziția MSMPS nr. 586-d din 20.09.2017 și ordinul MS nr. 824 din 31.10.2011) a morbidității prin gripă, IACRS și SARI în perioada săptămânilor 21-39/2018, începând cu 21 mai 2018 până la 30 septembrie 2018.

2. Punctele sentinelă: CSP municipale Chișinău și Bălți; CSP raionale: Căușeni, Cahul, Comrat, Edineț, Rezina, Soroca, Ungheni:

a) vor continua raportarea săptămânală — conform dispoziției MSMPS nr. 586-d din 20.09.2017, anexa 3 — a indicatorilor specifici și nespecifici de supraveghere epidemiologică a gripei, IACRS și SARI (ordinul MS nr. 824 din 31.10.2011).

b) vor asigura prelevarea, păstrarea și transportarea materialului patologic de la persoanele bolnave/suspecte la gripă și SARI cu evoluție severă pentru monitorizarea circulației virusurilor gripale în laboratorul Infecții virale din cadrul ANSP (mun. Chișinău, str. A. Cozmescu 3, tel. 0-22-72-96-11, e-mail: gripa@ansp.md), cu transportul CSP.

3. Informația lunară (în prima zi de Luni după sfârșitul lunii de raportare, până la orele 14.00) și săptămânală (în fiecare zi de Luni, până la orele 14.00) se va transmite la adresa ANSP (e-mail: gripa@ansp.md).

4. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie d-nei Daniela Demişcan, Șef Direcție Politici în Domeniul Sănătății Publice.

Secretar de Stat

Aliona SERBULENCO

227

MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA



MINISTRY
OF HEALTH, LABOUR AND
SOCIAL PROTECTION OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA

DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

“12” septembrie 2018

Nr. 150 d

**Cu privire la supravegherea epidemiologică
la gripă, IACRS și SARI și prezentarea informației
săptămânale în perioada săptămânilor 40/2018 – 20/2019**

În legătură cu începerea sezonului epidemic la gripă 2018/2019, în scopul fortificării supravegherii epidemiologice, monitorizării sistematice a circulației virusurilor gripale, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și optimizării supravegherii clinico-epidemiologice a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI), în perioada săptămânilor 40/2018 – 20/2019 și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.694 din 30 august 2017,

DISPUN :

1. A aproba regulamentul de supraveghere epidemiologică a gripei, IACRS și SARI cu monitorizarea circulației virusurilor gripale și non-gripale în perioada săptămânilor 40/2018 – 20/2019, anexa nr.1;
2. Agenția Națională pentru Sănătate Publică va asigura realizarea măsurilor de supraveghere epidemiologică a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) și monitorizarea circulației virusurilor gripale și non-gripale în perioada săptămânilor 40/2018 – 20/2019, conform anexei nr.1;
3. Agenția Națională pentru Sănătate Publică va acorda asistență metodică și practică Centrelor de Sănătate Publică cu statut de direcție și instituțiilor medico-sanitare în supravegherea gripei, IACRS și SARI și monitorizarea circulației virusurilor gripale și non-gripale în perioada săptămânilor 40/2018 – 20/2019, conform actelor normative în vigoare.
4. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie Dnei Daniela Demişcan șef Direcția Politici în domeniul sănătății publice.

Secretar de Stat

Aliona SERBULENCO

MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA



MINISTRY
OF HEALTH, LABOUR AND
SOCIAL PROTECTION OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2009, Chișinău, str. Vasile Alecsandri, 2
Tel. + 373 22268818; Fax. + 373 22738781
e-mail: secretariat@msmps.gov.md
www.msmps.gov.md

2, Vasile Alecsandri street, Chisinau, MD-2009
Tel. + 373 22268818; Fax. + 373 22738781
e-mail: secretariat@msmps.gov.md
www.msmps.gov.md

ORDIN
mun. Chișinău

“02” octombrie 2019

Nr. 1103

**Cu privire la supravegherea epidemiologică
la gripă, IACRS și SARI în Republica Moldova
și prezentarea informației săptămânale/lunare**

În scopul supravegherii epidemiologice a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS), infecțiilor respiratorii acute severe (SARI), monitorizării circulației virusurilor gripale și non-gripale, organizarea, efectuarea măsurilor de control și răspuns, și integrării în sistemul european de supraveghere (TESSy) și sistemul global (FluNet) ale Centrului European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) și Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.694 din 30 august 2017,

ORDON:

1. A aproba:
 - a) Regulamentul de supraveghere epidemiologică a gripei sezoniere, IACRS și SARI cu monitorizarea circulației virusurilor gripale și non-gripale în Republica Moldova, anexa nr.1;
 - b) Dările de seamă privind supravegherea gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) în sistemul de supraveghere de rutină (anexa nr.2) și sentinelă (anexa nr.3);
 - c) Buletinul de însoțire la produsele biologice pentru diagnosticul de laborator al infecției cu virus gripal uman, conform anexei nr. 4.
2. A nominaliza Agenția Națională pentru Sănătate Publică ca instituție responsabilă de realizarea supravegherii epidemiologice a gripei sezoniere, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și a infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) și monitorizarea circulației virusurilor gripale și



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

“28” octombrie 2021

Nr. 999

Cu privire la supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, IACRS și SARI în Republica Moldova și integrarea supravegherii COVID -19 cu prezentarea informației săptămânale/lunare

În scopul fortificării supravegherii epidemiologice și virusologice a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS), infecțiilor respiratorii acute severe (SARI), monitorizării circulației virusurilor gripale, non-gripale și SARS CoV-2 în timp real și spațiu geografic, organizarea, efectuarea măsurilor de sănătate publică, și integrării în sistemul european de supraveghere (TESSy) și sistemul global (FluNet) ale Centrului European pentru Prevenirea și Controlul Bolilor (ECDC) și Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

ORDON:

1. A aproba:
 - a) Regulamentul de supraveghere epidemiologică a gripei sezoniere, IACRS și SARI și integrarea supravegherii COVID -19 cu monitorizarea circulației virusurilor gripale, non-gripale și SARS-CoV -2 în Republica Moldova, anexa nr.1;
 - b) Formularul de raportare privind supravegherea epidemiologică a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) în sistemul de supraveghere de rutină (conform anexei nr.2) și sentinelă (conform anexei nr.3);
 - c) Buletinul de însoțire la produsele biologice pentru diagnosticul de laborator


MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

ORDIN
mun. Chișinău

26 septembrie 2023

Nr. *792*

Cu privire la supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe în Republica Moldova

În scopul fortificării supravegherii epidemiologice și virusologice a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare, infecțiilor respiratorii acute severe, inclusiv monitorizarea circulației virusurilor gripale, non-gripale și SARS-CoV-2 în timp real și spațiu geografic, organizarea, efectuarea măsurilor de sănătate publică în conformitate cu prevederile Legii nr.10/2009 privind supravegherea de stat a sănătății publice și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.148/2021,

ORDON:

- I. A aproba:
 - a) Regulamentul privind supravegherea epidemiologică a gripei sezoniere, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiilor respiratorii acute severe (SARI), inclusiv monitorizarea circulației virusurilor gripale, non-gripale și SARS-CoV-2 în Republica Moldova (anexa nr.1);
 - b) Formularul de raportare privind supravegherea epidemiologică a gripei, IACRS și SARI în sistemul de supraveghere de rutină conform anexei nr.2 și sentinelă conform anexei nr.3;
 - c) Buletinul de însoțire la produsele biologice pentru diagnosticul de laborator al infecțiilor respiratorii virale, conform anexei nr. 4;
 - d) Raport de analiză a probei biologice pentru detecția virusurilor gripale, non-gripale și SARS-Cov-2, conform anexei nr.5;
 - e) Regulament privind prelevarea, păstrarea, transportarea, recepționarea, stocarea și investigarea probelor la prezența virusurilor gripale, non-gripale și SARS-CoV-2, conform anexei nr.6.
2. Instituțiile Medico-Sanitare Publice din punctele sentinelă vor asigura:
 - a) desemnarea subdiviziunilor și persoanelor responsabile pentru raportarea cazurilor de gripă, IACRS și SARI, în conformitate cu anexa nr.1;
 - b) colectarea, păstrarea temporară, transportarea prelevatelor biologice, cu respectarea cerințelor de biosecuritate în laboratorul microbiologic al Centrului de Sănătate Publică (CSP);
 - c) furnizarea datelor clinico-epidemiologice, conform "Formularului de raportare privind supravegherea epidemiologică a gripei, IACRS și SARI în sistemul de supraveghere santinelă" (anexa nr.3) către CSP din teritoriul deservit.
 - d) Instituțiile Medico- Sanitare Publice din Chișinău vor transporta de sine stătător probele în Laboratorul virusologic ANSP (mun. Chișinău, str. Alexandru Cosmescu 3).



DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

„14 „ mai 2018

nr. 210

**Cu privire la desfășurarea
atelierului de lucru în supravegherea
și controlul gripei, IACRS și SARI**

În scopul sporirii gradului de pregătire și răspuns în supravegherea și controlul gripei, infecțiilor acute a căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, în temeiul prevederilor regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 694 din 30 august 2017,

DISPUN:

1. A aproba:
 - 1) Agenda atelierului de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS și SARI.
 - 2) Lista specialiștilor delegați pentru participarea la atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS și SARI, conform anexelor nr.2 și 3.
2. A organiza și desfășura atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS și SARI în perioada 23-24 mai 2018 în incinta Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, conform agendei, anexa nr.1.
3. Directorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (dna Elena Palanciuc) va asigura condițiile de desfășurare a atelierului de lucru.
4. Conducătorii Instituțiilor Medico - Sanitare Publice, Centrelor de Sănătate Publică teritoriale – puncte de sentinelă la gripă, IACRS și SARI vor delega specialiștii pentru participarea la atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS și SARI la data de 23 și 24 mai 2018, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, str. Gh. Asachi 67A, conform anexelor nr. 2 și nr. 3.
5. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea atelierului de lucru (drumul tur – retur, cazarea, birotica, alimentarea și rambursarea specialiștilor raportori incluși în agendă) vor fi achitate de către Centru PAS din cadrul proiectului „Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în Republica Moldova”, CDC în limita bugetului.
6. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie d-nei Daniela Demișcan, șef Direcție Politici în Domeniul Sănătății Publice.

Secretar de Stat

Aliona SERBULENCO



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

MD 2028, mun. Chișinău, str. Gh. Asachi 67A, Tel. +373 22 574 501; Fax. +373 22 729 725,
<http://www.ansp.md>; IDNO 1018601000021

DISPOZIȚIE
 mun. Chișinău

"27" iunie 2018

Nr. 61

**Cu privire la desfășurarea
 atelierului de lucru în supravegherea
 și controlul gripei și altor maladii transmisibile**

În scopul sporirii gradului de pregătire și răspuns în supravegherea și controlul gripei și altor maladii transmisibile, în temeiul prevederilor regulamentului privind organizarea și funcționarea Agenției Naționale pentru Sănătate Publică aprobat prin Hotărârea Guvernului nr.1090 din 18 decembrie 2017,

DISPUN:

1. A organiza și desfășura atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei și altor maladii transmisibile (în continuare – atelier de lucru) la 6 iulie 2018 în incinta Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.
2. Se aprobă:
 - 2.1 Agenda atelierului de lucru în supravegherea și controlul gripei și altor maladii transmisibile, conform anexei nr.1;
 - 2.2 Lista participanților la atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei și altor maladii transmisibile, conform anexei nr.2.
3. Șeful direcției controlul bolilor transmisibile al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (d-na Natalia Caterinciu) va asigura prezența participanților și buna desfășurare a atelierului de lucru.
4. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea atelierului de lucru (drumul tur – retur, birotica, alimentarea și rambursarea raportorilor) vor fi achitate de către Centru PAS din cadrul proiectului "Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în republica Moldova", CDC în limita bugetului.

Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie dlui N. Furtună, director adjunct.

Director

Elena PALANCIUC



DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

„1” februarie 2019

Nr. 27 PL

**Cu privire la desfășurarea atelierelor
de lucru în supravegherea epidemiologică,
profilaxia și promovarea vaccinării
împotriva gripei sezoniere**

În scopul fortificării activităților de supraveghere epidemiologică, profilaxie și promovare a vaccinării împotriva gripei sezoniere, realizării Acordului de colaborare cu THE TASK FORCE FOR GLOBAL HEALTH și în temeiul Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guverului nr. 694/2017,

DISPUN:

1. Se aprobă:
 - 1) Agenda atelierelor de lucru în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei sezoniere, conform anexei nr.1;
 - 2) Lista specialiștilor delegați pentru participare la atelierelor de lucru în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei sezoniere, conform anexei nr. 2.
2. Directorul interimar al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (dl Nicolae Furtună) va asigura organizarea și buna desfășurare a atelierelor de în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei în mun. Chișinău și Bălți, raioanele: Edineț, Sorooca, Orhei, Ungheni, Hîncești, Căușeni, Cahul și Comrat, conform anexei nr. 3.
3. Conducătorii Instituțiilor Medico Sanitare Publice, Centrelor de Sănătate și Centrelor de Sănătate Publică vor delega medicii de familie și medicii epidemiologi pentru participare la atelierelor de lucru în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei sezoniere, conform anexei nr.2.
4. Cheltuielile ce țin de organizarea și realizarea atelierelor de lucru vor fi suportate din proiectul „Resurse și asistență tehnică pentru activități suplimentare de promovare a vaccinării împotriva gripei”, TASK FORCE FOR GLOBAL HEALTH (TFGH), SUA.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie Direcției politice în domeniul sănătății publice (dna Daniela Demişcan) și Direcției politice în domeniul asistenței medicale primare, urgențe și comunitare (dna Tatiana Zatic).

SECRETAR DE STAT

Aliona SERBULENCO

MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA



MINISTRY
OF HEALTH, LABOUR AND
SOCIAL PROTECTION OF THE
REPUBLIC OF MOLDOVA

MD-2009, Chișinău, str. Vasile Alecsandri, 2
Tel. + 373 22268818; Fax. + 373 22738781
e-mail: secretariat@msmps.gov.md
www.msmps.gov.md

2, Vasile Alecsandri street, Chisinau, MD-2009
Tel. + 373 22268818; Fax. + 373 22738781
e-mail: secretariat@msmps.gov.md
www.msmps.gov.md

DISPOZIȚIE
mun. Chișinău

"18" *mei* 2019

Nr. *165 d*

**Cu privire la desfășurarea
Atelierului de lucru în supravegherea
și controlul gripei, IACRS și SARI**

În scopul sporirii gradului de pregătire și răspuns în supravegherea și controlul gripei sezoniere, infecțiilor acute a căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, în temeiul prevederilor regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 694 din 30 august 2017,

DISPUN:

1. A aproba:
 - a) Agenda Atelierului de lucru în supravegherea și controlul gripei sezoniere, IACRS și SARI, conform anexei nr.1;
 - b) Lista specialiștilor delegați pentru participarea la Atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei sezoniere, IACRS și SARI, conform anexei nr.2.
2. A organiza și desfășura atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei sezoniere, IACRS și SARI la data de 14 iunie 2019 în incinta Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, conform agendei.
3. Directorul interimar a Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (d-nul Iurie Pînzaru), va asigura buna desfășurare a atelierului de lucru.
4. Conducătorii Instituțiilor Medico - Sanitare Publice (puncte sentinelă la gripă, IACRS și SARI) și șefii direcțiilor Centrelor de Sănătate Publică vor delega specialiștii pentru participarea la atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei sezoniere, IACRS și SARI la data de 14 iunie 2019, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, str. Gh. Asachi 67A, conform prevederilor anexei nr.2.
5. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea atelierului de lucru, vor fi achitate de către Centrul PAS din cadrul proiectului "Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în republica Moldova".
6. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie dnei Daniela Demișcan, șef Direcție Politici în Domeniul Sănătății Publice.

Secretar de Stat

Aliona SERBULENCO

MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII
MOLDOVA



MINISTRY
OF HEALTH, LABOUR AND
SOCIAL PROTECTION OF
THE REPUBLIC OF
MOLDOVA

DISPOZIȚIE
mun. Chișinău

“ 26 ” iulie 2021

nr. 562-d

**Cu privire la desfășurarea
Atelierului de lucru în supravegherea
și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19**

În scopul sporirii gradului de pregătire și răspuns în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19 și în temeiul prevederilor regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 694 din 30 august 2017,

DISPUN:

1. A aproba:
 - a) Agenda Atelierului de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, conform anexei nr. 1;
 - b) Lista participanților la Atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, conform anexelor nr. 2-5,
2. A organiza și desfășura Atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19 (în continuare – atelier de lucru) în perioada 10-13 august 2021 în incinta Centrului de Conferințe Summit Events, Chișinău, str. Tighina 49/3.
3. Domnul Guștiuc Vasile, director interimar al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, va asigura buna desfășurare a Atelierului de lucru.
4. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea Atelierului de lucru (drumul tur – retur, birotica, alimentarea și rambursarea raportorilor) vor fi achitate de către Centru PAS din cadrul proiectului "Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în republica Moldova", CDC în limita bugetului.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se asumă Direcției politice în domeniul sănătății publice.

Secretar de Stat

T. Zatic Tatiana ZATÎC



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

“04” octombrie 2021

Nr. 740-d

Cu privire la desfășurarea Atelierului de lucru în supravegherea, controlul și diagnosticul de laborator a gripei, IACRS, SARI și COVID-19

În scopul fortificării gradului de pregătire și răspuns în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19 și în temeiul prevederilor regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

D I S P U N:

1. A organiza și desfășura în perioada 06 - 07 octombrie 2021, Atelierele de lucru în format on-line în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19 și în diagnosticul de laborator a gripei și COVID-19 în incinta ANSP, str. Cosmescu 3, Laboratorul virusologic, conform agendelor (anexa nr. 1 și anexa nr. 2).
2. Conducătorii instituțiilor vor delega la Atelierul de lucru persoanele nominalizate în Lista participanților conform anexei nr. 3 și anexei nr. 4.
3. Directorul interimar al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (d-nul Vasile Guștiuc) va asigura buna desfășurare a Atelierului de lucru.
4. Cheltuielile legate de logistică și deplasarea tur-retur a participanților vor fi efectuate din sursele financiare ale OMS.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se asumă Direcției politice în domeniul sănătății publice și urgențe în sănătate publică.

Secretar de Stat

Svetlana NICOLAESCU



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

DISPOZIȚIE
mun. Chișinău

30 august 2022

nr. 667-d

**Cu privire la desfășurarea
atelierului de lucru în supravegherea
și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19**

În scopul sporirii gradului de pregătire și răspuns în supravegherea epidemiologică și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19 și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

DISPUN:

1. A organiza și desfășura Atelierul de lucru în supravegherea epidemiologică și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, la data de 14 septembrie 2022 în incinta Centrului de Conferințe Summit Events, Chișinău, str. Tighina 49/3.
2. A aproba:
 - 1) Agenda Atelierului de lucru în supravegherea epidemiologică și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, conform anexei nr.1;
 - 2) Lista participanților la atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, conform anexei nr.2.
3. Directorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va asigura buna desfășurare a Atelierului de lucru.
4. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea evenimentului vor fi achitate de către Centru PAS din cadrul proiectului "Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în Republica Moldova", CDC în limita bugetului aprobat.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se asumă dnei Daniela Demișcan, șef Direcție politici în domeniul sănătății publice și urgențe în sănătatea publică.

Secretar de Stat

Svetlana NICOLAESCU



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
 AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ



MD 2028, mun. Chișinău, str. Gh. Asachi 67A, Tel. +373 22 574 501; Fax. +373 22 729 725, <https://ansp.md> e-mail: office@ansp.gov.md

DISPOZIȚIE
 mun. Chișinău

05. 09. 2022

Nr. 192-d

**Cu privire la desfășurarea atelierului
 de lucru în diagnosticul de laborator
 a gripei și COVID-19**

În scopul fortificării gradului de pregătire în diagnosticul de laborator al gripei și COVID-19 și în temeiul prevederilor Hotărârii Guvernului nr.1090 din 18.12.2017 cu privire la organizarea și funcționarea Agenției Naționale pentru Sănătate Publică,

DISPUN:

1. A aproba:
 - 1.1 Agenda atelierului de lucru în diagnosticul de laborator al gripei și COVID-19 (anexa nr.1);
 - 1.2 Lista participanților la atelierul de lucru în diagnosticul de laborator al gripei și COVID-19 (anexa nr.2).
2. A organiza și desfășura atelierul de lucru în diagnosticul de laborator al gripei și COVID-19 la data de 27 septembrie 2022 în incinta ANSP, str. Cosmescu 3 Laboratorul virusologic.
3. Șeful direcției diagnostic de laborator al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (dna Olga Burduniuc) va asigura buna desfășurare a atelierului de lucru.
4. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea atelierului de lucru (drumul tur – retur, birotica, alimentarea și rambursarea raporturilor) vor fi achitate de către Centru PAS din cadrul proiectului "Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în republica Moldova", CDC.

Controlul executării prezentei dispoziții mi-l asum personal.

Director *N. Jelamschi*

Nicolae JELAMSCHI



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

07 septembrie 2023

Nr. 444-d

Cu privire la desfășurarea
Atelierului de lucru în supravegherea
și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19

În scopul sporirii gradului de pregătire și răspuns în supravegherea epidemiologică și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19 și în temeiul prevederilor Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

DISPUN:

1. A desfășura Atelierul de lucru în supravegherea epidemiologică și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, la data de 14 septembrie 2023.
2. A aproba:
 - 1) Agenda Atelierului de lucru în supravegherea epidemiologică și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, conform anexei nr.1;
 - 2) Lista participanților la Atelierul de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și COVID-19, conform anexei nr.2.
3. Directorul Agenției Naționale pentru Sănătate Publică va asigura buna desfășurare a Atelierului de lucru.
4. Cheltuielile pentru organizarea și desfășurarea Atelierului de lucru (drumul tur – retur, birotica și alimentarea participanților) vor fi suportate de către Centrul pentru Politici și Analize în Sănătate din cadrul proiectului „Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în Republica Moldova”, CDC.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie Direcției politici în domeniul sănătății publice și urgențe în sănătate publică.

Secretar de Stat

Ion PRISĂCARU



DISPOZIȚIE
mun. Chișinău

"1" februarie 2019

Nr. 27 cl

Cu privire la desfășurarea atelierelor
de lucru în supravegherea epidemiologică,
profilaxia și promovarea vaccinării
împotriva gripei sezoniere

În scopul fortificării activităților de supraveghere epidemiologică, profilaxie și promovare a vaccinării împotriva gripei sezoniere, realizării Acordului de colaborare cu THE TASK FORCE FOR GLOBAL HEALTH și în temeiul Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției Sociale aprobat prin Hotărârea Guverului nr. 694/2017,

DISPUN:

1. Se aprobă:
 - 1) Agenda atelierelor de lucru în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei sezoniere, conform anexei nr.1;
 - 2) Lista specialiștilor delegați pentru participare la atelierelor de lucru în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei sezoniere, conform anexei nr. 2.
2. Directorul interimar al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (dl Nicolae Furtună) va asigura organizarea și buna desfășurare a atelierelor de în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei în mun. Chișinău și Bălți, raioanele: Edineț, Soroca, Orhei, Ungheni, Hîncești, Căușeni, Cahul și Comrat, conform anexei nr. 3.
3. Conducătorii Instituțiilor Medico Sanitare Publice, Centrelor de Sănătate și Centrelor de Sănătate Publică vor delega medicii de familie și medicii epidemiologi pentru participare la atelierelor de lucru în supravegherea epidemiologică, profilaxia și promovarea vaccinării împotriva gripei sezoniere, conform anexei nr.2.
4. Cheltuielile ce țin de organizarea și realizarea atelierelor de lucru vor fi suportate din proiectul „Resurse și asistență tehnică pentru activități suplimentare de promovare a vaccinării împotriva gripei”, TASK FORCE FOR GLOBAL HEALTH (TFGH), SUA.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie Direcției politice în domeniul sănătății publice (dna Daniela Demişcan) și Direcției politice în domeniul asistenței medicale primare, urgențe și comunitare (dna Tatiana Zatic).

SECRETAR DE STAT

Aliona SERBULENCO

cl
24.02



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

DISPOZIȚIE

mun. Chișinău

28 noiembrie 2023Nr. 616-d

Cu privire la organizarea Studiului

”Evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE)”

În conformitate cu Hotărârea Guvernului nr. 211/2023 cu privire la aprobarea Programului național de imunizări pentru anii 2023-2027, realizării Acordului de colaborare cu The Task Force for Global Health și în temeiul Regulamentului privind organizarea și funcționarea Ministerului Sănătății, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 148/2021,

DISPUN:

1. A organiza în perioada 04-13 decembrie 2023 studiul „Evaluarea post-introducere a vaccinului antigripal (iPIE)” în Republica Moldova, în scopul identificării punctelor forte și slabe ale procesului de vaccinare și a factorilor/barierelor care influențează cererea pentru vaccinarea antigripală în rândul grupurilor profesionale și cu risc sporit de îmbolnăvire la gripă. Studiul este ajustat în conformitate cu instrumentul elaborat de Organizația Mondială a Sănătății (OMS)*, organizat de Agenția Națională pentru Sănătate Publică (ANSP) de comun cu experți internaționali și reprezentanți ai „The Task Force for Global Health (TFGH)”.
2. A aproba:
 - a) agenda evenimentului conform anexei nr. 1;
 - b) lista Centrelor de sănătate publică și a Instituțiilor medico-sanitare publice incluse în studiu conform anexei nr. 2;
 - c) componența grupului de lucru conform anexei nr. 3.
3. Conducătorii Instituțiilor medico-sanitare publice desemnate vor asigura:
 - a) accesul grupului de lucru în instituția medicală pentru colectarea datelor conform anexei nr. 4;
 - b) delegarea lucrătorilor medicali responsabili de procesul de vaccinare pentru participare în studiu.
4. Grupul de lucru instituit va prezenta concluziile preliminare pe data 13 decembrie 2023 iar raportul final va trimite în adresa Ministerului Sănătății în timp de o lună după finalizarea colectării datelor.
5. Controlul executării prezentei dispoziții se atribuie direcției politice în domeniul sănătății publice și urgențe în sănătatea publică.

Secretar de stat

Angela PARASCHIV

**Asigurarea Republicii Moldova cu vaccin împotriva gripei sezoniere în sezoanele
2014/2015-2022/2023**

Sezonul gripal	Numărul de doze	Produs de fabricație	Sursa de finanțare *
2014-2015	150.000	Sanofi Pasteur/Vaxigrip	100% RM
2015-2016	150.000	Hualan Bio	100% Donat (PIVI) **
2016-2017	200.000	Hualan Bio	100% Donat (PIVI)
2017-2018	200.000	Hualan Bio	100% Donat (PIVI)
2018-2019	160.000	Sanofi Pasteur/Vaxigrip Hualan Bio	30000 (19%) RM 130000 (81%) Donat (PIVI)
2019-2020	100.000	Sanofi Pasteur/Vaxigrip	100% RM
2020-2021	200.000	Green Cross Fort SRL Green Cross	15000 (7.5%) RM 100000 (50%) RM 85000 (42.5%) Donat (PIVI)
2021-2022	99.850	Green Cross Green Cross	49850 (49.9%) RM 50000 (50.1%) Donat (PIVI)
2022-2023	218.000	Green Cross Green Cross	188000 (86.2%) RM 30000 (13.8%) Donat (PIVI)

Notă: Toate formulele de vaccin sunt pentru emisfera nordică. Toate dozele achiziționate de către RM și dozele donate de PIVI sunt seringi pre-umplute cu o singură doză sau flacoane cu 10 doze.

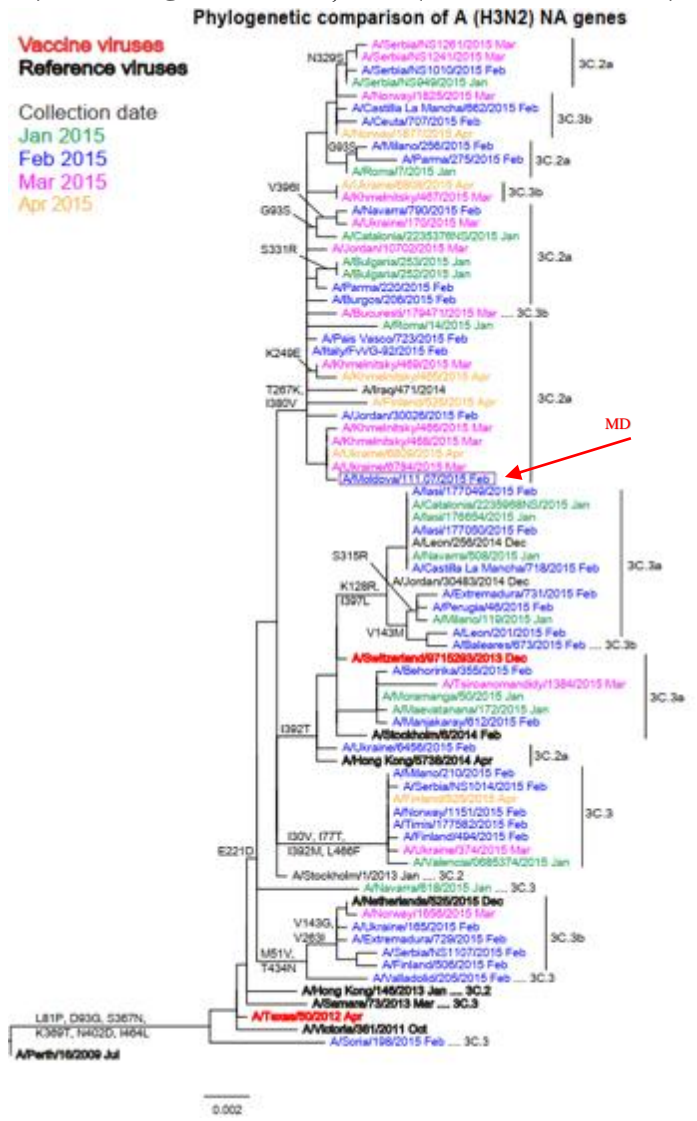
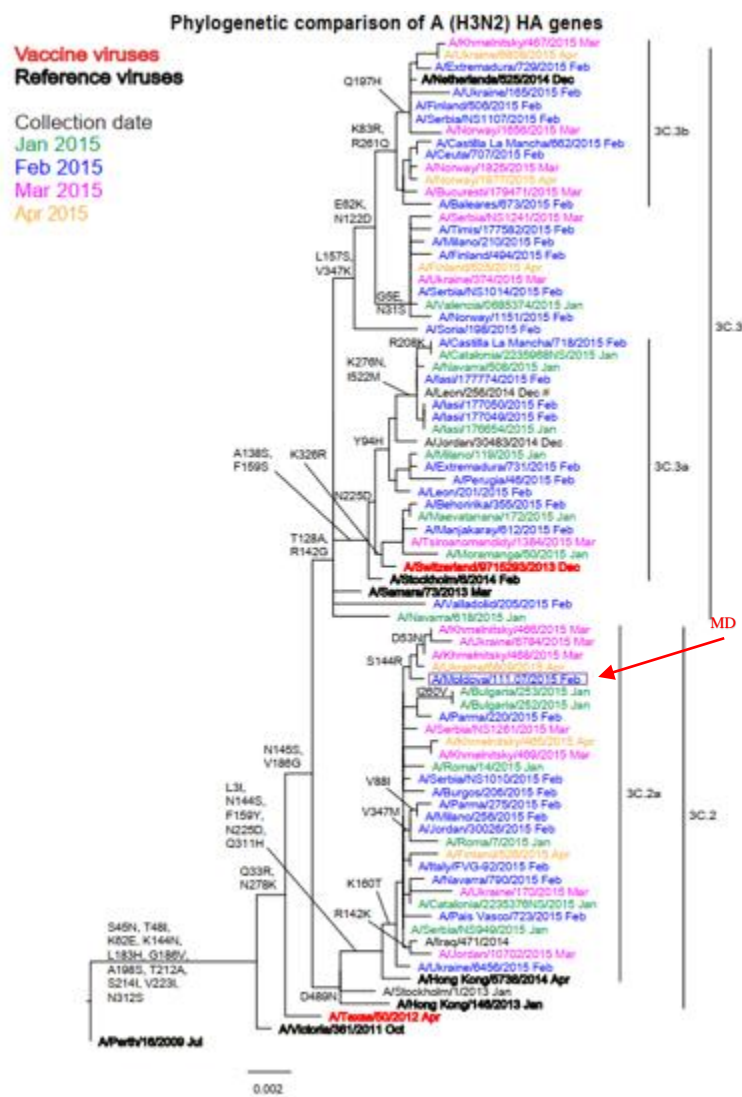
** Prețul unitar pe doză variază în fiecare an.*

*** Primul an de donație de la Task Force for Global Health/PIVI.*

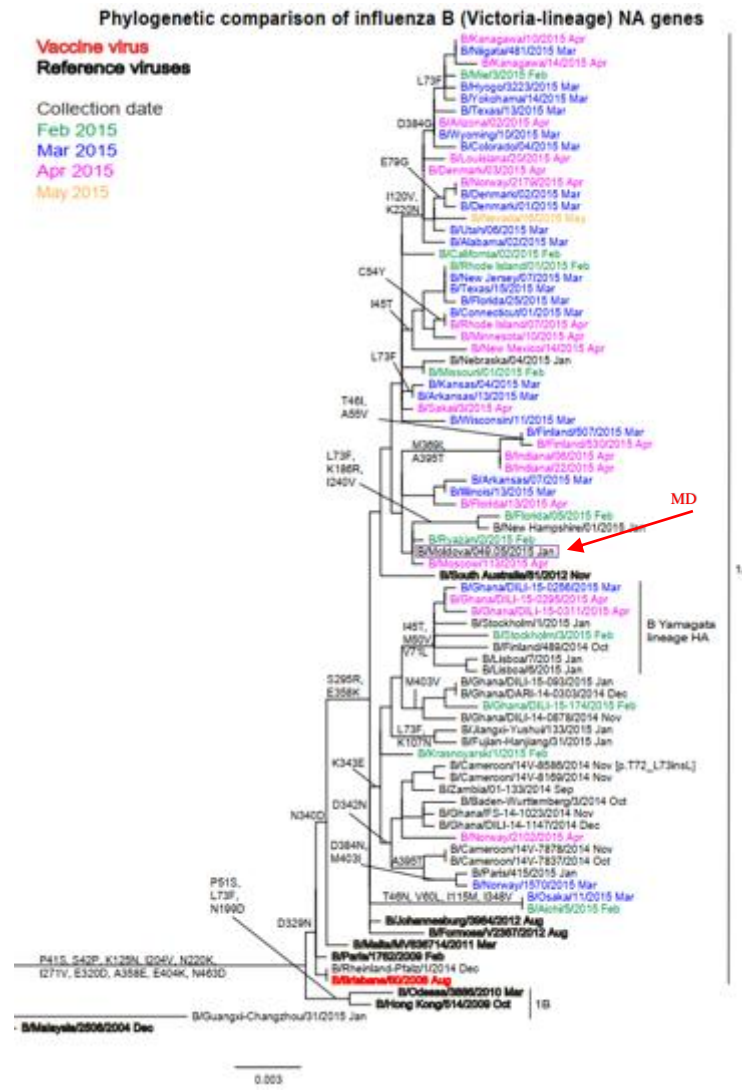
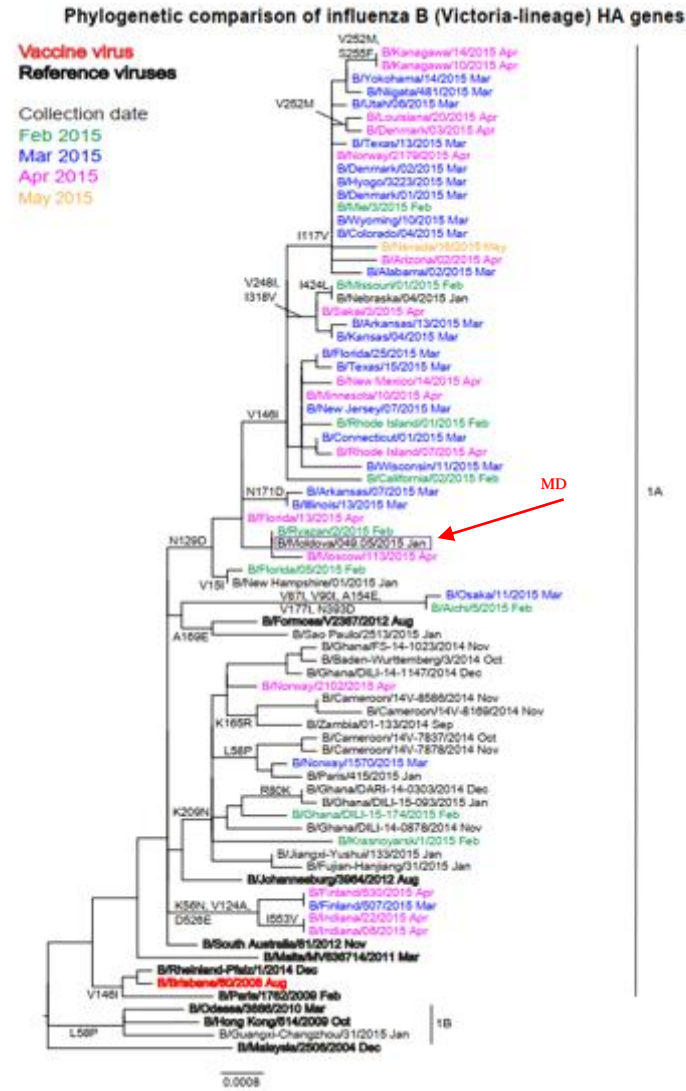
**Contingentele profesionale și cele cu risc sporit de îmbolnăvire și de dezvoltare
a complicațiilor postgripale**

A. Copii și adulții expuși unui risc înalt de complicații asociate gripei:
I. Copii cu maladii cronice:
1. Astm bronhic
2. Insuficiență renală, hepatică, respiratorie, cardio-vasculară
3. Diabet zaharat
4. Patologii imunodeficitare, inclusiv HIV/SIDA
5. Tratați îndelungat cu preparate ce conțin acid salicilic
6. Tratați periodic cu medicamente imunodepresante, citostatice, iradiere, doze înalte de corticosteroide
7. Recipienți ai organelor transplantate
8. Persoane bolnave de tuberculoză și contacte din focarele de tuberculoză
9. Copii instituționalizați în orfelinate, case și școli internat, sanatorii
10. Copii cu vârste cuprinse între 6 și 36 de luni
II. Adulți cu maladii cronice:
1. Astm bronșic
2. Insuficiență renală, hepatică, respiratorie, cardio-vasculară
3. Diabet zaharat
4. Patologii imunodeficitare, inclusiv HIV/SIDA
5. Tratați periodic cu medicamente imunodepresante, citostatice, iradiere, doze înalte de corticosteroide
6. Recipienți ai organelor transplantate
7. Bolnavi de tuberculoză
8. Bătrânii și invalizii instituționalizați în aziluri
III. Gravide
IV. Contingente cu risc sporit de îmbolnăvire și de importanță publică majoră pentru răspuns la epidemia de gripă
1. Lucrători ai instituțiilor medico-sanitare publice, inclusiv CNAM
2. Lucrători ai instituțiilor medico-sanitare ale altor ministere, departamente
3. Lucrători ai instituțiilor de sănătate publică
4. Studenții, rezidenții și cadrul didactic al USMF „Nicolae Testemițanu” planificați a fi antrenați în acordarea asistenței medicale bolnavilor în caz de epidemie de gripă
5. Studenții și cadrul didactic al colegiilor de medicină planificați a fi antrenați în acordarea asistenței medicale bolnavilor în caz de epidemie de gripă
6. Efectivul poliției de frontieră care activează în punctele de trecere a frontierei
7. Personalul serviciului vamal din punctele de trecere a frontierei
8. Efectivul MAI planificat a fi antrenat în efectuarea măsurilor antiepidemice în focarele de gripă
9. Efectivul Armatei Naționale planificat a fi antrenat în efectuarea măsurilor antiepidemice în focarele de gripă
10. Efectivul Trupelor de Carabinieri planificat a fi antrenat în efectuarea măsurilor antiepidemice în focarele de gripă
11. Personalul instituțiilor de asistență socială
12. Personalul orfelinatelor, caselor și școlilor internat, sanatoriilor pentru copii
13. Personalul azilurilor pentru bătrânii și invalizi
14. Echipajele aeronavelor și lucrătorii din aeroport implicați în deservirea pasagerilor
15. Personalul Serviciului Situațiilor Excepționale, organelor de conducere din administrația publică centrală, locală, antrenat în efectuarea măsurilor antiepidemice

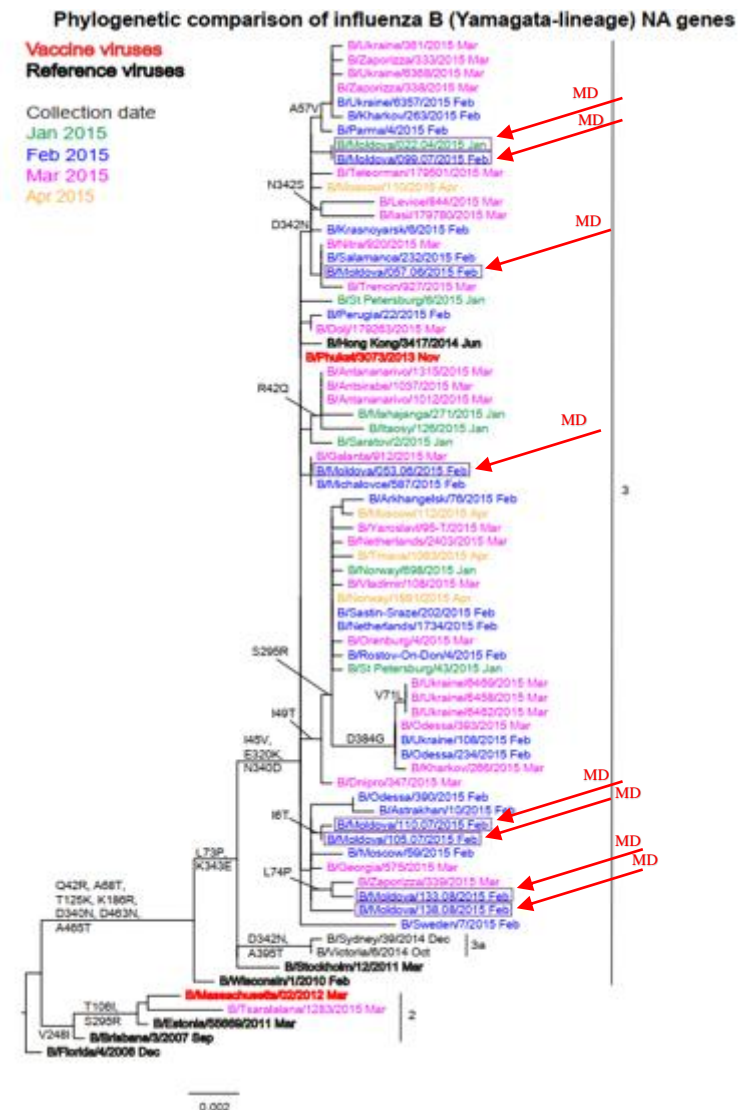
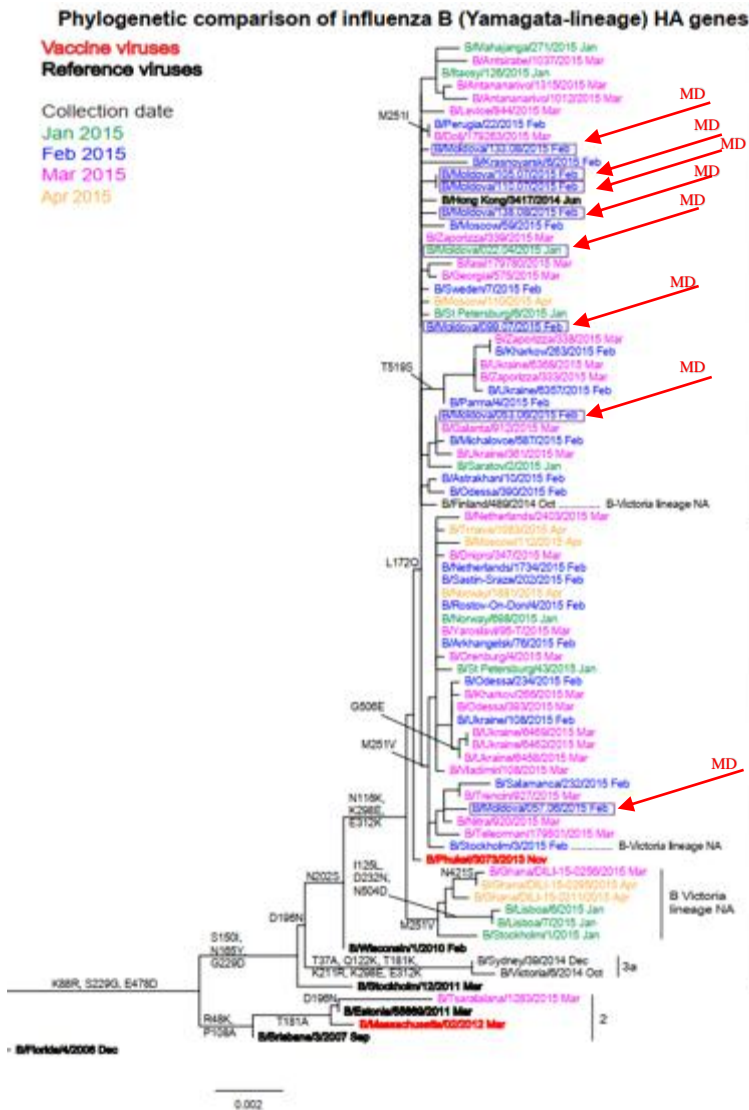
Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H3N2) în baza genelor HA și NA (sezonul 2014/2015)



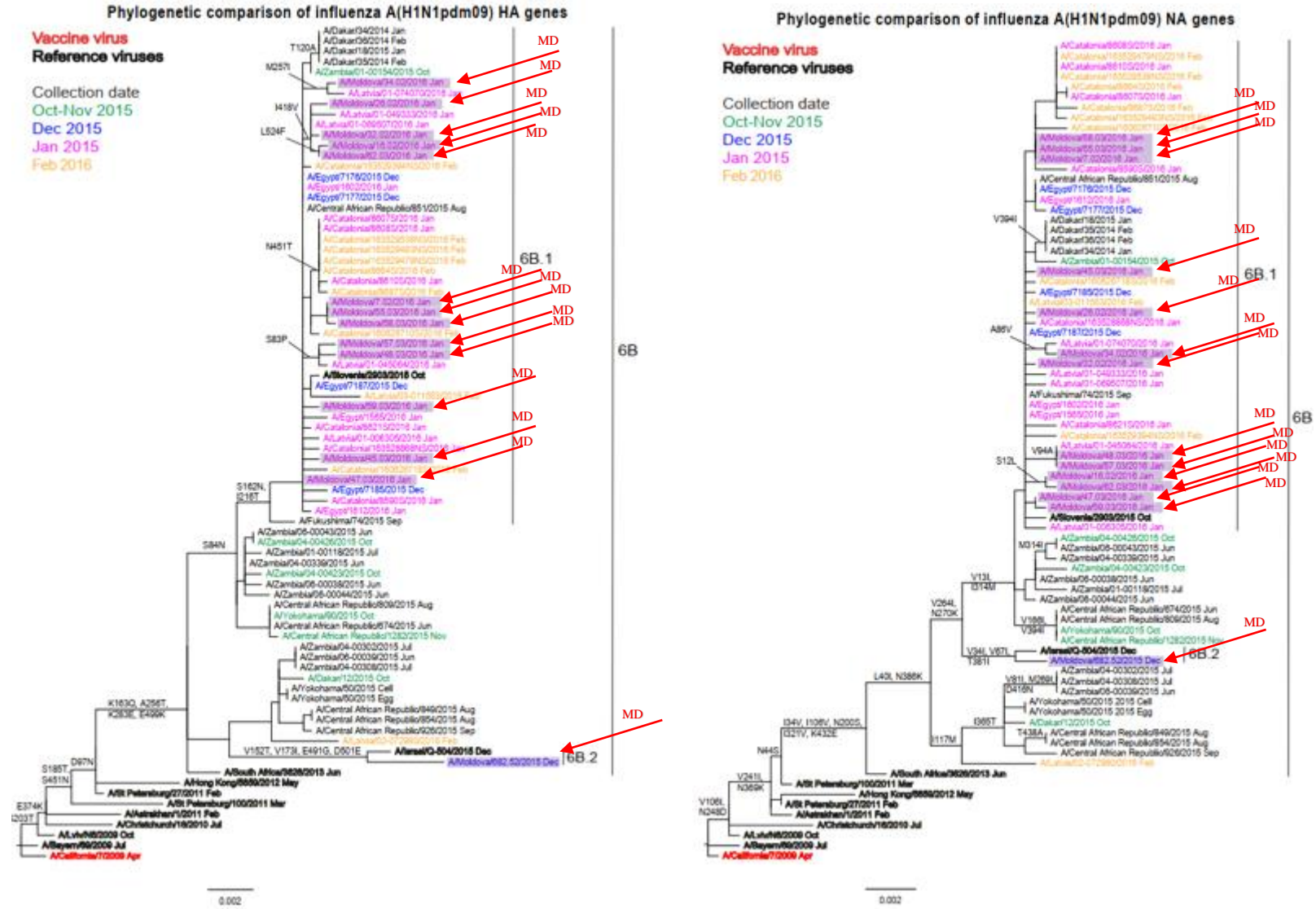
Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal B/Victoria în baza genelor HA și NA(sezonul 2014/2015)



Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal B/Yamagata în baza genelor HA și NA (sezonul 2014/2015)



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

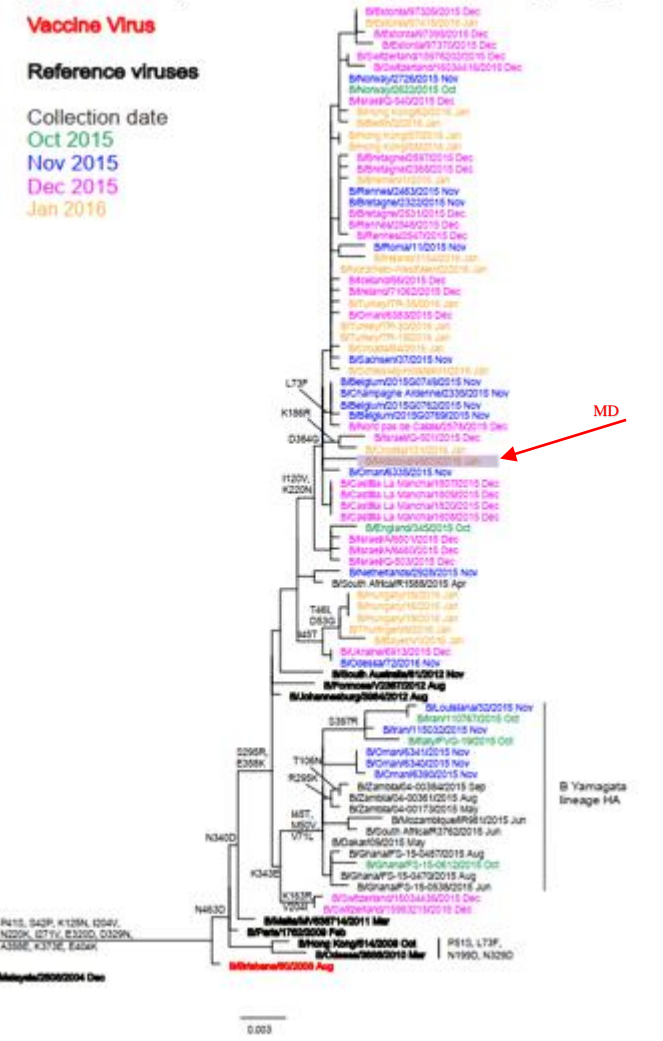


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal B/Victoria în baza genelor HA și NA (sezonul 2015/2016)

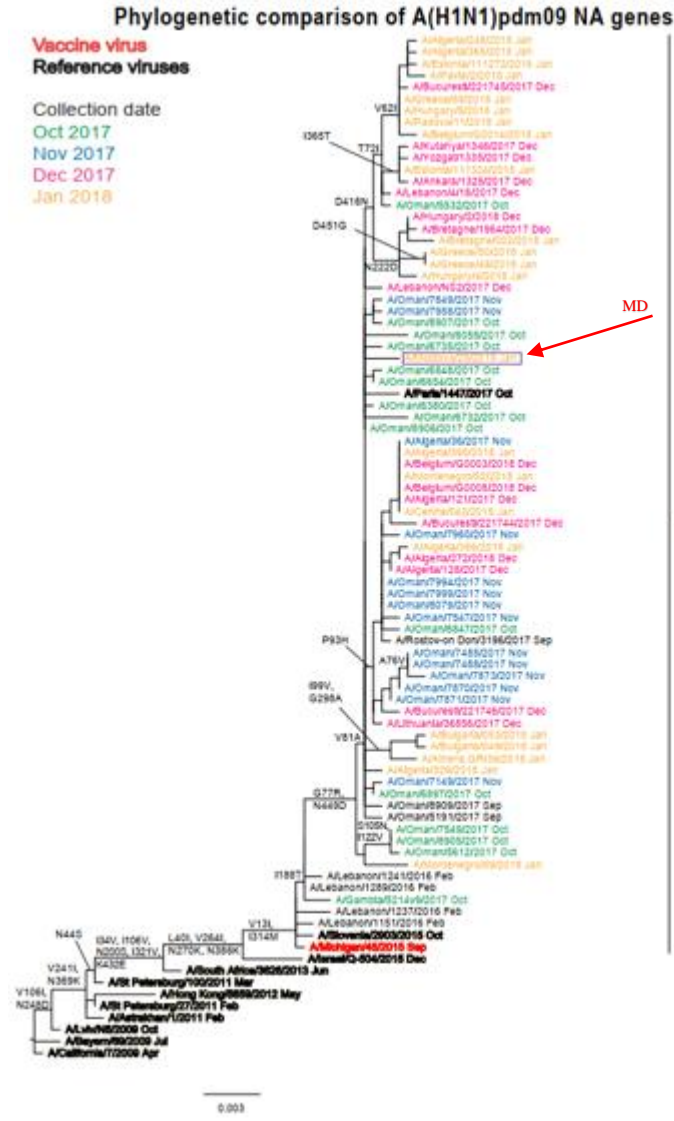
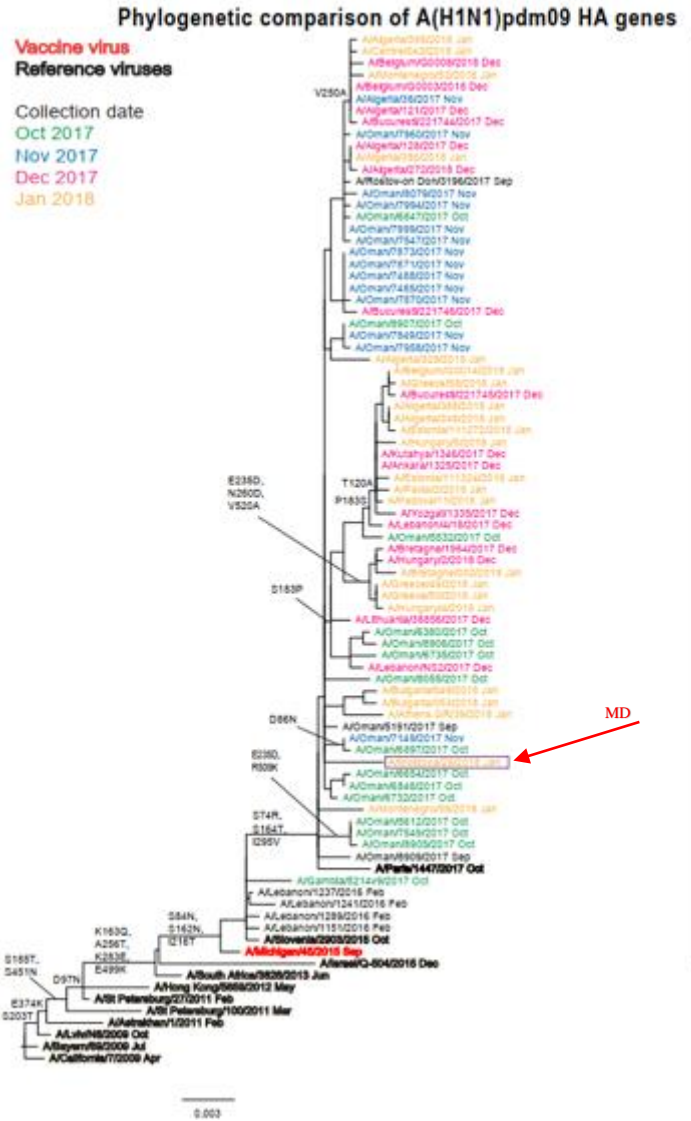
Phylogenetic comparison of influenza B (Victoria-lineage) HA genes



Phylogenetic comparison of influenza B (Victoria-lineage) NA genes

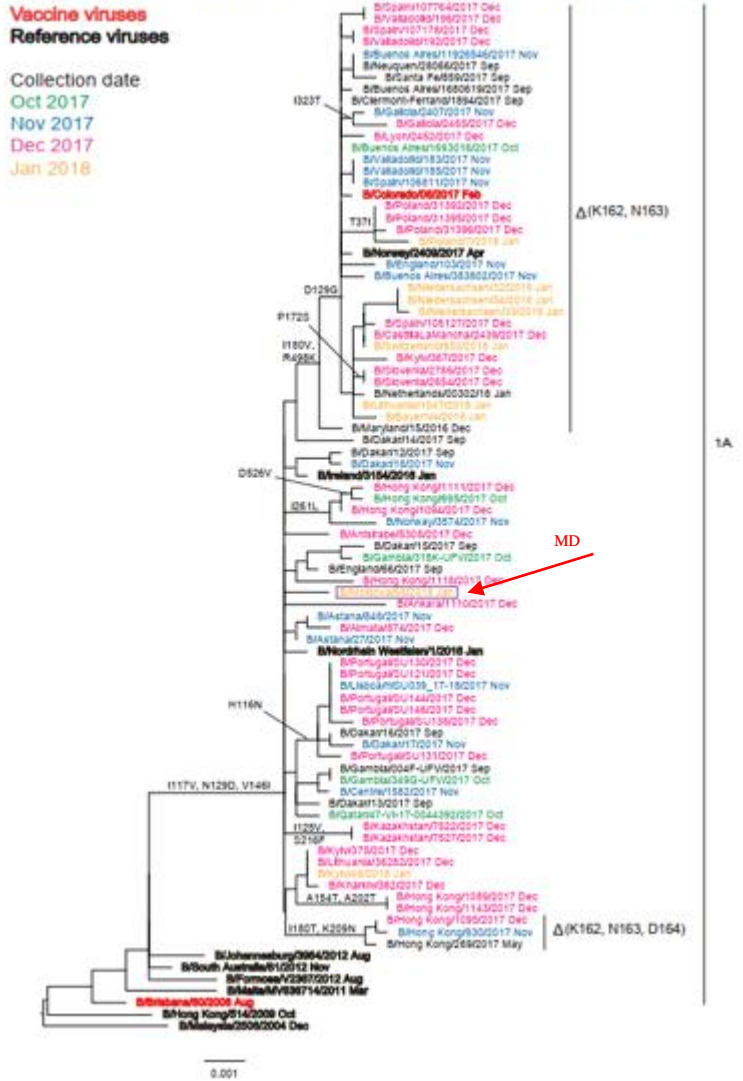


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 în baza genelor HA și NA (sezonul 2017/2018)

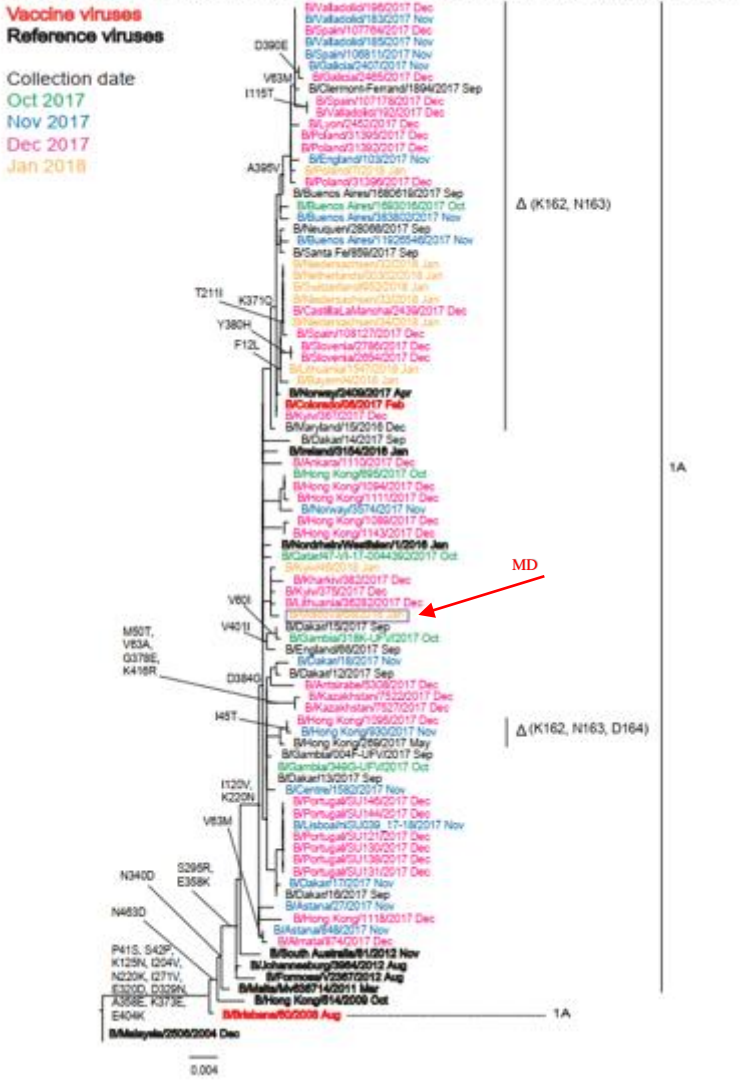


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal B/Victoria în baza genelor HA și NA (sezonul 2017/2018)

Phylogenetic comparison of influenza B (Victoria-lineage) HA genes



Phylogenetic comparison of influenza B (Victoria-lineage) NA genes

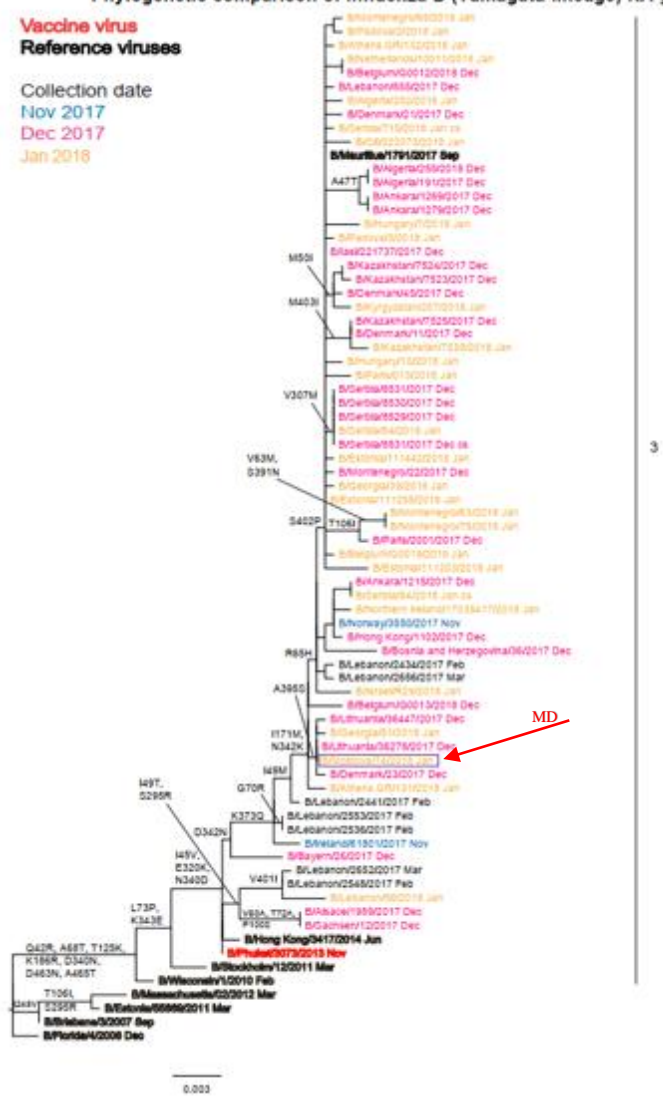


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal B/Yamagata în baza genelor HA și NA (sezonul 2017/2018)

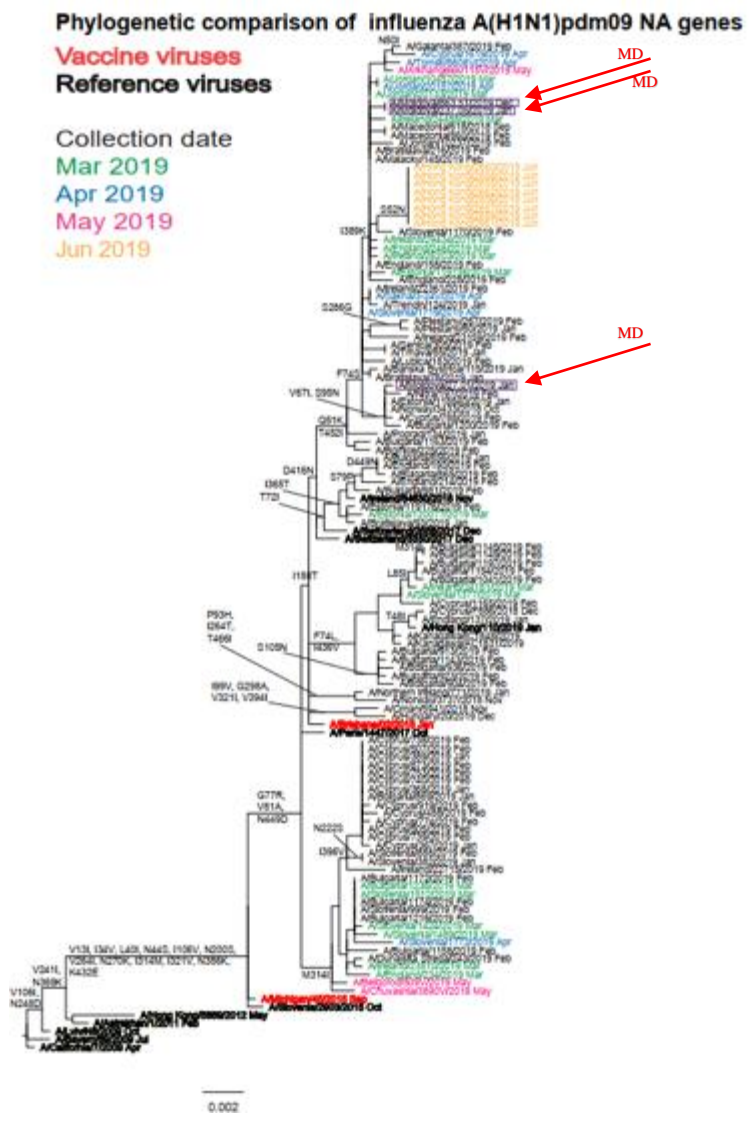
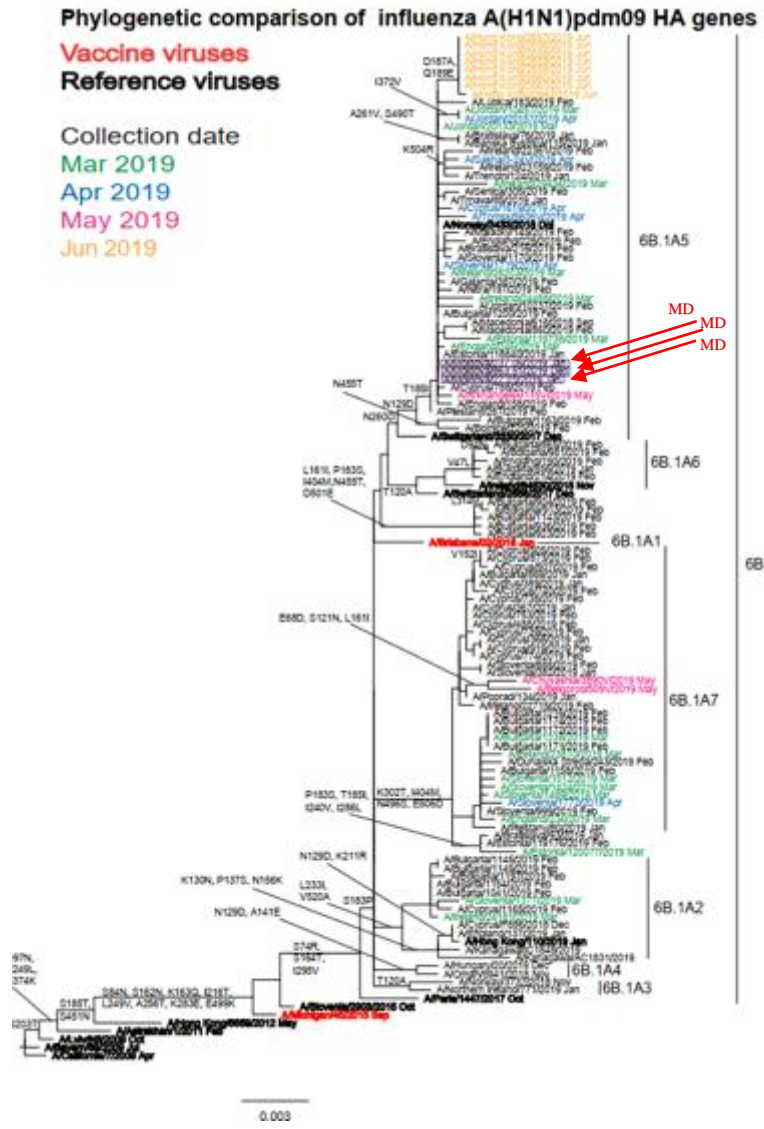
Phylogenetic comparison of influenza B (Yamagata-lineage) HA genes



Phylogenetic comparison of influenza B (Yamagata-lineage) NA genes



Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 în baza genelor HA și NA (sezonul 2018/2019)

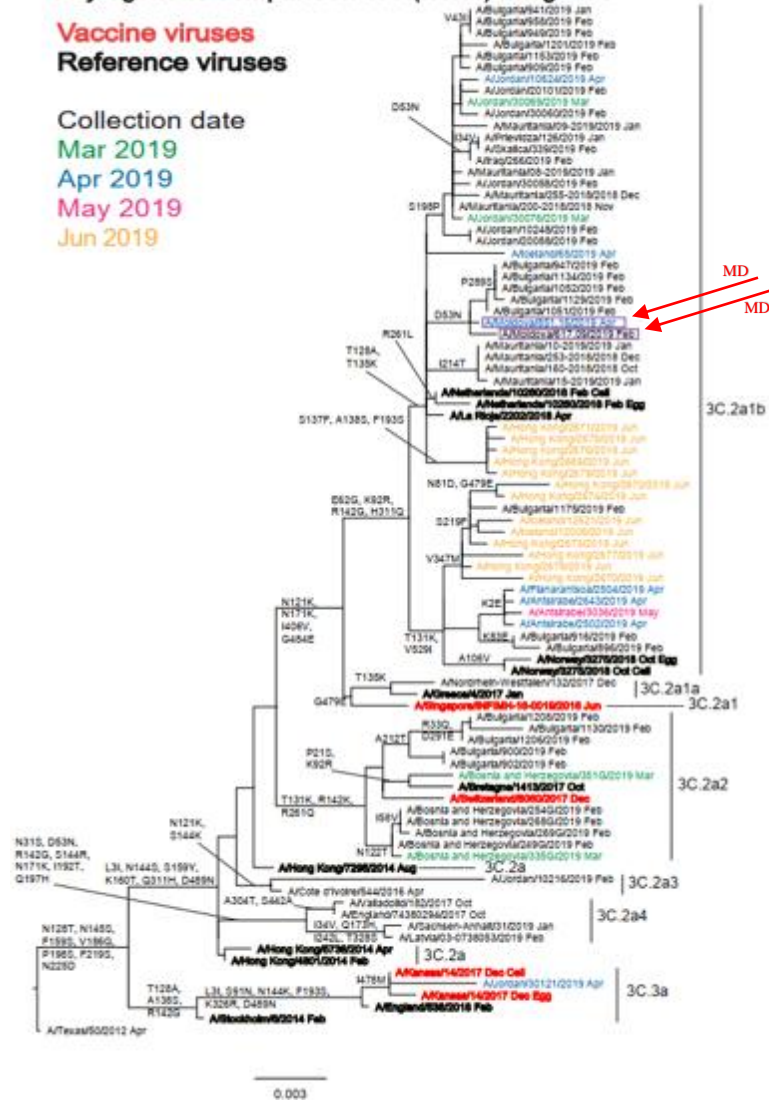


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H3N2) în baza genelor HA și NA (sezonul 2018/2019)

Phylogenetic comparison of A(H3N2) HA genes

Vaccine viruses
Reference viruses

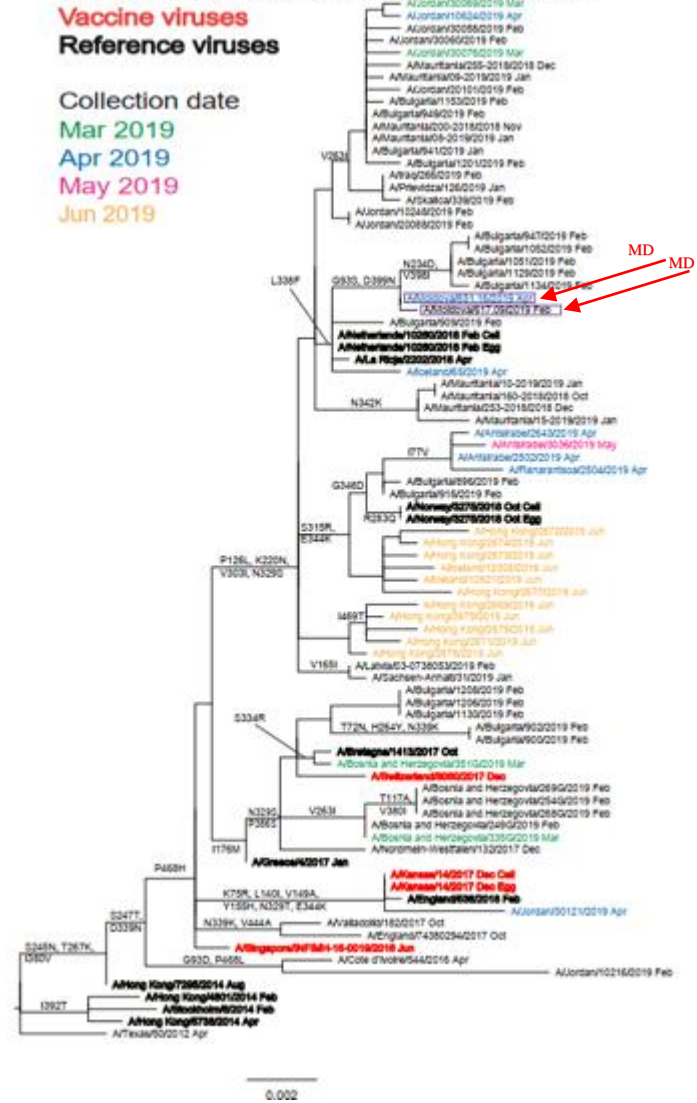
Collection date
Mar 2019
Apr 2019
May 2019
Jun 2019



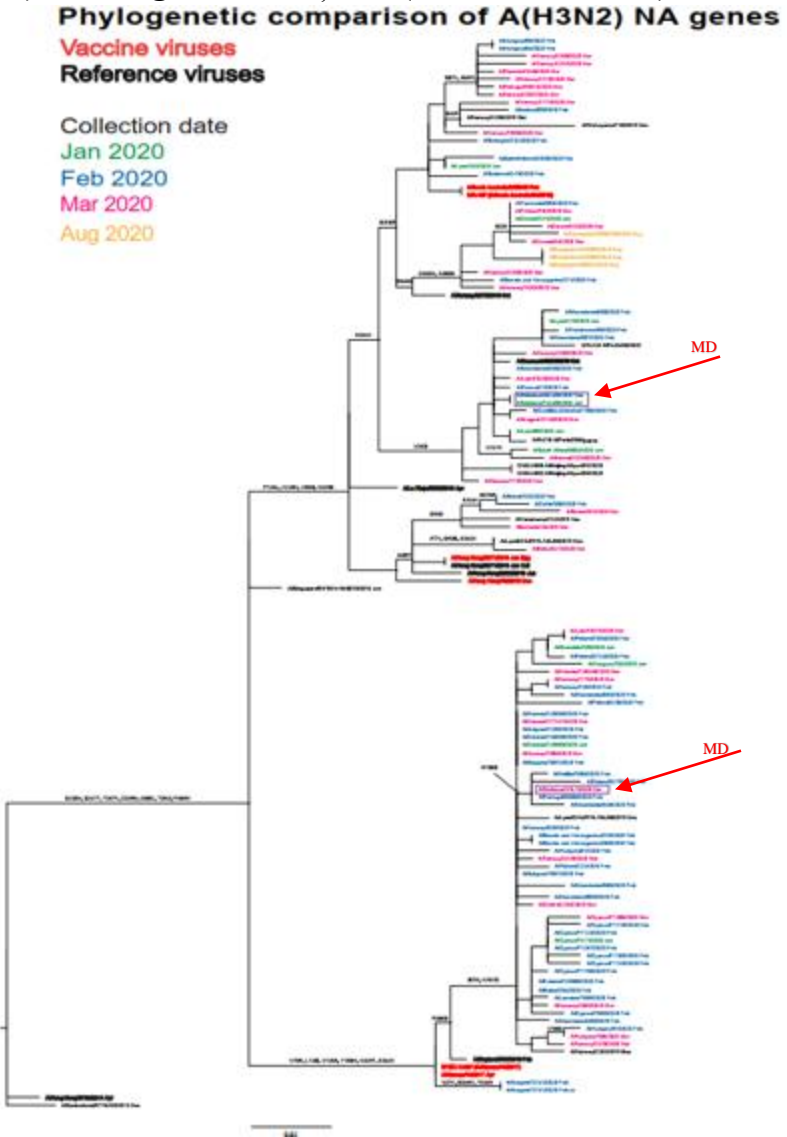
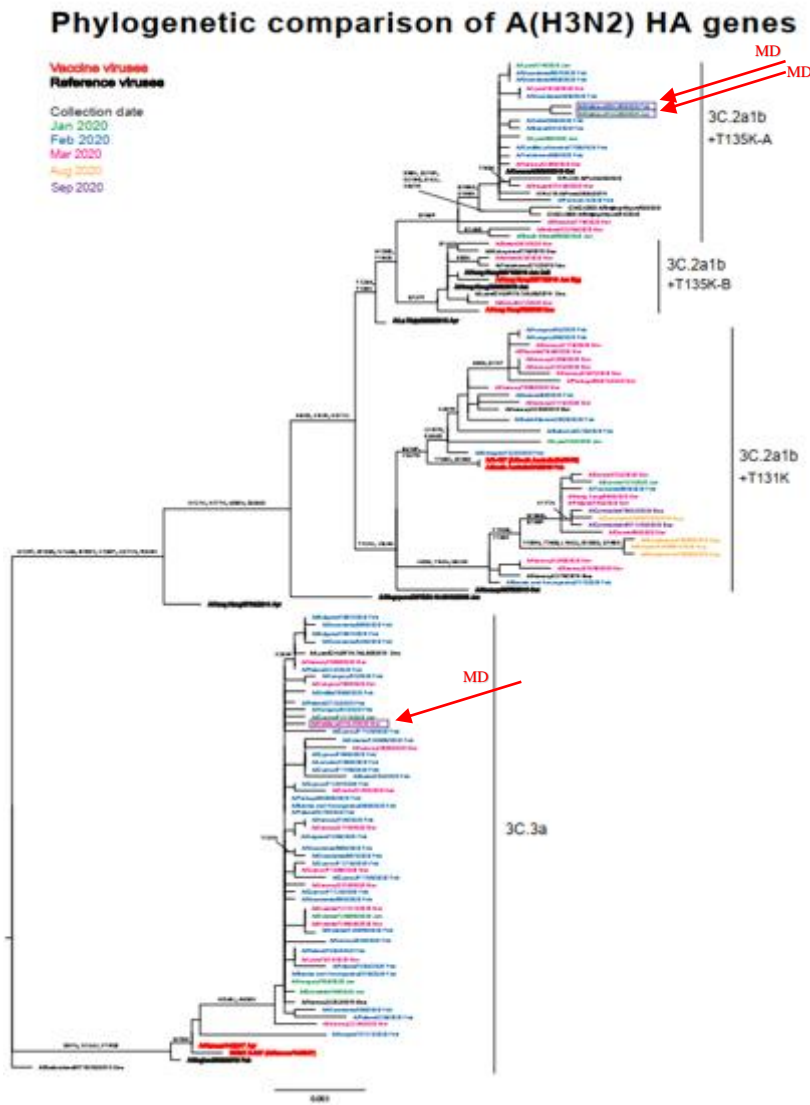
Phylogenetic comparison of A(H3N2) NA genes

Vaccine viruses
Reference viruses

Collection date
Mar 2019
Apr 2019
May 2019
Jun 2019



Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H3N2) în baza genelor HA și NA (sezonul 2019/2020)

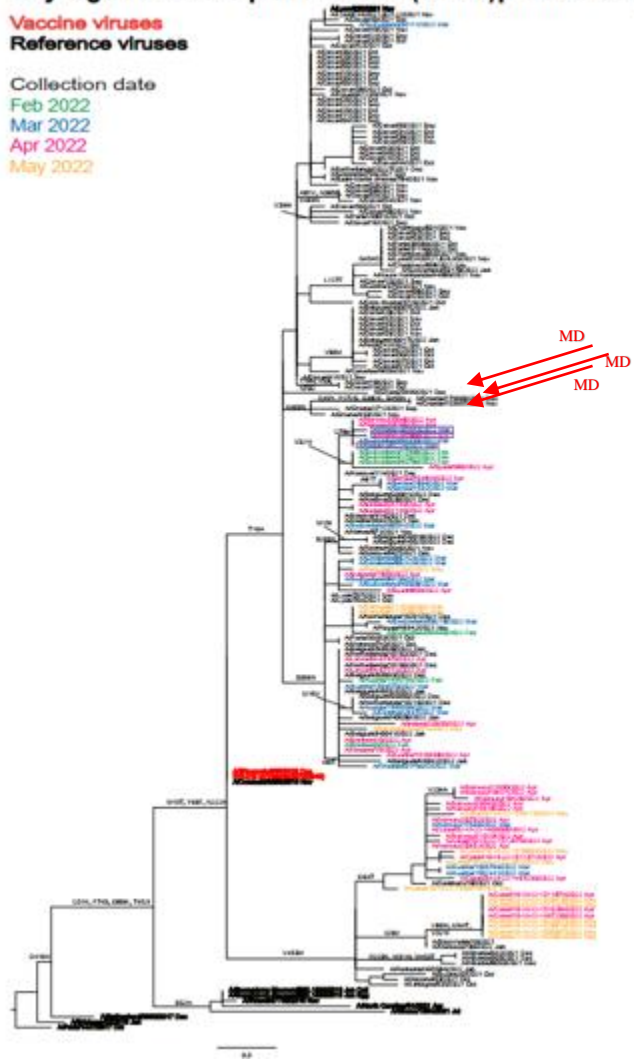


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1)pdm09 în baza genelor HA și NA (sezonul 2021/2022)

Phylogenetic comparison of A(H1N1)pdm09 HA genes

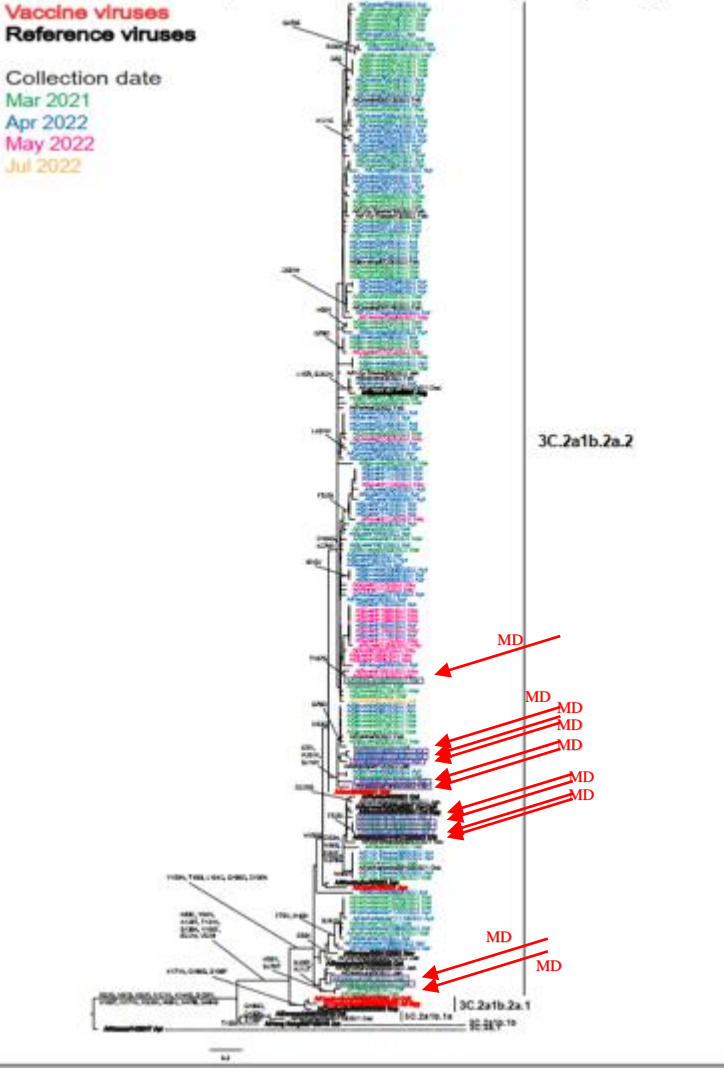


Phylogenetic comparison of A(H1N1)pdm09 NA genes

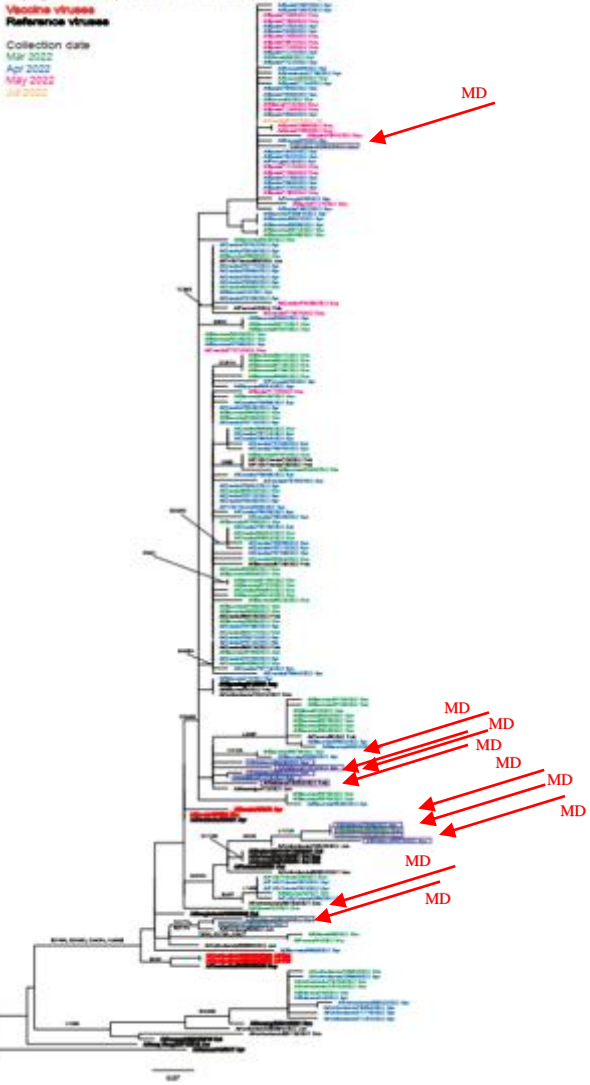


Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H3N2) în baza genelor HA și NA (sezonul 2021/2022)

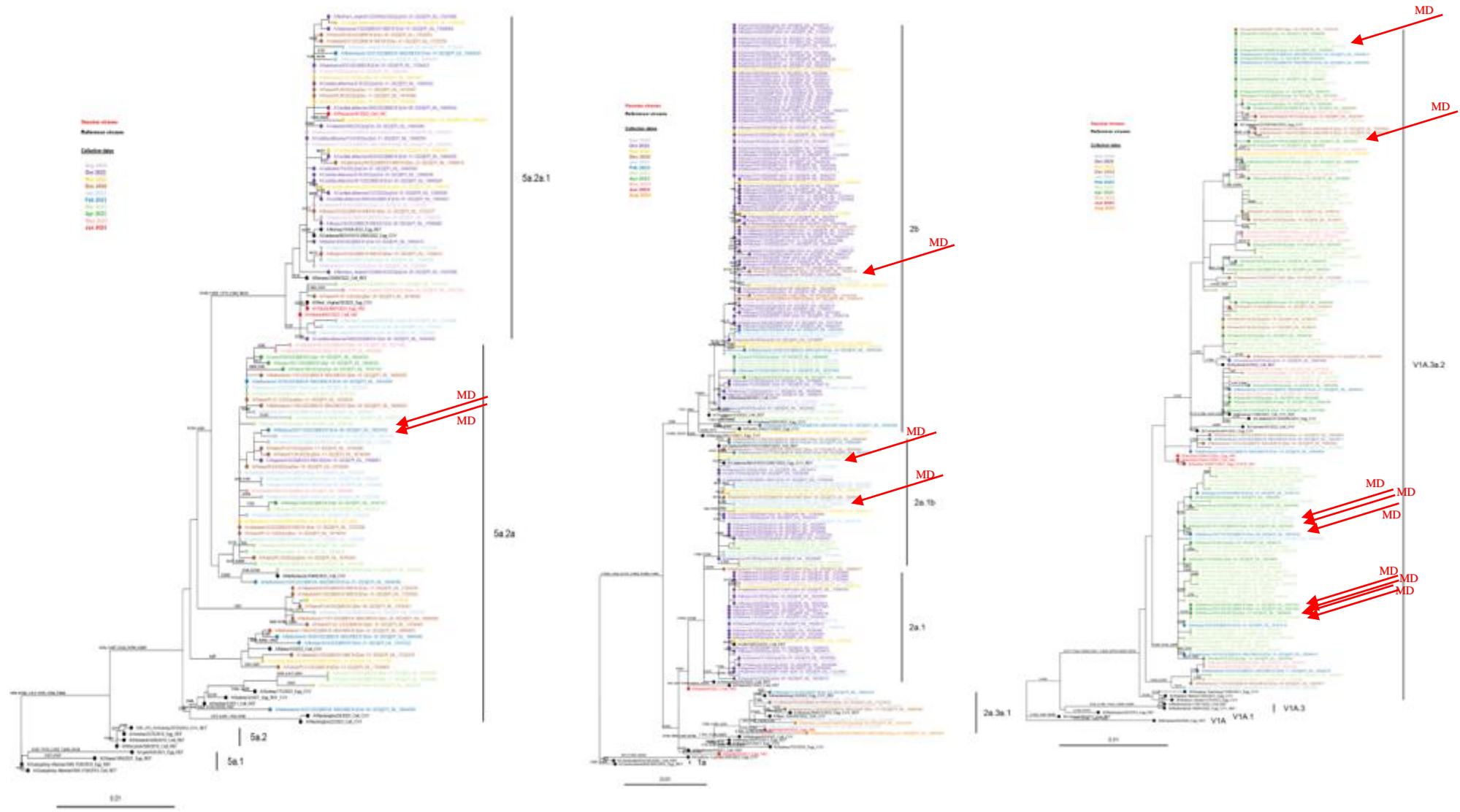
Phylogenetic comparison of influenza A(H3N2) HA genes



Phylogenetic comparison of influenza A(H3N2) NA genes



Compararea filogenetică a tulpinilor de virus gripal A(H1N1), A(H3N2) și tip B-Victoria în baza genei HA (sezonul 2022/2023)




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

 Nr. *09/1363* din 29.03.2024

Act de implementare

Prin prezenta se confirmă că rezultatele obținute în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale *"Evaluarea epidemiologică a infecțiilor respiratorii virale acute cu perfecționarea măsurilor de supraveghere și răspuns"* elaborată de către Dna **Alina Druc**, absolventa Școlii doctorale în domeniul Științe medicale, șef secție Agenția Națională pentru Sănătate Publică, sunt implementate în Ordinile Ministerului Sănătății nr.1103 din 02.10.2019 cu privire la supravegherea epidemiologică la gripă, IACRS și SARI în Republica Moldova și prezentarea informației săptămânale/lunare; nr.999 din 28.10.2021 cu privire la supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, IACRS și SARI în Republica Moldova cu prezentarea informației săptămânale/lunare; nr.792 din 26.09.2023 cu privire la supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, infecțiilor acute a căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe în Republica Moldova; și în Dispozițiile Ministerului Sănătății nr.740-d din 01.10.2021 cu privire la desfășurarea atelierului de lucru în supravegherea, controlul și diagnosticul de laborator a gripei, IACRS, SARI; nr.667-d din 30.08.2022 cu privire la desfășurarea atelierului de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI; nr. 753-d din 20.10.2022 privind vaccinarea contra gripei sezoniere către sezonul gripal 2022-2023; nr.444-d din 07.09.2023 cu privire la desfășurarea atelierului de lucru în supravegherea și controlul gripei, IACRS, SARI și nr.486 din 22.09.2023 cu privire la vaccinarea contra gripei sezoniere pentru sezonul gripal 2023-2024 cu vaccinul antigripal INFLUVAC tetravalent.

Rezultatele obținute evidențiază o îmbunătățire continuă a sistemului de supraveghere epidemiologică a gripei, IACRS și SARI, precum și o contribuție esențială la dezvoltarea abilităților profesionale în cadrul atelierelor anuale destinate specialiștilor din domeniul supravegherii și controlului infecțiilor respiratorii.

Secretar de Stat



Angela PARASCHIV

 str. Vasile Alecsandri 2, MD-2009, mun. Chișinău
 Tel: +373 22 268 818; e-mail: secretariat@ms.gov.md
www.ms.gov.md



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
 AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ



MD 2028, mun. Chișinău, str. Gh. Asachi 67A, Tel. +373 22 574 501, <https://ansp.md> e-mail: office@ansp.gov.md IDNO:1018601000021

Nr. *01-144* din 29.03.2024

Act de implementare

Prin prezenta se confirmă că rezultatele obținute în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale *"Evaluarea epidemiologică a infecțiilor respiratorii virale acute cu perfecționarea măsurilor de supraveghere și răspuns"* elaborată de către Dna **Alina Druc**, absolventa Școlii doctorale în domeniul Științe medicale, șef secție Agenția Națională pentru Sănătate Publică, sunt implementate în Ordinile Agenției Naționale pentru Sănătate Publică nr.447 din 02.10.2019 cu privire la supravegherea epidemiologică la gripă, IACRS și SARI în sezonul gripal 2019/2020; nr.116 din 21.09.2020 cu privire la supravegherea epidemiologică la gripă, IACRS și SARI în sezonul gripal 2020/2021; nr.131 din 19.08.2021 cu privire la supravegherea epidemiologică la gripă, IACRS, SARI în sezonul gripal 2021/2022; nr.169 din 09.09.2022 cu privire la supravegherea epidemiologică la gripă, IACRS și SARI în sezonul gripal 2022/2023; și nr.161 din 29.09.2023 cu privire la supravegherea epidemiologică la gripă, IACRS și SARI în sezonul gripal 2023/2024.

Rezultatele obținute cuprind o îmbunătățire continuă a sistemului de supraveghere epidemiologică a gripei, IACRS și SARI, începând de la colectarea datelor epidemiologice și virusologice legate de aceste infecții și continuând cu elaborarea rapoartelor săptămânale și lunare, în concordanță cu măsurile de control și răspuns adaptate la evoluția situației epidemiologice.

Director



Nicolae JELAMSCHI



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
 INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
 SPITALUL CLINIC DE BOLI INFECȚIOASE "TOMA CIORBĂ"

Republica Moldova, Chișinău, Ștefan cel Mare și Sfânt, 163, MD-2004
 www.tomaciorba.md, tomaciorba@ms.md
 +373 (22) 24-22-47, +373 (22) 24-21-77

Nr. 01-4/73 din "29" 03 2024

Act de implementare

Prin prezenta se confirmă că rezultatele științifice obținute în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale "*Evaluarea epidemiologică a infecțiilor respiratorii virale acute cu perfecționarea măsurilor de supraveghere și răspuns*" elaborată de către Dna **Alina Druc**, absolventa Școlii doctorale în domeniul Științe medicale, șef secție Agenția Națională pentru Sănătate Publică, oferă un suport de valoare pentru prevenirea, supravegherea, controlul și gestionarea gripei și infecțiilor respiratorii virale acute la adult în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase "Toma Ciorbă" – punct sentinelă în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, infecțiilor acute a căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe.

Monografiile "Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns", alături de ordinele emise de Ministerul Sănătății privind supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, constituie un cadru metodologic esențial pentru punerea în aplicare a măsurilor de prevenire a gripei, atât specifice cât și generale. Acestea facilitează procesul de colectare, analiză și interpretare a datelor epidemiologice, precum și recoltarea, păstrarea, stocarea și transportul probelor biologice necesare pentru investigarea la prezența virusurilor gripale.

Rezultatele obținute includ evaluarea impactului morbidității privind gripa și infecțiile respiratorii virale acute, precum și evaluarea sistemului de supraveghere sentinelă și a planului de vaccinare împotriva gripei. Ele reprezintă o resursă inovatoare de informații pentru profesioniștii implicați în activități didactice, științifice și practice în domeniul prevenirii și controlului infecțiilor respiratorii.

Director



Sergiu Vasilița

Sergiu VASILIȚA



Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
Consiliul municipal Chișinău
Direcția Generală Asistență Medicală și Socială
INSTITUȚIA MEDICO-SANITARĂ PUBLICĂ
SPITALUL CLINIC MUNICIPAL DE BOLI CONTAGIOASE DE COPII

MD-2028, mun. Chișinău, str. M. Lomonosov 49,
 tel: 73-70-11; 73-70-20; fax 72 31 64; e-mail: smbcc@ms.md
<http://smbcc.md/>

nr. 105 din 01.04.2024

Act de implementare

Prin prezenta se confirmă că rezultatele științifice obținute în cadrul realizării tezei de doctor în științe medicale "*Evaluarea epidemiologică a infecțiilor respiratorii virale acute cu perfecționarea măsurilor de supraveghere și răspuns*" elaborată de către Dna **Alina Druc**, absolventa Școlii doctorale în domeniul Științe medicale, șef secție Agenția Națională pentru Sănătate Publică, reprezintă un suport cu aplicabilitate valoroasă pentru prevenirea, supravegherea, controlul și răspunsul la gripă și infecțiile respiratorii virale acute la copii în cadrul Spitalului Clinic Municipal de Boli Contagioase la Copii, fiind ca punct sentinelă în cadrul sistemului de supraveghere epidemiologică de tip sentinelă a gripei, infecțiilor acute a căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe.

Monografiile "Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns", împreună cu ordinele emise de Ministerul Sănătății referitoare la supravegherea epidemiologică și virusologică a gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, reprezintă un cadru metodologic esențial pentru implementarea măsurilor de prevenire a gripei, atât cele specifice, cât și cele generale. Acestea facilitează colectarea, analiza și interpretarea datelor epidemiologice, precum și prelevarea, păstrarea, stocarea și transportul probelor biologice necesare pentru investigarea la prezența virusurilor gripale.

Rezultatele cercetării furnizează o analiză exhaustivă a caracteristicilor epidemiologice și virusologice ale morbidității și mortalității asociate gripei și infecțiilor respiratorii virale acute, având ca punct de focalizare virusurile gripale dominante/codominante de tip A și B. Ele reprezintă o sursă inovatoare de informații pentru profesioniștii implicați în activitatea didactică, științifică și practică la prevenirea și controlul infecțiilor respiratorii.

Director



Ludmila BÎRCA

	<p style="text-align: center;">INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE "NICOLAE TESTEMIȚANU" DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>	Pag. 1 / 1
<p style="text-align: center;">Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate</p>		
<p style="text-align: right;">APROB Prorector pentru activitate de cercetare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM academician al AȘM, prof. univ., dr. hab. șt. med.</p>		
<p style="text-align: right;">  <u>Stanislav GROPPA</u> 09.07.2024 </p>		
<p style="text-align: center;">ACTUL nr. 108 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științifico-practic și științifico-didactic)</p>		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Denumirea ofertei pentru implementare: „METODA DE SECVENȚIERE A ÎNTREGULUI GENOM AL VIRUSURILOR RESPIRATORII PRIN TEHNOLOGIA NANOPORE” 2. Autori: COLAC Svetlana, DRUC Alina, BURDUNIUC Olga, APOSTOL Mariana 3. Numărul inovației: 6267 din 04 iulie 2024. 4. Unde și când a fost implementată: Agenția Națională pentru Sănătate Publică și Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” în anul 2024. 5. Eficacitatea implementării: Implementarea unei metodologii de secvențiere de nouă generație, Nanopore mai accesibilă și mai economică permite monitorizarea în timp real a evoluției și răspândirii virusurilor respiratorii, contribuind la o supraveghere epidemiologică detaliată, eficientă și cu precizie înaltă bazată pe dovezi. 6. Rezultatul implementării Implementarea acestei metode permite obținerea informației genomice a virusurilor respiratorii cu stabilirea locului tulpinilor de virus circulant în Republica Moldova în arborele filogenetic global. Totodată oferă date genomice detaliate care pot fi utilizate pentru adaptarea vaccinurilor existente și dezvoltarea de noi vaccinuri care să fie mai eficiente împotriva tulpinilor emergente. 		
<p style="text-align: center;"><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p>		
<p>Șef Departament Cercetare, dr. hab. șt. med., conf. univ.</p>		Elena RAEVSCHI
<p>Șef Departament Didactic și Management Academic, dr. șt. med., conf. univ.</p>		Silvia STRATULAT
<p>Director Agenția Națională de Sănătate Publică, dr. șt. med.</p>		Nicolae JELAMSCHI
<p>Șef Departament Medicina Preventivă, dr. hab. șt. med., conf. univ.</p>		Serghei CEBANU
<p>Coordonat: E.Groza</p>		
		





"GHEORGHE ASACHI"
TECHNICAL UNIVERSITY, IASI



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IASI, ROMANIA



CITY HALL OF IASI

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2017

Offered to Mr / Ms

Constantin Spînu, Petru Scoferța, Spînu Igor,
Iurie Pînzaru, Ala Donos, Luminița Suveică,
Aliona Serbulenco, Alina Druc

CENTRULUI NAȚIONAL DE SĂNĂTATE
PUBLICĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

The method of isolating and
studying influenza viruses

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXI-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2017

Iasi, Romania,
June 28 - June 30, 2017.



GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



"GHEORGHE ASACHI"
TECHNICAL UNIVERSITY IASI



NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS,
IAS, ROMANIA



CITY HALL OF IASI

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2017

Offered to Mr / Ms

Constantin Spinu, Iurie Pinzaru, Petru Scoferta,
Igor Spinu, Luminita Suveica, Ala Donos,
Aliona Serbulenco, Gheorghita Stefan, Alina Druc

CENTRULUI NAȚIONAL DE SĂNĂȚATE
PUBLICĂ DIN REPUBLICA MOLDOVA

Monograph/ monografie,
"Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns"

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXI-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2017

Iasi, Romania,
June 28 - June 30, 2017.

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



Seria: OȘ (operă științifică)
Numărul de înregistrare: 5689
Data înregistrării: 07.07.2017
Numărul cererii: 434
Denumirea obiectului: „Gripa, infecțiile acute a căilor respiratorii superioare
(IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI):
măsuri de control și răspuns”

Autori:
Splnu Constantin IDNP: 0962910480131
Pinzaru Iurie IDNP: 0970703815523
Gheorghija Stepan IDNP: 0972101012461
Splnu Igor IDNP: 0972803487389
Furtună Nicolae IDNP: 0981103363895
Donos Ala IDNP: 0972512014236
Druc Alina IDNP: 2004014068265
Moscalu Vitalie IDNP: 0972501422400

Titularii drepturilor patrimoniale:
Splnu Constantin IDNP: 0962910480131
Pinzaru Iurie IDNP: 0970703815523
Gheorghija Stepan IDNP: 0972101012461
Splnu Igor IDNP: 0972803487389
Furtună Nicolae IDNP: 0981103363895
Donos Ala IDNP: 0972512014236
Druc Alina IDNP: 2004014068265
Moscalu Vitalie IDNP: 0972501422400

I.S. *[Signature]* Șef Direcție Drept de Autor
AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ПО ИНТЕЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА



Romanian Association for Alternative Technologies

ARTA Sibiu



awards a Special Prize as a sign of honor, recognition and appreciation of scientific creativity and originality

to inventors

SPÎNU CONSTANTIN, FURTUNA NICOLAE, PÎNZARU IURIE,
GHEORGHITA STEFAN, SPÎNU IGOR, MONDȘ ALA, DRUC ALINA
MOSCALU VITĂLIE, SERBULENCO AURORA

for invention

"GRIPA, INFECȚIILE ACUTE ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE (IAROS)
ȘI INFECȚIILE RESPIRATORII ACUTE SEVERE (SARI): MĂSURI DE
CONTROL ȘI RĂSPUNS"

President of Romanian Association for Alternative
Technologies - ARTA Sibiu,

Prof. Eng. & Ec. Mihail Ansel (T.D., Sc.D. & Ph.D.)



Cluj-Napoca, 15th - 18th November 2017

International Specialized Exhibition of Inventions, New Equipment, Technologies and Materials "INOVATIONE 2017"



ROMANIAN INVENTORS FORUM
FORUMUL INVENTATORILOR ROMANI

IASI - ROMANIA



DIPLOMA

» OF EXCELLENCE «

D-iei Alina Duce

Pentru valorificarea in practica medicala a certificatului de inregistrare a obiectelor dreptului de autor: seria OS nr.5629 cu genericul „Gripa, infectiile acute ale căilor respiratorii superioare (IARCS) și infectiile respiratorii acute severe (SARI); măsuri de control și răspuns

FOR PROMOTION OF CREATIVITY

President,
Ass.Prof.Eng.PhD. Andrei Victor SANDU



Chișinău, 15-18.12.2017





Banat's University of Agricultural
Sciences and Veterinary Medicine
"KING MICHAEL THE 1st OF ROMANIA"
from Timișoara, ROMANIA



The XVth Edition INFOINVENT
International Specialized Exhibition
November 15-18, 2017,
Chisinau, MOLDOVA

EXCELLENCE DIPLOMA

OF BUASVM "KING MICHAEL THE 1st OF ROMANIA" from Timișoara

*Gripa, infectiile acute ale căilor respiratorii superioare și infectiile acute
respiratorii severe: Măsuri de control și răspuns*

For invention :

Authors : Spina Constantin, Prizoru Iurie, Șerghiște Jelena, Spănu Igor, Furcăne Nicolae,
Dinos Alu, Druc Alina, Măscălu Vănelie
CENTRUL NAȚIONAL DE SĂNĂȚATE PUBLICĂ, Republica Moldova
CHISINAU

RECTOR,
Prof.dr.ing. Cosmin Alin POPEȘCU

VICERECTOR,
Prof.dr.ing. Isidora RADULOV

SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE,
INOVĂRII ȘI INVENTICII



PRO INVENT

EDIȚIA XVI, 21-23 MARTIE 2018,
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

ȘI MEDALIA DE AUR CU MENȚIUNE SPECIALĂ

Se acordă Constantin Spînu, MD, DHM; Iurie Pînzaru, MD, PhD, Aliona Serbulenco, MD, PhD; Spînu Igor, MD, PhD; Furtună Nicolae, MD; Donos Ala, MD; Druc Alina, MD

De la Centrul Național de Sănătate Publică Chișinău, Republica Moldova

Pentru GRIPA, INFECȚIILE ACUTE ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE (IARCS) ȘI INFECȚIILE RESPIRATORII ACUTE SEVERE (SARI): MĂSURI DE CONTROL ȘI RĂSPUNS



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE,
INOVĂRII ȘI INVENTICII



PRO INVENT

EDIȚIA XVI, 21-23 MARTIE 2018,
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

ȘI MEDALIA DE AUR CU MENȚIUNE SPECIALĂ

Se acordă Constantin Spînu, MD, DHM; Ala Donos, MD, DHM; Iurie Pînzaru, MD, Ph; Igor Spînu, MD, PhD, Petru Scoferța, MD, PhD, Luminița Suveică, MD, PhD; Alina Druc, MD; Iliev Albina-Mihaela

De la Centrul Național de Sănătate Publică Chișinău, Republica Moldova

Pentru Metodă de tratament a gripei în asociere cu infecția herpetică tip 1/2 la copii



PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE ȚOPA
Rector al
Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu





Universitatea de Medicină și Farmacie
"George Emil Palade" din Iași



Institutul Național
de Inventică, Iași

Diploma

GOLD MEDAL

INVENTICA 2018

Offered to Mr / Ms

National Agency of Public Health

**METHOD OF INFLUENZA TREATMENT IN COMBINATION
WITH HERPES 1/2 INFECTION IN CHILDREN**

CONSTANTIN SPINU, ALA DONOS, IURIE PINZARU, IGOR SPINU,
PETRU SCOFERȚA, LUMINIȚA SUVEICA, ALINA DRUC,
ILIEV ALBINA-MIHAELA, ELENA PALANCIC, SERGIU BOLOGA

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXII-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2018

Iasi, Romania,
27 - 29 June 2018



MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



Universitatea Tehnică
"Gheorghe Asachi" Iași



Institutul Național
de Inventică, Iași

Diploma

GOLD MEDAL INVENTICA 2018

Offered to Mr / Ms

National Agency of Public Health

**INFLUENZA, ACUTE UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTIONS (IARCS)
AND SEVERE ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS (SARI):
CONTROL AND RESPONSE MEASURES**

CONSTANTIN SPINU, IURIE PINZARU,
ALIONA SERBULENCO, SPINU IGOR, SCOFERTA PETRU,
FURTUNA NICOLAE, DONOS ALA, DRUC ALINA,
APOSTOL MARIANA, PALANCIUC ELENA

in recognition of high scientific contribution
and loyalty to the XXII-th International Salon of Research,
Innovation and Technological Transfer

INVENTICA 2018

Iași, Romania,
27 - 29 June 2018



MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XVII, 20-22 MARTIE 2019
CLUJ-NAPOCA



DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA PRO INVENT

Se acordă **Constantin Spînu, Alina Druc, Ala Donos, Igor Spînu, Iurie Pînzuru, Luminița Suveica, Albina-Mihaela, Petru Scoferța**

De la **Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**

Pentru **METODĂ DE TRATAMENT A GRIPEI ÎN ASOCIERE CU INFECȚIA HERPETICĂ
HSV1/2 LA COPII**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VĂȘILE ȚOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XVII, 20-22 MARTIE 2019
CLUJ-NAPOCA



DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

Se acordă **Constantin Spînu, Iurie Pînzuru, Igor Spînu, Nicolae Furtună, Aliona Serbulenco, Ala Donos, Petru Scoferța, Luminița Suveica, Alina Druc**

De la **Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Agenția Națională pentru Sănătate Publică**


Pentru **GRIPA: MĂSURI DE SUPRAVEGHERE, CONTROL ȘI RĂSPUNS (MONOGRAFIE), EDIȚIA
A 2-A, CHIȘINĂU, 2018, 320 P**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VĂȘILE ȚOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu


REPUBLICA MOLDOVA
Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuala

CERTIFICAT
DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6243
DIN 18.01.2019

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
 și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
 de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe


Director General

CHIȘINĂU

Seria: O

Numărul de înregistrare: 6243

Data înregistrării: 27.12.2018

Numărul cererii: 1028

Denumirea obiectului: „Metodă de tratament a gripei în asociere
cu infecția herpetică HSV ½ la copii”

Autori:

Spînu Constantin **IDNP:** 0962910480131

Donos Ala **IDNP:** 0972512014236

Druc Alina **IDNP:** 2004014068265

Pinzaru Iurie **IDNP:** 0970703815523

Spînu Igor **IDNP:** 0972803487389

Scoferța Petru **IDNP:** 0982805429186

Suveică Luminița **IDNP:** 0991103486412

Iliev Albina-Mihaela **IDNP:** 0972407882142

Titularii drepturilor patrimoniale:

Spînu Constantin **IDNP:** 0962910480131

Donos Ala **IDNP:** 0972512014236

Druc Alina **IDNP:** 2004014068265

Pinzaru Iurie **IDNP:** 0970703815523

Spînu Igor **IDNP:** 0972803487389

Scoferța Petru **IDNP:** 0982805429186

Suveică Luminița **IDNP:** 0991103486412

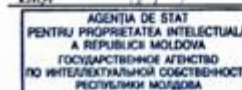
Iliev Albina-Mihaela **IDNP:** 0972407882142

EXTRAS

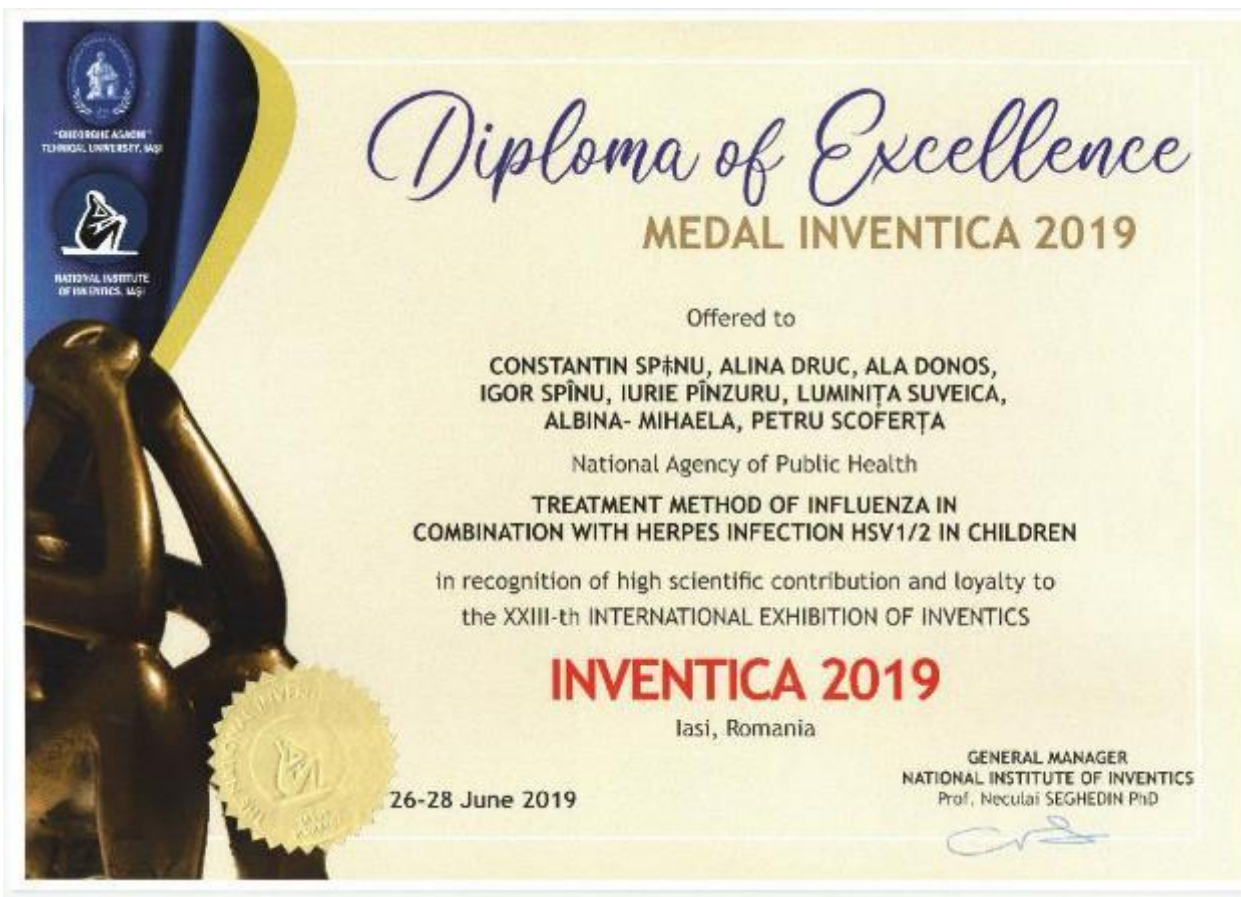
din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:

Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedurilor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice cu atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicație sau de exprimare.

L.S.



Sef Directie Drept de Autor





Romanian Association for Alternative Technologies

A.R.T.A. Sibiu

awards a Special Prize as a sign of honor,
recognition and appreciation of scientific
creativity and originality



CONSTANTIN SPÎNU, ^{TO} IURIE TÎNZURU, IGOR SPÎNU,
NICOLAE FURĂŢA, ALIONA SERBULEVICI, ALA BONDI, PETRU
SCOFERTA, LUCIANITA GUYERCA, ANITA BRUC
for

"GRIPA: MĂNUA DE SUPRAVIĂBURE, central și răspuns
(MONOGRAFIE), Editura a nă, Cluj-Napoca, 2018, 320 P."

President of Romanian Association for Alternative Technologies - A.R.T.A. Sibiu.

Prof. Eng. & Ec. Mihail Aurel ȚÎȚU, Sc.D. & Ph.D., Dr. Habilit.





Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6267

Pentru inovația cu titlul

METODA DE SECVENȚIERE A ÎNTREGULUI GENOM AL VIRUSURILOR RESPIRATORII PRIN TEHNOLOGIA NANOPORE

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**COLAC Svetlana, DRUC Alina,
BURDUNIUC Olga, APOSTOL Mariana**



Data eliberării 04 iulie 2024

(Semnătura autorizată)

Lista publicațiilor și participărilor la forumuri științifice

• Monografii

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

• Articole în reviste științifice peste hotare:

✓ articole în reviste ISI, SCOPUS

3. Segaloff H, Melidou A, Adlhoch C, Pereyaslov D, Robesyn E, Penttinen P, Ol-sen SJ, Region WE, European Influenza Surveillance Network, & WHO Euro-pean Region and European Influenza Surveillance Network (including **Druc A.**). Co-circulation of influenza A(H1N1)pdm09 and influenza A(H3N2) viruses, World Health Organization (WHO) European Region, October 2018 to February 2019. *Eurosurveillance*. 2019, nr. 9(24), pp. 1-8. ISSN 1025-496X. Disponibil: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.9.1900125> **(IF:6,454)**
4. Melidou A, Hungnes O, Pereyaslov D, Adlhoch C, Segaloff H, Robesyn E, Penttinen P, Olsen SJ, & European Region influenza surveillance network (including **Druc A.**). Predominance of influenza virus A(H3N2) 3C.2a1b and A(H1N1)pdm09 6B.1A5A genetic subclades in the WHO European Region, 2018-2019. *Vaccine*, 2020, nr. 38(35), 5707–5717. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2020.06.031> **(IF:3.143)**
5. Adlhoch C, Mook P, Lamb F, Ferland L, Melidou A, Amato-Gauci AJ, Pebody R, & Euro-pean Influenza Surveillance Network (including **Druc A.**). Very little influenza in the WHO European Region during the 2020/21 season, weeks 40 2020 to 8 2021. *Euro surveillance : bulletin Europeen sur les maladies transmissibles = European communicable disease bulletin*, 26(11), 2021. Disponibil: <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.11.2100221> **(IF:21.286)**
6. Meslé MMI, Sinnathamby M, Mook P, WHO European Region Respiratory Network Group (including **Druc A.**). Seasonal and inter-seasonal RSV activity in the European Region during

the COVID-19 pandemic from autumn 2020 to summer 2022. *Influenza and other Respiratory Viruses*. 17, 2023, pp. 1-12. ISSN 1750-2640. Disponibil: <https://doi.org/10.1111/irv.13219> (IF:4,4)

7. Sinnathamby M, Meslé MI, Mook P, The European Region Influenza Network Group Authorship (including **Druc A.**). Impact of the COVID-19 Pandemic on Influenza Circulation During the 2020/21 and 2021/22 Seasons, in Europe. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2024, nr. 18(5), e13297. <https://doi.org/10.1111/irv.13297>
8. **Druc A.** Evolution of influenza and acute respiratory infections in the Republic of Moldova during the 2014/15-2022/23 seasons. *One Health & Risk Management*, 2024, nr. 5(3), pp. 12-20. Disponibil: <https://doi.org/10.38045/ohrm.2024.3.02>
9. Shen AK, Gutu V, **Druc A.**, Ebama M, Belayneh A, Adams B, Valleau M, & Paraschiv A. An evaluation of the National Influenza Vaccination Program in the Republic of Moldova, 2023-2024. *Vaccine*. 2024, 42(26), 126322. Disponibil: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.126322>
10. Shen AK, Gutu V, **Druc A.**, Capcelea A, Ebama M, Adams B, Belayneh A, Valleau M, & Paraschiv A. Vaccination should be everyone's business: Challenges in vaccinating pregnant women against influenza in the Republic of Moldova. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2024, 10.1002/ijgo.15896. Disponibil: <https://doi.org/10.1002/ijgo.15896>

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- ✓ **articole în reviste de categoria B**

11. Spînu C, Gheorghîța Ș, Scoferță P, Spînu I, Donos A, Gostev I, Pirvu O, Apostol M, **Druc A.**, Capmari D. Evaluarea supravegherii clinico-epidemiologice și virusologice la gripă, IACRS și SARI în sezonul 2016-2017 în Republica Moldova. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, nr. 1(53), pp. 153-158. ISSN 1857-0011. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/54075
12. **Druc A.** Studiu de evaluare a cunoștințelor lucrătorilor medicali privind realizarea măsurilor de control și de răspuns la gripă. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină* . 2019, nr. 4(82), pp. 304-308. ISSN 1729-8687. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/99665
13. Spînu C, Gheorghîța Ș, Scoferță P, Spînu I, Gostev I, Bologa S, Pirvu O, Apostol M, **Druc A.** Aspecte epidemiologice și virusologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe în Republica Moldova, sezonul 2018-2019.

Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină . 2019, nr. 4(82), pp. 363-367. ISSN 1729-8687. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/99726

- **Articole în lucrările conferințelor științifice:**

- ✓ **internaționale desfășurate peste hotare**

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

- ✓ **naționale**

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

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

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

- of Moldova, 2014-2017. *MediPIET Annual Scientific Conference* (27 november – 1 december 2017), p. 82.
21. Capmari D, Caterinciuc N, Gheorghita S, Zaghloul A, **Druc A**. Knowledge, attitudes, practices of medical staff on vaccination for prevention of seasonal influenza in Republic of Moldova, 2017. *MediPIET Annual Scientific Conference* (27 november – 1 december 2017), p. 89.
22. **Druc A**, Spinu C, Capmari D, Spînu I, Donos A. Epidemiological particularities of acute respiratory infections during the 2017/2018 season in the Republic of Moldova. *Third International Conference of European Academy of Science*. Publisher: „EAS”, Heinemannstrabe 53175 Bonn, Germany, 2018 p. 45-46. ISBN 978-179-753-801-3.
23. Corețchi V, Donos A, Iliev A-M, **Druc A**, Cavca C, Tripaduș N. Impactul malnutriției asupra imunității în infecțiile respiratorii. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020, Chișinău. USMF, 2020, p. 572. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/126654
24. **Druc A**, Bezu A, Spînu C. Aspecte epidemiologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, Republica Moldova, perioada 2022/2023. *One Health and Risk Management. Conferința științifico-practică națională „Fiecare doză de vaccin contează”*, 28 aprilie 2023. Chișinău, 2023, nr. 1(S), p. 46. ISSN 2587-3458. Disponibil: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/183519
25. **Druc A**, Apostol M, Donos A. Aspecte epidemiologice a gripei și infecțiilor respiratorii acute în rândul copiilor din Republica Moldova, 2020-2023. *Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Ediția a VIII-a „Pediatria – Specialitate Multidisciplinară”*. 06-08 iunie 2024. Chișinău, 2024, p. 105. ISBN 978-9975-58-308-4. Disponibil: https://conferinte.stiu.md/sites/default/files/evenimente/Culegere_Pediatria_Congres-INTERNA%C8%9AIONAL_iunie_1.pdf
- **Brevete de invenții, patente, certificate de înregistrare, materiale la saloanele de invenții:**
26. Spînu C, Pînzaru I, Gheorghita S, Spînu I, Furtună N, Donos A, **Druc A**, Moscalu V. Gripa, infecțiile acute a căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI): măsuri de control și răspuns. Operă științifică nr. 5689 din 28.07.2017.
27. Spînu C, Donos A, **Druc A**, Pînzaru I, Spînu I, Scoferța P, Suveică L, Iliev A-M. Metodă de tratament a gripei în asociere cu infecția herpetică HSV ½ la copii. Operă științifică nr. 6243 din 18.01.2019.

28. Spînu C, Scoferța P, Spînu I, Pînzaru I, Donos A, Suveică L, Serbulenco A, **Druc A**. Metodă de izolare și studiere a virusurilor gripale. *PRO INVENT 2017, Salonul internațional al cercetării, inovării și inventicii, ediția XV, Cluj-Napoca, Romania (22-24 martie 2017)* p. 6, ISBN: 978-606-737-235-9.
29. Spînu C, Pînzaru I, Scoferța P, Spînu I, Suveica L, Donos A, Serbulenco A, Gheorghîța S, **Druc A**. Monograph "Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns, Chișinău, 2017, 264 p.". *The XXI-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer, Inventica (Iași, June 28-30, 2017)*. Romania, 2017, p. 223, ISSN: 1844-7880.
30. Spînu C, Scoferța P, Spînu I, Pînzaru I, Donos A, Suveica L, Serbulenco A, **Druc A**. The method of isolating and studying influenza viruses. *The XXI-th International Salon of Research, Innovation and Technological Transfer, Inventica (Iași, June 28-30, 2017)*. Romania, 2017, p. 227. ISSN: 1844-7880.
31. Spînu C, Pînzaru I, Gheorghîță Ș, Spînu I, Furtună N, Donos A, **Druc A**, Moscalu V. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI): măsuri de control și răspuns. *Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT (15-18 noiembrie 2017), Ediția a XV-a*. Chișinău, 2017, p. 115.
32. Spînu C, Donos A, Pînzaru I, Spînu I, Scoferța P, Suveica L, **Druc A**, Iliev A-M. Method of influenza treatment in combination with herpes ½ infection in children. *PRO INVENT 2018, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVI, Cluj-Napoca, (21-23 martie 2018)*. Romania, 2018, p. 29, ISBN: 978-606-737-287-8.
33. Spînu C, Pînzaru I, Serbulenco A, Spînu I, Furtună N, Donos A, **Druc A**. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și infecțiile respiratorii acute severe (SARI): măsuri de control și răspuns. *PRO INVENT 2018, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVI, Cluj-Napoca, (21-23 martie 2018)*. Romania, 2018, p. 30, ISBN: 978-606-737-287-8.
34. Spînu C, Donos A, Pînzaru I, Spînu I, Scoferța P, Suveica L, **Druc A**, Iliev A-M, Pa-lanciuc E, Bologa S. Method of influenza treatment in combination with herpes ½ infection in children. *The 22nd International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica – 2018*. Iași, România. p. 318. ISSN: 1844-7880.
35. Spînu C, Pînzaru I, Serbulenco A, Spînu I, Scoferța P, Furtună N, Donos A, **Druc A**, Apostol M, Palanciuc E. Influenza, acute upper respiratory tract infections (IACRS) and severe acute respiratory infections (SARI): control and response measures. *The 22nd International Exhibition of Research, Innovation and Technological Transfer Inventica – 2018*. Iași, România. p. 320. ISSN: 1844-7880.

36. Spînu C, Pînzaru I, Spînu I, Furtună N, Serbulenco A, Donos A, Scoferța P, Suveica L, **Druc A.** Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns (monografie), ediția a 2-a , Chișinău, 2018, 320 p. *PRO INVENT 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVII*, (20-22 martie 2019). Cluj-Napoca, Romania, 2019, p. 161, ISBN: 978-606-737-356-1.
37. Spînu C, **Druc A**, Donos A, Spînu I, Pînzaru I, Suveica L, Iliev A-M, Scoferța P. Metodă de tratament a gripei în asociere cu infecția herpetică hsv1/2 la copii. *PRO INVENT 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVII*, (20-22 martie 2019). Cluj-Napoca, Romania, 2019, p. 167, ISBN: 978-606-737-356-1.
38. Spînu C, Donos A, Spînu I, Iliev A-M, Suveică L, **Druc A.** Pneumonia comunitară și afecțiunile respiratorii recurente la copii (monografie), Chișinău 2015, 290 p.. *PRO INVENT 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovării și inventicii, ediția XVII*, (20-22 martie 2019). Cluj-Napoca, Romania, 2019, p. 168, ISBN: 978-606-737-356-1.
39. Spînu C, **Druc A**, Donos A, Spînu I, Pînzaru I, Suveica L, Iliev A-M, Scoferța P. Treatment method of influenza in combination with herpes infection HSV1/2 in children. *The 23rd international exhibition of inventics, INVENTICA* (June 26-28, 2019). Iasi, Romania, 2019, p. 313, ISSN: 1844-7880.
40. Spînu C, Pînzaru I, Spînu I, Furtună N, Serbulenco A, Donos A, Scoferța P, Suveica L, **Druc A.** Gripa: măsuri de supraveghere, control și răspuns (monografie), ediția a 2-a, Chișinău, 2018, 320 p. *The 23rd international exhibition of inventics, INVENTICA* (June 26-28, 2019). Iasi, Romania, 2019, p. 314, ISSN: 1844-7880.
41. Colac S, **Druc A**, Burduniuc O, Apostol M. Metoda de secvențiere a întregului genom al virusurilor respiratorii prin tehnologia Nanopore. Certificat de Inovator nr. 6267, 04.07.2024.
- **Participări cu comunicări la foruri științifice:**
 - ✓ **internaționale**
42. **Druc A.** Morbidity assessment through influenza in the Republic of Moldova during the period 2007–2015. *Zilele UMF din Craiova a XLVI-a ediție*. 3-4 iunie 2016.
43. Grumeza M, **Druc A.** Morbidity assessment through influenza and flu vaccination in the Republic of Moldova during the period 2007–2015. *International Scientific Conference on Microbial Biotechnology 3rd edition*. Chișinău 12-13 octombrie 2016.
44. **Druc A.** Epidemiological aspects of influenza, Acute Respiratory Infections and Severe Acute Respiratory Infections – Republic of Moldova, 2014-2017. *MediPIET Annual Scientific Conference*, Brussels, Belgium, 27.11-01.12.2017.

✓ **naționale**

45. **Druc A.** Cunoștințe, atitudini, practici a personalului medical privind vaccinarea pentru prevenirea îmbolnăvirii cu gripa sezonieră. *Expoziția internațională specializată "MoldMedizin & MoldDent"*. Chișinău, 13-16 septembrie 2017.
46. Guțu V, **Druc A.** Actualități și perspective în Gripă și COVID-19. *Conferința științifico-practică națională „Fiecare doză de vaccin contează”*, Chișinău, 28 aprilie 2023.

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

✓ **internaționale**

47. Corețchi V, Donos A, Iliev A-M, **Druc A**, Cavca C, Tripaduș N. The impact of malnutrition on immunity in respiratory infections. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.
48. **Druc A**, Apostol M, Donos A. Aspecte epidemiologice a gripei și infecțiilor respiratorii acute în rândul copiilor din Republica Moldova, 2020-2023. *Congresul Internațional al Societății de Pediatrie din Republica Moldova, Ediția a VIII-a „Pediatria – Specialitate Multidisciplinară”*. Chișinău, 06-08 iunie 2024.

• **Protocoale clinice publicate:**

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

Curriculum Vitae



Alina Druc

Data nașterii: 19/12/1989

CONTACT

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, str. Gheorghe Asachi 67A
2028 Chișinău, Moldova (**Muncă**)

druc.alina@gmail.com

alina.druc@ansp.gov.md

(+373) 69265024

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

22/01/2025 - **ÎN CURS**

Șef Direcția supravegherea epidemiologică a gripei și a infecțiilor respiratorii virale acute Agenția Națională pentru Sănătate Publică

11/2023 - **ÎN CURS**

Centrul Național de Gripă Ministerul Sănătății, Organizația Mondială a Sănătății

10/2023 - **ÎN CURS**

National Focal Point MediPIET MediPIET

11/2022 - **ÎN CURS**

Membrul Comisiei de Specialitate în Epidemiologie a Ministerului Sănătății Ministerului Sănătății

07/2022 - **ÎN CURS**

Supervizor în cadrul programului MediPIET The Mediterranean and Black Sea Programme Field Epidemiology Training Network (MediPIET), ECDC

01/01/2022 - 31/12/2024

Șef secția supravegherea epidemiologică a gripei și infecțiilor respiratorii virale acute Agenția Națională pentru Sănătate Publică

08/2023 - 01/2024

Director de proiect "Evaluarea post-introducere a vaccinului împotriva gripei (iPIE)" The Task Force for Global Health, SUA

01/09/2019 - 30/09/2023

Director de proiect "Rețele de supraveghere a gripei și răspuns la gripa aviară, pandemică și gripa sezonieră de către autoritățile naționale de sănătate din afara Statelor Unite" CDC Atlanta

10/08/2015 - 31/12/2021

Medic epidemiolog, Secția supravegherea epidemiologică a gripei și infecțiilor respiratorii virale acute Agenția Națională pentru Sănătate Publică

01/09/2017 - 31/08/2019

Coordonator de rețea "Consolidarea capacităților de supraveghere și control a gripei în Republica Moldova" CDC Atlanta

01/2019 - 06/2019

Expert proiect "Resurse și asistență tehnică pentru activități suplimentare de promovare a vaccinării împotriva gripei" The Task Force for Global Health, SUA

01/2015 - 06/2016

Profesor Colegiul Național de Medicină și Farmacie "Raisa Pacalo"

22/04/2014 – 31/05/2015

- **Medic-rezident epidemiolog, Secția Management și monitoring în sănătate publică** Centrul Național de Sănătate Publică

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

24/06/2024 – 26/06/2024 Almaty, Kazahstan

- **The second meeting of the Eastern Europe & Central Asia Community of Practice on Pan Respiratory Disease Surveillance (EECA PRDS) Data Quality Improvement** ICAP, CDC

11/06/2024 – 12/06/2024 Stockholm, Suedia

- **Meetings with National ECDC Correspondents and MediPIET National Focal Points** ECDC

11/12/2023 – 13/12/2023 Abu Dhabi, Emiratele Arabe Unite

- **WHO Meeting on Advancing GISRS OMS**

31/01/2023 – 02/02/2023 Vientiane, Laos

- **Meeting of CDC and PIVI Partners on Influenza Vaccination Program Introduction, Evaluation and Planning** CDC, TFGH, PIVI

07/11/2022 – 25/11/2022 Roma, Italia

- **WHO-ISS European Public Health Leadership Course** Istituto Superiore di Sanita, OMS

24/10/2022 – 29/10/2022

- **Epidemiological Methods in Humanitarian Emergencies Course** TEPHINET, WHO, CDC

19/09/2022 – 30/09/2022 Spetses, Grecia

- **Introductory Course 2022 (IC2022 MediPIET) inclusive Preparatory Week 2022 - ECDC Fellowships Introductory Course** ECDC, MediPIET

06/2019 – 10/2021

- **MediPIET Fellow** The Mediterranean and Black Sea Programme Field Epidemiology Training Network (MediPIET), ECDC

05/05/2021 – 19/05/2021

- **Introduction to geographical information systems and spatial analysis 2021** MediPIET

15/02/2021 – 05/03/2021

- **TSA Time Series Analysis** MediPIET

03/11/2020 – 06/11/2020

- **Go.Data Training** GOARN, MediPIET

05/02/2020 – 07/02/2020 Tirana, Albania

- **CDC/SECID Epi Info Training Workshop** CDC, SECID

27/01/2020 – 31/01/2020 Rabat, Maroc

- **Humanitarian Emergencies & Mass Gatherings** MediPIET

02/12/2019 – 06/12/2019 Tirana, Albania

- **Multivariable Analysis** MediPIET

23/09/2019 – 27/09/2019 Belgrad, Serbia

- **Computer Tools for Outbreak Investigation** MediPIET

- 08/07/2019 – 19/07/2019 Madrid, Spania
Introduction to Intervention Epidemiology Course MediPIET
- 20/03/2019 – 21/03/2019 Bucuresti, România
Moving Epidemic Method (MEM) for influenza surveillance and severity assessment Junta de Castilla y Leon, SECID
- 01/09/2016 – 15/03/2019 Chişinău, Moldova
Master în Ştiinţe economice, program de master Management Academia de Administrare Publică
- 15/10/2018 – 20/10/2018 Atlanta, Statele Unite
Methods of using the EpiInfo program, analysis of epidemiological data on influenza, ARI and SARI in EpiInfo CDC
- 26/03/2018 – 29/03/2018 Zagreb, Croația
Improving Influenza Program management practices training course SECID, CDC, CSTE
- 23/11/2017 – 24/11/2017 Viena, Austria
Regional Simulation Exercise in preparedness for avian influenza ECDC
- 07/11/2016 – 11/11/2016 Amsterdam, Țările de Jos
CDC/CSTE Advanced management Analysis of Influenza Surveillance Data Training Course CDC, CSTE
- 10/2016 – 11/2016
Curs "Influenza vaccination of health care workers - can uptake be improve?" ECDC
- 19/09/2016 – 23/09/2016 Belgrad, Serbia
Training privind "Pericolele Chimice, Biologice, Radiologice și Nucleare" Programul mediteranian de instruire epidemiologică (MediPIET), Institutul de Sănătate Publică
- 13/04/2016 – 07/05/2016
Writing and Reviewing Scientific Abstracts: a field epidemiology focus course ECDC
- 08/07/2015 – 09/07/2015 Budva, Muntenegru
Atelier de lucru pe Investigația și răspunsul în focar pentru infecțiile respiratorii OMS, SECID
- 2013 – 2015 Chişinău
Diplomă de licență Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
- 2007 – 2013 Chişinău
Diplomă de studii superioare Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
- 2007 – 2008 Chişinău
Diplomă de bacalaureat Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu"
- 1996 – 2007 Edineț
Atestat de studii medii de cultură generală Liceul Teoretic Gordinești

COMPETENȚE LINGVISTICE

LIMBĂ(I) MATERNĂ(E): română

Altă limbă (Alte limbi):

engleză

Comprehensiune orală B2

Exprimare scrisă B2

Citit B2

Conversație B2

Scris B2

rusă

Comprehensiune orală C1

Exprimare scrisă B2

Citit C1

Conversație B2

Scris B2

Niveluri: A1 și A2 Utilizator de bază B1 și B2 Utilizator independent C1 și C2 Utilizator experimentat

PERMIS DE CONDUCERE

● Permis de conducere: A

● Permis de conducere: B

DIPLOME

2020

● Diploma de onoare a Președintelui Republicii Moldova în semn de prețuire a prestigioasei activități profesionale, pentru merite, devotament și abnegație în perfecționarea procesului curativ-profilactic și cu prilejul Anului Lucrătorului Medical

2020

● Diploma de onoare a Guvernului Republicii Moldova, 2020, pentru activitate prodigioasă, contribuție considerabilă la organizarea și realizarea măsurilor de supraveghere epidemiologică, precum și pentru gestionarea eficientă a situației pandemice

2019

● Diploma de excelență și medalia Pro Invent la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XVII-a (Cluj-Napoca, România)

2019

● Diploma de excelență la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic INVENTICA (Iași, România)

2018

● Diploma de excelență și medalia de aur cu mențiune specială la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XVI-a (Cluj-Napoca, România)

2018

● Diploma de excelență și Medalii de Aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic INVENTICA (Iași, România)

2017

● Diploma de excelență și medalia de aur cu mențiune specială la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii PRO INVENT, ediția a XV-a (Cluj-Napoca, România)

2017

● Diploma de excelență și Medalii de Aur la Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Transferului Tehnologic INVENTICA (Iași, România)

Declarația privind asumarea răspunderii

Subsemnata, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Druc Alina

Semnătura



Data

03.03.2025

Declaration on accountability

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the results of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Druc Alina

Signature



Date

03.03.2025