

RECEȚIONAT

Agenția Națională pentru Cercetare
și Dezvoltare _____

_____ 2021

AVIZAT

Secția AȘM _____

_____ 2021

RAPORT ȘTIINȚIFIC ANUAL

privind implementarea proiectului din cadrul Programului de Stat (2020-2023)

”Impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii în

Republica Moldova”

Cifrul proiectului **20.80009.8007.08**

Prioritatea Strategică Supravegherea epidemiologică – măsuri de control și răspuns, diagnostic și tratament al bolilor transmisibile

Conducătorul proiectului



REVENCO Ninel
dr. hab. șt. med., prof. univ.

Directorul organizației



GLADUN Sergiu
dr.șt.med., conf. univ.

Conșiliul științific/Senatul



CARAUȘ Tatiana
dr.șt. med.

Chișinău 2021

1. Scopul etapei anuale conform proiectului depus la concurs

Evaluarea eficacității clinice a vaccinării la copiii sub 5 ani cu maladii respiratorii prevenibile prin vaccinare.

2. Obiectivele etapei anuale

1. Estimarea frecvenței infecțiilor respiratorii cauzate de H. influenzae tip b și Str. pneumoniae (serotipurile incluse în vaccinurile respective) printre copiii sub 5 ani.
2. Estimarea influenței vaccinării asupra evoluției maladiilor respiratorii prevenibile prin vaccinare cu HibCV și PVC, în special a pneumoniei, la copiii sub 5 ani.

3. Acțiunile planificate pentru realizarea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. Inițierea studiului caz-control pentru a determina eficacitatea vaccinului pneumococic conjugat VPC13 și VC Hib împotriva infecțiilor respiratorii acute, în special pneumoniei.
2. Prelucrarea statistică prealabilă a datelor acumulate în cadrul studiului observațional caz-control cu estimarea riscului relativ (compararea ratei de atac pentru cei vaccinați cu rata de atac pentru cei nevaccinați), prin măsurarea odd-ratio (OR).
3. Elaborarea Recomandărilor metodice „Aspiratul nazofaringian – instrument de diagnostic în infecțiile respiratorii acute la copii cu vârsta sub 5 ani”.

4. Acțiunile realizate pentru atingerea scopului și obiectivelor etapei anuale

1. A fost inițiat studiul caz-control pentru a determina eficacitatea vaccinului pneumococic conjugat VPC13 și VC Hib împotriva infecțiilor respiratorii acute, în special pneumoniei comunitare, inclusiv în studiu au fost incluși 279 de copii cu vârsta sub 5 ani, cărora li s-au efectuat chestionarea îngrijitorilor, semnarea acordului informat de participare în studiu, examenarea clinică și paraclinică, prelevate analize de laborator. Cercetările microbiologice (aspiratul nazofaringean) au fost efectuate tuturor copiilor din lotul de bază, (86 de copii).
2. A fost formată baza de date Microsoft Excel 2010 a studiului caz-control cu introducerea tuturor cazurilor înrolate și efectuată prelucrarea statistică prealabilă (279 cazuri).
3. A fost elaborat suportul metodologic „Aspiratul nazofaringian – instrument de diagnostic în infecțiile respiratorii acute la copii cu vârsta sub 5 ani”, pentru asigurarea bunelor practici de realizare a manoperei de diagnostic, pacienților pediatrici, de către personalul medical. Recomandările metodice au fost discutate și aprobate la ședința: Consiliului Științific IMSP Institutul Mamei și Copilului (Proces verbal din 17.05.2021), Comisiei Metodice de Profil USMF „Nicolae Testemițanu” (Proces verbal nr.07 din 21.05.2021), Consiliului de Management al Calității (Proces verbal nr.4 din 05.07.2021). Recomandările metodice au fost redactate și machetate, urmează etapa de tipar.

5. Rezultatele obținute (descriere narativă 3-5 pagini)

Analiza statistică a rezultatelor preliminare a fost realizată pe un lot total de 279 de copii. După aplicarea criteriilor de excludere, lotul final a constituit 225 de copii. Derularea studiului caz control și interpretarea rezultatelor preliminare a fost realizată conform metodelelor și instrumentelor de cercetare a eficacității vaccinării Hib și Streptococcus pneumoniae la copii, utilizate la nivel internațional și aprobate de OMS. Participarea în studiu a fost pe deplin voluntară,

exprimată prin consimțământul în scris, obținut de la fiecare din participanții incluși în studiu. Datele statistice au fost realizate utilizând programul de calcul Microsoft Excel 2010.

Desfășurarea studiului caz-control a presupus căutarea și identificarea exhaustivă a cazurilor cu simptome ale unei infecții respiratorii acute. Copiii eligibili pentru studiu au avut vârsta cuprinsă între ≥ 8 săptămâni și ≤ 5 ani. Lotul cazurilor a inclus 75 de copii spitalizați în cadrul Institutului Mamei și Copilului și al Spitalului Clinic Municipal de Copii nr. 1 din Chișinău, care au prezentat simptome respiratorii acute și cărora nu li s-a administrat antibioticoterapie anterior spitalizării. Controalele au reprezentat o fracțiune de eșantionare a populației care nu a fost diagnosticată cu o patologie respiratorie. Pentru fiecare caz, au fost alese la întâmplare 2 controale asociate (în ceea ce privește vârsta, sexul), corespunzător raportului 1:2, numărul acestora a constituit 150 de pacienți. A fost aplicat un chestionar standartizat conform recomandărilor OMS, pentru ambele loturi. Expunerea la vaccinare a fost randomizată și totodată singura diferență între grupuri pentru o comparație rezonabilă, astfel formarea grupului control de copii nevaccinați presupune o instituire intenționată, determinată de ezitarea vaccinării.

Vârsta medie a copiilor parcticipanți a constituit $18,55 \pm 1.1$ luni. Conform apartenenței de sex, băieții au înregistrat 56.7%, cu rata băieți/ fete ratio = 1.10 /1. A existat totuși distribuție teritorială inegală a cazurilor, astfel în din mediul urban au fost 95%, iar din cel rural - 5%. Intervievații au constituit părinții sau îngrijitorii, într-un singur caz chestionarul a fost completat de către îngrijitor. Formarea educațională a părintelui/îngrijitorului respondent a fost reprezentată în 39% din cazuri de studii medii de specialitate, în 32% studii superioare, în 17 % intervievații au refuzat să răspundă la această întrebare și 12% au clase educaționale corespunzătoare studiilor gimnaziale. Aplicarea chestionarului standartizat a permis colectarea informațiilor despre factorii de risc pentru dezvoltarea infecțiilor respiratorii acute din următoarele categorii: etnie, factori socioeconomiici, anamnestical vieti, locuința, expunerea pasivă la fumat, îngrijirea și alimentarea la sân. Rasa europoidă a constituit 100% din participanții studiului. Totodată, întregul lot de pacienți aparțin aceluiaș grup etnic. Cca 15% din cazuri trăiesc într-o locuință tradițională - casă, 85% în apartament. Conform tipului de locuință în lotul control 30% trăiesc în casă, 70% în apartament. Mai mult de 50% din respondenți din ambele loturi nu cunosct materialele utilizate la construcția locuinței. Toți respondenții au afirmat că locuința este dotată cu utilaje ce ar satisface necesitățile esențiale ale copilului precum: frigider, conexiune la energie electrică etc. Expunerea la fumatul pasiv a fost un alt factor de risc studiat, astfel ponderea persoanelor care au fumat în interiorul locuinței mai mult de 3 ore în fiecare săptămână pe parcursul ultimei luni din momentul intervieării constituie 21,33% în lotul cazurilor și 2,66 în lotul control. Prematuritatea a fost decelată în 10,6% din cazuri și în proporție de 5.33% din controale. Analiza istoricului medical a reliefat 1-3 episoade de otită acută pe parcursul ultimului an în 12% din cazuri și în 6 % din lotul control.

A fost derulată o analiză mai profundă a cazurilor, astfel se constată că nivelul veniturilor în familie în 69% din cazuri a fost declarat drept mediu. Studiarea datelor anamnestice relevă că cca 61,33% din acești copii au fost născuți la termen și cca 58,66% au avut o greutate la naștere de 2500-3499 g. Aprecierea statutului vaccinal a relevat 9.33 % din copii nevaccinați. Evaluarea indicilor antropometrici a decelat un IMC corespunzător intervalului percentilic 50-75 în 74,68 % din cazuri, subponderabilitate în 9,33% și obezitate în 6,66% din cazuri. Analizând structura

morbidității prin infecții respiratorii s-a constatat că aproximativ 16% dintre acești copii suferă frecvent IRA, astfel 33,33% au fost spitalizați în ultimele 12 luni. Pneumonia a fost diagnosticată la momentul internării în 21,33% din cazuri.

Testarea specimenelor aspiratului nazofaringian prelevat în cele 75 de cazuri și interpretarea rezultatelor obținute au fost realizate conform cerințelor standardului EUCAST. Dintre cele 75 de probe analizate, 58 (77,33%) au fost pozitive pentru infecția bacteriană. În specițiile ce nu au relevat creștere bacteriană se presupune infecții respiratorii de etiologie virală. Examenul bacteriologic al specițiilor izolate nazofaringiene a identificat *S. aureus* ca agent bacterian predominant de colonizare a nazofaringelui în cca 32%, fiind rezistent în 66% la peniciline, în 12% la macrolide și în 20% din cazuri cu o sensibilitate ridicată la antibiotice. *Moraxella catharhalis* a fost evidențiată în 20% din cazuri, profilul rezistenței antimicrobiene conturând rezistență la meropenem în 40% din probe. Studiul profilului de susceptibilitate a relevat o prevalență îngrijorătoare și un model de rezistență al *Moraxella catharhalis* la meropenem. Atâta timp cât în întreaga lume sunt văzute, rate ridicate de rezistență la multe antibiotice de primă linie. De asemenea, în 20% din cazuri au fost depistate *S. Dysgalactiae* grupele C și G, în 26% rezistente la peniciline, în 27% rezistente la Sulfametoxazol-Trimetoprim și în 20% cu o sensibilitate crescută la toate grupele de antibiotice. Spectrul etiologiei respiratorii prevenibile prin vaccinare a notat *S. pneumoniae* în 1,33% din cazuri și *H. influenzae* în 4%, dar este de menționat faptul că acestea au fost notate în titruri mici, ceea ce sugerează statutul de purtător, evidențiind un risc potențial de apariție a infecțiilor invazive. Este de remarcat faptul că 8% dintre microorganismele identificate au prezentat bacterii extrem de rezistente precum *S. Aureus* MRSA, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter lwoffii*. Totodată, este important de menționat că în cazul a 10 exemplare colectate (13,3% din cazuri) s-au evidențiat creșteri bacteriene mixte, preponderent constituite din *S. Dysgalactiae*, *S. Aureus* și *S. pyogenes*. Spectrul microbiologic decelat în specițiile cazurilor nevaccinate este reprezentat de *S. Dysgalactiae*, *Moraxella Catharhalis* și *Candida albicans*.

Pentru evaluarea performanței vaccinurilor VCHib și VCP într-un cadru real, aceste 2 loturi au fost divizate în alte 2 loturi în funcție de statutul vaccinal. Prezența imunizării de rutină doar la naștere BCG și contra Hepatitei B - s-a considerat drept statut nevaccinat. Este notabil faptul că niciun copil din cei nevaccinați nu a avut contraindicații veridice împotriva imunizării de rutină. Părinții au argumentat această alegerea prin concepții greșite și nejustificate, mai mult, familiile respective nu au solicitat consiliere specializată pentru abordarea acestei probleme.

	Lotul Caz	Lotul Control
Vaccinați	70 (a)	148 (b)
Nevaccinați	5 (c)	2 (d)

A fost obținut un Odds ratio de 0.1892 (95% CI = 0.0358 to 0.9993); z statistic 1.961), a fost posibilă verificarea validității ipotezei epidemiologice. Este important să menționăm că un OR

mai mic de 1 indică faptul că vaccinul este protector împotriva infecției, un OR mai mare de 1 indică faptul că vaccinul crește riscul de infecție, iar un $OR = 1$ indică faptul că nu există nicio asociere între vaccinare și infecție. În cele din urmă se observă că rezultatul de 0.1892 pledează pentru ipoteza protectivă. Astfel, raționamentul statistic a permis calculul eficacității vaccinului care este definită statistic ca $1 - \text{rata hazardului}$ și s-a calculat la intervale de încredere de 95% (IC). Valoarea eficacității vaccinării de 81% traduce de fapt o reducere de cca 81% a apariției infecțiilor respiratorii în grupul vaccinat. Corelația acestor parametri calitativi a fost apreciată cu ajutorul coeficientului de contingență și coeficientul de asociație. Astfel, conform rezultatelor obținute $Ka = 0,68$, iar $Kk = 0,46$. Corelația este considerată confirmată dacă $Ka \geq 0,5$ sau $Kk \geq 0,3$. Conform rezultatelor prezentate mai sus s-a confirmat corelația – privind capacitatea de protecție a vaccinului.

În contextul impactului fenomenului de antibioticorezistență asupra mortalității și morbidității respiratorii în cazul copiilor mici, pe același lot general de pacienți a fost derulat paralel un studiu cu scop de evaluare a nivelului de cunoștințe, a atitudinii și practicilor existente ale părinților privind utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor respiratorii la copii.

Potrivit respondenților, principala sursă de informare cu privire la utilizarea corectă a antibioticelor o constituie medicii (92%), urmați de sursele din internet, inclusiv rețelele sociale (14%) și rude (13%). În vederea aprecierii cunoștințelor părinților privind remediile antibacteriene, acestora le-a fost propusă o listă de medicamente, fiind rugați să le selecteze pe cele care cunosc că sunt antibiotice. Pentru fiecare alegere, cel puțin jumătate dintre respondenți au selectat răspunsul incorect. Referitor la indicațiile de administrare a antibioticelor aproximativ 20% dintre părinții, incluși în studiu, consideră că acestea trebuie administrate tuturor copiilor, care dezvoltă febră, în timp ce alți 54% - nu sunt de acord cu aceasta, iar 26% afirmă că sunt nesiguri în această privință. Mai mult, circa o pătrime din respondenți sunt de părerea că antibioticul este eficient în tratamentul infecțiilor virale, iar aproape jumătate (47%) consideră, că copiii cu simptome asemănătoare gripei se vindecă mai repede atunci când li se administrează antibiotice. Pe de altă parte, 44% din părinții intervievați se arată conștienți de faptul, că utilizarea abuzivă a antibioticelor va conduce la creșterea rezistenței bacteriene, iar 48% dintre părinți sunt de acord că antibioticele prezintă efecte adverse.

Sub aspectul conduitei în cazul infecțiilor căilor respiratorii superioare toți respondenții au afirmat că vor solicita opinia medicului pediatru atunci când copilul lor va dezvolta simptomele corespunzătoare. Cele mai frecvent indicate simptome, care îi vor determina să se adreseze la medic, în ordine descrescândă, au fost febra (92%), tusea (68%), durerea în gât (63%) și durerea de ureche (59%). Atunci când părinților li s-a cerut să aleagă opțiuni terapeutice, aproape jumătate dintre aceștia au optat pentru inhalatii și antibiotice (52% și 44% respectiv). Așteptările părinților pentru utilizarea antibioticilor în raport cu infecțiile căilor respiratorii superioare au relevat că răceala, febra, tusea și durerea de ureche sunt cele mai frecvente simptome pentru care ei se așteaptă să li se indice tratament antibacterian (16%, 14%, 13% și respectiv 13%). De menționat, că mai mult de 90 la sută dintre participanții la studiu au declarat, că nu vor administra niciodată antibiotic fără indicația medicului, iar 75% susțin cu nu ar reutiliza oricare antibiotic rămas în cazul în care la copil vor apărea manifestări similare de boală.

6. Diseminarea rezultatelor obținute **în proiect** în formă de publicații

1. **Monografii** (recomandate spre editare de consiliul științific/senatul organizației din domeniile cercetării și inovării)

1.1. monografii internaționale

1.2. monografii naționale

2. **Capitole în monografii naționale/internaționale**

3. **Editor culegere de articole, materiale ale conferințelor naționale/internaționale**

4. **Articole în reviste științifice**

4.1. **în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS (cu indicarea factorului de impact IF)**

4.1.1 REVENCO, N., HORODIȘTEANU-BANUH, A., SAVOSCHIN, D., BUJOR, D., BALANUȚA, AM. Bacteriological Profile from Nasopharyngeal Aspirates in Children Under 5 Years with Acute Respiratory Infections. International Journal of Scientific and Research Publications , Volume 11, Issue 10, October 2021. (factorul de impact 7.66)

https://www.researchgate.net/publication/355171011_Bacteriological_Profile_from_Nasopharyngeal_Aspirates_in_Children_Under_5_Years_with_Acute_Respiratory_Infections

4.2. **în alte reviste din străinătate recunoscute**

4.2.1. REVENCO, N., HORODIȘTEANU-BANUH, A., SAVOSCHIN, D., BUJOR, D., BALANUȚA AM. Knowledge and awareness regarding antibiotic resistance status of streptococcus pneumoniae in pediatric practice; Scientific Collection «InterConf», (41): with the Proceedings of the 7th International Scientific and Practical Conference «Scientific Horizon in The Context of Social Crises» (February 6-8, 2021). Tokyo, Japan: Otsuki Press, 2021. 1218 p. pag.772 ISBN 978-4-272-00922-0

https://www.researchgate.net/publication/349312633_2021026-8_KNOWLEDGE_AND_AWARENESS_REGARDING_ANTIBIOTIC_RESISTANCE_STATUS_OF_STREPTOCOCCUS_PNEUMONIAE_IN_PEDIATRIC_PRACTICE

4.2.2. REVENCO, N., BUJOR, D., HORODISTEANU-BANUH, A., BALANUTA, A.M., GRIN, O., SAVOSCHIN, D. Antibiotic use for acute respiratory infections in children - descriptive study regarding parent's knowledge, attitudes, and practices; Scientific Collection «InterConf», (54): with the Proceedings of the 3th International Scientific and Practical Conference «Global and Regional Aspects of Sustainable Development» (May 4-5, 2021). Copenhagen, Denmark: Berlitz Forlag, 2021. 599 p./ pag. 382; ISBN 978-87-615-0721-1

https://www.researchgate.net/publication/351745432_GLOBAL_AND_REGIONAL_ASPECTS_OF_SUSTAINABLE_DEVELOPMENT_382_ANTIBIOTIC_US

[E FOR ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN -
DESCRIPTIVE STUDY REGARDING PARENT'S KNOWLEDGE ATTITUDES AND PRACTICES](#)

**4.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei
Categorია B**

- 4.3.1. REVENCO, N., HORODIȘTEANU-BANUH, A., SAVOSCHIN D. et al.
Studiu descriptiv privind cunoștințele, atitudinile și practicile părinților de
utilizare a antibioticelor la copii cu infecții ale sistemului respirator superior.
Buletin de Perinatologie 2 (91) 2021 p. 55-60.
[IBN \(idsi.md\)](#)

5. Articole în culegeri științifice naționale/internaționale

- 5.1. culegeri de lucrări științifice editate peste hotare
5.2 culegeri de lucrări științifice editate în Republica Moldova

6. Articole în materiale ale conferințelor științifice

- 6.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
6.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)
6.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională
6.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7. Teze ale conferințelor științifice

- 7.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)
- 7.1.1 РЕВЕНКО, Н., ХОРОДИШТЯНУ-БАЛУХ, А., САВОСКИНА, Д., ГРИН, О.,
РОТАРУ, А., БУЖОР, Д., БАЛАНУЦА, А-М. Оценка эффективности
иммунизации детей в возрасте до 5 лет против пневмококковой инфекции в
молдове предварительные результаты; ЖУРНАЛ ИНФЕКТОЛОГИИ/
Материалы Российской научно-практической онлайн конференции
«Управляемые и другие социально-значимые инфекции: диагностика,
лечение и профилактика» Санкт-петербург 3–4 февраля 2021 года Том 13 №1,
стю 118, 2021 ISSN 2072-6732
- 7.1.2 РЕВЕНКО Н., ХОРОДИШТЯНУ-БАЛУХ А., САВОСКИН Д. "Динамика
заболеваемости респираторной патологией детей до 5-ти лет в Республике
Молдова", Scientific collection „InterConf” February, 2021, nr. 41, Proceedings of
the 7th International Scientific and Practical Conference SCIENTIFIC HORIZON
IN THE CONTEXT OF SOCIAL CRISES TOKYO, JAPAN 6-8.02.2021, p. 827-
828. <https://www.interconf.top/documents/2021.02.6-8.pdf>
- 7.1.3 REVENCO, N., BUJOR, D., A., BALANUTA. Impactul imunizării VCHib și
VCP-13 asupra pneumoniei la copii cu vârsta până la 5 ani (studiu caz-control).
Revista Română de Pediatrie. Vol. LXX. Suppl. Year 2021.
- 7.2. în lucrările conferințelor științifice internaționale (Republica Moldova)

7.3. în lucrările conferințelor științifice naționale cu participare internațională

7.4. în lucrările conferințelor științifice naționale

7.4.1. REVENCO.N., BUJOR, D., BALNUȚA A.M., HORODISTEANU-BANUH., SAVOSCHIN, D., GRIN, O. Patternul rezistenței antimicrobiene a bacteriilor în cazul infecțiilor respiratorii acute la copii până la 5 ani. Conferința științifică anuală „Cercetarea în Biomedicină și Sănătate, Calitate, Excelență și Performanță” Abstract Book. P. 368, Octombrie, 2021, Chișinău.

8. Alte lucrări științifice (recomandate spre editare de o instituție acreditată în domeniu)

8.1. cărți (cu caracter informativ)

8.2. enciclopedii, dicționare

8.3. atlase, hărți, albume, cataloage, tabele etc. (ca produse ale cercetării științifice)

9. Brevete de invenții și alte obiecte de proprietate intelectuală, materiale la saloanele de invenții

10. Lucrări științifico-metodice și didactice

10.1. manuale pentru învățământul preuniversitar (aprobate de ministerul de resort)

10.2. manuale pentru învățământul universitar (aprobate de consiliul științific /senatul instituției)

10.3. alte lucrări științifico-metodice și didactice

10.3.1. „Aspiratul nazofaringian – instrument de diagnostic în infecțiile respiratorii acute la copii cu vârsta sub 5 ani”- în tipar.

7. Impactul științific, social și/sau economic al rezultatelor științifice obținute în cadrul proiectului

Unul dintre obiectivele studiului este de a evalua nivelul de cunoștințe și atitudinea cu privire la utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor sistemului respirator superior la copii în rândurile părinților cu copii cu vârsta cuprinsă între 8 săptămâni și 5 ani. Conform rezultatelor obținute potrivit respondenților, principala sursă de informare cu privire la utilizarea corectă a antibioticelor a fost obținută de la medici (92%), urmată de internet, inclusiv rețelele sociale (14%) și rudele de familie (13%). Aproximativ 20% dintre părinți consideră că antibioticul trebuie administrat tuturor copiilor care dezvoltă febră, în timp ce alte 54% au declarat cu nu sunt de acord cu aceasta, iar 26% au afirmat că sunt nesiguri în această privință. Mai mult, circa o pătrime din respondenți au afirmat că antibioticul este eficient în tratamentul infecțiilor virale, iar 47% dintre părinți consideră că copiii cu simptome asemănătoare gripei se vindecă mai repede atunci când se administrează antibiotice. Pe de altă parte, un total de 44% dintre respondenți au fost conștienți de faptul că utilizarea abuzivă a antibioticelor va conduce la creșterea rezistenței bacteriene, iar 48% dintre părinți sunt de acord că antibioticele prezintă efecte adverse. Rezultate preliminare furnizează date cantitative despre cunoștințele, atitudinea și practicile părinților cu privire la utilizarea antibioticelor în tratamentul infecțiilor sistemului respirator superior. Rezultatele respective evidențiază necesitatea acută a unor programe de educație parentală în ceea ce privește utilizarea

prudentă și rațională a antibioticelor precum și implementarea unor reglementări mai stricte privind prescripția antibioticelor.

8. Infrastructura de cercetare utilizată în cadrul proiectului

Proiectul este realizat în cadrul Laboratorului Științific pediatrie IMSP IMȘIC, este utilizată toată infrastructura Laboratorului Științific de Pediatrie (spații, asigurarea cu echipamente de birou, ș.a) și infrastructura de cercetare a Agenției Naționale pentru sănătatea publică (laboratoarele microbiologice în care se efectuează investigațiile microbiologice la flora patogenă respiratorie).

9. Colaborare la nivel național în cadrul implementării proiectului

Proiectul "Impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii în Republica Moldova" este realizat în colaborare cu **Agencia Națională pentru sănătatea publică** în conformitate cu prevederile Acordului de Parteneriat din 16 octombrie 2019 și **IMSP Spitalul clinic municipal pentru copii nr 1** (Acord de Parteneriat din 29.01.2021).

10. Colaborare la nivel internațional în cadrul implementării proiectului

Rezultatele preleminare ale proiectului "Impactul imunizării asupra morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii în Republica Moldova", au fost publicate în reviste din străinătate, inclusiv în revista cu FI: **International Journal of Scientific and Research Publications** (FI – 7,6). Totodată, rezultatele preleminare ale studiului au fost prezentate în cadrul conferințelor internaționale.

11. Dificultățile în realizarea proiectului: Financiare, organizatorice, legate de resursele umane etc.

Dificultățile în realizarea proiectului au fost în special organizatorice, pandemia a dus la micșorarea numărului de copii internați cu afecțiuni respiratorii non- covid în instituțiile medicale cu profil pediatric, totodată printre copii internați majoritatea dintre ei la momentul internării, conform datelor anamnestice, deja au administrat preparate antibacteriene, fapt care conform metodologiei studiului îi făcea neeligibili pentru includere în cercetare.

12. Diseminarea rezultatelor obținute în proiect în formă de prezentări la foruri științifice (comunicări, postere – pentru cazurile când nu au fost publicate în materialele conferințelor, reflectate în p. 6)

Lista forurilor la care au fost prezentate rezultatele obținute în cadrul proiectului de stat (Opțional) se va prezenta separat (conform modelului) pentru:

➤ Manifestări științifice internaționale

1. BALANUȚA AM. Conferința Națională de Pediatrie – Ghiduri și protocoale în Pediatrie, Romania, 7-10 aprilie. Impactul imunizării VCHib și VCP-13 asupra pneumoniei la copii cu vârsta până la 5 ani (studiu caz-control) - comunicare orală.

➤ Manifestări științifice internaționale (în Republica Moldova)

1. REVENCO N. 31st Vilnius International Conference-School of Paediatric Pulmunology and Allergology, Chisinau, Republic of Moldova, 24 september 2021. The role of pneumococcal and Hib vaccines for the respiratory morbidity of children in Moldova.

➤ Manifestări științifice naționale

1. SAVOSCHIN D. Conferința națională dedicată Zilei Mondiale a Astmului Bronșic (5 mai 2021), Ediție on-line, instituția gazdă Institutul Mamei și Copilului, Chișinău, Republica Moldova, 23 aprilie 2021. Relația astm bronșic-infecție bacteriană la copii: actualități și particularități clinico-etologice.
2. BUJOR D. Conferința Științifică anuală Cercetarea în Biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță. Republica Moldova, 20-22 Octombrie, 2021. Patternul rezistenței antimicrobiene a bacteriilor în cazul infecțiilor respiratorii acute la copii până la 5 ani-comunicare orală.

➤ Manifestări științifice cu participare internațională

13. Aprecierea și recunoașterea rezultatelor obținute **în proiect** (premiu, medalii, titluri, alte aprecieri).

14. Promovarea rezultatelor cercetărilor obținute **în proiect** în mass-media

- Emisiuni radio/TV de popularizare a științei
- Articole de popularizare a științei

15. Teze de doctorat / postdoctorat susținute și confirmate în anul 2021 de membrii echipei proiectului

16. Materializarea rezultatelor obținute **în proiect**

Forme de materializare a rezultatelor cercetării în cadrul proiectului pot fi produse, utilaje și servicii noi, documente ale autorităților publice aprobate etc.

17. Informație suplimentară referitor la activitățile membrilor echipei în anul 2021

- Membru/președinte al comitetului organizatoric/științific, al comisiilor, consiliilor științifice de susținere a tezelor
- Revenco Ninel: Expert al Companiei Naționale de acreditare și Evaluare în Sănătate din Republica Moldova
- Revenco Ninel Membru al Comisiei de specialitate de Pediatrie al MS din Republica Moldova
- Redactor / membru al colegiilor de redacție al revistelor naționale / internaționale (Opțional)
- Revenco Ninel, Buletin de Perinatologie, vicepreședinte al Colegiului de redacție al revistei
- Revenco Ninel, Buletinul Academiei de Științe a Moldovei, membru al Colegiului de redacție al revistei
- Revenco Ninel, Științe Medicale, membru al Colegiului de redacție al revistei
- Revenco Ninel, Revista Română de Pediatrie, membru al Colegiului de redacție al revistei
- Revenco Ninel, Вопросы практической Педиатрии. Журнал Федерации Педиатров Стран СНГ и Международной Организации, membru al Colegiului de redacție al

revistei

- Revenco Ninel, Romanian Journal of Pediatric Cardiology, (Iași, România), membru al Colegiului de redacție al revistei.

18. Rezumatul activității și a rezultatelor obținute în proiect

1 pagină în engleză și 1 pagină în română ce rezumă rezultatele obținute în anul 2021.

A total of 279 of children were enrolled during the study period. Only 225 were eligible. Children eligible for the study ranged in age from ≥ 8 weeks to 5 years. The group of cases included 75 children hospitalized within the Mother and Child Institute and the Municipal Children's Clinical Hospital no. 1 from Chisinau, who showed acute respiratory symptoms and who were not given antibiotic therapy previous this hospitalization. The controls represented a fraction of the population sampled that was not diagnosed with a respiratory pathology. For each case, 2 controls were chosen randomly, thus constituting a group of 150 children. Controls were individually matched on age and sex.

The mean age at presentation was $18,55 \pm 1.1$ months. There were 56.76% of boys, with Boy / girl ratio = 1.10 / 1. There was an uneven territorial distribution of cases, thereby in urban areas 95%, and in rural areas 5%. Thus about 5.33% of the children from the case group use the toilet located in the yard - latrine, while in the control group around 3.87%. Exposure to passive smoking was 21.33% in the group of cases and 2.66 % in control group. Prematurity was detected in 10.6% of cases and in a proportion of 5.33% of controls.

From the cases group were prelevated nasopharyngeal aspirate for microbiological investigation. Of the 75 samples analyzed, 58 (77.33%) were positive for bacterial infection. *S. aureus* was detected as the predominant bacterial agent for colonization of the nasopharynx in about 32%, being resistant in 66% of cases to penicillins, in 12% to macrolides and in 20% of cases with a high sensitivity to antibiotics. *Moraxella Catharhalis* was highlighted in 20% of cases, the antimicrobial resistance profile outlined in 40% of cases resistance to meropenem. Also, in 20% of cases *S.Dysgalactiae* groups C and G were detected, in 26% resistant to penicillins, in 27% resistant to Sulfamethoxazole-Trimethoprim and in 20% with an increased sensitivity to all groups of antibiotics. The spectrum of respiratory etiology preventable by vaccination noted *S. pneumoniae* in 1.33% of cases and *H. influenzae* in 4%, at the same time were noted in small titers, suggesting carrier status highlighting a potential risk of invasive infection. It is noteworthy that 8% of the identified microorganisms showed extremely resistant bacteria such as *S. aureus MRSA*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter lwoffii*. At the same time, it is important to mention that in the case of 10 specimens collected (13.3% of cases) there were mixed bacterial growths. Bacterial mixes were mainly organized from *S.Dysgalactiae*, *S. Aureus* and *S pyogenes*. The microbiological spectrum detected in the unvaccinated case specimens was represented by *S.Dysgalactiae*, *Moraxella Catharhalis* and *Candida albicans*.

Knowing the vaccination status of cases and controls allows estimating the Odds Ratio (comparing the rate of attack for those vaccinated with the rate of attack for unvaccinated). OR=0.1892 (95% CI = 0.0358 to 0.9993); z statistic 1.961 Significance level P= 0.0499). VE was defined as 1 - hazard rate and was calculated at 95% confidence intervals (CI). Thus

estimated vaccine efficacy is 81,1%. This result actually translates a reduction of about 81% in the occurrence of respiratory infections in the vaccinated group.

The correlation of these qualitative parameters was assessed using the contingency coefficient and the association coefficient. Thus the association coefficient was about 0.68, and contingency coefficient 0.46. The correlation is considered confirmed if K_a is ≥ 0.5 or $K_k \geq 0.3$. According to the results presented above, the correlation was confirmed - regarding the protective capacity of the vaccine.

Rezumatul rezultatelor obținute în anul 2021 (română)

În total au fost înrolați 279 de copii în studiu. Lotul final a constituit 225 de copii elegibili. Copiii au avut vârsta cuprinsă între ≥ 8 săptămâni și ≤ 5 ani. Lotul cazurilor a inclus 75 de copii spitalizați în cadrul Institutului Mamei și Copilului și al Spitalului Clinic Municipal de Copii nr. 1 din Chișinău, care au prezentat simptome respiratorii acute și cărora nu li s-a administrat antibioticoterapie anterior spitalizării. Controalele au reprezentat o fracțiune de eșantionare a populației care nu a fost diagnosticată cu o patologie respiratorie. Pentru fiecare caz, au fost alese la întâmplare 2 controale asociate, nr acestora a constituit 150 de pacienți. Controalele au fost asociate cazurilor după criteriile de sex și vârstă, corespunzător raportului 1:2.

Vârsta medie a copiilor participanți a constituit $18,55 \pm 1.1$ luni. Conform apartenenței de sex, băieții au înregistrat 56.7%, cu rata băieți/ fete = 1.10 /1. A existat totuși o distribuție teritorială inegală a cazurilor, astfel în din mediul urban au fost 95%, iar din cel rural - 5%. Expunerea la fumatul pasiv a fost un alt factor de risc studiat, astfel ponderea persoanelor care au fumat în interiorul locuinței mai mult de 3 ore în fiecare săptămână pe parcursul ultimei luni din momentul interviului constituie 21,33% în lotul cazurilor și 2,66 în lotul control. Prematuritatea a fost decelată în 10,6% din cazuri și în proporție de 5.33% din controale.

Pacienților din lotul cazuri li s-a prelevat aspiratul nazofaringian pentru a realiza investigații microbiologice ulterioare. Dintre cele 75 de probe analizate, 58 (77,33%) au fost pozitive pentru infecția bacteriană. Examenul bacteriologic al speciimenelor izolatelor nazofaringiene a identificat *S. aureus* ca agent bacterian predominant de colonizare a nazofaringelui în cca 32%, fiind rezistent în 66% la peniciline, în 12% la macrolide și în 20% din cazuri cu o sensibilitate ridicată la antibiotice. *Moraxella catharhalis* a fost evidențiată în 20% din cazuri, profilul rezistenței antimicrobiene conturând rezistență la meropenem în 40% din probe. Studiarea profilului de susceptibilitate a relevat o prevalență îngrijorătoare și un model de rezistență al *Moraxella catharhalis* la meropenem. De asemenea, în 20% din cazuri au fost depistate *S.Dysgalactiae* grupele C și G, în 26% rezistente la peniciline, în 27% rezistente la Sulfametoxazol-Trimetoprim și în 20% cu o sensibilitate crescută la toate grupele de antibiotice. Spectrul etiologiei respiratorii prevenibile prin vaccinare a notat *S. pneumoniae* în 1,33% din cazuri și *H. Influenzae* în 4%, dar este de menționat faptul că acestea au fost notate în titruri mici, ceea ce sugerează statutul de purtător, evidențiind un risc potențial de apariție a infecțiilor invazive. Este de remarcat faptul că 8% dintre microorganismele identificate au prezentat bacterii extrem de rezistente precum *S. Aureus MRSA*, *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter lwoffii*. Totodată, este important de menționat că în cazul a 10 exemplare colectate (13,3% din cazuri) s-au evidențiat creșteri bacteriene mixte, preponderent constituite din *S.Dysgalactiae*, *S. Aureus* și

S.pyogenes. Spectrul microbiologic decelat în speciimenele cazurilor nevaccinate este reprezentat de *S.Dysgalactiae*, *Moraxella Catharhalis* și *Candida albicans*.

Cunoașterea statutului vaccinal a permis estimarea Odds Ratio (compararea ratei de atac a pacienților vaccinați și celor nevaccinați). $OR=0.1892$ (95% CI = 0.0358 to 0.9993); z statistic 1.961 $P= 0.0499$). Valoarea eficacității vaccinării de 81% traduce de fapt o reducere de cca 81% a apariției infecțiilor respiratorii în grupul vaccinat.

Corelația acestor parametri calitativi a fost apreciată cu ajutorul coeficientului de contingență și coeficientul de asociație. Conform rezultatelor obținute $Ka = 0,68$, iar $Kk = 0,46$, fapt ce confirmă corelația – privind capacitatea de protecție a vaccinului.

19. Recomandări, propuneri

- Vaccinarea copiilor conform calendarului Național de Imunizări, cu scop de reducere a morbidității și mortalității copiilor induse de boli respiratorii prevenibile prin vaccinare, iar grupurile cu risc ridicat necesită recomandări și strategii suplimentare de imunizare pentru a asigura o protecție maximă.
- Sunt necesare inițiativele extinse de imunizare care ar trebui să contribuie la prevenirea morbidității și mortalității copiilor prin boli respiratorii prevenibile prin vaccinare, inclusiv demonatarea miturilor cu referire la contraindicațiile false ale imunizării, care împiedică nejustificat atingerea nivelului de vaccinare contra infecțiilor respiratorii necesare formării imunității colective.
- Educația parentală privind utilizarea rațională a antibioticilor, intervenție necesară în contextul eforturilor comune de combatere a fenomenului de antibioticorezistență.

Conducătorul de proiect _____ / REVENCO Ninel

Data: _____

LS

Executarea devizului de cheltuieli, conform anexei nr. 2.3 din contractul de finanțare

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.08

Cheltuieli, mii lei				
Denumirea	Cod		Anul de gestiune	
	Eco (k6)	Aprobat	Modificat +/-	Precizat
Remunerarea muncii angajaților conform statelor	211180	292,5		292,5
Contribuții de asigurări sociale de stat obligatorii	212100	70,2		70,2
Prime de asigurare obligatorie de asistenta medicală achitate de angajator și angajați pe teritoriul țării	212210			
Deplasări în interes de serviciu peste hotare	222720	20,0		20,0
Servicii editoriale	222910	9,7		9,7
Servicii neatribuite altor aliniate	222990	5,9		5,9
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizite de birou	316110			
Procurarea activelor nemateriale	317110			
Procurarea pieselor de schimb	332110			
Procurarea medicamentelor și materialelor sanitare	334110			
Procurarea materialelor de uz gospodăresc și rechizitelor de birou	336110			
Total		398,3		398,3

Conducătorul organizației _____ / GLADUN SergiuContabil șef _____ / PORUBIN DianaConducătorul de proiect _____ / REVENCO Ninel

Data: _____

LȘ

Componenta echipei proiectului

Cifrul proiectului: 20.80009.8007.08

Echipa proiectului conform contractului de finanțare (la semnarea contractului)						
Nr	Nume, prenume (conform contractului de finanțare)	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării	Data eliberării
1.	Revenco Ninel	1960	dr.hab.med.prof univ.	0,25	30.03.2020	
2.	Horodișteanu –Banuh Adela	1972	d.m., conf.cerc.	0,5	3.01.2020	
3.	Savoschin Dorina	1978		1,25	3.01.2020	
4.	Grin Olesea	1987		0,5	3.01.2020	
5.	Balanuța Ana-Mihaela	1992		0,5	1.10.2020	
6.	Bujor Dina	1990		0,5	1.10.2020	
7.	Bivol Maria	1991		0,25	3.01.2020	

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor conform contractului de finanțare	50%
--	-----

Modificări în componența echipei pe parcursul anului 2021					
Nr	Nume, prenume	Anul nașterii	Titlul științific	Norma de muncă conform contractului	Data angajării
1.					
2.					
3.					
4.					
5.					
6.					
7.					

Ponderea tinerilor (%) din numărul total al executorilor la data raportării	57,1%
---	-------

Conducătorul organizației _____ / GLADUN Sergiu

Contabil șef _____ / PORUBIN Diana

Conducătorul de proiect _____ / REVENCO Ninel

Data: _____

LȘ