



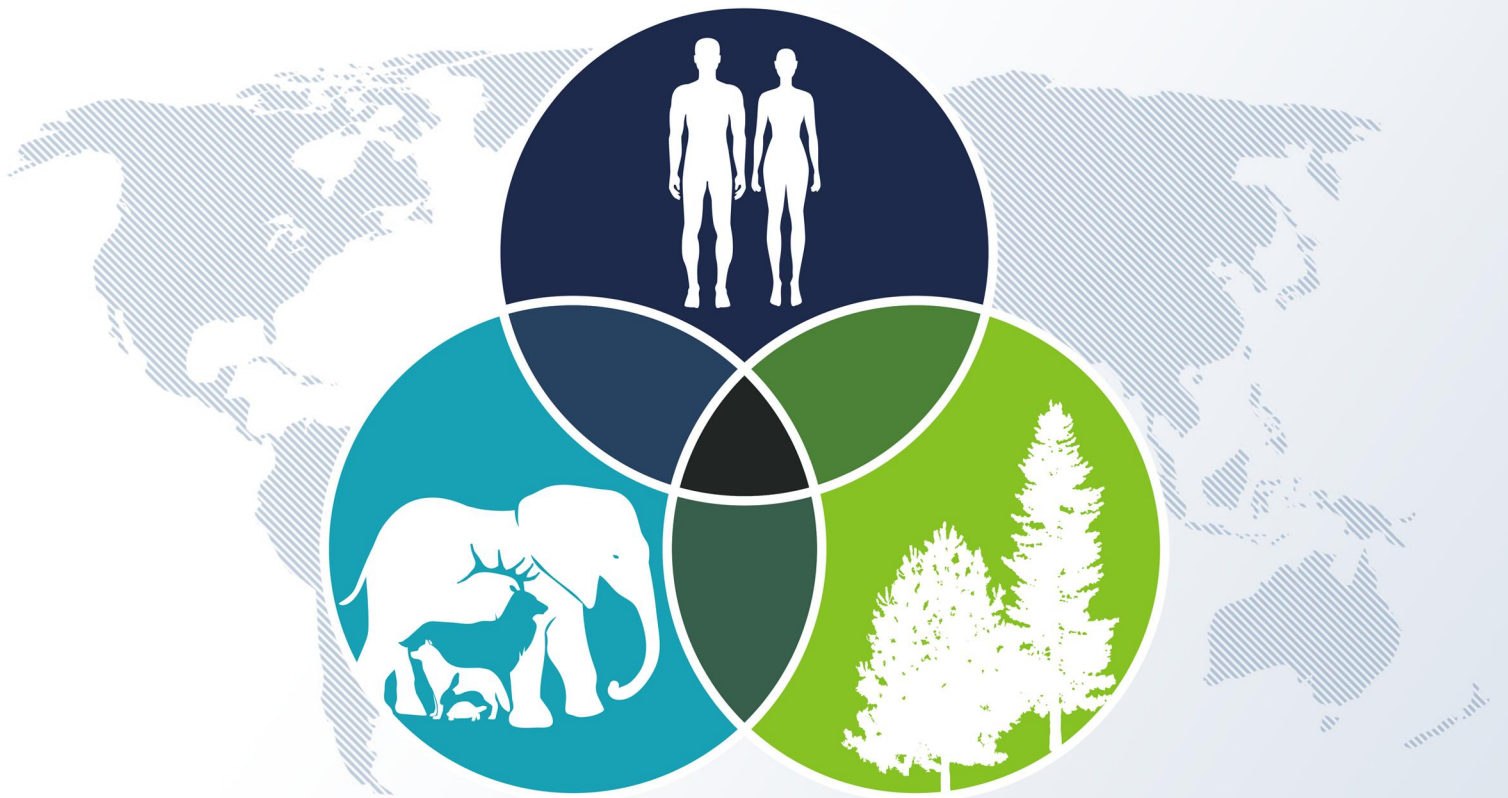
OPEN  ACCESS

ISSN 2587-3458
e-ISSN 2587-3466



OH_&RM ONE HEALTH & RISK MANAGEMENT

THE SCIENTIFIC JOURNAL OF THE
MOLDAVIAN BIOSAFETY AND BIOSECURITY ASSOCIATION



EDIȚIE SPECIALĂ
IUNIE 2023



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

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

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

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

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

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

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

Conferința științifico-practic națională „Fiecare doză de vaccin contează”

28 aprilie 2023

Comitetul organizatoric

Emil CEBAN	- Rector, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM
Stanislav GROPPA	- Prorector pentru activitate de cercetare, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM
Alexei CEBAN	- Oficiul de țară Organizația Mondială a Sănătății
Angela PARASCHIV	- Dr.hab.med., conf.univ., Șef Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ninel REVENCO	- Dr.hab.șt.med., prof.univ., Director Departament Pediatrie a USMF “Nicolae Testemițanu” Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
Constantin SPÎNU	- Dr.hab.șt.med., prof.univ., Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Președintele Societății științifico-practice al epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova
Nicolae FURTUNĂ	- Șef direcție, medic epidemiolog, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
Veaceslav GUȚU	- Șef secție, medic epidemiolog, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
Laura ȚURCAN	- Medic epidemiolog, Agenția Națională pentru Sănătate Publică
Viorel PRISACARI	- Dr.hab.med., prof.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Serghei CEBANU	- Dr.hab.med., conf.univ., Șef Departament Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Greta BĂLAN	- Dr.hab.med., conf.univ., Șef Disciplina de microbiologie și imunologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Cătălina CROITORU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de igienă, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena CIOBANU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de igienă, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Olga CRÎSTEA	- Dr.șt.med., conf.univ., Departament Pediatrie a USMF “Nicolae Testemițanu”
Ion BERDEU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile SOFRONIE	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Luminița GUȚU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Valentin CĂLUGĂREANU	- asist.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Irina MARGA	- asist.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”

Comitetul științific

Emil CEBAN	- Rector, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM
Stanislav GROPPA	- Prorector pentru activitate de cercetare, dr. hab. șt. med., profesor universitar, academician al AȘM
Angela PARASCHIV	- Dr.hab.med., conf.univ., Șef Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Ninel REVENCO	- Dr.hab.șt.med., prof.univ., Director Departament Pediatrie a USMF “Nicolae Testemițanu” Președintele Societății de Pediatrie din Republica Moldova
Constantin SPÎNU	- Dr.hab.șt.med., prof.univ., Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Președintele Societății științifico-practice al epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova
Viorel PRISACARI	- Dr.hab.med., prof.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Greta BĂLAN	- Dr.hab.med., conf.univ., Șef Disciplina de microbiologie și imunologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Cătălina CROITORU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de igienă , Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Elena CIOBANU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de igienă , Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Carolina LOZAN-TÎRȘU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de microbiologie și imunologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Olga CRÎȘTEA	- Dr.șt.med., conf.univ., Departament Pediatrie a USMF “Nicolae Testemițanu”
Ion BERDEU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Vasile SOFRONIE	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Luminița GUȚU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”
Diana SPĂTARU	- Dr.med., conf.univ., Disciplina de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu”

PROGRAMUL CONFERINȚEI ȘTIINȚIFICO-PRACTICE NAȚIONALE

„Fiecare doză de vaccin contează”

Locul: Sala Complexului Sociocultural Universitar (str. Nicolae Testemițanu, 25)

Organizatori:

- Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
- Organizația Mondială a Sănătății
- UNICEF
- Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
- Agenția Națională pentru Sănătate Publică
- Societatea științifico-practică a Epidemiologilor și Microbiologilor din Republica Moldova
- Societatea de Pediatrie din Republica Moldova

Moderatori:

Stanislav GROPPA, dr.hab.șt.med., prof.univ., academ. AȘM, USMF „Nicolae Testemițanu”

Ninel REVENCO, dr.hab.șt.med., prof.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

Constantin SPÎNU, dr.hab.șt.med., prof.univ., Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Angela PARASCHIV, dr.hab.șt.med., conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”

08:15 - 09:00 Înregistrarea participanților

09:00 – 09:30 Deschiderea conferinței și cuvânt de salut
Ala Nemerenco, Ministra Sănătății a Republicii Moldova
Emil CEBAN, Rector USMF „Nicolae Testemițanu”
Miljana Grbic, Organizația Mondială a Sănătății în Republica Moldova
Maha Damaj, UNICEF
Nicolae JELAMSCHI, Director al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică
Stanislav GROPPA, Prorector USMF „Nicolae Testemițanu”

09:30 – 09:50 **Cartografierea vaccinurilor împotriva infecțiilor prevenibile prin imunizare**
Liudmila Mosina, Organizația Mondială a Sănătății

09:50 – 10:10 **Situația epidemiologică privind maladiile transmisibile prin vaccinare la nivel mondial**
Ninel REVENCO, dr.hab.șt.med., prof.univ., Președintele Comitetului Național Consultativ de Experți în domeniul Imunizărilor, Președintele Societății de Pediatrie din Moldova, Șefa Departamentului Pediatrie a USMF „Nicolae Testemițanu”

10:10 – 10:30 **Programul Național de Imunizări în Republica Moldova. Realizări și perspective**
Nicolae JELAMSCHI, dr.șt.med., Director al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică

10:30 - 10:50	<p>Atingerea obiectivului OMS de eliminare a HVB prin imunizare în Republica Moldova</p> <p>Octavian SAJIN, dr.șt.med., Agenția Națională pentru Sănătate Publică Alexei CEBAN, biroul de țară OMS, Silvia STRATULAT, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Nicolae FURTUNĂ, Agenția Națională pentru Sănătate Publică</p>
10:50 - 11:10	<p>Vaccinurile și sănătatea publică</p> <p>Emilian POPOVICI, Vice-președintele Societății Române de Epidemiologie, UMF Timișoara, România.</p>
11:10 - 11:30	Pauza de cafea
11:30 - 11:45	<p>Studiu de evaluare a impactului infecției meningococice asupra sistemului de sănătate publică</p> <p>Angela PARASCHIV, dr.hab.șt.med., conf.univ., USMF „Nicolae Testemițanu”, Ninel REVENCO, dr.hab.,șt.med, prof.univ., USMF „Nicolae Testemițanu” Veaceslav GUȚU, Agenția Națională pentru Sănătate Publică</p>
11:45 - 12:05	<p>Vaccinarea și cancerul</p> <p>Ruslan BALTAGA, dr.șt.med., conf.univ., Director IMSP Institutul Oncologic</p>
12:05 - 12:20	<p>Rezultatele studiilor clinice privind vaccinarea anti HPV</p> <p>Ghenadie CUROCICHIN, dr.hab.șt.med. prof.univ., șeful Departamentului Medicina de Familie, USMF „Nicolae Testemițanu”</p>
12:20 - 12:40	<p>Vaccinarea copiilor cu diabet</p> <p>Valentina VELICICO, doctor hab.șt. med., prof. univ., șefa catedrei medicina de familie, Universitatea de Medicină din Odesa.</p>
12:40 - 13:00	<p>Alergiile și vaccinarea</p> <p>Victoria BROCOVSCHII, dr.șt.med., conf.univ., Disciplina Pneumologie și Alergologie, USMF „Nicolae Testemițanu”</p>
13:00 - 14:00	Pauza de prânz
14:00 - 14:20	<p>Vaccinarea copiilor cu boli autoimune</p> <p>Ninel REVENCO, dr.hab.,șt.med, prof.univ., Șefa Departamentului Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”</p>
14:20 - 14:35	<p>Actualități și perspective în Gripă și COVID-19</p> <p>Veaceslav GUȚU, Alina DRUC, Agenția Națională pentru Sănătate Publică</p>
14:35 - 14:55	<p>Tendențele evoluției varicelei la copii în contextul pandemiei COVID-19 în Republica Moldova</p> <p>Ludmila BÎRCĂ, dr.șt.med., conf.univ., Director Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii</p>
14:55 - 15:30	<p>Contraindicații false în vaccinare</p> <p>Olga CÎRSTEA, dr.șt.med., conf.univ., Departamentul Pediatrie, USMF „Nicolae Testemițanu”</p>

15:30 - 15:45

Pauza de cafea

15:45 - 16:00

Evenimentele adverse post imunizare privind vaccinurile PNI și anti-COVID-19

Laura ȚURCAN, dr.șt.med., Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Ecaterina STASII, dr.hab.șt.med., Institutul Mamei și Copilului

16:00 - 16:15

Vaccinarea populației în situații de criză

Veaceslav GUȚU, Agenția Națională pentru Sănătate Publică,

Nicolae FURTUNĂ, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Alexei Ceban, OMS

16:15 - 16:30

Factorii și barierele care influențează vaccinarea împotriva COVID-19 în rândul personalului medical

Vadim RATA, Agenția Națională pentru Sănătate Publică

16:30 - 17:00

Discuții finale

Materialele Conferinței științifico-practice naționale
„Fiecare doză de vaccin contează”
28 aprilie 2023

CUPRINS

Silvia FOCA, Angela CRACEA, Ninel REVENCO. <i>Imunizarea copiilor cu afecțiuni reumatice</i>	5
Valentina VELYCHKO, Daria LAHODA, Hanna PENCHO. <i>Cele mai recente opinii privind vaccinarea copiilor cu diabet zaharat de tip 1</i>	22
Iulia BOLGAR, Gabriela-Madalina ȘEREMET. <i>Rolul asistentului medical în creșterea ratei de vaccinare a copiilor de 0-12 luni la nivel de asistență medicală primară</i>	29
Angela PARASCHIV, Silvia STRATULAT, Valentin CĂLUGĂREANU. <i>Provocări și perspective de eliminare a morbidității prin hepatita virală B și C în Republica Moldova</i>	30
Diana SPĂTARU. <i>Vaccinarea pacienților cu imunodeficiență primară</i>	31
Valentin CĂLUGĂREANU, Angela PARASCHIV. <i>Nivelul de cunoștințe, atitudini și practici ale populației privind hepatitele virale B și C la nivel mondial: sinteză de literatură</i>	32
Irina MARGA. <i>Succesul acceptării și implementării vaccinării universale împotriva varicelei la nivel mondial</i>	33
Ninel REVENCO, Ana-Mihaela BALANUȚA, Dina BUJOR. <i>Eficacitatea vaccinului Haemophilus influenzae tip b la copiii de vârstă mică: meta-analiză</i>	34
Mariana APOSTOL, Laura ȚURCAN. <i>Supravegherea epidemiologică și de laborator a paraliziei acută flască în perioada postcertificare în calitate de țară liberă de poliomielită</i>	35
Angela CIUNTU, Ninel REVENCO, Tatiana BĂLUȚEL. <i>Imunizarea copiilor cu sindrom nefrotic contra infecțiilor cu pneumococ și Haemophilus influenzae</i>	36
Olga CÎRSTEA, Cristina PICLON, Ninel REVENCO. <i>Studiul cunoștințelor părinților privind papilomavirusul uman și vaccinarea copiilor anti HPV</i>	37
Marina CÎSSA, Veaceslav GUȚU. <i>Infecția meningococică în Republica Moldova – o revizuire a rațiunii introducerii vaccinului antimeningococic</i>	38
Veaceslav GUȚU, Marina CÎSSA. <i>Vaccinarea cetățenilor ucraineni aflați pe teritoriul Republicii Moldova</i>	39
Vadim RAȚA. <i>Factorii și barierele care influențează vaccinarea împotriva COVID-19 în rândul personalului medical, Moldova, 2022</i>	40
Mariana ULINICI. <i>Development of a flow cytometry-based method to detect neutralising antibodies in SARS-CoV-2 infection</i>	41
Ludmila BÎRCA, Viorica HEMEI, Diana SPĂTARU. <i>Tendențele evoluției varicelei la copii în contextul pandemiei COVID-19 în Republica Moldova</i>	42
Iuliana CREANGĂ, Valentina VOROJBIT. <i>Profilul imunologic și inflamator la pacienții cu infecția COVID-19</i>	43
Cătălina CROITORU. <i>Negarea științei despre schimbarea climei: lecții învățate pentru acceptarea vaccinării COVID-19</i>	44
Eugeniu DIMINEȚ, Corina SCUTARI. <i>Studiu de farmacovigilență privind vaccinurile COVID-19 în Republica Moldova</i>	45

Alina DRUC, Alina BEZU, Constantin SPÎNU. <i>Aspecte epidemiologice ale gripei, infecțiilor acute ale căilor respiratorii superioare și infecțiilor respiratorii acute severe, Republica Moldova, perioada 2022/2023</i>	46
Ion BERDEU. <i>Actualități în dezvoltarea vaccinurilor noi pentru prevenirea maladiilor infecțioase și neinfecțioase</i>	47
Irina MARGA. <i>Vaccinul RTS,R (MOSQUIRIX) – o nouă șansă la viață pentru copiii din Africa</i>	48
Oxana CONSTANTINOVA, Elena VANICA. <i>Vaccinarea: realizări și provocări</i>	49
Mariana ZAVTONI. <i>Particularități ale supravegherii sănătății angajaților din domeniul agrar și vaccinarea</i>	50
Luminița GUȚU, Laura ȚURCAN. <i>Evaluarea frecvenței evenimentelor adverse post-imunizare după tipul vaccinului aplicat în Republica Moldova</i>	51
Laura ȚURCAN, Ecaterina STASII. <i>Evenimentele adverse post imunizare după vaccinarea anti-COVID-19 în Republica Moldova</i>	52
Olga CARA, Ruslan BALTAGA, Vasile SOFRONIE. <i>Gradul de complianță al lucrătorilor medicali din IMSP Institutul Oncologic la procesul de vaccinare: între necesitate și obligativitate</i>	53
Victoria BUCOV, Laura ȚURCAN. <i>Unele principii ale medicinei bazate pe dovezi în realizarea programelor de imunizare</i>	54
Laura ȚURCAN, Victoria BUCOV, Nicolae FURTUNA. <i>Fenomenul ezitării privind vaccinarea - amenințare potențială la realizarea programelor de imunizare</i>	55
Cornelia LAZĂR, Olga TAGADIUC, Alina FERDOHLEB. <i>Rolul strategiilor alternative de combatere a rezistenței la antimicrobiene</i>	56
Angela PARASCHIV, Elena VANICA. <i>Rezistența microbiană – amenințare în adresa sănătății globale</i>	57
Maria ANTON, Nelea MIHALACHI, Greta BĂLAN. <i>Caracterizarea genetică a tulpinilor de Acinetobacter baumannii multirezistente la antimicrobiene</i>	58
Cristian IAZAJII, Livia ȚAPU, Greta BĂLAN. <i>Rezistența la antimicrobiene și formarea biofilmelor de către tulpinile de Staphylococcus aureus izolate din biosubstrate clinice</i>	59
Mihail TARLAPAN. <i>Mecanismele de rezistență a tulpinilor de Mycobacterium tuberculosis la antimicrobiene</i>	60
Cătălina PLATON, Carolina LOZAN-TÎRȘU. <i>Structura etiologică a infecțiilor tractului urinar</i>	61
Olga CARA, Natalia CRĂCIUN, Vasile SOFRONIE. <i>Regimul instituției medicale – o necesitate importantă în organizarea prevenirii infecțiilor la pacienții oncologici</i>	62
Parascovia CREȚU, Angela PARASCHIV. <i>Mortalitatea generală a populației din Republica Moldova</i>	63
Cristian IAZAJII. <i>Virulence factors of Candida albicans strains</i>	64
Irina VOICU, Carolina LOZAN-TÎRȘU. <i>Microbiologia și diagnosticul de laborator al infecției cu citomegalovirus</i>	65



Vaccinarea - instrumentul cheie în prevenirea infecțiilor transmisibile



Angela PARASCHIV,
dr. hab. șt. med., conf. univ.,
Șefa Disciplinei de epidemiologie, DMP,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
„Nicolae Testemițanu”,
Președintă a Comisiei de Specialitate în Epidemiologie a MS
Chișinău, Republica Moldova

Timp de secole, oamenii au căutat modalități de a se proteja împotriva bolilor mortale. Imunizarea are o istorie lungă, de la experimente și riscuri până la lansarea globală a vaccinului în mijlocul unei pandemii fără precedent. Cercetarea și dezvoltarea vaccinurilor pot ridica întrebări etice provocatoare, iar unele dintre experimentele efectuate în trecut nu ar fi acceptabile din punct de vedere etic astăzi. Vaccinurile au salvat mai multe vieți umane decât orice altă invenție medicală din istorie.

Încă din secolul al XV-lea, oamenii din diferite părți ale lumii au încercat să prevină îmbolnăvirea prin expunerea intenționată a oamenilor sănătoși la variolă – o practică cunoscută sub numele de variolizare. Unele surse sugerează că aceste practici aveau loc tocmai din anul 200 î.Hr.

În 1721, Lady Mary Wortley Montagu a adus inocularea împotriva variolei în Europa, cerând ca cele două fiice ale sale să fie vaccinate împotriva variolei așa cum observase că se practica în Turcia. În 1774 Benjamin Jesty face o descoperire, înaintând ipoteza că infecția cu variola bovină (un virus bovin care se poate răspândi la oameni) ar putea proteja o persoană de variolă. Timp de mai multe secole variola a devastat omenirea. Actualmente nu este necesar să ne mai îngrijorăm din cauza bolilor infecțioase datorită muncii remarcabile a lui Edward Jenner în dezvoltarea vaccinului contra variolei. Odată cu ritmul rapid de dezvoltare a vaccinurilor din ultimele decenii, originile istorice ale imunizării sunt adesea uitate. Pare evident să trecem în revistă istoria unei boli cunoscute de puțini oameni în secolul XXI. Edward Jenner este bine cunoscut în întreaga lume pentru contribuția sa inovatoare la imunizarea și eradicarea definitivă a variolei. Lucrarea lui Eduard Jenner este considerată fundamentul imunologiei în pofida faptului că el nu a fost primul cercetător care a sugerat că infecția cu variola bovină a oferit imunitate specifică variolei și nici primul care a

Imunizarea constituie o descoperire de succes major în domeniul sănătății și dezvoltării globale, încercat inocularea cu variola bovină în acest scop salvând milioane de vieți omenești. Astăzi, peste 100 de milioane de copii din întreaga lume sunt vaccinați anual împotriva bolilor precum difteria, tetanos, pertussis, tuberculoza, poliomielita, rujeola și hepatita B, etc. Conform Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), vaccinarea previne aproximativ 2-3 milioane de decese. Imunizarea este o componentă cheie a asistenței medicale primare și un drept incontestabil al omului, una dintre cele mai bune investiții în sănătate. Vaccinurile sunt esențiale pentru prevenirea și controlul declanșării bolilor infecțioase, susțin securitatea globală a sănătății, sunt și vor fi un instrument vital în lupta împotriva rezistenței antimicrobiene.

Cu toate acestea, în pofida progreselor uriașe, rata de acoperire vaccinală a diminuat simțitor începând cu anul 2020, fiind cauzată de pandemia de COVID-19 din ultimii doi ani care a tensionat sistemele de sănătate mondiale – 25 de milioane de copii nu au fost vaccinați în 2021, deci cu 6 milioane mai mult decât în 2019, constituind cel mai mare număr de copii nevaccinați din 2009.

Potrivit datelor oficiale publicate de OMS și UNICEF, astăzi se înregistrează cea mai redusă rată a vaccinării în rândul copiilor din ultimii 30 de ani. Ponderea numărului de copii care au primit cele trei doze ale vaccinului diftero-tetano-pertussis (DTP₃) – un indicator pentru acoperirea imunizării în interiorul și între țări – s-a redus cu cinci puncte procentuale în perioada 2019 și 2021, ajungând până la 81%. Acest rezultat este cauzat de mai mulți factori, inclusiv a unui număr crescut de copii care trăiesc în regiunile unde persistă conflicte și accesul la imunizare este dificil, unde există dezinformare, a problemelor legate de COVID-19 – cum ar fi întreruperile lanțului de servicii și aprovizionare. Acestea sunt doar câteva motivele care au limitat accesul și disponibilitatea serviciilor de imunizare.

„Aceasta este o alertă roșie pentru sănătatea copiilor. Asistăm la cea mai mare scădere susținută a imunizării copiilor dintr-o generație. Consecințele vor fi măsurate în vieți”, a menționat Catherine Russell, director executiv UNICEF.

Astfel, intensificarea eforturilor de recuperare a vaccinării pentru revenirea la imunizarea de rutină și extinderea serviciilor de informare este de o importanță prioritară.





IMUNIZAREA COPIILOR CU AFECȚIUNI REUMATICE

Silvia FOCA¹, Angela CRACEA², Ninel REVENCO²

¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Ninel Revenco, e-mail: ninel.revenco@usmf.md

Keywords: *heumatic diseases, children, vaccine, immunity.*

IMMUNIZATION OF CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES

Introduction. *The development of vaccines enables protection against many potentially fatal infectious diseases, reducing mortality worldwide. Vaccinating children with autoimmune diseases is vitally important.*

Material and methods. *A structured search was performed in PubMed and HINARI, using Romanian and English search terms: rheumatic diseases, children, vaccine, immunity.*

Results. *Children with autoimmune rheumatic diseases are at higher risk of infections and need a personalized vaccination schedule, taking into account disease activity, background treatment, risk of infections, vaccine safety and efficacy. The new EULAR 2021 vaccination recommendations for children with rheumatic diseases include general principles such as timing of vaccination, relationship with immunosuppressive treatment, relationship with the national immunization program and responsibilities. General principles are separated from individual recommendations for specific vaccinations, patient groups or drugs.*

Conclusions. *Immunization in children with autoimmune/autoinflammatory rheumatic diseases undergoing immunosuppressive treatment needs to be promoted and supported, and the importance of completing vaccination schedules should be emphasized. Strategies to compensate for lower vaccine responses or rapid antibody decline include measuring antibody levels to determine the optimal time to administer booster doses as needed. Larger studies are needed that include children with rheumatic diseases, in order to develop evidence-based guidelines for their vaccination.*

Cuvinte-cheie: *maladii reumatice, copii, vaccin, imunitate.*

Introducere. *Dezvoltarea vaccinurilor permite protecția împotriva multor maladii infecțioase cu potențial fatal, scăzând mortalitatea la nivel mondial. Vaccinarea copiilor cu maladii autoimune prezintă o importanță vitală.*

Material și metode. *A fost efectuată o cercetare structurată în PubMed și HINARI, folosind termenii în limba română și engleză: maladii reumatice, copii, vaccin, imunitate.*

Rezultate. *Copiii cu maladii reumatice autoimune prezintă un risc mai mare pentru infecții și au nevoie de un program de vaccinare personalizat, luând în considerare evoluția bolii, tratamentul de fond, riscul pentru infecții, siguranța și eficacitatea vaccinului. Noile recomandări EULAR 2021 de vaccinare a copiilor cu maladii reumatice includ principiile generale – momentul vaccinării, relația cu tratamentul imunosupresor și cu programul național de imunizare, dar și responsabilități. Principiile generale sunt separate de recomandările individuale privind vaccinările specifice, grupuri de pacienți sau medicamente.*

Concluzii. *Imunizarea copiilor cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii supuși tratamentului imunosupresiv se impune a fi promovată și susținută, iar importanța finalizării schemelor de vaccinare ar trebui subliniată. Strategiile pentru compensarea celor mai mici răspunsuri la vaccin sau declinul rapid al anticorpilor includ măsurarea nivelurilor de anticorpi pentru a determina momentul optim pentru administrarea dozelor de rapel la necesitate. Sunt indispensabile studiile cât mai vaste care ar include copiii cu afecțiuni reumatice, pentru a fi posibilă realizarea ghidurilor bazate pe dovezi în vaccinarea acestora.*

INTRODUCERE

Una dintre realizările majore în medicină este dezvoltarea vaccinurilor, care protejează și previn bolile infecțioase cu potențial fatal, diminuând mortalitatea la nivel mondial. Cu toate acestea, focarele recente de boli prevenibile prin vaccinare, cum ar fi rujeola, arată că atingerea unei acoperiri suficiente prin vaccinare a populației la nivel internațional rămâne o provocare (1, 2).

MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuată o analiză structurată în PubMed și HINARI, folosind termenii în limba română și engleză: maladii reumatice, copii, vaccin, imunitate. În această lucrare vom rezuma datele actuale și cele mai recente recomandări privind vaccinarea cu vaccinurile vii-atenuate și non-vii la pacienții cu maladii reumatice, inclusiv vaccinarea împotriva infecției SARS-CoV-2 (COVID-19). Studiile incluse în recomandările EULAR 2011 și actualizate în 2021 pentru vaccinarea pacienților cu maladii autoimune/autoinflamatorii au fost luate în considerare împreună cu studiile mai recente în acest sens, inclusiv cele cu privire la infecția COVID-19 la pacienții cu maladii reumatice.

REZULTATE

Vaccinarea copiilor cu maladii autoimune prezintă o importanță vitală, în primul rând, prin susceptibilitatea crescută la infecții a acestei categorii de copii, din cauza condițiilor de bază care le afectează sistemul imunitar și le influențează mecanismele de apărare naturală împotriva diferiților agenți infecțioși. Un alt motiv ar fi necesitatea inițierii oportune a terapiei imunosupresoare din momentul stabilirii diagnosticului, care de obicei durează mai multe luni sau chiar ani până când tratamentul poate fi redus sau întrerupt, o provocare a vaccinării în această populație. Este cunoscut faptul că majoritatea medicamentelor imunosupresoare vor afecta capacitatea sistemului imunitar al acestor copii într-un grad diferit în dependență de agent, reducându-le capacitatea de a răspunde la multe dintre vaccinuri. În plus, este recomandată utilizarea doar a vaccinurilor nevii în timpul tratamentului imunosupresor, iar utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evaluată individual cu atenție.

La copiii cu maladii autoimune aflați sub tratament imunosupresor cu diferiți agenți indicația pentru fiecare vaccin în parte poate fi complicată

și devine o dilemă pentru specialiștii care îngrijesc acești copii în decizia unei scheme de vaccinare. Mai mult, o serie de preocupări, concepții greșite și întrebări fără răspuns au condus la scăderea ratelor de vaccinare la copiii cu boli autoimune cronice pe parcursul ultimului deceniu (3). De exemplu, în urma unui studiu efectuat în Ljubljana, Slovenia s-a dovedit că doar 65% dintre adolescenții cu boli reumatice cu vârsta de 18 ani erau la zi cu vaccinurile, cel mai frecvent fiind omis vaccinul anti-hepatita B (VHB) și ROR (4), numai 10% au primit vaccinul antigripal sezonier și 4% au primit vaccinul antigripal sezonier – vaccinul pneumococic 13-valent conjugat (PCV13) (4). În mod similar, 40% dintre copiii cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) din Canada au prezentat o fișă de vaccinare incompletă pentru vârsta lor (3). Rezultatele acestor studii au constatat că medicii specialiști care monitorizează pacienții cu boli autoimune nu au efectuat supravegherea responsabilă a programelor de vaccinare pentru pacienții lor (5). În plus, părinții și chiar specialiștii au fost nesiguri cu privire la siguranța administrării unor vaccinuri la copiii cu maladii autoimune supuși tratamentului imunosupresor (4). Aspectele de siguranță în ceea ce privește potențialele interferențe ale vaccinării asupra maladiilor autoimune, precum și întrebarea dacă vaccinarea pe fondalul tratamentului imunosupresor este suficient de imunogenă/protectoare, sunt în mod repetat subiecte de discuție și dezbateri. Specialiștii sunt foarte îngrijorați de potențialul pericol al administrării unui vaccin viu atenuat la un copil cu o maladie autoimună, în special în condițiile de imunosupresie scăzută, din cauza riscului de a provoca infecții asociate cu virusul vaccinal. În plus, recomandările actuale de vaccinare a copiilor cu tulburări mediate imun se bazează adesea pe un eșantion de dimensiuni mici, cu niveluri scăzute de dovezi, în special pentru utilizarea de vaccinuri vii atenuate (6, 7, 8).

Tulburările autoimune la copii includ bolile autoimune sistemice și bolile autoimune specifice unui singur organ, cum ar fi tractul digestiv (maladie inflamatorie intestinală), ochi (uveita), piele (psoriazis) sau sistemul nervos central (scleroza multiplă). Acești copii sunt supuși tratamentului imunosupresor similar pentru a controla boala, care include medicamentele imunomodulatoare tradiționale, cum ar fi glucocorticoidii (GCS), medicamentele antireumatice care modifică boala (DMARD) și medicamente biologice.

În prezent, DMARD-urile sunt divizate în: sintetice convenționale (csDMARDs), biologice (bDMARDs) și sintetice țintite (tsDMARDs).

Copiii cu maladii reumatice autoimune prezintă un risc mai mare pentru infecții datorită maladiei de fond, dar și ca urmare a tratamentului imunosupresor cronic la care sunt supuși. Vaccinarea este cea mai eficientă și economică metodă de prevenire a maladiilor infecțioase (9). Copiii cu maladii reumatice sunt adesea sub vaccinați și, prin urmare, prezintă un risc mai mare de boli infecțioase care pot fi prevenite prin vaccinare, deoarece părinții și medicii pediatri refuză sau amână vaccinările din motive de siguranță (10, 11). Comparativ cu copiii sănătoși imunogenitatea vaccinelor la copiii și adolescenții cu maladii reumatice (artrita juvenilă idiopatică) s-a dovedit a fi redusă și ar putea exista preocupări cu privire la potențialul de agravare a activității bolii (12, 13).

Imunogenitatea și siguranța vaccinelor la copiii cu maladii reumatice au fost revizuite anterior (6, 14). Cu toate acestea, pe parcursul ultimului deceniu, noi agenți imunosupresori au devenit disponibili pentru tratamentul maladiilor autoimune la copii și suplimentar au fost publicate studii privind imunogenitatea vaccinelor în acest grup. Prin urmare, este nevoie de o imagine de ansamblu actualizată la acest subiect pentru a asigura utilizarea sigură și cea mai benefică a vaccinelor la acest grup de copii.

Mai multe studii au raportat rate similare de infecție gravă la copiii cu artrită juvenilă idiopatică (AJI) care primesc bDMARD sau csDMARD (15, 16). Cu toate acestea, alte studii au raportat că cele mai mari rate de infecție au prezentat copiii tratați cu bDMARD, în special anti-TNFa (cum ar fi etanercept și infliximab) (15, 17 - 19) sau tratamentul combinat al csDMARDs (cum ar fi Metotrexat) și bDMARDs (20). Infecțiile tractului respirator superior (inclusiv gripa severă) au fost printre cele mai frecvente infecții, împreună cu varicela complicată (15, 17 - 22).

Deoarece majoritatea pacienților cu boli reumatice autoimune au fost supuși preponderent unui tratament de fond combinat mai degrabă decât a unui tratament cu un singur agent, este deosebit de dificil de a concepe un studiu clinic pentru a evalua efectul diferitelor regimuri imunosupresoare privind riscul de infecție și pentru a înțelege biologia din spatele oricărui risc infecțios.

Actualmente există vaccinuri contra bolilor infecțioase la copii: virusul gripal, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, infecția meningococică, poliovirusuri, varicela, rujeola, oreion, rubeola, Human papilloma virus, virusul hepatitei A (HAV) și B (HBV) și vaccinuri de călătorie (împotriva febrei galbene, antirabic și tifoid).

Recomandări EULAR 2021 versus 2011

Pacienții cu maladii reumatice autoimune sau autoinflamatorii au nevoie de un program de vaccinare personalizat, luând în considerare evoluția bolii, tratamentul de fond, riscul pentru infecții, siguranța și eficacitatea vaccinului. Astfel, Alianța Europeană a Asociațiilor pentru Reumatologie (EULAR) în anul 2011 a elaborat primul set de recomandări pentru vaccinarea pacienților pediatrici cu maladii reumatice autoimune sau autoinflamatorii (6). Aceste recomandări s-au bazat pe 27 de manuscrise care se adresează în mod special pacienților pediatrici. Nu au fost constatate date despre vaccinul papilomavirus (HPV), doar o lucrare a fost disponibilă cu referință la vaccinul pneumococic, însă informațiile privind siguranța și imunogenitatea vaccinelor vii atenuate au fost incerte (23, 24).

Utilizatorii țintă ale recomandărilor EULAR actualizate sunt profesioniștii din domeniul sănătății implicați în managementul și vaccinarea pacienților pediatrici cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii, inclusiv a medicilor pediatri, reumatologilor pediatri, medicilor generaliști, asistentelor medicale, farmaciștilor și profesioniștilor din domeniul sănătății primare implicați în executarea Programului Național de Imunizare (PNI). Vaccinarea sigură implică faptul că vaccinurile nu vor avea efecte adverse severe, nu vor agrava maladia de fond și nu vor provoca infecții în cazul vaccinelor vii atenuate.

Noile recomandări EULAR 2021 de vaccinare a copiilor cu maladii reumatice includ principiile generale care servesc drept bază pentru această actualizare. Aceste principii sunt generice și includ aspectele esențiale ale vaccinării pacienților pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii reumatice, cum ar fi momentul vaccinării, relația cu tratamentul imunosupresor, relația cu PNI și responsabilități. Principiile generale sunt separate de recomandările individuale privind vaccinările specifice, grupuri de pacienți sau medicamente (tab. 1).

Tabelul 1. Principii generale pentru vaccinarea copiilor și adolescenților.

Nr d/o	Principii	Nivelul de acord (%)
1.	Statutul de vaccinare, indicațiile pentru vaccinări adiționale Programului Național de Imunizare (PNI) și indicațiile pentru amânarea vaccinărilor conform PNI trebuie să fie evaluat anual de specialistul curant al pacienților pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii.	100%
2.	Vaccinările trebuie administrate de preferință în timpul perioadei inactivă a maladii de fond.	100%
3.	Dacă este posibil, vaccinările trebuie administrate cu 2-4 săptămâni înainte de începerea terapiei imunosupresive (în special terapiile de epuizare a celulelor B), dar tratamentul necesar nu ar trebui amânat niciodată imunosupresivi*	81%
4.	Respectați PNI-urile și regulile generale aplicabile vaccinurilor de călătorie, cu excepția vaccinurilor vii atenuate la toți pacienții	100%
5.	Vaccinurile nevii pot fi administrate la pacienții pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii tratați cu glucocorticosteroizi sau DMARD.	100%
6.	Vaccinurile vii atenuate trebuie evitate la copiii cu maladii autoimune/autoinflamatorii imunosuprimați*, cu excepția rapelului ROR și varicela în condiții specifice.	100%

Gradul de recomandare al vaccinurilor a crescut pe baza unor noi date privind siguranța (vaccinul ROR și VZV) și imunogenitatea (vaccinul pneumococic conjugat (PCV) și vaccinul HPV). Procedura de vot Delphi a marcat niveluri ridicate de acord și nici una dintre recomandări nu avea un nivel de acord sub 7.5 (tab. 2).

Vaccinarea cu vaccinuri vii-atenuate

Programele de vaccinare pentru vaccinurile ROR și VZV diferă între ele în diferite țări. În timp ce prima doză de vaccin ROR este administrată în jurul vârstei de 9-15 luni în toate țările, momentul administrării celei de-a doua doze, diferă în mare măsură. Rapelul cu ROR și VZV este recomandat înainte de vârsta de 2 ani în Elveția și Australia, iar între 4 și 6 ani în Franța, Spania, Regatul Unit, SUA și Canada, însă în Ungaria, Țările de Jos, Estonia, Norvegia, Polonia și Republica Slovacă - până la 9 ani. (25). Majoritatea țărilor europene nu vaccinează împotriva varicelei, în timp ce vaccinul VZV face parte din programul de vaccinare de rutină în Australia, Canada și SUA. Prin urmare, în funcție de vârsta la debutul bolii autoimune, copilul s-ar putea să nu fie imun împotriva rujeolei și varicelei la momentul stabilirii diagnosticului. La copiii sănătoși, vaccinul VZV este eficient în proporție de 82% în prevenirea oricărei forme de varicelă după o doză și 98% - după 2 doze, dar 100%

eficient în prevenirea rujeolei severe după o singură doză. Vaccinul ROR este foarte sigur și eficient la copiii sănătoși. O doză de vaccin are o eficacitate de 93%, în timp ce două doze sunt eficiente în proporție de 97% în prevenirea rujeolei (26).

Riscul de infecții cu rujeolă și varicelă la copiii imunocompromiși este și mai important la momentul actual, datorită prevalenței ezitării pentru vaccinare și a intensificării focarelor de rujeolă la nivel mondial. Prin urmare, asigurarea unei imunități protectoare împotriva rujeolei și varicelei la copiii imunodeprimați este destul de provocatoare. Odată ce tratamentul imunosupresor a fost inițiat nu mai este posibilă vaccinarea împotriva acestor boli, deoarece sunt disponibile numai vaccinuri vii atenuate. În plus, vaccinarea copiilor în faza acută a bolii cu un vaccin viu atenuat este adesea dificilă, fiind necesar un interval de minim 4 săptămâni între vaccinări și începutul imunosupresiei, chiar și mai mult dacă sunt necesare două doze. Practic nu există date privind vaccinarea primară cu ROR la copiii imunodeprimați, deoarece prima doză a acestui vaccin este administrată de obicei înainte de debutul majorității bolilor autoimune.

Vaccinurile vii atenuate trebuie evitate la pacienții cu terapie imunosupresivă, din cauza riscului de infecții cu agentul patogen atenuat. Spre exemplu, un raport de caz a descris la un copil cu vârsta

de 3 luni, născut dintr-o mamă cu boala Crohn, care utilizează infliximab, care a avut o infecție micobacteriană letală indusă de vaccinarea BCG (27). Un alt caz raportat a fost al unui pacient, care fiind supus tratamentului biologic cu infliximab, a fost vaccinat din neatenție cu vaccin de febră galbenă (YF), iar la interval de 1 săptămână de la vaccinare a dezvoltat febră și mialgie, cu o ușoară creștere a transaminazelor și viremie detectabilă (28).

În conformitate cu principiile generale, pacienții cu (b)DMARD sunt considerați imunodeprimați, așa cum au fost definiți mai sus, iar vaccinurile vii

atenuate ar trebui să fie evitate la acești pacienți. Cu toate acestea, vaccinurile vii atenuate pot fi luate în considerare la pacienții care utilizează terapia (b-)DMARDS în mod individual, punând în balanță riscul de infecții, versus riscul ipotetic de inducere a infecțiilor prin vaccinare. Aceste recomandări se referă numai la vaccinurile vii atenuate sistemice, care sunt injectate intramuscular sau subcutanat și nu la vaccinurile pentru mucoase, cum ar fi vaccinurile vii atenuate antigripal și rotavirus. Studii privind siguranța acestor vaccinuri mucoase la copiii imunodeprimați încă lipsesc.

Tabelul 2. Recomandări pentru vaccinarea pacienților pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii.

Nr d/o	Recomandări	Grad de recomandare	Nivelul de acord: medie/interval 0-10 (% ≥8)
1.	Vaccinarea sezonieră antigripală cu vaccinul non-viu trebuie strict luată în considerare pentru pacienții pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii tratați cu glucocorticosteroizi sau DMARD.	C	8,5 (93%)
2.	Vaccinarea pneumococică cu VPC10 sau VPC13 este recomandată la toți pacienții pediatrici cu maladii autoimune/autoinflamatorii nevaccinați.	C	8,8 (73%)
3.	Vaccinarea antitetanos trebuie administrată în conformitate cu recomandările pentru populația generală. În cazul unei indicații pentru vaccinarea cu toxoid tetanic, imunizarea pasivă este recomandată pentru pacienții care primesc terapie de epuizare a celulelor B pe parcursul ultimelor 6 luni.	C	9,0 (80%)
4.	Vaccinarea cu papilomavirus uman ar trebui să fie strict luată în considerare la pacienții cu lupus eritematos sistemic (LES) nevaccinați.	C	9,5 (93%)
5.	a) Vaccinarea de rapel ROR poate fi administrată pacienților pe fondal de tratament cu MTX.	A	9,6 (100%)
	b) Boosterul ROR poate fi luat în considerare la pacienții tratați cu glucocorticosteroizi în doză mică, preparate TNFi, anti-IL1 și anti-IL6.	C	9,1 (93%)
6.	a) Vaccinarea cu VZV trebuie luată în considerare cu strictețe în cazul vaccinării/infecției cu varicelă la pacienții cu MTX.	D	9,1 (100%)
	b) Vaccinarea VZV poate fi luată în considerare în vaccinarea împotriva varicelei/infecție la pacienții cu tratament cu glucocorticosteroizi în doză mică, terapie cu TNFi, anti-IL1 și anti-IL6	D	9,0 (93%)
7.	Vaccinarea împotriva febrei galbene trebuie evitată la toți pacienții imunodeprimați.	D	9,0 (93%)

DMARD, medicament antireumatic care modifică boala; LES, lupus eritematos sistemic; MTX, metotrexat; ROR, rujeola, oreon, rubeola; VPC, vaccin pneumococic conjugat; TNFi, factor de necroză tumorală inhibitor; anti-IL1, anti-interleukina 1; anti-IL6, anti-interleukina 6; VZV, varicela Zoster virus.

În momentul în care se suspectează o tulburare imunomediata, screening-ul pentru VZV și rujeolă trebuie efectuat sistematic prin istoric de infecție și vaccin, și dacă este posibil, confirmat prin serologie vaccinală (12). Dacă markerul surogat este sub pragul considerat protector, pacienții seronegativi pentru VZV și rujeolă ar trebui să fie vaccinați înainte de inițierea tratamentului imunosupresor sau a terapiei imunomodulatoare. Două doze de vaccin, la cel puțin 1 lună distanță trebuie administrate, iar ultima doză trebuie administrată cu ≥ 1 lună înainte de începerea tratamentului imunosupresor.

Conform recomandărilor EULAR, vaccinurile vii atenuate ar trebui evitate la copiii cu tratament imunosupresiv în doze mari (6, 29). Sigur că, este posibil ca replicarea vaccinului viu atenuat să nu fie suficient controlată sub imunosupresie puternică, în special vaccinurile atenuate având riscul teoretic al unei reveniri la forma virulentă, prin urmare la inducerea bolii manifeste (30, 31). În populația sănătoasă, această prezentare este extrem de rară, în general ușoară și autolimitată.

Conform recomandărilor EULAR, vaccinurile vii atenuate ar trebui evitate la copiii cu tratament imunosupresiv în doze mari (6, 29). Într-adevăr, este posibil ca replicarea vaccinului viu atenuat să nu fie suficient controlată sub imunosupresie puternică și vaccinurile atenuate au riscul teoretic al unei reveniri la forma virulentă, prin urmare inducerea bolii manifeste (30, 31). În populația sănătoasă, această prezentare este extrem de rară, în general ușoară și autolimitată.

Intervalul la care un vaccin viu poate fi administrat în siguranță, după întreruperea medicamentului imunosupresor, depinde de farmacocinetica și farmacodinamica moleculei. În principiu, se consideră că timpul necesar pentru eliminarea preparatului imunosupresiv din organism este timpul de înjumătățire multiplicat de 5 ori, dar efectul lui poate dura mai mult. Pentru medicamentele anticitokinice, efectele imunosupresoare se consideră a fi de durată mai scurtă, decât pentru medicamentele care inhibă diviziunea celulară sau funcția celulară. Prin urmare, unele ghiduri recomandă utilizarea formulei „ $5 \times t_{1/2} +$ efect imunosupresor” (care este de 2 săptămâni pentru preparatele anticitokinice și de 4 săptămâni pentru alte medicamente) (32). În general, se recomandă o perioadă de așteptare de cel puțin 4 săptămâni după întreruperea tratamentului

GCS în doză mare, cel puțin 3 luni după întreruperea tratamentului cu csDMARD și la cel puțin 3 luni după întreruperea unui bDMARDs (33).

Tabelul 3 rezumă efectele fiecărui medicament imunosupresor și timpul de așteptare necesar înainte de vaccinare, cu un vaccin viu atenuat. Aceste tabele trebuie considerate ca recomandări orientative și nu ca linii directoare stricte, conform consensului experților (25). Întârzierile au fost calculate în funcție de timpul de înjumătățire al medicamentului (de obicei cinci timpi de înjumătățire) și durata așteptată a efectului imunosupresor după întrerupere.

Vaccinarea cu vaccinuri nevii (care conțin microorganisme inactivate)

Mai multe studii au arătat că, vaccinurile nevii la copiii cu tulburări autoimune, tratate cu diverse medicamente imunosupresoare nu agravează boala și nu provoacă evenimente adverse grave, în comparație cu subiecții sănătoși, rezultate descrise în review-urile efectuate de Heijstek MW și Groot N. (6, 14). Pentru copiii cu maladii reumatice, EULAR recomandă respectarea ghidurilor naționale de vaccinare pentru difterie, Hib, hepatita A și B, pertussis, pneumococ, poliomielită, meningococi, rabie, tetanos și encefalită transmisă de căpușe, programele de vaccinare variind între țări (29). În tabelul 4 sunt prezentate recomandările pentru diferite vaccinuri nevii.

Atunci când este diagnosticată o boală care prezintă potențial pentru tratament imunosupresor, starea vaccinală a copilului ar trebui să fie verificată. Toate vaccinurile nevii pot fi administrate fără restricții, dar acestea trebuie administrate cu 2 săptămâni înainte de inițierea tratamentului, pentru a crește imunogenitatea. Este recomandat, dacă este posibil, aprecierea răspunsului imunizării prin testarea anticorpilor specifici vaccinului, în special după prima imunizare și la copiii tratați cu doze mari de imunosupresanți și bDMARDs.

Vaccinul antigripal

Vaccinarea antigripală sezonieră este recomandată anual tuturor copiilor cu tulburări mediate imun, tratați sau nu cu medicamentele imunosupresoare, deoarece gripa poate avea o evoluție severă și astfel, crește riscul de infecții bacteriene secundare (6). În primul an, se recomandă două doze de vaccin la pacienții < 9 ani care nu au fost niciodată vaccinați împotriva gripei sau pentru

Tabelul 3. Recomandări pentru vaccinuri vii (25).

Vaccinul	Pentru cine	Doză și sincronizare	Controlul serologiei - pe termen scurt, pe termen lung	Comentariu
Varicela	Seronegativi pentru VZV	Două doze	Verificați serologia după prima doză, dacă e vaccinare rapel sau după a doua doză dacă este vaccinare primară	- Cu 4 săptămâni înainte de începerea imunosupresiei - Dozele de rapel, pot fi luate în considerare în cazul unei doze mici de medicament imunosupresiv*, dacă riscul personal de expunere este mare
ROR	Seronegativi pentru rujeolă	Două doze	Verificați serologia după prima doză dacă e vaccinare rapel sau după a doua doză dacă este vaccinare primară	- Cu 4 săptămâni înainte de începerea imunosupresiei - Dozele de rapel, pot fi luate în considerare în cazul unei doze mici de medicament imunosupresiv, dacă riscul personal de expunere este mare
Vaccin viu tifoid	Călătorii în regiuni endemice, dar utilizați vaccin neviu			Contraindicat copiilor imunodeprimați, de luat în considerare vaccinul polizaharidic neviu
BCG	Copiii care se întorc definitiv în țările endemice pentru tuberculoză			Contraindicat copiilor imunodeprimați
Febra galbenă	Călătorii în regiuni endemice			- Nu există date la copii - Dozele de rapel, pot fi luate în considerare în cazul unei doze mici imunosupresie dacă riscul personal de expunere este mare
Rotavirus	Urmați instrucțiunile locale			De obicei, nu se aplică, deoarece nu ar trebui să fie administrat după vârsta de 6 luni

ROR – rujeolă, oreon, rubeolă; BCG – bacilul Calmette-Guerin

Tabelul 4. Recomandări pentru vaccinuri nevii (25).

Vaccinul	Pentru cine	Doză și sincronizare	Controlul serologiei - pe termen scurt, pe termen lung	Comentariu
Influenza	Pentru toți	- O doză 1×/an în timpul sezonului de gripă - În primul an se recomandă două doze la pacienți <9 ani.	Nu (fără corelație de protecție)	Se recomandă administrarea membrilor familiei și contactilor apropiați
HBV	Seronegativi pentru anti-HBs (<10 UI/l)	Consultați programul național de vaccinare, de obicei: trei doze la 0, 1 și 6 luni și două doze la 0 și 6 luni pentru copii de 11–15 ani	Da, la 1 lună după prima imunizare și apoi în mod regulat dacă a rămas sub imunosupresie	Ar trebui să fie continuu >10 UI
HAV	Seronegativi pentru anti-HAV, călători	Consultați Programul Național de Vaccinare, de obicei: două doze la 0 și 6 luni	Da, la 1 lună după imunizarea primară	

HPV	9-26 ani	Consultați Programul Național de Vaccinare, de obicei: trei doze la 0, 1 și 6 luni și două doze la 0 și 6 luni pentru copii de 11-15 ani	Nu (fără corelație de protecție)	
PPV23	Recomandat doar în unele țări (America de Nord)	O doză la cel puțin 8 săptămâni după PCV13		
PCV13	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului scăzut sau asplenie funcțională	Consultați Programul Național de Vaccinare, de obicei o doză după imunizarea generală din primii 2 ani de viață	Da, dacă e posibil la 1 lună, după vaccinare. Verificarea menținerii anticorpilor în mod regulat la copiii rămași pe imunosupresie, dacă este posibil	Administrați doze de rapel atunci când pragul de protecție este scăzut
Hib	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului scăzut sau asplenie funcțională	O doză	Da, dacă e posibil la 1 lună, după vaccinare.	
Vaccinul quadrivalent meningococci conjugat	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului sau asplenie funcțională, și cei care vor începe tratament cu eculizumab	Vezi Ghidul Național de Imunizare, dar de obicei, o doză <5 ani sau între 11 și 15 ani	Nu (fără corelație de protecție)	Dozele se repetă la fiecare 5 ani în caz de hiposplenism
Serogrupul B meningococic	Toți, în special pacienții cu nivelul complementului scăzut sau asplenie funcțională	Vezi Ghidul Național de Imunizare, dar de obicei două sau trei doze în funcție de vaccin	Nu (fără corelație de protecție)	Nu este licențiat în toate țările
Difterie, tetanus	Seronegativi pentru tetanos	Vezi Ghidul Național de Imunizare	Da, la 1 lună după prima imunizare și apoi, în mod regulat, dacă a rămas sub imunosupresie	Indiferent de vârstă, formularea pediatrică se recomandă din cauza concentrației mari a antigenului; - tetanos Ab titrul - ar trebui să fie verificat după vaccinare dacă se suspectă răspuns slab; - în funcție de vârstă, utilizați combinația DTPa-IPV + -Hib/HBV
Virus poliomielită inactivat	Toți, dar mai ales cei care pot călători în țări endemice	Vezi Ghidul Național de Imunizare	Nu (fără corelație de protecție)	
Pertusis	Cei din contactul cu copiii mici	Conform Programului Național de Imunizare	Nu (fără corelație de protecție)	

Febra tifoidă	În caz de călătorie în regiuni endemice	Conform Programului Național de Imunizare	Doar acest vaccin neviu este permis la copii imunodeprimați împotriva febrei tifoide
Encefalita de căpușă	Copii care locuiesc sau călătoresc în regiuni endemice (țări din vestul, nordul Europei; a se vedea harta OMS)	Trei doze la 0, 2-4 săptămâni și 6-12 luni, apoi rapel la fiecare 10 ani	Da, dacă este posibil, după 1 lună de la imunizarea primară
Rabia	În caz de călătorie în regiuni endemice	Conform Programului Național de Imunizare	

PPV23 – vaccin pneumococi polizaharidic simplu 23-valent; PCV13 – vaccin pneumococic conjugat 13 valent; HPV – human papilloma virus; HVB – hepatita virală B, HAV – hepatita virală A, Hib – influenza B.

care istoricul de vaccinare este necunoscut (34, 35). Vaccinarea cu vaccinul antigripal sezonier a membrilor familiei, dar și a altor contacte apropiate ar trebui să fie încurajată.

Vaccinul hepatitei virale A (HAV)

HAV ar trebui să fie oferit copiilor seronegativi cu tulburări autoimune care călătoresc frecvent în țări endemice. Programul ar trebui să respecte ghidurile naționale (25, 26, 34, 35). Se recomandă un control al răspunsului la vaccinul HAV la copii imunodeprimați prin serologie (36). Dacă este necesară o protecție pe termen scurt, se poate face o serologie la interval de 1 lună după prima doză și, la necesitate poate fi administrată a doua doză la un interval scurt. Pentru protecție pe termen lung, serologia trebuie efectuată la un interval de 1 lună după ultima doză (6 luni după prima doză) și, dacă este necesar, se administrează vaccin suplimentar.

Vaccinul hepatitei virale B (HVB)

Vaccinarea împotriva hepatitei virale B este recomandată copiilor cu tulburări autoimune din cauza riscului dezvoltării bolii severe în timpul imunosupresiei. Toți copiii ar trebui să fie examinați prin serologie la scurt timp după diagnostic. HVB ar trebui să fie administrat copiilor seronegativi (fără anti-HBs anticorpi) conform ghidurilor naționale, care este în trei doze la 0, 1 și 6 luni pentru majoritatea țărilor (și în unele țări două doze la 0 și 6 luni pentru copii de 11-15 ani). Dacă este nevoie de protecție mai rapidă, este indicată schema accelerată (1, 7, 21 de zile, 6-12 luni), de exemplu pacienții care trebuie să înceapă imunosupresia

în mod urgent. În cazul în care familia pacientului călătorește mult și imunitatea naturală împotriva hepatitei A nu a fost dobândită încă, se recomandă vaccinurile combinate HAV-HVB (Twinrix®), deoarece sunt mai imunogenice decât HVB monovalent. Totodată, se recomandă verificarea titrului de anticorpi la o lună după vaccinarea a 3-a (schema 0, 1 și 6 luni) și după a 4-a doză dacă schema este 0, 7, 21 de zile și 6-12 luni. Nivelurile de anticorpi anti-HBs >100 mUI/ml ar trebui atins.

Dacă este necesară doza de rapel, poate fi administrată. Nu există date despre doze maxime de administrare a vaccinului în cazul absenței răspunsului, dar de obicei se administrează până la șase doze. În plus, Twinrix® poate fi administrat la copiii imunodeprimați, în cazul absenței de răspuns (de obicei trei doze la 0, 1 și 2 luni) conform unui studiu recent efectuat de Raven et al (37).

Menținerea anticorpilor HBs trebuie monitorizată în mod regulat la copiii supuși tratamentului imunosupresiv. O doză de rapel de vaccin HVB trebuie administrată dacă anticorpii anti-HBs scad sub 10 UI/l.

Vaccinul papiloma virus uman (HPV)

Vaccinarea HPV este recomandată adulților tineri cu vârsta cuprinsă între 11 și 26 de ani cu maladii autoimune conform PNI. Rezultatele studiilor anterioare a imunogenității sugerează că, evaluarea răspunsului la vaccin și persistența anticorpilor după vaccinarea HPV, în acest grup de subiecți poate fi utilă, deși încă nu a fost recunoscută o limită de seroprotecție, pentru această grupă de vârstă (35 - 36).

Vaccinul pneumococic

Streptococcus pneumoniae este un agent patogen uman cu incidență relativ înaltă, care afectează toate grupele de vârstă, iar datorită mortalității, morbidității crescute și a tratamentului costisitor, prevenirea infecției pneumococice este prioritatea OMS (38 - 40). În recomandările EULAR 2011, vaccinarea împotriva infecției pneumococice putea fi luată în considerare la pacienții care primesc medicamente imunosupresoare în doze mari sau agenți biologici înainte de inițierea terapiei. Această recomandare a fost modificată în anul 2021, iar vaccinul pneumococic conjugat este inclus în PNI în majoritatea țărilor. Includeerea PCV în PNI a fost argumentată în baza ratei înalte a bolii pneumococice invazive (bacteriemie, meningită sau altă infecție a unui loc normal steril) la copii mici și eficacitatea dovedită a diferitor vaccinuri pneumococice conjugate pentru prevenirea infecției (25).

Atât vaccinurile pneumococice PCV13, cât și PPV23 sunt încă recomandate în multe țări, cum ar fi SUA, Canada, Cipru, Grecia, Franța și Spania (26,34,35). Comitetul consultativ al SUA pentru practicile de imunizare recomandă următorul plan de vaccinare pentru copiii cu boli cronice: patru doze de PCV13 la 2, 4, 6 și 12-15 luni, urmate de două doze suplimentare de PPV23 la interval de 5 ani în intervalul vârstei 2 și 18 ani (26). Explicația ar fi că PPV23 asigură protecție împotriva unui număr mai mare de serotipuri, comparativ cu PCV13. Cu toate acestea, datorită caracteristicilor sale T-independente, PPV23 induce doar imunitate pe termen scurt și răspunsuri imune mai slabe decât PCV13, care este un antigen T-dependent (38). Grație acestui fapt, în Elveția se recomandă exclusiv PCV13. Vaccinul pneumococic conjugat, comparativ cu vaccinul polizaharidic, produce mai mulți anticorpi cu afinitate înaltă și răspunsuri imune de lungă durată, cum ar fi celulele B de memorie.

O problemă vizând siguranța vaccinării pneumococice, conform avertizărilor EULAR 2021, poate surveni în cazul pacienților cu sindrom periodic asociat criopirinei (CAPS). O serie de cazuri (18 copii și 50 adulți) cu CAPS, cărora li s-a administrat tratament bDMARDS cu canakinumab, cu excepția unuia, au prezentat reacții severe după vaccinarea PPSV-23. Reacțiile la vaccin au apărut în 80% de cazuri după vaccinarea PPSV-23 (comparativ cu 0% după PCV10/13), inclusiv reacții locale severe în timpul vaccinării, febră (50%) și

crize CAPS (n=2). În studiul de față, doar la patru pacienți au fost depistați în urma testelor anticorpilor PPSV-23 și în toate cele 4 cazuri ei au prezentat nivel de protecție. Prin urmare, conform indicațiilor EULAR 2021, se recomandă evitarea vaccinării cu PPSV-23 a copiilor cu CAPS (25). Ca și în versiunea din 2011 a recomandărilor EULAR, vaccinarea cu PCV10/13 și PPSV-23 este recomandată pacienților cu deficiențe de complement primar și celor cu asplenie funcțională, deoarece acest contingent prezintă un risc crescut de sepsis cauzat de pneumococi (6).

Imunizarea dozei de rapel cu vaccinurile pneumococice conjugate permite o amplificare a fondului de celule B și T de memorie. În schimb, imunizarea de rapel cu vaccinurile polizaharidice simple poate epuiza stocul de celule B de memorie, din cauza lipsei de inducere a lor (36).

În concluzie, vaccinarea împotriva infecției pneumococice este recomandată practic tuturor copiilor cu afecțiuni autoimune, conform PNI. Ideal ar fi ca vaccinarea să fie realizată înainte de inițierea terapiei imunosupresoare. Dacă terapia imunosupresoare a fost deja începută, vaccinarea tre buie administrată în momentul în care nivelul de imunosupresie este cel mai scăzut. Imunogenitatea poate fi redusă sub unele tratamente imunosupresoare și, dacă este posibil, verificarea răspunsului imun trebuie efectuată la 1 lună după vaccinare și în mod regulat la copiii care rămân sub imunosupresie (35).

Vaccinul meningococic

Vaccinul meningococic conjugat monovalent (grupele capsulare A și C) sau cvadivalent (MenACWY), precum și vaccinul împotriva serogrupului B (MenB), este recomandat în mai multe țări europene, dar și în SUA și Canada, în funcție de endemicitatea diferitelor serogrupuri meningococice din diferite localități din întreaga lume (25, 26, 34, 35). Pacienții cu deficit de complement dobândit, cum ar fi cei cărora li se administrează anticorp monoclonal eculizumab, dar și alți copii care urmează un tratament imunosupresor sunt, de asemenea, expuși riscului de hiposplenism și ar trebui să fie monitorizați după imunizarea cu vaccinul meningococic (41).

Vaccinul tetanos-difterie-pertussis acelular-poliomielită (DTaP)

Vaccinarea contra tetanosului, difteriei, pertus

sisului aceluș și poliomielitei este recomandată tuturor copiilor cu tulburări mediate imun, conform programelor de imunizare națională, specifice diferitor țări (26, 34, 35). Timpul și numărul de doze depinde de numărul de doze administrate anterior, dar și de intervalul de la ultima doză de vaccinare. Adulților tineri, după vaccinare primară, li se recomandă administrarea mult mai frecventă a dozelor de rapel de vaccin antidifteric/tetanos decât persoanelor sănătoase, adică la fiecare 10 ani (36).

Vaccinul Haemophilus Influenzae tip B (HiB)

Vaccinarea Hib trebuie administrată conform programelor naționale de imunizare. Potrivit datelor epidemiologice actuale, imunizarea Hib nu este recomandată copiilor cu vârsta peste 5 ani, chiar și pacienților imunodeprimați, cu excepția celor din Cehia, Grecia, SUA și Canada (26, 34, 35).

Alte vaccinuri: Rabie, Encefalită japoneză, vaccinul parenteral febra tifoidă, encefalită transmisă de căpușe

Vaccinarea împotriva rabiei, encefalitei japoneze sau febrei tifoide este indicată în situații specifice de risc, conform ghidurilor naționale de imunizare, înainte de a călători în zone endemice (26, 34, 35). Indicațiile ar trebui discutate individual cu specialiștii înainte de a planifica călătorii internaționale. Se recomandă vaccinarea împotriva encefalitei transmise de căpușe pentru copiii cu risc crescut de expunere, conform PNI, pentru fiecare țară (34, 35). Se recomandă a urma schema obișnuită de vaccinare (trei doze-schemă cu o doză de rapel la fiecare 10 ani). Pacienții imunodeprimați trebuie testați serologic la interval de 1 lună de la ultima doză de vaccin administrată (36).

Situații particulare

Copiii tratați cu imunoglobuline intravenos (IgIV)

În cazul tratamentului cu IgIV, răspunsul imun la vaccinurile vii atenuate poate fi redus, dacă vaccinul este administrat imediat înainte de tratament sau la 1-4 săptămâni (sau mai mult) după IgIV. Vaccinurile vii trebuie administrate fie cu 2 săptămâni înainte, fie ar trebui amânate cu 3-11 luni după IgIV, în funcție de doză. În cazul tratamentului cu IgIV, în decurs de 14 zile de la un vaccin viu, vaccinul trebuie verificat după 3-11 luni după tratament cu IgIV, și readministrat, dacă este necesar (25).

Copii tratați cu medicamente ce epuizează celulele B

Nu există date referitoare la răspunsul imun după vaccinare la copiii tratați cu anti-CD20. Un studiu prospectiv de control, efectuat de Oren et al., a evaluat răspunsul imun umoral la vaccinul antigripal sezonier înregistrat în trei loturi de studiu: 29 de adulți cu poliartrită reumatoidă, 14 adulți cu poliartrită reumatoidă, tratați cu rituximab în ultimele 18 luni și 21 de adulți sănătoși. S-a constatat că pacienții tratați cu rituximab au reacționat mai puțin bine, comparativ cu celelalte două grupuri, dar au dezvoltat totuși un răspuns imun parțial la vaccinul antigripal sezonier (42). Nagel et al. a demonstrat într-un studiu prospectiv de control că belimumab administrat în asociere cu csDMARD nu a scăzut răspunsul imun la PCV13 la pacienții cu LES (43).

Timp de 6-9 luni, după tratamentul cu anti-CD20 anticorpi monoclonali sau anti-BLys, răspunsurile imune la vaccinare sunt sever afectate, la fel ca și anticorpii producători de celule plasmatică, care sunt de scurtă durată și necesită înlocuire cu precursori CD20+. În plus, numărul de celule B de memorie din măduva osoasă este, de asemenea, redus, iar celulele B care revin din măduva osoasă spre sângele periferic au un fenotip imatur (CD27-IgD-) sau naiv (CD27-IgD+) mai pronunțat decât memoria celulelor B. Dezvoltarea de noi celule B de memorie pare să fie amânată pe mulți ani. Cu toate acestea, se pare că celulele plasmatică de lungă durată ar putea să nu fie afectate de medicamentele care epuizează celulele B. Prin urmare, se recomandă efectuarea imunizării primare înaintea tratamentului cu anticorpi monoclonali anti-CD20. Imunizarea secundară poate fi administrată la 6 luni după aceste tratamente pentru vaccinuri nevii și doar la 12 luni pentru vaccinuri vii atenuate (32, 44, 45).

Hipogamaglobulinemia prelungită și epuizarea celulelor B au fost raportate după tratamentul cu rituximab. Odată ce există date științifice, fiecare specialist trebuie să se documenteze înainte de inițierea terapiei, să monitorizeze nivelurile Ig și celulele B pe durata terapiei, pentru a se asigura că aceste niveluri s-au normalizat înainte de orice tip de imunizare. Deși e previzibil ca răspunsul imun să fie diminuat la subiecții supuși tratamentului care epuizează celulele B, vaccinul antigripal sezonier este încă recomandat, cu inducerea unui răspuns imun al celulelor T (36).

Copii născuți de mame care au urmat tratament imunosupresor în timpul sarcinii

Pe măsură ce unele medicamente imunosupresoare trec bariera placentară, ele pot fi determinate la nou-născuți timp de 6-8 luni, mai ales dacă sunt administrate mamelor la sfârșitul sarcinii. Aceste medicamente pot afecta dezvoltarea sistemului imunitar al nou-născuților și, de asemenea, afectează răspunsul imun la vaccinare. De exemplu, un caz fatal de „BCGită” a fost raportat la un bebeluș de 3 luni a cărui mamă fusese tratată cu infliximab în timpul sarcinii (46). Medicamente precum MTX, MMF, leflunomidă și ciclofosamidă sunt teratogene și sunt contraindicate în timpul sarcinii (47). Alte medicamente, precum antimalaricele, sulfasalazina, AZT, ciclosporina, tacrolimus și colchicina, nu sunt imunosupresoare și pot fi administrate în timpul sarcinii (47). Nonsteroidii antiinflamatori (AINS) COX2 selectiv și corticosteroidii pot fi administrați până la 28 de săptămâni de gestație.

În caz de maladie refractară severă la mamă, în timpul sarcinii, pulsterapia cu metilprednisolon și IgIV poate fi, de asemenea, administrată până la sfârșitul sarcinii, dacă este necesar. Trebuie remarcat faptul că anticorpii monoclonali biologici sunt transferați prin placentă, ca și alte imunoglobuline din săptămâna a 13-a până la sfârșitul sarcinii, cu un peak în ultimele 4 săptămâni de sarcină, rezultând un nivel sanguin cu 120–130% mai mare decât cel al nivelurilor sanguine ale mamei.

EULAR recomandă vaccinarea sugarilor, în conformitate cu programul național de imunizare, în regim normal, dacă agenții biologici au fost întreruși înainte de săptămâna 22 de gestație. Cu toate acestea, dacă mama urmează tratamentul imunosupresiv după 22 de săptămâni, vaccinurile vii atenuate (inclusiv BCG, rotavirus, poliomielite orală, ROR și VZV) trebuie administrate după vârsta de 6 luni. Vaccinurile inactivate pot fi administrate, conform programului național de imunizare, fără restricții.

Majoritatea csDMARD, bDMARD și tsDMARD sunt contraindicați în timpul alăptării, cu excepția medicamentelor antimalarice, sulfasalazinei, AZT, ciclosporinei, tacrolimusului, colchicinei, prednisolonului, Ig și anti-TNF, datorită unui transfer scăzut în laptele matern. Prin urmare, copiii care sunt expuși doar la aceste medicamente imunosupresoare, pe durata alimentației naturale pot fi vacci-

nați în regim obișnuit, conform PNI (47).

COVID-19 și vaccinarea

Chiar dacă spitalizările cu COVID-19 la copiii și adolescenții cu maladii autoimune/autoinflamatorii s-au dovedit a avea o incidență scăzută, iar tratamentul acestora cu bDMARD nu a fost asociat cu mai multe cazuri de infecție SARS-CoV2 severă, totuși e posibilă expunerea lor unui risc de recădere a maladiei de fond secundar sindromului acut respirator sever prin SARS-CoV-2 sau suspendăriia terapiei antiinflamatorii în timpul infecției COVID-19 (48, 49).

Deși vaccinarea poate proteja împotriva infecției SARS-CoV2, nu există date suficiente referitor la siguranța și imunogenitatea vaccinurilor COVID-19 în rândul copiilor cu AIIRD .

Un studiu internațional, multicentric, care evaluează siguranța și imunogenitatea vaccinului BNT162b2 anti-SARS-CoV-2 la 91 de adolescenți și adulți tineri cu debut juvenil al maladiei autoimune, a raportat un profil de siguranță bun la 96,7% dintre pacienți, semnalând fie evenimente adverse ușoare, fie absența lor, nicio modificare a scorurilor de activitate a bolii și doar 3,3% cazuri de simptome acute tranzitorii. Rata seropozitivității a fost de 97,3% în grupul de copii cu maladii reumatice autoimune, comparativ cu 100% în grupul de copii sănătoși. Cu toate acestea, titrurile de anticorpi anti-S1/S2 au fost semnificativ mai mici la copiii cu maladii autoimune, comparativ cu lotul de control (50).

Într-un alt studiu, în care a fost cercetat un lot de 159 de adolescenți și adulți tineri cu maladii reumatice, s-a concluzionat că vaccinurile ARNm SARS-CoV-2 au fost eficiente, fiind administrate în regim de două doze la aproape toți pacienții, neînregistrându-se evenimente adverse grave. Rata acutizării maladiei de fond a fost de 4,4% după a doua doză de vaccin ARNm.

Studiul care a examinat vaccinul ARNm BNT162b2 la 41 de adolescenți cu maladii autoimune/autoinflamatorii a raportat că pacienții, care au continuat tratamentul de fond, au obținut un răspuns umoral eficient după administrarea vaccinului în regim de două doze.

O publicație din 2022 a raportat o siguranță bună într-un grup de studiu de de 228 de copii cu vârsta de 12-18 ani (51).

Un alt studiu, care a evaluat eficacitatea vaccinului

lui ARNm BNT162b2 în prevenirea infecției cu COVID-19 într-un lot mare, de 1639 de adolescenți cu maladii reumatice, în comparație cu un lot martor (adolescenții sănătoși), a demonstrat că vaccinul a manifestat un nivel similar de eficiență împotriva infecției cu COVID-19 în ambele grupuri, de studiu și de control (52). Aceste rezultate ar trebui să încurajeze vaccinarea adolescenților cu maladii reumatice autoimune cu debut juvenil, pe fundalul tratamentului cronic imunosupresiv.

DISCUȚII

În general, există multe studii privind vaccinarea copiilor cu tulburări autoimune. Totuși, rămân o serie de probleme deschise pentru cercetare, cum ar fi:

- ✓ Cât de des ar trebui să evaluăm serologia vaccinului la pacienții aflați în tratament imunosupresor pentru diferitele antigene ale vaccinului: pneumococi, tetanos, rujeolă, varicelă, hepatită A și B?
- ✓ Cât de frecvent ar trebui să li se administreze doze de rapel de vaccin copiilor care urmează tratamente imunosupresoare, în special pentru vaccinurile pneumococice?
- ✓ Care este nivelul de protecție care ar trebui să fie monitorizat la copiii cărora li se administrează tratament imunosupresor (în special pentru pneumococi, rujeolă, varicelă)?
- ✓ Care sunt factorii care afectează răspunsul anticorpilor pe termen scurt și viteza de declin al anticorpilor pe termen lung (tipul și doza de imunosupresoare, vaccinările anterioare, data ultimei vaccinări, vârsta, activitatea bolii)?
- ✓ Ar trebui să administrăm doze suplimentare de vaccinuri copiilor sub tratament imunosupresor, de exemplu împotriva gripei sau hepatitei B, sau a altor vaccinuri?
- ✓ Cum corelează nivelurile de anticorpi cu protecția pe termen lung? Avem un nivel mai bun de protecție?
- ✓ Putem aplica alte teste imunologice (cum ar fi măsurarea celulelor B și T ale memoriei specifice) pentru a evalua protecția pe termen lung?
- ✓ Ar trebui să dezvoltăm noi strategii de vaccinare (cum ar fi utilizarea de noi adjuvanți sau utilizarea vaccinurilor ADN) pentru a crește protecția împotriva vaccinului în rândul acestor copii?
- ✓ Putem elabora un algoritm pentru a defini mai

bine sub ce tratament putem administra în siguranță vaccinuri vii atenuate? S-ar putea efectua o analiză imunologică care ar stabili siguranța administrării unui vaccin viu atenuat?

Toate studiile publicate sunt suficient de convingătoare din punct de vedere al siguranței, iar majoritatea vaccinurilor par a fi inofensive pentru copiii cu maladii autoimune, supuși tratamentului imunosupresor. Conform studiilor existente, vaccinurile nu provoacă reacții adverse grave și nu sporesc activitatea bolii de fond. Cu toate acestea, numărul studiilor care au investigat imunizarea cu vaccinuri vii atenuate la această categorie de pacienți este nu prea mare. Sunt necesare studii mai ample pentru a defini condițiile exacte în care pot fi administrate vaccinurile vii atenuate copiilor cu doze mari de DMARD, bDMARD. Totuși, vaccinurile vii atenuate pot fi luate în considerare de la caz la caz la copiii cu maladii autoimune/autoinflamatorii, tratați cu doze mari de imunosupresive. Pentru acești pacienți este importantă abordarea sistematică pentru evaluarea stării vaccinului și pentru planificarea vaccinării la un anumit moment al bolii.

În ceea ce privește imunogenitatea, majoritatea tratamentelor imunosupresoare în doze mici induc un răspuns normal de anticorpi pe termen scurt. Deși toate vaccinurile nevii pot fi administrate chiar și în condiții de imunosupresie ridicată, nu întotdeauna este foarte clar cum va răspunde copilul la vaccinare. Prin urmare, atunci când este posibil, este important a se evalua răspunsul anticorpilor la 1 lună după vaccinare, deoarece ar putea fi necesar de a administra o doză suplimentară de vaccin pentru unii copii.

Majoritatea studiilor au analizat răspunsurile pe termen scurt după vaccinare la copiii cu tulburări mediate imun. Cu toate acestea, protecția pe termen lung depinde de persistența nivelurilor de anticorpi peste pragul de protecție, atunci când memoria imunologică poate acționa suficient de rapid pentru a induce niveluri de anticorpi de protecție în caz de infecție. Acest prag de protecție a fost stabilit doar la copii sănătoși și poate fi diferit la copiii imunodeprimați. Prin urmare, trebuie definită o corelație de protecție pentru această populație specifică, pentru a ne asigura că este menținută protecția pe termen lung. Astfel, este foarte important a se verifica dacă acești copii, supuși tratamentului cronic imunosupresiv sau copiii care prezintă diverse tulburări mediate

imun, care prezintă un răspuns imun afectat, mențin anticorpii de protecție pe termen lung. Rezultatele studiilor efectuate până în prezent au constatat faptul că anticorpii specifici post-vaccinare scad mai rapid la copiii imunodeprimați comparativ cu copiii sănătoși.

Actualizarea recomandărilor EULAR din 2021 pentru vaccinarea copiilor cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii se bazează pe o revizuire sistematică a literaturii de specialitate, publicate în anii 2009-2021 de către echipă de lucru formată din 20 de experți internaționali, inclusiv reumatologi pediatri și pentru adulți, imunologi și un reprezentant al pacientului. Cele 15 recomandări EULAR din 2011 au fost înlocuite, modernizate și ajustate și au fost împărțite în șase principii generale și șapte recomandări. Aceste principii generale reprezintă baza actualizării din 2021 și acoperă aspecte esențiale ale vaccinării în cazul maladiilor reumatice pediatrice.

Viteza de declin a anticorpilor specifici post imunizare, la copiii cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii, depinde de diverși parametri, cum ar fi tipul și doza de tratament imunosupresor, vaccinările anterioare, timpul trecut de la ultima imunizare, vârsta și activitatea bolii, dar sunt necesare studii mai multe și mai ample, pentru a determina exact factorii care afectează rapiditatea acestui declin. Este important a se recomanda frecvența evaluării serologice a vaccinului administrat acestor copii și cât de des trebuie administrate dozele de rapel. Pentru moment, persistența anticorpilor ar trebui evaluată mai sistematic la copiii aflați la tratament imunosupresor, în special cei cu tratament bDMARD și împotriva bolilor pentru care este riscul de expunere continuu, cum ar fi pneumococi, gripa, tetanos, hepatita B, VZV și rujeola. De asemenea, este nevoie de a dezvolta un set de teste de laborator care să fie disponibile pe scară largă pentru a ajuta monitorizarea imunității pe termen lung la toate bolile prevenibile prin vaccin la copiii cu risc ridicat.

Evaluarea imunității este în mare măsură limitată la răspunsul anticorpilor, din cauza dificultății de

măsurare a răspunsurilor specifice ale celulelor B și T în afara laboratoarelor specializate. În orice caz, protecția pe termen lung este mai complexă decât doar determinarea nivelului de anticorpi neutralizanți. Calitatea anticorpilor și a celulelor B (funcția, repertoriul) este de asemenea importantă.

Este bine cunoscut faptul că nivelurile de anticorpi pot fi sub pragul de protecție, deși copilul poate fi încă protejat de imunitatea memoriei, care poate fi reactivată foarte rapid pentru unii antigeni, cel puțin la indivizii sănătoși. Studiarea răspunsului imun celular și a anticorpilor în post-vaccinare pe termen scurt și mai lung, la această populație vulnerabilă, este crucială pentru ameliorarea dezvoltării strategiilor de vaccinare (cum ar fi utilizarea de noi adjuvanți sau utilizarea vaccinurilor ADN) pentru a spori protecția vaccinală la acești copii.

Un alt subiect important este determinarea specialistului care să poarte responsabilitate pentru decizia de vaccinare, monitorizarea procesului de imunizare, evaluarea răspunsului imun în dinamică la copii cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii. Specialiștii adesea sunt persoanele care oferă îngrijirea primară a acestor pacienți complecși și ar trebui să fie mai proactivi în verificarea statutului vaccinării, a stării pacienților lor, dând recomandări cu privire la managementul procesului de imunizare.

În cele din urmă, noile tehnologii de vaccinare „explodează” în contextul pandemiei SARS-CoV-2, fiind bazate în principal pe analiza genetică, cu indicați țintă și apoi combinând aceste informații cu noi modalități de a viza și a „păcăli” sistemul imunitar să răspundă în mod corespunzător. În mod similar, o mai bună înțelegere a patologiei tulburărilor mediate imun a condus la dezvoltarea de abordări mai direcționate. Se speră că actuala pandemie va declanșa, de asemenea, dezvoltarea unei game de vaccinuri utilizate la diferite grupuri de populație pentru același agent patogen, în special vaccinuri pentru copiii imunodeprimați.

CONCLUZII

Imunizarea la copiii cu maladii reumatice autoimune/autoinflamatorii, supuși tratamentului imunosupresiv, trebuie promovată și susținută, iar importanța finalizării schemelor de vaccinare ar trebui subliniată. Strategii pentru a compensa cele mai mici răspunsuri la vaccin sau declinul rapid al anticorpilor includ măsurarea nivelurilor de anticorpi, pentru a determina momentul optim pentru administrarea dozelor de rapel la necesitate. Este imperios necesară desfășurarea unor cercetări exhaustive

care ar avea ca obiect de studiu copiii cu maladii reumatice, în scopul elaborării ghidurilor de vaccinare, bazate pe dovezi practice și date științifice.

CONFLICT DE INTERESE

Nu există conflicte de interese.

REFERINȚE

1. Nelson R. US Measles Outbreak Concentrated Among Unvaccinated Children. *Lancet Infect Dis.* 2019;19(3):248. doi:10.1016/S1473-3099(19)30074-X
2. Porter A, Goldfarb J. Measles: A Dangerous Vaccine-Preventable Disease Returns. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(6):393-8. doi:10.3949/ccjm.86a.19065
3. Morin MP, Quach C, Fortin E, Chedeville G. Vaccination Coverage in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis Followed at a Paediatric Tertiary Care Centre. *Rheumatol (Oxford).* 2012;51(11):2046-50. doi:10.1093/rheumatology/kes175
4. Bizjak M, Blazina S, Zajc Avramovic M, Markelj G, Avcin T, Toplak N et al. Vaccination Coverage in Children with Rheumatic Diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):164-70.
5. McCarthy EM, Azeez MA, Fitzpatrick FM, Donnelly S. Knowledge, Attitudes, and Clinical Practice of Rheumatologists in Vaccination of the at-Risk Rheumatology Patient Population. *J Clin Rheumatol.* 2012;18(5):237-41. doi:10.1097/RHU.0b013e3182611547
6. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Bijl M et al. EULAR recommendations for vaccination in paediatric patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(10):1704-1712.
7. Bijl M, Agmon-Levin N, Dayer JM, Israeli E, Gatto M, Shoenfeld Y et al. Vaccination of Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases Requires Careful Benefit-Risk Assessment. *Autoimmun Rev.* 2012;11(8):572-6. doi:10.1016/j.autrev.2011.10.015
8. Heijstek MW, Ott de Bruin LM, Borrow R, van der Klis F, Kone-Paut I, Fasth A et al. Vaccination in Paediatric Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases: A Systemic Literature Review for the European League Against Rheumatism Evidence-Based Recommendations. *Autoimmun Rev.* 2011;11(2):112-22. doi:10.1016/j.autrev.2011.08.010
9. Stanton BF. Pediatric rheumatology: a field of great progress. *Pediatr Clin North Ame.* 2018;65(4):xiii-xiv.
10. Bizjak M, Blazina Š, Zajc Avramovič M, Markelj G, Avčin T, Toplak N. Vaccination coverage in children with rheumatic diseases. *Clin Exp Rheumatol.* 2020;38(1):164-170.
11. Morin MP, Quach C, Fortin E, Chédeville G. Vaccination coverage in children with juvenile idiopathic arthritis followed at a paediatric tertiary care centre. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(11): 2046-2050.
12. Maritsi D, Vartzelis G, Soldatou A, Garouf A, Spyridis N. Markedly decreased antibody titers against hepatitis B in previously immunised children presenting with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013;31(6):969-973.
13. Jaeger VK, Hofman HM, van der Poll T et al. Safety of vaccinations in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: a prospective registry-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56(9):1484-1491.
14. Groot N, Heijstek MW, Wulfraat NM. Vaccinations in paediatric rheumatology: an update on current developments. *Curr Rheumatol Rep.* 2015;17(7): 46.
15. Aygun D, Sahin S, Adrovic A, Barut K, Cokugras H, Camcioglu Y, et al. The Frequency of Infections in Patients with Juvenile Idiopathic Arthritis on Biologic Agents: 1-Year Prospective Study. *Clin Rheumatol.* 2019;38(4):1025-30. doi:10.1007/s10067-018-4367-9
16. Aeschlimann FA, Chong SL, Lyons TW, Beinvoogl BC, Goetz-Mogollon LM, Tan S, et al. Risk of Serious Infections Associated with Biologic Agents in Juvenile Idiopathic Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analyses. *J Pediatr.* 2019;204:162-71.e3. doi:10.1016/j.jpeds.2018.08.065
17. Toussi SS, Pan N, Walters HM, Walsh TJ. Infections in Children and Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor-Alpha Inhibitors: Systematic Review of the Literature. *Clin Infect Dis.* 2013;57(9):1318-30. doi:10.1093/cid/cit489
18. Nagy A, Matrai P, Hegyi P, Alizadeh H, Bajor J, Czopf L et al. The Effects of TNF-Alpha Inhibitor Therapy on the Incidence of Infection in JIA Children: A Meta-Analysis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2019;17(1):4. doi:10.1186/s12969-019-0305-x
19. Lee WJ, Lee TA, Suda KJ, Calip GS, Briars L, Schumock GT et al. Risk of Serious Bacterial Infection Associated with Tumour Necrosis Factor Alpha Inhibitors in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Rheumatol (Oxford).* 2018;57(2):273-82. doi:10.1093/rheumatology/kex049
20. Toplak N, Uziel Y. Vaccination for Children on Biologics. *Curr Rheumatol Rep.* 2020;22(7):26. doi:10.1007/s11926-020-00905-8

21. Farmaki E, Kanakoudi-Tsakalidou F, Spoulou V et al. The effect of anti-TNF treatment on the immunogenicity and safety of the 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in children with juvenile idiopathic arthritis. *Vaccine*. 2010; -28:5109-13.
22. Pileggi GS, De Souza CBS, Ferriani VPL. Safety and immunogenicity of varicella vaccine in patients with juvenile rheumatic diseases receiving methotrexate and corticosteroids. *Arthritis Care Res*. 2010. doi:10.1002/acr.20183
23. Blanchard-Rohner G. Vaccination in Children with Autoimmune Disorders and Treated with Various Immunosuppressive Regimens: A Comprehensive Review and Practical Guide. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
24. Prevention, C.C.f.D.C.a. Vaccines and Preventable Diseases. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/measles/index.html>
25. Cheent K, Nolan J, Shariq S. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's Disease. *J Crohn's Colitis*. 2010. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.001
26. Ekenberg C, Friis-Møller N, Ulstrup T et al. Inadvertent yellow fever vaccination of a patient with Crohn's disease treated with infliximab and methotrexate. *BMJ Case Rep*. 2016;2016. doi:10.1136/bcr-2016-215403
27. Jansen M H A, Rondaan C, Legger G E, Minden K, Uziel Y, Toplak N, et al. EULAR/PRES recommendations for vaccination of paediatric patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: update 2021. *Annals of the rheumatic diseases*. 2023;82(1):35-47. doi:10.1136/annrheumdis-2022-222574
28. Jeyaratnam J, Ter Haar NM, Lachmann HJ, Kasapcopur O, Ombrello AK, Rigante D et al. The Safety of Live-Attenuated Vaccines in Patients Using IL-1 or IL-6 Blockade: An International Survey. *Pediatric Rheumatol Online J*. 2018;16(1):19. doi:10.1186/s12969-018-0235-z
29. Leung J, Siegel S, Jones JF, Schulte C, Blog D, Schmid DS et al. Fatal Varicella Due to the Vaccine-Strain Varicella-Zoster Virus. *Hum Vaccin Immunother*. 2014;10(1):146-9. doi:10.4161/hv.26200
30. Belgium SHCo. Vaccination of Immunocompromised or Chronically Ill Children and/or Adults, S.H.C. Food Chain Safety and Environment. Belgium. 2019.
31. Rheumatology BSaHCobot-FAC.o.I.a.e.b.t.S.S.f.A.a.I.a.t.S.S.f. Background Document on Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMID) Module 1: Vaccination in Patients with Autoimmune Inflammatory Rheumatic Diseases (AIIRD). 2013.
32. Control ECfDPa. Vaccine Schedules in European Countries. Available at: <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByDisease?SelectedDiseaseId> (Accessed August 11th 2020).
33. Government C. Canadian Immunization Guide. Available at: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/Canadian-immunization-guide-part-1-key-immunization-information/page-13-recommended-immunization-schedules.html> (Accessed August 11th 2020).
34. Bühler S HC. Background Document on Immune-Mediated Inflammatory Diseases (IMID), Module 2: Vaccination in Patients with Inflammatory Bowel Diseases and Other Gastroenterological (Auto)Immune Conditions, S.F.A.C.o. Immunisation. 2017.
35. Raven SFH, Hoebe C, Vossen A, Visser LG, Hautvast JLA, Roukens AHE et al. Serological Response to Three Alternative Series of Hepatitis B Revaccination (Fendrix, Twinrix, and HBVaxPro-40) in Healthy non-Responders: A Multicentre, Open-Label, Randomised, Controlled, Superiority Trial. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(1):92-101. doi:10.1016/S1473-3099(19)30417-7
36. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):e44-100. doi:10.1093/cid/cit684
37. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. WHO positions paper. *Releve epidemiologique hebdomadaire*. 2008;83(42):373-384.
38. World Health Organization (WHO). Pneumococcal conjugate vaccines in infants and children under 5 years of age: who position paper – February 2019, 2019.
39. Eperon G, Buhler S, Enriquez N, Vaudaux B. The Immunosuppressed Traveler: Vaccination Guidelines. *Rev Med Suisse*. 2018;14(605):922-33.
40. Oren S, Mandelboim M, Braun-Moscovici Y, Paran D, Ablin J, Litinsky D et al. Vaccination Against Influenza in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Effect of Rituximab on the Humoral Response. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):937-41. doi:10.1136/ard.2007.077461
41. Nagel J, Saxne T, Geborek P, Bengtsson AA, Jacobsen S, Svaerke Joergensen C et al. Treatment with Belimumab in Systemic Lupus Erythematosus Does Not Impair Antibody Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine. *Lupus*. 2017; 26(10):1072-81. doi:10.1177/0961203317695465
42. Wiedermann U, Sitte HH, Burgmann H, Eser A, Falb P, Holzmann H et al. Guidelines for Vaccination of Immunocompromised Individuals. *Wien Klin Wochenschr*. 2016;128(Suppl 4):337-76. doi:10.1007/s00508-016-1033-6

43. Visser LG. The Immunosuppressed Traveler. *Infect Dis Clin North Am.* 2012;26(3):609-24. doi:10.1016/j.idc.2012.06.003
44. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J et al. Case Report: Fatal Case of Disseminated BCG Infection in an Infant Born to a Mother Taking Infliximab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4(5):603-5. doi:10.1016/j.crohns.2010.05.001
45. Gotestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C et al. The EULAR Points to Consider for Use of Antirheumatic Drugs Before Pregnancy, and During Pregnancy and Lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(5):795-810. doi:10.1136/annrheumdis-2015-208840
46. Heshin-Bekenstein M, Ziv A, Toplak N, Hagin D, Kadishevich D, Butbul YA et al. Safety and immunogenicity of BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents with rheumatic diseases treated with immunomodulatory medications. *Rheumatology.* 2022;61:4263-72. doi:10.1093/rheumatology/keac103
47. Yeo JG, Chia WN, Teh KL, Book YX, Hoh SF, Gao X et al. Robust neutralizing antibody response to SARS-CoV-2 mRNA vaccination in adolescents and young adults with childhood-onset rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2022;61:4472-81. doi:10.1093/rheumatology/keac105
48. Akgün Ö, Çakmak F, Guliyeva V, Demirkan FG, Tanatar A, Haçerli Torun S et al. Humoral response and safety of BNT162b2 mRNA vaccine in children with rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2022;61:4482-90. doi:10.1093/rheumatology/keac140
49. Arslanoglu Aydin E, Baglan E, Bagrul I, Tuncez S, Ozdel S, Bulbul M. Safety of COVID-19 vaccines and disease flares after vaccines in children with rheumatic disease. *Postgrad Med.* 2022;134:616-621. doi:10.1080/00325481.2022.2074700
50. Ziv A, Heshin-Bekenstein M, Haviv R, Kivity S, Netzer D, Yaron S et al. Effectiveness of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine among adolescents with juvenile-onset inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology.* 2022. doi:10.1093/rheumatology/keac408

CELE MAI RECENTE OPINII PRIVIND VACCINAREA COPIILOR CU DIABET ZAHARAT DE TIP 1

Valentyna VELYCHKO¹, Daria LAHODA¹, Hanna PENCHO²

¹Universitatea Națională de Medicină din Odesa, Ucraina

²B.Y. Reznik DCCC al Consiliului municipal Odesa, Ucraina

Autor corespondent: Daria Lahoda, e-mail: dlagoda19@gmail.com

Keywords: vaccination, type 1 diabetes, children, viral infections, bacterial infections.

THE LATEST OPINIONS REGARDING THE VACCINATION OF CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES

Introduction. Type 1 diabetes mellitus (T1DM) is the most common endocrine disease of childhood. Every year, the number of patients is constantly increasing worldwide. Due to poor carbohydrate metabolism, patients with type 1 diabetes are more susceptible to infectious diseases.

Material and methods. A structured search was performed in PubMed and HINARI, using English search terms: vaccination, type 1 diabetes, children, viral infections, bacterial infections.

Results. Practitioners and scientists should encourage children with type 1 diabetes and their parents to get vaccinated. However, it should be remembered that due to metabolic changes in people living with type 1 diabetes, the immune response to vaccination may be insufficient. When analyzing the current data, we did not determine which vaccination regimens and which type of vaccine is more suitable for patients living with type 1 diabetes. At the beginning of the century, there were myths in the scientific world that vaccinating children with type 1 diabetes is not appropriate, but today we know that this is not right and that everything must be done the other way around.

Conclusions. Today, our research and scientific studies continue to develop a more rational approach to vaccinating children and adults living with type 1 diabetes.

Cuvinte-cheie: vaccinare, diabet de tip 1, copii, infecții virale, infecții bacteriene.

Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) este cea mai frecventă boală endocrină a copilăriei. În fiecare an, numărul de pacienți la nivel mondial este în continuă creștere. Din cauza metabolismului deficitar al carbohidraților, pacienții cu diabet de tip 1 sunt mai sensibili la maladiile infecțioase.

Material și metode. A fost efectuată o cercetare structurată în PubMed și HINARI, folosind termenii în limba engleză: „vaccinare”, „diabet de tip 1”, „copii”, „infecții virale”, „infecții bacteriene”.

Rezultate. Practicienii și oamenii de știință ar trebui să încurajeze copiii cu diabet de tip 1 și părinții acestora să se vaccineze. Cu toate acestea, trebuie amintit faptul că, din cauza modificărilor metabolice, la persoanele care au diabet de tip 1, răspunsul imunitar la vaccinare poate fi insuficient. În urma analizei datelor actuale, nu am stabilit ce regimuri de vaccinare și ce tip de vaccin este mai potrivit pentru pacienții cu diabet de tip 1. La începutul secolului, în lumea științifică circulau unele mituri conform cărora vaccinarea copiilor cu diabet de tip 1 este contraindicată, dar în zilele noastre știm că acest lucru este complet eronat și că, din contră, vaccinarea este benefică.

Concluzii. Astăzi, cercetările și studiile noastre științifice continuă să promoveze o abordare mai rațională a vaccinării copiilor și adulților cu diabet de tip 1.

INTRODUCERE

Problema vaccinării copiilor cu boli cronice a fost întotdeauna relevantă pentru pediatri și medicii de familie. Diabetul zaharat de tip 1 (T1DM) este cea mai frecventă boală endocrină a copilăriei. S-a constatat că incidența sa, la nivel mondial, este în creștere, generând probleme asociate, de ordin medical, social și economic (1). În 2019, conform Federației Internaționale de Diabet, peste 1,1 milioane de copii și adolescenți din întreaga lume sufereau de diabet de tip 1 (2). Atât diabetul zaharat de tip 1, cât și cel de tip 2 sunt asociate cu modificări metabolice care duc la infectarea mai frecventă și mai persistentă cu agenți virali și bacterieni. Prin urmare, societățile științifice recomandă cu insistență ca, în cazul copiilor cu T1DM, programele de imunizare, aprobate oficial de către guvernele naționale să fie urmate cu mare atenție (3).

MATERIAL ȘI METODE

A fost efectuată o cercetare structurată în *PubMed* și *HINARI* a termenilor în limba engleză: „vaccinare”, „diabet de tip 1”, „copii”, „infecții virale”, „infecții bacteriene”. Calendarul de vaccinare nu diferă pentru populația generală de copii și pentru copiii cu T1DM, dar, din cauza modificărilor imunitare, cei din urmă pot manifesta un răspuns imunitar inadecvat la vaccinare (4, 5). Există dovezi care sugerează că enterovirusul și virusul herpes simplex pot juca un anumit rol în dezvoltarea diabetului de tip 1. În plus, există date con și alte virusuri, cum ar fi rotavirusul, virusurile gripale, virusul rujeolei și al oreionului, pot produce infecții pancreatice, autoimunitate și, ulterior, pot evolua în diabet de tip 1 (6). Cu toate acestea, aspectele date rămân controversate, iar cercetările sunt în curs de desfășurare (7 - 9). Prin urmare, ne propunem trecerea în revistă a celor mai recente opinii vizând vaccinarea copiilor cu diabet de tip 1, bazate pe dovezi științifice.

REZULTATE

Caracteristicile bolilor infecțioase la copiii cu diabet de tip 1

Alături de microangiopatia multisistemică și de bolile macrovasculare, insuficiența imunitară este cea mai frecventă complicație a controlului glicemic deficitar (10). În orice tip de diabet, răspunsul imunitar este afectat, fiind afectate atât sistemul

imunitar înăscut, cât și cel adaptat. Studiile evidențiază particularități ale recunoașterii agenților patogeni, suprimarea producției de citokine, recrutarea și funcționarea deficitară a neutrofilelor și a macrofagelor, modificări ale activității celulelor natural killer și inhibarea anticorpilor și a factorilor efectori ai complementului atât la animalele de laborator, cât și la persoanele cu diabet de tip 1 și 2 (11). Cercetările au arătat în mod clar că pacienții cu diabet de tip 1 prezintă un risc crescut de infecție (12 - 14). Într-un studiu de cohortă prospectiv de 12 luni, efectuat în Olanda, în perioada mai 2000 - aprilie 2002, s-a demonstrat că incidența infecțiilor tractului respirator inferior, a infecțiilor bacteriene ale pielii și mucoaselor și a infecțiilor fungice ale pielii și mucoaselor a fost semnificativ mai mare la 705 pacienți cu diabet de tip 1 decât la 18 911 pacienți aparent sănătoși (15).

În plus, riscul crește odată cu recurența. Aceste constatări au fost confirmate de un studiu englez de cinci ani, în care frecvența și rezultatul infecțiilor au fost asociate cu severitatea diabetului de tip 1 (16). În acest studiu, 5863 de pacienți cu diabet zaharat de tip 1 au fost comparați cu 8231 de subiecți de control, iar pacienții care au necesitat spitalizare sau au decedat au fost, de asemenea, comparați. Rezultatele au relevat că riscul de infecție pe termen lung a crescut odată cu creșterea HbA1c. Spitalizarea pentru infecție a fost semnificativ mai frecventă la pacienții cu T1DM decât în lotul martor, iar controlul glicemic deficitar a fost asociat cu un risc crescut: subiecții cu HbA1c $\geq 11\%$ au avut o IRR de 8,47, pe când cei cu control optim au avut o IRR de 1,41.

Studiile recente au demonstrat o asociere puternică între un control glicemic deficitar și gravitatea infecției cu SARS-CoV-2 (17, 18).

Din păcate, incidența infecției la copiii cu diabet de tip 1 nu este bine cunoscută. Majoritatea datelor disponibile provin din studii efectuate la adulți și există foarte puține dovezi care să sugereze un risc mai mare de infecție la copiii cu T1DM. Întrucât copiii cu un control glicemic deficitar prezintă tulburări imunitare și metabolice similare celor observate la adulți, pare probabil ca aceștia să aibă un risc de infecție substanțial similar cu cel al adulților. În calitate de confirmare a acestei ipoteze poate servi un studiu efectuat în Statele Unite, folosind date colectate în perioada 2008-

2014, în 44 de spitale pentru copii din întreaga țară (19). Datele au demonstrat că asistența medicală pentru infecții, este oferită în mod obișnuit copiilor cu diabet zaharat de tip 1 și că necesitatea de îngrijire pentru acești pacienți crește în timp, în paralel cu sporirea numărului de cazuri de diabet zaharat de tip 1.

După cum s-a menționat anterior, unele infecții sunt frecvente la pacienții cu diabet de tip 1. Infecțiile respiratorii cauzate de *Mycobacterium tuberculosis*, *Staphylococcus aureus*, bacteriile gram-negative și ciupercile pot apărea cu o incidență crescută (20, 21). Infecțiile cutanate și ale țesuturilor moi, de la foliculită, furunculoză și abcese subcutanate până la fasciită necrozantă, sunt adesea cauzate de *S. aureus*, rezistent la metilicilină și de *Staphylococcus epidermidis* (22). Infecțiile tractului urinar au o probabilitate de 4 ori mai mare de a fi asociate cu bacteriemie la pacienții cu diabet decât la persoanele sănătoase, fiind adesea cauzate de microbi multirezistenți la medicamente (23). În plus, hepatita B, hepatita C și candidoza orală și cea esofagiană sunt atestate frecvent la pacienții cu diabet de tip 1 (24 - 26).

Copiii și adolescenții cu diabet zaharat de tip 1 sunt considerați un grup special de populație, care trebuie să fie vaccinați conform calendarului de vaccinare recomandat pentru persoanele sănătoase, acordându-se o atenție deosebită vaccinurilor pneumococice și antigripale. Pot fi necesare rapeluri ale vaccinului pneumococic, iar vaccinurile antigripale trebuie administrate anual (3). La adulții cu diabet zaharat de tip 1, există recomandări specifice pentru vaccinul împotriva hepatitei B, tetanosului/difteriei/pertussisului, pentru vaccinul pneumococic, vaccinul antigripal și vaccinul antiherpes zoster, în funcție de vârstă și de vaccinările anterioare (27).

Cu toate acestea, în ciuda afectării binecunoscute a funcției sistemului imunitar la pacienții cu diabet zaharat de tip 1, răspunsul imunitar la vaccinurile recomandate în mod obișnuit acestor subiecți nu a fost suficient studiat. În plus, rezultatele celor câteva studii disponibile sunt contradictorii și nu ne permit să tragem concluzii definitive cu privire la protecția reală oferită de diferite vaccinuri pentru un anumit pacient cu diabet de tip 1 (28, 29).

DISCUȚII

Studiile efectuate cu aproximativ 20 de ani în

urmă au arătat că răspunsul la vaccinul împotriva hepatitei B la pacienții cu diabet de tip 1 nu diferă de cel al persoanelor sănătoase (30, 31).

Rezultate similare au fost obținute și în timpul evaluării vaccinului antigripal. Un studiu la care au participat 105 pacienți cu diabet zaharat de tip 1, cu vârste cuprinse între 9 și 30 de ani, a demonstrat că titlurile serice de anticorpi împotriva inhibitorilor de hemaglutinină împotriva celor trei virusuri incluse în vaccinuri au îndeplinit cerințele de imunogenitate la o lună după vaccinare (32). Rezultate similare au fost înregistrate de aceiași autori într-un studiu ulterior, care a evaluat copiii cu diabet de tip 1 cărora li s-a administrat vaccinul gripal MF59 cu adjuvant (33). Cu toate acestea, studiul anterior a constatat că frecvența non-răspunsului la componentele H3N2 și componenta gripală B ale vaccinului trivalent a fost semnificativ mai mică la pacienții cu diabet de tip 1 decât la pacienții sănătoși. În plus, răspunsul de hipersensibilitate de tip întârziat la antigenul gripal a fost semnificativ redus la subiecții cu un control glicemic mai slab ($P < 0,01$) (34).

În general, eficacitatea reală a imunizării pacienților cu T1DM nu a fost stabilită. Deoarece majoritatea copiilor cu T1DM sunt imunizați la timp cu vaccinurile recomandate, nu este posibil să se evalueze cu ușurință efectul nevaccinării. De fapt, într-un studiu sistematic, publicat în 2015 (35), în care s-a făcut o meta-analiză a eficacității vaccinurilor antigripale la pacienții cu T1DM, nu au putut fi prezentate date privind copiii cu T1DM, deoarece în perioada respectivă nu existau cercetări relevante disponibile vizând subiectul în cauză.

O serie de observații, experimentale și clinice, sugerează o potențială legătură între infecție și dezvoltarea diabetului de tip 1. La animalele de laborator, virozele, în special cele cauzate de virusurile Coxsackie, pot provoca infecții pancreatice și pot duce la apariția diabetului de tip 1. La om, a fost raportată o asociere între infecțiile recurente ale tractului respirator în copilăria timpurie și dezvoltarea autoimunității insulelor pancreatice, cu survenirea aparentă a diabetului de tip 1 în jurul vârstei de 8 ani (36, 37). Epidemiile de enterovirus au fost, de asemenea, asociate cu o incidență crescută a diabetului de tip 1 (38, 39). Rezultate similare, deși mai puțin severe, au fost semnalate în cazul virusului Epstein-Barr (40). Dintre virusurile derivate din vaccinuri, gripa, rubeola, orei-

onul și rotavirusul au fost inițial considerate potențiali factori declanșatori ai diabetului de tip 1, deși studiile recente par să excludă acest risc pentru gripă, precum și pentru oreion și rubeolă (41 - 46).

În cele mai multe cazuri, relația temporală dintre introducerea unui vaccin în calendarul de imunizare a sugarilor și a copiilor și o creștere bruscă a incidenței diabetului de tip 1 în aceeași populație de copii a fost considerată esențială pentru a demonstra că vaccinurile ar putea cauza diabetul de tip 1. Deoarece intervalul de timp dintre apariția autoanticorpilor împotriva celulelor beta pancreatice și apariția T1DM manifest este, în general, același, acest lucru a fost considerat drept dovadă concludentă a unui risc legat de vaccin. Cu toate acestea, majoritatea experților nu au acordat o importanță deosebită acestor constatări, iar recomandările pentru imunizarea sugarilor și a copiilor nu au fost modificate. Rezultatele acestor studii au fost combătute, în principal pentru faptul că majoritatea dintre ele au demonstrat limitări metodologice semnificative de abordare, au inclus un număr mic de subiecți nevaccinați sau au fost insuficiente din punct de vedere statistic. În unele dintre ele s-a raportat chiar un efect pro-

tector (46). Rezultatele acestor cercetări pot fi ilustrate prin câteva exemple. Într-un studiu caz-control efectuat în Suedia, care a inclus 339 de cazuri și 528 de controale, vaccinurile BCG, antivariolic, antivariolic, antipertussis, antitetanos, anti-rubeolic și antioreion nu au avut niciun efect asupra epidemiologiei diabetului de tip 1, în timp ce vaccinul împotriva rujeolei a fost asociat cu protecția împotriva diabetului de tip 1 (47). Un studiu retrospectiv, realizat în Canada, care a evaluat vaccinarea BCG, a constatat o tendință în favoarea unui efect protector al vaccinului (48). Dintre copiii vaccinați la naștere, doar unul (3,3%) a fost diagnosticat cu diabet de tip 1 la vârsta de 5 ani, comparativ cu 52 (24,5%) care nu au fost vaccinați ($P < 0,01$). Alt studiu, realizat într-o perioadă de 10 ani, în Finlanda, nu a relevat nicio diferență semnificativă în ceea ce privește riscul de apariție a diabetului de tip 1 dintre copiii vaccinați împotriva Hib la vârsta de 3 luni și la vârsta de 24 de luni (49). Un studiu caz-control de mare amplitudine, bazat pe populația din Statele Unite, a arătat că niciunul dintre vaccinurile evaluate nu a fost asociat cu un risc crescut de apariție a diabetului de tip 1 (50). O serie de alte studii au raportat rezultate similare (51 - 54).

CONCLUZII

Diabetul de tip 1 nu este o afecțiune rară, iar numărul copiilor diagnosticați cu această boală crește în fiecare an. Cu toate acestea, unele dintre provocările asociate cu utilizarea vaccinurilor la copii nu au fost pe deplin abordate, ceea ce face ca decizia de administrare a vaccinurilor să fie acceptată cu rezerve. Pentru a reduce riscul de infecție, vaccinarea ar trebui recomandată copiilor cu diabet de tip 1. Cu toate acestea, există puține cercetări cu privire la imunogenitatea și eficacitatea vaccinurilor la copiii cu diabet de tip 1, iar necesitatea unor regimuri de imunizare diferite nu este prezentată explicit, nefiind suficient elucidată. Până în prezent, nu a fost stabilită nicio asociere între administrarea de vaccinuri și apariția diabetului de tip 1. Sunt cer întreprinse cercetări suplimentare, care ar aborda exhaustiv aspectele asociate cu administrarea de vaccinuri pacienților cu diabet de tip 1.

CONFLICT DE INTERESE

Autorii studiului nu au niciun conflict de interese.

APROBARE ETICĂ

Studiul a fost efectuat în conformitate cu protoco-

lul nr. 18 al Reuniunii Comitetului de etică și bioetică al Universității Naționale de Medicină din Odesa, din 18 mai 2020.

REFERINȚE

1. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of Childhood Type 1 Diabetes Worldwide: Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23:1516-26. doi:10.2337/diacare.23.10.1516
2. International Diabetes Federation. *IDF DIABETES ATLAS*. 9th Edition 2019. Available at: www.diabetesatlas.org/en/sections/demographic-and-geographic-outline.html (Accessed on: January 10, 2021).
3. Centers for Disease Control and Prevention. *Table 3 Recommended Child and Adolescent Immunization Schedule by Medical Indication*,

- United States, 2020. Available at: www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/child-indications.html (Accessed on: January 10, 2021).
4. Geerlings SE, Hoepelman AIM. Immune Dysfunction in Patients With Diabetes Mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol.* 1999;26:259-65. doi:10.1111/j.1574-695X.1999.tb01397.x
 5. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of Adaptive and Innate Immunity in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Diabetes Res.* 2018;2018:7457269. doi:10.1155/2018/7457269
 6. Principi N, Berioli MG, Bianchini S, Esposito S. Type 1 Diabetes and Viral Infections: What Is the Relationship? *J Clin Virol.* 2017;96:26-31. doi:10.1016/j.jcv.2017.09.003
 7. Gale EA. The Rise of Childhood Type 1 Diabetes in the 20th Century. *Diabetes.* 2002;51:3353-61. doi:10.2337/diabetes.51.12.3353
 8. Classen JB. The Timing of Immunization Affects the Development of Diabetes in Rodents. *Autoimmunity.* 1996;24:137-45. doi:10.3109/08916939608995359
 9. Classen JB, Classen DC. Association Between Type 1 Diabetes and Hib Vaccine. *Causal Relation Likely BMJ.* 1999;319:1133. doi:10.1136/bmj.319.7217.1133
 10. Fang M, Selvin E. Thirty-Year Trends in Complications in U.S. Adults With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:699-706. doi:10.2337/dc20-2304
 11. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and Its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16:442-9. doi:10.2174/1573399815666191024085838
 12. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbrow P. Diabetes and the Risk of Urinary Tract Infection Among Postmenopausal Women. *Diabetes Care.* 2002;25:1778-83. doi:10.2337/diacare.25.10.1778
 13. Patterson JE, Andriole VT. Bacterial Urinary Tract Infections in Diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 1997;11:735-50. doi:10.1016/S0891-5520(05)70383-4
 14. Geerlings SE, Stolk RP, Camps MJ, Netten PM, Hoekstra JB, Bouter KP, et al. Asymptomatic Bacteriuria May Be Considered a Complication in Women With Diabetes. Diabetes Mellitus Women Asymptomatic Bacteriuria Utrecht Study Group. *Diabetes Care.* 2000;23:744-9. doi:10.2337/diacare.23.6.744
 15. Muller LMAJ, Gorter KJ, Hak E, Goudzwaard WL, Schellevis FG, Hoepelman AIM, et al. Increased Risk of Common Infections in Patients With Type 1 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Infect Dis.* 2005;41:281-8. doi:10.1086/431587
 16. Critchley JA, Carey IM, Harris T, DeWilde S, Hosking FJ, Cook DG. Glycemic Control and Risk of Infections Among People With Type 1 or Type 2 Diabetes in a Large Primary Care Cohort Study. *Diabetes Care.* 2018;41:2127-35. doi:10.2337/dc18-0287
 17. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical Features of Patients Infected With 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 18. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, et al. Risk Factors of Critical & Mortal COVID-19 Cases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *J Infect.* 2020;81:e16-25. doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021
 19. Korbel L, Easterling RS, Punja N, Spencer JD. The Burden of Common Infections in Children and Adolescents With Diabetes Mellitus: A Pediatric Health Information System Study. *Pediatr Diabetes.* 2018;19:512-9. doi:10.1111/pedi.12594
 20. Klekotka RB, Mizgala E, Król W. The Etiology of Lower Respiratory Tract Infections in People With Diabetes. *Pneumonol Alergol Pol.* 2015;83:401-8. doi:10.5603/PiAP.2015.0065
 21. Ronacher K, van Crevel R, Critchley JA, Bremer AA, Schlesinger LS, Kapur A, et al. Defining a Research Agenda to Address the Converging Epidemics of Tuberculosis and Diabetes: Part 2: Underlying Biologic Mechanisms. *Chest.* 2017;152:174-80. doi:10.1016/j.chest.2017.02.032
 22. Suaya JA, Eisenberg DF, Fang C, Miller LG. Skin and Soft Tissue Infections and Associated Complications Among Commercially Insured Patients Aged 0-64 Years With and Without Diabetes in the US. *PLoS One.* 2013;8:e60057. doi:10.1371/journal.pone.0060057
 23. Geerlings SE. Urinary Tract Infections in Patients With Diabetes Mellitus: Epidemiology, Pathogenesis and Treatment. *Int J Antimicrob Agents.* 2008;31 Suppl:1:S54-57. doi:10.1016/j.ijantimicag.2007.07.042
 24. Cai C, Zeng J, Wu H, Shi R, Wei M, Gao Y, et al. Association Between Hepatitis B Virus Infection and Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis. *Exp Ther Med.* 2015;10:693-8. doi:10.3892/etm.2015.2537
 25. Hammerstad SS, Grock SF, Lee HJ, Hasham A, Sundaram N, Tomer Y. Diabetes and Hepatitis C: A Two-Way Association. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2015;6:134. doi:10.3389/fendo.2015.00134
 26. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in Patients With Diabetes Mellitus: A Review of Pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16 Suppl:1:S27-S36.
 27. Centers for Disease Control and Prevention. *Diabetes Type 1 and Type 2 and Adult Vaccination.* Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/adults/rec-vac/health-conditions/diabetes.html> (Accessed on: January 10, 2021).

28. Eibl N, Spatz M, Fischer GF, Mayr WR, Samstag A, Wolf HM, et al. Impaired Primary Immune Response in Type-1 Diabetes: Results From a Controlled Vaccination Study. *Clin Immunol.* 2002;103:249-59. doi:10.1006/clim.2002.5220
29. Eisenhut M, Chesover A, Misquith R, Nathwani N, Walters A. Antibody Responses to Immunizations in Children With Type I Diabetes Mellitus: A Case-Control Study. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23:873-7. doi:10.1128/CVI.00400-16
30. Marseglia GL, Scaramuzza A, d'Annunzio G, Comolli G, Gatti M, Lorini R. Successful Immune Response to a Recombinant Hepatitis B Vaccine in Young Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Med.* 1996;13:630-3. doi:10.1002/(SICI)1096-9136(199607)13:7<630::AID-DIA137>3.0.CO;2-7
31. Marseglia GL, Alibrandi A, d'Annunzio G, Gulminetti R, Avanzini MA, Marconi M, et al. Long Term Persistence of Anti-HBs Protective Levels in Young Patients With Type 1 Diabetes After Recombinant Hepatitis B Vaccine. *Vaccine.* 2000;19:680-3. doi:10.1016/S0264-410X(00)00268-1
32. Zuccotti GV, Scaramuzza A, Riboni S, Mameli C, Pariani E, Tanzi E, et al. Long-Lasting Immunogenicity of a Virosomal Vaccine in Older Children and Young Adults With Type I Diabetes Mellitus. *Vaccine.* 2009;27:5357-62. doi:10.1016/j.vaccine.2009.06.082
33. Zuccotti GV, Pariani E, Scaramuzza A, Santoro L, Giani E, Macedoni M, et al. Long-Lasting Immunogenicity and Safety of a 2009 Pandemic Influenza A(H1N1) MF59-Adjuvanted Vaccine When Co-Administered With a 2009-2010 Seasonal Influenza Vaccine in Young Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabetes Med.* 2011;28:1530-6. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03449.x
34. Diepersloot RJ, Bouter KP, Beyer WE, Hoekstra JB, Masurel N. Humoral Immune Response and Delayed Type Hypersensitivity to Influenza Vaccine in Patients With Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 1987;30:397-401. doi:10.1007/BF00292541
35. Remschmidt C, Wichmann O, Harder T. Vaccines for the Prevention of Seasonal Influenza in Patients With Diabetes: Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Med.* 2015;13:53. doi:10.1186/s12916-015-0295-6
36. Beyerlein A, Wehweck R, Ziegler AG, Pflueger M. Respiratory Infections in Early Life and the Development of Islet Autoimmunity in Children at Increased Type 1 Diabetes Risk: Evidence From the BABYDIET Study. *JAMA Pediatr.* 2013;167:800-7. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.158
37. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler AG. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2016;315:1899-901. doi:10.1001/jama.2016.2181
38. Cinek O, Stene LC, Kramna L, Tapia G, Oikarinen S, Witsø E, et al. Enterovirus RNA in Longitudinal Blood Samples and Risk of Islet Autoimmunity in Children With a High Genetic Risk of Type 1 Diabetes: The MIDIA Study. *Diabetologia.* 2014;57:2193-200. doi:10.1007/s00125-014-3327-4
39. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, Seifert J, Barriga K, Eisenbarth GS, et al. Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young (DAISY). *JAMA Pediatr.* 2013;167:8015. doi:10.1001/jamapediatrics.2013.317
40. Ivarsson SA, Lindberg B, Nilsson KO, Ahlfors K, Svanberg L. The Prevalence of Type 1 Diabetes Mellitus at Follow-Up of Swedish Infants Congenitally Infected With Cytomegalovirus. *Diabetes Med.* 1993;10:521-3. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00113.x
41. Valdés C, Unanue N, Hernández M, García R, Castro M, Vásquez L, et al. Is There a Link Between Influenza and Type I Diabetes? Increased Incidence of T1D During the Pandemic H1N1 Influenza of 2009 in Chile. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2013;11:161-6.
42. Burgess MA, Forrest JM. Congenital Rubella and Diabetes Mellitus. *Diabetologia.* 2009;52:369-70.
43. Goto A, Takahashi Y, Kishimoto M, Nakajima Y, Nakanishi K, Kajio H, et al. A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Associated With Significant Elevation of Mumps Titers. *Endocr J.* 2008;55:561-4. doi:10.1507/endocrj.K07E-126
44. Honeyman MC, Coulson BS, Stone NL, Gellert SA, Goldwater PN, Steele CE, et al. Association Between Rotavirus Infection and Pancreatic Islet Autoimmunity in Children at Risk of Developing Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2000;49:1319-24. doi:10.2337/diabetes.49.8.1319
45. Kondrashova A, Nurminen N, Patrikainen M, Huhtala H, Lehtonen J, Toppari J. Influenza A Virus Antibodies Show No Association With Pancreatic Islet Autoantibodies in Children Genetically Predisposed to Type 1 Diabetes. *Diabetologia.* 2015;58:2592-5.
46. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and Childhood Type 1 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Diabetologia.* 2016;59:237-43. doi:10.1007/s00125-015-3800-8
47. Blom L, Nystrom L, Dahlquist G. The Swedish Childhood Diabetes Study: Vaccinations and Infections as Risk Determinants for Diabetes in Childhood. *Diabetologia.* 1991;34:176-81. doi:10.1007/BF00418272
48. Parent ME, Siemiatycki J, Menzies R, Fritschi L, Colle E. Bacille Calmette-Guérin Vaccination and Incidence of IDDM in Montreal, Canada. *Diabetes Care.* 1997;20:767-72. doi:10.2337/diacare.20.5.767

49. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association Between Type 1 Diabetes and Haemophilus Influenzae Type B Vaccination: Birth Cohort Study. *BMJ*. 1999;318:1169-72. doi:10.1136/bmj.318.7192.1169
50. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, Ward JI, et al. Vaccine Safety Datalink Team. Childhood Vaccinations, Vaccination Timing, and Risk of Type 1 Diabetes Mellitus. *Pediatrics*. 2001;108:E112.
51. Grimaldi-Bensouda L, Guillemot D, Godeau B, Bénichou J, Lebrun-Frenay C, Papeix C, et al. Autoimmune Disorders and Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccination of Young Female Subjects. *J Intern Med*. 2014;275:398-408. doi:10.1111/joim.12155
52. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human Papillomavirus Vaccination and Risk of Autoimmune Diseases: A Large Cohort Study of Over 2million Young Girls in France. *Vaccine*. 2017;35:4761-8. doi:10.1016/j.vaccine.2017.06.030
53. Klein NP, Goddard K, Lewis E, Ross P, Gee J, DeStefano F, et al. Long Term Risk of Developing Type 1 Diabetes After HPV Vaccination in Males and Females. *Vaccine*. 2019;37:1938-44. doi:10.1016/j.vaccine.2019.02.051
54. Pellegrino P, Carnovale C, Pozzi M, Antoniazzi S, Perrone V, Salvati D, et al. On the Relationship Between Human Papilloma Virus Vaccine and Autoimmune Diseases. *Autoimmun Rev*. 2014;13:736-41. doi:10.1016/j.autrev.2014.01.054



ROLUL ASISTENTULUI MEDICAL ÎN CREȘTEREA RATEI DE VACCINARE A COPIILOR DE 0-12 LUNI LA NIVEL DE ASISTENȚĂ MEDICALĂ PRIMARĂ

Iulia BOLGAR, Gabriela-Madalina ȘEREMET

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

Autor corespondent: Iulia Bolgar, e-mail: iuliaiuliab000@gmail.com

Cuvinte-cheie: *asistent medical, copii de 0-12 luni, rata de vaccinare.*

Introducere. Republica Moldova se confruntă cu o tendință alarmantă de scădere a acoperirii vaccinale. Conform Biroului Național de Statistică, în perioada 2020-2021 s-a înregistrat o rată de acoperire sub 90% cu vaccinurile necesare de a fi administrate, în primele 12 luni de viață a copiilor. În conformitate cu Standardele de supraveghere a copiilor de 0-18 ani în condiții de ambulatoriu, acest grup de vârstă se află sub supravegherea echipei medicului de familie, totuși, actele normative nu definesc clar rolurile fiecărui membru al echipei în consilierea vaccinării, ceea ce poate influența rata de vaccinare a populație.

Scopul. Evaluarea rolului asistentului medical în realizarea procesului de imunizare a copiilor de 0-12 luni și identificarea modalităților de sporire a implicării acestuia.

Material și metode. A fost realizat un studiu bibliografic simplu, fiind căutate cuvintele-cheie: „nurse sau asistent medical”, „copii”, „rata de vaccinare”, în limba engleză, în baza de date PubMed, în publicații apărute în ultimii 5 ani. Din cele 78 de surse generate au fost analizate 15 surse, care au făcut legătura dintre noțiuni și s-au referit la copii de 0-12 luni.

Rezultate. Conform actelor normative în vigoare în Republica Moldova imunizarea copiilor de 0-12 luni se realizează preponderent la nivel de asistență medicală primară și reprezintă prerogativa echipei medicului de familie și a asistentului medical. Profesiograma stabilește că, asistentul medical efectuează imunizarea categoriilor de populație, conform calendarului de vaccinare, sub supravegherea medicului de familie, totodată nu face referire la informarea populație și la consilierea vaccinării. Analiza cercetărilor identificate a reliefat că, majoritatea actelor normative în domeniul descriu abilitățile clinice ale asistenților medicali privind supravegherea și respectiv imunizarea copiilor de 0-12 luni, dar nu arată o consecvență fermă în evaluarea domeniului lor de practică. Factorii care au cauzat reticența părinților la administrarea vaccinurilor au fost diverși, cum ar fi conținutul vaccinului, neîncrederea în personalul medical, informațiile false despre vaccinuri, timpul de așteptare în instituția medicală pentru primirea vaccinului, gradul de conștientizare cu privire la bolile care pot fi prevenite prin vaccinare, vârsta și dozele recomandate conform calendarelor naționale. Prin urmare, rolul asistentului medical în sporirea ratei de vaccinare a copiilor poate fi realizat prin aplicarea strategiilor de comunicare direcționate, pentru a stabili o conștientizare mai largă a comunității cu privire la bolile care pot fi prevenite prin vaccinare, optimizarea programării și a procesului de vaccinare în instituția medicală. Cunoștințele și atitudinile individuale ale asistenților medicali față de vaccinare pot influența decizia pacientului de a adera la campaniile de imunizare. Astfel, asistenții medicali au raportat necesitatea actualizării cunoștințelor în domeniu și a dezvoltării competențelor în consilierea vaccinării, și strategii de promovare a imunizărilor la nivel individual și comunitar.

Concluzii. Asistentul medical are un rol important în asigurarea ratei de vaccinare la copii, dar potențialul acestuia nu este valorificat suficient. Pentru sporirea implicării asistentului medical în procesul de imunizare sunt necesare intervenții la nivel individual, instituțional și de sistem.

PROVOCĂRI ȘI PERSPECTIVE DE ELIMINARE A MORBIDITĂȚII PRIN HEPATITA VIRALĂ B ȘI C ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Angela PARASCHIV¹, Silvia STRATULAT², Valentin CĂLUGĂREANU¹

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Agencia Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

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

Cuvinte-cheie: *hepatita virală, ciroza hepatică, carcinom hepatocelular.*

Introducere. Hepatita virală prezintă o pandemie la nivel mondial. Se estimează că, anual decedează 1,4 milioane de oameni ca urmare a hepatitei virale B și C. Combaterea hepatitelor virale face parte din Obiectivele de Dezvoltare Durabilă 2030. În acest context, OMS a elaborat Strategia Globală de eliminare a hepatitei virale, care vizează reducerea incidenței cu 90%, și a mortalității cu 65%.

Scopul. Determinarea perspectivelor de eliminare a HVB și HVC, în contextul Republicii Moldova.

Material și metode. A fost realizat un studiu epidemiologic retrospectiv, cu determinarea situației epidemiologice privind hepatita virală B și C în Republica Moldova (2000-2022), în baza statisticii oficiale și estimarea morbidității reale. Materialele au fost colectate din formularele statistice oferite de către ANSP. Pentru estimarea morbidității reale, au fost colectate datele privind infectarea cu VHB și VHC, a populației cu risc sporit de infectare și rezultatele investigațiilor de laborator din instituțiile private și de stat.

Rezultate. În perioada analizată, HVB acută s-a redus de la 749 de cazuri (17,52‰) în 2000, până la 5 cazuri (0,16‰) în 2022, iar HVC acută s-a redus de la 159 de cazuri (3,72‰) în 2000, până la 15 cazuri (0,48‰) în 2022. Indicii de prevalență prin hepatita virală cronică denotă o creștere continuă a morbidității. În dinamică, prevalența HVB cronice a sporit de la 8817 cazuri (206,4‰) în 2000, până la 30664 de cazuri (1172,53‰) în 2022, iar HVC cronică de la 1855 de cazuri (43,4‰) în 2000, până la 16687 de cazuri (638,08‰) în 2022. Un număr mare de persoane infectate cu virusul hepatic B și C rămân a fi nediate diagnosticate, fapt determinat de manifestarea asimptomatică a bolii, în majoritatea cazurilor. Pacienții sunt diagnosticați tardiv, ceea ce duce la dezvoltarea cirozei hepatice și a carcinomului hepatocelular. În baza datelor colectate din laboratoarele de stat și private, a fost estimat că, numărul real de persoane infectate cu virusul hepatic B este de 43573 de cazuri comparativ, cu 30664 cazuri înregistrate oficial, iar persoane infectate cu virusul hepatic C – 55834 de cazuri, comparativ cu 16687 de cazuri. Astfel, intensificarea și lărgirea serviciilor de screening ar permite identificarea tuturor pacienților infectați cu virusul hepatic B și C. Indicii de prevalență vor continua să crească în următorii ani, iar până în 2030 vom înregistra o scădere la 39215 cazuri de HVB cronică, reieșind din numărul total de cazuri de HVB estimate la nivel de țară. O creșterea similară va fi înregistrată și în cazul HVC cronice. Screening-ul populației generale, în special al persoanelor cu risc sporit de infectare, va determina o creșterea a indicilor de prevalență în următorii 3 ani, iar către 2030 numărul total de persoane infectate cu VHC se va reduce până la 50250 de cazuri.

Concluzii. Strategia globală de eliminare a hepatitei virale la nivel mondial reprezintă un plan de acțiuni, care necesită a fi implementat și adaptat în funcție de specificul țării. Reducerea incidenței prin HVB și HVC este fezabilă și necesită acțiuni prompte din partea autorităților. Intensificarea și lărgirea serviciilor de screening va permite depistarea precoce a persoanelor infectate cu VHB și VHC și includerea acestora în categoria de îngrijire pentru a preveni consecințele dramatice.

VACCINAREA PACIENȚIIOR CU IMUNODEFICIENȚĂ PRIMARĂ

Diana SPĂTARU

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

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

Cuvinte-cheie: *vac-
cinuri vii, vaccinuri
inactivate, imuno-
deficiență primară.*

Introducere. Imunodeficiențele primare (IDP) sunt un grup eterogen de afecțiuni rare, congenitale și determinate genetic, cauzate de unul sau mai multe defecte ale sistemului imun. La subiecții care suferă de IDP, este demonstrată o susceptibilitate neobișnuit de crescută la infecții. Prin urmare, prevenirea prin vaccinare este o componentă importantă a îngrijirii pacienților cu aceste boli.

Scopul. Revizuirea literaturii de specialitate la subiectul: Impactul vaccinării pacienților cu IDP, privind asigurarea celei mai bune protecții posibile a pacientului.

Material și metode. Reviul literaturii de specialitate, prin explorarea bazelor de date în PubMed, OMS, CDC, în baza cuvintelor-cheie: "imunodeficiențe primare și vaccinarea", fiind identificate și utilizate 31 publicații relevante.

Rezultate. Rezultatele administrării vaccinurilor sunt diferite, în funcție de tipul de IDP: în unele cazuri, răspunsul imun nu este afectat, în altele, imunodeficiența interferează semnificativ cu stimularea antigenică a sistemului imun și, în funcție de tipul și gradul de afectare, protecția este redusă sau deloc evocată. În general, vaccinurile inactivate sunt sigure la pacienții cu IDP și trebuie administrate conform programului de rutină, cu excepția cazului în care este puțin probabil să aibă un beneficiu, cum ar fi în deficiența severă de anticorpi, pacienții cu imunodeficiență combinată și pacienții care primesc terapie imunosupresoare sau substituție cu imunoglobuline. Vaccinurile omorâte (corpusulare sau fracționate, anatoxine, polizaharidice purificate și conjugate, proteine care codifică ARNm) – nu prezintă nici un risc și pot fi administrate pacienților cu IDP. Printre vaccinurile inactivate, unele sunt chiar de o importanță deosebită și recomandate, în mod special, pacienților cu anumite IDP (cu deficiențe de complement), cum ar fi vaccinurile pneumococice și meningococice, cele gripal inactivate, *Haemophilus influenzae* tip b, virusul papiloma uman și vaccinul zoster. Siguranța vaccinurilor vii atenuate variază în funcție de gradul de imunodeficiență. Cu toate acestea, vaccinurile vii prezintă de obicei riscul de a provoca boli, inclusiv infecție diseminată, în special la pacienții sever imunocompromiși. Prin urmare, este necesară o precauție sporită la utilizarea vaccinurilor vii, iar administrarea este individualizată pe baza riscului estimat de infecție dacă nu este vaccinat, față de potențialele efecte adverse ale vaccinului în sine. Infecția indusă de vaccin la pacienții cu imunodeficiență nerecunoscută a fost raportată cu vaccin antipolio oral, rotavirus, Bacil Calmette-Guérin (BCG), vaccinuri împotriva varicelei și componenta rujeolă din vaccinul rujeolice-oreion-rubeolă (ROR).

Concluzii. Vaccinurile omorâte sunt sigure pentru toți pacienții imunocompromiși și trebuie administrate dacă pacientul are capacitate suficientă de a genera un răspuns imun. În schimb, vaccinurile care conțin virusuri sau bacterii vii atenuate pot duce la proliferarea necontrolată și boala diseminată și sunt contraindicate în multe forme de IDP. Pacienții cu IDP ar putea să nu răspundă pe deplin la vaccinuri, deși sfatul general este să se vaccineze dacă există beneficii posibile pentru pacient.

NIVELUL DE CUNOȘTIȚE, ATITUDINI ȘI PRACTICI ALE POPULAȚIEI PRIVIND HEPATITELE VIRALE B ȘI C LA NIVEL MONDIAL: SINTEZA LITERATURII DE SPECIALITATE

Valentin CĂLUGĂREANU, Angela PARASCHIV

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

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

Cuvinte-cheie: *hepatite virale B și C, cunoștințe, atitudini, practici, populație, nivel mondial.*

Introducere. Hepatitele virale B și C reprezintă o problemă globală de sănătate publică, fiind cauza unui număr semnificativ de decese și îmbolnăviri la nivel mondial. Conștientizarea nivelului de cunoștințe, atitudini și practici ale populației cu privire la aceste boli poate fi utilă în elaborarea și dezvoltarea unor strategii de prevenire și de tratare eficiente.

Scopul acestui studiu a fost de a face o sinteză a literaturii de specialitate privind nivelul de cunoștințe, atitudini și practici ale populației din diferite țări vizând hepatitele virale B și C.

Material și metode. A fost efectuată o cercetare exhaustivă a studiilor publicate în bazele de date PubMed și Google Scholar pentru a identifica studiile relevante privind nivelurile de cunoștințe ale populației despre hepatitele virale B și C. Au fost incluse studii care au evaluat nivelul de cunoștințe ale populației, atitudini și practici în diferite țări, fost publicate în perioada 2010-2022.

Rezultate. Studiile incluse au arătat că nivelul de cunoștințe al populației despre hepatitele virale B și C a fost relativ scăzut la nivel mondial. Rezultatele studiilor relevă că nivelul de cunoștințe variază semnificativ între diferite țări. În general, nivelul de cunoștințe este mai ridicat în țările cu un sistem de sănătate bine dezvoltat, în timp ce în țările în curs de dezvoltare, nivelul de cunoștințe este mai scăzut. Într-un studiu efectuat în Egipt, doar 41,4% dintre participanți au știut că hepatita C poate fi transmisă prin intermediul transfuziilor de sânge, în timp ce într-un studiu din Iran, doar 38,3% dintre participanți au recunoscut importanța vaccinării împotriva hepatitei B. În plus, o mare parte a populației a demonstrat că nu este informată la capitolul simptome și tratament al hepatitelor virale B și C. Într-un studiu din India, doar 37,2% dintre cei chestionați au recunoscut că hepatita poate fi tratată, în timp ce într-un alt studiu din China, doar 39,6% dintre participanți au fost conștienți că hepatita C poate fi tratată. Un studiu din Pakistan a arătat că doar 42% dintre respondenți știau că hepatita B este transmisă prin contact sexual. Într-un studiu realizat în Grecia, s-a constatat că 38,8% dintre subiecți nu știau că hepatita B poate fi prevenită prin vaccinare. În ceea ce privește atitudinile, studiul realizat în India a relevat că 65,5% dintre respondenți consideră că hepatita B este o boală stigmatizantă și că pacienții cu această afecțiune ar trebui să fie evitați. Într-un alt studiu din Turcia, s-a constatat că mulți dintre cei chestionați (44,8%) manifestau reticență față de vaccinarea copiilor împotriva hepatitei B. În ceea ce privește practicile, un studiu din Iran a demonstrat că doar 37% dintre respondenți au fost testați pentru hepatita B și C în ultimul an, în timp ce într-un studiu efectuat în Nigeria s-a constatat că doar 6,8% dintre subiecți au fost vaccinați împotriva hepatitei B.

Concluzii. Nivelul scăzut de cunoștințe și practicile inadecvate legate de hepatitele virale B și C la nivel mondial sugerează nevoia de a ameliora nivelul de educație și de conștientizare a populației cu privire la bolile în cauză. Rezultatele obținute pot servi la dezvoltarea programelor de prevenție și de tratament eficiente, în special în țările cu o incidență mare a hepatitelor virale B și C.



SUCESUL ACCEPTĂRII ȘI IMPLEMENTĂRII VACCINĂRII UNIVERSALE ÎMPOTRIVA VARICELEI LA NIVEL MONDIAL

Irina MARGA

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

Autor corespondent: Irina Marga, e-mail: irina.marga@usmf.md

Cuvinte-cheie: *varicelă, vaccin anti-varicelă, program de imunizare, Herpes Zoster, acoperire vaccinală.*

Introducere. Deși varicela este considerată o maladie ușoară, cu evoluție benignă în copilărie, la adulți și la persoanele imunocompromise pot surveni complicații viscerale în proporție de 30-50% cazuri, dintre care 15% pot fi fatale. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) recomandă vaccinarea universală cu rata acoperirii vaccinale peste 80%.

Scopul cercetării propuse este de a demonstra importanța implementării programului de vaccinare universală împotriva virusului Varicela Zosterian.

Material și metode. S-a făcut un studiu bibliografic vizând vaccinarea împotriva varicelei (VV), fiind căutate cuvintele: „varicelă”, „vaccin antivariicelă” și „eficacitatea vaccinului”. Căutarea a fost efectuată pe *PubMed* și pe site-ul web al OMS, fără limite de dată sau de limbă.

Rezultate. Incidența varicelei variază de la o țară la alta. Franța raportează anual 600000-700000 de cazuri, România – peste 30.000 de cazuri, Federația Rusă – circa 900.000 cazuri, iar Mexic a raportat în anul 2020 – 2.041.296 cazuri, dintre ele: 5290 de internări și 188 de decese. Aplicarea în 1995, în SUA, a VV în programul de imunizare, a condus la reducerea morbidității prin varicelă cu 73,6-82% la nivelul de acoperire vaccinală de 80%. În Germania morbiditatea a scăzut cu 86,6%, după o singură doză și cu 93,3% după a doua doză de vaccin la copiii de 1-4 ani, iar cazurile de spitalizare-cu 62%. Costa Rica a raportat o scădere de 79,1% a cazurilor de îmbolnăvire și de 87% a spitalizărilor copiilor, la o acoperire vaccinală de 95%. În Brazilia morbiditatea prin varicelă s-a redus cu 86%, iar cazurile de spitalizare – cu 50% la doar 3 ani după introducerea vaccinului. În Canada, morbiditatea prin varicelă s-a redus cu 90% în rândul copiilor cu vârsta de 1-4 ani și cu 70% la adulții până la 40 de ani, iar în Uruguay a scăzut cu 81% rata de spitalizare în rândul populației generale și cu 94% la copiii de 1-4 ani. În Republica Moldova, anual se înregistrează ~7500-9000 cazuri de varicelă și ~2500 cazuri de Herpes Zoster. Infecția evoluează cu complicații la 28,4% dintre pacienți. Printre complicațiile, cele mai frecvente se remarcă suprainfecțiile bacteriene cutanate, afecțiunile neurologice, infecțiile urogenitale, hepatita toxică, miocardita toxică. Un studiu efectuat în Republica Moldova a demonstrat că suma cheltuielilor legate de procurarea monovaccinului Varivax constituie 12.499.157,84 lei și este de 1,64 ori mai mică decât totalul cheltuielilor anuale legate de morbiditatea prin varicelă, care însumează 20.536.440,05 lei, iar cheltuielile pentru procurarea tetravaccinului ProQuad de 7.971.208,25 lei sunt de 2,58 ori mai mici, cu toate acestea vaccinul nu este încă inclus în calendarul de vaccinare. Unica modalitate de prevenire a varicelei rămâne a fi depistarea, izolarea bolnavilor și tratamentul corect.

Concluzii. Varicela continuă să reprezintă o problemă stringentă de sănătate publică, iar studiile efectuate au demonstrat că imunizarea activă reprezintă cea mai eficientă metodă de prevenire a acesteia. După administrarea unei doze de VV, protecția față de toate formele de boală este de 76-85% și atinge 100% după administrarea celei de a doua doze. În țările în care a fost implementată vaccinarea universală, se observă o reducere semnificativă a incidenței, precum și a complicațiilor cauzate de varicelă.

EFICACITATEA VACCINULUI *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* TIP B LA COPIII DE VÂRSTA MICĂ: META-ANALIZĂ

Ninel REVENCO^{1,2}, Ana-Mihaela BALANUȚA^{1,2}, Dina BUJOR^{1,2}

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

Autor corespondent: Dina Bujor, e-mail: dina.bujor@usmf.md

Cuvinte-cheie: *vac-
cin, Haemophilus in-
fluenzae tip b, efica-
citate, pneumonie,
copil.*

Introducere. Până la crearea și implementarea vaccinurilor eficiente, *H. influenzae* tip b (Hib) a fost una din cauzele principale ale meningitei bacteriene și pneumoniei, în special în rândul populației pediatrice, cu vârsta mai mică de 5 ani.

Scopul. Evaluarea eficacității vaccinului Hib împotriva dezvoltării pneumoniei la copiii cu vârsta sub 5 ani

Material și metode. În meta-analiză au fost incluse și analizate studiile observaționale de tip caz-control, publicate și prezentate în perioada 2002-2022, care au utilizat în timpul selecției cazurilor definiția radiologică a pneumoniei. Căutările au fost efectuate în bazele de date electronice Cochrane și Medline. Selectarea studiilor a fost realizată conform ghidului PRISMA. Studiile eligibile pentru revizuire trebuiau să vizeze copiii cu vârsta mai mică de cinci ani, indiferent de sex. Pentru selectarea studiilor, au fost analizate citările de doi cercetători, în mod independent într-o abordare în doi pași. Titlurile și rezumatele au fost mai întâi revizuite pentru criteriile de duplicare și includere. Duplicatale au fost excluse cu ajutorul programului EndNote. Articolele analizate au fost clasificate ca potențial eligibile, neclare sau excluse. Citările asupra cărora evaluatorii de eligibilitate nu au fost de acord, au fost discutate sau evaluate de un al treilea evaluator. Pentru a evalua măsura efectului, am folosit odds ratio (OR) cu intervale de încredere de 95% (ÎI 95%) pentru rezultatele dihotomice. Heterogenitatea studiilor a fost evaluată utilizând indicatorii statistici I^2 și Chi^2 .

Rezultate. Din 1941 de studii identificate, 31 au fost relevante pentru revizuirea textului integral. Au fost excluse studiile transversale, seriile de cazuri și rapoartele de caz, studiile de cohortă, cvasiexperimentale – modelele de serii temporale întrerupte, precum și studiile care au evaluat eficacitatea în cazurile copiilor cu siclemie, infecție cu HIV sau afecțiuni despre care se știe că afectează răspunsul imunitar, studii care au considerat mortalitatea de orice cauză și spitalizarea ca rezultate primare; și care au studiat eficiența. Astfel, meta-analiza a inclus 3 studii care au raportat date pe 11 219 de copii de până la 5 ani, cu pneumonie confirmată radiologic. Meta-analiză a constatat o asociere nesemnificativă între copii vaccinați și dezvoltarea pneumoniei comunitare (OR=0,57; IC 95%: 0.51-0.64). Eficacitatea vaccinului (EV) Hib a fost calculată ca (1-Mantel-Haenszel Odds Ratio la copiii vaccinați, în comparație cu copiii nevaccinați) x 100%. Astfel, EV Hib a fost estimată ca fiind de cca 43%. Această valoare reprezintă capacitatea vaccinului de a preveni pneumonia comunitară la copii în condiții reale. S-a atestat o heterogenitate minimă a studiilor ($Chi^2=9,14$), iar conform indicatorului I^2 s-a observat o variabilitate înaltă (78%).

Concluzii. Studiul nostru a arătat că, grupul de copii vaccinați a experimentat cu 43% mai puține cazuri de pneumonie, decât ar fi avut dacă nu ar fi fost vaccinați. Aceste date aduc dovezi suplimentare că vaccinarea este o strategie eficientă de prevenire a pneumoniei dobândite în comunitate la copiii mici.



SUPRAVEGHEREA EPIDEMIOLOGICĂ ȘI DE LABORATOR A PARALIZIEI ACUTĂ FLASCĂ ÎN PERIOADA POSTCERTIFICARE ÎN CALITATE DE ȚARĂ LIBERĂ DE POLIOMIELITĂ

Mariana APOSTOL, Laura ȚURCAN

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

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

Cuvinte-cheie: *paralizia acută flască, poliomielite, supra-veghere, tulpini poliovirale.*

Introducere. În anul 2022, de rând cu alte țări din Regiunea Europeană OMS, Republica Moldova a fost certificată liberă de poliomielite. Pentru menținerea acestei reușite, este nevoie de măsuri de supraveghere epidemiologică și eforturi în activitățile de imunizare. Dat fiind faptul că în lume există două țări endemice în care anual se înregistrează cazuri de poliomielite sălbatică, riscul de import al virusului poliomielic sălbatic continuă să persiste.

Scopul. Conform recomandărilor OMS și obiectivelor Programului Global de lichidare a poliomielitei este necesar de a monitoriza fiecare caz de paralizie acută flască (PAF) prin depistarea, declararea, înregistrarea și investigarea fiecărui caz. Astfel, ne-am propus să analizăm situația epidemiologică prin studiul observațional privind PAF în Republica Moldova.

Material și metode. Au fost recoltate și investigate 278 de probe de materii fecale. Izolarea tulpinilor virale și identificarea lor a fost realizată în culturile de celule RD și L-20B, care au fost recepționate prin intermediul Organizației Mondiale a Sănătății (OMS). În Laboratorul virusologic al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, prin metoda clasică (reacția de neutralizare), cu utilizarea serurilor imune specifice polio și enterovirale standardizate (Bilthoven, Olanda) a fost realizată identificarea tulpinilor poliovirale.

Rezultate. În perioada postcertificare – anii 2002-2022, în Republica Moldova, au fost înregistrate și raportate 136 de cazuri de paralizie acută flască (PAF). Repartizarea geografică a fost uniformă, inclusiv din raioanele de Est ale țării. Incidența a variat de la 0,31 la 100000 de copii până la 15 ani în 2017, până la 2,2 – în 2010, în medie constituind 0,96. În perioada de referință, au fost izolate virusuri polio și enterovirusuri de la 10 bolnavi, după cum urmează: 2 cazuri - Polio 1, un caz – Polio 2, 2 cazuri – Polio 3, 1 caz – Polio 1+2, 2 cazuri – Polio 1+2+3, și 1 caz – Polio 1+3, iar la 5 cazuri – diferite serotipuri de virusuri ECHO. Ulterior, poliovirusurile izolate și identificate în Laboratorul ANSP au fost expediate pentru confirmarea și determinarea originii lor în Laboratorul Regional de Referință al OMS (Institutul de Poliomielite și Encefalite Virale „M. P. Ciurmacov”), prin tehnici de biologie moleculară și diferențiere intratipică. Toate tulpinile poliovirale au origine vaccinală și au fost izolate de la copii vaccinați anterior îmbolnăvirii. Din 136 de copii cu sindromul PAF-129 au fost vaccinați conform vârstei (94,8%). În rezultatul clasificării definitive a cazurilor de PAF de către Comisia de evaluare și calificare a cazurilor suspecte de poliomielite, nu au fost determinate cazuri compatibile cu poliomielite.

Concluzii. Rezultatele atestă menținerea unui sistem viabil de supraveghere a situației epidemiologice privind poliomielite care îl deține Republica Moldova și care include un plan de acțiuni în menținerea statutului țării libere de poliomielite.

IMUNIZAREA COPILOR CU SINDROM NEFROTIC CONTRA INFECȚIILOR CU PNEUMOCOC ȘI HAEMOPHILUS INFLUENZAE

Angela CIUNTU, Ninel REVENCO, Tatiana BĂLUȚEL

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

Autor corespondent: Angela Ciuntu, e-mail: angela.ciuntu@usmf.md

Cuvinte-cheie: sindrom nefrotic, vaccin, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*.

Introducere. Efectele imunologice ale sindromului nefrotic (SN) și tratamentul cu imunosupresoare, prezintă un risc ridicat de infecții severe. *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* tip b sunt cunoscuți pentru infecțiile grave pe care le provoacă la copiii cu afecțiuni renale, inclusiv SN și reprezintă cauze majore ale morbidității și mortalității sub 5 ani. Este cunoscut faptul că infecția reprezintă un factor declanșator pentru recidivele SN, astfel reducerea susceptibilității infecțioase este critică, iar vaccinarea este metoda esențială de prevenire.

Scopul. Prezentarea informațiilor actuale despre vaccinarea copiilor cu SN, în baza celor mai recente studii și recomandări.

Material și metode. Au fost studiate 20 de articole originale de specialitate publicate pe platformele PubMed, ResearchGate, Elsevier, PlosOne, vizate fiind preponderent cele din ultimii 5 ani. Principalele repere de selectare au fost descrierea programelor de vaccinare contra *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* la copii cu SN.

Rezultate. Ghidul KDIGO 2021 recomandă vaccinarea copiilor cu SN cu vaccinurile inactivate contra pneumococ (PC) și *Haemophilus influenzae* tip b (Hib). Academia Americană de Pediatrie (AAP) a recomandat imunizarea copiilor cu SN cu vaccinul pneumococic conjugat 13 valent, urmată de vaccinul polizaharidic 23 peste 8 săptămâni și la 5 ani de la data primei doze, practici recomandate și de Comitetul Consultativ Pentru Practicile de Imunizare. Mai mult, Asociația Internațională de Nefrologie Pediatrică a recomandat recent revizuirea stării de vaccinare la debutul bolii și completarea programului vaccinurilor inactivate, inclusiv PC și Hib, similar copiilor sănătoși. Ghidurile Centrului pentru Controlul Bolilor (CDC) subliniază necesitatea ca, pacienții imunocompromiși să primească vaccini inactivi conjugate și pe bază de polizaharide, precum PC și Hib, din cauza riscului crescut de boală, în cazul în care vaccinul este reținut. În 2019, Carpenter și col. au demonstrat la pacienții pediatrici spitalizați cu SN, rate ridicate de infecție, pneumococul fiind cel mai frecvent. Studiile recente au demonstrat prezența unui răspuns serologic bun la vaccinul PC, pe fudal de tratament cu prednison în doze mari, atât pe termen scurt, cât și pe termen lung; răspunsul pe termen lung al anticorpilor pneumococici nefiind afectat de imunosupresoare. Rezultate similare prezintă Angeletti A., Hsu și col., care au raportat o eficacitate bună a vaccinului PC la copiii cu SN pe steroizi în doze mari, iar riscul de recidivă a SN după vaccinare fiind extrem de mic. Un studiu multicentric, cu privire la eficacitatea vaccinului conjugat Hib la sugarii dializați, a constatat că 90% dintre pacienți au avut niveluri de anticorpi protectori după vaccinare până la 22 luni. Vaccinarea cu Hib poate fi administrată în siguranță pacienților cu SN, chiar și în timpul tratamentului cu steroizi.

Concluzii. Copiii cu SN prezintă un risc crescut de infecții, care pot fi prevenite prin vaccinare, astfel, imunizarea este esențială și nu ar trebui evitată, ci adaptată. Deoarece SN este rar întâlnit înainte de 12 luni, vaccinarea primară este de o importanță majoră, respectând recomandările Programului Național de Imunizări.



STUDIUL CUNOȘTINȚELOR PĂRINȚILOR PRIVIND PAPILOMAVIRUSUL UMAN ȘI VACCINAREA COPIILOR ANTI HPV

Olga CÎRSTEA, Cristina PICLON, Ninel REVENCO

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

Autor corespondent: Olga Cîrstea, e-mail: olga.cirstea@usmf.md

Cuvinte-cheie: *papilomavirus uman; vaccinare; copii; cunoștințele părinților, atitudini și practici.*

Introducere. Papilomavirusul uman (HPV) este un agent patogen cu transmitere sexuală, care cauzează boli anogenitale și orofaringiene atât la femei, cât și la bărbați, iar persistența unor tulpini de HPV este asociată cu risc sporit de dezvoltare a cancerului de col uterin. În Republica Moldova, începând cu anul 2017, a fost pus la dispoziție vaccinul HPV tetravalent, pentru a fi administrat gratuit inițial fetițelor cu vârsta 10-12 ani, în cadrul Programului Național de Imunizare. În prezent, se pot vaccina atât fetițele, cât și băieții cu vârsta cuprinsă între 9 și 14 ani. Studiile efectuate până în prezent arată un nivel redus al cunoștințelor despre infecția cu HPV, în rândurile părinților și/sau îngrijitorilor, adolescenților, elevilor și studenților, pacienților cu diferite maladii și a lucrătorilor medicali.

Scopul studiului a constat în evaluarea cunoștințelor părinților și/sau a îngrijitorilor privind infecția cu papilomavirus uman, și a nivelului de acceptare a vaccinării copiilor împotriva acesteia, pentru identificarea factorilor care contribuie la succesul procesului de vaccinare.

Material și metode. Studiul a fost realizat în baza unui sondaj structurat, autoadministrat și anonim, de tip Formular Google, care a cuprins 22 de întrebări. În studiu au participat 200 de persoane, dintre care 78,0% au fost mame, 11,0% tați, 2,0% surori/frați și 9,0% – alte persoane. Participanții în studiu în 40,5% cazuri aveau vârsta cuprinsă între 25 și 35 de ani; 31,5% au fost din mun. Chișinău, 36,5% din alte localități urbane și 32,0% din localități rurale. În 43,7% participanții au indicat studii universitare, iar în 38,1% – studii medii profesionale.

Rezultate. Analiza răspunsurilor a relevat faptul că, în 26% de cazuri respondenții nu cunoșteau calea de transmitere a infecției cu HPV, iar în 40% de cazuri nu se cunoaște despre faptul că infecția cu HPV nu determină întotdeauna semne sau simptome vizibile și, de cele mai multe ori, acestea apar doar după ce maladia este la un stadiu destul de avansat. În 78% de cazuri a fost indicat corect faptul că această infecție cauzează cancer de col uterin, totuși, 21,0% dintre respondenți nu cunosc despre disponibilitatea vaccinului HPV în Moldova, iar vârsta corectă pentru vaccinarea copiilor a fost indicată doar în 51,5% cazuri. În 13,5% cazuri participanții în studiu preferă să nu vaccineze copiii, iar 26,0% dintre participanți sunt evazivi. Totodată, 42,0% dintre respondenți sunt îngrijorați privind siguranța vaccinului, în timp ce 15,0% consideră că vaccinul HPV poate avea efecte negative asupra sănătății. Sursele de informare, indicate de către participanții în studiu, au fost: medicul de familie în 50% de cazuri; medicul ginecolog în 36%; mijloacele mass-media digitale (Internet, Facebook, Instagram și alte rețele sociale) în 36,5%; mijloacele mass-media tradiționale (radio, TV) în 26,5% cazuri.

Concluzii. Rezultatele studiului demonstrează un nivel scăzut de cunoștințe privind maladiile cauzate de infecția cu HPV și vaccinarea copiilor împotriva acesteia, precum și nesiguranța privind eficacitatea vaccinului HPV. Toate acestea pot fi rezultatul comunicării insuficiente a părinților și a îngrijitorilor cu lucrătorii medicali, precum și informarea preponderent din mijloacele medica digitale și mai puțin din cele tradiționale.

INFECȚIA MENINGOCOCICĂ ÎN REPUBLICA MOLDOVA - O REVIZUIRE A RAȚIUNII INTRODUCERII VACCINULUI ANTIMENINGOCOCIC

Marina CÎSSA¹, Veaceslav GUȚU²

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Marina Cîssa, e-mail: marina.cissa@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: schimbări climatice, vaccinare, negarea științei, acceptarea vaccinării, COVID-19.

Introducere. Infecția meningococică cauzată de *Neisseria meningitidis* reprezintă o boală contagioasă caracterizată clinic prin meningită purulentă, meningococemie și meningoencefalită. Deseori infecția se manifestă prin forme fulminante de boală, care în final duc spre deces. Prevenirea acestei maladii se poate efectua prin administrarea vaccinului antimeningococic polizaharidic și/ sau conjugat, proteic. **Scopul.** Analiza incidenței morbidității și mortalității prin infecție meningococică, în rândul populației, cu scopul de a evalua fezabilitatea introducerii vaccinului antimeningococic pe teritoriul Republicii Moldova.

Material și metode. S-au colectat și s-au analizat fișele de staționar ale bolnavilor diagnosticați cu infecție meningococică (IM) și meningite bacteriene (MB), din arhiva spitalelor de boli infecțioase pentru adulți și copii din mun. Chișinău; analiza cazurilor declarate în formularul F-2 Raportul statistic privind bolile infecțioase și parazitare, din 39 teritorii ale Republicii Moldova (RM). Perioada de observație a cuprins anii 2010-2021. În scopul prelucrării și interpretării rezultatelor, în studiu s-a folosit metoda de analiză epidemiologică retrospectivă.

Rezultate. În perioada anilor 2010-2021, cazuri absolute de IM și MB reprezintă 342 cazuri confirmate, indicile de morbiditate prin IM este de 12,94 cazuri la 100000 populație, 13% din totalul de cazuri au decedat. Morbiditatea pe grupe de vârstă este maximă pentru copii <1 an (3,93 cazuri la 100 mii populație), după care urmează copii de 2-3 ani – 2,08 cazuri. Din totalul de decese: 29,5% sunt copii decedați de IM de 0-1 an și 22,7% – copii de 1-2 ani. Conform distribuției teritoriale, cele mai multe cazuri sunt înregistrate în municipiul Chișinău cu 19,9%, după care urmează r-nul Telenеști 9,4% și Hîncești (8,8%). Analiza comparativă pe sexe reflectă incidența maximă pentru sexul masculin (58,2). Formele clinice stabilite la pacienți sunt următoarele: din totalul de cazuri, 46,6% sunt diagnosticați cu Infecție meningococică, meningococemie; 28% – meningită meningococică; 18,7% – meningită purulentă și 15,5% – meningoencefalită. Din totalul de analize confirmate bacteriologic: 47,7% – *Neisseria meningitidis*, 17% – *Streptococcus pyogenes*, 0,9% – *Neisseria sicca* și 0,5% – *Neisseria perflava*. Pe teritoriul RM, fiind lacune în sistemul de laborator prin stabilirea tipului circulat, au fost depistate doar 3 probe pozitive, din care 2 probe – MenC și o probă – MenB. În țările cu programe de imunizare antimeningococică, incidența prin IM a scăzut cu peste 80%, în cadrul populației țintă: sugari și copii și cu 90% printre adolescenți, de asemenea scăderea incidenței în grupul de vârstă țintă a avut și un efect de protecție colectivă, dincolo de populația țintă (imunitatea de turmă). Cele mai frecvent utilizate vaccinuri sunt: Menactra(A, C, V, Y), Menveo, MenQuadfi, Bexsero (B).

Concluzii. IM afectează cel mai mult copiii 0-3 ani, în special copii <1 an, cu o rată înaltă a deceselor cauzate de forme fulminante ale bolii. Structura de vârstă a bolnavilor cu IM depinde de intensitatea procesului epidemic, cu implicare progresivă a adolescenților și adulților la o morbiditate mai înaltă. Vaccinurile ar fi o șansă enormă de supraviețuire pentru copii din grupul de risc, prin administrarea dozelor începând cu vârsta de 2 luni.

VACCINAREA CETĂȚENILOR UCRAINENI AFLAȚI PE TERITORIUL REPUBLICII MOLDOVA

Veaceslav GUȚU¹, Marina CÎSSA²

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Veaceslav Guțu, e-mail: veaceslav.gutu@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: program de imunizări, vaccin, refugiați, boli prevenibile prin vaccinare.

Introducere. Cetățenii ucraineni, aflați pe teritoriul Republicii Moldova, sunt considerați vulnerabili la apariția focarelor de boli prevenibile prin vaccinare (BPV), din cauza perturbării serviciilor de sănătate de bază în Ucraina, a strămutării în masă a populației afectate și a prezenței lor în taberele temporare pentru persoane strămutate. Prestarea serviciilor de imunizare este esențială pentru BPV. Din 750 mii de refugiați, care au traversat hotarul Republicii Moldova, peste 87089 au rămas în țară, dintre care 43960 sunt copii minori.

Scopul. Analiza procesului de vaccinare și a politicilor elaborate de acordare a imunizării în rândul refugiaților de pe teritoriul Republicii Moldova cu vaccinurile anti-COVID-19, antigripale, conform Programului Național de Imunizări (PNI), în scopul evaluării situației și al conștientizării riscului de import al unor BPV, în special cu statut de eliminare.

Material și metode. S-au colectat și s-au analizat datele de vaccinare din SIA RVC-19, portalul de date al OMS privind imunizarea populației din Ucraina, Formularul nr.5 – Raportul Statistic privind vaccinările preventive și documentele de bază care reglementează serviciile de imunizare acordate refugiaților. Perioada de observație au constituit-o anii 2018-2023. În cadrul studiului descriptiv, datele au fost prelucrate și interpretate prin metoda de analiză epidemiologică retrospectivă.

Rezultate. Conform datelor raportate pe platforma OMS, în a.2019 Ucraina a raportat 57282 cazuri de rujeolă, acoperirea vaccinală (AV) cu ROR 1 fiind 93,1%; în a.2020 – 264 cazuri rujeolă (AV – 84,4%), iar pentru a.2021 – 16 cazuri rujeolă (AV – 88,3%). În a.2018 au fost raportate 10 cazuri de difterie (AV cu vaccin DTP 3-69,2%), a.2019-2021 – 0 cazuri, dar AV cu vaccin DTP pentru a.2019 – 80,1%, a.2020 – 80,8%, a.2021 – 78,7%. Au fost raportate 2 cazuri de paralizie acută flască, în a.2021 – AV-VPO-3 – 78,8%. Conform datelor PNI, din februarie 2022 până în prezent au fost administrate 2291 doze de vaccin în rândul refugiaților. Dintre acestea, împotriva BCG au fost administrate 208 doze de vaccin, împotriva Hepatitei B la naștere au fost administrate 200 doze și 288 în componența vaccinului pentavalent, care a mai inclus și vaccinarea împotriva Hib și pertusis, împotriva poliomielitei – 722 doze, împotriva rujeolei, rubeolei, oreionului – 263 de doze, împotriva difteriei, tetanosului – 474 doze și împotriva rotavirusului – 136 doze. Până în prezent, au fost administrate 3314 doze de vaccin anti-COVID 19, dintre care copiilor de 12-17 ani le-au fost administrate 108 doze. În total au fost vaccinate antigripal – 110 persoane, dintre care 13 minori. Procesul de vaccinare se realizează în baza Ordinului elaborat de Ministerul Sănătății al Republicii Moldova nr. 191 din 02.03.2022 „Cu privire la asigurarea accesului la imunizarea a persoanelor refugiate pe teritoriul Republicii Moldova”.

Concluzii. Cererea de vaccinare în rândul refugiaților este scăzută. Serviciile de imunizare oferite refugiaților corespund reglementării naționale. Politicile elaborate de MS au permis vaccinarea doritorilor din Ucraina, conform Programului de Imunizare al țării. Este oportună intensificarea vaccinării copiilor și a adulților din rândul refugiaților, conform PNI, iar rezilierea restanțelor în schema de vaccinare este prioritară în monitorizarea evenimentelor de sănătate publică provocate de BPV.

FACTORII CARE INFLUENȚEAZĂ VACCINAREA ÎMPOTRIVA COVID-19 ÎN RÂNDUL PERSONALULUI MEDICAL, REPUBLICA MOLDOVA, 2022

Vadim RAȚA

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Vadim Rața, e-mail: vadim.rata@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: COVID-19, factori, bariere, vaccinare COVID-19, personal medical.

Introducere. Incidența ridicată a COVID-19 în rândul lucrătorilor din domeniul sănătății din întreaga lume a exacerbat presiunea asupra sistemului de sănătate. Acoperirea slabă a vaccinării împiedică controlul pandemiei, iar personalul medical care manifestă o atitudine nefavorabilă față de vaccinarea COVID-19 este puțin probabil să fie imunizat sau să recomande vaccinarea.

Material și metode. Am efectuat un studiu transversal reprezentativ la nivel național, utilizând un proiect de eșantion stratificat în mai multe etape și am intervievat 1.205 lucrători din domeniul sănătății din 91 de instituții de asistență medicală din 18 raioane/municipii din Republica Moldova. Estimările au fost ponderate pentru a obține rezultate reprezentative la nivel național.

Scopul. Identificarea factoriilor care contribuie la vaccinarea împotriva COVID-19 și barierele întâmpinate în procesul vaccinării în rândul lucrătorilor medicali.

Rezultate. Factori care au contribuit la vaccinare au fost: dorința de a se proteja pe sine și pe cei din jur – 88,0%; disponibilitatea înaltă a vaccinurilor – 92,0%; complicațiile și decesele atestate în rândul rudelor și pacienților – 62,0%. În același timp, s-a constatat că opt din zece lucrători medicali vaccinați și trei din zece nevaccinați recomandă/promovează vaccinarea anti-COVID-19. Cu privire la afirmațiile generale despre vaccinarea anti COVID-19, 75% respondenți sunt de acord că lucrătorii medicali trebuie vaccinați pentru a preveni transmiterea infecției pacienților și rudelor, iar 60% respondenți susțin afirmația că vaccinarea anti COVID-19 trebuie să fie obligatorie pentru lucrătorii medicali. Motivele de ezitare enunțate vizând vaccinarea au fost preocupările legate de efectele secundare (50,0%), precum și faptul că vaccinul a fost elaborat rapid și nu a fost suficient testat (42,0%). Barierele întâmpinate în procesul de vaccinare în rândul lucrătorilor medicali le reprezintă nivelul jos de cunoștințe privind atitudinile negative și practicile greșite. Așadar, se atestă un nivel redus al cunoștințelor personalului medical vizând infecția și vaccinarea COVID-19, astfel 66,9% nu cunosc că infecția poate duce la complicații și deces, 74,3% nu știu că imunitate după vaccinare este mai rezistentă și, respectiv, 76,4% nu cunosc indicațiile de vaccinare. Analizând motivele invocate pentru refuzul vaccinării, raportate de către lucrătorii medicali nevaccinați, am stabilit că bolile cronice constituie 30,0%, sarcina – 18,0% și alăptarea – 6,0%. care, de fapt, nu reprezintă contraindicații. Atitudinea negativă a lucrătorilor medicali, de cele mai multe ori, este cauzată de extinderea termenelor de valabilitate a vaccinului peste termenul oficial anunțat inițial (circa 28,0%), precum și din cauza neîncrederii în informațiile despre vaccinul anti COVID-19 (26,0%). Altă barieră în calea vaccinării o prezintă miturile care circulă în rândul personalului medical vaccinat și nevaccinat, conform cărora infecția COVID-19 este o gripă/răceală banală, vaccinul COVID-19 poate provoca COVID-19 sau poate duce la boli severe sau la deces.

Concluzii. Se cere dezvoltarea strategiilor și politicilor de comunicare, în scopul combaterii factorilor și barierele identificate în cadrul studiului în rândul lucrătorilor medicali pentru a îmbunătăți atitudinea acestora față de vaccinare.



DEVELOPMENT OF A FLOW CYTOMETRY-BASED METHOD TO DETECT NEUTRALISING ANTIBODIES IN SARS-COV-2 INFECTION

Mariana ULINICI

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

Corresponding author: Mariana Ulinici, e-mail: mariana.ulinici@usmf.md

Key words: SARS-CoV-2, vaccine, neutralization assay, pseudovirus, convalescent plasma, D614G mutation, monoclonal antibodies.

Introduction. The ongoing COVID-19 pandemic caused by SARS-CoV-2 has led to significant morbidity and mortality worldwide, underscoring the need for effective diagnostic and therapeutic tools. Neutralizing antibodies are essential components of the immune response to viral infections and play a crucial role in controlling and preventing the spread of SARS-CoV-2. The development of sensitive and specific assays for the detection of neutralizing antibodies is, therefore, crucial for the evaluation of vaccine and therapeutic candidates. In this study, a flow cytometry-based method was developed for the detection of neutralizing antibodies in individuals infected with SARS-CoV-2.

Material and methods. To achieve this, a lentivector system was used to prepare SARS-CoV-2 Spike pseudoviruses expressing Green Fluorescent Protein (GFP) protein. HEK-293T cells were transfected with three plasmids: pLVTHM coding for a GFP reporter, the packaging plasmid psPAX2, and pCDNA3 carrying the D614G SPIKE Δ Cyto mutation. The infection efficiency was determined by measuring the percentage of GFP-positive cells using a cytofluorimeter (BD Accuri C6) and analyzed using FlowJo software V10 (BD). The neutralization titre was expressed as the reciprocal dilution at which 50% of infection reduction was achieved. The assay was evaluated using 3 cohorts: (i) 100 individuals who recovered from COVID-19; (ii) 100 Sinopharm vaccinated recipients; (iii) 96 pre-pandemic healthy-donors.

Results. After being mixed and pre-incubated for two hours with an equal amount of SARS-CoV-2 pseudotyped lentivirus, samples were examined in duplicate at three different dilutions (1:10, 1:50, and 1:250). To determine the sample's neutralizing antibody content, the mixture was then added to the target cells and incubated for 72 hours. According to analyses, the green fluorescence background for untransduced cells ranged from 0.2% to 0.5% across all cohorts. Between 28% and 40% of cells were transduced by the SARS-CoV-2 lentivirus, with or without pre-Covid sera. The outcomes showed high sensitivity and specificity. Moreover, this study demonstrated that the assay could be used to evaluate the neutralizing activity of monoclonal antibodies and convalescent plasma from individuals who have been immunized or recovered from COVID-19. The flow cytometry-based method developed in this study offers a reliable and efficient method for measuring neutralizing antibody responses to SARS-CoV-2 infection. The use of pseudoviruses expressing GFP allows easy detection and quantification of neutralizing antibodies, making it a valuable tool for evaluating vaccine and therapeutic candidates.

Conclusions. Overall, this study provides a significant contribution to the development of effective diagnostic and therapeutic tools against SARS-CoV-2. The flow cytometry-based method offers a reliable and sensitive way to measure neutralizing antibody responses and has potential implications for the evaluation of vaccine efficacy and the development of convalescent plasma therapies. Overall, this method can aid in the fight against COVID-19 and the development of effective interventions to control the spread of the virus.



TENDINȚELE EVOLUȚIEI VARICELEI LA COPII ÎN CONTEXTUL PANDEMIEI COVID-19 ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Ludmila BÎRCA^{1,2}, Viorica HEMEI^{1,2}, Diana SPĂTARU^{1,2}

¹Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Ludmila Bîrca, e-mail: lbirca@mail.ru

Cuvinte-cheie: *varicelă, copii, pandemia COVID-19, vaccinare împotriva varicelei, complicații ale varicelei.*

Introducere. În ultimele două decenii, vaccinarea universală împotriva varicelei cu una sau două doze a fost implementată în peste 50 de țări, iar programele de vaccinare au redus incidența varicelei cu 81 și 92% pentru regimurile cu o singură și două doze, respectiv. Multiple studii, publicate recent, au demonstrat că pandemia COVID-19 a perturbat substanțial morbiditatea prin varicelă la copii, nivelul sporit al căreia a fost remarcat, în special, la populația pediatrică din țările fără acoperire vaccinală universală contra acestei afecțiuni. În Programul Național de Imunizări din Republica Moldova nu regăsim și vaccinarea împotriva varicelei.

Scopul. Analiza particularităților clinico-evolutive ale varicelei la copiii spitalizați în timpul pandemiei COVID-19.

Material și metode. Studiul observațional descriptiv a inclus 2 loturi de pacienți, tratați în cadrul IMSP Spitalul Clinic Municipal de Boli Contagioase de Copii din Chișinău, Republica Moldova, în perioadele ascensiunii epidemice ale varicelei (lunile octombrie-mai), anii 2016-2017 (lotul I – 53 copii) – perioada pre-pandemică Covid-19 și, respectiv, 2021-2022 (lotul II – 97 copii) – perioada Covid-19, precum și datele rapoartelor statistice privind morbiditatea prin unele maladii infecțioase și parazitare. Pentru studierea datelor colectate au fost utilizate metode tradiționale de analiză epidemiologică.

Rezultate. Analiza datelor statistice la nivel de țară a relevat un număr mai mare de cazuri de varicelă în lunile octombrie – mai 2016-2017 (n=9593), comparativ cu aceeași perioadă în 2021-2022 (n=7318), cu o pondere de 56,12% și, respectiv, 58,01% la copiii de 3-6 ani. Comparativ cu perioada octombrie – mai 2016-2017, numărul pacienților cu varicelă, care au necesitat spitalizare, a crescut dublu în perioada 2021-2022 (p<0,001). Numărul sporit de spitalizări a fost determinat de evoluția mai severă, cu complicații specifice și nespecifice ale bolii. Varicela, în ambele loturi de pacienți, a evoluat tipic, cu erupție veziculoasă difuză și cu sindrom toxic moderat, dar cu complicații mai frecvent înregistrate în lotul II, comparativ cu lotul I (64,9% vs 30,2%, p<0,001). În perioada de studiu 2021-2022, comparativ cu perioada pre-Covid-19, a fost înregistrat un număr mai mare de complicații specifice (encefalite, meningoencefalite, cerebelite, pneumonii virale, laringite – 3,77% vs 13,40%, p>0,05), în special la copiii mai mari de 3 ani. Complicațiile nespecifice (infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, pneumonii, artrite – 26,41% vs 51,54%, p>0,05) au agravat evoluția varicelei la copiii mici (până la 3 ani). În lotul II au fost înregistrate și 5 cazuri de varicelă neonatală. Evoluția bolii, administrându-se tratamentul cu aciclovir, în unele cazuri apelându-se la corticoterapie, antibioticoterapie, a fost una favorabilă, nefiind înregistrate decese.

Concluzii. Infecția Covid-19 a influențat evoluția și severitatea varicelei la copii. A fost înregistrată o evoluție mai severă, cu necesitate mai înaltă de spitalizare, complicații specifice și nespecifice în diferite grupuri de vârstă. Implementarea acoperirii vaccinale universale împotriva varicelei ar putea soluționa problemele legate atât de micșorarea morbidității prin varicelă, cât și ar putea preveni dezvoltarea unui număr mare de forme severe, cu complicații, în diferite perioade pandemice.



PROFILUL IMUNOLOGIC ȘI INFLAMATOR LA PACIENȚII CU INFECȚIA COVID-19

Iuliana CREANGĂ, Valentina VOROJBIT

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

Autor corespondent: Iuliana Creangă, e-mail: iuliana.creanga22@gmail.com

Cuvinte-cheie: CO-VID-19, SARS-CoV-2, răspuns imun, citokine, interferoni, imunoglobuline.

Introducere. Pandemia COVID-19 a accentuat rolul critic al unui răspuns imun eficient în controlul infecției virale și efectul devastator al unui răspuns imun dereglat. Răspunsul imun al gazdei în infecția cu virusul SARS-CoV-2 prezintă o variabilitate largă, de la forme asimptomatice la forme severe și critice. Identificarea paternurilor de perturbare a răspunsului imun la pacienții cu diferite forme clinice de COVID-19 ar contribui la dezvoltarea unor potențiale strategii terapeutice eficiente în controlul dezechilibrului imun.

Scopul. Analiza și sinteza informației din cele mai recente publicații despre imunobiologia virusului SARS-CoV-2 cu evidențierea asocierilor dintre particularitățile răspunsului imun înăscut și dobândit și evoluția clinică a infecției COVID-19.

Material și metode. Studiul bibliografic este bazat pe analiza cercetărilor originale și a revizuirii publicațiilor ce abordează profilul imunologic și inflamator al pacienților cu diferite forme clinice de COVID-19. Au fost selectate 89 de publicații din bazele de date biomedicale (*PubMed, Cochrane, Medline, Embase, Hinari, Medscape* etc.) cu vechime nu mai mare de 10 ani (începând cu anul 2013).

Rezultate. Diversitatea manifestării clinice a COVID-19 este consecința spectrului variabil al răspunsurilor imune ale organismului gazdă la virus. Evoluția bolii este determinată de pierderea reglării între răspunsurile imune de protecție normale și cele modificate din cauza exacerbării componentelor inflamatorii. Infecția cu virusul SARS-CoV-2 determină un răspuns întârziat al interferonilor (IFN), predominant IFN I și IFN III, cu o expresie scăzută a genelor stimulate de IFN și cu o expresie crescută a citokinelor proinflamatorii. Studiile au demonstrat că pacienții asimptomatici și cu forma ușoară moderată de COVID-19 prezintă profile imunologice și inflamatorii asemănătoare. Controlul infecției cu SARS-CoV-2 la pacienții asimptomatici este datorat unui răspuns proinflamator slab cu o acțiune citotoxică diminuată a celulelor TCD8+. Pacienții asimptomatici prezintă niveluri mai scăzute de IgG decât pacienții cu forma ușoară moderată de COVID-19, devin seronegativi rapid, dar exprimă un nivel ridicat de celule T de memorie.

Limfocitopenia este unul din markerii de identificare a pacienților severi, cu afectarea predominantă a limfocitelor TCD8+. Studiile arată că raporturile neutrofile-limfocite (NLR) și neutrofile celule TCD8+ (N8R) sunt factori semnificativi pentru aprecierea severității bolii COVID-19. La pacienții cu forma severă s-au constatat niveluri crescute de citokine proinflamatorii – IL-1B, IL-6, IP-10, G-CSF, IL-8, IL-17, IFN- γ . IL-6 reprezintă cel mai puternic factor de risc pentru dezvoltarea formei severe de COVID-19. În stadiile incipiente, biomarkerul care prezice severitatea bolii cu cea mai mare sensibilitate și specificitate este IL-8.

Concluzii. Infecția cu SARS-CoV-2 se caracterizează printr-o disfuncție imună complexă care combină inflamația, imunosupresia și persistența virală. Răspunsul imun împotriva SARS-CoV-2 variază, iar un răspuns inflamator dereglat poate contribui la creșterea severității bolii. Înțelegerea interacțiunilor gazdă SARS-CoV-2 este necesară și utilă pentru identificarea strategiilor de diagnostic, control și tratament fiabile și eficiente a infecției COVID-19.



NEGAREA ȘTIINȚEI DESPRE SCHIMBAREA CLIMEI: LECȚII ÎNVĂȚATE PENTRU ACCEPTAREA VACCINĂRII COVID-19

Cătălina CROITORU

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

Autor corespondent: Cătălina Croitoru, e-mail: catalina.croitoru@usmf.md

Cuvinte-cheie: schimbări climatice, vaccinare, negarea științei, acceptarea vaccinării, COVID-19.

Introducere. Oamenii de știință studiază schimbările climatice de-a lungul anilor și impactul lor asupra sănătății populației. *Negarea argumentelor științifice* despre schimbările climatice și atitudinea rezervată vizând vaccinarea au aspecte în comun: ambele prezintă amenințări la adresa sănătății personale, comunitare și globale. Pe cât de multe argumente sunt despre aceste două aspecte, pe atât de multe sunt și informațiile false care conduc la dezinformarea populației. Informațiile greșite pot provoca daune majore persoanelor și societății în diferite feluri. Dacă părinții nu-și vaccinează copiii din cauza unor concepții greșite, sistemul public de sănătate are de suferit. Dacă ei cred în falsurile despre virusul SARS-CoV-2, este puțin probabil ca ei să respecte recomandările guvernelor, punând astfel în pericol pe cei din jur. Un mit cu privire la climă este că aceasta s-a schimbat în mod natural în trecut, prin urmare, și climatul modern va fi determinat de cauze naturale.

Material și metode. A fost realizat un studiu bibliografic simplu cu trecerea în revistă a datelor relevante, în baza cuvintelor-cheie: „vaccinare” și „schimbarea climei”, fiind identificate peste 50 de surse, în acces liber, din care au fost analizate 29, cele în care s-au regăsit ambele noțiuni.

Rezultate. OMS estimează că, între anii 2030 și 2050, schimbările climatice vor cauza aproximativ 250.000 de decese suplimentare pe an, numai din cauza malnutriției, malariei, diareei și a stresului termic. Până în 2030, daunele directe aduse sănătății vor fi echivalente la cca 2-4 miliarde de dolari pe an. În același timp, informațiile și opiniile care contrazic știința sunt diseminate, în special, pe rețelele de socializare dar și prin intermediul altor surse media, inducând în eroare opinia publică și politicile din domeniul medical. Unele sondaje au arătat că ~ 70% dintre oameni au susținut atât necesitatea utilizării vaccinului COVID-19 și faptul existenței încălzirii globale, ~ 20% au adoptat o abordare de suspans în așteptare și a vedea ce va fi, iar ~ 10% au fost convinși în ambele fenomene. În prezent, ne confruntăm cu niveluri ridicate de expunere la informații neverificate și/sau incorecte despre pandemie și vaccinarea COVID-19. În rezultat, aceste informații pot influența negativ acceptarea vaccinării la nivel global. Rupali Limaye și Alexandra Michel, de la Centrul Internațional de Acces la Vaccin de la Școala de Sănătate Publică „Johns Hopkins Bloomberg”, au investigat posibilele repercusiuni ce lecții pot fi învățate din ale negării schimbărilor climatice și ce tehnici care pot fi aplicate pentru a crea strategii solide de îmbunătățire a acceptabilității vaccinurilor. Un cadru interesant care a reieșit din cercetările în domeniul comunicării privind schimbările climatice vin cu o noțiune de „pre-bunking”, care contribuie la identificarea multiplelor situații de dezinformare despre vaccinul contra COVID-19. Această abordare poate ajuta eficient oamenii să învețe cum pot identifica informațiile false. Cercetările atât asupra schimbărilor climatice, cât și asupra comunicării privind vaccinurile au descoperit că percepția consensului științific al acestor fenomene poate fi un instrument cu adevărat puternic pentru eliminarea dezinformării. O abordare corectă constă în revenirea la faza inițială și expunerea scurtă a istoriei problemelor, pentru a înțelege diferența dintre fapte și opinii, adevăr și falsitate, problema certitudinii și modul în care se ajunge la consensul științific.

Concluzii. În perioada pandemiei COVID-19, s-a constatat că difuzarea informațiilor veridice nu a putut asigura anihilarea fenomenului de negare a științei.

STUDIU DE FARMACOVIGILENȚĂ PRIVIND VACCINURILE COVID-19 ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Eugeniu DIMINEȚ, Corina SCUTARI

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

Autor corespondent: Eugeniu Demineț, e-mail: eugenedeminet@gmail.com

Cuvinte-cheie: COVID-19, vaccin, reacții adverse, detectarea semnalului de siguranță.

Introducere. Pandemia COVID-19, care s-a declanșat la sfârșitul anului 2019, continuă până în prezent. Necesitatea urgentă a unui sistem de sănătate publică a condiționat elaborarea vaccinurilor împotriva COVID-19 într-un timp record. Crearea unor vaccinuri împotriva COVID-19, sigure, eficiente și la prețuri accesibile poate face posibilă combaterea operativă a acestei pandemii. Monitorizarea bazelor de date cu reacțiile adverse suspectate, raportate spontan (în formatul rapoarte de siguranță pentru cazuri individuale (ICSR), este o metodă stabilă de semnal de detectare. Procesul de management al semnalului constă în întreprinderea următoarelor activități, având ca scop gestionarea semnalelor privind siguranța: detectarea, validarea și analiza semnalului, stabilirea de priorități, evaluarea semnalului și recomandări de acțiune. Detectarea cantitativă a semnalului se face cel mai frecvent prin statistici de disproporționalitate: raportul dintre proporția de ICSR spontane ale unei combinații specifice de medicament-eveniment și proporția previzibilă, în cazul lipsei unei asocieri între produs și eveniment. Există diferite moduri de a calcula disproporționalitatea, cele mai uzuale dintre ele apelând frecvent la metode, cum ar fi: raportarea cotelor (ROR) sau raportarea proporțională (PRR). Metodele bayesiene, cum ar fi Media Geometrică Empirică Bayes (EBGM) și Componenta Informațională (IC), oferă o claritate suplimentară, în special atunci când se ocupă de un număr mai mic de evenimente.

Scopul. Studiarea de evaluarea evenimentelor adverse la vaccinurile COVID-19, în raport cu unele caracteristici medico-sociale ale celor vaccinați.

Material și metode. Cercetarea a fost efectuată prin intermediul detectării și raportării vaccinurilor COVID-19, precum și evaluarea impactului reacțiilor adverse a acestora asupra organismului și asupra evoluției clinice a diverselor maladii. Au fost utilizate mecanisme naționale de farmacovigilență, adaptate în conformitate cu recomandările emise de EMA (European Medicines Agency).

Rezultate. În cazul vaccinurilor Vaxzevria [vaccinum COVID-19 (ChAdOx 1-S * recombinant)], vaccinului Comirnaty [ARNm COVID-19 (înglobat în nanoparticule lipidice)], vaccinului COVID-19 Vaccine Moderna [ARNm COVID-19 (cu nucleozide modificate)], vaccinului COVID-19 Vaccine Janssen [Ad26.COV2-S[recombinant]], cel mai frecvent reacții adverse au dezvoltat pacienții cu vârsta cuprinsă între 45-64 de ani (51,1%), respectiv 73,2% femei și 26,3% bărbați; cele mai frecvente reacții adverse atestate au fost: pirexia, cefaleea, mialgia, durerea la locul injectării, oboseala etc.; 95,1% dintre pacienți au prezentat reacții adverse non-grave, iar 4,9% – grave.

Concluzii. Cele mai frecvente reacții adverse au implicat: tulburări generale și la nivelul locului de administrare, tulburări ale sistemului nervos, tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv, tulburări gastrointestinale, afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat etc. Cunoașterea acestor circumstanțe poate modifica în mod apreciabil evaluarea cauzalității în revizuirea unui semnal potențial.

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ALE GRIPEI, INFECȚIILOR ACUTE ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE ȘI INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE SEVERE, REPUBLICA MOLDOVA, PERIOADA 2022/2023

Alina DRUC, Alina BEZU, Constantin SPÎNU

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Alina Druc, e-mail: alina.druc@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie:
gripa, infecții respiratorii virale acute.

Introducere. Gripa, infecțiile acute ale căilor respiratorii superioare (IACRS) și ale infecțiilor respiratorii acute severe (SARI) sunt maladii infecțioase care necesită o atenție sporită datorită nivelului de morbiditate și mortalitate ce îl cauzează, producând un impact negativ asupra sănătății populației, sistemului de sănătate și nemijlocit asupra economiei naționale. Sistemul național de supraveghere a gripei, IACRS și SARI este ajustat la cerințele OMS, ECDC și CDC.

Scopul. Analiza epidemiologică a gripei, IACRS și SARI în Republica Moldova în sezonul gripal 2022/2023, perioada săptămânilor 40/2022-10/2023.

Material și metode. Datele epidemiologice au fost colectate săptămânal prin intermediul sistemului național de supraveghere și monitorizare a gripei, IACRS și SARI din toate teritoriile administrative conform ordinului Ministerului Sănătății al Republicii Moldova.

Rezultate. În sezonul gripal 2022/2023, săptămânile 40/2022-10/2023, gripa a avut o răspândire geografică extinsă cu o intensitate joasă a procesului epidemic. Primul caz de gripă a fost înregistrat în săptămâna 41/2022, iar cele mai înalte niveluri au fost înregistrate în săptămâna 51/2022 și 01/2023, câte 210 (8,1/100000) cazuri. În perioada menționată au fost înregistrate în total 1 817 cazuri de gripă (69,8/100000), de 5 ori mai multe cazuri comparativ cu aceeași perioadă a sezonului precedent. Preponderent gripa a afectat grupa de vârstă 0-14 ani (61%), la fel ca și în sezonul precedent (64%). În perioada săpt. 40/2022-10/2023, au fost înregistrate 232522 (8929,4/ 100000) cazuri de IACRS, cu 58% mai multe cazuri comparativ cu aceeași perioadă a sezonului precedent. Morbiditatea prin IACRS a început de la 215,9/100000 de cazuri în săptămâna 40/2022, apogeul fiind în săptămâna 51/2022 cu 636,3/100000 de cazuri, depășind nivelul de intensitate foarte înaltă (608,9/100000) și coborând lent la 300,5/100000 de cazuri în săptămâna 10/2023. Pragul epidemic de 283,6/100000 a fost depășit în săptămânile 46/2022-10/2023. IACRS a afectat preponderent grupa de vârstă 0-14 ani (61%), la fel ca și în sezonul precedent (59%). În total 9701 (372,5/100000) de cazuri de SARI au fost înregistrate în perioada săptămânilor 40/2022-10/2023, cu 9% cazuri mai puține comparativ cu aceeași perioadă a sezonului precedent. Morbiditatea prin SARI a variat între 10,5/100000 și 21,6/100000 de cazuri săptămânal. Grupa a afectat persoanele cu vârsta de 0-14 ani – 55%, comparativ cu 37% în sezonul precedent. Distribuția cazurilor în dependență de sex a infecțiilor nominalizate au fost practic similare, neevidențind un anumit tip de gen predominant. În perioada săptămânilor 40/2022-10/2023 au fost înregistrate 4 cazuri de deces confirmate cu virusul gripal de tip A (3-A(H1N1) pdm09 și 1-A(H3N2)) în centrul, nordul și teritoriul de est al Republicii Moldova. În sezoanele 2020/2021-2021/2022 nu a fost înregistrat nici un caz de deces cauzat de gripă.

Concluzii. Sistemul național de supraveghere și monitorizare a gripei IACRS și SARI face posibilă monitorizarea evoluției procesului epidemic în timp real și spațiu geografic și favorizează intervenția promptă cu măsuri de control și răspuns în dependență de situația epidemiologică.

ACTUALITĂȚI ÎN DEZVOLTAREA VACCINURILOR NOI PENTRU PREVENIREA MALADIILOR INFECȚIOASE ȘI NEINFECȚIOASE

Ion BERDEU

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

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

Cuvinte-cheie: *vac-
cinuri noi, maladii
infecțioase și nein-
fecțioase.*

Introducere. Progresele realizate în tehnologia vaccinurilor au avut un impact spectaculos asupra sănătății umane în ultimele două secole. Descoperirile majore recente în imunologie, biologia moleculară, genomică, proteomică, biochimie și în științele de calcul propulsează în mod continuu și semnificativ tehnologia vaccinurilor .

Scopul. Revizuirea literaturii de specialitate cu privire la tehnologiile noi de dezvoltare și de testare a vaccinurilor.

Material și metode. Cercetarea literaturii de specialitate, prin explorarea bazelor de date în *PubMed*, OMS, CDC. Au fost identificate și utilizate 40 de publicații relevante, recurgându-se la cuvintele-cheie: „vaccinuri noi”, „maladii infecțioase și neinfecțioase”.

Rezultate. Istoria dezvoltării vaccinurilor poate fi divizată în 5 etape, marcate de revoluțiile produse în tehnologie. Acestea sunt: atenuarea, inactivarea, cultura celulară a virusurilor, ingineria genetică și metodele de inducere a răspunsurilor imune celulare. A șasea revoluție se remarcă prin descoperirea de vaccinuri combinate, noi adjuvanți, proteice, vaccinologie inversă, vaccinuri ADN și ARNm, contra rezistenței antimicrobiene și vaccinuri pentru boli neinfecțioase. Utilizarea vaccinurilor ARNm prezintă mai multe beneficii, comparativ cu cele ce conțin virusurile subunităților, ucise și vii atenuate, precum și cu vaccinurile pe bază de ADN, în primul rând, remarcându-se prin siguranță și eficacitate. De asemenea, vaccinurile ARNm dețin un potențial de producție rapidă, ieftină și scalabilă. Alte vaccinuri, precum cele contra rezistenței antimicrobiene, dispun de o varietate largă de mecanisme, inclusiv prin prevenirea infecțiilor cu agenți patogeni focali, ceea ce reduce nevoia de antibiotice, prin protecție selectivă împotriva subtipurilor rezistente ale unui agent patogen, prin reducerea infecțiilor cu alte specii patogene, care sunt tratate în mod obișnuit cu antibiotice, ceea ce reduce selecția celor din jur și diminuează selectiv transmiterea, în special, în spitale. Un alt vector de dezvoltare îl prezintă vaccinurile terapeutice, care sunt încă în faza incipientă de implementare, în comparație cu vaccinurile preventive. Vaccinurile terapeutice împotriva bolilor infecțioase au ca scop activarea sistemului imunitar al pacientului, al sistemului de combatere și de control sau, în mod ideal, eliminarea unui agent patogen infecțios deja stabilit. Vaccinurile contra cancerului au două abordări: profilactică și terapeutică. Prima se referă la prevenirea cancerelor legate de infecții, cum ar fi cancerul hepatic care ar putea fi o consecință a infecției cu hepatita B, a celor legate de infecția cu Human Papillomavirus sau cu virusul Epstein-Barr. Însă scopul vaccinurilor terapeutice împotriva cancerului constă în inducerea regresiei tumorale, eradicarea bolii reziduale minime, stabilirea memoriei antitumorale de durată și evitarea reacțiilor nespecifice sau adverse. Deși elaborarea vaccinurilor pentru tratamentul cancerului constituie o provocare, rezultatele înregistrate de studiile clinice recente sunt promițătoare.

Concluzii. Vaccinurile au contribuit la eradicarea variolei și la eliminarea aproape completă a poliomielitei, cu o scădere de peste 95% a incidenței unei serii întregi de maladii infecțioase. Noile tehnologii dețin un potențial ce asigură controlul și tratamentul atât al maladiilor infecțioase emergente și reemergente, cât și al celor neinfecțioase, precum cancerul și unele boli cronice.

VACCINUL RTS,R (MOSQUIRIX) - O NOUĂ ȘANSĂ LA VIAȚĂ PENTRU COPIII DIN AFRICA

Irina MARGA

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

Autor corespondent: Irina Marga, e-mail: irina.marga@usmf.md

Cuvinte-cheie: *malaria, vaccinul anti-malarie, program pilot, Plasmodium Falciparum, studiu de eficacitate.*

Introducere. Malaria este cea mai necruțătoare boală parazitara a omenirii, care ucide anual aproape jumătate de milion de oameni, în mare parte victimele sunt sugarii și copii sub vârsta de 5 ani. Crearea unui vaccin după zeci de ani de încercări, se numără printre cele mai mari realizări ale medicinei contemporane.

Material și metode. S-a realizat un studiu bibliografic, fiind căutate două cuvinte cheie: „malaria” și „vaccin anti-malarie” pe motorul de căutare Google. Ca rezultat au apărut mai mult de 100 de surse. Din ele au fost analizate 39 de publicații, care au făcut legătura dintre ambele noțiuni.

Rezultate. În pofida succeselor obținute în urma implementării chimioprofilaxiei, utilizării plaselor tratate cu insecticide și adoptarea unui tratament eficient începând cu anul 2000, malaria rămâne o povară majoră a sănătății publice cu un total de 247 de milioane de cazuri de îmbolnăvire și 619.000 de decese în anul 2021 la nivel global. Circa 95% dintre cazuri și 96% dintre decese revin Africii Subsahariene, iar 78,9% dintre toate decesele din această regiune au fost înregistrate în rândul copiilor cu vârsta sub 5 ani. Pentru țările africane, vaccinul antimalaric este sinonim cu speranța, mai ales că în ultimii ani se observă o dezvoltare a rezistenței la tratamentul antiparazitar și la insecticidele piretroide utilizate pentru combaterea vectorilor. A durat mai mult de un secol ca cercetătorii să găsească formula potrivită pentru vaccinul împotriva parazitului care provoacă malaria. Plasmodium este o țintă care se mișcă constant și își schimbă forma în interiorul organismului, lucru care face dificilă imunizarea. Vaccinul nu este doar o premieră în cazul malariei, dar este și primul dezvoltat pentru o boală parazitara. Vaccinul, numit RTS,S (Mosquirix) este cel mai avansat dintre toate vaccinurile existente și se utilizează pentru prevenirea îmbolnăvirilor provocate de Plasmodium falciparum. Rezultatele unui studiu definitiv de fază III, efectuat în rândul copiilor din 7 țări africane între 2009-2013, au demonstrat o eficacitate de 55,8% la copii de 5-17 luni și 31,3% – la sugarii de 6-12 săptămâni. La fel s-a observat reducerea numărului internărilor datorate anemiei severe și necesității de hemotransfuzii; a scăzut cazurile de meningite, malarie cerebrală și s-a înregistrat un număr mai redus de decese în lotul persoanelor imunizate. În anul 2019, OMS a implementat un program pilot de imunizare desfășurat în Ghana, Kenya și Malawi pentru evaluarea siguranței și beneficiilor vaccinului RTS,S. Rezultatele au demonstrat că vaccinul este sigur, fezabil de administrat și reduce malaria severă mortală. Trei doze inițiale de vaccin, urmate de o doză booster la un an distanță, oferă o protecție de până la 75% în fața bolii ucigașe, astfel la 10 octombrie 2021, OMS a aprobat și a recomandat utilizarea pe scară largă a vaccinului RTS,S în rândul copiilor din Africa Subsahariană.

Concluzii. Vaccinul RTS,S este primul și unicul vaccin împotriva malariei recomandat de către OMS și Agenția Europeană a Medicamentului. Vaccinarea oferă copiilor protecție suplimentară, iar utilizarea acesteia alături de alte măsuri de control al vectorilor va reduce morbiditatea și mortalitatea prin malaria, va îmbunătăți sănătatea copiilor și va salva anual mii de vieți.

VACCINAREA: REALIZĂRI ȘI PROVOCĂRI

Oxana CONSTANTINOVA¹, Elena VANICA²

¹Centrul de Sănătate Publică, Chișinău, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Elena Vanica, e-mail: elena.vanica@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: boli infecțioase, vaccin, program național de imunizare, pandemie, sănătate publică.

Introducere. Maladiile infecțioase au fost și rămân o problemă majoră de sănătate publică. Pentru controlul și eradicarea lor, în 1974, Organizația Mondială a Sănătății a lansat un Program Extins de Imunizare pentru șase boli prevenibile prin vaccinare - tuberculoză, poliomielita, pertussis, tetanos, difterie și rujeolă. În Republica Moldova, calendarul de imunizare obligatorie acoperă 12 maladii și include 12 tipuri de vaccin. Totuși, în pofida efortului asiduu, țara noastră încă înregistrează cazuri de boli contagioase prevenibile prin vaccinare.

Scopul. Evaluarea ponderii acoperirii vaccinale (%) pentru anii 2020-2022 în municipiul Chișinău și conștientizarea importanței vaccinării.

Material și metode. Au fost selectate și analizate date privind acoperirea vaccinală conform Programului Național de Imunizare (PNI) în municipiul Chișinău din materialele de evidență statistică pentru anii 2020-2022. În scopul prelucrării și interpretării rezultatelor, s-a folosit metoda de analiză epidemiologică retrospectivă.

Rezultate. Grație vaccinării, în țara noastră, nu se mai înregistrează cazuri de difterie, tetanos, poliomielită, rujeolă și rubeolă congenitală. A fost diminuat numărul cazurilor de oreion, tuse convulsivă, hepatită B, în special la copii. În anul 2002, R. Moldova a obținut statutul de țară liberă de poliomielită, iar din 2016 - de țară liberă de rujeolă și de rubeolă indigenă. Totuși, inițiativa globală de eradicare a poliomielitei rămâne a fi până în prezent o problemă nesoluționată definitiv. Poliovirusul sălbatic este încă răspândit în Afganistan, Pakistan, iar pandemia COVID-19, criza refugiaților din regiune, dezastrul natural ce a afectat recent Turcia și Siria, vor influența considerabil parcursul vaccinării și al răspândirii bolilor prevenibile prin vaccinare la nivel global. Ministerul Sănătății a anunțat că din 2005 până în prezent, în Republica Moldova, acoperirea vaccinală a copiilor cu vârsta până la un an a scăzut cu aproximativ 10%, cu precădere în mediul rural. În anul 2020, comparativ cu anii următori, rata vaccinării este mai redusă, în municipiul Chișinău indicatorii constituind: BCG1-98,5%; ROR1-90,5%; HVB3-82,4%; VPO3-82,5%; DTP3-80,3%; Rota2-80,6%; VPO4-86,9%; DTP4-84,5%; DT6-7ani-92,6%; VPO5-92,5%; ROR2-85,9%; Td-15 ani-89,3%; ROR3-89,7%; Td adulți-56%. În 2021 se constată o tendință de creștere nesemnificativă a ponderii de imunizare: BCG1-97,7%; ROR1-94,2%; HVB3-86,7%; VPO3-86,9%; DTP3-86,4%; Rota2-77,2%; VPO4-75,5%; DTP4-74,6%; DT6-7ani-94,3%; VPO5-94,9%; ROR2-92,5%; Td-15ani-91,1%; ROR3-91,8%; Td adulți-55,1%, iar pentru 2022: BCG1-97,5%; ROR1-95,1%; HVB3-89,4%; VPO3-89,1%; DTP3-89,1%; Rota2-76,2%; VPO4-90,1%; DTP4-89,8%; DT6-7ani-95,6%; VPO5-95,8%; ROR2-94,1%; Td-15 ani-94,1%; ROR3-94%; Td adulți-67%. În perioada anilor 2021-2022 se atestă o recuperare ușoară a acoperirii vaccinale, iar aceasta se datorează organizării campaniei de intensificare a procesului de vaccinare și a efortului personalului din sistemul medico-sanitar.

Concluzii. Datele analizate demonstrează că rata vaccinării la nivel de municipiu rămâne a fi sub nivelul optim recomandat (95%) și se cere să fortificăm capacitatea de monitorizare și de coordonare a procesului de imunizare, în scopul evitării apariției focarelor de boli contagioase prevenibile prin vaccinare.

PARTICULARITĂȚI ALE SUPRAVEGHERII SĂNĂTĂȚII ANGAJAȚILOR DIN DOMENIUL AGRAR ȘI VACCINAREA

Mariana ZAVTONI

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Mariana Zavtoni, e-mail: mariana.zavtoni@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: sănătate, vaccinare, angajați, examen medical, acceptarea vaccinării, COVID-19.

Introducere. Un obiectiv de importanță majoră în politica oricărui stat îl reprezintă grija față de sănătatea populației. În acest context, unul dintre grupurile de populație, care se confruntă cu probleme de sănătate la locul de muncă, sunt persoanele ce au contact profesional cu produsele de uz fitosanitar. Persoanele implicate în procesele de gestionare a produselor de uz fitosanitar, chiar și în perioada COVID-19, care a alertat întreaga lume, nu și-au întrerupt activitatea profesională. În timpul efectuării examenului medical, angajații au fost informați și încurajați a se vaccina contra bolilor incluse în Calendarul național de imunizare, inclusiv cu dozele booster anti-COVID-19.

Scopul lucrării vizează estimarea igienică a supravegherii sănătății persoanelor expuse acțiunii factorilor profesionali de risc din sfera de utilizare a produselor de uz fitosanitar din Republica Moldova.

Material și metode. Pentru a realiza scopul, s-a recurs la elaborarea unui studiu descriptiv asupra stării de sănătate a persoanelor implicate în gestionarea și utilizarea produselor de uz fitosanitar, expuse acțiunii factorilor profesionali de risc. A fost evaluat nivelul desfășurării examenelor medicale, analizându-se datele primare din „Raportul statistic privind supravegherea și controlul de stat al sănătății publice”.

Rezultate. În pofida utilizării pe scară largă a produselor de uz fitosanitar, există îngrijorări serioase cu privire la riscurile pe care le prezintă acestea pentru persoanele care vin frecvent în contact cu ele în timpul exercitării activităților profesionale. Pe parcursul anului 2022, pe teritoriul țării au fost monitorizate, în scopul identificării, evaluării și managementului riscurilor, 488 de obiective ce gestionează produsele menționate. Expunerea la substanțe chimice poate avea efecte nefaste asupra sănătății umane. Analizând datele desfășurării examenului medical periodic al persoanelor implicate în aceste procese, constatăm că în 2022, din cei 6435 de angajați au fost investigați 5613. În perioada examenelor medicale, se desfășoară sesiuni de informare, se discută despre importanța comunicării riscurilor pentru sănătate, inclusiv despre importanța vaccinării în contextul asigurării protecției individuale împotriva bolilor infecțioase prevenibile prin imunizare. Astfel, persoanele implicate în instruire, contribuie la sporirea ratei de vaccinare de rutină, inclusiv împotriva COVID-19. Studiarea factorilor ce pot duce la apariția stărilor premorbide și morbide, elaborarea măsurilor profilactice pentru sănătatea populației au un impact major în plan medical și social. Prin informarea și sensibilizarea populației se contribuie la creșterea nivelului de înțelegere, cultură, deoarece sănătatea prezintă o preocupare de maximă importanță. Iar măsurile de prevenire și de protecție a sănătății vor contribui la edificarea unei societăți mai sănătoase.

Concluzii. Deși nu constituie cauza principală a îmbolnăvirilor, produsele de uz fitosanitar pot provoca, prin afectarea rezistenței naturale a organismului, stări prepatologice. Vaccinarea reprezintă metoda cea mai sigură și mai eficientă de reducere a riscului de infectare și de dezvoltare a unei forme severe de boală. Fiind vaccinat, devii protejat. Numai prin acțiuni comune, putem obține un nivel mai bun în domeniul sănătății publice.



EVALUAREA FRECVENȚEI EVENIMENTELOR ADVERSE POST-IMUNIZARE DUPĂ TIPUL VACCINULUI APLICAT ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Luminița GUȚU¹, Laura ȚURCAN²

¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

²Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Luminița Guțu, e-mail: luminita.gutu@usmf.md

Cuvinte-cheie: imunizare, vaccin, calendarul de vaccinații, Republica Moldova.

Introducere. Imunizarea este o componentă cheie a asistenței medicale primare și un drept incontestabil al omului. Este una dintre cele mai bune investiții în sănătate, constituind „povestea de succes” la nivel global în domeniul sănătății publice, care prin aplicare continuă salvează anual milioane de vieți. Vaccinurile sunt utilizate pentru a reduce riscul de a dezvolta maladii infecțioase, interacționând cu sistemele naturale de apărare ale organismului. Cerințele de bază pentru toate remediile imunobiologice administrate populației satisfac cerințele de imunogenitate și inofensivitate. Cu toate acestea utilizarea vaccinurilor, de altfel ca și a altor medicamente, în anumite circumstanțe, pot produce diferite reacții adverse severe sau cu efecte de lungă durată.

Scopul. Studiarea frecvenței evenimentelor adverse post-imunizare (EAPI), înregistrate în populația țării după administrarea diferitor vaccinuri, inclusiv prevăzute de Programul Național de Imunizări, întru sporirea încrederii populației în siguranța procesului de imunizare.

Material și metode. Pentru evaluarea frecvenței EAPI a fost realizat un studiu epidemiologic observațional, fiind analizate formularele de raportare a EAPI (Anexa 1, Ghid privind supravegherea evenimentelor adverse post-imunizare), prezentate Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, dar și numărul de doze și vaccinurile administrate populației din țară în perioada anilor 2018-2022.

Rezultate. În perioada anilor 2018-2022, la administrarea vaccinurilor incluse în calendarul vaccinărilor aplicat pentru imunizarea populației din Republica Moldova, au fost înregistrate 356 de evenimente adverse post-imunizare, cel mai reactiv fiind vaccinul BCG (împotriva tuberculozei) – cu o pondere de 47,89% EAPI, vaccinul ROR (Rujeolă Oreion Rubeolă) – cu 29,01%, pentavaccinul DTP-HepB-Hib (Difterie, Tetanus, Pertussis, Hepatită virală B, infecție produsă de Haemophilus influenzae tip B) – cu 16,9%, DTP (Difterie, Tetanus, Pertussis) – 5,35% și alte vaccinuri din calendar – cu o pondere de 0,85%. Cu toate acestea, în raport cu numărul total de doze administrate, în medie doar în 0,08% cazuri după administrarea BCG au fost înregistrate EAPI, după ROR – în 0,02% cazuri, DTP-HepB-Hib și DTP a câte 0,01% cazuri, respectiv. De menționat, reieșind din datele privind EAPI înregistrate după aplicarea vaccinului antigripal în populația din țară, la administrarea unui număr total de 845 883 doze de vaccin în perioada de 5 ani, doar un singur EAPI a fost înregistrat în anul 2019. În cazul vaccinării împotriva infecției COVID-19, la administrarea a 2.249.677 de doze de vaccin au fost raportate 1 644 EAPI, ponderea acestora fiind de 0,07% în anul 2019 și 0,001% în anul 2022.

Concluzii. Reieșind din rezultatele prezentate și în conformitate cu Consiliul Organizațiilor Internaționale de Științe Medicale, 1995, EAPI sunt evenimente înregistrate rar, cu o frecvență de $\geq 1/10.000$ și $< 1/1.000$, sau foarte rar, cu o frecvență de $< 1/10.000$ (în cazul vaccinării anti-COVID-19) în populația vaccinată din țară, fapt care confirmă siguranța remediului, iar ținând cont de efectul aplicării vaccinurilor la nivel global, inclusiv în Republica Moldova, vaccinarea este insistent recomandată pentru implementare în populația țării.

EVENIMENTELE ADVERSE POST-IMUNIZARE DUPĂ VACCINAREA ANTI-COVID-19 ÎN REPUBLICA MOLDOVA

Laura ȚURCAN¹, Ecaterina STASII²

¹Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

²IMSP Institutul Mamei și Copilului, Republica Moldova

Autor corespondent: Laura Țurcan, e-mail: laura.turcan@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: *Evenimente adverse post-imunizare, vaccin anti-COVID-19, RVC-19, simptome.*

Introducere. În țară continuă vaccinarea anti-COVID-19, conform Programului de Imunizări anti-COVID-19, potrivit căruia, începând cu 02 martie 2021 până la 31 decembrie 2022 au fost administrate 2.249.677 de doze de diferite tipuri de vaccinuri. Pe parcursul acestei perioade au fost monitorizate evenimentele adverse post-imunizare (EAPI). Scopul studiului a fost analiza EAPI anti-COVID-19.

Material și metode. Retrospectiv, au fost analizate formulare de raportare a cazurilor EAPI (Anexa 1, Ghid privind supravegherea evenimentelor adverse post-imunizare), prezentate Agenției Naționale pentru Sănătate Publică, dar și numărul dozelor de vaccinuri anti-COVID-19, înregistrate populației în Registrul electronic RVC-19, în perioada 02.03.2021-31.12.2022.

Rezultate. S-a constatat, că în această perioadă, după administrarea vaccinurilor anti-COVID-19, au fost raportate 1644 EAPI, frecvența fiind de 0,07%, ceea ce constituie o frecvență joasă, comparativ cu alte țări. Analiza cazurilor ne-a permis să confirmăm că, din numărul total de 1644 EAPI, 92 % (1508 EAPI) au fost clasificate drept forme ușoare, descrise în instrucțiunea vaccinului: durere locală, febră până la 38,5, oboseală, dureri musculare și/ sau articulare, cefalee, slăbiciuni generale, fatigabilitate, insomnie, etc. sau combinate între așa ca febra, urmată sau în combinație cu oboseală și dureri musculare. Simptomele au apărut în primele 24 ore de la vaccinare și au dispărut pe parcursul a 1-2 zile. Simptome de intensitate moderată au fost raportate în 136 cazuri (8,3%) și anume: dureri în mușchi și/ sau articulații, greață și vomă, febră înaltă peste 38,5, simptome ale reacțiilor alergice, care au dispărut în 3-5 zile. Dintre EAPI considerate ca severe au fost raportate 26 cazuri (1,6%). Din ele - 19 cazuri de decese, cu vaccinare COVID-19 în anamneză, în care, conform clasificării, în nici unul nu a fost stabilită legătura causală cu vaccinarea. Cauzele deceselor, conform rezultatelor examinării probelor și documentației medicale disponibile, și confirmate morfopatologic, au fost stabilite următoarele: afecțiuni cardiologice în 15 cazuri, oncologice - în 2 cazuri, coma hiperglicemică - 1 caz și traumă cranio-cerebrală -1 caz. Într-un caz de pierdere a auzului nu a fost stabilită legătura causală dintre vaccin și eveniment, iar în 5 cazuri de polineuropatii și 1 caz de trombocitopenie a fost stabilită asociere causală consecventă cu imunizarea. În toate cazurile pacienții aveau comorbidități și se aflau la evidența medicului de mai mulți ani. EAPI nu au fost raportate la femei însărcinate, la femei care alăptează și la copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani vaccinați anti-COVID-19. De asemenea, nu a fost raportat nici un caz de șoc anafilactic. Toate cazurile de EAPI raportate, în urma administrării vaccinurilor anti-COVID-19, au fost investigate, evaluate și clasificate de către Comisia de evaluare a cauzalității EAPI.

Concluzii. Frecvența evenimentelor adverse post-imunizare înregistrate, după administrarea dozelor 1 și 2 a vaccinurilor anti-COVID-19, în Moldova este de 0,07%, ceea ce constituie o frecvență joasă, comparativ cu alte țări. EAPI au apărut în primele 1-2 zile de la vaccinare și s-au ameliorat în 3-5 zile, fără a avea impact asupra sănătății persoanelor vaccinate.



GRADUL DE COMPLIANȚĂ AL LUCRĂTORILOR MEDICALI DIN IMSP INSTITUTUL ONCOLOGIC LA PROCESUL DE VACCINARE: ÎNTRE NECESITATE ȘI OBLIGATIVITATE

Olga CARA¹, Ruslan BALTAGA¹, Vasile SOFRONIE²

¹IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent Olga Cara, e-mail: cara.olea999@gmail.com

Cuvinte-cheie: *compliance, lucrători medicali, vaccinare, COVID-19, HVB.*

Introducere. Imunizarea este intervenția de sănătate publică ce salvează milioane de vieți anual, reprezintă un scut de apărare, o barieră împotriva infecțiilor prevenibile prin vaccinare. Angajații din sistemul medical au gradul sporit de expunere profesională, astfel necesită a fi vaccinați (anti-HVB, antigripal sezonier, anti-COVID-19) conform indicațiilor epidemiologice. Acoperirea vaccinală la un nivel cât mai înalt printre lucrătorii medicali este prioritară, în scopul asigurării siguranței asistenței medicale pacienților oncologici.

Scopul. Evaluarea nivelului de vaccinare a cadrelor medicale din *IMSP Institutul Oncologic*.

Material și metode. Datele au fost colectate din Sistemul informațional automatizat „Registrul de evidență a vaccinării împotriva COVID-19” (SIA RVC-19) pentru perioada 2021-2022, Raportul statistic nr.5-săn privind vaccinările preventive, Registrul de evidență a accidentelor la locul de lucru f-366-1e, analizate în Microsoft Excel.

Rezultate. În conformitate cu Programul instituțional de prevenire și control al infecțiilor, Ghidului de supraveghere și control în infecțiile nosocomiale, ed.II, și a altor acte normative emise de Ministerul Sănătății al RM, în cadrul spitalului s-a desfășurat procesul de vaccinare a cadrelor medicale: medici, asistenți medicali și personal auxiliar implicat în îngrijirea pacienților. În baza analizei retrospective, dintre 1 171 de lucrători medicali, 19 932 de persoane au fost vaccinate anti-COVID cu schema primară completă, ceea ce constituie 79,6%, cu doza booster – 53,0% și respectiv cu doza 2-a booster – 24,5%. În cazurile de expuneri accidentale la fluide biologice, 9 persoane au fost vaccinate anti-HVB în perioada cercetată, conform indicațiilor epidemiologice. În urma suportului metodologic, prezentarea informațiilor despre necesitatea vaccinării anti-COVID-19 la etapa de planificare, au fost determinate mai multe bariere determinate de miturile mediatizate pe scară largă în societate și mediul online, constituind 34,7%, eficiența vaccinurilor – 12,1%, credibilitatea într-un anumit producător de vaccinuri – 36,9%, necesitatea vaccinării dacă deja au suportat infecția COVID-19 a înregistrat 16,0%. La evaluarea motivelor vaccinării angajaților medicali din instituție, aceștia au menționat: siguranța sănătății proprii și a membrilor familiei – 89,2%, facilitarea călătoriilor și accesul la evenimente sociale în rândul tinerilor – 32,3% și cu un procent mai mic – 11,6% a constituit constrângerea profesională, înregistrându-se în rândul persoanelor cu studii superioare. În cazurile de expuneri accidentale la fluidele biologice, indiferent de vârstă, sex, studii, stagiul de muncă, lucrătorii medicali solicită consultația epidemiologului, vaccinarea anti-HVB, testarea conform indicațiilor. În cazul vaccinării anti-HVB gradul de compliance a lucrătorilor medicali este net superior comparativ cu vaccinarea anti-gripală și anti-COVID-19.

Concluzii. Convingerea privind imunizarea constituie o pârghie de valoare în mâinile specialiștilor de sănătate publică în scopul îmbunătățirii compliancei la vaccinare.

UNELE PRINCIPII ALE MEDICINEI BAZATE PE DOVEZI ÎN REALIZAREA PROGRAMELOR DE IMUNIZARE

Victoria BUCOV, Laura ȚURCAN

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Victoria Bucov, e-mail: victoria.bucov@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: programe de imunizare, medicina bazată pe dovezi.

Introducere. În medicina modernă are loc tendința specializării stricte, la aceasta contribuind fluxul de cunoștințe, realizările noi, problemele financiare, posibilitățile umane limitate de absorbire a noutăților. Necesitatea unui mecanism eficace de rezolvare a problemelor sănătății publice, a determinat, în anii 1980-1990, elaborarea unor principii, prin care s-a propus o metodologie ce poate fi folosită la orice nivel de decizie, incluzând principiile medicinei bazate pe dovezi (mbd).

Material și metode. A fost analizat nivelul de morbiditate prin varicelă în Republica Moldova, timp de 20 ani și au fost examinate publicațiile științifice din literatura de specialitate din ultimii 10 ani (Embase, PubMed, Hinari, OMS, www.Privivka.ru).

Rezultate. Direcțiile de dezvoltare a programelor de imunizare (PI) sunt legate de aprecierea problemelor epidemiologice și de sănătate publică, prioritare pentru țară, de rezultatele evaluării prin metode statistice de cercetare și mbd. Determinarea obiectivelor și sarcinilor PI sunt bazate pe evoluția situației epidemiologice, pe examinarea disponibilității și eficienței vaccinurilor, estimarea posibilităților financiare, selectarea strategiilor de imunizare, ajustarea capacităților serviciilor de sănătate în prestarea imunizărilor, efectul final fiind elaborarea calendarului de vaccinare în raport cu situația epidemiologică, condițiile pentru efectuarea lui, lanțul rece, sistemul de dirijare și de monitorizare a acoperirii vaccinale. Implementarea vaccinurilor noi este realizată cu respectarea principiilor mbd – sinteză de informații, beneficii/riscuri, transformarea probă-recomandare. Folosind aceste principii și rezultatele analizei SWOT, poate fi propus pentru implementare vaccinul varicelei – în perioada ultimilor 20 de ani morbiditatea medie anuală prin varicelă în RM a constituit 238,7‰, fiind minimală în 2006 – 169,5 și maximală în 2012 – 322,1, cu slabă tendință de creștere, preponderent fiind afectați copiii cu vârsta de 3-6 ani. Principiile mbd sunt foarte importante și trebuie luate în considerare la imunizarea copiilor care nu pot fi vaccinați în ordinea de rutină, din cauza problemelor de sănătate. În contextul celor expuse, ajungem la concluzia că realizarea calendarului de imunizări standard conține un conflict de interese ale persoanei particulare și ale populației generale, care, prin estimarea riscurilor, este soluționat în favoarea ultimei părți conflictuale, în scopul reducerii morbidității și încetării procesului epidemic, adică eliminării riscului de apariție a cazurilor grave de maladii și decese. Rezolvarea acestui conflict ar fi posibilă prin realizarea imunizărilor, conform calendarului individual, de exemplu difteria ar trebui să includă realizarea primului ciclu de vaccinare cu 4 doze, ulterior a unui examen serologic, efectuat o dată în 4-5 ani, cu imunizare în caz de necesitate, la nivelul minimal al protecției individuale; la vaccinarea împotriva rujeolei – primar, cu o doză de vaccin și repetat, în caz de necesitate, conform examinărilor serologice.

Concluzii. La realizarea calendarului individual de imunizări este posibilă în pe deplin respectarea principiilor mbd, menținerea nivelului înalt al imunității populaționale la maladiile prevenibile prin vaccinare, reducerea numărului refuzurilor și evitarea posibilelor evenimente post-imunizare.



FENOMENUL EZITĂRII PRIVIND VACCINAREA - POTENȚIAL DE AMENINȚARE LA REALIZAREA PROGRAMELOR DE IMUNIZARE

Laura ȚURCAN, Victoria BUCOV, Nicolae FURTUNA

Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

Autor corespondent: Laura Țurcan, e-mail: laura.turcan@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: imunizare, acceptarea vaccinărilor, ezitarea vaccinărilor, refuzul imunizărilor.

Introducere. În ultimele decenii s-a redus considerabil rata morbidității cauzată de maladiile prevenibile prin vaccinare, însă numărul de refuzuri la vaccinare și a ezitărilor privind vaccinarea a crescut considerabil. Ezitarea și refuzul față de vaccinuri nu este un eveniment nou - a apărut la scurt timp după introducerea vaccinului împotriva variolei la sfârșitul secolului XVIII. Actualmente, ezitarea vaccinărilor prezintă o vigență mondială fără precedent, fiind un continuum între acceptare și refuzul imunizărilor.

Material și metode. În prezenta lucrare am cercetat literatura de specialitate din ultimii 10 ani - peste 180 publicații și materiale (*Embase, PubMed, Hinari, www.who.int/immunization, www.Privivka.ru*), fondurile bibliotecii USMF „Nicolae Testemițanu” și a bibliotecii Agenției Naționale pentru Sănătate Publică.

Rezultate. Vaccinurile sunt esențiale pentru prevenirea și controlul bolilor transmisibile, susținând securitatea globală a sănătății, abordarea bolilor infecțioase emergente. Vaccinarea reprezintă unul dintre cele mai importante aspecte ale îngrijirii preventive pediatrice. Acceptarea vaccinurilor depinde de încrederea publicului în siguranța și eficacitatea acestora, de nivelul de dezvoltare a sistemului de sănătate și de profesionalismul lucrătorilor medicali etc. Ezitarea vaccinării este frecvent întâlnită pretutindeni, raportată la >90% dintre țări, nivelul variind de la o țară la alta - și de cauze diferite. Rezultatele studiilor în rândul populațiilor europene (Marea Britanie, Olanda, Franța, Italia) denotă motive de îngrijorare în siguranța, probabilitatea scăzută de a contracta boala, lipsa de informații etc. Studiul realizat în Polonia, unde vaccinarea copiilor este obligatorie, dar totuși, decizia aparține părinților, obținând astfel informație utilă pentru cercetarea fenomenului ezitării și alt studiu realizat în Spania denotă că părinții își justifică poziția în baza dreptului la autonomie și responsabilitate pentru deciziile lor. Cercetarea efectuată în Australia denotă preocupările privind numărul vaccinurilor administrate în primii 2 ani - 25%, ingredientele vaccinului - 22%, reacții alergice postvaccinale - 18%, diminuarea imunității - 17% și autismul - 11%, frecvent sursa de informații de încredere fiind lucrătorii medicali. Rezultatele studiilor realizate în Canada și Turcia sugerează intervenții care promovează normele sociale pro vaccin care ar putea crește acceptarea vaccinărilor cu ≥25%. Atitudinea populației față de vaccinare este influențată de mai mulți factori, inclusiv de mass-media (în baza studiului din SUA) - în care s-a stabilit că furnizarea informațiilor pe Web cu aplicații media sociale pentru femei în timpul sarcinii poate influența pozitiv atitudinea părinților față de vaccinare.

Concluzii. Ezitarea vaccinării reduce eficacitatea programelor de imunizare și reprezintă o amenințare reală la adresa sănătății publice care necesită abordare urgentă. Sunt necesare studii suplimentare pentru identificarea celor mai eficiente strategii privind reducerea ezitării vaccinării, inclusiv în Republica Moldova.

ROLUL STRATEGIILOR ALTERNATIVE DE COMBATERE A REZISTENȚEI LA ANTIMICROBIENE

Cornelia LAZĂR, Olga TAGADIUC, Alina FERDOHLEB

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

Autor corespondent: Cornelia Lazăr, e-mail: cornelia.lazar@usmf.md

Cuvinte-cheie: *vac-
cin, rezistență anti-
microbiană, antibi-
otic, eficacitate,
protecție.*

Introducere. Rezistența la antimicrobiene (RAM) este o problemă importantă de sănătate publică care necesită vigilență maximă din partea tuturor lucrătorilor medicali. Antibioticele sunt substanțele de bază în tratamentul patologiei infecțioase, iar conștientizarea strategiilor care ar diminua RAM reprezintă un imperativ în medicina contemporană, așa cum în ultimii ani s-a redus esențial procesul de dezvoltare a antibioticelor noi, iar la nivel mondial se atestă o creștere importantă a deceselor cauzate de infecții cu bacterii rezistente la antimicrobiene.

Scopul studiului constă în elucidarea legăturii dintre fenomenul rezistenței la antimicrobiene și vaccinare, pentru identificarea dovezilor care ar susține și încuraja administrarea de vaccinuri ca metodă de profilaxie pentru RAM.

Material și metode. Au fost analizate publicațiile cu acces deschis din baza de date PubMed. Cuvintele cheie utilizate au fost „antimicrobial resistance” și „vaccine”. Perioada inclusă în studiu a fost 2020-2023.

Rezultate. Vaccinurile oferă posibilitatea sistemului imunitar să identifice și să răspundă într-un mod eficient la agresiunea anumitor agenți patogeni și comparativ cu antimicrobienele, acestea sunt mai puțin susceptibile să inducă rezistență. Vaccinarea este considerată o strategie alternativă de combatere atât directă, cât și indirectă a RAM în comun cu alte intervenții precum sunt utilizarea anticorpilor monoclonali, bacteriofagilor litici, etc. Există mai multe publicații care susțin că dezvoltarea RAM este stopată datorită vaccinării, astfel prevenindu-se un șir de maladii infecțioase, ceea ce reduce administrarea inadecvată a antimicrobienelelor în infecțiile virale, dar și necesitatea unor terapii antibacteriene în infecții bacteriene secundare. Mai mulți cercetători menționează faptul că un vaccin împotriva unui anumit agent patogen bacterian a redus prescripțiile de antibiotice și a diminuat circulația tulpinilor rezistente (ex. vaccinul pneumococic, vaccinul împotriva *Haemophilus influenzae* tip b). Aceste studii sugerează că formarea imunității colective este un mecanism important în diminuarea circulației tulpinilor rezistente la antimicrobiene. Suplimentar, a fost demonstrată reducerea ratei de infectare cu tulpini rezistente la specii înrudite (de exemplu, există date care atestă că vaccinarea împotriva meningococului B a determinat reducerea infecției cu *Neisseria gonorrhoeae*). Actualmente sunt în derulare cercetări care au ca scop elaborarea unor vaccinuri împotriva microorganismelor rezistente la antibiotice (ex. *Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus*, etc.).

Concluzii. Deși vaccinurile nu oferă protecție împotriva tuturor agenților patogeni existenți, s-a demonstrat că RAM ar putea fi diminuată prin politici de vaccinare implementate corect. În același timp, prevenirea apariției infecțiilor și transmiterii lor ar trebui să reducă atât utilizarea antibioticelor, cât și dezvoltarea RAM.

NOTĂ. Studiul a fost realizat în cadrul Proiectului multilateral JPIAMR cu cifrul 22.80013.8007.1M „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)”.

REZISTENȚA MICROBIANĂ – AMENINȚARE ÎN ADRESA SĂNĂTĂȚII GLOBALE

Angela PARASCHIV, Elena VANICA

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

Autor corespondent: Elena Vanica, e-mail: elena.vanica@ansp.gov.md

Cuvinte-cheie: pandemia COVID-19, rezistență antimicrobială, vaccinarea, antibiotice.

Introducere. Rezistența la antimicrobiene (RAM) a devenit o pandemie silențioasă cu consecințe devastatoare pentru securitatea sănătății globale. Pandemia de COVID-19 a determinat intensificarea problemei RAM datorită administrării necontrolate a antibioticelor în scop profilactic și tratament. Datele cercetărilor realizate în 5 țări menționează ca doar 8% dintre cazurile de COVID-19 sunt asociate cu infecții bacteriene, iar un studiu multicentric din SUA a raportat ca 72% dintre pacienții cu COVID-19 au primit tratament cu antibiotic chiar și atunci când nu au fost indicații clinice.

Scopul. Analiza situației epidemiogene la nivel european privind circulația microorganismelor și problema rezistenței antimicrobiene și elaborarea recomandărilor practice bazate pe strategia globală de combatere a fenomenului dat.

Material și metode. A fost studiată literatura de specialitate, Rapoartele Epidemiologice Anuale (EARS-Net)-Rezistența Antimicrobială în UE/EEA pentru anii 2017-2021 al Centrului European de Prevenție și Control al Bolilor (ECDC) pentru cele mai frecvente 8 specii bacteriene rezistente la antibiotice: *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *S. pneumoniae*, *S. aureus*, *E. faecalis* și *E. faecium*.

Rezultate. Pe parcursul anilor 2017-2021, raportarea cazurilor de rezistență antimicrobială a fost proporțională cu schimbările din domeniul sănătății, în special, pandemia de COVID-19 ce a afectat și mai mult activitățile de prevenire și control al infecțiilor ce vizează cele 8 specii bacteriene. Cele mai mari intensificări a ratei de rezistență microbială au fost raportate în rândul *Acinetobacter* spp. cu o variație, de la 33,1% în 2017 la 39,9% în 2021 pentru carbapeneme; de la 32,2% la 39,6% pentru aminoglicozide; de la 37,4% la 43% pentru fluorochinolone; rezistență combinată de la 28,2% la 36,8% și la fel o rezistență sporită pentru *K. pneumoniae* de la 31,2% la 34,3% pentru cefalosporine gener.III; de la 7,1% la 11,7% pentru carbapeneme; de la 31,5% la 33,6% pentru fluorochinolone; cu o ușoară scădere de la 24,1% la 23,7% pentru aminoglicozide și o rezistență combinată de la 20,5% la 21,2%. Rezultatele EARS-Net determină deviații sporite de antibioticoresistență în EU/EE în dependență de clasele de antibiotice, speciile bacteriene și regiunea geografică, iar cea mai înaltă se atestă în țările de est și sud și cea mai mică în țările din nord-vestul Europei. Estimările, conform datelor EARS-Net, arată că doar în anul 2020 au decedat peste 35 de mii de persoane din cauza rezistenței la antimicrobiene, iar în viitor va fi o preocupare și mai mare dacă guvernele nu vor acționa ferm la această amenințare. O măsură eficientă de combatere a rezistenței antimicrobiene este prevenirea maladiilor infecțioase prin vaccinare.

Concluzii. RAM este o urgență de sănătate publică care necesită a abordare deosebită din partea specialiștilor. În ultimii ani se atestă o creștere continuă a RAM în toate cele 8 specii de microorganisme incluse în supravegherea EARS-Net. Impactul RAM este determinat de numărul excesiv de decese care se estimează să fie în creștere în următorii ani. Vaccinarea contra maladiilor infecțioase este un instrument de bază în prevenirea și controlul infecțiilor.

CARACTERIZAREA GENETICĂ A TULPINILOR DE *ACINETOBACTER BAUMANNII* MULTIREZISTENTE LA ANTIMICROBIENE

Maria ANTON¹, Nelea MIHALACHI² Greta BĂLAN²,

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Republica Moldova

² Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Greta Bălan, e-mail: greta.balan @usmf.md

Cuvinte-cheie: *Acinetobacter baumannii*, antimicrobiene, gene de rezistență.

Introducere. Rezistența la antimicrobiene a bacililor gram-negativi (BGN) constituie o preocupare tot mai importantă pentru sănătatea publică. Infecțiile cauzate de BGN multi-rezistenți sunt o provocare majoră pentru sistemele de sănătate prin complexitatea lor, consecințele grave, impactul social și economic, fiind responsabile de un număr semnificativ de consultații medicale, costuri ridicate din bugetul alocat sănătății. *Acinetobacter baumannii* este un agent patogen important care provoacă infecții severe la pacienții spitalizați. Au fost raportate cazuri mortale de pneumonie dobândită în comunitate provocate de *A. baumannii* la pacienții imunocompromiși. Infecțiile provocate de această specie sunt greu de tratat datorită rezistenței dobândite la antimicrobiene a tulpinilor clinice, ceea ce reprezintă una dintre cele mai mari provocări cu care se confruntă clinicienii.

Material și metode. A fost studiată sensibilitatea la antimicrobiene a 62 tulpini de *Acinetobacter baumannii* izolate din sânge și lichid cefalorahidian. Lichidele biologice au fost procesate utilizând sistemul de detecție microbială BacT/ALERT, iar identificarea s-a efectuat prin spectrometria de masă MALDI-TOF. Sensibilitatea la antimicrobiene a fost determinată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Metodologia determinării și interpretarea sensibilității la antibiotice au fost realizate standardizat, respectând ghidurile EUCAST. Determinarea genelor care codifică producerea de carbapenemaze s-a realizat în baza testelor Normand Poirel, imunocromatografic și multiplex PCR.

Rezultate. Tulpinile de *A. baumannii* în 100% cazuri au prezentat rezistență la fluorochinolone, în 96,55% cazuri au fost rezistente la aminoglicozide și în 93,10% cazuri – la carbapeneme. Rezistența combinată la carbapeneme, fluorochinolone și aminoglicozide a tulpinilor de *A. baumannii* a constituit 89,66%. Din totalul de 62 tulpini de *A. baumannii*, 87,1% au fost pozitive prin testul Normand Poirel, iar la testarea aceluiași tulpini prin metoda imunocromatografică, 61,3% au fost pozitive. Pentru confirmarea prezenței mecanismelor de rezistență prin metoda PCR multiplex - la 62,5% tulpini a fost determinată gena codificatoare pentru enzima OXA-23, în 50% tulpini a fost determinate enzima OXA-58 și doar 12,5% tulpini au prezentat gena codificatoare pentru enzima OXA-40. La 2 tulpini de *A. baumannii* a fost determinată prezența concomitentă a 2 enzime de rezistență.

Concluzii. Nivelul crescut de rezistență antimicrobiană a tulpinilor de *A. baumannii* pe parcursul studiului susține importanța utilizării biologiei moleculare la confirmarea fenotipurilor circulante de rezistență ale germenilor care sunt agenți redutabili ai infecțiilor asociate asistenței medicale în scopul optimizării elaborării de protocoale care să maximizeze resursele existente pentru controlul infecțiilor cu bacterii multirezistente la nivelul instituțiilor medicale. Prezența concomitentă a numeroaselor gene care codifică rezistența reprezintă o amenințare pentru terapia infecțiilor provocate de acești germeni patogeni. Rezultatele obținute permit conturarea unor viitoare direcții de cercetare în ceea ce privește aprofundarea prin tehnici de biologie moleculară a depistării mecanismelor de rezistență la categoriile de germeni selectați.

NOTĂ. Lucrarea a fost elaborată în cadrul proiectului 20.80009.8007.09 „Studierea rezistenței bacililor gram-negativi la antimicrobiene în vederea fortificării sistemului național de supraveghere și control al bolilor transmisibile”.



REZISTENȚA LA ANTIMICROBIENE ȘI FORMAREA BIOFILMELOR DE CĂTRE TULPINILE DE *STAPHYLOCOCCUS AUREUS* IZOLATE DIN BIOSUBSTRATELE CLINICE

Cristian IAZAJII, Livia ȚAPU, Greta BĂLAN

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

Autor corespondent: Cristian Iazajii, e-mail: iazajii cristian@gmail.com

Cuvinte-cheie:

Staphylococcus aureus, sensibilitate, antimicrobiene, biofilme.

Introducere. *Staphylococcus aureus* este un microorganism frecvent izolat din infecțiile asociate asistenței medicale. Incidența tot mai mare din ultimii ani, pe plan mondial, a infecțiilor bacteriene soldate cu eșec terapeutic se explică prin utilizarea nejustificată a antimicrobienei și diseminarea factorilor de antibierezistență. Rezistența în creștere a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* la antimicrobiene, împreună cu rezistența la meticilină și formarea biofilmelor reprezintă probleme grave pentru terapia infecțiilor provocate de această specie.

Scopul. Studiul realizat a elucidat determinarea rezistenței la antimicrobiene și a capacității de formare a biofilmelor a tulpinilor de *Staphylococcus aureus* izolate din biosubstrate clinice.

Material și metode. A fost studiată sensibilitatea la antimicrobiene a 164 de tulpini de *Staphylococcus aureus* izolate din diverse biosubstrate clinice. Produsele patologice au fost însămânțate pe medii de cultură selective și neselective, iar identificarea s-a făcut pe baza caracterelor de cultură, morfotinctoriale, a prezenței coagulazei și a proprietăților biochimice. Sensibilitatea la antibiotice a fost determinată prin metoda difuzimetrică Kirby-Bauer și sistemul VITEK 2 COMPACT. Metodologia determinării și interpretarea sensibilității la antibiotice au fost realizate standardizat, respectând ghidurile EUCAST. Producerea biofilmului de către tulpinile de *S. aureus* a fost determinată cantitativ, utilizând metoda microtitrării.

Rezultate. În rezultatul cercetării am constatat că tulpinile de *S. aureus* au manifestat un grad înalt de rezistență la fluorochinolone (ciprofloxacina – 69,5%; levofloxacina – 58,5%) și macrolide lincosamide streptogramine (eritromicina – 56,1%). O sensibilitate mai înaltă a tulpinilor de *S. aureus* a fost înregistrată la tetracicline (tetraciclina – 94,5%), amfenicoli (cloramfenicol – 90,2%) și oxazolidone (linezolid – 80,5%). De remarcat este faptul că nici o tulpină de *S. aureus* nu a prezentat rezistență la vancomicina. 71 (43,3%) dintre tulpinile analizate au prezentat rezistență la meticilină și 93 (66,7%) au fost sensibile la acest preparat. Tulpinile meticilin-rezistente de *S. aureus* au manifestat o rezistență mai înaltă la toate grupele de preparate în comparație cu tulpinile meticilino sensibile. Din cele 164 de tulpini clinice de *S. aureus*, 67 (40,8%) au produs biofilm detectabil, iar 97 (59,2%) nu au produs biofilm. În ceea ce privește statutul de biofilm, 24 (40,8%) de tulpini au produs biofilm puternic aderent, 28 (41,8%) – biofilm moderat aderent și 15 (22,4%) – biofilm slab aderent. Un nivel mai înalt de rezistență a fost înregistrat la tulpinile de *S. aureus* producătoare de biofilm comparativ cu non-producătoare.

Concluzii. Rezultatele studiului denotă o capacitate înaltă de formare a biofilmelor la tulpinile clinice de *S. aureus* și predominarea ratei înalte de rezistență la antimicrobiene. Datele obținute atestă o corelație puternică între formarea de biofilme și paternurile de rezistență la antimicrobiene. Implementarea testelor relevante pentru determinarea sensibilității la antimicrobiene a tulpinilor producătoare de biofilme vor îmbunătăți managementul cazurilor de infecții provocate de aceste microorganisme și vor facilita dezvoltarea strategiilor fezabile pentru prevenirea răspândirii lor.

NOTĂ. Cercetarea a fost realizată în Republica Moldova în cadrul proiectului multilateral JPIAMR „Phage treatment and wetland technology as intervention strategy to prevent dissemination of antibiotic resistance in surface waters (PhageLand)”, proiect nr. 22.80013.8007.1.

MECANISMELE DE REZISTENȚĂ A TULPINILOR DE *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* LA ANTIMICROBIENE

Mihail TARLAPAN

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

Autor corespondent: Mihai Tarlapan, e-mail: mihai.tarlapan@mail.ru

Cuvinte-cheie: *Mycobacterium tuberculosis*, rezistența la antimicrobiene.

Introducere. În ultimele decenii, tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* multi-drog-rezistente (MDR), cu rezistență extinsă (XDR), rezistență extremă (XXDR) și totală (TDR) reprezintă o amenințare pentru sănătatea publică la nivel mondial, relevând necesitatea dezvoltării de noi strategii de prevenire și de tratament al tuberculozei. Se estimează că, în următorii 35 de ani, tuberculoza rezistentă la antimicrobiene va fi responsabilă de aproximativ 75 de milioane de decese și va costa economia globală 16,7 trilioane de dolari. Tulpinile de *Mycobacterium tuberculosis* rezistente la antimicrobiene reprezintă o provocare pentru campania ce are ca scop reducerea epidemiei de tuberculoză la nivel global.

Scopul acestei lucrări constă în consolidarea cunoștințelor privind mecanismele de rezistență la antimicrobiene a tulpinilor de *M. tuberculosis*, în vederea indicării tratamentelor antimicrobiene eficiente și de calitate.

Material și metode. Au fost analizate 32 de articole științifice din Academic Google și PubMed, utilizându-se cuvintele-cheie: „*Mycobacterium tuberculosis*”, „rezistența la antimicrobiene”, „mecanisme de rezistență”.

Rezultate. *M. tuberculosis* este intrinsec rezistentă la multe antimicrobiene, astfel limitând numărul de preparate disponibile pentru tratament. Această rezistență intrinsecă se datorează unor multiple mecanisme, inclusiv peretelui celular gros, ceros, hidrofob și prezenței enzimelor care degradează și modifică preparatele antimicrobiene. În plus, microorganismul posedă mecanisme prin care este alterat transportul antimicrobiene. Conform unor studii, creșterea activității pompei de eflux deținute de această specie sunt printre primele mecanisme implicate în rezistența la mai multe antimicrobiene. Pompele de eflux elimină antibioticul din mediul intracelular și contribuie la expunerea bacteriei la niveluri suboptimale de preparat. Infectarea experimentală a unor linii celulare a generat expresia crescută a P-glicoproteinelor și un nivel scăzut de izoniazidă intracelular. *M. tuberculosis* exprimă 3 proteine transportatoare, Tap, Lfr A și Mmr M. În plus, s-a pus în evidență o legătură directă între nivelul de transcripție a unor pompe Tap-like și superexpresia unor pompe de eflux. *M. tuberculosis* este natural rezistentă la antibioticele beta-lactamice, pentru că posedă gena blaC al cărei produs hidrolizează această grupă. Combinația de meropenem cu acid clavulanic, inhibitor de beta-lactamaze, are acțiune împotriva *M. tuberculosis*. Studiile evidențiază utilitatea acestei combinații în tratamentul tuberculozei provocate de tulpini XDR. Mecanismele dobândite de rezistență a tulpinilor de *M. tuberculosis* prezintă anumite particularități față de celelalte bacterii. Rezistența apare prin mutații spontane la nivel cromozomial, având loc erori în procesul de replicare a ADN-ului. Mutațiile cromozomiale spontane apar la o frecvență de 106-108 replicări micobacteriene, iar la asocierea a 3 antimicrobiene, frecvența mutațiilor crește la 1018-1020.

Concluzii. Tuberculoza rămâne a fi o problemă majoră de sănătate publică, prin incidența mare care se înregistrează și prin consecințele și impactul enorm pentru viitor. Pe lângă rezistența intrinsecă la multe antimicrobiene, *M. tuberculosis* are capacitatea de a dezvolta diferite mecanisme împotriva majorității preparatelor antituberculoase. Instituirea unui tratament corect poate preveni dezvoltarea acestor mutații și face posibilă vindecarea.

STRUCTURA ETIOLOGICĂ A INFECȚIILOR TRACTULUI URINAR

Cătălina PLATON, Carolina LOZAN-TÎRȘU

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

Autor corespondent: Cătălina Platon, e-mail: runwildtoheaven@gmail.com

Cuvinte-cheie: infecțiile tractului urinar, uroculturi, tulpini uropatogene.

Introducere. Tractul urinar este esențial pentru eliminarea deșeurilor și a excesului de apă din organism, respectiv este indispensabil pentru o viață sănătoasă. Infecțiile tractului urinar pot avea un impact negativ asupra stării generale de sănătate și pot genera complicații serioase. Totodată, infecțiile tractului urinar generează probleme medicale care se manifestă prin creșterea și răspândirea bacteriilor în tractul urinar și se caracterizează prin bacteriurie. Tractul urinar poate fi colonizat de bacterii fără a prezenta simptome. De regulă, tractul urinar este steril, cu excepția uretrei distale. Infecția poate afecta uretra, vezica urinară, ureterele, bazinetul, papilele, calicele și interstițiul renal, precum și structurile învecinate (fascia perineală, prostata, epididimul). Cei mai frecvenți agenți patogeni implicați sunt bacteriile, urmate de virusuri și de micete. Infecțiile tractului urinar sunt rareori severe la adulții sănătoși, dar pot fi periculoase dacă nu sunt tratate la timp, în special la persoanele cu alți factori de risc pentru complicații.

Material și metode. Studiul a fost realizat utilizându-se baza de date medicale, analizând rezultatele investigațiilor microbiologice și determinând etiologia infecțiilor tractului urinar, înregistrate în fișele de observație clinică ale pacienților din Secția de Nefrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” pentru perioada 2020-2021. Având la dispoziție datele acumulate, s-a calculat numărul total de uroculturi efectuate în această perioadă și s-a determinat structura etiologică a infecțiilor tractului urinar și a tulpinilor uropatogene izolate, în funcție de sex și de sezon.

Rezultate. În perioada anilor 2020-2021, în Secția de Nefrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” au fost investigate 178 de uroculturi, dintre care 158 au fost cu rezultat pozitiv. Infecțiile urinare au fost înregistrate cel mai frecvent la femei – 79,1% cazuri și în proporție de 20,9% la bărbați. Conform datelor analizate, în etiologia infecțiilor urinare predomină microorganismele gram negative, reprezentate de următoarele specii: *K. pneumoniae* (33,5%), urmată de *E. coli* (25,9%) și de *E. faecalis* (17,1%). Analizând distribuția cazurilor de infecții ale tractului urinar pe anotimpuri, în perioada 2020-2021 se observă o variație semnificativă în funcție de sezon. Cele mai multe cazuri au fost înregistrate în lunile de vară (45,3%), urmate de primăvară (41,2%) și toamnă (7,7%), iar cele mai puține cazuri au fost raportate în lunile de iarnă (5,8%).

Concluzii. În urma studiului efectuat în Secția de Nefrologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, pe o perioadă de 2 ani, se poate concluziona că infecțiile tractului urinar sunt atestate mai frecvent la femei, iar în etiologia infecțiilor urinare cel mai frecvent microorganism izolat înregistrat este *K. pneumoniae*. De asemenea, se poate observa o variație semnificativă a cazurilor de infecții urinare în funcție de anotimpuri, cele mai multe cazuri fiind semnalate în lunile de vară. Studiul este important pentru dezvoltarea de strategii de prevenire și de tratament ale infecțiilor tractului urinar.

REGIMUL INSTITUȚIEI MEDICALE – O NECESITATE IMPORTANTĂ ÎN ORGANIZAREA PREVENIRII INFECȚIILOR LA PACIENȚII ONCOLOGICI

Olga CARA¹, Natalia CRĂCIUN¹, Vasile SOFRONIE²

¹IMSP Institutul Oncologic, Republica Moldova

²Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Republica Moldova

Autor corespondent: Olga Cara, e-mail: cara.olea999@gmail.com

Cuvinte-cheie: *regim sanitaro-antiepideemic, pacient oncologic, prevenire, infecție, monitorizare, epidemiologic și microbiologic.*

Introducere. Siguranța epidemiologică permanentă în spital are un impact major asupra activității instituției și a procesului terapeutic și preventiv. Regulamentele și normele în vigoare, stabilite prin legislație, trebuie să fie respectate și monitorizate de către personalul medical, pentru prevenirea dezvoltării și răspândirii infecțiilor asociate asistenței medicale (IAAM). Acestea prezintă un nivel sporit de morbiditate și de mortalitate, precum și o povară financiară ridicată.

Scopul. Relevarea riscului apariției IAAM și a necesității monitorizării microbiologice în dinamică asupra regimului în IMSP IO.

Material și metode. A fost realizat un studiu retrospectiv în cadrul IO, pentru perioada 2019-2022, au fost colectate și analizate rezultatele investigațiilor microbiologice, în baza datelor prezentate în formularele statistice nr. 383/2 și nr. 382/e, conform anexei nr. 5 la „Regulamentul sanitar privind condițiile de igienă pentru IMS”, din 23 iulie 2010 și al „Planului instituțional de autocontrol al indicilor microbiologici. Datele au fost analizate în Microsoft Excel.

Rezultate. Strategia principală, folosită în spital, constă în prevenirea transmiterii agenților infecțioși pacienților de la furnizorii de servicii medicale, pe fundalul factorilor de risc existenți, precum boala oncologică, intervențiile de volum și de durată, comorbiditățile, vârsta ș.a. În perioada de referință, din totalul de 27685 probe de lavaje, 171 (0,6%) au fost pozitive și din 6680 probe ale aerului, 298 (4,5%) au fost neconforme. Investigarea contaminării microbiene a obiectelor mediului spitalicesc a determinat prezența în lavaje a microorganismelor din ordinul Enterobacteriales 39,2%, *S. aureus* 37,4%, *P. aeruginosa* 21,1%, fungi și micete din genul *Candida* – 4,1%. Cel mai înalt nivel de contaminare microbiană se constată în secțiile chirurgicale, în blocul operator și de terapie intensivă – 0,35% dintre lavajele investigate la flora microbiană nu au corespuns cerințelor stipulate de normativele sanitare în vigoare. Printre factorii mediului spitalicesc, care influențează asupra vieții pacientului oncologic, aerul ocupă un rol esențial. În structura indicatorilor microbiologici ce au depășit nivelul admisibil de poluare bacteriană a aerului din încăperile IO, în perioada de referință, numărului total de germeni (NTG) îi revine 22,0%, levuri, fungi – 1,6% și *S.aureus* – 0,6%. Astfel, educarea lucrătorilor din domeniul sănătății privind prevenirea și controlul infecțiilor, igiena mâinilor, utilizarea tehnicilor aseptice, dezinfectarea saloanelor și a sălilor de proceduri, scăderea contaminării mediului sunt strategii de maximă importanță în prevenirea IAAM. În scopul profilaxiei IAAM, al asigurării respectării normelor în vigoare, precum și al regimului în instituția medicală de profil oncologic, dar și al siguranței actului medical, au fost impuse o serie de măsuri ce contribuie la finalitatea calitativă al acestuia.

Concluzii. Monitorizarea microbiologică a mediului spitalicesc are o importanță semnificativă în evaluarea și managementul IAAM, relevând rolul echipei interdisciplinare în ameliorarea îngrijirii pacienților cu afecțiune oncologică, precum și al controlului, prevenirii și tratamentului eficient al infecțiilor.

MORTALITATEA GENERALĂ A POPULAȚIEI DIN REPUBLICA MOLDOVA

Parascovia CREȚU, Angela PARASCHIV

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

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

Cuvinte-cheie:
mortalitatea generală, tumori maligne, bolile aparatului circulator.

Introducere. Mortalitatea populației este principalul indicator al stării de sănătate a populației, care este reflectat direct sau indirect asupra procesului demografic. Se estimează că anual în Republica Moldova decedează circa 40 mii de persoane. Principalele cauze de deces atât la nivel mondial, cât și național sunt bolile netransmisibile, tumorile maligne, bolile aparatului respirator, digestiv etc. În această ordine de idei, ne-am propus să analizăm nivelul de mortalitate generală și principalele cauze de deces în Republica Moldova.

Material și metode. A fost realizat un studiu epidemiologic retrospectiv cu determinarea principalelor cauze de deces în Republica Moldova (2014-2021) în baza datelor statistice oficiale publicate pe pagina www.statistica.md.

Rezultate. În perioada analizată mortalitatea generală a populației a crescut de la 39 494 de cazuri (13,81‰) în anul 2014 până la 45 437 de cazuri (17,37‰) în anul 2021. Prin prisma teritorial-administrativă a RM, cei mai înalți indicatori ai mortalității generale s-au înregistrat în regiunea de Nord a țării, cu o medie de 12,84 ‰, urmată de regiunea Centru cu 12,07‰, municipiul Chișinău cu o incidență de 6,8 ‰, regiunea Sud cu 6 ‰ și o incidență mai joasă în UTA Găgăuzia – cu doar 1,69‰. În structura mortalității generale predomină vădit populația rurală, fiind de 2 ori mai înaltă comparativ cu cea urbană. Astfel, pe parcursul anilor studiați populația rurală reprezintă în medie o incidență de 9,37‰, iar populația urbană – 5,02‰. Totodată, a fost analizată situația privind decesele printre femei și bărbați. S-a constatat că în structura generală pe sexe predomină bărbații cu o incidență a mortalității de 15,8‰. Bolile sistemului circulator și tumorile maligne continuă să dețină cele mai înalte ponderi în cauzele de deces atât în rândul bărbaților, cât și ale femeilor. În anul 2021 ponderea deceselor determinate de aceste două cauze a fost de 65,9% din totalul deceselor. Ponderea în rândul bărbaților fiind de 65,9% și de 69,2% în cazul femeilor. Am observat că structura mortalității feminine, repartizată pe cauze de deces, diferă de cea masculină, valorile superioare fiind doar în cazul bolilor sistemului circulator. Cu excepția bolilor sistemului circulator, pe parcursul întregii perioade, ratele mortalității au fost mai ridicate în rândul bărbaților decât în rândul femeilor pentru toate cauzele principale de deces. Mortalitatea bărbaților cauzată de bolile aparatului respirator este de 3,9 ori mai mare față de femei, intoxicații și traume – de 1,6 ori mai mare comparativ cu mortalitatea feminină, tumori – de 1,4 ori, bolile sistemului digestiv – de 1,3 ori.

Concluzii. Maladiile sistemului circulator și tumorile maligne continuă să dețină cele mai înalte ponderi în cauzele de deces. Fortificarea și consolidarea mecanismelor de coordonare intersectorială pentru dezvoltarea și punerea în practică a programelor de prevenire și control, precum și a planurilor de acțiuni privind bolile netransmisibile (BN) principale și factorii de risc asociați sunt de o importanță prioritară pentru sănătatea publică.

VIRULENCE FACTORS OF *CANDIDA ALBICANS* STRAINS

Cristian IAZAJII

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

Corresponding author: Cristian Iazajii, e-mail: iazajii cristian@gmail.com

Key words: *Candida albicans*, virulence factors, mechanisms of the pathogenicity.

Introduction. *Candida albicans* is a common commensal fungus that colonizes the oropharyngeal cavity, gastrointestinal and vaginal tract, and healthy individuals' skin. In 50% of the population, *C. albicans* is part of the normal flora of the microbiota. Although most infections occur in patients who are immunocompromised or debilitated in some other way, the organism most often responsible for disease, *Candida albicans*, expresses several virulence factors that contribute to pathogenesis.

Material and methods. The analysis of publications in PubMed was carried out regarding the theoretical aspects of the virulence factors of *Candida albicans* strains, by using the terms „*Candida albicans*”, „Virulence factors”, „Mechanisms of the pathogenicity”. From the total number of articles found (41), 23 synthesis articles reflecting the virulence factors of *C. albicans* strains were analysed.

Results. *Candida* participates actively in the pathophysiology of the occurrence and advance of infection, thanks to its virulence factors. One group of virulence factors causes colonization to take place, or the initiation of an infection, whilst the other group helps to spread the infection. Polymorphism implies the transition of *C. albicans* from a commensal form to a pathological one, which depends on changes in the environment in which it is located. Factors that contribute to the pathogenic potential of *C. albicans* are the expression of proteins important for adhesion and invasion. Adhesins of *C. albicans* recognize ligands such as proteins, fibrinogens, fibronectins and bind to them. Formation of biofilm is a property of *C. albicans* pathogenesis. Most infections caused by *C. albicans* are related to the creation of a biofilm on the surface of the host or on abiotic surfaces (implants), which leads to high morbidity and mortality. Thigmotropism of the hyphae of *C. albicans* is regulated by the extracellular intake of calcium through calcium channels. It is an important mechanism in the enhancement of the virulence of *Candida* spp. Among virulence factors of *C. albicans* is phenotype transition between white and opaque cells. Phenotype diversity provides a quick response to changes in the environment. It is extremely important for the life of many microbe species. Secretion of hydrolytic enzymes are present in *C. albicans*. Hydrolytic enzymes facilitate the commensal and pathogenic characteristics such as attachment to host tissue and cause the host cell membrane's rupture. Because of these enzymes, invasion into the surfaces of mucous membrane and blood vessels is possible, and they also participate in avoiding the host's immune response. The three main enzymes produced by *C. albicans* are secreted aspartyl protease, phospholipase, and hemolysin.

Conclusion. It is extremely important to know the factors and mechanisms of the pathogenicity of *C. albicans* precisely because of their wide range, from dimorphism, biofilm formation, thigmotropism, expression of adhesion proteins, and secretion of extracellular hydrolytic enzymes. As knowledge of all these factors increases, the possibility of prevention increases, as we work to prevent the occurrence of infections caused by *C. albicans*, and opportunities are created to develop new diagnostic and therapeutic possibilities.



MICROBIOLOGIA ȘI DIAGNOSTICUL DE LABORATOR AL INFECȚIEI CU CITOMEGALOVIRUS

Irina VOICU, Carolina LOZAN-TÎRȘU

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

Autor corespondent: Irina Voicu, e-mail: voicuirina0502@gmail.com

Cuvinte-cheie: *Citomegalovirus, diagnostic de laborator, infecție materno-fetală.*

Introducere. În ultimele decenii, nivelul de infectare cu citomegalovirus (CMV) este foarte mare și continuă să fie într-o permanentă creștere. Virusul reprezintă o amenințare pentru întreaga populație a lumii, întrucât este una dintre cele mai răspândite infecții la nivel global și este considerată ca fiind cea mai frecventă infecție materno-fetală. Prevalența infecției congenitale cu Citomegalovirus variază de la 0,3% la 2,4%, circa 90% dintre copiii infectați congenital nu au semne clinice. Se estimează că până în 2050 aproximativ 2,5 miliarde de oameni vor fi supuși riscului de a prezenta un anumit grad de pierdere a auzului, iar peste un miliard de adulți tineri vor fi expuși riscului de pierdere definitivă a auzului, această problemă fiind cauzată de citomegalovirus.

Scopul. Studiarea metodelor de diagnostic a citomegalovirusului în baza analizei avantajelor și dezavantajelor metodelor de depistare rapidă, cât și de confirmare a infectării cu CMV.

Material și metode. Acest studiu reprezintă o trecere în revistă a datelor relevante din literatură, au fost studiate și analizate 43 de surse medicale publicate în bazele de date medicale online, cum ar fi Medline (*PubMed*) și *Scopus, Google Scholar*, site-urile web ale Organizației Mondiale ale Sănătății și protocoalele clinice naționale, care conțin cele mai noi și actualizate informații ce se referă la infecțiile cu citomegalovirus.

Rezultate. Conform protocolului clinic standardizat există un algoritm utilizat pentru diagnosticul infecției. Standardul de aur în diagnosticul infecției la nou-născuți reprezintă diagnosticul virusologic cu izolarea virusului din urină, salivă și sânge în primele 2-3 săptămâni de viață. Totodată putem utiliza diagnosticul serologic pentru detectarea Ag viral și Ac monoclonali prin efectuarea reacției imunofluorescente (RIF) și imunoenzimatică (ELISA). Se practică și detectarea genomului cu ajutorul reacției de polimerizare în lanț și nu în ultimul rând se efectuează serodiagnosticul cu utilizarea reacției de hemaglutinare indirectă, RIF, ELISA. Actualmente, pentru testarea rapidă a infecției se utilizează metoda cromatografică pe strat subțire, care posedă sensibilitate înaltă și oferă un rezultat rapid. Indicațiile pentru testarea la CMV a nou-născuților sunt următoarele: nou-născuții cu simptome de infecție, copiii cu surditate neurosenzorială sau cu rezultat incert în urma audiometriei, copiii cu greutate mică pentru vârsta gestațională, copiii născuți prematur.

Concluzii. Citomegalovirusul reprezintă o problemă de ordin global a sănătății publice prin incidența sporită care se înregistrează și prin consecințele acestuia asupra sănătății. Screening-ul infecției include diagnosticarea pacienților cu acuze și simptome ale infecției cu CMV, cât și examinarea obligatorie a tuturor gravidelor. Metodele contemporane utilizate pentru diagnosticul de laborator al infecției includ diagnosticul virusologic, serologic și metoda cromatografică pe strat subțire. Tehnicile de testare rapidă sunt ideale pentru utilizarea la nivel local datorită costului mic și simplității realizării.

Conceptul *One Health*

Sănătatea umană



OMS a definit în 1946 sănătatea ca fiind „o stare pe deplin favorabilă atât fizic, mintal cât și social, și nu doar absența bolilor sau a infirmităților”, cu o completare ulterioară „capacitatea de a duce o viață productivă social și economic”.

Sănătatea animală



OIE definește bunăstarea animalelor în 2008: un animal este în bună stare dacă este sănătos, se bucură de confort, este bine hrănit, se află în siguranță, poate să își manifeste comportamentul înăscut (natural) și nu suferă din cauza unor stări neplăcute, precum durere, frică și stres.

Sănătatea plantelor
și mediului



Sănătatea mediului se referă la acele aspecte ale sănătății umane ce includ calitatea vieții determinată de factorii fizici, biologici, socio economici și psiho sociali din mediul ambiant. Interrelațiile omului cu mediul preocupă medicina, atunci când un sistem ecologic este în stare de echilibru, prevalează starea de sănătate a populației.

La nivel global conceptul *One Health* este o strategie mondială de extindere a colaborărilor interdisciplinare și a comunicărilor în toate aspectele legate de îngrijirea sănătății oamenilor, animalelor domestice sau a faunei sălbatice, care nu mai poate fi abordată separat ci doar în comun.

One Health se referă nu numai la preocupările legate de bolile ce apar la oameni și animale, ci și la aspecte legate de stilul de viață, dietă, exercițiu, impactul diferitelor tipuri de relații om-animal și expuneri de mediu care pot afecta ambele categorii populaționale. Pentru a se atinge efectele scontate este nevoie și de o educație a populației care să conștientizeze factorii de risc și beneficiile prevenției, dar și de comunicare și înțelegere între pacienți și furnizorii de servicii de sănătate.