

Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: [616.36-002.2+616.36-004+616.36-006]-036.22(478)(043.2)

PARASCHIV Angela

**HEPATITA CRONICĂ, CIROZA HEPATICĂ ȘI CANCERUL
HEPATIC PRIMAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA:
EPIDEMIOLOGIE, PRONOSTIC ȘI STRATEGIE DE
COMBATERE**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Chișinău, 2022

Teza a fost elaborată în cadrul Disciplinei de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

Consultanți științifici:

Prisacari Viorel, dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c al AȘM, Om Emerit

Spînu Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ., Om emerit

Referenți oficiali:

Dinescu Sorin, dr.hab.șt.med., prof. univ. (Craiova, România)

Tcaciuc Eugen, dr. hab. șt. med., prof. univ.

Bucov Victoria, dr. hab. șt. med., prof. cercet.

Componența Comisiei de susținere publică:

Bahnarel Ion dr. hab. șt. med., prof. univ.

Friptuleac Grigore dr. hab. șt. med., prof. univ.

Pavel Stefanoff dr. hab. șt. med., prof. univ. (ECDC, Elveția)

Plăcintă Gheorghe dr. hab. șt. med., prof. univ., conf. univ.

Anghelici Gheorghe dr. hab. șt. med., conf. cercet.

Ghidirim Nicolae dr. hab. șt. med., prof. univ.

Susținerea va avea loc la „21” septembrie 2022, ora 14⁰⁰ în incinta USMF „Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin Decizia Senatului nr. 6/20 din 23. 06. 2022 al IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”.

Teza de doctor habilitat și rezumatul pot fi consultate la biblioteca IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” și la pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Rezumatul a fost expediat la „12” august 2022

Secretar științific al Comisiei de susținere publică:

Guțu Luminița, dr. șt. med., conf. univ.

Consultanți științifici:

Prisacari Viorel, dr. hab. șt. med., prof. univ., m.c al AȘM, Om Emerit

Spînu Constantin, dr. hab. șt. med., prof. univ., Om emerit

Autor

Paraschiv Angela

©Paraschiv Angela, 2022

CUPRINS

ABREVIERI.....	4
REPERELE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII.....	5
Actualitatea și importanța problemei studiate.	5
CONȚINUTUL TEZEI	11
1. ANALIZA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR LA NIVEL MONDIAL.....	11
2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE	12
3. ANALIZA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA, PENTRU PERIOADA 2000-2020.....	13
3.1 Morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2020	13
3.3 Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie nevirală în Republica Moldova, perioada 2000-2020.....	24
3.4 Analiza epidemiologică a datelor colectate din Centrele de Sănătate Publică Teritoriale ..	27
3.5 Mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2020	30
3.6 Provocări identificate în urma analizei sistemului de supraveghere epidemiologică în Republica Moldova.....	32
4. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI FACTORILOR DE RISC ÎN HEPATITE CRONICE, CIROZE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR ÎN BAZA CHESTIONARELOR ANALIZATE	34
4.1 Caracteristica sociodemografică a pacienților cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar	34
4.2 Particularitățile etiologice și clinice ale hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancer hepatic	36
4.3 Analiza factorilor de risc în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar.....	37
4.4 Măsuri antiepidemice întreprinse în cadrul membrilor familiei	42
5. ESTIMAREA MORBIDITĂȚII REALE PRIN HEPATITE VIRALE CRONICE ÎN POPULAȚIILE CU RISC SPORIT DE INFECTARE ȘI POPULAȚIA GENERALĂ.....	43
6. IMPACTUL MEDICAL ȘI SOCIO-ECONOMIC ÎN HEPATITA CRONICĂ, CIROZA HEPATICĂ ȘI CANCERUL HEPATIC PRIMAR	46
7. PLANUL STRATEGIC DE ELIMINARE A HEPATITELOR CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA	49
7.1 Plan strategic de eliminare a hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova.....	49
7.2 Model de eliminare a hepatitei virale C în baza exercițiului de simulare matematică	53
CONCLUZII GENERALE.....	55
RECOMANDĂRI PRACTICE	56
BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ	58
LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI	60
ADNOTARE	63
ANNOTATION.....	64
АННОТАЦИЯ.....	65

ABREVIERI

AgHBs - Antigenul superficial al hepatitei B
AMT - Asistența Medicală Teritorială
ANSP - Agenția Națională de Sănătate Publică
APL - Administrația Publică Locală
BSB - Bărbații care întrețin relații sexuale cu bărbați
CDI - Consumatori de droguri injectabile
CHB - Ciroza hepatică B
CHC - Ciroza hepatică C
CIM - Clasificarea internațională a maladiilor
CMF - Centrul Medicilor de Familie
CNAM - Compania Națională de Asigurări în Medicină
CNTS - Centrul Național de Transfuzie a Sângelui
CSP - Centrul de Sănătate Publică
DAAs - Preparate antivirale cu acțiune directă
DSV - Dasabuvi
DTP - Difteria, tetanus, pertusis
EASL - European Association for the Study of the Liver
EBR - Elbasvir
EMA - Agenția Europeană a Medicamentului
HBc - Antigenul core al hepatitei B
HCB -Hepatita cronică B
HCV Ag - Antigenul hepatitei virale C
HCV RNA - Acidul ribonucleic al hepatitei virale C
HEV - Hepatita virală E
HIV - Virusul Imunodeficienței Umane
HVB - Hepatita virală B
HVBC - Hepatită virală B cronică
HVCC - Hepatită virală C cronică
IgM - Imunoglobulina M
ITS - Infecții cu transmitere sexuală
LS - Lucrători sexuali
MSMPS - Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale
OBV - Ombitasvir
OMS - Organizația Mondială a Sănătății
ONG - Organizații neguvernamentale
OST - Terapia cu substanțe opioide
PNC - Programului Național de Control
PNI - Programul Național de Imunizare
RDD - Regiunea de Dezvoltare
RM - Republica Moldova
SSSSP - Serviciul de Stat de Supraveghere a Sănătății Publice
SVR - Răspuns viral susținut
UDI - Utilizatorii de droguri intravenos
VHB - Virusul Hepatitei B
VHC - Virusul Hepatitei C

REPERELE CONCEPTUALE ALE LUCRĂRII

Actualitatea și importanța problemei studiate.

Povara patologiilor cronice ale ficatului prezintă o problemă majoră de sănătate publică determinată de impactul medical, social și economic al acestora atât la nivel național, cât și global [1-8]. La nivel mondial se estimează că circa 1,5 miliarde de persoane prezintă patologii cronice ale ficatului, anual înregistrându-se 2 milioane de decese, inclusiv 1 milion de pe urma complicațiilor cauzate de ciroze hepatice și 1 milion de hepatite virale și de carcinom hepatocelular [9-13]. Aceste patologii pot fi comparate cu alte probleme majore de sănătate publică precum diabetul zaharat, estimat la 422 milioane de cazuri, inclusiv 1,6 milioane de decese, bolile pulmonare - 650 milioane de cazuri, cu 6,17 milioane de decese, și bolile cardiovasculare - 540 milioane de cazuri, cu 17,7 milioane de decese [10, 14].

Patologia hepatică reprezintă o problemă de sănătate publică și pentru Republica Moldova, determinând o rată ridicată de morbiditate și de mortalitate [15].

Printre cele mai frecvente patologii cronice ale ficatului se numără hepatita cronică, ciroza hepatică, hepatita alcoolică și steatoza hepatică. În Europa, rata cazurilor noi de boli cronice ale ficatului este de aproximativ 6%, ceea ce constituie circa 29 milioane de persoane, dintre care mai frecvent sunt raportate hepatitele cronice virale B și C [16-19].

Răspândirea globală a acestor patologii este determinată de potențialul epidemic ridicat al infecțiilor virale hepatotrope, de ubicuitatea și de susceptibilitatea lor, cu o predominanță a formelor subclinice, și de reducerea simptomelor [20].

În ceea ce privește rata de creștere și prevalența, infecțiile virale hepatotrope depășesc semnificativ incidența prin SIDA și tuberculoză [21-24]. Aproximativ 2,9 milioane de persoane care trăiesc cu HIV au coinfecție cu virusul hepatic C și 2,6 milioane cu virusul hepatic B [22].

Cu toate acestea, în timp ce mortalitatea cauzată de tuberculoză și de HIV scade, cea generată de hepatita virală este în creștere. Astfel, în 2015, majoritatea deceselor în caz de hepatite virale au fost cauzate de complicațiile acestora – ciroza hepatică și cancerul hepatic primar [23]. Hepatitele virale cronice B și C sunt cauza principală a hepatopatiei cronice, a cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar, ceea ce determină mai frecvent necesitatea transplantului hepatic [24, 25, 26, 27].

Conform caracteristicilor medicale și socioeconomice, hepatita virală se numără printre cele mai frecvente zece boli infecțioase atât în Federația Rusă, cât și în Republica Moldova [21].

Anual, în diferite regiuni geografice, sunt înregistrate peste 100 mii cazuri de hepatită fulminantă, 700 mii cazuri de hepatită cronică, 400 mii cazuri de ciroză hepatică și aproximativ 300 mii cazuri de carcinom hepatic primar. Principalele complicații ale hepatitei cronice sunt ciroza și carcinomul hepatocelular. Conform estimărilor OMS, circa 20-30% dintre pacienții cu hepatită cronică dezvoltă cancer hepatic. Aproximativ 780 mii de oameni mor anual din cauza infecției cu hepatita B, dintre care 650 mii de pe urma complicațiilor hepatitei cronice B – cirozei hepatice și a cancerului hepatic, iar 130 mii din cauza hepatitei acute B [28-30].

La nivel mondial, circa 257 milioane de persoane sunt infectate cu hepatita virală cronică B și în jur de 71 milioane cu hepatita virală cronică C, cu precădere în țările slab dezvoltate economic [22, 23, 31, 32]. Rata de diagnosticare a hepatitelor virale B și C este foarte scăzută, doar 11% din cazuri [31]. Hepatita cronică B este definită ca persistența timp de șase luni sau mai mult a antigenului de suprafață al hepatitei B – HBsAg [33, 34].

În 2020, în republică erau înregistrați peste 73 mii de bolnavi cu hepatită cronică și circa 10 mii cu ciroze hepatice, iar 70% dintre bolnavii cu ciroze au dezvoltat cancer hepatic primar [20,

35-38]. Conform datelor din literatură, în 94–96% din cazuri, sursa de infecție a pacienților cu hepatite virale acute sunt persoanele cu formele cronice ale acestor infecții. De asemenea trebuie menționat faptul că majoritatea deceselor din ultimii ani au fost înregistrate la pacienți cu hepatite virale cronice și nu acute [24, 58]. Nici jumătate dintre bolnavii cu hepatită virală B și C cronică nu sunt înregistrați deoarece, pe lângă pacienții recent diagnosticați cu aceste forme de hepatită, există o cohortă impresionantă de „purtători” ai acestor agenți cauzali asimptomatici nediagnosticați [24, 39, 40].

În RM a fost înregistrată o tendință continuă de creștere a incidenței prin cancer hepatic primar, iar pe parcursul anilor analizați în prezentul studiu numărul cazurilor practic s-a dublat atingând circa 400 de cazuri în 2020 [41].

Scopul lucrării:

Studierea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc în dezvoltarea hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar, cu elaborarea pronosticului și strategiei de eliminare a morbidității prin aceste patologii la nivel național.

Obiectivele cercetării:

1. Aprecierea situației epidemiogene prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în Republica Moldova.
2. Determinarea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc responsabili de cronicizarea hepatitelor și dezvoltarea cirozelor și cancerului hepatic primar.
3. Determinarea impactului medical și socio-economic în hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic primar.
4. Pronosticarea situației epidemiogene în Republica Moldova privind hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic primar în funcție de evoluția factorilor de risc.
5. Elaborarea strategiei de eliminare a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în condițiile actuale ale Republicii Moldova.

Ipoteza de cercetare

Patologiile ficatului sunt o problemă de sănătate acută la nivel mondial. Ciroza reprezintă stadiul final al bolii hepatice cronice și se caracterizează printr-o fază asimptomatică sau compensată și o fază progresivă sau decompensată. Dezvoltarea unor complicații precum ascita, hemoragia gastrointestinală, encefalopatia și peritonita bacteriană spontană marchează începutul fazei decompensate, care are o supraviețuire de aproximativ 2 ani față de o supraviețuire mediană de peste 12 ani în ciroza compensată. În prezent există puține date despre epidemiologia acestor afecțiuni în țările în curs de dezvoltare, inclusiv în RM.

În acest context, este necesar un studiu complex care va include hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancer hepatic primar pentru a determina particularitățile epidemiologice și factorii de risc care contribuie la evoluția nefavorabilă a bolii, și totodată, elaborarea unui plan strategic de eliminare a hepatitelor virale în Republica Moldova.

Sinteza metodologiei de cercetare științifică și justificarea metodelor de cercetare aplicate

Studiul a fost realizat în cadrul Disciplinei de epidemiologie, Departamentul de Medicină Preventivă a USMF „Nicolae Testemițanu”. Pentru realizarea studiului a fost aplicat studiu retrospectiv longitudinal și studiul analitic pentru determinarea factorilor de risc implicați în apariția complicațiilor hepatitelor cronice determinate de ciroza hepatică și cancer hepatic primar. Rezultatele cercetării au permis determinarea particularităților epidemiologice de manifestare a procesului epidemic prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, inclusiv sistemul de

supraveghere epidemiologică în aceste patologii. Datele privind morbiditatea și mortalitatea determinată de hepatita cronică, ciroza hepatică și tumori maligne ale ficatului și căilor biliare intrahepatice au fost colectate de la Agenția Națională pentru Sănătate Publică. În prima etapă a studiului a fost realizată aprecierea situației epidemiogene prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în Republica Moldova în baza indicatorilor epidemiologici de supraveghere a hepatitei cronice, ciroză hepatică și cancer hepatic.

Totodată, pentru colectarea datelor dezagregate pe diferiți indicatori epidemiologici, a fost elaborat „Chestionar de colectare a datelor epidemiologice, prevenire și tratament în hepatitele virale B, C, D” pentru colectarea datelor din cadrul Centrelor de Sănătate Publică Teritoriale, inclusiv laboratoarele implicate în diagnosticul de laborator al hepatitelor virale, Instituțiile medico-sanitare publice și private, Spitalele republicane, departamentale, municipale și raionale, AMT (Asistența Medicală Teritorială), CMF (Centrul Medicilor de Familie), CNTS (Centrul Național de Transfuzie) în conformitate cu dispoziția MSMPS nr.218 din 07.04.2021 „Cu privire la colectarea și prezentarea datelor epidemiologice, tratament și diagnostic de laborator în hepatitele virale B, C și D”. Pentru colectarea datelor privind testarea și diagnosticul de laborator a hepatitelor virale a fost elaborat „Chestionarul de evaluare a laboratoarelor privind testarea și diagnosticul de laborator a hepatitelor virale B, C și D”. Datele au fost prezentate de către laboratoarele publice și private, în conformitate cu dispoziția MSMPS nr.218 din 07.04.2021 „Cu privire la colectarea și prezentarea datelor epidemiologice, tratament și diagnostic de laborator în hepatitele virale B, C și D”.

Rezultatele obținute au fost folosite la analiza situației epidemiologice prin hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic, la estimarea morbidității reale prin aceste afecțiuni la nivel de țară și la elaborarea Planului strategic de eliminare a hepatitelor virale de pe teritoriul republicii.

Aceste rezultate au fost discutate la ședințele de lucru de către specialiștii în domeniu, fiind determinate impedimentele existente în sistemul de supraveghere națională a hepatitelor virale B, C și D.

Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute

Pentru prima dată, a fost analizată morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în complexitate ca o nosoformă, dat fiind faptul că cirozele hepatice și cancerul hepatic primar sunt complicațiile hepatitei cronice. În premieră au fost studiate în complex particularitățile epidemiologice de evoluție a procesului epidemic în fiecare formă nosologică și determinarea factorilor de risc care contribuie la dezvoltarea complicațiilor determinate de ciroza hepatică și cancerul hepatic primar. Analiza de regresie multifactorială a permis identificarea factorilor de risc, care contribuie la evoluția nefavorabilă a hepatitelor cronice și dezvoltarea complicațiilor.

A fost estimat impactului social, medical și economic permite determinarea poverii bolii hepatice, cauzate de morbiditatea înaltă prin hepatite cronice, care ulterior duc la dezvoltarea cirozei hepatice și cancerului hepatic. Hepatita cronică și consecințele acesteia determinate de ciroza hepatică și cancerul hepatic primar implică costuri directe considerabile pentru serviciile de asistență medicală publică.

Totodată, analiza dezagregată a datelor privind morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic a contribuit la elaborarea planului strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale pentru Republica Moldova care este o prioritate strategică pentru țara noastră, și oferă un cadru normativ pentru eliminarea hepatitelor virale. Eliminarea hepatitelor virale este

definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca o reducere de 90% a noilor infecții cronice și o reducere de 65% a mortalității, comparativ cu valoarea inițială din 2015. Planul strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale se concentrează pe hepatitele virale parenterale: hepatita virală B și C, care alcătuiesc circa 64% din totalul hepatitelor cronice, și totodată au un impact semnificativ asupra sănătății populației. Planul strategic pentru eliminarea hepatitelor virale prevede 6 direcții strategice, care încadrează obiective mai specifice și activitățile strategice, inclusiv indicatori de monitorizare și evaluare. Acesta se bazează pe recomandările internaționale, inclusiv OMS, CDC, ECDC, și totodată, va servi drept suport metodologic pentru implementarea Programului național de eliminare a hepatitelor virale B, C și D pentru perioada anii 2022-2026.

Problema științifică soluționată în teză

Au fost analizate particularitățile epidemiologice de manifestare a morbidității prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar în complexitate, ceea ce a permis determinarea lacunelor în sistemul de supraveghere epidemiologică la nivelul serviciului de sănătate publică și ca rezultat elaborarea Planului național de eliminare a hepatitelor virale în Republica Moldova.

Direcțiile noi de cercetare în știință și practică

Hepatitele cronice prezintă o problemă de sănătate publică, determinată de morbiditatea și mortalitatea înaltă cauzate de sechelele pe care le provoacă, inclusiv cirozele hepatice și cancer hepatic primar. În majoritatea cazurilor, persoanele infectate cu virusul hepatic nu manifestă semne clinice, iar boala decurge asimptomatic și ca rezultat este depistată destul de tardiv, fiind deja în faza de ciroză hepatică. Astfel, reieșind din aceste considerente, a fost necesar a determina care este situația reală privind numărul de bolnavi cu hepatite cronice la nivel de țară și particularitățile epidemiologice, inclusiv factorii de risc în aceste patologii. Indicatorii raportați oficial nu permit aprecierea nivelului real al morbidității și factorii de risc care determină cronicizarea acestor patologii. În acest context, a fost elaborat chestionar pentru evaluarea particularităților epidemiologice și factorii de risc în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar. Datele obținute au permis estimarea populației infectate cu HVB și HVC în diferite grupuri la risc sporit de infectare și în populația generală și determinarea impactului medical, social și economic pentru țară.

Totodată, estimarea impactului social a permis determinarea anilor pierduți din viață ca urmare a deceselor premature a pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic. Calculele estimate prezintă pierderi economice pentru țară în perioada aa.2009-2020 determinate de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancer hepatic de 5.611.635.005,34 lei sau 5,6 miliarde lei.

În baza rezultatelor obținute a fost propus un planul strategic pentru eliminarea hepatitelor virale cu reflectarea principalelor direcții strategice recomandate de organismele internaționale, care încadrează obiective specifice și activitățile strategice, inclusiv indicatori de monitorizare și evaluare.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a studiului

Rezultatele cercetării au permis determinarea direcțiilor de acțiune în scopul depistării și reducerii riscului de formare a acestor patologii; determinarea impactul economic și social, estimarea morbidității reale, elaborarea Planul strategic național de eliminare a hepatitelor, elaborarea indicatorilor de monitorizare a realizării planului. Totodată, au fost lărgite viziunile contemporane despre particularitățile epidemiologice și cauzele evoluției hepatitei cronice către ciroza hepatică și cancerul hepatic primar; a fost estimată morbiditatea reală prin hepatite cronice la nivel național, pronosticată situația epidemiogenă și elaborat planul strategic de eliminare a

hepatitelor cronice în Republica Moldova care, pentru prima dată, prevede reducerea cazurilor de ciroze hepatice și cancer hepatic primar.

Rezultatele științifice de esență prezentate spre susținere:

1. Situația epidemiogenă prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în ultimii 20 ani (2000-2020).
2. Particularitățile epidemiologice și factorii de risc predominanți, responsabili de evoluția nefavorabilă a acestor patologii.
3. Rezultatele evaluării sistemului de supraveghere epidemiologică actual privind monitorizarea hepatitelor acute și cronice, inclusiv ciroza hepatică și cancerul hepatic primar.
4. Estimarea numărului real de cazuri prin realizarea studiului de estimare a morbidității reale prin hepatită cronică față de cele oficial raportate.
5. Povara patologiei hepatice determinată prin ani potențiali de viață pierduți cauzate de hepatita cronică, ciroză hepatică și cancerul hepatic.
6. Impactul medical, economic și social cauzat de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic asupra economiei țării.
7. Cheltuielile necesare pentru tratamentul cazului de HVB și HVC.
8. Planul strategic național pentru eliminarea hepatitelor, care include șase direcții strategice: prevenirea noilor infecții hepatice virale; fortificarea și consolidarea testării și diagnosticării hepatitelor virale; asigurarea tratamentului, îngrijirii și monitorizării persoanelor cu hepatite virale; reducerea disparităților în sănătate determinate de hepatitele virale; fortificarea sistemului de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale și asigurării calității datelor; colaborarea multisectorială integrată între factorii de decizie interesați în abordarea hepatitelor virale și consecințele acestora.

Implementarea rezultatelor științifice.

Au fost implementate în cadrul ANSP, Disciplina de epidemiologie și Microbiologie USMF „Nicolae Testemițanu”, realizate 3 ateliere de lucru prin Dispoziția MS, inclusiv Dispoziția 148-d din 12.03.2021 cu privire la organizarea atelierului de lucru privind pretestarea chestionarelor pentru colectarea datelor în hepatite virale; Dispoziția MS 457-d din 15.06.2021 Cu privire la organizarea atelierului de lucru privind analiza situațională în hepatită virală B, C și D și măsurile de control și răspuns; Dispoziția MS nr.653-d din 06.09.2021 cu privire la organizarea atelierului de lucru privind elaborarea Planului de acțiuni pentru eliminarea hepatitelor virale pentru perioada 2022-2030.

Aprobarea rezultatelor științifice.

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate la foruri științifice naționale și internaționale: Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Вирусные инфекции и общество: проблемные вопросы диагностики, лечения, профилактики и надзора». Екатеринбург, 17-18 октябрь, 2018; Conferința științifică anuală consacrată zilelor Universității USMF „N.Testemițanu”. Chișinău, 15-19 octombrie, 2018; Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и не инфекционных болезней» Москва, 18-19 октября, 2018г; XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Москва, 1-3 апреля, 2019г; Zilele UMF din Craiova. A XLIX-A Ediție. 7-8 iunie, 2019; A XII-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie 2019. 14-16 noiembrie, 2019, București, România; Conferința științifică anuală consacrată zilelor Universității USMF „N.Testemițanu”. Chișinău, 15-18

octombrie, 2019; Congresul al VIII-lea al Specialiștilor din domeniul Sănătății Publice și Management Sanitar. Chișinău, 24-25 octombrie, 2019; Congresul al VIII-lea al Specialiștilor din domeniul Sănătății Publice și Management Sanitar. Chișinău, 24-25 octombrie, 2019; Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. „Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней”, 21—23 октября 2020, Москва; Conferința științifică anuală a USMF „N.Testemițanu” Chișinău, 17 octombrie, 2019; Congresul consacrat aniversării a 75 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 22 octombrie, 2020, Chișinău. Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты». 20-22 октября 2021, Москва.

De asemenea, rezultatele au fost prezentate la următoarele saloane de inventică, lucrările fiind menționate cu distincții: The 22nd international exhibition of inventica 2018. Iași, România 27-29.06.18; PROINVENT Ediția XVII (Cluj-Napoca, Romania, 2019 – diplomă de excelență); Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și inventicii, ediția XVII, Cluj-Napoca , 20-22 martie, 2019, Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și inventicii, ediția XVII, Cluj-Napoca , 20-22 martie, 2019; ; Inventica 2019 (Iasi, Romania, 2019 – medalie de aur); Infoinvent Ediția a XVI-a (Chișinău, Republica Moldova, 2019 – medalie de bronz); Expoziția Internațională Specializată „MOLDMEZIN & MOLDENT” ediția XXV, 11-13 septembrie, 2019; Expoziția Internațională Specializată Infoinvent 2019

Publicații la tema tezei

Rezultatele studiului au fost publicate în 49 de lucrări științifice, dintre care 2 monografii, 4 articole în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS, inclusiv 2 cu impact factor, patru articole în reviste științifice din străinătate recunoscute, 17 articole în revistele științifice din Registrul Național al revistelor de profil, 12 articole și teze în culegeri științifice internaționale ale congreselor și expozițiilor medicale, 2 rezumate la conferințe naționale din republică, un brevet de invenție, un certificat de înregistrare cu drept de autor, cinci inovații. Rezultatele științifice ale tezei au fost prezentate la 18 foruri științifice internaționale și la 3 foruri științifice naționale cu participare internațională.

Sumarul compartimentelor tezei

Manuscrisul tezei este expus în limba română, pe 209 pagini tehnoredactate la calculator. Structurat în conformitate cu rigorile de întocmire a tezei de doctor habilitat, manuscrisul include foaia de titlu, foaia privind dreptul de autor, cuprins, lista tabelelor și figurilor, adnotare în limba română, engleză și rusă, introducere, șapte capitole, concluzii generale, recomandări și bibliografia care include 225 de referințe bibliografice, 12 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului. Materialul ilustrativ include 46 tabele și 105 figuri.

Concluziile generale și recomandările practice sunt bazate pe dovezile obținute în cercetare și corespund cu scopul și obiectivele trasate.

Cuvinte cheie: hepatita cronică, ciroza hepatică, cancer hepatic primar, factori de risc, supraveghere epidemiologică, măsuri de prevenire și control.

CONȚINUTUL TEZEI

1. ANALIZA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR LA NIVEL MONDIAL

La nivel mondial se estimează că circa 2 miliarde de persoane sunt infectate cu HVB. Potrivit datelor OMS, 1/3 din populația lumii este infectată cu VHB, 350 de milioane de persoane sunt purtătoare cronice ale acestei infecții, iar 170 de milioane sunt infectate cu VHC, ceea ce reprezintă aproximativ 3% din populația lumii. Dintre cei peste 300 de milioane de purtători ai VHB, aproximativ 17 milioane sunt infectați și cu VHD.

Prevalența globală totală a HVC este de 1,6% (1,3-2,1%), ceea ce corespunde cu 115 milioane de persoane. Majoritatea, 104 milioane, sunt adulți mai mari de 15 ani, cu o rată de infectare cu HVC de 2,0% (1,7-2,3%). Prevalența viremică ARN pozitivă este estimată la 1,1% (0,9-1,4%), ceea ce corespunde cu 80 milioane de persoane cu infecții viremice.

În ultimii ani, datele publicate la nivel internațional denotă scăderea nivelului de răspândire a infecției hepatice determinate de un singur virus și creșterea ponderii infecției determinate de asociații de virusuri. Hepatita cronică, indusă de o asociație din mai multe virusuri, se deosebește de monoinfecție prin dezvoltarea de semne clinice mai grave și tendință de agravare rapidă, manifestări clinice extrahepatice, hemoragie la nivelul tractului digestiv superior și activarea procesului autoimun. Conform evidențelor bazate pe dovezi, pacienții, care achiziționează mai multe virusuri hepatice, sunt expuși riscului de dezvoltare a hepatitei fulminante cu trecere rapidă în ciroză hepatică și cancer hepatic primar.

Impactul economic cauzat de hepatita virală cronică, constând din cheltuieli directe și indirecte, a fost estimat la 4 677 de euro pentru hepatita B, 12 798 de euro pentru hepatita C și 8277 de euro pentru hepatita D.

La nivel global, majoritatea deceselor prin hepatite au fost cauzate de boli hepatice cronice, inclusiv 1 milion de ciroză și 470 000 de carcinom hepatocelular.

Pentru 2019, conform clasamentului top 10 cauze de deces, mortalitatea prin ciroze hepatice se situează pe locul 11 la nivel mondial, iar în RM pe locul trei.

Organizația Mondială a Sănătății estimează povara cirozei hepatice prin prisma anilor de viață ajustați pentru dizabilitate DALY, suma anilor de viață pierduți din cauza decesului prematur și a anilor de viață trăiți cu handicap. Cu cât sunt mai multe DALY atribuibile unei boli, cu atât este mai mare povara acesteia asupra sănătății publice. În 2019, ciroza hepatică a determinat cu 26,8% mai puține DALY decât în 1990, fapt determinat de implementarea măsurilor de eliminare a hepatitelor la nivel mondial. S-a estimat că hepatita virală C determină 26% din DALY, alcoolul 24%, iar hepatita B 23%, contribuția la povara globală a cirozei hepatice fiind aproape.

Incidența anuală globală a carcinomului hepatocelular este de peste 500 000 de cazuri și variază de la 2% până la 5%.

Carcinomul hepatocelular, cel mai frecvent cancer primar al ficatului, este a cincea dintre cele mai frecvente tumori la nivel mondial și a doua cauză de deces cauzat de cancer, fiind depășit de cancerul pulmonar și de cel gastric. La etapa actuală, carcinomul hepatocelular este responsabil de 9,1% din decesele cauzate de cancer în lume. Incidența cazurilor noi de carcinom hepatocelular este estimată la 500 000-1000 000 pe an, provocând anual 600 000 de decese la nivel global.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

Studiul a fost realizat în cadrul Disciplinei de epidemiologie USMF „Nicolae Testemițanu” și bazele clinice din cadrul Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, SCM „Sfânta Treime”, SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP Institutul Oncologic.

Pentru realizarea obiectivelor trasate au fost utilizate metode de cercetare standardizate adaptate cerințelor studiului aplicat. În acest context, au fost aplicate următoarele metode:

1. *Analiza epidemiologică* a datelor care s-a bazat pe observarea și descrierea atentă și amănunțită a fenomenelor de sănătate studiate în cadrul cercetării;
2. *Metoda observării* - urmărirea desfășurării unor fenomene depistate pentru a le putea analiza în dinamică, compararea lor, și ulterior sinteza caracteristicilor esențiale de evoluție a procesului epidemic și particularitățile de manifestare a morbidității în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar.
3. *Metoda epidemiologică* – a permis sintetizarea celor evidențiate prin metoda observării și realizarea în continuare a studiului corelativ al fenomenelor depistate în studiu, inclusiv factorii de risc care determină evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice și cancer hepatic primar.
4. *Metoda istorică* – a fost aplicată pentru a compara aceiași fenomene raportate la diferitele categorii de populație după semne precum sex, vârstă, teritorii, localități studiate în perioada analizată 2000-2020.
5. *Metoda economică* – a fost aplicată pentru a determina impactul economic și social determinat de morbiditatea și mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar.
6. *Metoda extragerii informației dintr-un formular statistic* – au fost colectate date din rapoartele statistice privind numărul de maladii înregistrate la bolnavi și din fișele medicale a bolnavilor din staționar.
7. *Metoda bibliografico-analitică, logică* – a fost aplicată pentru studierea teoretică a surselor bibliografice, a conceptelor și a abordărilor teoretice existente la etapa actuală în hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar.

Studiul a fost grupat în câteva etape de cercetare:

Etapa I – a inclus colectarea datelor privind morbiditatea și mortalitatea prin hepatita cronică, ciroza hepatică și tumorile maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice, prezentate de Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Datele au fost colectate din formularele statistice de înregistrare și de raportare. Pentru colectarea datelor dezagregate pe diferiți indicatori epidemiologici a fost elaborat un „Chestionar de colectare a datelor epidemiologice, prevenire și tratament în hepatitele virale B, C, D”. Datele din cadrul Centrelor de Sănătate Publică teritoriale, inclusiv laboratoarele implicate în diagnosticul de laborator al hepatitelor virale, instituțiile medico-sanitare publice și private, spitalele republicane, departamentale, municipale și raionale, AMT, CMF, CNTS au fost colectate în conformitate cu dispoziția MSMPS nr.218 din 07.04.2021 „Cu privire la colectarea și prezentarea datelor epidemiologice, tratament și diagnostic de laborator în hepatitele virale B, C și D”.

Datele colectate au fost folosite la analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, la estimarea morbidității reale prin aceste afecțiuni la nivel de țară și la elaborarea planului de eliminare a hepatitelor virale de pe teritoriul Republicii Moldova. Pe baza acestor date, au fost identificate impedimentele existente în sistemul național de supraveghere epidemiologică a morbidității prin hepatite virale și au elaborat Planul strategic național de eliminare a hepatitelor virale B, C și D în sectorul de sănătate la nivel național.

În etapa a doua a fost elaborat „Chestionarul pentru evaluarea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar”. Chestionarul a fost aplicat respondenților spitalizați în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, SCM „Sfinta Treime”, SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP Institutul Oncologic.

Datele clinico-epidemiologice despre bolnav au fost colectate din fișele de observație a pacienților în perioada aa.2010-2018, ulterior începând cu a.2018 au fost colectate din sistemul informațional automatizat pentru asistența medicală spitalicească SIA AMS. Datele privind factorii de risc, deprinderi dăunătoare, cunoștințele și aptitudini practice despre boală au fost colectate prin interviuarea pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic.

Pentru calcularea eșantionului în scopul determinării particularităților epidemiologice și factorilor de risc a fost utilizată formula aplicată în determinarea eșantionului în studiile descriptive.

Etapa a 3-ea – Au fost colectate datele epidemiologice de la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic din fișele de observație și sistemul informațional automatizat pentru asistența medicală spitalicească SIA AMS.

Pentru realizarea obiectivelor trasate a fost aplicat *studiul descriptiv* cu descrierea particularităților epidemiologice de manifestare a morbidității prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic, și *studiul analitic caz-martor* care ne-a permis determinarea probabilității existenței legăturii cauză-efect în baza factorilor de risc determinați în studiul de cercetare.

Datele din chestionar au fost prelucrate statistic prin programul EPI INFO versiunea 7.2 care este un software fiabil pentru cercetări epidemiologice. În același context, pe lângă indicatorii statistici de bază privind rata de frecvență a fenomenului studiat, limitele de încredere și eroare, a fost efectuată analiza de regresie liniară și logistică care a permis determinarea Odds Ratio și sistematizarea ierarhică a implicațiilor factorilor de risc în dezvoltarea complicațiilor în hepatita cronică, determinate de ciroza hepatică și cancerul hepatic primar.

Etapa a 4-a. Determinarea impactului social prin determinarea indicatorului AVPP (Ani potențiali de viață perduți) care este aplicat în scopul determinării poverii bolii și sistematizarea patologiilor cu impact asupra sănătății publice. Determinarea impactului economic a fost realizat în baza indicatorilor incluși în Hotărârea de Guvern 1460/2016 din 30.12.2016 cu privire la tarifele medico-sanitare. Aici au fost incluse costurile de asistență medicală: în staționar: costul unei zile-pat, costul unei operații, costul unei anestezii, costul unui serviciu medical de examinare sau de investigare; în ambulator – costul unei vizite costul unui serviciu medical de examinare sau de investigare.

3. ANALIZA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA, PENTRU PERIOADA 2000-2020

3.1 Morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2020

La nivel național, politica statului în domeniul hepatitelor virale a fost implementată prin intermediul celui de-al patrulea Program național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru perioada 2017-2021. La etapa actuală, în Republica Moldova nu este elaborat și aprobat un plan de măsuri pentru combaterea/eliminarea hepatitelor virale B, C și D, iar sistemul de supraveghere epidemiologică existent trebuie ajustat pentru a permite colectarea comprehensivă și dezagregată

a datelor despre hepatitele virale acute și cronice, cirozele hepatice, cancerul hepatic primar și decesele asociate hepatitelor virale B, C și D. Întrucât la majoritatea pacienților hepatitele virale B, C și D cronice degenerază în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar, aceste patologii trebuie analizate în complex pentru a putea evalua impactul lor pentru țara noastră.

Morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova din ultimii 21 de ani (2000-2020) nu reflectă o ameliorare a situației epidemiologice prin aceste afecțiuni. Astfel, în 2020 morbiditatea prin aceste afecțiuni a fost de 83 229 de cazuri, dintre care prin hepatită cronică – 73 431 de cazuri sau $88,23 \pm 0,11\%$, $p < 0,001$, prin ciroze hepatice – 9 408 de cazuri sau $11,30 \pm 0,32\%$, $p < 0,001$ și prin cancer hepatic – 390 de cazuri sau $0,47 \pm 0,34\%$, $p > 0,05$. Astfel, din șapte pacienți cu hepatită cronică unul a dezvoltat ciroză hepatică, raportul fiind de 7:1, iar din 24 de pacienți cu ciroză hepatică unul a dezvoltat cancer hepatic, raportul fiind de 24:1. Un număr mare de persoane nu știu că sunt infectați, fiind diagnosticați deja în stadiul de ciroză hepatică sau de cancer hepatic primar.

Conform datelor oficial înregistrate în Republica Moldova, prevalența hepatitelor cronice pe parcursul perioadei analizate a sporit de circa două ori, de la $1092,2 \pm 5,02\text{‰}$ cazuri în 2000, până la $2218,34 \pm 7,82\text{‰}$ cazuri în 2019, cu o ușoară scădere în 2020 până la $2071,32 \pm 7,57\text{‰}$ cazuri, fapt determinat de reducerea diagnosticării cazurilor din cauza pandemiei COVID-19. În 2000, indicii de prevalență ai morbidității prin ciroze hepatice a crescut de 1,72 ori, de la 7 206 cazuri sau $168,6 \pm 1,98\text{‰}$ cazuri până la 10 246 cazuri sau $289,02 \pm 2,85\text{‰}$ cazuri în 2019, iar în 2020 s-a înregistrat o ușoară scădere până la 9 408 de cazuri sau $265,38 \pm 2,73\text{‰}$ cazuri (Figura 1).

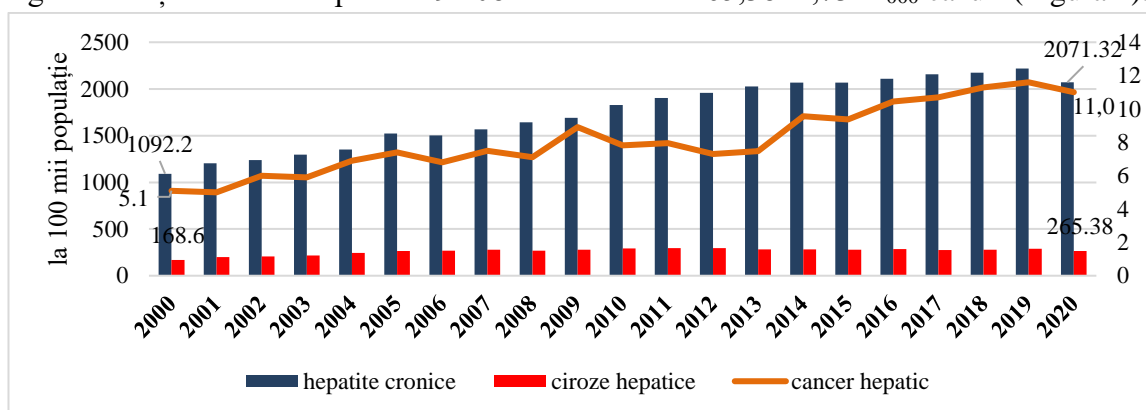


Figura 1. Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2020 (la 100 000 populație)

Odată cu creșterea cazurilor de hepatite cronice și de ciroze hepatice s-a dublat și numărul de pacienți diagnosticați cu cancer hepatic – de la 186 de cazuri sau $5,1 \pm 0,35\text{‰}$ cazuri în 2000 până la 412 de cazuri sau $11,6 \pm 0,57\text{‰}$ cazuri în 2019. În 2020 s-a înregistrat o scădere a numărului de persoane diagnosticate cu cancer până la 390 de cazuri sau $11,0 \pm 0,56\text{‰}$ cazuri, ca urmare a pandemiei COVID-19.

În 2020, în Republica Moldova au fost înregistrate 3 575 cazuri noi de hepatite cronice și 1 246 cazuri noi de ciroze hepatice, ceea ce constituie $100,84$ și $35,15\text{‰}$ cazuri. Indicii de prevalență ai hepatitelor cronice și ai cirozelor hepatice au înregistrat o creștere vădită în perioada analizată (2000-2019), în timp ce indicii de incidență din ultimii opt ani indică o scădere a morbidității prin aceste afecțiuni. Astfel, în dinamica multianuală a morbidității prin hepatite cronice se evidențiază două perioade de evoluție a procesului epidemic. În prima perioadă (2000-2011) a avut loc o creștere a incidenței prin hepatite cronice de la $100,9\text{‰}$ cazuri până la $228,79$

%000 cazuri, atestând o creștere de 2,26 ori față de primul an luat de bază (a. 2000). Anul 2020 nu a fost luat în calcul, pentru a exclude interpretarea greșită a situației epidemiologice în perioada pandemiei de COVID-19.

În perioada a doua (2011-2019) s-a atestat o ameliorare a situației epidemiologice prin hepatite cronice, morbiditatea scăzând până la 153,99 ‰ cazuri în 2019, în scădere de 1,48 ori față de 2011, când s-a înregistrat cel mai înalt indice de incidență în hepatitele virale. Spre deosebire de incidență, indicii de prevalență în hepatitele cronice au fost în creștere pe toată perioada analizată, atingând 2218,34 ‰ cazuri în 2019. Cota parte a cazurilor noi de hepatite cronice din morbiditatea cumulativă a fost de 6,94% în 2019 și de 4,86% în 2020 (Figura 2).

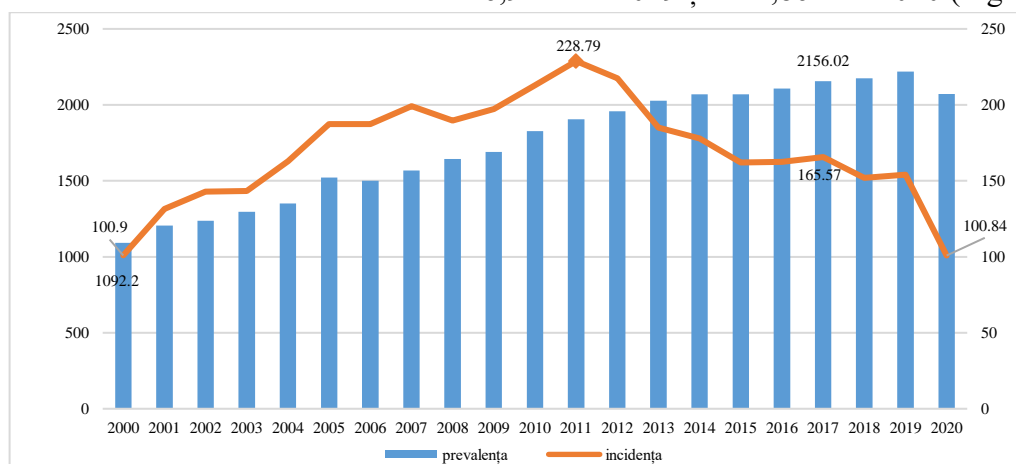


Figura 2. Dinamica indicilor de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice, pentru perioada anilor 2000-2020 (la 100 000 populație)

O situație similară, scăderea incidenței și creșterea continuă a prevalenței, s-a înregistrat și în cazul morbidității prin ciroze hepatice. În dinamica multianuală, incidența prin ciroze hepatice denotă o periodicitate neuniformă, evidențiindu-se o ciclicitate de 2-4 ani. Astfel, în prima perioadă (2000-2005) s-a înregistrat cea mai înaltă creștere a cazurilor noi de ciroze hepatice de la 33,7 ‰ cazuri în 2000 până la 65,21 ‰ cazuri în 2005, morbiditatea fiind de 1,79 ori mai mare decât în primul an luat în studiu (Figura 3). În aceeași perioadă, incidența prin ciroze hepatice a sporit cu 27,51‰000 cazuri. În următorii ani, dinamica procesului epidemic s-a caracterizat printr-o situație stabilă a incidenței prin ciroze hepatice, cu o variație de 62,24 – 65,21 ‰000 cazuri, cel mai jos indice fiind înregistrat în 2005 – 52,9 ‰000 cazuri.

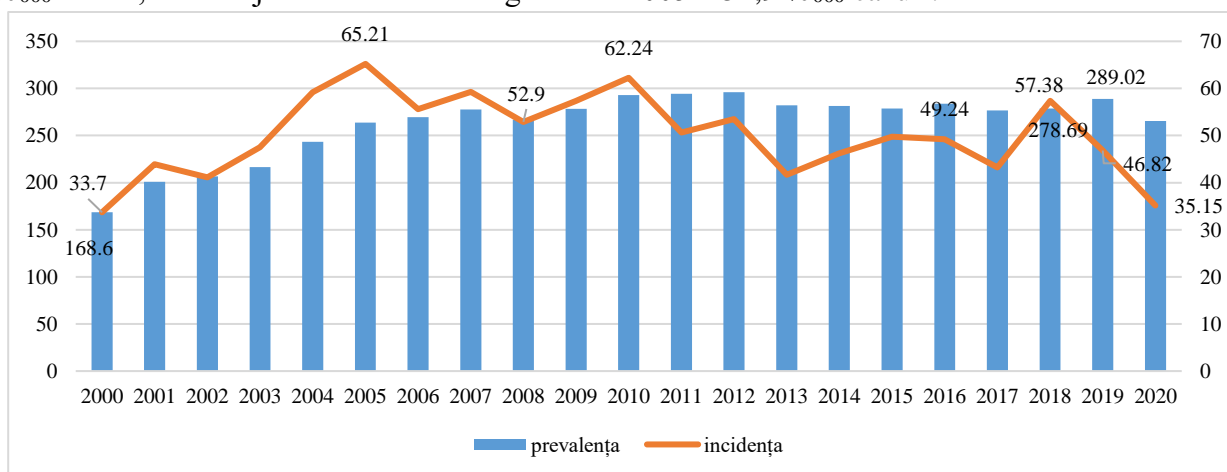


Figura 3. Dinamica indicilor de prevalență și de incidență a cirozelor hepatice pentru perioada anilor 2000-2020 (la 100 000 populație)

Impactul medical, social și economic al hepatitelor virale este determinat de evoluția cronică a acestei maladii către ciroza hepatică, iar unii pacienți ajung să fie depistați cu cancer hepatic

primar. Majoritatea pacienților depistați cu hepatite virale decedază în faza de ciroză hepatică și doar un procent foarte mic de cancer hepatic primar. Astfel, majoritatea pacienților fie că decedază de ciroză hepatică și nu ajung la cancer hepatic primar, fie că nu cunosc că au cancer hepatic. Această stare de lucruri este determinată de lacunele în supravegherea categoriei date de pacienți și de absența screeningului pacienților cu ciroze hepatice. În RM, rapoartele statistice nu prevăd raportarea cazurilor de carcinom hepatocelular, conform recomandărilor internaționale. Situația epidemiologică prin cancerul hepatic din țară poate fi evaluată doar în baza rapoartelor de înregistrare a tumorilor maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice. Întrucât lipsesc datele dezagregate pe categorii de tumori ale ficatului, în special despre cele cauzate de virusurile hepatice B, C și D, nu poate fi evaluat impactul acestor patologii și elaborate politici de sănătate în vederea reducerii morbidității prin acestea.

A fost analizată și situația epidemiologică din republică prin tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice pe perioada 2000-2020.

Morbiditatea cumulativă prin cancer hepatic a sporit de la 186 de cazuri sau $4,34 \pm 0,32\%_{000}$ cazuri în 2000 până la $11,0 \pm 0,56\%_{000}$ cazuri în 2020. A fost atestată și o creștere a incidenței cazurilor noi de tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice de la 174 de cazuri sau $4,06 \pm 0,31\%_{000}$ cazuri în 2000 până la 314 de cazuri sau $8,83 \pm 0,50\%_{000}$ cazuri în 2016, în 2020 înregistrându-se o scădere până la $6,2 \pm 0,42\%_{000}$ cazuri (Figura 4). Astfel, indicii de prevalență indică o creștere continuă a cazurilor noi de cancer hepatic, iar indicii de incidență o scădere cu $2,01\%_{000}$ cazuri.

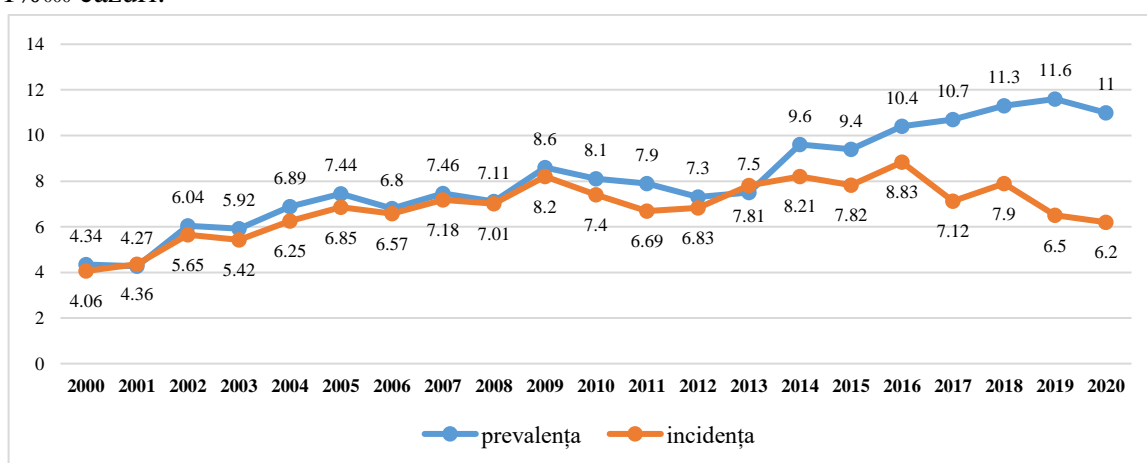


Figura 4. **Prevalența și incidența morbidității prin tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice, pentru perioada 2000-2020**

Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice este mai înaltă la adulți, comparativ cu copiii. Astfel, în 2020 au fost înregistrate 73 057 cazuri cumulative de hepatită cronică la adulți sau $2\,543,45\%_{000}$ cazuri, comparativ cu 374 cazuri la copii (0-17 ani 11 luni și 29 zile), ceea ce constituie $55,59\%_{000}$ cazuri. Acest rezultat este determinat, în mare parte, de introducerea vaccinării nou-născuți contra hepatitei virale B conform Programului național de imunizări ce prevede administrarea a patru doze (la 0, 2, 4 și 6 luni). O altă cauză este numărul mare de bolnavi cu forme asimptomatice sau oculte, diagnosticate tardiv. Printre aceștia se numără atât copii, cât și adolescenți, o sursă potențială de infectare. Revaccinarea copiilor vaccinați în perioada 1998-2012 a fost realizată în 2016, de aceea la etapa actuală nu este cunoscut nivelul păturii imune anti-HVB după această revaccinare.

Analiza în dinamică multianuală a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice la copii și adulți a arătat o diminuare semnificativă a îmbolnăvirilor printre copii. Astfel, indicii morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice printre copii a scăzut de 8,43 ori, alcătuind

respectiv 0,51% și 0,03% în structura generală a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice. Pe parcursul celor 21 de ani analizați în studiu, riscul copiilor de a contracta hepatită cronică s-a micșorat cu 413,51‰ cazuri, iar tempoul mediu anual de diminuare a constituit 22,86. Indicii de prevalență ai hepatitelor cronice la copii s-au redus de la 469,1 cazuri înregistrate în 2000 până la 55,59 ‰ cazuri în 2020. La adulți, din contra, s-a atestat o creștere dublă, față de primul an luat în studiu (2000), a morbidității prin hepatite cronice de la 42 065 cazuri sau 1277,9‰ cazuri în 2000 până la 76 576 cazuri sau 2 543,45‰ cazuri în 2020 (Figura 5).

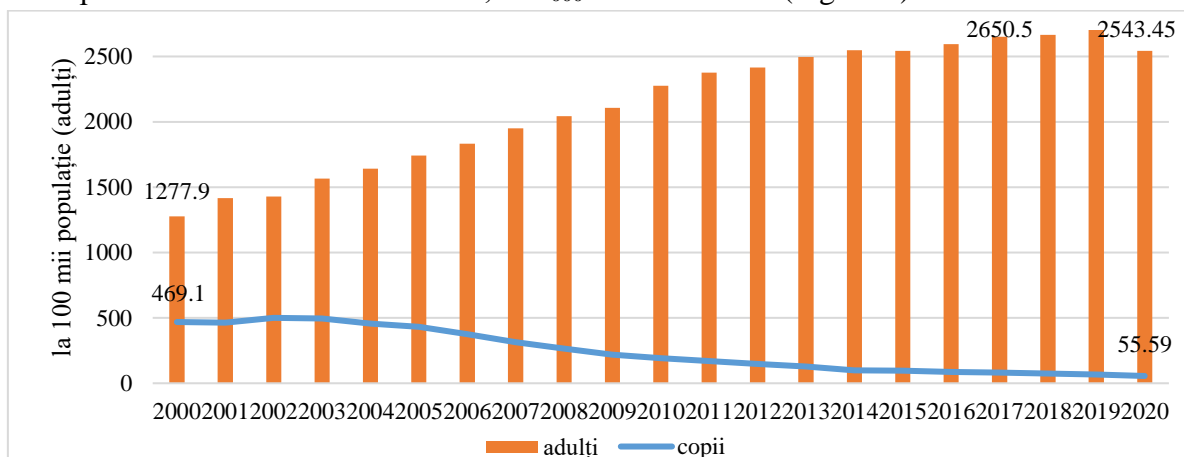


Figura 5. Evoluția morbidității cumulative prin hepatite cronice la copii și la adulți, pentru perioada 2000-2020 (la 100 000 populație)

Diminuarea morbidității prin hepatite cronice la copii se datorează, în mare parte, realizărilor sistemului de sănătate publică în plan național și eficienței măsurilor profilactice specifice și nespecifice aplicate.

O situație similară se atestă și în cazul cirozelor hepatice. Indicii de prevalență în ciroze hepatice printre copii s-au redus cu 6,35 ‰ cazuri, iar tempoul mediu anual de diminuare a constituit 0,36. Conform datelor prezentate în Tabelul 3.7, pe parcursul celor 21 de ani analizați, indicii de prevalență în ciroze hepatice la copii s-au redus de la 67 cazuri sau 6,8‰ cazuri în 2000 până la 3 cazuri sau 0,45‰ cazuri în 2020. La adulți situația este inversă, indicii de prevalență în ciroze hepatice sunt în continuă creștere de la 7 139 cazuri sau 216,9‰ cazuri în 2000 până la 9 405 cazuri sau 327,43‰ cazuri în 2020 (Figura 6).

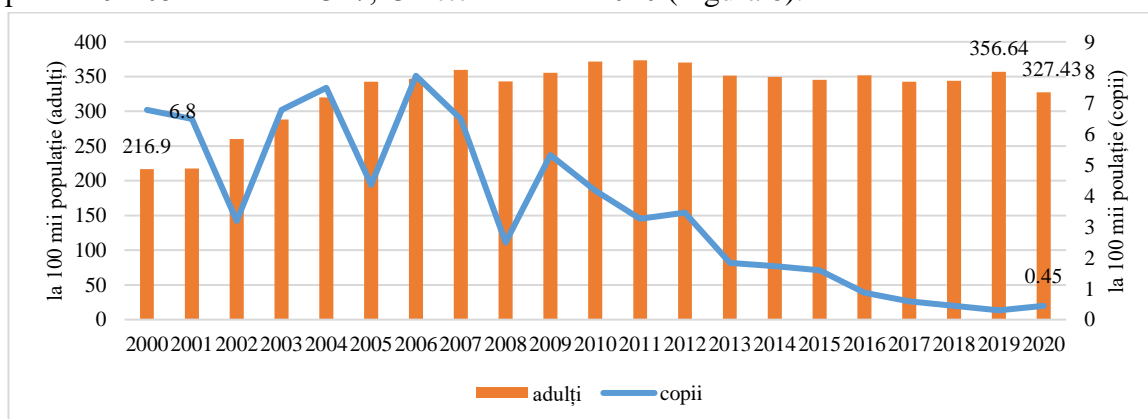


Figura 6. Indicii de prevalență a morbidității prin ciroze hepatice printre copii și la adulți pentru perioada 2000-2020 (la 100 000 populație)

Hepatita cronică are o distribuție neuniformă pe teritoriul republicii. Analiza morbidității în funcție de regiunile de dezvoltare (RDD) a determinat o morbiditate cumulativă medie mai înaltă în regiunile RDD „Centru” – 2 835,01‰ cazuri și RDD „UTA Găgăuzia” – 2 639,70‰ cazuri.

Un nivel mai redus al morbidității prin hepatite cronice s-a înregistrat în RDD „mun.Chișinău” – 1 369,49‰ cazuri, RDD „Nord” – 1 799,26‰ cazuri și RDD „Sud” – 2 089,39 (‰) cazuri (Figura 7).

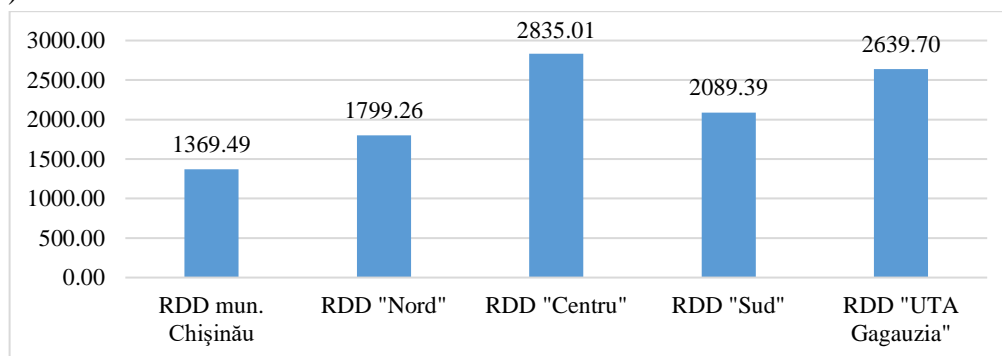


Figura 7. Morbiditatea medie cumulativă a morbidității prin hepatite cronice în regiunile administrative ale Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)

În dinamică multianuală, morbiditatea prin hepatite cronice în toate regiunile de dezvoltare pentru perioada 2003-2020 a fost în creștere. Excepție face anul 2020, în care procesul epidemic a fost influențat de pandemia COVID-19. O creștere mai pronunțată a morbidității prin hepatite cronice a fost înregistrată în RDD „Centru”, de la 1 662,66‰ cazuri în 2003 până la 2 808,95‰ cazuri în 2020, fiind cea mai înaltă morbiditate înregistrată în 2020. În RDD „UTA Gagăuzia”, în 2020 s-a înregistrat o reducere a morbidității prin hepatite cronice comparativ cu 2000. Astfel, indicii de prevalență prin hepatite cronice s-au redus de la 2 723,1‰ cazuri în 2003 până la 2 610,64‰ cazuri în 2020. În RDD „Sud”, morbiditatea prin hepatite cronice a sporit de la 1 284,46‰ cazuri în 2003 până la 2 070,23‰ cazuri în 2020. RDD „Nord” înregistrează o creștere a morbidității prin hepatite cronice de la 973,34‰ cazuri în 2003 până la 1 749,63‰ cazuri în 2020. Creșterea morbidității prin hepatite cronice a fost atestată și în RDD „mun.Chișinău”, de la 860,4‰ cazuri în 2003 până la 1 275‰ cazuri în 2020, cea mai joasă morbiditate prin hepatite cronice pe perioada analizată.

Analiza distribuției geografice a morbidității prin hepatite cronice a permis constatarea teritoriilor cu cea mai mare prevalență pentru perioada analizată. Astfel, o morbiditate cumulativă semnificativă prin hepatite cronice a fost atestată în Călărași (3454,56‰ cazuri), Șoldănești (3347,12‰ cazuri) și Ceadr Lunga (3196,70‰ cazuri). Teritoriile cu cel mai redus indice a morbidității cumulative prin hepatite cronice înregistrăm în Briceni (1223,88‰ cazuri), Sângerei (1190,38‰ cazuri) și Cantemir (1035,98‰ cazuri), fiind teritorii cu cel mai redus indice a morbidității.

Aceeași situație epidemiologică este atestată și în cazul cirozelor hepatice. Pe perioada 2003-2020, o morbiditate medie cumulativă mai înaltă prin ciroze hepatice a fost înregistrată în regiunile RDD „Centru” – 386,84‰ cazuri și RDD „UTA Gagăuzia” – 316,93‰ cazuri, anii 2003-2020. Indici mai reduși ai morbidității medii cumulative au fost înregistrați în RDD „Sud” – 262,49‰ cazuri, RDD „Nord” – 248,55‰ cazuri și cel mai redus nivel înregistrat este în RDD „mun.Chișinău” – 170,17‰ cazuri (Figura 8).

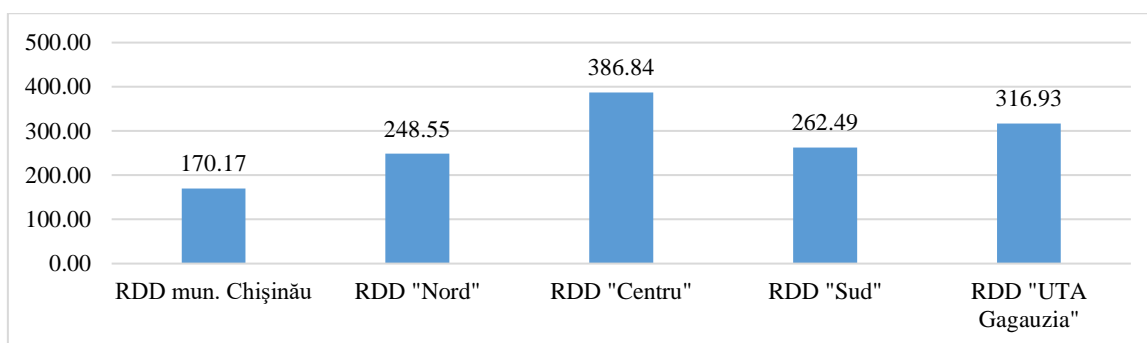


Figura 8. **Morbidity medie cumulativă a morbidității prin ciroze hepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)**

La analiza distribuției geografice a morbidității medii cumulative prin ciroze hepatice în Republica Moldova, au fost evidențiate teritoriile mai afectate, cum ar fi Strășeni (588,09‰ cazuri), Călărași (528,23‰ cazuri) și Telenești (460,01‰ cazuri). Mai puține cazuri au fost înregistrate în Vulcănești (167,64‰ cazuri), Ocnița (136,80‰ cazuri) și Dondușeni (136,80‰ cazuri) fiind teritoriu cu cea mai joasă morbiditate prin ciroză hepatică.

Comparativ cu hepatitele cronice și cirozele hepatice, tumorile maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice sunt înregistrate preponderent în RDD „Centru” constituind în medie 14,20‰ cazuri în perioada aa.2010-2020. În celelalte regiuni de dezvoltare indicii medii cumulativi variază între 7,37-7,66‰ cazuri (Figura 9).

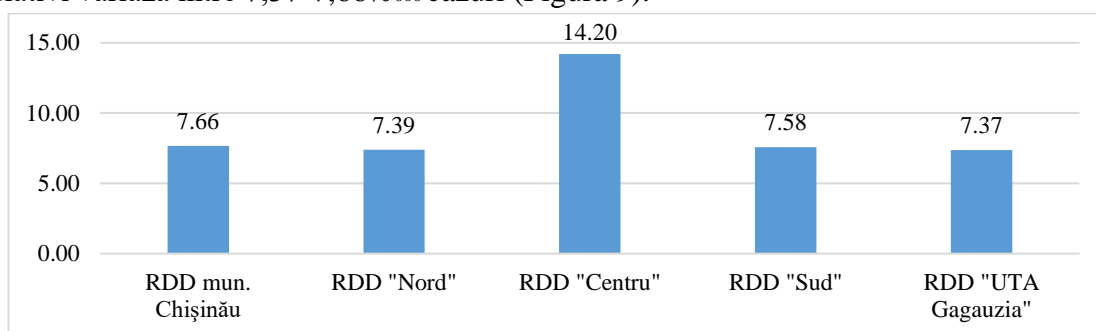


Figura 9. **Morbidity medie cumulativă prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, aa.2010-2020**

Morbidity medie cumulativă prin tumori maligne ale ficatului și ale cailor biliare intrahepatice s-a menținut la un nivel înalt pe toată perioada analizată în studiu, atestându-se o creștere de la 11,94‰ cazuri în 2010 până la 14,67‰ cazuri în 2020. O creștere continuă a morbidității prin aceste afecțiuni s-a atestat în majoritatea regiunilor de dezvoltare, cu excepția RDD „UTA Găgăuzia” unde morbiditatea prin tumori maligne ale ficatului și ale cailor biliare intrahepatice a fost în scădere bruscă de la 12,98‰ cazuri în 2019 până la 8,65‰ cazuri în 2020. Acest fapt este determinat de reducerea cazurilor diagnosticate în 2020 din cauza pandemiei COVID-19, pacienții neavând acces la servicii de diagnosticare calitativă. Mai afectate au fost teritoriile Dubăsari (38,81‰ cazuri), Criuleni (27,47‰ cazuri) și Dondușeni (20,54‰ cazuri), iar mai puțin afectate Ceadâr Lunga (3,40‰ cazuri), Glodeni (2,59‰ cazuri) și Briceni (1,34‰ cazuri).

3.2 Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie virală în Republica Moldova, aa.2000-2020

Analiza structurii etiologice a morbidității cumulative prin hepatite cronice și ciroze hepatice în Republica Moldova pentru anii 2000-2020 denotă predominarea celor de etiologie virală. În dinamica multianuală observăm o creștere a ponderii hepatitelor virale de la 36,33±0,36% din

totalul cazurilor de hepatite cronice înregistrate la începutul perioadei analizate (a.2000), până la $64,34 \pm 0,58\%$ în 2020.

În aceeași perioadă, ponderea hepatitelor cronice nevirale s-a redus de la 29 712 cazuri sau $63,67 \pm 0,27\%$ în 2000 până la 26 185 cazuri sau $35,65 \pm 0,25\%$ în 2020 ($P_{1,2} < 0,001$).

Pe parcursul a celor 21 de ani analizați, numărul cazurilor de hepatită virală a sporit de la 1 655 cazuri sau $396,8\text{‰}$ în 2000 până la 47 246 cazuri sau $1332,70\text{‰}$ în 2020, comparativ cu cele nevirale, în cazul cărora indicele morbidității s-a redus de la $695,4\text{‰}$ în 2000 până la $738,62\text{‰}$ în 2020 (Figura 10). Hepatitele cronice de etiologie nevirală au fost în creștere până în 2010, când s-a înregistrat cel mai înalt nivel al morbidității ($948,62\text{‰}$), după care a urmat o scădere cu un tempo mediu anual de diminuare (Tan) de 18 cazuri la 100 000 populație. Acest fapt poate fi explicat prin reducerea nivelului morbidității prin hepatite alcoolice și alergice, și menținerea la un nivel constant a morbidității prin hepatite toxice. Morbiditatea cumulativă prin hepatite cronice virale a sporit de 3 ori timp de 21 ani, creșterea medie absolută (Δ) fiind de 40,95. Trebuie menționat faptul că majorarea morbidității prin hepatite cronice de etiologie virală în această perioadă coincide cu implementarea Ordinului MS din 05.08.2011 Cu privire la modificarea Algoritmului de testare a sângelui donat nr.220 din 02.04.2010.

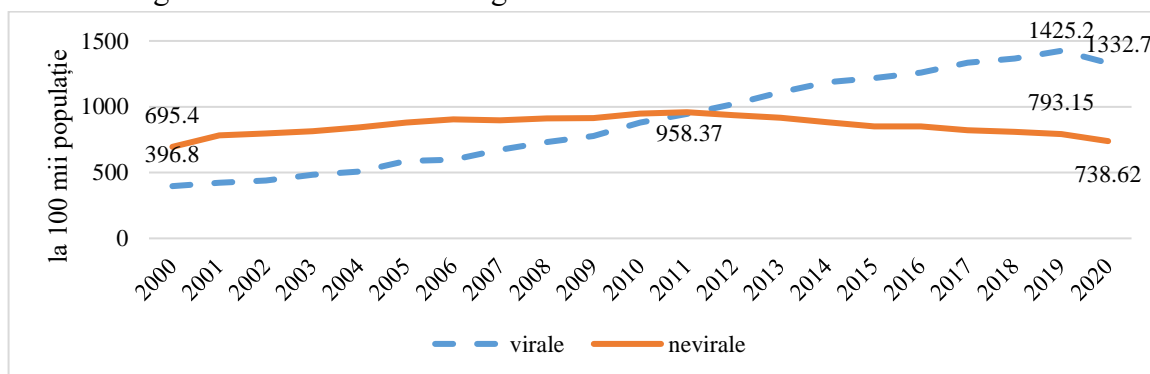


Figura 10. Evoluția indicilor de morbiditate prin hepatite cronice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada 2000-2020

O situație similară se atestă și în cazul cirozelor hepatice, rata celor de origine virală sporind de la $22,05 \pm 1,04\%$ în 2000 până la $53,25 \pm 0,68\%$ în 2020, comparativ cu cele de origine nevirală, a căror pondere s-a redus de la $77,94\%$ în 2000 până la $46,75\%$ în 2020. Indicii de prevalență a morbidității prin ciroze hepatice de etiologie nevirală la începutul perioadei analizate (a.2000) au fost de 3,53 ori mai înalți comparativ cu cele de origine virală, constituind 5617 cazuri sau 131,5 cazuri la 100 mii populație față de 1589 cazuri sau 37,2 cazuri la 100 mii populație respectiv fiecare pentru a.2020 (Figura 11).

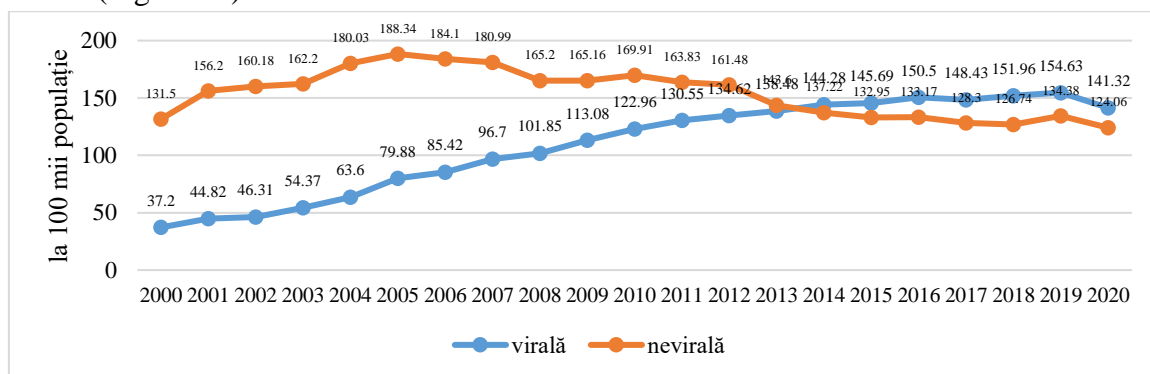


Figura 11. Evoluția indicilor de morbiditate prin ciroze hepatice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2020

Comparativ cu morbiditatea prin hepatite cronice de etiologie nevirală, morbiditatea prin cirozele hepatice nevirale a fost în scădere persistentă începând cu 2005, când a constituit 188,34 cazuri la 100 000 populație, fiind cea mai înaltă pe parcursul perioadei analizate. În paralel cu reducerea morbidității prin ciroze hepatice nevirale se atestă o creștere de circa 4 ori a morbidității prin ciroze hepatice virale, cu substituirea celor de etiologie nevirală în ultimii 6 ani (2014-2020). Așadar, indicii de prevalență ai morbidității prin ciroze hepatice virale sunt în creștere continuă de la 37,2‰ în 2000 până la 154,63‰ în 2019, după care urmează o scădere ușoară a acestuia în 2020 până la 141,32‰. Tempoul mediu anual de creștere absolută (Δ) a morbidității prin ciroze hepatice virale a fost de 7,49 cazuri.

Morbiditatea cumulativă prin hepatite virale cronice nu a înregistrat o oarecare variabilitate dinamică pe parcursul perioadei analizate. În dinamică multianuală, morbiditatea prin hepatite virale cronice este în continuă creștere, cu excepția anului 2020, când s-a înregistrat o ușoară scădere din cauza pandemiei cauzată de virusul SARS-CoV-2 care a dus la reducerea numărului de testări efectuate în țară.

În dinamica multianuală, morbiditatea prin hepatite virale cronice a evidențiat o tendință de creștere semnificativă în perioada anilor 2000-2011, de la 1675 cazuri sau 39,2‰ până la 4340 cazuri sau 121,89‰. Ulterior, odată cu implementarea programelor de prevenire și control în hepatite virale la nivel de țară, cazurile noi de hepatită virală cronică atestă o reducere până la 2166 cazuri sau 61,10‰ în anul 2020 (Figura 12).

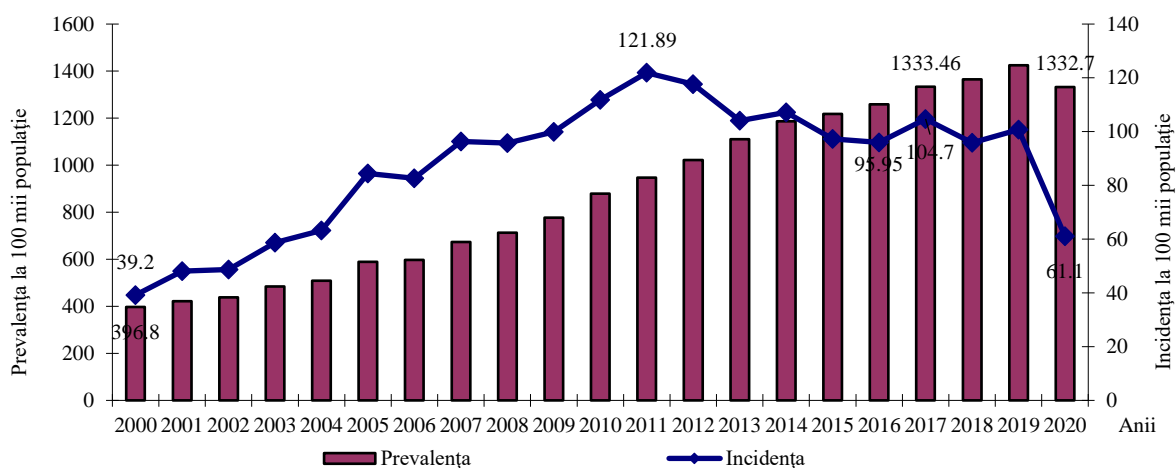


Figura 12. Evoluția indicilor de prevalență și incidența a morbidității prin hepatite virale cronice în Republica Moldova, perioada 2000-2020

Aceeași situație se atestă și în morbiditatea prin ciroza hepatică de etiologie virală. Incidența prin ciroza hepatică de etiologie virală a sporit în perioada anilor 2000-2009 de circa 4 ori, de la 238 cazuri sau 5,6‰ până la 854 cazuri sau 23,93‰. După anul 2009, cazurile noi de ciroză hepatică au început să se reducă atingând valoarea de 562 cazuri sau 15,85‰ în anul 2020 (Figura 13).

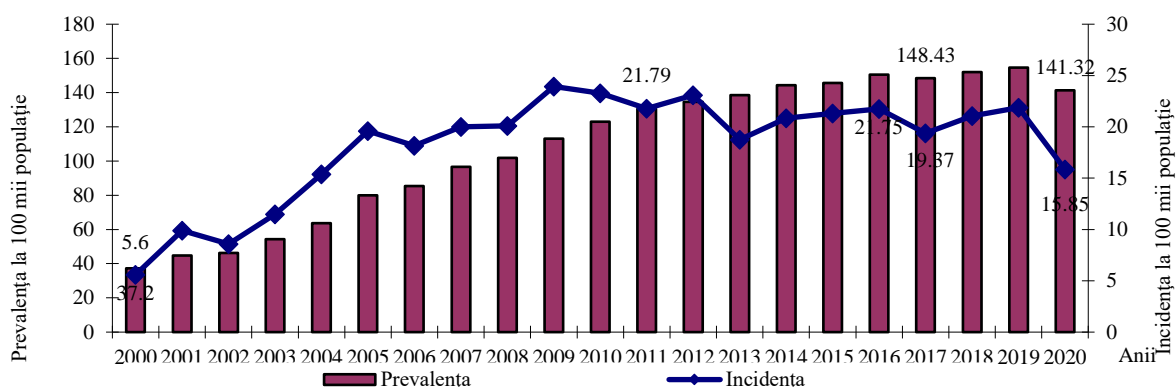


Figura 13. Evoluția indicilor de prevalență și incidență a morbidității prin ciroze hepatice virale în Republica Moldova, perioada 2000-2020

În structura etiologică a hepatitelor virale cronice predomină HVBC cărora le revin 61,53% din totalul hepatitelor virale cronice înregistrate în perioada analizată. Pe parcursul perioadei, morbiditatea prin HVBC a fost stabilă, cu o ușoară creștere a ponderii de la 52,0% în 2000 până la 61,53% în 2020.

În perioada analizată s-a înregistrat o creștere semnificativă a ratei de infectare cumulativă cu HVCC de la 10,94% în 2000 până la 31,6% în 2020. Conform datelor din literatură, riscul cronicizării atât a hepatitelor virale, cât și a cirozelor hepatice virale este mai înalt la pacienții infectați cu VHC, comparativ cu VHB. Ponderea hepatitelor cronice determinate de VHD au crescut de la 2,7% în 2000 până la 3,35% în 2020. În aceeași perioadă, ponderea hepatitelor cronice cu etiologie nedeterminată s-a redus de la 34,32% în 2000 până la 3,52% în 2020. Acest fapt demonstrează fortificarea capacității laboratoarelor în testarea și diagnosticarea etiologică a hepatitelor virale cronice.

Analiza epidemiologică a morbidității prin hepatite virale cronice în dinamica multianuală denotă o creștere semnificativă a HVBC și HVCC. În perioada analizată, indicii de prevalență a HVBC a sporit de 4 ori, de la 206,4‰ în 2000 până la 819,97‰ cazuri în a.2020. Este de menționat că, morbiditatea prin HVCC a sporit exponențial timp de 21 ani analizați de circa 10 ori, de la 1855 cazuri sau 43,4 cazuri la 100 mii populație în a.2000 până la 14928 cazuri sau 421,09 cazuri la 100 mii populație în a.2020. Este în creștere și morbiditatea prin hepatitele cronice provocate de VHD de la 10,9‰ cazuri în a.2000 până la 44,71‰ cazuri în 2020. Se atestă o reducere semnificativă a cazurilor de hepatită cronică etiologic nedeterminate de la 110,0‰ cazuri în a.2000 până la 46,94‰ cazuri în a.2020 (Figura 14).

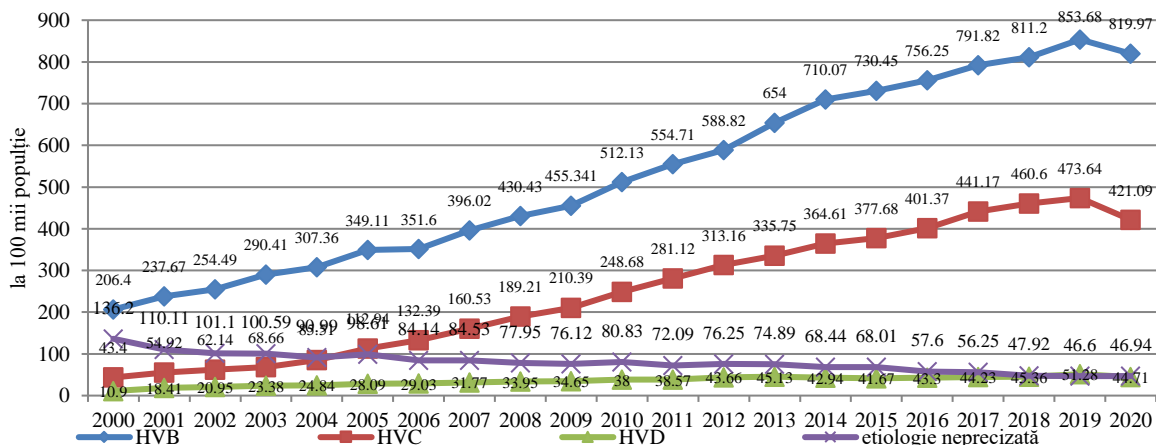


Figura 14. Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată

În structura etiologică a cirozelor hepatice se atestă aceeași particularitate epidemiologică similară hepatitelor cronice. Astfel, în majoritatea cazurilor VHB a fost factorul etiologic predominant în toată perioada analizată. În a. 2020 ponderea cirozelor hepatice determinate de VHB a constituit 2221 cazuri ceea ce constituie 44,15%, VHC – 1960 cazuri sau 39,12%, VHD – 362 cazuri sau 7,23%, și cele cu etiologie neprecizată – 476 cazuri sau 9,5% din totalul cirozelor hepatice virale. În dinamica multianuală, ponderea cirozelor hepatice determinate de VHB este relativ constantă pe toată perioada analizată variind între 41,22%-44,15% timp de 21 ani analizați. O creștere ușoară se înregistrează în cazul cirozelor hepatice determinate de VHC de la 34,96% în a.2000 până la 40,86% în a.2019, ulterior scade până al 39,12% în a.2020. Morbiditatea prin ciroze hepatice cauzate de HVD s-a redus de la 11,52% în a.2000 până la 7,23% în a.2020. O reducere semnificativă de circa 3 ori se atestă în cazul cirozelor hepatice virale cu etiologie neprecizată de la 32,85% în a.2000 până la 9,5% în a.2020.

În perioada analizată prevalența morbidității prin ciroze hepatice determinate de VHB a sporit de la 655 cazuri sau 15,3 cazuri la 100 mii populație înregistrat în anul 2000 până la 2212 cazuri sau 62,40 cazuri la 100 mii populație în anul 2020 (Figura 15). Este de menționat faptul că morbiditatea în această perioadă de timp a sporit de 4,1 ori comparativ cu anul 2000, iar comparativ cu media pe republică (M=44,04) de 1,42 ori, O creștere semnificativă a morbidității s-a determinat și în cazul cirozei hepatice provocate VHC. Aceasta a sporit de la 229 cazuri sau 5,4 la 100 mii cazuri înregistrată în anul 2000 până la 1960 cazuri sau 55,29‰ în anul 2020, fiind de 11,2 ori mai mare comparativ cu primul an luat în studiu (anul 2000). În aceeași perioadă de timp morbiditatea prin ciroză hepatică provocată de VHD a sporit de 2,65 ori, de la 183 cazuri sau 4,3 cazuri la 100 mii populație înregistrată în anul 2000 până la 362 cazuri sau 10,21‰ în anul 2020. Totodată, morbiditatea a sporit de 1,37 ori față de media pe republică (M=8,27‰). Se înregistrează o ușoară scădere a morbidității prin ciroze hepatice virale cu etiologie neprecizată. În perioada analizată prevalența acestora variază între 522 cazuri sau 12,2‰ înregistrată în anul 2000 până la 476 cazuri sau 13,74‰ în anul 2017, cel mai înalt nivel fiind înregistrat în anul 2007, unde prevalența a constituit 18,59 cazuri la 100 mii populație, Astfel, se constată o scădere ușoară a cazurilor de ciroze hepatice cu etiologie nedeterminate de 1,12 ori comparativ cu primul an luat în studiu (anul 2000). În mediu pe republică se înregistrează 13,43 cazuri la 100 mii populație în a.2020.

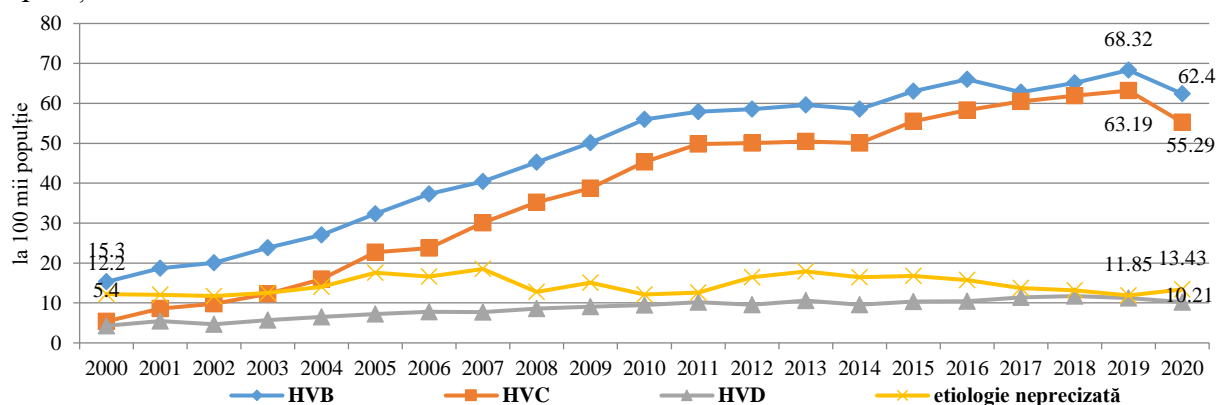


Figura 15. Dinamica multianuală a morbidității prin ciroză hepatică virală provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, perioada 2000-2020

Distribuția teritorială a morbidității prin HVB cronică în Republica Moldova, a fost analizată în 2 perioade de timp: 2003-2010 și 2011-2020. Astfel, în perioada a doua (2010-2020) numărul cumulativ de persoane infectate cu HVB cronică practic s-a dublat, constituind 727,2 cazuri la 100 mii populație față a.a. 2003-2010 unde prevalența a constituit 374,1 cazuri la 100 mii

populație. Cele mai multe cazuri sunt înregistrate în RDD „UTA Găgăuzia și RDD „Centru”. În dinamica multianuală, prevalența prin HVB cronică este în creștere în toate teritoriile administrative. Regiunea RDD „UTA Găgăuzia” fiind cea mai afectată regiune la nivel de țară. În aceste teritorii morbiditatea a sporit pe parcursul acestor 18 ani de la 934,8 cazuri la 100 mii populație în a.2003 până la 1334,07 cazuri la 100 mii populație în a.2020. Un nivel mai redus al morbidității prin HVB cronică se înregistrează în regiunile de nord ale țării. Morbiditatea în regiunile de nord a sporit de la 163,07 cazuri la 100 mii populație în a.2003 până la 504,24 cazuri la 100 mii populație în a.2020. Analiza datelor statistice oficiale înregistrate în Republica Moldova, evidențiază media morbidității pe țară pentru a.2020 de 819,97 cazuri la 100 mii populație. Cel mai afectat teritoriu la nivel de țară s-a dovedit a fi Telenești cu 2222,35 cazuri la 100 mii populație, fiind de 2,7 ori mai mare față de media pe republică. Indicii de prevalență mai înalți au fost depistați și în Căușeni (1791,35‰) și Ceadăr-Lunga (1662,58 ‰). Indici mai scăzuți ai morbidității au fost înregistrați în mun.Bălți (325,09‰), Cantemir (268,54‰), și Briceni (256,67‰).

Supravegherea epidemiologică a HVBC realizată la nivel de țară, visavi de nivelul morbidității în diferite teritorii, a permis evidențierea lacunelor în raportarea cazurilor și interpretarea greșită a definiției de caz.

Analiza morbidității cumulative prin HVBC pentru 2020 în funcție de regiunile de dezvoltare ale țării a arătat că cele mai afectate au fost: RDD „UTA Găgăuzia” – 1313,07 ‰ cazuri, RDD „Centru” - 1081,53‰ cazuri și RDD „Sud” – 1080,93‰ cazuri. Morbiditatea prin HVBC în RDD „Nord” a constituit doar 504,24‰ cazuri, situându-se sub nivelul mediu al morbidității prin HVBC cu 315,73 ‰ cazuri.

O situație similară a fost remarcată și în cazul morbidității prin HVCC. În perioada analizată (2003-2020), indicii de prevalență sunt în creștere în toate teritoriile administrative ale țării, cu excepția RDD „mun. Chișinău” unde se înregistrează o scădere semnificativă a morbidității cumulative prin HVCC începând cu 2017. Acest fapt poate fi determinat de descoperirea tratamentului împotriva HVC. Dacă până în 2017, RDD mun.Chișinău a înregistrat cea mai înaltă morbiditate cumulativă prin HVC, după descoperirea tratamentului această regiune înregistrează valori mai mici comparativ cu cea de nord și de centru. Cele mai mici valori ale indicilor de prevalență sunt înregistrați în regiunea de sud a țării – 265,02‰ și UTA Găgăuzia – 286,84‰. În 2020, o morbiditate cumulativă prin HVCC mai înaltă decât media pe republică (421,09‰) s-a înregistrat în RDD „Nord” – 460,33‰ și RDD „Centru” – 454,50‰. Prevalența HVCC a fost mai înaltă în raioanele Râșcani – 867,49 ‰, morbiditatea prin HVCC fiind aici de 2 ori mai mare comparativ cu media pe republică, Edineț - 743,96‰ și Șoldănești – 727,58‰. Cel mai puțin afectate teritorii cu HVCC au fost Cantemir – 63,47‰ și Sângerei – 130,98‰.

3.3 Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie nevirală în Republica Moldova, perioada 2000-2020

În 2020, ponderea hepatitelor cronice de etiologie nevirală în structura generală a hepatitelor cronice a fost de 35,65%, fiind înregistrate 26 185 cazuri sau 738,62‰ cazuri. În perioada 2000-2020, structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale a suferit schimbări semnificative. Astfel, dacă în primul an analizat (2000), hepatitele cronice de etiologie nevirală au constituit 63,67%, valorile absolute fiind 29 712 de cazuri și o prevalență de 695,4‰, atunci în 2020 ponderea acestora s-a redus la 35,65%. Întrucât timp de 21 de ani morbiditatea prin hepatita cronică nevirală s-a redus cu doar 3527 cazuri, iar prin hepatite virale a sporit cu 30 291 cazuri,

putem constata că reducerea cazurilor de hepatită cronică nevirală nu este determinată de programe naționale de combatere a acestora, ci de ameliorarea testării și depistării cazurilor de hepatită de etiologie virală.

Aceeași situație a fost constatată și în cazul cirozei hepatice. În 2000, în structura generală a cirozelor hepatice ponderea celor nevirale era de 77,94%, valorile absolute fiind de 5617 cazuri sau 131,5‰. Către 2020 aceasta s-a redus la 46,75%, cu valori absolute de 4398 cazuri sau 124,06‰. Astfel, în 2020, morbiditatea prin ciroze hepatice este determinată, în 53,50% de cazuri, de formele virale. Totodată, în cei 21 de ani analizați, numărul cazurilor de ciroză hepatică nevirală s-a redus cu doar 1219 cazuri, iar de ciroze hepatice virale a sporit cu 3421 cazuri. Astfel, modificarea structurii etiologice a cirozelor hepatice nu este determinată de reducerea cazurilor de ciroze hepatice nevirale, ci de creșterea cazurilor de hepatite cronice virale și, ca rezultat, a cazurilor de ciroze hepatice de aceeași etiologie.

În dinamica multianuală, morbiditatea prin hepatite cronice nevirale este relativ constantă, cu o ușoară creștere de la 695,4‰ cazuri în 2000 până la 738,62‰ cazuri în 2020. Pe durata perioadei analizate, morbiditatea prin hepatite cronice nevirale s-a redus nesemnificativ, cu un tempou de 43,22‰ cazuri. În același timp, incidența cazurilor de hepatite cronice nevirale s-a redus practic dublu, de la 61,7‰ cazuri în 2000 până la 39,74‰ cazuri în 2020 (Figura 16).

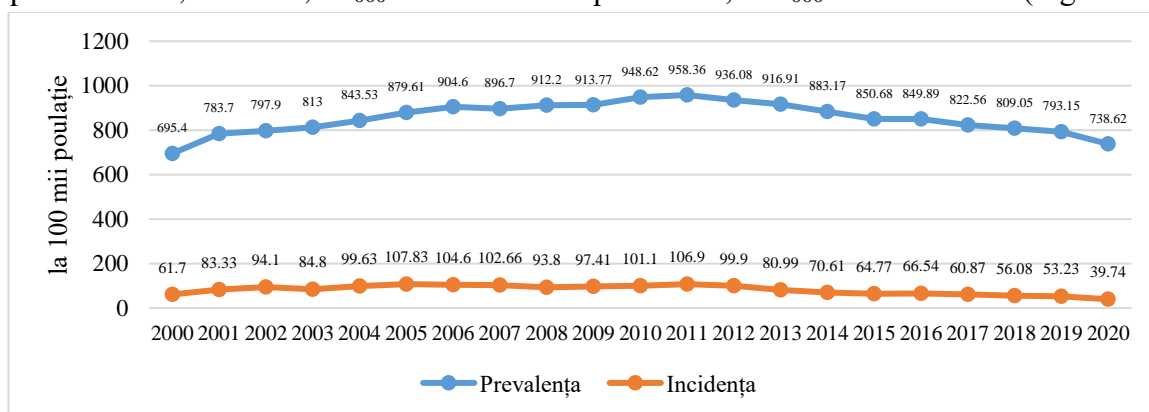


Figura 16. **Dinamica multianuală a indicilor de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020**

O situație similară s-a conturat și în cazul morbidității prin ciroze hepatice. Indicii de prevalență a cirozelor hepatice nevirale în această perioadă s-a redus de la 131,5‰ cazuri în 2000 până la 124,06‰ cazuri în 2020, cu un tempou de scădere de 7,44‰ cazuri. S-au redus și cazurile noi de ciroze hepatice nevirale de la 28,1‰ cazuri în 2000 până la 19,29‰ cazuri în 2020, cu un tempou de 8,81‰ cazuri (Figura 17).

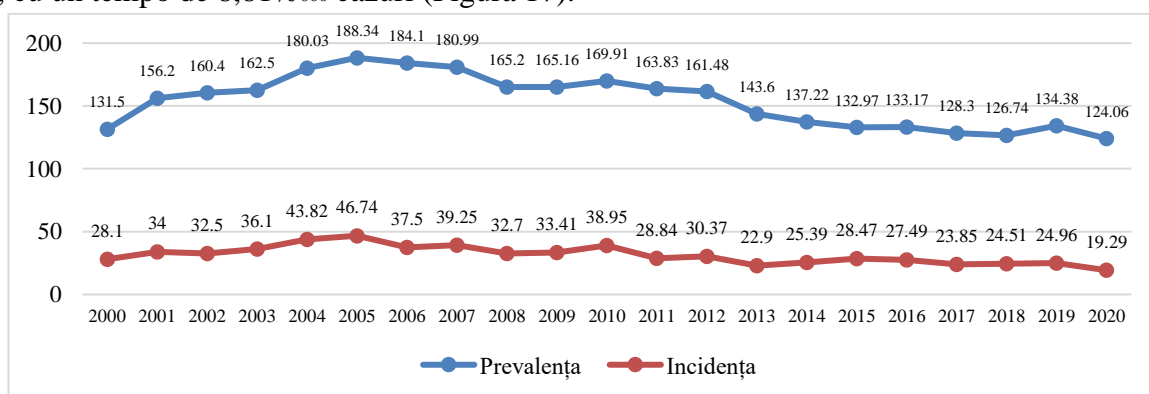


Figura 17. **Dinamica multianuală a indicilor de prevalență și de incidență a cirozelor hepatice nevirale, perioada anilor 2000-2020**

La analiza morbidității prin hepatite cronice nevirale și a indicilor de prevalență ai hepatitelor cronice virale s-a constatat că în perioada 2000-2020 numărul de cazuri de hepatite virale a sporit pe toată durata perioadei analizate de 3,3 ori, de la 396,8‰ cazuri în 2000 până la 1332,7‰ cazuri în 2020, iar a celor de etiologie nevirală doar până în 2011, când a fost înregistrat cel mai înalt indice de prevalență prin hepatite cronice nevirale – 958,36‰. În următorii ani, indicii morbidității prin hepatite cronice nevirale s-au redus treptat până la 738,62‰ cazuri în 2020. Astfel, semnificația hepatitelor virale în raport cu cele nevirale s-a schimbat esențial în 2011, când cele virale au atins o pondere semnificativă în structura generală a hepatitelor cronice.

În cazul cirozelor hepatice, schimbarea structurii generale s-a produs mai târziu, în 2013, când cirozele hepatice nevirale au fost substituie cu cele virale. În dinamica multianuală, morbiditatea prin ciroze hepatice nevirale înregistrează o creștere a indicilor de prevalență de la 131,5‰ cazuri în 2000 până la 188,34‰ cazuri în 2005, fiind cea mai înaltă în perioada analizată. În anii următori, morbiditatea prin ciroze hepatice nevirale a scăzut până la 124,06‰ cazuri în 2020.

Conform datelor oficial înregistrate la ANSP, Formularul statistic 29, sunt înregistrate un număr semnificativ de cazuri de etiologie neprecizată. În 2020, conform datelor morbidității prin hepatite cronice nevirale în raport cu factorul etiologic, majoritatea cazurilor de hepatite cronice nevirale sunt de etiologie neprecizată, cu o valoare absolută de 21 592 cazuri sau 83,27%, indicii de prevalență fiind de 609,06‰ cazuri. Astfel, factorul etiologic a fost determinat doar în 16,58% din cazuri, inclusiv hepatita cronică alcoolică cu o medie de 1829 cazuri sau 5,48%, cu un indice de prevalență de 42,65‰ cazuri, hepatita cronică toxică – 3112 cazuri sau 10,17%, indicele de prevalență 79,94‰ cazuri, hepatita cronică alergică – 230 cazuri sau 10,93%, indicele de prevalență 7,81‰ cazuri (Figura 18).

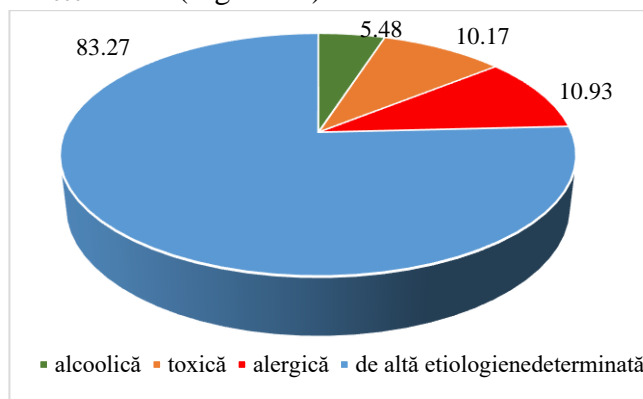


Figura 18. Ponderea medie a hepatitelor cronice nevirale în funcție de factorul etiologic, perioada 2000-2020

Pe parcursul perioadei analizate, în dinamică multianuală nu s-a constatat o variabilitate în structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale.

Analiza indicilor de prevalență ai morbidității prin hepatite cronice nevirale evidențiază deficiențele capacității de testare și de diagnosticare în domeniul patologiei hepatice. Este regretabil faptul că în Republica Moldova morbiditatea prin hepatite cronice nevirale este dominată de cele de etiologie neprecizată. Acest fapt indică la un șir de lacune în monitorizarea epidemiologică și clinică a pacienților cu aceste patologii, inclusiv nu permite identificarea factorului cauzal pentru elaborarea măsurilor de prevenire și de control a acestora.

În dinamică multianuală, indicii de prevalență ai morbidității prin hepatite cronice cu etiologie neprecizată nu au fost în scădere, ci invers, au sporit de la 560,6‰ cazuri în 2000 până

la 609,06‰ cazuri către 2020. O creștere ușoară se evidențiază și în cazul morbidității prin hepatite cronice toxice, de la 56,6‰ cazuri în 2000 până la 75,54‰ cazuri în 2020, și alergice, de la 7,9‰ cazuri în 2000 până la 11,57‰ cazuri în 2020. În aceeași perioadă, morbiditatea prin hepatită cronică alcoolică s-a redus practic dublu, de la 70,2‰ cazuri în 2000 până la 42,45‰ cazuri în 2020.

Structura etiologică a cirozelor hepatice nevirale a fost stabil uniformă pe parcursul perioadei analizate, cu predominarea cirozelor hepatice de etiologie neprecizată. Drept urmare, timp de 21 de ani nu s-a ameliorat stabilirea diagnosticului clinic al formei de manifestare a cirozei hepatice, pacienții fiind tratați doar pe baza semnelor.

Analiza indicilor de prevalență ai cirozelor hepatice nevirale a evidențiat aceleași particularități epidemiologice. Nivelul înalt al morbidității prin ciroze hepatice nevirale este menținut din contul celor cu etiologie neprecizată. Ponderea acestora a sporit de la 94,5‰ cazuri în 2000 până la 142,02‰ cazuri în 2005, reducându-se în 2020 până la 85,98‰. Locul doi în structura etiologică a cirozelor hepatice nevirale îl ocupă cele alcoolice al căror indice de prevalență s-a redus ușor de la 23,17‰ cazuri în 2000 până la 18,48‰ cazuri în 2020. Comparativ cu ciroza hepatică și cu cea alcoolică, indicii de prevalență în ciroza hepatică toxică și biliară sunt în creștere de la 12,4‰ cazuri și respectiv 0,8‰ cazuri în 2000 până la 17,21‰ cazuri și respectiv 2,4‰ cazuri în 2020.

Întrucât hepatitele cronice și cirozele hepatice alcoolice sunt determinate de consumul de alcool în populația generală, ne-am propus să analizăm situația epidemiologică prin aceste patologii în raport cu indicii de prevalență a alcoolismului și a psihozelor alcoolice. Conform datelor publicate de Biroul Național de Statistică numărul de cazuri de alcoolism și de psihoze alcoolice înregistrate oficial este în scădere de la 49 346 cazuri în 2000 până la 46 346 cazuri în 2020. Totuși, indicii de prevalență a morbidității prin alcoolism și prin psihoze alcoolice în raport cu numărul populației denotă o creștere a incidenței acestor patologii de la 1356,8‰ cazuri în 2000 până la 1768,6‰ cazuri în 2020. Presupunem că acest fapt ține de denominatorul folosit. Până în 2014, în această calitate se folosea numărul total de populație, care era de 3,5 mln, iar după acest an numărul de populație cu reședință obișnuită, care constituia circa 2,6 mln.

3.4 Analiza epidemiologică a datelor colectate din Centrele de Sănătate Publică Teritoriale

În Republica Moldova, pe lângă situația gravă prin hepatitele virale acute și cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar, mai există și deficiențe la capitolul realizării măsurilor de prevenire și de control. Astfel, în republică se constată o anchetare epidemiologică insuficientă a cazurilor de hepatită cronică și de portaj cronic al VHB și al VHC, nerespectarea algoritmului standard de diagnostic de laborator, examinarea necorespunzătoare a persoanelor contacte din focare la markerii hepatitelor virale, acoperirea insuficientă cu vaccin contra hepatitei B a contingentelor cu risc sporit de infectare etc.

Pentru a determina căile de transmitere a hepatitelor cronice au fost analizate datele din Formularul nr. 362-2/e de investigație a cazurilor de hepatită acută, deoarece cazurile de hepatită cronică nu sunt investigate. Analiza fișelor de anchetare epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută (Formularul nr. 362-2/e) a arătat că din 86 de cazuri de HVB acută înregistrate, anchetarea epidemiologică, cu completarea formularului menționat, a fost realizată doar în 65 de cazuri, ceea ce constituie 75,58%. Calea de transmitere a infecției a fost stabilită doar în 24 de cazuri sau 36,92%, în 63,08% din cazuri aceasta a fost declarată ca necunoscută/altele (Tabelul 1).

Tabelul 1. Căile de transmitere în HVB acută pe baza fișelor de anchetă epidemiologică

Căile de transmitere	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL	%
Total HVB acute raportate în Forma 2	26	23	25	7	5	86	
TOTAL cercetate Formularul nr. 362-2/e	22	23	25	6	5	65	
% cazurilor investigate	84,62	100,00	100,00	85,71	100,0	94,1	
Din cele 65 cazuri cercetate:							
Utilizare droguri injectabile	3	1	0	0	0	4	6,15
Sex ne protejat	5	6	5	2	0	15	23,08
De la mamă la copil	3	1	2		0	5	7,69
Necunoscut, altele	11	15	18	4	5	41	63,08
TOTAL	22	23	25	6	5	65	100

În conformitate cu datele fișei de anchetare epidemiologică (Formularul nr. 362-2/e) a cazurilor de HVB acută, calea sexuală de transmitere rămâne a fi dominantă. Astfel, din cele 65 de cazuri cercetate, calea sexuală de transmitere a HVB acută a fost stabilită în 15, ceea ce constituie 23,08%. Rămâne o problemă transmiterea HVBA de la mamă la făt, determinată în 5 cazuri sau 7,69%. Transmiterea HVB acută prin intermediul drogurilor injectabile a fost stabilită în 4 cazuri sau 6,15%. În ultimii 2 ani nu au fost înregistrate cazuri de HVB acută transmise pe această cale (Figura 19).

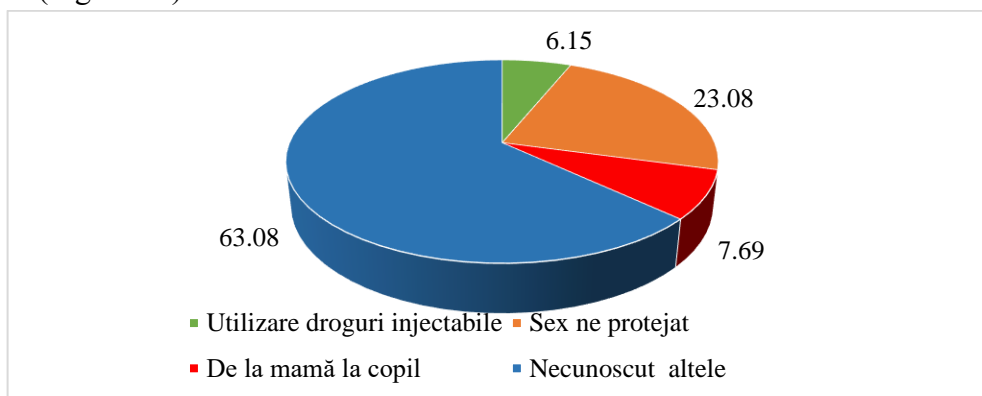


Figura 19. Ponderele căilor de transmitere a HVB acute, perioada 2016-2020

Din cele 197 cazuri de HVC acută depistate în perioada 2016-2020, ancheta epidemiologică a fost efectuată în 172, ceea ce constituie 87,31% (Tabelul 2). Deși rata de cercetare a cazurilor de HVC acută este mai mare comparativ cu HVB acută, problema identificării căilor de transmitere a virusului hepatic rămâne prioritară. Astfel, din cele 172 de cazuri anchetate, doar în 34 de cazuri sau 19,23% a fost identificată calea de transmitere, iar în 138 de cazuri sau 80,23%, aceasta a rămas necunoscută/altele.

Tabelul 2. Căile de transmitere în HVC acută în baza fișelor de anchetă epidemiologică

Căile de transmitere	2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL	%
Total HVB acute raportate în Forma 2	49	53	42	35	18	197	
TOTAL cercetate Formularul nr. 362-2/e	46	44	36	29	17	172	
% cazurilor investigate	93,88	83,02	85,71	82,86	94,44	87,31	
Din cele 197 cazuri cercetate:							
Utilizare droguri injectabile	1	0	1	0	0	2	1,16
Sex ne protejat	7	8	7	3	1	26	15,12
Infecție nosocomială	3	2	0	0	1	6	3,49
Necunoscut, altele	35	34	28	26	15	138	80,23
TOTAL	46	44	36	29	17	172	100

Analiza datelor despre căile de transmitere a HVC acută denotă o predominare a transmiterii VHC pe calea sexuală, determinată în 26 de cazuri (15,2%). În 6 cazuri (3,49%), transmiterea a fost nosocomială, iar în 2 cazuri (1,16%) prin intermediul drogurilor injectabile (Figura 20).

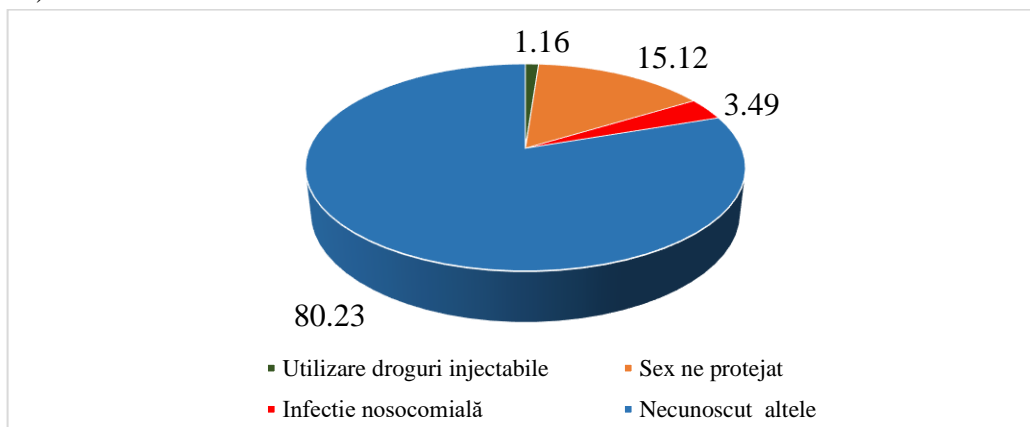


Figura 20. **Ponderea căilor de transmitere la pacienții cu HVC acută, perioada 2016-2020**

Cazurile noi de HVBC nu sunt supuse cercetării epidemiologice. În perioada 2016-2020, din totalul de 2192 cazuri de HVBC noi înregistrate, căile și factorii de transmitere au fost determinate selectiv doar în 194 de cazuri (8,85%). Analiza căilor de transmitere a HVBC a arătat că prevalează calea sexuală, identificată în 185 de cazuri, ceea ce constituie 8,44%. Transmiterea de la mamă la făt a fost constatată în 8 cazuri (0,36%), iar cu drogurile injectabile 1 caz (Tabelul 3).

Tabelul 3. **Căile de transmitere în HVBC**

Căi de transmitere HVB cronică	2016	2017	2018	2019	2020	Total	
						abs	%
<i>Utilizare drogurilor injectabile</i>	1	0	0	0	0	1	0.05
<i>Sex ne protejat</i>	17	36	47	65	20	185	8.44
<i>De la mamă la copil</i>	0	0	3	1	4	8	0.36
<i>Necunoscută, altele</i>	264	468	547	440	279	1998	91.15
TOTAL	282	504	597	506	303	2192	100.00

Cazurile de HVCC de asemenea nu sunt supuse cercetării epidemiologice. Din totalul de 2604 cazuri de HVCC, înregistrate în perioada 2016-2020, calea de transmitere a fost determinată selectiv doar în 116 cazuri (4,45%). Conform datelor prezentate, transmiterea pe calea sexuală rămâne a fi dominantă și în HVCC, fiind depistată în 115 cazuri (4,42%). Transmiterea HVCC cu drogurile injectabile a fost identificată într-un singur caz (0,04%), în 2019 (Tabelul 4).

Tabelul 4. **Căile de transmitere a HVCC**

Căi de transmitere HVC cronică	2016	2017	2018	2019	2020	Total	
						abs	%
<i>Utilizare drogurilor injectabile</i>	0	0	0	1	0	1	0,04
<i>Sex ne protejat</i>	11	33	25	22	24	115	4,42
<i>Necunoscută, altele</i>	585	590	525	540	248	2488	95,55
TOTAL	596	623	550	563	272	2604	100

Lipsa colectării datelor epidemiologice pentru cazurile cronice a hepatitelor virale B și C în baza unui formular aprobat, prezintă un impediment în determinarea condițiilor de contaminare și totodată implementarea măsurilor de prevenire și control la nivel de țară.

3.5 Mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2020

Pentru a asigura un sistem de sănătate aliniat în mod adecvat la adevăratele provocări de sănătate ale populației, factorii de decizie politică trebuie să poată compara efectele diferitor boli care omoară prematur oamenii și cauzează probleme de sănătate. Una dintre aceste probleme de sănătate publică sunt hepatitele cronice care, la rândul lor, determină dezvoltarea cirozei hepatice și a cancerului hepatic. La analiza mortalității prin aceste patologii s-a constatat că în perioada 2009-2020 s-au înregistrat 37 629 de decese, majoritatea determinate de ciroză hepatică – 32 065 decese sau $85,21 \pm 0,15\%$, CI 95% 84,88-85,59 ($P < 0,00001$). A doua cauză a deceselor a fost cancerul hepatic - 5354 de decese, ceea ce constituie $14,23 \pm 0,47\%$, CI95% 13,89-14,59 ($P < 0,001$). Astfel, pacienții fie că nu cunosc stadiul de evoluție al bolii, fie că decedază prematur.

Mai puține decese sunt determinate de hepatitele cronice. Pe durata perioadei analizate (2009-2020) au decedat de pe urma hepatitei cronice 210 persoane, ceea ce constituie $0,56 \pm 1,01\%$ CI 95% 0,45-0,6 ($P < 0,000001$). Pe an, din cauza hepatitei cronice decedază în medie $16,42 \pm 2,10$ CI95% 11,80-21,03 persoane, a cirozei hepatice – 2670,9 CI 95% 2466,5-52875,29 persoane, iar a cancerului hepatic – 446,16 CI 95% 466,29-426,03 (Figura 21).

Standardizarea indicilor la 100 000 populație demonstrează aceeași legitate. Incidența medie a deceselor determinate de hepatita cronică constituie $0,47 \pm 0,05\text{‰}$ decese, de ciroza hepatică - $75,14 \pm 2,5\text{‰}$ decese CI95% 69,47-80,80, iar de cancer hepatic - $12,55 \pm 0,25\text{‰}$ decese CI95% 11,98-13,12.

În dinamica multianuală, numărul de decese prin hepatite cronice s-a redus, practic de două ori, de la 31 cazuri în 2000 ($0,87\text{‰}$) până la 14 cazuri ($0,4\text{‰}$) în 2009, prin ciroze hepatice – de la 3117 decese ($87,42\text{‰}$) în 2000 până la 2370 decese ($66,9\text{‰}$) în 2020. În același timp mortalitatea prin cancer hepatic a fost în creștere de la 424 decese ($1,89\text{‰}$) în 2000 până la 450 decese ($12,7\text{‰}$) în 2020 (Figura 21).

Analiza mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic indică o rată de fatalitate mai înaltă în cazul cirozei hepatice – 26,53% în medie pentru perioada analizată. În dinamica multianuală, rata fatalității prin ciroză hepatică s-a redus de la 31,41% în 2009 până la 25,15% în 2020. Rata fatalității în hepatita cronică este foarte redusă, constituind în medie 0,46% pentru toată perioada analizată, iar în dinamica multianuală s-a menținut relativ stabilă, cu o ușoară scădere de la 0,87% în 2000 până la 0,7% în 2020.

Analiza datelor statistice oficial înregistrate la nivel de țară evidențiază faptul că în Republica Moldova numărul persoanelor decedate de cancer hepatic este mai mare decât al celor rămase în viață cu acest diagnostic. Această situație predomină pe toată perioada analizată, rata fatalității prin cancer hepatic fiind în medie de 135,7%. Astfel, în 2020 la evidență cu cancer hepatic se aflau 390 de persoane, iar 450 de persoane decedase de aceeași patologie. În acest context, putem menționa deficiențe la capitolul diagnosticul precoce al cancerului hepatic la pacienții cu ciroză hepatică, determinate de monitorizarea clinică insuficientă a acestei categorii de bolnavi. Totodată, pacienții nu cunosc stadiul de evoluție al bolii, diagnosticul de cancer hepatic fiind stabilit după decesul bolnavilor.

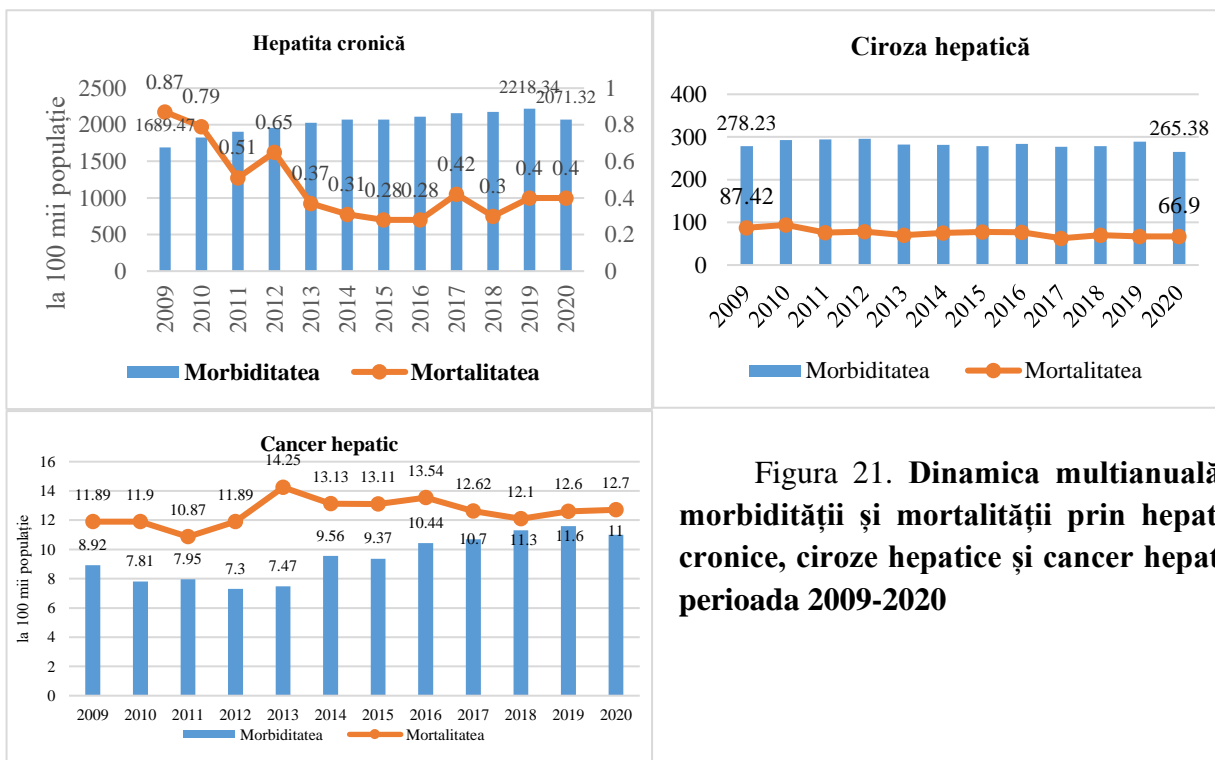


Figura 21. Dinamica multianuală a morbidității și mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, perioada 2009-2020

La evaluarea mortalității prin hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic în funcție de genul bolnavilor și vârsta acestora s-au obținut următoarele rezultate. Pe parcursul perioadei analizate, 37 629 de persoane au decedat de hepatită cronică, de ciroză hepatică și de cancer hepatic, dintre care 20 144 (53,53%) au fost bărbați, iar 17 485 (46,47%) femei.

Cele mai multe femei au decedat de hepatite cronice, 107 cazuri (50,95%) față de 103 (49,05%) cazuri în rândul bărbaților. Ponderea mai înaltă a deceselor printre bărbați s-a înregistrat în cazul cirozei hepatice și cancerului hepatic: de ciroză hepatică au decedat 16 597 de bărbați (51,76%), iar femei – 15 468 (48,24%), de cancer hepatic 3 444 de bărbați (64,33%), iar femei – 1 910 (35,67%).

Decese cauzate de hepatita cronică, de ciroza hepatică și de cancerul hepatic sunt înregistrate mai frecvent după vârsta de 60 de ani. Conform datelor prezentate în Anexa 4, vârsta medie la care decedează bolnavii cu hepatită cronică este de 66,06±1,8 ani CI 95% 62,35-69,76 ani, cei cu ciroză hepatică – 61,51±0,15 ani CI 95% 61,21-61,80, iar cu cancer hepatic - 65,33±0,37 ani, CI 95% 64,59-66,06 ani.

Repartizarea structurii morbidității prin prisma piramidei populaționale a deceselor prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic a permis evidențierea ponderii deceselor cauzate de aceste patologii în raport cu genul și vârsta persoanelor decedate. Astfel, în cazul hepatitei cronice, mai frecvent decese printre femei au fost înregistrate la vârsta de 80-89 de ani, 26,17±4,24% (P<0,001), și 60-69 de ani, 22,43 ±4,03% (P<0,001), iar printre bărbați la vârsta de 60-69 de ani, 23,3±4,16% (P<0,001). Pentru ciroza hepatică, vârsta mai afectată s-a dovedit a fi 50-69 de ani atât pentru bărbați, cât și pentru femei. Totuși, dacă la femei prevalează vârsta mai tânără de 50-59 de ani, 32,23±0,63% (P<0,001) din morbiditatea generală prin ciroză hepatică la femei, atunci la bărbați mai afectată s-a dovedit a fi vârsta de 60-69 de ani, 30,38±0,67% (P<0,001) % în structura generală a morbidității prin ciroză hepatică la bărbați.

În cazul cancerului hepatic, vârsta predominantă a fost mai mare comparativ cu hepatita cronică și cu ciroza hepatică. Astfel, la bărbați, cele mai multe decese de cancer hepatic s-au înregistrat în grupa de vârstă 70-79 de ani, constituind 33,40±1,87% (P<0,001) din mortalitatea

generală prin cancer hepatic printre bărbați pentru toată perioada analizată, iar la femei – 60-69 de ani, constituind $34,04 \pm 1,39\%$ ($P < 0,001$) din mortalitatea generală prin cancer hepatic la femei.

3.6 Provoacări identificate în urma analizei sistemului de supraveghere epidemiologică în Republica Moldova

Până în 2010, hepatitele virale parenterale cronice nu erau incluse în lista maladiilor transmisibile, obligatorii pentru evidență și raportare. Astfel, CSP teritorial primea informația urgentă numai în cazul depistării sau suspectării hepatitei virale acute, iar datele despre cazurile de hepatită cronică erau prezentate în formă agregată în Darea de seamă privind hepatitele cronice și cirozele hepatice (Raportul statistic nr.29-săn) Centrului de Management în Sănătate Publică la sfârșitul anului. Drept urmare, hepatitele virale parenterale cronice practic nu erau raportate și, respectiv, investigate epidemiologic și nu se respecta principiul sistemului de supraveghere care prevede colectarea datelor pentru a întreprinde acțiuni de răspuns. Această situație a contribuit semnificativ la sporirea incidenței și prevalenței hepatitelor cronice în Republica Moldova.

Sistemul de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D acute include raportarea cazurilor în corespundere cu CIM 10 (Clasificarea internațională a maladiilor). Actualmente, sistemul de evidență și de raportare include declararea cazurilor de hepatite virale acute și cronice. Conform formularului statistic nr. 2 "Boli infecțioase și parazitare", aprobat în 2011, compartimentul hepatite virale include: hepatita virală A; hepatita virală B acută (total cazuri), inclusiv hepatita virală B acută cu Delta antigen și separat suprainfecția acută cu Delta antigen la purtătorii cronici de AgHBs și bolnavi cu HVB cronică; hepatita virală C acută; hepatita virală E; alte hepatite virale acute; hepatita virală B cronică cu Delta antigen primar depistată; hepatita virală B cronică fără Delta antigen primar depistată; hepatita virală C cronică primar depistată; alte hepatite cronice primar depistate și purtătorii cronici de AgHBs primar depistați.

Alt document statistic oficial, care ne permite să facem o analiză a datelor, este Darea de seamă nr.29-săn "Privind bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice" care include prevalența și incidența acestor patologii în funcție de vârstă, doar copii și adulți (fără dezagregarea categoriilor de vârstă), numărul de persoane aflate în evidență la finele anului gestionar cu hepatite cronice și ciroze hepatice, și plenitudinea cuprinderii prin supraveghere a bolnavilor cu hepatite cronice.

Acest formular de raportare nu permite o analiză mai detaliată a situației epidemiologice în funcție de vârsta persoanelor afectate dezagregat, de genul, de categoriile de risc, de factorii de risc etc. Trebuie menționat faptul că datele prezentate pe suport de hârtie și cele din sistemul informațional de supraveghere a bolilor transmisibile nu corespund, ceea ce determină necesitatea fortificării sistemului de raportare electronică, cu includerea posibilităților de evaluare și de monitorizare a situației epidemiologice, dar și cu estimarea riscului și prognosticului pentru implementarea acțiunilor de combatere, în funcție de rezultatul evaluării. La înregistrarea cazului de hepatită virală parenterală acută și cronică trebuie să fie efectuată cercetarea epidemiologică prin colectarea anamnezei epidemiologice la patul bolnavului, pentru a stabili sursa, mecanismul și factorii de transmitere a infecției, precum și cercetarea focarului de infecție cu stabilirea persoanelor contacte și întreprinderea măsurilor profilactice și antiepidemice pentru limitarea extinderii și lichidarea focarului.

În prezent este realizată cercetarea epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută de către medicii epidemiologi din cadrul CSP teritoriale cu completarea „Fișei de anchetare epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută" nr. 362-2/e (aprobată prin ordinul MS nr. 828 din 31.10.2011 "Cu privire la aprobarea formularelor de evidență primară"). Cazurile cronice noi înregistrate nu sunt supuse cercetării epidemiologice, ceea ce duce la lipsa de date cu

privire la factorii și căile de transmitere pentru formele respective de boală. Toate cazurile de hepatite virale acute și cronice sau purtătorii de AgHBs se înregistrează în registrul de evidență a bolilor infecțioase (Formularul 60), cu atribuirea numărului epidemiologic. Despre cazul înregistrat se informează instituția medico-sanitară publică, Centrul Medicilor de Familie la locul de trai (evidență) și CSP teritorial (în caz că nu se află în teritoriul supravegheat de CSP care a primit informația despre cazul de boală), care îl înregistrează în registrele sale de evidență și efectuează examinarea și testarea contactaților, supravegherea medicală a bolnavului sau purtătorului cronic, cu testarea repetată la 6 luni la prezența markerilor hepatitelor virale și analiza biochimică a sângelui.

Toate cazurile declarate de hepatite virale B, C și D acute și cronice sunt notificate la nivelul CSP teritorial, apoi raportate în Formularul 2 „Privind bolile infecțioase și parazitare” lunar și anual la nivel național către ANSP. Un aspect important este raportarea atât la nivel național, cât și internațional, conform definiției standarde de caz, aprobate la nivel internațional. Definițiile de caz pentru hepatite virale, utilizate în Republica Moldova, nu corespund cu cele recomandate de OMS. Astfel, în urma analizei sistemului de supraveghere epidemiologică a hepatitelor, a cirozelor și a cancerului hepatic au fost stabilite următoarele provocări:

1. Există Program național de combatere a hepatitelor virale B, C, și D, dar nu este implementat un plan de măsuri pentru combaterea/eliminarea hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova.
2. Există divergențe între definițiile de caz pentru hepatitele virale utilizate în Republica Moldova și cele recomandate de OMS.
3. Indicii de supraveghere a hepatitelor virale, a cirozelor hepatice și a cancerului hepatic sunt insuficient dezagregați pentru a face o estimare, o modelare, o monitorizare și o evaluare la nivel de țară.
4. Nu există o bază de date integrată care ar permite analiza datelor morbidității în complexitate.
5. Datele prezentate în Formularul statistic nr.2 sunt dezagregate pe vârste (copii 0-2 ani, 3-6 ani și 0-17 ani, și adulți; mediul de reședință urban și rural), nu și pe gen.
6. Raportul statistic nr.29-săn Privind bolnavii cu hepatite cronice și cu ciroze hepatice nu include date dezagregate despre categoriile de vârstă, gen, profesie, grup de risc, forma cirozei hepatice (compensată sau decompensată), gradul de fibroză, genotipul virusului.
7. Există divergențe de date cu privire la hepatitele virale cronice în formularul nr. 2 ”Boli infecțioase și parazitare” și raportul statistic nr.29-săn Privind bolnavii cu hepatite cronice și cu ciroze hepatice, ceea ce creează o neclaritate în ce privește numărul real de bolnavi cu hepatite virale aflați sub supraveghere medicală.
8. Nu este determinată modalitatea de raportare a cazurilor de infectare concomitentă cu două sau trei virusuri hepatice. Astfel, în unele teritorii acestea sunt raportate ca o singură infecție, în altele ca două-trei infecții la aceeași persoană.
9. Insuficient sunt colectate datele epidemiologice ale cazurilor de hepatită virală cronică și de portaj cronic al virusurilor hepatice B și C din lipsa unui formular standardizat, ceea ce nu permite de a efectua o analiză complexă, cu estimarea impactului economic și medical.
10. Insuficient sunt realizate măsurile profilactice și antiepidemice în focarele de hepatită virală cronică (examinarea la markerii hepatitelor virale și vaccinarea contra hepatitei virale a persoanelor-contacte din focare).

11. Nu este efectuată monitorizarea complexă, eficientă, ținută, orientată spre asistența pacienților cu hepatite virale cronice, familiei, comunității de către medicul de familie.
12. Screeningul pentru carcinomul hepatocelular nu este indicat tuturor pacienților cu HVBC/HVCC sau cu ciroză.
13. Informarea populației generale și a grupurilor cu risc sporit de infectare despre situația epidemiologică prin hepatite virale și consecințele grave ale acestor infecții, despre măsurile de prevenire este insuficientă și nu este focalizată pe diferite grupuri de populație cu risc sporit de infectare (lucrători medicali, persoanele care contactează cu bolnavii cu hepatite virale, populațiile-cheie, persoanele cu diabet zaharat, ITS etc.).
14. Nu există o unitate de coordonare a Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

4. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI FACTORILOR DE RISC ÎN HEPATITE CRONICE, CIROZE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR ÎN BAZA CHESTIONARELOR ANALIZATE

4.1 Caracteristica sociodemografică a pacienților cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar

Evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice și cancer hepatic primar este condiționată de un șir de particularități epidemiologice și factori de risc asociați diagnosticului de bază. În acest context, au fost analizate fișele de observație și chestionați 3666 pacienți, dintre care cu hepatite cronice – 1528 bolnavi (41,68±1,26%), ciroze hepatice 1891 bolnavi (51,58±1,14%) și cancer hepatic – 247 bolnavi (6,74±1,59%), pentru a stabili factorii de risc care contribuie la evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar (Tabelul 5).

Tabelul 5. Caracteristica generală a loturilor cercetate

TOTAL (n=3666)	Lot martor (n=153)	Hepatite cronice Lotul I (n=1528)	Ciroze hepatice Lotul II (n=1891)	Cancer hepatic Lotul III (n=247)	Valoarea-P	
		1	2	3		4
%		41,68±1,26 [95%,CI:41,71-46,36]	51,58±1,14 [95%,CI:49,96-53,20]	6,74±1,59 [95%,CI:5,97-7,60]	P _{2,3} <0,001 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,001	
VÂRSTA						
Vârsta media, ani	55,5±10,18	54,74±11,22	56,21±10,17	59,05±10,94	P _{2,3} <0,0001 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,001	
vârsta, min (ani)	20	17	23	18		
vârsta, max (ani)	79	87	87	84		
GENUL						
Femei	abs	114	873	923	91	P _{1,2} <0,001 P _{2,3} <0,001 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,01
	%	74,51 [95%, CI:66,84-81,20]	57,13±1,67 [95%,CI:54,64-59,59]	48,81±1,64 [95%,CI:46,56-51,06]	36,84±5,05 [95%,CI:30,81-43,19]	
Bărbați	abs	39	655	968	156	
	%	25,49 [95%, CI:18,80-33,16]	42,87±1,93 [95%,CI:40,41-45,36]	51,19±1,60 [95%,CI:48,94-53,44]	63,16±3,86 [95%,CI:56,8169,19]	

Mai frecvent hepatite cronice au fost înregistrate la femei, însă evoluția acestora în ciroze hepatice și în cancer hepatic se evidențiază, mai frecvent, printre bărbați. Astfel, hepatitele cronice la femei au fost înregistrate în 873 de cazuri sau $57,13 \pm 1,67\%$ [95%, CI:54,64-59,59], față de bărbați – 655 de cazuri sau $42,87 \pm 1,93\%$ [95%, CI:40,41-45,36] ($P < 0,001$). Raportul dintre bărbați și femei a constituit 1,33 (873:655), reprezentând 968 de cazuri sau $51,19 \pm 1,60\%$ [95%, CI:48,94-53,44] și respectiv 923 de cazuri sau $48,81 \pm 1,64\%$ [95%, CI:46,56-51,06]. O pondere mai mare a bărbaților afectați s-a dovedit a fi printre pacienții cu cancer hepatic primar. Bărbații, cu cancer hepatic primar, au constituit 156 de cazuri sau $63,16 \pm 3,86\%$ [95%, CI:56,81-69,19], față de femei – 91 de cazuri sau $36,84 \pm 5,05\%$ [95%, CI:30,81-43,19]. Vârsta medie la diagnosticare a bolnavilor cu hepatite cronice era de 54,74 ani.

Patologiile ale ficatului au fost înregistrate la pacienți cu vârste cuprinse între 10 ani și 90 de ani, frecvența sporind cu înaintarea în vârstă. Mai frecvent, hepatitele cronice și cirozele hepatice sunt înregistrate la pacienții cu vârsta medie de 50-59 ani (37,50% și 39,56%), care dezvoltă cancer hepatic primar după vârsta medie de 60 ani (49,80%). Totodată, este de menționat faptul că, hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic au fost înregistrate și la copii cu vârsta de 10 ani.

Analiza patologiilor hepatice cronice a arătat că deși hepatitele cronice se înregistrează mai frecvent la femei, evoluția acestora către ciroze hepatice și cancer hepatic are loc mai frecvent în rândul bărbaților. Astfel, cu hepatite cronice au fost diagnosticate 873 de femei sau $57,13 \pm 1,67\%$ [95%, CL:54,64-59,59] și 655 de bărbați sau $42,87 \pm 1,93\%$ [95%, CI:40,41-45,36] ($P < 0,001$), raportul bărbați:femei fiind de 1,33 (873:655); cu ciroze hepatice 968 de bărbați sau $51,19 \pm 1,60\%$ [95%, CI:48,94-53,44] și 923 de femei sau $48,81 \pm 1,64\%$ [95%, CI:46,56-51,06], iar cu cancer hepatic 156 de bărbați sau $63,16 \pm 3,86\%$ [95%, CI:56,81-69,19] și 91 de femei sau $36,84 \pm 5,05\%$ [95%, CI:30,81-43,19].

Trebuie menționat faptul că ponderea bolnavilor cu patologii hepatice crește odată cu înaintarea în vârstă, atingând valorile maxime la vârsta de 60 de ani. La o vârstă mai înaintată se atestă o scădere a numărului de pacienți cu patologii hepatice ca urmare a evoluției hepatitei cronice către ciroza hepatică și cancerul hepatic, care determină anual circa 2700 de decese.

Cea mai afectată vârstă s-a dovedit a fi 50-59 ani cu pondere mai înaltă la bărbați comparativ cu femeile, aceasta fiind 38,67% față de 37,31% respectiv **Eroare! Fără sursă de referință.**

Analiza morbidității prin hepatita cronică în funcție de gen și vârsta bolnavilor denotă faptul că printre femei cea mai afectată vârstă a constituit-o 50-59 ani alcătuind o pondere de 37,11% din totalul femeilor cu hepatită cronică. Analiza aceluiași indicator printre bărbați a determinat o pondere mai înaltă a cazurilor la același grup de vârstă, alcătuind 38,02% din totalul de bărbați cu hepatită cronică.

Aceiași situație epidemiologică o înregistrăm și la bolnavii cu ciroză hepatică. În majoritatea cazurilor bolnavii cu ciroză hepatică cât la femei atât și la bărbați au fost în grupul de vârstă 50-59 ani, ponderea fiind de 38,79% și 40,29% respectiv. Printre bărbați se evidențiază o pondere ușor mai înaltă comparativ cu femeile.

Este de remarcat faptul că, complicațiile determinate de hepatita cronică și ciroza hepatică respectiv se evidențiază la o vârstă mai înaintată. Astfel, dacă hepatita cronică și ciroza hepatică se înregistrează mai frecvent la vârsta de 50-59 ani, atunci cancerul hepatic primar determinat de aceste patologii se înregistrează mai frecvent la grupul de vârstă 60-69 ani atât la femei cât și la bărbați, ponderea fiind de 47,25% și 51,28% respectiv.

Majoritatea pacienților aflați la tratament în staționar au fost din regiunile rurale ale republicii. Analiza comparativă a datelor privind patologiile cronice ale ficatului, ne-a permis să constatăm faptul că, pacienții cu hepatită cronică din regiunea rurală au constituit $65,71 \pm 1,49\%$ față de cei din regiunea urbană care au constituit $34,29 \pm 2,07\%$ ($P < 0,001$). Aceiași particularitate am constatat-o și în cazul pacienților cu ciroză hepatică, care s-au dovedit în marea lor majoritate din regiunea rurală – $66,90 \pm 1,32\%$ față de cei din regiunea urbană – $33,10 \pm 1,88\%$ ($P < 0,001$). Pacienții cu cancer hepatic primar din localitățile rurale au constituit $63,56 \pm 3,84\%$ față de cei din regiunea urbană – $36,44 \pm 5,07\%$ ($P < 0,001$). Aceste particularități denotă faptul că persoanele din regiunile rurale se îmbolnăvesc mai frecvent de hepatite cronice, fapt determinat de acces redus la asistența medicală, și ca rezultat acestea evoluează în ciroze hepatice și cancer hepatic primar.

4.2 Particularitățile etiologice și clinice ale hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancer hepatic

Din totalul cazurilor de hepatice cronice analizate, 80% au fost de etiologie virală, 1352 cazuri sau $88,48 \pm 0,86\%$ față de 176 cazuri sau $11,51 \pm 2,40\%$ ($P < 0,001$) de etiologie nevirală. În cazul cirozelor hepatice legitatea a fost aceeași: 1501 cazuri sau $79,38 \pm 1,04\%$ de etiologie virală față de 359 de cazuri sau $20,62 \pm 2,04\%$ ($P < 0,001$) de etiologie nevirală. Cancerul hepatic de etiologie virală a fost diagnosticat în 192 de cazuri sau $77,73 \pm 3,0\%$, iar cel neviral în 55 de cazuri sau $22,44 \pm 22,44\%$ ($P < 0,001$) (Figura 22).

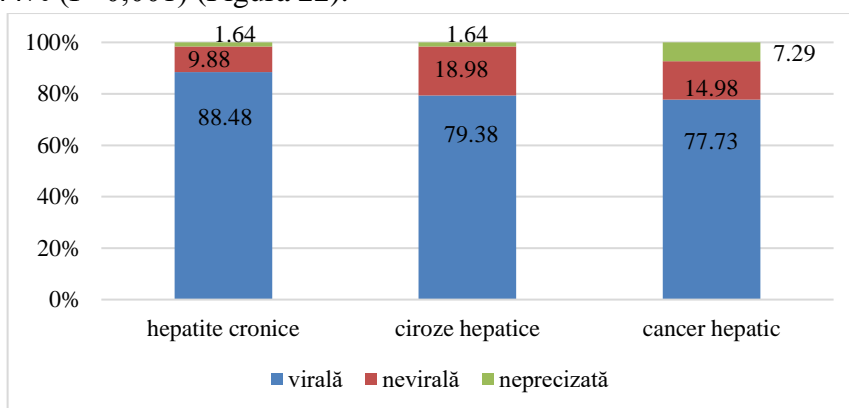


Figura 22. Structura patologiei hepatice în funcție de etiologia virală/nevirală

La analiza structurii etiologice a patologiilor ficatului cu etiologie virală a fost constatată predominarea VHB, identificat în 679 de cazuri sau $50,22 \pm 1,91\%$, 95% CI 47,56-52,88%, comparativ cu 423 de cazuri sau $31,29 \pm 2,25$, 95% CI 28,87-33,81% de care s-a dovedit a fi responsabil VHC; 249 de cazuri sau 18% au fost determinate de infecție mixtă: VHB+VHD – 139 de cazuri sau $10,28 \pm 2,57\%$, 95%CI 8,77-12,01%, VHB+VHC – 105 cazuri sau $7,77 \pm 2,61\%$, 95% CI 6,46-9,32%, VHB+BVC+VHD – 4 cazuri sau 0,30%, 95% CI 0,16-0,86% (Figura 23).

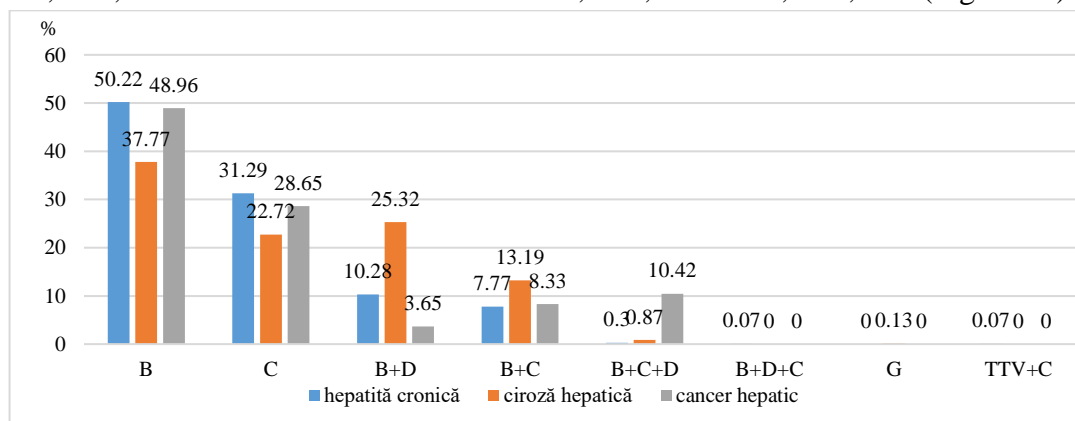


Figura 23. Structura patologiilor hepatice de etiologie virală în loturile de cercetare

4.3 Analiza factorilor de risc în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar

Evoluția nefavorabilă a hepatitei cronice și dezvoltarea cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar este determinată de o serie de factori de risc. Unul dintre acești factori sunt patologiile concomitente care înrăutățesc sănătatea pacientului. Au fost stabilite 61 de diagnostice Clinice secundare diagnosticului de bază. Ca urmare a analizei datelor din chestionarele colectate, au fost identificate cele mai importante patologii, care au predominat la mai mult de 40% dintre pacienți. Este de menționat că în majoritatea cazurilor pacienții au avut de la 5 patologii și mai mult concomitent. Astfel, cât în cazul pacienților cu hepatită cronică atât și în cazul celor cu ciroză hepatică și cancer hepatic primar, acestea au avut concomitent 5-9 diagnostice secundare, alcătuind 65,14%, 71,92% și 79,35% respectiv fiecare, comparativ cu lotul martor care a evidențiat până la 4 patologii concomitente în circa 99%.

Dintre pacienții cu hepatită cronică, 966 sau 65,14±1,53%, 95% CI 62,72-67,49% (P<0,001), au avut de la 5 până la 9 diagnostice secundare. Până la 4 patologii concomitente au fost determinate la 277 de pacienți sau 18,18±2,31%, 95% CI 16,33-20,19% (P<0,001); 255 de pacienți au fost diagnosticați cu 10 până la 24 de patologii secundare diagnosticului de bază, inclusiv 10-14 diagnostice secundare – 229 de cazuri sau 14,98±2,35%, 95% CI 13,28-16,85% (P<0,001), 15-19 diagnostice secundare – 24 de pacienți sau 1,57±2,59, 95% CI 1,06-2,33% (P>0,05), și 20-24 diagnostice secundare – 2 cazuri sau 0,13±3,6%, 95% CI 0,04-0,48%.

Marea majoritate a pacienților cu ciroză hepatică, 1360 pacienți sau 71,92±1,21%, 95% CI 69,85-73,90% (P<0,001), de asemenea au fost diagnosticați cu 5 până la 9 diagnostice secundare. Până la 4 patologii secundare au fost determinate la 22 de pacienți cu ciroze hepatice, ceea ce reprezintă 1,16±2,33%, 95% CI 0,77-1,76% (P>0,05). Cu 10-14 patologii secundare diagnosticului de bază au fost identificați 506 de pacienți sau 26,76±1,96%, 95% CI 24,81-28,80% (P<0,001), cu 15-19 diagnostice secundare – 3 pacienți sau 0,16±2,82, 95% CI 0,005-0,47% (P>0,05).

Majoritatea pacienților cu cancer hepatic, 196 pacienți sau 79,35±2,89%, 95% CI 73,76-84,22% (P<0,001), au avut de la 5 până la 9 diagnostice secundare celui de bază; 41 de pacienți sau 16,60±5,81%, 95% CI 12,18-21,84% (P<0,01) – de la 10 până la 14 diagnostice secundare; 8 pacienți sau 3,24±6,69%, 95% CI 1,41-6,28% (P<0,005) – până la 4 diagnostice secundare, iar doi pacienți sau 0,81%, 95% CI 0,10-2,89% – 15-19 diagnostice secundare.

În continuare, patologiile selectate au fost analizate prin intermediul regresiei logistice și tabelului 2x2, care a permis constatarea indicelui Odds Ratio și intervalul de confidență. În baza acestei analize au fost evidențiate patologiile cu cel mai înalt risc care influențează evoluția pacienților în ciroze hepatice și cancer hepatic. Astfel, pentru pacienții cu hepatite cronice, acestea au constituit pancreatitele, gastritele, hipertensiunea portală, gastroduodenita și colecistita. În cazul pacienților cu ciroze hepatice acestea au constituit insuficiența hepatică cronică, fibroza ficatului, encefalita toxico-dismetabolică, varice esofagian, obezitatea, colecistita și gastroduodenita. Pentru pacienții cu cancer hepatic acestea s-au dovedit a fi: varice esofagian, ascita, anemia, encefalita toxico-dismetabolică, pancreatita, obezitatea și insuficiența hepatică.

Studierea factorilor de risc în hepatitele cronice, în cirozele hepatice și în cancerul hepatic primar a permis evidențierea unor manopere medicale parenterale efectuate de către pacienți pe parcursul vieții. Astfel, în cazul pacienților cu hepatite cronice, intervențiilor chirurgicale au fost supuși 1080 de bolnavi sau 70,68%, 95 CI 68,35-72,91%, OR a constituit 1,89 (95% CI 1,28-2,77), iar intervențiilor ginecologice – 839 de pacienți sau 54,91%, 95% CI 52,49-57,39%, OR – 1,55 (95% CI 1,06-2,27). Deși transfuzii de sânge au menționat un număr mai mic de pacienți cu hepatite cronice - 285 ceea ce constituie doar 18,65% din totalul pacienților cu hepatite cronice,

analiza factorului de risc prin tabelul de contingență 2X2 a demonstrat că OR este cel mai înalt anume în acest tip de manoperă parenterală, OR=2,72, 95% CI 1,36-5,44.

Pacienții cu hepatite cronice au fost diagnosticați în medie cu 8,81±6,24 ani în urmă, durată minimă fiind de 2 ani și maximă de 50 de ani. Perioadă medie de la diagnosticarea hepatitei cronice și până la stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică a fost de 11,29±4,49 ani, durată minimă de 2 ani și maximă de 24 de ani, iar durata bolii la pacienții cu cancer hepatic a constituit în medie 3,66±1,15 ani, minim 1 an și maximă 7 ani (Tabelul 6).

Tabelul 6. Durata medie a bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar (ani)

Patologia	Total	Media duratei bolii	Std dev	Min	Max
Hepatita cronică	1455	8,81	6,24	2	50
Ciroza hepatică	1891	11,29	4,49	2	24
Cancer hepatic	247	3,66	1,15	1	7

La 1095 dintre pacienți cu hepatite cronice sau 75,26%, 95% CI 72,98-77,41%, durata bolii era de cel mult 10 ani, iar la 25% mai mult de 10 ani. La 973 (51,45%) dintre pacienții cu ciroză hepatică, de la stabilirea diagnosticului de hepatită cronică și până la dezvoltarea cirozei hepatice au trecut mai mult de 10 ani. La 918 sau 48,55%, 95% CI 46,30-50,80% dintre pacienții cu ciroză hepatică durata bolii era de până la 10 ani, la 938 sau 49,60%, 95% CI 47,35-51,86% – 11-20 ani, iar la 35 sau 1,85%, 95% CI 1,33-2,56% – 21-30 de ani.

Tabelul 7. Durata bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar

Durata bolii	abs	%	Cum. Procent	Wilson 95% LCL	Wilson 95% UCL
Hepatita cronică					
1 - 10 ani	1095	75.26	75.26	72.98	77.41
11 - 20 ani	280	19.24	94.50	17.30	21.35
21 - 30 ani	60	4.12	98.63	3.22	5.27
30 și mai mult	20	1.37	100	0.89	2.11
TOTAL	1455	100	100		
Ciroza hepatică					
1 - 10 ani	918	48.55	48.55	46.30	50.80
11 - 20 ani	938	49.60	98.15	47.35	51.86
21 - 30 ani	35	1.85	100.00	1.33	2.56
TOTAL	1891	100	100		
Cancer hepatic					
1- 5 ani	234	94.74	94.74	91.17	97.17
6 - 10 ani	13	5.26	100.00	2.83	8.83
TOTAL	247	100	100		

Durata bolii la pacienții cu cancer hepatic s-a dovedit a fi cea mai scurtă, aceștia decedând în primii zece ani de boală. Astfel, la 234 dintre pacienți cu ciroză hepatică sau 94,74%, 95% CI 91,17-97,17% durata bolii a fost de până la 5 ani. Durata scurtă a bolii la pacienții cu cancer hepatic este determinată de faptul că majoritatea nu sunt diagnosticați și decedează în faza de ciroză hepatică sau sunt diagnosticați tardive.

În scopul determinării comportamentului pacienților în familie după confirmarea diagnosticului de patologie hepatică, visavi de probabilitatea de infectare a membrilor acesteia, în

chestionar au fost introduse despre atitudinile și practicile utilizate în familie. Conform datelor obținute, pacienții cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic nu respectă măsurile de prevenire a infectării membrilor familiei.

Astfel, la analiza chestionarelor pacienților cu hepatită cronică s-a constatat că 90,18% au practicat relații sexuale neprotejate, 60,54% au utilizat obiecte tăioase în comun, dintre care 55,3% – foarfeci, iar 49,54% – ace. Au fost determinate și cazuri de utilizare în comun cu membrii familiei a lamei de bărbierit (2,81%), a periutei de dinți (0,50%), a seringilor (2,42%).

Aceeași situație a fost constatată și la pacienții cu ciroză hepatică. Relații sexuale neprotejate au fost menționate de 96,83% dintre pacienții cu ciroză hepatică, utilizarea obiectelor tăioase în comun – 71,81%, inclusiv a foarfecilor – 41,46%, a acelor – 52,67, a lamei de bărbierit – 5,29%, a periutei de dinți – 0,79%, a seringilor – 0,69% (Figura 24).

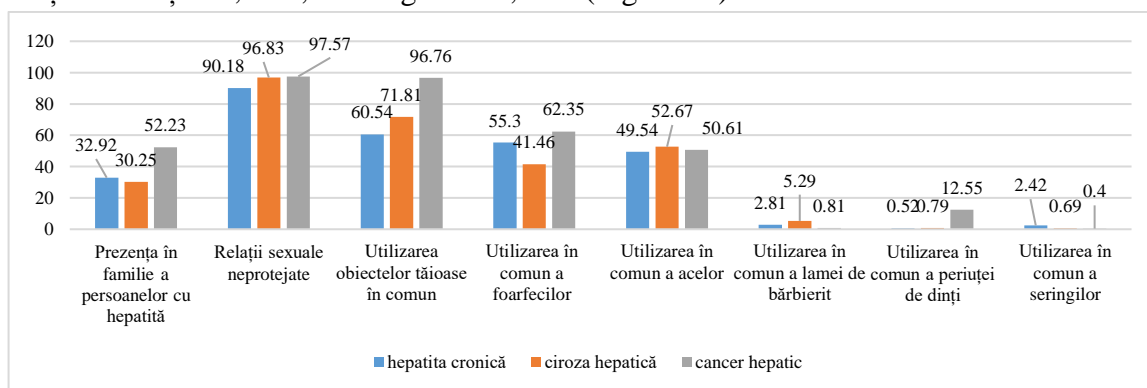


Figura 24. Pondere pacienților cu patologii hepatice cronice în funcție de factorii de risc comportamentali în familie

La analiza probabilității riscului de infectare printre membrii familiei s-a constatat că în toate patologii analizate OR este mai înalt la practicarea de relații sexuale neprotejate. În funcție de nosologie, riscul de infectare este mai înalt la pacienții cu cancer hepatic, OR=25,91 (95% CI 10,82%-62,01%), după care urmează pacienții cu ciroză hepatică OR=19,68 (95% CI 13,01%-29,78%) și cei cu hepatită cronică – OR= 5,92 (95% CI 4,11%-8,54%).

Totodată, în baza determinării probabilității riscului OR, au fost evidențiați principalii factori de risc. Astfel, pentru hepatita cronică, factorii de risc comportamentali în familie s-au dovedit a fi relațiile sexuale neprotejate – OR=5,92 (95%CI 4,11%-8,54%), utilizarea obiectelor tăioase în comun OR=1,91 (95% CI 1,3%-2,68%), utilizarea în comun a seringilor OR=1,24 (95% CI 0,37%-4,07%) și utilizarea în comun a foarfecilor OR= 1,15 (95% CI 0,83%-1,61%).

Analiza factorilor de risc comportamentali în familie la pacienții cu ciroză hepatică a pus în evidență aceeași legitate ca și în cazul celor cu hepatită cronică. Factorii de risc comportamentali în familia pacienților cu ciroză hepatică s-au dovedit a fi relațiile sexuale neprotejate – OR=19,68 (95%CI 13,01%-29,78%), utilizarea în comun a obiectelor tăioase – OR=3,15 (95% CI 2,25%-4,4%), inclusiv a lamei de bărbierit – OR=1,36.

În cazul pacienților cu cancer hepatic, factori de risc comportamentali în familie au fost relațiile sexuale neprotejate – OR=25,91 (95%CI 10,82%-62,01%), utilizarea în comun a obiectelor tăioase – OR=37,34 (95% CI 17,23%-80,91%) și a periutei de dinți – OR=5,34 (95% CI 1,84%-15,46%).

Pronosticul evoluției patologiei hepatice este determinat și de respectarea regimului alimentar de către pacienți, consumul de alcool și tutun.

Conform datelor din literatura de specialitate, reflectate în capitolul de analiză a datelor bibliografice, mai mulți autori menționează că unele comportamente ale pacienților cu hepatite

cronice precum nerespectarea regimului alimentar, consumul de alcool și de tutun favorizează degenerarea acestora în ciroză hepatică și în cancer hepatic primar. În acest context ne-am propus să analizăm respectarea regimului alimentar de către pacienții cu patologii hepatice cronice, consumul de alcool și de tutun de către aceștia.

Alimentația neregulată și neechilibrată face parte din factorii de risc ce agravează unele forme de patologie hepatică. Nerespectarea regimului alimentar a fost evidențiată în toate loturile de cercetare, cu o pondere considerabilă la pacienții cu ciroză hepatică – 89,05% (95% CI 87,57-90,38%), mai redusă la pacienții cu cancer hepatic – 86,23% (95% CI 81,30%-90,28%) și la cei cu hepatită cronică – 54,65% (95% CI 52,14%-57,13%).

Consumul abuziv de alcool este un factor de risc major în dezvoltarea unor boli hepatice și extrahepatice. Dintre bolnavii cu patologie hepatică au recunoscut consumul și/sau abuzul de alcool 605 pacienți cu hepatită cronică sau 39,59% (95% CI 37,17%-42,07%), 723 sau 38,23% (95% CI 36,07%-40,45%) cu ciroză hepatică și 164 sau 66,40% (95% CI 60,13%-72,26%) cu cancer hepatic.

Fumatul, un alt factor de risc în evoluția patologiilor hepatice, a fost recunoscut de 210 pacienți cu hepatită cronică sau 13,74% (95% CI 12,11%-15,56%), de 620 sau 32,79% (95% CI 30,71%-34,94%) cu ciroză hepatică și de 77 sau 31,17% (95% CI 27,74%-39,87%) cu cancer hepatic.

Nerespectarea regimului alimentar este factorul de risc cu OR mai înalt la pacienții cu hepatite cronice – OR=1,43 (95% CI 1,01%-2,02%), iar consumul de alcool la pacienții cu ciroză hepatică – OR= 3,06 (95% CI 2,57%-3,64%) și la cei cu cancer hepatic – OR=3,19 (95% CI 2,41%-4,22%). Pe lângă consumul de alcool, la pacienții cu cancer hepatic factor de risc este și nerespectarea regimului alimentar – OR= 1,29 (95% CI 0,87%-1,91%).

În aceeași ordine de idei a fost analizată rata factorilor de risc în raport cu genul pacienților. Astfel, este de menționat că acești factori de risc au fost înregistrați printre femei mai frecvent decât printre bărbați.

Pacienții cu hepatită cronică au menționat într-o proporție uniformă respectarea regimului alimentar, evidențiind o rată de 46,39% (95% CI 43,11%-49,71%), iar printre bărbați 43,97% (95% CI 40,21%-47,79%). Totuși mai mult de jumătate din pacienții cu hepatită cronică, cât printre bărbați atât și printre femei nu respectă regimul alimentar. Consumul de alcool s-a înregistrat mai frecvent printre bărbați cu o rată de 49,01% (95% CI 45,20%-52,83%). Totuși rata consumului de alcool s-a dovedit a fi destul de înaltă și printre femei constituind 32,53% (95% CI 29,51%-35,71%). Consumul de tutun printre bărbați a constituit 24,43% (95% CI 21,29%-27,86%), iar printre femei 5,73% (95% CI 4,37%-7,47%) (Figura 25).

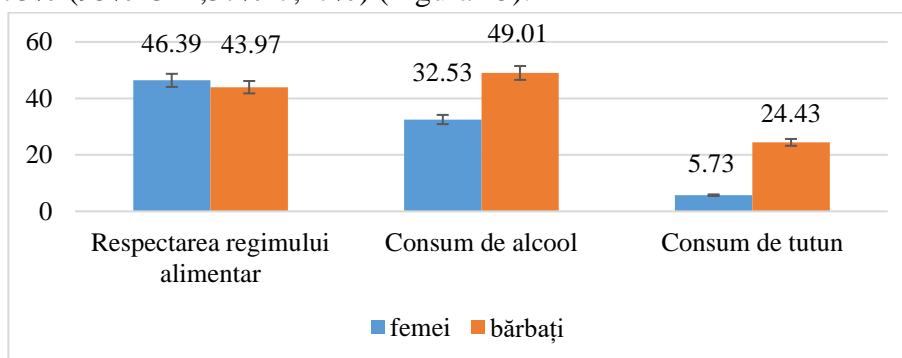


Figura 25. Ponderea factorilor de risc în evoluția hepatitei cronice în funcție de genul pacienților

Dintre pacienții cu ciroză hepatică, regimul alimentar a fost respectat doar de 14,73% (95% CI 12,59%-17,17%) dintre femei și 7,33% (95% CI 5,86%-9,15%) dintre bărbați. Consumul de alcool a fost înregistrat la 27,41% (95% CI 24,63%-30,38%) dintre femei și la o rată mai înaltă la bărbați - 48,55% (95% CI 45,42%-51,70%). Consumul de tutun printre femei a fost destul de redus - 6,93% (95% CI 5,47%-8,76%), comparativ cu bărbații la care rata consumului de tutun a fost destul de înaltă - 57,44% (95% CI 54,30%-60,52%) (Figura 26).

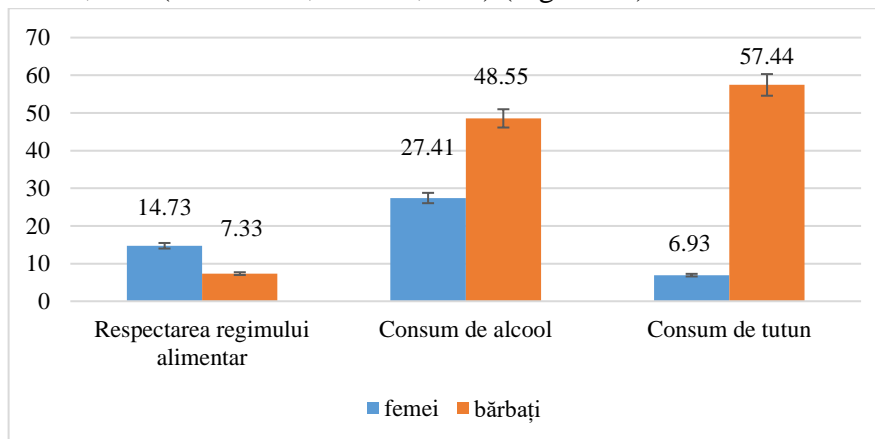


Figura 26. **Ponderea factorilor de risc în evoluția cirozei hepatice în funcție de genul pacienților**

Referitor la pacienții cu cancer hepatic, regimul alimentar a fost respectat de 15,38% (95% CI 8,67%-24,46%) dintre femei și 12,82% (95% CI 8,01%-19,10%) dintre bărbați. Consumul de alcool a fost confirmat de 29,67% (95% CI 20,55%-40,16%) dintre femeile cu cancer hepatic și de 87,82% (95% CI 81,64%-92,51%) dintre bărbații cu această patologie. Consumul de tutun a fost înregistrat cu o rată mai înaltă la pacientele cu cancer hepatic, decât la cele cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică - 34,07% (95% CI 24,45%-44,75%). La bărbații cu cancer hepatic, rata consumului de tutun a fost mai mică, decât la femeile cu aceeași patologie - 29,49% (95% CI 22,47%-37,31%).

Datele obținute la examinarea factorilor de risc în evoluția patologiilor hepatice (respectarea regimului alimentar, consumul de alcool și de tutun) au fost analizate prin prisma probabilității riscului de a dezvolta ciroză hepatică și cancer hepatic în raport cu acești factori și genul pacienților. Probabilitatea riscului OR și raportul dintre factorii de risc și genul pacienților sunt prezentate în Tabelul 4.16. Conform datelor din acest tabel, atât în hepatita cronică, cât și în ciroza hepatică și în cancerul hepatic primar, factorii analizați au demonstrat un risc OR mai înalt la bărbați, decât la femei. Unui risc mai înalt de cronicizare a hepatitei cronice sunt expuși atât bărbații, cât și femeile care nu respectă regimul alimentar. Riscul de dezvoltare a cirozei hepatice este mult mai înalt la bărbați - OR=9,91 (95% CI 7,44-13,21%) decât la femei - OR = 5,01 (95% CI 3,99%-6,27%). În cazul pacienților cu cancer hepatic, riscul a fost mai înalt la bărbații care consumă alcool - OR= 7,64% (95% CI 4,65%-12,54%). Dintre femeile cu cancer hepatic, consumatoare de alcool au fost 6,93% (95% CI 4,19%-11,46%).

Administrarea tratamentului antiviral pe termen lung poate preveni evoluția HVBC și a HVDC către ciroză hepatică și carcinom hepatocelular, îmbunătățind astfel calitatea vieții pacienților cu hepatite virale cronice.

În Republica Moldova, pentru tratamentul pacienților cu HVBC și cu HVDC, în 2019 a fost aprobat Protocolul clinic național „Hepatita cronică cu virusul hepatic B cu sau fără antigen delta la adult”. Acest protocol a fost elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale cu

privire la hepatita cronică virală B și Delta la persoanele adulte și servește drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. Conform Protocolului, tratamentul antiviral pentru HVB durează 48 de săptămâni (mai mult de 48 săptămâni pentru HVD). Pentru tratamentul pacienților cu HVCC, în 2019 a fost aprobat Protocolul clinic național „Hepatita cronică cu virusul hepatitei C la adult”, elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale: Asociația Europeană pentru Studiul Ficatului (EASL) - 2018, Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (AASLD) și Societatea Bolilor Infecțioase din America (IDSA) - 2018 și Organizația Mondială a Sănătății (OMS) - 2017 privind hepatita cronică virală C la persoanele adulte și care servește drept bază pentru elaborarea protocoalelor instituționale. Scopul tratamentului infecției cu VHC este vindecarea infecției cu VHC - obținerea răspunsului viral susținut (SVR), evaluată peste 12 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale = SVR12 și peste 24 săptămâni de la finalizarea terapiei antivirale = SVR24, care corespunde unei vindecări definitive a infecției cu VHC în peste 95% din cazuri.

Analiza datelor colectate prin intermediul chestionarului de la 1528 de pacienții cu hepatită cronică, 1891 de pacienți cu ciroză hepatică și 247 de pacienți cu cancer hepatic a permis determinarea numărului de zile/pat aflate în staționar pentru tratament. În medie, pacienții cu hepatită cronică s-au tratat în staționar $8,73 \pm 2,80$ zile/pat, minim 1 zi și maxim 51 de zile, cu ciroză hepatică – $9,43 \pm 2,55$ zile/pat, minim 3 zile și maxim 35 de zile, iar cei cu cancer hepatic primar – $10,51 \pm 4,94$ zile/pat, minim 3 zile și maxim 48 de zile. Astfel, durata aflării în staționar a pacienților crește la trecerea hepatitei cronice în ciroză și în cancer hepatic primar, dar, totodată, nu corespunde cu recomandările specificate în protocoalele clinice naționale. Acest fapt demonstrează că tratamentul acestor pacienți este insuficient pentru vindecare, fiind aplicat doar pentru înlăturarea semnelor clinice apărute la moment. Majoritatea pacienților cu hepatită cronică – 1289 sau $84,36 \pm 1,01\%$, 95% CI 82,45-86,09% ($P < 0,001$) – s-au tratat în staționar 1-10 zile. Mai mult de 10 zile s-au tratat 239 de pacienți cu hepatită cronică, dintre care 231 sau $15,12 \pm 2,35\%$, 95% CI 13,41-17,0% s-au aflat în staționar 11-20 de zile, 4 sau $0,26 \pm 2,9\%$, 95% CI 0,10-0,67% ($P > 0,05$) – 21-30 de zile, 3 sau $0,20 \pm 3,15\%$, 95% CI 0,07-0,58% ($P > 0,05$) – 31-40 de zile. Un pacient, sau 0,07%, s-a aflat în staționar mai mult de 50 de zile.

O situație similară s-a evidențiat și în cazul pacienților cu ciroză hepatică. 1437 sau $75,99 \pm 1,12\%$, 95% CI 74,01-77,86% ($P < 0,001$) de pacienți cu ciroză hepatică s-au aflat în staționar până la 10 zile. Numărul pacienților cu ciroză hepatică tratați în staționar 11-20 zile a fost mai mare decât a celor cu hepatita cronică – 442 de pacienți, ceea ce constituie $23,37 \pm 2,01\%$, 95% CI 21,53-25,33%. Timp de 21-30 de zile s-au tratat 11 pacienți cu ciroză hepatică sau $0,58 \pm 2,40\%$, 95% CI 0,33-1,04% ($P > 0,05$), iar 31-40 de zile un pacient, 0,05%, 95% CI 0,01-0,30%.

Majoritatea pacienților cu cancer hepatic primar s-au aflat la tratament în staționar până la 10 zile – 153 de pacienți sau $61,94 \pm 3,92\%$, 95% CI 55,57-68,02% ($P < 0,001$). O durată de 11-20 de zile a fost determinată în 82 cazuri sau $33,20 \pm 5,20\%$, 95% CI 27,36-39,45% ($P < 0,001$), 21-30 de zile – 9 cazuri sau $3,64 \pm 6,62\%$, 95% CI 1,68-6,80% ($P > 0,05$), 31-40 de zile – 2 cazuri sau 0,80%, 95% CI 0,10-2,23%, și mai mult de 50 de zile – 1 caz sau 0,40%, 95% CI 0,01-2,23%.

4.4 Măsuri antiepidemice întreprinse în cadrul membrilor familiei

Sistemul de măsuri antiepidemice include măsurile îndreptate la toate 3 verigi ale procesului epidemic. Acestea include: măsuri îndreptate spre neutralizarea sursei de infecție, mecanismului de transmitere și receptivitatea populației. În acest context ne-am propus evaluarea măsurilor realizate de către medicul de familie la depistarea primară a bolnavului cu hepatită cronică, ciroză hepatică sau cancer hepatic primar. Au fost analizate măsurile antiepidemice

realizate în focar în raport cu patologia hepatică. Astfel, în focarele cu hepatită cronică, măsurile antiepidemice au fost realizate doar în 15,03% cazuri, ciroză hepatică – 17,59% cazuri, iar în focarele de cancer hepatic – doar 10,18% cazuri.

Conform datelor colectate, 98,52% dintre pacienții cu HVBC nu au fost vaccinați anterior contra VHB, ponderea celor vaccinați fiind doar de 1,48%. Majoritatea (96,34%) pacienților cu HVBC au urmat tratament la domiciliu, dar nu au fost monitorizați de către medicul de familie. 95,75% dintre pacienții cu hepatită cronică nu au primit informație relevantă despre consecințele bolii dacă nu o tratează la timp. 67,28% dintre pacienți cu HVBC nu s-au adresat la medicul de familie la apariția primelor semne clinice, fiind diagnosticați în faze înaintate ale bolii.

La evaluarea intervențiilor aplicate membrilor familiei care au avut contact direct cu bolnavul de HVBC s-a constatat că au fost vaccinați contra HVB doar 6,36%, iar investigații la prezența markerilor hepatici 25,79%.

Comparativ cu focarele de hepatită cronică, în focarele cu ciroză hepatică, măsuri antiepidemice au fost realizate într-o proporție de circa 17,59%. În 99,04% din pacienții cu ciroză hepatică VHB nu au fost vaccinați anterior contra virusului B, și doar 0,96% din respondenți au menționat că au fost vaccinați contra HVB în trecut. În majoritatea cazurilor (94,98%) pacienții au urmat tratament la domiciliu, dar nu au fost monitorizați de către medicul de familie. Este de remarcat faptul că, mai mult de jumătate din pacienți cu ciroză hepatică (58,75% cazuri) au primit informație relevantă despre consecințele bolii dacă nu o tratează la timp. Totodată, pacienții nu se adresează la medicul de familie la apariția primelor semne clinice, acestea constituind o proporție de 69,06% cazuri, astfel fiind depistați în faze înaintate a bolii. În același context, am analizat intervențiile aplicate membrilor familiei care au contact direct cu bolnavul. Astfel, bolnavii depistați cu ciroza hepatică cu VHB au menționat că membrii familiei nu au fost vaccinați contra VHB, investigații la prezența markerilor hepatici au fost realizate doar în 22,53%, iar ceilalți 77,47% din cazuri nu au fost investigați la prezența markerilor hepatici.

În medie, măsuri antiepidemice au fost realizate într-o proporție de circa 10,18%. Este de menționat faptul că, nici un pacien cu cancer hepatic determinat de VHB nu a fost vaccinat anterior contra HVB. În 98,38% cazuri, pacienții au urmat tratament la domiciliu, dar nu au fost monitorizați de către medicul de familie. Este de remarcat faptul că, în 94,33% din pacienții cu cancer hepatic nu au primit informație relevantă despre consecințele bolii dacă nu o tratează la timp. Totodată, pacienții nu se adresează la medicul de familie la apariția primelor semne Clinice, acestea constituind o proporție de 95,95% cazuri, astfel fiind depistați în stadii tardive, iar unii decedează fără a cunoaște statutul de cancer hepatic. Astfel, conform statistecelor oficiale, sunt înregistrate mai multe cazuri de deces decât cazuri de îmbolnăvire depistate primar. Membrii familiei care au contact direct cu bolnavul de cancer hepatic determinat de VHB nu au fost vaccinați contra VHB, iar investigații la prezența markerilor hepatici au fost realizate doar în 18,62%, iar ceilalți 81,38% din cazuri nu au fost investigați la prezența markerilor hepatici.

5. ESTIMAREA MORBIDITĂȚII REALE PRIN HEPATITE VIRALE CRONICE ÎN POPULAȚIILE CU RISC SPORIT DE INFECTARE ȘI POPULAȚIA GENERALĂ.

Prevalența hepatitelor virale acute B și C, HVBC și HVCC a fost estimată prin colectarea datelor din formularele statistice naționale din cadrul ANSP, Centrul Republican de Transfuzie a Sângelui, Anuare statistice ale Biroului Național de Statistică din Republica Moldova, studii de seroprevalență realizate de ANSP și Studiului integrat de supraveghere biologică și

comportamentală în rândul lucrătorilor sexuali, consumatorilor de droguri injectabile și bărbaților care fac sex cu bărbați în Republica Moldova.

Pentru a estima prevalența hepatitelor virale în diferite grupuri de populație, acestea au fost divizate în:

BSB – bărbații care fac sex cu bărbații.

LS – lucrători sexuali.

PUDI- persoane utilizatoare de droguri injectabile

Donatorii de sânge HVB „+” – numărul donatorilor de sânge la care s-a depistat infecția cronică cu VHB

Donatorii de sânge HVC „+” – numărul donatorilor de sânge la care s-a depistat infecția cronică cu VHC

Populația generală cu risc redus de infectare – a fost exclusă populația cu risc sporit de infectare din populația adultă cu vârsta peste 15 ani cu reședință obișnuită conform Anuarului statistic pentru a.2020, Biroul Național de Statistică al Republicii Moldova.

În 2020 au fost înregistrate cumulativ 29 069 cazuri de infecție cronică cu VHB, ceea ce constituie 1,03% din totalul populației cu reședință obișnuită în 2020 pe malul drept al țării (2640,4 mii persoane). Aceste cazuri au fost identificate, în principal, la apariția semnelor clinice, specifice hepatitelor virale, în special dureri în rebordul costal drept.

Așadar, statistica oficială nu reflectă situația reală a morbidității prin hepatite virale în țară. Un număr mare de persoane, care nu prezintă semne clinice de boală, rămân nediate diagnosticate, întrucât nu sunt testați la prezența anticorpilor împotriva hepatitelor virale. La nivel mondial, OMS a estimat că prevalența infecției cu VHB este de 3,7%. Reieșind din această constatare, am putea estima că în Republica Moldova numărul real de cazuri de HVB ar fi 97 694, comparativ cu 29 069 înregistrate oficial. Așadar, 70% din cazuri rămân nediate diagnosticate. În aceeași perioadă au fost înregistrate 14 928 cazuri de infecție cronică cu VHC, ceea ce constituie 0,56% din populația totală a țării.

În scopul determinării numărului estimativ de persoane infectate cu HVBC și HVCC în teritoriile de pe malul drept al Republicii Moldova, s-a propus efectuarea unui exercițiu de estimare în populația la risc sporit de infectare și în populația generală pentru a determina situația reală a morbidității prin hepatite virale B și C, necesar pentru planificarea, monitorizarea și evaluarea activităților și intervențiilor de screening, tratament, management a persoanelor infectate.

Un astfel de exercițiu de estimare a numărului real de cazuri de HVBC și HVCC în Republica Moldova nu a fost realizat anterior.

Pentru estimarea seroprevalenței HVBC și HVCC în teritoriile de pe malul drept al Republicii Moldova au fost colectate datele studiilor de seroprevalență realizate în cadrul ANSP, date prezentate de laboratoarele publice și private care realizează testări în scopul stabilirii diagnosticului de HVBC și HVCC, și datele prezentate de instituțiile medico-sanitare publice, inclusiv Centrul Republican de Transfuzie a Sângelui.

În baza datelor privind testările la hepatitele virale B și C realizate în laboratoare publice, și private pentru a.2020 concomitent cu datele privind seroprevalența HVB și HVC în populațiile la risc sporit de infectare (LS, BSB, PUDI) și alte categorii care au un risc redus de infectare printre care și donatorii de sânge a fost determinată seroprevalența HVB și HVC.

Astfel, au fost utilizate datele colectate din 72 de laboratoare publice și private din țară pe baza ”Chestionarului de evaluare a laboratoarelor privind testarea și diagnosticul de laborator al

hepatitelor virale B, C și D” cu prezentarea numărului de persoane investigate și de persoane pozitive la markerii infecției cu VHB și cu VHC.

Conform datelor colectate, din 87 199 de persoane investigate, HBsAg a fost determinat la 1787, ceea ce constituie 2,05% (95% CI 1,95-2,14 P<0,0000001).

În continuare, pentru estimarea seroprevalenței HVBC în populația generală a fost utilizată seroprevalența determinată în laboratoare a HBsAg de 2,05% (Tabelul 8).

Tabelul 8. Prevalența HBsAg specifică grupului la risc, dimensiunea populației și numărul estimat de infecții cronice cu VHB

Grupul la risc	% Prevalența HVB (estimarea minim-maximal)	Populația în RM	Estimarea persoanelor cu HVBC
BSB	3,2 (95% CI 2,9-3,5 P<0,0000001)	12 965	415
PUDI	3,1 (95% CI 2,8-3,3 P<0,0000001)	22 780	706
LS	3,4 (95% CI 3,1-3,7 P<0,0000001)	13 450	457
HIV+	4,4 (95% CI 4,05-4,8 P<0,0000001)	10 596	470
Donatorii de sânge	0,59 (95% CI 0,53-0,65, P<0,0000001)	59 603	354
Femei gravide	0,46 (95% CI 0,39-0,54 P<0,0000001)	30 118	140
Populația generală cu risc redus de infectare	2,05 (95% CI 2,03-2,07 P<0,0000001)	2 001 488	41 031
TOTAL	2,03 (95% CI 2,0-2,04 P<0,0000001)	2 151 000	43 573

În baza acestor date, a fost estimată seroprevalența în populația cu risc redus de infectare de 41 031 cazuri de HVBC, raportată la seroprevalența de 2,05% (95% CI 2,03-2,07 P<0,0000001, iar în populația generală – 43 573 cazuri de HVBC, seroprevalența fiind de 2,03% (95% CI 2,0-2,04 P<0,0000001).

În aceeași ordine de idei a fost estimată seroprevalența pentru HVCC. Conform datelor prezentate de laboratoarele publice și private s-a determinat că din 69 844 persoane investigate pentru anti HCV în a.2020, rezultat pozitiv s-a determinat în 1.418 cazuri, ceea ce constituie 2,03% (95% CI 1,92-2,13 P<0,0000001). (Tabelul 9).

Testarea la ARN-VHC a fost efectuată la 47 993 persoane, dintre care rezultat pozitiv a fost determinat în 64 cazuri, ceea ce constituie 0,13% (95% CI 0,13-0,16 P<0,0000001). Astfel, conform datelor prezentate, seroprevalența anti HCV constituie 2,03%. Dacă raportăm această seroprevalență la numărul de persoane cu risc redus de infectare, atunci numărul estimativ de persoane infectate cu VHC în populația cu risc redus de infectare constituie 40 630 persoane, iar în populația generală – 55 834 persoane, seroprevalența fiind de 2,60% (95% CI 2,57-2,61 P<0,0000001).

Tabelul 9. Prevalența HVCC specifică grupului de risc, dimensiunea populației și numărului estimat de infecții cronice cu VHC

Grupul la risc	% Prevalența HVC (estimarea minim-maximal)	Populația în Moldova	Estimarea persoanelor cu HVCC
BSB	4,7 (95% CI 4,34- 5,07 P<0,0000001)	12.965	609
UDI	49,3 (95% CI 48,65-49,95 P=0,03)	22.780	11.231
LS	8,6 (95% CI 8,13- 9,08 P<0,0000001)	13.450	1.157
HIV+	16,7 (95% CI 16,0-17,42 P<0,0000001)	10.596	1.770
Donatorii de sânge	0,72 (95% 0,65-0,79 CI P<0,0000001)	59.603	430
Femei gravide	0,02 (95% CI 0,009-0,04 P<0,0000001)	30.118	7
Populația cu risc redus de infectare	2,03 (95% CI 2,01-2,05 P<0,0000001)	2.001.488	40.630
TOTAL	2,60 (95% CI 2,57-2,61 P<0,0000001)	2.151.000	55.834

6. IMPACTUL MEDICAL ȘI SOCIO-ECONOMIC ÎN HEPATITA CRONICĂ, CIROZA HEPATICĂ ȘI CANCERUL HEPATIC PRIMAR

Hepatita cronică și consecințele acesteia, determinate de ciroza hepatică și de cancerul hepatic primar, implică costuri directe considerabile pentru serviciile de asistență medicală publică. Totodată, decesele premature prin aceste patologii cauzează pierderea de ani de viață sănătoasă, estimată pe baza indicatorului de ani potențiali de viață pierduți (APVP). Numărul mediu de ani pierduți în cazul decesului înaintea vârstei de 70 de ani evidențiază faptul că cu cât este mai mare valoarea indicelui APVP, cu atât este mai mare numărul deceselor la o vârstă mai tânără. Decesele înregistrate la persoane trecute de 70 de ani nu au fost luate în calcul. Astfel, conform datelor oficial înregistrate, un număr mai mare de decese la o vârstă mai tânără s-au înregistrat în cazul pacienților cu ciroză hepatică – în medie 23 731 ani APVP, comparativ cu cancerul hepatic – 2708 ani și hepatita cronică - 127,03 ani APVP. Întrucât numărul pacienților cu cancer hepatic este mic, în medie 400 de cazuri anual, respectiv și indicele APVP este mai mic comparativ cu ciroza hepatică. Astfel, majoritatea pacienților decedează în faza de ciroză hepatică.

Pacienții cu hepatită cronică pierd în medie 13,1 ani din viață, cei cu ciroză hepatică – 11,5 ani și cei cu cancer hepatic – 9,5 ani până la vârsta de 70 de ani, vârsta medie a speranței la viață. În dinamica multianuală, numărul anilor potențial pierduți prematur, până la vârsta de 70 de ani, este stabil atât în cazul cirozei hepatice, cât și a cancerului hepatic, comparativ cu hepatita cronică, unde s-a evidențiat o dinamică neuniformă pe toată perioada analizată, cu o creștere semnificativă în 2018, când a constituit 19,8 ani. Această ascensiune considerabilă este determinată de decesul unui copil din grupul de vârstă 0-4 ani din regiunea Briceni, care a determinat 66 de ani pierduți din viață până la vârsta de 70 de ani. În toată perioada analizată, 2009-2020, decese prin hepatită cronică au fost înregistrate începând cu vârsta de 20-29 ani, excepție face copilul care în 2018 a dezvoltat o hepatită fulminantă, soldată cu deces.

Totodată a fost calculat și indicatorul APVP raportat la numărul total de decese indeferent de speranța la viață de 70 ani. Astfel, numărul mediu de ani potențial pierduți se reduce cât în toate patologii analizate în acest studiu. Acest fapt este determinat de numărul mare de decese înregistrate după vârsta de 70 ani. În acest context, indicele APVP raportat la numărul total de

decese înregistrate de hepatită cronică, în medie a constituit 7,3 ani, ciroză hepatică – 8,9 ani, iar cancer hepatic – 6,1 ani.

Analiza datelor denotă o situație stabilă privind anii potențial pierduți pe toată perioada analizată cât în ciroză hepatică atât și în cancer hepatic. Astfel, pacienții cu ciroză hepatică au pierdut 7,7 ani potențiali din viață în a.2009, ulterior fiind înregistrată o creștere de până la 10,2 ani în a.2018 cu o scădere până în a.2020 de până la 8,4 ani din viață potențial pierduți raportat la numărul total de decese de ciroză hepatică pentru aceiași perioadă de timp. Un număr mai mic de ani potențial din viață pierduți o au pacienții cu cancer hepatic. În această grupă de pacienți APVP a sporit de la 5,8 ani în 2009 până la 7,2 ani în 2020, fapt ce ne demonstrează că vârsta la care pacienții decedază de cancer hepatic este mai mică comparativ cu perioada a.2009. Dacă în cazul cirozei hepatice și cancerului hepatic numărul de ani potențiali pierduți este relativ stabilă pe toată perioada de timp analizată atunci în cazul pacienților cu hepatită cronică observăm o dinamică neuniformă, cu ascensiune în a. 2010, unde au fost înregistrate 6 cazuri de decese de hepatită cronică la vârsta de 30-39 ani, cele mai multe cazuri în raport cu ceilalți ani analizați, și a.2018, an în care a fost determinat decesul copilului cu vârsta 0-4 ani în regiunea Briceni.

În același context, a fost determinat impactul hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic asupra economiei țării cauzată de costuri în formă de valoare adăugată pe care o persoană decedată ar fi putut contribui fiind angajat în câmpul muncii. Astfel, ținând cont de valoarea produsului intern brut pentru o persoană – 17602 lei și anii potențial din viață pierduți pentru fiecare patologie separat, putem estima impactul economic pentru țara noastră determinat de decesul acestor pacienți. Așa dar impactul economic pentru aa.2009-2020 cauzat de decesul pacienților cu hepatită cronică a constituit $1524,36 \text{ ani} \times 17602,0 \text{ lei} = 26831784,72 \text{ lei}$, ciroză hepatică – $284777,6 \text{ ani} \times 17602,0 \text{ lei} = 5.012.655.315,2 \text{ lei}$, și cancer hepatic $32504,71 \text{ ani} \times 17602,0 \text{ lei} = 572147905,42 \text{ lei}$. În total, pierderile economice pentru țară în perioada aa.2009-2020 determinat de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancer hepatic a constituit constituie **5.611.635.005,34 lei sau 5,6 miliarde lei.**

Odată cu creșterea numărului de pacienți cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic sunt în creștere și cheltuielile suportate cât de stat atât și de pacient pentru tratamentul acestor bolnavi. Cheltuielile în hepatitele virale au fost clasificate în trei grupe: cheltuieli pentru investigațiile clinice și paraclinice necesare pentru stabilirea diagnosticului și fazei de evoluție a bolii, inclusiv genotiparea virusului; costurile tratamentului și asistenței medicale, inclus vizitele periodice de ambulator; costul unei zile/pat și endoscopia.

În total, un pacient cu HVB are nevoie de 9,558 lei pentru IMS publice și 15,807 lei pentru IMS private, iar un pacient cu HVC – 11,378 lei pentru IMS publice și 16,337 lei pentru IMS private. În prezent, în țară, sunt luați la evidență 29 064 de pacienți cu HVBC și circa 10 mii de pacienți cu HVCC. Astfel, cheltuielile pentru pacienții cu aceste patologii sunt foarte înalte. Începând cu 2017, datorită implementării Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021, au fost obținute progrese considerabile în tratamentul pacienților cu hepatite virale. Până în 2016, circa 180 de pacienți cu HVCC și 50 de pacienți cu HVBC beneficiau anual de tratament antiviral cu interferoni și ribavirină. În urma aprobării schemelor noi de tratament antiviral, la finele anului 2020, 17 820 de pacienți cu HVCC au administrat tratament cu DAA, dintre care peste 90% au eliminat VHC, iar la 4372 de pacienți cu HVB/HVD cronică, tratamentul cu interferoni și inhibitori nucleozidici a stopat progresul maladiei (Tabelul 10).

Tabelul 10. Tratamentul cu DAA în Republica Moldova, perioada 2016-2020

Nr. pacienți	2016	2017	2018	2019	2020	Total
HVC	920	6664	5267	3537	1432	17820
HVB/ HVD	-	1064	1411	1191	706	4372
Total	920	7728	6678	4728	2138	22192

Totodată este de menționat faptul că, în a. 2020 au fost raportate oficial cumulativ 14928 cazuri de HVC cronică în Republica Moldova, dar conform datelor prezentate oficial, în total până astăzi au fost tratați 17820 pacienți care s-au recuperat complet de această patologie. Reieșind din aceste considerente s-a constatat că pacienții care au eliminat VHC nu sunt scoși din evidența statistică a ANSP, iar la nivel de țară situația epidemiologică prin HVC cronică continuă să prezinte o problemă de sănătate publică. În acest context, se impune obligator a revedea mecanismul de scoatere din evidență a pacienților care au eliminat VHC și sunt considerați vindecați.

Pacienții cu hepatită cronică s-au aflat în staționar pentru tratament în medie 8,73 zile, iar costul unei zile pat conform Catalogului unic de tarife în serviciul de asistență medicală spitalicească constituie 249,0 lei. Astfel, doar pentru costul zile/pat în hepatită cronică cheltuielile ajung la 2173,77 zile/pat per pacient. Este de menționat că pe parcursul anului 2018 în SCR „Timofei Moșneaga” au fost spitalizați 519 pacienți cu hepatită cronică, ceea ce determină cheltuieli în valoare de $519 \times 2173,77 \text{ lei} = 1.128.186,63 \text{ lei}$ doar pentru zile/pat pe parcursul unui an.

Pacienții cu ciroză hepatică s-au aflat în staționar în medie 9,43 zile, raportat la costul unei zile/pat de 249 lei, determină cheltuieli de 2348,07 lei per pacient. În aceeași perioadă de timp (2018) în SCR „Timofei Moșneaga” au primit tratament 1237 pacienți. Astfel, cheltuielile doar pentru zile/pat în ciroza hepatică constituie $1237 \times 2348,07 = 2.904.476,0 \text{ lei}$ pentru zile/pat pe parcursul unui an. Pacienții cu cancer hepatic s-au aflat în medie 10,51 zile/pat, costul unei zile/pat fiind de 254 lei. Astfel, pentru toată durata de aflare în staționar cheltuielile pentru zile/pat constituie în medie 2669,54 lei per pacient. Tot în aceeași perioadă de timp (2018) în SCR „Timofei Moșneaga” au primit tratament pentru cancer hepatic primar 11 pacienți, astfel raportat la acest număr de bolnavi, costurile determinate de zile/pat aflate în staționar constituie $11 \times 2669,54 = 29.364,94 \text{ lei}$ per an. Dacă calculăm impactul sumar al acestor patologii, determinat doar de costurile legate de zilele/pat putem menționa că pe parcursul unui an pentru pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar s-au cheltuit în medie 6.969.156,63 lei per an.

Impactul economic a fost evaluat și în raport cu alte cheltuieli suportate pentru tratamentul pacienților aflați în staționar. Astfel, cheltuielile legate de investigațiile Clinice în staționar pentru pacienții cu hepatită cronică a constituit 1,921 lei, ciroza hepatică – 1847, 0 lei, iar cancer hepatic 2905,0 lei. Tot aici s-au inclus și costurile legate de tratament, care s-a dovedit a fi mai costisitor în cazul cirozei hepatice, care a fost estimată în medie la 1847,0 lei per pacient, comparativ cu hepatita cronică - 470,0 lei și cancer hepatic – 827,50 lei. Astfel, per total în hepatita cronică s-au cheltuit în medie 4903,77 lei per pacient, ciroza hepatică - 5703,10 lei, și cancer hepatic - 6746,04 lei. De menționat faptul că estimarea acestor cheltuieli nu s-au inclus costurile legate de alimentația pacienților, și alte costuri indirecte ce țin de salariul personalului medical, cheltuieli pentru servicii de asistență ambulatorie, primară, subvenții sociale determinate de invaliditate, etc.

Totodată, a fost estimată pierderea economică determinată de patologiile menționate în raport cu numărul pacienților internați pe parcursul unui an pe modelul SCR „Timofei Moșneaga”. Astfel, în contextul celor menționate anterior vis-a-vis de zile/pat de aflare în staționa, similar a fost calculat costul cheltuielilor per total pacienți internați în perioada a.2018 în secția hepatologie. Așa dar, cheltuii pentru pacienții cu hepatită cronică au constituit 2.545.056,63 lei, ciroză hepatică - 7.054.734,7 lei și cancer hepatic 74.206,44 lei. În total pentru tratamentul acestor patologii s-au cheltuit 9.673.999,04 lei timp de un an raportat la 1767 pacienți.

7. PLANUL STRATEGIC DE ELIMINARE A HEPATITELOR CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA

7.1 Plan strategic de eliminare a hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova

Planul strategic pentru eliminarea hepatitelor cronice este o prioritate strategică în Republica Moldova. Acest plan oferă un cadru normativ pentru eliminarea hepatitelor cronice, și totodată reducerea impactului determinat de consecințele acestor patologii, precum ciroza hepatică și cancerul hepatic primar. Eliminarea hepatitelor virale este definită de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) ca o reducere de 90% a noilor infecții cronice și o reducere de 65% a mortalității, comparativ cu valoarea inițială din 2015. Planul strategic național se concentrează pe eliminarea hepatitelor virale parenterale: hepatita virală B și C, care alcătuiesc circa 64% din totalul hepatitelor cronice, și totodată au un impact semnificativ asupra sănătății populației. Acesta se bazează pe recomandările internaționale, inclusiv OMS, CDC, ECDC, și totodată, va servi drept suport metodologic pentru implementarea Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2022-2026.

Hepatita virală B poate fi prevenită prin vaccinare, iar hepatita virală C este vindecabilă prin aplicarea unui curs de tratament de scurtă durată. Scăderea ratelor hepatitelor virale B și C, prevenirea infecțiilor noi și îmbunătățirea îngrijirii și tratamentului necesită o abordare strategică și coordonată de către factorii de decizie în colaborare cu Ministerul Sănătății și Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Planul strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale parenterale oferă obiective, strategii și indicatori bine definiți, care pot fi puși în aplicare prin participarea tuturor părților interesate de la diferite niveluri și sectoare, atât publice și private cât și organizațiile non-guvernamentale, comunitățile afectate etc.

Măsurile de prevenire primare, secundare și terțiare implementate în Programele naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D includ vaccinuri sigure și eficiente împotriva hepatitei virale B, teste diagnostice precise care pot detecta infecțiile cu hepatita virală B și C mult înaintea apariției simptomelor bolii, tratamentul hepatitei virale care scade semnificativ riscul de mortalitate, inclusiv tratamentul antiviral cu acțiune directă (DAA), și poate vindeca hepatita virală C cu o rată de eficacitate mai mare de 95%. În pofida disponibilității acestor instrumente de intervenții, infecțiile cu hepatită virală B și C rămân a fi o problemă prioritară care necesită a fi soluționată.

Politica statului în domeniul hepatitelor virale este implementată prin intermediul Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021. Acesta este al patrulea program național implementat pentru prevenirea și controlul hepatitelor virale la nivel de țară. Totuși, deși acesta există, la etapa actuală în Republica Moldova nu este elaborat și aprobat un Plan de măsuri pentru eliminarea hepatitei virale, iar sistemul de supraveghere epidemiologică existent necesită a fi fortificat pentru a permite colectarea comprehensivă și

dezagregată a datelor privind hepatitele virale acute și cronice, dar totodată și datele despre ciroze hepatice, cancer hepatocelular și decese asociate hepatitelor virale B, C și D.

Până la etapa actuală nu a fost elaborat un Plan strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale. Totodată, este important a elabora indicatori de monitorizare a progresului de eliminare a hepatitelor virale în Republica Moldova. Elaborarea unui astfel de Plan strategic național, cu includerea indicatorilor de monitorizare și evaluare a progresului privind eliminarea hepatitelor virale în țară este de importanță majoră pentru sănătatea publică.

În urma analizei sistemului de supraveghere epidemiologică a infecțiilor hepatice virale au fost identificate următoarele provocări și oportunități în funcționarea acestuia:

- lipsa unui plan strategic național de eliminare a hepatitelor virale în țară;
- divergențe între definițiile de caz utilizate în RM și cele recomandate de OMS;
- lacune în sistemul de depistare și de raportare a cazurilor de hepatite virale și lipsa datelor dezagregate despre hepatitele virale, cirozele hepatice și cancerul hepatic, ceea ce nu permite de a realiza estimări, modelări, monitorizări și evaluări la nivel de țară;
- lipsa unei baze de date integrate ce ar permite analiza datelor morbidității în complexitate;
- lipsa screeningului pentru carcinomul hepatocelular;
- lipsa unei monitorizări complete și eficiente, țintite, orientată spre asistența pacientului cu hepatite virale cronice, a familiei acestuia și a comunității de către medicul de familie;
- colectarea insuficientă a datelor epidemiologice despre cazurile de hepatită virală cronică și portaj cronic al virusurilor hepatice B și C, ceea ce nu permite analiza complexă, cu estimarea impactului economic și medical al hepatitelor virale cronice;
- măsuri profilactice și anti-epidemice insuficiente în focarele de hepatită virală cronică (examinarea la markerii hepatitelor virale și vaccinarea contra hepatitei virale B a persoanelor-contacte din focare);
- informarea și conștientizarea necorespunzătoare a populației generale și a grupurilor cu risc sporit de infectare cu privire la hepatitele virale și consecințele grave ale acestora, despre măsurile de prevenire, inclusiv lipsa activităților de informare și de conștientizare focusate pe diferite grupuri de populație cu risc sporit de infectare (lucrătorii medicali, persoanele contacte cu persoanele cu hepatite virale, populațiile-cheie - persoane UDI, LS, BSB, persoanele cu diabet zaharat, ITS etc.);
- lipsa resurselor financiare pentru realizarea activităților de conștientizare a populației cu privire la hepatitele virale;
- cuprinderea redusă cu vaccinare contra hepatitei virale B a persoanelor din grupurile de risc;
- testarea redusă la HVB și la HVC a populațiilor-cheie/GRSI în ONG prestatoare de servicii de reducere a riscurilor;
- lipsa unui registru electronic național de evidență și de monitorizare a bolnavilor cu hepatite virale și cu ciroze hepatice de etiologie virală (B, C și D);
- situația precară cu privire la dezvoltarea și implementarea serviciilor de screening și de diagnostic de laborator al hepatitelor virale B, C și D;
- lipsa capacităților de determinare a mutațiilor virusurilor hepatice asociate cu rezistența la preparate antivirale;
- mecanismele de raportare și conținutul incomplet al datelor din formularele de raportare existente nu asigură corectitudinea și veridicitatea informațiilor despre volumul investigațiilor de laborator pe țară, inclusiv în sectorul privat, în cazul hepatitelor virale;

- lipsa unui registru național pentru evidența rețelei de laboratoare implicate în diagnosticul hepatitelor virale, iar nivelul lor nu permite stabilirea de legături-cheie între testare și alte servicii de asistență și, corespunzător, evaluarea periodică a performanței programatice a diagnosticului;
- lipsa unui laborator național de referință în hepatitele virale care ar asigura evaluarea calității asistenței de supervizare și de instruire, precum și alte aspecte în monitorizarea și în managementul testării la HV.

Luând în considerare provocările în combaterea hepatitelor virale a fost elaborat un Plan strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale în Republica Moldova. Implementarea acestui plan necesită participarea activă a structurilor statului la nivel național și teritorial, instituțiilor din domeniul sănătății publice, asistenței medicale primare, asistenței medicale specializate de ambulator și asistenței spitalicești, sectorului privat, mediului academic, organizațiilor nonguvernamentale și comunităților afectate. Direcțiile, obiectivele și activitățile strategice sunt concepute să contribuie la concentrarea eforturilor și resurselor pentru a realiza eliminarea hepatitelor virale și a consecințelor acestora.

Analiza situației epidemiologice prin hepatite virale la nivel de țară și determinarea deficiențelor de gestionare a cazurilor de hepatită cronică, de ciroză hepatică și de cancer hepatic primar a permis elaborarea direcțiilor strategice de activitate pentru a fi incluse în Planul strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale.

În susținerea acestui plan au fost stabilite șase direcții strategice:

1. Prevenirea noilor infecții hepatice virale.
2. Fortificarea și consolidarea testării și diagnosticării hepatitelor virale.
3. Asigurarea tratamentului, îngrijirii și monitorizării persoanelor cu hepatite virale.
4. Reducerea disparităților în sănătate determinate de hepatitele virale.
5. Fortificarea sistemului de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale și asigurarea calității datelor.
6. Colaborarea multisectorială integrată între factorii de decizie interesați în abordarea hepatitelor virale și a consecințelor acestora.

Pentru fiecare direcție strategică și activități strategice pentru fiecare obiectiv. Aceste obiective și activități strategice vor contribui la ghidarea părților interesate în atingerea direcțiilor strategice și scopului acestui Plan. Obiectivele pentru fiecare direcție strategică stabilesc un curs general direcționat. Activitățile strategice specifice abordări sau metode pentru a ajuta la atingerea obiectivelor. Numeroase obiective și activități strategice s-ar putea potrivi pentru mai multe direcții strategice. Cu toate acestea, fiecare obiectiv a fost plasat sub direcția strategică în care se potrivește cel mai bine.

Direcția strategică 1: prevenirea noilor infecții cu hepatite virale

Obiectivele și activitățile strategice în prevenirea noilor infecții cu hepatite virale descriu modalitățile eficiente de a furniza servicii cheie de prevenire. Conștientizarea populației și a prestatorilor de servicii medicale despre hepatitele virale și instruirea cu privire la strategiile de prevenire sunt esențiale pentru diminuarea incidenței hepatitelor virale. Informarea, educarea și conștientizarea populației vor contribui la minimizarea comportamentelor riscante și va spori accesarea și aplicarea intervențiilor de prevenire, cum ar fi adresarea pentru vaccinare contra hepatitei virale B. Implementarea campaniilor de informare și conștientizare despre hepatitele virale, necesitatea vaccinării și beneficiile testării și tratamentului necesită a fi desfășurate anual la nivel teritorial și național.

Obiective:

- 1.1 Creșterea gradului de conștientizare a populație privind hepatitele virale;
- 1.2 Creșterea acoperirii vaccinale a nou-născuților și cuprinderii vaccinării grupurilor cu risc sporit de infectare împotriva hepatitei virale B;
- 1.3 Eliminarea transmiterii perinatale a hepatitei virale B și C;
- 1.4 Asigurarea cu servicii de prevenire a hepatitelor virale pentru persoanele din GRSI (persoane UDI, LS, BSB);
- 1.5 Fortificarea capacităților instituțiilor de sănătate publică, instituțiilor de asistență medicală primară, secundară și terțiară în prevenirea hepatitelor virale;
- 1.6 Asigurarea controlului infecțiilor asociate asistenței medicale în scopul prevenirii hepatitelor virale;
- 1.7 Asigurarea securității hemotransfuzionale.

Direcția strategică 2: Fortificarea și consolidarea testării și diagnosticării hepatitelor virale

Obiective:

- 2.1 Fortificarea capacităților de diagnostic în hepatitele virale
- 2.2 Asigurarea testării și diagnosticării hepatitelor virale
- 2.3 Consolidarea Rețelei naționale de laborator în testarea și diagnosticarea hepatitelor virale.
- 2.4 Dezvoltarea unui sistem de management al calității în testarea și diagnosticul hepatite virale

Direcția strategică 3: Asigurarea tratamentului, îngrijirii și monitorizării persoanelor cu hepatită virală

Obiective:

- 3.1 Creșterea calității și accesibilității serviciilor de asistență medicală pentru persoanele cu hepatită virală, ciroză hepatică și cancer hepatic, inclusiv persoanele care consumă droguri și persoanele din instituții penitenciare;
- 3.2 Fortificarea cunoștințelor specialiștilor din domeniul sănătății publice, asistenței medicale primare, secundare și terțiare privind tratamentul și îngrijirea medicală a bolnavilor cu hepatită virală, ciroză hepatică și carcinom hepatocelular;
- 3.3 Adaptarea noilor medicamente antivirale în tratamentul hepatitelor virale și implementarea metodelor de depistare a rezistenței la preparate antivirale;

Direcția strategică 4: Reducerea disparităților în sănătate determinate de hepatita virală

Obiective:

- 4.1 Reducerea stigmatizării și discriminării persoanelor cu risc sporit de infectare cu virusuri hepatice.
- 4.2 Acordarea suportului în cunoașterea statutului și aderența la tratament și îngrijire continuă

Direcția strategică 5: Fortificarea supravegherii epidemiologice a hepatitelor virale și asigurării datelor calitative

Obiective:

- 5.1 Fortificarea supravegherii epidemiologice a hepatitelor virale la nivel teritorial și național;
- 5.2 Asigurarea raportării, analizei, evaluării, și diseminării datelor privind hepatitele virale;
- 5.3 Fortificarea capacităților specialiștilor în sănătate publică privind supravegherea epidemiologică de rutină, analiza datelor despre hepatitele virale;

Direcția strategică 6: Colaborarea multisectorială integrată între factorii de decizie implicați în abordarea Hepatitelor virale și consecințele acestora

Obiective:

- 6.1 Integrarea politicilor privind prevenirea și combaterea hepatitelor virale, infecției HIV, ITS și consumului ilicit de droguri;
- 6.2 Consolidarea și fortificarea colaborării și coordonării implementării Programului Național de combaterea a hepatitelor virale B, C și D între instituțiile medico- sanitare publice, private și organizațiile non-guvernamentale, societatea civilă, etc;
- 6.3 Asigurarea cercetărilor științifice în domeniul politicilor de prevenire și combatere a hepatitelor virale, ciroze hepatice și carcinom hepato-celular;
- 6.4 Fortificarea mecanismelor de monitorizare, evaluare, raportare și diseminare a progresului în eliminarea hepatitelor virale la nivel local și național.

Pentru monitorizarea și evaluarea strategiei globale a sectorului sănătății privind hepatita virală în lume, Organizația Mondială a Sănătății (OMS) propune un cadru de monitorizare și evaluare, care facilitează colectarea și analiza datelor standardizate necesare pentru evaluarea progresului de eliminare a hepatitelor virale la nivel național. Planului strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale include indicatorii de bază recomandați de OMS, care va permite determinarea gradului de realizare al acestuia. Totodată, acesta identifică criteriile de bază de monitorizare și evaluare pentru fiecare indicator și stabilește ținte către 2025 și către 2030.

Conform recomandărilor internaționale indicatorii sunt clasificați în indicatorii de context (de ex. resurse, infrastructură), indicatorii de procese (de exemplu instruire, sisteme logistice) care se transpun în rezultate (de exemplu disponibilitatea serviciilor și intervențiilor), indicatorii de rezultat (de exemplu acoperirea intervenției) și, în cele din urmă, indicatorii de impact (de exemplu mortalitatea) care ne permit să evaluăm succesul realizării Planului strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale B și C și stau la baza măsurării progresului național în eliminarea hepatitelor virale.

Astfel, în baza celor 10 indicatorii de bază au fost elaborați indicatorii de monitorizare și evaluare a progresului de eliminare a hepatitelor virale către 2030.

7.2 Model de eliminare a hepatitei virale C în baza exercițiului de simulare matematică

Exercițiul de modelare privind eliminarea hepatitei virale C a fost realizat cu suportul tehnic al Alianței Globale „Task Force for Global Health” SUA și a Coaliției Globale pentru Eliminarea Hepatitelor în colaborare cu Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Pentru realizarea acestui exercițiu au fost colectate un șir de date: morbiditatea prin hepatita virală C în Republica Moldova, gradul de progresie a bolii, metodele terapeutice utilizate, politica de screening aplicată în Republica Moldova, metode de diagnostic, costurile de îngrijiri și de tratament, factorii de risc și accesul populației la serviciile de sănătate. Aplicarea exercițiului de modelare permite determinarea tendinței morbidității pentru următorii ani, cascada de îngrijiri, numărul de persoane care necesită a fi testate și incluse în tratament pentru a elimina HVC, costurile pentru eliminarea HVC, bugetul economisit din contul aplicării unei strategii corecte de eliminare a HVC.

Obiectivul OMS cu privire la eliminarea HVC include reducerea incidenței HVC cu 80%, iar a mortalității prin HVC cu 65%, sporirea ratei de diagnosticare a HVC până la 90% și includerea în tratament a 80% din persoanele diagnosticate cu HVC .

Datele obținute în urma analizei epidemiologice, care includ rata de seroprevalență prin HVC de 2,28 în Republica Moldova, proporția de populație infectată cu VHC au fost calibrate de Alianța Globală „Task Force” și ajustate la exercițiul de simulare pentru eliminarea HVC.

Există 28 opțiuni de strategie, definite de diferite niveluri de intervenție (de screening și rate de tratament), care ating sau depășesc obiectivele de eliminare setate până în 2030 sau mai devreme de această perioadă. Rata de screening a inclus procentul din întreaga populație adultă

care ar trebui să fie testat. Rata de tratament include procentul populației diagnosticate și care trebuie inclusă în tratament. În continuare sunt prezentate rezultatele următoarelor două strategii. În acest studiu de caz sunt prezentate două strategii: strategia care necesită o reducere graduală a HVC mai lentă și strategia care va avea ca rezultat cel mai mic cost total între 2022-2050. Următoarele rezultate se bazează pe testul la anticorpi și pe testul PCR.

Astfel, pentru strategia graduală de eliminare a hepatitei virale C a fost selectată testarea populației într-o proporție de 10%, ceea ce ar constitui circa 300 000 de persoane, din totalul de 2 600 000 al republicii, și tratamentul a 50% dintre persoanele confirmate pozitiv la VHC.

În raport cu strategia graduală de eliminare a HVC în RM, numărul de persoane diagnosticate pozitiv la VHC va crește până la 8 000 de cazuri în 2023 și ulterior se va reduce până la circa 5 000 de cazuri în 2030 (Figura 7. 3). Creșterea numărului de persoane depistate cu VHC necesită includerea lor în tratament într-o proporție nu mai mică de 50%. Astfel, strategia graduală a modelat creșterea numărului de persoane incluse în tratament până în 2026 la circa 7000 de persoane, cu o scădere de până la 6 000 de persoane în 2030, ca rezultat al eliminării virusului după tratament.

Pentru 2030 se prognozează diagnosticarea a 100% din persoane cu HVC, dintre care 97% își vor cunoaște statutul de infectare, iar 86% vor fi cu nonviremie după tratament.

Utilizarea strategiei graduale de eliminare a HVC prevede costuri de realizare mai înalte în primii ani, în jur de 8 milioane USD, care treptat se va reduce până la circa 6 milioane USD. În acestea sunt incluse atât costurile indirecte de management al bolii, cât și costurile de tratament, confirmare și screening la nivel de populație.

Costurile pot fi mai mici dacă se ia în calcul doar tratamentul, confirmarea pacienților cu VHC și screeningul populației. Pentru aceste măsuri se cer circa 1 milion USD, inclusiv 700 000 USD pentru screeningul populației, 200 000 USD pentru confirmarea diagnosticului și 200 000 USD pentru tratament. Aceste calcule au fost realizate pe baza costurilor actuale necesare pentru pacienții cu HVC în RM.

Totodată, pentru eliminarea HVC, se propune strategia care ar utiliza costuri reduse, o metodă mult mai eficientă din punct de vedere economic, dar cu impact pozitiv asupra intervențiilor de sănătate publică aplicate pentru eliminarea HVC.

Cea de-a doua strategie de eliminare a HVC, deși include costuri mai reduse, este la fel de eficientă și poate fi aplicată în condițiile RM. Această strategie presupune includerea în screening a 30% din populația țării și o rată de 80% de includere în tratament.

În contextul strategiei de eliminare a HVC cu costuri reduse se prevede creșterea numărului de persoane testate până la circa 500 000 în 2022 și la peste 800 000 în 2023. Astfel va fi posibilă depistarea tuturor persoanelor care nu-și cunosc statutul de infectare, cu reducerea numărului lor până la 100 000 anual ca urmare a depistării tuturor celor infectați într-o proporție maximă în perioada 2022-2023. Un număr mai mare de persoane confirmate cu HVC poate fi atins în perioada 2022-2024, circa 30 000 de persoane în 2023 și o scădere până la 10 000 de persoane în 2025. Totodată, acest fapt ne va permite stabilirea diagnosticului pozitiv la un număr mai mare de persoane într-o perioadă mai scurtă de timp, inclusiv includerea în tratament.

Astfel, conform datelor obținute putem menționa că prin aplicarea strategiei cu cost redus de eliminare a HVC pentru a.2030 putem atinge identificarea tuturor persoanelor infectate cu VHC, 99% din aceștea vor cunoaște statutul său de infectare și 98% din ei vor fi tratați cu statut de non-viremie.

Pentru 2022 este necesar circa 9 000 000 USD, cu o creștere de până la 10 000 000 USD în 2023. Până în 2030 costurile se vor reduce până la 3 000 000 USD. Costuri mai mari sunt necesare pentru managementul bolii, care include costuri indirecte.

Costuri mai mari sunt necesare pentru screeningul populației, circa 1 milion USD pentru 2022 și câte 2 milioane USD pentru 2023 și 2024 respectiv. Începând cu 2026 se observă o micșorare considerabilă a costurilor pentru screening din contul reducerii numărului de persoane care nu-și cunosc statutul de infectare. Costurile pentru tratament constituie aproximativ 300 000 USD în 2022 și cresc până la 1,5 milioane în 2023, iar până în 2030 se reduc considerabil.

Așadar, eliminarea HVC în RM este fezabilă. Alianța Globală Task Force și ANSP, analizând cele două strategii de eliminare a HVC, au ajuns la concluzia că pentru RM cea mai relevantă este strategia cu costuri mai reduse, dar foarte eficientă în eliminarea HVC. Conform acestei strategii, RM are nevoie de **8,61 milioane USD** pentru testarea la VHC din 2022 până în 2030 și **3,33 milioane USD** pentru tratamentul HVC în vederea eliminării VHC (costurile sunt calculate pe baza tarifelor din sectorul privat).

CONCLUZII GENERALE

9. Situația epidemiogenă prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar este alarmană și prezintă o problemă stringentă de sănătate publică, determinată de creșterea continuă a morbidității cumulative. În ultimii 20 ani (2000-2020), prevalența prin hepatită cronică a sporit de circa 2 ori, de la $1092,2 \pm 5,02\text{‰}$, până la $2071,32 \pm 7,57\text{‰}$, prin ciroza hepatică $168,6 \pm 1,98\text{‰}$ până la $265,38 \pm 2,73\text{‰}$, iar prin cancer hepatic de la $5,1 \pm 0,35\text{‰}$ până la $11,0 \pm 0,56\text{‰}$.
10. În rezultatul analizei epidemiologice au fost constatați factorii de risc predominanți, responsabili de evoluția nefavorabilă a acestor patologii, inclusiv factorul etiologic viral determinat de virusul B și C, vârsta 50-59 ani, patologii concomitente diagnosticului de bază, nerespectarea regimului alimentar de către pacienți, consumul de tutut și alcool, durata scurtă a tratamentului – în medie 10 zile, aplicarea insuficientă a măsurilor de prevenire și control în focar, relațiile sexuale neprotejate, utilizarea obiectelor tăioase în comun – 60,54% etc.
11. Sistemul de supraveghere epidemiologică actual include monitorizarea hepatitelor acute și cronice fără a lua în considerație ciroza hepatică și cancerul hepatic primar ca și patologie complexă, ce face imposibilă determinarea impactului complex real și consecința a acestor patologii.
12. Datele oficial înregistrate la nivel național nu reflectă situația reală privind numărul de persoane care cunosc statutul său de infectare. Realizarea studiului de estimare a morbidității reale prin hepatită cronică a permis constatarea a numărul real de cazuri de hepatită virală cronică B - 43573 cazuri față de 29069 cazuri înregistrate în formularele statistice naționale, și 53834 cazuri de hepatită virală cronică C față de cele 14928 cazuri oficial raportate.
13. Evaluarea sistemului de supraveghere epidemiologică a morbidității prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar a permis evidențierea lacunelor în investigația focarelor. Din totalul de pacienți cu hepatită virală cronică B depistați, calea de transmitere a fost determinată doar în 8,85%, iar printre cei cu hepatită virală cronică C – în 4,45%. Astfel, peste 90% din cazuri nu se cunoaște calea de infectare a pacienților, ceea ce împiedică aplicarea măsurilor de prevenire și control în focar.
14. Analiza mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic evidențiază faptul că mortalitatea în hepatita cronică constituie $0,47 \pm 0,05\text{‰}$ decese, ciroza hepatică - $75,14 \pm 2,5\text{‰}$ decese, și cancer hepatic - $12,55 \pm 0,25\text{‰}$ decese. Vârsta medie la care au fost

înregistrate decese la bolnavii cu hepatită cronică a constituit $66,06 \pm 1,8$ ani (CI 95% 62,35-69,76 ani), ciroză hepatică - $61,51 \pm 0,15$ ani (CI 95% 61,21-61,80), și cancer hepatic - $65,33 \pm 0,37$ ani (CI 95% 64,59-66,06 ani).

15. Povara patologiei hepatice este determinată și de numărul mare de APVP cauzate de hepatita cronică care constituie 127,03 ani, ciroză hepatică - 23731 ani și cancerul hepatic - 2708 ani. În medie pacienții cu hepatită cronică pierd 13,1 ani din viață, cei cu ciroză hepatică – 11,5 ani și cei cu cancer hepatic – 9,5 ani.
16. Impactul hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic asupra economiei țării, cauzat de costuri în formă de valoare adăugată pe care o persoană decedată ar fi putut contribui fiind angajat în câmpul muncii este considerabil. Astfel, ținând cont de valoarea produsului intern brut pentru o persoană și anii potențial din viață pierduți pentru fiecare patologie separat, impactul economic la nivel de țară determinat de decesul acestor pacienți, a constituit 5,6 miliarde lei în perioada analizată.
17. În cadrul studiului au fost calculate cheltuielile necesare pentru un pacient cu HVB care primește asistență medicală în IMS publică și privată. Astfel, pentru un pacient cu HVB este necesară o sumă de 9558 lei pentru IMS publice și 15807 lei pentru IMS private, iar pentru pacienții cu HVC – 11378 lei în IMS publice și 16337 lei în IMS private. Totodată, analiza cheltuielilor efectuate în staționar denotă că pentru un pacient cu hepatită cronică s-au cheltuit doar 4903,77 lei, ciroză hepatică - 5703,10 lei și cancer hepatic - 6746,04 lei.
18. Reieșind din rezultatele studiului a fost elaborat Planul strategic național pentru eliminarea hepatitelor, care include șase direcții strategice: prevenirea noilor infecții hepatice virale; fortificarea și consolidarea testării și diagnosticării hepatitelor virale; asigurarea tratamentului, îngrijirii și monitorizării persoanelor cu hepatite virale; reducerea disparităților în sănătate determinate de hepatitele virale; fortificarea sistemului de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale și asigurării calității datelor; colaborarea multisectorială integrată între factorii de decizie interesați în abordarea hepatitelor virale și consecințele acestora.

RECOMANDĂRI PRACTICE

În baza celor analizate și în scopul soluționării problemelor evidențiate în cadrul acestui studiu propunem următoarele recomandări:

Pentru factorii de decizie:

1. Implementarea mecanismului de comunicare între instituțiile sectorului de sănătate pentru fortificarea supravegherii epidemiologice a patologiilor hepatice.
2. Implementarea sistemului de monitorizare integrat pentru hepatite virale, ciroze hepatice și cancer hepatic, ce va permite estimarea impactului sechelelor dezvoltate de pacienții infectați cu virusuri hepatice, trebuie să se bazeze pe trei direcții principale:
 - a. detectarea focarelor, monitorizarea tendințelor incidenței și identificarea factoriilor de risc pentru infecțiile noi;
 - b. estimarea prevalenței infecțiilor virale hepatice cronice și monitorizarea tendințelor în populația generală;
 - c. estimarea poverii sechelelor hepatitei cronice, inclusiv ciroza hepatică și cancerul hepatic.
3. Asigurarea instituțiilor medicale cu teste rapide de diagnostic al HVB și al HVC pentru testarea populațiilor-cheie/GRSI prin unități mobile și în cadrul evenimentelor sociale, cu organizarea și desfășurarea campaniilor de testare cu teste rapide de diagnostic al HVB și al HVC în populația generală.

4. Elaborarea unui sistem informațional automatizat „Registrul de hepatite”, care ar permite înregistrarea și monitorizarea cazului de hepatită virală.
5. Crearea unității de coordonare și de monitorizare a PNC HV pentru asigurarea managementului tehnic al acestuia.

Pentru sistemul de supraveghere a sănătății publice:

1. Actualizarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2022-2026 în conformitate cu recomandările OMS.
2. Elaborarea indicatorilor standardizați de monitorizare a hepatitelor virale, a cirozelor hepatice și a cancerului hepatic la nivel național în conformitate cu recomandările organizațiilor internaționale - OMS, CDC, ECDC.
3. Instruirea personalului referitor la colectarea datelor și la evaluarea continuă a indicatorilor de supraveghere și de monitorizare a patologiilor hepatice.
4. Estimarea morbidității reale prin hepatite virale în Republica Moldova pe baza studiilor epidemiologice, inclusiv a supravegherii biomarkerilor hepatitei virale.
5. Colectarea datelor dezagregate, ceea ce va permite analiza epidemiologică a patologiilor hepatice în funcție de vârstă, de gen și de unii factori de risc.
6. Elaborarea planului de măsuri pentru eliminarea hepatitei virale B, C și D în Republica Moldova.
7. Perfectarea formularelor de planificare și de raportare a vaccinării împotriva hepatitei virale B cu dezagregări a persoanelor cu risc sporit de infectare, în scopul monitorizării vaccinării acestora per grup de persoane cu risc.
8. Elaborarea formularelor de colectare a datelor epidemiologice pentru cazul de hepatită virală B și C cronică și aplicarea acestora în sistemul de supraveghere de rutină pentru asigurarea colectării datelor depline și obiective despre incidența și prevalența hepatitelor virale B și C.
9. Realizarea estimărilor și modelărilor matematice pentru asigurarea planificării, implementării, monitorizării și evaluării strategiilor, politicilor, programelor și planurilor în hepatitele virale.

Pentru asistența medicală primară și spitalicească:

1. Organizarea și desfășurarea intervențiilor de promovare a testării la HVB și la HVC în rândul populațiilor-cheie/GRSI la nivel de comunități și de populație generală, în scopul sporirii depistării persoanelor infectate.
2. Elaborarea materialelor informaționale despre testarea la HVB și la HVC pentru populația-cheie/GRSI și populația generală, și asigurarea distribuirii acestora.
3. Realizarea activităților de informare, de educare, de comunicare în ceea ce privește HVB și HVC, și măsurile de prevenire în rândul populațiilor-cheie/GRSI, inclusiv intervenții de comunicare și de informare bazate pe persoană.
4. Aplicarea măsurilor antiepidemice în focar conform legislației în vigoare.

Sugestii privind cercetări de perspectivă

1. Rezultatele acestui studiu au permis determinarea problemelor prioritare cu care se confruntă serviciul de sănătate publică în contextual supravegherii epidemiologice a hepatitelor cronice, a cirozelor hepatice și a cancerului hepatic primar.
2. Studiul dat nu a prevăzut studierea particularităților epidemiologice ale hepatitelor virale cronice în funcție de grupurile cu risc sporit de infectare (BSB, LS, UDI). În acest context este necesar de a continua cercetarea în direcția respectivă.

3. Sunt necesare cercetări aprofundate ale eficacității vaccinării contra hepatitei B în populația generală și în grupurile cu risc sporit de infectare.
4. Este necesar a realiza un studiu epidemiologic privind seroprevalența HVB și HVC printre personalul medical și alte categorii cu risc sporit de infectare

BIBLIOGRAFIA SELECTIVĂ

1. PIMPIN L, CORTEZ-PINTO H, NEGRO F, CORBOULD E, LAZARUS J V, WEBBER L, ET AL. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* [Internet]. 2018 [cited 2019 Dec 2]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2018.05.011>
2. MARCELLIN P, KUTALA BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int* [Internet]. 2018 Feb;38:2–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13682>
3. PRISACARI V. PARASCHIV A. Dinamica morbidității și unele particularități epidemiologice în hepatitele cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova. In: *Anale științifice USMF "Nicolae Testemițanu"*, Ediția a X-a. 2009. p. 14–25.
4. PARASCHIV A. Morbiditatea prin ciroze hepatice și unii factori de risc. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2016;468:73–6.
5. PRISACARI V. PARASCHIV A. Problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic. *Rev Știință, Inovare, Cult și Artă „Akademos”*. 2018;249:42–7.
6. SPÎNU C., SAJIN O., ISAC M., STRATULAT S., HALACU A., SPÎNU I., PARASCHIV A., SUVEICĂ L., ROȘCA A. MA. Hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova: realizări și probleme. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2019;482:352–63.
7. PARASCHIV A. Problema hepatitelor cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova. *Abstr book Congr consacrat aniversării a 75-A la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”* 21-23 Sept. 2020;164.
8. SPINEI V, TCACIUC E, BERLIBA E, TARAN N, IVANCOV G, HOTINEANU A, et al. Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții din lista de așteptare pentru transplantul hepatic. *Вестник Академии Наук Молдовы Медицина*. 2019;622:135–41.
9. MOON AM, SINGAL AG, TAPPER EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Sep 17];1812:2650–66. Available from: <http://www.cghjournal.org/article/S1542356519308493/fulltext>
10. MARCELLIN P, KUTALA BK. Liver diseases: A major, neglected global public health problem requiring urgent actions and large-scale screening. *Liver Int* [Internet]. 2018 Feb [cited 2019 Nov 18];38:2–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/liv.13682>
11. PENG Y, QI X, GUO X. Child-pugh versus MELD score for the assessment of prognosis in liver cirrhosis a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Med United States*. 2016;958:1–29.
12. REY J, STANAWAY D, FLAXMAN AD, NAGHAVI M, FITZMAURICE C, VOS T, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* [Internet]. 2016 [cited 2019 Nov 29];388:1081–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
13. PARASCHIV A. Evoluția situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova. *One Heal Risk Manag*. 2020;22:1689–99.
14. ASRANI SK, DEVARBHAVI H, EATON J, KAMATH PS. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol* [Internet]. 2019 Jan 1 [cited 2019 Nov 18];701:151–71. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827818323882>
15. DUMBRAVA V., PROCA N., LUPAȘCO IU. Patologia hepatică și cea gastrointestinală-probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Oct 19];550:7–12. Available from: www.cns.md
16. LUPAȘCU Iu. Hepatitele cronice virale B și C la adulți factorii de risc, particularitățile

- clinico- evolutive, hormonal-metabolice, imunologice și optimizarea metodelor de tratament. 2017.
17. BLACHIER M, LELEU H, PECK-RADOSAVLJEVIC M, VALLA D-C, ROUDOT-THORAVAL F. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data [Internet]. Vol. 58, Journal of Hepatology. 2013 [cited 2019 Sep 23]. Available from: <http://data.euro.who.int>
 18. LUPAȘCO I. Hepatitele cronice Factorii de risc, aspecte clinico-metabolice de diagnostic. Sănătate publică, Econ și Manag în Med. 2014;152:46–59.
 19. SULIMAN I, ABDELGELIL N, KASSAMALI F, HASSANEIN TI. The Effects of Hepatic Steatosis on the Natural History of HBV Infection. Clin Liver Dis. 2019 Aug 1;233:433–50.
 20. LAZARUS J V, SAFREED-HARMON K, SPERLE I. Global policy report on the prevention and control of viral hepatitis: In WHO Member States. Glob Alert Response [Internet]. 2013;i–208. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85397/1/9789241564632_eng.pdf
 21. ЛИКИЙ И.В., СОЛОГУБ. Т.В. СА. Структура заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в различных зонах Республики Молдова. Curierul Med. 2009;Nr.2308:40–5.
 22. WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. 2016.
 23. WHO. Global Hepatitis Report. 2017.
 24. TAUCCI L, SPINEI L, DUMBRAVĂ V-T. Factori de risc în cronicizarea hepatitelor virale. Sănătate publică, Econ și Manag în Med. 2007;15–7.
 25. TIBERIU HOLBAN. Hepatitele virale B, C acute și mixte particularități evolutive, imunologice, și de tratament. 2009.
 26. TURCANU A, PITEL E, DUMBRAVA VT, TCACIUC E, DONSCAIA A, PELTEC A, et al. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. Rom J Intern Med. 2019 Mar 1;571:37–46.
 27. LODATO F, MAZZELLA G, FESTI D, AZZAROLI F, COLECCHIA A, RODA E. Hepatocellular carcinoma prevention: A worldwide emergence between the opulence of developed countries and the economic constraints of developing nations. World J Gastroenterol. 2006 Dec 7;1245:7239–49.
 28. ГРЕБЁНКИНА ЛА, ВАНТЕЕВА ОА. Состояние липоперекисных процессов у женщин репродуктивного возраста , больных острой формой вирусного гепатита Lipid Peroxidation State in Women of Reproductive Age. Актуальные вопросы инфекционных болезней. 2016;711:11–5.
 29. SPÎNU, C. VRÂNCEANU-BENEȘ A., ISAC M. Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova. În: Akademos. 2009;11:1–5.
 30. WAHEED Y, SIDDIQ M, JAMIL Z NM. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenge. World J Gastroenterol. 2018;2444:4959–62.
 31. YANG M, PARIKH ND, LIU H, WU E, RAO H, FENG B, et al. Incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C in China and the United States. Sci Rep. 2020 Dec 1;101.
 32. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
 33. PARASCHIV A. Unele particularități epidemiologice de evoluție a portajului AgHBs în Republica Moldova. Sănătate Publică, Econ și Manag în Med. 2018;12:73–6.
 34. PRISACARI V. PARASCHIV A. Problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic. Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale. 2018; Numărul 2ISSN 1857-0461.
 35. GURIEV V, SPINU C, SAJEN O, ISAC M, SPINU I, CEBOTARI S, et al. Epidemiology of hepatitis C in the republic of Moldova: Achievements and remaining challenges in prevention and control. Vol. 10, Journal of Infection in Developing Countries. Journal of Infection in Developing Countries; 2016. p. 1162–7.

36. GURIEV V, SPINU C, SAJEN O, ISAC M, SPINU I, CEBOTARI S, et al. Regional Review Epidemiology of hepatitis C in the Republic of Moldova: achievements and remaining challenges in prevention and control. *J Infect Dev Ctries*. 2016;1011:1162–7.
37. NICOLINI LA, ORSI A, TATARELLI P, VISCOLI C, ICARDI G, STICCHI L. A Global View to HBV Chronic Infection: Evolving Strategies for Diagnosis, Treatment and Prevention in Immunocompetent Individuals. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2019 Sep 9 [cited 2019 Sep 13];1618. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505743>
38. BOROVIC D. Epidemiologia cancerului hepatic primar în Republica Moldova. *An științifice USMF “Nicolae Testemițanu”*, Ed a IX-a. 2008;4:49–54.

LISTA PUBLICAȚIILOR LA TEMA TEZEI

1. Monografii

1.1. Monografii colective

- 1.1.1. PRISACARI, V., ș.a. *Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*. Chișinău: Tipogr. "Ericon", 2013. 160 p. ISBN 978-9975-311-0-8
- 1.1.2. PARASCHIV, A et al. *Analiza sistemului de supraveghere epidemiologică în hepatite virale B, C și D și implementarea măsurilor de control și răspuns*. Chișinău: Tipografia Sirius SRL, 2021. 176p. ISBN 978-9975-57-313-9.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

- 2.1.1. SAJIN, O. et al. Seroprevalence and risk assessment of viral hepatitis E infection in a group of exposed persons from Republic of Moldova. In: *The journal of infection in developing countries*. *J Infect Dev Ctries* 2019; 13(5):461-464. **Impact factor 1.353**
- 2.1.2. ПАРАСКИВ, А.Л. Особенности эпидемического процесса при хроническом гепатите, циррозе печени и первичном раке печени в Республике Молдова. В: *Медицинский альманах*. 2020; №4(65), с.65-73. ISSN 2499-9954:65-73;
- 2.1.3. ПАРАСКИВ, А.Л. Анализ заболеваемости хронического гепатита в в Республике Молдова в условиях массовой вакцинации. В: *Медиаль*. 2020; №2 (26), с.24-29. ISSN 2225-0026: 24-29
- 2.1.4. PARASCHIV A. Evoluția situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova. In: *One Health and Risk Management*, 2020; 2(2), p.83-92. ISSN 2587-3458: 83-93

2.2. în reviste din străinătate recunoscute

- 2.2.1. ПАРАСКИВ, А.Л. Эволюция эпидемического процесса хронических гепатитов и цирроза печени на современном этапе. В: *Научные горизонты*. 2019, № 2(18), с.204-212. ISSN 2587-618X
- 2.2.2. ПАРАСКИВ, А.Л. Особенности эпидемического процесса при хроническом гепатите, циррозе печени и первичном раке печени в Республике Молдова. В: *Медицинский альманах*. №3(63) ISSN 2499-9954. Пятилетний импакт-фактор РИНЦ – 0,474
- 2.2.3. ПАРАСКИВ, А.Л. Анализ заболеваемости хронического гепатита в Республике Молдова в условиях массовой вакцинации. В: *Медиаль*. №2 (26) с. 24-29 ISSN 2225-0026

2.3. În reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei: - categoria B

- 2.3.1. PARASCHIV, A. Studiul de evaluare a unor factori de risc în dezvoltarea hepatitelor virale. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2012, 1(33), pp. 94-100. ISSN 1857-0011.
- 2.3.2. PARASCHIV, A. Morbiditatea prin ciroze hepatice și unii factori de risc. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, 4(68), pp. 73-76, ISSN 1729-8687.

- 2.3.3 PARASCHIV, A. PRISACARI, V. Particularități epidemiologice privind morbiditatea prin hepatite virale cronice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2016, 4(68), pp. 76-78. ISSN 1729-8687.
- 2.3.4 PARASCHIV, A. De strajă sănătății publice. Membru corespondent al AȘM Viorel Prisacari la 70 ani. În: *Akados. Revistă de științăm inovare, cultură și artă*. Chișinău, 2016, 1(40), pp. 181-184. ISSN 1857-0461.
- 2.3.5 PARASCHIV, A. Studiu epidemiologic retrospectiv privind morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2017, 2(54), pp. 201-205. ISSN 1857-0011.
- 2.3.6 PARASCHIV, A. Unele particularități epidemiologice de evoluție a portajului AgHbS în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2018, 1(2), pp. 75-76. ISSN 1729-8687.
- 2.3.7 PARASCHIV, A. Unele particularități epidemiologice de evoluție a portajului AgHbS în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2018, 1(2), pp. 75-76. ISSN 1729-8687.
- 2.3.8 PRISACARI, V., PARASCHIV, A. Problema hepatitelor cronice cirozelor hepatice și cancerului hepatic. În: *Akados*. Chișinău. 2018, 2(49), pp. 42-47. ISSN 1857-046.
- 2.3.9 PARASCHIV, A. Situația epidemiologică privind morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, și unii factori de risc. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2019, 4(82), pp. 338-345. ISSN 1729-8687.
- 2.3.10 SPÎNU, C. ș.a. Hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova: realizări și probleme. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2019, 4(82), pp.352-363. ISSN 1729-8687.
- 2.3.11 PARASCHIV A. Evoluția situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova. În: *One Health and Risk Management*. Chișinău, 2021, 2(2), pp.83-92. ISSN 2587-3458.
- **categoria C**
- 2.3.12 PRISACARI, V. PARASCHIV, A. Dinamica morbidității și unele particularități epidemiologice în hepatitele cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2009, vol.II, pp.14-25. ISSN 1857-1719.
- 2.3.13 PRISACARI, V. PARASCHIV, A. Dinamica morbidității și unele particularități epidemiologice în hepatitele cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2009, vol. 2, pp. 14-25. ISSN 1857-1719.
- 2.3.14 PRISACARI, V., PARASCHIV, A., COLȚA, V., STAIKOVA, O. Particularitățile epidemiologice și factorii de risc în hepatite virale cronice și ciroze hepatice. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2010, vol. 2, pp. 16-27. ISSN 1857-1719.
- 2.3.15 PARASCHIV, A., ZAVTONI, S. Evaluarea nivelului de cunoștințe a populației din republica moldova privind hepatitele virale, cirozele hepatice și cancerul hepatic primar. În: *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chisinau, 2011, vol. 2, pp. 80-88. ISSN 1857-1719.
- 2.3.16 PRISACARI, V., PARASCHIV, A. CONSTANTINOVA, O. Unele aspecte clinico-epidemiologice și impactul factorilor de risc în evoluția hepatitelor virale cronice. În: *Anale Științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chisinau, 2011, vol. 2, pp. 70-80. ISSN 1857-1719.
- 2.3.17 PARASCHIV, A., SECRIERU, C. Aspecte epidemiologice și factorii de risc în ciroze hepatice virale. În: *Anale științifice ale USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 2012, vol. 2, pp. 39-45. ISSN 1857-1719.

2.3.18 PARASCHIV, A., EFTODII, S., EFTODII, I. Studiu epidemiologic descriptiv în hepatite virale cronice. În: *Anale științifice ale USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 2013, vol. 2, pp. 101-107. ISSN 1857-1719.

3. Articole în culegeri științifice

3.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.1.1 ПАРАСКИВ, А.Л., ПРИСАКАРЬ, В.И. Влияние вакцинации против гепатита В на эволюцию острого гепатита, хронического гепатита и цирроза печени. В: *Сборник материалов Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Вирусные инфекции и общество: проблемные вопросы диагностики, лечения, профилактики и надзора»*. Екатеринбург, 2018. с. 71-73. ISBN 978-5-60412118-5-6

3.2 Teze în culegeri științifice

3.2.1 în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

3.2.1 ПРИСАКАРЬ, В., ПАРАСКИВ, А. Динамика заболеваемости и некоторые эпидемиологические особенности хронического гепатита в Республике Молдова. Материалы X-го Международного конгресса „Эпидемиология и профилактика внутрибольничных инфекций”. В: *Инфекция и иммунитет*. 2012, т. 2, № 1-2, с. 456. ISSN 2313-7398.

3.2.2 PRISACARI, V., PARASCHIV, A. Situația epidemiologică prin hepatite cronice, ciroze și cancer hepatic primar în Republica Moldova. În: *Materialele Conferinței Naționale de Sănătate Publică „Prezent, trecut și viitor”*. Timișoara, România, 2008, pp. 13-14.

3.2.3 PARASCHIV, A. Dynamics of morbidity and some epidemiological peculiarities in chronic hepatitis, cirrhosis and primary liver cancer in Republic of Moldova. In: *Molecular Mechanisms of Viral Infection and Propagation*. IUBMB/ICGEB/FASBMB/UNESCO. Hermanus, South Africa, 2010, pp. 31-32.

3.2.4 PARASCHIV A. The evolution of viral hepatitis B morbidity in the Republic of Moldova. In: *Materials of the Conference „Contemporary Issues in Preventive Medicine”*. Yerevan, Republic of Armenia, 2019, pp. 52-53.

3.2.5 PARASCHIV, A. Changes in the morbidity of viral hepatitis B (HBV) in the Republic of Moldova. In: *Materials of the Conference „Contemporary Issues in Preventive Medicine”*. Yerevan, Republic of Armenia, 2019, pp. 44-46.

3.2.6 PARASCHIV, A. Epidemiological surveillance of chronic hepatitis and liver cirrhosis morbidity in the Republic of Moldova during 2000-2017. În: *Volum de rezumate Manifestări științifice. Zilele U.M.F din Craiova*. 2019, pp. 76-77.

3.2.7 PARASCHIV, A. Epidemiological features and some risk factors in chronic hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. În: *Volum de rezumate la A XII-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie*. România, București, 2019. 14-16 noiembrie, pp. 81-82.

3.2.8 PARASCHIV, A. Studiu de evaluare a morbidității prin hepatite virale acute și cronice și măsuri de diminuare a factorilor de risc în Republica Moldova. *The 22nd international exhibition of inventica 2018. Iași, România 27-29.06.18*

3.2.9 SPÎNU, C. ș.a. *Metodă de identificare și confirmare a markerelor infecțiilor hemotransmisibile CMV și HTLV1/2 asociate cu hepatite virale B și C*. Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și invenției, ediția XVII, Cluj-Napoca, România, 2019, 20-22 martie, p.158. ISBN 978-606-737-356-1

3.2.10 PARASCHIV, A. ș.a. *Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*. Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și invenției, ediția XVII. Cluj-Napoca, România, 2019, 20-22 martie, p.169. ISBN 978-606-737-356-1

3.2.11 Spînu, C. ș.a. *Metodă de identificare a markerului virusului hepatitei virale C în sângele uman*. Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și invenției, ediția XVII, Cluj-Napoca, România, 2019, 20-22 martie, p.159. ISBN 978-606-737-356-1.

3.3 în lucrările conferințelor științifice naționale

3.3.1 PARASCHIV, A. Problema hepatitelor cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova. În: Abstract book Congres consacrat aniversării a 75-A de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 2020, 21-23 septembrie, p.164.

3.4 Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)

3.4.1 SPÎNU, C. ș.a. *Metodă de identificare a markerului virusului hepatitei C în sângele uman*. Brevet de invenție înregistrat cu nr.1844 din 14.11.2018

3.4.5 PRISACARI, V. ș.a. *Hepatitele virale și cirozele hepatice - epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*. Certificat de înregistrare cu drept de autor Seria O nr. 6275 din 29.01.2019.

ADNOTARE

Paraschiv Angela

Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategii de combatere

Teza de doctor habilitat în științe medicale, Chișinău, 2022

Structura tezei: Teza este expusă pe 209 pagini text de bază ce include introducere, șapte capitole și concluzii. Lucrarea citează 225 de surse bibliografice și este ilustrată cu 46 de tabele, 105 figuri și 12 anexe. Rezultatele obținute sunt publicate în 49 de articole științifice, dintre care 18 monoautor.

Cuvintele cheie: hepatite cronice, ciroze hepatice, cancer hepatic primar, strategii de combatere, factori de risc, impact socio-economic.

Domeniul de studii: 331.01.Epidemiologie

Scopul lucrării: studierea particularităților epidemiologice și factorilor de risc în dezvoltarea hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar, cu pronosticarea morbidității prin aceste patologii la nivel național și elaborarea planului strategic de eliminare.

Obiectivele cercetării: Aprecierea situației epidemiologice prin hepatită cronică, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în Republica Moldova. Determinarea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc responsabili de cronicizarea hepatitelor și dezvoltarea cirozelor și cancerului hepatic primar. Determinarea impactului medical și socio-economic în hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic primar. Elaborarea pronosticului situației epidemiologice în Republica Moldova prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în funcție de evoluția factorilor de risc. Elaborarea strategiei de eliminare a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în condițiile actuale ale Republicii Moldova.

Noutatea și originalitatea științifică: Pentru prima dată a fost studiată problema hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic primar în complex, ținând cont de legătura strânsă dintre ele, și totodată determinat impactul social și economic în ansamblu. Pe baza rezultatelor estimării morbidității reale prin hepatite cronice a fost pronosticată situația epidemiogenă prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar și elaborat planul strategic de eliminare a hepatitelor la nivel național.

Problema științifică soluționată: au fost stabilite particularitățile epidemiologice ale morbidității prin hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar ceea ce a permis determinarea lacunelor în supravegherea epidemiologică a acestor afecțiuni la nivelul serviciului de sănătate publică și elaborarea planului strategic de eliminare a hepatitelor cronice în Republica Moldova.

Semnificația teoretică: au fost lărgite viziunile contemporane despre particularitățile epidemiologice și cauzele evoluției hepatitei cronice către ciroza hepatică și cancerul hepatic primar; a fost estimată morbiditatea reală prin hepatite cronice la nivel național, pronosticată situația epidemiogenă și elaborat planul strategic de eliminare a hepatitelor cronice în Republica Moldova care, pentru prima dată, prevede reducerea cazurilor de ciroze hepatice și cancer hepatic primar.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele cercetării au permis determinarea direcțiilor de acțiune în scopul depistării și reducerii riscului de formare a acestor patologii; determinarea

impactul economic și social, estimarea morbidității reale, elaborarea Planului strategic național de eliminare a hepatitelor, elaborarea indicatorilor de monitorizare a realizării planului.

Implementarea rezultatelor științifice: Au fost implementate în cadrul ANSP, Disciplina de epidemiologie și Microbiologie USMF „Nicolae Testemițanu”, realizate 3 ateliere de lucru prin Dispoziția MS, inclusiv Dispoziția 148-d din 12.03.2021 cu privire la organizarea atelierului de lucru privind pretestarea chestionarelor pentru colectarea datelor în hepatite virale; Dispoziția MS 457-d din 15.06.2021 Cu privire la organizarea atelierului de lucru privind analiza situațională în hepatită virală B, C și D și măsurile de control și răspuns; Dispoziția MS nr.653-d din 06.09.2021 cu privire la organizarea atelierului de lucru privind elaborarea Planului de acțiuni pentru eliminarea hepatitelor virale pentru perioada 2022-2030.

ANNOTATION

Paraschiv Angela

Chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Moldova: epidemiology, prognosis and control strategy"

Thesis of doctor habilitat in medical sciences, Chisinau, 2021

Thesis structure: The paper is exposed on 209 pages, includes 46 tables, 105 figures, 12 annexes and 7 chapters, 225 specialized bibliographic sources, published 49 scientific articles, of which 18 are single authors,

Keywords: chronic hepatitis, liver cirrhosis, primary liver cancer, control strategy.

Field of study: 331.01. Epidemiology

The aim of the thesis: to study the epidemiological features and risk factors in the development of chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer, with the elaboration of the prognosis and strategy for reducing morbidity through these pathologies at the national level.

Research objectives: Assessment of the epidemiological situation by chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in the Republic of Moldova. Determination of epidemiological features and risk factors responsible for chronic hepatitis and the development of cirrhosis and primary liver cancer. Determining the medical and socio-economic impact of chronic hepatitis, cirrhosis of the liver and primary liver cancer. Elaboration of the prognosis of the epidemiogenic situation in the Republic of Moldova regarding chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer depending on the evolution of risk factors. Development of a strategy to reduce morbidity from chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer.

Scientific novelty and originality: For the first time, the problem of chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer in the complex was studied, taking into account the close link between them, and also determined the social and economic impact as a whole. Based on the obtained results, the prognosis of the epidemiogenic situation by chronic hepatitis, liver cirrhosis and primary liver cancer was elaborated, as a result of the estimates regarding the real morbidity by chronic hepatitis and the strategy of elimination of chronic hepatitis at national level was elaborated.

The scientific problem solved: the epidemiological features of chronic hepatitis morbidity, liver cirrhosis and primary liver cancer in complexity have been established, which has identified gaps in epidemiological surveillance in the public health service and the development of the plan for the elimination of chronic hepatitis in Moldova.

Theoretical significance: Contemporary views on the epidemiological features and causes of the evolution of chronic hepatitis in liver cirrhosis and primary liver cancer have been completed. The paper contributed by estimating the actual morbidity from chronic hepatitis at the national level and developing the prognosis of the epidemiogenic situation and developing a plan to eliminate chronic hepatitis in the Republic of Moldova, which included for the first time reducing cases of liver cirrhosis and primary liver cancer.

The applicative value of the work: The results of the research allowed to determine the directions of action in order to detect and reduce the risk of formation of these pathologies; determined the economic and social impact, estimated the real morbidity regarding chronic

hepatitis, developed the National Strategic Plan for the elimination of hepatitis, developed indicators for monitoring and evaluation of the implementation of the plan, including developed indicators of context, process and impact that need to be obtained by 2030 , updated National Clinical Protocols.

Implementation of scientific results: The results were implemented within ANSP, Epidemiology and Microbiology Discipline Nicolae Testemitanu SUMPh, conducted 3 workshops by the Order of the MH, including from 12.03.2021 Pre-testing questionnaires for data collection in viral hepatitis; Disposition of MH 457-d of 15.06.2021 Regarding the organization of the workshop on situational analysis in viral hepatitis B, C and D and control and response measures; Disposition of the MH no. 653-d of 06.09.2021 regarding the organization of the workshop on the elaboration of the Action Plan for the elimination of viral hepatitis for the period 2022-2030.

АННОТАЦИЯ

Параскив Анжела

Хронический гепатит, цирроз печени и первичный рак печени в Республике

Молдова: эпидемиология, прогноз и стратегия борьбы

Диссертация доктора медицинских наук. Кишинев, 2022 г.

Структура диссертации: Статья изложена на 209 страницах, включает 46 таблиц, 105 рисунков, 12 приложений и 7 глав, 225 библиографических источников, опубликовано 49 научных статей, из них 18 один автор,

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, первичный рак печени, стратегия борьбы.

Область исследования: 331.01.Эпидемиология.

Цель работы: изучение эпидемиологических особенностей и факторов риска развития хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени с разработкой прогноза и стратегии снижения заболеваемости этими патологиями на национальном уровне.

Задачи исследования: Оценка эпидемиогенной ситуации хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени. Определение эпидемиологических особенностей и факторов риска, ответственных за хронический гепатит и развитие цирроза и первичного рака печени. Определение медицинских и социально-экономических последствий. Разработка прогноза эпидемиогенной ситуации в отношении хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени в зависимости от эволюции факторов риска. Разработка стратегии снижения заболеваемости хроническим гепатитом, циррозом печени и первичным раком печени.

Научная новизна и оригинальность: Впервые изучена проблема хронического гепатита, цирроза печени и первичного рака печени в комплексе с учетом тесной связи между ними, а также определен социально-экономический эффект в целом. На основании полученных результатов разработан прогноз эпидемиогенной ситуации по хроническому гепатиту, циррозу печени и первичному раку печени, в результате проведена оценка реальной заболеваемости хроническим гепатитом и разработана стратегия ликвидации хронического гепатита на национальном уровне. проработанный.

Решенная научная задача: установлены эпидемиологические особенности заболеваемости хроническими гепатитами, циррозом печени и первичным раком печени в комплексе, что позволило выявить пробелы в эпидемиологическом надзоре в системе здравоохранения и разработке плана ликвидации хронических гепатитов.

Теоретическая значимость: завершены современные представления об эпидемиологических особенностях и причинах эволюции хронического гепатита к циррозу печени и первичному раку печени. В работе проведена оценка фактической заболеваемости хроническим гепатитом на национальном уровне, разработан прогноз эпидемиогенной ситуации и разработан план ликвидации хронического гепатита, который впервые включал снижение случаев цирроза печени и первичных рак печени.

Практическое значение работы: Результаты исследования позволили определить направления действий по выявлению и снижению риска формирования данных патологий; определил экономический и социальный эффект, оценена реальная заболеваемость

хронического гепатита, разработал Национальный стратегический план по ликвидации гепатита, разработаны индикаторы для мониторинга и оценки реализации плана, индикаторы контекста, процесса и воздействия, обновленные национальные клинические протоколы.

Внедрение научных результатов: Результаты внедрены в НАОЗ, Дисциплины эпидемиологии и микробиологии ГУМФ «Николае Тестемицану», проведены 3 семинара по Приказу МЗ 148-д от 12.03.2021 Тестирование вопросников для сбора данных при вирусных гепатитах; Распоряжение МС 457-д от 15.06.2021 Об организации семинара по ситуационному анализу вирусных гепатитов В, С и D и мерах контроля и реагирования; Распоряжение Минздрава от 06.09.2021 № 653-д об организации рабочего совещания по разработке Плана мероприятий по ликвидации вирусных гепатитов на период 2022-2030 гг.

PARASCHIV ANGELA

**HEPATITA CRONICĂ, CIROZA HEPATICĂ ȘI CANCERUL
HEPATIC PRIMAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA:
EPIDEMIOLOGIE, PRONOSTIC ȘI STRATEGIE DE
COMBATERE**

331.01 – EPIDEMIOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar:2022
Hârtie ofset. Tipar digital
Coli de tipar: 4,0

Formatul hârtiei 60x84 1/16
Tiraj 100 ex.
Comanda nr.

Tipografia PRINT-CARO,
mun. Chișinău, str. Columna 170
tel.: 022-85-33-86