

CZU: 616.36-002S72

HEPATITELE VIRALE B, C ȘI D ÎN REPUBLICA MOLDOVA: REALIZĂRI ȘI PROBLEME

C. SPÎNU¹, O. SAJIN¹, M. Isac¹, S. STRATULAT¹,
A. HALACU¹, I. SPÎNU¹, A. PARASCHIV²,
L. SUVEICA², A. ROȘCA³, A. MIRON¹,

¹ Agenția Națională pentru Sănătate Publică;

² IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu,

³ IMSP Centrul Republican de Diagnosticare Medicală

Rezumat

Realizarea primelor trei Programe Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D în Republica Moldova, începând cu anul 1997, au condus la reducerea semnificativă a morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute, dar pe fundalul incidenței sporite a hepatitelor virale cronice, unde indicatorii îi depășesc vădit pe cei din țările Comunității Europene. Studiile realizate demonstrează că contingentele de populație cu risc sporit de infectare continuă să prezinte un potențial înalt ca sursă reală de infectare cu virusurile hepatice nominalizate pentru alte categorii de populație. Ca urmare a utilizării tehnicilor de biologie moleculară, au fost evidențiate genotipurile și subgenotipurile virusurilor hepatitelor B, C și D în special la contingentele de populație cu risc sporit de infectare, demonstrând că unele posedă un potențial înalt de cronicizare, cu evoluție spre ciroză și cancer hepatocelular. Utilizarea produselor antivirale de ultimă generație recomandate de OMS pentru tratamentul hepatitelor virale B și C a demonstrat o eficacitate înaltă nu numai terapeutică, ci și profilactică, manifestată prin reducerea numărului de bolnavi purtători de virusuri și a noilor focare. Este important de menționat că prejudiciul economic prevenit ca urmare a realizării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale în perioada 1997-2015 a constituit 822.453 mii lei, pe când cheltuielile din bugetul de stat pentru realizarea acestor programe au alcătuit 84.618,5 mii lei. Realizarea integrală a prezentului Program de combatere a hepatitelor virale B, C și D în contextul Planului Strategic al OMS de eliminare a hepatitelor virale parenterale până în anul 2030 va avea un beneficiu socioeconomic extrem de important pentru Republica Moldova.

Cuvinte-cheie: hepatite acute, hepatite cronice, grupuri de risc, genotip al hepatitelor virale B, C și D

Summary

Viral hepatitis B, C and D in the Republic of Moldova: achievements and problems

The implementation of the first three National Programs against viral hepatitis B, C and D in the Republic of Moldova since 1997 has allowed to significantly reduce morbidity of acute viral hepatitis B, C and D, but on the increased background of incidence of chronic viral hepatitis the indicators

clearly outweigh those in the European Community. Studies have shown that the contingent of population at high risk of infection continues to show a high potential as a real source of infection with viral hepatitis viruses for other population categories. As a result of the use of molecular biology techniques, the genotypes and subgenotypes of hepatitis B, C and D viruses have been highlighted, particularly in contingent of population at high risk of infection, demonstrating that some have a high potential for chronicization with progression to cirrhosis and hepatocellular cancer. Using of next-generation antiviral drugs in the treatment of viral hepatitis B and C recommended by the WHO has shown a high, not only therapeutic but also prophylactic efficacy manifested by reducing the number of virus-bearing patients, and new outbreaks. It is important to note that the economic prejudice prevented by the implementation of the National Programs against viral hepatitis during the period 1997-2015 amounted to 822.453 thousand lei, while the spending from the State Budget for the implementation of the nominated programs amounted to 84.618.5 thousand lei. The full implementation of the current Program for combating viral hepatitis B, C and D in the context of the WHO Strategic Plan for the elimination of parenteral viral hepatitis by 2030 will have a very important socio-economic benefit for the Republic of Moldova.

Keywords: acute hepatitis, chronic hepatitis, risk group, viral hepatitis B, C and D genotypes

Резюме

Вирусные гепатиты В, С и D в Республике Молдова: достижения и проблемы

Реализация первых трех Национальных программ по борьбе с вирусными гепатитами В, С и D в Республике Молдова с 1997 года позволила значительно снизить заболеваемость острыми вирусными гепатитами В, С и D, но на фоне высокого уровня заболеваемости хроническими вирусными гепатитами, показатели явно перевешивают показатели стран Европейского Союза. Исследования показали, что среди групп населения с высоким риском инфицирования все еще присутствует высокий потенциал в качестве реального источника заражения вирусами гепатитов для других категорий населения. В результате использования методов молекулярной биологии были выделены генотипы и субгенотипы вирусов гепатитов В, С и D, особенно среди групп с высоким риском инфицирования, демонстрируя, что некоторые имеют высокий потенциал к хронизации и прогрессированию к циррозу и гепатоцеллюлярного рака. Использование противовирусных препаратов последнего поколения для лечения вирусных гепатитов В, С и D, рекомендованных ВОЗ, продемонстрировало не только высокую терапевтическую, но и профилактическую эффективность за счет сокращения числа вирусоносителей и новых очагов инфекции. Важно отметить, что предотвращенный экономический ущерб в результате реализации Национальных программ по борьбе с вирусными гепатитами в период 1997–2015 годов составил 822.453 тысяч леев, а расходы государственного бюд-

жета на реализацию указанных программ составили 84.618,5 тысяч леев. Полная реализация текущей Программы по борьбе с вирусными гепатитами В, С и D в контексте Стратегического плана ВОЗ по элиминации парентеральных вирусных гепатитов к 2030 году будет иметь важное социально-экономическое значение для Республики Молдова.

Ключевые слова: острый гепатит, хронический гепатит, группы риска, генотипы вирусных гепатитов В, С и D

Introducere

Hepatitele virale, în special cele cu transmitere parenterală, sunt o problemă majoră de sănătate publică pentru Republica Moldova, din cauza ratelor înalte de morbiditate, mortalitate și invaliditate ca urmare a cronicizării infecției. Conform estimărilor Organizației Mondiale a Sănătății, două miliarde de persoane deja au fost în contact cu virusul hepatitei B, dintre care 257 milioane au devenit infectați cronici. Hepatita virală B provoacă aproximativ 887.000 de decese anual, majoritatea ca urmare a complicațiilor, inclusiv ciroza și hepatocarcinomul primar. Totodată, circa 71 milioane de persoane la nivel global sunt infectate cronic cu virusul hepatitei C, din aceștia aproximativ 339.000 decedează anual din cauza complicațiilor asociate acestei maladii [1–4].

Datele recente demonstrează că în Regiunea Europeană a OMS, aproximativ 13,3 milioane de persoane trăiesc cu hepatită cronică B (1,8% dintre adulți) și circa 15 milioane – cu hepatită C (2,0% dintre adulți). Două treimi din persoanele infectate din regiune locuiesc în Europa Centrală și cea de Est. Hepatita B produce aproximativ 36.000 de decese anual, iar hepatita C – 86.000 în statele din Regiunea Europeană a OMS [5, 6].

În Republica Moldova, prevalența infecției cronice cu virusul hepatitei B constituie aproximativ 30.000 cazuri, iar a cirozei hepatice de aceeași etiologie – circa 3000 cazuri, totodată persoanele infectate cu virusul hepatitei B comportă un potențial înalt de infectare cu virusul D. De asemenea, în țara noastră sunt înregistrate circa 15.000 persoane cu infecție cronică cu virusul hepatitei C și aproximativ 2,5 mii – cu ciroză hepatică provocată de acest virus. În același timp, potrivit datelor instituțiilor internaționale, Republica Moldova se află pe primul loc în lume după mortalitatea prin ciroze hepatice – 71,2 cazuri de deces la 100.000 populație [7, 8].

Conform datelor statistice, în R. Moldova, în anul 2018 au fost înregistrate în total 3523 cazuri noi de hepatite virale, inclusiv 733 (20,8%) cazuri

hepatite virale de forme acute și 2790 (79,2%) cazuri de forme cronice.

Morbiditatea populației prin hepatite virale are consecințe economice extrem de grave, impactul economic pentru anii 1997-2015 constituind 1.066.142 mii lei. Prejudiciul economic prevenit urmare a realizării Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D, în perioada 1997-2015 a constituit 822.453 mii lei, pe când cheltuielile din bugetul de stat pentru realizarea programelor nominalizate au alcătuit 84.618,5 mii lei.

O altă problemă este atingerea nivelului-țintă de acoperire vaccinală de 95% la imunizarea contra hepatitei virale B a persoanelor din grupele cu risc sporit de infectare, recomandat de OMS. În anii 2012-2015, acest indice a constituit 80,9% cu prima doză de vaccin, 84,7% cu a doua, 82,5% cu a treia doză și 96,1% cu a patra.

Totodată, persistă cazurile de transmitere a hepatitelor virale asociate asistenței medicale, pentru HVB acest indice constituie 25,0%, iar pentru HVC – 22,2%, cu menținerea ponderii înalte a cazurilor nestabilite de transmitere a infecțiilor nominalizate. Situația epidemiologică privind hepatitele virale este determinată și de accesul redus sau de lipsa serviciilor de screening în Republica Moldova.

Din cele menționate rezultă că în Republica Moldova hepatitele virale constituie o povară semnificativă pentru sistemului de sănătate și se cere elaborarea și realizarea în continuare a unui nou program de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021 [7, 9, 10].

Scopul studiului efectuat a fost evaluarea situației privind hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova, cu elucidarea realizărilor obținute și a problemelor existente.

Material și metode

Pentru evaluarea morbidității prin hepatite virale, dar și pentru monitorizarea realizării Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, au fost utilizate datele statistice din formularul 2 *Privind unele boli infecțioase și parazitare înregistrate în RM*, formularul 29 *săn Privind bolnavii cu hepatite cronice și ciroze hepatice*, forma 362-2/e *Fișa de anchetare epidemiologică a cazului de hepatită virală B, C și D acută*, formularul 5 *Darea de seamă privind vaccinările* și anualele statistice ale Agenției Naționale pentru Sănătate Publică (ANSP).

Pentru monitorizarea dinamicii includerii în tratament și a evoluției acesteia au fost analizate ordinele Ministerului Sănătății, Muncii și Protecției

Sociale emise în acest context în perioada 2016-2018. De asemenea, au fost utilizate materialele și rezultatele cercetărilor științifice efectuate pe parcursul mai multor ani de către colaboratorii Laboratorului *Hepatite virale și alte infecții hemotransmisibile* al ANSP. În studiu au fost folosite metode epidemiologice, virusologice, inclusiv cu tehnici de biologie moleculară, analitice și statistice [11–14].

Rezultate obținute

În Republica Moldova, de regulă, măsurile de combatere și prevenție sunt stipulate în Programele Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D, aprobate prin hotărârile Guvernului Republicii Moldova [7, 9, 10]. Ca urmare a realizării primelor trei programe, dar și a programului pentru anii 2017-2018, se observă o tendință vădită de diminuare a morbidității prin hepatite virale parenterale acute. Astfel, indicii morbidității prin HVB acută s-a redus de la 25,55 cazuri la 100.000 populație în anul 1997 până la 0,62 cazuri în 2018; respectiv, prin HVC acută – de la 6,14 cazuri până la 1,04 cazuri, prin hepatita virală D (HVD) – de la 1,89 cazuri până la 0,07 cazuri (*figura 1*). Totuși, indicii menționați depășesc indicatorii similari din unele țările europene: pentru hepatita virală B acută: Franța – 0,2°/°°°°°, Ungaria – 0,6°/°°°°°, Polonia – 0,2°/°°°°°; pentru hepatita virală C acută: Grecia – 0,1°/°°°°°, Irlanda – 0,3°/°°°°°, Olanda – 0,3°/°°°°°, România – 0,4°/°°°°° [3, 12, 13, 20].

Este important de menționat că pe fundalul diminuării nivelului de morbiditate, în special ca urmare a vaccinării contra HVB, se constată o majorare relativă a ponderii hepatitei virale C acute în structura morbidității prin hepatite virale parenterale acute (*figura 2*). La inițierea primului Program de combatere a hepatitelor virale B, C și D (anul 1997), cea mai semnificativă pondere îi revenea hepatitei virale B acute – 76,0%. Datorită implementării vaccinării universale a nou-născuților, inițiate în toamna anului 1994, și a vaccinării contra HVB a persoanelor din grupele cu risc sporit de infectare, ponderea HVB s-a redus până la 35,7% în anul 2018.

Din totalul hepatitelor virale parenterale, pe parcursul anilor doar ponderea hepatitei virale C acute s-a majorat de la 18,3% în 1997 până la 60,0% în 2018, însă această majorare este una relativă. Această sporire, probabil, poate fi explicată prin optimizarea sistemelor de diagnosticare clinică și paraclinică, în special prin utilizarea metodelor de diagnostic de laborator de ultimă generație. În ceea ce ține de ponderea hepatitei virale D acute, aceasta a avut un trend de diminuare în perioada luată în studiu; astfel,

dacă în anul 1997 ponderea HVD acute constituia 5,7%, atunci până în 2018 aceasta s-a diminuat la 4,3%, posibil datorită reducerii morbidității prin hepatita virală B.

O situația mai proastă se atestă în evoluția morbidității prin hepatitele virale B și C cronice. Astfel, conform datelor din formularul 29-săn, începând cu anul 2000, nivelul morbidității a fost în continuă majorare: dacă în 2000 incidența prin hepatita virală B cronică constituia 23,23°/°°°°°, atunci în 2011 a fost atestat vârful morbidității prin această nosoformă – 77,1°/°°°°°, concomitent, din acel an se atestă o stabilizare a dinamicii morbidității prin HVB cronică, în 2018 indicatorul morbidității constituind 56,87°/°°°°° (*figura 3*). În ce privește morbiditatea prin HVC cronică, aceasta a avut un trend practic similar, nivelul inițial al morbidității situându-se la cifra de 8,32°/°°°°° în anul 2000, iar vârful a fost atins de asemenea în 2011 – 46,7°/°°°°°, urmând apoi o diminuare nesemnificativă în anul 2018 – 40,46°/°°°°°.

O componentă foarte importantă a supravegheerii epidemiologice a hepatitelor virale parenterale B, C și D este determinarea nivelului seroprevalenței acestora în grupele de populație cu risc sporit de infectare, care prezintă un potențial înalt ca sursă de infectare pentru alte categorii de populație. În acest context, studiile științifice realizate în ultima perioadă (2015-2018) de către angajații Laboratorului *Hepatite virale și alte infecții hemotransmisibile* al ANSP au relevat următoarele: la utilizatorii de droguri injectabile, nivelul de decelare a markerului AgHBs a fost de doar 3,3%, comparativ cu nivelul seroprevalenței markerului anti-HCV cu 53,6%. La pacienții cu hemodializă investigați la prezența celor doi markeri, nivelurile seroprevalenței au fost următoarele: AgHBs – 8,3%, anti-HCV – 43,2%. La personalul medical persistă nivele înalte ale seroprevalenței celor doi markeri: AgHBs – 10,1%, iar anti-HCV – 4,4%. Nivele înalte se atestă și la pacienții cu tuberculoză, unde markerul AgHBs a constituit 16,4% din cazuri, iar anti-HCV – 8,1%. La persoanele HIV pozitive, de asemenea se înregistrează nivele înalte ale seroprevalenței ambilor markeri: AgHBs – 12,1%, anti-HCV – 34,2%.

Un aspect important în supravegherea epidemiologică a hepatitelor virale la noi în țară îl constituie evaluarea și monitorizarea genotipurilor circulante ale virusurilor hepatitice, evidențiate prin tehnici de biologie moleculară Real-time PCR, secvențiere. Astfel, în anul 2017, împreună cu Department of Infection and Immunity, Luxembourg Institute of Health, a fost realizat un studiu în acest domeniu. Rezultatele acestuia au demonstrat că în rândul a 115 persoane

(utilizatori de droguri injectabile, deținuți, lucrătoare ale sexului comercial și populație generală) testate prin tehnici de biologie moleculară (Real time PCR) la prezența ADN VHB a fost stabilită prezența majoritară a genotipului D al virusului hepatitei B – 97,6%, în restul 2,4% cazuri genotipul nu a putut fi stabilit. De asemenea, și pentru virusul hepatitei C a fost determinat genotipul circulant pe un eșantion format din 88 de persoane din populația generală și lucrători medicali. În 95,6% cazuri a fost stabilită prezența genotipului 1b, în 2,2% cazuri pentru fiecare au fost stabilite genotipurile 2a și 3a (caracteristice mai mult pentru utilizatorii de droguri injectabile). De asemenea, a fost investigat un eșantion de 31 de persoane cu HVB la prezența virusului hepatitei D și genotipul acestuia, rezultatele demonstrând că în 93,5% cazuri a fost determinat genotipul 1 al VHD, iar în restul 6,5% cazuri genotipul nu a putut fi stabilit.

Pentru prima dată în Republica Moldova au fost construiți **arborii filogenetici pentru virusurile hepatitelor B și C**, folosind modelul cu doi parametri Kimura și algoritmul Neihbor-Joining (figurile 4, 5, 6).

În baza celor prezentate, inclusiv a situației epidemiologice tensionate provocate de hepatitele virale parenterale, a nivelului de infectare înalt a persoanelor din grupele cu risc sporit de infectare și a ponderii înalte a genotipurilor virusurilor hepatitice cu efecte nefaste (rate înalte de cronicizare, evoluție gravă, niveluri înalte de dizabilitate), putem concluziona că se impun măsuri stringente de control și de răspuns la aceste nosoforme.

În acest context, un efect deosebit în reducerea morbidității prin HVB acută a fost constatat odată cu implementarea vaccinării universale a nou-născuților (începând cu anul 1995) și cu implementarea vaccinării contra acestei infecții a grupelor cu risc sporit de infectare, fapt prevăzut în obiectivul 2 al prezentului Program, care prevede "reducerea cu 50%, până în anul 2021, a incidenței și prevalenței hepatitelor virale B, C și D acute și cronice și a cirozelor hepatice cauzate de virusurile nominalizate".

Practic de la începutul vaccinării universale a nou-născuților, acoperirea vaccinală a fost în majorare până în anii 2002-2006, când a fost atins vârful de 98,8%. Actualmente, cu regret, se atestă o diminuare constantă a nivelului de acoperire vaccinală, astfel, în anul 2017, acest indice constituie deja mai puțin de 90,0%, și anume doar 89,5% (figura 7). Similară cu vaccinarea nou-născuților contra HVB este și situația privind vaccinarea grupelor cu risc sporit de infectare, la aceste contingente nivelul acoperii

vaccinale în ultimii ani situându-se constant sub 90,0%, cu excepția anului 2017, când acest indicator a fost depășit, atingându-se valori de 95,8% acoperire vaccinală cu prima doză de vaccin contra HVB, cu a doua – 94,0%, cu a treia – 92,6, iar cu a patra – 99,5% [15].

Pe lângă măsurile de profilaxie specifică, un rol deosebit de important îl joacă tratamentul cu produse antivirale de ultimă generație [16, 17] ca măsură nespecifică de profilaxie (prin reducerea numărului de bolnavi purtători de virus, care eventual pot servi drept sursă de infecție pe viitor, ceea ce ar conduce la diseminarea infecției și la majorarea morbidității), în special în reducerea semnificativă a numărului de cazuri de hepatite virale parenterale cronice B și C. La noi în țară, tratamentul hepatitelor virale cronice se desfășoară în conformitate cu obiectivul specific 3. al Programului Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021, care stipulează: "Asigurarea accesului a cel puțin 50% din pacienții cu hepatite virale B, C și D din Republica Moldova la servicii calitative de tratament și îngrijire continuă până în anul 2021 în baza implementării Protocoalelor clinice naționale, a Ghidurilor clinice internaționale".

Astfel, în conformitate cu ordinele emise de Ministerul Sănătății, Muncii și Protecției Sociale în anii 2016-2018 (în total 8), care au avut ca scop acoperirea obiectivelor Programului Național pentru combaterea hepatitelor B, C și D pentru anii 2017-2021, în perioada noiembrie 2016 – decembrie 2018 au fost realizate următoarele activități: au fost depuse la Comisia Specializată și au fost evaluate 16.188 dosare; din acestea, 14.951 pacienți cu HCV, HBV, HDV au fost înrolați în tratament antiviral (din care 12.509 de pacienți cu HCV, 2290 cu HBV și HDV; 44 de copii și 108 persoane aflate în detenție). Menționăm că tratamentul este unul foarte eficace, eșuând doar în 197 cazuri (sau doar 1,31% din total). Conform informației oficiale, la data de 17.01.2019 în așteptarea inițierii tratamentului antiviral erau 790 de pacienți – 642 cu HCV și 148 cu HBV/HDV, iar lista de așteptare deja a fost lichidată.

Ținem să menționăm că toate măsurile de control și de răspuns contra hepatitelor virale parenterale, implementate în ultimii ani, și-au demonstrat efectul, fapt reflectat în diminuarea mortalității provocate de hepatitele virale B, C și D cronice. Astfel, dacă în anul 2015 din aceste cauze decedau 82,2‰⁰⁰⁰⁰ bolnavi, atunci în doar doi ani (până în anul 2017) se atestă o reducere a acestui indicator până la 65,6‰⁰⁰⁰⁰ sau o reducere a mortalității cu aproximativ 20%.

Discuții

Implementarea Programelor Naționale de combatere a hepatitelor virale, începând cu anul 1997, a contribuit la o reducere semnificativă a incidenței hepatitelor virale parenterale acute, spre deosebire de incidența prin hepatite virale parenterale cronice, unde se atestă un nivel înalt al morbidității, fapt condiționat mai ales de carențele de diagnosticare la timp a acestor forme, precum și de evoluția lor îndelungată (adesea asimptomatică) și trenantă. Totuși, în ultimii 2-3 ani, în evoluția morbidității prin hepatite virale cronice se atestă o tendință de ușoară diminuare, lucru care certifică oportunitatea măsurilor de profilaxie implementate până în prezent în cadrul realizării programelor de combatere a hepatitelor virale. Pentru a fortifica în continuare această tendință, este necesar de a optimiza diagnosticul de laborator al hepatitelor virale, în special prin asigurarea realizării unui screening la nivel de țară, asigurarea nivelului de acoperire vaccinală de cel puțin 90-95%, atât în rândul nou-născuților, cât și printre persoanele din grupele cu risc sporit de infectare.

De asemenea, o atenție deosebită merită tratamentul hepatitelor virale pe fondul realizării măsurilor nespecifice de profilaxie. În cazul HVC se impune asigurarea realizării măsurilor nominalizate conform următorului algoritm: 100% testați la anti-HCV; 90% diagnosticați, 95% populație tratată; 95% populație vindecată – strategie recomandată de Organizația Mondială a Sănătății în *Planul de eliminare a hepatitelor virale parenterale până în anul 2030 (figura 8)* [16, 17].

Desigur, intensitatea procesului epidemic prin hepatite virale parenterale, în etapa contemporană, diferă în funcție de factorii de risc, în special în grupele de populație cu risc sporit de infectare. În acest context, contingentele de populație cu risc sporit de infectare reprezintă grupele-țintă unde prioritar se cer de a fi realizate integral, în timp și spațiu, măsurile de control și de răspuns stipulate în Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D, pentru diminuarea poverii factorilor de risc asupra evoluției morbidității și mortalității prin hepatite virale.

Totodată, studiul efectuat prin tehnici de biologie moleculară la persoanele din grupele cu risc sporit de infectare a evidențiat în cazul virusului hepatitei B predominarea genotipului D (97%), caracterizat printr-o tendință redusă de cronicizare, iar genotipul A (2,4%) – cu o tendință sporită de cronicizare. În cazul virusului hepatitei C predomină genoti-

pul 1b (95%), asociat cu patologii severe, cu evoluție spre ciroză și carcinom hepatocelular; genotipul 3a (2,2%) a fost identificat la utilizatorii de droguri injectabile. Pentru virusul hepatitei D s-a demonstrat că în 93,5% cazuri este determinat genotipul 1, în 6,5% cazuri nu s-a reușit de a identifica genotipul. Rezultatele obținute în cadrul acestui studiu indică asupra unui pronostic nefavorabil privind evoluția bolii, dacă nu se intervine la timp cu un tratament adecvat [18, 19].

Studiul efectuat prin tehnici de biologie moleculară privind locul virusurilor hepatitelor B și C, identificate în Republica Moldova, în arborele filogenetic (modelul Kimura) demonstrează că practic tulpinile acestor virusuri, în special la persoanele cu risc sporit de infectare, nu diferă semnificativ de tulpinile virusurilor similare identificate în alte regiuni [20, 21, 22]. Virusurile hepatitelor B și C, identificate după markerii nominalizați, nu au suferit modificări genotipice esențiale (mutații la nivel de shift), fapt ce demonstrează ca sunt sensibile la produsele antivirale de ultimă generație, utilizate în țara noastră conform recomandărilor OMS.

Evaluarea secvențelor nucleotidice din regiunea pre-S a virusului hepatitei B nu a evidențiat o posibilă modificare esențială a markerului AgHBs, fapt ce argumentează necesitatea realizării în continuare a vaccinării contra hepatitei virale B, în special a contingentelor cu risc sporit de infectare.

La capitolul acoperire vaccinală a nou-născuților cu vaccin contra hepatitei B, Republica Moldova demonstrează rezultate semnificative. Astfel, dacă la nivel global, în anii 2016-2017, nivelul acoperirii vaccinale a fost de 84%, atunci la noi în țară, în anul 2016, nivelul a constituit 90,4%, iar în 2017 – respectiv 89,5%. Totodată, comparativ cu nivelul acoperirii vaccinale din Regiunea Europeană a OMS, nu există o diferență semnificativă, indicii înregistrați în Moldova fiind similari cu cei ai țărilor europene, în același timp depășind indicii acoperirii vaccinale din celelalte regiuni ale globului.

Concluzii

1. Ca urmare a realizării primelor trei Programe Naționale de combatere a hepatitelor virale B, C și D, inclusiv a prezentului program, în Republica Moldova se atestă o tendință vădită de diminuare a morbidității prin hepatite virale parenterale acute. Morbiditatea prin HVB acută s-a redus de la 25,55 cazuri la 100.000 populație în anul 1997 până la 0,62 cazuri în 2018, respectiv prin HVC acută – de la 6,14 cazuri până la 1,04 cazuri, prin hepatita virală D (HVD)

– de la 1,89 cazuri până la 0,07. Prejudiciul economic prevenit ca urmare a implementării programelor respective în perioada 1997-2015 a constituit 822.453 mii lei, pe când cheltuielile din bugetul de stat pentru realizarea lor au fost de 84.618,5 mii lei.

2. Evoluția morbidității prin hepatitele virale B și C cronice creează o situație nefastă. În anul 2000, incidența prin hepatită virală B cronică constituia 23,23‰, iar în 2018 – 56,87‰. Un trend practic similar a demonstrat morbiditatea prin HVC cronică în anul 2000, acest indicator constituind 8,32‰, iar în 2018 – 40,46‰.

3. Grupele de populație cu risc sporit de infectare continuă să prezinte un potențial înalt ca sursă de infectare pentru alte categorii de populație; markerul AgHBs la UDI a fost depistat în 3,3% cazuri, iar anti-HCV – în 53,6%; aceiași markeri la pacienții cu hemodializă au fost stabiliți în 8,3% și, respectiv, 43,2% cazuri; la personalul medical AgHBs alcătuiește 10,1% și anti-HCV – 4,4%; la pacienții cu tuberculoză, markerul AgHBs a fost decelat în 16,4%, iar anti-HCV – în 8,1% cazuri.

4. Începând cu luna noiembrie a anului 2016, 14.951 pacienți cu HVB, HVC și HVD au fost supuși tratamentului cu produse antivirale de ultimă generație, iar eficacitatea a constituit 98,69%. Astfel, pe lângă rezultatul curativ extrem de semnificativ, tratamentul etiopatogenic specific posedă și un efect profilactic, manifestat prin reducerea numărului de bolnavi purtători de virus, care eventual pot servi drept sursă de infecție, majorând astfel indicii morbidității.

5. Incidența sporită a morbidității prin hepatitele virale B, C și D cronice poate fi explicată prin: absența realizării unui screening privind incidența markerilor AgHBs și anti-HCV la nivel de țară, nerespectarea algoritmilor de diagnostic de laborator al hepatitelor virale nominalizate și acoperirea vaccinală insuficientă a persoanelor cu risc sporit de infectare.

6. Prin evidențierea genotipurilor circulante ale VHB, VHC și VHD prin tehnici de biologie moleculară, în special pentru contingentele cu risc sporit de infectare, s-a stabilit că pentru HVB predomină genotipul D (97,0%), asociat cu o tendință redusă de cronicizare, iar genotipul A (subgenotipul A2) a fost identificat în 2,4% cazuri, cu o tendință sporită de cronicizare; pentru HVC predomină genotipul 1b (95,0%), asociat cu patologii severe cu evoluție spre ciroză hepatică și carcinom hepatocelular, iar genotipul 3a (2,2%) a fost identificat la UDI; analiza filogenetică a ARN virusului hepatitei D a demonstrat prezența genotipului 1 în 6,5% din serurile investigate.

7. Studiul efectuat prin tehnici de biologie moleculară privind locul virusurilor hepatitelor B și C identificate în Republica Moldova, în arborii filogenetici, demonstrează că genotipurile identificate nu diferă practic de tulpinile virusurilor hepatitelor B și C identificate în alte regiuni. Aceste rezultate demonstrează că vaccinarea contra hepatitei virale B și tratamentul HVB și HVC cu produse antivirale de ultimă generație rămân instrumente utile în combaterea hepatitelor virale B, C și D conform recomandărilor OMS.

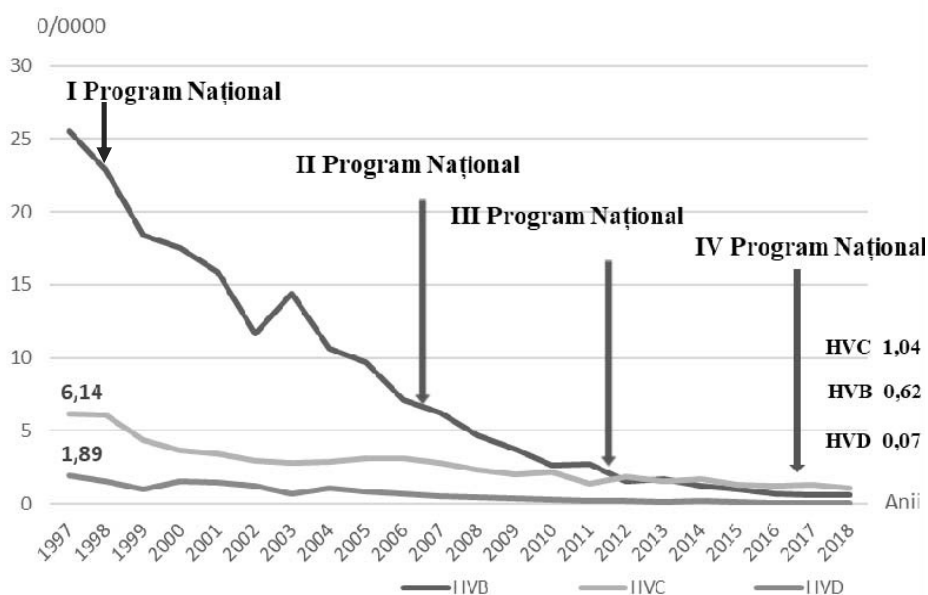


Figura 1. Evoluția morbidității prin hepatitele virale B, C și D acute, anii 1997-2018

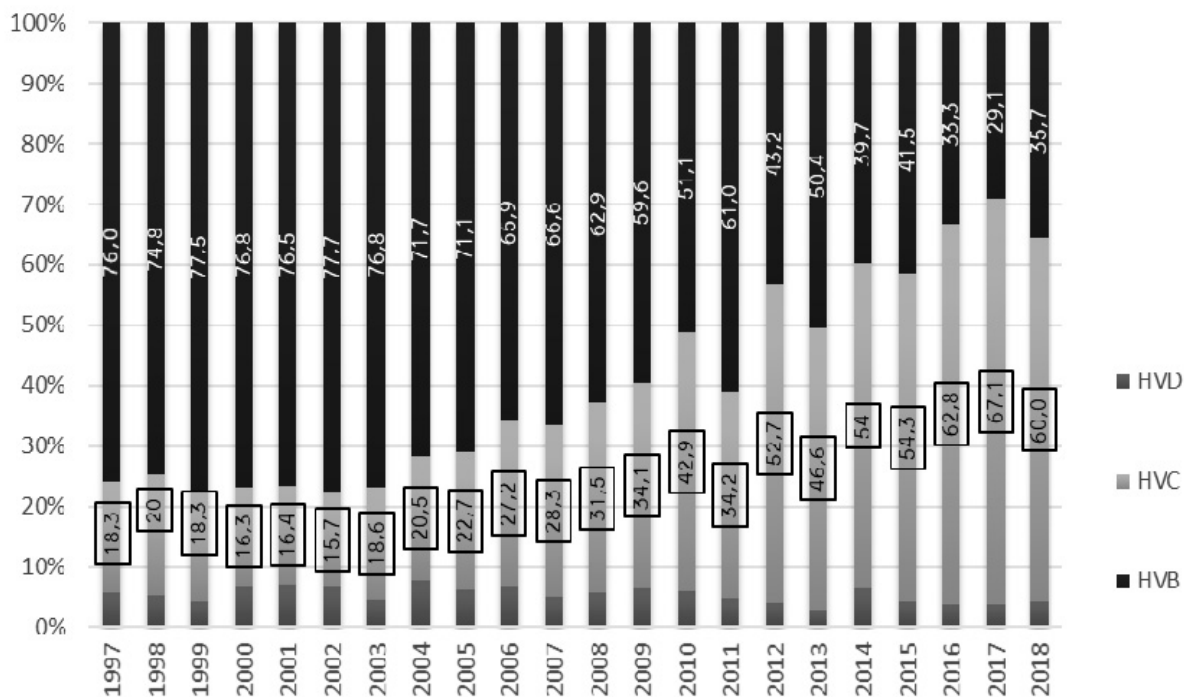


Figura 2. Ponderea HVB, HVC și HVD în numărul total de hepatite virale acute parenterale, anii 1997-2018

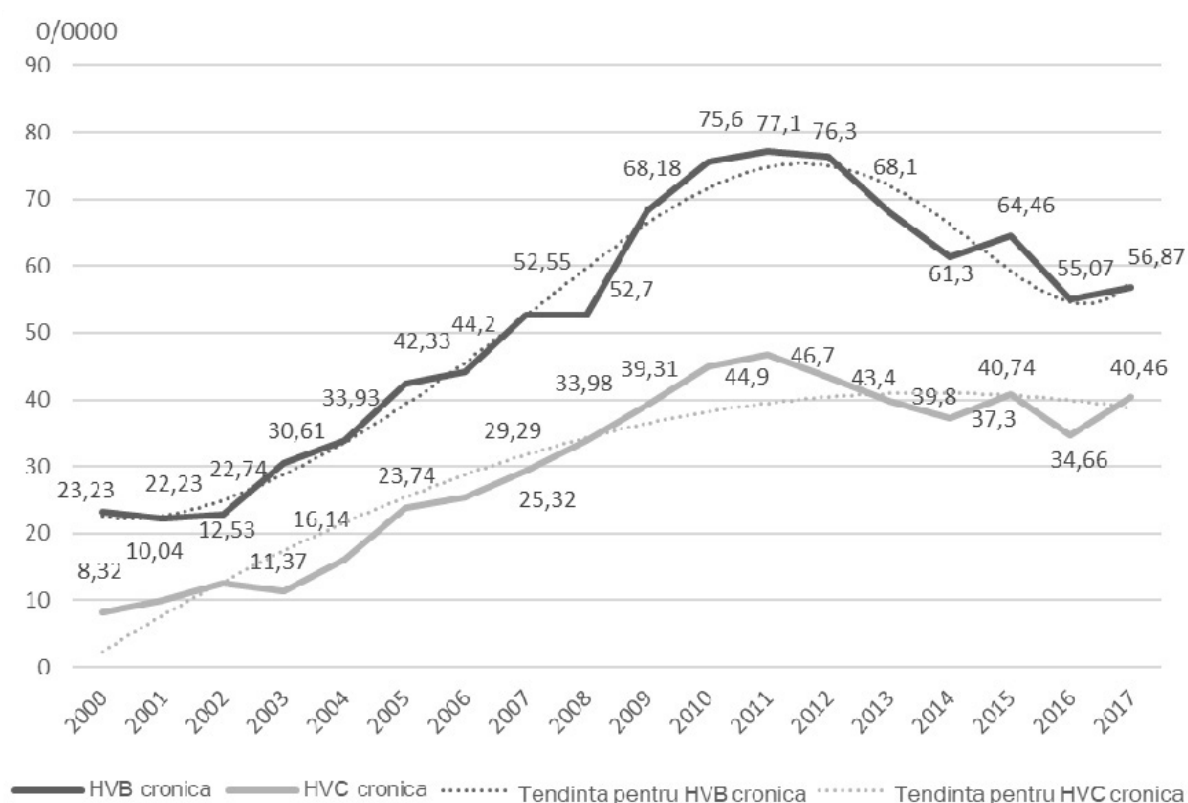


Figura 3. Dinamica morbidității și tendința hepatitelor virale B și C cronice în R. Moldova, anii 2000-2017

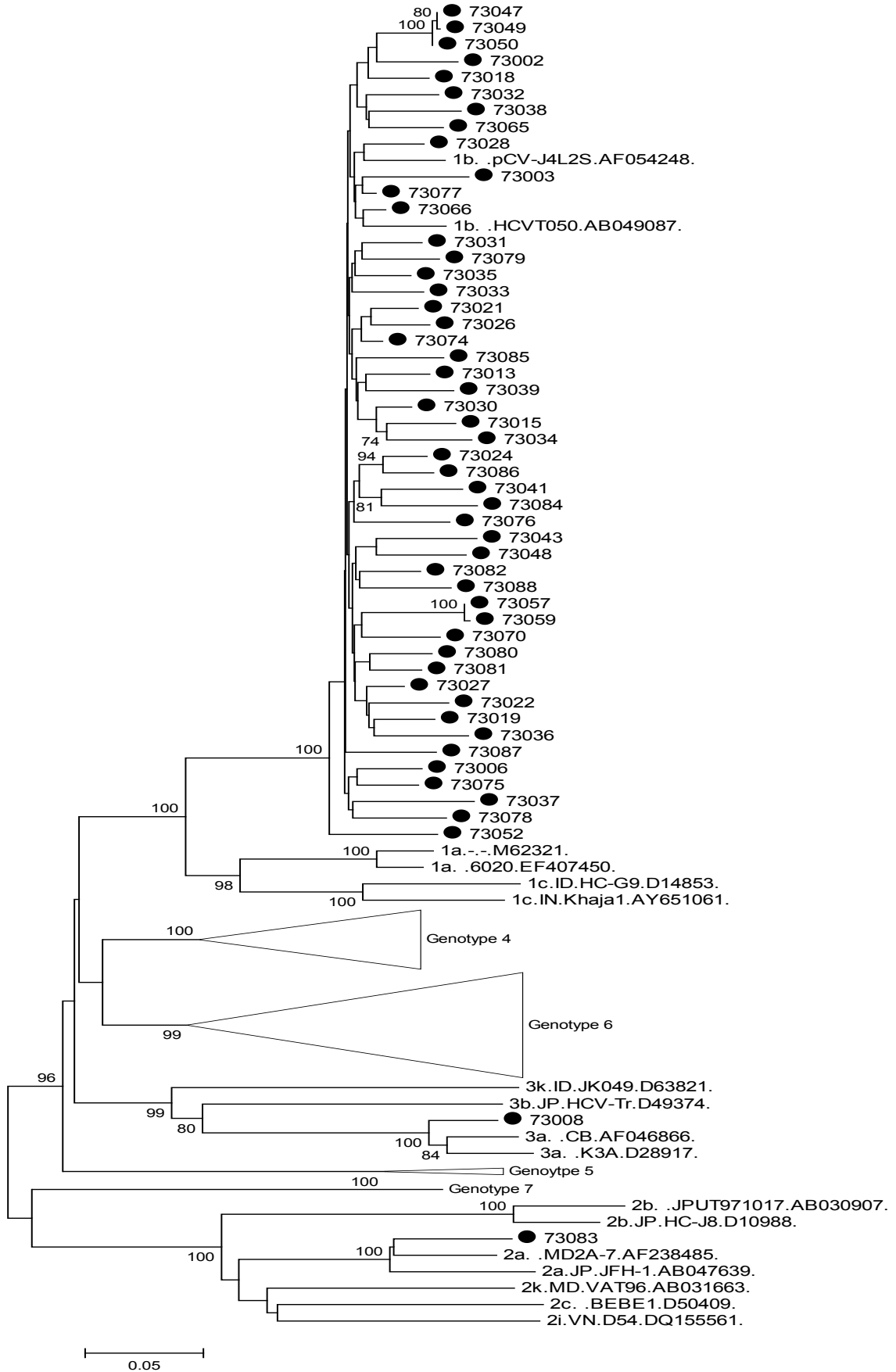


Figura 4. Arborii filogenetici construiți folosind modelul cu 2 parametri Kimura și algoritmul Neighbor-Joining bazați pe 814 nucleotide din regiunea genică core/E1 a VHC

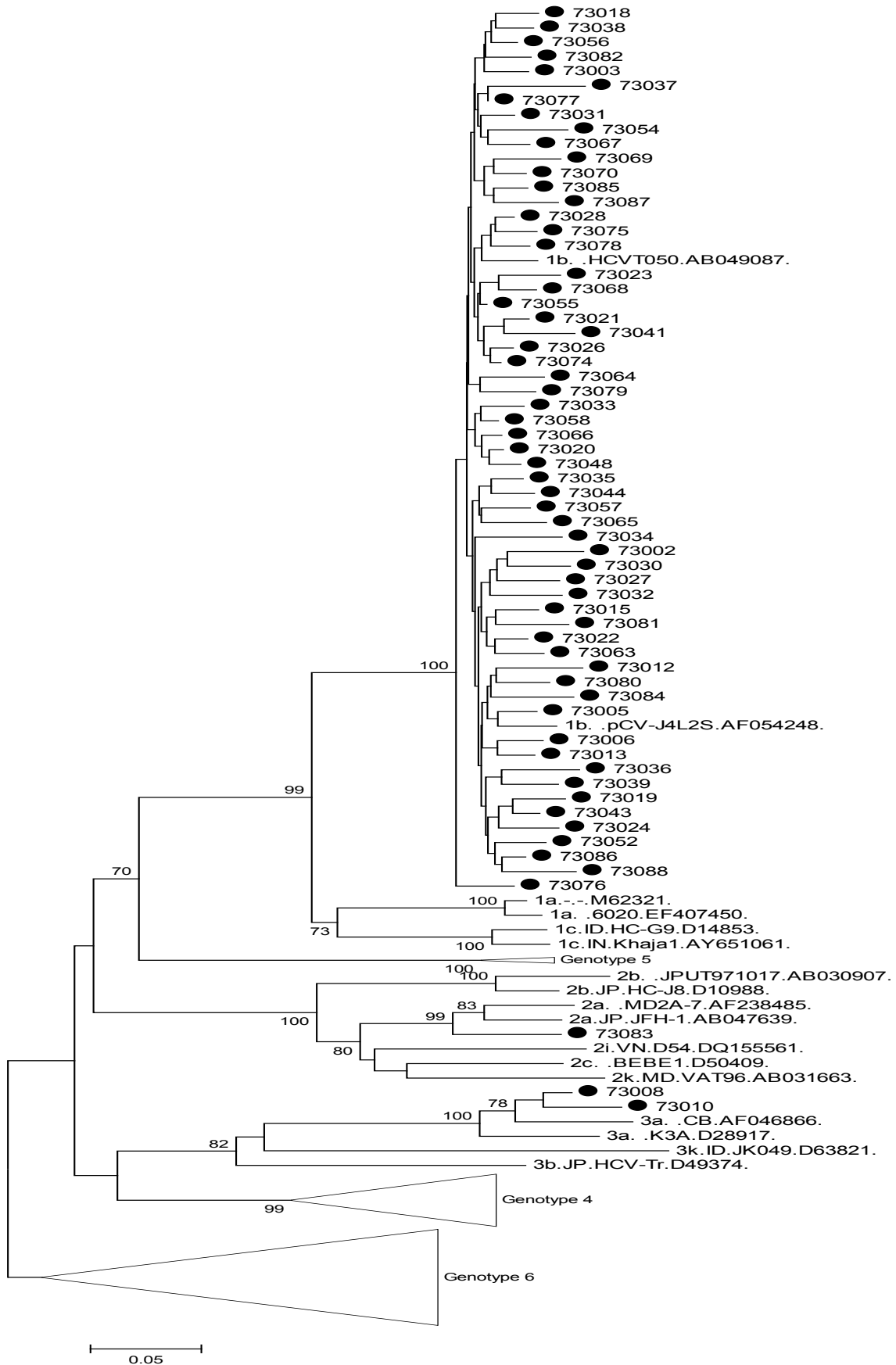


Figura 5. Arborii filogenetici construiți folosind modelul cu 2 parametri Kimura și algoritmul Neighbor-Joining bazați pe 352 nucleotide din regiunea NS5B a VHC

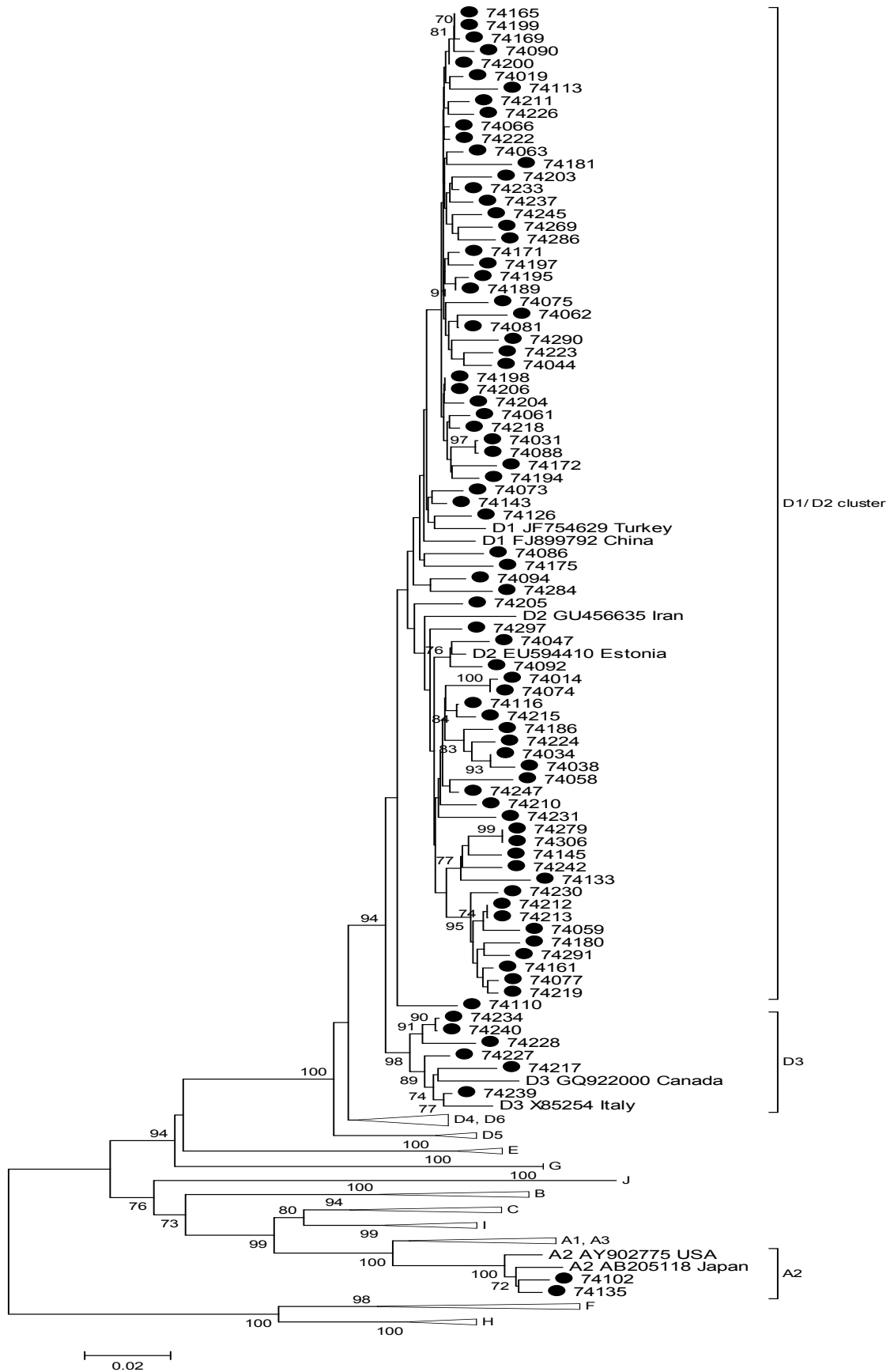


Figura 6. Arborele filogenetic construit pe baza a 898 nucleotide din regiunea genei preS a VHB, folosind modelul cu 2 parametri Kimura și algoritmul Neighbor-Joining

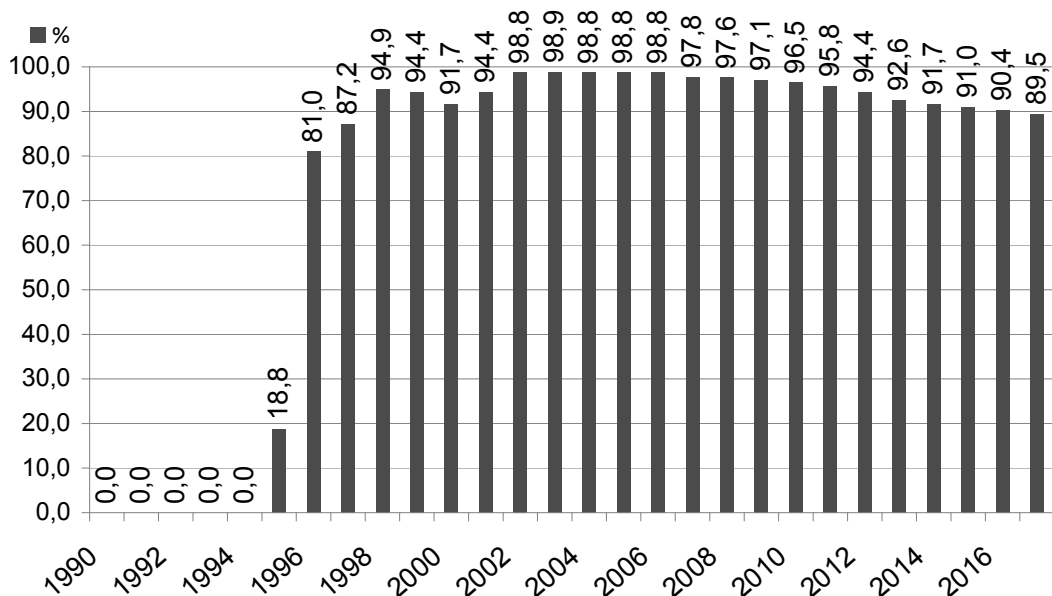


Figura 7. Evoluția acoperirii vaccinale a nou-născuților contra HVB în R. Moldova, anii 1990-2017

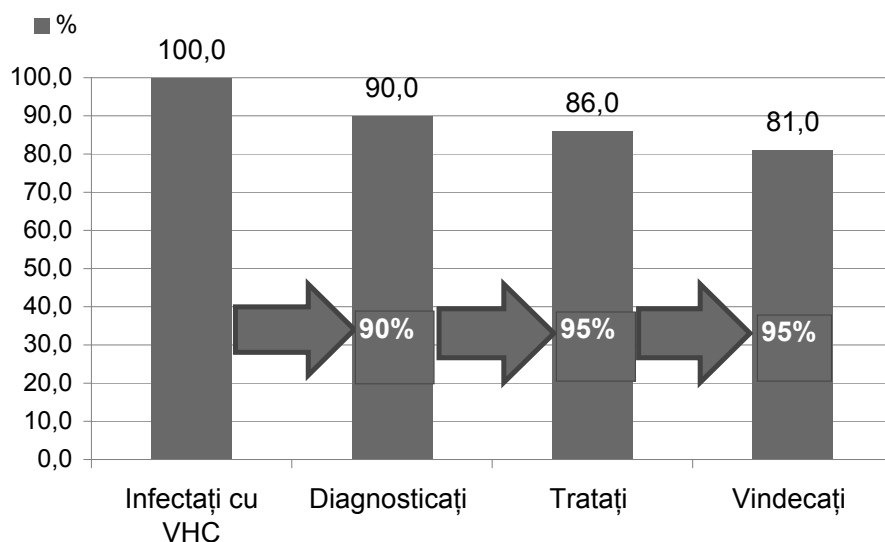


Figura 8. Algoritmul propus de OMS pentru eliminarea hepatitei virale C până în anul 2030

Bibliografie

- Sultana C., Oprisan G., Szmál C., et. al. Molecular epidemiology of hepatitis C virus strains from Romania. In: *J. Gastrointestin. Liver Dis.*, 2011, vol. 20, nr. 3, pp. 261-266.
- Popescu G.A., Otelea D., Gavrilu L.C. et al. Epidemiology of hepatitis D in patients infected with hepatitis B virus in Bucharest: a cross-sectional study. In: *J. Med. Virol.*, 2013, nr. 85, pp. 769-774.
- Spînu C., Sajin O. *Hepatita virală C în grupurile cu risc sporit de infectare: monografie*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2016. 206 p.
- WHO (2015). *World Hepatitis Day*, 28 July 2014. <https://www.who.int/campaigns/hepatitis-day/2014/event/en>
- Programul Național de combatere a hepatitelor virale B, C și D pentru anii 2017-2021, aprobat prin Hotărârea Guvernului nr. 342 din 26.05.2017. In: *Monitorul Oficial al Republicii Moldova*, nr. 277-288 din 04.08.2017, art. 702, pp. 117-122.
- Pântea V. *Hepatitele acute și cronice. Curs postuniversitar. Prelegeri*. Chișinău: Sirius SRL, 2009. 224 p.
- Pântea V., Spînu C., Cojuhari L., Cebotărescu V. *Hepatita virală C acută. Particularități clinice, epidemiologice, imunologice și de tratament la persoanele de vârstă tânără și medie (monografie)*. Chișinău: Sirius SRL, 2009. 108 p.
- WHO (2015). *Hepatitis B (Hep B3) immunization coverage among 1-year old (%)*. <https://www.who.int/gho/immunization/hepatitis/en/>
- Constantinescu I., Nedelcu F., Toader M.A., Daniela V. Clinical and therapeutical importance of HBV genotyping in Romania. In: *J. Med. Life*, 2008, nr. 1(2), pp. 165-173.

10. Gori A., Gheorgita S., Spinu C. et al. Hepatitis B, C and D virus genotypes detected in HBsAg- or anti-HCV-positive people from the Republic of Moldova. In: *J. Arch Virol.*, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3632-6>
11. Tamura K., J. Dudley, M. Nei, S. Kumar. MEGA4: Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA). Software Version 4.0. In: *J. Molecular Biology and Evolution*, 2007, nr. 24(8), pp. 1596-1599.
12. National Center of Public Health (2012). *National Program for Control of hepatitis B, C and D for the years 2012-2016*. Romania official publication nr. 34-37, art. 115, pp. 1-20.
13. Spînu I., Spînu C. *Actualități în tratamentul și profilaxia infecțiilor virale: monografie*. Chișinău: Sirius SRL, 2012. 128 p.
14. Gvinjalia L., Nasrullah M., Shadaker S. et. al. *National hepatitis C virus Elimination Progress Raport Georgia, 2017*. 2018. 98 p.
15. Ho E., Deltenre P., Nkuize M., et al. Belgian Association for the Study of the L (2013) Coinfection of hepatitis B and hepatitis delta virus in Belgium: a multicenter BASL study. Prospective epidemiology and comparison with HBV mono-infection. In: *Journal of Medical Virology*, nr. 85 (9), pp. 1513-1517. doi:10.1002/jmv.23653
16. Olinger C.M., Lazouskaya N.V., Eremin V.F., Muller C.P. Multiple genotypes and subtypes of hepatitis B and C viruses in Belarus: similarities with Russia and western European influences. In: *Clin. Microbiol. Infect.*, 2008, nr. 14(6), pp. 575-5781. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.01988.x
17. Sergeenko D., Kvaratskhelia V., Adamia E. *Strategic Plan for the Elimination of hepatitis C virus in Georgia, 2016-2020*. Tbilisi: NCDC. 66 p.
18. Spînu C., Holban T., Guriev V., Spînu I. *Hepatite virale și HIV (aspecte etiologice, epidemiologice, clinice, diagnostic de laborator, tratament și profilaxie): monografie*. Chișinău: Tipografia AȘM, 2013. 296 p.
19. WHO (2018). *Hepatitis C fact sheet № 164*. Updated July 2018. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
20. Hubschen J.M., Jutavijittum O., Thammavong T., et. al. High genetic diversity including potential new subtypes of hepatitis C virus genotype 6 in Lao Peoples Democratic Republic. In: *Clin. Microbiol. Infect.*, 2011, nr. 17(12), pp. 30-34.
21. Spînu C., Iarvoi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic, tratament și profilaxie): monografie*. Chișinău: Tipografia Centrală, 2008. 200 p.
22. National Center for Public Health (2013). Epidemiological surveillance of viral hepatitis Romanian. Epidemiological state surveillance of publica health in the Republic of Moldova. In: *Nath. Rep.*, 2013, pp. 95-102.

Constantin Spînu, academ., dr. hab. șt. med., prof. univ., șef Direcție cercetare și inovare în domeniul sănătății publice, ANSP, tel.: 069667138, e-mail: constantin.spinu@ansp.md

CZU: 616.921.5-036.22:616.2-036.11(478)

ASPECTE EPIDEMIOLOGICE ȘI VIRUSOLOGICE ALE GRIPEI, INFECȚIILOR ACUTE ALE CĂILOR RESPIRATORII SUPERIOARE ȘI INFECȚIILOR RESPIRATORII ACUTE SEVERE ÎN REPUBLICA MOLDOVA, SEZONUL 2018/2019

C. SPÎNU, Șt. GHEORGHÎȚA, P. SCOFERȚA, I. SPÎNU, I. GOSTEV, S. BOLOGA, O. PÎRVU, M. APOSTOL, A. DRUC,

Agenția Națională pentru Sănătate Publică

Rezumat

Sezonul de gripă 2018/2019 a debutat mai devreme în comparație cu sezoanele precedente. Perioada epidemică a debutat în săptămâna 03/2019, atingând apogeul în săptămâna 06/2019 și s-a terminat în săptămâna 11/2019. Virusul gripal A(H1)pdm09 a fost predominant, fiind detectat în 79,8% din cazurile de gripă confirmate de laborator. Virusul gripal A(H3) a fost detectat în 20,2% cazuri. Virusurile gripale de tip B nu au fost detectate în acest sezon. Toate (4) virusurile gripale A(H1)pdm09 caracterizate genetic aparțin subgrupeii 6B.1 (reprezentată prin A/Michigan/45/2015). Principalele caracteristici ale virusurilor din grupa 6B.1 sunt prezența substituțiilor aminoacizilor S84N, S162N (cu apariția unui nou loc potențial de glicozilare) și I216T în HA1. Virusurile gripale A/H3 detectate aparțin subclaselor 3C.2a1b și 3C.2a2. În ceea ce privește virusurile H3N2 circulante în prezent, caracterizarea lor antigenică prin reacția de hemaglutino-inhibare rămâne dificilă din cauza aglutinării instabile a globulelor roșii de cobai, curcan și umane. Nivelul morbidității prin gripă a sporit de 2,2 ori față de sezonul 2017/2018. Nivelul morbidității prin IACRS în sezonul 2018/2019 s-a majorat de 1,07 ori, iar prin SARI – de 1,17 ori față de sezonul precedent. Începând cu săptămâna 40/2018, virusurile respiratorii negripale au fost detectate în 37,7% (130/345) din probe colectate în timpul monitoringului în sistemul de tip santinelă. Au predominat rinovirusurile, adenovirusurile și virusul respirator sincițial.

Cuvinte-cheie: sezon epidemic, gripă, infecții acute ale căilor respiratorii superioare, infecții acute respiratorii severe

Summary

The epidemiological and virological appearance of influenza, acute respiratory infections and severe acute respiratory infections in the Republic of Moldova, in 2018/2019 season

The influenza season started earlier than previous seasons. The epidemic period started at week 03/2019, peaked in week 06/2019 and ended in week 11/2019. Influenza A(H1)pdm09 was the predominant virus detected in 79,8% of ILI cases. Influenza A(H3) was detected in 20,2%. Influenza B viruses were not detected this season. All (4) of the A(H1)pdm09 viruses genetically characterized, belonged to the subgroup 6B.1 (rep-