

**Ministerul Sănătății al Republicii Moldova
IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
din Republica Moldova**

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

Teză 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

Consultant științific

Prisacari Viorel

Doctor habilitat în științe medicale,

Profesor universitar, membru corespondent al AȘM, Om emerit

Spînu Constantin

Doctor habilitat în științe medicale,

Profesor universitar, membru corespondent al AȘM, Om emerit

Susținerea va avea loc la 21. 09. 2022, ora 14.00 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”.

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctor habilitat:

Președinte:

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

Membrii:

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

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

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.

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

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.

Autor

Paraschiv Angela

CUPRINS

| | |
|--|-----------|
| CUPRINS | 3 |
| ADNOTARE..... | 5 |
| АННОТАЦИЯ | 6 |
| ANNOTATION | 7 |
| Lista figurilor | 9 |
| ABREVIERI | 13 |
| INTRODUCERE..... | 15 |
| Actualitatea și importanța problemei studiate..... | 15 |
| 1. ANALIZA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR LA NIVEL MONDIAL..... | 29 |
| 1.1 Răspândirea hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic la nivel mondial | 29 |
| 1.2 Epidemiologia și factorii de risc implicați în evoluția hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic..... | 31 |
| 1.3 Direcțiile de optimizare a supravegherii epidemiologice a hepatitelor acute și cronice | 47 |
| 1.4 Suport metodologic în supravegherea epidemiologică a hepatitelor acute, cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar. | 53 |
| 1.5 Concluzii la capitolul 1 | 57 |
| 2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE | 59 |
| 2.1 Designul general al cercetării..... | 59 |
| 2.2 Volumul eșantionului | 62 |
| 2.3 Loturile de cercetare..... | 63 |
| 2.5 Metode de cercetare aplicate | 66 |
| 2.6 Concluzii la capitolul 2 | 66 |
| 3. ANALIZA SITUAȚIEI EPIDEMIOLOGICE PRIN HEPATITE CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC PRIMAR ÎN REPUBLICA MOLDOVA, PENTRU PERIOADA 2000-2020 | 68 |
| 3.1 Morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, aa.2000-2020..... | 68 |
| 3.1.1 Analiza situației epidemiologice privind cazurile noi de hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic, perioada 2000-2020..... | 74 |
| 3.1.2 Analiza situației epidemiologice a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice în funcție de vârstă, pentru perioada 2000-2020 | 79 |
| 3.1.3 Analiza morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în funcție de teritoriul administrativ al Republicii Moldova, perioada 2003-2020..... | 82 |
| 3.2 Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie virală în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020 | 87 |
| 3.2.1 Analiza morbidității cumulative prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie virală în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020 | 87 |
| 3.2.2 Analiza situației epidemiologice privind cazurile noi de hepatite virale cronice și de ciroze hepatice virale în Republica Moldova pentru perioada 2000-2020..... | 91 |
| 3.2.3 Analiza situației epidemiologice prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice virale provocate de VHB, VHC, VHD și cu etiologie neprecizată, în Republica Moldova pentru perioada 2000-2020 | 93 |
| 3.2.4 Morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de VHB, VHC, VHD și etiologie neprecizată în funcție de teritoriile administrative ale Republicii Moldova | 99 |
| 3.3 Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie nevirală în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020 | 102 |
| 3.4 Analiza epidemiologică a datelor colectate din Centrele de Sănătate Publică teritoriale | 113 |
| 3.5 Mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, perioada 2000-2020 | 117 |
| 3.6 Provoacări identificate în urma analizei sistemului de supraveghere epidemiologică în Republica Moldova | 124 |
| 3.7 Concluzii la capitolul 3 | 127 |

| | |
|---|------------|
| 4. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI FACTORII DE RISC ÎN HEPATITELE CRONICE, CIROZELE HEPATICE ȘI CANCERUL HEPATIC PRIMAR PE BAZA CHESTIONARELOR ANALIZATE | 129 |
| 4.1 Caracteristica sociodemografică a pacienților cu hepatite cronice, cu ciroze hepatice și cu cancer hepatic primar..... | 129 |
| 4.2 Particularitățile etiologice și clinice ale hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancer hepatic.. | 139 |
| 4.3 Analiza factorilor de risc în hepatitele cronice, ciroze hepatice și cancerul hepatic primar | 143 |
| 4.3.1 Patologiile concomitente diagnosticului de bază | 143 |
| 4.3.2 Manopere medicale parenterale efectuate în trecut de pacienții cu patologii hepatice | 150 |
| 4.3.3 Durata bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar..... | 153 |
| 4.3.4 Factorii comportamentali în familiile pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic | 155 |
| 4.3.5 Rolul regimului alimentar, consumului de alcool și de tutun în evoluția patologiilor hepatice | 158 |
| 4.3.6 Durata tratamentului în staționar al pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar..... | 166 |
| 4.4 Măsuri antiepidemice întreprinse în focar pentru membrii familiei..... | 169 |
| 4.5 Concluzii la capitolul 4 | 173 |
| 5. ESTIMAREA MORBIDITĂȚII REALE PRIN HEPATITE VIRALE CRONICE ÎN POPULAȚIA CU RISC SPORIT DE INFECTARE ȘI POPULAȚIA GENERALĂ. | 175 |
| 5.1 Concluzii la capitolul 5 | 179 |
| 6. IMPACTUL MEDICAL ȘI SOCIO-ECONOMIC AL HEPATITEI CRONICE, CIROZEI HEPATICE ȘI CANCERULUI HEPATIC PRIMAR..... | 180 |
| 6.1 Impactul social al hepatitei cronice, al cirozei hepatice și al cancerului hepatic în Republica Moldova pentru perioada 2009-2020 | 180 |
| 6.2 Impactul economic determinat de hepatita virală B și C în Republica Moldova | 183 |
| 6.3 Concluzii la capitolul 6 | 187 |
| 7. PLANUL STRATEGIC DE ELIMINARE A HEPATITELOR CRONICE, CIROZELOR HEPATICE ȘI CANCERULUI HEPATIC ÎN REPUBLICA MOLDOVA..... | 188 |
| 7.1 Planul strategic de eliminare a hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic în Republica Moldova | 188 |
| 7.2 Model de eliminare a hepatitei virale C în baza exercițiului de simulare matematică..... | 197 |
| 7.3 Concluzii la capitolul 7 | 204 |
| CONCLUZII GENERALE | 206 |
| RECOMANDĂRI PRACTICE..... | 208 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 210 |
| ANEXE | 223 |
| DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII | 268 |
| CURICUCULUM VITAE | 269 |

ADNOTARE

Paraschiv Angela

Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategie 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, strategie 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 epidemiogene 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 epidemiogene în Republica Moldova prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în funcție de evoluția factorilor de risc. Elaborarea strategiei de reducere 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 impactului 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.

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 раков 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.

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 47 scientific articles, of which 19 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 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.

Lista tabelelor

| | |
|---|-----|
| Tabelul 3. 1 Morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020..... | 69 |
| Tabelul 3. 2 Indicatorii de morbiditate prin hepatite cronice în perioada 2000-2020..... | 71 |
| Tabelul 3. 3 Indicatorii de morbiditate prin ciroze hepatice în perioada 2000-2020..... | 72 |
| Tabelul 3. 4 Indicatorii de morbiditate prin cancer hepatic pentru perioada 2000-2020..... | 73 |
| Tabelul 3. 5 Indicii de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice, pentru anii 2000-2020 în Republica Moldova..... | 75 |
| Tabelul 3. 6 Morbiditatea prin tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020..... | 78 |
| Tabelul 3. 7 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice la copii și la adulți,..... | 80 |
| Tabelul 3. 8 Indicii morbidității prin hepatite cronice în funcție de structura etiologică..... | 88 |
| Tabelul 3. 9 Indicii morbidității prin ciroze hepatice în funcție de structura etiologică..... | 90 |
| Tabelul 3. 10 Incidența și prevalența prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice virale în Republica Moldova, perioada 2000-2020..... | 92 |
| Tabelul 3. 11 Morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de VHB, VHC, VHD și de altă etiologie neprecizată, perioada 2000-2020..... | 94 |
| Tabelul 3. 12 Morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice virale provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată..... | 97 |
| Tabelul 3. 13 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice nevirale, pentru perioada 2000-2020..... | 103 |
| Tabelul 3. 14 Structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020..... | 106 |
| Tabelul 3. 15 Structura etiologică a cirozelor hepatice nevirale în Republica Moldova, pe perioada anilor 2000-2020..... | 109 |
| Tabelul 3. 16 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice alcoolice în raport cu indicii de prevalență a alcoolismului și a psihozelor alcoolice, perioada 2000-2020..... | 111 |
| Tabelul 3. 17 Căile de transmitere în HVB acută pe baza fișelor de anchetă epidemiologică..... | 113 |
| Tabelul 3. 18 Căile de transmitere în HVC acută în baza fișelor de anchetă epidemiologică..... | 114 |
| Tabelul 3. 19 Căile de transmitere în HVBC..... | 115 |
| Tabelul 3. 20 Căile de transmitere a HVCC..... | 116 |
| Tabelul 3. 21 Morbiditatea și mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, pentru perioada 2010-2020..... | 119 |
| Tabelul 3. 22 Indicii de corelare a morbidității și mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, perioada 2009-2020..... | 120 |
| Tabelul 3. 23 Mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice, și cancer hepatic în funcție de gen, perioada 2009-2020..... | 121 |
| | |
| Tabelul 4. 1 Caracteristica generală a loturilor cercetate..... | 130 |
| Tabelul 4. 2 Ponderea grupelor de vârstă în patologiile hepatice..... | 132 |
| Tabelul 4. 3 Ponderea patologiilor hepatice în funcție de gen și de grupa de vârstă..... | 134 |
| Tabelul 4. 4 Repartizarea pacienților din loturile de cercetare în funcție de grupa de sânge..... | 138 |
| Tabelul 4. 5 Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de etiologia patologiei hepatice..... | 140 |
| Tabelul 4. 6 Numărul de diagnostice clinice secundare în patologiile hepatice..... | 143 |
| Tabelul 4. 7 Bolile concomitente depistate la pacienții din loturile de cercetare (Clasificarea conform ICD 10)..... | 145 |
| Tabelul 4. 8 Bolile concomitente depistate la pacienții din loturile de cercetare (Clasificarea conform ICD 10)..... | 146 |
| Tabelul 4. 9 Manopere medicale parenterale efectuate în trecut de pacienții cu patologii hepatice..... | 150 |
| Tabelul 4. 10 Durata medie a bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar (ani)..... | 153 |
| Tabelul 4. 11 Durata bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar..... | 154 |
| Tabelul 4. 12 Factorii de risc comportamentali în familiile pacienților cu patologii hepatice cronice..... | 155 |

| | |
|--|-----|
| Tabelul 4. 13 Factorii de risc în evoluția patologiei hepatice la pacienții cu hepatite cronice, cu ciroze hepatice și cu cancer hepatic | 159 |
| Tabelul 4. 14 OR și intervalul de încredere pentru factorii de risc în evoluția patologiei hepatice la pacienții cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic primar | 161 |
| Tabelul 4. 15 Factorii de risc în evoluția patologiei hepatice în funcție de genul pacienților..... | 163 |
| Tabelul 4. 16 OR și 95% CI cu privire la factorii risc în evoluția patologiilor hepatice în funcție de genul pacienților..... | 165 |
| Tabelul 4. 17 Zile-pat de aflare în staționar pentru tratament | 167 |
| Tabelul 4. 18 Durata tratamentului bolnavilor aflați în staționar | 168 |
| Tabelul 4. 19 Măsurile antiepidemice aplicate de către medicul de familie în focar | 170 |
| | |
| Tabelul 5. 1 Rezultatele testărilor la VHB efectuate în laboratoarele publice și private în 2020 | 177 |
| Tabel 5. 2 Prevalența HBsAg specifică grupului la risc, dimensiunea populației și numărul estimat de infecții cronice cu VHB..... | 177 |
| Tabelul 5. 3 Rezultatele testărilor la VHC în laboratoare publice și private pentru 2020..... | 178 |
| Tabel 5. 4 Prevalența HVCC specifică grupului de risc, dimensiunea populației și numărului estimat de infecții cronice cu VHC..... | 178 |

Lista figurilor

| | |
|---|----|
| Figura 3. 1 Morbiditatea comparativă prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic pentru perioadele de timp 2000-2009 și 2010-2020 (la 100 mii populație) | 70 |
| Figura 3. 2 Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, aa.2000-2020 (la 100 mii populație) | 70 |
| Figura 3. 3 Ritmul de creștere a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, în 2019 față de anul 2000..... | 74 |
| Figura 3. 4 Indicele dinamicii de creștere a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, în 2019 față de anul 2000 | 74 |
| Figura 3. 5 Dinamica indicilor de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice, pentru perioada anilor 2000-2020 (la 100 000 populație) | 76 |
| Figura 3. 6 Dinamica indicilor de prevalență și de incidență a cirozelor hepatice pentru perioada anilor 2000-2020 (la 100 000 populație) | 77 |
| Figura 3. 7 Prevalența și incidența morbidității prin tumori maligne ale ficatului și ale cailor biliare intrahepatice, pentru perioada 2000-2020 | 79 |
| Figura 3. 8 Evoluția morbidității cumulative prin hepatite cronice la copii și la adulți, pentru perioada 2000-2020 (la 100 000 populație) | 81 |
| Figura 3. 9 Indicii de prevalență a morbidității prin ciroze hepatice printre copii și la adulți pentru perioada 2000-2020 (la 100 000 populație) | 82 |
| Figura 3. 10 Morbiditatea medie cumulativă a morbidității prin hepatite cronice în regiunile administrative ale Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)..... | 82 |
| Figura 3. 11 Dinamica multianuală a distribuției teritoriale a morbidității prin hepatite cronice în Republicii Moldova pentru perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)..... | 83 |
| Figura 3. 12 Distribuția teritorială a morbidității prin hepatite cronice în Republica Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație) | 84 |
| Figura 3. 13 Morbiditatea medie cumulativă a morbidității prin ciroze hepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)..... | 84 |
| Figura 3. 14 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice în funcție de teritoriile administrative ale Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)..... | 85 |
| Figura 3. 15 Distribuția teritorială a morbidității medii cumulative prin ciroze hepatice în Republica Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație) | 85 |
| Figura 3. 16 Morbiditatea medie cumuativă prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, aa.2010-2020 | 86 |
| Figura 3. 17 Dinamica multianuală a morbidității cumuative prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, perioada 2010-2020 | 86 |

| | |
|---|-----|
| Figura 3. 18 Distribuția teritorială a morbidității medii cumulative prin tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice perioada 2010-2020 (la 100 000 populație)..... | 87 |
| Figura 3. 19 Ponderea hepatitelor cronice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2020 | 88 |
| Figura 3. 20 Evoluția indicilor de morbiditate prin hepatite cronice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada 2000-2020 | 89 |
| Figura 3. 21 Ponderea cirozelor hepatice de origine virală și nevirală în dinamica multianuală, perioada 2000-2020 | 90 |
| Figura 3. 22 Evoluția indicilor de morbiditate prin ciroze hepatice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2020..... | 91 |
| Figura 3. 23 Evoluția indicilor de prevalență și incidența a morbidității prin hepatite virale cronice în Republica Moldova, perioada 2000-2020 | 92 |
| Figura 3. 24 Evoluția indicilor de prevalență și incidența a morbidității prin ciroze hepatice virale în Republica Moldova, perioada 2000-2020 | 93 |
| Figura 3. 25 Ponderea hepatitelor virale cu VHB, VHC, VHD și de altă etiologie în morbiditatea generală prin hepatite cronice virale în dinamica multianuală, perioada 2000-2020 | 95 |
| Figura 3. 26 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de virusurile „B”, „C”, „D” și de etiologie neprecizată..... | 95 |
| Figura 3. 27 Ponderea cirozelor hepatice provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, perioada 2000-2020 | 98 |
| Figura 3. 28 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroză hepatică virală provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, perioada 2000-2020..... | 98 |
| Figura 3. 29 Distribuția HVB cronice în RDD ale Republicii Moldova pentru perioada 2003-2010 și 2011-2020..... | 99 |
| Figura 3. 30 Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin HVB cronică în Republica Moldova, perioada 2003-2020..... | 100 |
| Figura 3. 31 Morbiditatea cumulativă prin HVB cronică în regiunile administrative ale Republicii Moldova pentru anul 2020..... | 100 |
| Figura 3. 32 Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin HVC cronică în funcție de RDD ale Republica Moldova, perioada 2003-2020 | 101 |
| Figura 3. 33 Morbiditatea cumulativă prin HVCC în funcție de regiunile administrative ale Republicii Moldova, pentru anul 2020 | 102 |
| Figura 3. 34 Dinamica multianuală a indicilor de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020..... | 104 |
| Figura 3. 35 Dinamica multianuală a indicilor de prevalență și de incidență a cirozelor hepatice nevirale, perioada anilor 2000-2020 | 104 |
| Figura 3. 36 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite cronice nevirale și virale, pentru perioada 2000-2020 | 105 |
| Figura 3. 37 Evoluția indicilor morbidității prin ciroză hepatică virală și nevirală în dinamica multianuală, perioada 2000-2020..... | 105 |
| Figura 3. 38 Ponderea medie a hepatitelor cronice nevirale în funcție de factorul etiologic, perioada 2000-2020..... | 107 |
| Figura 3. 39 Structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020..... | 107 |
| Figura 3. 40 Dinamica multianuală a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020..... | 108 |
| Figura 3. 41 Structura etiologică a cirozelor hepatice nevirale, perioada 2000-2020 | 110 |
| Figura 3. 42 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice nevirale, perioada 2000-2020 | 110 |
| Figura 3. 43 Dinamica multianuală a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice alcoolice în raport cu indicii de prevalență a alcoolismului și a psihozelor alcoolice, perioada 2000-2020..... | 112 |
| Figura 3. 44 Ponderea căilor de transmitere a HVB acute, perioada 2016-2020 | 114 |
| Figura 3. 45 Ponderea căilor de transmitere la pacienții cu HVC acută, perioada 2016-2020..... | 115 |
| Figura 3. 46 Ponderea medie a căilor de transmitere la pacienții cu HVBC, perioada 2016-2020..... | 116 |
| Figura 3. 47 Ponderea căilor de transmitere a HVCC, media pentru 2016-2020..... | 116 |

| | |
|--|-----|
| Figura 3. 48 Ponderea deceselor cauzate de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic, perioada 2009-2020 | 118 |
| Figura 3. 49 Dinamica multianuală a morbidității și mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, perioada 2009-2020..... | 120 |
| Figura 3. 50 Ponderea deceselor prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic în funcție de genul pacienților, perioada 2009-2020..... | 122 |
| Figura 3. 51 Ponderea deceselor prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în funcție de genul pacienților, perioada 2009-2020..... | 123 |
| Figura 3. 52 Piramida populațională a deceselor prin hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic, perioada 2009-2020..... | 124 |
| | |
| Figura 4. 1 Ponderea patologiilor hepatice la pacienții incluși în studiu..... | 131 |
| Figura 4. 2 Vârsta medie la diagnosticare a pacienților cu patologii hepatice | 131 |
| Figura 4. 3 Ponderea pacienților cu patologii cronice ale ficatului până la 50 ani și după vârsta de 50 ani | 132 |
| Figura 4. 4 Ponderea patologiilor hepatice în funcție de grupele de vârstă | 133 |
| Figura 4. 5 Structura patologiilor hepatice în funcție de genul pacienților | 133 |
| Figura 4. 6 OR și 95%Cl în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar | 134 |
| Figura 4. 7 Distribuția patologiilor hepatice în funcție de vârstă și gen..... | 135 |
| Figura 4. 8 Piramida populațională (femei/bărbați) în patologiile hepatice cronice cercetate | 135 |
| Figura 4. 9 Zonele de reședință ale pacienților cu patologii hepatice | 137 |
| Figura 4. 10 Distribuția pacienților cu patologii hepatice în funcție de nivelul de studii | 137 |
| Figura 4. 11 Distribuția pacienților cu patologii hepatice în funcție de grupa de sânge | 139 |
| Figura 4. 12 Structura patologiei hepatice în funcție de etiologia virală/nevirală..... | 141 |
| Figura 4. 13 Structura patologiilor hepatice de etiologie virală în loturile de cercetare | 141 |
| Figura 4. 14 Structura patologiilor hepatice de etiologie nevirală în loturile de cercetare (%)..... | 142 |
| Figura 4. 15 Numărul de diagnostice clinice secundare la pacienții cu patologii hepatice..... | 144 |
| Figura 4. 16 Boli concomitente diagnosticate la pacienții cu ciroze hepatice și cancer hepatic | 147 |
| Figura 4. 17 Odds Ratio și Intervalul de confidență pentru hepatite cronice în funcție de bolile concomitente conform clasificării ICD 10..... | 147 |
| Figura 4. 18 Odds Ratio și Intervalul de confidență pentru ciroze hepatice în funcție de bolile concomitente conform clasificării ICD 10..... | 148 |
| Figura 4. 19 Odds Ratio și Intervalul de confidență pentru cancerul hepatic în funcție de bolile concomitente conform clasificării ICD 10..... | 148 |
| Figura 4. 20 Odds Ratio și 95% intervalul de confidență în funcție de unele patologii concomitente | 149 |
| Figura 4. 21 Ponderea manipulărilor parenterale efectuate în trecut de pacienții cu hepatite cronice (%) | 151 |
| Figura 4. 22 Ponderea manipulărilor parenterale efectuate în trecut de pacienții cu ciroze hepatice (%) | 151 |
| Figura 4. 23 Ponderea manipulărilor parenterale efectuate în trecut de pacienții cu cancer hepatic (%) | 152 |
| Figura 4. 24 Ratio și Intervalul de confidență pentru patologiile cronice ale ficatului în funcție de manopere medicale parenterale..... | 152 |
| Figura 4. 25 Durata medie a bolii la pacienții cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic primar (ani)..... | 153 |
| Figura 4. 26 Durata bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și..... | 154 |
| Figura 4. 27 Ponderea pacienților cu patologii hepatice cronice în funcție de factorii de risc comportamentali în familie | 156 |
| Figura 4. 28 Odds Ratio și intervalul de confidență pentru hepatitele cronice în funcție de factori de risc comportamentali în familie | 157 |
| Figura 4. 29 Odds Ratio și 95%Cl pentru ciroze hepatice în funcție de factori de risc comportamentali în familie | 157 |
| Figura 4. 30 OR și 95%Cl pentru cancer hepatic primar în funcție de factorii de risc comportamentali în familie | 158 |
| Figura 4. 31 Ponderea pacienților cu patologii hepatice în funcție de respectarea regimului alimentar | 159 |

| | |
|---|-----|
| Figura 4. 32 Ponderea pacienților cu patologii hepatice în funcție de consumul de alcool | 160 |
| Figura 4. 33 Ponderea pacienților cu patologii hepatice în funcție de consumul de tutun | 160 |
| Figura 4. 34 OR și 95%CI în funcție de factorii de risc în evoluția patologiei hepatice la pacienții cu hepatite cronice, cu ciroze hepatice și cu cancer hepatic | 162 |
| Figura 4. 35 Ponderea factorilor de risc în evoluția hepatitei cronice în funcție de genul pacienților | 163 |
| Figura 4. 36 Ponderea factorilor de risc în evoluția cirozei hepatice în funcție de genul pacienților ... | 164 |
| Figura 4. 37 Ponderea factorilor de risc în evoluția cancerului hepatic primar în funcție de genul pacienților | 164 |
| Figura 4. 38 OR și 95%CI în funcție de factorii comportamentali la pacienții cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în funcție de gen..... | 166 |
| Figura 4. 39 Durata tratamentului bolnavilor aflați în staționar | 169 |
| Figura 4. 40 Măsurile antiepidemice realizate în focarul cu hepatită cronică..... | 171 |
| Figura 4. 41 Măsurile antiepidemice realizate în focarul cu ciroză hepatică | 172 |
| Figura 4. 42 Măsurile antiepidemice realizate în focarul cu cancer hepatic | 173 |
| | |
| Figura 7. 1 Obiectivul OMS de eliminare a HVC | 198 |
| Figura 7. 2 Strategia graduală de eliminare a HVC | 198 |
| Figura 7. 3 Strategia graduală de eliminare a HVC în raport cu numărul de persoane testate, diagnosticate | 199 |
| Figura 7. 4 Cascada de îngrijiri conform strategiei graduale de eliminare a HVC | 199 |
| Figura 7. 5 Costurile implementării strategiei graduale de eliminare a HVC | 200 |
| Figura 7. 6 Costurile directe în cazul strategiei graduale de eliminare a HVC | 201 |
| Figura 7. 7 Strategia cu cost redus de eliminare a HVC | 201 |
| Figura 7. 8 Strategia cu cost redus de eliminare a HVC în raport cu numărul de persoane testate, diagnosticate..... | 202 |
| Figura 7. 9 Cascada de îngrijiri în strategia cu cost redus de eliminare a HVC..... | 203 |
| Figura 7. 10 Costurile implementării strategiei cu cost redus de eliminare a HVC | 203 |
| Figura 7. 11 Costurile directe în strategia cu cost redus de eliminare a HVC | 204 |
| | |
| Anexe | |
| Anexa 1 Indicii de prevalență a morbidității prin hepatite cronice în regiunile administrative ale Republicii Moldova, aa.2003-2020 | 223 |
| Anexa 2 Distribuția morbidității prin ciroze hepatice în Republica Moldova, aa 2003-2020..... | 225 |
| Anexa 3 Morbiditatea cumulativă prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice în Republica Moldova, aa 2010-2020 | 227 |
| Anexa 4 Mortalitatea prin hepatite cronice în funcție de sex și vârstă, în Republica Moldova, aa.2009-2020..... | 228 |
| Anexa 5 Mortalitatea prin ciroze hepatice în funcție de sex și vârstă, în Republica Moldova, aa.2009-2020..... | 229 |
| Anexa 6 Mortalitatea prin cancer hepatic în funcție de sex și vârstă, în Republica Moldova, aa.2009-2020 | 230 |
| Anexa 7 Ani pierduți din viață din cauza hepatitei cronice raportat la speranța la viață în Republica Moldova, aa.2009-2020..... | 231 |
| Anexa 8 Ani pierduți din viață din cauza cirozei hepatice în raportat la speranța la viață, Republica Moldova, aa.2009-2020..... | 232 |
| Anexa 9 Ani pierduți din viață din cauza cancerului hepatic raportat la speranța la viață în Republica Moldova, aa.2009-2020..... | 233 |
| Anexa 10 Măsurile antiepidemice întreprinse în cadrul membrilor familiei | 234 |
| Anexa 11 SET MINIM DE 10 INDICATORI DE BAZĂ PENTRU MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA PLANULUI DE ELIMINARE AL HEPATITELOR VIRALE B, C | 235 |
| Anexa 12 Chestionar pentru realizarea studiului | 236 |

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
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

INTRODUCERE

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, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 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, 10, 11, 12, 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, 17, 18, 19].

La etapa actuală, hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic primar reprezintă una dintre problemele de sănătate publică stringentă ca urmare a răspândirii globale, endemicității, morbidității și mortalității crescute, precum și a ratei înalte de invaliditate, cauzată de cronicizarea rapidă a acestor patologii [20,21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Reducerea incidenței hepatitelor virale parenterale acute B, C și D duce la creșterea în continuare a numărului de bolnavi cu hepatite cronice, ce trec ulterior în ciroze hepatice și în carcinom hepatocelular [32, 33]. 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 [34].

În ceea ce privește rata de creștere și prevalența, infecțiile virale hepatotrope depășesc semnificativ incidența prin SIDA și tuberculoză [26, 34,35, 36]. Aproximativ 2,9 milioane de persoane care trăiesc cu HIV au coinfecție cu virusul hepatic C și 2,6 milioane cu virusul hepatic B [35].

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 acesteia – ciroza hepatică și cancerul hepatic primar [36]. 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 [21, 31, 37, 38].

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 [26].

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, 29, 39].

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 [35, 36, 40, 41]. Rata de diagnosticare a hepatitelor virale B și C este foarte scăzută, doar 11% din cazuri [40]. Hepatita cronică B este definită ca persistența timp de șase luni sau mai mult a antigenului de suprafață al hepatitei B – HBsAg [42, 43].

Aproximativ 10-20% dintre persoanele infectate cu VHC dezvoltă după 20-30 de ani ciroză hepatică, insuficiență hepatică și carcinom hepatocelular. Deși în prezent terapia antivirală cu acțiune directă este disponibilă și eficientă, doar 20% dintre persoanele cu hepatită C își cunosc diagnosticul, dintre care numai 15% s-au adresat pentru tratament [44].

Fără un plan strategic de eliminare a hepatitelor cronice la nivel național, numărul de persoane care trăiesc cu virusul hepatitei B va rămâne la un nivel ridicat în următorii 40-50 de ani, cu un număr cumulativ de 20 milioane de decese în perioada 2015-2030 [35, 45]. Astfel, numai hepatita virală B determină anual 500 mii–1,4 milioane de decese, fiind clasată pe locul nouă în lume, în raport cu cauza de deces [29, 42, 46, 47].

La nivel european, morbiditatea prin hepatite cronice, în special prin cele cauzate de virusul hepatic B, sunt în continuă creștere, comparativ cu morbiditatea prin hepatite acute.

Bolile cronice ale ficatului reprezintă o problemă gravă și pentru Republica Moldova. Ca formă nosologică, hepatita virală B a fost raportată pentru prima dată în republică în 1966 cu o incidență de 34,3 cazuri la 100 000 populație [15, 43, 48, 13, 49].

O problemă stringentă prezintă complicațiile dezvoltate după contractarea hepatitei cronice, cum ar fi ciroza hepatică, o boală destul de gravă care duce la dezvoltarea hepatocarcinomului celular [50]. BCDF determină dezvoltarea cirozei hepatice la 633 mii de pacienți pe an, cu o prevalență de la 4,5% până la 9% la nivel mondial. Prevalența cirozei hepatice este, probabil, subestimată, deoarece majoritatea pacienților rămân asimptomatici. Într-adevăr, curba de risc

pentru incidența cirozei hepatice este mult mai plană decât curba de risc pentru mortalitatea prin ciroză hepatică.

Incidența exactă a morbidității prin ciroză decompensată nu se cunoaște. Dacă decompensarea are loc aproximativ la 20-25% dintre pacienții cu ciroză hepatică, atunci incidența acesteia ar reprezenta 150 000 – 200 000 de pacienți pe an [10]. Această patologie este a 14-a cea mai frecventă cauză globală de deces la adulți și a patra în Europa Centrală, generând 1 milion și respectiv 170 mii de decese pe an [10].

În perioada 1997-2014, ciroza hepatică se situa pe locul trei în structura cauzelor de deces în Republica Moldova. Conform datelor statistice oficial înregistrate, ponderea acestora a constituit 4,46% în 2010 [16]. Totodată, acești indicatori nu reflectă situația reală, deoarece include doar cazurile de adresare a persoanelor bolnave la instituțiile medicale primare și terțiare. Starea reală în ce privește hepatitele cronice și cirozele hepatice în Republica Moldova este mult subestimată, fapt determinat de numărul mare de persoane cu evoluție asimptomatică a bolii, adresarea după ajutor medical crescând odată cu decompensarea procesului hepatic [51, 52, 53]. Depistarea precoce a acestor bolnavi poate fi realizată doar prin aplicarea screeningului în masă [16].

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, 54, 55, 56, 57]. 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 nediagnosticsați [24, 21].

Rezultatele obținute în unul dintre studiile realizate în Republica Moldova indică faptul că numărul real de cazuri de boli cronice ale ficatului în rândul populației republicii diferă considerabil de datele statistice oficiale raportate de Agenția Națională pentru Sănătate Publică. Conform acestor date, majoritatea bolnavilor cu hepatite cronice nu-și cunosc statutul de infectare din cauza formelor asimptomatice ale bolii, ceea ce duce la diagnosticarea tardivă a acesteia, fapt ce contribuie la evoluția nefavorabilă a bolii, cu trecerea în ciroză hepatică și ulterior în cancer hepatic primar [18, 59].

La nivel mondial se estimează că circa 2 miliarde de persoane sunt infectate cu HVB [48]. 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 [26, 28, 29, 32, 48]. Dintre cei peste 300 de milioane de purtători ai VHB, aproximativ 17 milioane sunt infectați și cu VHD [48].

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 [60, 61].

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 [27].

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 [27].

Tratamentul antiviral combinat în hepatita virală C, realizat în baza „standardului de aur” - interferon Pegylat cu Ribavirină – trebuie efectuat pe o durată de până la 12 luni, ceea ce impune costuri considerabile. Astfel, costul acestor remedii doar pentru o lună de tratament este de 35 000 de lei, pentru 3 luni – 105 000 de lei, pentru 6 luni – 210 000 de lei, pentru 12 luni – 420 000 de lei. Totodată, tratamentul cu pacovirină costă 600 de lei pentru o lună, pentru 3 luni – 1 800 de lei, pentru 6 luni – 3 600 de lei, pentru 12 luni – 7 200 de lei [29].

Conform Formei statistice de evidență a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice, în RM anual se înregistrează peste 10 mii de persoane cu ciroze hepatice. Dintre acestea anual decedează circa 3 000 de persoane, majoritatea diagnosticate cu ciroză hepatică, iar 450 cu cancer hepatic. Anual se înregistrează în jur de 200 de persoane cu dizabilitate pe motiv de ciroză hepatică. Conform datelor statistice internaționale, RM se situează pe primul loc în lume după mortalitatea prin ciroze hepatice [62].

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 [14, 36].

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 [3, 63].

În 2017, studiul Global Burden of Disease a înregistrat 2,14 milioane de decese cauzate de patologia ficatului, ceea ce reprezintă o creștere cu 11,4% față de 2012. În această perioadă,

decesele prin cancer hepatic au crescut cu 16,0%, iar cele prin ciroză cu 8,7%. Cancerul hepatic și ciroza hepatică, care au reprezentat 38,3%, și respectiv 61,7% din decesele hepatice, au fost determinate de VHB [39% și 29%] și de VHC [29% și 26%]. În perioada 2012- 2017, rata de incidență standardizată în funcție de vârstă a crescut pentru cancerul hepatic de la 11,1 până la 11,8 la 100 000 de populație, rata de deces standardizată în funcție de vârstă – de la 10,1 până la 10,2 și rata DALY standardizată în funcție de vârstă – de la 250,4 până la 253,6 [64].

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 egală [65, 66, 67].

Conform rezultatelor studiului Global Burden of Diseases, Injuries, and Factors Risk Study GBD 2017 referitor la povara cirozei și tendințele acesteia din 1990, în funcție de cauză, de gen și de vârstă, pentru 195 de țări și teritorii, 440 000 cazuri de ciroză [416 000-518 000; 33·3%] au fost înregistrate printre femeii și 883 000 [838 000-967 000; 66·7%] printre bărbați [68]. În 2017, decesele cauzate de ciroza hepatică au constituit 2,4% (95% CI 2,3%-2,6%) din totalul deceselor la nivel global, comparativ cu 1,9% (95% CI 1,8%-2,0%) în 1990. Deși numărul de decese a crescut, rata mortalității standardizate în funcție de vârstă la 100 000 populație a scăzut de la 21,0 (95% CI 19,2-22,3) în 1990 până la 16,5 (15,8-18,1) în 2017 [69, 68, 66].

Este îngrijorător și faptul că în clasamentul OMS al țărilor Eur-C, RM ocupă primul loc după rata standardizată a mortalității prin ciroză hepatică [70, 71].

În SUA, mortalitatea prin ciroze hepatice în perioada 1999-2016 a crescut cu 65%, ajungând la 34 174 de decese anual, iar prin cancerul hepatocelular la 11 073 [72].

Un studiu realizat în RM [73] în 2008 a constatat faptul că cheltuielile directe pentru tratamentul și asistența socială a unui caz de CHVB au constituit 32 956,5 de lei, de CHVC – 33 456 de lei și de CHVD – 33 936,4 de lei. Costurile măsurilor medicale directe sunt determinate, în special, de etiologia cirozei hepatice și de gravitatea bolii, și constituie pentru CHVB – 8 075,1 de lei; pentru CHVC – 8 574,6 de lei și pentru CHVD – 9 055 de lei. Costurile măsurilor nemedicale, în care au fost incluse cheltuielile indirecte determinate de consecințele bolii sau de incapacitatea temporară sau permanentă de muncă, au constituit 24 881,4 de lei pentru un caz de invaliditate. În republică, decesele premature prin ciroză hepatică printre populația aptă de muncă cu vârste între 15 ani-60 de ani provoacă anual prejudicii economice de circa 266 milioane de lei [73].

Impactul economic și social al cirozei hepatice este determinat și de numărul anilor potențiali pierduți din cauza decesului prematur pe motiv de ciroză hepatică. Conform datelor din literatura de specialitate, în 2011 numărul anilor pierduți pe motiv de ciroză hepatică a constituit 30 187,5, față de 25 427,5 în 1998, în creștere cu 4 060. Pentru 2011, numărul mediu de ani pierduți pentru un decedat prematur, până la vârsta de 70 de ani, a fost de 14,6 de ani. Conform ratei fatalității, în 2011 practic fiecare al 4-lea bolnav a decedat din cauza cirozei hepatice, iar în 1998 fiecare al 3-lea [70, 74, 75].

La nivel mondial, creșterea morbidității prin hepatite cronice și prin ciroze hepatice a determinat și creșterea morbidității prin carcinom hepatocelular [10]. Trebuie remarcat faptul că situația socială este un modulator principal al supraviețuirii în caz de carcinom hepatocelular [76].

Incidența anuală globală a carcinomului hepatocelular este de peste 500 000 de cazuri și variază de la 2% până la 5% [10, 48].

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 [77, 78]. La etapa actuală, carcinomul hepatocelular este responsabil de 9,1% din decesele cauzate de cancer în lume [78]. Incidența cazurilor noi de carcinom hepatocelular este estimată la 500 000-1000 000 pe an, provocând anual 600 000 de decese la nivel global [30, 79, 80, 81].

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 [81].

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. Conform Studiului Global Burden of Disease 2010 (GBD 2010), ciroza a fost a 17-a cauză de deces la nivel global, fiind responsabilă pentru aproximativ 1 milion de decese în acest an. Giroza 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. Hepatitele virale cronice sunt cauze importante ale cirozei hepatice. 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 epidemiologice 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 de mortalitatea înaltă prin sechelele pe care le provoacă, inclusiv ciroza hepatică și cancerul hepatic primar. În majoritatea cazurilor, persoanele infectate cu virusul hepatic nu manifestă semne clinice, boala evoluând asimptomatic, și, ca rezultat, este depistată destul de tardiv, deseori în faza de ciroză hepatică. Întrucât indicatorii raportați oficial nu permit aprecierea nivelului real al morbidității prin hepatite cronice și a factorilor de risc, ce determină cronicizarea acestor patologii, a fost necesar de a determina numărul real de bolnavi cu hepatite cronice la nivel de țară și particularitățile epidemiologice, inclusiv factorii de risc în aceste patologii. Pentru realizarea acestui deziderat a fost elaborat chestionarul pentru evaluarea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc în hepatite cronice, în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar. Datele obținute au permis estimarea populației infectate cu HVB și cu HVC în diferite grupuri cu risc sporit de infectare și în populația generală, precum și determinarea impactului medical, social și economic al acestor afecțiuni.

Estimarea impactului social a permis determinarea anilor pierduți din viață ca urmare a deceselor premature a pacienților cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic. Conform calculelor efectuate, în perioada 2009-2020, pierderile economice cauzate de hepatita cronică, de ciroza hepatică și de cancerul hepatic au constituit 5 611 635 005,34 lei sau 5,6 miliarde de lei.

Pe baza rezultatelor obținute a fost propus un plan strategic pentru eliminarea hepatitelor virale în republică în care sunt reflectate principalele direcții strategice recomandate de organismele internaționale. Acestea încadrează obiective specifice și activități strategice, inclusiv indicatori de monitorizare și de evaluare.

Aprobarea rezultatelor științifice

Rezultatele studiului au fost prezentate și discutate la foruri științifice naționale și internaționale:

- 1. Параскив А.Л., Присакаръ В.И.,** Влияние вакцинации против гепатита В на эволюцию острого гепатита, хронического гепатита и цирроза печени. *Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Вирусные инфекции и общество: проблемные вопросы диагностики, лечения, профилактики и надзора».* Екатеринбург, 17-18 октября, 2018.
- 2. Paraschiv A.** Rezultatele studiului epidemiologic privind gradul de afectare a populației Republicii Moldova cu virusul hepatic B. *Conferința științifică anuală consacrată zilelor Universității USMF „N.Testemițanu”.* Chișinău, 15-19 octombrie, 2018.
- 3. Параскив А.** Проблема хронического гепатита на современном этапе. *Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и не инфекционных болезней.* Москва, 18-19 октября, 2018г.
- 4. Параскив А. Л.** Проблема хронического гепатита, цирроза печени и рака печени на современном этапе. *XI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням с международным участием.* Москва, 1-3 апреля, 2019г.
- 5. Paraschiv A.** Epidemiological surveillance of chronic hepatitis and liver cirrhosis morbidity in the Republic of Moldova during 2000-2017. *Zilele U.M.F din Craiova. A XLIX-A Ediție.* 7-8 iunie, 2019.
- 6. Paraschiv A.** Particularități epidemiologice și unii factori de risc în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic. . A XII-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie 2019. 14-16 noiembrie, 2019 , București, România
- 7. Paraschiv A.** Situația epidemiologică privind morbiditatea prin ciroze hepatice în Republica Moldova și unii factori de risc. *Conferința științifică anuală consacrată zilelor Universității USMF „N.Testemițanu”.* Chișinău, 15-18 octombrie, 2019.
- 8. Paraschiv A.** Situația epidemiologică prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova și unii factori de risc. *Congresul al VIII-lea al Specialiștilor din domeniul Sănătății Publice și Management Sanitar.* Chișinău, 24-25 octombrie, 2019
- 9. Spînu C., Sajin O., Isac M., Stratulat S., Halacu A., Spînu I., Paraschiv A., Suveica L., Roșca A., Miron A.** Hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova: realizări și probleme. *Congresul*

al VIII-lea al Specialiștilor din domeniul Sănătății Publice și Management Sanitar. Chișinău, 24-25 octombrie, 2019

10. **Paraschiv A. L.** Особенности эпидемического процесса хронического гепатит, цирроза печени и первичного рак печени в Республике Молдове. Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция с международным участием. „Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней”, 21—23 октября 2020, Москва.
11. **Paraschiv A.** Situația epidemiologică privind morbiditatea prin ciroze hepatice în Republica Moldova și unii factori de risc. Conferința științifică anuală a USMF „N.Testemițanu” Chișinău, 17 octombrie, 2019;
12. **Paraschiv A.** Problema hepatitelor cornice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic în Republica Moldova. Congresul consacrat aniversării a 75 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 22 octombrie, 2020, Chișinău.
13. **Параскив Анжела.** Хронический гепатит, цирроз печени и первичный рак печени - эпидемиология, профилактика и эпидемиологический надзор. *Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней: эпидемиологические, организационные и гигиенические аспекты».* 20-22 октября 2021, Москва.

- **Brevete de invenție și alte obiecte de proprietate intelectuală (OPI)**

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

Participări cu postere la foruri științifice:

- **internaționale**

1. **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*
2. **Paraschiv A.** Studiu de evaluare a morbidității prin hepatite virale cu perfecționarea măsurilor de diminuare a factorilor de risc în Republica Moldova. *Proinvent 2018, Cluj-Napoca.*
3. Spînu C., Isac M., Sajin O., Spînu I., **Paraschiv A.**, Miron A., Placintă Gh., Donos A., Rosca 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 inventicii, ediția XVII, Cluj-Napoca , 20-22 martie, 2019, p.158. ISBN 978-606-*

4. **Paraschiv A.**, Prisacari V., Spînu C., Holban T., Rîmiș C. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. *Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și inventicii, ediția XVII, Cluj-Napoca, 20-22 martie, 2019, p.169. ISBN 978-606-737-356-1*
5. Spînu C., Isac M., Sajin O., Spînu I., Placintă Gh., Donos A., Paraschiv A., Miron A., Guțu V. Metodă de identificare a markerului virusului hepatitei virale C în sângele uman. *Salonul internațional al cercetării științifice, inovare și inventicii, ediția XVII, 20-22 martie, 2019, p.159. ISBN 978-606-737-356-1*

- **Naționale**

6. **Paraschiv A.**, Prisacari V., Spînu C., Holban T., Rîmiș C. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. *Expoziția Internațională Specializată „MOLDMEZIN & MOLDENT” ediția XXV, 11-13 septembrie, 2019*
7. **Paraschiv A.**, Prisacari V., Spînu C., Holban T., Rîmiș C. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Chișinău, *Expoziția Internațională Specializată Infoinvent 2019, 20-23 noiembrie, p.195-196*
8. Spînu C., Isac M., Sajin O., Spînu I., Placintă Gh., Donos A., **Paraschiv A.**, Miron A., Guțu V. Metodă de identificare a markerului virusului hepatitei virale C în sângele uman. *Expoziția Internațională Specializată Infoinvent 2019, 20-23 noiembrie, p.100.*

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.

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.

Sumarul compartimentelor tezei

Materialele tezei sunt expuse în limba română, pe 209 de pagini tehnoredactate la computer. 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 limbile română, engleză și rusă, introducere, șapte capitole, concluzii generale, recomandări și bibliografia cu 225 de referințe bibliografice, 12 anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul autorului. Materialul ilustrativ constă din 46 de tabele și 105 figuri.

Materialul din cele șapte capitole ale tezei reflectă principalele direcții de cercetare, care au permis realizarea obiectivelor trasate.

În Introducere este evocată actualitatea și importanța problemei științifice abordate, scopul, obiectivele, metodologia cercetării științifice, noutatea științifică, direcțiile noi de cercetare în știință și în practică, problema soluționată.

În Capitolul 1 „Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar la nivel mondial” se face o sinteză a informației din literatura de specialitate despre situația epidemiologică în lume prin aceste afecțiuni. Astfel au fost identificate nivelul de răspândire, particularitățile epidemiologice și factorii de risc, care contribuie la trecerea hepatitelor cronice în ciroze hepatice și în cancer hepatic, direcțiile de optimizare a supravegherii epidemiologice, suportul metodologic în supravegherea epidemiologică.

În Capitolul 2 „Material și metode” este expus detaliat designul general al cercetării pe etape, caracteristica eșantionului de studiu, metodele de colectare a datelor, volumul analizei datelor primare, precum și metodele statistice utilizate.

În Capitolul 3 „Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în Republica Moldova pentru perioada 2000-2020” sunt prezentate nivelul morbidității prin aceste afecțiuni pe teritoriul republicii, particularitățile de manifestare a bolilor enumerate în raport cu diferiți factori precum factorul etiologic, manifestarea lor în spațiu și în timp, elementele de bază în descrierea unui proces epidemic. Sunt enumerate principalele provocări în sistemul de supraveghere epidemiologică a hepatitelor cronice în republică și recomandările practice esențiale elaborate pe baza lor.

În Capitolul 4 „Particularitățile epidemiologice și factorii de risc în hepatitele cronice, în cirozele hepatice și în cancerul hepatic primar” sunt prezentate caracteristicile sociodemografice ale pacienților cu aceste patologii internați în staționarele din mun. Chișinău, factorii comportamentali în familia acestora, regimul alimentar, măsurile antiepidemice întreprinse în focar și rezultatele analizei materialelor colectate de la acești pacienți.

În **Capitolul 5** „Estimarea morbidității reale prin hepatite virale cronice în populația cu risc sporit de infectare și în populația generală” se descrie modalitatea de estimare a prevalenței HVBC și HVCC, se estimează seroprevalența în ce privește testarea și diagnosticul de laborator al hepatitelor virale B, C și D, cu prezentarea numărului de persoane investigate și a numărului de persoane pozitive la markerii hepatici ai VHB și ai VHC. Acest model a permis estimarea numărului real de pacienți cu HVBC și cu HVCC în Republica Moldova.

În **Capitolul 6** „Impactul medical și socioeconomic al hepatitei cronice, al cirozei hepatice și al cancerului hepatic primar” se descrie detaliat nivelul impactului medical, social și economic al bolilor hepatice. În perioada 2009-2020, pierderile economice pentru țară, determinate de hepatita cronică, de ciroza hepatică și de cancerul hepatic, au fost de 5 611 635 005,34 lei sau 5,6 miliarde de lei.

În **Capitolul 7** „Planul strategic de eliminare a hepatitei cronice, a cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar în Republica Moldova” se expune modalitatea de reducere a impactului hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic prin elaborarea unui cadru normativ, a măsurilor de prevenire primare, secundare și terțiare, și prin soluționarea deficiențelor depistate în funcționarea programului existent de eliminare a hepatitelor. Se enumeră indicatorii de monitorizare în trei nivele – de progres, de impact și de rezultat – care vor permite determinarea precoce a deficiențelor în realizarea planului de eliminare a hepatitelor. Este descris și un exercițiu de modelare a eliminării HVC elaborat pe baza datelor acumulate în prezentul studiu.

Concluziile generale și recomandările practice însumează concluziile teoretice și recomandările practice, rezultate din constatările și din argumentele fundamentate din punct de vedere științific, menționate în cercetare.

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

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

1.1 Răspândirea hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic la nivel mondial

Regiunea Europeană suportă cea mai mare povară a bolilor hepatice, cu tendință de creștere în continuare în mai multe țări. Conform estimărilor, două treimi din persoanele infectate cu virusuri hepatice trăiesc în regiunile din Europa de Est și în Asia Centrală. Hepatita B provoacă anual în statele europene, membre ale OMS, aproximativ 36 000 de decese, iar hepatita C circa 86 000 [82, 83, 84].

În Europa, situația epidemiologică prin boli hepatice variază de la țară la țară. De exemplu, în ultimii 40 de ani, în Finlanda și în Regatul Unit al Marii Britanii s-au înregistrat creșteri exponențiale ale mortalității prin boli hepatice. În Franța și în Italia, mortalitatea prin hepatite a început să scadă în anii '70 ai sec. al XX-ea și continuă să scadă, în mare parte datorită politicilor eficiente și a măsurilor profilactice la nivel de populație [1]. În Finlanda, după aderarea Estoniei la Uniunea Europeană, mortalitatea prin hepatite a crescut substanțial, ca urmare a accesului liber la băuturi alcoolice ieftine și de calitate joasă din Estonia. Creșterea ratelor accizelor la alcool și la băuturi alcoolice a redus disponibilitatea alcoolului, ceea ce a făcut ca mortalitatea prin hepatite să scadă și, într-o oarecare măsură, să se stabilizeze [85].

În Federația Rusă, infecția cu VHB se menține la un nivel relativ stabil, înregistrându-se 10,4-1,33 cazuri de hepatită virală acută la 100 000 populație. Totodată se înregistrează o incidență înaltă a purtătorilor de HBsAg”, în faza controlului imun 61,9 - 18,1 la 100 000 populație [24]. Conform datelor din literatura de specialitate, aproximativ 3% din populația Federației Ruse este infectată cu VHC. Marea majoritate a cazurilor raportate sunt cronice, inclusiv „purtători anti-VHC”, care sunt în esență pacienți cu HVCC al cărei diagnostic nu a fost stabilit la momentul înregistrării – 120,4-39,36 la 100 000 populație în 2004 - 2013 [24].

Metaanaliza a 23 248 de studii publicate în n = 11755 și în n = 11493 despre situația epidemiologică prin HVC în 87 de țări ale lumii a arătat prevalența acestuia printre copii și adulți: 54% în țările cu venituri mici, 28% în țările cu venituri medii și 4% în cele cu venituri mari [60].

Indicii de prevalență a infecției cu VHB în populația generală variază considerabil în diferite regiuni ale lumii. OMS a evidențiat trei zone de endemicitate prin HVB. Circa 45% din populația lumii locuiește în regiuni cu endemicitate înaltă prin HVB, frecvența decelării VHB ajunge sau depășește 8%, iar riscul de infectare pe parcursul vieții depășește 60%, persistând un risc major de contaminare în perioada copilăriei. Aceste regiuni sunt Africa Subsahariană, Asia de Sud-Est și bazinul Amazonului. Alte 43% locuiesc în regiuni cu endemicitate medie prin HVB, frecvența

decelării AgHBs fiind de 2-7%, la un risc de infectare pe parcursul vieții de 20-60% pentru toate grupurile de populație. La aceste regiuni se referă: Orientul Mijlociu, America de Sud și Centrală, Asia Centrală, Europa de Sud-Est [29]. Restul de 12% din populația lumii locuiește în teritorii cu endemicitate redusă prin HVB, frecvența decelării AgHBs fiind sub 2%, iar riscul de infectare pe parcursul vieții ajunge la 20%. Aceste regiuni includ: America de Nord, Europa de Nord-Vest, Australia, America de Sud, Canada. În Europa, cu VHB se infectează anual de la 900 mii până la 1 milioane de persoane, iar fiecare a patra face o formă manifestă [29].

În urma analizei particularităților de distribuție geografică a morbidității prin VHC au fost evidențiate patru arii de prevalență: cu prevalență foarte joasă – Regatul Unit al Marii Britanii, țările scandinave; cu prevalență joasă 0,2-1% – țările din vestul Europei, America de Nord, Australia; cu prevalență intermediară 1,1-5% – țările din estul Europei, bazinul mediteranean, Asia, Egiptul. Aproximativ 5 milioane de oameni au dezvoltat infecție cronică cu virusul hepatic C, inclusiv 40% în faza finală de ciroză hepatică, iar în țările din Europa de Vest 30% sunt candidați la transplant hepatic [29, 32, 86].

În SUA, prevalența infecției cronice cu VHC este estimată la 1,0-2,0%, afectând 2,7-5,2 milioane de persoane [41]. Conform estimărilor, circa 3,5 milioane de persoane au dezvoltat infecție cronică cu VHC, anual înregistrându-se peste 150 000 de cazuri noi. Rata de cronicizare a infecției cu VHC constituie 70-80%, din care 20-30% degenerază în ciroză hepatică [87, 88].

În perioada prevaccinală, în conformitate cu estimările OMS, Republica Moldova era o regiune cu endemicitate înaltă prin hepatite virale. La baza acestei constatări a stat prevalența înaltă (8-12%) a AgHBs în populație și depistarea markerilor, asociați infecției cu VHB, la circa 60% din populație [29]. Nivelul înalt al morbidității prin hepatite virale a determinat elaborarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, aprobat prin HGRM nr. 507 din 2 iunie 1997 Cu privire la Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pe anii 1997-2006. Scopul Programului a constat în reducerea morbidității prin HVB și HVD cu circa 50%, prin HVC – cu 25-30% și prin hepatite cronice – cu circa 15- 20%, întru ameliorarea sănătății publice [29, 89, 90].

Indicii de frecvență ai hepatitei cronice cu VHC variază în diferite țări de la 0,1% în Oceania până la 14,7% în Egipt. La nivel global, rata infecției cu VHC este de 1-8,7 cazuri la 100 000 de populație [16, 46].

Virusul hepatic B este un virus oncogen recunoscut, riscul de degenerare în cancer hepatic primar fiind foarte mare [78]. La nivel mondial, cel puțin nouă genotipuri ale VHB, de la A până la I, au fost identificate pe baza diferenței de peste 8% în secvențele de genom. Cele mai înalte rate de cancer hepatic primar au fost determinate la persoanele infectate cu genotipurile C și F, în comparație cu genotipurile B sau D. Persoane infectate cu anumite subtipurii ale genotipului A au

fost identificate în sudul Africii. Vaccinul anti-VHB este protector împotriva tuturor genotipurilor [42, 78].

Una dintre complicațiile grave ale hepatitelor cronice este carcinomul hepatocelular, locul cinci în ierarhia tumorilor maligne la nivel mondial. Conform particularităților epidemiologice-geografice, cea mai înaltă incidență a carcinomului hepatocelular, peste 20 de cazuri la 100 000 populație, s-a înregistrat în Asia și în Africa. De exemplu, în Mongolia, incidența carcinomului hepatocelular este de 99 de cazuri la 100 000 populație, în Coreea – 49, în Japonia – 29 și în China - 35 [30, 79, 80, 91]. Printre zonele cu risc moderat înalt de carcinom hepatocelular, 11-20 de cazuri la 100 000 populație, se numără Italia, Spania și țările din America Latină. Țări cu risc intermediar de carcinom hepatocelular, 5-10 cazuri la 100 000, sunt Franța, Regatul Unit al Marii Britanii și Republica Federală Germania. O incidență relativ scăzută a carcinomului hepatocelular, mai puțin de 5 cazuri la 100 000 populație, a fost înregistrată în SUA, în Canada și în țările nordice. În zone mari ale lumii, incidența carcinomului hepatocelular nu este încă cunoscută [79].

România este considerată țara cu cea mai mare prevalență a VHC în Europa, cu 5,9% în 1990, 3,23% în 2010 și 1,39% în 2017 [92]. După ultimele date, incidența carcinomului hepatocelular în România este de 4-10 cazuri la 100 000 populație pe an [80].

În 2017, carcinomului hepatocelular a fost raportat ca prima cauză a mortalității prin cancer în Egipt, în Arabia Saudită, în Ghana, în Nigeria și în Bangladesh și a doua cauză de mortalitate prin cancer în China, în India și în Filipine [93].

Nivelul incidenței CHP în RM este similar cu cel din Regiunea Europeană, revenindu-i circa 3-3,5% din tumorile la nivel de țară. Incidența prin CHP în RM află într-o continuă creștere, în ultimii 10-15 ani numărul bolnavilor diagnosticați cu CHP crescând de circa patru ori [91].

Pe continentul african, cancerul hepatic este prima cauză de deces prin cancer la bărbați, 13% din totalul deceselor prin cancer, și a treia la femei – 6% din totalul deceselor prin cancer [94].

1.2 Epidemiologia și factorii de risc implicați în evoluția hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic

Evoluția bolii în mare parte este determinată de prezența factorilor de risc. Factor de risc poate fi orice patologie concomitentă bolii, vârsta pacientului, deprinderile dăunătoare etc. [21, 61, 95].

Epidemiologia bolilor hepatice este diversă, în funcție de factorii cauzali și tendințele factorilor de risc. Creșterea prevalenței și mortalității prin ciroză hepatică și cancer hepatic poate fi legată de creșterea dramatică a consumului nociv de alcool în țările din Europa de Nord și de epidemiile de hepatită virală în țările din estul și din sudul Europei [96, 97]. Țările cu o morbiditate

istorică joasă a patologiei ficatului pot să se confrunte în viitor cu o creștere a incidenței bolii hepatice grase nealcoolice în legătură cu răspândirea obezității în majoritatea țărilor europene. Boala hepatică în Europa este o problemă serioasă, determinată de creșterea morbidității prin ciroză și cancer hepatic. Societățile de Sănătate Publică și de Hepatologie sunt chemate să pună în aplicare măsuri menite să reducă cauzele acestor patologii (consumul excesiv de alcool, obezitatea copiilor și adulților, infecția cronică cu virusuri hepatice) pentru a reduce povara lor [1, 41, 98].

Un studiu realizat de un grup de cercetători a evidențiat faptul că consumul de alcool crește incidența carcinomului hepatocelular la pacienții cu ciroză hepatită virală B, dar nu și la pacienții cu ciroză hepatică virală C [99].

Evoluția nefavorabilă de la hepatită acută la hepatita cronică are loc timp de șase luni și este determinată de unii factori de risc. Identificarea acestor factori de risc este necesară pentru reducerea riscului de cronicizare a hepatitelor. În mai multe surse bibliografice sunt menționați următorii factori de risc în cronicizarea bolii hepatice: tipul virusului hepatic, forma clinică a bolii, persistența virusului hepatic în organism, patologiele concomitente și asocierea altor factori cu efect negativ asupra evoluției bolii [21, 41, 100].

Carcinogeneza în boala hepatică este influențată de vârsta când a fost infectată persoana, de genul, de etiologia virală, de genotipul virusului hepatic, de consumul de alcool, de coinfectia HVC sau HVD, de prezența steatozei/steatohepatitei, de alimentația incorectă, de obezitate, de fumat [16 19, 21, 30, 79].

Surse autohtone menționează în calitate de factori de risc în dezvoltarea cancerului hepatic primar maladiile parazitare, acțiunea substanțelor cancerigene, precum și accidentul nuclear de la Cernobâl, Ucraina [81].

Cronicizarea infecției cu VHB este posibilă, dar nu și obligatorie. Aceasta este determinată de un șir de factori precum particularitățile virusului și ale organismului-gazdă [101, 102].

Un studiu realizat în spitalul "Sf. Parascheva" din România a constatat că vârsta pacienților cu hepatită cronică, tratați în acest spital, era cuprinsă în intervalul 18 ani - 66 de ani, vârsta medie fiind de 41,61 de ani. Majoritatea pacienților făceau parte din grupurile de vârstă 51 ani-60 ani (26, 93%) și 31 ani - 40 de ani (25,68%). Printre persoanele în vârstă și copii s-au înregistrat puține cazuri de cronicizare a bolii hepatice, în comparație cu pacienții cu vârste medii [25].

În Republica Moldova, la persoanele cu vârsta de peste 40 de ani, crește frecvența hepatopatiilor și a steatozei hepatice [16].

Vârsta este un factor-cheie în cronicizarea infecției hepatice. Astfel, cronicizarea infecțiilor hepatice acute a fost atestată la 90% dintre nou-născuții din mame cu antigenul HbeAg+, la 20–60% dintre copiii cu vârsta sub 5 ani și doar la <5% dintre pacienții care au dobândit infecția la

vârsta adultă. La nivel mondial, majoritatea persoanelor cu HCB au fost infectate la naștere sau în copilăria mică [42, 86, 103].

Conform datelor publicate de Raba T., 2018, infectarea copiilor cu VHB sau cu VHC la o vârstă fragedă se regăsește în timp la adultul tânăr [104]. Studiile recente, efectuate în populația pediatrică, estimează că 3-5% dintre copiii și 0,01-0,03% dintre adolescenții cu HVBC dezvoltă ciroză hepatică sau hepatocarcinom înainte de a atinge vârsta maturității [105].

Sexul masculin și vârsta mai înaintată constituie factori de risc ce favorizează progresarea hepatitei virale B cronice spre ciroză hepatică [16].

Conform sistemului de raportare TESSy ECDC, în 2016 au fost înregistrate 16 811 cazuri de hepatită B la bărbați – 6,9 cazuri la 100 000 populație, și 10 562 cazuri la femei – 4,1 cazuri la 100 000 populație, reprezentând un raport bărbați-femei de 1,7:1. Raportul bărbați-femei a fost mai mare în cazurile acute – 2:1, decât în cele cronice – 1,7: 1. Puțin sub o treime dintre pacienți, 29,5%, aveau vârsta între 25 de ani și 34 de ani. Distribuția pe grupe de vârstă a cazurilor raportate de infecții hepatice acute și cronice a fost similară: 11,9% din cazurile acute și 12,3% din cele cronice au fost înregistrate la persoanele sub 25 de ani. Unele țările au raportat că proporția cazurilor de hepatită acută la persoanele sub 25 de ani a scăzut de la 25,1% în 2007 până la 14,2% în 2016, iar a celor cronice de la 21,4% în 2007 până la 13,0% în 2016 [61, 106, 107, 108].

Distribuția cazurilor de hepatite virale în funcție de zona de reședință a demonstrat prevalența zonelor urbane – 284 cazuri (70,8%), iar raportul bărbați-femei a fost în favoarea bărbaților – 272 cazuri (64.83%) [25]. În condiții similare de expunere la activitatea VHB, bărbații sunt mai predispuși la degenerarea infecției cu VHB în ciroză hepatică comparativ cu femeile [25, 49, 97].

Prevalența procesului epidemic prin ciroză hepatică și cancer hepatic printre bărbați a fost demonstrată și într-un studiu realizat în SUA. Conform rezultatelor acestui studiu, rata afectării bărbaților față de femei a fost de 2:1 în cirozele hepatice și de 4:1 în cancerul hepatocelular [72, 97, 107, 109].

În literatura de specialitate se menționează că riscul de cronicizare a hepatitei cronice la adulți este sub 5% comparativ cu copiii, la care riscul de cronicizare ajunge la 30-90% [21, 97]. Aproximativ 25% dintre adulții infectați în copilărie cu VHB decedază de ciroză hepatică sau de cancer hepatic. Totodată, contractarea VHB la vârsta adultă, în 75% de cazuri poate duce la însănătoșire după șase luni [110, 111].

O situație epidemiologică nefavorabilă este susținută de formele latente și asimptomatice ale bolilor hepatice, fiind și principalul factor de risc de cronicizare a acestora [28].

Un compartiment important în studierea factorilor de risc în cronicizarea hepatitelor este determinarea căilor de infectare a pacienților. Studiile au arătat că în marea majoritate a cazurilor,

căile de transmitere a infecției hepatice rămân neidentificate, iar bolnavul nu cunoaște perioada de infectare.

Astfel, în sistemul de supraveghere TESSy ECDC, în 2016, datele despre căile de transmitere a infecției hepatice au fost complete doar pentru 5 346 (18,2%) din cazurile raportate de hepatită B, dintre care 30,8% pentru cazurile acute și 15,0% pentru cele cronice. Pentru cele 778 de cazuri acute de hepatită B cu informația completă, cel mai frecvent a fost raportată transmiterea heterosexuale – 30,2%, urmată de calea nosocomială – 16,6%, în rândul BSB – 12,4%, vătămări profesionale – 10,9% și CDI – 9,6% (Figura 11).

În Italia, în Polonia și în România mai mult de două treimi (69,1%) dintre cazurile acute de hepatite virale au fost atribuite transmiterii nosocomiale. Transmiterea nosocomială și mamă-făt au fost cele mai frecvente căi de transmisie în cele 2 641 de cazuri de hepatite cronice cu informații complete, respectiv 32,6% și 31,6%. Polonia a raportat că 91,9% din cazurile de hepatite cronice au fost transmise nosocomial. O transmitere mamă-făt de 91,7% a fost raportată de trei țări: Danemarca, Olanda și Suedia. Dintre cazurile cronice, atribuite transmiterii de la mamă la făt, 92,7% au fost clasificate ca fiind importate. Din cauza datelor incomplete și a variației raportărilor în timp, interpretarea tendințelor este dificilă [106, 112, 113].

Un grup de cercetători din China menționează necesitatea operației cezariene în cazul mamei HbsAg+. Conform datelor publicate de aceștia, în pofida vaccinării copiilor contra HVB și administrării de Ig specifice, 10 (3,9%) din totalul de 256 de copii incluși în studiu au dezvoltat infecție cu VHB, toți născuți din mame pozitive cu antigen hepatic B AgHBe cu un nivel ridicat de ADN-VHB mediană – 7,36; la o normă de 6,75-8,00 log₁₀ UI /ml. Un total de 20 de mame au primit tratament antiviral în timpul sarcinii, încărcătura virală maternă scăzând de la o medie de 7,16 până la 3,08 log₁₀ UI / ml p < 0,0001 la naștere. Analiza de regresie logistică multivariată a arătat că un nivel ridicat de ADN-VHB matern [odds ratio OR] pentru fiecare log₁₀ UI / ml crește, 2,44; intervalul de încredere 95% CI, 1,13-5,29, p = 0,023] și nașterea vaginală OR=6,96, 95% CI, 1,80-26,93, p=0,005 au fost factori de risc pentru eșecul imunoprofilaxiei VHB [114].

Injecțiile nesigure rămân a fi una dintre problemele nesoluționate la etapa actuală. La nivel global, 5% dintre injecțiile legate de sănătate au rămas nesigure. Astfel, în 2015, 1,75 milioane din infecțiile cu VHC la nivel mondial au fost cauzate de injecții nesigure [36].

Într-un șir de studii a fost determinată dependența manifestărilor procesului epidemic prin hepatite de distribuția geografică a virusurilor hepatice. Conform datelor obținute, mai frecvent cronicizarea hepatitelor la pacienții cu genotipul B al VHB are loc în Asia de Sud și de Est, Indonezia, insulele Oceanului Pacific etc., iar cu genotipul C al VHB în Asia de Sud și de Est, insulele Oceanului Pacific, Australia, Brazilia, SUA etc. [39, 110, 115].

Întrucât este deseori asimptomatică, fiind numită și "ucigaș tăcut", infecția cronică cu VHB rămâne nediagnosticată, iar în momentul depistării eficacitatea tratamentului este redusă. Analiza situației epidemiologice prin hepatite virale pentru Regiunea Europeană a determinat faptul că în medie doar 23% dintre pacienți cunoșteau că sunt infectați cu VHB la momentul diagnosticării și doar 27% că au fost expuși riscului de contractare a acesteia [16].

Riscul de cronicizare a hepatitelor cronice depinde, în mare măsură, de tipul virusului. Evoluția nefavorabilă a hepatitelor cronice, determinate de virusurile hepatice B, C și D, se explică prin persistența lor îndelungată în organism ceea ce duce la dezvoltarea cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar [21].

Un factor important în evoluția nefavorabilă a stării de sănătate a pacienților cu hepatită cronică este etiologia virală a acesteia. Astfel, cele nouă genotipuri ale virusului hepatic B (A-I) înregistrează o frecvență diferită, A – 35%, B – 22%, C – 31%, D – 10%, E-H-I – 2%, direct proporțională cu progresarea hepatitei și răspunsul la terapia cu interferon [48].

Evoluția nefavorabilă a hepatitei virale cronice este determinată și de prezența AgHBe în sângele bolnavilor. Întrucât clasificarea infecției cronice cu VHB depinde de faza acestuia se evidențiază formele HBeAg+ și HBeAg-, anti-HBe+. Evoluția și progresarea hepatitei virale cronice este influențată nemijlocit de aceste particularități și motivează necesitatea tratamentului antiviral [16].

Prezența HBeAg cu sarcina virală peste pragul de 25 000/l la 88% dintre pacienți pare să aducă dovezi a mutațiilor care apar și necesită studii biologice moleculare pentru a determina genotipul lor. Este cunoscut faptul că infecția hepatică, determinată de genotipul C, are un prognostic nefavorabil, cauzând o evoluție mult mai agresivă, o replicare mai intensă a virusului și un risc înalt de dezvoltare a cirozei hepatice, în comparație cu genotipul B [25]. Prognosticul pacienților cu HbeAg- a fost mai bun decât al celor cu HbeAg+ [25]. La pacienți cu hepatită virală cronică și HbeAg-, riscul de progresare spre ciroză hepatică este de 2-2,5% anual, cu o rată cumulativă la 5 ani de 8-20%. Pacienții cu HbeAg+ prezintă inițial un risc de cronicizare major de 8-10% anual, cu progresarea spre ciroză hepatică mai rapidă. Frecvența HVBC decompensate este de circa 3%, cu o creștere cumulativă pe o perioadă de 5 ani de până la 16%. Riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular după ciroză hepatică variază între 2 % și 8% anual, cu o incidență cumulativă de 15-20% pe o perioadă de 5 ani [21]. Rata mortalității la 5 ani pentru pacienții cu hepatita cronică B, fără evoluție în ciroză, este de 0-2%, pentru cei cu ciroză hepatică compensată – 14-20%, iar după decompensarea hepatică – 70-80% [21]. La pacienții cu ciroză, morbiditatea și mortalitatea chirurgicală au crescut, în raport cu populația generală [116, 117].

Hepatita cronică B poate prezenta forme cu AgHBe+ sau cu AgHBe-. În ultimul deceniu, prevalența formei AgHBe- de boală este în creștere în mai multe țări, inclusiv din Europa, ca

urmare a îmbătrânirii populației infectate cu VHB și predominării genotipurilor specifice ale acestuia [48].

Studii longitudinale pe pacienții cu hepatita cronică virală B netratați indică că incidența cumulativă a dezvoltării cirozei, la 5 ani după diagnostic, variază de la 8% până la 20%. Incidența cumulativă a decompensării hepatice peste 5 ani este de aproximativ 20% pentru pacienții cu ciroză compensată netratați. Pacienții cu ciroză hepatică asociată cu virusul hepatic B decompensată netratați au un prognostic rezervat, cu probabilitatea de supraviețuire la 5 ani de 14-35% [48].

În Japonia, majoritatea cazurilor de carcinom hepatocelular se dezvoltă pe fundalul unei boli hepatice cronice cauzate de VHC. Recent s-a constatat că incidența carcinomului hepatocelular asociat cu VHC a scăzut, în timp ce incidența carcinomului hepatocelular non-B și non-C, care este negativ pentru infecția cu VHC și cu VHB, a crescut [118,119].

Ciroza hepatică, vârsta, genul, fumatul și consumul de alcool, factorii de risc metabolici contribuie la creșterea riscului de cancer hepatic primar la pacienții infectați cu VHB/VHC. Totodată, încărcătura virală, scorul APRI, gradul patru de fibroză FIB-4 și rigiditatea ficatului pot prezice riscul de carcinom hepatocelular la pacienții cu hepatite virale [120].

Majoritatea cercetărilor semnalizează o strânsă legătură dintre evoluția nefavorabilă a hepatitelor virale și defecțiunile sistemului imun al organismului, în special descreșterea numărului absolut de limfocite-T, dereglarea raportului dintre subpopulațiile de limfocite-T, micșorarea activității funcționale a celulelor NK și deprimarea sistemului de IF [16, 31, 121].

Starea imună a pacientului la momentul contractării infecțiilor hepatice influențează riscul cronicizării acestora. La persoanele cu statut imun afectat de boli maligne, de sindromul Down, de transplant, de HIV-pozitiv, riscul de cronicizare a hepatitei virale este semnificativ mai mare [25].

Conform numeroaselor studii, hepatita virală este o boală sistemică ce duce la schimbarea stării multor organe și sisteme de organe ale organismului, inclusiv a homeostazei. Unul dintre motivele dezvoltării diverselor forme de hepatită virală este răspunsul imun incomplet care, la rândul său, poate duce la modificări ale stării funcționale a sistemului de peroxidare a lipidelor – protecția antioxidantă a sângelui [28].

Particularitățile fiziologice ale imunității copilului în creștere și maturizarea imunității umorale și celulare către vârsta de 6-10 ani, precum și restructurarea sistemului hormonal tiroidian al copilului în perioada adolescenței, sunt o importantă provocare pentru pacientul pediatric față de infecția cu VHB sau cu VHC [105].

Determinarea încărcăturii virale ADN-VHB este un factor important pentru evaluarea stadiului bolii și pentru monitorizarea răspunsului terapeutic în hepatita cronică B [25].

În literatura de specialitate se menționează că încărcătura virală a VHB influențează dezvoltarea fibrozei hepatice [25, 122]. Insulinorezistența în hepatita virală cronică accelerează fibrogenza și este asociată cu persistența stresului oxidativ [16].

Corelația dintre nivelul viremiei și fibrozei demonstrează că există diferențe semnificative în încărcarea virală între pacienții cu fibroză F0 și F4, în medie 2500 UI/ml față de 59300 UI/ml. Monitorizarea nivelului VHB este un indicator predictiv mai bun al infectivității, decât doar monitorizarea stării HbeAg. Totodată, riscul de fibroză avansată începe să crească atunci când valoarea ALAT este de cinci ori mai mare, decât în mod normal, dar nu este influențat de valoarea mare a încărcăturii virale [25].

Pacienții cu VHB forma HBeAg+ și nivelul viremiei ADN >20 000 IU/ml corelează cu rata sporită de dezvoltare a hepatitei virale cronice B și a cirozei hepatice de etiologie virală B. Însă pacienții cu forma HBeAg- și o concentrație ADN >2000 IU/ml prezintă un risc sporit de evoluție a HVBC. Dezvoltarea cirozelor hepatice la pacienții cu VHB este determinată și de persistența unor indicatori precum creșterea activității enzimelor de citoliză ALT și AST, gradul înalt de activitate histologică și fibroza hepatică [42, 110].

Tsai și colegii săi au comparat încărcătura virală la 183 de pacienți cu carcinom hepatocelular cauzat de VHB și la 202 de purtători ai VHB cu vârste sub și peste 40 de ani. Autorii au descoperit că nivelurile ridicate de ADN-VHB seric se asociau cu dezvoltarea carcinomului hepatocelular la pacienții mai în vârstă, comparativ cu cei sub 40 de ani [79].

Dong H.S și coautorii [123] au analizat retrospectiv o cohortă de 385 de pacienți cu ciroză hepatică compensată cauzată de VHB cu vârstă medie 51 ani; 66% bărbați cu niveluri scăzute de ADN-VHB <2000 UI / mL, pentru evaluarea riscului de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Pe parcursul a 5,6 ani de monitorizare, carcinomul hepatocelular s-a dezvoltat la 37 9,6% dintre pacienți. Rata incidenței carcinomului hepatocelular timp de cinci ani a fost de 2,2% pentru pacienții cu ADN-VHB nedetectabil <12 UI/mL, 8,0% pentru cei cu niveluri scăzute de ADN-VHB și 14,0% pentru cei cu niveluri normale de ALT și ADN-VHB scăzut. Nivelurile de ADN și de ALT erau crescute față de nivelul inițial P=0,011. În timpul monitorizării, la 71 dintre pacienți s-au menținut niveluri nedetectabile de ADN-VHB, iar 126 au prezentat o creștere a ADN-ului peste 2 000 UI/ml. Tratamentul antiviral a fost inițiat la 77 de pacienți. La pacienții fără tratament antiviral, rata de incidență cumulativă a carcinomului hepatocelular timp de cinci ani a fost de 13,3% pentru cei care au înregistrat creștere de ADN-VHB, 8,8% pentru cei la care s-au menținut niveluri detectabile, dar scăzute de ADN-VHB, și 1,4% pentru cei la care s-au menținut niveluri nedetectabile de ADN-VHB [123].

Un studiu realizat în Taiwan a demonstrat că genotipul B al VHB este semnificativ mai frecvent înregistrat la pacienții cu carcinom hepatocelular cu vârsta sub 50 de ani, comparativ cu purtătorii inactivi mai în vârstă: 80% față de 52%, $P = 0,0379$ [124].

Cronicizarea hepatitei virale, determinată de persistența virusului în organismul omului, este în corelație directă cu încărcătura virală din organism. Virusurile hepatice B și C au efect stresogen, iar încărcătura virală exercită acțiune cumulativă în timp și provoacă efect negativ. Prezența HBeAg duce la evoluția nefavorabilă a bolii. Formele HVBC cu HBeAg+ și antiHBe+ cu activitate moderată sau maximă, în prezența unei viremii înalte în serul sangvin, sunt diagnosticate în stadiul doi al dezvoltării stresului hepatic. Formele HbsAg- și anti HBe+ cu activitate minimă, în cadrul cărora are loc integrarea și menținerea virusului în genomul hepatocitar, duce la epuizarea mecanismului de apărare la nivelul ficatului și a organismului. Aceste forme sunt caracteristice pentru stadiul trei de epuizare, cu probe hepatice normale și indici hormonalți minimi sau scăzuți [16].

Un criteriu important neinvaziv pentru aprecierea evoluției hepatitelor virale este determinarea valorilor transaminazelor. În 30% din cazuri, valorile reduse ale transaminazelor indică prezența unui proces inflamator la nivelul țesutului hepatic. Procesul inflamator instalat în ficat contribuie la declanșarea hipoxiei, cu reducerea fermentilor izoenzimelor sistemului SAO, activarea lipoperoxidării și acumularea produselor secundare ale POL-aldehidelor, cetonelor, aldehidei malonice, care induc intoxicația organismului. Ficatul este un organ cu activitate înaltă a catalazei. În cazul unei inflamații de lungă durată, în ficat se instalează stresul oxidativ compensat prin creșterea activității antioxidanților și a conținutului de catalază în sângele periferic, și cu scăderea în ficat [27]. Mecanismele stresului viral-oxidativ și a progresării hepatitei cronice se produc cu participarea hormonilor fazei lente a stresului: cortizol, STH, prolactină și cei tiroidieni, concentrația cărora se modifică semnificativ în hepatitele cronice B și C [16, 125].

HVBC cu superinfecție sau hepatitele mixte induc un proces inflamator mult mai pronunțat, cauzat de sindromul de citoliză progresivă, de dezvoltarea stresului oxidativ, care contribuie la agravarea stării celulare a hepatocitelor, a răspunsului umoral imun și, în timp, la generarea citochinelor proinflamatoare. Drept urmare a acestor schimbări se instalează o viremie înaltă cu dezvoltarea ulterioară a fibrozei hepatice [27].

Infecția cu VHD este o boală cu evoluție rapid progresivă, cu risc înalt de degenerare în ciroză hepatică și în cancer hepatic primar. VHD este un virus-satelit care își realizează efectul patogenic pe fondul afectării hepatice cu virusul B, în 90% din cazuri instalându-se procesul cronic, iar în 27-80% se dezvoltă ciroză hepatică [27, 126].

După suportarea hepatitei virale acute C, în 80-90% din cazuri se produce cronicizarea infecției, cu dezvoltarea hepatitei cronice cu potențial de progresare până la ciroză hepatică și cancer hepatic [18, 127,128].

Hepatitele cronice, determinate de mai mulți agenți cauzali, sporesc riscul de dezvoltare a formelor fulminante de ciroză și de hepatocarcinom. Procesul inflamator în hepatitele cronice virale mixte, determinate de virusurile hepatice B și C, are evoluție latentă, fără modificări clinice și histologice exprimate. Cauza este suprimarea replicării virale atât a virusului hepatic B, în cazul în care valorile transaminazelor sunt normale, cât și a virusului hepatic C – în sindromul de citoliză exprimat și în schimbări histomorfologice evidente la nivelul parenchimului ficatului [27].

Evoluția nefavorabilă a hepatitei virale cronice B este condiționată de suprainfecția cu virusul D. Conform unor surse bibliografice, perioada de suprainfecție este interpretată ca o recădere a infecției. Evoluția bolii în prezența suprainfecției este rapidă și la 60-70% dintre pacienți se stabilește diagnosticul de ciroză hepatică după o perioadă de 5-10 ani, iar în 15% după doi ani, cu degenerare în cancer hepatic primar [21].

Este important să fie monitorizați factorii de risc responsabili de cronicizarea infecției hepatice, inclusiv consumul abuziv de alcool, de tutun, patologiile concomitente, prezența factorilor agresivi cu efect hepatotrop, utilizarea medicamentelor hepatotoxice, aplicarea pesticidelor etc. [21, 36, 73, 129, 130].

Consumul de alcool are un efect sinergic cu virusul hepatitei în progresarea bolilor hepatice. Mai mult de atât, alcoolul este un factor cauzal bine cunoscut pentru bolile hepatice neinfecțioase, inclusiv hepatita și ciroza hepatică, iar aceasta din urmă este asociată cu o mortalitate ridicată [131].

La nivel global, consumului abuziv de alcool îi revin 3,8% din mortalitatea generală [16, 132, 131]. Totodată, consumul cronic al unei cantități nocive de alcool sporește riscul progresării hepatitei cronice, cu dezvoltarea mai rapidă a fibrozei și a cirozei hepatice [16, 133].

Conform datelor OMS, în aproape trei sferturi din țările europene, consumul de alcool a scăzut de la 12,3 l în 2005 până la 9,8 l în 2016. Cele mai semnificative reduceri s-au înregistrat în Federația Rusă, de la 18,7 l în 2005 până la 11,7 l în 2016, în RM de la 21,6 l în 2005 până la 15,1 l în 2016, în Belarus de la 15,3 l în 2005 până la 11,2 l în 2016 [131].

Alcoolul este una dintre cele mai frecvente cauze ale bolilor hepatice. Subtipurile bolilor hepatice cauzate de alcool includ hepatita alcoolică, steatoza, steatohepatita, fibroza și ciroza. Hepatita alcoolică acută și ciroza hepatică sunt asociate cu o mortalitate ridicată, care poate ajunge la 50% în hepatita acută prin alcool, iar timpul mediu de supraviețuire a pacienților cu ciroză hepatică avansată poate fi de 1-2 ani. În cazul cirozei hepatice cauzată de virusurile hepatice B sau C, riscul de ciroză hepatică crește în funcție de cantitatea de alcool consumat pe zi. Dacă ficatul

este afectat de VHB sau de VHC, consumul unei cantități chiar și relativ mici de alcool poate duce la deces [131].

Un alt factor important de risc în cronicizarea hepatitelor virale este masa corpului. Astfel, la persoanele cu exces ponderal mai frecvent s-a depistat steatoza hepatică – 38,77%, comparativ cu persoanele fără obezitate – 0,63%. La persoanele cu masă corporală normală sau cu deficit ponderal mai frecvent au fost înregistrate hepatopatii – 65,38% și hepatite cronice – 30,09%, versus persoanele obeze – 35,14% și 22,83% respectiv [18, 126].

Datele din literatură indică la corelația dintre consumul de alcool și genul pacienților în mortalitatea prin abuz de alcool: ponderea bărbaților constituie 11%, iar a femeilor – 1,8%. Doza inofensivă de alcool pentru bărbați este de 40-80 g de etanol pur pe zi, ceea ce corespunde cu 100-200 ml rachiu de 40% tărie sau cu 400-800 ml vin sec cu tăria de 10% sau cu 800-1600 ml bere, 5% tărie. La femei, doza inofensivă nu trebuie să depășească 20 g etanol pur pe zi [16, 126, 133].

Evoluția nefavorabilă a hepatitelor cronice este favorizată și de administrarea neadecvată a medicamentelor. Datele din literatură menționează că utilizarea medicamentelor irațional determină 10% din totalul cazurilor cronice de hepatită. În SUA acest factor determină 2,5-3% din cazurile de hepatite cronice, iar în Europa circa 3-4% [21]. Printre cele mai hepatoagresive medicamente se numără anesteziicele Halothane, Methoxzflurane, Enflurane, Isoflurane, Sevoflurane, Desflurane; antiepilepticele Phenytoina, Sodium Valproat, Carbamazepina, Phenobarital; antireumatoidele Phenylbutazone, Indomethacin, Sulindac, Ibuprofen, Diclofenac, Naproxen, Piroxicam, Benoxaprofen, Clometacine, Penicillamine, Allopurinol, Probenecid; cardiovascularele Quinidine, Procanamide, Warfarin, Captopril, Enalapril, Lizinopril, Labetolol, Diltiazem, Metipdopa; diureticele Furosemid, Thiazidice; tuberculostaticele Ethionamida, Isoniazid, p-Aminosalicilate, Pyrazinamide, Rifampicina; androgenii, contraceptivele orale, Tamoxifen, estrogeni; hipoglicemice orale; antitiroidele; antibioticele Tetracycline, Doxycyclin, Erythromycin, Chloramphenicol, Amoxiclav, Carbenicillin sodium, antihelminticele Thiabendazol; antifungicele Amphotericina, Fluconazol, Flucytosina, Griseofulvina, Itraconazol, Ketoconazol; anticanceroasele Aclarubicin, Actinomycin D, Bleomycin, Methotrexate, Mithramycin, Tamoxifen; antiulceroasele Cimetidina [21].

Un grup de autori din RM a evaluat gradul de corelație dintre utilizarea pesticidelor în agricultură și nivelul morbidității în țară. Intensitatea aplicării compușilor cuprului, pesticidelor organofosforice, ditiocarbamaților, compușilor sulfului, ierbicidelor clorfenoxi corelează cu următoarele forme nosologice – bolile aparatelor respirator, digestiv, circulator, tumorile, bolile cerebrovasculare, endocrine, ale sângelui, diabetul zaharat [130].

Un factor de risc în cronicizarea hepatitelor virale este și ficatul gras nealcoolice, steatoza hepatică sau steatohepatita. La nivel global, mortalitatea prin steatoză hepatică nealcoolică variază

între 1,6% și 6,8%. Ficatul gras nealcoolice are o corelare puternică cu sindromul metabolic, inclusiv cu diabetul zaharat de tip II, insulinorezistența, hiperlipidemia, hipertonia, obezitatea [16,134]. Obezitatea, rezistența la insulină, diabetul zaharat de tip II și dislipidemia sunt cele mai relevante afecțiuni metabolice legate de hepatitele cronice [99, 134, 135, 136].

Într-un studiu de cohortă realizat cu o mediană de doi ani interval 0,5-24,2 ani pe 1412 de pacienți, 62,3% au avut antecedente de carcinom hepatocelular, 41,7% de ascită, 4,7% de encefalopatie hepatică și 68,3% de varice esofagiene. 1035 de pacienți (73,3%) au decedat din cauza insuficienței hepatice cu/fără carcinom hepatocelular, pneumonie, sepsis, boli cardiovasculare și malignități carcinom non-hepatocelulare. Ratele de mortalitate corespunzătoare pe persoană-an au fost de 133,4, 59,9, 10,9, 10,6, 9,0 și 5,2 respectiv [64].

Setiawan V., ș.a. au cercetat influența variațiilor rasiale/etnice în prevalența patologiilor cronice ale ficatului și a cirozei, cu evidențierea etiologiei ficatului gras nealcoolice etc. în SUA. Ficatul gras nealcoolice a fost cea mai frecventă cauză a hepatitelor cronice, inclusiv a cirozei hepatice, în întreaga cohortă, iar prevalența ridicată a patologiei ficatului gras nealcoolice în rândul americanilor japonezi și nativilor hawaieni este o constatare inedită, care necesită studii pentru elucidarea cauzelor [137].

Printre factorii de risc în cronicizarea hepatitelor virale se numără și nerespectarea regimului alimentar, care dereglează metabolismul. Datele unor studii denotă faptul că bolnavii cu hepatite cronice, care se alimentează de 1-2 ori pe zi, au un risc mai mare de dezvoltarea ciroze hepatice [18].

Dificultatea problemei hepatitelor virale cronice constă în multitudinea și neomogenitatea mecanismelor de lezare a țesutului hepatic și de alterare a diverselor funcții ale ficatului [138].

Deși ficatul este capabil de regenerare, unele patologii precum fibroza, ciroza și bolile hepatice grase nealcoolice pot duce la cancer. În plus, celulele canceroase suferă o reprogramare a metabolismului, rezultând modificări drastice, cum ar fi glicoliza aerobă în loc de fosforilare oxidativă. În consecință, piruvatul chinazei M2 izoform, enzimă care limitează rata glicolizei, este dregregată, un factor important în tumorageneză [135].

Disfuncțiile imune, asociate cu ciroza hepatică și cu creșterea ratei de organisme rezistente la medicamente, determină degenerarea infecțiilor cu virusuri hepatice în ciroză din ce în ce mai dificilă de tratat [64].

La cronicizarea hepatitelor virale contribuie și factorul psihologic care favorizează o cascadă de modificări fiziologice, biochimice, imunologice, capabile să se implice în verigile patogenetice ale maladiei [139].

Datele din literatură evidențiază o corelare puternică dintre hepatita virală cronică și depresie [140, 138, 139]. Depresia pacienților cu hepatită virală cronică este rezultatul interacțiunii mai

multor factori, printre care acțiunea directă a virusului, mecanismele citochinice, modificările biochimice legate de afectarea ficatului, factorii de ordin psihologic etc. Momentul diagnosticării hepatitei virale este stresant pentru pacienți și deseori precede apariția semnelor clinice caracteristice pentru maladia hepatică [140].

Hepatitele cronice reduc calitatea vieții. În hepatitele virale cronice, reducerea calității vieții nu depinde de gradul de fibroză sau de activitatea procesului hepatic, dar de factorii psihosociali și corelează cu fatigabilitatea și astenia, expresia clinică a depresiei la acești bolnavi [140, 141].

Un grup de cercetători au stabilit cu ajutorul testului Hamilton prezența scorurilor depresive la 85,03% dintre respondenți. Deoarece nu există un tablou clinic specific hepatitelor cronice, mulți dintre pacienți, până la momentul depistării maladiei, se consideră sănătoși, fiind diagnosticați ocazional. Diagnosticarea acestei boli cronice, cu potențial evolutiv spre ciroză și cu posibilități de tratament radical reduse, este un factor psihologic stresant și deseori poate induce stări depresive reactive [140].

Depresia este o tulburare psihoemoțională ce reduce activitățile sociale și, ca urmare, calitatea vieții pacienților. Diagnosticarea la timp și combaterea depresiei este necesară pentru ameliorarea calității vieții bolnavilor cu hepatite cronice virale și optimizarea rezultatelor terapeutice [138, 139, 140, 142].

Totodată, unul din studiile realizate a demonstrat că, prezența unor maladii suportate anterior a fost determinat ca factor de risc în 81,55% din pacienții [18].

Pentru ciroza hepatică este caracteristică dezvoltarea a trei complicații de bază: ascita, encefalopatia hepatică și hemoragia varicoasă. Într-un interval de timp de 10 ani, circa 1/2 dintre pacienții cu ciroză hepatică compensată dezvoltă ascită [143]. Giroza hepatică cauzată de VHB duce la hipertensiune portală, disfuncție hepatică și decompensare ulterioară [144].

Majoritatea pacienților cu ascită (75%) suferă de ciroză hepatică, la 10% dintre bolnavi ascita este de origine tumorală; la 3% - cardiogenă; la 2% - tuberculoasă; la 1% - pancreatogenă sau de alte cauze rare [143, 145]. Aproximativ la 5% dintre pacienți, ascita are două sau mai multe cauze de dezvoltare, fiind numită ascită mixtă. De obicei, acești pacienți au ciroză și carcinomatoză peritoneală sau tuberculoză peritoneală, sau ciroză și încă două cauze, mai frecvent afecțiuni cardiace și nefropatie diabetică. Circa 10% dintre bolnavii cu ciroză hepatică decompensată dezvoltă ascită refractară. Dezvoltarea bruscă a ascitei poate fi rezultatul alterării rapide a funcției ficatului prin hemoragii variceale sau asocierii unei hepatite acute etanolice. Acumularea lichidului în cavitatea abdominală apare atunci când funcția hepatică se deteriorează profund, ascita fiind un prognostic sever. Odată cu instalarea ascitei, rata mortalității la 2 ani este de circa 50% [143, 145]. Majoritatea pacienților cu ciroză hepatică sunt internați în staționar pentru tratament doar după dezvoltarea ascitei [145, 146].

La pacienții cu ciroză hepatică, care au necesitat internarea repetată după 30 zile de la externare, prin intermediul studiului multiplu de regresiune, au fost analizate IMC, temperatura joasă a corpului, nivelul înalt al ureei, creatininei, complicațiile determinate de ciroză și numărul de internări în staționar. Conform rezultatelor obținute, factorul predictor pentru internarea repetată după 30 zile de la externare este IMC $P = 0,023$, iar la 36,7% dintre pacienți internarea repetată putea fi prevenită. Internările frecvente ale pacienților cu ciroză hepatică afectează calitatea vieții și cresc costurile legate de îngrijirea lor [147].

Prezența cirozei hepatice poate avea un impact major asupra farmacodinamicii și farmacocineticii preparatelor administrate, însă nu există recomandări pentru prescrierea sigură și inofensivă a acestora. După realizarea unui reviu sistematic bazat pe 208 surse bibliografice s-a constatat că 30% dintre preparatele medicamentoase prescrise în ciroza hepatică necesită ajustarea dozelor, iar circa 70% au fost considerate nesigure și neinofensive în tratamentul acesteia [148].

Cauzele comune de ciroză au fost identificate ca factori-cheie de risc pentru carcinom hepatocelular [80]. Aproximativ 80% dintre carcinom hepatocelular înregistrate la nivel global se dezvoltă pe fundalul hepatitelor virale cronice B și C [123]. O altă particularitate a cirozelor hepatice este diagnosticarea tardivă, dată fiind evoluția accelerată a procesului și perioada îndelungată de evoluție asimptomatică. În 65-70% din cazuri, carcinomul hepatocelular evoluează sub formă nodulară, cu afectarea ambilor lobi, ceea ce exclude orice intervenție chirurgicală radicală, cu excepția hepatectomiei cu transplant. Singura metodă de tratament eficient în carcinomul hepatocelular este intervenția chirurgicală radicală, aplicabilă la circa 10% dintre bolnavi. Toate aceste particularități determină supraviețuirea joasă a bolnavilor cu carcinom hepatocelular – până la 6 luni [91].

Carcinomul hepatocelular este una dintre principalele cauze de deces cauzat de cancer în lume [149]. Considerat al cincilea cel mai frecvent cancer malign la nivel global, provoacă aproximativ jumătate de milion de decese anual [150]. De asemenea se numără printre primele trei cauze de deces prin cancer în regiunea Asia-Pacific din cauza prevalenței ridicate a agenților etiologici principali – VHB și VHC [151]. Ca urmare a ratelor ridicate de mortalitate, incidența și mortalitatea prin HCC sunt aproape egale. Factorii majori de risc pentru carcinom hepatocelular sunt infecția cronică cu VHB și cu VHC, ciroza alcoolică [152]. Incidența HCC este mai mare în țările în care hepatita B este endemică [153].

Factorul principal de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular este ciroza ficatului. Cu toate acestea, aproximativ un sfert din cazurile de carcinom hepatocelular diagnosticate în SUA nu au factori de risc predispozanți cunoscuți. Factorii majori de risc cunoscuți pentru carcinomul hepatocelular sunt de etiologie virală (hepatita virală cronică B și C), toxice (alcool și aflatoxine), metabolice (diabet și boli hepatice grase nealcoolice), hemocromatoza ereditară și

imună, ciroza biliară primară și hepatita autoimună. Recent, variabilitatea geografică în incidența carcinomului hepatocelular a fost atribuită schimbării în distribuție și istoricului natural al VHB și al VHC [79].

Cancerul hepatic are o prevalență mai mare la pacienții cu ciroză asociată cu VHC, decât în etiologiile nevirale ale bolilor hepatice cronice. Astfel, ficatul necirotic a fost identificat doar în câteva cazuri de carcinom hepatocelular asociat cu VHC, sugestie că VHC poate avea un efect mutagen [30, 79].

Până la 80% dintre persoanele infectate cu VHC nu reușesc să elimine virusul din organism și hepatita virală progresează spre cronicizare. Inflamația persistentă și regenerarea hepatocitelor, atestate la pacienții cu hepatite cronice, și progresarea în ciroză hepatică duc la instabilitate cromozomială și la inițierea carcinogenezei hepatice [79].

Khan și colegii săi [30] au examinat dezvoltarea complicațiilor la nivelul ficatului cauzate de VHC într-o cohortă mare de pacienți eterogeni după vârstă, țara de origine, modul de achiziție a VHC, genotipul VHC, severitatea histologică și funcțională a bolii hepatice. Pacienții au fost monitorizați timp de cinci ani. Conform rezultatelor obținute, principalii predictorii independenți ai complicațiilor la nivelul ficatului sunt transmisia sporadică, fibroza hepatică avansată la internare și albumina scăzută.

La pacienții infectați cu VHB, factorii principali ai complicațiilor la nivelul ficatului s-au dovedit a fi necroinflamația cronică cu fibroză ulterioară și proliferarea hepatocitelor. Deși terapia antivirală suprimă foarte mult replicarea virală și reduce rata de necroinflamație hepatică și fibroza, aceasta nu poate eradica ADN-ul circular închis covalent (cunoscut și sub numele de ADNccc) și curăța genomul VHB integrat. Persistența ADNccc și genomul VHB integrat favorizează dezvoltarea carcinomului hepatocelular, în special la pacienții cu ciroză hepatică. Prin urmare, printre pacienții cu hepatită virală cronică C și B care obțin un răspuns virologic în urma terapiei antivirale, cei cu hepatită virală cronică B au un risc semnificativ mai mare de dezvoltare a carcinomului hepatocelular [154].

Practica a arătat că carcinomul hepatocelular poate apărea la purtătorii HBsAg fără ciroză. Atât VHB, cât și hepatocitele gazdei pot contribui la rezultatele patogene finale, individual sau sinergic. Prin urmare, este rezonabil să considerăm că în hepatocarcinogeneza legată de VHB sunt implicați, pe lângă factorii de risc ai gazdei, și factorii virali [79].

În general, 75–80% din cazurile globale de carcinomul hepatocelular sunt atribuite unor infecții virale persistente, fie cu VHB (50–55%), fie cu VHC (25–30%) [80, 124].

Pacienții cu VHB genotipul C au un risc mai mare pentru dezvoltarea CHC ca urmare a mutațiilor genetice, identificate la unii dintre acești pacienți, care pot contribui la un risc crescut de cronicizare [80].

În Spitalul Queen Mary din Hong Kong a fost realizat un studiu longitudinal al pacienților cu HVBC. Pe o perioadă de 10 ani au fost monitorizați 820 de pacienți cu HVBC. Fiecare 3-6 luni s-a efectuat analiza serologiei VHB, biochimiei hepatice și alfa-fetoproteinei. 40 (4,9%) din pacienții incluși în studiu au dezvoltat carcinom hepatocelular. După analiza datelor colectate, Yuen și colab. [155] au identificat diverși factori de risc virologic și ai gazdei, implicați în dezvoltarea carcinomului hepatocelular : genul masculin, vârsta înaintată, nivelurile înalte de ADN-VHB, prezența mutațiilor promotorului principal, ALT > 0,5 x ULN și ciroza preexistentă [124, 155]. Pe baza acestor asociații independente, Yuen et al. [155] au creat un sistem de scoruri predictive pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular, folosind o ecuație de regresie logistică, incluzând genul, vârsta, ADN-VHB, ciroza și mutația promotorului de bază. Acest sistem de scoruri încearcă să prezică riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular timp de 5 ani și de 10 ani. Odată atins acest prag, riscul crește exponențial. Deoarece mutațiile promotorului principal nu sunt analizate în mod obișnuit în practica clinică, Yuen și colab. au reformulat ecuația și testând-o au obținut rezultate similare în acest sistem de notare predictiv fără utilizarea mutațiilor promotorului de bază.

Ecografia hepatică și α -fetoproteina serică sunt cele mai frecvent utilizate teste de supraveghere a pacienților cu HVBC [156]. Acești pacienți trebuie evaluați de o echipă multidisciplinară, iar la selectarea tratamentului ar trebui să se ia în considerare factori precum sarcina tumorală, severitatea disfuncției hepatice, comorbiditățile medicale, expertiza locală și preferința pacienților [149].

Deoarece VHB și CHC sunt probleme globale majore, identificarea precoce a populațiilor cu risc sporit de cronicizare cu utilizarea unui sistem de notare validat ar permite eficientizarea semnificativă a modalităților de screening [155].

Un alt studiu a demonstrat că alfa-fetoproteina și des-gamma-carboxi-protrombina sunt markerii tumorali serici care au specificitate pentru carcinomul hepatocelular [77, 80].

Conținutul de alfa-fetoproteină în sângele pacientului cu arcinom hepatocelular este mărit în 70-90% din cazuri. Această investigație poate fi folosită cu succes pentru diagnosticarea la stadiul inițial al pacienților din grupurile de risc [81].

Cancerul hepatic este mult mai frecvent la bărbați. Conform estimărilor GLOBOCAN, pentru 2002, raportul bărbați/femei a fost de 2,4, fiind mai mare în zonele cu risc crescut de carcinom hepatocelular [80]. În RM acest raport s-a dovedit a fi de 1,9 [77].

Distribuția geografică a cancerului de ficat arată o corelație ecologică izbitoare cu zone de alternare a anotimpurilor calde-umede, cu endemicitate ridicată pentru HVBC și contaminare dietetică ridicată cu aflatoxine, cu micotoxine cancerigene. Acești factori reprezintă peste 75% din

riscul de carcinom hepatocelular în Africa Subsahariană, unde infecția cu VHB reprezintă 30%-50% din decesele legate de ciroză [150].

Ganne-Carrié N., și coautorii au determinat principalii factori de risc care pot contribui la dezvoltarea carcinomului hepatocelular: vârsta peste 50 de ani, rata riscului [HR], 1,94; 95% interval de încredere [CI], 1,16; 3,25; P = 0,012; aportul excesiv de alcool în trecut HR, 1,55; IC 95%, 1,02; 2,36; P = 0,041; număr scăzut de trombocite <100 Giga / mm³: HR, 2,70; IC 95%, 1,62; 4,51; P <0,001; Giga / mm³: HR, 1,87; IC 95%, 1,10; 3,18; P = 0,021; gamma-glutamyl-transpeptidaza peste limita superioară a normalului HR, 1,96; IC 95%, 1,11; 3,47; P = 0,021; și absența unui răspuns virologic susținut în timpul monitorizării HR, 3,02; IC 95%, 1,67; 5,48; P <0,001 [157].

Un grup de cercetători din Italia, Torino, au identificat variabile asociate cu riscul de dezvoltare a carcinomului hepatocelular primar la pacienții infectați cu VHC [93]. Cei cinci factori de risc de a dezvolta carcinom hepatocelular, identificați în cohorta studiului francez [157], sunt extrem de valoroși, dar ar trebui evaluate și alte două variabile potențial curabile: starea generală a organismului și infecția cu *Helicobacter pylori*.

Cercetările au arătat că una din opt persoane de origine europeană poartă gena hemocromatozei și siderozei – secundare talasemiei – care prezintă un risc sporit de a dezvolta carcinom hepatocelular, dar care pot fi tratate cu ușurință și la un cost relativ scăzut. Totodată s-a constatat că infecția cu *Helicobacter pylori*, la majoritatea pacienților care suferă de ciroză legată de VHC, corelează cu dezvoltarea CHC, atât în Europa cât și în China. Infectarea experimentală a șoarecilor cu tulpini de *Helicobacter* poate provoca hepatită acută și cronică, rezultând carcinomul hepatocelular, în câteva luni [93].

În RM, nivelul cancerului hepatic primar în populația feminină este cu mult mai înalt decât în țările europene, unde raportul bărbați:femei este de 5:1 sau chiar 6:1 [81].

Stabilirea diagnosticului de cancer hepatic primar, în stadiul inițial, este foarte dificilă, deoarece nu există simptome clinice specifice acestei patologii. De aceea, cancerul hepatic primar este diagnosticat, în majoritatea cazurilor, în stadii tardive [81].

În pofida prezenței în anamneză a factorilor de risc menționați, ce ar putea sugera posibilitatea dezvoltării maladiilor hepatice, doar o mică parte din persoane sunt conștiente de prezența la ei a patologiei hepatice [18].

Majoritatea bolnavilor cu ciroză hepatică și cu cancer hepatocelular decedază în urma peritonitei și a sepsisului generat de hipertensiunea portală [72].

1.3 Direcțiile de optimizare a supravegherii epidemiologice a hepatitelor acute și cronice

Controlul eficient al bolilor transmisibile se bazează pe eficacitatea sistemului de supraveghere epidemiologică. Un astfel de sistem, funcțional la nivel național, este bazat pe realizarea acțiunilor de prevenire și de control al bolilor transmisibile prioritare. Obiectivele supravegherii epidemiologice constau în stabilirea particularităților și evoluției procesului epidemic în funcție de componentele de bază – timp, loc, persoană; stabilirea cauzelor și condițiilor apariției cazurilor de boală, depistarea izbucnirilor epidemice și prognozarea evoluției lor; monitorizarea realizării programelor naționale de control al maladiilor; evaluarea eficacității măsurilor de prevenire și de control [13].

Un rol important în sistemul de supraveghere epidemiologică îl deține planificarea. Pentru implementarea unui sistem eficient de supraveghere epidemiologică este important de a stabili obiectivele și de a efectua prioritizarea bolilor infecțioase, cu elaborarea și aprobarea definițiilor de caz. De asemenea este important de a stabili și de a aproba sursele, metodele și mecanismele de colectare, de analiză și de retroinformare a datelor și de a monitoriza funcționarea sistemului. Informația obținută stă la baza deciziilor în ce privește acțiunile ulterioare și include stabilirea priorităților, planificarea, mobilizarea și alocarea resurselor, prognozarea și depistarea precoce a epidemiilor, precum și monitorizarea, și evaluare programelor de prevenire și de control al bolilor.

În urma unui amplu proces de consultare, la cea de-a 69-a Adunare Mondială a Sănătății, desfășurată în mai 2016, au fost adoptate trei strategii legate de sectorul sănătății la nivel mondial – HIV, hepatita virală și infecțiile cu transmitere sexuală – pentru perioada 2016–2021 [22]. O actualizare a progresului a fost făcută la cea de-a 71-a Adunare Mondială a Sănătății din mai 2018, documentul A71/41 Rev.2 și într-un raport de progres privind HIV, hepatita virală și infecțiile cu transmitere sexuală publicat în 2019 [158].

Țintele și obiectivele 2020 și 2030 includ vaccinarea contra hepatitei B a sugarilor și doze la naștere, siguranța sângelui și a injecțiilor, măsuri de reducere a riscurilor în rândul persoanelor care injectează droguri și acoperirea testării și tratamentului. De la publicarea primului raport global al hepatitei în 2017, progresul a fost susținut de munca normativă a OMS, inclusiv publicarea ghidurilor de îngrijire și de tratament al hepatitei C și B, testarea și supravegherea hepatitei virale. Până în iunie 2020, 93 de țări au raportat implementarea planurilor de combatere a hepatitelor virale, comparativ cu doar 17 în 2012 [159 160, 161,162].

În China, vaccinarea universală economisește costurile directe ale tratamentului medical cu 347 962 414,43 de dolari SUA și ar preveni pierderea a 18 322,25 QALY pe durata de viață a cohorței-țintă [163].

Unul dintre obiectivele globale ale eliminării hepatitelor vizează tratamentul calitativ al HVB și al HVC [158, 164, 165, 166]. Dacă în cazul HVB este posibilă doar suprimarea încărcăturii

virale a virusului B, atunci în cazul HVC există tratament definitiv, cu eliminarea completă a virusului din organism. Numărul persoanelor cu hepatita C, care se tratează cu noile medicamente antivirale cu acțiune directă curativă, a crescut de la 1,1 milioane în 2015 până la 5 milioane în prezent [159].

Atingerea obiectivelor globale de eliminare a hepatitelor necesită mai mult decât disponibilitatea tratamentului: persoanele cu VHC au nevoie de acces liber la testare și de legătură cu îngrijirea în mediul comunitar, folosind o bază diversă de prescriptori [167]. Cu acest scop a fost susținută reducerea substanțială a prețurilor la medicamentele generice, pentru cel mai comun regim sofosbuvir/daclatasvir în țările cu venituri mici și medii la mai puțin de 200 USD, între 2014 și 2017, și mai puțin de 50 USD în unele țări [158].

În cazul bolnavilor cu HVBC, 20% dintre care necesită tratament de-a lungul vieții, numărul celor tratați pe tot parcursul vieții a crescut la nivel mondial de la 1,7 milioane în 2015 la 4,5 milioane în 2017, reprezentând o creștere a acoperirii de la 8% până la 16%. Între 2004 și 2017, costul anual al tratamentului pentru hepatita B a scăzut de la 208 USD la 28 USD pe an. Odată cu expirarea brevetului de droguri în 2017, toate țările pot procura versiuni generice ale medicamentelor, ceea ce va spori accesul la tratamentul hepatitei B. Proporția copiilor sub cinci ani infectați cronic cu VHB a scăzut în 2019 la puțin sub 1%, de la aproximativ 5% în era prevaccinată a mileniului trecut.

Accesul echitabil în timp util la doza de vaccin antihepatic B la naștere, pentru prevenirea infecției cu VHB în copilăria timpurie, pentru persoanele din mai multe țări africane și accesul la reducerea riscurilor de infectare cu hepatite virale a persoanelor care își injectează droguri, necesită o implementare urgentă [167, 168, 169, 170, 171, 172, 173].

Cel puțin 60% din cazurile de cancer hepatic se dezvoltă ca rezultat al testării sau al tratamentului tardiv al hepatitelor virale B și C. Acoperirea cu testări și tratament a populației infectate cu VHB și cu VHC va asigura atingerea scopului principal al OMS în ceea ce privește eliminarea globală a HVB și a HVC până în 2030 [36, 174].

În fiecare an, la data de 28 iulie, OMS organizează ziua de promovare a combaterii hepatitelor virale. În 2018, genericul acestei zile a fost „Testează. Tratează Hepatita”. Testarea și tratamentul precoce poate salva vieți [175].

Studierea necesității testării femeilor gravide la infecția cu VHC a arătat că screeningul universal pentru VHC la femeile gravide este cost-eficient și ar trebui implementat la nivel național [176, 177]. În RM, testarea femeilor gravide se face doar pentru HVB. Testarea pentru HVC ar permite depistarea precoce a statutului de infectare și inițierea tratamentului precoce pentru această infecție.

Strategiile de prevenire și de control în hepatita virală includ creșterea gradului de conștientizare prin educație publică, vaccinare, strategii de siguranță pentru transfuzii de sânge, diagnostic precoce și asistență medicală eficientă [47, 88, 84, 166, 178, 179].

Obținerea de date fiabile este importantă pentru planificarea și monitorizarea implementării activităților de control al hepatitei. Majoritatea statelor membre ale OMS (82,5%) au implementat programe naționale de supraveghere a hepatitelor cronice B și C. În circa jumătate dintre aceste state, sistemul de supraveghere a inclus o metodă de monitorizare a hepatitelor cronice B și C, responsabile de majoritatea deceselor legate de hepatită. Pentru a evalua în mod corespunzător incidența hepatitei cronice trebuie efectuate studii de seroprevalență atât în populațiile generale, cât și în cele mai expuse riscurilor de infectare cu virusuri hepatice. În prezent doar două treimi din statele membre ale OMS au raportat efectuarea unor astfel de sondaje [34].

În cele mai recente rapoarte ale ECDC, hepatitele virale B și C constituie o prioritate la nivelul EU/EEA prin dimensiunea impactului pentru sănătatea publică. Deși există o tendință generală de scădere a numărului de cazuri, pentru 2016 au fost introduse în Sistemul European de Supraveghere TESSy, de către 30 de state membre EU/EEA, 29 307 cazuri de infecție cu VHB, o rată brută de 5,5 cazuri la 100 000 populație, inclusiv 2 529 cazuri (8,6%) hepatite acute, 17 662 (60,3%) hepatite cronice, 8 780 (30,0%) - „necunoscute” și 336 cazuri (1,1%) nu au putut fi clasificate din cauza unei incompatibilități în formatul de date [106].

În mai 2016, Adunarea Mondială a Sănătății a adoptat prima strategie globală a sectorului sănătății cu privire la eliminarea hepatitelor virale [35]. Conceptul de eliminare pentru aceste infecții se bazează pe reducerea incidenței acestora cu 90% și a mortalității asociate cu 65% până în 2030. Pentru atingerea acestor deziderate va fi necesară extinderea intervențiilor-cheie, inclusiv vaccinarea împotriva hepatitei B a copiilor, vaccinarea cu doza de naștere sau alte mijloace pentru a preveni transmiterea de la mamă la făt, sisteme îmbunătățite pentru a asigura transfuzii de sânge/produse de sânge sigure, siguranța injecțiilor, intervențiilor care vizează prevenirea transmiterii în rândul persoanelor care își injectează droguri. Pentru a sprijini implementarea acestei strategii, țările trebuie să dispună de un sistem eficient de supraveghere pentru a monitoriza impactul intervențiilor. Cu acest scop trebuie îmbunătățită permanent calitatea datelor colectate și raportate [106, 114, 180,181, 182, 114,183].

Mortalitatea prin ciroze hepatice cu o durată de un an variază de la 1% până la 57%, în funcție de complicații. Pentru a identifica pacienții cu risc sporit de ciroză hepatică sunt folosite modele prognostice. Un astfel de model este scorul Child-Pugh utilizat pe scară largă pentru a evalua severitatea disfuncției hepatice. Inițial acest scor a fost propus de Child și Turcotte pentru estimarea riscului operativ la pacienții supuși unei șuntări portosistemice pentru sângerare variceală. Versiunea primară a scorului Child-Pugh includea ascita, encefalopatia hepatică, starea

nutrițională, bilirubina totală și albumina. Pugh ș.a. au modificat clasificarea Child-Pugh prin adăugarea timpului de protrombină sau a raportului internațional normalizat și eliminarea stării nutriționale [11, 184].

Pentru selectarea candidaților pentru transplantul de ficat este utilizat scorului MELD care include trei variabile: bilirubina totală, creatinina și raportul internațional normalizat. Scorul MELD a fost creat pentru a prognoza supraviețuirea pacienților cu șunturi portosistemice intrahepatice transjugulare și includea etiologia cirozei hepatice, dar această variabilă s-a dovedit a fi inutilă [11,185].

Gravitatea și evoluția hepatitelor cronice necesită implicarea medicului de familie în monitorizarea complexă, eficientă, ținută, orientată spre asistența pacientului, familiei, comunității [186].

Una dintre direcțiile strategice în prevenirea hepatitelor virale este educația [47, 187]. Programele de educație direcționate către conștientizarea patologiei hepatice scade transmiterea acesteia. O mare parte a bolnavilor cu hepatită cronică din țările în curs de dezvoltare nu sunt conștienți de starea lor. Campaniile de conștientizare pentru educarea întregii comunități și punerea în aplicare a măsurilor locale de sănătate sunt foarte importante. Acestea includ instruirea comunităților locale cu privire la modul de efectuare a transfuziei de sânge în condiții de siguranță și stabilirea unor protocoale de screening eficiente pentru transfuzia de sânge donat. Educația pentru sănătate ar trebui să includă administrarea de injecții sigure, atât în mediul sanitar, cât și în rândul consumatorilor de droguri intravenoase, și promovarea practicilor sexuale sigure. Binevenite sunt și instruirea în domeniul securității în muncă pentru lucrătorii din sănătate. Pentru a facilita eliminarea hepatitei virale este important de a efectua testarea la prezența virusului în timpul vizitelor de monitorizare a tratamentului [47, 85, 187].

Screeningul, depistarea și inițierea precoce a tratamentului vor preveni transmiterea ulterioară a virusului și vor reduce morbiditatea și mortalitatea în rândul persoanelor infectate. Primul pas ar trebui să fie informarea corectă și administrarea medicamentelor antivirale, dacă sunt disponibile. Din păcate, punerea în aplicare a acestor etape este adesea dificilă în țările în curs de dezvoltare, unde accesul la îngrijiri medicale este limitat, iar tratamentul este adesea inacordabil [47, 127,188, 189, 190, 191, 127,192, 193,194].

Sarcina la femeile cu ciroză nu este lipsită de risc, determinând o rată crescută de mortalitate maternă și neonatală prematură. Acestor femei ar trebui să li se ofere consiliere, care nu numai că informează mai bine pacienta, dar și prognozează rezultatele, cu inițierea terapiilor / monitorizării individualizate în timpul sarcinii [195, 196].

Campaniile de vaccinare împotriva hepatitei B sunt esențiale pentru OMS în eradicarea hepatitei B la nivel global. Pentru a asigura implementarea maximă a acestui deziderat, OMS a

oferit îndrumări și asistență tehnică pentru reducerea transmiterii HVB, cum ar fi asigurarea transfuziei de sânge mai sigure, seringi de unică folosință etc. Deși vaccinul antihepatită B este eficient, doar 27% dintre nou-născuții din întreaga lume primesc o doză de acest vaccin la naștere. Vaccinarea împotriva HVB la naștere este esențială pentru a preveni transmiterea bolii de la mamă la copil, deoarece vaccinarea tardivă nu asigură aceasta [47, 197].

În prezent există mai multe opțiuni de tratament pentru HVB care asigură supraviețuirea pe termen lung. Cu părere de rău acestea nu sunt accesibile în multe țări din cauza costurilor mari [47]. Anual, peste 350 000 de oameni mor din cauza infecției cu VHC, iar un vaccin împotriva acestuia nu există. VHC este un virus ARN supus unor mutații genetice foarte rapide, ceea ce face dificilă dezvoltarea unui vaccin. În ultimii ani, tratamentul HVC este disponibil pe baza genotipării virusului, iar strategiile sigure de transfuzie sangvină, similare cu cele ale VHB, pot fi întreprinse pentru a preveni răspândirea. Terapiile tradiționale bazate pe genotipuri cu interferon prezintă un succes moderat în eliminarea susținută a genomului viral.

Introducerea tratamentelor pan-genotipice pentru toate genotipurile de hepatită C a fost un progres major în cercetarea științifică. Studiile clinice recente ale terapiei combinate o dată pe zi cu sofosbuvir și velpatasvir au arătat rate de răspuns virologic de aproximativ 95%, indiferent de tratamentul prealabil sau prezența cirozei hepatice, pentru toate genotipurile.

Pentru eliminarea hepatitelor virale la nivel mondial au fost propuse cinci intervenții de bază: vaccinarea contra hepatitelor B, A și E, prevenirea transmiterii pe verticală a hepatitei B, siguranța injecțiilor și a produselor sangvine, reducerea poverii și tratamentul [47, 92, 198,199, 200, 201, 202, 203, 204].

Eliminarea hepatitelor virale necesită angajamente naționale și internaționale puternice. Planurile de acțiune cuprinzătoare pentru prevenirea, screeningul, diagnosticul și tratamentul lor ar trebui puse în aplicare prin colaborări între guverne, furnizorii de servicii de sănătate și societate [12, 35, 47, 205, 206].

Multe cazuri de hepatită virală apar în rândul lucrătorilor medicali ca rezultat al leziunilor accidentale cu acul. OMS relatează trei milioane de accidente medicale, care au dus la 37% de cazuri noi de HVB printre lucrători medicali, 39% - cu HVC și 5,5% - cu HIV. Prevenirea accidentelor la locul de muncă în cadrul instituțiilor medicale este o direcție importantă. Tratamentul cu IgG trebuie administrat imediat după confirmarea expunerii la virus. Această strategie este o modalitate terapeutică eficientă de prevenire a dezvoltării infecțiilor și de reducere la minimum a focarelor de infecție [47, 207].

Nu există o măsură universală de combatere a epidemiilor de hepatită virală. Doar o viziune globală și punerea în aplicare a mai multor strategii va permite reducerea poverii globale a hepatitelor virale [207, 208, 209, 210].

OMS propune cinci strategii-cheie pentru eliminarea hepatitelor până în 2030: creșterea acoperirii cu vaccinuri împotriva hepatitei B a copiilor nou-născuți; respectarea securității injecțiilor; asigurarea transfuziilor de sânge sigure pentru eliminarea transmiterii hepatitei virale B/C; îmbunătățirea igienei, protecția apei și alimentație sigură pentru eliminarea hepatitei virale E; intensificarea testării și tratamentului pentru hepatitele virale B și C [159].

Hepatita C poate fi diagnosticată cu precizie prin screeningul la costuri reduse și teste de confirmare, și vindecată la majoritatea pacienților cu un regim oral bine tolerat de 12 săptămâni, care funcționează pe genotipurile virusului. Istoric, costul medicamentelor împotriva hepatitei C a fost prohibitiv în țările cu venituri mici și medii [211].

În prezent avem instrumentele și cunoștințele pentru a preveni morbiditatea și mortalitatea asociate cu hepatita virală printre care vaccinarea universală a nou-născuților și sugariilor, care are cel mai mare impact asupra noilor cazuri de infecții cu VHB, tratamente accesibile pentru HVB și HVC [212]. Nu ne rămâne decât să acționăm pentru a pune în aplicare aceste instrumente și acțiuni de know-how, în caz contrar vom pierde șansa de a pune capăt hepatitelor virale până în 2030 [187].

Vaccinarea nou-născuților împotriva hepatitei B a prevenit deja 210 milioane de infecții cronice noi până în 2015 și va evita 1 milion de decese până în 2030 [213]. În SUA, prevalența morbidității prin HVB printre copii s-a redus cu 68% [212]. Fără o aplicare pe scară largă a strategiilor promovate de OMS, între 2015 și 2030 vom avea 63 milioane de cazuri cumulate de infecție cronică cu virusuri hepatice și 17 milioane de decese legate de infecția cu VHB din cauza transmiterii continue în unele regiuni și a accesului deficitar la tratament pentru persoane deja infectate. O reducere cu 90% a noilor infecții hepatice cronice și cu 65% a mortalității prin aceste infecții, ar putea fi atinsă prin extinderea acoperirii vaccinării nou-născuților contra hepatitei B până la 90%, ulterior vaccinarea cu trei doze de vaccin antihepatic B în primul an de viață, utilizarea antiviralelor peripartum la 80% dintre mamele AgHBe+ [212], testarea și tratamentul la nivelul întregii populații a 80% din persoanele eligibile. Aceste intervenții ar preveni, între 2015 și 2030, milioane de decese. La nivel mondial, un prag de eliminare a incidenței noilor infecții cronice hepatice ar putea fi atins până în 2090. Costul anual ar fi de 7,5 miliarde de dolari SUA la nivel global, 3,4 miliarde dolari în țările cu venituri mici și medii mici, dar ar scade rapid dacă se va dezvolta un nou tratament [213].

Prezintă importanță asigurarea siguranței injecțiilor în serviciile de sănătate, inclusiv utilizarea seringilor sigure care împiedică reutilizarea și vătămarea ascuțită. Ca și în cazul imunizării, costurile asociate cu siguranța injecțiilor sunt minime, fiecare seringă sigură costând în jur de 10 cenți în plus, însă beneficiul este impresionant – reducerea la minimum a riscurilor de

transmitere a infecției cu VHB și cu VHC, care poate pune în pericol viața, iar tratamentul este costisitor.

Pentru garantarea siguranței sângelui este necesar screeningul fiecărei unități de sânge și produs de sânge pentru hepatitele B și C pentru a bloca una din căile principale de transmitere a acestor infecții virale [88].

1.4 Suport metodologic în supravegherea epidemiologică a hepatitelor acute, cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar.

În 2014, Adunarea Mondială a Sănătății a solicitat OMS să examineze fezabilitatea și strategiile necesare pentru eliminarea infecțiilor cu VHB și cu VHC. Această solicitare reflectă amploarea poverii globale a hepatitelor virale, clasată ca a șaptea cauză de mortalitate la nivel mondial. și responsabilă pentru 1,4 milioane de decese pe an, dintre care aproximativ 687 000 cauzate de VHB și 704 000 de VHC, comparativ cu 1,29 milioane de HIV, 1,34 milioane din cauza tuberculozei și 850 000 a malariei. Hepatita virală a fost o zonă relativ neglijată [213, 214, 215].

În prezent este disponibilă o gamă largă de intervenții pentru prevenirea și tratarea infecției cu VHB. Transmiterea timpurie a VHB copilului poate fi prevenită prin vaccinarea contra hepatitei B a sugarilor, iar de la mamă la copil la naștere prin administrarea de vaccin nou-născutului și de imunoglobulină intravenoasă mamei AgHBs+ și terapie antivirală peripartum pentru mamele cu încărcătură virală mare [213, 216, 217, 218].

În cazul persoanelor cu HVBC, tratamentul cu antivirale poate doar suprima replicarea virală și reduce substanțial riscul de degenerare către ciroză hepatică și cancer hepatic [213, 219]. Cu părere de rău, aceste intervenții nu sunt utilizate pe deplin.

Acoperirea cu vaccinare contra hepatitei virale B a sugarilor este înaltă în mai multe regiuni ale lumii precum Asia de Est și nordul Africii și Orientul Mijlociu – 92–96% în 2018, dar continuă să rămână scăzută în altele, în special în Africa Centrală – 56% în 2018. De exemplu, în India și în Indonezia, rata acoperirii cu vaccin antihepatic B atinge doar 54%. În Ucraina, rata acoperirii cu vaccin antihepatic B, doza la naștere, în 2018 a constituit doar 49%, iar în Afganistan și mai puțin – 18% [215].

La nivel european a fost elaborată o bază legislativă de raportare, de supraveghere și de prevenire a hepatitelor virale parenterale. Printre acestea sunt: “Strategies for disease-specific programmes 2010-2013”; “Commission implementing decision EU 2018/945 of 22 June 2018 on the communicable diseases and related special health issues to be covered by epidemiological surveillance as well as relevant case definitions”. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision “CIM 10”.

Controlul eficient al bolilor transmisibile se bazează pe supravegherea lor eficientă, stabilirea priorităților, planificarea, mobilizarea și alocarea resurselor, predicția și detectarea timpurie a epidemiilor, monitorizarea și evaluarea programelor de prevenire și de control al bolilor. Un sistem național funcțional de supraveghere a bolilor transmisibile este esențial pentru bolile transmisibile prioritare, cum sunt hepatitele virale [220].

Creșterea continuă a morbidității prin hepatite virale acute a determinat elaborarea programelor naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru ameliorarea situației epidemiologice și a stării de sănătate a populației republicii. Programele includ un complex de acțiuni științifico-practice, inclusiv măsuri de profilaxie necesare pentru reducerea cazurilor de hepatită virală acută la nivel de țară: vaccinarea contra hepatitei virale B a nou-născuților, personalului medical, a rezidenților și a studenților USMF „N. Testemițanu” și a colegiilor de medicină, a bolnavilor din secțiile de hemodializă și de transplantare, a contactilor din focarele cu HVBC și cu ciroză hepatică, a purtătorilor cronici ai AgHBs, a utilizatorilor de droguri intravenoase [29].

Programul de combatere a hepatitelor virale parenterale pentru anii 2007-2011 a inclus, pentru prima dată, vaccinarea femeile de vârstă fertilă care, devenind purtătoare a VHB, pot servi drept sursă de infecție pentru viitorii lor copii [29].

Colectarea datelor epidemiologice despre particularitățile de manifestare ale bolii este un capitol esențial în aplicarea măsurilor de sănătate publică și în luarea deciziilor la nivel de politici de sănătate. Astfel, datele colectate despre carcinomul hepatocelular justifică investigațiile suplimentare despre epidemiologia acestuia. Datele obținute joacă un rol important în organizarea și în implementarea strategiilor de prevenire și de optimizare a tratamentului acestei patologii [80].

Supravegherea cancerului hepatic primar, propusă și recomandată în ghidurile clinice pentru a obține un diagnostic mai precoce, este controversată și nu este acceptată la nivel mondial [221].

Există carențe și în screeningul pentru carcinomul hepatocelular care trebuie să fie indicat tuturor pacienților cu ciroză sau cu HVBC/HVCC. Screeningul trebuie să fie nu numai util în depistarea precoce a bolii, dar și cât mai ieftin. Pentru screening se recomandă folosirea ecografiei la persoanele cu risc la 3-4 luni și dozarea AFP la 6 luni [222]. În Japonia, la circa 97% dintre pacienți cancerul hepatic primar se depistează precoce, în stadiile I-II [80].

În literatura de specialitate se recomandă de a efectua supravegherea CHC, la pacienții cu ciroză hepatică sensibili la tratament, folosind ultrasonografia la fiecare 6 luni. Evaluarea diagnosticului de CHC, poate fi stabilită pe baza criteriilor imagistice neinvazive la pacienții cu ciroză [205, 221].

Din perspectivă globală, există patru domenii principale de acțiune pentru a reduce povara CHC: prevenirea infecției cu VHB și cu VHC; atenuarea expunerii la factorii de risc dietetici și metabolici; tratarea HVBC și HVCC, a bolilor hepatice cronice; îmbunătățirea detectării, diagnosticării și terapiei cancerului. Dintre aceste măsuri, vaccinarea anti-HB neonatală poate avea cel mai mare impact pe termen lung. Schimbările în stilul de viață pot provoca însă o creștere a altor factori de risc, cum ar fi sindroamele metabolice [94, 128, 223, 128,224].

O platformă liberă web HepSEQ <http://www.hepseqresearch.org> este accesibilă pentru aspectele de sănătate publică ale managementului infecției cu VHB, cu accent specific pe secvența epidemiologică, virologică, clinică, nucleotidă și aspecte mutaționale ale infecției cu VHB. Platforma HepSEQ conține o bază de date relațională cu o interfață web-activată, care permite inserarea și preluarea informațiilor epidemiologice și secvențiate. Aceasta conține în prezent datele a 1769 de pacienți cu cazuri acute și cronice de hepatită B din Regatul Unit al Marii Britanii și 2182 de secvențe, dintre care 1679 acoperă regiunea de suprafață/polimerază și 497 regiunea X/pre-miez/nucleu. Platforma HepSEQ oferă, de asemenea, acces la instrumente care prezic genotipul și caracterizează polimorfismele genetice ale secvențelor introduse de utilizator [225].

Pentru optimizarea supravegherii epidemiologice specifice pentru hepatitele virale acute și cronice a fost elaborat Programul național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021 aprobat prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova nr. 342 din 26.05.2017 Publicat: 04.08.2017 în Monitorul Oficial Nr. 277-288, art Nr : 702.

Obiectivele programului:

1. Dezvoltarea serviciilor de diagnostic de laborator și de screening al hepatitelor virale B, C și D, precum și majorarea ratei de depistare precoce a persoanelor infectate cu virusurile nominalizate până în 2021.
2. Reducerea cu 50%, până în 2021, a incidenței și prevalenței hepatitelor virale B, C și D acute și cronice, și a cirozelor hepatice cauzate de virusurile nominalizate.
3. Asigurarea, până în 2021, accesului a cel puțin 50% dintre pacienții cu hepatite virale B, C și D din Republica Moldova la servicii calitative de tratament și de îngrijire continuă prin implementării protocoalelor clinice naționale, a ghidurilor clinice internaționale.
4. Informarea continuă, până în 2021, cu ridicarea gradului de alertă a fiecărei persoane, îndeosebi în rândul grupurilor cu risc sporit de infectare, și a comunității referitor la hepatitele virale B, C și D;
5. Realizarea, în perioada 2017-2021, a cercetărilor științifice și științifico-practice în ce privește hepatitele virale B, C și D, cu perfecționarea măsurilor de supraveghere și de răspuns, pentru a reduce riscul de transmitere.

Supravegherea epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D acute și cronice în Republica Moldova are drept scop stabilirea unui sistem eficient de control și de circulație a informației, efectuarea analizei epidemiologice pentru stabilirea direcțiilor prioritare de profilaxie și de combatere a acestor infecții, cu evaluarea eficacității activităților profilactice și antiepidemice, scopul final fiind reducerea impactului consecințelor medicale, sociale și economice asupra populației.

Obiectivele supravegherii epidemiologice a hepatitelor virale B, C și D acute sunt următoarele:

- obținerea și furnizarea datelor necesare pentru controlul răspândirii hepatitelor virale prin implementarea de măsuri profilactice și antiepidemice eficiente;
- monitorizarea procesului epidemic în populația generală și tendinței de evoluție;
- identificarea grupurilor cu risc sporit de infectare în funcție de factorii existenți în teritoriu, de gen, de vârstă etc. în scopul planificării activităților de răspuns;
- planificarea și elaborarea programelor de combatere a hepatitelor virale B, C și D și justificarea resurselor necesare;
- evaluarea și valorificarea măsurilor profilactice și antiepidemice prin monitorizarea implementării Programului național de imunizări, la compartimentul vaccinării nou-născuților contra HVB, și Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D.

Acțiunile principale de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D prevăd:

- Depistarea cazurilor noi de hepatite virale B, C și D.
- Înregistrarea și notificarea cazului.
- Cercetarea epidemiologică a cazului.
- Analiza și interpretarea clinico-epidemiologice a datelor obținute.
- Realizarea măsurilor profilactice și antiepidemice în focar.
- Monitorizarea eficacității măsurilor efectuate la toate nivelele de asistență medicală.

Sistemul de supraveghere epidemiologică a hepatitelor virale B, C și D acute presupune realizarea măsurilor de prevenire și de control la trei nivele de acțiune:

1. Nivelul primar – nivelul medicinei primare și specializate la care acțiunile de prevenire și de control constau în:

- Depistarea activă a bolnavilor
- Înregistrarea, evidența și raportarea
- Spitalizarea și tratamentul bolnavilor
- Investigarea contactaților
- Efectuarea măsurilor profilactice primare și antiepidemice.

2. Nivelul intermediar teritorial – CSP raionale/municipale și departamentale acțiunile cărora sunt focusate pe:

- Înregistrarea și cercetarea cazurilor
- Analiza operativă și retrospectivă a datelor epidemiologice primite de la nivelul primar
- Realizarea diagnosticului epidemiologic, stabilirea ipotezelor
- Planificarea și organizarea măsurilor profilactice și antiepidemice
- Efectuarea investigațiilor de laborator a persoanelor din grupurile cu risc sporit de infectare
- Conlucrarea cu instituțiile medico-sanitare, departamentale, organele administrației publice locale etc.
- Informarea nivelului național, local și a populației despre situația epidemiologică și măsurile de prevenire și de control
- Monitorizarea programelor teritoriale de combatere a hepatitelor virale B, C și D și acoperirea vaccinală contra HVB .

3. Nivelul național – Ministerul Sănătății și Agenția Națională pentru Sănătate Publică:

- Coordonarea măsurilor naționale de supraveghere
- Elaborarea politicii de control a hepatitelor virale B, C și D
- Analiza datelor obținute din teritoriu
- Acordarea ajutorului consultativ-metodic în organizarea supravegherii și în efectuarea controlului investigațiilor de laborator
- Monitorizarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D

1.5 Concluzii la capitolul 1

1. Povara patologiilor cronice ale ficatului prezintă o problemă majoră de sănătate publică, determinată de impactul medical, social și economic atât la nivel național, cât și global.
2. Printre cele mai frecvente patologii cronice ale ficatului se numără hepatitele virale cronice, cirozele hepatice, hepatita alcoolică și steatoza hepatică.
3. Majoritatea deceselor prin hepatite virale au fost determinate de ciroze hepatice și de cancerul hepatic primar. Hepatita cronică cu VHB și cu VHC este cauza principală a hepatopatiei cronice, a cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar, care necesită frecvent transplant hepatic.
4. Conform caracteristicilor medicale și socioeconomice, hepatita virală se numără printre cele zece boli infecțioase mai răspândite atât în Federația Rusă, cât și în Republica Moldova.

5. La nivel mondial, sunt estimate circa 257 milioane de persoane infectate cu hepatită virală B cronică și 71 milioane cu hepatită virală C. Numărul persoanelor infectate cu aceste forme de hepatită virală este mai mare în țările cu dezvoltare economică redusă.
6. La nivel mondial sunt estimate circa 2 miliarde de persoane cu hepatită virală B.
7. Conform datelor studiului *Global Burden of Disease*, în 2017, 2,14 milioane de decese au fost cauzate de patologia ficatului.
8. Europa suportă cea mai mare povară a bolilor hepatice din lume, cu tendință de creștere în mai multe țări. Două treimi dintre persoanele infectate cu virusuri hepatice trăiesc în regiunile din Europa de Est și în Asia Centrală. În statele europene, membre ale OMS, hepatita B provoacă anual circa 36 000 de decese, iar hepatita C – 86 000.
9. Epidemiologia bolilor hepatice este diversă, cu variații în compoziția exactă a bolilor și în tendințele factorilor de risc ce le determină.
10. Factorul viral este unul principal în evoluția nefavorabilă a hepatitei cronice.
11. Ciroza hepatică, vârsta, genul, fumatul și consumul de alcool, factorii de risc metabolici contribuie la creșterea riscului de cancer hepatic primar la pacienții infectați cu VHB/VHC;
12. Controlul eficient al bolilor transmisibile se bazează pe eficiența sistemului de supraveghere epidemiologică. Un astfel de sistem la nivel național este bazat pe realizarea acțiunilor de prevenire și de control al bolilor transmisibile prioritare.

2. MATERIALE ȘI METODE DE CERCETARE

2.1 Designul general al cercetării

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 detreminarea particularităților epidemiologice de manifestare a procesului epidemic prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, inclusiv sistemul de supraveghere epidemiologică în aceste patologii, au fost aplicate studiul retrospectiv longitudinal și studiul analitic caz-martor pentru determinarea factorilor de risc implicați în dezvoltarea cirozei hepatice și cancerului hepatic primar la pacienții cu hepatită cronică. Astfel, pentru atingerea scopului și obiectivelor studiului, 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. La această etapă a studiului a fost realizată aprecierea situației epidemiogene prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în Republica Moldova pe baza indicatorilor epidemiologici de supraveghere a acestor patologii hepatice. Datele au fost colectate din formularele statistice de înregistrare și de raportare:

1. Fișa de notificare urgentă despre depistarea cazului de boală infecțioasă, intoxicație, toxicoinfecție alimentară și/sau profesională acută, reacție adversă după administrarea preparatelor imunobiologice, Formularul nr. 058e;
2. Fișa de anchetare epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută, Formularul nr. 362-2/e;
3. Raportul statistic anual, lunar despre bolile infecțioase și parazitare, Formularul nr.2;
4. Raportul statistic despre bolnavii cu hepatite virale cronice și ciroze hepatice, Raport statistic nr.29-săn;

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”.

Pentru colectarea datelor despre 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”.

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 ne-am propus să analizăm particularitățile epidemiologice ale hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerul hepatic primar pentru a avea indicatori dezagregați care nu sunt prezenți în formularele statistice oficiale, inclusiv factorii de risc care ulterior ne-au permis să determinăm situația reală prin aceste patologii și totodată, impactul medical, social și economic. Pentru a atinge acest obiectiv 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 „Sfânta Treime”, SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP Institutul Oncologic. Chestionarul a inclus următoarele compartimente:

1. Date generale despre bolnav;
2. Date despre familia bolnavului;
3. Date despre boala pentru care este spitalizat;
4. Boli concomitente diagnosticului primar;
5. Factorii de risc;
6. Deprinderi dăunătoare;
7. Maladii suportate în trecut;
8. Cunoștințe și aptitudini practice despre boală.

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.

DESIGNUL ȘI METODOLOGIA CERCETĂRII

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

Studierea problemei hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancer hepatic primar la nivel național și internațional

Aprecierea situației epidemiogene prin hepatite cronice, 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

Dățile de seamă Forma Nr.29-săn „Privind bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice” pentru anii 2000-2020 „Raportele privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în Republica Moldova”

Chestionarea pacienților pentru determinarea particularităților de evoluție ale hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar n=1977 pacienți

Evaluarea nivelului morbidității și mortalității cu determinarea cheltuielilor directe și indirecte în hepatitelor cronice, ciroze și cancer hepatic primar

Prelucrarea statistică a datelor în Programul EPI INFO și EXCEL

Elaborarea pronosticului situației epidemiogene în Republica Moldova privind hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic primar, în funcție de evoluția factorilor de risc

Elaborarea strategiei de reducere a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în condițiile actuale ale Republicii Moldova

2.2 Volumul eșantionului

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

Astfel, la calcularea eșantionului a fost aplicată formula:

$$\text{unde: } n = \frac{Nt^2Pq}{N\Delta x^2 + t^2Pq}$$

Unde:

n- volumul eșantionului

N-media cazurilor pe ultimii 5 ani;

t –factorul de probabilitate egal cu 1,96 (95,0%);

q – contraprobabilitatea, q=1-P;

$\Delta\chi$ – eroarea limitată admisă egală cu 0,03 (3%)

Așa dar,

Pentru hepatite cronice:

$$n = \frac{6437 * 1,96^2 * 0,5 * 0,5}{6437 * 0,03^2 + 1,96^2 * 0,5 * 0,5} = 917 * 10\% \text{ rata de non-răspuns} = 1009 \text{ pacienți}$$

Pentru ciroze hepatice:

$$n = \frac{1710 * 1,96^2 * 0,5 * 0,5}{1710 * 0,03^2 + 1,96^2 * 0,5 * 0,5} = 657 * 10\% \text{ rata de non-răspuns} = 723 \text{ pacienți}$$

Pentru cancer hepatic primar:

$$n = \frac{281 * 1,96^2 * 0,5 * 0,5}{281 * 0,03^2 + 1,96^2 * 0,5 * 0,5} = 223 * 10\% \text{ rata de non-răspuns} = 245 \text{ pacienți}$$

În total, conform formulei a fost preconizată chestionarea a **1977** de pacienți cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar

Volumul eșantionului a fost apreciat prin aplicarea formulei respective:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \times P(1-P)}{(P_o - P_1)^2}$$

unde:

P_o - proporția pacienților cu hepatite în Republica Moldova conform datelor bibliografice [Program Național de Combatere al hepatitelor parenterale B, C, și D pentru anii 2012-2016] constituie 60.0% (P₀=0.60).

P1 - proporția pacienților cu hepatite cronice în lotul de cercetare este apreciată prin următoarea formula: $P1 = P0RP / [1 + P0(RP - 1)]$, unde RP se specifică de cercetător și este egal cu 2.

$$P1 = P0RP / [1 + P0(RP - 1)] = 0.75$$

$$P = (P0 + P1)/2 = 0.675$$

$Z\alpha$ – valoarea tabelară. Când „ α ” – pragul de semnificație este de 5%, atunci coeficientul $Z\alpha = 1.96$

$Z\beta$ – valoarea tabelară. Când „ β ” – puterea statistică a comparației este de 80.0, atunci coeficientul $Z\beta = 0.84$

f - proporția subiecților care pot să abandoneze studiului din motive diferite

$$q = 1/(1-f), f=10,0\% (0,1).$$

Introducând datele în formula am obținut

$$n = \frac{1}{(1-0.1)} \times \frac{2(1.96+0.84)^2 \times 0.675 \times 0.325}{(0.60-0.75)^2} = 170$$

Așadar, pentru cercetarea au fost create două loturi: lotul de cercetare pentru compararea factorilor de risc L1 cu cel puțin 170 de pacienți cu hepatite cronice și lotul de control L0 cu cel puțin 170 de pacienți fără hepatite cronice.

2.3 Loturile de cercetare

Etapa 3 - Loturile de cercetare au inclus pacienții cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic. La baza criteriilor de includere în studiu au stat:

1. Pacienții internați în staționar la momentul chestionării;
2. Diagnosticul de hepatită cronică, indiferent de etiologia acesteia;
3. Diagnosticul de ciroză hepatică, indiferent de etiologia acestuia;
4. Diagnosticul de cancer hepatic primar, indiferent de etiologia acesteia;

La baza criteriilor de excludere din studiu au stat:

1. Pacienții cu datele clinice incomplete;
2. Pacienții care nu au semnat acordul informat;
3. Femeile însărcinate;
4. Copiii

Pentru determinarea diferențelor statistice și probabilității riscului la unii factori de risc, pacienții au fost grupați în 3 loturi de cercetare:

- **Lotul I** de cercetare a inclus pacienții cu hepatită cronică și persoane sănătoase care a permis constatarea cauzelor de contractare a hepatitei cronice ca urmare a acțiunii factorilor de risc. În 90% din cazuri, sursa de infecție și calea de transmitere pentru hepatita cronică nu este stabilită, respectiv nu este cunoscută, fapt determinat de predominarea formelor

asimptomatice. Evoluția acestei boli este silențioasă, boală fiind determinată ocazional sau după mulți ani de infectare la apariția semnelor clinice a bolii și evoluția progresivă nefavorabilă. Astfel, pentru a determina calea de transmitere a hepatitei cronice au fost comparați factorii de risc referitor la manipulările medicale efectuate în trecut și deprinderile dăunătoare la pacienții cu hepatită cronică și la persoanele sănătoase fără hepatită cronică.

- **Lotul II** a inclus pacienții cu hepatită cronică și cei cu ciroză hepatică la care s-au evaluat diferențele statistice dintre particularitățile epidemiologice evolutive și factorii de risc în ambele grupe. Pentru identificarea factorilor de risc care au contribuit la dezvoltarea cirozei hepatice a fost determinat Odds Ratio pentru fiecare factor de risc în baza analizei multivariaționale și reprezentați în ordine sistematizată ierarhic.
- **Lotul III** a inclus pacienții cu ciroză hepatică și cancer hepatic primar la care au fost evaluați parametrii epidemiologici și factorii de risc cu evaluarea acestora în baza analizei multifactoriale și determinarea Odds Ratio.

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. Astfel, a fost evaluată expunerea pacienților care au ciroză hepatică și cancer hepatic la factorii de risc analizați conform chestionarului, pentru a determina cauza dezvoltării acestor complicații. Indicatorii colectați au fost de ordin calitativ și cantitativi.

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.

2.4 Determinarea impactului socio-economic și medical al hepatitei cronice, al cirozei hepatice și al cancerului hepatic în Republica Moldova

Etapa 4. Unul din obiectivele cercetării reprezintă determinarea impactului social, medical și economic determinat de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic în Republica Moldova.

Astfel, pentru *determinarea impactului social* a fost utilizat indicatorul *Ani potențiali de viață perduți* care este aplicat în scopul determinării poverii bolii și sistematizarea patologiilor cu impact asupra sănătății publice. Pentru calcularea acestui indicator s-a aplicat următoarele formule:

1. Pentru determinarea APVP pentru decesele premature de până la 70 ani;

$$Nr. \text{ mediu APVP/deces prematur} = \frac{Nr. \text{ total APVP}}{Nr. \text{ deceselor premature}}$$

2. Pentru determinarea APVP pentru nr. decese total

$$Nr. \text{ mediu APVP/nr. deces} = \frac{Nr. \text{ total APVP}}{Nr. \text{ total decese}}$$

Un alt indicator utilizat pentru determinarea impactului social a fost Rata fatalității, care a fost determinat prin aplicarea formulei:

$$RF\% = \frac{Nr. \text{ deceselor prin boala dată}}{Nr. \text{ total de bolnavi cu boala dată în o perioadă de timp}} \times 100\%$$

Pentru 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.

Calcululele au fost efectuate în baza formulei [44]:

$$IE_m = C_{as} + C_{am} + C_t + C_{sd} + C_{ss} + C_{pp}, \text{ unde:}$$

IE_m – impactul economic mediu pentru un caz de boală; lei;

C_{as} – cheltuieli financiare pentru întreținerea, investigarea și tratarea unui caz de boală în staționar (asistența medicală spitalicească); lei;

C_{am} – cheltuieli financiare pentru asistența medicală primară a unui caz de boală în condiții de ambulatoriu; lei;

C_t – cheltuieli financiare de transportare în staționar a unui bolnav; lei;

C_{sd} – cheltuieli financiare pentru supravegherea de ambulatoriu a unui caz de boală; lei;

C_{ss} – cheltuieli financiare pentru acordarea subvențiilor sociale sub formă de pensii de invaliditate; lei;

C_{pp} – prejudiciul în producție determinat de un caz de boală, lei.

$$C_{ms} = (C_1 + C_2 + C_3 \dots + C_n) / N, \text{ unde:}$$

C_{ms} – costul mediu al unei măsuri; lei;

$C_1, 2, \dots$ – cheltuieli financiare pentru fiecare caz de boală;

N – numărul de cazuri analizate. Impactul economic determinat de cazurile de deces prematur a fost evaluat în baza următoarei formule:

$$IE_{mt} = Pa \times Na, \text{ unde:}$$

IE_{mt} – impactul economic mediu în caz de deces;

Pa – produsul intern brut anual pe locuitor;

Na– numărul anilor pierduți în caz de deces prematur.

2.5 Metode de cercetare aplicate

Pentru realizarea obiectivelor trasate au fost utilizate metode de cercetare standartizate 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.

2.6 Concluzii la capitolul 2

1. Particularitățile epidemiologice de manifestare a procesului epidemic în hepatita cronică, în ciroza hepatică și în cancerul hepatic, inclusiv ale sistemului de supraveghere epidemiologică în aceste patologii, au fost determinate cu ajutorul studiului retrospectiv longitudinal și studiului analitic.

2. Cercetările au fost efectuate în mai multe etape cu utilizarea metodelor istorico-bibliografice, matematico-statistice și analitico-epidemiologice.
3. Datele dezagregate pe diferiți indicatori epidemiologici au fost colectate pe baza "Chestionarului de colectare a datelor epidemiologice, prevenire și tratament în hepatitele virale B, C, D în cadrul Centrelor de Sănătate Publică teritoriale, inclusiv laboratoarele implicate în diagnosticul de laborator al hepatitelor virale, în instituțiile medico-sanitare publice și private, în spitalele republicane, departamentale, municipale și raionale, în AMT, în CMF, în CNTS. În procesul colectării datelor a fost respectată 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".
4. „Chestionarul pentru evaluarea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc în hepatite cronice, în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar” a fost aplicat respondenților spitalizați în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase „Toma Ciorbă”, SCM „Sfânta Treime”, SCR „Timofei Moșneaga” și IMSP Institutul Oncologic.
5. „Chestionarul pentru evaluarea particularităților epidemiologice și a factorilor de risc în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar” a fost aplicat respondenților spitalizați în cadrul Spitalului Clinic de Boli Infecțioase *Toma Ciorbă*, SCM *Sfânta Treime*, SCR *Timofei Moșneaga* și IMSP Institutul Oncologic;
6. Datele clinico-epidemiologice despre bolnav au fost colectate din fișele de observație ale pacienților pe perioada 2010-2018, iar după 2018 din sistemul informațional automatizat pentru asistența medicală spitalicească SIA AMS.
7. Datele din chestionar au fost prelucrate statistic cu programul EPI INFO versiunea 7.2, un software fiabil pentru cercetări epidemiologice.
8. Pentru determinarea *impactului social* a fost utilizat indicatorul *Ani potențiali de viață pierduți* ce a permis determinarea poverii bolii și sistematizarea patologiilor cu impact asupra sănătății publice.
9. *Impactul economic* a fost determinat pe baza indicatorilor incluși în Hotărârea Guvernului 1460/2016 din 30.12.2016 cu privire la tarifele medico-sanitare: 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, aa.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.

Reieșind din actualitatea problemei prezentate în capitolul de sinteză a literaturii ne-am propus să analizăm evoluția morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova în ultimii 21 de ani, pentru perioada 2000-2020. Conform datelor prezentate de Agenția Națională pentru Sănătate Publică, pe parcursul anilor luați în studiu, indicatorii de morbiditate prin patologiile menționate sunt în continuă creștere. Impactul socioeconomic al acestor patologii este determinat, în mare parte, de numărul mare de persoane care dezvoltă hepatită cronică la etapa actuală. Nivelul morbidității prin hepatite cronice este cu mult mai înalt, comparativ cu cirozele și cu cancerul hepatic, atât la nivel global, cât și național.

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.

În prezentul studiu, morbiditatea a fost divizată pe două perioade – 2000-2009 și 2010-2020 – pentru a analiza evoluția procesului epidemic în timp. Conform datelor prezentate în Tabelul 3.1, pe durata perioadei 2010-2020, morbiditatea medie atât prin hepatite cronice, cât și prin ciroze

hepatice și cancer hepatic este mai mare cu 642,22 de cazuri la 100 000 populație, comparativ cu perioada 2000-2009 (Tabelul 3.1).

Conform datelor oficial înregistrate în Republica Moldova, prevalența hepatitelor cronice pe parcursul perioadei analizate a sporit de circa două ori, de la 1092,2±5,02‰ cazuri în 2000, până la 2218,34±7,82‰ cazuri în 2019, cu o ușoară scădere în 2020 până la 2071,32±7,57 ‰ 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±1,98 ‰ cazuri până la 10 246 cazuri sau 289,02±2,85 ‰ cazuri în 2019, iar în 2020 s-a înregistrat o ușoară scădere până la 9 408 de cazuri sau 265,38±2,73 ‰ cazuri (Tabelul 3. 1, Figura 3.1).

Tabelul 3. 1 Morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020

| Anii | Hepatita cronică | | Ciroza hepatică | | Cancer hepatic | | Total cazuri de hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic |
|------------------------|------------------|---------------------------------|-----------------|---------------------------------|----------------|---------------------------------|---|
| | abs | Prevalența la 100 mii populație | abs | Prevalența la 100 mii populație | abs | Prevalența la 100 mii populație | |
| 2000 | 46667 | 1092,2 | 7206 | 168,6 | 186 | 5,1 | 54059 |
| 2001 | 43761 | 1205,3 | 7302 | 200,90 | 182 | 5,0 | 51245 |
| 2002 | 44816 | 1237,8 | 7491 | 206,8 | 219 | 6,0 | 52526 |
| 2003 | 46841 | 1296,7 | 7836 | 216,9 | 214 | 5,9 | 54891 |
| 2004 | 48743 | 1351,4 | 8781 | 243,46 | 248 | 6,9 | 57772 |
| 2005 | 51553 | 1522,5 | 9475 | 263,59 | 267 | 7,4 | 61295 |
| 2006 | 53867 | 1500,7 | 9668 | 269,36 | 244 | 6,8 | 63779 |
| 2007 | 56170 | 1568,51 | 9937 | 277,48 | 267 | 7,5 | 66374 |
| 2008 | 58703 | 1643,1 | 9537 | 266,94 | 254 | 7,1 | 68494 |
| 2009 | 60272 | 1689,47 | 9926 | 278,23 | 310 | 8,92 | 70508 |
| Media 2000-2009 | 51139,30 | 1410,77 | 8715,90 | 239,23 | 239,10 | 6,66 | 60094.3 |
| 2010 | 65125 | 1827,45 | 10437 | 292,87 | 291 | 7,81 | 75853 |
| 2011 | 67821 | 1904,87 | 10481 | 294,37 | 283 | 7,95 | 78585 |
| 2012 | 69694 | 1957,96 | 10540 | 296,11 | 260 | 7,30 | 80494 |
| 2013 | 72121 | 2026,69 | 10038 | 282,08 | 266 | 7,47 | 82425 |
| 2014 | 73590 | 2069,23 | 10011 | 281,49 | 340 | 9,56 | 83941 |
| 2015 | 73516 | 2068,48 | 9904 | 278,66 | 333 | 9,37 | 83753 |
| 2016 | 74935 | 2108,41 | 10082 | 283,67 | 371 | 10,44 | 85388 |
| 2017 | 76581 | 2156,02 | 9829 | 276,72 | 381 | 10,7 | 86791 |
| 2018 | 77076 | 2174,14 | 9880 | 278,69 | 401 | 11,3 | 87357 |
| 2019 | 78643 | 2218,34 | 10246 | 289,02 | 412 | 11,6 | 89301 |
| 2020 | 73431 | 2071,32 | 9408 | 265,38 | 390 | 11,0 | 83229 |
| Media 2010-2020 | 72957,55 | 2052,99 | 10077,82 | 283,55 | 338,91 | 9,50 | 83374.27 |

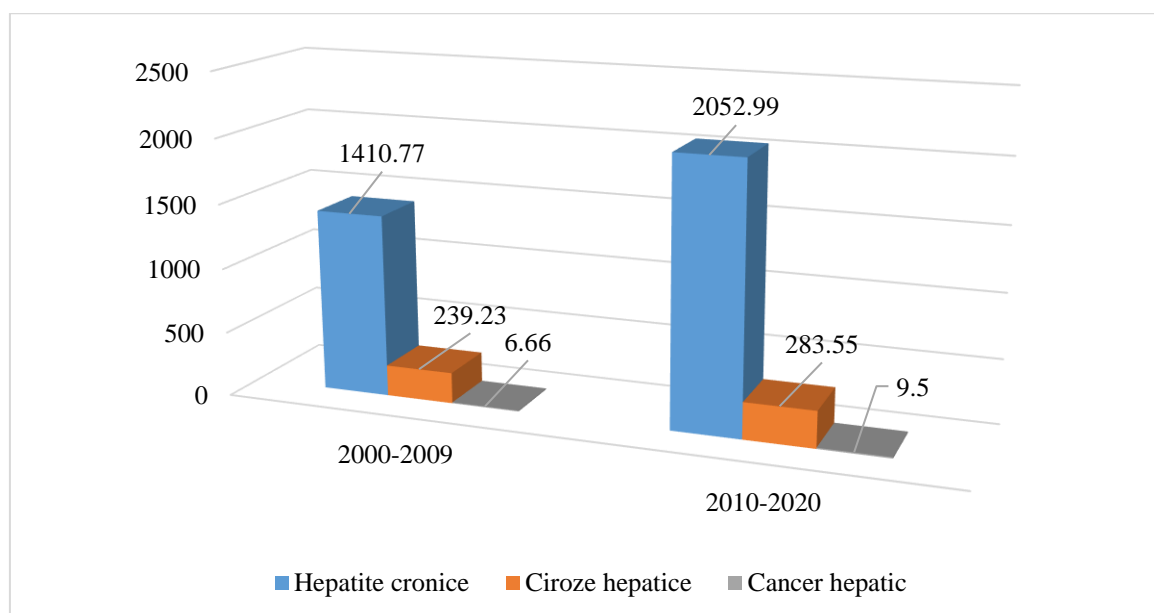


Figura 3. 1 Morbiditatea comparativă prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic pentru perioadele de timp 2000-2009 și 2010-2020 (la 100 mii populație)

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 $5,1 \pm 0,35$ ‰ cazuri în 2000 până la 412 de cazuri sau $11,6 \pm 0,57$ ‰ cazuri în 2019. În 2020 s-a înregistrat o scădere a numărului de persoane diagnosticate cu cancer până la 390 de cazuri sau $11,0 \pm 0,56$ ‰ cazuri, ca urmare a pandemiei COVID-19 (Tabelul 3. 1, Figura 3. 2).

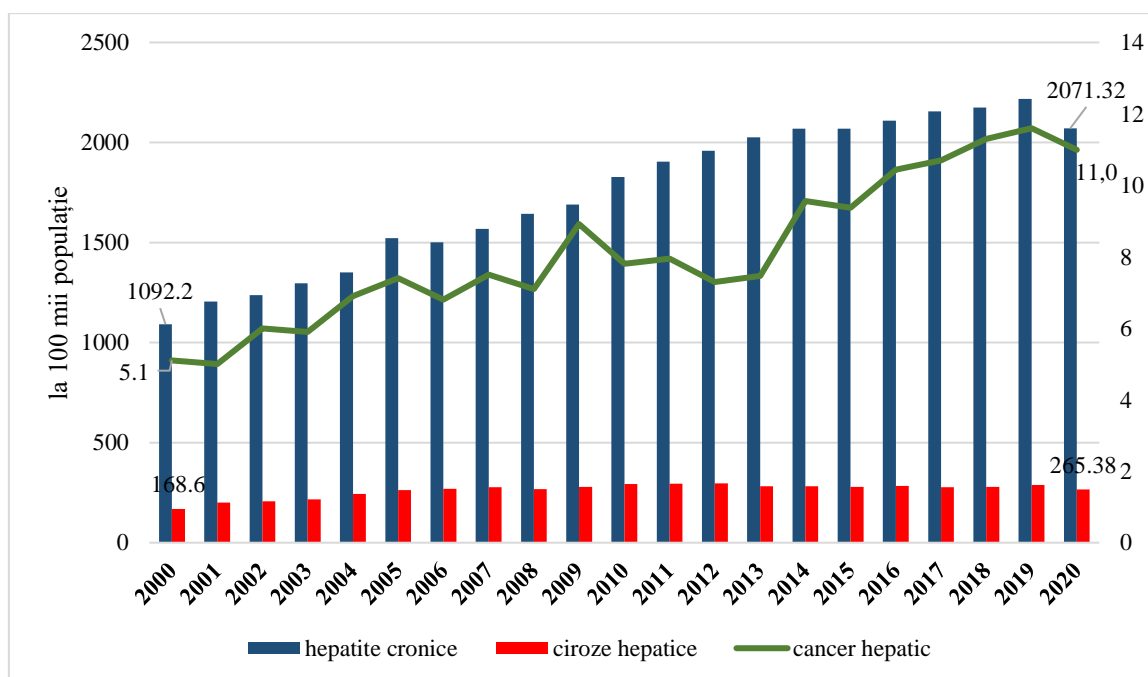


Figura 3. 2 Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, aa.2000-2020 (la 100 mii populație)

Indicii de prevalență ai morbidității prin ciroze hepatice și cancer hepatic crește odată cu creșterea morbidității prin hepatite cronice. Acest fapt ne-a permis să determinăm o corelație strânsă între morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice, coeficientul de corelație (r), fiind

direct proporțional, a constituit 0,89. Numărul persoanelor cu ciroze hepatice depinde, în mare parte, de numărul persoanelor cu hepatite cronice, iar numărul persoanelor cu cancer hepatic de numărul de persoane care au dezvoltat ciroză hepatică. Coeficientul de corelație demonstrează că morbiditatea prin cancer hepatic prezintă o corelație puternică direct proporțională cu morbiditatea prin hepatite cronice ($r=0,86$) și ciroze hepatice (0,76).

Tabelul 3. 2 **Indicatorii de morbiditate prin hepatite cronice în perioada 2000-2020¹**

| Anul | Hepatită cronică, cazuri/100.000 populație | Modificare absolută | | Ritm de dinamică | | Indice de dinamică | |
|------|--|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | Bază fixă, $\Delta^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază fixă, $R^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $R^y_{t/t-1}$ | Bază fixă, $F^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $F^y_{t/t-1}$ |
| 2000 | 1092,2 | 0 | - | 100 | - | 100 | - |
| 2001 | 1205,3 | 113,1 | 113,1 | 10,4 | 10,4 | 110,4 | 110,4 |
| 2002 | 1237,8 | 145,6 | 32,5 | 13,3 | 2,7 | 113,3 | 102,7 |
| 2003 | 1296,7 | 204,5 | 58,9 | 18,7 | 4,8 | 108,8 | 104,8 |
| 2004 | 1351,4 | 259,2 | 54,7 | 23,7 | 4,2 | 113,3 | 104,2 |
| 2005 | 1522,5 | 430,3 | 171,1 | 39,4 | 12,7 | 127,7 | 112,7 |
| 2006 | 1500,7 | 408,5 | -21,8 | 37,4 | -1,4 | 125,9 | 98,6 |
| 2007 | 1568,51 | 476,31 | 67,81 | 43,6 | 4,5 | 131,6 | 104,5 |
| 2008 | 1643,1 | 550,9 | 74,59 | 50,4 | 4,8 | 137,8 | 104,8 |
| 2009 | 1689,47 | 597,27 | 46,37 | 54,7 | 2,8 | 141,7 | 102,8 |
| 2010 | 1827,45 | 735,25 | 137,98 | 67,3 | 8,2 | 153,3 | 108,2 |
| 2011 | 1904,87 | 812,67 | 77,42 | 74,4 | 4,2 | 159,8 | 104,2 |
| 2012 | 1957,96 | 865,76 | 53,09 | 79,3 | 2,8 | 164,2 | 102,8 |
| 2013 | 2026,69 | 934,49 | 68,73 | 85,6 | 3,5 | 170,0 | 103,5 |
| 2014 | 2069,23 | 977,03 | 42,54 | 89,5 | 2,1 | 173,5 | 102,1 |
| 2015 | 2068,48 | 976,28 | -0,75 | 89,4 | 0,0 | 173,5 | 100,0 |
| 2016 | 2108,41 | 1016,21 | 39,93 | 93,0 | 1,9 | 176,8 | 101,9 |
| 2017 | 2156,02 | 1063,82 | 47,61 | 97,4 | 2,3 | 180,8 | 102,3 |
| 2018 | 2174,14 | 1081,94 | 18,12 | 99,06 | 0,84 | 182,3 | 100,8 |
| 2019 | 2218,34 | 1126,14 | 44,2 | 103,11 | 2,03 | 186,1 | 102,0 |
| 2020 | 2071,32 | 979,12 | -147,02 | 89,65 | -6,63 | 173,7 | 93,4 |

Ritmul de creștere a cazurilor de hepatite cronice în 2000 a fost de 89,65‰₀₀₀ cazuri, comparativ cu 2,03 cazuri la 100 000 populație în 2019. În 2020 s-a înregistrat o scădere a ritmului de creștere a cazurilor de hepatite cronice față de 2019 cu 6,63‰₀₀₀ ca urmare a subdiagnosticării

¹ Sursa: calcule proprii, realizate în baza datelor din cadrul ANSP, morbiditatea prezentată în Forma 29

pronunțate ca urmare a măsurilor implementate în gestionarea pandemiei COVID-19. Indicii de dinamică a morbidității prin hepatite cronice pentru cei 21 de ani analizați a constituit 173,7%, față de 93,4% în 2019 (Tabelul 3.2).

Morbiditatea prin ciroze hepatice în 2019 a fost de 289,02 ‰ cazuri, ceea ce constituie o creștere absolută cu 120,42 ‰ cazuri față de 2000, corespunzătoare unui ritm de creștere de 33,4%. În 2020, indicele morbidității a fost cu 23,64 de cazuri la 100 000 populație mai mic față de 2019, cu un ritm de scădere de 8,2%. Indicele de dinamică a morbidității prin ciroze hepatice a constituit 164,1% în 2017, față de 2000, și 91,8% față de 2019 (Tabelul 3. 3).

Tabelul 3. 3 Indicatorii de morbiditate prin ciroze hepatice în perioada 2000-2020

| Anul | Ciroze hepatice, cazuri/100.000 populație | Modificare absolută | | Ritm de dinamică | | Indice de dinamică | |
|------|---|---------------------------|-------------------------------|----------------------|--------------------------|----------------------|--------------------------|
| | | Bază fixă, $\Delta^{v/1}$ | Bază mobilă, $\Delta^{v/t-1}$ | Bază fixă, $R^{v/1}$ | Bază mobilă, $R^{v/t-1}$ | Bază fixă, $F^{v/1}$ | Bază mobilă, $F^{v/t-1}$ |
| 2000 | 168,6 | 0 | - | 100 | - | 100 | - |
| 2001 | 200,9 | 32,3 | 32,3 | 19,2 | 19,2 | 119,2 | 119,2 |
| 2002 | 206,8 | 38,2 | 5,9 | 22,7 | 2,9 | 122,7 | 102,9 |
| 2003 | 216,6 | 48 | 9,8 | 28,5 | 4,7 | 128,5 | 104,7 |
| 2004 | 243,46 | 74,86 | 26,86 | 44,4 | 12,4 | 144,4 | 112,4 |
| 2005 | 263,59 | 94,99 | 20,13 | 56,3 | 8,3 | 156,3 | 108,3 |
| 2006 | 269,36 | 100,76 | 5,77 | 59,8 | 2,2 | 159,8 | 102,2 |
| 2007 | 277,48 | 108,88 | 8,12 | 64,6 | 3,0 | 164,6 | 103,0 |
| 2008 | 266,94 | 98,34 | -10,54 | 58,3 | -3,8 | 158,3 | 96,2 |
| 2009 | 278,23 | 109,63 | 11,29 | 65,0 | 4,2 | 165,0 | 104,2 |
| 2010 | 292,87 | 124,27 | 14,64 | 73,7 | 5,3 | 173,7 | 105,3 |
| 2011 | 294,37 | 125,77 | 1,5 | 74,6 | 0,5 | 174,6 | 100,5 |
| 2012 | 296,11 | 127,51 | 1,74 | 75,6 | 0,6 | 175,6 | 100,6 |
| 2013 | 282,08 | 113,48 | -14,03 | 67,3 | -4,7 | 167,3 | 95,3 |
| 2014 | 281,49 | 112,89 | -0,59 | 67,0 | -0,2 | 167,0 | 99,8 |
| 2015 | 278,66 | 110,06 | -2,83 | 65,3 | -1,0 | 165,3 | 99,0 |
| 2016 | 283,67 | 115,07 | 5,01 | 68,3 | 1,8 | 168,3 | 101,8 |
| 2017 | 276,72 | 108,12 | -6,95 | 37,7 | -2,5 | 164,1 | 97,5 |
| 2018 | 278,69 | 110,09 | 1,97 | 34,8 | 0,7 | 165,3 | 100,7 |
| 2019 | 289,02 | 120,42 | 10,33 | 33,4 | 3,7 | 171,4 | 103,7 |
| 2020 | 265,38 | 96,78 | -23,64 | 9,0 | -8,2 | 157,4 | 91,8 |

Indicii morbidității prin cancer hepatic au atins valoarea de 11,0 ‰ cazuri în anul 2020, înregistrând o creștere absolută de 5,9 ‰ cazuri față de anul 2000, ceea ce corespunde unui ritm de creștere de 115,69%. Indicii morbidității în 2020 a înregistrat o scădere cu 0,6 ‰ cazuri față de anul 2019. Indicele de dinamică al morbidității prin cancer hepatic a constituit 215,7% în 2020 față de 2000, și 94,8% față de 2019 (Tabelul 3. 4).

Tabelul 3. 4 Indicatorii de morbiditate prin cancer hepatic pentru perioada 2000-2020

| Anul | Cancer hepatic cazuri/100.000 populație | Modificare absolută | | Ritm de dinamică | | Indice de dinamică | |
|------|---|-----------------------------|---------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------|----------------------------|
| | | Bază fixă, $\Delta^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $\Delta^y_{t/t-1}$ | Bază fixă, $R^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $R^y_{t/t-1}$ | Bază fixă, $F^y_{t/1}$ | Bază mobilă, $F^y_{t/t-1}$ |
| 2000 | 5,1 | 0 | - | 100 | - | 100 | - |
| 2001 | 5 | -0,1 | -0,1 | -2,0 | -2,0 | 98,0 | 98,0 |
| 2002 | 6 | 0,9 | 1 | 17,6 | 20,0 | 117,6 | 120,0 |
| 2003 | 5,9 | 0,8 | -0,1 | 15,7 | -1,7 | 115,7 | 98,3 |
| 2004 | 6,9 | 1,8 | 1 | 35,3 | 16,9 | 135,3 | 116,9 |
| 2005 | 7,4 | 2,3 | 0,5 | 45,1 | 7,2 | 145,1 | 107,2 |
| 2006 | 6,8 | 1,7 | -0,6 | 33,3 | -8,1 | 133,3 | 91,9 |
| 2007 | 7,5 | 2,4 | 0,7 | 47,1 | 10,3 | 147,1 | 110,3 |
| 2008 | 7,1 | 2 | -0,4 | 39,2 | -5,3 | 139,2 | 94,7 |
| 2009 | 8,92 | 3,82 | 1,82 | 74,9 | 25,6 | 174,9 | 125,6 |
| 2010 | 7,81 | 2,71 | -1,11 | 53,1 | -12,4 | 153,1 | 87,6 |
| 2011 | 7,95 | 2,85 | 0,14 | 55,9 | 1,8 | 155,9 | 101,8 |
| 2012 | 7,3 | 2,2 | -0,65 | 43,1 | -8,2 | 143,1 | 91,8 |
| 2013 | 7,47 | 2,37 | 0,17 | 46,5 | 2,3 | 146,5 | 102,3 |
| 2014 | 9,56 | 4,46 | 2,09 | 87,5 | 28,0 | 187,5 | 128,0 |
| 2015 | 9,37 | 4,27 | -0,19 | 83,7 | -2,0 | 183,7 | 98,0 |
| 2016 | 10,44 | 5,34 | 1,07 | 104,7 | 11,4 | 204,7 | 111,4 |
| 2017 | 10,7 | 5,6 | 0,26 | 109,8 | 2,5 | 209,8 | 102,5 |
| 2018 | 11,3 | 6,2 | 0,6 | 121,57 | 5,61 | 221,6 | 105,6 |
| 2019 | 11.6 | 6,5 | 0.3 | 127.45 | 2.65 | 227.5 | 102.7 |
| 2020 | 11 | 5,9 | -0.6 | 115.69 | -5.17 | 215.7 | 94.8 |

Analiza comparativă a ritmului de creștere a morbidității prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic a fost efectuată pentru perioada 2000-2019, anul 2020 fiind exclus deoarece nu reflectă situația reală, multe activități de diagnosticare a patologiilor fiind perturbate din cauza măsurilor restrictive impuse de pandemia de COVID-19. În perioada 2000-2019 s-au evidențiat următoarele particularități: cel mai înalt ritm de creștere a morbidității s-a înregistrat în cazul cancerului hepatic, ritmul de creștere fiind de 127,45% față de primul an analizat, urmat de hepatitele cronice, cu un ritm de creștere de 89,65%, iar morbiditatea prin ciroze hepatice a fost de 33,4% (Figura 3. 3).

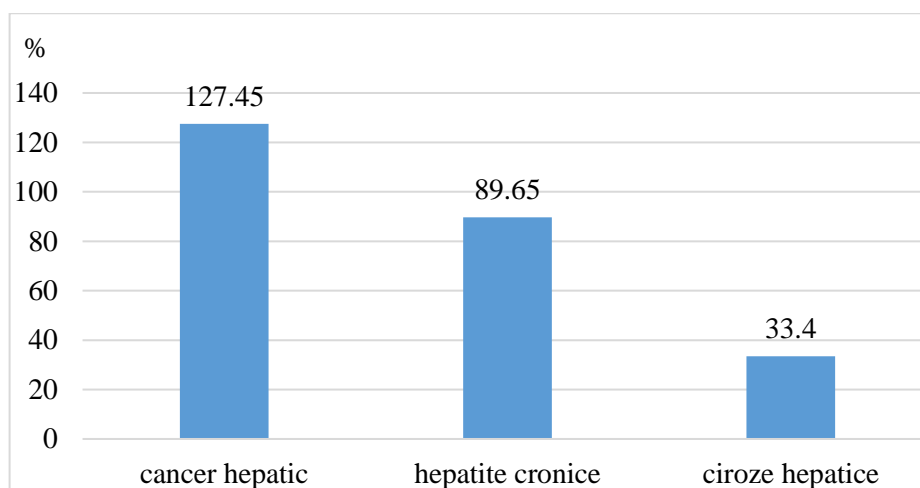


Figura 3. 3 Ritmul de creștere a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, în 2019 față de anul 2000

Ritmul dinamicii fenomenului analizat a fost mai înalt în cazul cancerului hepatic cu indicele dinamicii de 227,5%, față de primul an luat de bază (a. 2000), urmat de hepatitele cronice cu 186,1% și cirozele hepatice – 171,4% (Figura 3. 4).

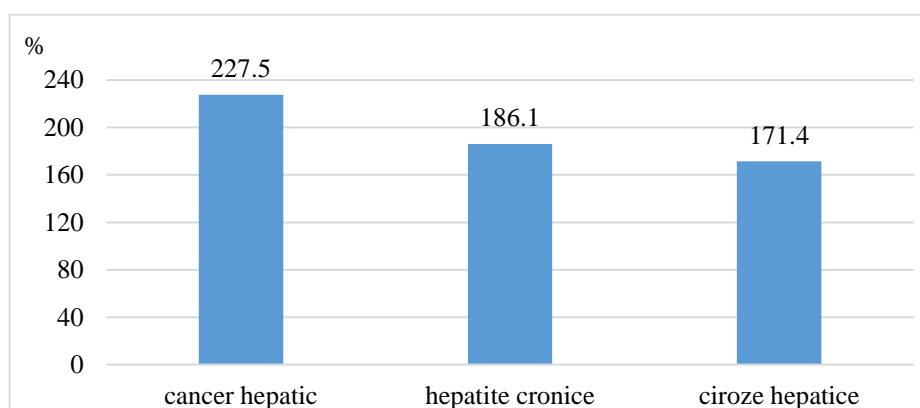


Figura 3. 4 Indicele dinamicii de creștere a morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova, în 2019 față de anul 2000

3.1.1 Analiza situației epidemiologice privind cazurile noi de hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic, perioada 2000-2020

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 ‰ 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 ‰ cazuri până la 228,79 ‰ 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 (Tabelul 3.5, Figura 3.5).

Tabelul 3. 5 Indicii de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice, pentru anii 2000-2020 în Republica Moldova

| Anii | Hepatite cronice | | | | | Ciroze hepatice | | | | |
|------|------------------|------------------|-----------|------------------|--|-----------------|------------------|-----------|------------------|---|
| | Prevalența | | Incidența | | % cazurilor noi din toatalul hepatitelor cronice | Prevalența | | Incidența | | % cazurilor noi din toatalul cirozelor hepatice |
| | abs | % ₀₀₀ | abs | % ₀₀₀ | | abs | % ₀₀₀ | abs | % ₀₀₀ | |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
| 2000 | 46667 | 1092,2 | 4312 | 100,9 | 9,24 | 7206 | 168,6 | 1440 | 33,7 | 21,69 |
| 2001 | 43761 | 1205,3 | 4775 | 131,5 | 10,91 | 7302 | 200,90 | 1594 | 43,9 | 21,83 |
| 2002 | 44816 | 1237,8 | 5174 | 142,8 | 11,54 | 7491 | 206,8 | 1489 | 41,1 | 19,88 |
| 2003 | 46841 | 1296,7 | 5184 | 143,30 | 11,07 | 7836 | 216,6 | 1720 | 47,54 | 21,95 |
| 2004 | 48743 | 1351,4 | 5868 | 162,85 | 12,04 | 8781 | 243,46 | 2134 | 59,22 | 24,30 |
| 2005 | 51553 | 1522,5 | 6736 | 187,39 | 13,07 | 9475 | 263,59 | 2344 | 65,21 | 24,74 |
| 2006 | 53867 | 1500,7 | 6715 | 187,3 | 12,47 | 9668 | 269,36 | 1995 | 55,6 | 20,64 |
| 2007 | 56170 | 1568,51 | 7122 | 199,11 | 12,68 | 9937 | 277,48 | 2120 | 59,27 | 21,33 |
| 2008 | 58703 | 1643,1 | 6771 | 189,7 | 11,53 | 9537 | 266,94 | 1887 | 52,9 | 19,79 |
| 2009 | 60272 | 1689,47 | 7037 | 197,25 | 11,68 | 9926 | 278,23 | 2046 | 57,35 | 20,61 |
| 2010 | 65125 | 1827,45 | 7585 | 212,84 | 11,65 | 10437 | 292,87 | 2218 | 62,24 | 21,25 |
| 2011 | 67821 | 1904,87 | 8146 | 228,79 | 12,01 | 10481 | 294,37 | 1803 | 50,64 | 17,20 |
| 2012 | 69694 | 1957,96 | 7744 | 217,56 | 11,11 | 10540 | 296,11 | 1903 | 53,46 | 18,06 |
| 2013 | 72121 | 2026,69 | 6586 | 185,07 | 9,13 | 10038 | 282,08 | 1482 | 41,65 | 14,76 |
| 2014 | 73590 | 2069,23 | 6323 | 177,79 | 8,59 | 10011 | 281,49 | 1644 | 46,23 | 16,42 |
| 2015 | 73516 | 2068,48 | 5759 | 162,04 | 7,83 | 9904 | 278,66 | 1769 | 49,77 | 17,86 |
| 2016 | 74935 | 2108,41 | 5775 | 162,49 | 7,71 | 10082 | 283,67 | 1750 | 49,24 | 17,36 |
| 2017 | 76581 | 2156,02 | 5881 | 165,57 | 7,68 | 9829 | 276,72 | 1535 | 43,22 | 15,62 |
| 2018 | 77076 | 2174,14 | 5385 | 151,90 | 6,99 | 9880 | 278,69 | 2046 | 57,38 | 20,71 |
| 2019 | 78643 | 2218,34 | 5459 | 153,99 | 6,94 | 10246 | 289,02 | 1660 | 46,82 | 16,20 |
| 2020 | 73431 | 2071,32 | 3575 | 100,84 | 4,86 | 9408 | 265,38 | 1246 | 35,15 | 13,24 |

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 (Tabelul 3. 5, Figura 3. 5). Cota parte a cazurilor noi de hepatite cronice din morbiditatea cumulativă a fost de 6,94% în 2019 și de 4,86% în 2020 (Tabelul 3. 5).

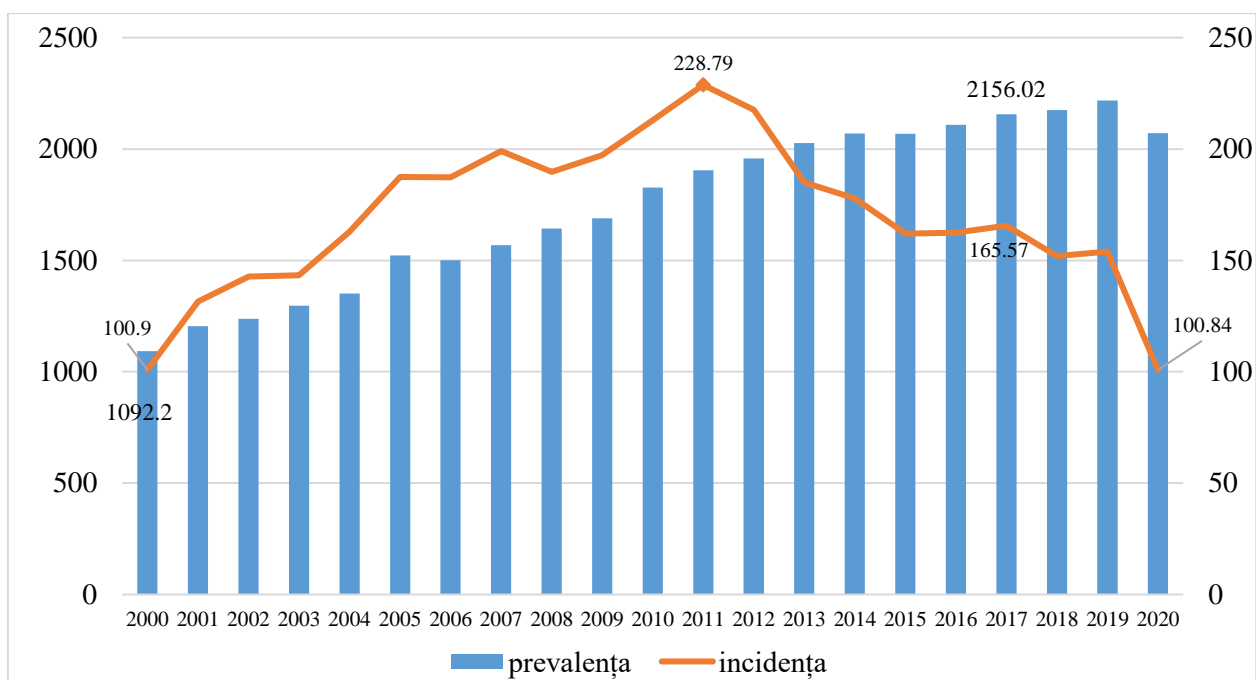


Figura 3. 5 Dinamica indicilor de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice, pentru perioada anilor 2000-2020 (la 100 000 populație)

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 37,7 ‰ 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 (Tabelul 3.5, Figura 3.6). În aceeași perioadă, incidența prin ciroze hepatice a sporit cu 27,51 ‰ 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 ‰ cazuri, cel mai jos indice fiind înregistrat în 2005 – 52,9 ‰ cazuri.

Este evident faptul că odată cu implementarea Programului național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru perioada 2007-2011, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 1143 din 19 octombrie 2007, precum și a Programului de stat “Epidemiologia hepatitelor și cirozelor, profilaxia și metode avansate de tratament”, realizat în 2009-2011, evoluția incidenței prin ciroze hepatice a fost favorabilă, înregistrându-se o scădere a morbidității de la 62,24 ‰ cazuri în 2010 până la 41,65 ‰ cazuri în 2013, cel mai jos nivel înregistrat în ultimii 21 de ani. Deși a avut loc o intensificare a măsurilor de profilaxie și de combatere a hepatitelor parenterale în perioada 2018-2020, datele oficiale înregistrate la ANSP denotă o creștere ușoară a incidenței prin ciroze hepatice până la 57,38 ‰ cazuri (2018) și o scădere până la 35,15 ‰ cazuri în 2020. Cota parte a cazurilor noi de ciroze hepatice din morbiditatea cumulativă a constituit 16,20% în 2019 și 13,24% în 2020 (Tabelul 3.5).

În Republica Moldova, o importanță deosebită în dinamica procesului epidemic prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic are calitatea diagnosticului de laborator a acestor afecțiuni. Întrucât în republică nu există un sistem de monitorizare epidemiologică a pacienților diagnosticați în instituțiile private, nu se cunoaște numărul real de pacienți care trăiesc cu hepatită cronică sau cu ciroză hepatică la nivel de țară.

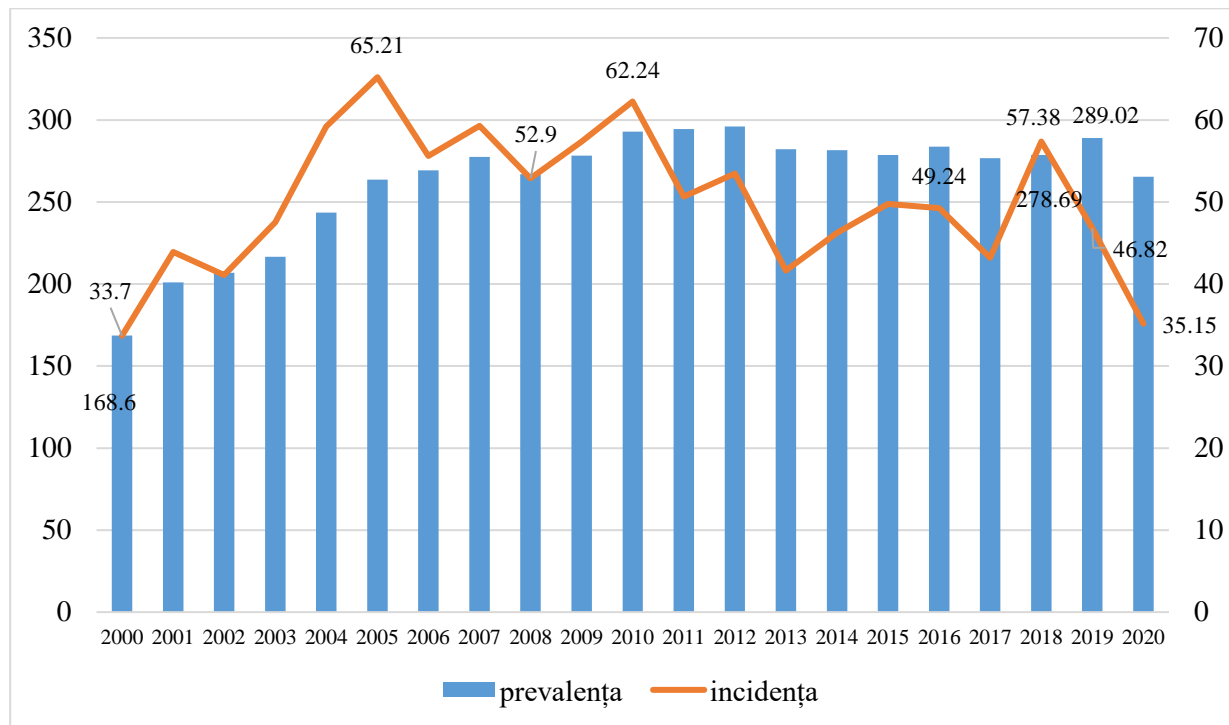


Figura 3. 6 **Dinamica indicilor de prevalență și de incidență a cirozelor hepatice pentru perioada anilor 2000-2020 (la 100 000 populație)**

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 (Tabelul 3.6, Figura 3.7).

Tabelul 3. 6 Morbiditatea prin tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice în Republica Moldova, pentru perioada 2000-2020

| Anii | Tumori maligne ale ficatului si ale căilor biliare intrahepatice | | | |
|------|--|------------------------|-----------|------------------------|
| | Prevalența | | Incidența | |
| | abs | La 100000 populație ±m | abs | La 100000 populație ±m |
| 2000 | 186 | 4,34±0,32 | 174 | 4,06±0,31 |
| 2001 | 182 | 4,27±0,32 | 186 | 4,36 ±0,32 |
| 2002 | 219 | 6,04 ±0,41 | 205 | 5,65±0,39 |
| 2003 | 214 | 5,92±0,40 | 196 | 5,42±0,39 |
| 2004 | 248 | 6,89±0,44 | 225 | 6,25±0,42 |
| 2005 | 267 | 7,44±0,46 | 246 | 6,85±0,44 |
| 2006 | 244 | 6,80±0,44 | 236 | 6,57±0,43 |
| 2007 | 267 | 7,46±0,46 | 257 | 7,18±0,45 |
| 2008 | 254 | 7,11±0,45 | 250 | 7,00±0,44 |
| 2009 | 310 | 8,6±0,49 | 292 | 8,2±0,48 |
| 2010 | 291 | 8,1±0,48 | 263 | 7,4±0,46 |
| 2011 | 283 | 7,9±0,47 | 238 | 6,69±0,43 |
| 2012 | 260 | 7,3±0,45 | 243 | 6,83±0,44 |
| 2013 | 266 | 7,5±0,46 | 278 | 7,81±0,47 |
| 2014 | 340 | 9,6±0,52 | 292 | 8,21±0,48 |
| 2015 | 333 | 9,4±0,51 | 278 | 7,82±0,47 |
| 2016 | 371 | 10,4±0,54 | 314 | 8,83±0,50 |
| 2017 | 381 | 10,7±0,55 | 253 | 7,12±0,45 |
| 2018 | 401 | 11,3±0,56 | 280 | 7,9±0,47 |
| 2019 | 412 | 11,6±0,57 | 232 | 6,5±0,43 |
| 2020 | 390 | 11,0±0,56 | 220 | 6,2±0,42 |

Morbiditatea cumulativă prin cancer hepatic a sporit de la 186 de cazuri sau 4,34±0.32‰ cazuri în 2000 până la 11,0±0,56‰ 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±0,31‰ cazuri în 2000 până la 314 de cazuri sau 8,83±0,50‰ cazuri în 2016, în 2020 înregistrându-se o scădere până la 6,2±0,42‰ cazuri (Tabelul 3.6, Figura 3.7). Astfel, indicii de prevalență indică o creștere continuă a cazurilor noi de cancer hepatic, iar indicii de incidență o scădere cu 2,01‰ cazuri.

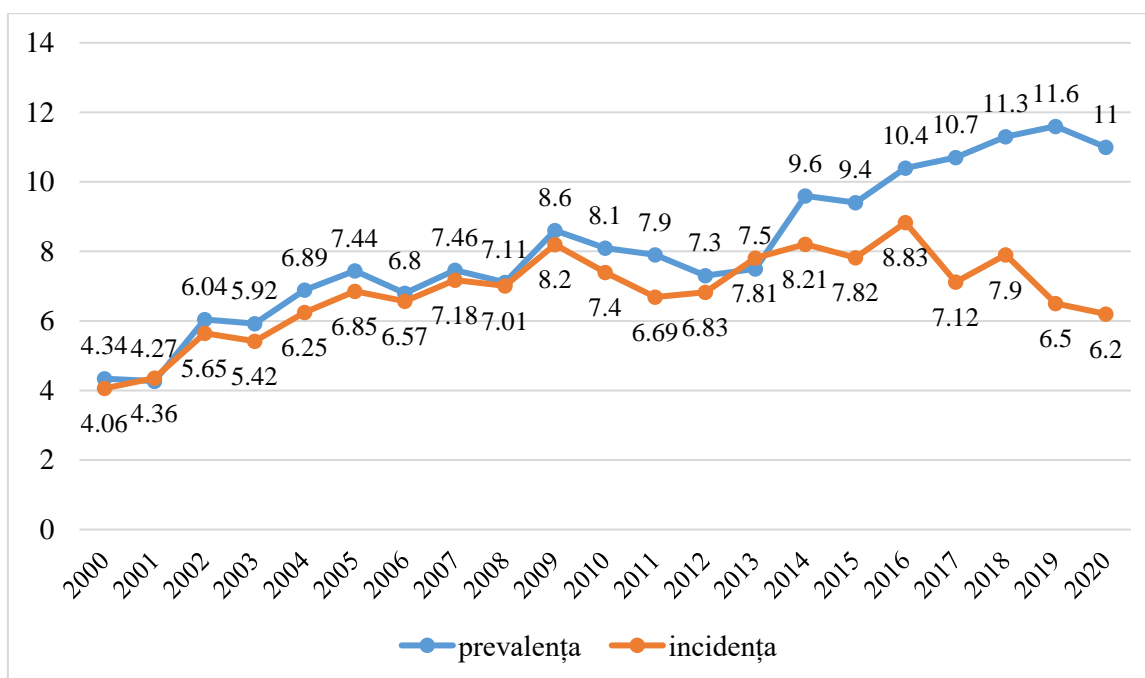


Figura 3. 7 **Prevalența și incidența morbidității prin tumori maligne ale ficatului și ale cailor biliare intrahepatice, pentru perioada 2000-2020**

3.1.2 Analiza situației epidemiologice a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice în funcție de vârstă, 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‰ cazuri, comparativ cu 374 cazuri la copii (0-17 ani 11 luni și 29 zile), ceea ce constituie 55,59 ‰ cazuri (Tabelul 3.7). 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.

Tabelul 3. 7 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice la copii și la adulți, pentru perioada 2000-2020

| Anii | Indicii | Hepatite cronice | | | Ciroze hepatice | | |
|------|------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|-----------------|------------------|
| | | total | inclusiv, copii | inclusiv, adulți | total | inclusiv, copii | inclusiv, adulți |
| 2000 | abs | 46667 | 4602 | 42065 | 7206 | 67 | 7139 |
| | % ₀₀₀ | 1092,2 | 469,1 | 1277,9 | 168,6 | 6,8 | 216,9 |
| | % | 100 | 9,86 | 90,14 | 100 | 0,93 | 99,07 |
| 2001 | abs | 43761 | 3724 | 40037 | 7302 | 61 | 7241 |
| | % ₀₀₀ | 1205,3 | 464,3 | 1415,4 | 200,9 | 6,5 | 217,8 |
| | % | 100 | 8,51 | 91,49 | 100,00 | 0,84 | 99,16 |
| 2002 | abs | 44816 | 3754 | 41062 | 7491 | 24 | 7467 |
| | % ₀₀₀ | 1237,8 | 500,3 | 1429,7 | 165,1 | 3,2 | 260 |
| | % | 100 | 8,38 | 91,62 | 100 | 0,32 | 99,68 |
| 2003 | abs | 46841 | 4533 | 42308 | 7836 | 55 | 7781 |
| | % ₀₀₀ | 1296,7 | 496,3 | 1565,6 | 216,6 | 6,8 | 288,3 |
| | % | 100 | 9,68 | 90,32 | 100 | 0,70 | 99,30 |
| 2004 | abs | 48743 | 4011 | 44732 | 8781 | 66 | 8715 |
| | % ₀₀₀ | 1351,4 | 456,37 | 1641,9 | 243,46 | 7,51 | 319,89 |
| | % | 100 | 8,23 | 91,77 | 100,00 | 0,75 | 99,25 |
| 2005 | abs | 51553 | 3649 | 47904 | 9475 | 66 | 9409 |
| | % ₀₀₀ | 1522,5 | 431,17 | 1743,07 | 263,59 | 4,37 | 342,36 |
| | % | 100 | 7,08 | 92,92 | 100 | 0,70 | 99,30 |
| 2006 | abs | 53867 | 3066 | 50801 | 9668 | 64 | 9604 |
| | % ₀₀₀ | 1500,7 | 376,5 | 1833,4 | 269,36 | 7,9 | 346,6 |
| | % | 100 | 5,69 | 94,31 | 100 | 0,66 | 99,34 |
| 2007 | abs | 56170 | 2618 | 53552 | 9937 | 54 | 9883 |
| | % ₀₀₀ | 1568,51 | 315,3 | 1949,77 | 277,48 | 6,5 | 359,83 |
| | % | 100 | 4,66 | 95,34 | 100 | 0,54 | 99,46 |
| 2008 | abs | 58703 | 2125 | 56578 | 9537 | 20 | 9495 |
| | % ₀₀₀ | 1643,1 | 265,4 | 2043 | 266,94 | 2,5 | 342,9 |
| | % | 100 | 3,62 | 96,38 | 100 | 0,21 | 99,56 |
| 2009 | abs | 60272 | 1712 | 58560 | 9926 | 42 | 9884 |
| | % ₀₀₀ | 1689,47 | 217,53 | 2106,1 | 278,23 | 5,33 | 355,47 |
| | % | 100 | 2,84 | 97,16 | 100 | 0,42 | 99,58 |
| 2010 | abs | 65125 | 1460 | 63665 | 10437 | 32 | 10405 |
| | % ₀₀₀ | 1827,45 | 190,88 | 2274,71 | 292,87 | 4,18 | 371,76 |
| | % | 100 | 2,24 | 97,76 | 100 | 0,31 | 99,69 |
| 2011 | abs | 67821 | 1291 | 66530 | 10481 | 25 | 10456 |
| | % ₀₀₀ | 1904,87 | 168,78 | 2377,08 | 294,37 | 3,27 | 373,59 |
| | % | 100 | 1,90 | 98,10 | 100 | 0,24 | 99,76 |
| 2012 | abs | 69694 | 1067 | 68627 | 10540 | 25 | 10515 |
| | % ₀₀₀ | 1957,96 | 148,27 | 2416,54 | 296,11 | 3,47 | 370,26 |
| | % | 100 | 1,53 | 98,47 | 100 | 0,24 | 99,76 |
| 2013 | abs | 72121 | 906 | 71215 | 10038 | 13 | 10025 |
| | % ₀₀₀ | 2026,69 | 128,33 | 2496,5 | 282,08 | 1,84 | 351,43 |
| | % | 100 | 1,26 | 98,74 | 100 | 0,13 | 99,87 |
| 2014 | abs | 73590 | 693 | 72897 | 10011 | 12 | 9999 |
| | % ₀₀₀ | 2069,23 | 99,66 | 2547,94 | 281,49 | 1,73 | 349,49 |
| | % | 100 | 0,94 | 99,06 | 100 | 0,12 | 99,88 |
| 2015 | abs | 73516 | 656 | 72860 | 9904 | 11 | 9893 |
| | % ₀₀₀ | 2068,48 | 95,32 | 2542,32 | 278,66 | 1,6 | 345,2 |
| | % | 100 | 0,89 | 99,11 | 100 | 0,11 | 99,89 |
| 2016 | abs | 74935 | 596 | 74339 | 10082 | 6 | 10076 |
| | % ₀₀₀ | 2108,41 | 86,6 | 2593,93 | 283,67 | 0,87 | 351,58 |
| | % | 100 | 0,80 | 99,20 | 100 | 0,06 | 99,94 |
| 2017 | abs | 76581 | 550 | 76031 | 9829 | 4 | 9825 |
| | % ₀₀₀ | 2156,02 | 80,48 | 2650,5 | 276,72 | 0,59 | 342,51 |
| | % | 100 | 0,72 | 99,28 | 100 | 0,04 | 99,96 |
| 2018 | abs | 77076 | 500 | 76576 | 9880 | 3 | 9877 |
| | % ₀₀₀ | 2174,14 | 74,32 | 2665,96 | 278,69 | 0,45 | 343,86 |
| | % | 100 | 0,65 | 99,35 | 100 | 0,03 | 99,97 |
| 2019 | abs | 78643 | 447 | 78196 | 10246 | 2 | 10244 |
| | % ₀₀₀ | 2218,34 | 66,44 | 2722,36 | 289,02 | 0,30 | 356,64 |
| | % | 100 | 0,57 | 99,43 | 100 | 0,02 | 99,98 |
| 2020 | abs | 73431 | 374 | 73057 | 9408 | 3 | 9405 |
| | % ₀₀₀ | 2071,32 | 55,59 | 2543,45 | 265,38 | 0,45 | 327,43 |
| | % | 100 | 0,51 | 99,49 | 100 | 0,03 | 99,97 |

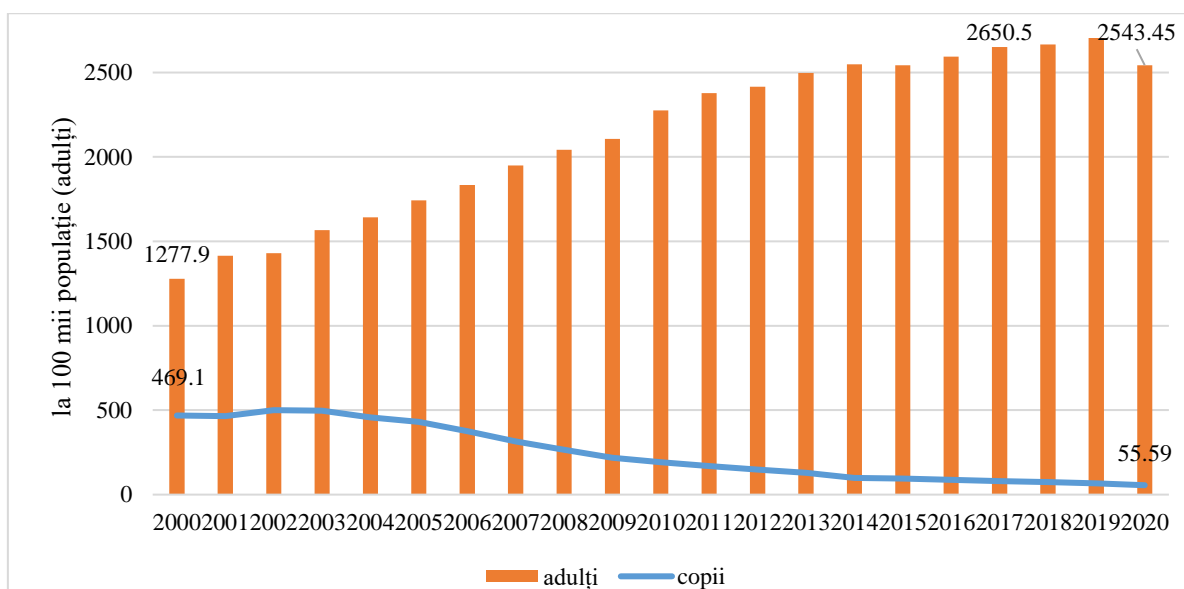


Figura 3. 8 Evoluția morbidității cumulative prin hepatite cronice la copii și la adulți, pentru perioada 2000-2020 (la 100 000 populație)

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 (Tabelul 3. 7, Figura 3.8).

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. Natalitatea redusă din ultimii ani și diagnosticarea redusă a persoanelor infectate cu hepatită cronică impun elaborarea de mecanisme de depistare și de prevenire a contaminării copiilor, precum și a cronicizării patologiei hepatice atât la copii, cât și la adulți.

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 (Tabelul 3.7, Figura 3. 9).

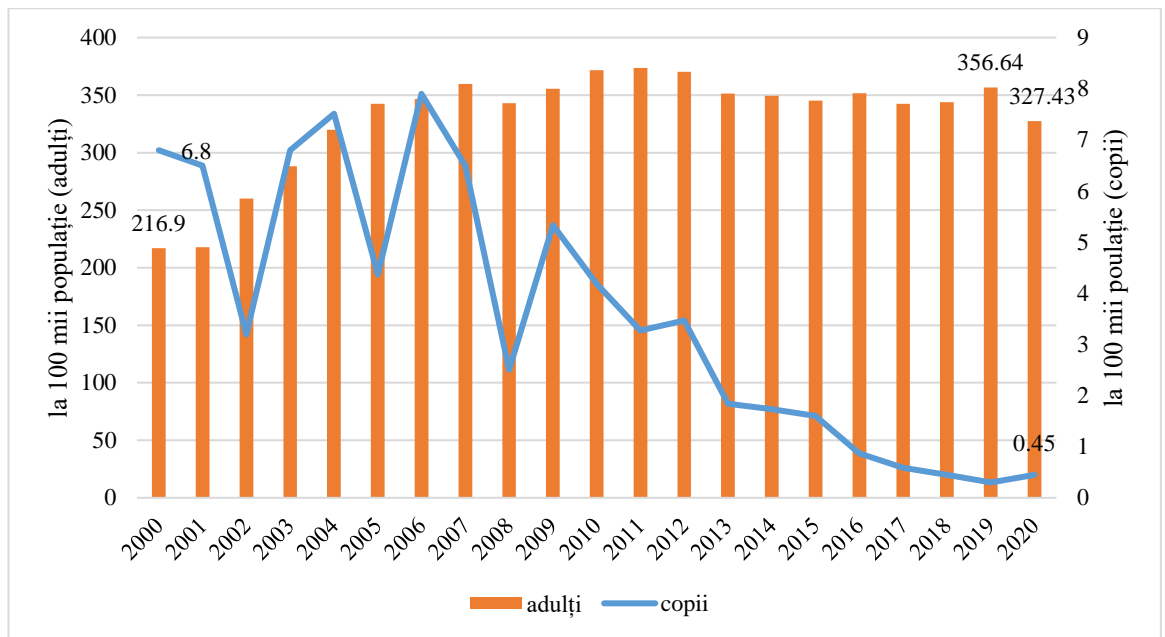


Figura 3. 9 Indicii de prevalență a morbidității prin ciroze hepatice printre copii și la adulți pentru perioada 2000-2020 (la 100 000 populație)

3.1.3 Analiza morbidității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în funcție de teritoriul administrativ al Republicii Moldova, perioada 2003-2020

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 (Anexa 1, Figura 3.10). Un nivel mai redus al morbidității prin hepatite cronice s-a înregistrat în RDD „mun.Chișinău” – 1 369,49‰ cazuri, RDD „Nord” – 1799,26‰ cazuri și RDD „Sud” – 2 089,39 (‰) cazuri.

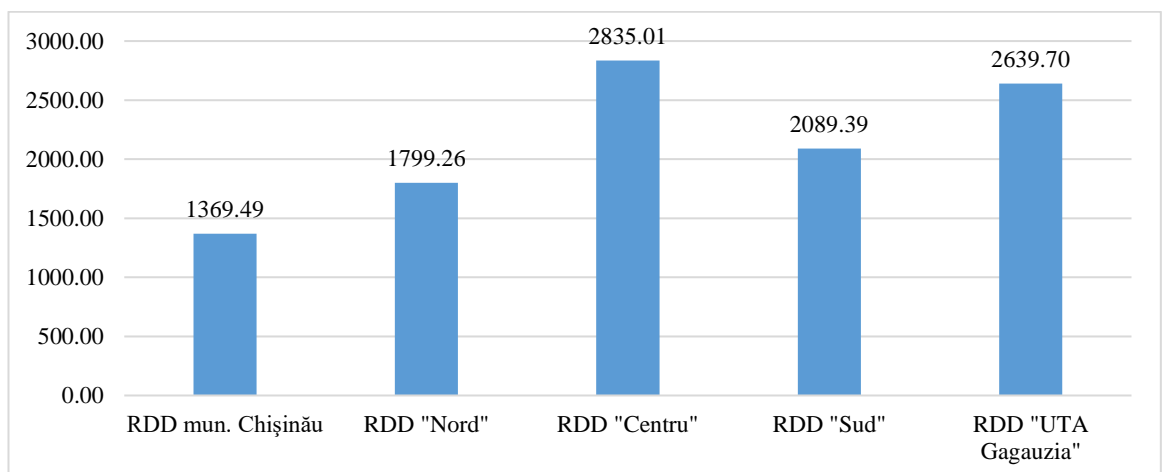


Figura 3. 10 Morbiditatea medie cumulativă a morbidității prin hepatite cronice în regiunile administrative ale Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)

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 (Anexa 1, Figura 3.11). În RDD „UTA Găgăuzia”, 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. RDD „mun.Chișinău” înregistrează o creștere a morbidității prin hepatite cronice de la 860,4‰ cazuri în 2003 până la 1 275,04‰ cazuri în 2020, cea mai joasă morbiditate prin hepatite cronice pe perioada analizată.

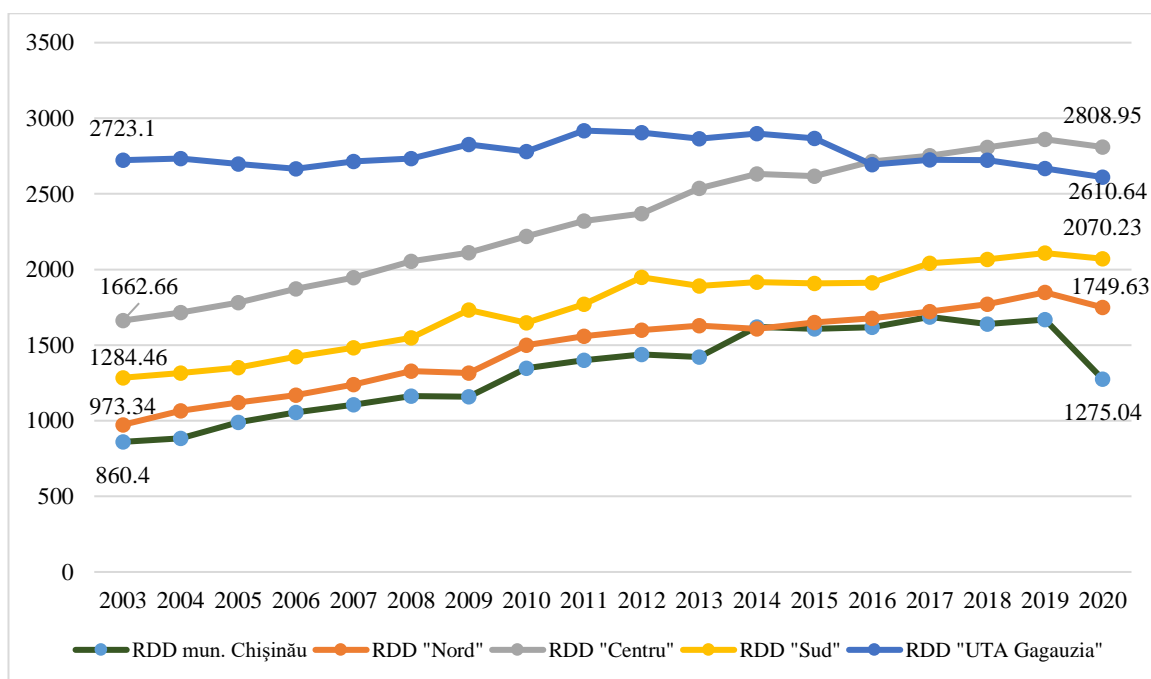


Figura 3. 11 Dinamica multianuală a distribuției teritoriale a morbidității prin hepatite cronice în Republicii Moldova pentru perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)

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%⁰⁰⁰ cazuri) și Cantemir (1035,98%⁰⁰⁰ cazuri), fiind teritoriile cu cel mai redus indice a morbidității (Figura 3. 12.)

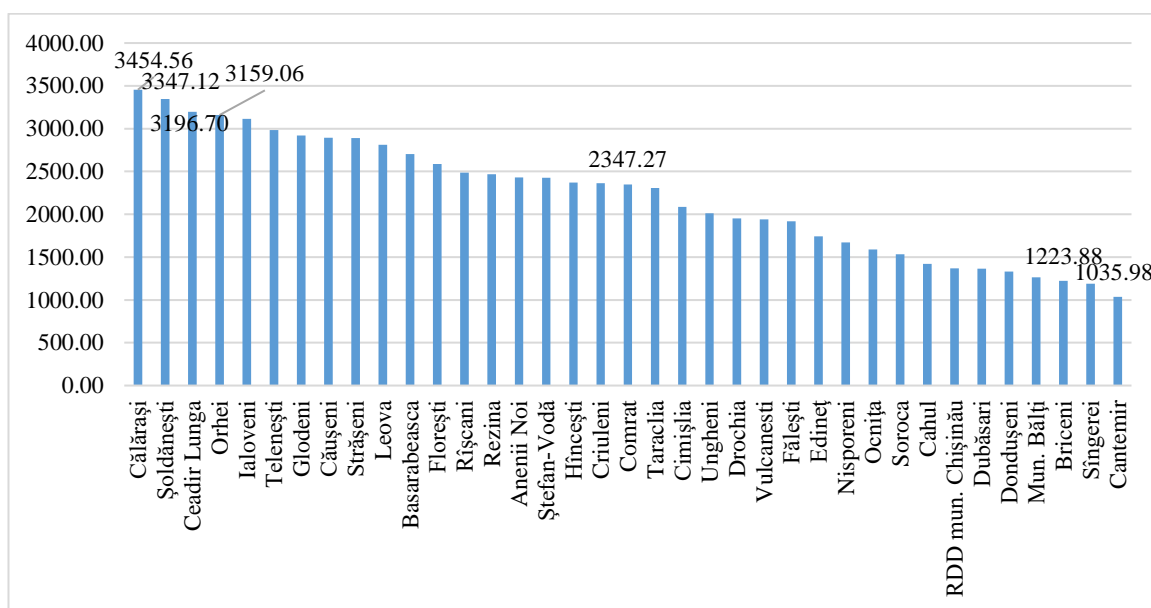


Figura 3. 12 Distribuția teritorială a morbidității prin hepatite cronice în Republica Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)

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%⁰⁰⁰ cazuri și RDD „UTA Găgăuzia” – 316,93%⁰⁰⁰ cazuri, anii 2003-2020. Indici mai reduși ai morbidității medii cumulative au fost înregistrați în RDD „Sud” – 262,49 %⁰⁰⁰ cazuri, RDD „Nord” – 248,55%⁰⁰⁰ cazuri și cel mai redus nivel înregistrat este în RDD „mun.Chișinău” – 170,17%⁰⁰⁰ cazuri (Anexa 2, Figura 3. 13).

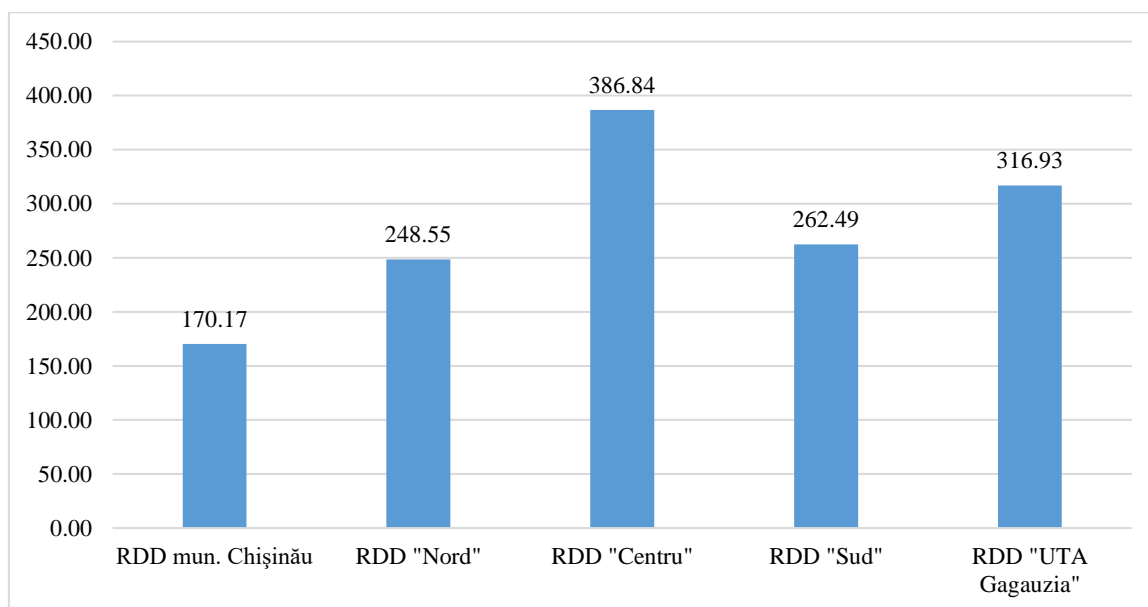


Figura 3. 13 Morbiditatea medie cumulativă a morbidității prin ciroze hepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)

În dinamica multianuală pentru perioada aa.2003-2020 observăm că morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice a fost uniformă și stabilă în toate teritoriile administrativă (Figura 3. 14)

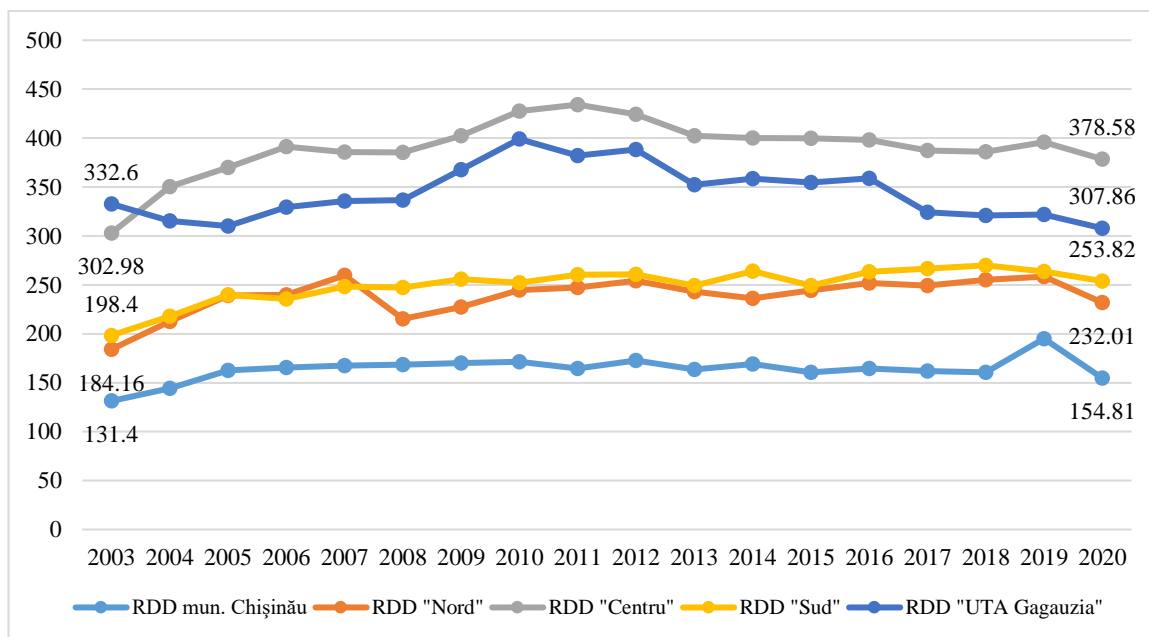


Figura 3. 14 **Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice în funcție de teritoriile administrative ale Republicii Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)**

La analiza distribuției geografice a morbidității medii cumulative prin ciroze hepatice în Republica Moldova, au fost evidențiate teritorii mai afectate, cum ar fi Strășeni (588,09%⁰⁰⁰ cazuri), Călărași (528,23%⁰⁰⁰ cazuri) și Telenеști (460,01%⁰⁰⁰ cazuri). Mai puține cazuri au fost înregistrate în Vulcănești (167,64%⁰⁰⁰ cazuri), Ocnіța (136,80%⁰⁰⁰ cazuri) și Dondușeni (136,80%⁰⁰⁰ cazuri) fiind teritoriu cu cea mai joasă morbiditate prin ciroză hepatică.

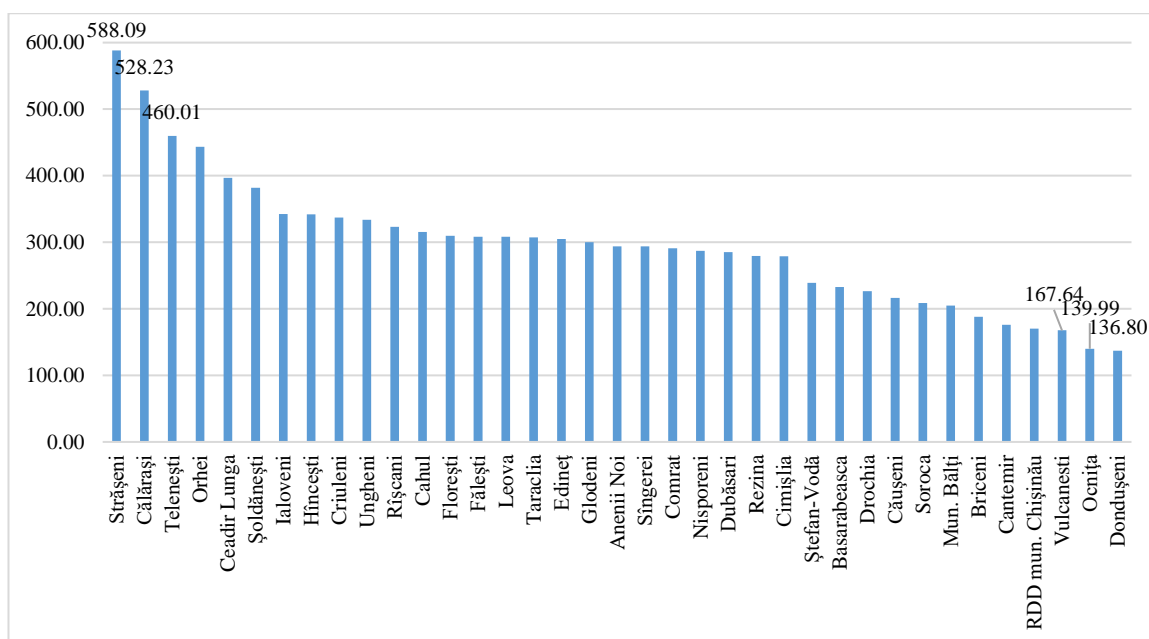


Figura 3. 15 **Distribuția teritorială a morbidității medii cumulative prin ciroze hepatice în Republica Moldova, perioada 2003-2020 (la 100 000 populație)**

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 (Anexa 3, Figura 3. 16). În celelalte regiuni de dezvoltare indicii medii cumulativi variază între 7,37-7,66‰ cazuri.

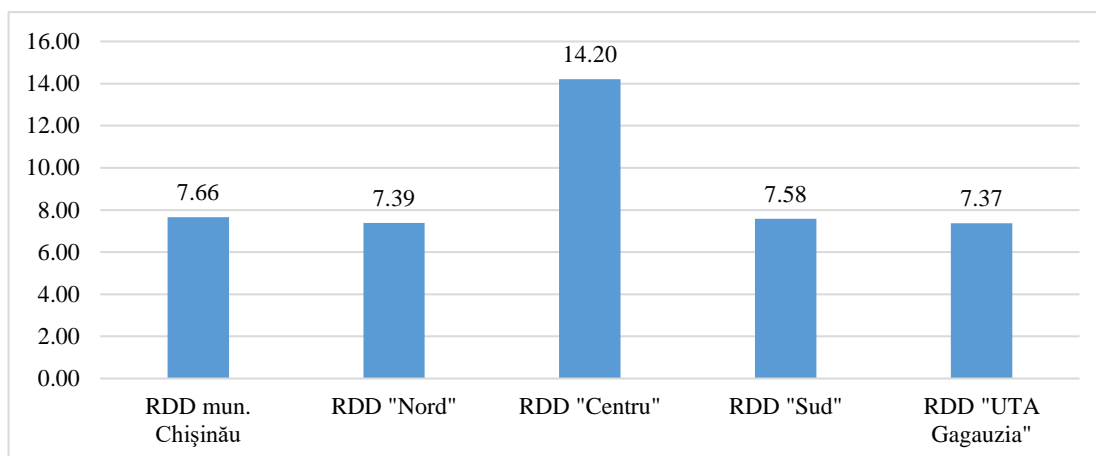


Figura 3. 16 Morbidity medie cumuativă prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, aa.2010-2020

Morbidity medie cumuativă 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 (Figura 3.17).

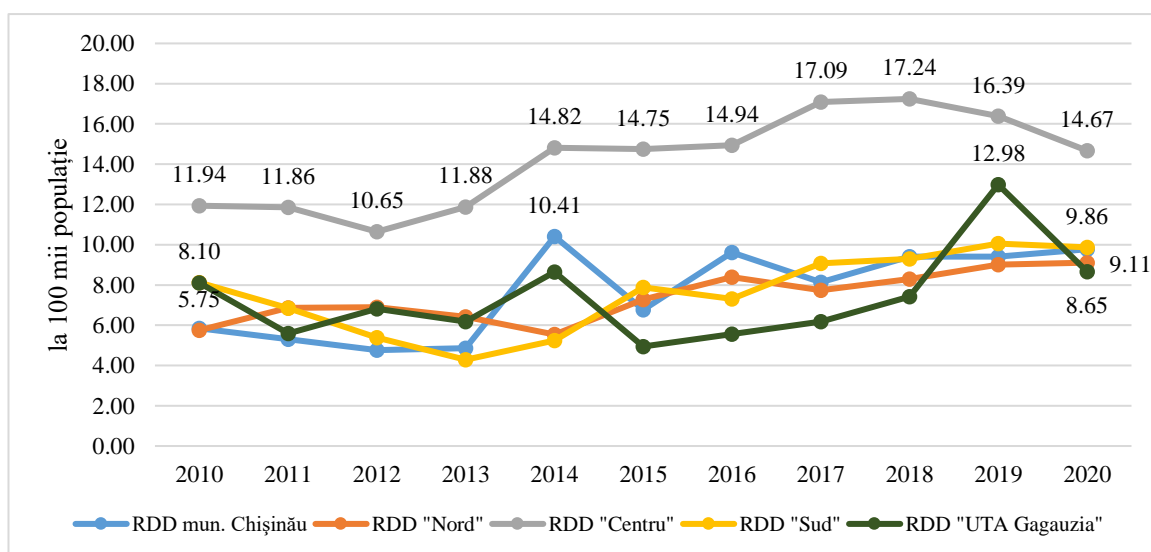


Figura 3. 17 Dinamica multianuală a morbidității cumuative prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare intrahepatice în regiunile administrative a Republicii Moldova, perioada 2010-2020

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) (Figura 3.18).

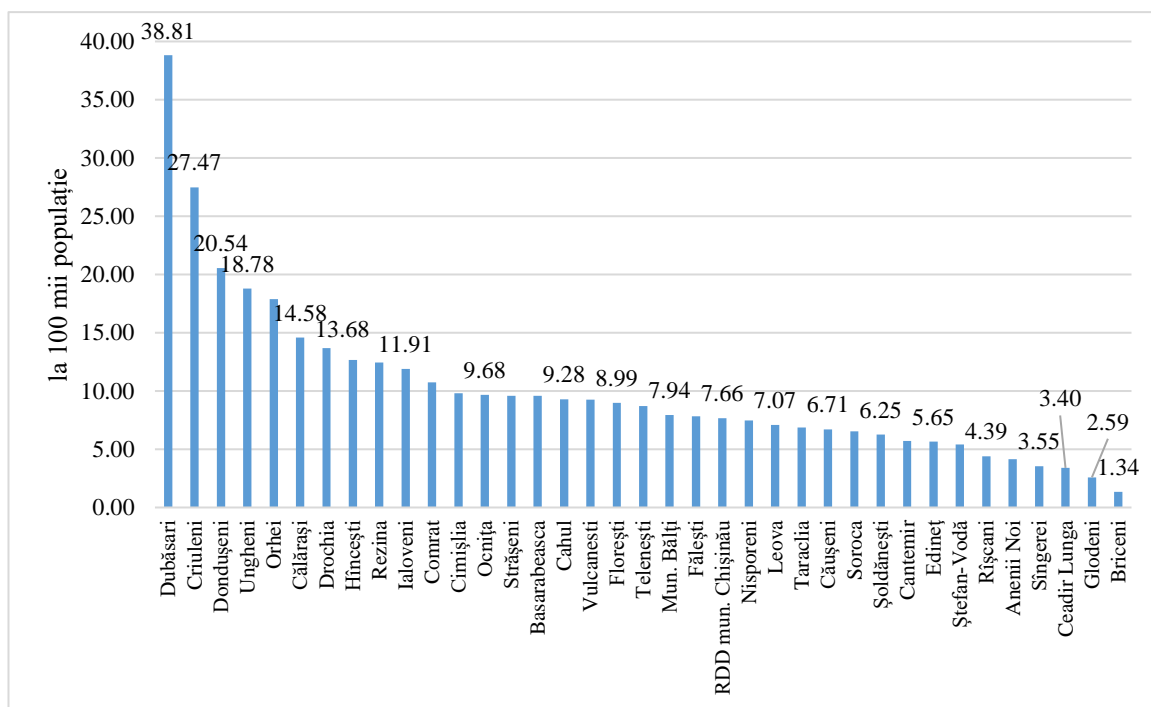


Figura 3. 18 Distribuția teritorială a morbidității medii cumulative prin tumori maligne ale ficatului și ale căilor biliare intrahepatice perioada 2010-2020 (la 100 000 populație)

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

3.2.1 Analiza morbidității cumulative prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie virală în Republica Moldova, pentru perioada 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±0,58% în 2020 (Tabelul 3. 8, Figura 3.19).

Tabelul 3. 8 Indicii morbidității prin hepatite cronice în funcție de structura etiologică

| Anii | Hepatite cronice total | Inclusiv, hepatite cronice virale | | | Inclusiv, hepatite cronice nevirale | | |
|------|------------------------|-----------------------------------|---------|-------|-------------------------------------|--------|-------|
| | | 1 | | | 2 | | |
| | | abs | ‰ | % | abs | ‰ | % |
| 2000 | 46667 | 16955 | 396,8 | 36,33 | 29712 | 695,4 | 63,67 |
| 2001 | 43761 | 15305 | 421,95 | 34,97 | 28456 | 783,7 | 65,03 |
| 2002 | 44816 | 15912 | 438,3 | 35,51 | 28904 | 797,9 | 64,49 |
| 2003 | 46841 | 17475 | 483,8 | 37,31 | 29366 | 813,0 | 62,69 |
| 2004 | 48743 | 18348 | 509,20 | 37,64 | 30395 | 843,53 | 62,36 |
| 2005 | 51553 | 19935 | 588,7 | 38,67 | 31618 | 879,61 | 61,33 |
| 2006 | 53867 | 21434 | 597,16 | 39,79 | 32433 | 904,6 | 60,21 |
| 2007 | 56170 | 24096 | 672,87 | 42,90 | 32074 | 896,7 | 57,10 |
| 2008 | 58703 | 26136 | 731,55 | 44,52 | 32567 | 912,2 | 55,48 |
| 2009 | 60272 | 27673 | 776,52 | 45,91 | 32599 | 913,77 | 54,09 |
| 2010 | 65125 | 31319 | 879,64 | 48,09 | 33806 | 948,62 | 51,91 |
| 2011 | 67821 | 33699 | 946,49 | 49,69 | 34122 | 958,37 | 50,31 |
| 2012 | 69694 | 36374 | 1021,88 | 52,19 | 33320 | 936,08 | 47,81 |
| 2013 | 72121 | 39492 | 1109,77 | 54,76 | 32629 | 916,91 | 45,24 |
| 2014 | 73590 | 42181 | 1186,06 | 57,32 | 31409 | 883,17 | 42,68 |
| 2015 | 73516 | 43282 | 1217,80 | 58,87 | 30234 | 850,68 | 41,13 |
| 2016 | 74935 | 44729 | 1258,52 | 59,69 | 30206 | 849,89 | 40,31 |
| 2017 | 76581 | 47364 | 1333,46 | 61,85 | 29217 | 822,56 | 38,15 |
| 2018 | 77076 | 48394 | 1365,09 | 62,78 | 28682 | 809,05 | 37,21 |
| 2019 | 78643 | 50525 | 1425,20 | 64,25 | 28118 | 793,15 | 35,75 |
| 2020 | 73431 | 47246 | 1332,70 | 64,34 | 26185 | 738,62 | 35,65 |

În aceeași perioadă, ponderea hepatitelor cronice nevirale s-a redus de la 29 712 cazuri sau 63,67±0,27% în 2000 până la 26 185 cazuri sau 35,65±0,25% în 2020 ($P_{1,2}<0,001$) (Tabelul 3.8, Figura 3.19).

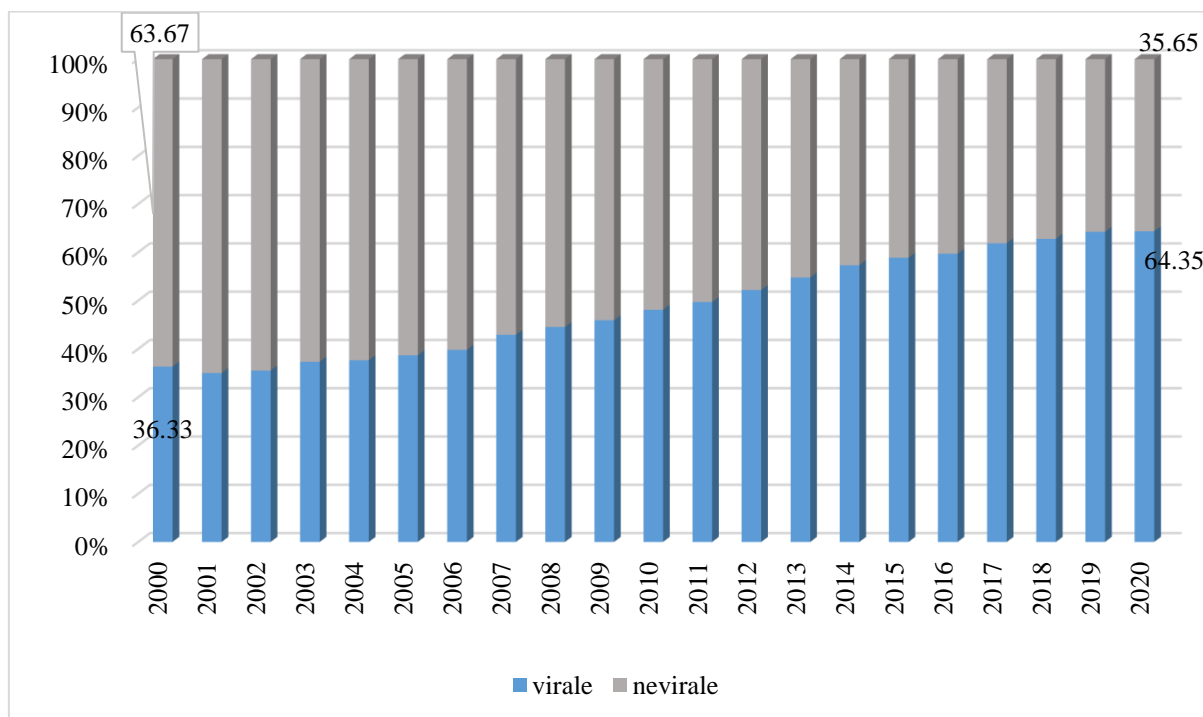


Figura 3. 19 Ponderea hepatitelor cronice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2020

Pe parcursul a celor 21 de ani analizați, numărul cazurilor de hepatită virală a sporit de la 1 655 cazuri sau 396,8‰ în 2000 până la 47 246 cazuri sau 1332,7‰ în 2020, comparativ cu cele nevirale, în cazul cărora indicele morbidității s-a redus de la 695,4‰ în 2000 până la 738,62‰ în 2020. Hepatitele cronice de etiologie nevirală au fost în creștere până în 2010, când s-a înregistrat cel mai înalt nivel al morbidității (948,62‰), 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 (vezi Capitolul hepatite cronice nevirale). Morbiditatea cumulativă prin hepatite cronice virale a sporit de 3 ori timp de 21 ani, creșterea medie absolută (Δ) fiind de 40,95 (Tabelul 3.8, Figura 3.20).

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.

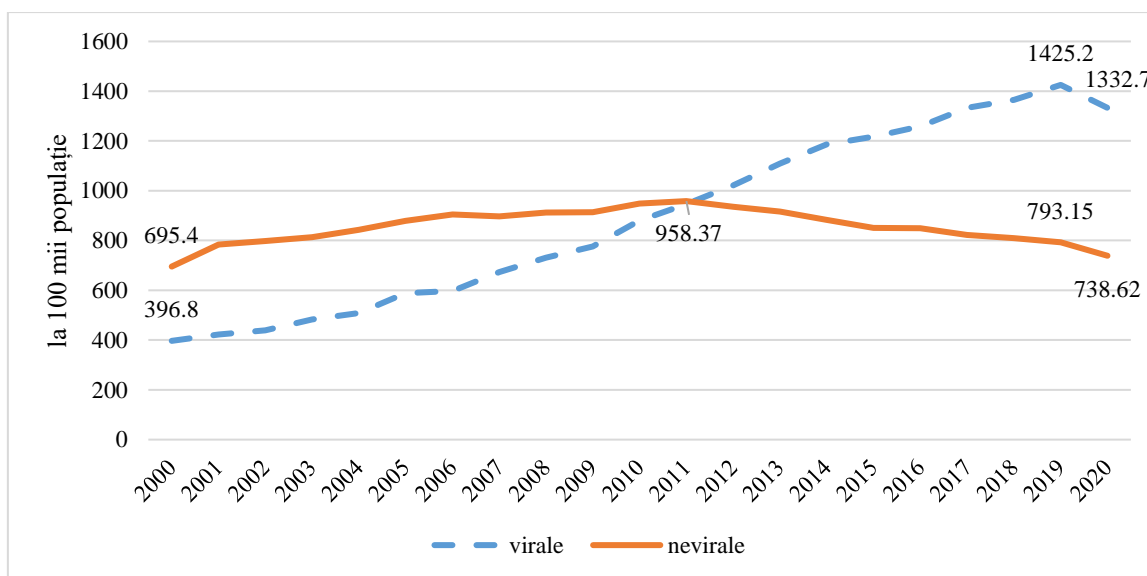


Figura 3. 20 Evoluția indicilor de morbiditate prin hepatite cronice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada 2000-2020

O situație similară se atestă și în cazul cirozelor hepatice, rata celor de origine virală sporind de la 22,05±1,04% în 2000 până la 53,25±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 (Tabelul 3.9, Figura 3.21).

Tabelul 3. 9 Indicii morbidității prin ciroze hepatice în funcție de structura etiologică

| Anii | TOTAL | Ciroze hepatice virale | | | Ciroze hepatice nevirale | | |
|------|-------|------------------------|--------|-------|--------------------------|--------|-------|
| | | abs | %ooo | % | abs | %ooo | % |
| 2000 | 7206 | 1589 | 37,2 | 22,05 | 5617 | 131,5 | 77,94 |
| 2001 | 7302 | 1629 | 44,82 | 22,31 | 5673 | 156,2 | 77,69 |
| 2002 | 7491 | 1680 | 46,31 | 22,43 | 5811 | 160,18 | 77,57 |
| 2003 | 7836 | 1967 | 54,37 | 25,10 | 5869 | 162,20 | 74,90 |
| 2004 | 8781 | 2294 | 63,6 | 26,12 | 6487 | 180,03 | 73,88 |
| 2005 | 9475 | 2705 | 79,88 | 28,55 | 6770 | 188,34 | 71,45 |
| 2006 | 9668 | 3066 | 85,42 | 31,71 | 6602 | 184,1 | 68,29 |
| 2007 | 9937 | 3463 | 96,7 | 34,85 | 6474 | 180,99 | 65,15 |
| 2008 | 9537 | 3639 | 101,85 | 38,16 | 5898 | 165,2 | 61,84 |
| 2009 | 9926 | 4034 | 113,08 | 40,64 | 5892 | 165,16 | 59,36 |
| 2010 | 10437 | 4382 | 122,96 | 41,99 | 6055 | 169,91 | 58,01 |
| 2011 | 10481 | 4648 | 130,55 | 44,35 | 5833 | 163,83 | 55,65 |
| 2012 | 10540 | 4792 | 134,62 | 45,46 | 5748 | 161,48 | 54,54 |
| 2013 | 10038 | 4928 | 138,48 | 49,09 | 5110 | 143,6 | 50,91 |
| 2014 | 10011 | 5131 | 144,28 | 51,25 | 4880 | 137,22 | 48,75 |
| 2015 | 9904 | 5178 | 145,69 | 52,28 | 4726 | 132,95 | 47,72 |
| 2016 | 10082 | 5349 | 150,50 | 53,05 | 4733 | 133,17 | 46,95 |
| 2017 | 9829 | 5272 | 148,43 | 53,64 | 4557 | 128,3 | 46,36 |
| 2018 | 9880 | 5387 | 151,96 | 54,52 | 4493 | 126,74 | 45,48 |
| 2019 | 10246 | 5482 | 154,63 | 53,50 | 4764 | 134,38 | 46,49 |
| 2020 | 9408 | 5010 | 141,32 | 53,25 | 4398 | 124,06 | 46,75 |

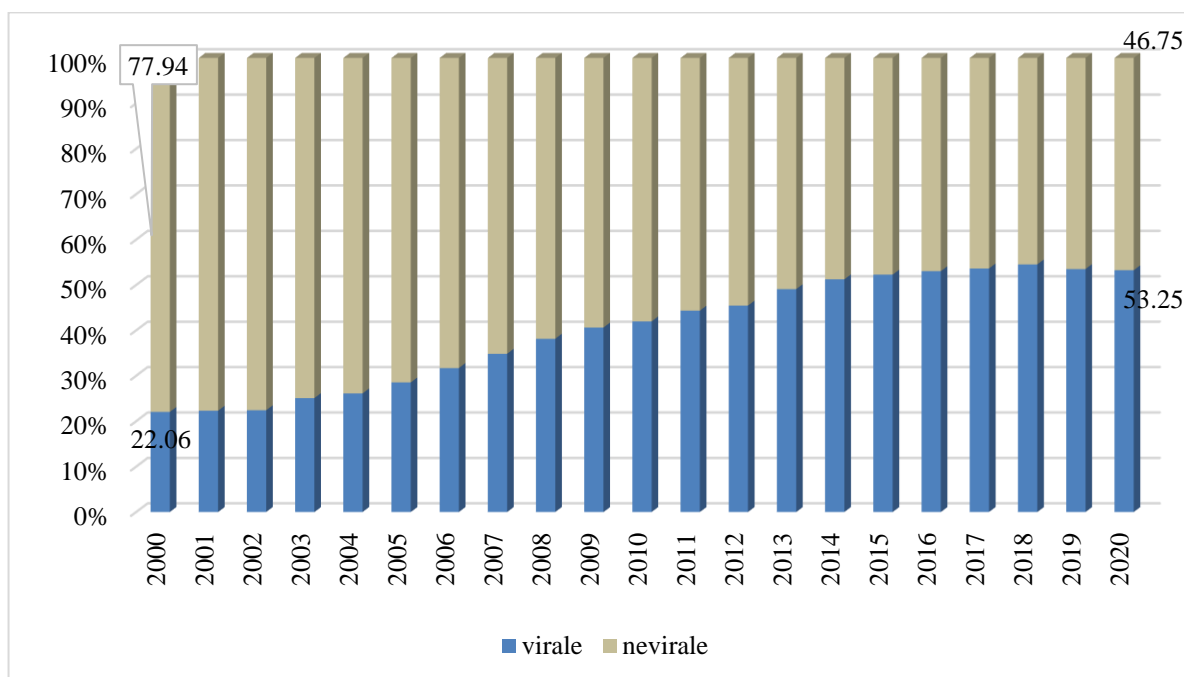


Figura 3. 21 Ponderea cirozelor hepatice de origine virală și nevirală în dinamica multianuală, perioada 2000-2020

Indicii de prevalență a morbidității prin ciroze hepatice de etiologie nevirală la începutul perioadei analizate (a.2000) au fost de 3,53 ori mai înaltă 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 (tabelul 3. 9).

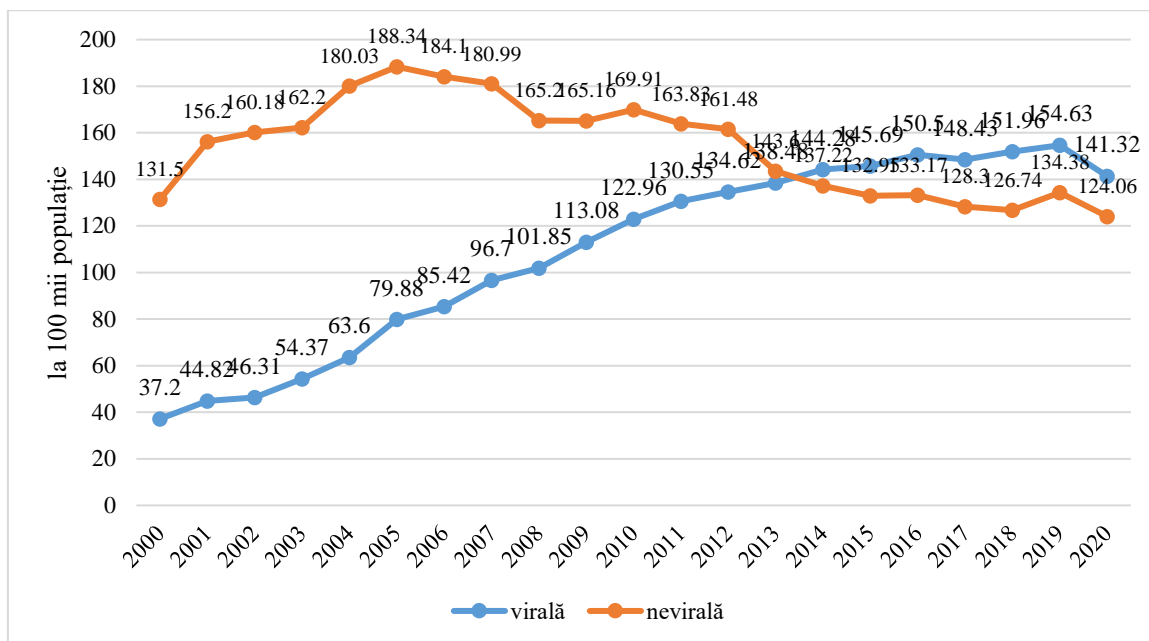


Figura 3. 22 **Evoluția indicilor de morbiditate prin ciroze hepatice virale și nevirale în Republica Moldova în dinamica multianuală, perioada a.a. 2000-2020**

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 (Tabelul 3.9, Figura 3.22).

3.2.2 Analiza situației epidemiologice privind cazurile noi de hepatite virale cronice și de ciroze hepatice virale în Republica Moldova pentru perioada 2000-2020.

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 dinamică 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 (Tabelul 3.10, Figura 3.23).

Tabelul 3. 10 Incidența și prevalența prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice virale în Republica Moldova, perioada 2000-2020

| Anii | Hepatite cronice virale | | | | | Ciroze hepatice virale | | | | |
|------|-------------------------|---------|---------------------------------|--------|--|------------------------|--------|---------------------------------|-------|---|
| | Total cazuri | | Inclusiv cu diagnoza de caz nou | | | Total cazuri | | Inclusiv cu diagnoza de caz nou | | |
| | abs | ‰ | abs | ‰ | % din totalul de hepatite cronice virale | abs | ‰ | abs | ‰ | % din totalul de ciroze hepatice virale |
| 2000 | 16955 | 396,8 | 1675 | 39,2 | 9,88 | 1589 | 37,2 | 238 | 5,6 | 14,98 |
| 2001 | 15305 | 421,95 | 1746 | 48,04 | 11,41 | 1629 | 44,82 | 359 | 9,88 | 22,04 |
| 2002 | 15912 | 438,3 | 1767 | 48,72 | 11,10 | 1680 | 46,31 | 311 | 8,57 | 18,51 |
| 2003 | 17475 | 483,8 | 2122 | 58,66 | 12,14 | 1967 | 54,37 | 415 | 11,47 | 21,10 |
| 2004 | 18348 | 509,2 | 2278 | 63,16 | 12,42 | 2294 | 63,6 | 555 | 15,39 | 24,19 |
| 2005 | 19935 | 588,7 | 2860 | 84,47 | 14,35 | 2705 | 79,88 | 664 | 19,61 | 24,55 |
| 2006 | 21434 | 597,16 | 2966 | 82,63 | 13,84 | 3066 | 85,42 | 652 | 18,17 | 21,27 |
| 2007 | 24096 | 672,87 | 3450 | 96,34 | 14,32 | 3463 | 96,7 | 716 | 19,99 | 20,68 |
| 2008 | 26136 | 731,55 | 3422 | 95,78 | 13,09 | 3639 | 101,85 | 718 | 20,1 | 19,73 |
| 2009 | 27673 | 776,52 | 3562 | 99,95 | 12,87 | 4034 | 113,08 | 854 | 23,93 | 21,17 |
| 2010 | 31319 | 879,64 | 3982 | 111,84 | 12,71 | 4382 | 122,96 | 830 | 23,29 | 18,94 |
| 2011 | 33699 | 946,49 | 4340 | 121,89 | 12,88 | 4648 | 130,55 | 776 | 21,79 | 16,70 |
| 2012 | 36374 | 1021,88 | 4188 | 117,66 | 11,51 | 4792 | 134,62 | 822 | 23,09 | 17,15 |
| 2013 | 39492 | 1109,77 | 3704 | 104,09 | 9,38 | 4928 | 138,48 | 667 | 18,74 | 13,53 |
| 2014 | 42181 | 1186,06 | 3812 | 107,19 | 9,04 | 5131 | 144,28 | 741 | 20,84 | 14,44 |
| 2015 | 43282 | 1217,8 | 3457 | 97,27 | 7,99 | 5178 | 145,69 | 757 | 21,3 | 14,62 |
| 2016 | 44729 | 1258,52 | 3410 | 95,95 | 7,62 | 5349 | 150,5 | 773 | 21,75 | 14,45 |
| 2017 | 47364 | 1333,46 | 3719 | 104,7 | 7,85 | 5272 | 148,43 | 688 | 19,37 | 13,05 |
| 2018 | 48394 | 1365,09 | 3397 | 95,82 | 7,02 | 5387 | 151,96 | 747 | 21,07 | 13,87 |
| 2019 | 50525 | 1425,20 | 3572 | 100,76 | 7,07 | 5482 | 154,63 | 775 | 21,86 | 14,14 |
| 2020 | 47246 | 1332,70 | 2166 | 61,10 | 4,58 | 5010 | 141,32 | 562 | 15,85 | 11,22 |

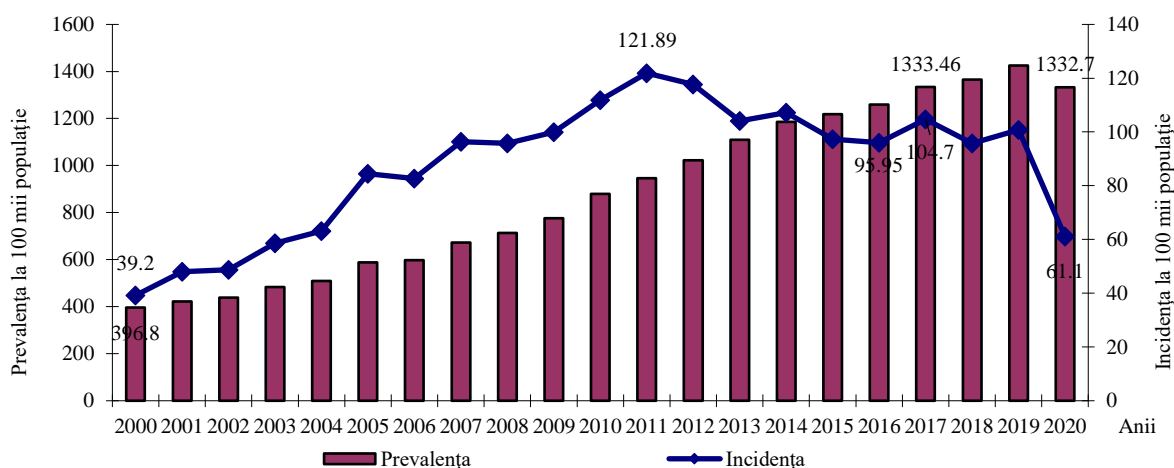


Figura 3. 23 Evoluția indicilor de prevalență și incidența a morbidității prin hepatite virale cronice în Republica Moldova, perioada 2000-2020

Aceeași situația 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 (Tabelul 3.10, Figura 3.23).

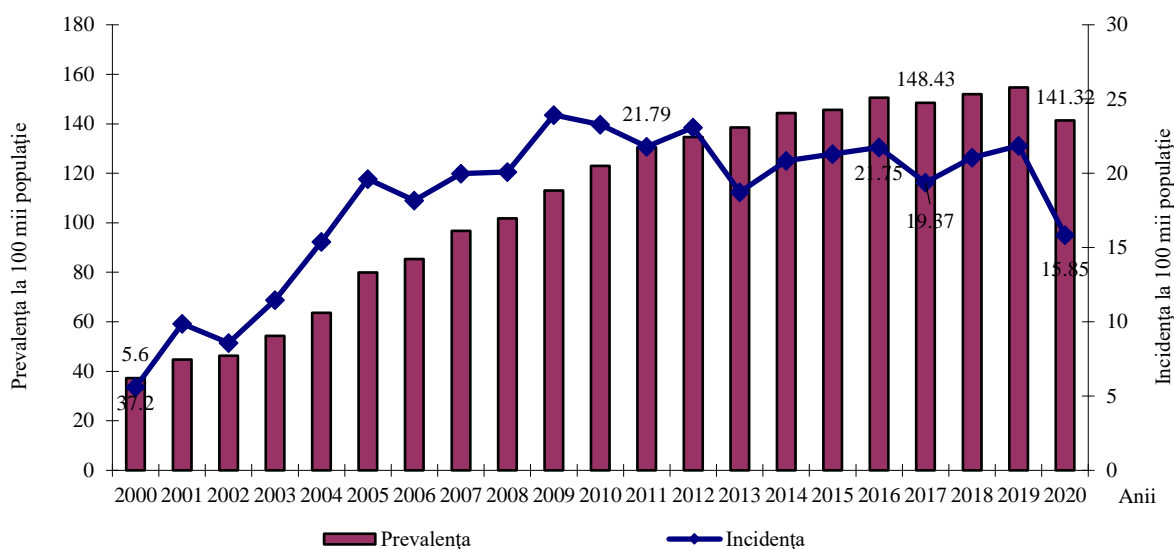


Figura 3. 24 **Evoluția indicilor de prevalență și incidență a morbidității prin ciroze hepatice virale în Republica Moldova, perioada 2000-2020**

3.2.3 Analiza situației epidemiologice prin hepatite virale cronice și ciroze hepatice virale provocate de VHB, VHC, VHD și cu etiologie neprecizată, în Republica Moldova pentru 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 (Tabelul 3.11, Figura 3.25).

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 (Tabelul 3.11, Figura 3.25).

Tabelul 3. 11 Morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de VHB, VHC, VHD și de altă etiologie neprecizată, perioada 2000-2020

| Indicatorii | | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------------|----------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|
| Etiologia hepatitei | TOTAL | 16955 | 15305 | 15912 | 17475 | 18348 | 19935 | 21434 | 24096 | 26136 | 27673 | 31319 | 33699 | 36374 | 39492 | 42181 | 43282 | 44729 | 47364 | 48394 | 50525 | 47246 |
| HVBC | abs | 8817 | 8638 | 9231 | 10506 | 11086 | 11821 | 12620 | 14182 | 15378 | 16227 | 18234 | 19750 | 20959 | 23273 | 25253 | 25961 | 26878 | 28125 | 28758 | 30264 | 29069 |
| | % | 52,00 | 56,44 | 58,01 | 60,12 | 60,42 | 59,29 | 58,87 | 58,86 | 58,84 | 58,64 | 58,22 | 58,80 | 57,62 | 58,93 | 59,87 | 59,98 | 60,09 | 59,38 | 59,42 | 59,90 | 61,53 |
| | la 100 mii populație | 206,4 | 237,67 | 254,49 | 290,41 | 307,36 | 349,11 | 351,6 | 396,02 | 430,43 | 455,34 | 512,13 | 554,71 | 588,82 | 654,00 | 710,07 | 730,45 | 756,25 | 791,82 | 811,2 | 853,68 | 819,97 |
| HVCC | abs | 1855 | 1996 | 2254 | 2484 | 3084 | 3824 | 4752 | 5749 | 6760 | 7498 | 8854 | 10009 | 11147 | 11948 | 12967 | 13423 | 14265 | 15650 | 16329 | 16791 | 14928 |
| | % | 10,94 | 13,04 | 14,17 | 14,21 | 16,82 | 19,18 | 22,17 | 23,86 | 25,86 | 27,10 | 28,27 | 29,70 | 30,65 | 30,25 | 30,74 | 31,01 | 31,89 | 33,04 | 33,74 | 33,23 | 31,60 |
| | la 100 mii populație | 43,4 | 54,92 | 62,14 | 68,66 | 85,51 | 112,94 | 132,39 | 160,53 | 189,21 | 210,39 | 248,68 | 281,12 | 313,16 | 335,75 | 364,61 | 377,68 | 401,37 | 441,17 | 460,6 | 473,64 | 421,09 |
| HVDC | abs | 464 | 669 | 760 | 846 | 896 | 951 | 1042 | 1138 | 1213 | 1235 | 1353 | 1373 | 1554 | 1606 | 1527 | 1481 | 1539 | 1571 | 1608 | 1818 | 1585 |
| | % | 2,74 | 4,37 | 4,78 | 4,85 | 4,88 | 4,77 | 4,86 | 4,72 | 4,65 | 4,46 | 4,32 | 4,07 | 4,27 | 4,07 | 3,62 | 3,42 | 3,44 | 3,32 | 3,32 | 3,60 | 3,35 |
| | la 100 mii populație | 10,9 | 18,41 | 20,95 | 23,38 | 24,84 | 28,09 | 29,03 | 31,77 | 33,95 | 34,655 | 38,00 | 38,57 | 43,66 | 45,13 | 42,94 | 41,67 | 43,30 | 44,23 | 45,36 | 51,28 | 44,71 |
| cu etiologie nedeterminata | abs | 5819 | 4002 | 3667 | 3639 | 3282 | 3339 | 3020 | 3027 | 2785 | 2713 | 2878 | 2567 | 2714 | 2665 | 2434 | 2417 | 2047 | 1998 | 1699 | 1652 | 1664 |
| | % | 34,32 | 26,15 | 23,04 | 20,82 | 17,88 | 16,76 | 14,1 | 12,56 | 10,65 | 9,80 | 9,19 | 7,61 | 7,46 | 6,75 | 5,77 | 5,58 | 4,58 | 4,26 | 3,51 | 3,27 | 3,52 |
| | la 100 mii populație | 136,2 | 110,11 | 101,1 | 100,59 | 90,99 | 98,61 | 84,14 | 84,53 | 77,95 | 76,129 | 80,83 | 72,09 | 76,25 | 74,89 | 68,44 | 68,01 | 57,60 | 56,25 | 47,92 | 46,60 | 46,94 |

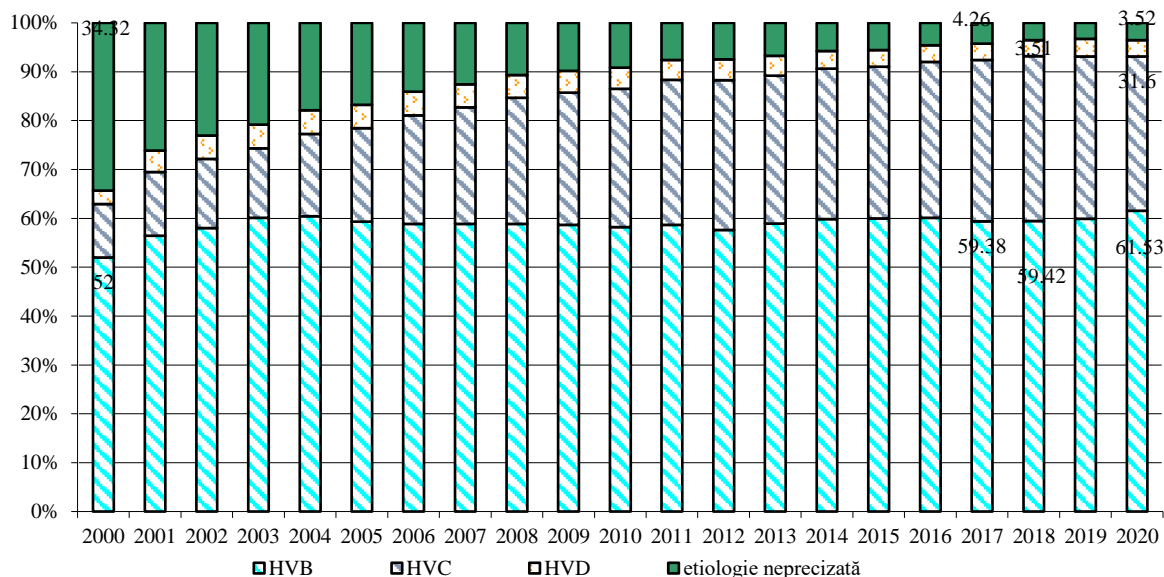


Figura 3. 25 Ponderea hepatitelor virale cu VHB, VHC, VHD și de altă etiologie în morbiditatea generală prin hepatite cronice virale în dinamica multianuală, perioada 2000-2020

Analiza epidemiologică a morbidității prin hepatite virale cronice în dinamica multianuală denotă o creștere semnificativă a HVBC și HVCC (Tabelul 3. 11, Figura 3. 26). 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 nediate diagnosticate de la 110,0‰ cazuri în a.2000 până la 46,94‰ cazuri în a.2020.

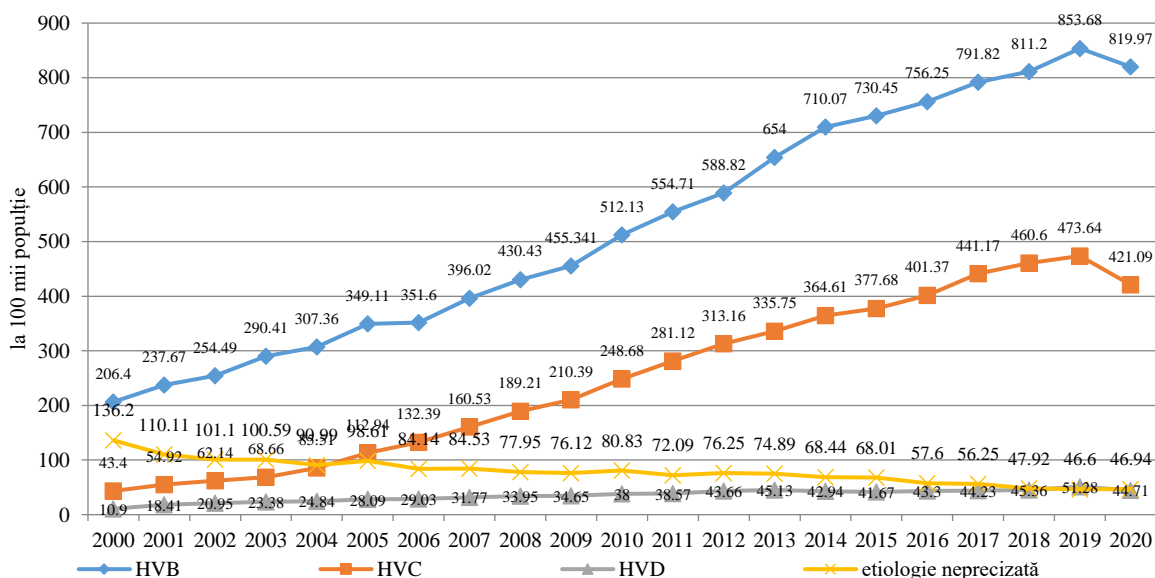


Figura 3. 26 Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale cronice provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată

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 neprecizate – 476 cazuri sau 9,5% din totalul cirozelor hepatice virale (Tabelul 3. 12, Figura 3. 27). 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. 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 (Tabelul 3. 12, Figura 3. 28). 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.

Tabelul 3. 12 Morbiditatea cumulativă prin ciroze hepatice virale provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată

| Indicatorii | | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 |
|----------------------------|----------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Ciroze hepatice virale | TOTAL | 1589 | 1629 | 1680 | 1967 | 2294 | 2705 | 3066 | 3463 | 3639 | 4034 | 4382 | 4648 | 4792 | 4928 | 4792 | 5178 | 5349 | 5272 | 5387 | 5482 | 5010 |
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| CHVB | abs | 655 | 680 | 728 | 863 | 976 | 1095 | 1338 | 1447 | 1616 | 1788 | 1996 | 2061 | 2083 | 2120 | 2083 | 2240 | 2346 | 2230 | 2309 | 2422 | 2212 |
| | % | 41,22 | 41,74 | 43,33 | 43,87 | 42,55 | 40,48 | 43,64 | 41,78 | 44,41 | 44,32 | 45,54 | 44,34 | 43,47 | 43,02 | 43,47 | 43,26 | 43,86 | 42,30 | 42,86 | 44,18 | 44,15 |
| | la 100 mii populație | 15,3 | 18,71 | 20,07 | 23,85 | 27,06 | 32,34 | 37,28 | 40,41 | 45,23 | 50,11 | 56,0 | 57,88 | 58,52 | 59,57 | 58,52 | 63,03 | 66,01 | 62,78 | 65,13 | 68,32 | 62,40 |
| CHVC | abs | 229 | 313 | 356 | 445 | 575 | 769 | 852 | 1077 | 1258 | 1383 | 1616 | 1774 | 1782 | 1794 | 1782 | 1972 | 2072 | 2149 | 2194 | 2240 | 1960 |
| | % | 14,41 | 19,21 | 21,19 | 22,62 | 25,07 | 28,43 | 27,79 | 31,10 | 34,57 | 34,28 | 36,87 | 38,16 | 37,19 | 36,40 | 37,19 | 38,08 | 38,74 | 40,76 | 40,73 | 40,86 | 39,12 |
| | la 100 mii populație | 5,4 | 8,61 | 9,81 | 12,30 | 15,94 | 22,71 | 23,74 | 30,07 | 35,21 | 38,76 | 45,34 | 49,82 | 50,06 | 50,41 | 50,06 | 55,49 | 58,30 | 60,5 | 61,89 | 63,19 | 55,29 |
| CHVD | abs | 183 | 199 | 170 | 207 | 235 | 246 | 279 | 276 | 308 | 325 | 339 | 364 | 341 | 376 | 341 | 369 | 371 | 405 | 416 | 400 | 362 |
| | % | 11,52 | 12,22 | 10,12 | 10,52 | 10,24 | 9,09 | 9,10 | 7,97 | 8,46 | 8,07 | 7,73 | 7,83 | 7,12 | 7,63 | 7,12 | 7,13 | 6,94 | 7,68 | 7,72 | 7,30 | 7,23 |
| | la 100 mii populație | 4,3 | 5,48 | 4,69 | 5,72 | 6,52 | 7,27 | 7,77 | 7,71 | 8,62 | 9,11 | 9,51 | 10,22 | 9,58 | 10,57 | 9,58 | 10,38 | 10,44 | 11,4 | 11,73 | 11,28 | 10,21 |
| cu etiologie nedeterminata | abs | 522 | 437 | 426 | 452 | 508 | 595 | 597 | 663 | 457 | 538 | 431 | 449 | 586 | 638 | 586 | 597 | 560 | 488 | 468 | 420 | 476 |
| | % | 32,85 | 26,83 | 25,36 | 22,98 | 22,14 | 22,00 | 19,47 | 19,15 | 12,56 | 13,33 | 9,83 | 9,66 | 12,23 | 12,95 | 12,23 | 11,53 | 10,47 | 9,26 | 8,69 | 7,66 | 9,5 |
| | la 100 mii populație | 12,2 | 12,02 | 11,74 | 12,49 | 14,08 | 17,57 | 16,63 | 18,51 | 12,79 | 15,08 | 12,09 | 12,61 | 16,46 | 17,93 | 16,46 | 16,80 | 15,76 | 13,74 | 13,2 | 11,85 | 13,43 |

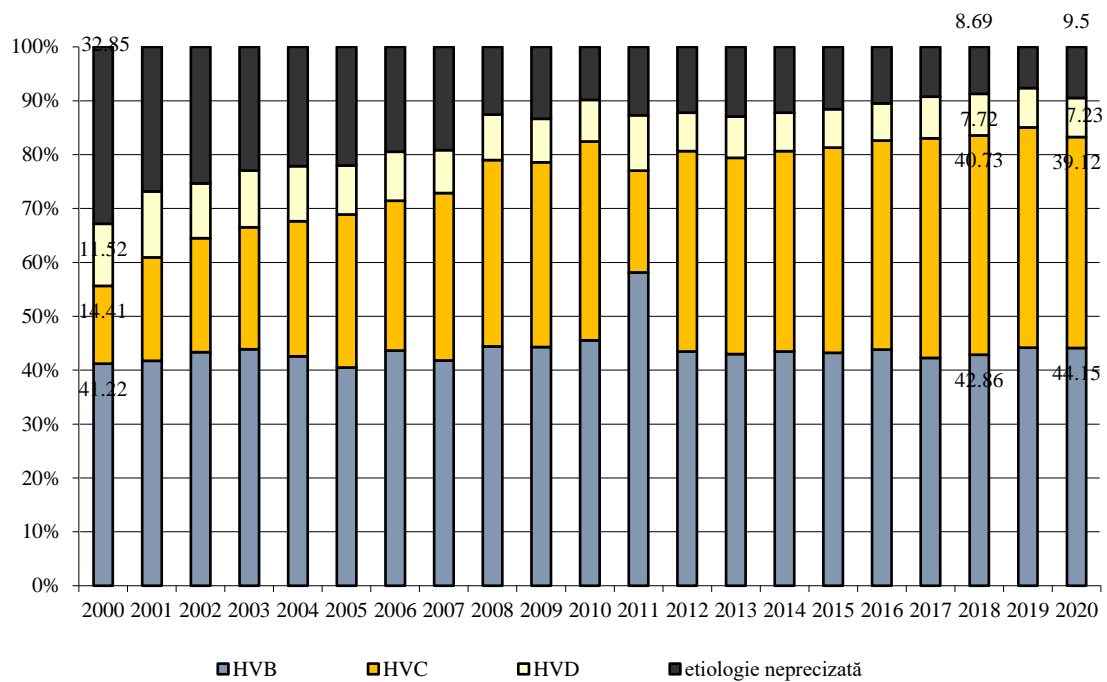


Figura 3. 27 Ponderea cirozelor hepatice provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, perioada 2000-2020

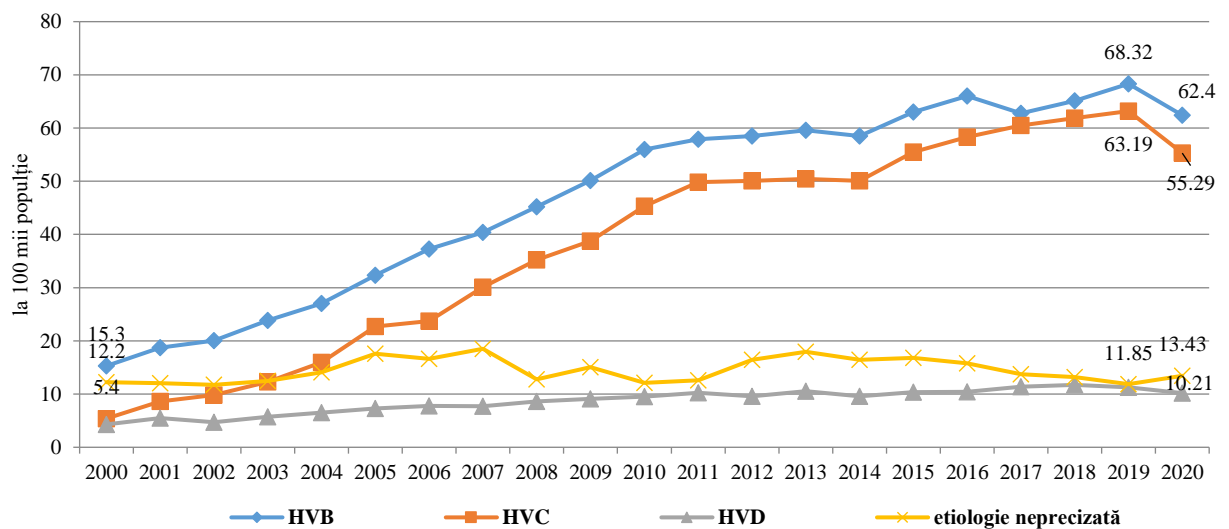


Figura 3. 28 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroză hepatică virală provocate de VHB, VHC, VHD și de etiologie neprecizată în Republica Moldova, perioada 2000-2020

3.2.4 Morbiditatea prin hepatite virale cronice provocate de VHB, VHC, VHD și etiologie neprecizată în funcție de teritoriile administrative ale Republicii Moldova

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” (Figura 3. 29).

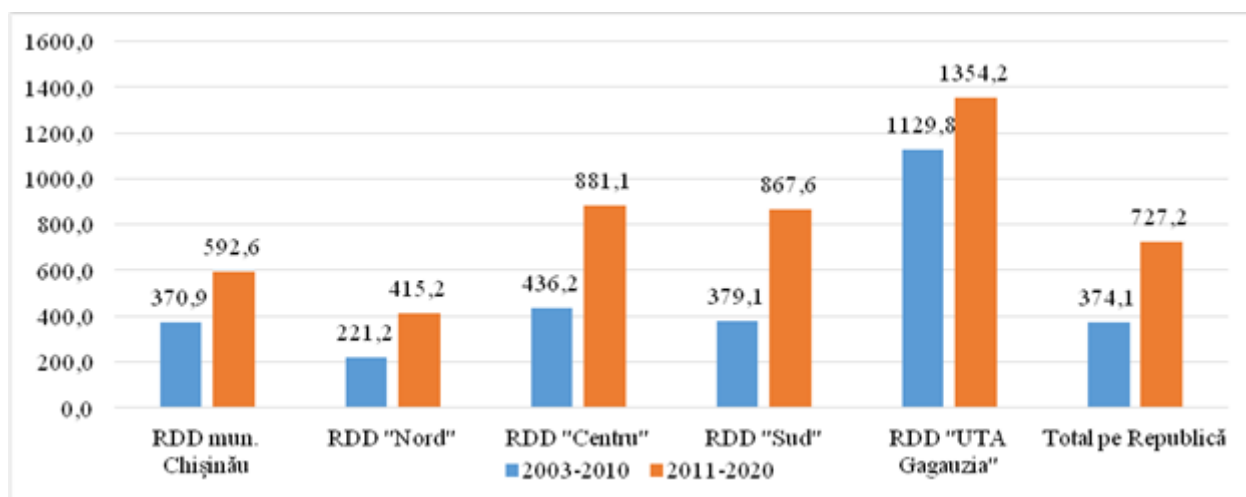


Figura 3. 29 Distribuția HVB cronice în RDD ale Republicii Moldova pentru perioada 2003-2010 și 2011-2020

În dinamica multianuală, prevalența prin HVB cronică este în creștere în toate teritoriile administrative (Figura 3. 30). 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.

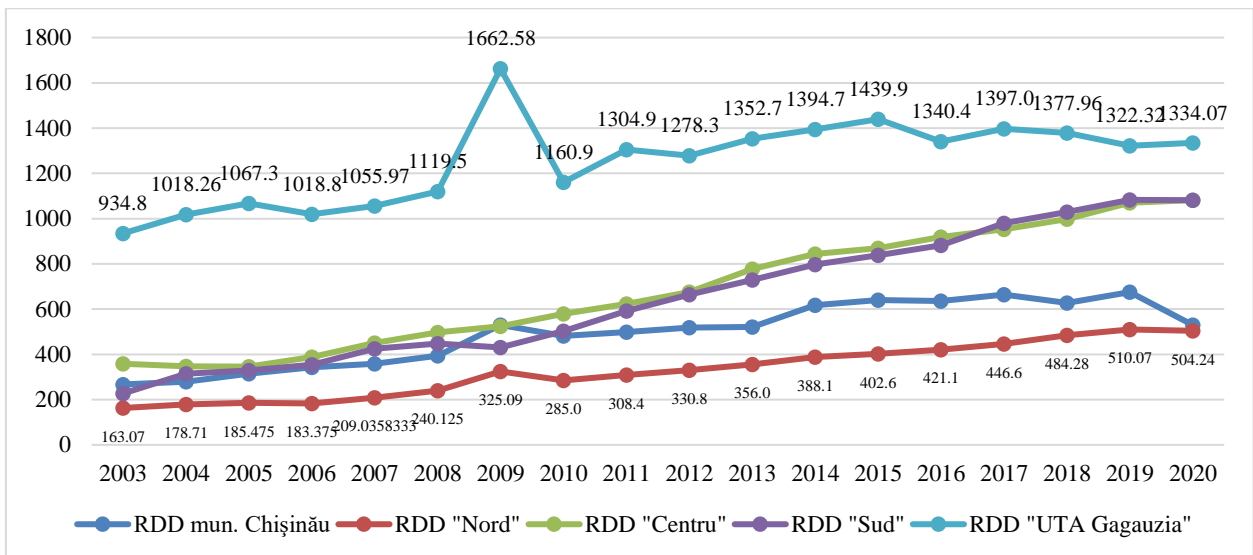


Figura 3. 30 Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin HVB cronică în Republica Moldova, perioada 2003-2020

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 Ceadr-Lunga (1662,58 ‰). Indici mai scăzuți ai morbidității au fost înregistrați în mun.Bălți (325,09‰), Cantemir (268,54‰), și Briceni (256,67‰) (Figura 3. 31).

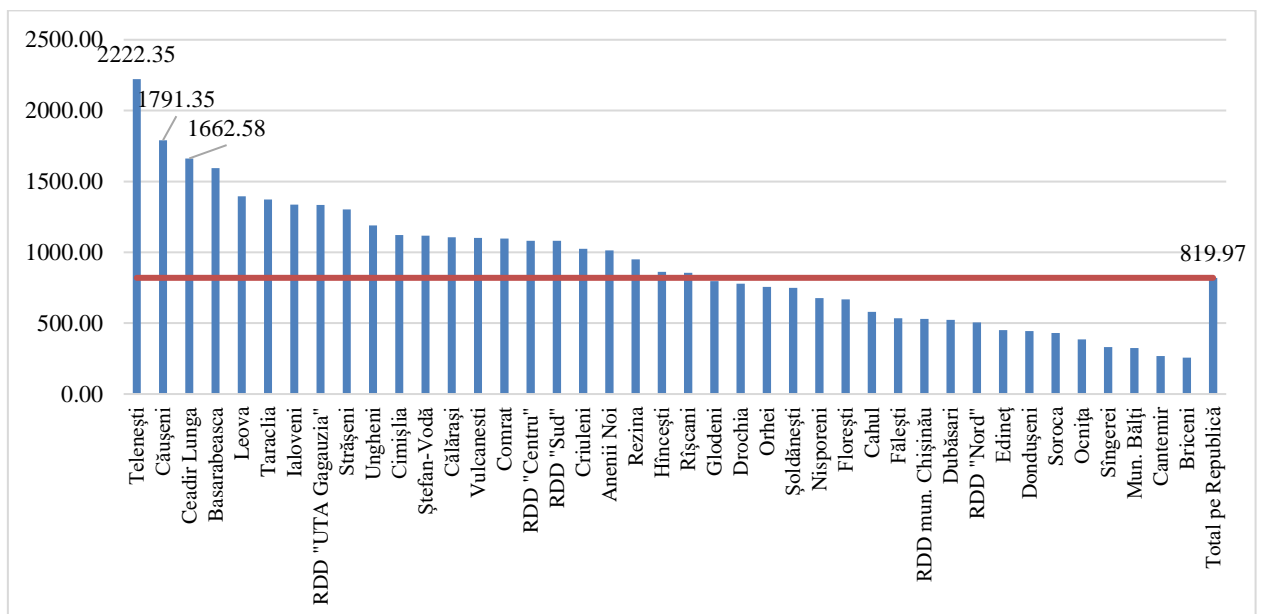


Figura 3. 31 Morbiditatea cumulativă prin HVB cronică în regiunile administrative ale Republicii Moldova pentru anul 2020

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 (Figura 3. 31).

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‰ (Figura 3.32).

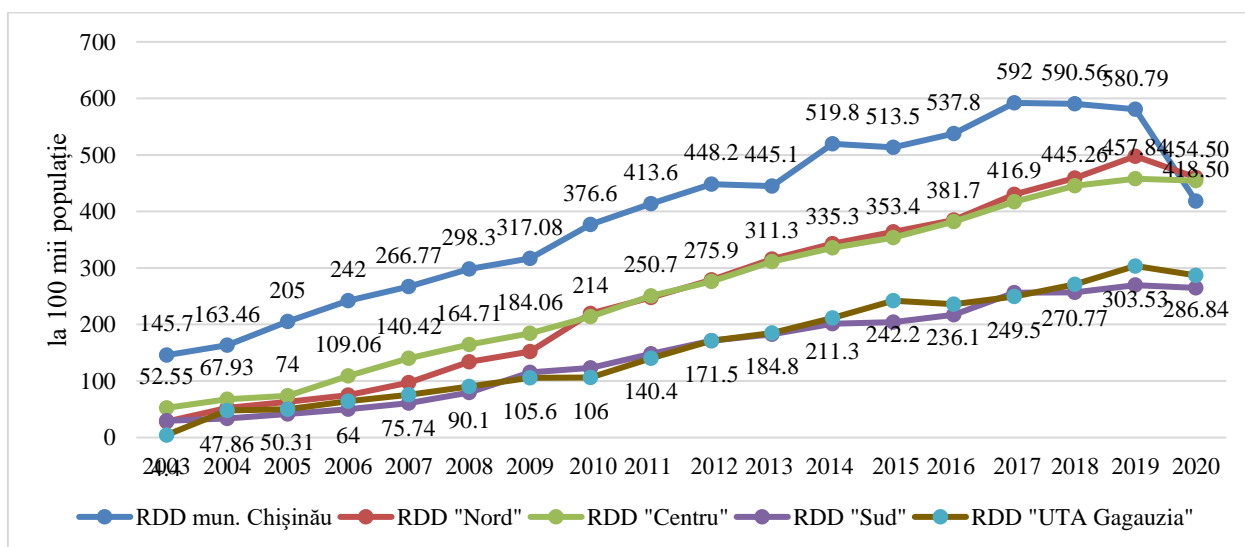


Figura 3. 32 **Dinamica multianuală a morbidității cumulative prin HVC cronică în funcție de RDD ale Republica Moldova, perioada 2003-2020**

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‰ (Figura 3.33).

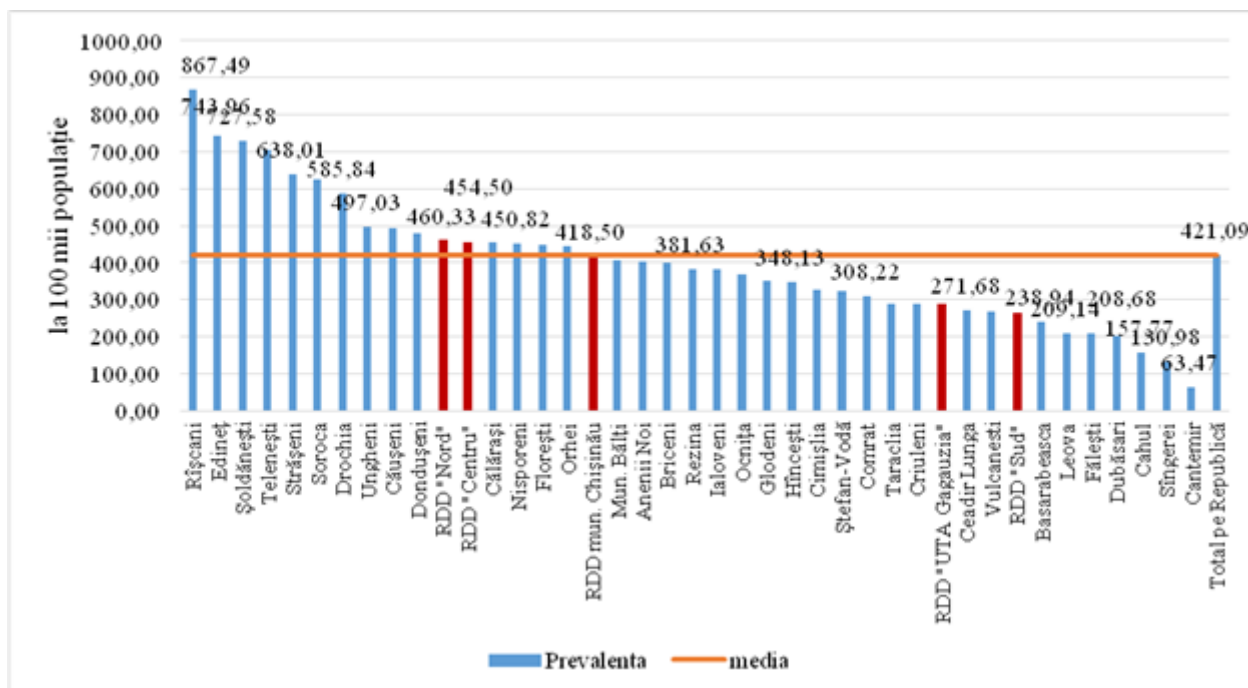


Figura 3. 33 Morbidity cumulativă prin HVCC în funcție de regiunile administrative ale Republicii Moldova, pentru anul 2020

3.3 Analiza situației epidemiologice prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie nevirală în Republica Moldova, pentru 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 (Tabelul 3.8). 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 (Tabelul 3.9). 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.

Datele despre morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice nevirale sunt prezentate în Tabelul 3.13. Conform datelor din acest tabel, 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 (Figura 3.34).

Tabelul 3. 13 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice nevirale, pentru perioada 2000-2020

| Anii | Hepatite cronice nevirale | | | | Ciroze hepatice nevirale | | | |
|------|---------------------------|----------------------|-----------|----------------------|--------------------------|----------------------|-----------|----------------------|
| | Prevalența | | Incidența | | Prevalența | | Incidența | |
| | abs | La 100 mii populație | abs | La 100 mii populație | abs | La 100 mii populație | abs | La 100 mii populație |
| 2000 | 29712 | 695,4 | 2637 | 61,7 | 5617 | 131,5 | 1202 | 28,1 |
| 2001 | 28456 | 783,7 | 3029 | 83,33 | 5673 | 156,2 | 1235 | 34,0 |
| 2002 | 28904 | 797,9 | 3407 | 94,1 | 5811 | 160,4 | 1178 | 32,5 |
| 2003 | 29366 | 813,0 | 3062 | 84,8 | 5869 | 162,5 | 1305 | 36,1 |
| 2004 | 30395 | 843,53 | 3590 | 99,63 | 6487 | 180,03 | 1579 | 43,82 |
| 2005 | 31618 | 879,61 | 3876 | 107,83 | 6770 | 188,34 | 1680 | 46,74 |
| 2006 | 32433 | 904,6 | 3749 | 104,6 | 6602 | 184,1 | 1343 | 37,5 |
| 2007 | 32074 | 896,70 | 3672 | 102,66 | 6474 | 180,99 | 1404 | 39,25 |
| 2008 | 32567 | 912,2 | 3349 | 93,8 | 5898 | 165,2 | 1169 | 32,7 |
| 2009 | 32599 | 913,77 | 3475 | 97,41 | 5892 | 165,16 | 1192 | 33,41 |
| 2010 | 33806 | 948,62 | 3603 | 101,10 | 6055 | 169,91 | 1388 | 38,95 |
| 2011 | 34122 | 958,36 | 3806 | 106,90 | 5833 | 163,83 | 1027 | 28,84 |
| 2012 | 33320 | 936,08 | 3556 | 99,90 | 5748 | 161,48 | 1081 | 30,37 |
| 2013 | 32629 | 916,91 | 2882 | 80,99 | 5110 | 143,60 | 815 | 22,90 |
| 2014 | 31409 | 883,17 | 2511 | 70,61 | 4880 | 137,22 | 903 | 25,39 |
| 2015 | 30234 | 850,68 | 2302 | 64,77 | 4726 | 132,97 | 1012 | 28,47 |
| 2016 | 30206 | 849,89 | 2365 | 66,54 | 4733 | 133,17 | 977 | 27,49 |
| 2017 | 29217 | 822,56 | 2162 | 60,87 | 4557 | 128,30 | 847 | 23,85 |
| 2018 | 28682 | 809,05 | 1988 | 56,08 | 4493 | 126,74 | 869 | 24,51 |
| 2019 | 28118 | 793,15 | 1887 | 53,23 | 4764 | 134,38 | 885 | 24,96 |
| 2020 | 26185 | 738,62 | 1409 | 39,74 | 4398 | 124,06 | 684 | 19,29 |

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 3.34).

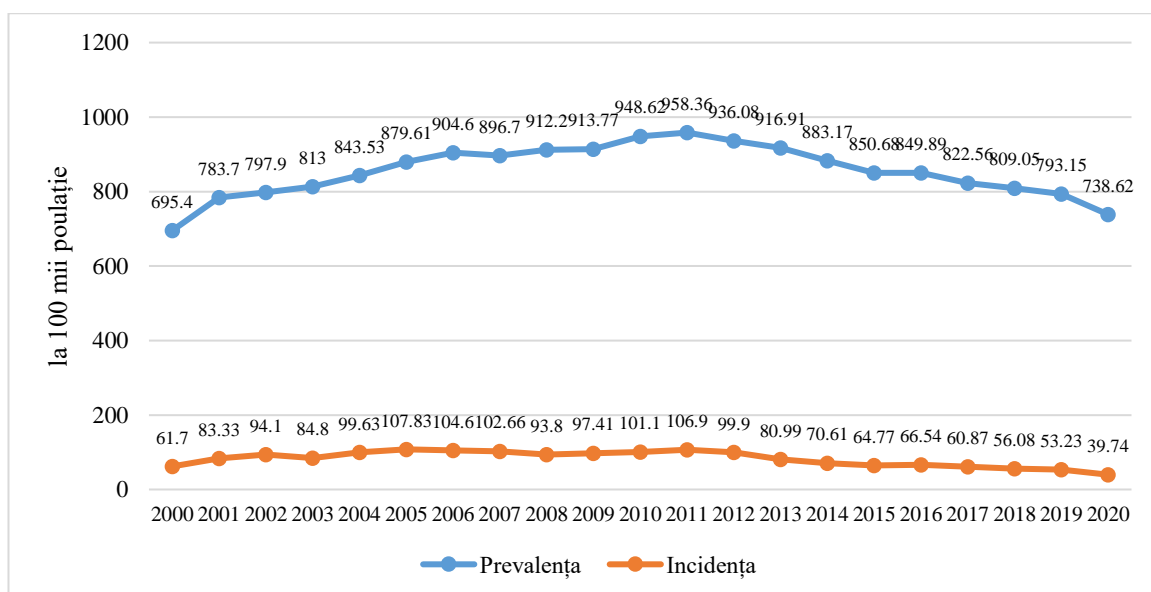


Figura 3. 34 **Dinamica multianuală a indicilor de prevalență și de incidență a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020**

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 3.35).

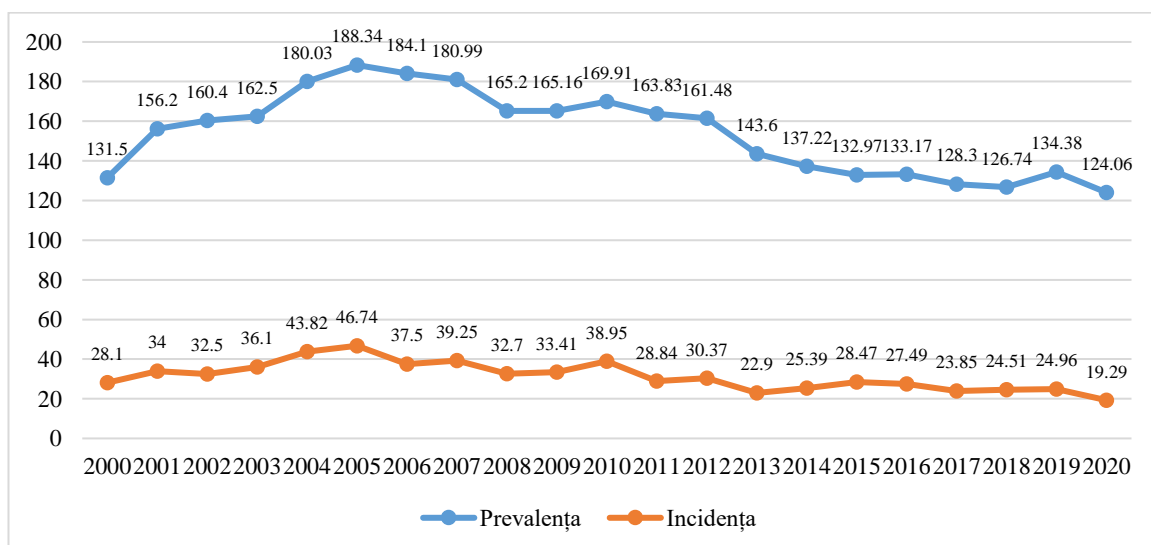


Figura 3. 35 **Dinamica multianuală a indicilor de prevalență și de incidență a cirozelor hepatice nevirale, perioada anilor 2000-2020**

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 (Figura 3.36).

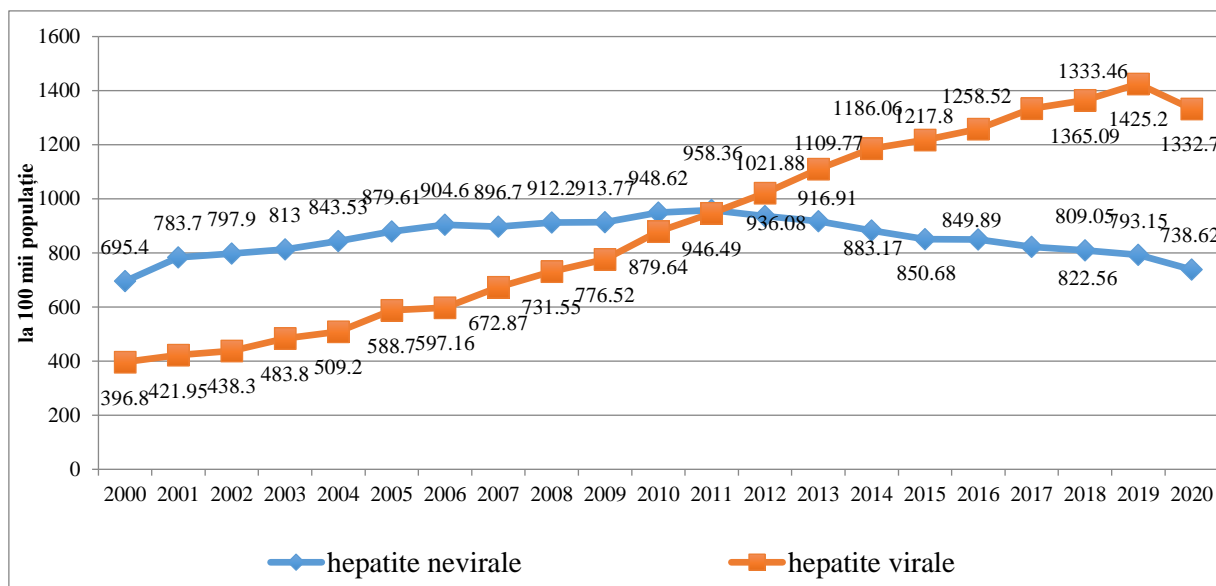


Figura 3. 36 **Dinamica multianuală a morbidității prin hepatite cronice nevirale și virale, pentru perioada 2000-2020**

În cazul cirozelor hepatice, schimbarea structurii generale s-a produs mai târziu, în 2013, când cirozele hepatice nevirale au fost substituite 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 (Figura 3.37).

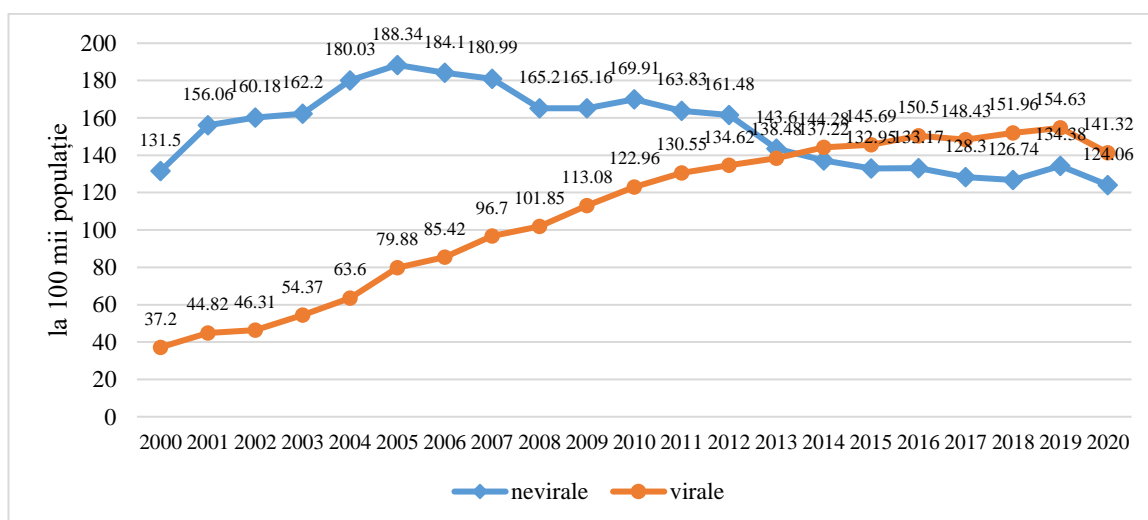


Figura 3. 37 **Evoluția indicilor morbidității prin ciroză hepatică virală și nevirală în dinamica multianuală, perioada 2000-2020**

Conform datelor oficial înregistrate la ANSP, Formularul statistic 29, sunt înregistrate un număr semnificativ de cazuri cu etiologie neprecizată. În 2020, conform datelor morbidității prin

hepatite cronice nevirale în raport cu factorul etiologic, prezentate în Tabelul 3.14, 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‰₀₀₀ cazuri (Tabelul 3.14).

Tabelul 3. 14 Structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020

| Anii | Hepatite cronice nevirale | | | | | | | | | | | | TOTAL abs |
|--------------|---------------------------|------------------|-------------|----------------|------------------|--------------|---------------|------------------|-------------|----------------------------------|------------------|--------------|-----------------|
| | alcoolică | | | toxică | | | alergică | | | De altă etiologie și neprecizată | | | |
| | abs | ‰ ₀₀₀ | % | abs | ‰ ₀₀₀ | % | abs | ‰ ₀₀₀ | % | abs | ‰ ₀₀₀ | % | |
| 2000 | 3001 | 70,2 | 10,10 | 2420 | 56,6 | 8,14 | 337 | 7,9 | 1,13 | 23954 | 560,6 | 80,62 | 29712 |
| 2001 | 2021 | 55,7 | 7,10 | 2431 | 67,0 | 8,54 | 286 | 7,9 | 1,01 | 23710 | 652,25 | 83,32 | 28456 |
| 2002 | 2187 | 60,4 | 7,57 | 2652 | 73,2 | 9,18 | 297 | 8,2 | 1,03 | 23768 | 656,1 | 82,23 | 28904 |
| 2003 | 2117 | 58,6 | 7,21 | 2717 | 75,2 | 9,25 | 228 | 6,3 | 0,78 | 24304 | 672,8 | 82,76 | 29366 |
| 2004 | 2033 | 56,42 | 6,69 | 2633 | 73,07 | 8,66 | 239 | 6,63 | 0,79 | 25490 | 707,41 | 83,86 | 30395 |
| 2005 | 1999 | 55,61 | 6,32 | 2820 | 78,45 | 8,92 | 220 | 6,12 | 0,70 | 26579 | 739,42 | 84,06 | 31618 |
| 2006 | 2113 | 58,9 | 6,51 | 3190 | 89,0 | 9,84 | 191 | 5,3 | 0,59 | 26939 | 751,4 | 83,06 | 32433 |
| 2007 | 1958 | 54,57 | 6,10 | 3213 | 89,83 | 10,02 | 183 | 5,12 | 0,57 | 26720 | 747,01 | 83,31 | 32074 |
| 2008 | 1819 | 50,0 | 5,59 | 3479 | 97,4 | 10,68 | 166 | 4,6 | 0,51 | 27103 | 759,2 | 83,22 | 32567 |
| 2009 | 1782 | 49,95 | 5,47 | 3586 | 100,52 | 11,00 | 313 | 8,77 | 0,96 | 26918 | 754,53 | 82,57 | 32599 |
| 2010 | 1689 | 47,39 | 5,00 | 3635 | 102,00 | 10,75 | 151 | 4,24 | 0,45 | 28331 | 794,99 | 83,80 | 33806 |
| 2011 | 1671 | 46,93 | 4,90 | 3718 | 104,43 | 10,90 | 188 | 5,28 | 0,55 | 28545 | 801,73 | 83,66 | 34122 |
| 2012 | 1597 | 44,87 | 4,79 | 3619 | 101,67 | 10,86 | 113 | 3,17 | 0,34 | 27991 | 786,37 | 84,01 | 33320 |
| 2013 | 1581 | 44,43 | 4,85 | 3496 | 98,24 | 10,71 | 175 | 4,92 | 0,54 | 27377 | 769,33 | 83,90 | 32629 |
| 2014 | 1609 | 45,24 | 5,12 | 3471 | 97,60 | 11,05 | 265 | 7,45 | 0,84 | 26064 | 732,88 | 82,98 | 31409 |
| 2015 | 1508 | 42,43 | 4,99 | 3392 | 95,44 | 11,22 | 300 | 8,44 | 0,99 | 25034 | 704,37 | 82,80 | 30234 |
| 2016 | 1642 | 46,20 | 5,44 | 3353 | 94,34 | 11,10 | 171 | 4,81 | 0,57 | 25040 | 704,54 | 82,90 | 30206 |
| 2017 | 1559 | 43,89 | 5,34 | 3028 | 85,25 | 10,36 | 187 | 5,26 | 0,64 | 24443 | 688,16 | 83,66 | 29217 |
| 2018 | 1498 | 42,26 | 5,34 | 2916 | 82,25 | 10,36 | 267 | 7,53 | 0,64 | 24001 | 677,01 | 83,68 | 28682 |
| 2019 | 1533 | 43,24 | 5,22 | 2908 | 82,03 | 10,17 | 153 | 4,32 | 0,93 | 23524 | 663,56 | 83,66 | 28118 |
| 2020 | 1505 | 42,45 | 5,74 | 2678 | 75,54 | 10,24 | 410 | 11,57 | 1,56 | 21592 | 609,06 | 82,46 | 26185 |
| Media | 1829,62 | 42,65 | 5,48 | 3112,14 | 79,94 | 10,17 | 230,48 | 7,81 | 0,93 | 25591,76 | 649,88 | 83,27 | 30764,38 |

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‰₀₀₀ cazuri, hepatita cronică toxică – 3112 cazuri sau 10,17%, indicele de prevalență 79,94‰₀₀₀ cazuri, hepatita cronică alergică – 230 cazuri sau 10,93%, indicele de prevalență 7,81‰₀₀₀ cazuri (Tabelul 3. 14, Figura 3. 38).

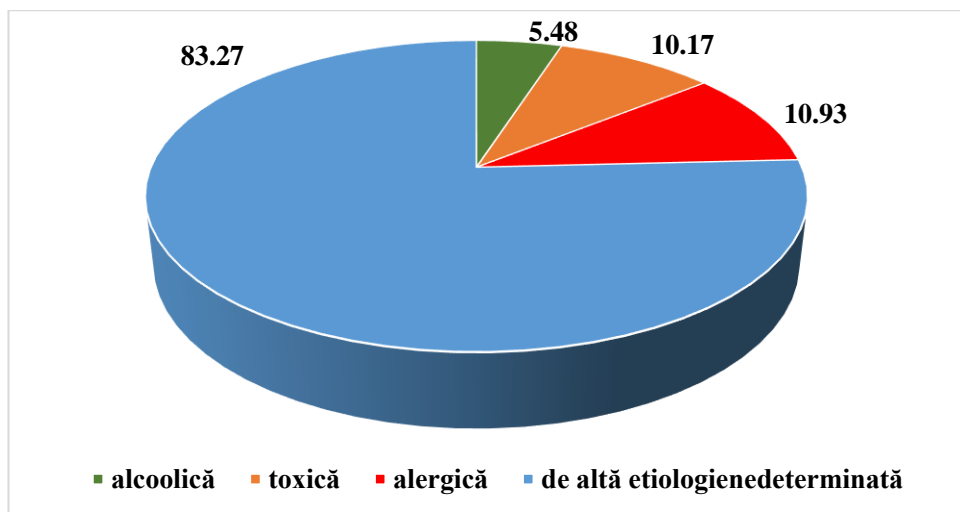


Figura 3. 38 Ponderea medie a hepatitelor cronice nevirale în funcție de factorul etiologic, perioada 2000-2020

Pe parcursul perioadei analizate, în dinamică multianuală nu s-a constatat o variabilitate în structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale (Figura 3. 39).

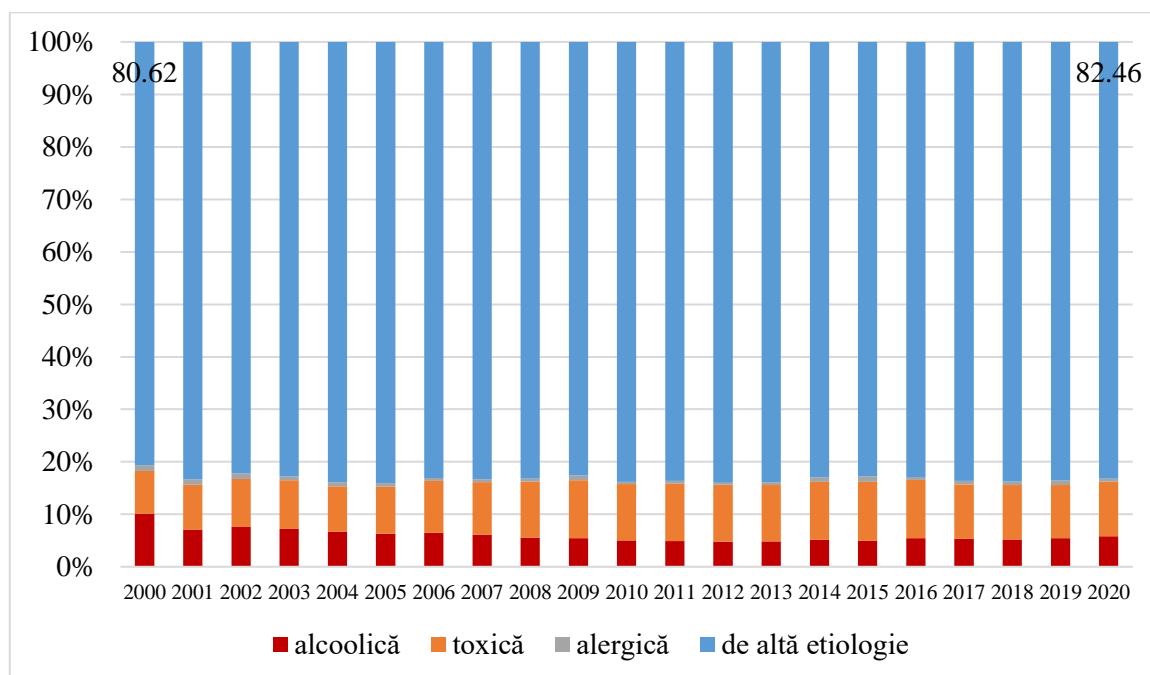


Figura 3. 39 Structura etiologică a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020

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 (Figura 3. 40).

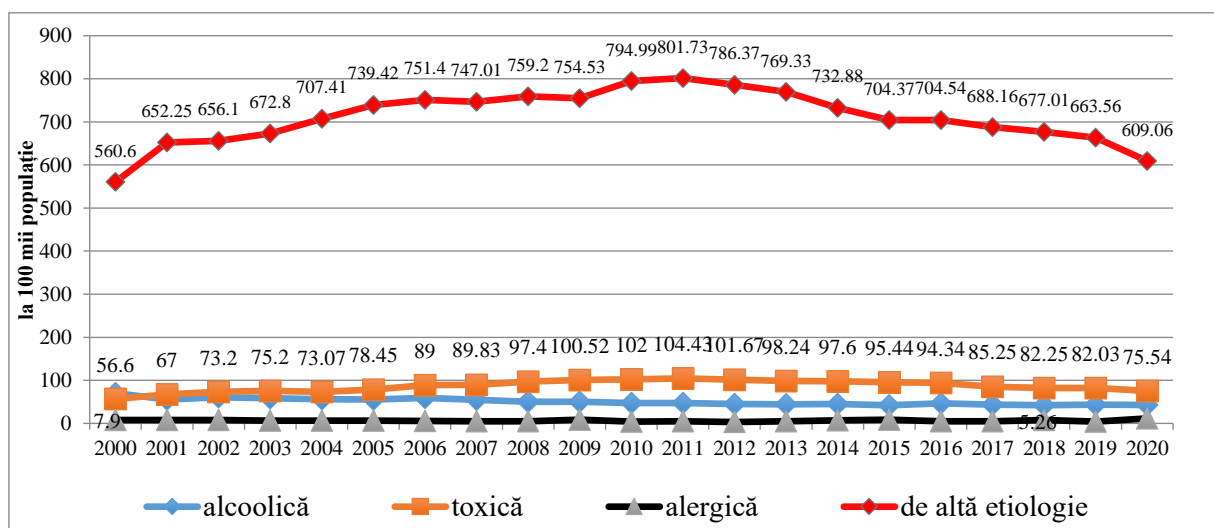


Figura 3. 40 Dinamica multianuală a hepatitelor cronice nevirale, perioada 2000-2020

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 (Figura 3. 41).

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 (Tabelul 3.15, Figura 3.42).

Tabel 3. 15 Structura etiologică a cirozelor hepatice nevirale în Republica Moldova, pe perioada anilor 2000-2020

| Anii | Ciroze hepatice nevirale | | | | | | | | | | | | TOTAL abs |
|-------------|--------------------------|------------------|-------|--------|------------------|-------|---------|------------------|------|----------------------------------|------------------|-------|--------------|
| | alcoolică | | | toxică | | | biliară | | | De altă etiologie și neprecizată | | | |
| | abs | % ^{ooo} | % | abs | % ^{ooo} | % | abs | % ^{ooo} | % | abs | % ^{ooo} | % | |
| 2000 | 1014 | 23,17 | 18,05 | 531 | 12,4 | 9,45 | 36 | 0,8 | 0,64 | 4036 | 94,5 | 71,85 | 5617 |
| 2001 | 743 | 20,4 | 13,10 | 534 | 14,7 | 9,41 | 54 | 1,4 | 0,95 | 4342 | 119,6 | 76,54 | 5673 |
| 2002 | 810 | 22,4 | 13,94 | 574 | 15,9 | 9,88 | 52 | 1,4 | 0,89 | 4375 | 120,8 | 75,29 | 5811 |
| 2003 | 766 | 21,2 | 13,05 | 578 | 16,0 | 9,85 | 62 | 1,7 | 1,06 | 4463 | 123,6 | 76,04 | 5869 |
| 2004 | 886 | 24,59 | 13,66 | 648 | 17,98 | 9,99 | 108 | 3,0 | 1,66 | 4845 | 134,46 | 74,69 | 6487 |
| 2005 | 924 | 25,71 | 13,65 | 662 | 18,42 | 9,78 | 79 | 2,20 | 1,17 | 5105 | 142,02 | 75,41 | 6770 |
| 2006 | 846 | 23,6 | 12,81 | 664 | 18,5 | 10,06 | 109 | 3,0 | 1,65 | 4983 | 139,0 | 75,48 | 6602 |
| 2007 | 837 | 23,40 | 12,93 | 647 | 18,09 | 9,99 | 93 | 2,60 | 1,44 | 4897 | 136,91 | 75,64 | 6474 |
| 2008 | 792 | 22,2 | 13,43 | 588 | 16,5 | 9,97 | 72 | 2,0 | 1,22 | 4446 | 124,5 | 75,38 | 5898 |
| 2009 | 753 | 21,12 | 12,78 | 642 | 18,01 | 10,90 | 75 | 2,10 | 1,27 | 4422 | 124,02 | 75,05 | 5892 |
| 2010 | 770 | 21,6 | 12,72 | 726 | 20,4 | 11,99 | 104 | 2,9 | 1,72 | 4455 | 125,1 | 73,58 | 6055 |
| 2011 | 719 | 20,2 | 12,33 | 710 | 19,9 | 12,17 | 79 | 2,2 | 1,35 | 4325 | 121,5 | 74,15 | 5833 |
| 2012 | 646 | 18,5 | 11,24 | 683 | 19,9 | 11,88 | 102 | 2,87 | 1,77 | 4317 | 121,28 | 75,10 | 5748 |
| 2013 | 631 | 17,73 | 12,35 | 696 | 19,56 | 13,62 | 62 | 1,74 | 1,21 | 3721 | 104,56 | 72,82 | 5110 |
| 2014 | 661 | 18,59 | 13,55 | 655 | 18,42 | 13,42 | 68 | 1,91 | 1,39 | 3496 | 98,30 | 71,64 | 4880 |
| 2015 | 626 | 17,61 | 13,25 | 664 | 18,68 | 14,05 | 67 | 1,89 | 1,42 | 3369 | 94,79 | 71,29 | 4726 |
| 2016 | 691 | 19,44 | 14,60 | 692 | 19,47 | 14,62 | 61 | 1,72 | 1,29 | 3289 | 92,54 | 69,49 | 4733 |
| 2017 | 649 | 18,27 | 14,24 | 649 | 18,27 | 14,24 | 70 | 1,97 | 1,54 | 3189 | 89,9 | 69,98 | 4557 |
| 2018 | 639 | 18,02 | 14,02 | 650 | 18,34 | 14,26 | 51 | 1,44 | 1,12 | 3153 | 88,94 | 69,19 | 4557 |
| 2019 | 627 | 17,69 | 13,96 | 680 | 19,18 | 15,13 | 80 | 2,26 | 1,78 | 3377 | 95,26 | 75,16 | 4493 |
| 2020 | 655 | 18,48 | 13,75 | 610 | 17,21 | 12,80 | 85 | 2,4 | 1,78 | 3048 | 85,98 | 63,98 | 4764 |

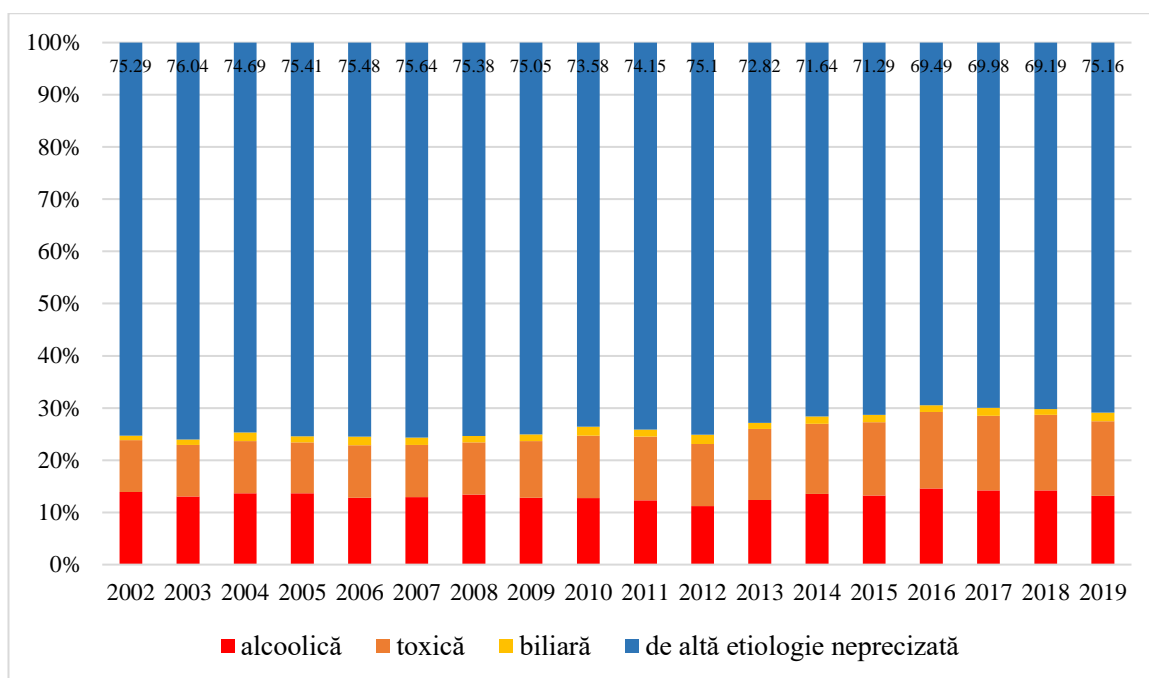


Figura 3. 41 Structura etiologică a cirozelor hepatice nevirale, perioada 2000-2020

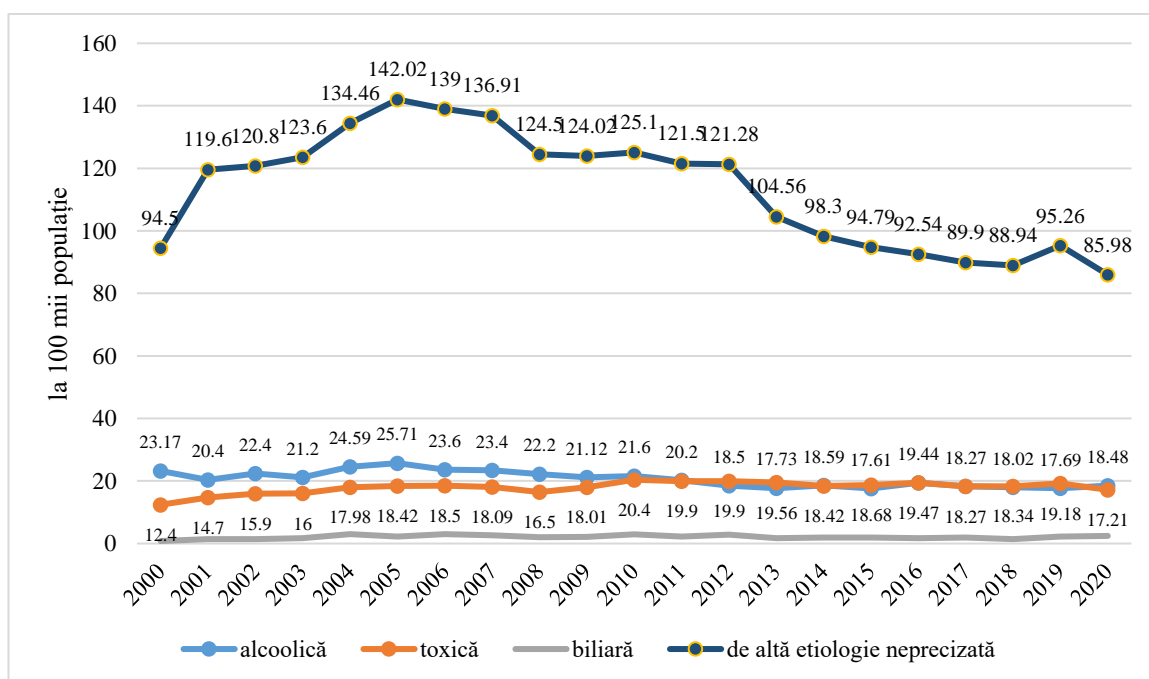


Figura 3. 42 Dinamica multianuală a morbidității prin ciroze hepatice nevirale, perioada 2000-2020

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 (Tabelul 3.16).

Tabelul 3. 16 Morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice alcoolice în raport cu indicii de prevalență a alcoolismului și a psihozelor alcoolice, perioada 2000-2020

| Anii | Hepatite cronice alcoolice | | Ciroze hepatice alcoolice | | Alcoolism și psihoze alcoolice | |
|--|----------------------------|------------------|---------------------------|------------------|--------------------------------|------------------|
| | abs | % ₀₀₀ | abs | % ₀₀₀ | abs | % ₀₀₀ |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 2000 | 3001 | 70,2 | 1014 | 23,17 | 49346 | 1356,8 |
| 2001 | 2021 | 55,7 | 743 | 20,4 | 48694 | 1341,1 |
| 2002 | 2187 | 60,4 | 810 | 22,4 | 48081 | 1327,3 |
| 2003 | 2117 | 58,6 | 766 | 21,2 | 47678 | 1319,9 |
| 2004 | 2033 | 56,42 | 886 | 24,59 | 47116 | 1307,6 |
| 2005 | 1999 | 55,61 | 924 | 25,71 | 46656 | 1298,0 |
| 2006 | 2113 | 58,9 | 846 | 23,6 | 45961 | 1328,0 |
| 2007 | 1958 | 54,57 | 837 | 23,40 | 46507 | 1300,2 |
| 2008 | 1819 | 50,0 | 792 | 22,2 | 46131 | 1292,1 |
| 2009 | 1782 | 49,95 | 753 | 21,12 | 46398 | 1301,3 |
| 2010 | 1689 | 47,39 | 770 | 21,6 | 46813 | 1314,2 |
| 2011 | 1671 | 46,93 | 719 | 20,2 | 46569 | 1308,1 |
| 2012 | 1597 | 44,87 | 646 | 18,5 | 46885 | 1317,2 |
| 2013 | 1581 | 44,43 | 631 | 17,73 | 46373 | 1303,1 |
| 2014 | 1609 | 45,24 | 661 | 18,59 | 46676 | 1633,8 |
| 2015 | 1508 | 42,43 | 626 | 17,61 | 46741 | 1649,0 |
| 2016 | 1642 | 46,20 | 691 | 19,44 | 45742 | 1632,4 |
| 2017 | 1559 | 43,89 | 649 | 18,27 | 45569 | 1654,0 |
| 2018 | 1498 | 42,26 | 639 | 18,02 | 46169 | 1704,8 |
| 2019 | 1533 | 43,24 | 627 | 17,69 | 46872 | 1758,8 |
| 2020 | 1505 | 42,45 | 655 | 18,48 | 46346 | 1768,6 |
| $R_{2,6}=0,74$; $R_{2,4}=0,88$; $R_{4,6}=0,48$ | | | | | | |

Conform datelor publicate de Biroul Național de Statistică² 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 (Tabelul 3.16).

În Republica Moldova, morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice de etiologie alcoolică este influențată de situația epidemiologică prin alcoolism și psihoze alcoolice. Cu acest scop a fost analizat indicele de corelație r care a permis determinarea corelației direct proporționale puternice între hepatitele cronice alcoolice, alcoolism și psihozele alcoolice, indicele de corelație fiind $r=0,74$, comparativ cu cirozele hepatice alcoolice, indicele de corelație $r=0,48$. Pe baza acestor date putem presupune că alcoolismul și psihozele alcoolice sunt factor declanșator pentru

²

https://statbank.statistica.md/PxWeb/pxweb/ro/30%20Statistica%20sociala/30%20Statistica%20sociala__08%20SAN__SAN020/SAN021700rcl.px/?rxid=2345d98a-890b-4459-bb1f-9b565f99b3b9

hepatita cronică alcoolică, care degenerază în ciroză hepatică. Acest fapt este demonstrat și de indicele de corelație destul de înalt ($r=0,88$) dintre hepatitele cronice alcoolice și cirozele hepatice alcoolice (Figura 3.43).

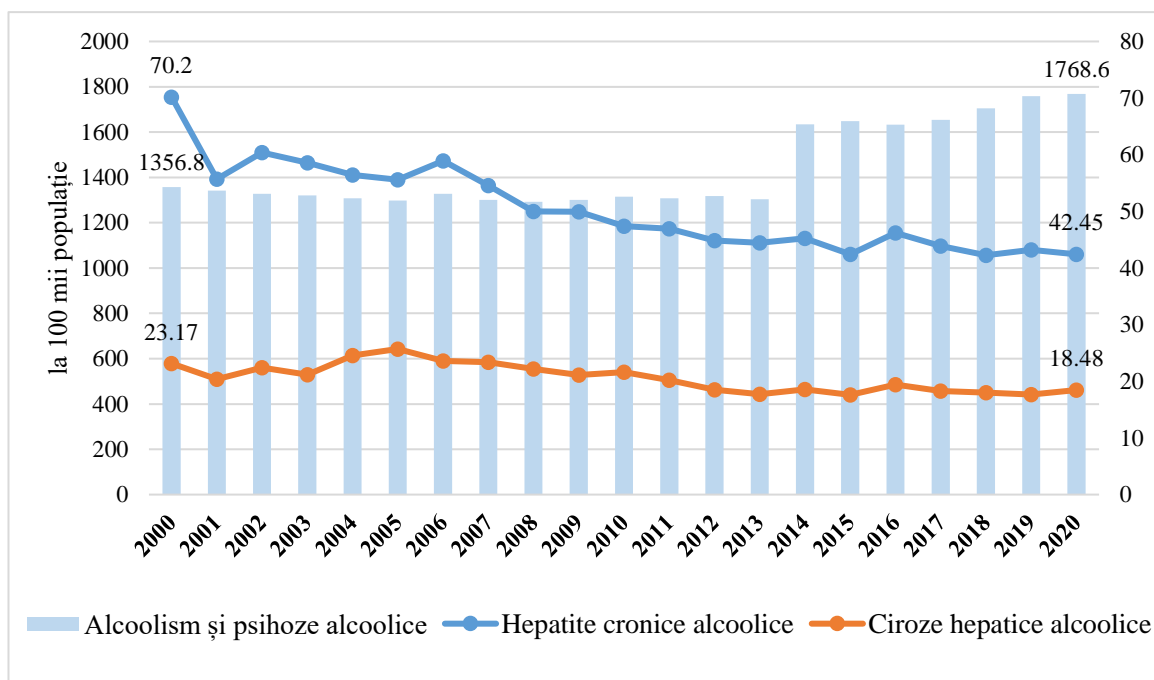


Figura 3. 43 Dinamica multianuală a hepatitelor cronice și a cirozelor hepatice alcoolice în raport cu indicii de prevalență a alcoolismului și a psihozelor alcoolice, perioada 2000-2020

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 3. 17).

Tabelul 3. 17 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: | | | | | | | |
| <i>Utilizare droguri injectabile</i> | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 | 6,15 |
| <i>Sex ne protejat</i> | 5 | 6 | 5 | 2 | 0 | 15 | 23,08 |
| <i>De la mamă la copil</i> | 3 | 1 | 2 | | 0 | 5 | 7,69 |
| <i>Necunoscut, altele</i> | 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 (Tabelul 3. 17).

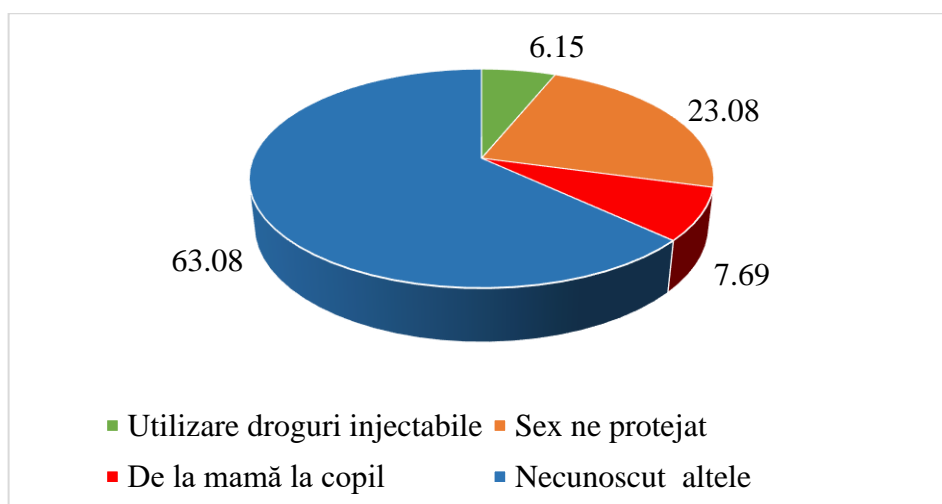


Figura 3. 44 **Ponderea căilor de transmitere a HVB acute, perioada 2016-2020**

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 3. 18). 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 3. 18 **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: | | | | | | | |
| <i>Utilizare droguri injectabile</i> | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 2 | 1,16 |
| <i>Sex ne protejat</i> | 7 | 8 | 7 | 3 | 1 | 26 | 15,12 |
| <i>Infecție nosocomială</i> | 3 | 2 | 0 | 0 | 1 | 6 | 3,49 |
| <i>Necunoscut, altele</i> | 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 prezentate în Tabelul 3.18 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.

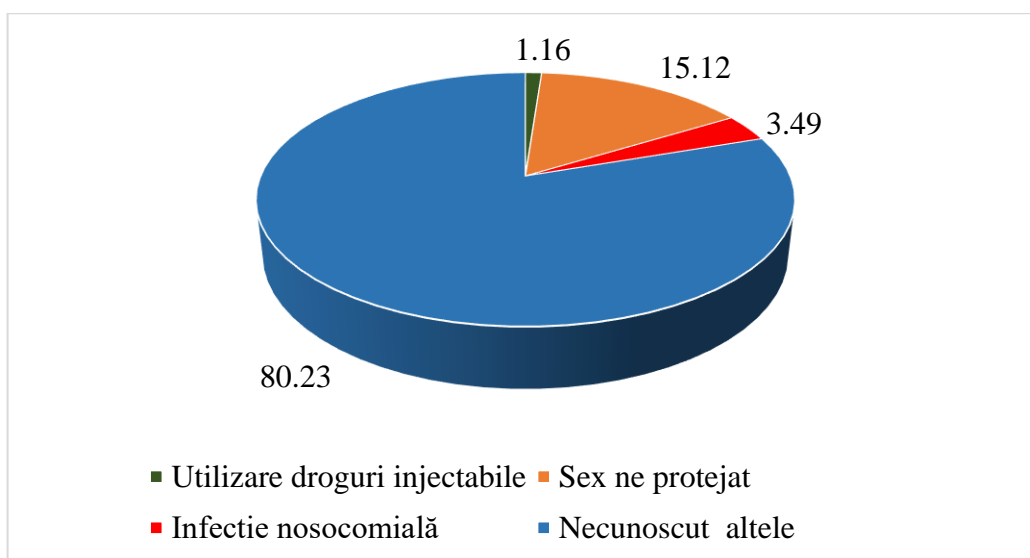


Figura 3. 45 Ponderele căilor de transmitere la pacienții cu HVC acută, perioada 2016-2020

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 (0,05%) (Tabelul 3.19, Figura 3.45).

Tabelul 3. 19 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 |

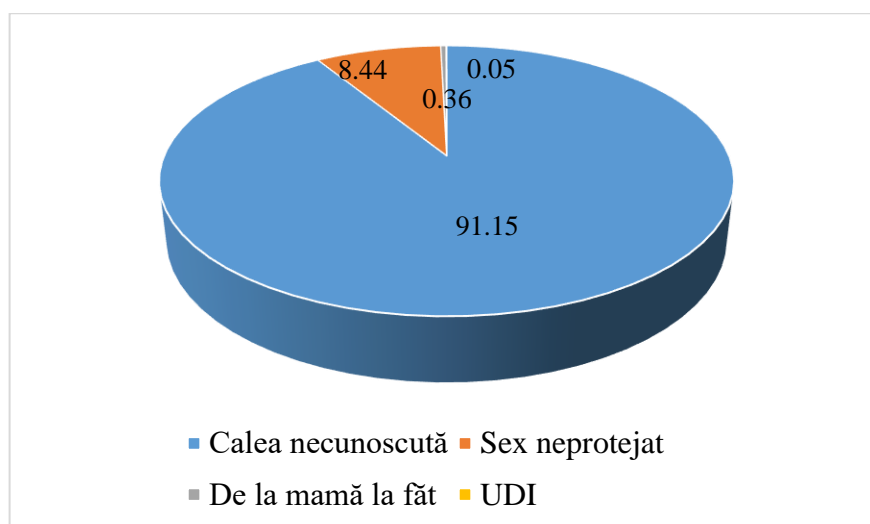


Figura 3. 46 **Ponderea medie a căilor de transmitere la pacienții cu HVBC, perioada 2016-2020**

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 3.20, Figura 3.47).

Tabelul 3. 20 **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 |

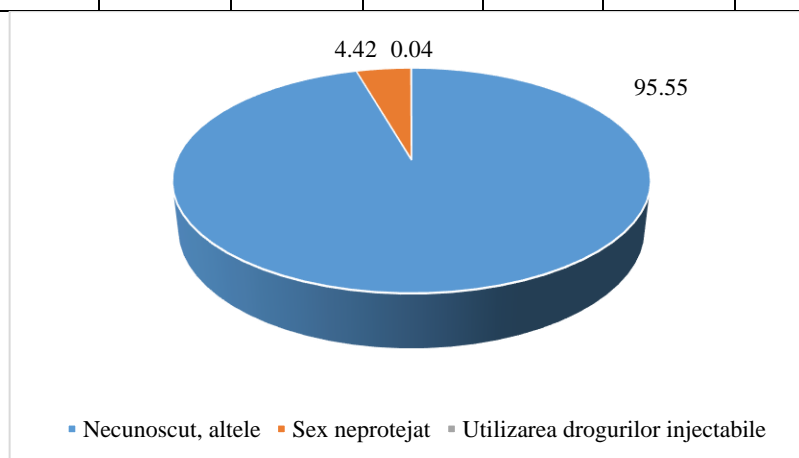


Figura 3. 47 **Ponderea căilor de transmitere a HVCC, media pentru 2016-2020**

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 decedează 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 decedează în medie $16,42 \pm 2,10$ CI95% 11,80-21,03 persoane, a cirozei hepatice – 2670,9 CI95% 2466,5-52875,29 persoane, iar a cancerului hepatic – 446,16 CI95% 466,29-426,03 (Tabelul 3. 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 (Tabelul 3. 21).

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 (Tabelul 3. 21, Figura 3. 49).

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 (Tabelul 3. 21).

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.

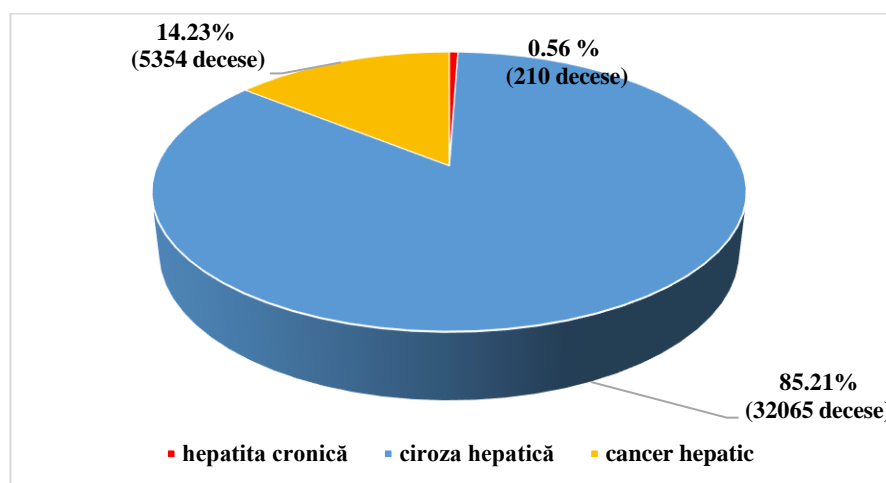


Figura 3. 48 Ponderea deceselor cauzate de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic, perioada 2009-2020

Tabelul 3. 21 Morbiditatea și mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, pentru perioada 2010-2020

| Indicii Anii | Hepatita cronică | | | | | Ciroza hepatică | | | | | Cancer hepatic | | | | | Total decese |
|-----------------|------------------|---------|--------------|-----------|------------------|-----------------|--------|----------------|-------------|------------------|----------------|-------|---------------|-------------|------------------|--------------|
| | Morbiditate | | Mortalitatea | | Rata fatalității | Morbiditate | | Mortalitatea | | Rata fatalității | Morbiditate | | Mortalitatea | | Rata fatalității | |
| | abs | %000 | abs | %000 | % | abs | %000 | abs | %000 | | abs | %000 | abs | %000 | | |
| 2009 | 60272 | 1689,47 | 31 | 0,87 | 0,87 | 9926 | 278,23 | 3118 | 87,42 | 31,41 | 310 | 8,92 | 424 | 11,89 | 136,8 | 3572 |
| 2010 | 65125 | 1827,45 | 28 | 0,79 | 0,79 | 10437 | 292,87 | 3351 | 94,05 | 32,11 | 291 | 7,81 | 424 | 11,9 | 145,7 | 3802 |
| 2011 | 67821 | 1904,87 | 18 | 0,51 | 0,51 | 10481 | 294,37 | 2716 | 76,26 | 25,91 | 283 | 7,95 | 387 | 10,87 | 136,7 | 3120 |
| 2012 | 69694 | 1957,96 | 23 | 0,65 | 0,65 | 10540 | 296,11 | 2785 | 78,21 | 26,42 | 260 | 7,30 | 423 | 11,89 | 162,7 | 3230 |
| 2013 | 72121 | 2026,69 | 17 | 0,37 | 0,37 | 10038 | 282,08 | 2500 | 70,08 | 24,91 | 266 | 7,47 | 507 | 14,25 | 190,6 | 3014 |
| 2014 | 73590 | 2069,23 | 11 | 0,31 | 0,31 | 10011 | 281,49 | 2676 | 75,19 | 26,73 | 340 | 9,56 | 467 | 13,13 | 137,4 | 3152 |
| 2015 | 73516 | 2068,48 | 10 | 0,28 | 0,28 | 9904 | 278,66 | 2762 | 77,63 | 27,89 | 333 | 9,37 | 466 | 13,11 | 139,9 | 3235 |
| 2016 | 74935 | 2108,41 | 10 | 0,28 | 0,28 | 10082 | 283,67 | 2727 | 76,69 | 27,05 | 371 | 10,44 | 481 | 13,54 | 129,6 | 3215 |
| 2017 | 76581 | 2156,02 | 15 | 0,42 | 0,42 | 9829 | 276,72 | 2225 | 62,69 | 22,64 | 381 | 10,7 | 448 | 12,62 | 117,6 | 2688 |
| 2018 | 77076 | 2174,14 | 9 | 0,3 | 0,3 | 9880 | 278,69 | 2472 | 69,7 | 25,02 | 401 | 11,3 | 430 | 12,1 | 107,2 | 2911 |
| 2019 | 78643 | 2218,34 | 15 | 0,4 | 0,4 | 10246 | 289,02 | 2367 | 66,8 | 23,10 | 412 | 11,6 | 447 | 12,6 | 108,5 | 2829 |
| 2020 | 73431 | 2071,32 | 23 | 0,7 | 0,4 | 9408 | 265,38 | 2366 | 66,9 | 25,15 | 390 | 11,0 | 450 | 12,7 | 115,4 | 2834 |
| TOTAL decedați | | | 210 | | | | | 32065 | | | | | 5354 | | | 37602 |
| Media/an | 71900 | 2196,24 | 16,42±2,10 | 0,47±0,05 | | 10065 | 283,11 | 2672,08 | 75,14±2,5 | | 336 | 9,45 | 446 | 12,55±0,25 | | |
| CI (95%) | | | 11,80-21,03 | 0,34-0,59 | | | | 2467,3-2876,7- | 69,47-80,80 | | | | 466,29-426,03 | 11,98-13,12 | | |

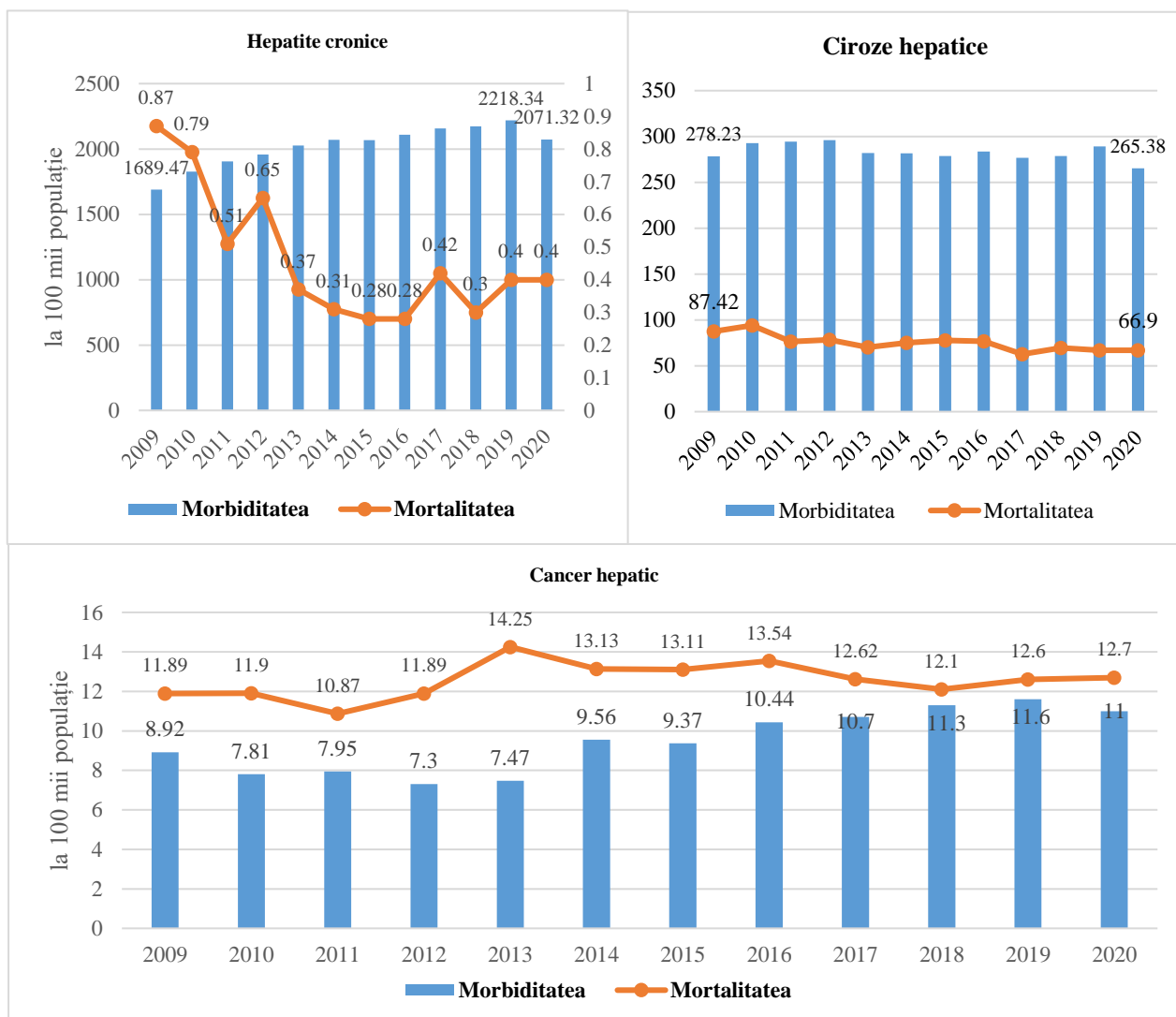


Figura 3. 49 Dinamica multianuală a morbidității și mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, perioada 2009-2020

Analiza relației dintre numărul de îmbolnăviri prin hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic, și numărul de decese cauzate de aceste patologii a arătat o corelație indirectă strânsă dintre morbiditatea și mortalitatea prin hepatită cronică, indicele de corelație $r=-0,85$, și mortalitatea prin cancer hepatic, $r=-0,82$. Mortalitatea prin hepatite cronice este într-o corelație inversă cu mortalitatea prin ciroză hepatică, $r=0,70$, iar morbiditatea prin hepatite cronice denotă o corelație directă strânsă cu morbiditatea prin cancer hepatic, $r=0,69$ (Tabelul 3. 22).

Tabelul 3. 22 Indicii de corelare a morbidității și mortalității prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic, perioada 2009-2020

| | | Morbiditatea prin hepatite cronice | Mortalitatea prin hepatite cronice | Morbiditatea prin ciroză hepatică | Mortalitatea prin ciroză hepatică | Morbiditatea prin cancer hepatic | Mortalitatea prin cancer hepatic |
|------------------------------------|---|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Morbiditatea prin hepatite cronice | 1 | 1 | | | | | |
| Mortalitatea prin hepatite cronice | 2 | -0.85 | 1 | | | | |
| Morbiditatea prin ciroză hepatică | 3 | -0.30 | 0.40 | 1 | | | |
| Mortalitatea prin ciroză hepatică | 4 | -0.82 | 0.70 | 0.47 | 1 | | |
| Morbiditatea prin cancer hepatic | 5 | 0.69 | -0.52 | -0.58 | -0.58 | 1 | |
| Mortalitatea prin cancer hepatic | 6 | 0.44 | -0.54 | -0.40 | -0.32 | 0.14 | 1 |

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 (Tabelul 3.23, Figura 3.50).

Tabelul 3. 23 Mortalitatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice, și cancer hepatic în funcție de gen, perioada 2009-2020

| Anii | Genul | Hepatita cronică | | Ciroza hepatică | | Cancer hepatic | | TOTAL | |
|-------|---------|------------------|--------|-----------------|--------|----------------|--------|-------|--------|
| | | abs | % | abs | % | abs | % | abs | % |
| 2009 | bărbați | 13 | 41,94 | 1510 | 48,41 | 272 | 64,15 | 1795 | 50,24 |
| | femei | 18 | 58,06 | 1608 | 51,59 | 152 | 35,85 | 1778 | 49,76 |
| | total | 31 | 100,00 | 3118 | 100,00 | 424 | 100,00 | 3573 | 100 |
| 2010 | bărbați | 16 | 57,14 | 1714 | 51,16 | 265 | 62,50 | 1995 | 52,46 |
| | femei | 12 | 42,86 | 1637 | 48,84 | 159 | 37,50 | 1808 | 47,54 |
| | total | 28 | 100,00 | 3351 | 100,00 | 424 | 100,00 | 3803 | 100 |
| 2011 | bărbați | 8 | 44,44 | 1405 | 51,75 | 233 | 60,21 | 1646 | 52,74 |
| | femei | 10 | 55,56 | 1311 | 48,25 | 154 | 39,79 | 1475 | 47,26 |
| | total | 18 | 100,00 | 2716 | 100,00 | 387 | 100,00 | 3121 | 100,00 |
| 2012 | bărbați | 14 | 60,87 | 1407 | 50,54 | 279 | 65,96 | 1700 | 52,62 |
| | femei | 9 | 39,13 | 1378 | 49,46 | 144 | 34,04 | 1531 | 47,38 |
| | total | 23 | 100,00 | 2785 | 100,00 | 423 | 100,00 | 3231 | 100,00 |
| 2013 | bărbați | 5 | 38,46 | 1264 | 50,56 | 329 | 64,89 | 1598 | 52,91 |
| | femei | 12 | 61,54 | 1236 | 49,44 | 178 | 35,11 | 1426 | 47,22 |
| | total | 13 | 100,00 | 2500 | 100,00 | 507 | 100,00 | 3020 | 100,00 |
| 2014 | bărbați | 5 | 45,45 | 1342 | 50,15 | 291 | 62,31 | 1638 | 51,93 |
| | femei | 6 | 54,55 | 1334 | 49,85 | 176 | 37,69 | 1516 | 48,07 |
| | total | 11 | 100,00 | 2676 | 100,00 | 467 | 100,00 | 3154 | 100,00 |
| 2015 | bărbați | 6 | 60,00 | 1398 | 50,63 | 298 | 63,95 | 1702 | 52,56 |
| | femei | 4 | 40,00 | 1364 | 49,37 | 168 | 36,05 | 1536 | 47,44 |
| | total | 10 | 100,00 | 2762 | 100,00 | 466 | 100,00 | 3238 | 100,00 |
| 2016 | bărbați | 6 | 60,00 | 1425 | 52,28 | 314 | 65,28 | 1745 | 54,23 |
| | femei | 4 | 40,00 | 1302 | 47,72 | 167 | 34,72 | 1473 | 45,77 |
| | total | 10 | 100,00 | 2727 | 100,00 | 481 | 100,00 | 3218 | 100,00 |
| 2017 | bărbați | 9 | 60,00 | 1192 | 53,57 | 302 | 67,41 | 1503 | 55,92 |
| | femei | 6 | 40,00 | 1033 | 46,43 | 146 | 32,59 | 1185 | 44,08 |
| | total | 15 | 100,00 | 2225 | 100,00 | 448 | 100,00 | 2688 | 100,00 |
| 2018 | bărbați | 4 | 44,44 | 1348 | 54,53 | 293 | 68,14 | 1645 | 56,51 |
| | femei | 5 | 55,56 | 1124 | 45,47 | 137 | 31,86 | 1266 | 43,49 |
| | total | 9 | 100,00 | 2472 | 100,00 | 430 | 100,00 | 2911 | 100,00 |
| 2019 | bărbați | 8 | 53,33 | 1285 | 54,29 | 276 | 61,74 | 1569 | 55,46 |
| | femei | 7 | 46,67 | 1082 | 45,71 | 171 | 38,26 | 1260 | 44,54 |
| | total | 15 | 100,00 | 2367 | 100,00 | 447 | 100,00 | 2829 | 100,00 |
| 2020 | bărbați | 16 | 69,57 | 1307 | 55,24 | 292 | 64,89 | 1615 | 56,89 |
| | femei | 7 | 30,43 | 1059 | 44,76 | 158 | 35,11 | 1224 | 43,11 |
| | total | 23 | 100,00 | 2366 | 100,00 | 450 | 100,00 | 2839 | 100,00 |
| TOTAL | bărbați | 103 | 49,04 | 16597 | 51,76 | 3444 | 64,33 | 20144 | 53,53 |
| | femei | 107 | 50,95 | 15468 | 48,24 | 1910 | 35,67 | 17485 | 46,47 |
| | total | 210 | 100,00 | 32065 | 100,00 | 5354 | 100,00 | 37629 | 100,00 |

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%).

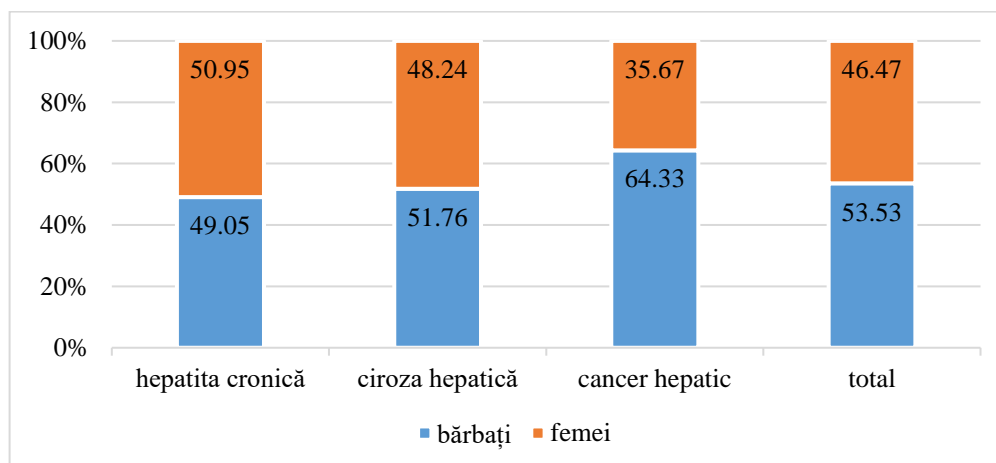


Figura 3. 50 **Ponderea deceselor prin hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic în funcție de genul pacienților, perioada 2009-2020**

Analiza în dinamică multianuală a mortalității prin hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic, reflectată în Figura 3. 51, denotă că în ultimii ani cele mai multe decese cauzate de aceste patologii s-au înregistrate printre bărbați, inclusiv în cazul hepatitei cronice.

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 $66,06 \pm 1,8$ ani CI 95% 62,35-69,76 ani, cei cu ciroză hepatică – $61,51 \pm 0,15$ ani CI 95% 61,21-61,80, iar cu cancer hepatic - $65,33 \pm 0,37$ ani, CI 95% 64,59-66,06 ani.

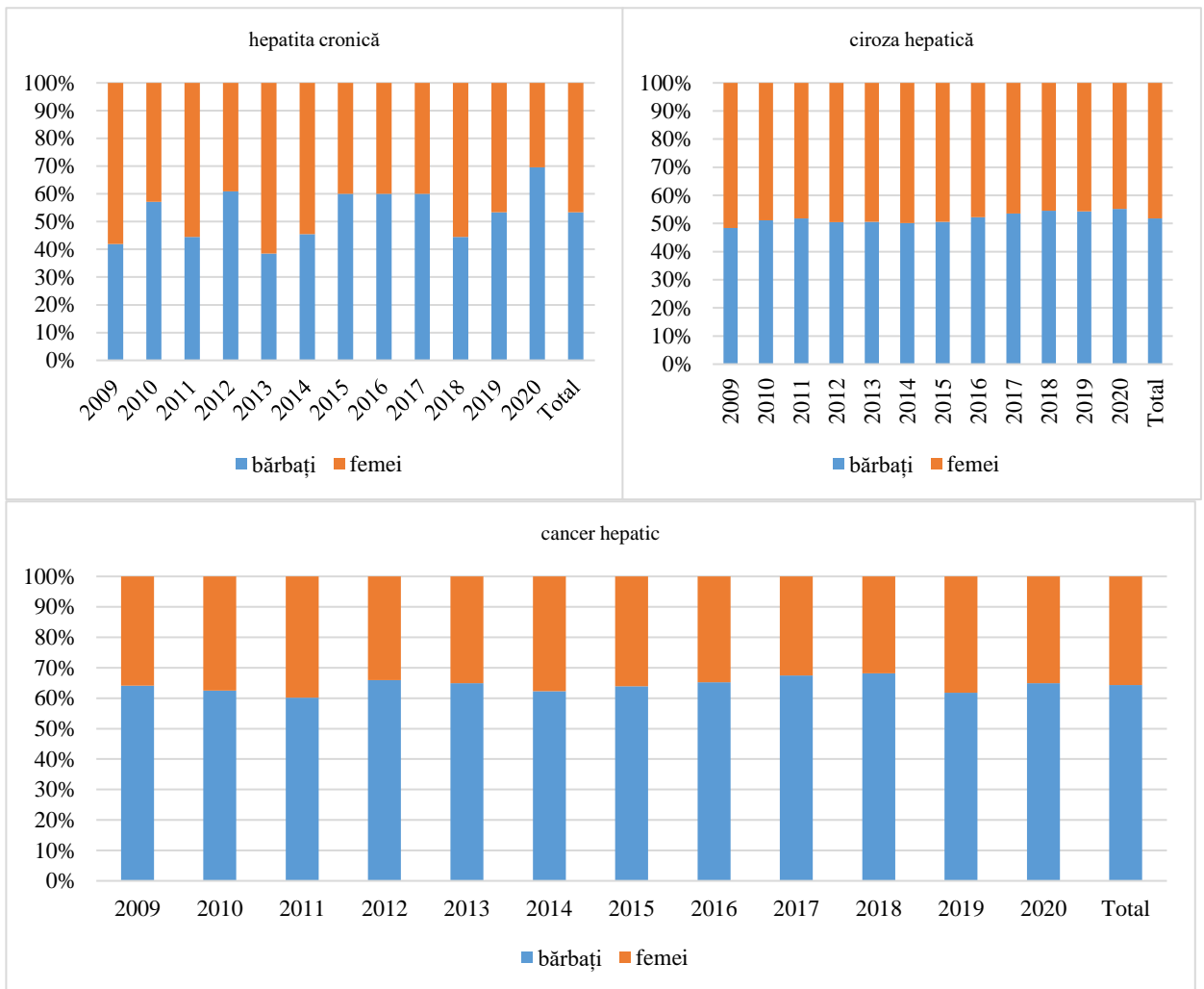


Figura 3. 51 Ponderea deceselor prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în funcție de genul pacienților, perioada 2009-2020

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 (Figura 3.52). Astfel, în cazul hepatitei cronice, mai frecvent decese printre femei au fost înregistrate la vârsta de 80-89 de ani, $26,17 \pm 4,24\%$ ($P < 0,001$), și 60-69 de ani, $22,43 \pm 4,03\%$ ($P < 0,001$), iar printre bărbați la vârsta de 60-69 de ani, $23,3 \pm 4,16\%$ ($P < 0,001$). 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, $32,23 \pm 0,63\%$ ($P < 0,001$) din morbiditatea generală prin ciroză hepatică la femei, atunci la bărbați mai afectată s-a dovedit a fi vârsta de 60-69 de ani, $30,38 \pm 0,67\%$ ($P < 0,001$) % 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 $33,40 \pm 1,87\%$ ($P < 0,001$) 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 (Figura 3.52).

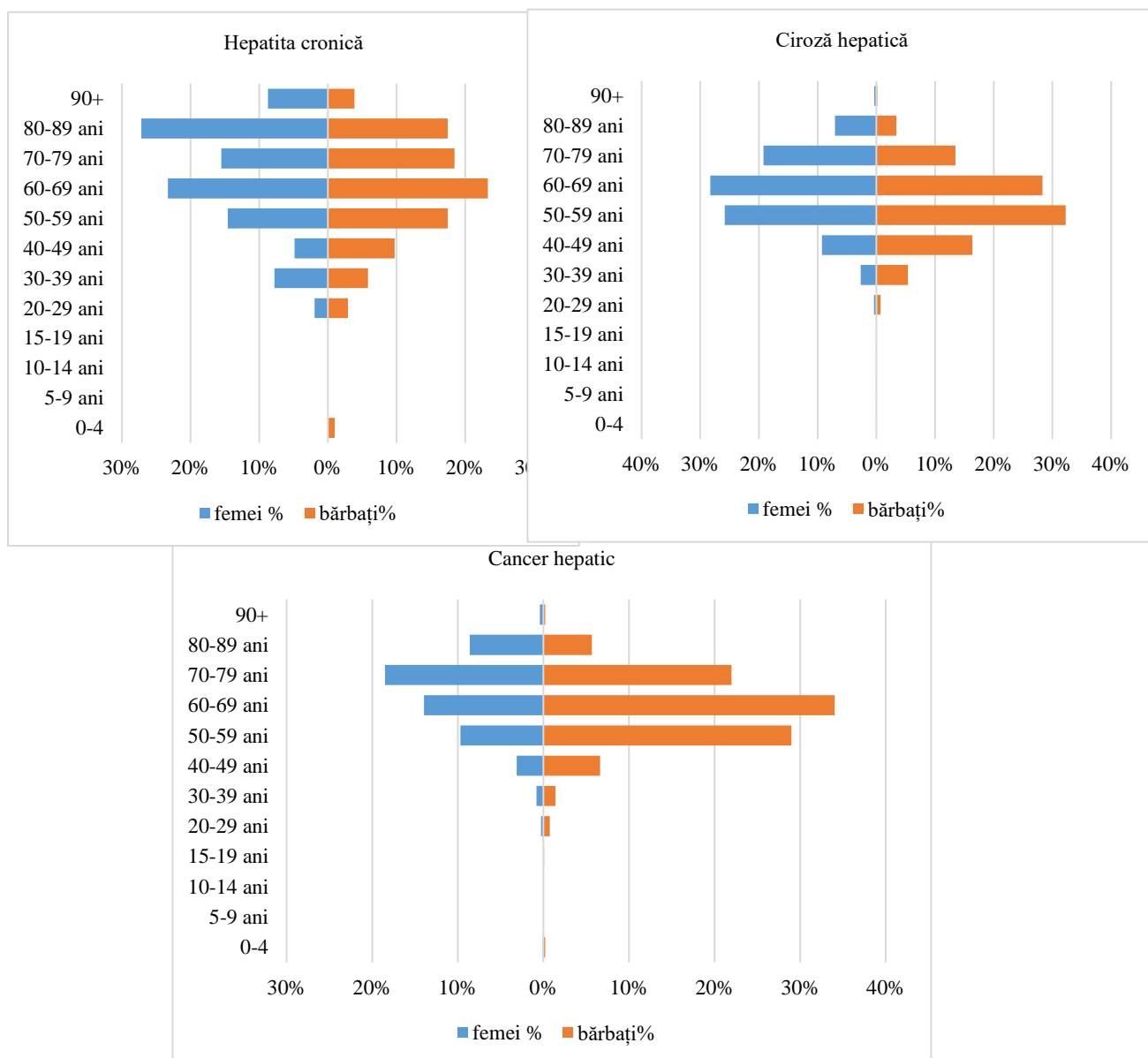


Figura 3. 52 Piramida populațională a deceselor prin hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic, perioada 2009-2020

3.6 Provocări 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, țintită, 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 focusată 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.

3.7 Concluzii la capitolul 3

1. În Republica Moldova, morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic este în continuă creștere, în pofida intervențiilor de sănătate publică aplicate. Prevalența morbidității prin aceste afecțiuni a sporit de circa 2 ori, de la $1092,2 \pm 5,02\text{‰}$ în 2000 până la $2218,34 \pm 7,82\text{‰}$ în 2019, cu o ușoară scădere de până la $2071,32 \pm 7,57\text{‰}$ cazuri în 2020. Prevalența morbidității prin ciroze hepatice a crescut de la 7206 cazuri sau $168,6 \pm 1,98\text{‰}$ cazuri în 2000 până la 10 246 cazuri sau $289,02 \pm 2,85\text{‰}$ cazuri în 2019, iar în 2020 a scăzut până la 9408 cazuri sau $265,38 \pm 2,73\text{‰}$ cazuri. Numărul de pacienți diagnosticați cu cancer hepatic a crescut de la 186 cazuri sau $5,1 \pm 0,35\text{‰}$ cazuri în 2000 până la 412 cazuri sau $11,6 \pm 0,57\text{‰}$ cazuri în 2019, iar în 2020 a scăzut până la 390 sau $11,0 \pm 0,56\text{‰}$ cazuri.

2. În structura etiologică a morbidității cumulative prin hepatite cronice și ciroze hepatice predomină cele de etiologie virală – 64,34% și 53,25% respectiv.
3. În structura etiologică a hepatitelor virale cronice predomină HVBC cu 61,53% din totalul hepatitelor virale cronice înregistrate în 2020.
4. În dinamica multianuală a morbidității prin hepatite virale se atestă o creștere evidentă a HVBC și a HVCC. Ponderea cirozelor hepatice determinate de VHB a constituit 44,15%, de VHC – 39,12%, de VHD – 7,23%, iar a celor cu etiologie neprecizată – 9,5% din totalul cirozelor hepatice virale înregistrate în perioada analizată.
5. În structura generală a morbidității prin hepatite cronice nevirale prevalează, cu 82,46% sau 609,06 de cazuri la 100 000 populație, cele cu etiologie nedeterminată.
6. Hepatitele cronice nevirale de etiologie alcoolică au constituit 5,45% sau 42,45%⁰⁰⁰ cazuri din totalul de hepatite cronice nevirale înregistrate în perioada analizată, hepatitele cronice toxice – 10,34%, sau 75,54%⁰⁰⁰ cazuri, iar hepatitele cronice alergice 0,54% sau 11,57%⁰⁰⁰ cazuri.
7. În perioada analizată s-a constatat o anchetare epidemiologică insuficientă a cazurilor de hepatită cronică și portaj cronic al virusurilor hepatice B și C, nerespectarea algoritmului standard de diagnostic de laborator, examinarea insuficientă a persoanelor contacte din focare la markerii hepatitelor virale, acoperirea insuficientă cu vaccin contra hepatitei B a contingentelor cu risc sporit de infectare.
8. În perioada 2009-2020 au decedat de hepatite cronice 37 629 bolnavi, dintre care 32 065 sau 85,21±0,15%, CI 95% 84,88-85,59 (P<0,00001) de cancer hepatic și 5354 sau 14,23±0,47%, CI 95% 13,89-14,59 (P<0,001) de ciroză hepatică.

4. PARTICULARITĂȚILE EPIDEMIOLOGICE ȘI FACTORII DE RISC ÎN HEPATITELE CRONICE, CIROZELE HEPATICE ȘI CANCERUL HEPATIC PRIMAR PE BAZA CHESTIONARELOR ANALIZATE

4.1 Caracteristica sociodemografică a pacienților cu hepatite cronice, cu ciroze hepatice și cu 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 ($41,68 \pm 1,26\%$), ciroze hepatice 1891 bolnavi ($51,58 \pm 1,14\%$) și cancer hepatic – 247 bolnavi ($6,74 \pm 1,59\%$), pentru a stabili factorii de risc care contribuie la evoluția hepatitelor cronice în ciroze hepatice și în cancer hepatic primar. Analiza patologiilor hepatice cronice denotă că, mai frecvent hepatite cronice se înregistrează 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%, CL: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].

Tabelul 4. 1 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 | |
| Până la 50 ani | abs | 48 | 423 | 430 | 38 | P _{1,2} <0,001 P _{2,3} <0,01 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,01 |
| | % | 31,37 [95%,CI:24 ,12-39,36] | 27,68% [95%,CI:25, 50-29,98] | 33,74 [95%,CI:20,91 -24,68] | 15,38 [95%,CI:11,1 2-20-50] | |
| Mai mult de 50 ani | abs | 105 | 1105 | 1461 | 209 | |
| | % | 68,63 [95%,CI:60 ,64-24,12] | 72,32% [95%,CI:70, 02-74,50] | 77,26 [95%,CI:75,32 -79,09] | 84,62 [95%,CI:79,5 0-88,88] | |
| 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:30,8 1-43,19] | |
| 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:56,8 169,19] | |
| Sex Ratio (Bărbați/Femei) | | 2,9 (114:39) | 0,75 (655:873) | 1,04 (968:923) | 1,71 (156:91) | |
| REȘEDINȚA | | | | | | |
| Rural | abs | 39 | 1004 | 1265 | 157 | P _{1,2} <0,05 P _{2,3} >0,05 P _{2,4} >0,05 P _{3,4} >0,05 |
| | % | 25,49 [95%,CI:18 ,80-33,16] | 65,71±1,49 [95%,CI:63, 31-68,07] (P<0,001) | 66,90±1,32 [95%,CI:64,74 -68,98] (P<0,001) | 63,56±3,84 [95%,CI:57,2 2-69,57] (P<0,001) | |
| Urban | abs | 114 | 524 | 626 | 90 | |
| | % | 74,51 [95%,CI:66 ,84-81,20] | 34,29±2,07 [95%,CI:31, 93-36,69] (P<0,001) | 33,10±1,88 [95%,CI:31,02 -35,26] (P<0,001) | 36,44±5,07 [95%,CI:30,4 3-42,78] (P<0,001) | |
| STUDII | | | | | | |
| Primare | abs | 20 | 64 | 157 | 46 | P _{1,2} <0,01 P _{2,3} <0,05 P _{2,4} <0,001 P _{3,4} <0,001 |
| | % | 13,07 [95%,CI:8, 17-19,46] | 4,19 [95%,CI:3,2 9-5,31] | 8,30 [95%,CI:7,14- 9,63] | 18,62 [95%,CI:13,9 97-24,05] | |
| Secundare | abs | 30 | 1008 | 1199 | 139 | |
| | % | 19,61 [95%,CI:13 ,64-26,79] | 65,97 [95%,CI:63, 56-68,30] | 63,41 [95%,CI:61,21 -65,55] | 56,28 [95%,CI:49,8 4-62,56] | |
| superioare | abs | 103 | 456 | 535 | 62 | |
| | | 67,32 [95%,CI:59 ,28-74,68] | 29,84 [95%,CL:27 ,60-32,19] | 28,29 [95%,CI:26,31 -30,36] | 25,10 [95%,CI:19,8 1-30,99] | |

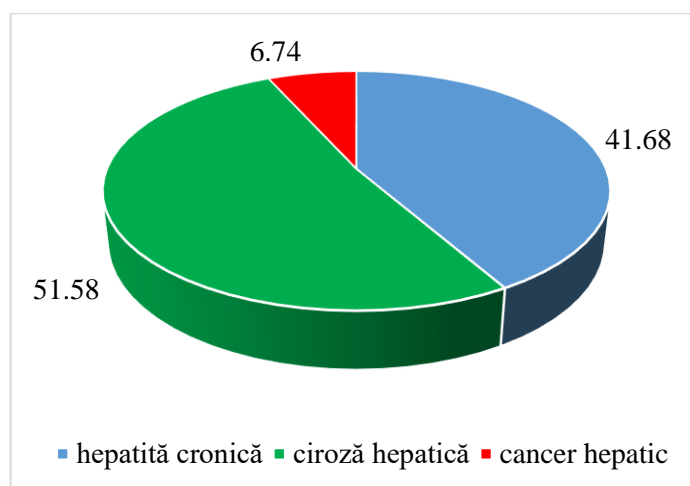


Figura 4. 1 Ponderea patologiilor hepatice la pacienții incluși în studiu

Studierea influenței vârstei asupra morbidității prin patologiile hepatice a arătat că atât hepatitele cronice, cirozele hepatice, cât și cancerul hepatic primar sunt diagnosticate mai frecvent la persoanele în vârstă. Astfel, vârsta medie la diagnosticare a bolnavilor cu hepatite cronice era de 54,74 ani (Tabelul 4.1, Figura 4.2).

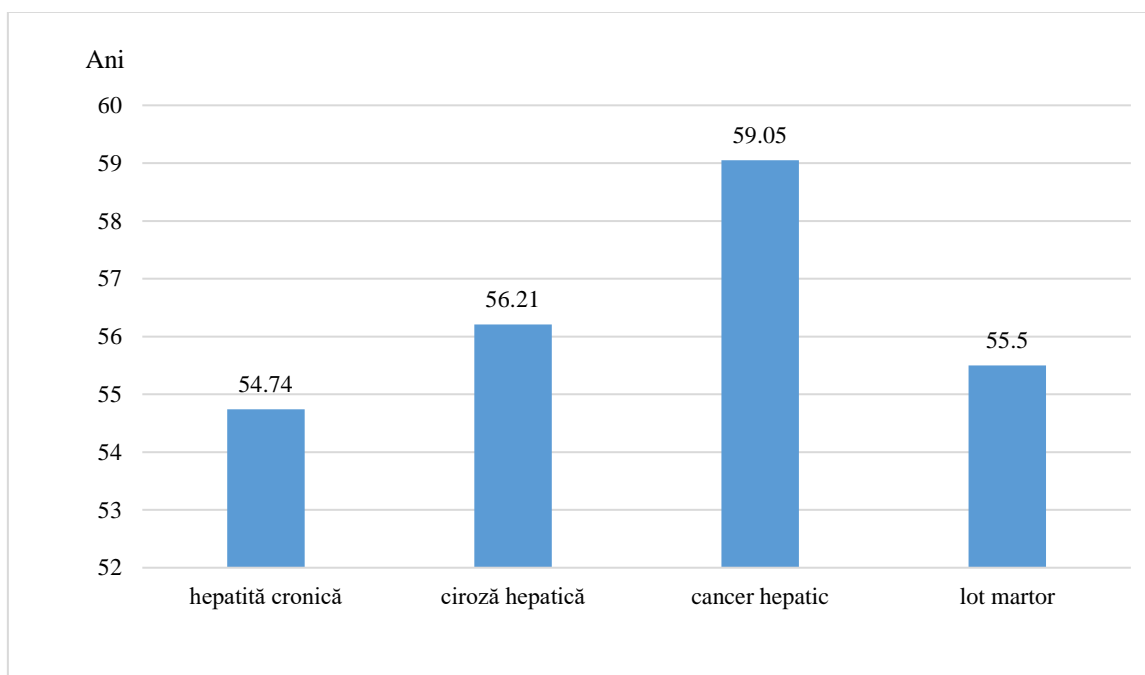


Figura 4. 2 Vârsta medie la diagnosticare a pacienților cu patologii hepatice

Patologii 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%) (Figura 4.3).

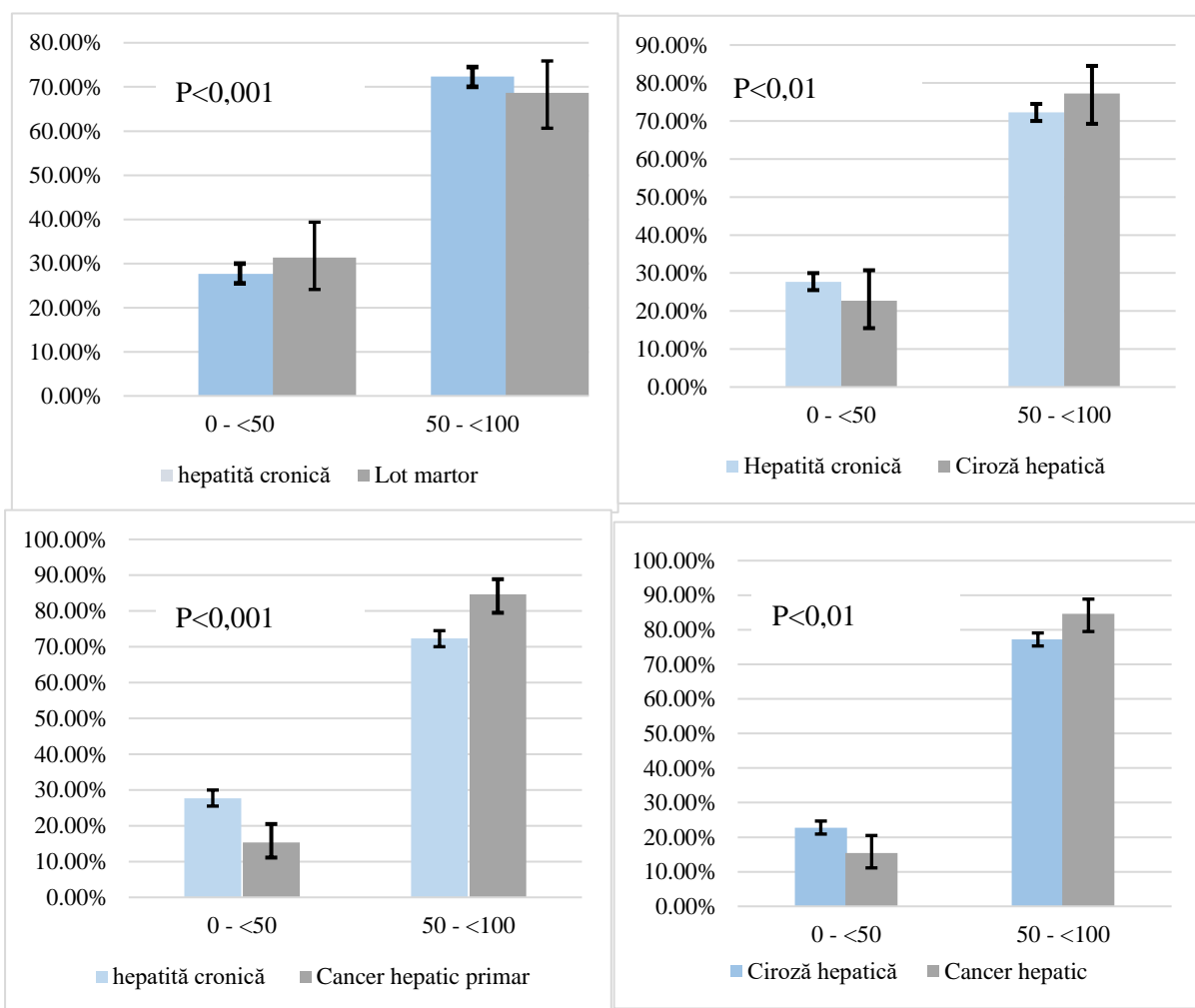


Figura 4. 3 Ponderea pacienților cu patologii cronice ale ficatului până la 50 ani și după vârsta de 50 ani

Totodată, este de menționat faptul că, hepatitele cronice, cirozele hepatice și cancerul hepatic au fost înregistrate și la copii cu vârsta de 10 ani (Tabelul 4.2, Figura 4.4.).

Tabelul 4. 2 Ponderea grupelor de vârstă în patologii hepatice

| Grupa de vârstă | Hepatite cronice | | | Ciroze hepatice | | | Cancer hepatic | | | Lot martor | | |
|-----------------|------------------|------------|--------------------------------|-----------------|------------|--------------------------------|----------------|------------|--------------------------------|------------|-------|--------------------------------|
| | abs | % | Interval de confidență: 95% CI | abs | % | Interval de confidență: 95% CI | abs | % | Interval de confidență: 95% CI | abs | % | Interval de confidență: 95% CI |
| 10 - <20 | 3 | 0,20 | 0,07-0,58 | 0 | 0 | - | 4 | 1,62 | 0,44-4,09 | 0 | 0 | |
| 20 - <30 | 28 | 1,83 | 1,27-2,64 | 16 | 0,85 | 0,52-1,37 | 5 | 2,02 | 0,66-4,66 | 35 | 22,88 | 16,48-30,35 |
| 30 - <40 | 141 | 9,23 | 7,88-10,78 | 115 | 6,08 | 5,09-7,25 | 4 | 1,62 | 0,44-4,09 | 11 | 7,19 | 3,64-12,50 |
| 40 - <50 | 251 | 16,43 | 14,65-18,37 | 299 | 15,81 | 14,24-17,53 | 25 | 1,12 | 6,66-14,58 | 2 | 1,31 | 0,16-4,64 |
| 50 - <60 | 573 | 37,50 | 35,11-39,96 | 748 | 39,56 | 37,38-41,78 | 71 | 28,74 | 23,18-34,82 | 29 | 18,95 | 13,08-26,07 |
| 60 - <70 | 427 | 27,95 | 25,75-30,25 | 588 | 31,09 | 29,05-33,22 | 123 | 49,80 | 43,39-56,21 | 34 | 22,22 | 15,91-29,64 |
| 70 - <80 | 93 | 6,09 | 4,99-7,40 | 107 | 5,66 | 4,70-6,79 | 11 | 4,45 | 2,24-7,83 | 42 | 27,45 | 20,55-35,24 |
| 80 - <90 | 12 | 0,79 | 0,45-1,37 | 18 | 0,95 | 0,60-1,50 | 4 | 1,62 | 0,44-4,09 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 1528 | 100 | | 1891 | 100 | | 247 | 100 | | 153 | | |

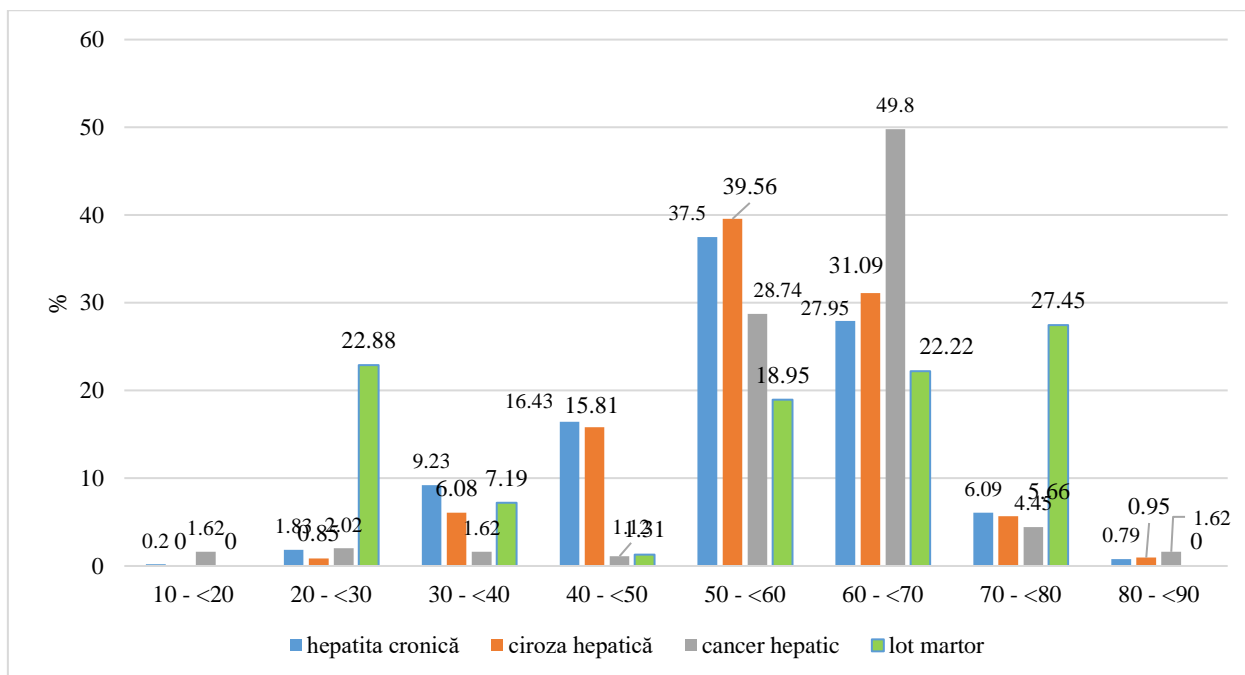


Figura 4. 4 Ponderele patologiilor hepatice în funcție de grupele de vârstă

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±1,67% [95%, CL:54,64-59,59] și 655 de bărbați sau 42,87±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±1,60% [95%, CI:48,94-53,44] și 923 de femei sau 48,81±1,64% [95%, CI:46,56-51,06], iar cu cancer hepatic 156 de bărbați sau 63,16±3,86% [95%, CI:56,81-69,19] și 91 de femei sau 36,84±5,05% [95%, CI:30,81-43,19] (Tabelul 4.3, Figurile 4.5-4.7).

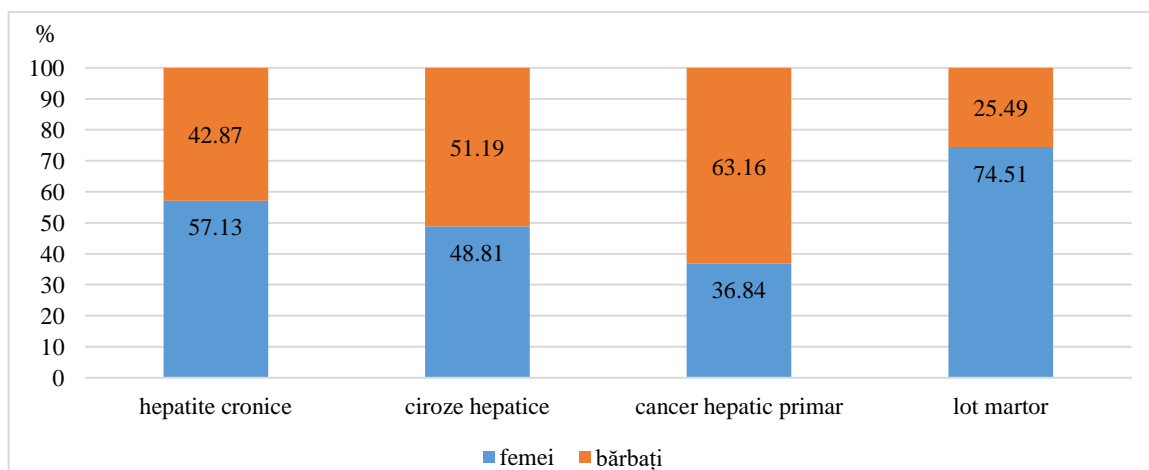


Figura 4. 5 Structura patologiilor hepatice în funcție de genul pacienților

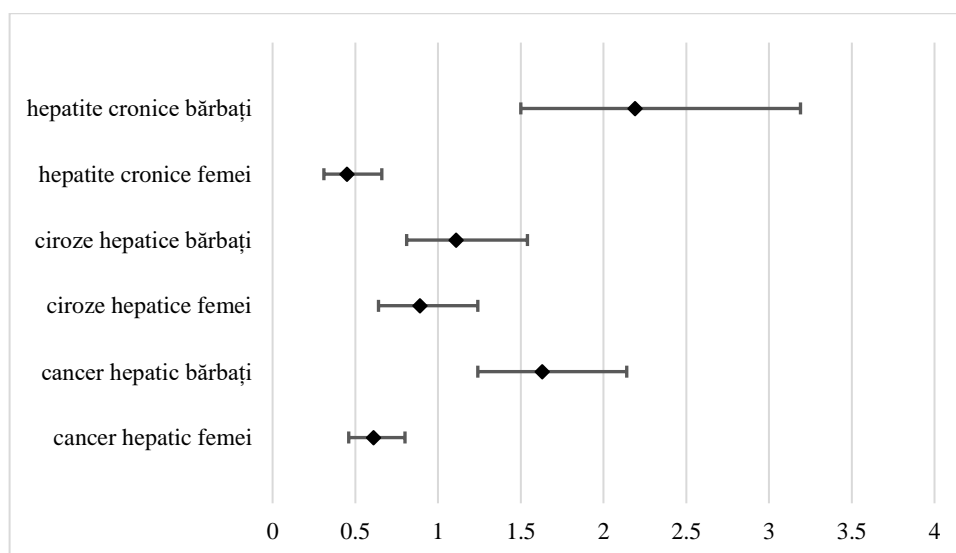


Figura 4. 6 **OR și 95%CI în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar**

Patologiile hepatice analizate în prezentul studiu au fost înregistrate mai frecvent la pacienții din grupa de vârstă 50-59 de ani, atât printre femei, cât și printre bărbați (Tabelul 4.3). 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 (Figura 4.7).

Tabelul 4. 3 **Ponderea patologiilor hepatice în funcție de gen și de grupa de vârstă**

| Grupa de vârstă | Genul | Hepatita cronică | | Ciroza hepatică | | Cancer hepatic | | TOTAL | |
|-----------------|--------------|------------------|---------------|-----------------|---------------|----------------|---------------|-------------|---------------|
| | | abs | % | abs | % | abs | % | abs | % |
| 10 - <20 | femei | 2 | 0,23 | 0 | 0,00 | 3 | 3,30 | 5 | 0,26 |
| | bărbați | 1 | 0,15 | 0 | 0,00 | 1 | 0,64 | 2 | 0,11 |
| 20 - <30 | femei | 9 | 1,03 | 6 | 0,65 | 4 | 4,40 | 19 | 1,01 |
| | bărbați | 19 | 2,90 | 10 | 1,03 | 1 | 0,64 | 30 | 1,69 |
| 30 - <40 | femei | 70 | 8,02 | 42 | 4,55 | 2 | 2,20 | 114 | 6,04 |
| | bărbați | 71 | 10,84 | 73 | 7,54 | 2 | 1,28 | 146 | 8,21 |
| 40 - <50 | femei | 134 | 15,35 | 111 | 12,03 | 12 | 13,19 | 257 | 13,62 |
| | bărbați | 117 | 17,86 | 188 | 19,42 | 13 | 8,33 | 318 | 17,88 |
| 50 - <60 | femei | 324 | 37,11 | 358 | 38,79 | 22 | 24,18 | 704 | 37,31 |
| | bărbați | 249 | 38,02 | 390 | 40,29 | 49 | 31,41 | 688 | 38,67 |
| 60 - <70 | femei | 265 | 30,36 | 330 | 35,75 | 43 | 47,25 | 638 | 33,81 |
| | bărbați | 162 | 24,73 | 258 | 26,65 | 80 | 51,28 | 500 | 28,11 |
| 70 - <80 | femei | 60 | 6,87 | 66 | 7,15 | 4 | 4,40 | 130 | 6,89 |
| | bărbați | 33 | 5,04 | 41 | 4,24 | 7 | 4,49 | 81 | 4,55 |
| 80 - <90 | femei | 9 | 1,03 | 10 | 1,08 | 1 | 1,10 | 20 | 1,06 |
| | bărbați | 3 | 0,46 | 8 | 0,83 | 3 | 1,92 | 14 | 0,79 |
| TOTAL | femei | 873 | 100,00 | 923 | 100,00 | 91 | 100,00 | 1887 | 100,00 |

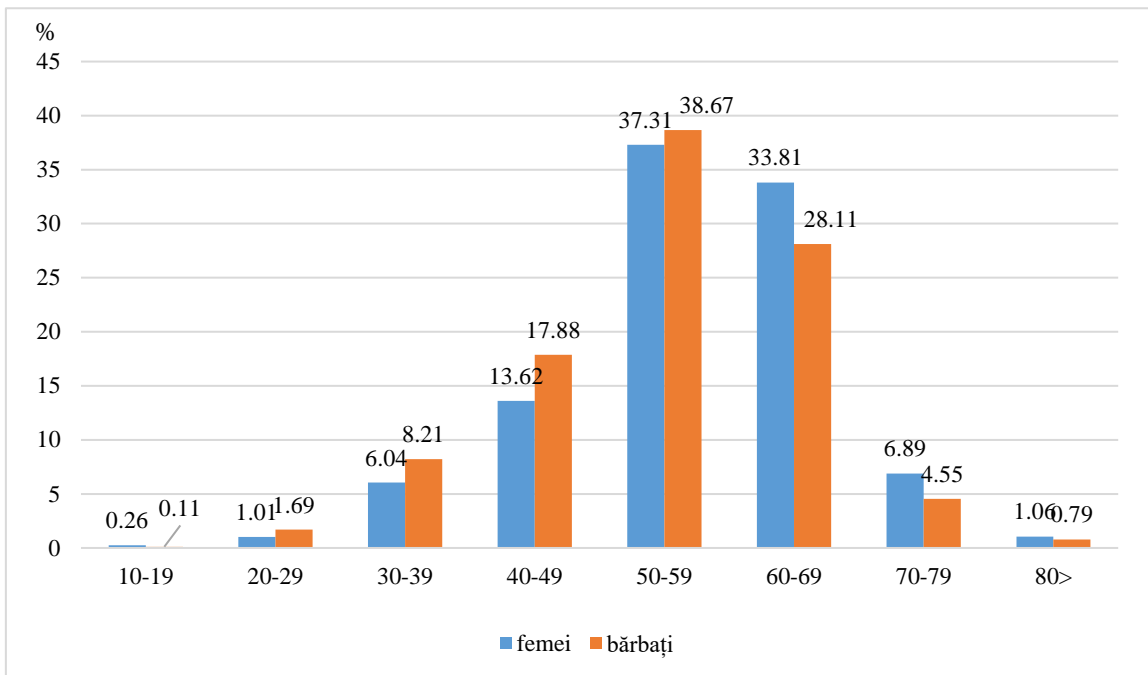


Figura 4. 7 Distribuția patologiilor hepatice în funcție de vârstă și gen

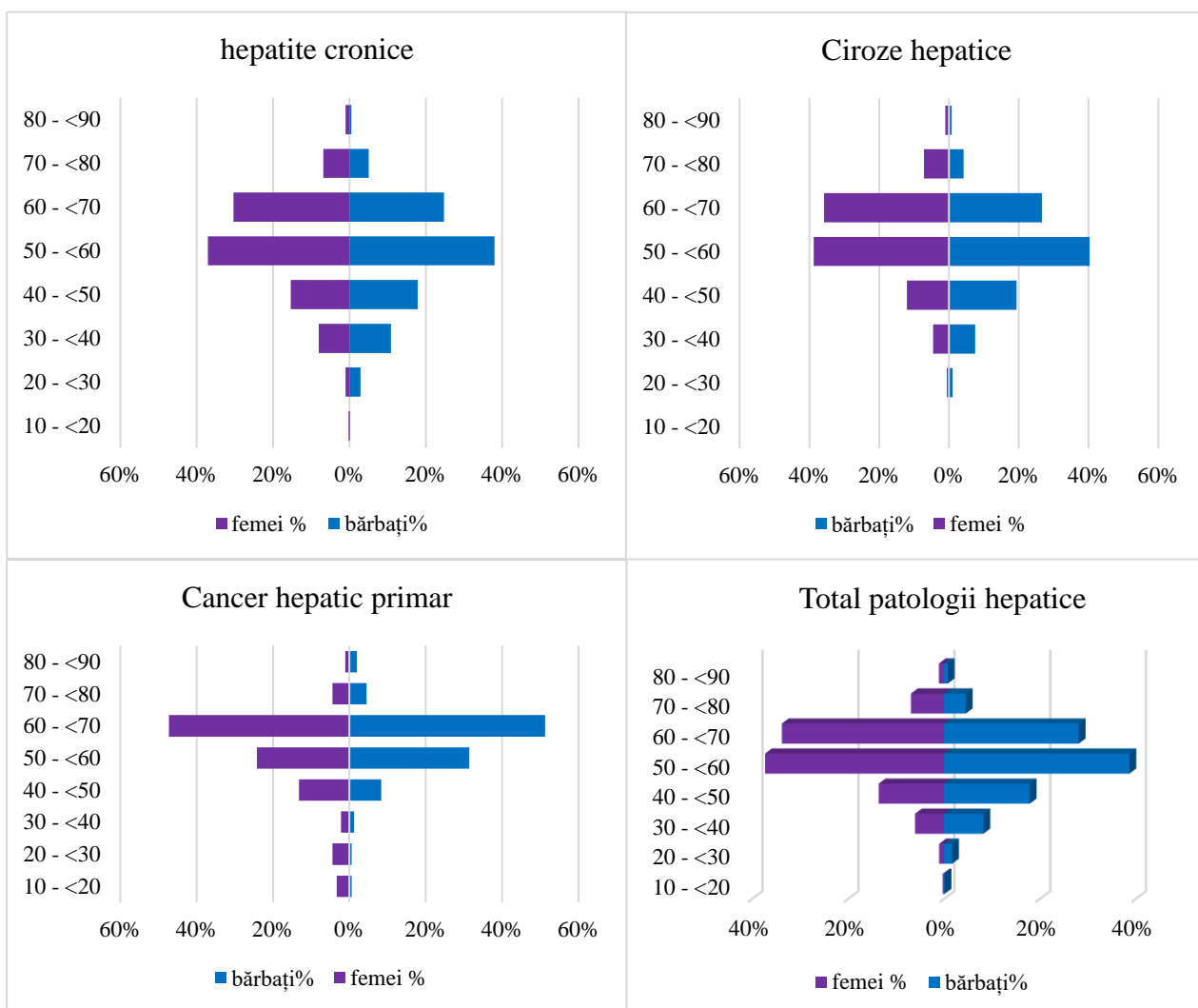


Figura 4. 8 Piramida populațională (femei/bărbați) în patologiile hepatice cronice cercetate

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

Figura 4. 7).

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 (Figura 4. 8).

Aceiași situație epidemiologică o înregistrăm și la bolnavii cu ciroză hepatică. În majoritatea cazurilor bolnavii cu ciroză hepatică atât la femei cât 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 patologiiile 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.

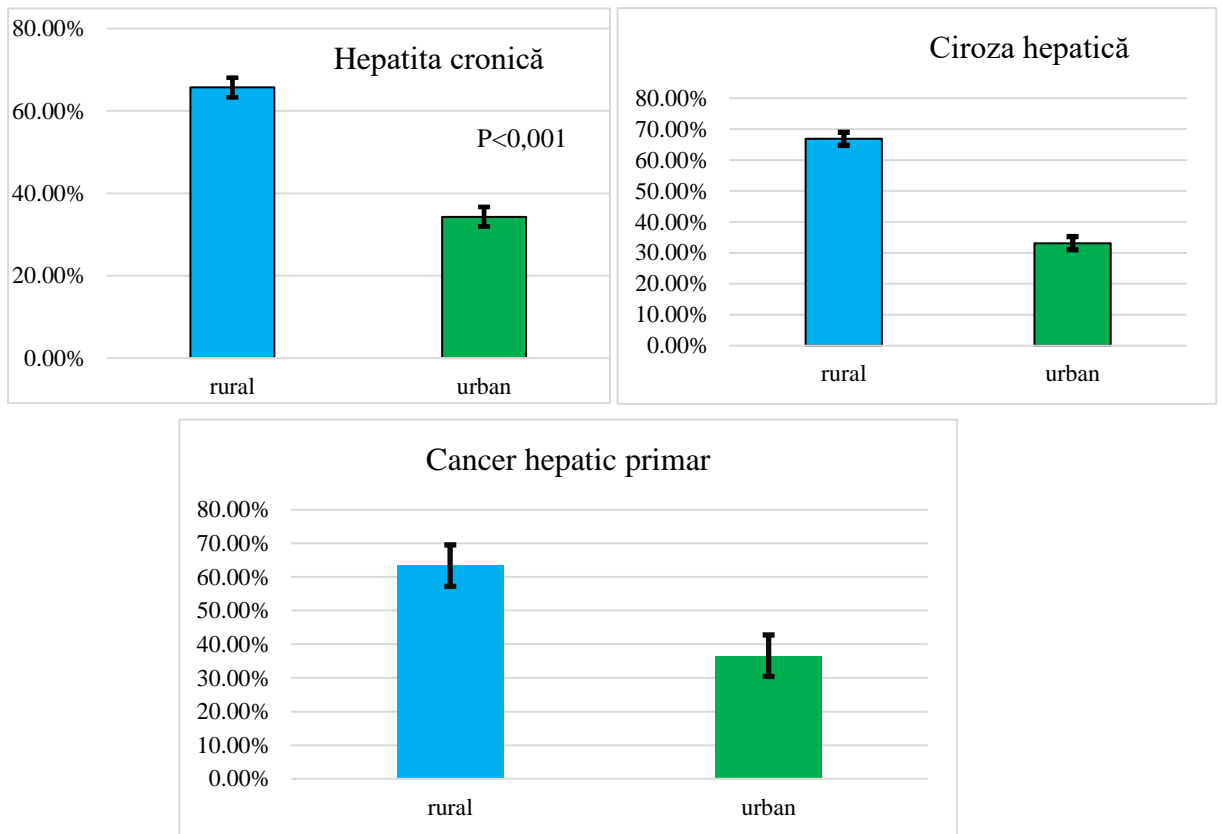


Figura 4. 9 Zonele de reședință ale pacienților cu patologii hepatice

Majoritatea bolnavilor analizați în studiu aveau studii secundare de pregătire. Astfel, ponderea bolnavilor cu hepatită cronică cu studii secundare a fost de 56,28%, cu ciroză hepatică – 63,41%, și o pondere ușor mai înaltă la bolnavii cu cancer hepatic primar – 65,97% (Figura 4. 10).

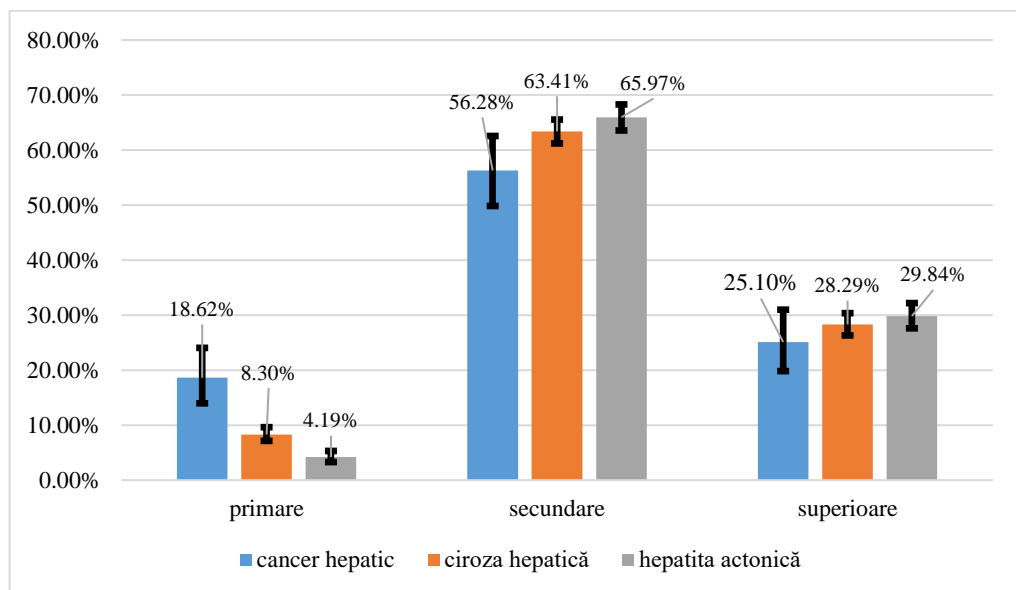


Figura 4. 10 Distribuția pacienților cu patologii hepatice în funcție de nivelul de studii

La analiza grupei de sânge a pacienților din loturile de cercetare nu a fost determinată o legătură cauză-efect în raport cu aceasta. În toate loturile de cercetare, mai înaltă a fost ponderea

bolnavilor cu grupele de sânge O pozitivă și A pozitivă. Acest fapt poate fi determinat de incidența mare a acestor grupe de sânge în rândul populației (Tabelul 4.4, Figura 4.11).

Tabelul 4. 4 Repartizarea pacienților din loturile de cercetare în funcție de grupa de sânge

| | Hepatite cronice (n= 1528) | | Ciroze hepatice (n=1891) | | Cancer hepatic (247) | | P _{1,2,3} |
|-------------------------------|-------------------------------|------------|-----------------------------|-------------|-------------------------|------------|--|
| | Lotul 1 | | Lotul 2 | | Lotul 3 | | |
| | abs | % | abs | % | abs | % | |
| Grupa de sânge: O pozitivă | 292 | 26,62±2,58 | 415 | 26,83%±2,17 | 74 | 44,05±5,77 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} <0,01 P _{2,3} <0,01 |
| O negativă | 45 | 4,10±2,95 | 76 | 4,91±2,47 | 8 | 4,76±8,04 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05 |
| A pozitivă | 397 | 36,19±2,41 | 581 | 37,56±2,09 | 39 | 23,21±6,76 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} <0,05 |
| A negativă | 71 | 6,47±2,91 | 82 | 5,30±2,47 | 9 | 5,36±7,96 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05 |
| B pozitivă | 164 | 14,95±2,78 | 262 | 16,94±2,31 | 23 | 13,69±7,32 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05 |
| B negativă | 42 | 3,83±2,96 | 27 | 1,75±2,57 | 5 | 2,98±8,50 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05 |
| AB pozitivă | 70 | 6,38±2,92 | 92 | 5,95±2,46 | 8 | 4,76±8,04 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05 |
| AB negativă | 16 | 1,46±3,09 | 12 | 0,78±2,65 | 2 | 1,19±10,84 | P _{1,2} >0,05 P _{1,3} >0,05 P _{2,3} >0,05 |

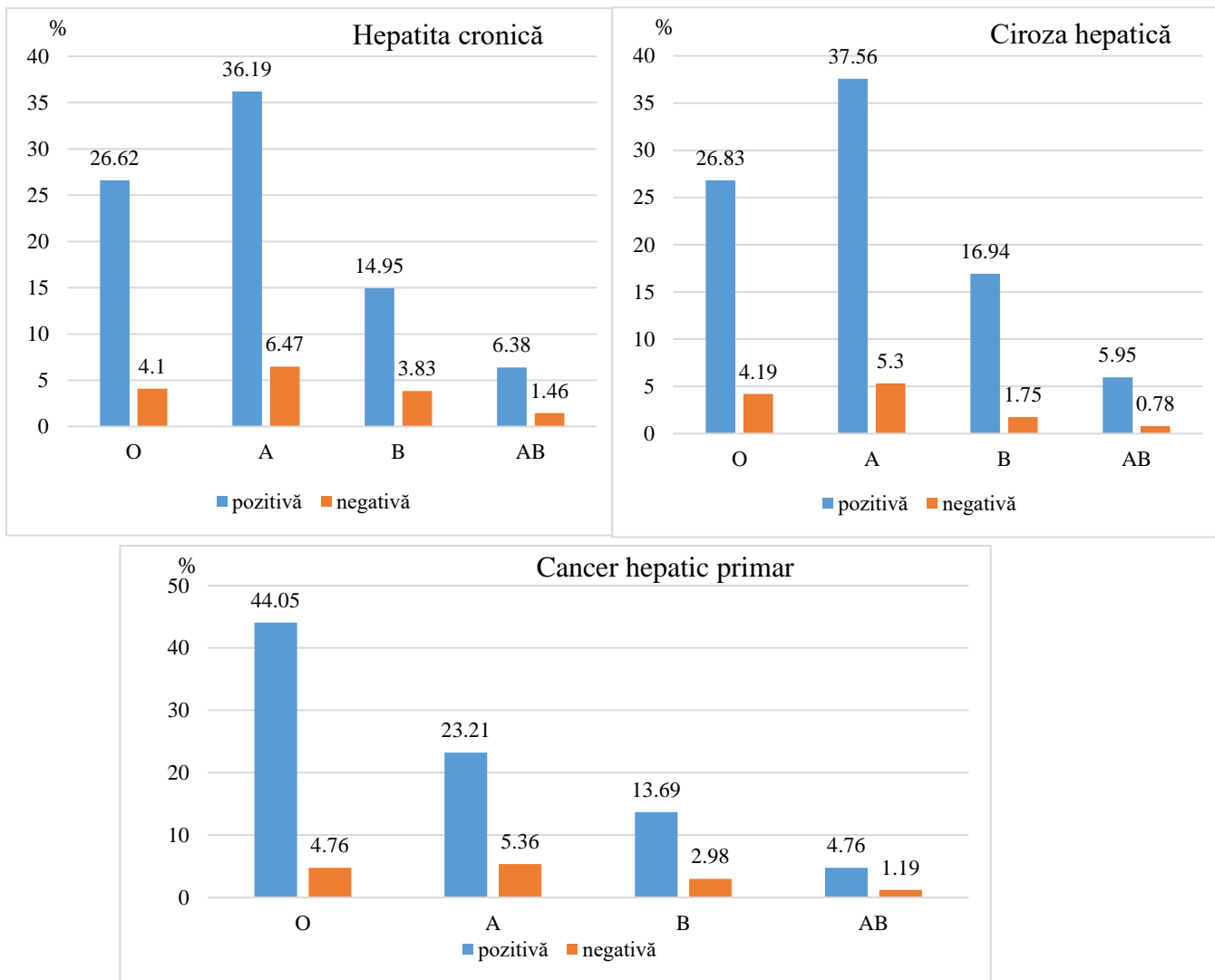


Figura 4. 11 Distribuția pacienților cu patologii hepatice în funcție de grupa de sânge

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 $22,44 \pm 22,44\%$ ($P < 0,001$) (Tabelul 4.5, Figura 4.12).

Tabel 4. 5 Caracteristica comparativă a loturilor de cercetare în funcție de etiologia patologiei hepatice

| | Tipul virusului | Hepatita cronică | | Ciroza hepatică | | Cancer hepatic primar | | Total | |
|--------------|-------------------------|------------------|--------------|-----------------|--------------|-----------------------|--------------|-------------|--------------|
| | | abs | % | abs | % | abs | % | abs | % |
| Virală | B | 679 | 50,22±1,91 | 567 | 37,77 | 94 | 48,96 | 1340 | 44,01 |
| | C | 423 | 31,29±2,25 | 341 | 22,72 | 55 | 28,65 | 819 | 26,90 |
| | B+D | 139 | 10,28±2,57 | 380 | 25,32 | 7 | 3,65 | 526 | 17,27 |
| | B+C | 105 | 7,77±2,61 | 198 | 13,19 | 16 | 8,33 | 319 | 10,48 |
| | B+C+D | 4 | 0,30±3,15 | 13 | 0,87 | 20 | 10,42 | 37 | 1,22 |
| | B+D+C | 1 | 0,07 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 0,03 |
| | G | 0 | 0,00 | 2 | 0,13 | 0 | 0,00 | 2 | 0,07 |
| | TTV+C | 1 | 0,07 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 1 | 0,03 |
| | TOTAL | 1352 | 88,48 | 1501 | 79,38 | 192 | 77,73 | 3045 | 83,06 |
| Nevirală | alcoolică | 53 | 35,10 | 68 | 18,94 | 15 | 40,54 | 136 | 24,86 |
| | autoimună | 13 | 8,61 | 0 | 0,00 | 0 | 0,00 | 13 | 2,38 |
| | dismetaboli că | 23 | 15,23 | 177 | 49,30 | 0 | 0,00 | 200 | 36,56 |
| | medicament oasă | 48 | 31,79 | 25 | 6,96 | 11 | 29,73 | 84 | 15,36 |
| | steatoză | 10 | 6,62 | 10 | 2,79 | 0 | 0,00 | 20 | 3,66 |
| | toxică | 2 | 1,32 | 6 | 1,67 | 11 | 29,73 | 19 | 3,47 |
| | reactivă nespecifică | 2 | 1,32 | | 0,00 | 0 | 0,00 | 2 | 0,37 |
| | biliară | 0 | 0,00 | 73 | 20,33 | 0 | 0,00 | 73 | 13,35 |
| | TOTAL | 151 | 9,88 | 359 | 18,98 | 37 | 14,98 | 547 | 14,92 |
| Neprecizată | | 25 | 1,64 | 31 | 1,64 | 18 | 7,29 | 74 | 2,02 |
| Total | | 1528 | 100 | 1891 | 100 | 247 | 100 | 3666 | 100 |

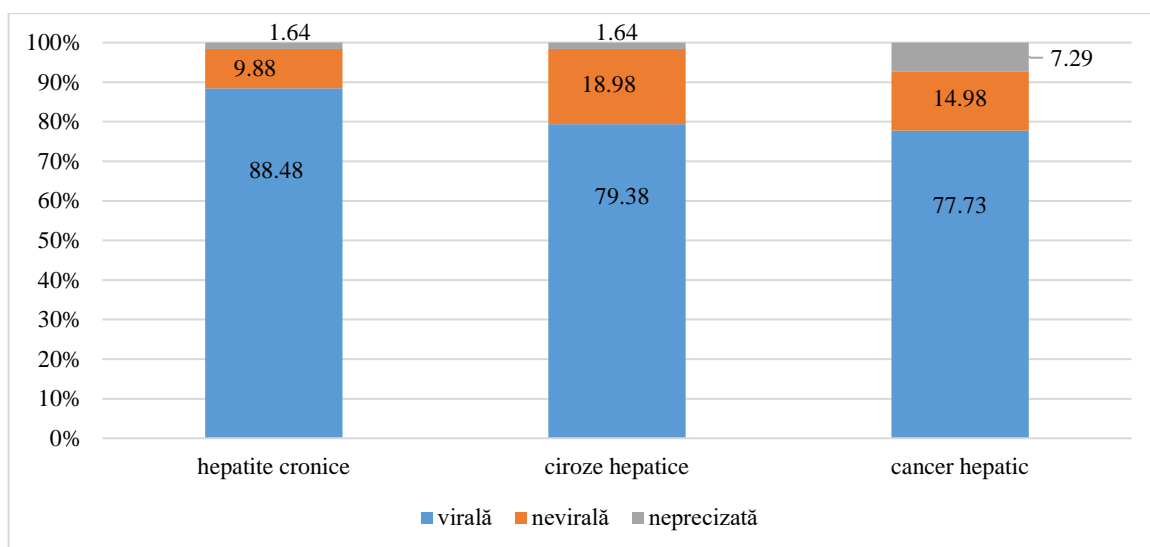


Figura 4. 12 Structura patologiei hepatice în funcție de etiologia virală/nevirală

La analiza structurii etiologice a patologiilor ficatului cu etiologie virală a fost constatată predominarea VHB, identificat în 679 de cazuri sau $50,22 \pm 1,91\%$, $95\% \text{ CI } 47,56-52,88\%$, comparativ cu 423 de cazuri sau $31,29 \pm 2,25$, $95\% \text{ CI } 28,87-33,81\%$ 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 $10,28 \pm 2,57\%$, $95\% \text{ CI } 8,77-12,01\%$, VHB+VHC – 105 cazuri sau $7,77 \pm 2,61\%$, $95\% \text{ CI } 6,46-9,32\%$, VHB+BVC+VHD – 4 cazuri sau $0,30\%$, $95\% \text{ CI } 0,16-0,86\%$ (Figura 4. 13-4.14).

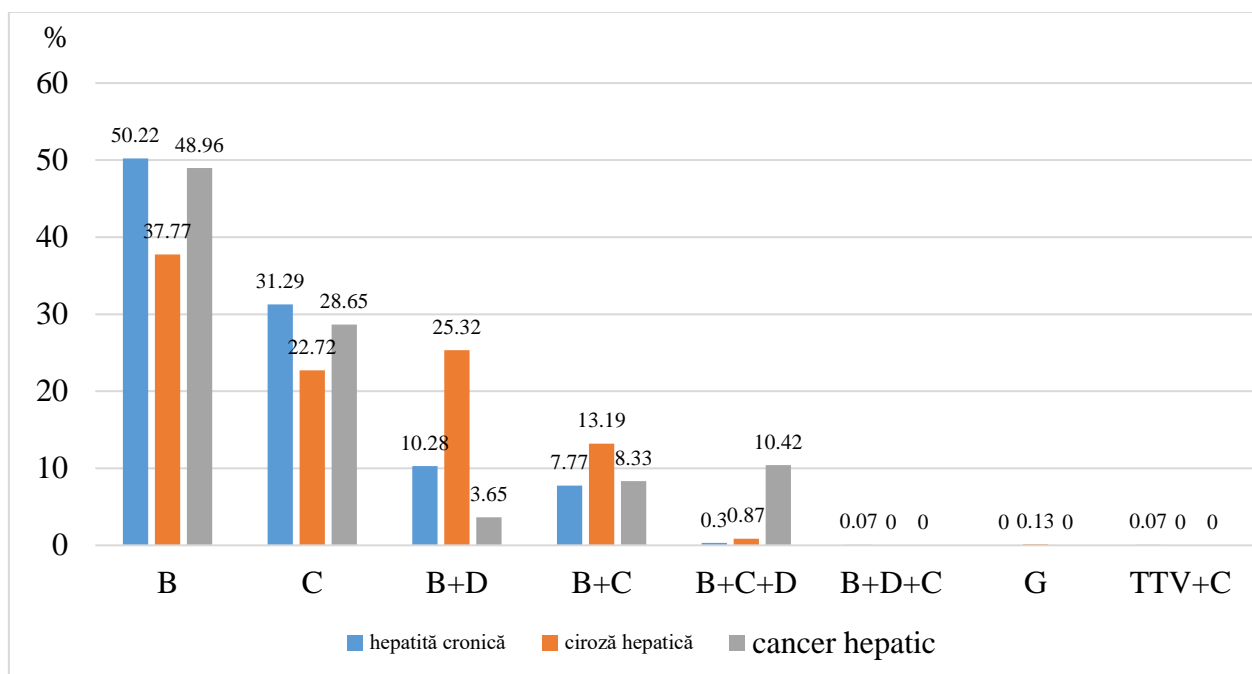


Figura 4. 13 Structura patologiilor hepatice de etiologie virală în loturile de cercetare

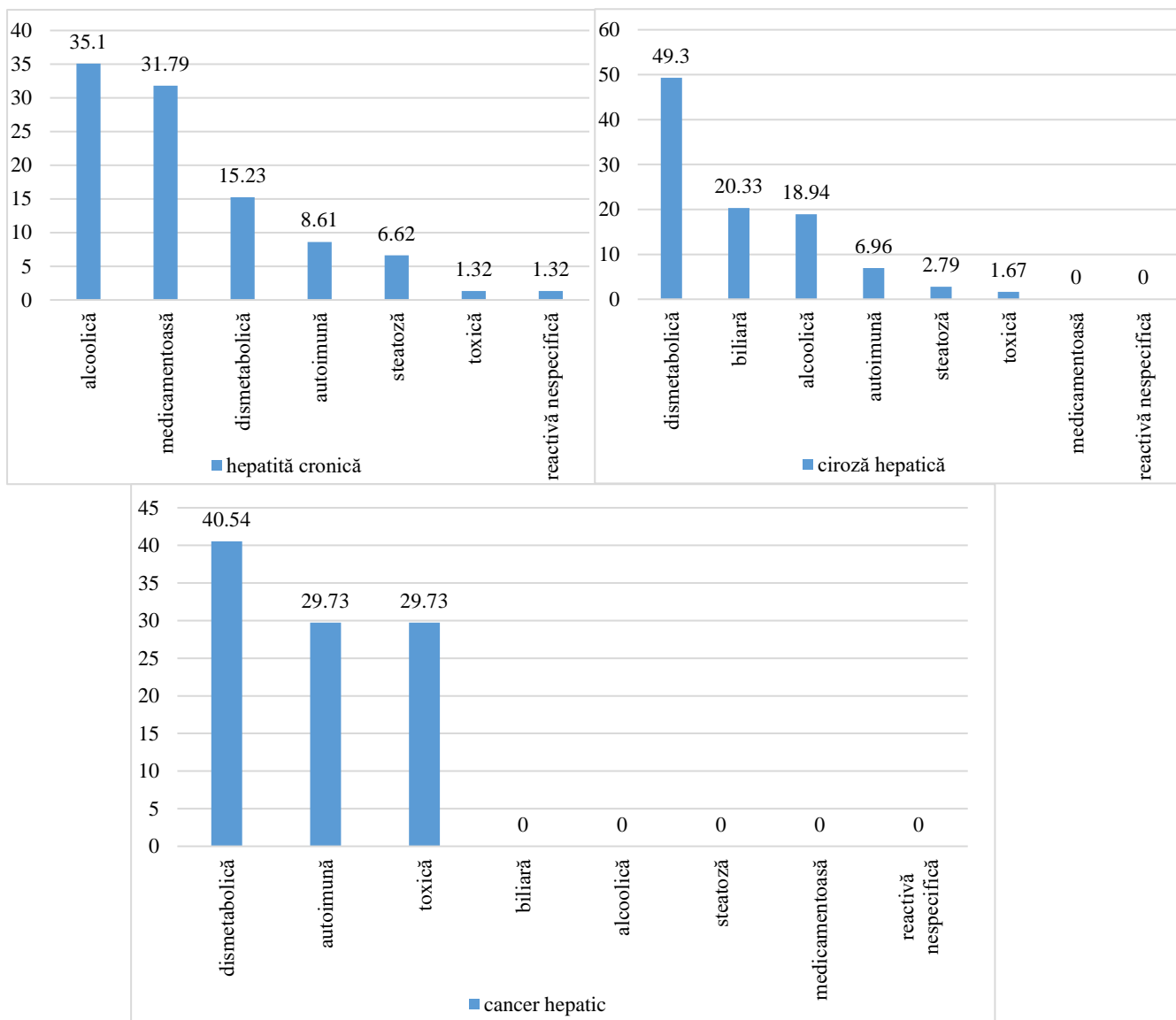


Figura 4. 14 Structura patologiilor hepatice de etiologie nevirală în loturile de cercetare (%)

4.3 Analiza factorilor de risc în hepatitele cronice, ciroze hepatice și cancerul hepatic primar

4.3.1 Patologiile concomitente diagnosticului de bază

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 (Tabelul 4. 6). 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% (Tabelul 4. 6).

În această ordine de idei, vom analiza fiecare patologie separat pentru a evidenția particularitățile epidemiologice în raport cu patologiile concomitente.

Tabelul 4. 6 Numărul de diagnostice clinice secundare în patologiile hepatice

| Numărul de diagnostice clinice concomitente patologiei hepatice | | 1-4 | 5-9 | 10 - 14 | 15 - 19 | 20 - 24 | TOTAL |
|---|----------------|-------|-------|---------|---------|---------|--------|
| Hepatita cronică | abs | 277 | 996 | 229 | 24 | 2 | 1528 |
| | % | 18,18 | 65,14 | 14,98 | 1,57 | 0,13 | 100 |
| | Wilson 95% LCL | 16,33 | 62,72 | 13,28 | 1,06 | 0,04 | |
| | Wilson 95% UCL | 20,19 | 67,49 | 16,85 | 2,33 | 0,48 | |
| Ciroza hepatică | abs | 22 | 1360 | 506 | 3 | 0 | 1891 |
| | % | 1,16 | 71,92 | 26,76 | 0,16 | 0 | 100 |
| | Wilson 95% LCL | 0,77 | 69,85 | 24,81 | 0,05 | 0,00 | |
| | Wilson 95% UCL | 1,76 | 73,90 | 28,80 | 0,47 | 0,20 | |
| Cancer hepatic primar | abs | 8 | 196 | 41 | 2 | 0 | 247 |
| | % | 3,24 | 79,35 | 16,60 | 0,81 | 0 | 100,00 |
| | Wilson 95% LCL | 1,41 | 73,76 | 12,18 | 0,10 | 0 | |
| | Wilson 95% UCL | 6,28 | 84,22 | 21,84 | 2,89 | 1,48 | |
| Lotul martor | abs | 152 | 1 | 0 | 0 | 0 | 153 |
| | % | 99,35 | 0,65 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 100,00 |
| | Wilson 95% LCL | 96,41 | 0,02 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | |
| | Wilson 95% UCL | 99,98 | 3,59 | 2,38 | 2,38 | 2,38 | |

Pentru a evidenția particularitățile epidemiologice ale patologiilor hepatice în raport cu patologiile concomitente, fiecare patologie hepatică a fost analizată separat. Astfel, dintre pacienții cu hepatită cronică, 966 sau $65,14 \pm 1,53\%$, $95\% \text{ CI } 62,72-67,49\%$ ($P < 0,001$), au avut de la 5 până la 9 diagnostice secundare. Până la 4 patologii concomitente au fost determinate la 277 de pacienți sau $18,18 \pm 2,31\%$, $95\% \text{ CI } 16,33-20,19\%$ ($P < 0,001$); 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 $14,98 \pm 2,35\%$, $95\% \text{ CI } 13,28-16,85\%$ ($P < 0,001$), 15-19 diagnostice secundare – 24 de pacienți sau $1,57 \pm 2,59\%$, $95\% \text{ CI } 1,06-2,33\%$ ($P > 0,05$), și 20-24 diagnostice secundare – 2 cazuri sau $0,13 \pm 3,6\%$, $95\% \text{ CI } 0,04-0,48\%$ (Tabelul 4.6).

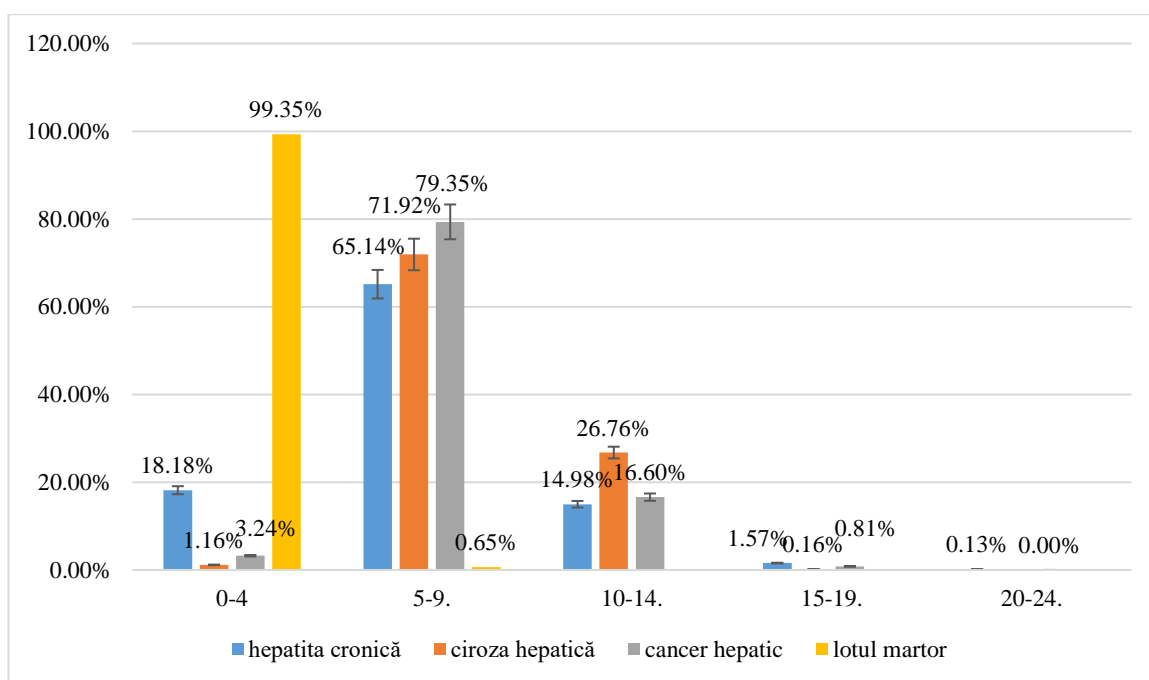


Figura 4. 15 Numărul de diagnostice clinice secundare la pacienții cu patologii hepatice

Marea majoritate a pacienților cu ciroză hepatică, 1360 pacienți sau $71,92 \pm 1,21\%$, $95\% \text{ CI } 69,85-73,90\%$ ($P < 0,001$), 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 $1,16 \pm 2,33\%$, $95\% \text{ CI } 0,77-1,76\%$ ($P > 0,05$). Cu 10-14 patologii secundare diagnosticului de bază au fost identificați 506 de pacienți sau $26,76 \pm 1,96\%$, $95\% \text{ CI } 24,81-28,80\%$ ($P < 0,001$), cu 15-19 diagnostice secundare – 3 pacienți sau $0,16 \pm 2,82\%$, $95\% \text{ CI } 0,005-0,47\%$ ($P > 0,05$) (Tabelul 4.6, Figura 4. 15).

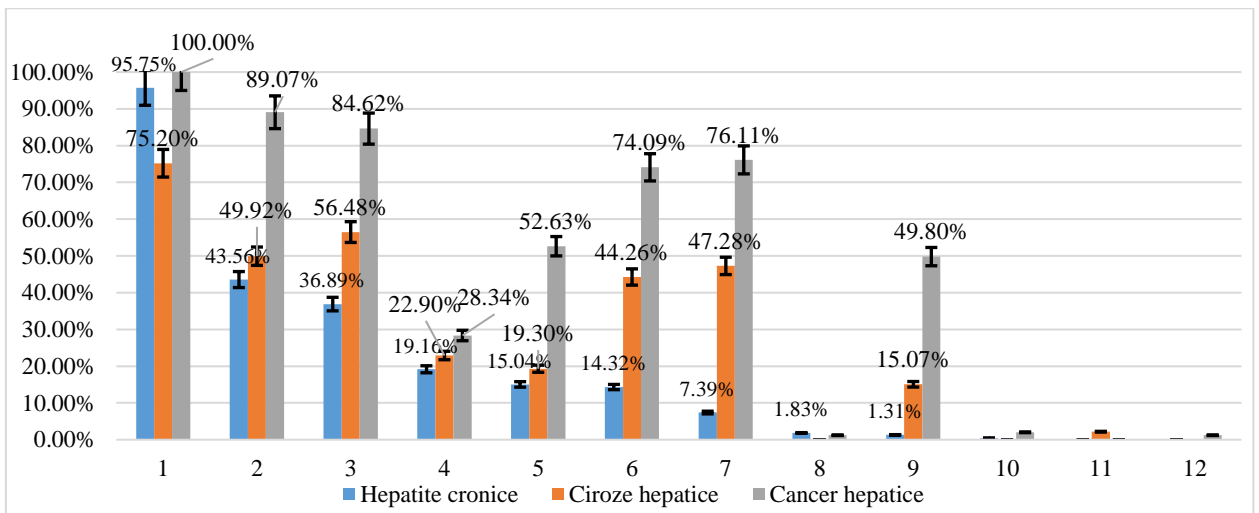
Majoritatea pacienților cu cancer hepatic, 196 pacienți sau $79,35 \pm 2,89\%$, $95\% \text{ CI } 73,76-84,22\%$ ($P < 0,001$), au avut de la 5 până la 9 diagnostice secundare celui de bază; 41 de pacienți sau $16,60 \pm 5,81\%$, $95\% \text{ CI } 12,18-21,84\%$ ($P < 0,01$) – de la 10 până la 14 diagnostice secundare; 8 pacienți sau $3,24 \pm 6,69\%$, $95\% \text{ CI } 1,41-6,28\%$ ($P < 0,005$) – până la 4 diagnostice secundare, iar doi pacienți sau $0,81\%$, $95\% \text{ CI } 0,10-2,89\%$ – 15-19 diagnostice secundare (Tabelul 4.6, Figura 4. 15).

Tabelul 4. 7 **Bolile concomitente depistate la pacienții din loturile de cercetare (Clasificarea conform ICD 10)**

| Bolile conform ICD 10 | Lotul martor | | | | Hepatita cronică | | | | Ciroza hepatică | | | | Cancer hepatic | | | |
|--|--------------|-------|----------------------|----------------------|------------------|-------|----------------------|----------------------|-----------------|-------|----------------------|----------------------|----------------|--------|----------------------|----------------------|
| | abs | % | Wilson 95% LCL | Wilson 95% UCL | abs | % | Wilson 95% LCL | Wilson 95% UCL | abs | % | Wilson 95% LCL | Wilson 95% UCL | abs | % | Wilson 95% LCL | Wilson 95% UCL |
| Bolile aparatului digestiv | 66 | 43,14 | 35,17 | 51,38 | 1464 | 95,75 | 94,62 | 96,65 | 1422 | 75,20 | 73,20 | 77,09 | 247 | 100,00 | 98,52 | 100,00 |
| Bolile aparatului respirator | 22 | 14,38 | 9,24 | 20,96 | 230 | 15,04 | 13,34 | 16,92 | 365 | 19,30 | 17,59 | 21,14 | 130 | 52,63 | 46,20 | 59,00 |
| Bolile aparatului circulator | 28 | 18,30 | 12,52 | 25,35 | 666 | 43,56 | 41,09 | 46,06 | 944 | 49,92 | 47,67 | 52,17 | 220 | 89,07 | 84,50 | 92,67 |
| Bolile aparatului geneto-urinar | 32 | 20,92 | 14,77 | 28,22 | 293 | 19,16 | 17,27 | 21,21 | 433 | 22,90 | 21,06 | 24,85 | 70 | 28,34 | 22,81 | 34,40 |
| Boli ale sângelui și a organelor hematopoietice | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 219 | 14,32 | 12,66 | 16,17 | 837 | 44,26 | 42,04 | 46,51 | 183 | 74,09 | 68,15 | 79,44 |
| Boli ale sistemului nervos | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 113 | 7,39 | 6,18 | 8,81 | 894 | 47,28 | 45,03 | 49,53 | 188 | 76,11 | 70,30 | 81,29 |
| Boli endocrine de nutriție și metabolism | 30 | 19,61 | 13,64 | 26,79 | 564 | 36,89 | 34,50 | 39,34 | 1068 | 56,48 | 54,23 | 58,70 | 209 | 84,62 | 79,50 | 88,88 |
| Boli ale sistemului osteoarticular ale mușchilor și a țesutului | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 28 | 1,83 | 1,27 | 2,63 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,20 | 3 | 1,21 | 0,25 | 3,51 |
| Boli infecțioase și parazitare | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 6 | 0,39 | 0,18 | 0,85 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,20 | 5 | 2,02 | 0,66 | 4,66 |
| Boli ale ochilor și ale anexelor sale | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,25 | 41 | 2,17 | 1,60 | 2,93 | 0 | 0,00 | 0,00 | 1,48 |
| Simptome semne și rezultate anormale ale investigațiilor de labo | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 20 | 1,31 | 0,85 | 2,01 | 285 | 15,07 | 13,53 | 16,75 | 123 | 49,80 | 43,39 | 56,21 |
| Tulburări mentale și de comportament | 0 | 0,00 | 0,00 | 2,38 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,25 | 0 | 0,00 | 0,00 | 0,20 | 3 | 1,21 | 0,25 | 3,51 |

Tabelul 4. 8 Bolile concomitente depistate la pacienții din loturile de cercetare (Clasificarea conform ICD 10)

| Nr.ord | Boli concomitente conform ICD 10 | Hepatite cronice/Lot martor | | | | Ciroze hepatice vs Hepatite cronice | | | | Cancer hepatic vs ciroze hepatice | | | |
|--------|---|-----------------------------|-------|-------|---------|-------------------------------------|------|-------|---------|-----------------------------------|-------|-------|---------|
| | | OR | 95% | CI | P-value | OR | 95% | CI | P-value | OR | 95% | CI | P-value |
| 1. | Bolile aparatului digestiv | 26,84 | 16,68 | 43,18 | 0,00001 | 0,11 | 0,09 | 0,15 | 0,00001 | 14,79 | 13,09 | 16,5 | 0,00001 |
| 2. | Bolile aparatului respirator | 0,51 | 0,29 | 0,87 | 0,01 | 1,85 | 1,53 | 2,22 | 0,00001 | 4,64 | 3,53 | 6,11 | 0,00001 |
| 3. | Bolile aparatului circulator | 0,99 | 0,59 | 1,64 | 0,97 | 1,29 | 1,12 | 1,47 | 0,0002 | 8,17 | 5,42 | 12,31 | 0,00001 |
| 4. | Bolile aparatului geneto-urinar | 0,75 | 0,5 | 1,14 | 0,18 | 1,25 | 1,05 | 1,47 | 0,0082 | 1,33 | 0,98 | 1,79 | 0,05 |
| 5. | Boli ale sângelui și a organelor hematopoietice | - | - | - | - | 4,74 | 4,02 | 5,6 | 0,00001 | 3,6 | 2,67 | 4,85 | 0,00001 |
| 6. | Boli ale sistemului nervos | - | - | - | - | 11,22 | 9,08 | 13,87 | 0,00001 | 3,53 | 2,61 | 4,82 | 0,00001 |
| 7. | Boli endocrine de nutriție și metabolism | 1,23 | 0,74 | 2,04 | 0,41 | 2,22 | 1,93 | 2,55 | 0,00001 | 4,23 | 2,96 | 6,05 | 0,00001 |
| 8. | Boli ale sistemului osteoarticular ale mușchilor și a țesutului | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 9. | Boli infecțioase și parazitare | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 10. | Boli ale ochilor și ale anexelor sale | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 11. | Simptome semne și rezultate anormale ale investigațiilor de laborator | - | - | - | - | 14,08 | 8,8 | 22,53 | 0,00001 | 5,59 | 4,22 | 7,39 | 0,00001 |
| 12. | Tulburări mentale și de comportament | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |



1. Bolile aparatului digestiv
2. Bolile aparatului respirator
3. Bolile aparatului circulator
4. Bolile aparatului geneto-urinar
5. Boli ale sângelui și a organelor hematopoietice
6. Boli ale sistemului nervos
7. Boli endocrine de nutriție și metabolism
8. Boli ale sistemului osteoarticular ale mușchilor și a țesutului
9. Boli infecțioase și parazitare
10. Boli ale ochilor și ale anexelor sale
11. Simptome semne și rezultate anormale ale investigațiilor de laborator
12. Tulburări mentale și de comportament

Figura 4. 16 Boli concomitente diagnosticate la pacienții cu ciroze hepatice și cancer hepatic

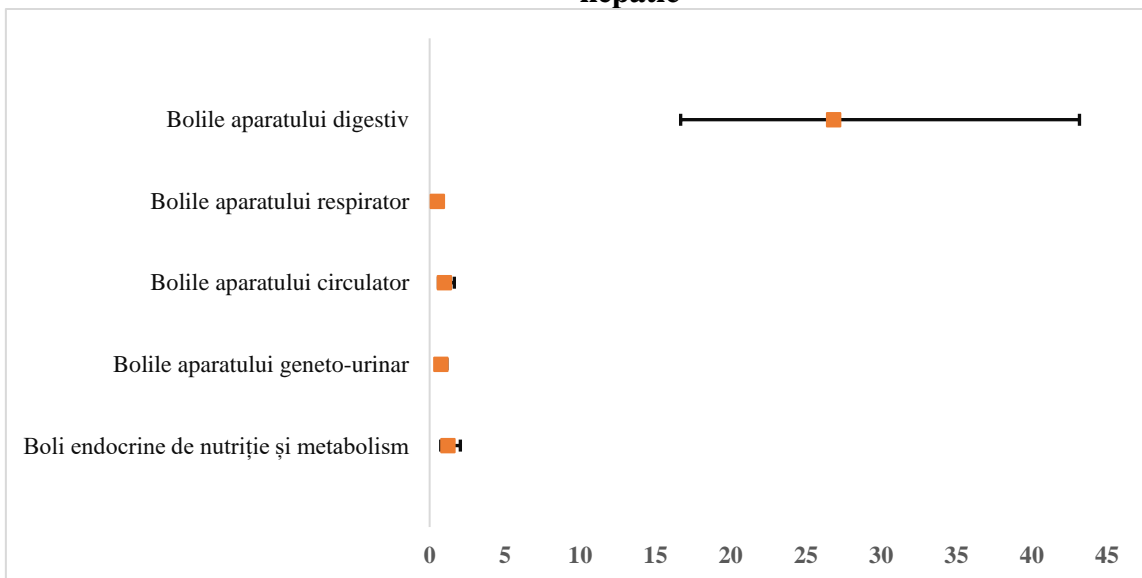


Figura 4. 17 Odds Ratio și Intervalul de confidență pentru hepatite cronice în funcție de bolile concomitente conform clasificării ICD 10

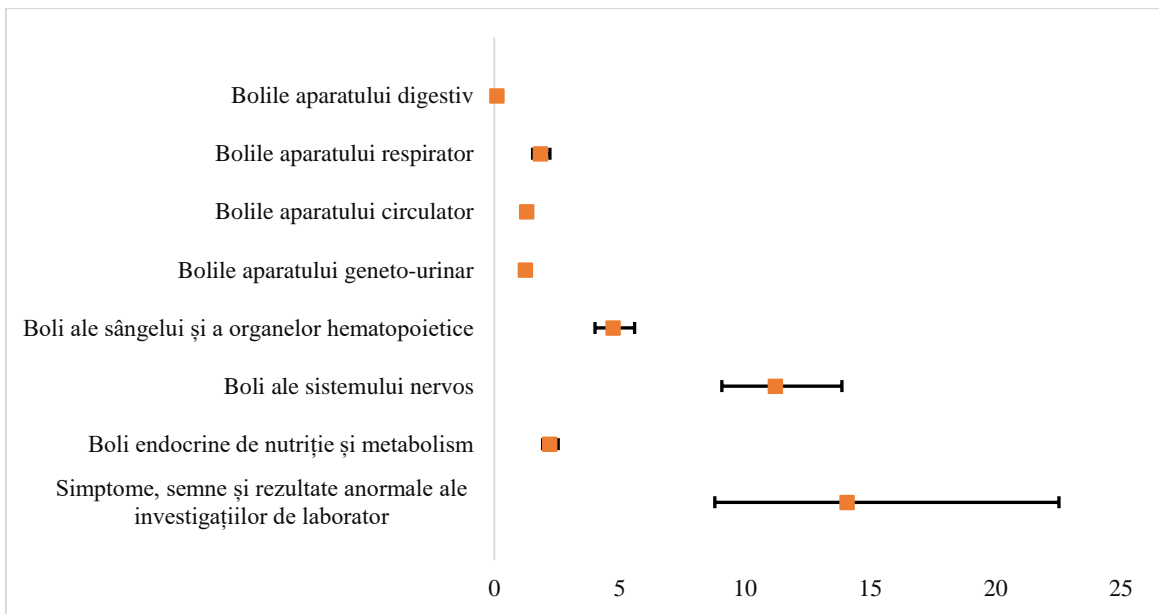


Figura 4. 18 Odds Ratio și Intervalul de confidență pentru ciroze hepatice în funcție de bolile concomitente conform clasificării ICD 10

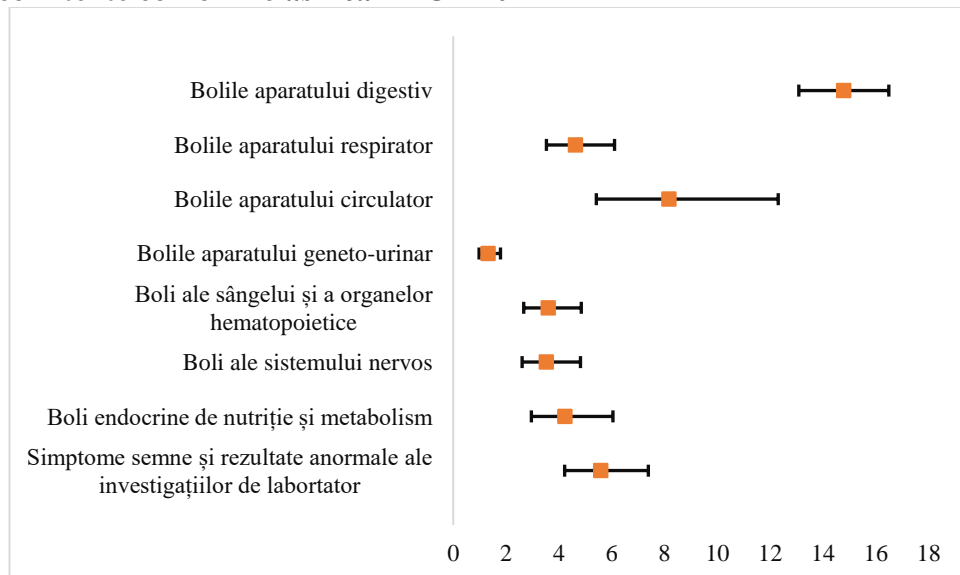


Figura 4. 19 Odds Ratio și Intervalul de confidență pentru cancerul hepatic în funcție de bolile concomitente conform clasificării ICD 10

Evoluția nefavorabilă a hepatitelor cronice și dezvoltarea ca rezultat a cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar este determinat de un șir de factori de risc. Unul din acești factori este patologiile concomitente diagnosticului de bază care agravează starea de sănătate a pacientului. Pacienții incluși în studiu au fost evaluați în funcție de patologiile concomitente înscrise în fișele de observație a pacienților. În total au fost determinate 61 diagnostice clinice secundare. Analiza procentuală a acestora a permis determinarea celor mai importante patologii care au prevalat peste 40 din pacienți. În continuare, patologiile selectate au fost analizate prin intermediul regresiei logistice și tabelului 2x2, care a permis constatarea indicelui Odds Ratio și intervalul de încredere. 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.

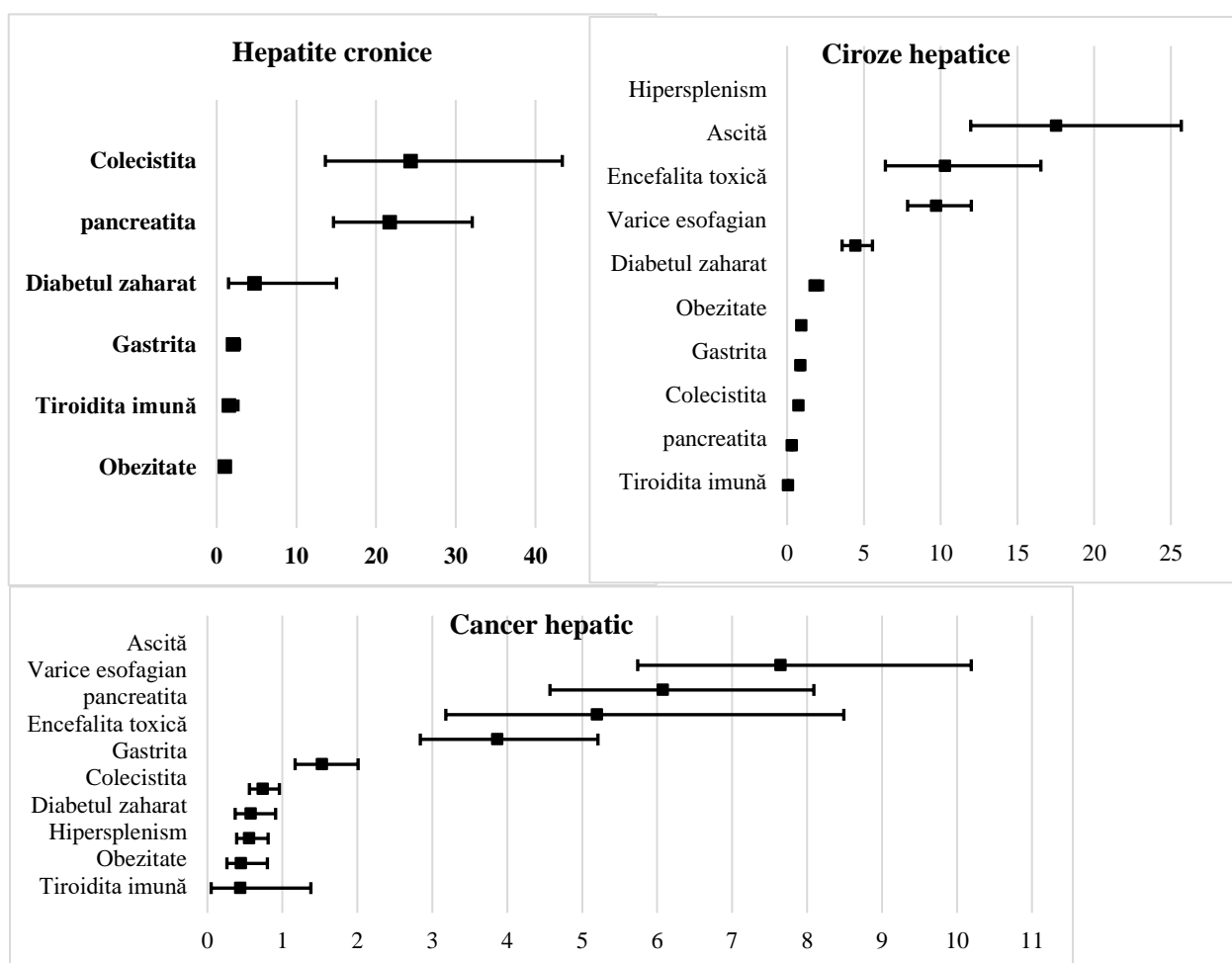


Figura 4. 20 Odds Ratio și 95% intervalul de încredere în funcție de unele patologii concomitente

4.3.2 Manopere medicale parenterale efectuate în trecut de pacienții cu patologii hepatice

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. Din totalul pacienților cu hepatite cronice (1528 de cazuri), majoritatea au fost supuși intervențiilor chirurgicale și ginecologice (Tabelul 4.9).

Tabelul 4. 9 Manopere medicale parenterale efectuate în trecut de pacienții cu patologii hepatice

| Manopere medicale parenterale | abs | % | 95%CI | Odds Ratio | 95 CI | X ² | P-value | |
|---------------------------------|------|-------|-------------|-------------|-------|----------------|---------|--------|
| HEPATITE CRONICE | | | | | | | | |
| Injecții intramusculare | 590 | 38,61 | 36,20-41,08 | 0,05 | 0,02 | 0,1 | 126,96 | <0,001 |
| Injecții intravenoase | 599 | 39,20 | 36,78-41,67 | 0,12 | 0,07 | 0,2 | 87,13 | <0,001 |
| Intervenții chirurgicale | 1080 | 70,68 | 68,35-72,91 | 1,89 | 1,28 | 2,77 | 10,94 | <0,001 |
| Intervenții ginecologice | 839 | 54,91 | 52,49-57,39 | 1,55 | 1,06 | 2,27 | 5,1 | <0,05 |
| Intervenții stomatologice | 1133 | 74,15 | 71,90-76,20 | 0,3 | 0,15 | 0,56 | 15,53 | <0,001 |
| Perfuzii de plasmă | 181 | 11,85 | 10,32-13,56 | 0 | 0 | 0 | 15,44 | <0,001 |
| Piercing | 25 | 1,64 | 1,11-2,40 | 0 | 0 | 0 | 1,92 | 0,16 |
| Tatuaj | 24 | 1,57 | 1,06-2,33 | 0 | 0 | 0 | 1,84 | 0,17 |
| Transfuzii de sânge | 285 | 18,65 | 16,78-20,68 | 2,72 | 1,36 | 5,44 | 8,71 | 0,003 |
| CIROZE HEPATICE | | | | | | | | |
| Injecții intramusculare | 782 | 41,35 | | 0,05 | 0,02 | 0,11 | 111,7 | <0,001 |
| Injecții intravenoase | 704 | 37,23 | | 0,11 | 0,07 | 0,19 | 98,08 | <0,001 |
| Intervenții chirurgicale | 1504 | 79,53 | | 3,04 | 2,07 | 4,47 | 35,37 | <0,001 |
| Intervenții ginecologice | 66 | 3,49 | | 0,04 | 0,02 | 0,07 | 326,15 | <0,001 |
| Intervenții stomatologice | 1362 | 72,03 | | 0,26 | 0,14 | 0,5 | 19,00 | <0,001 |
| Perfuzii de plasmă | 273 | 14,44 | | 0 | 0 | 0 | 19,38 | <0,001 |
| Piercing | 59 | 3,12 | | 0 | 0 | 0 | 3,72 | 0,05 |
| Tatuaj | 5 | 0,26 | | 0 | 0 | 0 | 0,3 | 0,57 |
| Transfuzii de sânge | 369 | 19,51 | | 2,88 | 1,44 | 5,74 | 9,87 | <0,01 |
| CANCER HEPATIC PRIMAR | | | | | | | | |
| Injecții intramusculare | 59 | 23,89 | | 0,02 | 0,01 | 0,05 | 146,6 | <0,001 |
| Injecții intravenoase | 94 | 38,06 | | 0,12 | 0,06 | 0,2 | 65,72 | <0,001 |
| Intervenții chirurgicale | 40 | 16,19 | | 0,15 | 0,09 | 0,24 | 60,93 | <0,001 |
| Intervenții ginecologice | 8 | 3,24 | | 0,04 | 0,01 | 0,09 | 96,18 | <0,001 |
| Intervenții stomatologice | 180 | 72,87 | | 0,28 | 0,14 | 0,55 | 14,56 | <0,001 |
| Perfuzii de plasmă | 35 | 14,17 | | 0 | 0 | | 18,19 | <0,001 |
| Piercing | 6 | 2,43 | | 0 | 0 | | 2,86 | >0,05 |
| Tatuaj | 0 | 0,00 | | 0 | 0 | | 0 | 0 |
| Transfuzii de sânge | 57 | 23,08 | | 3,56 | 1,69 | 7,48 | 12,45 | <0,001 |

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 (Tabelul 4. 9, Figurile 4.21- 4.24).

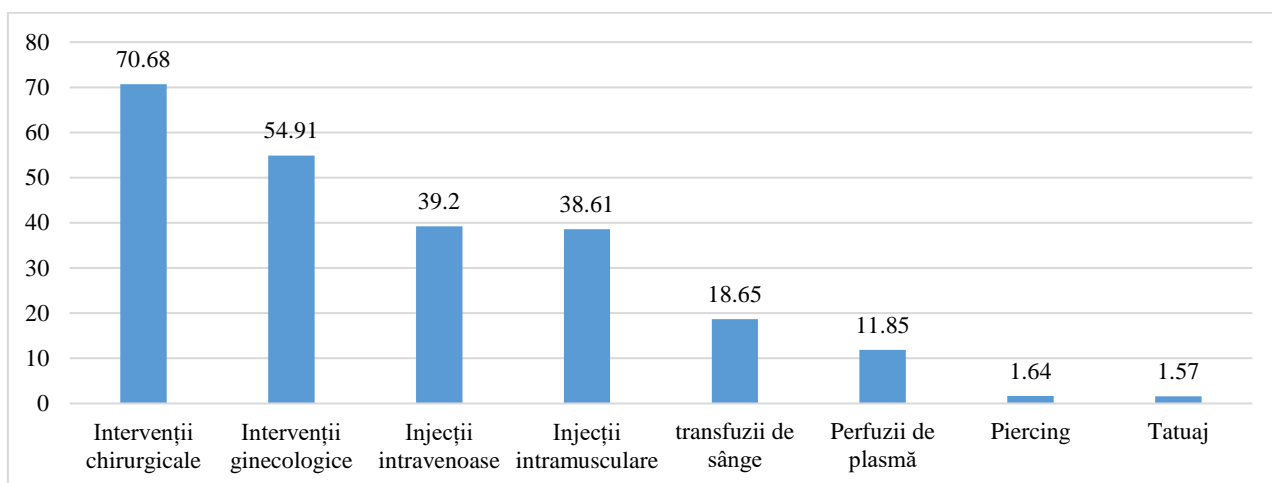


Figura 4. 21 Pondere manipulărilor parenterale efectuate în trecut de pacienții cu hepatite cronice (%)

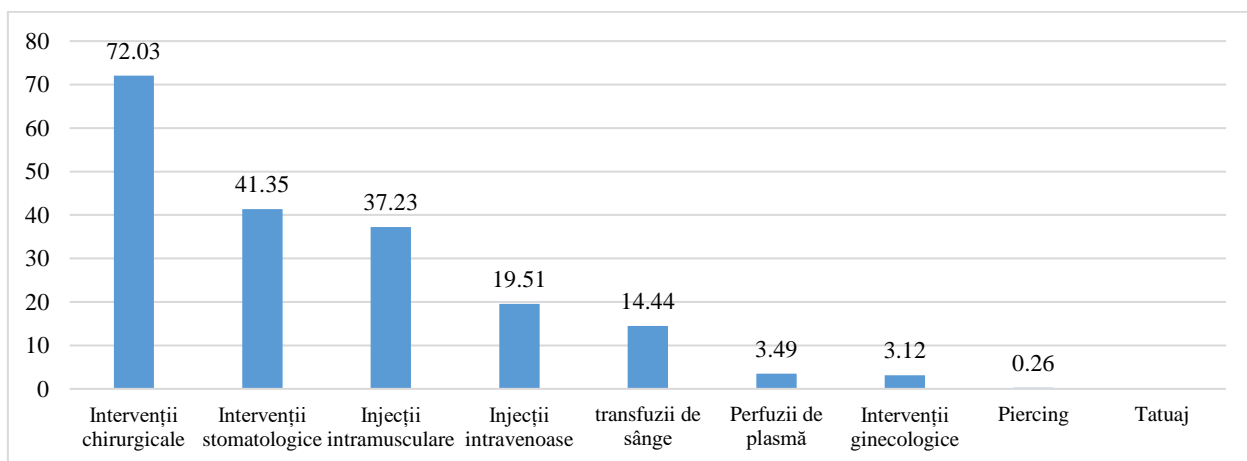


Figura 4. 22 Pondere manipulărilor parenterale efectuate în trecut de pacienții cu ciroze hepatice (%)

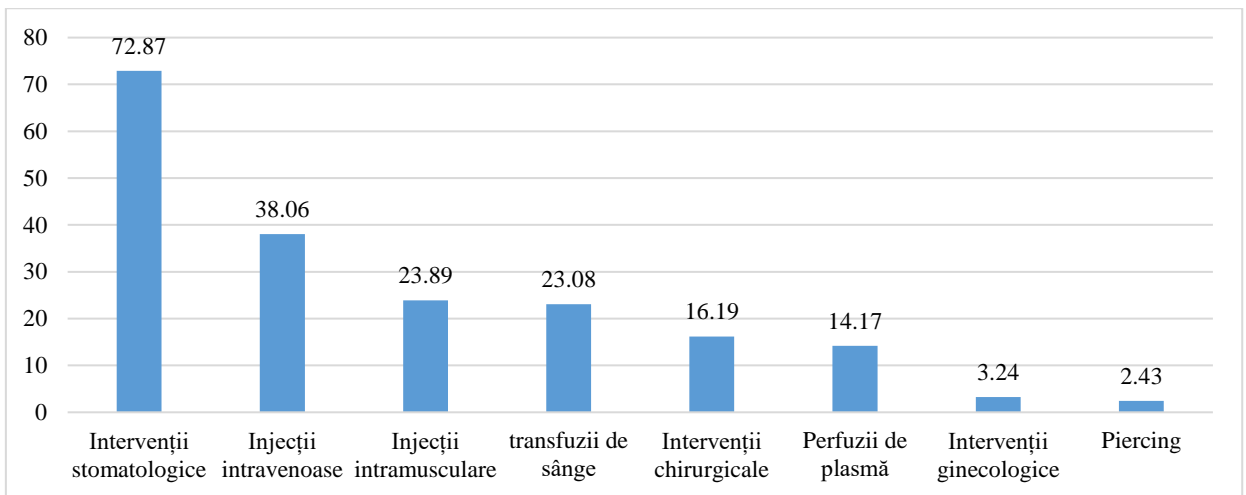


Figura 4. 23 Ponderea manipulărilor parenterale efectuate în trecut de pacienții cu cancer hepatic (%)

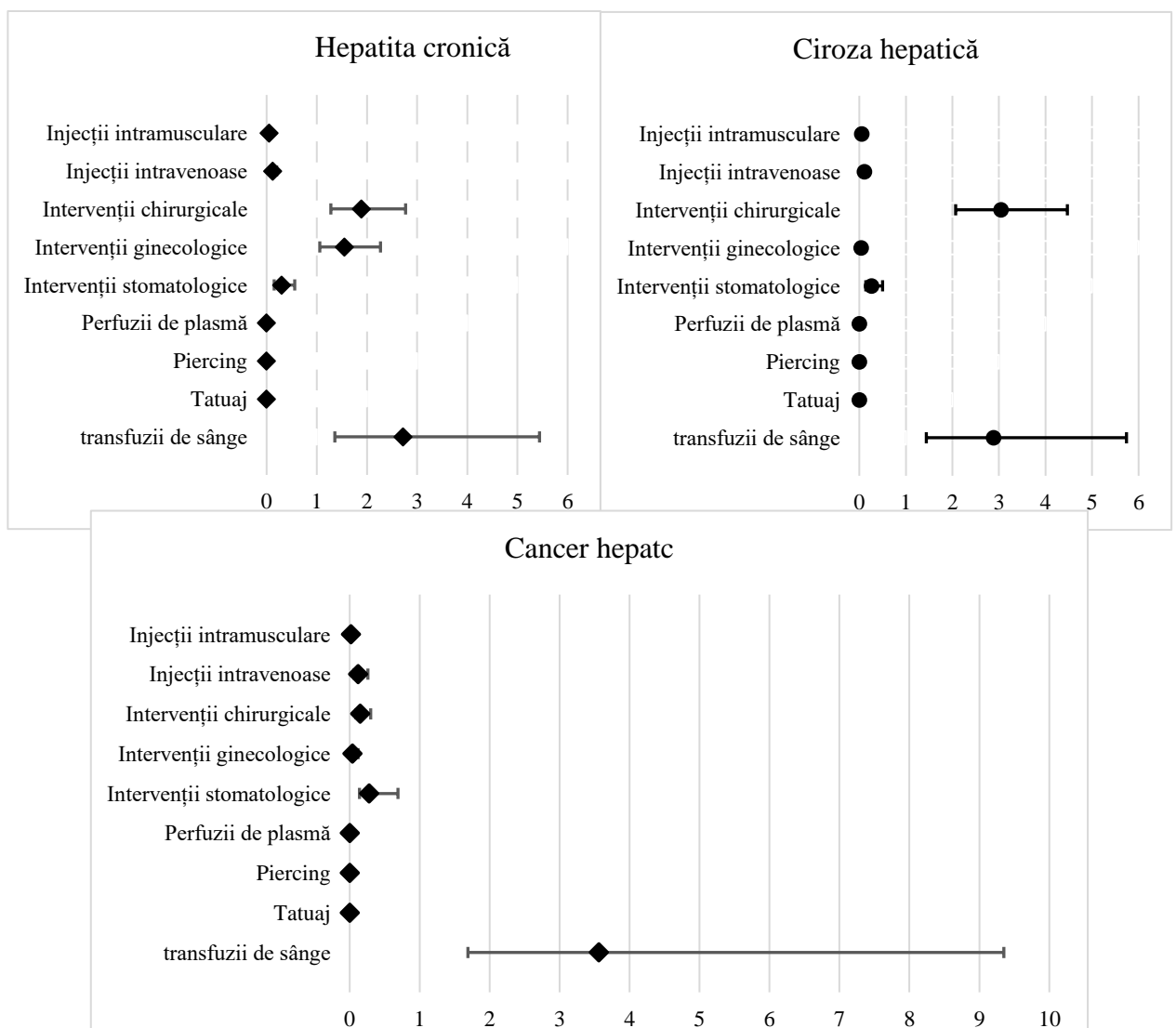


Figura 4. 24 Ratio și Intervalul de încredere pentru patologii cronice ale ficatului în funcție de manopere medicale parenterale

4.3.3 Durata bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar

Analiza datelor din chestionare a arătat că pacienții cu hepatite cronice au fost diagnosticați în medie cu $8,81 \pm 6,24$ 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 $11,29 \pm 4,49$ ani, durată minimă de 2 ani și maximă de 24 de ani, iar durata bolii la pacienții cu cancer hepatic a constituit în medie $3,66 \pm 1,15$ ani, minim 1 an și maximă 7 ani (Tabelul 4. 10, Figura 4.25).

Tabelul 4. 10 **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 |

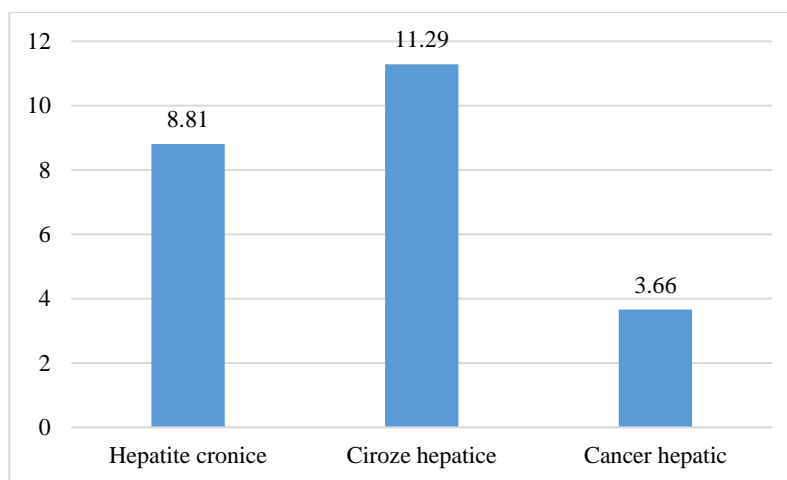


Figura 4. 25 **Durata medie a bolii la pacienții cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic primar (ani)**

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 4.11).

Tabelul 4. 11 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% | 100.00% | 0.89% | 2.11% |
| TOTAL | 1455 | 100.00% | 100.00% | | |
| 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 | 100.00% | 100.00% | | |
| 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 | 100.00% | 100.00% | | |

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 decedază în faza de ciroză hepatică sau sunt diagnosticați tardiv (Figura 4. 26).

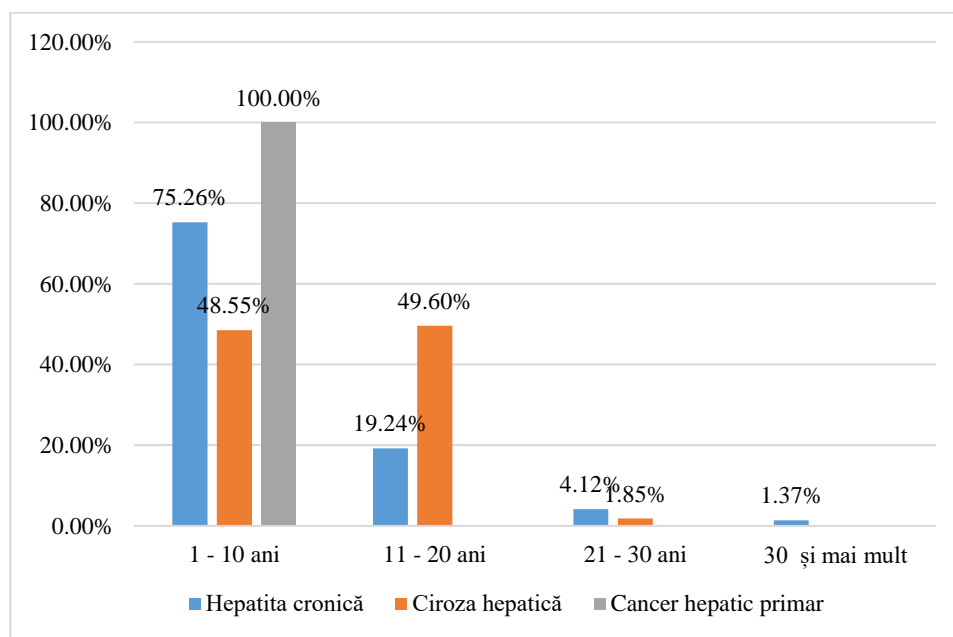


Figura 4. 26 Durata bolii la pacienții cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar

4.3.4 Factorii comportamentali în familiile pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic

Evoluția procesului epidemic în hepatitele cronice este asociată cu factorii de risc care pot contribui la creșterea frecvenței ratei de îmbolnăvire.

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 întrebările prezentate în Tabelul 4.12.

Tabelul 4. 12 **Factorii de risc comportamentali în familiile pacienților cu patologii hepatice cronice**

| Factorii de risc comportamentali în familie | abs | % | Odds Ratio | 95%CI | | X ² | Valoarea-P |
|---|------|-------|------------|-------|-------|----------------|------------|
| HEPATITE CRONICE (calculat din totalul de 1528 cazuri) | | | | | | | |
| Prezența în familie a persoanelor cu hepatită | 503 | 32,92 | 1,17 | 0,81 | 1,69 | 0,77 | 0,37 |
| Relații sexuale neprotejate | 1378 | 90,18 | 5,92 | 4,11 | 8,54 | 109,95 | <0,001 |
| Utilizarea obiectelor tăioase în comun | 925 | 60,54 | 1,91 | 1,3 | 2,68 | 14,89 | <0,001 |
| Utilizarea în comun a foarfecilor | 845 | 55,30 | 1,15 | 0,83 | 1,61 | 0,75 | 0,38 |
| Utilizarea în comun a acelor | 757 | 49,54 | 0,82 | 0,59 | 1,15 | 1,23 | 0,27 |
| Utilizarea în comun a lamei de bărbierit | 43 | 2,81 | 0,7 | 0,29 | 1,69 | 0,6 | 0,43 |
| Utilizarea în comun a periutei de dinți | 8 | 0,52 | 0,19 | 0,05 | 0,65 | 8,57 | 0,003 |
| Utilizarea în comun a seringilor | 37 | 2,42 | 1,24 | 0,37 | 4,07 | 0,12 | 0,38 |
| CIROZE HEPATICE (calculat din totalul de 1891 cazuri) | | | | | | | |
| Prezența în familie a persoanelor cu hepatită | 572 | 30,25 | 1,04 | 0,72 | 1,4 | 0,04 | 0,8 |
| Relații sexuale neprotejate | 1831 | 96,83 | 19,68 | 13,01 | 29,78 | 332,74 | <0,001 |
| Utilizarea obiectelor tăioase în comun | 1358 | 71,81 | 3,15 | 2,25 | 4,4 | 49,31 | <0,001 |
| Utilizarea în comun a foarfecilor | 784 | 41,46 | 0,66 | 0,47 | 0,92 | 6,01 | 0,014 |
| Utilizarea în comun a acelor | 996 | 52,67 | 0,93 | 0,67 | 1,3 | 0,14 | 0,7 |
| Utilizarea în comun a lamei de bărbierit | 100 | 5,29 | 1,36 | 0,59 | 3,17 | 0,53 | 0,46 |
| Utilizarea în comun a periutei de dinți | 15 | 0,79 | 0,29 | 0,09 | 0,9 | 5,09 | 0,02 |
| Utilizarea în comun a seringilor | 13 | 0,69 | 0,34 | 0,09 | 1,22 | 2,95 | 0,08 |
| CANCER HEPATIC PRIMAR (calculat din totalul de 247 cazuri) | | | | | | | |
| Prezența în familie a persoanelor cu hepatită | 129 | 52,23 | 2,62 | 1,71 | 4,02 | 20,01 | <0,001 |
| Relații sexuale neprotejate | 241 | 97,57 | 25,91 | 10,82 | 62,01 | 92,79 | <0,001 |
| Utilizarea obiectelor tăioase în comun | 239 | 96,76 | 37,34 | 17,23 | 80,91 | 144,91 | <0,001 |
| Utilizarea în comun a foarfecilor | 154 | 62,35 | 1,55 | 1,03 | 2,33 | 4,45 | 0,03 |
| Utilizarea în comun a acelor | 125 | 50,61 | 0,86 | 0,57 | 1,24 | 0,5 | 0,47 |
| Utilizarea în comun a lamei de bărbierit | 2 | 0,81 | 0,2 | 0,03 | 1,01 | 4,66 | 0,03 |
| Utilizarea în comun a periutei de dinți | 31 | 12,55 | 5,34 | 1,84 | 15,46 | 11,68 | <0,001 |
| Utilizarea în comun a seringilor | 1 | 0,40 | 0,2 | 0,02 | 1,97 | 2,31 | 0,12 |

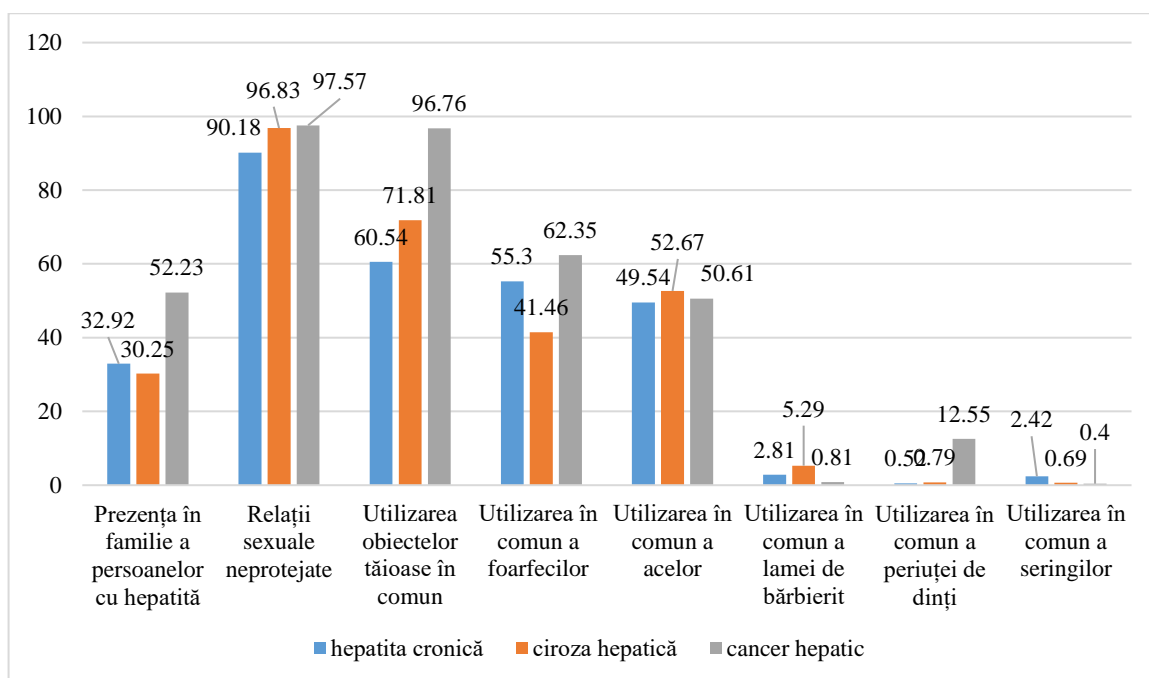


Figura 4. 27 **Ponderea pacienților cu patologii hepatice cronice în funcție de factorii de risc comportamentali în familie**

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%) (Figura 4. 27).

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% (Tabelul 4.12, Figura 4.27).

La analiza probabilității riscului de infectare printre membrii familiei s-a constatat că în toate patologiiile 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%) (Tabelul 4. 12).

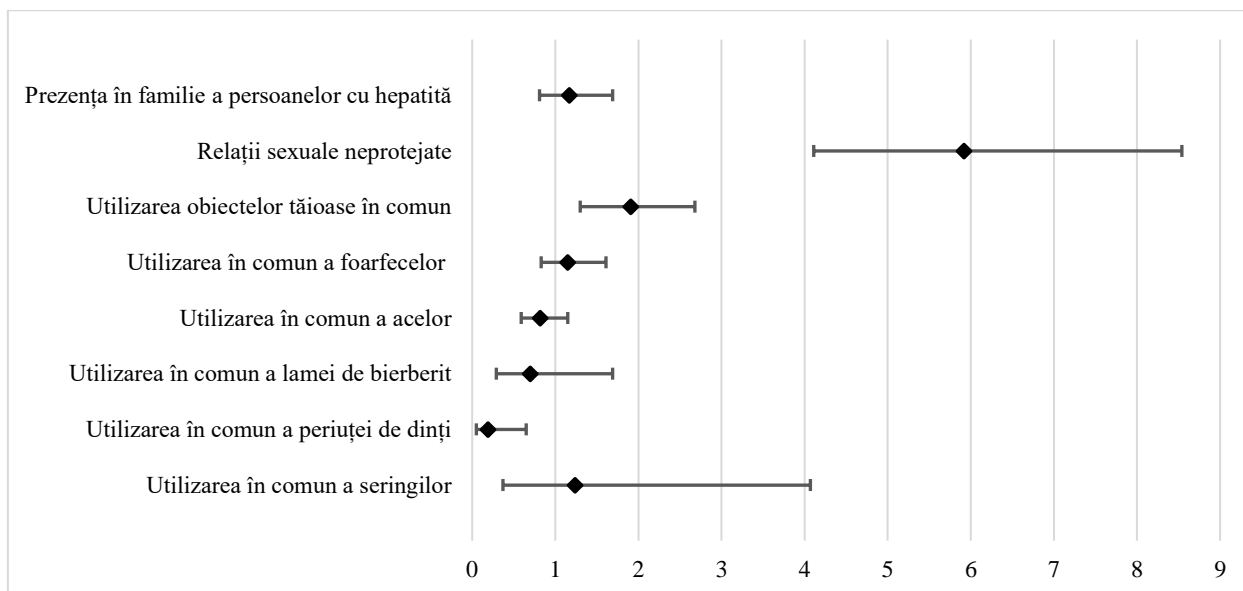


Figura 4. 28 Odds Ratio și intervalul de confidență pentru hepatitele cronice în funcție de factori de risc comportamentali în familie

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%) (Figura 4. 28).

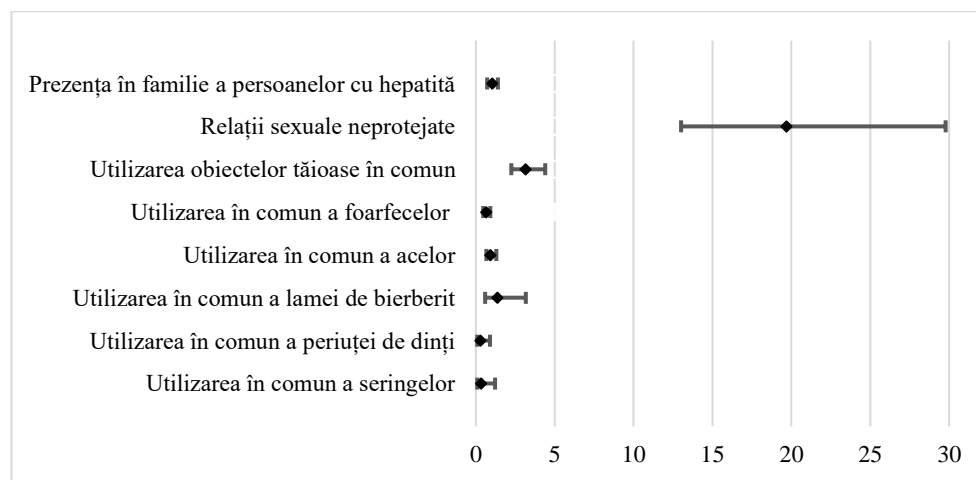


Figura 4. 29 Odds Ratio și 95%CI pentru ciroze hepatice în funcție de factori de risc comportamentali în familie

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 (95% CI 0,59%-3,17%) (Figura 4. 29)

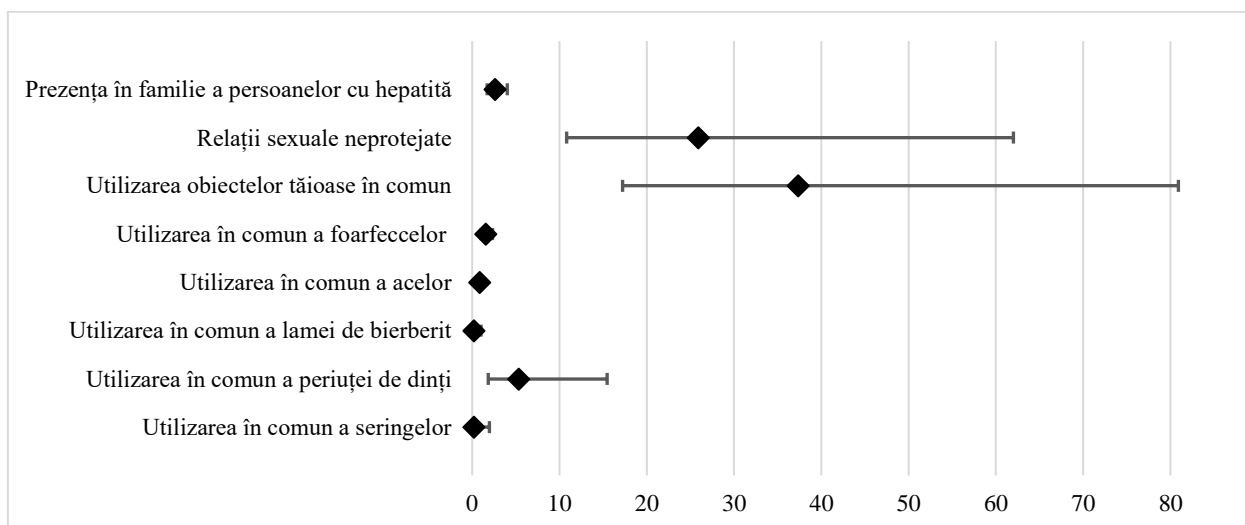


Figura 4. 30 OR și 95%CI pentru cancer hepatic primar în funcție de factorii de risc comportamentali în familie

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%) (Figura 4. 30).

4.3.5 Rolul regimului alimentar, consumului de alcool și de tutun în evoluția patologiilor hepatice

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 acesteia 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%) (Tabelul 4.13, Figura 4.31).

Tabelul 4. 13 Factorii de risc în evoluția patologiei hepatice la pacienții cu hepatite cronice, cu ciroze hepatice și cu cancer hepatic

| Patologii hepatice | Indici | Respectarea regimului alimentar | | Consumul de alcool | | Consum de tutun | |
|-------------------------|---------|---------------------------------|-------|--------------------|-------|-----------------|-------|
| | | da | nu | da | nu | da | nu |
| Hepatita cronică | abs | 693 | 835 | 605 | 923 | 210 | 1318 |
| | % | 45,35 | 54,65 | 39,59 | 60,41 | 13,74 | 86,26 |
| | 95% LCI | 42,87 | 52,14 | 37,17 | 57,93 | 12,11 | 84,44 |
| | 95% UCI | 47,86 | 57,13 | 42,07 | 62,83 | 15,56 | 87,89 |
| Ciroza hepatică | abs | 207 | 1684 | 723 | 1168 | 620 | 1271 |
| | % | 10,95 | 89,05 | 38,23 | 61,77 | 32,79 | 67,21 |
| | 95% LCI | 9,62 | 87,57 | 36,07 | 59,55 | 30,71 | 65,06 |
| | 95% UCI | 12,43 | 90,38 | 40,45 | 63,93 | 34,94 | 69,29 |
| Cancer hepatic | abs | 34 | 213 | 164 | 83 | 77 | 170 |
| | % | 13,77 | 86,23 | 66,40 | 33,60 | 31,17 | 68,83 |
| | 95% LCI | 9,72 | 81,30 | 60,13 | 27,74 | 25,45 | 62,65 |
| | 95% UCI | 18,70 | 90,28 | 72,26 | 39,87 | 37,35 | 74,55 |

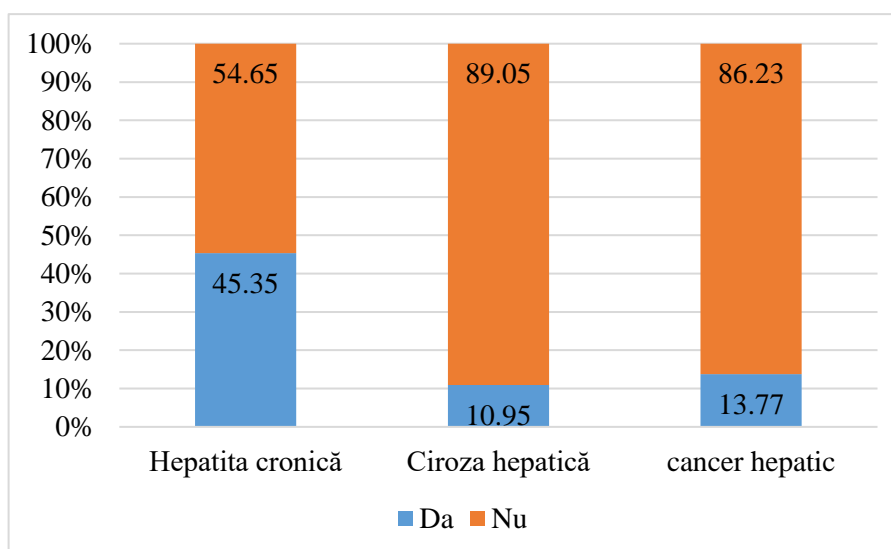


Figura 4. 31 Pondere pacienților cu patologii hepatice în funcție de respectarea regimului alimentar

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 (Tabelul 4. 13, Figura 4. 32).

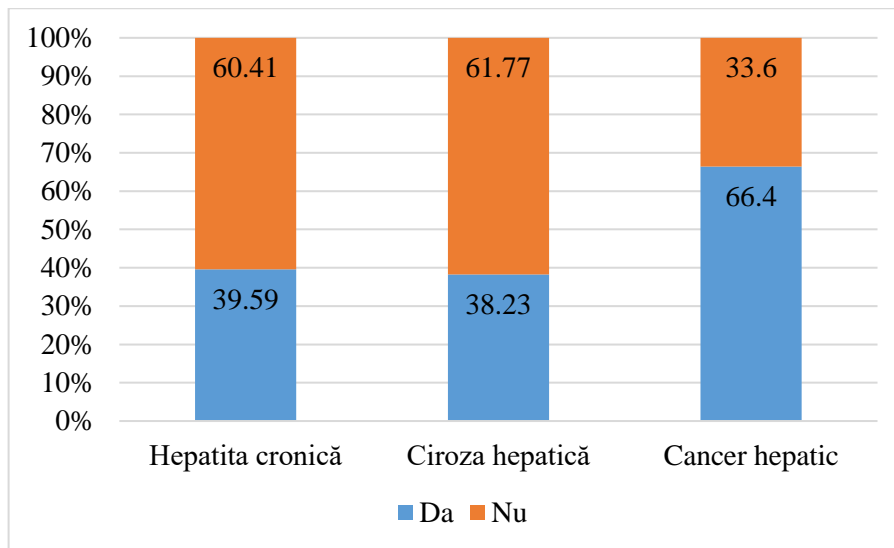


Figura 4. 32 Ponderea pacienților cu patologii hepatice în funcție de consumul de alcool

Fumatul, un alt factori 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 (Tabelul 4.13, Figura 4.33).

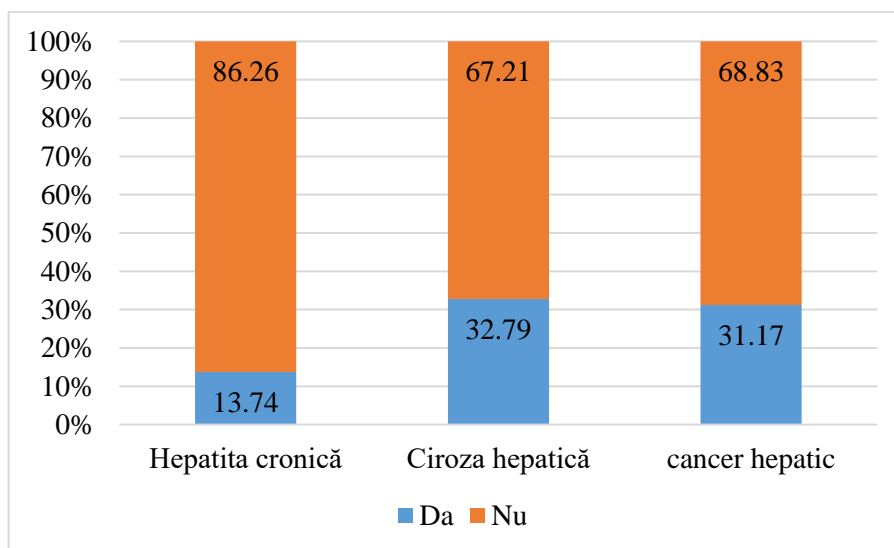


Figura 4. 33 Ponderea pacienților cu patologii hepatice în funcție de consumul de tutun

Rezultatele analizei probabilității riscului de dezvoltare a cirozei hepatice și a cancerului hepatic la pacienții cu hepatită cronică, în raport cu așa factori de risc precum nerespectarea regimului alimentar, consumul de alcool și de tutun sunt prezentate în Tabelul 4.14.

Tabelul 4. 14 OR și intervalul de încredere pentru factorii de risc în evoluția patologiei hepatice la pacienții cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic primar

| Patologia ficatului | Factori de risc | OR | 95 % LCI | 95% UCI | X² | P-value |
|----------------------------|-----------------------------------|-----------|-----------------|----------------|----------------------|----------------|
| Hepatita cronică | Nerespectarea regimului alimentar | 1,43 | 1,01 | 2,02 | 4,31 | 0,01 |
| | Consum de alcool | 1,01 | 0,72 | 1,42 | 0,008 | 0,46 |
| | Consum de tutun | 0,68 | 0,44 | 1,04 | 3,09 | 0,04 |
| Ciroza hepatică | Nerespectarea regimului alimentar | 0,14 | 0,12 | 0,17 | 515,86 | 0,00001 |
| | Consum de alcool | 3,06 | 2,57 | 3,64 | 166,72 | 0,00001 |
| | Consum de tutun | 0,65 | 0,57 | 0,75 | 36,8 | 0,00001 |
| Cancer hepatic primar | Nerespectarea regimului alimentar | 1,29 | 0,87 | 1,91 | 1,73 | 0,09 |
| | Consum de alcool | 3,19 | 2,41 | 4,22 | 71,37 | 0,00001 |
| | Consum de tutun | 0,92 | 0,69 | 1,23 | 0,25 | 0,3 |

Astfel, 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%) (Tabelul 4.14, Figura 4.34).

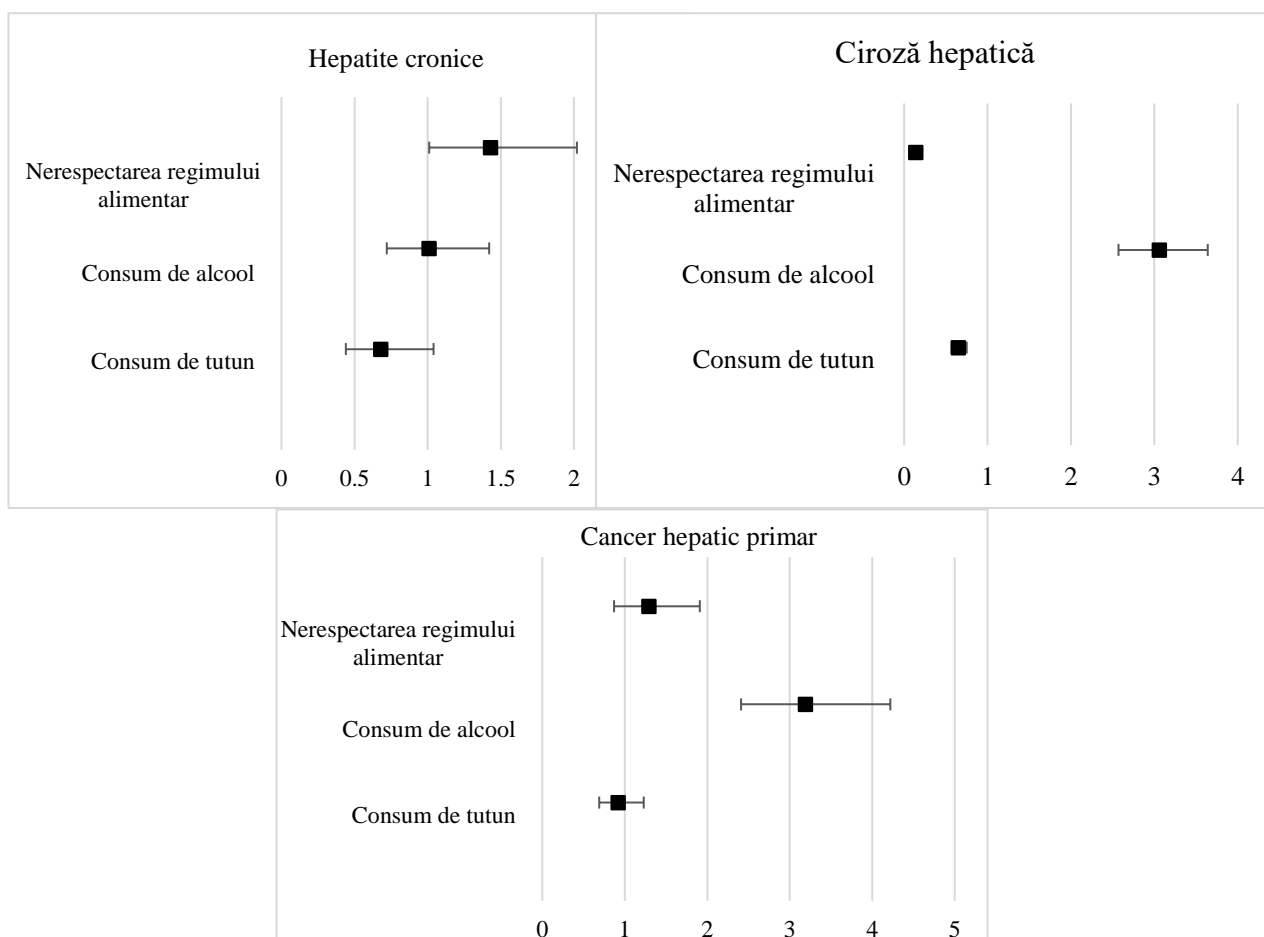


Figura 4. 34 **OR și 95%CI în funcție de factorii de risc în evoluția patologiei hepatice la pacienții cu hepatite cronice, cu ciroze hepatice și cu cancer hepatic**

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 consumul 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%) (Tabelul 4. 15, Figura 4. 35).

Tabelul 4. 15 Factorii de risc în evoluția patologiei hepatice în funcție de genul pacienților

| Patologiile ficatului | | Hepatita cronică n=1528 | | | | Ciroza hepatică n=1891 | | | | Cancer hepatic n=247 | | |
|---------------------------------|---------|-------------------------|-------|--------|-------|------------------------|-------|--------|-------|----------------------|-------|--------|
| Genul | | femeie | | bărbat | | femeie | | bărbat | | femeie | | bărbat |
| Da/Nu | | da | nu | da | nu | da | nu | da | nu | da | nu | da |
| Respectarea regimului alimentar | abs | 405 | 468 | 288 | 367 | 136 | 787 | 71 | 897 | 14 | 77 | 20 |
| | % | 46,39 | 53,61 | 43,97 | 56,03 | 14,73 | 85,27 | 7,33 | 92,67 | 15,38 | 84,62 | 12,82 |
| | 95% LCI | 43,11 | 50,29 | 40,21 | 52,21 | 12,59 | 82,83 | 5,86 | 90,85 | 8,67 | 75,54 | 8,01 |
| | 95% UCI | 49,71 | 56,89 | 47,79 | 59,79 | 17,17 | 87,41 | 9,15 | 94,14 | 24,46 | 91,33 | 19,10 |
| Consum de alcool | abs | 284 | 589 | 321 | 334 | 253 | 670 | 470 | | 498 | 64 | 137 |
| | % | 32,53 | 67,47 | 49,01 | 50,99 | 27,41 | 72,59 | 48,55 | 51,45 | 29,67 | 70,33 | 87,82 |
| | 95% LCI | 29,51 | 64,29 | 45,20 | 47,17 | 24,63 | 69,62 | 45,42 | 48,30 | 20,55 | 59,84 | 81,64 |
| | 95% UCI | 35,71 | 70,49 | 52,83 | 54,80 | 30,38 | 75,37 | 51,70 | 54,58 | 40,16 | 79,45 | 92,51 |
| Consum de tutun | abs | 50 | 823 | 160 | 495 | 64 | 859 | 556 | 412 | 31 | 60 | 46 |
| | % | 5,73 | 94,27 | 24,43 | 75,57 | 6,93 | 93,07 | 57,44 | 42,56 | 34,07 | 65,93 | 29,49 |
| | 95% LCI | 4,37 | 92,53 | 21,29 | 72,14 | 5,47 | 91,24 | 54,30 | 39,48 | 24,45 | 55,25 | 22,47 |
| | 95% UCI | 7,47 | 95,63 | 27,86 | 78,71 | 8,76 | 94,53 | 60,52 | 45,70 | 44,75 | 75,55 | 37,31 |

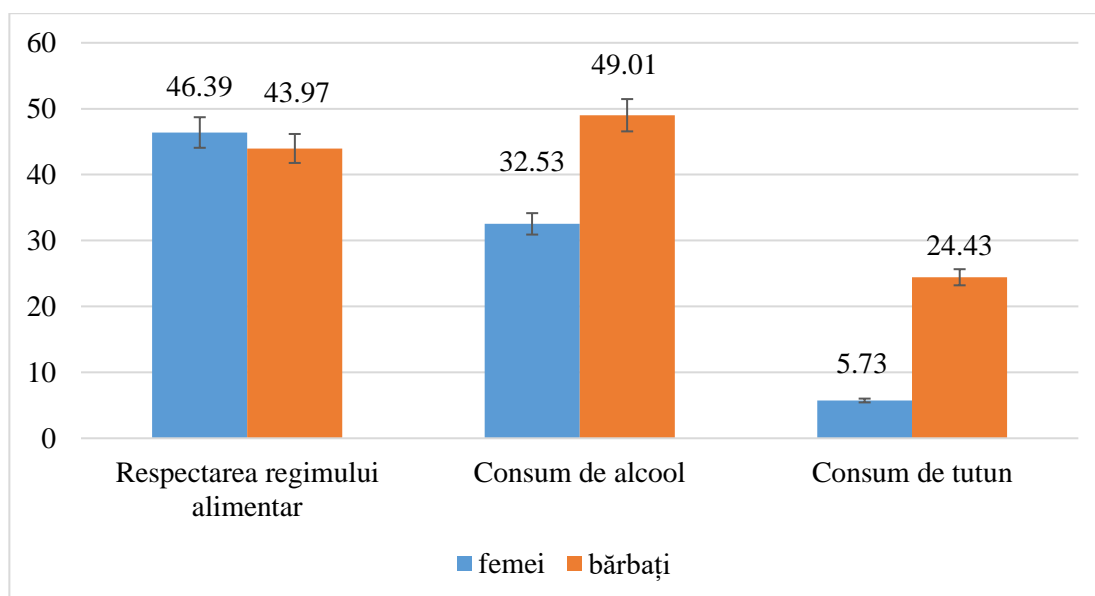


Figura 4. 35 Ponderea factorilor de risc în evoluția hepatitei cronice în funcție de genul pacienților

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%) (Tabelul 4.15, Figura 4.36).

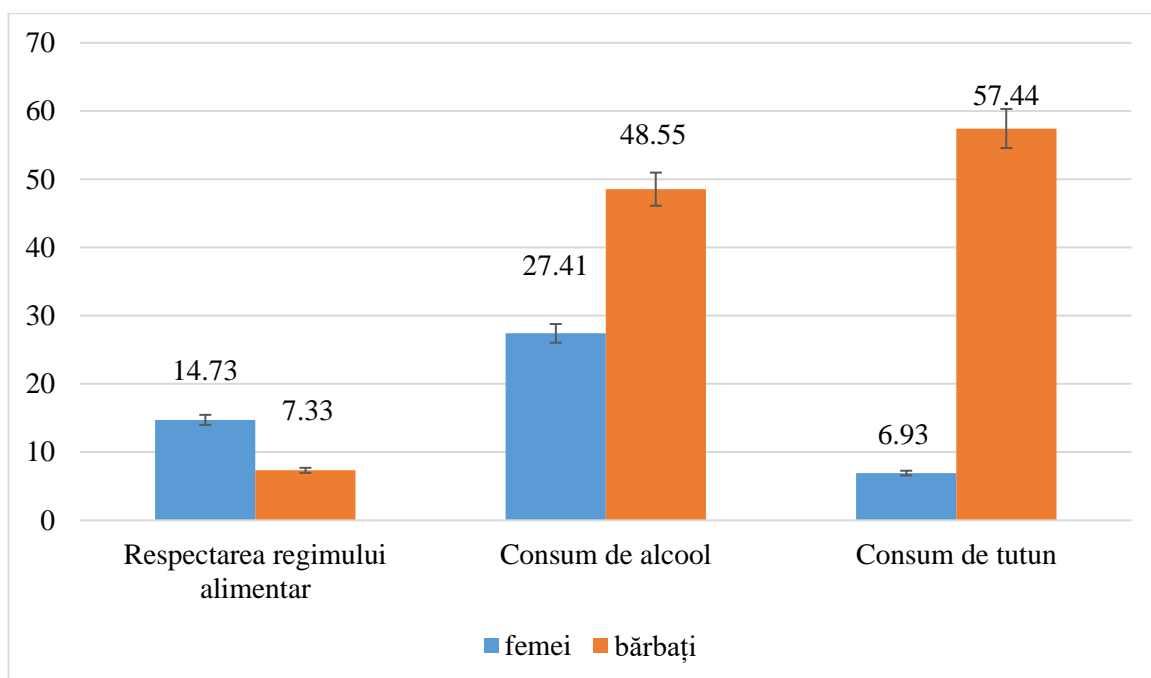


Figura 4. 36 **Ponderea factorilor de risc în evoluția cirozei hepatice în funcție de genul pacienților**

Referitor la pacienții cu cancer hepatic, regimul alimentar a fost respectat de 15,38% (95% CI 8,67%-24,46%) dintre femeii și 12,82% (95% CI 8,01%-19,10%) dintre bărbații. 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%) (Tabelul 4. 15, Figura 4. 37).

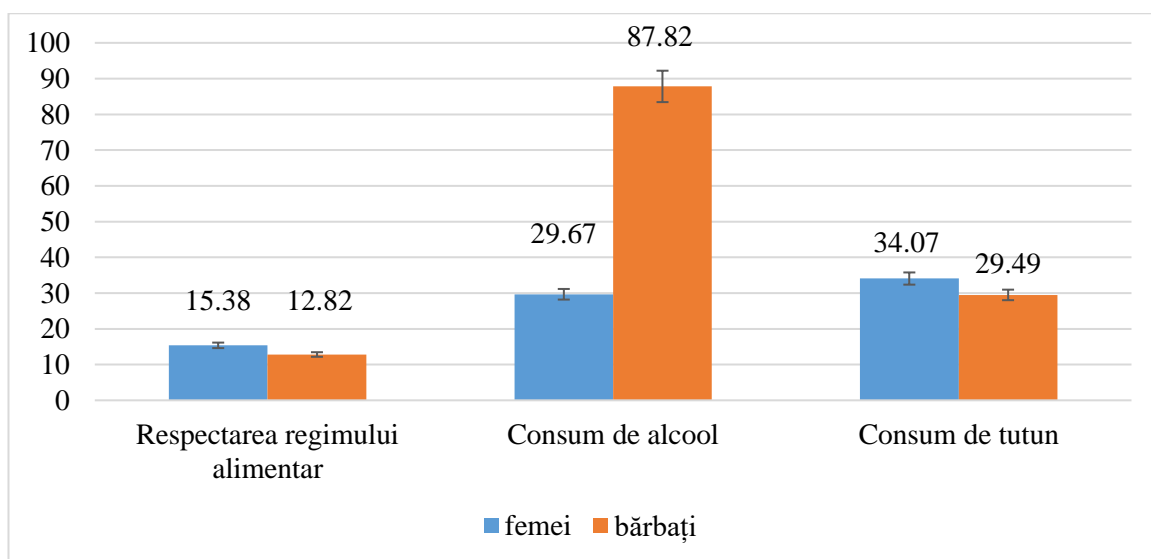


Figura 4. 37 **Ponderea factorilor de risc în evoluția cancerului hepatic primar în funcție de genul pacienților**

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%) (Figura 4. 38).

Tabelul 4. 16 OR și 95% CI cu privire la factorii risc în evoluția patologiilor hepatice în funcție de genul pacienților

| Hepatita cronică | OR | 95%UCI | 95%LCI | X² | P-value |
|---|-----------|---------------|---------------|----------------------|----------------|
| Nerespectarea regimului alimentar femei | 1,48 | 0,99 | 2,22 | 3,71 | 0,02 |
| Nerespectarea regimului alimentar bărbați | 1,4 | 0,71 | 2,74 | 0,97 | 0,16 |
| Consum de alcool femei | 1,08 | 0,71 | 1,66 | 0,15 | 0,35 |
| Consum de alcool bărbați | 0,53 | 0,27 | 1,04 | 3,35 | 0,03 |
| Consum de tutun femei | 0,34 | 0,19 | 0,62 | 13,44 | 0,0005 |
| Consum de tutun bărbați | 0,72 | 0,36 | 1,46 | 0,79 | 0,18 |
| Ciroza hepatică | OR | 95%UCI | 95%LCI | X² | P-value |
| Nerespectarea regimului alimentar femei | 5,01 | 3,99 | 6,27 | 213,61 | 0,00001 |
| Nerespectarea regimului alimentar bărbați | 9,91 | 7,44 | 13,21 | 304,35 | 0,00001 |
| Consum de alcool femei | 0,41 | 0,33 | 0,49 | 82,91 | 0,00001 |
| Consum de alcool bărbați | 0,98 | 0,8 | 1,19 | 0,03 | 0,42 |
| Consum de tutun femei | 1,22 | 0,83 | 1,79 | 1,09 | 0,14 |
| Consum de tutun bărbați | 4,17 | 3,35 | 5,19 | 172,67 | 0,00001 |
| Cancer hepatic primar | OR | 95%UCI | 95%LCI | X² | P-value |
| Nerespectarea regimului alimentar femei | 1,05 | 0,57 | 1,91 | 0,02 | 0,42 |
| Nerespectarea regimului alimentar bărbați | 1,85 | 1,09 | 3,15 | 5,43 | 0,01 |
| Consum de alcool femei | 1,11 | 0,69 | 1,79 | 0,21 | 0,31 |
| Consum de alcool bărbați | 7,64 | 4,65 | 12,54 | 83,39 | 0,00001 |
| Consum de tutun femei | 6,93 | 4,19 | 11,46 | 71,81 | 0,00001 |
| Consum de tutun bărbați | 0,31 | 0,21 | 0,44 | 42,19 | 0,00001 |

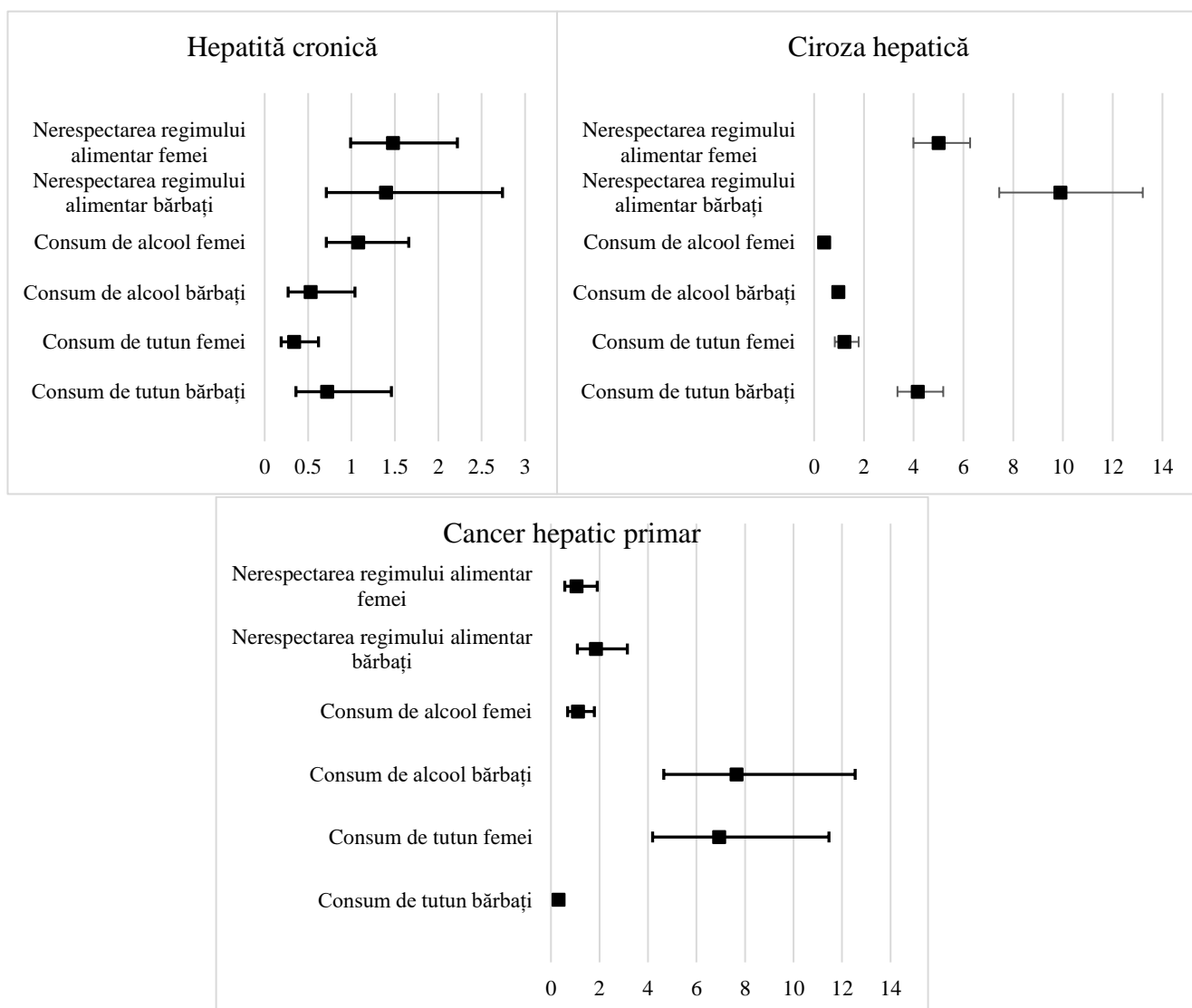


Figura 4. 38 OR și 95%CI în funcție de factorii comportamentali la pacienții cu hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar în funcție de gen

4.3.6 Durata tratamentului în staționar al pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic primar

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 (Tabelul 4.17).

Tabelul 4. 17 Zile-pat de aflare în staționar pentru tratament

| Patologia | Total pacienți | Media | Std Dev | Min | Max |
|-----------------------|----------------|-------|---------|-----|-----|
| Hepatita cronică | 1528 | 8,73 | 2,80 | 1 | 51 |
| Ciroza hepatică | 1891 | 9,43 | 2,55 | 3 | 35 |
| Cancer hepatic primar | 247 | 10,51 | 4,94 | 3 | 48 |

Conform datelor din Tabelul 4. 18, 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.

Tabelul 4. 18 Durata tratamentului bolnavilor aflați în staționar

| Zile-pat | abs | % | Wilson 95% LCL | Wilson 95% UCL |
|-------------------------|-------------|----------------|----------------------|----------------------|
| Hepatita cronică | | | | |
| 1 - 10 zile | 1289 | 84.36% | 82.45% | 86.09% |
| 11 - 20 zile | 231 | 15.12% | 13.41% | 17.00% |
| 21 - 30 zile | 4 | 0.26% | 0.10% | 0.67% |
| 31 - 40 zile | 3 | 0.20% | 0.07% | 0.58% |
| 51 - și mai mult | 1 | 0.07% | 0.01% | 0.37% |
| TOTAL | 1528 | 100.00% | | |
| Ciroza hepatică | | | | |
| 1 - 10 zile | 1437 | 75.99% | 74.01% | 77.86% |
| 11 - 20 zile | 442 | 23.37% | 21.52% | 25.33% |
| 21 - 30 zile | 11 | 0.58% | 0.33% | 1.04% |
| 31 - 40 zile | 1 | 0.05% | 0.01% | 0.30% |
| TOTAL | 1891 | 100.00% | | |
| Cancer hepatic | | | | |
| 1 - 10 zile | 153 | 61.94% | 55.57% | 68.02% |
| 11 - 20 zile | 82 | 33.20% | 27.36% | 39.45% |
| 21 - 30 zile | 9 | 3.64% | 1.68% | 6.80% |
| 31 - 40 zile | 2 | 0.81% | 0.10% | 2.89% |
| 51 - și mai mult | 1 | 0.40% | 0.01% | 2.23% |
| TOTAL | 247 | 100.00% | | |

O situație similară s-a evidențiat și în cazul pacienților cu ciroză hepatică. 1437 sau 75,99±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±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±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% (Tabelul 4.18).

Majoritatea pacienților cu cancer hepatic primar s-au aflat la tratament în staționar până la 10 zile – 153 de pacienți sau 61,94±3,92%, 95%CI 55,57-68.02% (P<0,001) (Tabelul 4.18, Figura 4.39). O durată de 11-20 de zile a fost determinată în 82 cazuri sau 33,20±5,20%, 95%CI 27,36-39,45% (P<0,001), 21-30 de zile – 9 cazuri sau 3,64±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%.

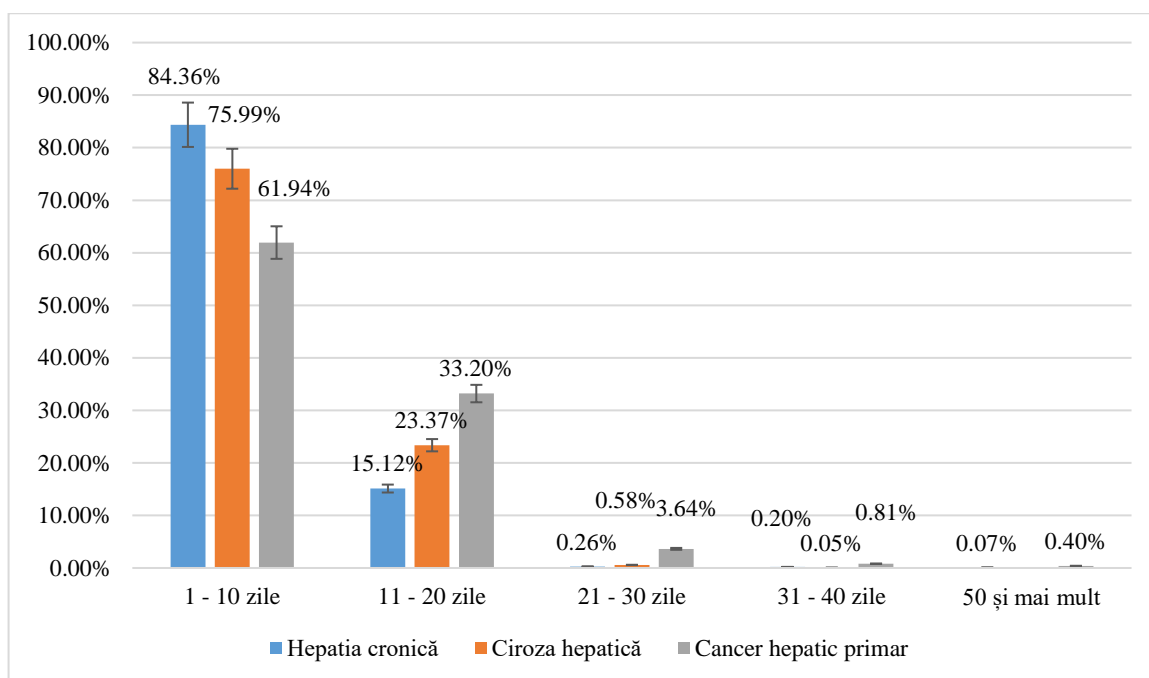


Figura 4. 39 Durata tratamentului bolnavilor aflați în staționar

4.4 Măsuri antiepidemice întreprinse în focar pentru membrii 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. Pentru determinarea gradului de aplicare a măsurilor antiepidemice în focar, în chestionar au fost incluse întrebările expuse în Tabelul 4.19. În această ordine de idei 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.

În continuare vom analiza măsurile antiepidemice realizate în focarele cu hepatită cronică.

Tabelul 4. 19 Măsurile anti-epidemice aplicate de către medicul de familie în focar

| Diagnosticul bolii Măsura anti-epidemică | Hepatite cronice | | Ciroze hepatice | | Cancer hepatic | |
|---|------------------|--------|-----------------|--------|----------------|---------|
| | DA | NU | DA | NU | DA | NU |
| Ați fost vaccinat împotriva HVB? | | | | | | |
| abs | 13 | 916 | 11 | 1140 | 0 | 138 |
| % | 0,79% | 98,52% | 0,96% | 99,04% | 0,00% | 100,00% |
| Wilson 95% LCL | 2,3% | 98,52% | 0,33% | 98,96% | 0,00% | 98,52% |
| Wilson 95% UCL | 1,45% | 99,50% | 1,04% | 99,67% | 1,48% | 100,00% |
| Ați urmat tratament la domiciliu pentru boala dată? | | | | | | |
| abs | 56 | 1473 | 95 | 1796 | 4 | 243 |
| % | 3,66% | 96,34% | 5,02% | 94,98% | 1,62% | 98,38% |
| Wilson 95% LCL | 2,83% | 95,27% | 4,13% | 93,90% | 0,44% | 95,91% |
| Wilson 95% UCL | 4,73% | 97,17% | 6,10% | 95,87% | 4,09% | 99,56% |
| Medicul de familie v-a informat despre consecințele bolii dacă nu o tratați la timp? | | | | | | |
| abs | 65 | 1464 | 92 | 1799 | 14 | 233 |
| % | 4,25% | 95,75% | 4,87% | 95,13% | 5,67% | 94,33% |
| Wilson 95% LCL | 3,35% | 94,62% | 3,98% | 94,07% | 3,13% | 90,67% |
| Wilson 95% UCL | 5,38% | 96,65% | 5,93% | 96,02% | 9,33% | 96,87% |
| La prima depistare a bolii, medicul v-a explicat despre boală? | | | | | | |
| abs | 484 | 1045 | 780 | 1111 | 10 | 237 |
| % | 31,65% | 68,35% | 41,25% | 58,75% | 4,05% | 95,95% |
| Wilson 95% LCL | 29,37% | 65,97% | 39,05% | 56,52% | 1,96% | 92,68% |
| Wilson 95% UCL | 34,03% | 70,63% | 43,48% | 60,95% | 7,32% | 98,04% |
| Va-ți adresat la medic când au apărut primele semne ale bolii? | | | | | | |
| abs | 500 | 1028 | 585 | 1306 | 77 | 170 |
| % | 32,72% | 67,28% | 30,94% | 69,06% | 31,17% | 68,83% |
| Wilson 95% LCL | 30,42% | 64,88% | 28,89% | 66,94% | 25,45% | 62,65% |
| Wilson 95% UCL | 35,12% | 69,58% | 33,06% | 71,11% | 37,45% | 74,55% |
| Membrii familiei au fost vaccinați împotriva hepatitei B după ce ați fost depistat cu hepatita virală B? | | | | | | |
| abs | 45 | 662 | 0 | 1158 | 0 | 138 |
| % | 6,36 | 93,64 | 0 | 100% | 0 | 100% |
| Wilson 95% LCL | 4,79 | 91,59 | 0 | 100% | 0 | 100% |
| Wilson 95% UCL | 8,41 | 95,21 | 0 | 100% | 0 | 100% |
| Membrii familiei au fost investigați la markerii hepatitei după ce ați fost diagnosticat cu patologia dată | | | | | | |
| abs | 394 | 1134 | 426 | 1465 | 46 | 201 |
| % | 25,79 | 74,21 | 22,53 | 77,47 | 18,62 | 81,38 |
| Wilson 95% LCL | 23,65 | 71,96 | 20,70 | 75,53 | 13,97 | 75,95 |
| Wilson 95% UCL | 28,04 | 76,35 | 24,47 | 79,30 | 24,05 | 86,03 |

În acest context, rezultatele măsurilor realizate în focarele cu hepatită cronică sunt reflectate în Figura 4. 40. 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 investigați la prezența markerilor hepatici 25,79% (Figura 4.40).

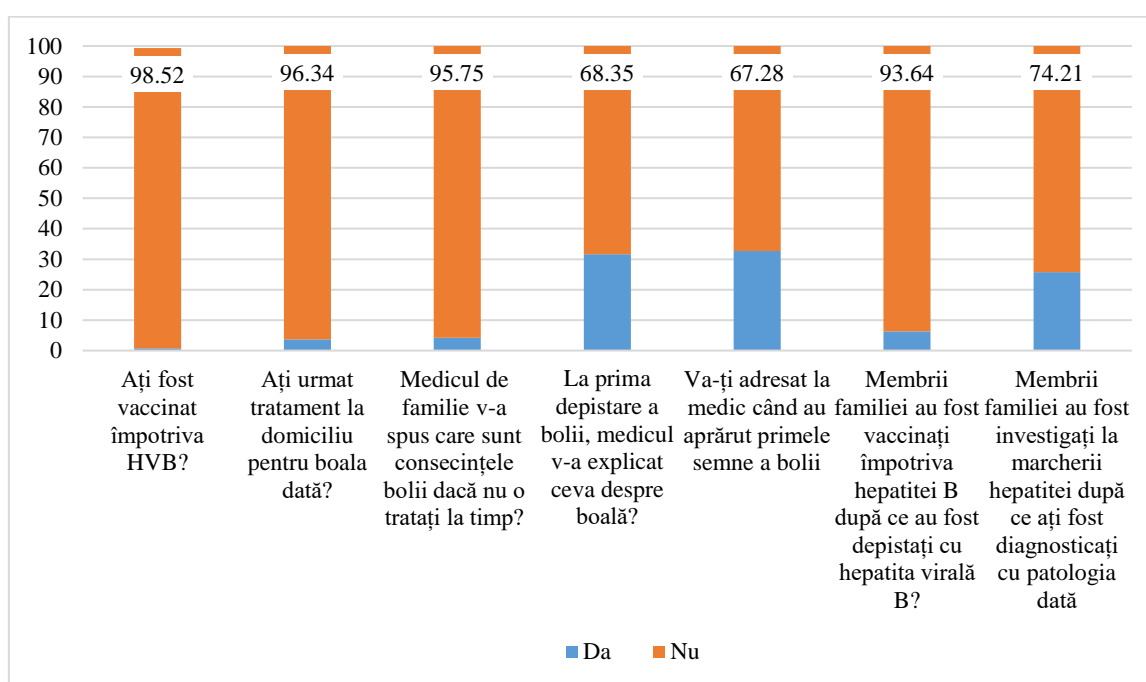


Figura 4. 40 Măsurile antiepidemice realizate în focarul cu hepatită cronică de către medicul de familie

În aceeași ordine, de idei am analizat rezultatele măsurilor realizate în focarele cu ciroză hepatică. Acestea sunt reflectate în Figura 4. 40. 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 (Figura 4. 41). 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 tratatează la timp. Totodată, pacienții nu se adresează la medicul de familie la apariția primelor

semne clinice, aceștea 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.

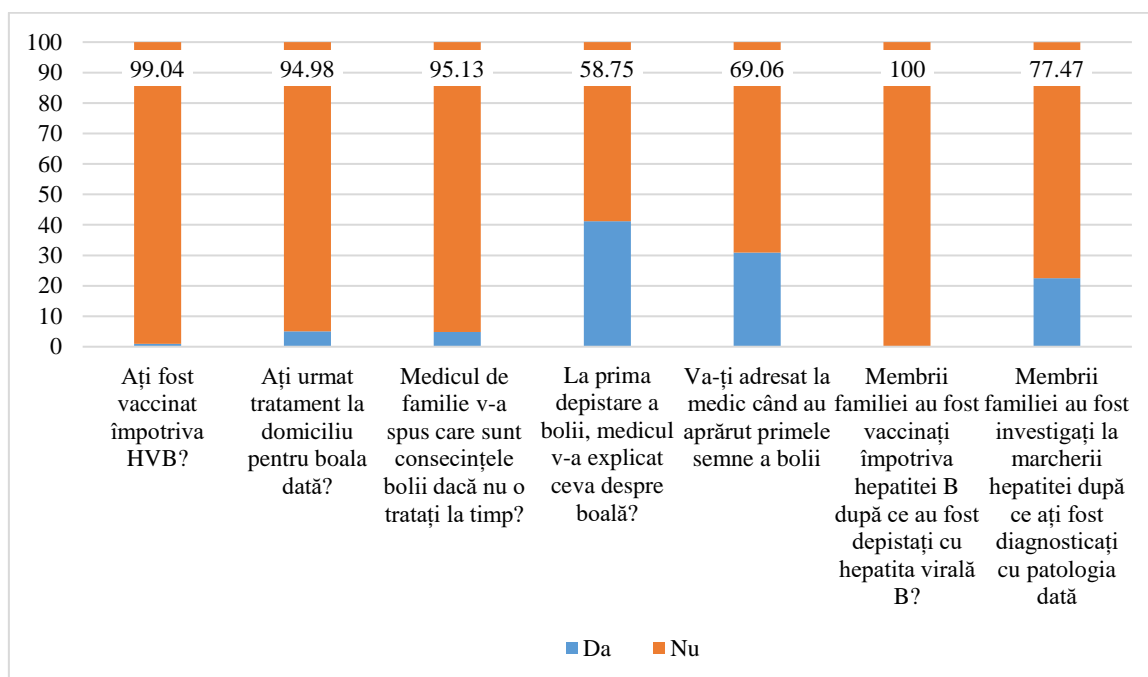


Figura 4. 41 **Măsurile anti-epidemice realizate în focarul cu ciroză hepatică de către medicul de familie**

În continuare sunt expuse rezultatele analizei măsurilor anti-epidemice realizate în focarele de cancer hepatic. Acestea sunt reflectate în Figura 4. 40. În medie, măsuri anti-epidemice 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 (Figura 4. 42). Este de remarcat faptul că, în 94,33% din pacienții cu cancer hepatic nu au primit informație relevantă despre consecințele bolii dacă nu o tratatează la timp. Totodată, pacienții nu se adresează la medicul de familie la apariția primelor semne Clinice, aceștea constituind o proporție de 95,95% cazuri, astfel fiind depistați în stadii tardive, iar unii decedază 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

marcherilor hepatici au fost realizate doar în 18,62%, iar ceilalți 81,38% din cazuri nu au fost investigați la prezența markerilor hepatici (Figura 4.42).

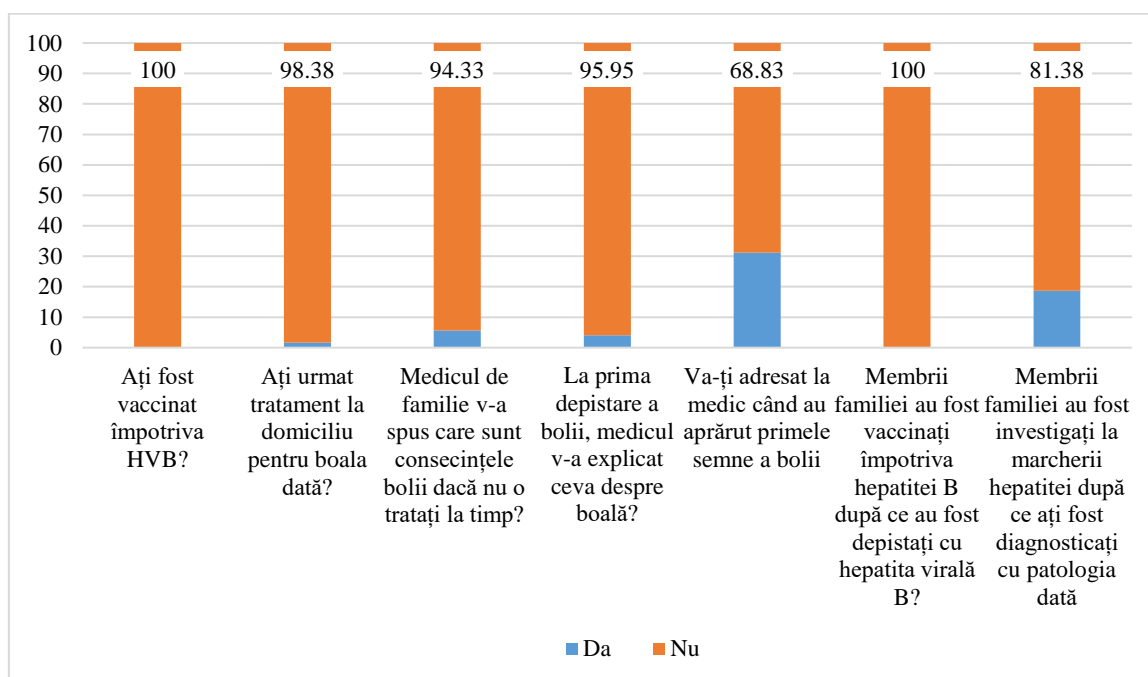


Figura 4. 42 Măsurile antiepidemice realizate în focarul cu cancer hepatic de către medicul de familie

4.5 Concluzii la capitolul 4

1. Hepatita cronică se înregistrează mai frecvent la femei, iar evoluția acesteia către ciroză hepatică și cancer hepatic are loc mai frecvent la bărbați.
2. Ponderea pacienților cu cancer hepatic primar a fost mai mare în rândul bărbaților.
3. Ponderea bolnavilor cu patologii ale ficatului crește cu înaintarea în vârstă, atingând valorile maxime la vârsta de 60 de ani. După această vârstă, numărul de pacienți cu patologii hepatice se reduce din cauza decesului acestora.
4. Ponderea bolnavilor cu hepatită cronică și cu ciroză hepatică este mai înaltă în grupa de vârstă 50-59 de ani, iar a celor cu cancer hepatic primar – de 70-79 de ani.
5. Ponderea bolnavilor cu patologii hepatice este mai înaltă în regiunea rurală. Din regiuni rurale au fost 65,71±1,49% dintre pacienții cu hepatite cronice, 66,90±1,32% dintre pacienții cu ciroză hepatică și 63,56±3,84% dintre cei cu cancer hepatic.
6. Ponderea patologiilor hepatice virale în prezentul studiu a fost de peste 80%. Etiologie virală au avut 8,48±0,86% dintre cazurile de hepatită cronică, 79,38±1,04% dintre cazurile de ciroză hepatică și 77,73±3,0% dintre cele de cancer hepatic primar.
7. 5-9 diagnostice secundare au prezentat 65,14% dintre pacienții cu hepatită cronică, 71,92% dintre cei cu ciroză hepatică și 79,35% cu cancer hepatic primar.

8. Pacienții cu hepatită cronică au fost diagnosticați cu patologia dată în medie cu $8,81 \pm 6,24$ ani în urmă, durata minimă a bolii 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 $11,29 \pm 4,49$ ani, durata minimă 2 ani și maximă 24 de ani. La pacienții cu cancer hepatic, durata bolii a constituit în medie $3,66 \pm 1,15$ ani, minim 1 an și maxim 7 ani.
9. Dintre pacienții cu hepatită cronică, 90,18% practică relații sexuale neprotejate, 60,54% utilizează obiecte tăioase în comun: foarfeci – 55,3%, ace – 49,54%.
10. În focarele cu hepatită cronică, cu ciroză hepatică și cu cancer hepatic nu sunt realizate suficiente măsuri de prevenire a infectării membrilor familiei.
11. Majoritatea pacienților cu patologii hepatice nu respectă regimul alimentar, 39,59% consumă sau fac abuz de alcool, dintre care 38,23% cu diagnosticul de ciroză hepatică și 66,40% de cancer hepatic; 13,74% practică fumatul, dintre care 32,79% suferă de ciroză hepatică, iar 31,17% de cancer hepatic

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

În contextul evaluării situației epidemiologice prin hepatite virale cronice la nivel de țară și determinării impactului cauzat de hepatitele virale și de complicațiile acestora, inclusiv ciroze hepatice și cancer hepatic primar, este necesar de a determina numărul real de persoane infectate cu virusuri hepatice în teritoriile de pe malul drept al Republicii Moldova. Întrucât rapoartele statistice oficiale nu conțin această informație, a fost estimată prevalența hepatitelor virale atât în grupurile cu risc sporit de infectare, cât și în populația generală. Aceste estimări sunt esențiale în determinarea impactului medical, economic și social al hepatitelor virale B, C și D, în elaborarea programului național de combatere a acestor infecții. Totodată, estimarea prevalenței HVB acute, HVC acute, HVBC și HVCC va permite elaborarea indicatorilor de monitorizare și de evaluare a acestor infecții, și a raportărilor pe plan internațional, racordate la cerințele OMS.

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.

S-a efectuat o analiză a surselor bibliografice privind metodologiile utilizate în realizarea estimărilor în domeniul hepatitelor virale în diferite țări pentru a selecta o metodă de estimare mai potrivită pentru țara noastră.

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 nediagnosticate, 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 nediagnosticate. 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, în conformitate cu scenariul 2.

Astfel, în scenariul 2 de estimare a seroprevalenței 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 $P < 0,0000001$) (Tabelul 5.1).

Tabelul 5. 1 **Rezultatele testărilor la VHB efectuate în laboratoarele publice și private în 2020**

| Markerii VHB | Total investigații | din ele pozitive abs | % |
|--------------|--------------------|----------------------|---|
| HVB | 9.284 | 1.486 | 16,01 (95% CI 15,27-16,76 P<0,0000001) |
| HBs Ag | 87.199 | 1.787 | 2,05 (95% CI 1,95-2,14 P<0,0000001) |
| Anti HBs | 9.280 | 2.130 | 22,95 (95% CI 22,11-23,82 P<0,0000001) |
| HBeAg | 1.598 | 20 | 1,25 (95% CI 0,78-1,89 P<0,0000001) |
| Anti Hbe | 1.766 | 450 | 25,48 (95% CI 23,49-27,55 P<0,0000001) |
| Anti HBcor | 11.222 | 2.998 | 26,72 (95% CI 25,9-27,54 P<0,0000001) |
| ADN-VHB | 48.043 | 84 | 0,17 (95% CI 0,14-0,21 P<0,0000001) |

În continuare, pentru estimarea seroprevalenței HVBC în populația generală conform scenariului 2 a fost utilizată seroprevalența determinată în laboratoare a HBsAg de 2,05% (Tabel 5. 2).

Tabel 5. 2 **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 5. 3). 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).

Tabelul 5. 3 Rezultatele testărilor la VHC în laboratoare publice și private pentru 2020

| Markerii VHC | Total investigații efectuate | din ele pozitive abs | % |
|------------------------------|------------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| HCV | 1 289 | 148 | 11,48 (95% CI 9,82-13,31 P<0,0000001) |
| Anti HCV | 69 844 | 1.418 | 2,03 (95% CI 1,92-2,13 P<0,0000001) |
| HCV confirmator/imunobloting | 126 | 8 | 6,35 (95% CI 2,99-11,7 P<0,0000001) |
| ARN-VHC | 47 993 | 64 | 0,13 (95% CI 0,13-0,16 P<0,0000001) |

În continuare pentru estimarea seroprevalenței HVCC în populația generală au fost utilizate datele privind seroprevalența determinată în laboratoarele publice și private a țării. Astfel, conform Tabelul 5. 3 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) (Tabel 5. 4).

Tabel 5. 4 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 |

5.1 Concluzii la capitolul 5

1. Modelarea exercițiului de estimare a datelor seroprevalenței reale a HVBC a permis determinarea în populația cu risc redus de infectare a 41 031 cazuri de HVBC, seroprevalența fiind de 2,05%, iar în populația generală – 43 573 cazuri de HVBC, seroprevalența fiind de 2,03% (95% CI 2,0-2,04).
2. Numărul estimativ de persoane infectate cu VHC în populația cu risc redus de infectare a fost de 40 630 persoane, iar în populația generală – 55 834 persoane, seroprevalența de 2,60% (95% CI 2,57-2,61)..

6. IMPACTUL MEDICAL ȘI SOCIO-ECONOMIC AL HEPATITEI CRONICE, CIROZEI HEPATICE ȘI CANCERULUI HEPATIC PRIMAR

6.1 Impactul social al hepatitei cronice, al cirozei hepatice și al cancerului hepatic în Republica Moldova pentru perioada 2009-2020

Povara bolilor hepatice continuă să crească în toată lumea, inclusiv în Republica Moldova. Impactul acestor patologii este determinat de morbiditatea înaltă prin hepatite cronice care pot evolua către ciroza hepatică și cancerul hepatic. Durata hepatitei cronice este îndelungată, pacienții fiind diagnosticați în fază destul de avansată a bolii din cauza evoluției asimptomatice. Adresarea după ajutor medical în stadiul tardiv de cronicizare a bolii exercită un impact medical, social și economic important asupra sănătății publice.

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.

Conform datelor din Tabelul 6.1, 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 (Tabelul 6. 1). 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.

Tabelul 6. 1 Ani potențiali de viață pierduți prematur, până la vârsta de 70 de ani, prin decese cauzate de patologii hepatice, perioada 2009-2020

| Anul | Hepatita cronică | | | Ciroza hepatică | | | Cancer hepatic | | |
|-----------------------------|-----------------------------|---------|------------------------|-----------------------------|----------|------------------------|-----------------------------|----------|------------------------|
| | Total decese până la 70 ani | APVP | Nr.mediu APVP prematur | Total decese până la 70 ani | APVP | Nr.mediu APVP prematur | Total decese până la 70 ani | APVP | Nr.mediu APVP prematur |
| 2009 | 21 | 256.51 | 12.2 | 2316 | 24117.96 | 10.4 | 236 | 2478.16 | 10.5 |
| 2010 | 20 | 352.2 | 17.6 | 2618 | 27007.98 | 10.3 | 272 | 2319.92 | 8.5 |
| 2011 | 9 | 116.92 | 13.0 | 1996 | 23077.48 | 11.6 | 241 | 2398.08 | 10.0 |
| 2012 | 6 | 92.72 | 15.5 | 2099 | 24769.88 | 11.8 | 257 | 2254.84 | 8.8 |
| 2013 | 5 | 54.25 | 10.9 | 1869 | 22321.65 | 11.9 | 323 | 3065.55 | 9.5 |
| 2014 | 5 | 62.4 | 12.5 | 2032 | 23719.36 | 11.7 | 278 | 2499.44 | 9.0 |
| 2015 | 6 | 35.24 | 5.9 | 2176 | 25732.04 | 11.8 | 307 | 2844.78 | 9.3 |
| 2016 | 6 | 39.02 | 6.5 | 2183 | 26490.11 | 12.1 | 319 | 2906.23 | 9.1 |
| 2017 | 8 | 113.68 | 14.2 | 1765 | 22480.65 | 12.7 | 306 | 3278.26 | 10.7 |
| 2018 | 8 | 158.28 | 19.8 | 1981 | 25140.96 | 12.7 | 286 | 2944.76 | 10.3 |
| 2019 | 10 | 69.5 | 7.0 | 1901 | 19931.95 | 10.5 | 282 | 2289.9 | 8.1 |
| 2020 | 12 | 173.64 | 14.5 | 1882 | 19987.54 | 10.6 | 307 | 3224.79 | 10.5 |
| TOTAL decese până la 70 ani | 116 | 1524.36 | 13.1 | 24818 | 284777.6 | 11.5 | 3414 | 32504.71 | 9.5 |

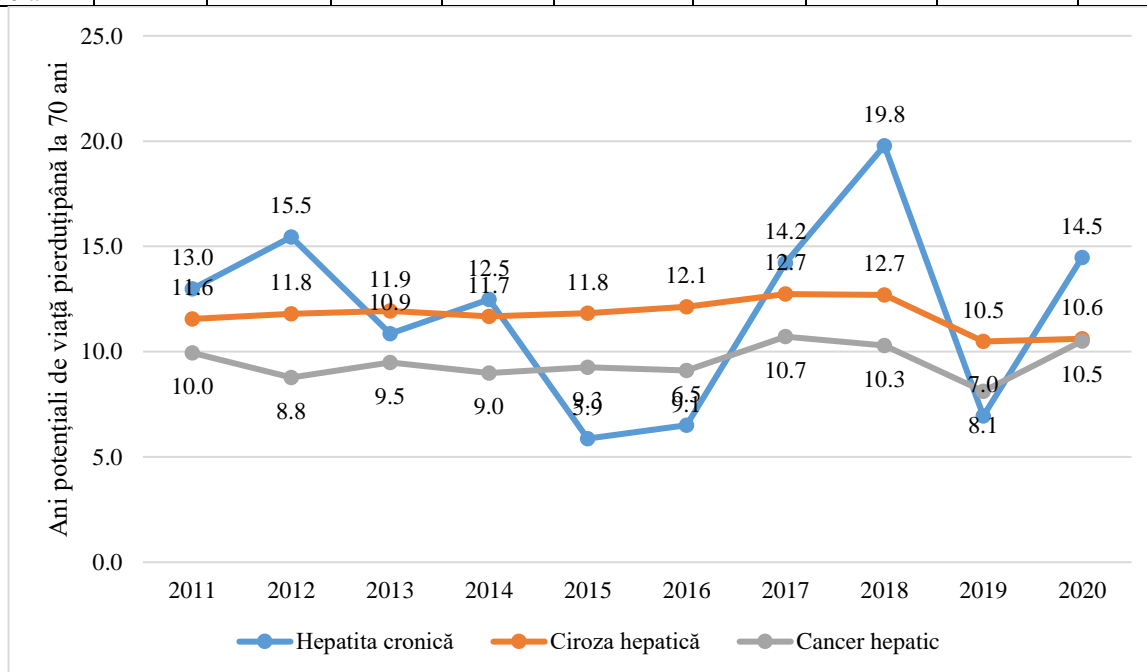


Figura 6. 1 Dinamica multianuală a APVP prematur până la vârsta de 70 ani, ca urmare a hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic primar, perioada 2009-2020

Totodată a fost calculat și indicatorul APVP raportat la numărul total de decese indiferent de speranța la viață de 70 ani (Figura 6. 1). 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 hepaic – 6,1 ani.

Analiza datelor reflectate în Figura 6. 1 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 aceeași 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 decedează 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.

Tabelul 6. 2 Ani potențiali de viață pierduți ca urmare a hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic primar, perioada 2009-2020

| Anul | Hepatita cronică | | | Ciroza hepatică | | | Cancer hepatic primar | | |
|---------------------|------------------|---------|---------------|-----------------|----------|---------------|-----------------------|----------|---------------|
| | Total decese | APVP | Nr.mediu APVP | Total decese | APVP | Nr.mediu APVP | Total decese | APVP | Nr.mediu APVP |
| 2009 | 31 | 256,51 | 8,3 | 3118 | 24117,96 | 7,7 | 424 | 2478,16 | 5,8 |
| 2010 | 28 | 352,2 | 12,6 | 3351 | 27007,98 | 8,1 | 424 | 2319,92 | 5,5 |
| 2011 | 18 | 116,92 | 6,5 | 2716 | 23077,48 | 8,5 | 387 | 2398,08 | 6,2 |
| 2012 | 23 | 92,72 | 4,0 | 2785 | 24769,88 | 8,9 | 423 | 2254,84 | 5,3 |
| 2013 | 17 | 54,25 | 3,2 | 2500 | 22321,65 | 8,9 | 507 | 3065,55 | 6,0 |
| 2014 | 11 | 62,4 | 5,7 | 2676 | 23719,36 | 8,9 | 467 | 2499,44 | 5,4 |
| 2015 | 10 | 35,24 | 3,5 | 2762 | 25732,04 | 9,3 | 466 | 2844,78 | 6,1 |
| 2016 | 10 | 39,02 | 3,9 | 2727 | 26490,11 | 9,7 | 481 | 2906,23 | 6,0 |
| 2017 | 15 | 113,68 | 7,6 | 2225 | 22480,65 | 10,1 | 448 | 3278,26 | 7,3 |
| 2018 | 9 | 158,28 | 17,6 | 2472 | 25140,96 | 10,2 | 430 | 2944,76 | 6,8 |
| 2019 | 15 | 69,5 | 4,6 | 2367 | 19931,95 | 8,4 | 447 | 2289,9 | 5,1 |
| 2020 | 23 | 173,64 | 7,5 | 2366 | 19987,54 | 8,4 | 450 | 3224,79 | 7,2 |
| TOTAL decese | 210 | 1524,36 | 7,3 | 32065 | 284777,6 | 8,9 | 5354 | 32504,71 | 6,1 |

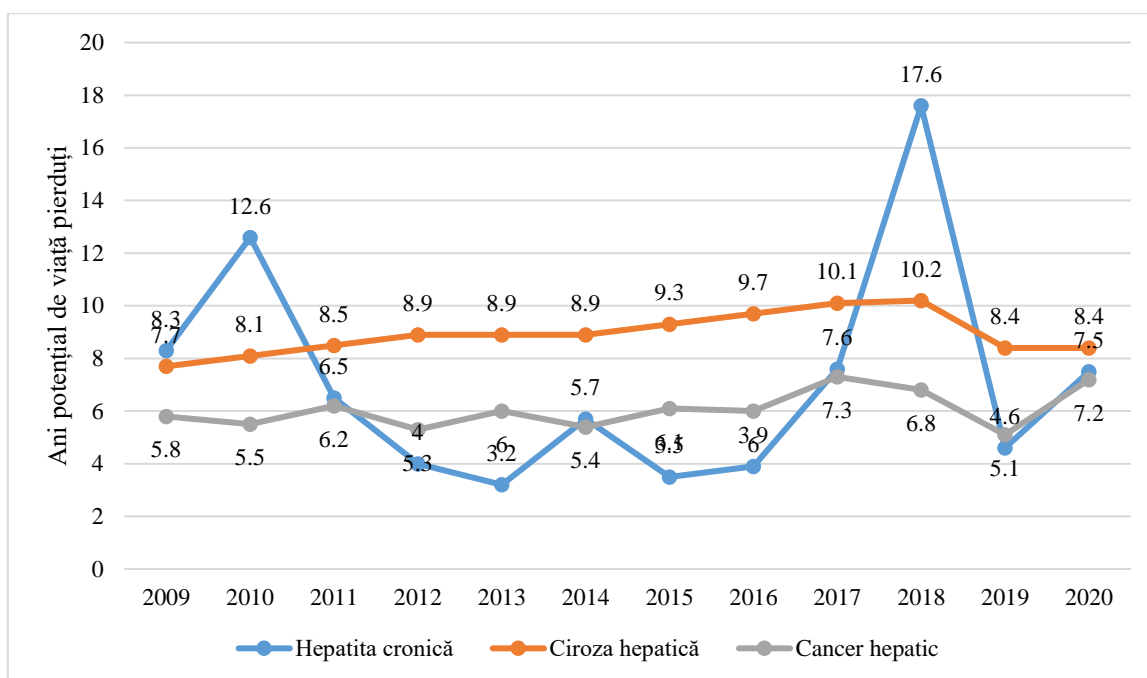


Figura 6. 2 Dinamica multianuală a APVP prematur până la vârsta de 70 ani, ca urmare a hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic primar, perioada 2009-2020

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.**

6.2 Impactul economic determinat de hepatita virală B și C în Republica Moldova

Povara hepatitelor cronice este determinată de evoluția îndelungată a bolii și dezvoltarea complicațiilor precum cirozelor hepatice și cancerului hepatic primar. Analiza situației epidemiologice în Republica Moldova pentru aa.2000-2020 prezentată în capitolul 3 al cercetării demonstrează că numărul pacienților cu aceste patologii este în continuă creștere, necătând la măsurile de prevenire aplicate prin intermediul programelor naționale de combatere a acestor patologii. Astfel, 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. În acest context, a fost estimat impactul economic, social și medical determinat de aceste patologii. Astfel, în tabelul 6.1 sunt prezentate costurile pentru stabilirea diagnosticului de boală, monitorizarea în timpul tratamentului și după finisarea acestuia pentru HVB și HVC. Este de menționat faptul că, tratament de eliminare a virusului există doar pentru HVC, iar în cazul HVB se aplică tratament cu scop de suprimare a virusului. Totodată, costurile au fost calculate în funcție de IMS publice și private pentru a determina diferențele de cost aplicate în țară.

Tabelul 6. 3 Impactul economic determinat de diagnosticarea, tratamentul și asistența medicală acordată pacienților cu hepatite cronice virale cronice

| SERVICII MEDICALE | HVB | | HVC | |
|--|--------------|---------------|---------------|---------------|
| | IMS publice | IMS private | IMS publice | IMS private |
| I. INVESTIGAȚII PENTRU DIAGNOSTICARE | | | | |
| Anti-HCV test | 0 | 0 | 50 | 156 |
| Anti-HCV test rapid | 0 | 0 | 40 | 40 |
| RNA gen expert | 0 | 0 | 350 | 350 |
| HCV RNA test by PCR | 0 | 0 | 976 | 1,600 |
| cAg test | 0 | 0 | 146 | 200 |
| HBsAg test | 89 | 350 | 0 | 0 |
| HBsAg test rapid test | 40 | 40 | 0 | 0 |
| HBV RNA test by PCR | 387 | 500 | 0 | 0 |
| Genotiparea | 492 | 1,600 | 492 | 1,600 |
| Testele funcției hepatice | 100 | 150 | 100 | 150 |
| Determinarea stadiului fibrozei hepatice | 395 | 2,250 | 395 | 2,250 |
| Evaluarea pre-tratament (inclusiv RNA and genotiparea) | 1,568 | 1,568 | 1,568 | 1,568 |
| Evaluarea pre-tratament (fără RNA and genotiparea) | 100 | 100 | 100 | 100 |
| APRI / FIB4 pentru determinarea stadiului bolii | 395 | | 395 | |
| Ultrasunet | 211 | 300 | 211 | 300 |
| Fibroscan | 830 | 2,000 | 830 | 2,000 |
| Biopsia | 1,154 | 1,200 | 1,154 | 1,200 |
| Monitorizarea tratamentului | 90 | 350 | 90 | 350 |
| Testarea post-tratament și consultația | 1,066 | 1,950 | 1,066 | 350 |
| TOTAL | 6,917 | 12,358 | 8,063 | 2,214 |
| II. TRATAMENT | | | | |
| Tratament curativ pentru VHC, specific genotipului | 0 | 0 | 1,842 | 1,842 |
| Tratament curativ pentru VHC, pan-genotipic | 0 | 0 | 832 | 832 |
| HBV tratament, cost anual | 2,000 | 2,000 | 0 | 0 |
| TOTAL | 2,000 | 2,000 | 2,674 | 2,674 |
| III. ASISTENȚA MEDICALĂ | | | | |
| Vizita ambulatorie | 90 | 350 | 90 | 350 |
| Costul unei zile/pat (Hepatologice pentru adulți) | 249 | 249 | 249 | 249 |
| Endoscopia | 302 | 850 | 302 | 850 |
| TOTAL | 641 | 1,449 | 641 | 1,449 |
| TOTAL I+II+III | 9,558 | 15,807 | 11,378 | 16,337 |

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 6. 4 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 în Tabelul 6. 4 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.

Pentru determinarea impactului economic au fost analizate cheltuielile financiare legate de asistența medicală spitalicească a unui bolnav cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic în baza datelor incluse în Sistemul informațional automatizat pentru asistența medicală spitalicească (SIA AMS). În Tabelul 6. 5 sunt reflectate cheltuielile medii suportate de către Spitalul Clinic Republican pentru tratamentul pacienților cu hepatită cronică (ICD-10 - K73), ciroză hepatică (ICD-10 - K74) și cancer hepatic (ICD-10 – C22). Totodată, conform datelor analizate în baza chestionarelor am determinat durata medie de spitalizare a pacienților cu

patologiile menționate. Așa dar, 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 (Tabelul 6. 5). 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 patologii 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 (Tabelul 6. 5).

Tabelul 6. 5 Costul asistenței medicale spitalicești pentru pacienții cu hepatită cronică și ciroză hepatică

| Indicatorii | Hepatită cronică | Ciroză hepatică | Cancer hepatic |
|---|-------------------------|------------------------|-----------------------|
| Durata spitalizării, zile (A) | 8,73 | 9,43 | 10,51 |
| Costul unei zile/pat (B), lei | 249 | 249 | 254 |
| <i>Suma cheltuielilor A+B, lei</i> | 2173,77 | 2348,07 | 2669,54 |
| Cheltuieli pentru investigații paraclinice, lei | 1,921 | 1847,0 | 2905,0 |
| Cheltuieli pentru tratament, lei | 470,0 | 1169,03 | 827,50 |
| Costul unei vizite, lei | 90 | 90 | 90 |
| TOTAL cheltuieli pentru un caz (C), lei | 4903,77 | 5703,10 | 6746,04 |
| Total pacienți internați într-un an (2018) (D) | 519 | 1237 | 11 |
| <i>Cheltuieli per total pacienți (CxD), lei</i> | 2.545.056,63 | 7.054.734,7 | 74.206,44 |
| <i>TOTAL, lei</i> | 9.673.999,04 | | |

6.3 Concluzii la capitolul 6

1. Hepatita cronică și complicațiile acesteia, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar, implică costuri directe considerabile pentru serviciile de asistență medicală publică.
2. Povara patologieilor hepatice este determinată de numărul mare de APVP: 127,03 ani APVP în hepatita cronică, 23 731 ani APVP în ciroza hepatică și 2708 ani APVP în cancerul hepatic.
3. Pacienții cu hepatită cronică pierd, în medie, 13,1 ani din viață, cu ciroză hepatică – 11,5 ani, iar cei cu cancer hepatic – 9,5 ani.
4. În perioada analizată, pierderile economice cauzate de hepatita cronică, de ciroza hepatică și de cancerul hepatic au constituit 5,6 miliarde de lei.

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

7.1 Planul strategic de eliminare a hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului 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 antiepidemice 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 specifică 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:

- 3.5 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;
- 3.6 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;
- 3.7 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 politicelor 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 politicelor 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 indicatori de context (de ex. resurse, infrastructură), indicatori de procese (de exemplu instruire, sisteme logistice) care se transpun în rezultate (de exemplu disponibilitatea serviciilor și intervențiilor), indicatori de rezultat (de exemplu acoperirea intervenției) și, în cele din urmă, indicatori 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 indicatori de bază au fost elaborați indicatorii de monitorizare și evaluare a progresului de eliminare a hepatitelor virale către 2030 (Tabelul 7.1). Aceștea includ:

Tabelul 7. 1 Indicatorii de bază în monitorizarea Planului strategic național de eliminare a hepatitelor virale

| Indicatorul țintă | Valoarea de referință 2020 | Ținta intermediară pentru 5 ani către 2025 | Ținta finală pentru 10 ani către 2030 |
|--|---|---|--|
| INDICATORI DE CONTEXT | | | |
| Prevalența HVB cronice | 819,97 29069 cazuri (Forma 29) | 943,3 33420.2 cazuri (creșterea cu 30% - 4351 cazuri ne diagnosticați)/ 3542708 populația stabilă | 1106,9 39215.7 (90% din 43573 cazuri estimate/3542708 populația stabilă) |
| Prevalența HVC cronice (anti HCV) | 421,09 14928 cazuri (Forma 29) | 802,2 27199.8 cazuri (creșterea cu 30% 12271.8 Cazuri din 14504 ne diagnosticați)/ 3542708 populația stabilă | 1411,3 50250.6 (90% din 55834 cazuri estimate/3542708 populația stabilă) |
| Prevalența HVC cronice (ARN VHC sau Ag VHC) | 40.92 10% (1450 persoane din cei tratați cu DAA cu ARN+/3542708 populația stabilă) | 117.67 10% (4169 persoane din tratați cu DAA cu ARN+/3542708 populația stabilă) | 141.69 10% (5020 persoane din tratați cu DAA cu ARN+/3542708 populația stabilă) |
| INDICATORI DE PROCES | | | |
| Dezvoltarea infrastructurii pentru testarea rapidă în infecția cu VHB și VHC: extinderea numărului de instituții cu capacitate de testare rapidă la HVB și HVC pînă la 50 % către 2025 și pînă la – 70% către 2030 | 13% | 50% | 70% |
| Extinderea infrastructurii pentru diagnostic de laborator RIE și PCR în infecția cu VHB și VHC | 71 | 80 | 80 |
| INDICATORI DE REZULTAT | | | |
| Prevenirea transmiterii HVB de la mamă la făt: sporirea ratei acoperirii nou născuților cu vaccin (HepB) în primele 24 ore ≥50% către 2025 și ≥90% către 2030 | Lipsă date | ≥50% | ≥90% |
| Sporirea proporției sugarilor (<12 luni) vaccinați contra HVB cu a treia doză de vaccin: sporirea ratei de vaccinare cu a treia doză de vaccin împotriva hepatitei virale B pînă la vârsta de 12 luni ≥75% către 2025 și ≥90% către 2030 | 37,4% | ≥75% | ≥90% |
| Reducerea ratei de infectare printre utilizatorii de droguri intravenos (UDI): creșterea numărului de ace și seringi sterile distribuite persoanelor UDI la | 137 | 200 | 300 |

| | | | |
|--|--|---|--|
| 200/persoană/ an către 2025 și 300/persoană/an către 2030 | | | |
| Siguranța injectțiilor în instituțiile medicale: asigurarea injectțiilor terapeutice admiistrate cu echipamente noi de singură folosință în 80% către 2025 și 90% către 2030 | Lipsă date | 80% | 90% |
| Securitatea sângelui: asigurarea calității testării sângelui donat conform recomandărilor internaționale | | Screening cu asigurarea calității testării sângelui 95% | Screening cu asigurarea calității testării sângelui 100% |
| Sporirea numărul de persoane cu infecție cronică cu VHB diagnosticate ≥77% către 2025 și ≥90% către 2030 | 67,7 % 29069 diagnosticate /43573estimate | ≥77% 33551 | ≥90% 39215 |
| Sporirea numărul de persoane cu infecție cronică cu VHC diagnosticate ≥50% către 2025 și ≥90% către 2030 | 26,7% 14929 diagnosticate/ 55834 estimate | 50% 27917 | 90% 50250 |
| Sporirea persoanelor testate la HVB | 3298,10 87199 *(2020 raport 87199 teste Ag HBs anliza) 2643883 populatia obisnuita Calcul 25:1 raport nr teste :caz pozitiv diagnosticat | 4234.42 111953.3 teste /-2025 -30% | 9880.33 261224.4 teste /2030 |
| Sporirea persoanelor testate la HVC | 2641,70 *(2020 raport 69844 teste anti HCV) 2643883 populatia obisnuita Calcul 22:1 raport nr teste :caz pozitiv diagnosticatdia | 10610.12 280519.2 teste /-2025 -30% | 24756.95 654544.9 teste /2030 |
| Sporirea ratei de testare a gravidelor la HVB: acoperirea cu testare la HBsAg a gravidelor antenatal cu ≥95% către 2025 și ≥100% către 2030 | Lipsă date Total 30005 femei gravide în 2020 | ≥95% | ≥100% |

| | | | |
|--|--|---|---|
| Sporirea ratei de testare a gravidelor la HVC: acoperirea cu testare la anti HCV a gravidelor antenatal cu $\geq 95\%$ către 2025 și $\geq 100\%$ către 2030 | Lipsă date Total 30005 femei gravide în 2020 | $\geq 95\%$ | $\geq 100\%$ |
| Sporirea depistării precoce a nou-născuților infectați cu HVB cu transmitere materno-fetală: acoperirea cu testare serologică a sugarilor cu vârsta de 9-12 luni expuși riscului de infectare $\geq 70\%$ către 2025 și $\geq 90\%$ către 2030 | Lipsă date | $\geq 70\%$ | $\geq 90\%$ |
| Sporirea ratei de acoperire cu tratament în HVB $\geq 25\%$ către 2025 și $\geq 50\%$ către 2030 | 10% 43573 estimat/4372 in tratament DAA 10% 14404 necesita depistati | $\geq 25\%$ | $\geq 50\%$ |
| Sporirea ratei de acoperire cu tratament în HVC $\geq 80\%$ către 2025 și $\geq 95\%$ % către 2030 | 80% | 95% | 80% |
| Sporirea inițierii tratamentului în HVC din numărul de persoane diagnosticare (într-un interval de timp specificat -12 luni) 80% către 2025 și 90% către 2030 | 80% | 90% | 80% |
| Sporirea ratei de determinare a supresiei virale la pacienții cu HVB cronică aflați în tratament 70% către 2025 și 90% către 2030 | 70% | 90% | 70% |
| Sporirea ratei de vindecare în HVC cronică printre persoanele care au finalizat tratamentul 95% către 2025 și 100% către 2030 | 90% | 95% | 100% |
| INDICATORI DE IMPACT | | | |
| Reducerea infecțiilor acute cu hepatită virală B cu 20% către 2025 și 90% către 2030 | 3.25 86 cazuri estimative | 2.60 69 cazuri estimative | 0.30 8 cazuri estimative |
| Reducerea infecțiilor acute cu hepatită virală C cu 20% către 2025 și 90% către 2030 | 15.81 418 estimative | 12.63 334 estimative | 1.58 42 estimative |
| Menținerea incidenței cumulative a HVB la copii cu vârsta de până la 5 ani $\leq 0,1\%$ HBsAg către 2025 și către 2030 | Lipsa de date Studiul ANSP - 0,57 (cu vârsta de 7 ani) 0,03 (3 cazuri) (Forma 2) | Prevalența $\leq 0,1\%$ HBsAg la copii cu vârsta de până la 5 ani | Prevalența $\leq 0,1\%$ HBsAg la copii cu vârsta de până la 5 ani |
| Cresterea incidenței prin HVB cronică cu 30% către 2025 și 90% către 2030 | 11,55 11,55/2640438 F2 -2020 | 32,9 860 cazuri /an | 40,09 1060cazuri/an |
| Cresterea incidenței prin HVC cronică cu 30% către 2025 și 90% către 2030 | 14,52 14,52 F2 -2020 | 92,83 2454 cazuri/an | 216,6 5726 cazuri/an |

| | | | |
|---|---------------|-----|-----|
| Reducerea incidenței prin ciroze hepatice cauzate de virusul B cu 25% către 2025 și 85% către 2030 | 7,02 | 5,0 | 1,0 |
| Reducerea incidenței prin ciroze hepatice cauzate de virusul C 25% către 2025 și 85% către 2030 | 5,98 | 5,0 | 1,0 |
| Reducerea incidenței prin carcinom hepatocelular 25% către 2025 și 85% către 2030 | 6,2 | 5,0 | 1,0 |
| Reducerea ratei deceselor prin ciroze hepatice, carcinom hepatocelular și boli cronice ale ficatului atribuite VHB cu 20% către 2025 și 65% către 2030 | Lipsa de date | 20% | 65% |
| Reducerea ratei deceselor prin ciroze hepatice, carcinom hepatocelular și boli cronice ale ficatului atribuite VHC cu 20% către 2025 și 65% către 2030 | Lipsa de date | 20% | 65% |

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 (Figura 7. 1).

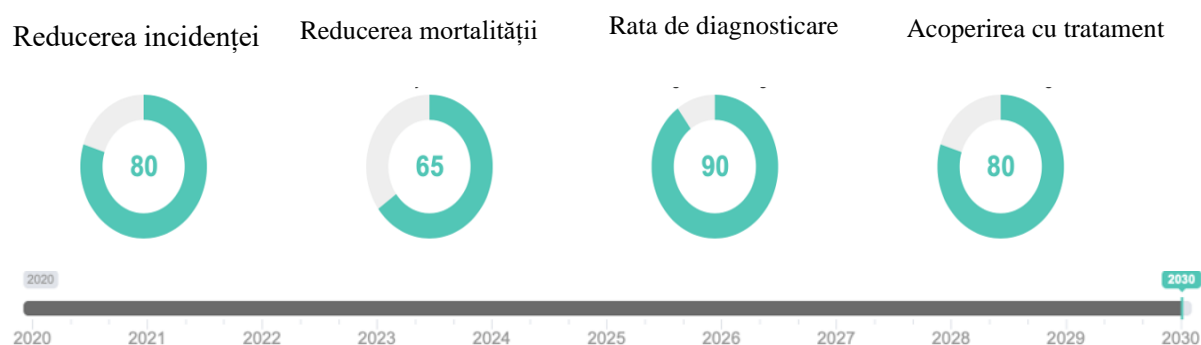


Figura 7. 1 **Obiectivul OMS de eliminare a HVC**

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 (Figura 7. 2).

| Screening Rate (Annual) | Treatment Rate (Annual) | Incidence Reduction (2015 - 2030) | Mortality Reduction (2015 - 2030) | Diagnosis Coverage (2030) | Treatment Coverage (2030) | HCV Prevalence (2030) | Mortality per 100K (2030) | Total Cost (2022 - 2050) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|
| All | All | All | All | All | All | All | All | All |
| 10% | 50.0% | 89.7% | 65.5% | 96.8% | 89.0% | 0.30% | 25.38 | \$110,131,046 |

Figura 7. 2 **Strategia graduală de eliminare a HVC**

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 (Figura 7. 3.).

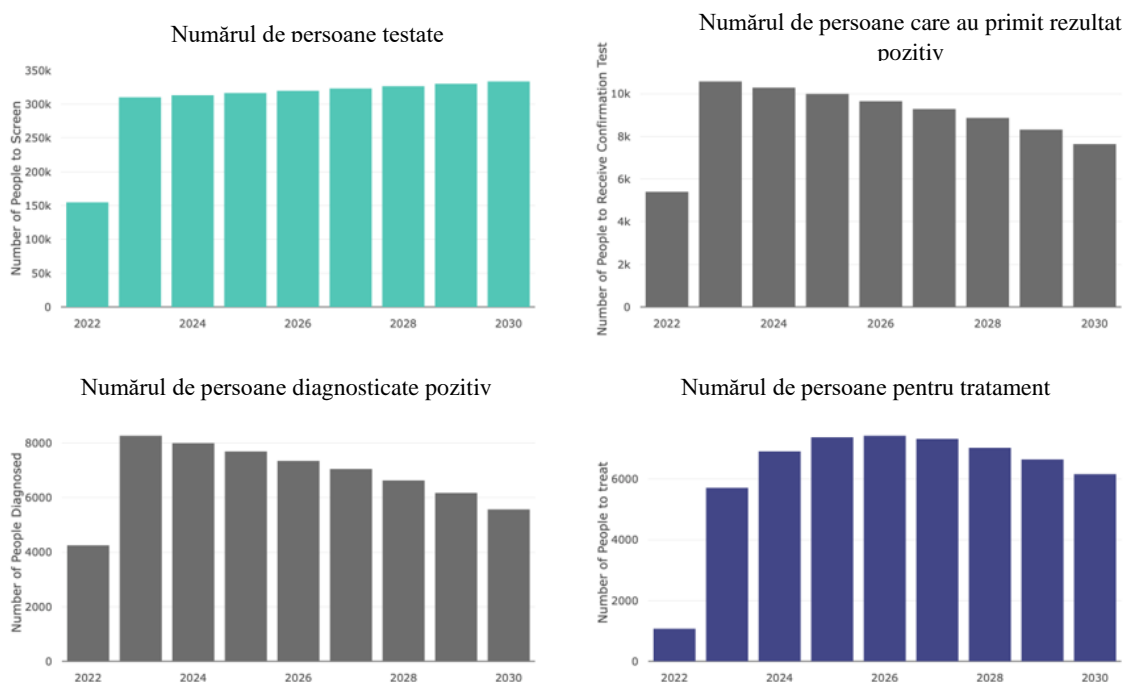


Figura 7. 3 Strategia graduală de eliminare a HVC în raport cu numărul de persoane testate, diagnosticate

În Figura 7. 4 este prezentată evoluția cascadei de îngrijiri în 2030 comparativ cu 2021. Astfel, 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.

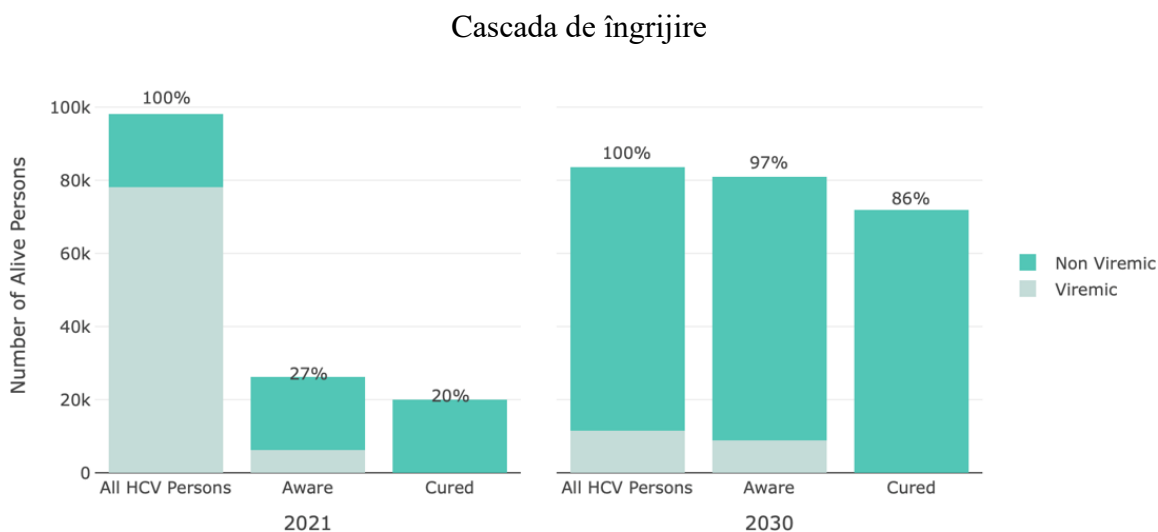


Figura 7. 4 Cascada de îngrijiri conform strategiei graduale de eliminare a HVC

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 (Figura 7. 5).

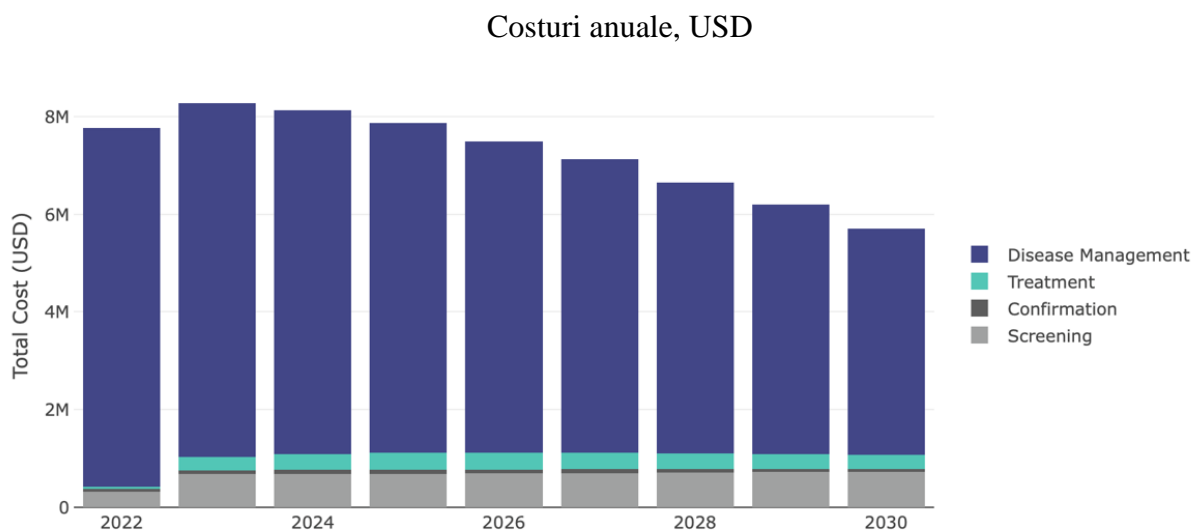


Figura 7. 5 Costurile implementării strategiei graduale de eliminare a HVC

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 prezentate în Tabelul 6. 5.

Costuri anuale, USD

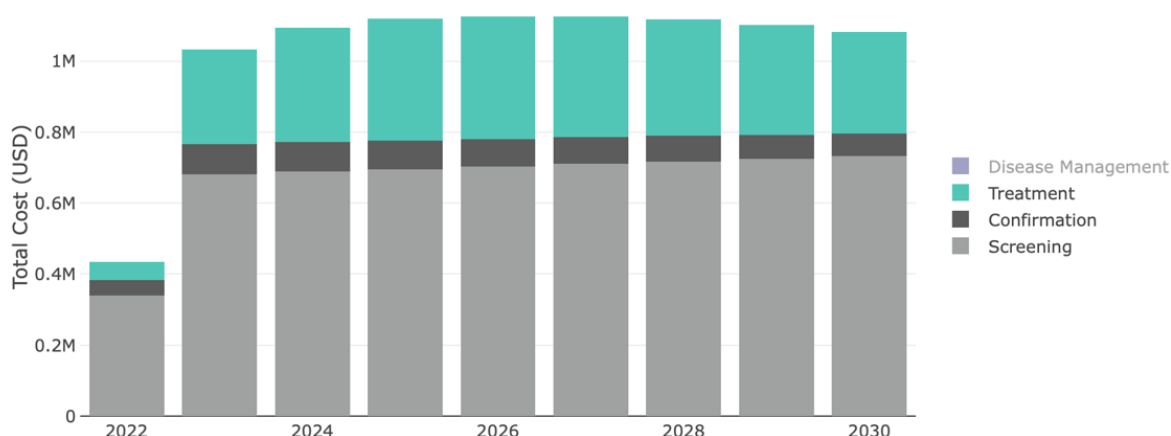


Figura 7. 6 Costurile directe în cazul strategiei graduale de eliminare a HVC

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 (Figura 7.7).

| Screening Rate (Annual) | Treatment Rate (Annual) | Incidence Reduction (2015 - 2030) | Mortality Reduction (2015 - 2030) | Diagnosis Coverage (2030) | Treatment Coverage (2030) | HCV Prevalence (2030) | Mortality per 100K (2030) | Total Cost (2022 - 2050) |
|-------------------------|-------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|
| All | All | All | All | All | All | All | All | All |
| 30% | 80.0% | 97.9% | 79.9% | 99.4% | 99.3% | 0.05% | 14.77 | \$90,502,779 |

Figura 7. 7 Strategia cu cost redus de eliminare a HVC

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 (Figura 7. 8).

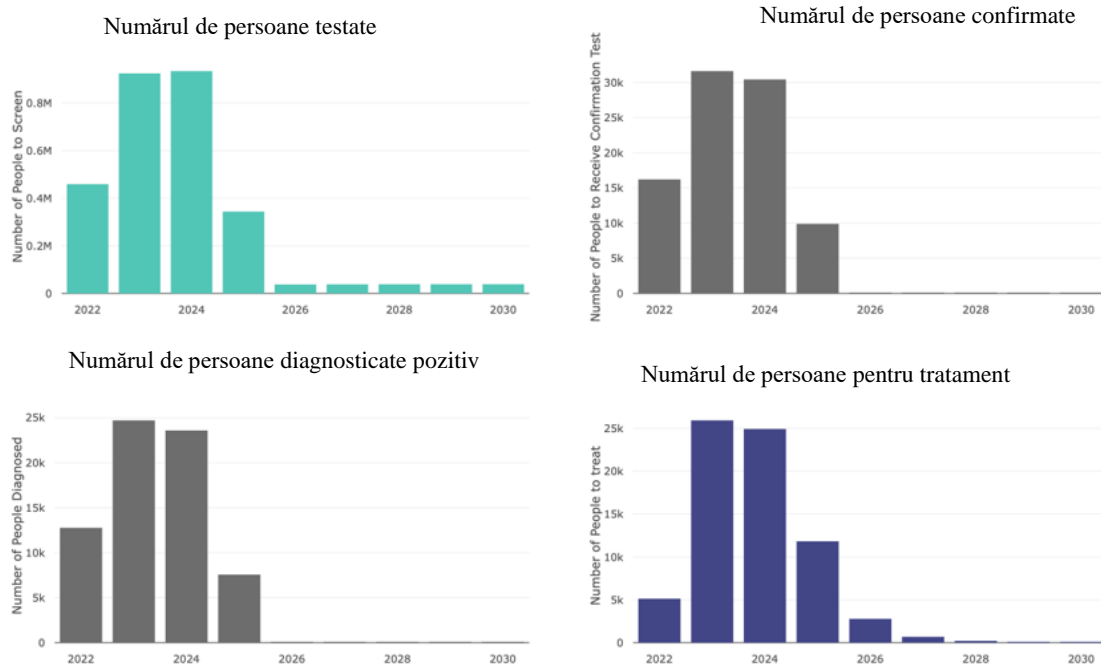


Figura 7. 8 **Strategia cu cost redus de eliminare a HVC în raport cu numărul de persoane testate, diagnosticate**

Astfel, conform datelor prezentate în Figura 7. 9, 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 aceștia vor cunoaște statutul său de infectare și 98% din ei vor fi tratați cu statut de non-viremie.

Conform datelor prezentate, 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 aceștia vor cunoaște statutul său de infectare și 98% din ei vor fi tratați cu statut de non-viremie.

Cascada de îngrijire

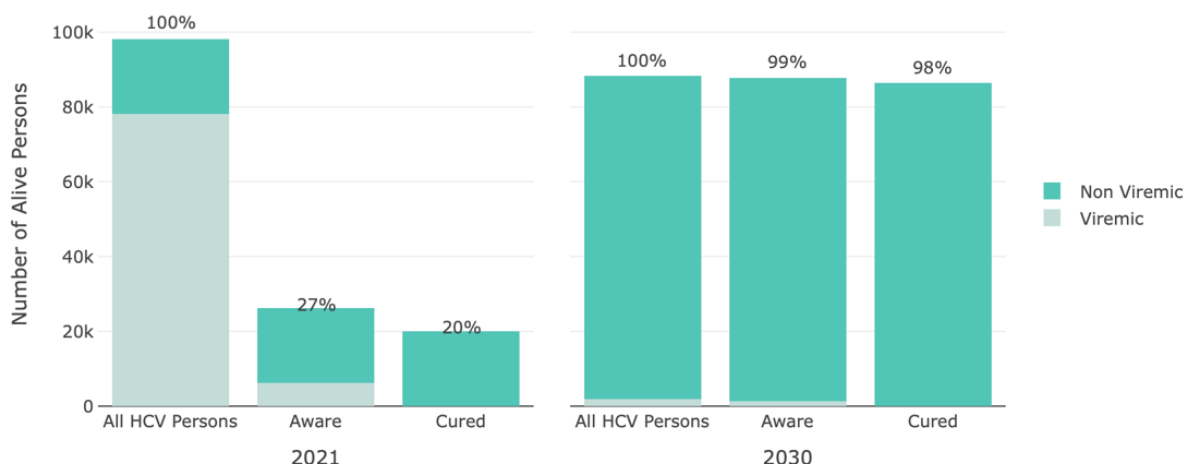


Figura 7. 9 Cascada de îngrijiri în strategia cu cost redus de eliminare a HVC

Costurile necesare pentru aplicarea acestei strategii sunt prezentate în Figura 7.10. Astfel, pentru 2022 este necesar în jur de 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 anuale, USD

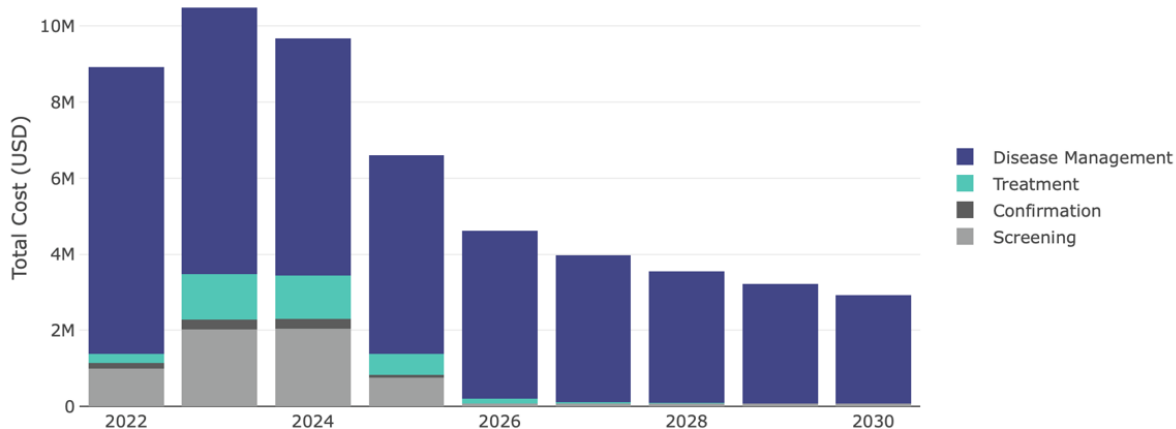


Figura 7. 10 Costurile implementării strategiei cu cost redus de eliminare a HVC

Costurile directe ce țin de tratament, de confirmare și de screeningul populației sunt prezentate separat pe Figura 7.11. Astfel, 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.

Costuri anuale, USD

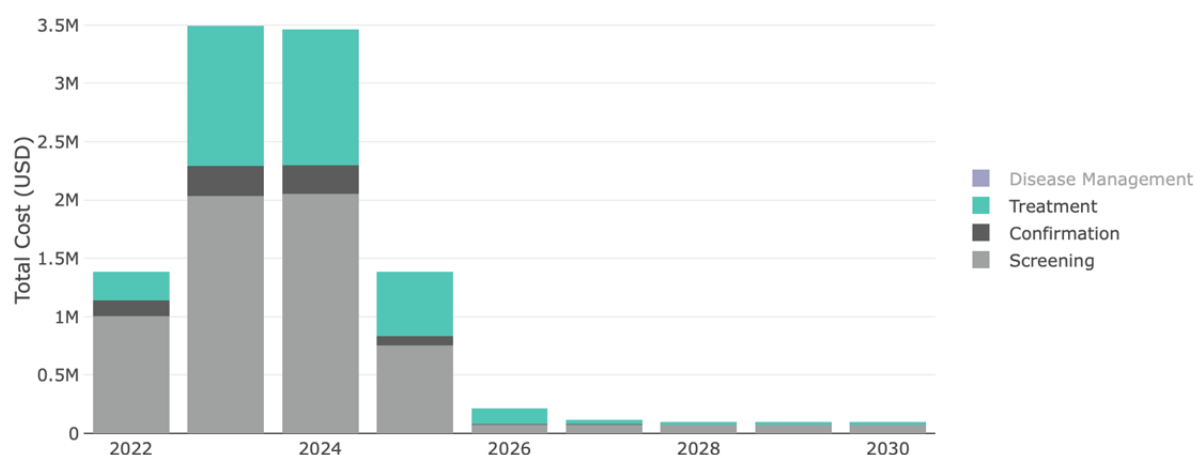


Figura 7. 11 Costurile directe în strategia cu cost redus de eliminare a HVC

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).

7.3 Concluzii la capitolul 7

1. Planul național de eliminare a hepatitelor virale oferă un cadru normativ pentru eliminarea acestor patologii.
2. Reducerea hepatitelor virale B și C este definită de OMS ca o reducere cu 90% a noilor infecții cronice și cu 65% a mortalității prin aceste afecțiuni.
3. Indicatorii de evaluare a realizării Planului strategic național pentru eliminarea hepatitelor virale B și C sunt clasificați în indicatori de context (resurse, infrastructură), indicatori de procese (instruire, sisteme logistice) care se transpun în rezultate (disponibilitatea serviciilor și intervențiilor), indicatori de rezultat (acoperirea intervenției) și indicatori de impact (de exemplu, mortalitatea).
4. Obiectivul OMS privind eliminarea HVC include reducerea incidenței cu 80%, a mortalității cu 65%, sporirea ratei de diagnosticare până la 90% și includerea în tratament a 80% dintre persoanele diagnosticate cu HVC.
5. Eliminarea HVC în RM este fezabilă.

6. Strategia cu cost redus de eliminare a HVC prevede testarea la VHC a 10% din populația țării, ceea ce constituie circa 300 000 de persoane, și includerea în tratament a 50% din persoanele confirmate pozitiv la VHC.
7. Strategia graduală de eliminarea a HVC a modelat creșterea numărului de persoane incluse în tratament până la 7000 de persoane în 2026, cu o scădere de până la 6000 de persoane în 2030, ca rezultat al eliminării VHC după tratament..

CONCLUZII GENERALE

1. 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 $11,0 \pm 0,56\text{‰}$.
2. 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.
3. Sistemul de supraveghere epidemiologică actual include monitorizarea hepatitelor acute și cronice fără a lua în considerație ciroza hepatică și cancerul hepatic primar ca și patologii complexe, ce face imposibilă determinarea impactului complex real și consecința a acestor patologii.
4. 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.
5. 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.
6. 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).
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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

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”*, Editia 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.cnspl.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. **PARASCHIV A.** Studiu epidemiologic retrospectiv privind morbiditatea prin hepatite cronice și ciroze hepatice. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale.* 2017;Numărul 2. ISSN 1857-0011:201–5.
 21. TAUCCIL, SPINEI L, DUMBRAVĂ V-T. Factori de risc în cronicizarea hepatitelor virale. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med.* 2007;15–7.
 22. **PARASCHIV A, SECRIERU C.** Aspecte epidemiologice și unii factori de risc în ciroze hepatice virale. *In: Anale științifice USMF “Nicolae Testemițanu”,* Editia a XIII-a. 2012. p. 39–45.
 23. WHO. Consolidated strategic information guidelines for viral hepatitis. 2019.
 24. КОЗЛОВ К. Хронические вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение, наблюдение и экспертиза в военно-медицинских учреждениях. 2015.
 25. LUCA AS, DOROBĂȚ C, URSU RG, LUCA MC, VĂȚĂ A, IANCU LS. Epidemiological and laboratory features of chronic hepatitis B cases in the interval 2010-2013. *Rev medico-chirurgicală a Soc Medici și Nat din Iași.* 2014;1182:479–84.
 26. ЛИКИЙ И.В., СОЛОГУБ. Т.В. СА. Структура заболеваемости хроническими вирусными гепатитами в различных зонах Республики Молдова. *Curierul Med.* 2009;Nr.2308:40–5.
 27. CHELMICI T., LUPAȘCO IU., DUMBRAVA V. TN. Hepatitele cronice virale mixte. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2015;46161:1–80. Available from: http://public-health.md/uploads/docs/reviste/CM4_43_2012.pdf
 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. КОН С, LIANG TJ. Settling the “score” with liver cancer. *J Hepatol* [Internet]. 2009;501:7–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.10.008>
 31. TIBERIU HOLBAN. Hepatitele virale B, C acute și mixte particularități evolutive, imunologice, și de tratament. 2009.
 32. PÎNTEA V. Hepatitele viarale acute și cronice. Actualități. 2009. 217 p.
 33. **PARASKIV AL.** Analysis of the chronic hepatitis B morbidity in conditions of mass vaccination in the Republic of Moldova. *MediAl.* 2020;22:24–9.
 34. 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
 35. WHO. Global Health Sector Strategy on Viral Hepatitis 2016-2021. 2016.
 36. WHO. Global Hepatitis Report. 2017.
 37. 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.
 38. 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.
39. TRÉPO C, CHAN HLY, LOK A. Hepatitis B virus infection. *Lancet* [Internet]. 2014 Dec [cited 2019 Sep 23];3849959:2053–63. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673614602208>
 40. WAHEED Y, SIDDIQ M, JAMIL Z NM. Hepatitis elimination by 2030: Progress and challenge. *World J Gastroenterol*. 2018;2444:4959–62.
 41. 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.
 42. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. 2015.
 43. **PARASCHIV A.** Unele particularități epidemiologice de evoluție a portajului AgHBs în Republica Moldova. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2018;12:73–6.
 44. SPEARMAN CW, DUSHEIKO GM, HELLARD M, SONDERUP M. Hepatitis C. *Lancet*. 2019 Oct 19;39410207:1451–66.
 45. SOLOMON L. Impactul cirozei hepatice asupra sănătății publice. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2013;15–7.
 46. Association for the Study of the Liver E. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. Vol. 57, *Journal of Hepatology*. 2012.
 47. MERYEM J, BISMA R, HARUNOR R, THAO L, SHAFQUAT R. Update on global epidemiology of viral hepatitis and preventive strategies. *World J Clin Cases*. 2018;613:577–715.
 48. DUMBRAVĂ V., LUPAȘCO IU., ȚURCAN A., TOFAN-SCUTARU L., HOLBAN T. SC. Hepatita cronică și Ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult Protocol Clinic național. 2015. 45 p.
 49. LUPAȘCO I. Diagnosticul hepatitelor cronice și altor forme de boli cronice difuze ale fi catului, determinate prin examen profi lactic al populației sănătoase. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2014 [cited 2021 Oct 19];556:56–63. Available from: www.cnspl.md
 50. TCACIUC, E. Aspecte Clinico-biologice și imunologice la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală aflați sub tratament cu imupurin și imuheptin. *Arta Medica*. 2014;152.
 51. **PARASCHIV A.** Situația epidemiogenă privind morbiditatea prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova și unii factori de risc. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2019;482:338–44.
 52. SOLOMON, L. SPINEI L. Evaluarea stării de sănătate a adulților cu ciroze hepatice din Republica Moldova. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2013;348:56–62.
 53. SOLOMON L, SPINEI L. Catacteristica medico-socială a adulților cu ciroze hepatice din Republica Moldova. *An științifice USMF “Nicolae Testemițanu”*, Ed a XIII-a [Internet]. 2012 [cited 2021 Oct 11];2:249–54. Available from: <http://repository.usmf.md/.handle/20.500.12710/4812>
 54. PRISACARI V. **PARASCHIV A.** Problema hepatitelor cronice, cirozelor hepatice și cancerului hepatic. *Bul Acad Științe a Mold Științe Medicale*. 2018; Numărul 2 ISSN 1857-0461.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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>
58. DUMBRAVA V-T, PROCA N, LUPAȘCO I, HAREA G. Patologia hepatică și cea gastrointestinală-probleme medico-sociale actuale în Republica Moldova. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2013 [cited 2021 Jun 4];550:7–12. Available from: https://ibn.idsi.md/vizualizare_articol/95272
 59. DĂNUȚ-LAURENȚIU N. Patologia digestivă cronică-abordare actuală și de perspectivă. 2017.
 60. GOWER E, ESTES C, BLACH S, RAZAVI-SHEARER K, RAZAVI H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2014;61:45–57.
 61. MIAO Z, ZHANG S, OU X, LI S, MA Z, WANG W, et al. Estimating the global prevalence, disease progression, and clinical outcome of hepatitis delta virus infection. *J Infect Dis*. 2020 May 15;22110:1677–87.
 62. PARASCHIV A. Morbiditatea prin ciroze hepatice și unii factori de risc. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2016;168:73–6. Available from: http://public-health.md/uploads/docs/reviste/CM4_43_2012.pdf
 63. Global health estimates: Leading causes of death [Internet]. [cited 2021 Sep 17]. Available from: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/gh-leading-causes-of-death>
 64. FUJIYAMA S, AKUTA N, SEZAKI N. Mortality rates and risk factors in 1412 Japanese patients with decompensated hepatitis C virus-related cirrhosis: a retrospective long-term cohort study. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2021 Oct 19];211. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33892649/>
 65. JEPSEN P, YOUNOSSI Z. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2021 Oct 19];75 Suppl 1:S3–13. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34039490/>
 66. DE CARVALHO JR, VILLELA-NOGUEIRA CA, PEREZ RM, PORTUGAL FB, FLOR LS, CAMPOS MR, et al. Burden of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis in Brazil - The Brazilian global burden of disease study. *Ann Hepatol*. 2017 Nov 1;166:893–900.
 67. GORE FM, BLOEM PJN, PATTON GC, FERGUSON J, JOSEPH V, COFFEY C, et al. Global burden of disease in young people aged 10-24 years: A systematic analysis. *Lancet*. 2011;3779783:2093–102.
 68. PAIK JM, GOLABI P, YOUNOSSI Y, MISHRA A, YOUNOSSI ZM. Changes in the Global Burden of Chronic Liver Diseases From 2012 to 2017: The Growing Impact of NAFLD. *Hepatology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Oct 19];725:1605–16. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/hep.31173>
 69. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2021 Oct 19];53:245–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981519/>
 70. LARISA SOLOMON, SPINEI L. Evaluarea stării de sănătate a adulților cu ciroze hepatice din Republica Moldova. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 26];348:56–62. Available from: www.cnspl.md
 71. WHO methods and data sources for global burden of diseases estimates 2000-2011 [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 26]. 425 p. Available from: http://www.who.int/gho/mortality_burden_disease/en/index.html
 72. TAPPER EB, PARIKH ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: Observational study. *BMJ*. 2018;362.
 73. TABAC V, ȚURCANU S, PRISACARI V. Aspecte economice ale cirozelor hepatice virale. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med*. 2010;132:20–4.

74. SPÎNU, C., JOSANU C., SAJIN O., SUVEICĂ L. Studierea și evaluarea impactului social calculat în baza indicatorului DALY produs de infecția cu virusul hepatitei B. *Arta Medica*. 2018;267:32–5.
75. SAJEN O. Evalluarea în baza indicatorului DALY a impactului soacial produs de infecția cu virusul hepatitei C. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2014;152:21–5.
76. TURCANU A, PINEAU P, TCACIUC E, DUMBRAVA V-T. In Moldova, social situation is a primary modulator of survival in a hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Apr;68:S442–3.
77. 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;571:37–46.
78. WONG MCS, JIANG JY, GOGGINS WB, LIANG M, FANG Y, FUNG FDH, et al. International incidence and mortality trends of liver cancer: A global profile. *Sci Rep*. 2017 Mar 31;7.
79. Hepatocellular carcinoma. *Epidemiology, risk factors and pathogenesis*. *World J Gastroenterol*. 2008;1427.
80. VLAD N. Epidemiologia, etiopatogenia si diagnosticul hepatocarcinomului. *Jurnalul Chir Iași*. 2011;151271:6–20.
81. BOROVIĆ D. Epidemiologia cancerului hepatic primar în Republica Moldova. *An științifice USMF “Nicolae Testemițanu”*, Ed a IX-a. 2008;4:49–54.
82. WHO/Europe | Hepatitis - Data and statistics [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/hepatitis/data-and-statistics>
83. SCHWEITZER A, HORN J, MIKOLAJCZYK RT, KRAUSE G, OTT JJ. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* [Internet]. 2015 Oct 17 [cited 2021 Oct 11];38610003:1546–55. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S014067361561412X/fulltext>
84. HATZAKIS A. Hepatitis C. Elimination in Europe [Internet]. 2017. Available from: <http://www.hcvbrusselssummit.eu/>
85. BRUNEAU J, ZANG G, ABRAHAMOWICZ M, JUTRAS-ASWAD D, DANIEL M, ROY É. Sustained drug use changes after hepatitis c screening and counseling among recently infected persons who inject drugs: A longitudinal study. *Clin Infect Dis*. 2014;586:755–61.
86. LUDMILA SERBENCO, EUGENIA FOCA, INA POIANĂ VP. Hepatitele virale B,C și D la copii. Aspecte clinice, epidemiologice și de evoluție. *Sănătate publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2012;544:60–5. Available from: http://public-health.md/uploads/docs/reviste/CM5_44_2012.pdf#page=168
87. CDC. Viral Hepatitis Surveillance Report, United States, 2019 [Internet]. 2021. 70 p. Available from: <https://www.cdc.gov/hepatitis/statistics/SurveillanceRpts.htm>
88. National strategic plan. A roadmap to elimination for United States 2021-2025. 2021.
89. SAJIN O. Programului national de combatere a hepatitelor virale B, C si D pentru anni 2017-2021 [Platzhalter]. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med* [Internet]. 2018;12:69–73. Available from: lex.justice.md/viewdoc.php?action=view&view=doc&id=372554&lang=1
90. DEBES JD, ROMAGNOLI PA, PRIETO J, ARRESE M, MATTOS AZ, BOONSTRA A. Serum biomarkers for the prediction of hepatocellular carcinoma. *Cancers Basel*. 2021 Apr 1;137.
91. GHIDIRIM N., ANTOCI L., COȘCIUG G., GODOROJA V. CM. Cancerul hepatic primar Protocol clinic național. 2014. 25 p.
92. LAZARUS J V., WIKTOR S, COLOMBO M, THURSZ M. Micro-elimination – A path to global elimination of hepatitis C. *J Hepatol*. 2017 Oct 1;674:665–6.
93. ANTONIO PONZETTO RS. Risk Factors for Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology*.

- 2017;653:1074–5.
94. ЗИНОВИЧ Я, ОСКИРКО А, ГОРЕГЛЯД Н, КЛЮЧАРЕВА А. Характеристика хронического гепатита В генотипа D у детей. Актуальные вопросы инфекционной патологии 6-й съезд инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 2014,. 2014;81–2.
 95. HUANG DQ, EL-SERAG HB, LOOMBA R. Global epidemiology of NAFLD-related HCC: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 1;184:223–38.
 96. HOU C, HUA Z, XU P, XU H, WANG Y, LIAO J, ET AL. Estimating the prevalence of hepatitis B by wastewater-based epidemiology in 19 cities in China. *Sci Total Environ*. 2020 Oct 20;740.
 97. MOON AM, SINGAL AG, TAPPER EB. Contemporary Epidemiology of Chronic Liver Disease and Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Nov 1;1812:2650–66.
 98. KINNARD EN, TAYLOR LE, GALÁRRAGA O, MARSHALL B. Estimating the true prevalence of hepatitis C in rhode island. *R I Med J* 2013. 2014 Jul 1;977:19–24.
 99. MERZA M. Seroprevalence and risk factors of hepatitis B and C viruses among diabetes mellitus patients in Duhok province, Iraqi Kurdistan. *J Fam Med Prim Care*. 2020;92:642.
 100. GARRIDO A, DJOUDER N. Cirrhosis: A Questioned Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma. *Trends in Cancer*. 2021 Jan 1;71:29–36.
 101. JEPSEN P, KRAGLUND F, WEST J, VILLADSEN GE, SØRENSEN HT, VILSTRUP H. Risk of hepatocellular carcinoma in Danish outpatients with alcohol-related cirrhosis. *J Hepatol*. 2020 Nov 1;735:1030–6.
 102. GARRIDO A, DJOUDER A. Cirrhosis: A Questioned Risk Factor for Hepatocellular Carcinoma. *Trends in cancer* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2021 Oct 19];71:29–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32917550/>
 103. WANG H, MEN P, XIAO Y, GAO P, LV M, YUAN Q, et al. Hepatitis B infection in the general population of China: A systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis*. 2019 Sep 18;191.
 104. RABA T. Hepatitele virale B și C cronice la copii: particularitățile clinice, imunologice, evolutive și optimizarea tratamentului antiviral. 2018.
 105. RABA T. Hepatitele virale cronice la copii: particularitățile clinice, imunologice, evolutive și optimizarea tratamentului antiviral. 2018. 215 p.
 106. ECDC. Annual epidemiological report for 2016 [Internet]. [cited 2019 Sep 28]. Available from: <http://epi.eurostat.ec.europa.eu>
 107. HOFMEISTER MG, ROSENTHAL EM, BARKER LK, ROSENBERG ES, BARRANCO MA, HALL EW, et al. Estimating Prevalence of Hepatitis C Virus Infection in the United States, 2013-2016. *Hepatology*. 2019 Mar 1;693:1020–31.
 108. MESSINA JP, HUMPHREYS I, FLAXMAN A, BROWN A, COOKE GS, PYBUS OG, et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology*. 2015 Jan 1;611:77–87.
 109. BOCOUR A, GREENE SK, LARAQUE F, WINTERS A. Estimating the prevalence of chronic hepatitis C virus infection in New York City, 2015. *Epidemiol Infect*. 2018 Sep 1;14612:1537–42.
 110. MARCELLIN P. Hepatitis B and hepatitis C in 2009. *Liver Int*. 2009;29SUPPL. 1:1–8.
 111. Yang J, Heimbach J. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ*. 2020 Oct 26;371.
 112. WANG W, ZHAO L, ZHANG H, et al. Estimating the transmissibility of hepatitis C: A modelling study in Yichang City, China. *J Viral Hepat* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2021 Oct 19];2810:1464–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34314082/>
 113. WANG Y, ZHAO Z, WANG M, HANNAH MN, HU Q, RUI J, et al. The transmissibility of hepatitis C virus: A modelling study in Xiamen City, China. *Epidemiol Infect*. 2020;
 114. LIU CP, ZENG YL, ZHOU M, CHEN LL, HU R, WANG L, et al. Factors associated with

- mother-to-child transmission of hepatitis B virus despite immunoprophylaxis. *Intern Med*. 2015 Apr 1;547:711–6.
115. GEBREEGZIABHER D, ASFEHA GG, GEBREYESUS HA. Seroprevalence of hepatitis B virus surface antigen HBsAg among clients visiting “Tefera Hailu” memorial hospital, Sekota, Northern Ethiopia. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 8;161.
 116. MAHMUD N, FRICKER Z, HUBBARD RA, IOANNOU GN, LEWIS JD, TADDEI TH, et al. Risk Prediction Models for Post-Operative Mortality in Patients With Cirrhosis. *Hepatology*. 2021 Jan 1;731:204–18.
 117. ZHOU W, ZHANG Q, QIAO L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014 Jun 21 [cited 2021 Oct 19];2023:7312–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24966602/>
 118. BERKAN-KAWIŃSKA A, PIEKARSKA A. Hepatocellular carcinoma in non-alcohol fatty liver disease—changing trends and specific challenges. *Curr Med Res Opin*. 2020 Feb 1;362:235–43.
 119. GUAN X, XING F, LI F. Alcohol consumption increases the incidence of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B cirrhosis but not in patients with hepatitis C cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19];339:1218–21. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32658012/>
 120. ZHANG X, GUAN L, TIAN H, ZENG Z, CHEN J, HUANG D, et al. Risk Factors and Prevention of Viral Hepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma. *Front Oncol*. 2021 Sep 9;11.
 121. SALMON-CERON D, NAHON P, LAYESE R, BOURCIER V, SOGNI P, BANI-SADR F, et al. Human Immunodeficiency Virus/Hepatitis C Virus HCV Co-infected Patients With Cirrhosis Are No Longer at Higher Risk for Hepatocellular Carcinoma or End-Stage Liver Disease as Compared to HCV Mono-infected Patients. *Hepatology*. 2019;
 122. WURSTHORN K, MANNS MP, WEDEMEYER H. Natural history: The importance of viral load, liver damage and HCC. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2008 Dec;226:1063–79.
 123. SINN DH, LEE J, GOO J, KIM K, GWAK GY, PAIK YH, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. *Hepatology*. 2015;623:694–701.
 124. LIU CJ, KAO JH. Hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma: Epidemiology and pathogenic role of viral factors. Vol. 70, *Journal of the Chinese Medical Association*. Chinese Medical Association - Taipei; 2007. p. 141–5.
 125. AYDIN Y, KURT R, SONG K, LIN D, OSMAN H, YOUNGQUIST B, et al. Hepatic Stress Response in HCV Infection Promotes STAT3-Mediated Inhibition of HNF4A-miR-122 Feedback Loop in Liver Fibrosis and Cancer Progression. *Cancers Basel* [Internet]. 2019 Sep 20 [cited 2019 Sep 28];1110. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31547152>
 126. SERFATY L. Clinical Implications of Concomitant Alcohol Use, Obesity, and Viral Hepatitis. *Gastroenterology* [Internet]. 2016 Jun 1 [cited 2021 Oct 19];1508:1718–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873400/>
 127. QUANG E, SHIMAKAWA Y, NAHON P. Epidemiological projections of viral-induced hepatocellular carcinoma in the perspective of WHO global hepatitis elimination. *Liver Int* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Oct 19];415:915–27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33641230/>
 128. YUNIHASTUTI E, HARIYANTO R, SULAIMAN AS, HARIMURTI K. Hepatitis C continuum of care: Experience of integrative hepatitis C treatment within a human immunodeficiency virus Clinic in Indonesia. *PLoS One*. 2021 Aug 1;168 August.
 129. Global status report on alcohol and health 2018. 2018.
 130. ZAVTONI M, OPOPOL N. Supravegherea de stat a sănătății populației în condițiile de aplicare a pesticidelor în agricultură. 2017.

131. Global status report on alcohol and health 2018. 2018.
132. Association for the Study of the Liver E. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. Vol. 57, Journal of Hepatology. 2012.
133. МАХИМОВ В. Алкоголь, алкоголизм и связанные с ними последствия. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 23];Nr.6:43–8. Available from: <http://www.fesmu.ru/elib/ArtiCle.aspx?id=289160>
134. LEONI S, TOVOLI F, NAPOLI L, SERIO I, FERRI S, BOLONDI L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. World J Gastroenterol [Internet]. 2018 [cited 2019 Sep 25];2430:3361–73. Available from: <http://www.f6publishing.comhttp://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v24/i30/3361.htm>DOI:<http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i30.3361>
135. CASTORIA G, DONATO M DI, WANG J, GIONFRA F, DE VITO P, PALLOTTINI V, et al. The Role of Thyroid Hormones in Hepatocyte Proliferation and Liver Cancer. Front Endocrinol | www.frontiersin.org [Internet]. 2019 [cited 2019 Sep 28];1:532. Available from: www.frontiersin.org
136. WANG CC, CHENG PN, KAO JH. Systematic review: chronic viral hepatitis and metabolic derangement. Aliment Pharmacol Ther. 2020 Jan 1;512:216–30.
137. SETIAWAN VW, STRAM DO, PORCEL J, LU SC, LE MARCHAND L, NOUREDDIN M. Prevalence of chronic liver disease and cirrhosis by underlying cause in understudied ethnic groups: The multiethnic cohort. Hepatology. 2016;646:1969–77.
138. ABD EL-WAHAB EW. Health-related quality of life among chronic HCV patients: Measuring disease and treatment response impacts. Ann Trop Med Public Heal. 2016 May 1;93:152–8.
139. GOLDEN J, CONROY RM, MARIE O'DWYER A, GOLDEN D, HARDOUIN JB. Illness-related stigma, mood and adjustment to illness in persons with hepatitis C. Soc Sci Med. 2006 Dec;6312:3188–98.
140. ROMANCIUC I, LUPAȘCO I, DUMBRAVA V. De ce depinde calitatea vieții pacienților cu hepatite cronice virale? Curierul Med. 2012;33:286–8.
141. PAULA DE SOUZA N, MELO VILLAR L, JOSÉ A, GARBIN Í, ADAS T, ROVIDA S, et al. Assessment of health-related quality of life and related factors in patients with chronic liver disease. Brazilian J Infect Dis [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 8];19:590–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2015.08.003>
142. ALIAN S, MASOUDZADEH A, KHODDAD T, DADASHIAN A, MOHAMMADPOUR RA. Depression in Hepatitis B and C, and Its Correlation With Hepatitis Drugs Consumption Interfron/Lamivodin/Ribaverin. Iran J psychiatry Behav Sci [Internet]. 2013 [cited 2019 Sep 20];7:24–9. Available from: www.ijpbs.mazums.ac.ir
143. Dumbrava V-T, ADELA ȚURCANU, IULIANA L, Et al. Ascita în ciroza hepatică la adult. Protoc Clin național. 2009;
144. KIM Y, REDDY S, MOUCHLI A, SUMMEY R, et al. Gender-Specific Risk Factors Contributing to Mortality in Patients Hospitalized With Alcoholic Cirrhosis. Cureus [Internet]. 2021 Jul 9 [cited 2021 Oct 19];137. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34377607/>
145. RUNYON BA. Management of Adult Patients with Ascites Due to Cirrhosis: An Update. AASLD Pract Guidel. 2009;Table 2:2087–107.
146. GARBUZENKO N, AREFYEV N. Primary prevention of bleeding from esophageal varices in patients with liver cirrhosis: An update and review of the literature. J Evid Based Med [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Oct 19];134:313–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33037792/>
147. KRITI AGRAWAL , PARAS KUMAR , RONALD MARKERT, PHD, SANGEETA AGRAWAL M. Risk Factors for 30-Day Readmissions of Individuals with Decompensated Cirrhosis. South Med J [Internet]. 2015 [cited 2019 Nov 1];VOLUME: 1011

- NOVEMBER:682–7. Available from: <https://sma.org/southern-medical-journal/artiCle/risk-factors-for-30-day-readmissions-of-individuals-with-decompensated-cirrhosis/>
148. et al. Evidence-Based Recommendations to Improve WEERSINK RA, BOUMA M, DAVID, BURGER M, JOOST, DRENTH PH, the Safe Use of Drugs in Patients with Liver Cirrhosis. *Drug Saf* [Internet]. 2018 [cited 2019 Nov 18];41:603–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40264-017-0635-x>
 149. YANG Y, HEIMBACH J. New advances in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *BMJ* [Internet]. 2020 Oct 26 [cited 2021 Oct 19];371. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33106289/>
 150. SURIAL B, WYSER D, BÉGUELIN C, et al. Prevalence of liver cirrhosis in individuals with hepatitis B virus infection in sub-Saharan Africa: Systematic review and meta-analysis. *Liver Int* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2021 Oct 19];414:710–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220137/>
 151. YUEN MF, HOU JL, CHUTAPUTTI A. Hepatocellular carcinoma in the Asia pacific region. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;243:346–53.
 152. EL-SERAG H. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2002 Nov [cited 2021 Oct 19];355 Suppl 2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12394209/>
 153. MONTO A, WRIGHT TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001;285:441–9.
 154. SU TH, TSENG TC, KAO JH. HCC risk in patients with HBV-related cirrhosis receiving nucleoside analogues therapy: Is HCC prevented or delayed? *Hepatology*. 2018;674:1634–5.
 155. YUEN MF, TANAKA Y, FONG DYT, FUNG J, WONG DKH, YUEN JCH, et al. Independent risk factors and predictive score for the development of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B. *J Hepatol*. 2009 Jan;501:80–8.
 156. CHANG H, HU J, YEN C, CHEN K, et al. Evolution of ferritin levels in hepatitis C patients treated with antivirals. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 19];101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33184464/>
 157. GANNE-CARRIÉ N, LAYESE R, BOURCIER V, CAGNOT C, MARCELLIN P, GUYADER D, et al. Nomogram for individualized prediction of hepatocellular carcinoma occurrence in hepatitis C virus cirrhosis ANRS CO12 CirVir. *Hepatology*. 2016;644:1136–47.
 158. WHO. Global strategies and plans of action that are scheduled to expire within one year The global health sector strategies on, respectively, HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, for the period 2016-2021 Report by the Director-General. 2021;2019November 2020:2016–21. Available from: <https://www.who.int/hiv/mediacentre/news/who-group-women-living-with-hiv-meeting/en/>,
 159. WHO. Consolidated strategic information Guidelines for viral hepatitis. 2019. 29 p.
 160. WHO. Global progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections, 2021. Vol. 53, Who. 2021. 1689–1699 p.
 161. MOHANTY P, JENA P, PATNAIK L. Vaccination against Hepatitis B: A Scoping Review. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 19];2112:3453–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33369439/>
 162. AWOKE N, MULGETA H, LOLASO T, TEKALIGN T, SAMUEL S, OBSA MS, et al. Full-dose hepatitis B virus vaccination coverage and associated factors among health care workers in Ethiopia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020 Oct 1;1510 October.
 163. GUO Y, YANG Y, BAI Q, et al. Cost-utility analysis of newborn hepatitis B immunization in Beijing. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. 2021 [cited 2021 Oct 19];174:1196–204.

- Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33016814/>
164. YIM HJ. Elimination of hepatitis C: What would be the practical approach? *Clin Mol Hepatol*. 2020;271:97–9.
 165. ALTAF A, PASHA SK. Hepatitis C elimination in Pakistan is a distant dream unless government controls the health sector. *J Pak Med Assoc*. 2020 Dec 1;7012 B:2454–6.
 166. RAO H, LI M, WEI L. Elimination of hepatitis C, our progress, challenges and hopes. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2020 Oct 20;2810:809–11.
 167. DOYLE JS, SCOTT N, SACKS-DAVIS R, PEDRANA AE, THOMPSON A, HELLARD M, et al. Treatment access is only the first step to hepatitis C elimination: experience of universal anti-viral treatment access in Australia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 May 1;499:1223–9.
 168. SANAI F, ALGHAMDI M, DUGAN E, AL E. A tool to measure the economic impact of Hepatitis B elimination: A case study in Saudi Arabia. *J Infect Public Health [Internet]*. 2020 Nov 1 [cited 2021 Oct 19];1311:1715–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32988769/>
 169. YUAN Y, ILOEJE UH, HAY J, SAAB S. Evaluation of the cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine in hepatitis BeAg-positive chronic hepatitis B patients. *J Manag Care Pharm*. 2008;141:21–33.
 170. ALJUMAH A, ABAALKHAIL F, AL-ASHGAR H, AL E. Epidemiology, disease burden, and treatment strategies of chronic hepatitis C virus infections in Saudi Arabia in the new treatment paradigm shift. *Saudi J Gastroenterol*. 2016 Jul 1;224:269–81.
 171. TORDRUP D, HUTIN Y, STENBERG K, LAUER J, AL E. Cost-Effectiveness of Testing and Treatment for Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infections: An Analysis by Scenarios, Regions, and Income. *Value Health [Internet]*. 2020 Dec 1 [cited 2021 Oct 19];2312:1552–60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33248510/>
 172. GOUNTAS I, SYPSA V, HATZAKIS A, GOUNTAS I, HATZAKIS A, PAPTODORIDIS G, et al. Economic evaluation of the hepatitis C elimination strategy in Greece in the era of affordable direct-acting antivirals. *World J Gastroenterol*. 2019 Mar 21;2511:1327–40.
 173. EIJSINK J, AL KHAYAT M, BOERSMA M. Cost-effectiveness of hepatitis C virus screening, and subsequent monitoring or treatment among pregnant women in the Netherlands. *Eur J Health Econ [Internet]*. 2021 Feb 1 [cited 2021 Oct 19];221:75–88. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33064259/>
 174. PAPTODORIDIS G V., HATZAKIS A, CHOLONGITAS E, BAPTISTA-LEITE R, BASKOZOS I, CHHATWAL J, et al. Hepatitis C: The beginning of the end—key elements for successful European and national strategies to eliminate HCV in Europe. *J Viral Hepat*. 2018 Mar 1;25:6–17.
 175. WORLD HEPATITIS DAY 2018 [Internet]. [cited 2020 Jan 13]. Available from: <https://www.who.int/campaigns/world-hepatitis-day/2018>
 176. CHAILLON A, RAND EB, REAU N, MARTIN NK. Cost-effectiveness of Universal Hepatitis C Virus Screening of Pregnant Women in the United States. *Clin Infect Dis*. 2019 Nov 13;6911:1888–95.
 177. URBANUS AT, VAN KEEP M, MATSER AA, ROZENBAUM MH, WEEGINK CJ, VAN DEN HOEK A, et al. Is Adding HCV Screening to the Antenatal National Screening Program in Amsterdam, The Netherlands, Cost-Effective? *PLoS One*. 2013 Aug 12;88.
 178. BLACH S, KONDILI LA, AGHEMO A, CAI Z, DUGAN E, ESTES C, et al. Impact of COVID-19 on global HCV elimination efforts. *J Hepatol*. 2021 Jan 1;741:31–6.
 179. RAZAVI H, BLACH S, RAZAVI-SHEARER D, ABAALKHAIL F, ABBAS Z, ABDALLAH A, et al. The case for simplifying and using absolute targets for viral hepatitis elimination goals. *J Viral Hepat*. 2021 Jan 1;281:12–9.
 180. CHILDS L, ROESEL S, TOHME RA. Status and progress of hepatitis B control through vaccination in the South-East Asia Region, 1992–2015. *Vaccine*. 2018 Jan 2;361:6–14.

181. TOPURIDZE M, BUTSASHVILI M, KAMKAMIDZE G, KAJAIA M, MORSE D, MCNUTT LA. Barriers to Hepatitis B Vaccine Coverage among Healthcare Workers in the Republic of Georgia: An International Perspective. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2010 Feb;312:158–64.
182. SHEPARD CW, SIMARD EP, FINELLI L, FIORE AE, BELL BP. Hepatitis B virus infection: Epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev*. 2006 Aug;281:112–25.
183. JOURDAIN G, NGO-GIANG-HUONG N, CRESSEY TR, HUA L, HARRISON L, TIERNEY C, et al. Prevention of mother-to-child transmission of hepatitis B virus: A phase III, placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial to assess the efficacy and safety of a short course of tenofovir disoproxil fumarate in women with hepatitis B virus e-antigen. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 9;161.
184. SOH H, CHUN J, HONG SW, PARK S, LEE Y BIN, LEE HJ, et al. Child-pugh B or C cirrhosis increases the risk for bleeding following colonoscopic polypectomy. *Gut Liver*. 2020 Nov 1;146:755–64.
185. MA KW, CHAN ACY, CHOK KSH, SHE WH, CHEUNG TT, DAI WC, et al. Liver transplantation: would it be the best and last chance of cure for hepatocellular carcinoma with major venous invasion? *Hepatobiliary Surg Nutr*. 2021 Jun;103:308–14.
186. GENERALE E. Monitorizarea hepatitelor virale cronice în practica medicului de familie. 2008;19:1–4.
187. SINGH PK. Towards ending viral hepatitis as a public health threat: Translating new momentum into concrete results in South-East Asia. Vol. 10, *Gut Pathogens*. BioMed Central Ltd.; 2018.
188. YOUNOSSI Z, HENRY L. Systematic review: Patient-reported outcomes in chronic hepatitis C - The impact of liver disease and new treatment regimens. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015;416:497–520.
189. SHIELS MS, CHERNYAVSKIY P, ANDERSON WF, BEST AF, HAOZOUS EA, HARTGE P, et al. Trends in premature mortality in the USA by sex, race, and ethnicity from 1999 to 2014: an analysis of death certificate data. *Lancet*. 2017 Mar 11;38910073:1043–54.
190. TAPPER E, PARIKH N. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. *BMJ [Internet]*. 2018 [cited 2021 Oct 19];362. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30021785/>
191. GOLDBERG G, ROSS-DRISCOLL M, LYNCH A. County Differences in Liver Mortality in the United States: Impact of Sociodemographics, Disease Risk Factors, and Access to Care. *Gastroenterology [Internet]*. 2021 Mar 1 [cited 2021 Oct 19];1604:1140-1150.e1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33220253/>
192. HUO TI, HO SY, TSAI PH. Post hepatitis B-eliminated hepatocellular carcinoma: New challenges. *Liver Int*. 2021 May 1;415:1173–4.
193. VENOOK AP, PAPANDREOU C, FURUSE J, LADRÓN DE GUEVARA L. The Incidence and Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma: A Global and Regional Perspective. *Oncologist*. 2010 Nov;15S4:5–13.
194. OKEKE E, DAVWAR PM, ROBERTS L, SARTORIUS K, SPEARMAN W, MALU A, et al. Epidemiology of Liver Cancer in Africa: Current and Future Trends. *Semin Liver Dis*. 2020 May 1;402:111–23.
195. RAHIM M, PIRANI T, WILLIAMSON C, HENEGHAN H. Management of pregnancy in women with cirrhosis. *United Eur Gastroenterol J [Internet]*. 2021 Feb 1 [cited 2021 Oct 19];91:110–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33259738/>
196. FLEMMING JA, MULLIN M, LU J, SARKAR MA, DJERBOUA M, VELEZ MP, et al. Outcomes of Pregnant Women With Cirrhosis and Their Infants in a Population-Based Study. *Gastroenterology*. 2020 Nov 1;1595:1752-1762.e10.
197. VARGHESE C, CLEM CARLOS M, SHIN H-R. Cancer Burden and Control in the Western Pacific Region: Challenges and Opportunities. *Ann Glob Heal [Internet]*. 2014 Dec

- 13 [cited 2020 Jan 10];805:358. Available from: <https://annalsofglobalhealth.org/articles/10.1016/j.aogh.2014.09.015>
198. RAO H, LI M, WEI L. [Elimination of hepatitis C, our progress, challenges and hopes]. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* [Internet]. 2020 Oct 20 [cited 2021 Oct 19];2810:809–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33105921/>
 199. HELLARD M, SCHROEDER SE, PEDRANA A, DOYLE J, AITKEN C. The elimination of hepatitis C as a public health threat. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2020 Apr 1;104.
 200. SARIN SK, KUMAR M, LAUGK, ABBAS Z, CHAN HLY, CHEN CJ, et al. Asian-Pacific Clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. Vol. 10, *Hepatology International*. Springer; 2016. p. 1–98.
 201. HUIBAN L, STANCIU C, MUZICA CM, CUCIUREANU T, CHIRIAC S, ZENOVIA S, et al. Hepatitis c virus prevalence and risk factors in a village in northeastern romania—a population-based screening—the first step to viral micro-elimination. *Healthc*. 2021 Jun 1;96.
 202. EIJSINK J, AL KHAYAT M, BOERSMA A. Cost-effectiveness of hepatitis C virus screening, and subsequent monitoring or treatment among pregnant women in the Netherlands. *Eur J Heal Econ*. 2021 Feb 1;221:75–88.
 203. VELOSA J, MACEDO G. Elimination of Hepatitis C in Portugal: An Urban Legend? *GE Port J Gastroenterol*. 2020 Apr 1;273:166–71.
 204. HOWELL J, PEDRANA A, SCHROEDER S. A global investment framework for the elimination of hepatitis B. *J Hepatol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2021 Oct 19];743:535–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32971137/>
 205. TORDRUP D, HUTIN Y, STENBERG K, LAUER JA, HUTTON DW, TOY M, et al. Additional resource needs for viral hepatitis elimination through universal health coverage: projections in 67 low-income and middle-income countries, 2016–30. *Lancet Glob Heal*. 2019 Sep 1;79:e1180–8.
 206. SCHRÖEDER SE, PEDRANA A, SCOTT N, WILSON D, KUSCHEL C, AUFEGGER L, et al. Innovative strategies for the elimination of viral hepatitis at a national level: A country case series. *Liver Int*. 2019 Oct 1;3910:1818–36.
 207. PLUTA M, POKORSKA-ŚPIEWAK M, ANISZEWSKA M, KOWALIK-MIKOŁAJEWSKA B. Progress and Barriers Towards Elimination of Chronic Hepatitis C in Children. *Klin Padiatr* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Oct 19];2335:211–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339066/>
 208. EL-SHABRAWI MH, ALANANI NK. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013 Nov 28;1944:7880–8.
 209. THOMAS D. 30 Years on the Road to Hepatitis C Elimination. *J Infect Dis* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2021 Oct 19];222Suppl 9:S739–40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33245352/>
 210. SONDERUP MW. The global elimination of hepatitis C? *S Afr Med J*. 2018 Aug 8;1088:31–4.
 211. BOEKE C, ADESIGBIN C, AGWUOCHA C, ANARTATI A. Initial success from a public health approach to hepatitis C testing, treatment and cure in seven countries: the road to elimination. *BMJ Glob Heal* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2021 Oct 19];512. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33328200/>
 212. NELSON NP, EASTERBROOK PJ, MCMAHON BJ. Epidemiology of Hepatitis B Virus Infection and Impact of Vaccination on Disease. [cited 2020 Feb 7]; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.Cld.2016.06.006>
 213. NAYAGAM S, THURSZ M, SICURI E, CONTEH L, WIKTOR S, LOW-BEER D, et al. Requirements for global elimination of hepatitis B: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 17];16:1399–408. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/>
 214. GAO X, RONG G, LU Y, DUAN X, DUAN H. Mother-to-child transmission of hepatitis

- B in sub-Saharan Africa. www.thelancet.com/infection [Internet]. 2016 [cited 2020 Jan 17];16. Available from: www.thelancet.com/infection
215. WHO UNICEF coverage estimates WHO World Health Organization: Immunization, Vaccines And Biologicals. Vaccine preventable diseases Vaccines monitoring system 2019 Global Summary Reference Time Series: HEPB_BD [Internet]. [cited 2020 Jan 17]. Available from: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/timeseries/tswucoveragehepb_bd.html
 216. LIN CL, KAO JH. Prevention of mother-to-child transmission: the key of hepatitis B virus elimination. 2072 [cited 2020 Jan 17]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12072-018-9863-0>
 217. ZHOU YH. Evidence against in utero transmission of hepatitis B virus. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Jun 1;186:445.
 218. TERRAULT N, et al. Viral hepatitis and pregnancy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2021 Oct 19];182:117–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33046891/>
 219. PAPTAEODORIDIS G V, LIK-YUEN CHAN H, HANSEN BE, JANSSEN H LA, LAMPERTICO P. Risk of hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis B: Assessment and modification with current antiviral therapy. Vol. 62, *Journal of Hepatology*. 2015.
 220. WHO Recommended Surveillance Standards. Second edition. Vol. WHO/CDS/CS. 2011. 116 p.
 221. O’LEARY L. Surveillance and diagnosis of hepatocellular carcinoma: A systematic review. *World J Clin cases*. 2019;716:2269–96.
 222. ZAN J. Diagnostic imaging for the screening of hepatocellular carcinoma. *Orv Hetil*. 2010;15127:1083–90.
 223. HATZAKIS A, LAZARUS J V., CHOLONGITAS E, BAPTISTA-LEITE R, BOUCHER C, BUSOI CS, et al. Securing sustainable funding for viral hepatitis elimination plans. *Liver Int*. 2020 Feb 1;402:260–70.
 224. BLACH S, ZEUZEM S, MANNS M, ALTRAIF I, DUBERG AS, MULJONO DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: A modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Mar 1;23:161–76.
 225. MEYERS R., GNANESHA S., IAZ R., RAMSAY M. G. HepSEQ - an integrated hepatitis B epidemiology and sequence analysis platform. *Eurosurveillance*. 2008;134–6:3–4.

ANEXE

Anexa 1 Indicii de prevalență a morbidității prin hepatite cronice în regiunile administrative ale Republicii Moldova, aa.2003-2020

| Nr.ord | Teritoriul administrativ | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Media |
|-----------|--------------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|---------|---------|----------------|
| 1 | RDD mun. Chișinău | 860,4 | 883,72 | 989,99 | 1054,9 | 1105,93 | 1164 | 1159,79 | 1346,2 | 1399,7 | 1437,9 | 1420,5 | 1619,4 | 1606,6 | 1618,9 | 1686,4 | 1639,04 | 1669,43 | 1275,04 | 1369,49 |
| 2 | RDD "Nord" | 973,34 | 1066,01 | 1121,49 | 1169,83 | 1239,87 | 1328,33 | 1315,96 | 1500,3 | 1558,6 | 1599,9 | 1629,0 | 1607,9 | 1650,7 | 1676,5 | 1722,8 | 1769,99 | 1463,91 | 1065,62 | 1264,76 |
| 3 | Mun. Bălți | 614,8 | 663,98 | 791,92 | 986,4 | 1133,42 | 1224,8 | 1332,63 | 1619,6 | 1531,1 | 1492,3 | 1692,2 | 1552,5 | 1545,0 | 1495,8 | 1474,5 | 1374,89 | 1507,94 | 1524,68 | 1223,88 |
| 4 | Briceni | 639 | 576,21 | 574,39 | 637,7 | 691,45 | 722,6 | 753,08 | 789,4 | 863,2 | 919,4 | 903,6 | 935,0 | 973,2 | 1071,6 | 1280,0 | 1401,93 | 1360,09 | 1309,98 | 1330,02 |
| 5 | Dondușeni | 1320 | 1341,1 | 1442,31 | 1456,7 | 1487,87 | 1612,3 | 1512,50 | 1479,5 | 1553,0 | 1573,1 | 1558,6 | 1607,0 | 1543,9 | 1437,1 | 1359,8 | 1391,11 | 1961,33 | 1941,53 | 1951,43 |
| 6 | Drochia | 917,7 | 1044,59 | 942,31 | 1002,7 | 927,72 | 1003,9 | 1082,48 | 1163,2 | 1234,8 | 1267,8 | 1141,9 | 1272,5 | 1509,3 | 1548,1 | 1723,3 | 1837,88 | 1732,12 | 1752,27 | 1742,20 |
| 7 | Edineț | 825,9 | 826,82 | 866,04 | 962,2 | 1016,14 | 1104,6 | 1141,84 | 1210,6 | 1310,3 | 1366,9 | 1406,6 | 1416,9 | 1457,9 | 1453,0 | 1536,1 | 1649,04 | 1916,79 | 1917,90 | 1917,34 |
| 8 | Fălești | 768,9 | 758,08 | 823,78 | 942,8 | 936,17 | 965,2 | 939,73 | 1193,5 | 1358,2 | 1517,7 | 1655,1 | 1601,4 | 1652,2 | 1683,9 | 1576,8 | 1828,46 | 2647,37 | 2525,24 | 2586,31 |
| 9 | Florești | 1696,5 | 1848,96 | 2053,91 | 2254,9 | 2546,16 | 2648,9 | 2704,46 | 2954,5 | 3045,3 | 2968,7 | 2675,8 | 2663,1 | 2618,1 | 2635,2 | 2621,8 | 2568,28 | 3036,43 | 2800,24 | 2918,34 |
| 10 | Glodeni | 1835,4 | 2053,08 | 2279,22 | 1891,5 | 1914,75 | 1692,3 | 1541,57 | 2103,3 | 2262,6 | 2203,6 | 2396,4 | 2530,0 | 2583,3 | 2750,4 | 2977,3 | 2948,07 | 1595,13 | 1581,95 | 1588,54 |
| 11 | Ocnîța | 520,6 | 539,22 | 603,23 | 594,9 | 610,53 | 1465,1 | 1157,66 | 1688,6 | 1512,9 | 1441,7 | 1674,5 | 1340,9 | 1660,2 | 1756,2 | 1616,5 | 1587,60 | 2511,09 | 2461,64 | 2486,37 |
| 12 | Rîșcani | 1108,2 | 1429,36 | 1385,37 | 1605,6 | 1764,18 | 1651,2 | 1650,45 | 1827,9 | 2056,4 | 2352,5 | 2222,2 | 2216,1 | 2129,1 | 2066,0 | 2207,4 | 2353,77 | 1397,14 | 1324,00 | 1190,38 |
| 13 | Sîngerei | 693,7 | 786,01 | 831,67 | 778,5 | 850 | 860,9 | 935,62 | 1055,1 | 1086,7 | 1136,3 | 1209,3 | 1167,0 | 1184,7 | 1332,1 | 1340,7 | 1397,14 | 1537,20 | 1531,18 | 1534,19 |
| 14 | Soroca | 739,4 | 924,73 | 863,73 | 924,1 | 1000,05 | 988,2 | 1039,61 | 1095,0 | 1156,3 | 1251,8 | 1254,6 | 1292,7 | 1320,8 | 1305,9 | 1414,7 | 1444,94 | 2503,55 | 2248,50 | 2429,68 |
| 15 | RDD "Centru" | 1662,66 | 1715,03 | 1780,07 | 1873,14 | 1946,03 | 2054,39 | 2111,57 | 2218,3 | 2321,5 | 2370,0 | 2537,8 | 2632,0 | 2617,0 | 2714,5 | 2752,1 | 2807,33 | 3483,21 | 3425,92 | 3454,56 |
| 16 | Anenii Noi | 2537 | 2372,01 | 2655,07 | 2680,3 | 2594,01 | 2691,9 | 2325,08 | 2471,6 | 2519,9 | 2522,5 | 2459,2 | 2380,8 | 2126,8 | 2530,8 | 2368,8 | 2377,23 | 2328,53 | 2396,61 | 2362,57 |
| 17 | Călărași | 3091,5 | 3180,75 | 3385,86 | 3406,3 | 3410,75 | 3384,4 | 3297,42 | 3281,8 | 3367,7 | 3403,3 | 3556,5 | 3405,0 | 3525,9 | 3546,4 | 3583,9 | 3655,09 | 1376,70 | 1351,04 | 1363,87 |
| 18 | Criuleni | 1410,7 | 1386,83 | 1529,81 | 1628,3 | 1798,36 | 1806,5 | 1949,35 | 2073,8 | 2167,7 | 2198,1 | 2201,8 | 2219,2 | 2180,9 | 2168,6 | 2178,4 | 2244,10 | 2607,59 | 2658,89 | 2369,16 |
| 19 | Dubăsari | 808,9 | 910,36 | 1123,94 | 1494,4 | 1628,66 | 1607,7 | 1630,59 | 1821,2 | 1890,4 | 1800,3 | 1637,7 | 1302,3 | 1257,6 | 1311,5 | 1189,2 | 1265,53 | 3247,28 | 2979,87 | 3113,57 |
| 20 | Hîncești | 1756,4 | 1831,75 | 1894,36 | 2055,3 | 1841 | 1900,3 | 1992,75 | 2219,8 | 2294,2 | 2402,1 | 2676,6 | 2651,6 | 2410,7 | 2495,4 | 2440,2 | 2454,55 | 1634,05 | 1710,98 | 1672,51 |
| 21 | Ialoveni | 1297,2 | 1513,4 | 1590,41 | 1944,3 | 2192,46 | 2395,5 | 2492,69 | 2515,9 | 2690,7 | 2559,3 | 2486,5 | 2670,6 | 2990,3 | 3130,7 | 3120,3 | 3142,08 | 3188,85 | 3129,28 | 3159,06 |
| 22 | Nisporeni | 1038,7 | 1064,23 | 1047,41 | 980,2 | 1077,03 | 1040,2 | 1018,75 | 1038,2 | 1231,4 | 1299,1 | 1146,7 | 1533,8 | 1580,9 | 1532,2 | 1548,4 | 1540,19 | 2487,56 | 2447,60 | 2467,58 |
| 23 | Orhei | 1886,9 | 1973,14 | 1983,04 | 1922,7 | 2054,51 | 2395,4 | 2565,87 | 2610,0 | 2722,4 | 2906,4 | 3022,3 | 3117,1 | 2899,9 | 2906,3 | 2970,8 | 3127,67 | 2855,84 | 2924,20 | 2890,02 |
| 24 | Rezina | 1633,7 | 1573,95 | 1433,64 | 1490,6 | 1724,2 | 1905,8 | 1986,22 | 2051,2 | 2060,9 | 2227,4 | 2340,2 | 2288,4 | 2340,8 | 2378,1 | 2429,1 | 2461,59 | 3348,34 | 3345,91 | 3347,12 |
| 25 | Strășeni | 1558,6 | 1512,54 | 1552,4 | 1619,7 | 1753,08 | 1890,9 | 1923,77 | 2099,6 | 2119,4 | 2120,2 | 2266,1 | 2192,4 | 2202,2 | 2402,7 | 2576,0 | 2778,80 | 3944,91 | 3922,45 | 2983,84 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-----------|---------------------------|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|---------|---------|----------------|
| 26 | Șoldănești | 1938,1 | 2033,33 | 1970,95 | 1899,1 | 1909,64 | 2136,3 | 2525,91 | 2609,8 | 2905,1 | 3107,9 | 3430,3 | 3672,8 | 3678,1 | 3590,0 | 3679,3 | 3547,88 | 3074.58 | 2969.36 | 2010.48 |
| 27 | Telenești | 1845 | 1948,62 | 1908,79 | 2043,7 | 2102,1 | 2223 | 2302,16 | 2232,6 | 2378,4 | 2086,0 | 2944,8 | 3298,1 | 3562,2 | 3585,6 | 3772,9 | 3874,72 | 2724.58 | 2685.35 | 2704.97 |
| 28 | Ungheni | 812 | 994,56 | 1065,33 | 1186 | 1212,69 | 1329,2 | 1439,87 | 1546,9 | 1631,6 | 1851,8 | 2280,9 | 2705,1 | 2693,7 | 2918,7 | 3069,1 | 3064,31 | 1413.45 | 1428.74 | 1421.10 |
| 29 | RDD "Sud" | 1284,46 | 1315,86 | 1351,71 | 1422,95 | 1483,16 | 1547,53 | 1731,85 | 1648,3 | 1769,9 | 1947,9 | 1891,9 | 1917,3 | 1908,7 | 1912,3 | 2041,4 | 2066,25 | 804.00 | 777.96 | 1035.98 |
| 30 | Basarabasca | 1656,6 | 1770,66 | 1696,46 | 1743,2 | 1983,08 | 2105,1 | 2315,87 | 2453,6 | 2643,2 | 2834,3 | 2840,3 | 2928,1 | 2902,5 | 2867,4 | 2832,8 | 2820,87 | 2849.43 | 2939.83 | 2894.63 |
| 31 | Cahul | 422,5 | 454,15 | 668,79 | 639,7 | 701,87 | 559,2 | 764,48 | 819,4 | 939,0 | 1116,2 | 992,6 | 1013,9 | 1027,9 | 1112,9 | 1238,5 | 1438,40 | 2085.56 | 2085.56 | 2085.56 |
| 32 | Cantemir | 1337,5 | 1465,12 | 1338,51 | 1340,6 | 1417,23 | 1526 | 1877,92 | 1756,9 | 1706,8 | 1629,5 | 1390,9 | 1325,7 | 1117,7 | 1030,6 | 1046,1 | 895,14 | 2803.31 | 2820.58 | 2811.94 |
| 33 | Căușeni | 918,1 | 1027,29 | 988,24 | 998,9 | 1179,56 | 1352,3 | 2002,01 | 2124,4 | 2382,2 | 2598,9 | 2682,6 | 2490,3 | 2604,1 | 2393,5 | 2820,0 | 2735,58 | 2620.08 | 2232.03 | 2426.05 |
| 34 | Cimișlia | 905,5 | 757,13 | 743,43 | 1007,8 | 1016,54 | 1112,3 | 1089,57 | 1415,6 | 1529,5 | 1704,4 | 1656,0 | 1766,2 | 1789,8 | 1828,0 | 1873,5 | 1976,87 | 2395.54 | 2363.17 | 2306.24 |
| 35 | Leova | 1516,8 | 1607,31 | 1649,86 | 1607,3 | 1330,31 | 1546,9 | 1566,62 | 1628,2 | 1738,4 | 2262,4 | 2188,7 | 2577,0 | 2527,5 | 2516,2 | 2784,7 | 2810,98 | 2361.08 | 2333.46 | 2347.27 |
| 36 | Ștefan-Vodă | 1329,3 | 1347,83 | 1568,41 | 1776,6 | 1982,21 | 2019,4 | 1979,62 | 2068,1 | 2218,5 | 2410,5 | 2491,8 | 2499,0 | 2426,6 | 2440,8 | 2439,1 | 2437,55 | 3241.00 | 3152.41 | 3196.70 |
| 37 | Taraclia | 2189,4 | 2097,45 | 2160 | 2269,5 | 2254,5 | 2159,1 | 2258,77 | 1966,4 | 1999,9 | 2023,1 | 1884,7 | 1943,3 | 2028,9 | 2352,2 | 2319,8 | 2284,55 | 1972.04 | 1912.64 | 1942.34 |
| 38 | RDD "UTA Gagauzia" | 2723,1 | 2733,63 | 2698,11 | 2666,9 | 2714,09 | 2733,3 | 2826,92 | 2780,6 | 2918,6 | 2905,2 | 2864,9 | 2899,4 | 2866,2 | 2693,8 | 2726,0 | 2722,54 | 1669.43 | 1275.04 | 1369.49 |
| 39 | Comrat | 2362,5 | - | 2334,76 | 2334,3 | 2224,58 | 2178,6 | 2279,17 | 2148,5 | 2225,6 | 2165,0 | 2078,0 | 2189,0 | 2052,8 | 2067,9 | 2143,6 | 2244,77 | 1463.91 | 1065.62 | 1264.76 |
| 40 | Ceadir Lunga | 3361,9 | - | 3785,6 | 3697,5 | 3792,2 | 3814,4 | 3897,81 | 3936,3 | 4218,3 | 4123,2 | 4146,6 | 3942,2 | 4135,3 | 3735,7 | 3616,3 | 3511,21 | 1507.94 | 1524.68 | 1223.88 |
| 41 | Vulcanesti | 1162,1 | - | 931,73 | 915,7 | 1273,61 | 1461,1 | 1566,15 | 1595,2 | 1614,1 | 1762,4 | 1745,5 | 1826,5 | 1981,7 | 1846,2 | 2040,7 | 1908,68 | 1360.09 | 1309.98 | 1330.02 |
| 47 | Total pe Republică | 1296,7 | 1352,73 | 1434,2 | 1502,5 | 1570,35 | 1644,3 | 1690,37 | 1828,3 | 1905,1 | 1958,0 | 2026,7 | 2069,2 | 2068,5 | 2108,4 | 2157,7 | 2174,14 | 1961.33 | 1941.53 | 1951.43 |

Anexa 2 Distribuția morbidității prin ciroze hepatice în Republica Moldova, aa 2003-2020

| Teritoriul administrativ | 2003 | 2004 | 2005 | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Media |
|---------------------------------|--------|--------|--------|-------|--------|--------|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|---------------|
| RDD mun, Chișinău | 131,4 | 144,36 | 162,67 | 165,6 | 167,37 | 168,6 | 170,03 | 171,5 | 164,7 | 172,6 | 163,7 | 169,0 | 160,5 | 164,7 | 161,8 | 160,60 | 195,08 | 154,81 | 170,17 |
| RDD "Nord" | 184,16 | 212,75 | 239,08 | 239,9 | 259,71 | 215,38 | 227,54 | 244,8 | 247,4 | 254,2 | 243,2 | 236,3 | 244,3 | 251,9 | 249,4 | 255,03 | 258,62 | 232,01 | 248,55 |
| Mun, Bălți | 144,9 | 160,46 | 195,96 | 199,2 | 197,15 | 187,7 | 208,29 | 228,9 | 232,1 | 278,4 | 280,5 | 262,6 | 268,5 | 224,6 | 219,3 | 218,27 | 235,41 | 160,24 | 204,64 |
| Briceni | 203,2 | 145,34 | 133,25 | 126,1 | 148,45 | 191,1 | 186,94 | 182,8 | 204,1 | 206,7 | 214,4 | 169,6 | 175,0 | 187,3 | 206,4 | 199,48 | 189,71 | 174,37 | 187,85 |
| Dondușeni | 151,1 | 177,97 | 209,4 | 207,5 | 216,53 | 190,7 | 169,22 | 147,7 | 142,4 | 145,9 | 140,9 | 121,8 | 106,8 | 125,4 | 106,4 | 124,08 | 138,40 | 147,94 | 136,80 |
| Drochia | 142,4 | 183,65 | 174,15 | 161,6 | 158,79 | 151,2 | 166,35 | 181,5 | 165,9 | 168,1 | 154,4 | 201,7 | 200,6 | 206,3 | 224,4 | 236,43 | 244,58 | 199,16 | 226,73 |
| Edineț | 194,3 | 271,72 | 298,47 | 310,9 | 349,41 | 347,5 | 349,45 | 351,4 | 362,6 | 369,4 | 331,2 | 298,6 | 327,4 | 315,1 | 335,0 | 327,29 | 307,15 | 280,72 | 305,05 |
| Fălești | 155,5 | 171,01 | 208,31 | 187,5 | 192,55 | 193,9 | 231,71 | 269,5 | 293,0 | 266,7 | 296,7 | 289,6 | 296,8 | 296,8 | 295,6 | 326,83 | 314,68 | 283,76 | 308,42 |
| Florești | 222,6 | 253,88 | 263,07 | 284,2 | 304,1 | 321,1 | 343,82 | 366,5 | 360,9 | 342,9 | 294,9 | 299,7 | 298,2 | 342,6 | 328,0 | 300,10 | 314,06 | 315,22 | 309,79 |
| Glodeni | 146,1 | 179,55 | 227,45 | 224,8 | 245,07 | 221,7 | 256,71 | 291,7 | 253,0 | 248,5 | 240,6 | 240,7 | 247,3 | 274,0 | 285,6 | 290,56 | 307,55 | 302,45 | 300,19 |
| Ocnîța | 407,9 | 434,63 | 500,9 | 534,9 | 491,23 | 146,5 | 136,42 | 126,3 | 148,4 | 188,7 | 161,3 | 141,0 | 168,1 | 197,6 | 142,4 | 128,06 | 139,36 | 152,55 | 139,99 |
| Rîșcani | 155,8 | 221,61 | 267,6 | 264,8 | 371,26 | 257,4 | 263,23 | 269,1 | 304,0 | 288,6 | 232,2 | 261,1 | 270,0 | 300,8 | 307,9 | 325,12 | 347,60 | 296,66 | 323,13 |
| Sîngerei | 153,7 | 174,32 | 200,31 | 200,9 | 243,77 | 184,3 | 217,22 | 250,1 | 222,9 | 246,8 | 246,6 | 227,1 | 247,1 | 273,1 | 256,8 | 306,71 | 299,07 | 275,06 | 293,62 |
| Soroca | 132,5 | 178,89 | 190,2 | 176,4 | 198,23 | 191,5 | 201,17 | 210,8 | 218,5 | 215,8 | 216,8 | 211,8 | 212,8 | 225,8 | 218,9 | 212,58 | 206,56 | 206,56 | 208,57 |
| RDD "Centru" | 302,98 | 350,45 | 369,89 | 391,3 | 385,78 | 385,44 | 402,26 | 427,5 | 434,2 | 424,2 | 402,4 | 400,1 | 399,7 | 398,1 | 387,2 | 386,20 | 395,73 | 378,58 | 386,84 |
| Anenii Noi | 177,8 | 186,6 | 202,76 | 223,6 | 241,72 | 231,1 | 231,07 | 231,0 | 205,7 | 237,0 | 222,1 | 219,4 | 218,2 | 233,8 | 268,8 | 271,89 | 298,36 | 311,59 | 293,95 |
| Călărași | 624,9 | 700,8 | 693,55 | 672,1 | 680,4 | 640,6 | 649,62 | 658,6 | 658,6 | 616,4 | 608,7 | 614,6 | 613,5 | 605,8 | 580,1 | 556,01 | 535,18 | 493,51 | 528,23 |
| Criuleni | 192,3 | 264,75 | 326,25 | 301,8 | 350,06 | 328,3 | 383,17 | 438,0 | 428,9 | 420,0 | 388,9 | 365,1 | 363,9 | 346,3 | 364,4 | 340,43 | 328,17 | 343,15 | 337,25 |
| Dubăsari | 209,2 | 308,12 | 357,75 | 471,8 | 433,37 | 400,5 | 387,77 | 375,0 | 369,5 | 329,4 | 337,8 | 275,2 | 288,9 | 271,9 | 261,1 | 279,33 | 310,68 | 265,08 | 285,03 |
| Hîncești | 355,5 | 443,13 | 486,89 | 496,1 | 444,71 | 372,9 | 436,45 | 500,0 | 476,1 | 511,4 | 460,3 | 414,1 | 400,1 | 380,2 | 346,6 | 348,97 | 349,81 | 327,11 | 341,96 |
| Ialoveni | 286,6 | 273,25 | 260,55 | 367,1 | 321,25 | 366,8 | 367,52 | 368,2 | 366,1 | 311,2 | 276,8 | 307,5 | 331,3 | 355,0 | 358,3 | 350,98 | 349,01 | 327,38 | 342,46 |
| Nisporeni | 260,1 | 306,57 | 281,55 | 346,3 | 270,74 | 319,5 | 312,86 | 306,2 | 343,5 | 305,6 | 261,4 | 316,8 | 315,0 | 254,1 | 231,3 | 224,64 | 289,27 | 347,74 | 287,21 |
| Orhei | 419,6 | 443,59 | 475,71 | 497,5 | 539,37 | 557,5 | 549,60 | 541,7 | 550,8 | 559,5 | 510,9 | 498,1 | 510,1 | 479,7 | 459,8 | 448,42 | 444,39 | 437,95 | 443,59 |
| Rezina | 198 | 273,49 | 265,42 | 286,5 | 283,3 | 305,1 | 301,37 | 297,6 | 272,6 | 291,6 | 248,2 | 228,8 | 276,9 | 302,4 | 307,9 | 303,70 | 315,69 | 299,71 | 279,27 |
| Strășeni | 370,6 | 387,13 | 379,91 | 381,4 | 401,11 | 420,8 | 443,44 | 466,1 | 502,0 | 564,2 | 511,3 | 551,4 | 505,3 | 551,9 | 542,7 | 567,48 | 613,05 | 583,75 | 588,09 |
| Șoldănești | 419,9 | 435,56 | 453,63 | 452,9 | 414,84 | 423,2 | 434,83 | 446,5 | 463,3 | 431,3 | 469,6 | 423,3 | 428,2 | 440,1 | 391,4 | 379,61 | 389,34 | 377,17 | 382,04 |
| Telenești | 273,1 | 334,65 | 376,73 | 362,4 | 394,64 | 368,9 | 437,14 | 505,4 | 559,2 | 365,1 | 502,2 | 501,5 | 485,3 | 482,6 | 464,5 | 480,13 | 489,96 | 409,93 | 460,01 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------------|
| Ungheni | 151,2 | 198,24 | 247,91 | 227,4 | 239,64 | 275,6 | 294,53 | 313,5 | 338,4 | 371,9 | 327,3 | 336,5 | 337,6 | 349,5 | 335,7 | 346,47 | 343,90 | 311,39 | 333,92 |
| RDD "Sud" | 198,4 | 217,84 | 239,97 | 235,58 | 248,2 | 247,26 | 255,95 | 252,1 | 260,4 | 260,7 | 249,2 | 264,1 | 249,4 | 263,3 | 266,7 | 269,95 | 263,69 | 253,82 | 262,49 |
| Basarabasca | 185,2 | 195,62 | 306,91 | 243,2 | 267,34 | 328,8 | 319,67 | 310,5 | 316,2 | 324,9 | 295,5 | 282,7 | 308,1 | 311,6 | 276,9 | 260,33 | 221,10 | 217,54 | 232,99 |
| Cahul | 145,9 | 157,21 | 201,19 | 177,7 | 179,91 | 174,1 | 203,42 | 232,7 | 242,7 | 265,8 | 235,5 | 263,9 | 211,8 | 280,8 | 314,2 | 340,48 | 317,14 | 288,97 | 315,53 |
| Cantemir | 205,9 | 193,8 | 215,84 | 226,6 | 245,65 | 254,3 | 241,52 | 228,7 | 249,1 | 285,5 | 261,8 | 257,4 | 261,3 | 225,8 | 206,0 | 190,42 | 174,15 | 162,75 | 175,77 |
| Căușeni | 132,7 | 153,02 | 148,66 | 171,1 | 206,96 | 155,2 | 173,33 | 191,5 | 188,8 | 189,4 | 196,8 | 185,6 | 201,8 | 207,4 | 203,3 | 214,29 | 218,76 | 216,53 | 216,53 |
| Cimișlia | 201,4 | 235,93 | 242,66 | 267,9 | 269,92 | 277,3 | 287,15 | 297,0 | 290,9 | 289,8 | 277,9 | 307,0 | 288,9 | 318,8 | 333,6 | 293,81 | 276,83 | 266,64 | 279,09 |
| Leova | 296,1 | 367,12 | 339,14 | 288,1 | 295,21 | 280,4 | 302,83 | 325,3 | 400,2 | 325,3 | 313,5 | 320,0 | 341,9 | 313,6 | 297,7 | 287,81 | 314,68 | 322,35 | 308,28 |
| Ștefan-Vodă | 149,1 | 169,84 | 174,27 | 189,4 | 223,44 | 231,9 | 239,40 | 246,9 | 193,8 | 217,1 | 227,7 | 235,7 | 222,5 | 226,8 | 225,8 | 232,83 | 240,02 | 244,33 | 239,06 |
| Taraclia | 270,9 | 270,21 | 291,11 | 320,7 | 297,17 | 276,1 | 280,28 | 284,5 | 335,2 | 269,9 | 265,7 | 344,4 | 277,4 | 272,8 | 279,0 | 307,54 | 316,78 | 298,29 | 307,54 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 332,6 | 315,49 | 310,06 | 329,4 | 335,51 | 336,7 | 367,86 | 399,0 | 382,2 | 388,3 | 352,2 | 358,4 | 354,7 | 359,0 | 324,2 | 320,84 | 322,08 | 307,86 | 316,93 |
| Comrat | 319,4 | | 296,3 | 307,1 | 291,54 | 334,4 | 336,03 | 337,7 | 333,6 | 362,2 | 333,4 | 348,0 | 313,7 | 308,2 | 282,3 | 284,96 | 300,95 | 286,41 | 290,77 |
| Ceadir Lunga | 390 | | 374,02 | 415,1 | 437,92 | 377,6 | 449,51 | 521,4 | 505,2 | 484,7 | 434,5 | 421,9 | 457,4 | 463,6 | 404,5 | 413,43 | 401,62 | 382,42 | 396,87 |
| Vulcanesti | 106,7 | | 184,74 | 168,7 | 191,64 | 236,2 | 247,12 | 258,0 | 211,9 | 202,2 | 190,9 | 197,2 | 211,3 | 239,2 | 231,7 | 170,28 | 166,32 | 166,32 | 167,64 |
| Total pe Republică | 216,9 | 243,46 | 263,59 | 269,36 | 277,48 | 266,94 | 278,23 | 292,87 | 294,37 | 296,11 | 282,08 | 281,49 | 278,66 | 283,67 | 276,72 | 278,69 | 289,02 | 265,38 | 277,70 |

**Anexa 3 Morbiditatea cumulativă prin tumori maligne ale ficatului și cailor biliare
intrahepatice în Republica Moldova, aa 2010-2020**

| Teritoriul administrativ | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | Media |
|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------------|
| RDD mun. Chișinău | 5.84 | 5.30 | 4.76 | 4.86 | 10.41 | 6.77 | 9.61 | 8.14 | 9.40 | 9.40 | 9.77 | 7.66 |
| RDD "Nord" | 5.75 | 6.87 | 6.89 | 6.42 | 5.54 | 7.28 | 8.39 | 7.74 | 8.29 | 9.01 | 9.11 | 7.39 |
| Mun. Bălți | 0.67 | 1.34 | 3.35 | 4.01 | 3.33 | 6.01 | 9.30 | 9.25 | 14.51 | 17.80 | 17.80 | 7.94 |
| Briceni | 3.97 | 1.33 | 1.34 | 5.39 | 0.00 | 0.00 | 0.00 | | 0.00 | 1.39 | 0.00 | 1.34 |
| Dondușeni | 22.05 | 26.70 | 17.95 | 18.18 | 18.39 | 23.22 | 20.90 | 23.65 | 21.48 | 19.09 | 14.32 | 20.54 |
| Drochia | 9.96 | 10.02 | 14.57 | 14.65 | 13.60 | 15.96 | 19.38 | 12.72 | 10.48 | 13.98 | 15.14 | 13.68 |
| Edineț | 2.41 | 3.63 | 3.65 | 1.22 | 4.92 | 6.18 | 3.71 | 2.50 | 10.07 | 8.81 | 15.11 | 5.65 |
| Fălești | 11.86 | 9.73 | 13.01 | 6.52 | 6.53 | 6.52 | 5.46 | 6.59 | 8.83 | 9.94 | 1.10 | 7.83 |
| Florești | 6.64 | 12.25 | 11.21 | 6.75 | 3.39 | 6.75 | 15.94 | 13.86 | 5.82 | 9.31 | 6.98 | 8.99 |
| Glodeni | 0.00 | 1.62 | 1.63 | 3.30 | 1.66 | 3.34 | 3.34 | 5.07 | 1.70 | 3.40 | 3.40 | 2.59 |
| Ocnîța | 7.12 | 12.52 | 8.99 | 10.87 | 12.82 | 11.08 | 11.08 | 5.62 | 11.30 | 9.42 | 5.65 | 9.68 |
| Rîșcani | 4.27 | 8.60 | 4.33 | 4.35 | 1.46 | 5.87 | 4.40 | 2.97 | 3.00 | 3.00 | 5.99 | 4.39 |
| Sîngerei | 2.14 | 3.22 | 2.15 | 1.08 | 2.16 | 2.17 | 2.17 | 5.44 | 6.55 | 3.27 | 8.73 | 3.55 |
| Soroca | 6.96 | 4.99 | 5.99 | 7.99 | 5.99 | 7.99 | 7.99 | 8.00 | 5.01 | 4.01 | 7.02 | 6.54 |
| RDD "Centru" | 11.94 | 11.86 | 10.65 | 11.88 | 14.82 | 14.75 | 14.94 | 17.09 | 17.24 | 16.39 | 14.67 | 14.20 |
| Anenii Noi | 8.42 | 7.22 | 1.20 | 0.00 | 1.20 | 2.40 | 1.20 | 6.00 | 6.02 | 3.61 | 8.42 | 4.15 |
| Călărași | 21.53 | 16.50 | 12.71 | 10.19 | 12.78 | 12.84 | 19.25 | 14.24 | 18.23 | 11.72 | 10.42 | 14.58 |
| Criuleni | 19.16 | 20.49 | 21.82 | 24.48 | 29.86 | 35.31 | 29.87 | 27.20 | 31.32 | 38.13 | 24.51 | 27.47 |
| Dubăsari | 17.04 | 25.58 | 34.07 | 39.74 | 36.89 | 42.49 | 20.37 | 51.09 | 45.60 | 57.01 | 57.01 | 38.81 |
| Hîncești | 13.07 | 12.31 | 16.47 | 14.02 | 12.40 | 11.62 | 13.28 | 13.39 | 10.93 | 12.61 | 9.25 | 12.67 |
| Ialoveni | 16.19 | 15.09 | 7.00 | 6.97 | 10.91 | 5.93 | 5.93 | 13.78 | 17.70 | 15.73 | 15.73 | 11.91 |
| Nisporeni | 4.48 | 9.00 | 4.52 | 3.02 | 6.06 | 9.13 | 9.13 | 15.32 | 10.77 | 6.15 | 4.62 | 7.47 |
| Orhei | 12.71 | 11.13 | 9.55 | 15.94 | 26.34 | 23.91 | 24.79 | 21.67 | 16.91 | 16.10 | 17.71 | 17.89 |
| Rezina | 11.37 | 13.35 | 13.43 | 13.57 | 9.78 | 13.75 | 11.78 | 11.92 | 17.98 | 13.99 | 5.99 | 12.45 |
| Strășeni | 8.75 | 9.84 | 6.55 | 4.35 | 7.60 | 6.53 | 7.59 | 13.00 | 14.11 | 11.94 | 15.19 | 9.59 |
| Șoldănești | 6.90 | 2.32 | 6.99 | 7.04 | 11.82 | 7.14 | 7.14 | 7.25 | 2.43 | 7.30 | 2.43 | 6.25 |
| Telenești | 4.03 | 6.75 | 4.07 | 2.73 | 6.85 | 6.87 | 4.12 | 15.34 | 18.25 | 11.23 | 15.44 | 8.70 |
| Ungheni | 10.22 | 9.38 | 11.09 | 20.46 | 22.15 | 22.16 | 23.02 | 23.06 | 23.95 | 23.95 | 17.11 | 18.78 |
| RDD "Sud" | 8.13 | 6.85 | 5.39 | 4.29 | 5.23 | 7.88 | 7.31 | 9.07 | 9.30 | 10.05 | 9.86 | 7.58 |
| Basarabeasca | 3.41 | 6.87 | 6.91 | 13.91 | 13.96 | 10.50 | 7.00 | 14.20 | 0.00 | 17.83 | 10.70 | 9.57 |
| Cahul | 6.42 | 5.61 | 2.40 | 1.60 | 3.21 | 8.02 | 8.83 | 12.06 | 16.10 | 20.12 | 17.71 | 9.28 |
| Cantemir | 9.53 | 11.18 | 11.23 | 3.21 | 3.22 | 4.84 | 4.84 | 1.62 | 1.63 | 4.88 | 6.51 | 5.70 |
| Căușeni | 6.49 | 6.51 | 4.36 | 2.19 | 8.78 | 9.93 | 7.72 | 7.78 | 7.81 | 5.58 | 6.70 | 6.71 |
| Cimișlia | 19.37 | 11.38 | 8.19 | 6.58 | 4.95 | 6.58 | 4.98 | 8.42 | 15.29 | 11.89 | 10.19 | 9.80 |
| Leova | 3.72 | 1.86 | 0.00 | 3.75 | 3.76 | 13.22 | 15.11 | 13.36 | 7.68 | 3.84 | 11.51 | 7.07 |
| Ștefan-Vodă | 9.71 | 2.79 | 5.60 | 4.22 | 2.82 | 2.83 | 4.25 | 8.57 | 7.19 | 5.75 | 5.75 | 5.41 |
| Taraclia | 4.52 | 11.32 | 9.07 | 9.08 | 6.84 | 9.17 | 4.59 | 6.92 | 6.94 | 4.62 | 2.31 | 6.85 |
| RDD "UTA Gagauzia" | 8.10 | 5.59 | 6.81 | 6.18 | 8.65 | 4.94 | 5.56 | 6.18 | 7.42 | 12.98 | 8.65 | 7.37 |
| Comrat | 12.82 | 8.45 | 9.83 | 9.85 | 14.68 | 6.88 | 11.01 | 9.78 | 13.08 | 14.54 | 7.27 | 10.74 |
| Ceadir Lunga | 1.55 | 3.13 | 1.51 | 0.00 | 1.42 | 1.56 | 0.00 | 4.56 | 2.95 | 14.77 | 5.91 | 3.40 |
| Vulcanesti | 11.73 | 3.85 | 12.38 | 11.93 | 12.86 | 7.97 | 3.99 | | 3.96 | 3.96 | 19.80 | 9.24 |
| Total pe Republică | 8.09 | 7.95 | 7.30 | 7.47 | 9.56 | 9.37 | 10.44 | 10.73 | 11.31 | 11.62 | 11.00 | 9.53 |

Anexa 4 Mortalitatea prin hepatite cronice în funcție de sex și vârstă, în Republica Moldova, aa.2009-2020

| Vârsta | Sexul | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | TOTAL |
|-----------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 0-4 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Bărbați | | | | | | | | | | 1 | | | 1 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 5-9 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Bărbați | | | | | | | | | | | | | 0 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 10-14 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Bărbați | | | | | | | | | | | | | 0 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 15-19 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Bărbați | | | | | | | | | | | | | 0 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 20-29 ani | Ambele sexe | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| | Bărbați | | 1 | | 1 | | | | | | | | 1 | 3 |
| | Femei | 1 | | 1 | | | | | | | | | | 2 |
| 30-39 ani | Ambele sexe | 2 | 6 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 14 |
| | Bărbați | 2 | 3 | | | | | | | 1 | | | 0 | 6 |
| | Femei | | 3 | | 1 | 1 | | | | | 1 | | 2 | 8 |
| 40-49 ani | Ambele sexe | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 15 |
| | Bărbați | 1 | 3 | 1 | | | 2 | | | 1 | | 1 | 1 | 10 |
| | Femei | 3 | 1 | | | | | | | | 1 | | | 5 |
| 50-59 ani | Ambele sexe | 7 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 33 |
| | Bărbați | 4 | 2 | 3 | 1 | | | 1 | 1 | 2 | | 2 | 2 | 18 |
| | Femei | 3 | 3 | 1 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 15 |
| 60-69 ani | Ambele sexe | 7 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 6 | 5 | 48 |
| | Bărbați | 3 | 2 | 1 | 3 | 2 | | 3 | 3 | 2 | 3 | 1 | 1 | 24 |
| | Femei | 4 | 2 | 2 | | 1 | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 5 | 4 | 24 |
| 70-79 ani | Ambele sexe | 7 | 3 | 3 | 8 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 35 |
| | Bărbați | 2 | 3 | 1 | 5 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | | 1 | 0 | 19 |
| | Femei | 5 | | 2 | 3 | 1 | | | | 1 | 1 | | 3 | 16 |
| 80-89 ani | Ambele sexe | 2 | 5 | 5 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 4 | 0 | 4 | 5 | 46 |
| | Bărbați | 1 | 2 | 2 | 4 | 1 | 1 | | | 1 | | 3 | 3 | 18 |
| | Femei | 1 | 3 | 3 | 4 | 4 | 3 | 2 | 2 | 3 | | 1 | 2 | 28 |
| 90+ | Ambele sexe | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 13 |
| | Bărbați | | | | | 1 | 1 | | | 1 | | | 1 | 4 |
| | Femei | 1 | | 1 | 1 | 4 | | | | | | | 2 | 9 |
| Total | Ambele sexe | 31 | 28 | 18 | 23 | 17 | 11 | 10 | 10 | 15 | 9 | 15 | 23 | 210 |
| | Bărbați | 13 | 16 | 8 | 14 | 5 | 5 | 6 | 6 | 9 | 4 | 8 | 9 | 103 |
| | Femei | 18 | 12 | 10 | 9 | 12 | 6 | 4 | 4 | 6 | 5 | 7 | 14 | 107 |

Anexa 5 Mortalitatea prin ciroze hepatice în funcție de sex și vârstă, în Republica Moldova, aa.2009-2020

| Vârsta | Sexul | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | TOTAL |
|-----------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|--------------|
| 0-4 ani | Ambele sexe | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 8 |
| | Bărbați | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 5 |
| | Femei | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| 5-9 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | Bărbați | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Femei | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 10-14 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | Bărbați | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Femei | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 15-19 ani | Ambele sexe | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | Bărbați | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| | Femei | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 20-29 ani | Ambele sexe | 20 | 23 | 13 | 17 | 18 | 15 | 15 | 17 | 9 | 17 | 7 | 9 | 180 |
| | Bărbați | 9 | 18 | 6 | 10 | 12 | 9 | 10 | 8 | 7 | 12 | 5 | 8 | 114 |
| | Femei | 11 | 5 | 7 | 7 | 6 | 6 | 5 | 9 | 2 | 5 | 2 | 1 | 66 |
| 30-39 ani | Ambele sexe | 119 | 150 | 111 | 116 | 85 | 116 | 116 | 114 | 99 | 93 | 105 | 110 | 1334 |
| | Bărbați | 82 | 104 | 65 | 75 | 53 | 80 | 79 | 72 | 59 | 68 | 72 | 82 | 891 |
| | Femei | 37 | 46 | 46 | 41 | 32 | 36 | 37 | 42 | 40 | 25 | 33 | 28 | 443 |
| 40-49 ani | Ambele sexe | 458 | 529 | 385 | 382 | 291 | 318 | 360 | 334 | 263 | 315 | 310 | 309 | 4254 |
| | Bărbați | 276 | 338 | 249 | 243 | 180 | 191 | 234 | 206 | 171 | 199 | 208 | 219 | 2714 |
| | Femei | 182 | 191 | 136 | 139 | 111 | 127 | 126 | 128 | 92 | 116 | 102 | 90 | 1540 |
| 50-59 ani | Ambele sexe | 969 | 1049 | 766 | 852 | 773 | 824 | 886 | 874 | 646 | 701 | 654 | 644 | 9638 |
| | Bărbați | 499 | 584 | 439 | 445 | 430 | 451 | 468 | 499 | 379 | 403 | 377 | 375 | 5349 |
| | Femei | 470 | 465 | 327 | 407 | 343 | 373 | 418 | 375 | 267 | 298 | 277 | 269 | 4289 |
| 60-69 ani | Ambele sexe | 747 | 863 | 719 | 732 | 699 | 759 | 798 | 843 | 748 | 853 | 824 | 810 | 9395 |
| | Bărbați | 333 | 367 | 363 | 359 | 353 | 379 | 391 | 435 | 394 | 469 | 432 | 421 | 4696 |
| | Femei | 414 | 496 | 356 | 373 | 346 | 380 | 407 | 408 | 354 | 384 | 392 | 389 | 4699 |
| 70-79 ani | Ambele sexe | 629 | 592 | 567 | 535 | 474 | 499 | 436 | 408 | 310 | 348 | 313 | 318 | 5429 |
| | Bărbați | 254 | 250 | 236 | 229 | 196 | 180 | 168 | 157 | 139 | 151 | 136 | 138 | 2234 |
| | Femei | 375 | 342 | 331 | 306 | 278 | 319 | 268 | 251 | 171 | 197 | 177 | 180 | 3195 |
| 80-89 ani | Ambele sexe | 165 | 139 | 147 | 142 | 145 | 137 | 149 | 128 | 144 | 133 | 147 | 147 | 1723 |
| | Bărbați | 52 | 49 | 43 | 43 | 39 | 50 | 47 | 45 | 42 | 40 | 52 | 60 | 562 |
| | Femei | 113 | 90 | 104 | 99 | 106 | 87 | 102 | 83 | 102 | 93 | 95 | 97 | 1171 |
| 99+ | Ambele sexe | 8 | 2 | 6 | 9 | 12 | 8 | 1 | 8 | 6 | 10 | 6 | 9 | 85 |
| | Bărbați | 2 | | 4 | 3 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 4 | 3 | 4 | 27 |
| | Femei | 6 | 2 | 2 | 6 | 11 | 6 | 0 | 6 | 5 | 6 | 3 | 5 | 58 |
| TOTAL | Ambele sexe | 3118 | 3351 | 2716 | 2785 | 2500 | 2676 | 2762 | 2727 | 2225 | 2472 | 2367 | 2366 | 32065 |
| | Bărbați | 1510 | 1714 | 1405 | 1407 | 1264 | 1342 | 1398 | 1425 | 1192 | 1348 | 1285 | 1307 | 16597 |
| | Femei | 1608 | 1637 | 1311 | 1378 | 1236 | 1334 | 1364 | 1302 | 1033 | 1124 | 1082 | 1059 | 15468 |

Anexa 6 Mortalitatea prin cancer hepatic în funcție de sex și vârstă, în Republica Moldova, aa.2009-2020

| Vârsta | Sexul | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | TOTAL |
|-----------|-------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|-------|
| 0-4 ani | Ambele sexe | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 10 |
| | Bărbați | 2 | | | | 1 | | 1 | | | 1 | | 2 | 7 |
| | Femei | 1 | | 1 | | | | | 1 | | | | | 3 |
| 5-9 ani | Ambele sexe | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | Bărbați | | 1 | | | | | | | | | | 1 | 2 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 10-14 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Bărbați | | | | | | | | | | | | | 0 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 15-19 ani | Ambele sexe | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| | Bărbați | | | | | | | | | | 1 | | 2 | 3 |
| | Femei | | | | | | | | | | | | | 0 |
| 20-29 ani | Ambele sexe | 3 | 4 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 0 | 2 | 4 | 7 | 34 |
| | Bărbați | 2 | 3 | 2 | 2 | | 3 | 3 | 1 | | 1 | 3 | 5 | 25 |
| | Femei | 1 | 1 | 1 | | 1 | | | 1 | | 1 | 1 | 2 | 9 |
| 30-39 ani | Ambele sexe | 5 | 4 | 5 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 | 3 | 8 | 11 | 16 | 75 |
| | Bărbați | 3 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 2 | 4 | 3 | 4 | 9 | 13 | 48 |
| | Femei | 2 | 2 | 4 | 2 | 1 | 2 | 3 | 2 | | 4 | 2 | 3 | 27 |
| 40-49 ani | Ambele sexe | 41 | 38 | 35 | 21 | 27 | 23 | 23 | 22 | 39 | 15 | 20 | 28 | 332 |
| | Bărbați | 30 | 24 | 20 | 17 | 24 | 12 | 14 | 18 | 24 | 10 | 13 | 20 | 226 |
| | Femei | 11 | 14 | 15 | 4 | 3 | 11 | 9 | 4 | 15 | 5 | 7 | 8 | 106 |
| 50-59 ani | Ambele sexe | 112 | 119 | 91 | 112 | 138 | 108 | 127 | 113 | 112 | 102 | 85 | 101 | 1320 |
| | Bărbați | 86 | 85 | 60 | 86 | 98 | 82 | 90 | 85 | 96 | 81 | 64 | 76 | 989 |
| | Femei | 26 | 34 | 31 | 26 | 40 | 26 | 37 | 28 | 16 | 21 | 21 | 25 | 331 |
| 60-69 ani | Ambele sexe | 72 | 106 | 106 | 119 | 152 | 139 | 148 | 175 | 152 | 157 | 162 | 150 | 1638 |
| | Bărbați | 44 | 76 | 70 | 89 | 109 | 103 | 103 | 121 | 108 | 121 | 116 | 102 | 1162 |
| | Femei | 28 | 30 | 36 | 30 | 43 | 36 | 45 | 54 | 44 | 36 | 46 | 48 | 476 |
| 70-79 ani | Ambele sexe | 109 | 120 | 116 | 132 | 138 | 143 | 106 | 111 | 102 | 95 | 111 | 99 | 1382 |
| | Bărbați | 61 | 59 | 68 | 71 | 76 | 72 | 62 | 69 | 52 | 50 | 55 | 55 | 750 |
| | Femei | 48 | 61 | 48 | 61 | 62 | 71 | 44 | 42 | 50 | 45 | 56 | 44 | 632 |
| 80-89 ani | Ambele sexe | 30 | 31 | 29 | 31 | 45 | 46 | 48 | 48 | 38 | 46 | 54 | 42 | 488 |
| | Bărbați | 14 | 14 | 12 | 11 | 18 | 16 | 20 | 15 | 19 | 24 | 16 | 15 | 194 |
| | Femei | 16 | 17 | 17 | 20 | 27 | 30 | 28 | 33 | 19 | 22 | 38 | 27 | 294 |
| 90+ | Ambele sexe | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 5 | 3 | 2 | 3 | 0 | 2 | 22 |
| | Bărbați | | 1 | | 2 | | | 3 | 1 | | | | 1 | 8 |
| | Femei | 1 | | 1 | 1 | 1 | | 2 | 2 | 2 | 3 | | 1 | 14 |
| TOTAL | Ambele sexe | 376 | 424 | 387 | 423 | 507 | 467 | 466 | 481 | 448 | 430 | 447 | 450 | 5306 |
| | Bărbați | 242 | 265 | 233 | 279 | 329 | 291 | 298 | 314 | 302 | 293 | 276 | 292 | 3414 |
| | Femei | 134 | 159 | 154 | 144 | 178 | 176 | 168 | 167 | 146 | 137 | 171 | 158 | 1892 |

Anexa 7 Ani pierduți din viață din cauza hepatitei cronice raportat la speranța la viață în Republica Moldova, aa.2009-2020

| Vârsta | Indicator | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | TOTAL |
|-----------------------------------|--------------|--------|--------|--------|---------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|---------|
| Speranța la viață | | 69,31 | 69,11 | 70,88 | 71,12 | 71,85 | 71,48 | 71,54 | 72,17 | 73,21 | 73,16 | 70,95 | 70,97 | |
| 0-4 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| | Ani pierduți | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 69,16 | 0,00 | 0,00 | 69,16 |
| 5-9 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,00 |
| 10-14 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,00 |
| 15-19 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | Ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0,00 |
| 20-29 ani | total cazuri | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 5 |
| | Ani pierduți | 40,31 | 40,11 | 41,88 | 42,12 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 41,97 | 206,39 |
| 30-39 ani | total cazuri | 2 | 6 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 | 14 |
| | Ani pierduți | 60,62 | 180,66 | 0,00 | 32,12 | 32,85 | 0,00 | 0,00 | 0,00 | 34,21 | 34,16 | 0,00 | 63,94 | 438,56 |
| 40-49 ani | total cazuri | 4 | 4 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 15 |
| | Ani pierduți | 81,24 | 80,44 | 21,88 | 0,00 | 0,00 | 44,96 | 0,00 | 0,00 | 24,21 | 24,16 | 21,95 | 21,97 | 320,81 |
| 50-59 ani | total cazuri | 7 | 5 | 4 | 1 | 1 | 1 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 33 |
| | Ani pierduți | 72,17 | 50,55 | 47,52 | 12,12 | 12,85 | 12,48 | 25,08 | 26,34 | 42,63 | 14,16 | 35,85 | 35,91 | 387,66 |
| 60-69 ani | total cazuri | 7 | 4 | 3 | 3 | 3 | 2 | 4 | 4 | 3 | 4 | 6 | 5 | 48 |
| | Ani pierduți | 2,17 | 0,44 | 5,64 | 6,36 | 8,55 | 4,96 | 10,16 | 12,68 | 12,63 | 16,64 | 11,70 | 9,85 | 101,78 |
| 70-79 ani | total cazuri | 7 | 3 | 3 | 8 | 2 | 1 | 2 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 | 35 |
| | Ani pierduți | -67,83 | -29,67 | -24,36 | -63,04 | -14,30 | -7,52 | -14,92 | -13,66 | -11,58 | -5,84 | -8,05 | -24,09 | -284,86 |
| 80-89 ani | total cazuri | 2 | 5 | 5 | 8 | 5 | 4 | 2 | 2 | 4 | 0 | 4 | 5 | 46 |
| | Ani pierduți | -39,38 | -99,45 | -90,60 | -143,04 | -85,75 | -70,08 | -34,92 | -33,66 | -63,16 | 0,00 | -72,20 | -90,15 | -822,39 |
| 99+ | total cazuri | 1 | 0 | 1 | 1 | 5 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 3 | 13 |
| | Ani pierduți | -20,69 | 0,00 | -19,12 | -18,88 | -90,75 | -18,52 | 0,00 | 0,00 | -16,79 | 0,00 | 0,00 | -57,09 | -241,84 |
| TOTAL ani pierduți până la 70 ani | Ambele sexe | 31 | 28 | 18 | 23 | 17 | 11 | 10 | 10 | 15 | 9 | 15 | 23 | 210 |
| | Ani pierduți | 256,51 | 352,20 | 116,92 | 92,72 | 54,25 | 62,40 | 35,24 | 39,02 | 113,68 | 158,28 | 69,50 | 173,64 | 1524,36 |

Anexa 8 Ani pierduți din viață din cauza cirozei hepatice în raportat la speranța la viață, Republica Moldova, aa.2009-2020

| Vârsta | Indicatori | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | TOTAL |
|-----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-----------------|
| Speranța la viață | | 69,31 | 69,11 | 70,88 | 71,12 | 71,85 | 71,48 | 71,54 | 72,17 | 73,21 | 73,16 | 70,95 | 70,97 | |
| 0-4 ani | total cazuri | 2 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 8 |
| | ani pierduți | 130,62 | 130,22 | 66,88 | 0 | 67,85 | 0 | 67,54 | 0 | 0 | 69,16 | 0 | 0 | 532,27 |
| 5-9 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| | ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 62,85 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 62,85 |
| 10-14 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| | ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 59,16 | 56,95 | 0 | 116,11 |
| 15-19 ani | total cazuri | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| | ani pierduți | 50,31 | 100,22 | 51,88 | 0 | 52,85 | 0 | 0 | 53,17 | 0 | 0 | 0 | 0 | 308,43 |
| 20-29 ani | total cazuri | 20 | 23 | 13 | 17 | 18 | 15 | 15 | 17 | 9 | 17 | 7 | 9 | 180 |
| | ani pierduți | 806,2 | 922,53 | 544,44 | 716,04 | 771,3 | 637,2 | 638,1 | 733,89 | 397,89 | 750,72 | 293,65 | 377,73 | 7589,69 |
| 30-39 ani | total cazuri | 119 | 150 | 111 | 116 | 85 | 116 | 116 | 114 | 99 | 93 | 105 | 110 | 1334 |
| | ani pierduți | 3606,89 | 4516,5 | 3538,68 | 3725,92 | 2792,25 | 3767,68 | 3774,64 | 3781,38 | 3386,79 | 3176,88 | 3354,75 | 3516,7 | 42939,06 |
| 40-49 ani | total cazuri | 458 | 529 | 385 | 382 | 291 | 318 | 360 | 334 | 263 | 315 | 310 | 309 | 4254 |
| | ani pierduți | 9301,98 | 10638,19 | 8423,8 | 8449,84 | 6649,35 | 7148,64 | 8114,4 | 7738,78 | 6367,23 | 7610,4 | 6804,5 | 6788,73 | 94035,84 |
| 50-59 ani | total cazuri | 969 | 1049 | 766 | 852 | 773 | 824 | 886 | 874 | 646 | 701 | 654 | 644 | 9638 |
| | ani pierduți | 9990,39 | 10605,39 | 9100,08 | 10326,24 | 9933,05 | 10283,52 | 11110,44 | 11510,58 | 9179,66 | 9926,16 | 7815,3 | 7708,68 | 117489,5 |
| 60-69 ani | total cazuri | 747 | 863 | 719 | 732 | 699 | 759 | 798 | 843 | 748 | 853 | 824 | 810 | 9395 |
| | ani pierduți | 231,57 | 94,93 | 1351,72 | 1551,84 | 1992,15 | 1882,32 | 2026,92 | 2672,31 | 3149,08 | 3548,48 | 1606,8 | 1595,7 | 21703,82 |
| 70-79 ani | total cazuri | 629 | 592 | 567 | 535 | 474 | 499 | 436 | 408 | 310 | 348 | 313 | 318 | 5429 |
| | ani pierduți | -6095,01 | -5854,88 | -4604,04 | -4215,8 | -3389,1 | -3752,48 | -3252,56 | -2786,64 | -1794,9 | -2032,32 | -2519,65 | -2553,54 | -42850,9 |
| 80-89 ani | total cazuri | 165 | 139 | 147 | 142 | 145 | 137 | 149 | 128 | 144 | 133 | 147 | 147 | 1723 |
| | ani pierduți | -3248,85 | -2764,71 | -2663,64 | -2538,96 | -2486,75 | -2400,24 | -2601,54 | -2154,24 | -2273,76 | -2106,72 | -2653,35 | -2650,41 | -30543,2 |
| 99+ | total cazuri | 8 | 2 | 6 | 9 | 12 | 8 | 1 | 8 | 6 | 10 | 6 | 9 | 85 |
| | ani pierduți | -237,52 | -59,78 | -168,72 | -250,92 | -325,8 | -220,16 | -27,46 | -214,64 | -154,74 | -258,4 | -168,3 | -252,27 | -2338,71 |
| TOTAL ani pierduți până la 70 ani | total cazuri | 3118 | 3351 | 2716 | 2785 | 2500 | 2676 | 2762 | 2727 | 2225 | 2472 | 2367 | 2366 | 32065 |
| | ani pierduți | 24117,96 | 27007,98 | 23077,48 | 24769,88 | 22321,65 | 23719,36 | 25732,04 | 26490,11 | 22480,65 | 25140,96 | 19931,95 | 19987,54 | 284777,6 |

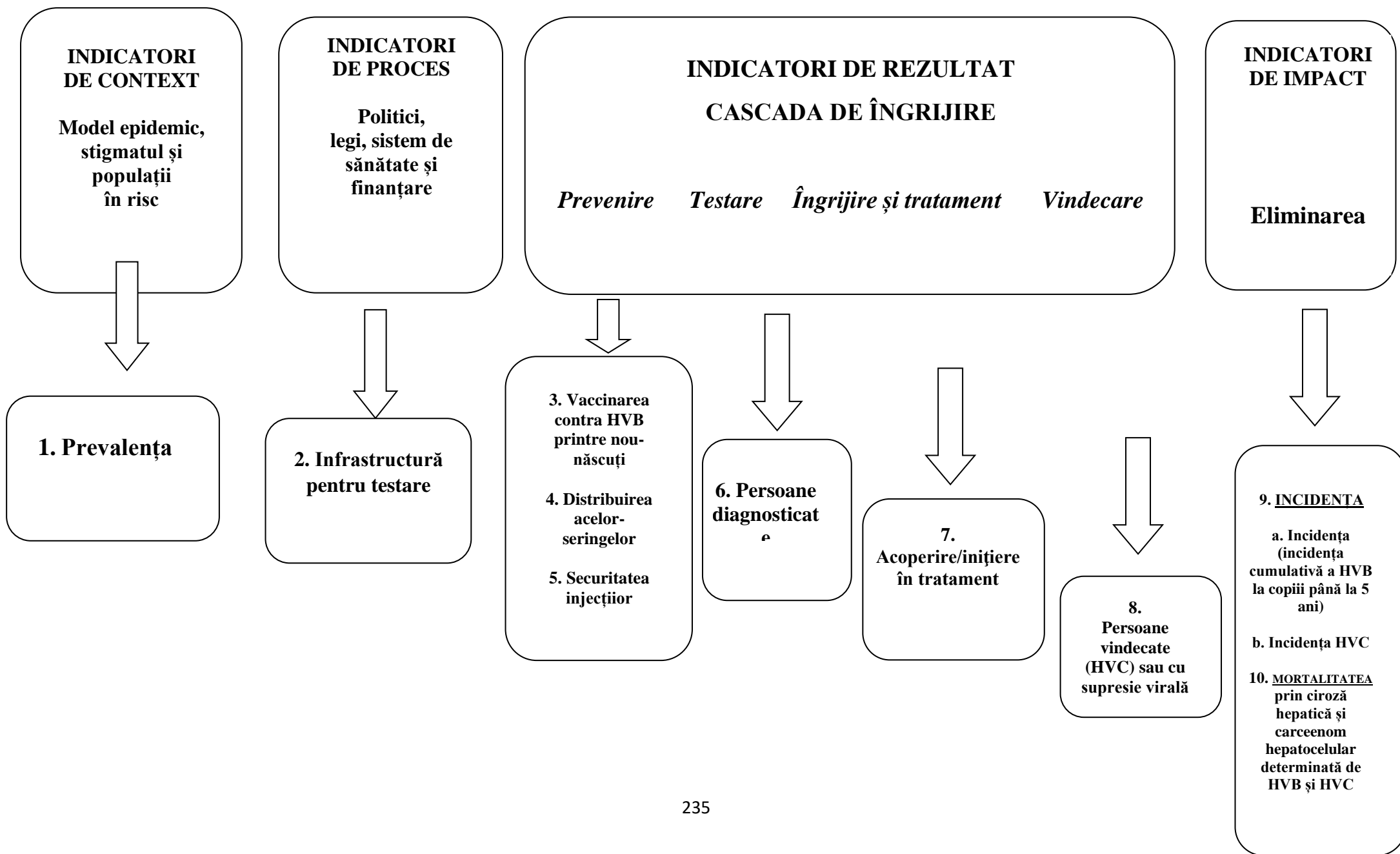
Anexa 9 Ani pierduți din viață din cauza cancerului hepatic raportat la speranța la viață în Republica Moldova, aa.2009-2020

| Vârsta | Indicator | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 | 2017 | 2018 | 2019 | 2020 | TOTAL |
|-----------------------------------|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|
| Speranța la viață | | 69.31 | 69.11 | 70.88 | 71.12 | 71.85 | 71.48 | 71.54 | 72.17 | 73.21 | 73.16 | 70.95 | 70.97 | |
| 0-4 ani | total cazuri | 3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 | 10 |
| | ani pierduți | 195.93 | 0 | 66.88 | 0 | 67.85 | 0 | 67.54 | 68.17 | 0 | 69.16 | 0 | 133.94 | 669.47 |
| 5-9 ani | total cazuri | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 |
| | ani pierduți | 0 | 60.11 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 61.97 | 122.08 |
| 10-14 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| | ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15-19 ani | total cazuri | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 | 3 |
| | ani pierduți | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 54.16 | 0 | 103.94 | 158.1 |
| 20-29 ani | total cazuri | 3 | 4 | 3 | 2 | 1 | 3 | 3 | 2 | 0 | 2 | 4 | 7 | 34 |
| | ani pierduți | 120.93 | 160.44 | 125.64 | 84.24 | 42.85 | 127.44 | 127.62 | 86.34 | 0 | 88.32 | 167.8 | 293.79 | 1425.41 |
| 30-39 ani | total cazuri | 5 | 4 | 5 | 3 | 4 | 5 | 5 | 6 | 3 | 8 | 11 | 16 | 75 |
| | ani pierduți | 151.55 | 120.44 | 159.4 | 96.36 | 131.4 | 162.4 | 162.7 | 199.02 | 102.63 | 273.28 | 351.45 | 511.52 | 2422.15 |
| 40-49 ani | total cazuri | 41 | 38 | 35 | 21 | 27 | 23 | 23 | 22 | 39 | 15 | 20 | 28 | 332 |
| | ani pierduți | 832.71 | 764.18 | 765.8 | 464.52 | 616.95 | 517.04 | 518.42 | 509.74 | 944.19 | 362.4 | 439 | 615.16 | 7350.11 |
| 50-59 ani | total cazuri | 112 | 119 | 91 | 112 | 138 | 108 | 127 | 113 | 112 | 102 | 85 | 101 | 1320 |
| | ani pierduți | 1154.72 | 1203.09 | 1081.08 | 1357.44 | 1773.3 | 1347.84 | 1592.58 | 1488.21 | 1591.52 | 1444.32 | 1015.75 | 1208.97 | 16258.82 |
| 60-69 ani | total cazuri | 72 | 106 | 106 | 119 | 152 | 139 | 148 | 175 | 152 | 157 | 162 | 150 | 1638 |
| | ani pierduți | 22.32 | 11.66 | 199.28 | 252.28 | 433.2 | 344.72 | 375.92 | 554.75 | 639.92 | 653.12 | 315.9 | 295.5 | 4098.57 |
| 70-79 ani | total cazuri | 109 | 120 | 116 | 132 | 138 | 143 | 106 | 111 | 102 | 95 | 111 | 99 | 1382 |
| | ani pierduți | - | -1186.8 | -941.92 | - | -986.7 | - | -790.76 | -758.13 | -590.58 | -554.8 | -893.55 | -794.97 | -10669.9 |
| 80-89 ani | total cazuri | 30 | 31 | 29 | 31 | 45 | 46 | 48 | 48 | 38 | 46 | 54 | 42 | 488 |
| | ani pierduți | -590.7 | -616.59 | -525.48 | -554.28 | -771.75 | -805.92 | -838.08 | -807.84 | -600.02 | -728.64 | -974.7 | -757.26 | -8571.26 |
| 90+ | total cazuri | 1 | 1 | 1 | 3 | 1 | 0 | 5 | 3 | 2 | 3 | 0 | 2 | 22 |
| | ani pierduți | -20.69 | -20.89 | -19.12 | -56.64 | -18.15 | 0 | -92.3 | -53.49 | -33.58 | -50.52 | 0 | -38.06 | -403.44 |
| TOTAL ani pierduți până la 70 ani | total cazuri | 376 | 424 | 387 | 423 | 507 | 467 | 466 | 481 | 448 | 430 | 447 | 450 | 5306 |
| | ani pierduți | 2478.16 | 2319.92 | 2398.08 | 2254.84 | 3065.55 | 2499.44 | 2844.78 | 2906.23 | 3278.26 | 2944.76 | 2289.9 | 3224.79 | 32504.71 |

Anexa 10 Măsurile antiepidemice întreprinse în cadrul membrilor familiei

| Întrebări adresate respondenților | Hepatita cronică | | | | | Ciroza hepatică | | | | Cancer hepatic | | | |
|---|------------------|------|--------|----------------|----------------|-----------------|--------|---------------|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|
| | Răspunsul | abs | % | Wilson 95% LCL | Wilson 95% UCL | abs | % | Exact 95% LCL | Exact 95% UCL | abs | % | Exact 95% LCL | Exact 95% UCL |
| Ați fost vaccinat împotriva HVB? | Da | 13 | 0,85 | 0,50 | 1,45 | 11 | 0,58 | 0,33 | 1,04 | - | - | - | - |
| | NU | 1515 | 99,15 | 98,55 | 99,50 | 1880 | 99,42 | 98,96 | 99,67 | 247 | 100,00 | 98,52 | 100,00 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | | | 1891 | 100,00 | | | 247 | 100,00 | - | - |
| Prezența în familie a persoanelor de hepatită? | Da | 503 | 32,92 | 30,61 | 35,32 | 572 | 30,25 | 28,22 | 32,36 | 129 | 52,23 | 45,80 | 58,60 |
| | Nu | 1025 | 67,08 | 64,68 | 69,39 | 1319 | 69,75 | 67,64 | 71,78 | 118 | 47,77 | 41,40 | 54,20 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | | | 1891 | 100,00 | | | 247 | 100,00 | | |
| Ați urmat tratament la domiciliu pentru boala dată? | Da | 55 | 3,60 | 2,78 | 4,66 | 95 | 5,02 | 4,13 | 6,10 | 4 | 1,62 | 0,44 | 4,09 |
| | NU | 1473 | 96,40 | 95,34 | 97,22 | 1796 | 94,98 | 93,90 | 95,87 | 243 | 98,38 | 95,91 | 99,56 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | - | - | 1891 | 100,00 | - | - | 247 | 100,00 | - | - |
| La prima depistare a bolii medicul v-a explicat ceva despre boală? | Da | 497 | 32,53 | 30,22 | 34,92 | 780 | 41,25 | 39,05 | 43,48 | 10 | 4,05 | 1,96 | 7,32 |
| | NU | 1031 | 67,47 | 65,08 | 69,78 | 1111 | 58,75 | 56,52 | 60,95 | 237 | 95,95 | 92,68 | 98,04 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | - | - | 1891 | 100,00 | - | - | 247 | 100,00 | - | - |
| Medicul de familie poate fi ușor accesat în localitatea Dvstră? | Da | 1261 | 91,98 | 90,42 | 93,30 | 1567 | 92,12 | 90,75 | 93,31 | 199 | 91,71 | 87,21 | 95,01 |
| | NU | 110 | 8,02 | 6,70 | 9,58 | 134 | 7,88 | 6,69 | 9,25 | 18 | 8,29 | 4,99 | 12,79 |
| | TOTAL | 1371 | 100,00 | - | - | 1701 | 100,00 | - | - | 217 | 100,00 | - | - |
| Medicul de familie v-a spus care sunt consecințele bolii dacă nu o tratați la timp? | Da | 65 | 4,25 | 3,35 | 5,39 | 92 | 4,87 | 3,98 | 5,93 | 14 | 5,67 | 3,13 | 9,33 |
| | NU | 1463 | 95,75 | 94,61 | 96,65 | 1799 | 95,13 | 94,07 | 96,02 | 233 | 94,33 | 90,67 | 96,87 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | - | - | 1891 | 100,00 | - | - | 247 | 100,00 | - | - |
| Membrii familiei au fost investigați I amarcherii hepatitei după ce ați fost depistați cu boala dată? | Da | 394 | 25,79 | 23,65 | 28,04 | 426 | 28,38 | 26,16 | 30,71 | 46 | 18,62 | 13,97 | 24,05 |
| | NU | 958 | 62,70 | 60,24 | 65,09 | 1075 | 71,62 | 69,29 | 73,84 | 146 | 59,11 | 52,70 | 65,30 |
| | N/A | 176 | 11,52 | 10,01 | 13,22 | - | - | - | - | 55 | 22,27 | 17,24 | 27,98 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | - | - | 1501 | 100,00 | - | - | 247 | 100,00 | - | - |
| Membrii familiei au fost vaccinați împotriva hepatitei B după ce ați fost depistați cu hepatită virală? | Da | 60 | 3,93 | 3,06 | 5,02 | 1891 | 100,00 | 100,00 | 100,00 | - | - | - | - |
| | Nu | 716 | 46,86 | 44,37 | 49,37 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | N/A | 752 | 49,21 | 46,71 | 51,72 | - | - | - | - | 247 | 100,00 | 98,52 | 100,00 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | - | - | 1891 | 100,00 | - | - | 247 | 100,00 | - | - |
| Va-ți adresat la medic când au aprărut primele semne a bolii? | Da | 500 | 32,72 | 30,42 | 35,12 | 585 | 30,94 | 28,89 | 33,06 | 77 | 31,17 | 25,45 | 37,35 |
| | Nu | 1028 | 67,28 | 64,88 | 69,58 | 1306 | 69,06 | 66,94 | 71,11 | 170 | 68,83 | 62,65 | 74,55 |
| | TOTAL | 1528 | 100,00 | | | 1891 | 100,00 | | | 247 | 100,00 | | |

Anexa 11 SET MINIM DE 10 INDICATORI DE BAZĂ PENTRU MONITORIZAREA ȘI EVALUAREA PLANULUI DE ELIMINARE AL HEPATITELOR VIRALE B, C



Anexa 12 Chestionar pentru realizarea studiului

Chestionar pentru evaluarea particularităților epidemiologice, factorii de risc și nivelul de cunoștințe în hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic primar

Spitalul

- Boli infecțioase „Toma Ciorbă”
- SCM -3 „Sfânta Treime”
- SCR „Timofei Moșneaga”

Numele, prenumele

Localitatea

starea civila

- celibatar
- căsătorit
- divorțat
- văduv
- fără relație

studii

- medii
- gimnaziale
- liceale
- superioare
- speciale

Date despre familie

Cine din membrii familiei a fost bolnav până la Dvstră?

- soțul
- mama
- soția
- tata
- fratele
- sora

Aveți relațiile sexuale protejate?

- da
- nu
- uneori

Date generale despre bolnav

Data nasterii

Nationalitatea

- român/moldovean
- gaqauz
- rus
- ucrainean
- bulgar
- alta

profesia

- industrie
- agricultura
- invatamint
- medicina
- student
- paznic
- somer
- bucătar
- pensionar
- invaliditate
- judecător
- alta
- economist

Vârsta

Genul

Grupa de sânge

Zona geografică

- Nord
- Centru
- Sud
- Gaqauzia
- mun. Chisinau

Stagiul de muncă

- 1-5 ani
- 6-10 ani
- 11-15 ani
- 16-20 ani
- 21-25 ani
- 26-30
- mai mult de 30 ani

Ce hepatită a avut membrul familiei Dvstră?

- B
- B-C-D
- C
- alta
- B-D
- necunoscută

Nr de persoane in familie

Prezența in familie a persoanelor de hepatită?

- Da
- Nu

În familie utilizați în comun obiecte tăioase?

- Da
- Nu

Utilizați în comun lucruri de igienă personală?

- foarfeci
- periușă de dinți
- ace
- seringi
- cupt de bucătăne
- altele

Data internării**Severitatea hepatitei cronice**

- minimă (scor 1-3)
 ușoară (scor 4-8)
 moderată (scor 9-12)
 severă (scor 13-18)

Când ați descoperit boala pentru prima dată?

- 1-4 ani în urmă
 5-9 ani în urmă
 10-14 ani în
 15-19
 20-24
 25-29
 30-39
 40 și mai mult

Semne clinice

- dureri în partea dreaptă
 greață febră
 icter inapetență
 vomă urina întunecată
 balonare cefalee
 astenie fără semne clinice
 slăbete scăderea atenției
 ascită
 scădere ponderală tahicardie
 eritem palmar hepatomegalie
 edeme periferice splenomegalie
 dureri osoase
 hematemă (ruperea vaselor esofagiene)

Tipul tratamentului aplicat

- chirurgical chimioterapie
 conservativ radioterapie
 simptomatic antiviral

Date despre boală**Etiologia hepatitei cronice**

- B
 C
 B-D
 B-C
 B-C-D
 alcoolică
 toxică
 alergică
 medicamentoasă
 nedeterminată
 altă

Etiologia cirozei hepatice

- B
 C
 B-D
 B-C
 B-C-D
 alcoolică
 toxică
 biliară
 medicamentoasă
 nedeterminată
 alta

Morfologia cirozei hepatice

- micronodulară
 macronodulară
 mixă

Activitatea după scorul Metavir

- necroza lobulară
 fibroză
 necroză confluentă
 necroza focală
 inflamație portală

Evoluția cirozei hepatice

- stabilă
 lent progresivă
 rapid progresivă

Numărul de internări

- Una
 Două
 Trei
 Patru
 Cinci
 Șase și mai mult

Clasificarea prognostică CHILD pentru ciroza hepatică

- A B C

Etiologia cancerului

- B
 C
 B-D
 B-C
 B-D-C
 ciroza posthepatică non-A non-B
 ciroza alcoolică
 ciroza hepatică
 medicamentos
 alta

Gradul de compensare a cirozei

- compensată
 subcompensată
 decompensată

Activitatea procesului inflama

- activă
 neactivă
 hepatită acută pe fundal de hepatică

Boli concomitente

Maladii concomitente ale tractului gastrointestinal

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> gastrită | <input type="checkbox"/> pancreatită |
| <input type="checkbox"/> esofagită | <input type="checkbox"/> duodenită |
| <input type="checkbox"/> colită | <input type="checkbox"/> colecistită |
| <input type="checkbox"/> altele | <input type="checkbox"/> insuficiență hepatică |
| <input type="checkbox"/> litiază biliară | <input type="checkbox"/> hepatomegalie |
| <input type="checkbox"/> hipertensiune portală | <input type="checkbox"/> cancer hepatic |

Maladii respiratorii

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> pneumonie | <input type="checkbox"/> pleurezie |
| <input type="checkbox"/> bronșită cronică | <input type="checkbox"/> cancer pulmonar |
| <input type="checkbox"/> cancer esofagian | <input type="checkbox"/> astm bronșic |
| <input type="checkbox"/> altele | |

Maladii endocrine

- diabet zaharat
- tiroidită
- obezitate
- scădere în greutate
- altele
- cancer mamar

Maladii renale

- pilonefrită cronică
- glomerulonefrită cronică
- insuficiență renală cronică
- altele

Maladii cardiovasculare

- hipertensiune arterială
- hipotensiune arterială
- insuficiență cardiacă
- boală hipertonică

Factorii de risc

Manopere medicale efectuate în trecut?

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> transfuzii de sânge | <input type="checkbox"/> perfuzii de plasmă |
| <input type="checkbox"/> injecții musculare | <input type="checkbox"/> injecții intravenoase |
| <input type="checkbox"/> intervenții stomatologice | <input type="checkbox"/> intervenții ginecologice |
| <input type="checkbox"/> transplant de organe | <input type="checkbox"/> intervenții chirurgicale |
| <input type="checkbox"/> tatuaj | <input type="checkbox"/> piercing |

Câte intervenții chirurgicale ați avut?

- una
- două
- trei
- patru
- cinci și mai mult

Ați fost vaccinat împotriva HVB

- Da
- Nu
- Nu știu

Câte intervenții endoscopice ați avut?

- una
- două
- trei
- patru
- cinci și mai mult

Câte intervenții ginecologice ați avut?

- | | |
|--------------------------------|---|
| <input type="radio"/> nici una | <input type="radio"/> trei |
| <input type="radio"/> una | <input type="radio"/> patru |
| <input type="radio"/> două | <input type="radio"/> cinci și mai mult |

Câte sarcini ați avut?

- nici una
- una
- două
- trei
- patru
- cinci și mai mult

Ați urmat tratament la domiciliu pentru boala dată?

- Da
- Nu

Avort ați avut?

- Da
- Nu

Câte avorturi ați avut?

- unul
- două
- trei
- patru
- cinci și mai mult

Câți copii aveți?

- | | |
|---------------------------------|---|
| <input type="radio"/> nici unul | <input type="radio"/> trei |
| <input type="radio"/> unul | <input type="radio"/> patru |
| <input type="radio"/> doi | <input type="radio"/> cinci și mai mult |

La prima depistare a bolii, medicul v-a explicat ceva despre boală?

- Da
- Nu

Medicul de familie poate fi ușor accesat în localitatea Dvstră?

- Da
- Nu

În profesia Dvstră aveți contact cu sânge?

- Da
- Nu

Medicul de familie v-a spus care sunt consecințele bolii dacă nu o tratați la timp?

- Da
- Nu

Apreciați intensitatea lucrului Dvs

- ușor
- mediu
- greu

De unde folosiți apă pentru băut?

- robinet
- fântână
- izvor
- îmbuteliată
- robinet fântină și izvor

Care din specialiști au urmărit cum evoluează boala la Dvoastră înafara spitalului

- | | |
|---|------------------------------------|
| <input type="checkbox"/> medicul de familie | |
| <input type="checkbox"/> medicul infecționist de la policlinică | |
| <input type="checkbox"/> gastrolog | <input type="checkbox"/> hepatolog |
| <input type="checkbox"/> altul | <input type="checkbox"/> nici unul |

Condiții nocive de muncă

- cea
- vopsea
- vinărie
- insecticide
- fermă de animale
- materiale de reparație

- prelucrarea tutunului
- pesticide
- detergenți chimici
- lacuri
- îngrășăminte

Lucrați în câmp?

- Da
- Nu
- Uneori

Deprinderi dăunătoare

Ați fumat?

- Da Nu Uneori

De cât timp fumați?

- până la 5 ani
 6-10 ani
 11-15 ani
 16-20 ani
 21-25 ani
 26-30 ani
 mai mult de 30 ani

Cite țigari fumați pe zi?

- pînă la 5 țigari/zi
 5-10 țigari/zi
 10-20 țigari/zi
 20-30 țigari/zi
 30-40 țigari/zi

Droguri ati consumat?

- Da Nu

Tipul alimentatiei:

- rationala
 insuficienta
 dietetica
 abuziv

Frecventa alimentatiei

- 3 mese de baza/zi
 2 mese
 fara regim

Ce produse alimentare obișnuți să mâncați?

- | | |
|---------------------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> carne | <input type="checkbox"/> boboase |
| <input type="checkbox"/> peste | <input type="checkbox"/> salate |
| <input type="checkbox"/> picante | <input type="checkbox"/> srate |
| <input type="checkbox"/> dulciori | <input type="checkbox"/> conservate |
| <input type="checkbox"/> lapte | <input type="checkbox"/> produse lactate |
| <input type="checkbox"/> fast fooduri | |

Ați consumat alcool?

- Da Nu Uneori

Durata consumului de alcool?

- pînă la 5 ani
 6-10 ani
 11-15 ani
 16-20 ani
 21-25 ani
 26-30 ani
 mai mult de 30 ani

Ce cantitate de alcool ati consumat?

- 1 pahar seara
 2 pahare seara
 la fiecare masă câte un pahar
 la fiecare masă câte două pahare
 doar la ocazie
Cantitatea de apa consumata pe zi
 pînă la 0.5 l
 0.5-1 litru
 1-1.5 l
 1.5-2 l
 mai mult de 2 l

Consumați cafea?

- Da
 Nu
 Foarte rar

Ce cantitate de cafea consumați pe zi?

- o ceașcă
 două
 trei
 patru
 cinci și mai mult

Ați utilizat contraceptive?

- Da Nu

Ce tipuri de bauturi preferati?

- bere bere și vin
 vinuri toate
 spirtoase

Cât de frecvent luați medicamente?

- la necesitate
 permanent
 nu pot să răspund

Cum considerați starea financiară a familiei?

- satisfăcătoare
 insuficientă

Ce salariu mediu aveti?

- pînă la 900 lei
 1000-1400 lei
 1500-1900 lei
 2000-2400 lei
 2500-3000 lei
 3000-5000 lei
 mai mult de 5000 lei

Medicul care a depistat boala pentru prima dată v-a explicat ce nu trebuie să mâncați?

- Da Nu

Din momentul depistării bolii pentru prima dată ați urmat un regim alimentar?

- Da Nu

Dacă ați utilizat contraceptive, care este timpul utilizării acestora?

- mai puțin de un an
 2-4 ani
 5-7 ani
 8-10 ani
 mai mult de 10 ani

Maladii suportate în trecut

Maladii anterioare ale ficatului

- hepatita virală acută B
- hepatita virală acută C
- hepatita virală acută B+D
- purtător de AgHBs
- hepatita cronică B
- hepatita cronică C
- hepatita cronică B+D
- hepatita cronică B+C
- ciroza hepatică B
- ciroza hepatică D
- hepatita acută B+C

Când a fost stabilit diagnosticul prima dată?

- 1-2 ani în urmă
- 3-4 ani în urmă
- 7-9 ani în urmă
- 10-15 ani în urmă
- 16-20 ani în urmă
- 21-30 ani în urmă
- mai mult de 30 ani în urmă

V-ați adresat la medic când au apărut primele semne a bolii?

- Da
- Nu
- târziu mi-am adresat

La prima internare ați urmat tratamentul prescris de medic în exactitate?

- Da
- Nu

Unde ați făcut tratamentul?

- la domiciliu
- la spital
- la spital apoi la domiciliu

La care medic v-ați adresat când au apărut semnele clinice de boală?

- medicul de familie
- infecționist de la policlinică
- am chemat ambulanța
- la infecționistul de la spital
- gastrolog

Pe parcursul tratamentului la domiciliu ați fost supravegheat de medicul de familie?

- Da
- Nu

Cât a durat tratamentul la prima diagnosticare a bolii?

- 10 zile
- 1 lună
- 2 luni
- 3 luni
- 4 luni
- 5 luni
- 6 luni
- mai mult de 6 luni

Membrii familiei au fost investigați la markerii hepatitei după ce ați fost depistat cu boala respectivă?

- Da
- Nu

Durata tratamentului în spital

- 10 zile
- 20 zile
- 30 zile
- 40 zile
- 50 zile și mai mult

Membrii familiei au fost vaccinați împotriva hepatitei după ce ați fost depistat cu boala respectivă?

- Da
- Nu

Nr zilelor spitalizate



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XVII, 20-22 MARTIE 2019
CLUJ-NAPOCA



DIPLOMA DE EXCELENȚĂ

Se acordă **Paraschiv Angela, Prisacari Viorel, Spînu Constantin, Holban Tiberiu, Rîmiș Constantin**

De la **Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

Pentru **HEPATITELE VIRALE PARENTERALE ȘI CIROZELE HEPATICE – EPIDEMIOLOGIA,
CLINICA, DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL, PREVENIREA ȘI CONTROLUL**

PREȘEDINTELE SALONULUI,

Prof. dr. Ing. VĂȘLE ȚOPA

Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca

PREȘEDINTELE JURIULUI,

Prof. dr. Ing. RADU MUNTEANU





SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII



PRO INVENT

EDIȚIA XVII, 20-22 MARTIE 2019
CLUJ-NAPOCA

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ

se acordă

Constantin Spînu, Maria Isac, Octavian Sajin, Igor Spînu, Gheorghe Placintă,
Ala Donos, Angela Paraschiv, Aliona Miron, Veaceslav Guțu

pe la

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Agenția Națională pentru Sănătate Publică

pentru

METODĂ DE IDENTIFICARE A MARKERULUI VIRUSULUI HEPATITEI VIRALE C
ÎN SÂNGELE UMAN

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. ing. VASILE TOPA
Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. ing. RADU MUNTEANU
Radu Munteanu

Expoziția Internațională Specializată

„INFOINVENT”

Ediția a XVI-a

DIPLOMĂ

MEDALIA DE AUR

se acordă

ANGELA PARASCHIV, VIOREL PRISACARI, CONSTANTIN SPÎNU,
TIBERIU HOLBAN, CONSTANTIN RÎMIȘ,
VLADIMIR GURIEV, IULIANA LUPAȘCO
pentru

HEPATITELE VIRALE PARENTERALE ȘI CIROZELE HEPATICE –
EPIDEMIOLOGIA, CLINICA, DIAGNOSTICUL,
TRATAMENTUL, PREVENIREA ȘI CONTROLUL



PREȘEDINTELE
COMITETULUI ORGANIZATORIC

PREȘEDINTELE JURIULUI

20-23 noiembrie 2019,
Chișinău, Republica Moldova



SALONUL INTERNAȚIONAL AL CERCETĂRII ȘTIINȚIFICE, INOVĂRII ȘI INVENTICII

PRO INVENT

EDIȚIA XVII, 20-22 MARTIE 2019
CLUJ-NAPOCA



UNIVERSITATEA
DE MEDICINĂ
ȘI FARMACIE

DIPLOMA

DE EXCELENȚĂ
ȘI MEDALIA DE AUR

Se acordă **Constantin Spînu, Maria Isac, Octavian Sajin, Igor Spînu, Angela Paraschiv, Aliona Miron, Gheorghe Placintă, Ala Donos, Angela Rosca**

De la **Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova
Agenția Națională pentru Sănătate Publică**

Pentru **METODĂ DE IDENTIFICARE ȘI CONFIRMARE A MARKERELOR INFECȚIILOR
HEMOTRANSMISIBILE CMV ȘI HTLV1/2 ASOCIATE CU HEPATITE VIRALE B ȘI C**

PREȘEDINTELE SALONULUI,
Prof. dr. Ing. VĂȘILE TOPA

Rector al Universității Tehnice din Cluj-Napoca



PREȘEDINTELE JURIULUI,
Prof. dr. Ing. RADU MUNTEANU

Radu Munteanu



ROMANIAN INVENTORS FORUM

IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA

EUROINVENT

MEDAL

*Asoc. Profesor universitar, Dr.m. Angela Paraschiv
Universitatea de stat de medicina și farmacie
„N. Testemitanu”*

*Pentru realizări de performanță în activitatea de
cercetare și inovare prezentate la Expoziția Internațională Specializată
„Invent 2019”, Ediția a XVI-a
20-23 noiembrie, Chișinău*

President,
Assoc.Prof.Eng.PhD. Andrei Victor SANDU



Chișinău, R. Moldova, November 2019



www.afir.org



UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

DIPLOMĂ DE ONOARE

Se decernează

Dnei Angela Paraschiv

*pentru prezentarea lucrării „Problema hepatitelor cronice, cirozelor
hepatice și cancerului hepatic în Republica Moldova”*

*la sesiunea plenară SĂNĂTATE PUBLICĂ ȘI MEDICINĂ COMUNITARĂ:
PROVOCĂRI ȘI REALIZĂRI*

CONGRESUL

CONSACRAT ANIVERSĂRII A 75-A
DE LA FONDAREA USMF „NICOLAE TESTEMIȚANU”

hr

HR EXCELLENCE IN RESEARCH

21

23

octombrie
2020



Chișinău, Republica Moldova

Rector

E. Ceban

Emil Ceban,

profesor universitar, dr. hab. șt. med.,
președinte al Comitetului
organizatoric al Congresului

Prorector pentru activitate
de cercetare

S. Groppu

Stanislav Groppu

profesor universitar, dr. hab. șt. med.
academician al AȘM,
președinte al Biroului Comitetului
științific al Congresului



UNIVERSITATEA DE ȘTIINȚE DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMITANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA



DIPLOMĂ

Se documentează

Dnei Anjelea Paruscă

pentru promovarea actului de evaluare științifică în cadrul Expansiunii
Instituționale specializate „Infomed”, ediția a XVI-a, Chișinău

20-23 Noiembrie 2017

Rector

S. C. C. C.

profesor universitar de hab. II. med.

Președinte juriu științific
de evaluare

[Signature]

profesor universitar de hab. II. med.
independență de opinie





ROMANIAN INVENTORS FORUM

IAȘI - ROMÂNIA



DIPLOMA

» OF EXCELLENCE «

Se acordă

*Conferețiar universitar, dr. șt. med. Angela Paraschiș
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
Pentru*

*Prezentarea excelentă a materialului privind
„Studiu de evaluare a morbidității prin hepatite virale cu
perfectionarea măsurilor de diminuare a factorilor de risc în
Republica Moldova”.*

FOR PROMOTION OF CREATIVITY

President,
Assoc.Prof.PhD.Eng. Andrei Victor SANDU



PROINVENT 2018
Cluj-Napoca





ROMANIAN INVENTORS FORUM

IASI - ROMANIA



DIPLOMA

» OF EXCELLENCE «

Se acordă

*Conferentiar universitar, dr. şt. med. Angela Paraschi
Universitatea de Stat de Medicina şi
Farmacie „Nicolae Testemitanu”*

Pentru

*Prezentarea excelentă a materialului privind
„Studiu de evaluare a morbidităţii prin hepatite virale acute
şi cronice şi măsuri de diminuare a factorilor de risc în Republica
Moldova”.*

FOR PROMOTION OF CREATIVITY



President,
Assoc.Prof.Eng.PhD. Andrei Victor SANDU

THE 22nd INTERNATIONAL
EXHIBITION OF INVENTICS
INVENTICA 2018

27.06.18 – 29.06.18



"GHEORGHE ASACHI"
TECHNICAL UNIVERSITY, IASI



NATIONAL INSTITUTE
OF INVENTICS, IASI



Diploma of Excellence

MEDAL INVENTICA 2019

Offered to

CONSTANTIN SPORNU, MARIA ISAC, OCTAVIAN SAJIN,
IGOR SPORNU, ANGELA PARASCHIV, ALIONA MIRON,
GHEORGHE, PLACINTĂ, ALA DONOS, ANGELA ROSCA

National Public Health Agency

IDENTIFICATION AND CONFIRMATION METHOD OF
BLOODBORN INFECTIONS CMV AND HTLV1/2
MARKERS ASSOCIATED WITH VIRAL HEPATITIS B AND C

in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXIII-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2019

Iasi, Romania

26-28 June 2019

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEIDIN PhD



"GHEORGHE ASACHI"
TECHNICAL UNIVERSITY, IASI



NATIONAL INSTITUTE
OF INVENTICS, IASI

Diploma of Excellence

MEDAL INVENTICA 2019

Offered to

PARASCHIV ANGELA, PRISACARI VIOREL, SPINU CONSTANTIN,
HOLBAN TIBERIU, RIMIȘ CONSTANTIN, GURIEV VLADIMIR, LUPAȘCO IULIANA

National Agency of Public Health

BLOOD-BORNE VIRAL HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS - EPIDEMIOLOGY, CLINICAL
MANIFESTATIONS, DIAGNOSTIC, TREATMENT,
PREVENTION AND CONTROL

in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXIII-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2019

Iasi, Romania

26-28 June 2019



GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEDEIN PhD





"GHEORGHE ASACHI"
TECHNICAL UNIVERSITY, IASI



NATIONAL INSTITUTE
OF INVENTICS, IASI

Diploma of Excellence

MEDAL INVENTICA 2019

Offered to

Constantin Spiu, Maria Isac, Octavian Sajin, Igor Spiu,
Gheorghe Placintă, Ala Donos, Angela Paraschiv, Aliona Miron, Veaceslav Guțu

National Agency of Public Health

IDENTIFYING METHOD OF VIRAL HEPATITIS C
VIRUS MARKER IN HUMAN BLOOD

in recognition of high scientific contribution and loyalty to
the XXIII-th INTERNATIONAL EXHIBITION OF INVENTICS

INVENTICA 2019

Iasi, Romania

26-28 June 2019

GENERAL MANAGER
NATIONAL INSTITUTE OF INVENTICS
Prof. Neculai SEGHEIDIN PhD





ASOCIATIA SPECIALISTILOR DE
INDUSTRIE ALIMENTARA DIN
ROMANIA



THE 23rd INTERNATIONAL
EXHIBITION OF INVENTICS
INVENTICA 2019
26.06.19 – 28.06.19

NATIONAL INSTITUTE OF
INVENTICS, IASI, ROMANIA

DIPLOMĂ DE EXCELENȚĂ

Oferită de

ASOCIATIA SPECIALISTILOR DE INDUSTRIE ALIMENTARA DIN ROMANIA

PENTRU LUCRAREA METODA DE IDENTIFICARE A CONFIRMARE A MERKELOR
HEPATITEI VIRALE B

AUTORI..... SPINU CONSTANTIN, ISAC MARINA, SAJIN OCTAVIAN, SPINU IGOR, PINZARU
IURIE, PLACINTĂ GHEORGHE, ROSCA ANGELA, DONOS ALA, TOVBA LIUBA, SUNETICA
LUMINITA, PARAJCHIV ANGEA



Președinte A.S.I.A.R.
Prof. dr. ing. Petru ALEXE



REPUBLICA MOLDOVA

Agenția de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

BREVET
DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

Nr. **1352**

Eliberat în temeiul Legii nr. 50/2008 privind protecția invențiilor

Titlul: Metodă de identificare a markerului anti-HVC în serul sangvin uman

**Titular: AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ
A MINISTERULUI SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI
PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA, MD**

Data depozit: 2018.11.14

Durata brevetului : 6 ani

Descrierea invenției, revendicările și desenele constituie parte integrantă a prezentului brevet de invenție de scurtă durată



Director General

CHIȘINĂU



MD 1352 Z 2020.02.29

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) 1352 (13) Z

(51) Int.Cl: A61B 10/00 (2006.01)
G01N 33/50 (2006.01)
G01N 33/576 (2006.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE
DE SCURTĂ DURATĂ

(21) Nr. depozit: s 2018 0108
(22) Data depozit: 2018.11.14

(45) Data publicării hotărârii de
acordare a brevetului:
2019.07.31, BOPI nr. 7/2019

(71) Solicitant: AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ A MINISTERULUI
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA, MD
(72) Inventatori: SPÎNU Constantin, MD; ISAC Maria, MD; SAJIN Octavian, MD; SPÎNU Igor, MD;
PLĂCINTĂ Gheorghe, MD; DONOS Ala, MD; PARASCHIV Angela, MD; MIRON
Aliona, MD; GUȚU Veaceslav, MD
(73) Titular: AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ A MINISTERULUI
SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA, MD

(54) Metodă de identificare a markerului anti-HVC în serul sangvin uman

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină, în special la o metodă de identificare a markerului anti-HVC în serul sangvin uman.
Esența invenției constă în aceea că probele de ser sangvin pentru examinare se prelucrează cu suspensie de bentonit de 20% în raport de 1:1, apoi serul sangvin se examinează în testul imunoenzimatic cu utilizarea microplăcii adsorbite cu AgHVC și se determină valorile densităților optice ale probelor prin metoda fotometrică la lungimea de undă de 450 nm, apoi se determină valoarea medie a densităților

2
optice ale probelor de control negativ după formula: media densităților optice ale probelor de control negativ + 0,350, apoi se determină raportul dintre valoarea medie a densităților optice ale serului pacientului și valoarea medie a densităților optice ale probelor de control negativ, și în cazul în care raportul este de până la 0,9 se consideră că rezultatul este negativ, iar dacă este mai mare de 1,1 rezultatul este pozitiv.

Revendicări: 1



REPUBLICA MOLDOVA

Agencia de Stat pentru
Proprietatea Intelectuală

CERTIFICAT

DE ÎNREGISTRARE A OBIECTELOR
DREPTULUI DE AUTOR ȘI DREPTURILOR CONEXE

SERIA O NR. 6275

DIN 29.01.2019

Eliberat în temeiul Legii nr.139/2010 privind dreptul de autor
și drepturile conexe, obiectul de pe verso a fost înregistrat în Registrul
de Stat al obiectelor protejate de dreptul de autor și drepturile conexe



Director General

CHIȘINĂU

Seria: O

Numărul de înregistrare: 6275

Data înregistrării: 18.01.2019

Numărul cererii: 1034

Denumirea obiectului: „HEPATITELE VIRALE PARENTERALE ȘI
CIROZELE HEPATICE - EPIDEMIOLOGIA,
CLINICĂ, DIAGNOSTICUL, TRATAMENTUL,
PREVENIREA ȘI CONTROLUL”

Autori:

Prisacari Viorel **IDNP:** 0972802547727

Paraschiv Angela **IDNP:** 2000048172248

Spînu Constantin **IDNP:** 0962910480131

Holban Tiberiu **IDNP:** 0981305014463

Rîmiș Constantin **IDNP:** 0981609017461

Guriev Vladimir **IDNP:** 0972301481849

Lupașco Iulianna **IDNP:** 0971904551173

Titularul drepturilor patrimoniale:

Instituția Publică Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie

"Nicolae Testemițanu" din Republica Moldova **IDNO:** 1007600000794

EXTRAS

din Legea nr. 139/2010 privind dreptul de autor și drepturile conexe:

Art. 5 alin. (6): Protecția dreptului de autor se extinde asupra formei de exprimare, dar nu se extinde asupra ideilor, teoriilor, descoperirilor științifice, procedeelelor, metodelor de funcționare sau asupra conceptelor matematice ca atare și nici asupra invențiilor cuprinse într-o operă, oricare ar fi modul de preluare, explicare sau de exprimare.

L.S.

Șef Direcție Drept de Autor

AGENȚIA DE STAT
PENTRU PROPRIETATEA INTELECTUALĂ
A REPUBLICII MOLDOVA
ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНСТВО
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА



ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „Utilizarea modelului de estimare a factorilor de risc în dezvoltarea și cronicizarea hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic primar”.
- 2. Autori:** Paraschiv Angela, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolai Testemițanu”, Prisacari Viorel, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM, Spînu Constantin, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM.
- 3. Numărul inovației:** *Nr. 5869 din 11 octombrie 2021.*
- 4. Unde și când a fost implementată:** Secția gastrologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”, a.2021.
- 5. Eficacitatea implementării:** Evoluția nefavorabilă a hepatitei cronice și dezvoltarea cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar este determinată de o serie de factori de risc. Autorii au determinat particularitățile epidemiologice de manifestare, inclusiv factorii de risc implicați în cronicizarea hepatitei cronice în ciroză hepatică și cancer hepatic primar. Astfel, informația prezentată de autori prezintă importanță practică pentru conduita clinică în cazul pacienților cu diagnosticul de hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic, pentru a preveni evoluția nefavorabilă a acestor patologii.
- 6. Rezultatele:** modelul de estimare a factorilor de risc prezentată de autori include factorii de risc determinați în fiecare patologie separat cu indicarea cauzelor evoluției hepatitei cronice în ciroze hepatice și cancer hepatic primar. Acești factori pot contribui la reducerea impactului medical, social și economic al acestor patologii prin implementarea conduitei corecte în cazul pacienților cu aceste patologii.

Vicedirector diagnostic consultativ
IMSP SCM „Sfânta Treime”


Denis CERNELEA



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
AGENȚIA NAȚIONALĂ PENTRU SĂNĂTATE PUBLICĂ

MD-2028, mun.Chișinău, str.Gh.Asachi 67A, Tel.+373 22 574 501; Fax. +373 22 729 725
<http://www.ansp.md>; e-mail: office@ansp.gov.md IDNC:1018601000021

APROB

Director-interimar
al Agenției Naționale pentru Sănătate Publică
Vasile GUȘTIUC

ACT DE IMPLEMENTARE

Prin prezentul, se confirmă implementarea materialelor elaborate de Doamna Paraschiv Angela la tema tezei de doctor habilitat în științe medicale „Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategii de combatere” în cadrul Disciplinei de epidemiologie, Departamentul Medicină Preventivă, USMF „Nicolae Testemițanu” pentru fortificarea sistemului de supraveghere epidemiologică în hepatite și elaborarea Planului strategic național pentru eliminarea hepatitelor în Republica Moldova.

Șef direcție
Prevenirea și controlul bolilor transmisibile,
Master în Sănătate Publică,
Agencia Națională pentru Sănătate Publică

Nicolae FURTUNĂ

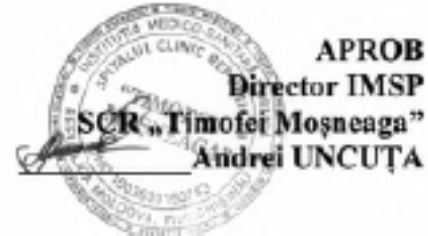




MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MID-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel.: +373 022 72-85-85, 022 40-36-60, 022 40-34-85. Fax: +373 022 72-90-33,
<http://www.scr.md>, e-mail: scr@ms.md

Nr. 17/2523 din 12.11.2021



ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „Metoda de estimare a impactului social, medical și economic a morbidității și mortalității determinate de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar”.
- 2. Autori:** Paraschiv Angela, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolai Testemițanu”, Prisacari Viorel, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM, Spînu Constantin, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM.
- 3. Numărul inovației:** Nr. 5868 din 11 octombrie 2021.
- 4. Unde și când a fost implementată:** Secția hepatologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, a.2021.
- 5. Eficacitatea implementării:** Metoda de estimare a 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. Metoda propusă de autori ne permite integrarea tuturor indicatorilor epidemiologici și determinarea impactului asupra Republicii Moldova
- 6. Rezultatele:** Procedul propus permite estimarea impactului social determinat de anii pierduți din viață ca urmare a deceselor premature a pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic. Calculele estimate de autori prezintă pierderi economice pentru țară în perioada aa.2009-2020 determinat de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancer hepatic de 5.611.635.005,34 lei sau 5,6 miliarde lei.

Vicedirector management în sănătate

Zinaida ALEXA

Atenție! Documentul conține date cu caracter personal, prelucrate în cadrul sistemului de evidență nr.0002090, înregistrat în Registrul de evidență a operatorilor de date cu caracter personal www.registru.datepersonale.md. Prelucrarea ulterioară a acestora poate fi efectuată numai în condițiile prevăzute Legea nr.133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal.



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
Instituția Medico-Sanitară Publică
SPITALUL CLINIC REPUBLICAN „Timofei Moșneaga”

MD-2025, Chișinău, str. Nicolae Testemițanu, 29. Tel: +373 022 72-85-85; 022 40-36-00; 022 40-34-85. Fax: +373 022 72-90-33,
<http://www.scr.md>; e-mail: scr@ms.md

Nr. 141/2583 din 14.11.2024



APROB

Director IMSP

SCR „Timofei Moșneaga”

Andrei UNCUȚA

ACT DE IMPLEMENTARE

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** „Utilizarea modelului de estimare a factorilor de risc în dezvoltarea și cronicizarea hepatitei cronice, cirozei hepatice și cancerului hepatic primar”.
- 2. Autori:** Paraschiv Angela, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolai Testemițanu”, Prisacari Viorel, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM, Spînu Constantin, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM.
- 3. Numărul inovației:** *Nr. 5869 din 11 octombrie 2021.*
- 4. Unde și când a fost implementată:** Secția hepatologie a IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, a.2021.
- 5. Eficacitatea implementării:** Evoluția nefavorabilă a hepatitei cronice și dezvoltarea cirozei hepatice și a cancerului hepatic primar este determinată de o serie de factori de risc. Autorii au determinat particularitățile epidemiologice de manifestare, inclusiv factorii de risc implicați în cronicizarea hepatitei cronice în ciroză hepatică și cancer hepatic primar. Astfel, informația prezentată de autori prezintă importanță practică pentru conduita clinică în cazul pacienților cu diagnosticul de hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic, pentru a preveni evoluția nefavorabilă a acestor patologii.
- 6. Rezultatele:** modelul de estimare a factorilor de risc prezentată de autori include factorii de risc determinați în fiecare patologie separat cu indicarea cauzelor evoluției hepatitei cronice în ciroze hepatice și cancer hepatic primar. Acești factori pot contribui la reducerea impactului medical, social și economic al acestor patologii prin implementarea conduitei corecte în cazul pacienților cu aceste patologii.

Vicedirector management în sănătate

Zinaida ALEXA

Atenție! Documentul conține date cu caracter personal, prelucrate în cadrul sistemului de evidență nr.0002099, înregistrat în Registrul de evidență a operatorilor de date cu caracter personal www.registru.datepersonale.md. Prelucrarea ulterioară a acestora poate fi efectuată numai în condițiile prevăzute Legea nr.133 din 08.07.2011 privind protecția datelor cu caracter personal.



ACT DE IMPLEMENTARE

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „Metoda de estimare a impactului social, medical și economic a morbidității și mortalității determinate de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar”.
2. **Autori:** Paraschiv Angela, dr. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolai Testemițanu”, Prisacari Viorel, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM, Spînu Constantin, dr.hab.șt.med., m.c al AȘM.
3. **Numărul inovației:** Nr. 5868 din 11 octombrie 2021.
4. **Unde și când a fost implementată:** Secția gastrologie a IMSP SCM „Sfânta Treime”, a.2021.
5. **Eficacitatea implementării:** Metoda de estimare a 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. Metoda propusă de autori ne permite integrarea tuturor indicatorilor epidemiologici și determinarea impactului asupra Republicii Moldova
6. **Rezultatele:** Procedeu propus permite estimarea impactului social determinat de anii pierduți din viață ca urmare a deceselor premature a pacienților cu hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer hepatic. Calculele estimate de autori prezintă pierderi economice pentru țară în perioada aa.2009-2020 determinat de hepatita cronică, ciroza hepatică și cancer hepatic de 5.611.635.005,34 lei sau 5,6 miliarde lei.

Vicedirector diagnostic consultativ
IMSP SCM „Sfânta Treime”

Denis CERNELEA



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5865

Pentru inovația cu titlul

**Indicatori de monitorizare a planului
strategic național de eliminare a hepatitelor
virale**

Inovația a fost înregistrată pe data de 06 octombrie
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PARASCHIV Angela, STRATULAT Silvia,
RUSSU Irina, HALACU Ala, FURTUNĂ Nicolae**



Data eliberării 06 octombrie 2021


(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5864

Pentru inovația cu titlul
**Metoda de estimare a populației infectate cu
HVB și HVC în diferite grupuri la risc sporit
de infectare și în populația generală**

Inovația a fost înregistrată pe data de 06 octombrie
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PARASCHIV Angela, STRATULAT Silvia,
FURTUNĂ Nicolae, HALACU Ala**

Data eliberării 06 octombrie 2021




(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5867

Pentru inovația cu titlul

**APLICAREA CHESTIONARULUI PENTRU EVALUAREA
PARTICULARITĂȚILOR EPIDEMIOLOGICE, FACTORII DE
RISC ȘI NIVELUL DE CUNOȘTINȚE ÎN HEPATITE
CRONICE, CIROZE HEPATICE ȘI CANCER HEPATIC
PRIMAR**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

PARASCHIV Angela, PRISACARI Viorel



Data eliberării

11 octombri 2021

L.S.

(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5869

Pentru inovația cu titlul
**UTILIZAREA MODELULUI DE ESTIMARE A
FACTORILOR DE RISC ÎN DEZVOLTAREA ȘI
CRONICIZAREA HEPATITEI CRONICE, CIROZEI
HEPATICE ȘI CANCERULUI HEPATIC PRIMAR**

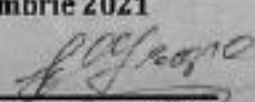
Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PARASCHIV Angela, PRISACARI Viorel,
SPÎNU Constantin**



Data eliberării 11 octombrie 2021


(Semnătura autorizată)



Republica Moldova
Ministerul Sănătății

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 5868

Pentru inovația cu titlul
**METODA DE ESTIMARE A IMPACTULUI SOCIAL,
MEDICAL ȘI ECONOMIC A MORBIDITĂȚII ȘI
MORTALITĂȚII DETERMINATE DE HEPATITA CRONICĂ,
CIROZA HEPATICĂ ȘI CANCERUL HEPATIC PRIMAR**

Inovația a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PARASCHIV Angela, PRISACARI Viorel,
SPÎNU Constantin**



Data eliberării 11 octombrie 2021


(Semnătura autorizată)

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Subsemnata, Paraschiv Angela, declar pe propria răspundere că materialele prezentate în teza de doctor habilitat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Paraschiv Angela

Semnătura

Data: 10 ianuarie 2022

CURICUCULUM VITAE



**Angela
Paraschiv**

Data nașterii: 02/09/1977

Cetățenie: moldoveană

Gen: Feminin

CONTACT

Str. Mircea cel Bătrîn 48, ap. 134
MD 2075 Chișinău, Moldova

angela.paraschiv@usmf.md

(+373) 69060264

EXPERIENȚA PROFESIONALĂ

01/09/2020 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova

Șef Disciplina de epidemiologie, Departamentul de Medicină Preventivă

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

11/05/2010 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova

Conferențiar universitar

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

24/08/2007 – 11/05/2010 – Chișinău, Moldova

Asistent universitar

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

20/12/2009 – 30/12/2010 – Chișinău, Moldova

Director de proiect „Impactul factorilor de risc în dezvoltarea hepatitelor virale acute, cronice și ciroze hepatice în diferite grupuri de populație.”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

28/01/2010 – 30/12/2011 – Chișinău, Moldova

Director de proiect „Optimizarea sistemului de profilaxie primară, secundară și terțiară în hepatite, ciroze și cancer hepatic”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

01/09/2010 – 01/09/2015 – Chișinău, Moldova

Punct Național de Contact în cadrul Programului Cadru 7 în Republica Moldova

Academia de Științe a Moldovei

01/01/2012 – 06/07/2016 – Chișinău, Moldova

Manager științific al proiectului PC7 ESPOIR „European Clinical Study of Regenerative Heart Valves”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

05/04/2017 – 07/06/2017 – Chișinău, Moldova



● Expert în proiectul „CUNOȘTINȚE, ATITUDINI, PRACTICI PRIVIND VACCINAREA PENTRU PREVENIREA INFECTĂRII CU GRIPĂ SEZONIERĂ ÎN MEDIUL PERSONALULUI MEDICAL”

Centrul Național de Sănătate Publică

01/06/2020 – 30/09/2020 – Chișinău, Moldova

● Expert în cadrul proiectului Internațional „Humanitarian and Livelihoods Support to Vulnerable Covid-19 Affected Populations in Ukraine and Moldova”

Misiunea socială „Diaconia”

28/10/2013 – 11/10/2020 – Chișinău, Moldova

● Membru al Comitetului Național Consultativ de experți în domeniul Imunizărilor Ordinul nr. 1211 din 28.10.2013

Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale

Acordarea suportului consultativ MSMPȘ în domeniul imunizărilor

12/10/2020 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova

● Membru al Comitetului Național Consultativ de experți în domeniul Imunizărilor Ordinul nr. 935 din 12.10.2020

Agenția națională pentru Sănătate Publică

07/07/2015 – 11/07/2015 – Chișinău, Moldova

● Secretar al CSS la susținerea tezel de doctor în științe medicale „Particularitățile epidemiologice ale hepatitel virale C în grupurile cu risc sporit de infectare,”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

07/07/2015 – 11/11/2015 – Chișinău, Moldova

● Secretar al CSS la susținerea tezel de doctor în științe medicale „Optimizarea monitoringului antibiologic rezistenței microbiene în infecțiile septico-purulente la nivel de instituție medicală,”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

06/10/2016 – 10/10/2016 – Chișinău, Moldova

● Secretar al CSS la susținerea tezel de doctor în științe medicale „Optimizarea supravegherii epidemiologice a infecțiilor nosocomiale septico-purulente în staționările de profil Traumatologie și Ortopedie”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

23/11/2018 – 26/11/2018 – Chișinău, Moldova



- **Secretar al CSS la susținerea tezel de doctor în științe medicale „Particularitățile etiologice ale Infecțiilor septico-purulente nosocomiale în staționările de profil ortopedo-traumatologic”**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
10/09/2019 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova
- **Președintele Comisiei de Specialitate în Epidemiologie pe lângă MSMPS**
Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova
31/10/2019 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova
- **Membru al Comisiei metodice de profil Medicina Comunitară**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
2012 – 2020 – Chișinău, Moldova
- **Membru al Seminarului Științific de profil 321. Medicina Generală; 331 Sănătatea Publică - MSMPS din Republica Moldova**
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
31/07/2020 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova
- **Membru al Comisiei Științifice de Profil 331. Sănătate Publică, Specialitățile 331.01 Epidemiologie, 331.02 Igienă, 331.03. Medicină Socială și Management**
Agenția Națională de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare
31/07/2020 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova
- **Membru al Comisiei Științifice de Profil 313. Imunologie, microbiologie, virusologie, specialitatea 313.02. Microbiologie, virusologie medicală; profilul 321. Medicină generală, specialitatea 321.09. Boli Infecțioase, tropicale și parazitologice**
Agenția Națională de Asigurare a Calității în Educație și Cercetare
31/07/2020 – ÎN CURS – Chișinău, Moldova
- **Membru al Colegiului de Redacție al Revistei „Cronica Științelor Publice”**
Agenția Națională pentru Sănătatea Publică



29/04/2020 - ÎN CURS - Chișinău, Moldova

- Membru al Comitetului de evaluare și suport privind Implementarea măsurilor de prevenire și control a Infecției cu Coronavirusul de tip nou (COVID-19) în Instituțiile medicosanitare publice
Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale

EDUCAȚIE ȘI FORMARE PROFESIONALĂ

01/09/1994 - 31/07/2000

- Medic Igienist-epidemiolog
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

2000 - 2002

- Medic epidemiolog
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

05/12/2002 - 14/05/2003

- Programul de Psihopedagogia Școlii superioare
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

12/11/2008

- Cursul „Actualități în Epidemiologia Clinică”

19/06/2009 - 20/06/2009

- Instruire în „Activitatea în cadrul Sistemului Informațional de Supraveghere a bolilor Infecțioase”
Centrul Național Științifico-Practic de Medicină Preventivă

06/03/2010 - 14/03/2010

- Summer School on the Molecular Mechanisms of Viral Infection and Propagation
International Center for Genetic Engineering and Biotechnology

04/07/2011 - 06/07/2011

- „Preparation for Moldova's Integration Into European Research Area and Into the Community R&D Framework Programme on the basis of scientific excellence”
MOLD-ERA Frame Programe 7 project

01/04/2015 - 30/04/2015

- Stagiu de Specializare la Universitatea de Medicină și Farmacie „Gh.T.Popa” din Iași

09/11/2015 - 13/11/2015



„Mid-Level Management Training for Immunization Managers”

WHO

14/11/2019 – 16/11/2019

Cursul „Actualități în diagnosticul și supravegherea bolilor transmisibile”

Societatea Română de Microbiologie și Epidemiologie

07/05/2015

„Noi germeni cu rezistență la medicamente în bolile respiratorii infecțioase”

DAAD German Academic Exchange Service

08/06/2016

Curs de Instruire „Prevenirea rănilor provocate de obiecte ascuțite în spital și sectorul medical”

TAIEX Expert Mission on Prevention from Sharp Injuries in the Hospital and Healthcare sector

25/09/2018

„Pilotarea studiului de seroprevalență de moment a Infecțiilor asociate asistenței medicale și consumului antimicrobienelelor în spitale”

Norwegian Institute of Public Health

2019 – 2019

Curs de Instruire „Cross-border sharing of public health data e-learning course”

European Center for the Disease Control Virtual Academy

27/03/2019 – 30/03/2019

„Rapid Risk Assessment e-learning course”

European Center for the Disease Control Virtual Academy

27/03/2019 – 30/03/2019

„Writing and Reviewing Scientific Abstracts: a field epidemiology focus”

European Center for the Disease Control Virtual Academy

11/04/2019 – 15/04/2019

„Introduction to Outbreak Investigation”

European Center for the Disease Control Virtual Academy

19/08/2019 – 21/08/2019

- **Exercițiu de Birou „Evaluarea riscurilor pentru sănătatea publică în baza metodologiei Organizației Mondiale a Sănătății”**
Agenția națională pentru Sănătate Publică
14/03/2011 – 17/03/2011
- **“ВИЧ- инфекция: клиника, диагностика, лечение и профилектика”**
Американский Международный Союз Здравоохранения и Первый Московский Университет им И.М. Сеченов
27/10/2010 – 31/10/2010
- **„NCP practical training to provide the knowledge in promoting the activities of the European Union Seventh Framework Programme for Research, Technological Development and Demonstration Activities”**
Romanian Office for Science and Technology to the European Union in Brussels
28/05/2012 – 01/06/2012
- **Course „Epidemiology and prevention of nosocomial Infections”**
American International Health Alliance
30/11/2013
- **Curs de Instruire „Asistență medicală nediscriminatorie acordată persoanelor care trăiesc cu HIV”**
Societatea de Planificare a familiei din Moldova
19/09/2013
- **Curs de Instruire a specialiștilor Instituțiilor medico-sanitare de nivel național și teritorial consacrat implementării vaccinului pneumococic în practica imunizării copiilor**
05/11/2014 – 06/11/2014
- **Curs de Instruire „Supraveghere și controlul infecțiilor asociate asistenței medicale. Precauții Standard”**
Rețeaua Balcanică pentru monitorizarea Rezistenței la Antibiotice - BARN
29/01/2013 – 30/01/2013
- **Practical training „Moldova -Research Horizon”**
Estonian Research Council Center of International Projects of the Academy of Sciences of Moldova
14/10/2017

● Seminar de Instruire „Supravegherea epidemiologică și Controlul Infecțiilor Nosocomiale”

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

18/10/2018 – 19/10/2018

● “Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней”

НП НАСКИ

28/10/2020

● „Schools in the COVID-19 era: To be or not to be”

European Accreditation Council for Continuing Medical Education

29/03/2019

● Curs de Instruire „Analiza și Interpretarea Indicatorilor profilurilor de sănătate ”

Ministerul Muncii și Protecției Sociale din Republica Moldova

17/06/2019 – 21/06/2019

● Curs de Instruire în Promovarea Sănătății pentru Schimbarea de Comportament

Ministerul Sănătății Muncii și Protecției Sociale

20/04/2020

● Семинар «АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ»

Национальная научное общество инфекционистов, Россия

20/04/2020

● Семинар «БАКТЕРИИ КАК ИНДУКТОРЫ, СТИМУЛЯТОРЫ И РЕГУЛЯТОРЫ ИММУННОГО ОТВЕТА: ОТ МЕХАНИЗМА К КЛИНИЧЕСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ»

Национальная научное общество инфекционистов, Россия

17/04/2020

● Семинар «ГЛОБАЛЬНАЯ СТРАТЕГИЯ ВОЗ ПО ЛЕЧЕНИЮ ГРИППА И РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ»

Национальная научное общество инфекционистов, Россия

17/04/2020

● Семинар «ИНТЕРФЕРОНЫ ПРИ ОРВИ: ПРИРОДНЫЕ ФУНКЦИИ И ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ ПОТЕНЦИАЛ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ НОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ВЫЗОВОВ»

Национальная научное общество инфекционистов, Россия

06/05/2019 – 07/05/2019

CONFERINȚE ȘI SEMINARE

27/06/2007

- Expoziția Internațională Specializată INFOINVENT-2007

12/11/2008 - 14/11/2008 > - Timișoara, România

- Conferința "Prezent și Viitor în Sănătatea Publică din România

23/10/2008 - 24/10/2008 > - Chișinău, Republica Moldova

- "Congresul al VI-lea al Igieniştilor, epidemiologilor și microbiologilor din Republica Moldova"

2009 > - Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii, Cluj-Napoca.

- Salonul Internațional al Cercetării, Inovării și Inventicii, Cluj-Napoca.

31/03/2011 - 03/04/2011 > - Universitatea Transilvania din Brașov, Facultatea de Medicină, România

- Conferința "Experiențe Europene în supravegherea și controlul Infecțiilor nosocomiale."

25/05/2012 - 26/05/2012 > - Societatea Științifică a Epidemiologilor și Microbiologilor din Republica Moldova, Chișinău

- „Optimizarea supravegherii epidemiologice în Infecțiile nosocomiale

27/09/2012 - 29/09/2012 > - Нижегородская Государственная Медицинская Академия, Нижний Новгород

- Современная эпидемиология достижения и перспективы

04/05/2012 - 05/05/2012 > - Republica Moldova

- "Sănătatea copiilor și factorii exogeni."

14/05/2014 - 15/05/2014 > - Republica Moldova

- Certificate of attendance for the outstanding contributions as member of the Organizing Committee of the 5th International Medical Congress for Students and Young Doctors „MedEspera"

21/10/2020 - 23/10/2020

- Всероссийская онлайн-конференция с международным участием "Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней"

05/06/2019 - 07/06/2019 > - Chișinău, Republica Moldova

- International Conference „Health risk and Prevention of Injuries and diseases

14/11/2019 - 16/11/2019 > - București, România

- Cea dea 12-a Conferință Națională de Microbiologie și Epidemiologie

29/02/2020 > - World Trade Center, București, România



● **A VIII-a Conferință Națională ROVACCIN**

24/10/2019 – 25/10/2019 > – Chișinău, Republica Moldova

● **Congresul al VIII-lea al Specialiștilor din domeniul Sănătății
Publice și managementul sanitar „O singură Sănătate”**

PROIECTE

28/01/2010 – 30/12/2011

● **„Optimizarea sistemului de profilaxie primară, secundară și
terțiară în hepatite, ciroze și cancer hepatic”**

20/12/2009 – 30/12/2010

● **„Impactul factorilor de risc în dezvoltarea hepatitelor virale
acute, cronice și ciroze hepatice în diferite grupuri de
populație.”**

01/01/2012 – 06/07/2016

● **PC7 ESPOIR „European Clinical Study of Regenerative Heart
Valves”**

05/04/2017 – 07/06/2017

● **„CUNOȘTINȚE, ATITUDINI, PRACTICI PRIVIND VACCINAREA
PENTRU PREVENIREA INFECTĂRII CU GRIPĂ SEZONIERĂ ÎN
MEDIUL PERSONALULUI MEDICAL”**

01/06/2020 – 30/09/2020

● **“Humanitarian and Livelihoods Support to Vulnerable
Covid-19 Affected Populations in Ukraine and Moldova”**

01/03/2021 – 31/12/2021

● **„Evaluarea hepatitelor pentru amplificarea testării și
tratamentul în Moldova”**

Elaborarea Planului strategic Național de reducere a hepatitelor virale în
Republica Moldova



DISTINCȚII ONORIFICE ȘI PREMII

23/09/2020

Diplomă pentru contribuție în organizarea cursului educațional și a workshopurilor la Congresul Consacrat Aniversării a 75 ani de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu” – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

2020

Diplomă pentru contribuție la dezvoltarea învățământului superior medical și farmaceutic, științe și practici medicale, precum și pentru rezultate remarcabile în activitatea didactică, aport substanțial în procesul de pregătire profesională a medici – Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale al Republicii Moldova

10/10/2019

Diplomă în semn de apreciere și recunoaștere a excelenței și a performanței în activitate obținute prin muncă asiduă, responsabilitate și devotament profesional – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

23/11/2019

Diplomă Euroinvent Medal pentru realizări și performanță în activitatea de cercetare și inovare prezentate la Expoziția internațională Specializată „Infoinvent 2019” Ediția XVI-a – Romanian Inventors Forum, Iași, România

22/03/2019

Diplomă de excelență PROINVENT pentru Hepatite virale parenterale și cirozele hepatice - epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. – Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii, Cluj-Napoca

22/03/2019

Diplomă de excelență și Medalie de Aur „Metodă de Identificare și Confirmare a Markerilor Infecțiilor Hemotransmisibile CMV și HTLV1/2 asociate cu hepatitele virale B și C.” – Salonul Internațional al Cercetării Științifice, Inovării și Inventicii, Cluj-Napoca

28/06/2019

Diploma de excelență Medal Inventica 2019 „Blood-borne viral hepatitis and liver cirrhosis - epidemiology, clinical manifestations, diagnostic, treatment, prevention and control” – National Institute of Inventics, Iasi, Romania

23/11/2019

Medalie de aur „Hepatite virale parenterale și ciroze hepatice - epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul” – Expoziția Internațională Specializată „Infoinvent” Ediția a XVI-a, Chișinău, Republica Moldova

28/06/2019

Diplomă de excelență „Metodă de identificare și confirmare a markerilor hepatitei virale B” – The 23 International Exhibition of InveAsociația specialiștilor de industrie alimentară din România

BREVETE DE INVENȚIE

30/11/2016

- Brevet de Invenție Nr.3181 Metodă de pronosticare a riscului apariției Infecțiilor septico-purulente nosocomiale

14/11/2018

- Brevet de Invenție Nr.1352 Metodă de Identificare a markerilor anti-HCV în serul sanguin uman

29/01/2019

- Certificat de înregistrare a obiectelor drepturilor de autor și drepturilor conexe Seria O Nr.6275

COMPETENȚE LINGVISTICE

LIMBĂ(I) MATERNĂ(E): română

ALTĂ LIMBĂ (ALTE LIMBI):

rusă

| | | | | |
|---------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|-------------|
| Comprehen- siune orală C1 | Citit C1 | Exprimare scrisă C1 | Conversație C1 | Scris C1 |
|---------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|-------------|

engleză

| | | | | |
|---------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|-------------|
| Comprehen- siune orală B2 | Citit B2 | Exprimare scrisă B2 | Conversație B2 | Scris B2 |
|---------------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|-------------|

PERMIS DE CONDUCERE

- Permis de conducere: B

COMPETENȚE DIGITALE

Microsoft Office (Excel PowerPoint Word) - nivel intermediar / Navigare Internet / - utilizator experimentat n procesarea informailor i comunicare pe calculator / Social Media