

## PROGRAMUL NAȚIONAL DE COMBATERE A HEPATITELOR VIRALE B, C ȘI D ÎN REPUBLICA MOLDOVA

*Dr.hab. Constantin SPÎNU,*  
*profesor universitar*

*dr.hab. Petru IARVOI,*  
*conferențiar cercetător*

*Angela VRÂNCEANU-BENEȘ, medic*  
*dr. Marina ISAC;*

*Centrul Național Științifico-Practic  
de Medicina Preventivă*

### THE NATIONAL PROGRAM OF VIRAL HEPATITIS B, C AND D CONTROL IN THE REPUBLIC OF MOLDOVA – ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

*The acute Viral Hepatitis, especially hepatitis B, C and D, remain to be a global social and medical problem, including for the Republic of Moldova, where the morbidity by these infections is higher in comparison with other countries from the European region. The results of implementation of the National Program of viral hepatitis B, C and D control in the Republic of Moldova are presented article.*

#### Actualitatea

Hepatitele virale acute și cronice au fost, sunt și vor fi pentru umanitate în anii ce urmează una dintre problemele de sănătate extrem de serioase. Cercetările efectuate și evaluarea rezultatelor obținute în domeniul epidemiologiei și combaterii hepatitelor virale din ultimele decenii ale secolului XX au adus o contribuție remarcabilă la evaluarea semnificației mondiale a infecției hepatice și definirii ei ca problemă majoră de sănătate publică. Deși incidența hepatitei virale acute în lume a scăzut, inclusiv în țările în curs de dezvoltare, datorită măsurilor de prevenție și a siguranței intervențiilor chirurgicale, precum și a implementării în Programele Naționale de Imunizări a vaccinării contra hepatitei virale B, totuși hepatita cu virusul C determină creșterea globală a morbidității și a mortalității cauzate de sechelele acestei maladii. Prin urmare, problema hepatitelor virale rămâne a fi prioritară atât în plan mondial, cât și pentru majoritatea țărilor europene, inclusiv pentru Republica Moldova.

Potrivit estimărilor Organizației Mondiale a

Sănătății (OMS), la o treime din populația globului s-au evidențiat markerii asociați infecției cu VHB suportate în prezent sau trecut. Aceasta înseamnă că circa 400 milioane sunt purtători cronici cu riscul de a se infecta cu virusul hepatitei D (VHD) și prezintă o sursă potențială de infecție pentru restul populației.

Circa 170 milioane persoane sunt infectate cu virusul hepatitei C și mai mult de 10 milioane – cu virusul hepatic D (VHD). În fiecare an, în diferite arii geografice, se înregistrează peste 100 mii cazuri de hepatită fulminantă, 400 mii hepatite cronice (HC), 700 mii ciroze hepatice (CH) și aproximativ 300 mii cazuri de carcinom hepatic primar (CPH). Astfel, numai hepatita virală B (HVB) determină anual 500 mii–1,2 milioane decese, reprezentând a 9-a cauză de deces în lume și a 2-a cauză de mortalitate prin cancer după tutun.

Prevalența infecției cu VHB în populația generală variază considerabil în diferite teritorii și evidențiază 3 zone de endemicitate. Aproape 45% din populația lumii locuiește în regiuni cu **endemicitate înaltă** prin HVB (frecvența decelării markerului superficial al VHB(AgHBs) ajunge ori depășește 8%, riscul de infectare pe parcursul vieții depășește 60% și există un risc major de contaminare în copilărie): Africa Subsahariană, Asia de Sud-Est, Bazinul Amazonian. Alte 43% locuiesc în regiuni cu **endemicitate medie** (frecvența decelării AgHBs variază în jur de 2-7%, riscul de infectare pe parcursul vieții este de 20-60% pentru toate grupele de populație): Orientul Mijlociu, America de Sud și Centrală, Asia Centrală, Europa de Sud-Est.

Restul populației (12%) locuiește în teritorii cu **endemicitate redusă** (frecvența decelării AgHBs este sub 2%, iar riscul de infectare pe parcursul vieții ajunge la 20%): America de Nord, Europa de Nord-Vest, Australia, America de Sud, Canada.

În Europa anual se infectează de la 900 mii până la 1 mil. de persoane, fiecare a patra din ele făcând o formă manifestă.

Din datele epidemiologice ale OMS se apreciază că la scară mondială, cu virusul hepatitei C sunt afectate 3% din populație. Din punctul de vedere al repartiției geografice se individualizează 4 arii de prevalență: cu prevalență foarte joasă – Anglia, țările Scandinave; cu prevalență joasă (0,2-1%) – țările din vestul Europei, America de Nord, Australia; cu prevalență intermediară (1,1-5%) – țările din estul Europei, bazinul Mediteranean, Asia, Egiptul. În țările din Europa de Vest aproximativ 5 milioane de oameni au infecția cronică cu virusul hepatic C, din care 40% în stadiul final de ciroză hepatică și 30%

fiind candidați la transplant hepatic. În SUA se apreciază că aproximativ 3,5 milioane de persoane au infecție cronică cu virus hepatic C, înregistrându-se peste 150.000 de cazuri noi anual. Rata de cronicizare foarte înaltă 70-80%, din care 20-30% evoluează spre ciroză.

Virusul delta are o răspândire geografică generală, cu predominanță în unele zone geografice unde poate fi endemic (bazinul Mării Mediterane, Europa de Est, probabil și România, teritoriile Amazonului și în unele zone subtropicale ale Africii). Aceste zone nu corespund perfect zonelor de endemicitate ale virusului hepatic B. Rata de cronicizare a infecțiilor virale hepatice provocate de Virusul B reprezintă 15-20%, a Virusului C – 85%.

Tabelul 1

**Spectrul serologic al diferitelor hepatite virale acute în diverse zone geografice:**

Țara	Tipuri de hepatite virale %		
	A	B	C
Danemarca	39	55	6
Italia	52	30	18
Suedia	62	25	13
Grecia	70	14	16
Marea Britanie	59	28	13
Republica Moldova	46	34	14

Din tabelul 1 reiese că ponderea hepatitelor virale B și C în numărul total de hepatite acute în Republica Moldova constituie 34 și 14% respectiv și practic nu diferă semnificativ de indicii altor țări Europene (Italia, Suedia, Marea Britanie) (tab. 1). În republica noastră alte 6% revin hepatitei virale D, a cărei evidență nu se duce în țările europene.

În perioada prevaccinală Republica Moldova a fost considerată de OMS o regiune cu endemicitate înaltă datorită prevalenței înalte a AgHBs în populație (8-12%) și a marcherilor asociați infecției cu VHB, care se depistau la circa 60% din populație. Nivelul morbidității în Republica Moldova creștea an de an, ajungând în anul 1987 la cifra de 3221 cazuri de hepatită virală B acută ori 76,6 la 100 mii populație, inclusiv 1022 cazuri în rândul copiilor în vârstă de până la 14 ani, fiind cel mai înalt nivel de incidență prin HVB din Europa. Ținând cont de această situație epidemiologică nefavorabilă, a fost întreprins un complex de măsuri preventive, inclusiv profilaxia specifică, ce a contribuit în mare măsură la reducerea semnificativă a morbidității prin

HVB în următorii ani până la circa 30 la 100 mii populație în anul 1996. Dar acest indice era exagerat de înalt comparativ cu indicii analogici înregistrați în majoritatea țărilor europene. Această situație epidemiologică, precum și creșterea în continuare a numărului bolnavilor cu hepatită cronică, ciroză hepatică (circa 53 mii persoane) și cancer hepatic primar (circa 300 cazuri) a servit ca motiv pentru elaborarea **Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D** aprobat prin HGRM nr. 507 din 2 iunie 1997 **Cu privire la Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pe anii 1997-2006.**

Scopul Programului a constat în reducerea morbidității prin HVB și HVD cu circa 50%, prin HVC – cu 25-30% și prin hepatite cronice – cu circa 15-20%, întru ameliorarea sănătății publice.

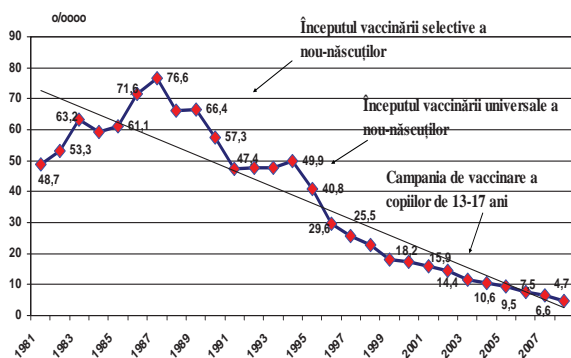
Pentru realizarea acestui scop major a fost prevăzut un complex de măsuri preventive specifice și nespecifice, organizatorice, cercetări științifice în domeniu, informarea populației și alte activități.

În cadrul profilaxiei specifice pe parcursul ultimilor ani concomitent cu vaccinarea nou născuților, au fost supuse vaccinării contra HVB mai multe grupuri de risc, cum ar fi bolnavii din secțiile de hemodializă și din instituțiile de tuberculoză, copiii din familiile cu bolnavi de hepatită acută, cronică, ciroză hepatică, lucrători medicali, studenții medici, copiii de vârstă 13-17 ani și alte persoane cu risc sporit de infectare. Ca urmare, pe parcursul anilor 1997-2005 au fost vaccinați circa 98% din copiii în vârstă de 0-17 ani, 96% din personalul medical și pacienți din secțiile de hemodializă și pneumoftiziologie, în total circa 650 mii persoane.

În cadrul profilaxiei nespecifice în activitatea instituțiilor medicale au fost implementate: testarea sângelui donat la AgHBs și anti-HCV cu test sisteme înalt sensibile și înalt specifice; reducerea transfuziilor de sânge integru și a derivatelor sanguine, administrarea preparatelor medicamentoase preponderent pe cale enterală; utilizarea seringilor și instrumentarului medical de unică folosință, sporirea calității sterilizării instrumentarului medical, popularizarea măsurilor de prevenție specifică și nespecifică în rândul populației.

În ultimii ani se efectuează pe larg metode performante de diagnostic pentru determinarea marcerilor asociați HVB, HVC și HVD.

Astfel, în urma implementării în practica medicală a măsurilor de prevenție specifică și nespecifică incidența prin hepatite virale, și în special prin HVB, a cunoscut un declin semnificativ (fig. 1).

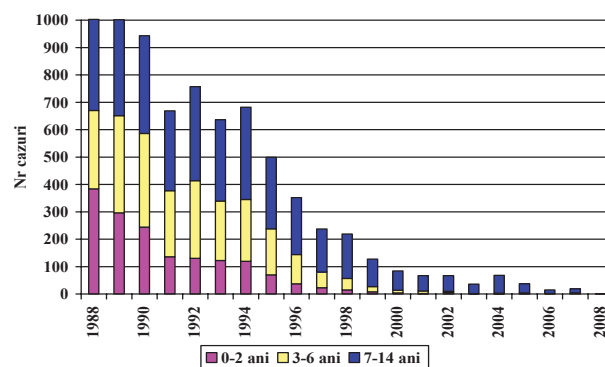


**Figura 1. Dinamica incidenței hepatitei virale B acute în Republica Moldova în perioada 1979-2008**

În perioada 1995-2000 rata medie de incidență înregistrată în populația generală descrește până la 25,9 la 100 mii, ceea ce a constituit o reducere cu 58% în comparație cu perioada prevaccinală (1980-1989). Rata totală de incidență înregistrată în această perioadă denotă o reducere a cazurilor de boală acută de la 40,7 în a.1995 până la 17,5 în a.2000 la 100 mii populație.

Concomitent cu creșterea acoperirii vaccinale, incidența prin HVB acută a înregistrat o reducere mai exprimată în grupul de vârstă 0-2 ani, atingând respectiv 16,0 la 100 mii (o reducere cu 72%) și în grupul de vârstă 3-6 ani – 24,8 la 100 mii (reducere cu 68%) față de perioada prevaccinală (1990-1994). În grupurile de vârstă 7-14 și  $\geq 15$  ani și adulții la fel a avut loc reducerea incidenței, însă a fost mai puțin evidențiată, constituind 23,3 și 26,8 la 100 mii respectiv. În totalul cazurilor de boală scade ponderea copiilor de 0-2 ani (2,3%) și 3-6 ani (6%) și crește ponderea copiilor  $\geq 15$  ani și a adulților (77,4%), iar grupul de vârstă 7-14 ani nu suferă schimbări semnificative.

Perioada 2001-2008 este marcată prin imunizări suplimentare ale copiilor de vârstă școlară, adolescenților și unor grupuri cu risc sporit de infectare printre adulți. În perioada respectivă rata medie de incidență a HVB acută în populația generală a scăzut până la 10,0 la 100 mii, valorile maxime și minime constituind 15,9 în 2001 și 4,7 în 2008 la 100 mii populație. Reduceri substanțiale ale ratelor medii de incidență s-au observat și pe grupuri de vârstă: 0-2 ani – 2,1; 3-6 ani – 1,2; 7-14 ani – 5,4 și  $\geq 15$  ani – 10,9 la 100 mii. În totalul cazurilor de boală scade ponderea tuturor copiilor – respectiv 0-2 ani (0,7%), 3-6 ani (0,4%) și 7-14 ani (8,5%) și în același timp crește ponderea copiilor  $\geq 15$  ani și a adulților (90,4%).



**Figura 2. Pondere anuală a cazurilor de hepatită virală B acută în Republica Moldova pe grupe de vârstă**

Rata medie totală de incidență prin hepatite virale B acute s-a redus de la 61,6 la 100 mii în perioada prevaccinală (1980-1989) până la 10,8 la 100 mii în perioada vaccinării universale (2001-2008), ceea ce a constituit o reducere cu 82%.

În grupul de vârstă 0-2 ani rata medie de incidență a scăzut spectaculos de la 140,5 la 100 mii în perioada prevaccinală (1980-1989) la 2,1 la 100 mii în perioada vaccinării universale (2001-2008), valorile maxime înregistrându-se în a.1986 – 163,03, iar valorile minime în a.2008 – 0,01 la 100 mii. În acest grup de vârstă s-a atestat o reducere a incidenței prin HVB acută cu 98%.

În grupul copiilor de vârstă 3-6 ani rata medie de incidență s-a redus de la 68,8 la 100 mii în perioada prevaccinală (1980-1989) la 1,2 la 100 mii în perioada vaccinării universale (2001-2008) înregistrând o reducere cu 98%, urmați de copii de 7-14 ani – de la 39,7 la 5,4 la 100 mii (reducere cu 86%) și copii  $\geq 15$  ani și adulții – de la 58,6 la 10,9 la 100 mii (reducere cu 81%) respectiv.

Analiza datelor pe parcursul a 40 de ani ne demonstrează că incidența prin HVB acută e mult mai înaltă în localitățile urbane în raport cu cea din ariile rurale (1968-2007). Pe parcursul acestei perioade de timp s-au constatat indici ai morbidității de 1,2-2,4 ori mai înalți în populația urbană. În localitățile urbane incidența acestei patologii, începând cu anul 1989 (anul inițierii vaccinării nou născuților din mame AgHBs pozitive), a scăzut de la 89,7 la 100 mii până la 6,6 la 100 mii în 2007, o scădere de 10,4 ori, iar în localitățile rurale – de la 51,9 la 100 mii în 1989 până la 5,42 la 100 mii, sau de 7,4 ori. Așadar, indicii morbidității prin HVB au diminuat practic uniform în ambele medii, cum în cel urban, așa și în cel rural.

În urma implementării măsurilor de prevenție specifică și nespecifică stipulate în **Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D**



pentru anii 1997-2006 s-au obținut rezultate semnificative în reducerea nivelului de morbiditate prin maladiile menționate. Astfel, incidența HVB acută a scăzut de la 1304 cazuri (29,6 la 100 mii) în anul 1996 până la 169 cazuri (4,7 la 100 mii) în 2008, fapt ce dovedește o reducere cu circa 84%, HVD acută – de la 82 cazuri (1,9 la 100 mii) până la 15 cazuri (0,4 la 100 mii) sau o reducere cu circa 78% și HVC acută – de la 336 cazuri (7,6 la 100 mii) până la 89 (2,5 la 100 mii) sau cu 67%, indici ce depășesc semnificativ sarcinile ce au fost prevăzute de Program.

În pofida rezultatelor obținute, indicii morbidității prin aceste maladii depășesc cu mult indicii înregistrați în majoritatea țărilor europene (Luxemburg – 0,2 la 100 mii populație, Danemarca – 0,62, Malta – 0,5, Portugalia – 1,2, Italia – 1,5, Germania și Ungaria – 1,5, Olanda – 1,8) și contribuie la sporirea numărului de bolnavi cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer primar hepatic. Dacă în anul 1996 au fost înregistrate 52680 cazuri de hepatită cronică și ciroză hepatică, în anul 2005 numărul lor a crescut până la 61028 cazuri. De menționat că sporește și nivelul mortalității în urma acestor maladii – de la 3032 în anul 2000 până la 3669 cazuri în anul 2005 și în urma cancerului primar hepatic respectiv de la 259 până la 379 cazuri.

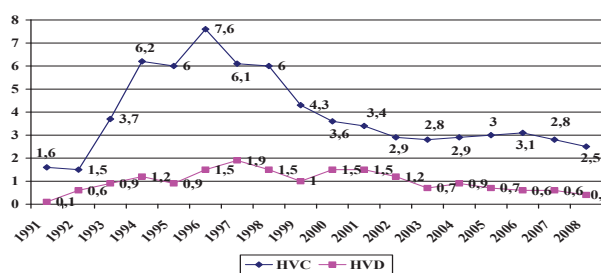
### Hepatita virală C

Până în 1989 hepatita virală C (HVC) era una din hepatitele virale NANB cu mecanism parenteral de infectare. Astăzi sunt cunoscute caracteristicile principale ale virusului hepatitei C, unele legități ale procesului epidemic al infecției, există teste specifice pentru diagnosticul ei, însă sunt întrebări fără răspuns în ce privește controlul hepatitei virale C.

Datele prezentate în figura 3 ne demonstrează că morbiditatea prin această infecție a crescut treptat până în 1996 – de la 1,62 la 100 mii în anul 1992 la 7,6 la 100 mii (a.1996), o creștere de circa 3 ori. Începând cu anul ulterior, 1997, incidența prin HVC este în descreștere, atingând în 2008 indicele de 2,5 la 100 mii populație. Cei mai avansați indici se înregistrează în localitățile urbane. Creșterea nivelului morbidității prin HVC în anii 90 în mare măsură se datorează implementării metodelor specifice de diagnostic de performanță, precum și creșterii nivelului informativ al specialiștilor în cauză. Scăderea incidenței prin HVC începând cu anul 1997 poate fi datorată și implementării în creștere a metodelor imuno-enzimatice de ultimă generație în testarea donatorilor de sânge. Această constatare se bazează pe cunoscutul fapt că HVC este o infecție preponderent post-transfuzională.

### Hepatita virală D

Particularitățile epidemiologice ale hepatitei virale D sunt în mare măsură similare cu cele ale infecției cu VHB, agentul patogen al hepatitei D fiind un virus defect care poate produce o coinfecție sau o suprainfecție numai în prezența virusului hepatitei B. Morbiditatea prin hepatita virală D (HVD) în republică se înregistrează oficial începând cu anul 1991. Dinamica morbidității pe parcursul anilor 1991-2006 este prezentată în figura 3.



**Figura 3. Dinamica incidenței prin HVC și HVD acute în Republica Moldova, anii 1991-2008**

Analizând indicii de incidență a HVD, observăm o tendință generală de creștere, de la 0,14 la 100 mii în 1991 până la 0,4 la 100 mii în 2008. Pe parcursul acestei perioade curba incidenței a avut un caracter ondulat, cu oscilări de la valoarea minimă de 0,14 la 100 mii în 1991 până la 1,9 la 100 mii în 1997, după care revine perioada de descreștere a morbidității până la 0,4 la 100 mii în anul 2008 sau o reducere de circa 2,5 ori în comparație cu anul 2000.

În scopul reducerii în continuare a morbidității prin hepatite virale acute până la indicii înregistrați în majoritatea țărilor europene și a incidenței prin hepatitele cronice, ciroze hepatice și cancer primar hepatic, pentru ameliorarea situației epidemiologice și a stării de sănătate a populației Republicii Moldova, a fost elaborat **Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007 – 2011**, aprobat prin hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 1143 din 19 octombrie 2007 **Cu privire la Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2007-2011.**

În Program este prevăzut un complex de acțiuni științifico-practice, inclusiv măsurile de prevenție. În compartimentul profilaxiei specifice e prevăzută vaccinarea contra hepatitei virale B a nou-născuților, personalului medical, rezidenților și studenților USMF „N. Testemițanu” și Colegiilor de Medicină, bolnavilor din secțiile de hemodializă și transplantare, contacților din focarele cu hepatită virală B acută, hepatită B cronică, ciroză hepatică, purtători cronici ai AgHBs, utilizatorilor de droguri intravenoase.

Pentru prima dată printre persoanele din grupul de risc care necesită a fi vaccinate au fost incluse femeile de vârstă fertilă, care frecvent devin purtătoare a virusului HVB și în continuare pot servi ca sursă de infecție a copiilor născuți de ele. În compartimentul profilaxiei nespecifice sunt prevăzute 14 acțiuni „medicale și paramedicale” menite să contribuie în mare măsură la prevenirea nu numai a HVB, dar și a HVD. De asemenea, a fost prevăzută realizarea temelor de cercetare-dezvoltare pentru elaborarea, studierea și evaluarea produselor medicamentoase autohtone de origine vegetală cu activități antivirale, imunomodulatorii, hepatoprotectoare și interferonogene. În acest context deja este valorificat în practica medicală pentru sporirea eficacității măsurilor de prevenție și tratament preparatul *Pacovirină*. De menționat faptul că acest medicament, elaborat de savanții moldoveni (prof. C. Spînu și prof. P. Chintea) în colaborare cu alți specialiști din domeniu, este introdus în Protocoalele clinice naționale de tratament a hepatitei virale B și C acute și cronice. Concomitent cu beneficiul clinic-epidemiologic obținut prin reducerea semnificativă a morbidității prin hepatite virale B și C, a fost obținut un impact socio-economic extrem de valoros pentru economia națională a Republicii Moldova. Acest aport poate fi explicat prin următorul exemplu: în Republica Moldova sunt înregistrate circa 55 000 cazuri de hepatită cronică și ciroză hepatică, preponderent de genă virală, inclusiv 3825 cu hepatită virală C. Impactul social privind valorificarea *Pacovirinei* în practica medicală este incontestabil prin reducerea semnificativă a procentului de cronicizare și recuperarea sănătății pierdute la peste 65% din pacienți. Impactul economic este și el incomparabil. Tratatamentul antiviral combinat existent în baza „standardului de aur” *interferon Pegylat plus Ribavirină* în hepatita virală C acută necesită o durată de până la 12 luni. Costul acestor remedii pentru o lună constituie 35 000 lei, timp de 3 luni – 105 000, 6 luni – 210 000 lei, 12 luni – 420 000 lei. Tratatamentul lunar cu *Pacovirină* constituie 600 lei, 3 luni – 1800 lei, 6 luni – 3600 lei, 12 luni – 7200 lei. Produsul *Pacovirină* fabricat și livrat de S.A. Farmaco pe parcursul ultimilor 5 ani

este estimat în valoare de milioane lei. Evident că în urma valorificării acestui produs în practica medicală nu numai pentru tratamentul și profilaxia hepatitei virale C, dar și altor infecții (hepatita virală B, gripa, paragripa, infecția cu herpes, infecția HIV) rezultă un efect economic extrem de semnificativ pentru sistemul de sănătate publică.

În concluzie e necesar de menționat că realizarea scopului principal al Programului - reducerea morbidității, invalidității și mortalității prin HVB, HVC și HVD până la indicii țărilor europene, în mare măsură depinde de atitudinea, responsabilitatea profesională și competența angajaților instituțiilor medicale și paramedicale.

#### Bibliografie

1. WHO Hepatitis B vaccine, *Weekly epidemiological record*, no. 28, 2004,79, 253-264.
2. Jia-Hong Kao and Ding-Shinn Chen. *Global control of hepatitis B virus infection*, *Lancet*, July 2002, v.2, issue 7, p. 395-403.
3. WHO, *Hepatitis C, Disease Burden*,
4. [http://www.who.int/vaccine\\_research/diseases/viral\\_cancers/](http://www.who.int/vaccine_research/diseases/viral_cancers/), accesat la 8.05.2008.
6. Spănu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatitis virală*, Chișinău 2008, p.10-26, 37-43.
7. Iarovoi P., Rîmiș C., Isac M., Magdei M., Spănu C., Andriuță V., Iarovoi L. *Morbiditatea prin hepatite acute parenterale în Republica Moldova și rezultatele obținute în combaterea lor*, Materialele conferinței a 2-a Republicane. Actualități în gastrohepatologie, aspecte terapeutice și chirurgicale, Chișinău, 2003, p.203-207.
8. Iarovoi P., Isac M., Rîmiș C. *The influence of vaccination against viral hepatitis B on the morbidity of the disease*, Book of abstracts, 4 th world congress of the world society for pediatrics infections diseases – WSPID Warsaw, Poland, 2005, p.132.



Alexandru Hmelnițchi, ilustrație la cartea lui Grigore Vieru *Numele tău*.

Ed. Cartea moldovenească, Chișinău, 1968