

Morbidity of viral hepatitis B and the results of combating it in the Republic of Moldova

P. Iarovoii

National Center of Public Health, Chisinau, the Republic of Moldova

Corresponding author: piarovoii@cnsmp.md. Article received July 17, 2013; accepted September 15, 2013

Abstract

Viral hepatitis B remain to be a global, social and medical problem, including for the Republic of Moldova, where the morbidity due to this infection is higher in comparison with other countries in Europe. This article discusses the results of the preventive measures, especially vaccination, for viral hepatitis B, taken during the last years. In the prevaccination period the number of cases registered annually among children of 0-2 years old vary from 419 in 1986 to 296 in 1989 (the year of the start of the incomplete selective vaccination), while the index of morbidity vary respectively from 1,6‰ up to 1,2‰. The annual average number in the prevaccination period amounted to 343 cases and the incidence rate – to 1,38‰. The index of the morbidity in the second period decreased respectively from 1,1‰ to 0,62‰. The average number of the reported cases in this period amounted to 150, and the morbidity rate – to 0,71‰. Due to the absence of the vaccine the newborn children resumed getting the universal vaccination only in the autumn of 1994. In the third period the incidence decreased from 70 cases in 1995 (the year of the start of total complete vaccination) to 2 cases in 2006. The indices of the morbidity in this period were, respectively, 0,39‰ and 0,02‰. The annual average number was 14 cases, and the index of morbidity – 0,11‰. Thus, we can conclude that the vaccination of newborns and other risk groups is a very effective preventive measure and its further realization as well as nonspecific preventive measures will contribute from year to year to a significant reduction of the morbidity, and to the replacement of the current generation highly affected by the virus HB by another generation little affected by it.

Key words: viral hepatitis B, vaccination, morbidity.

Morbiditatea prin hepatita virală B și rezultatele combaterii ei în Republica Moldova

Introducere

Hepatitele virale A, B, C și D au fost și au rămas o problemă social-medicală stringentă, chiar dacă în ultimii ani au fost obținute rezultate semnificative în combaterea lor. În special, asta se referă la hepatitele virale parenterale, dat fiind faptul că în consecință apar complicații destul de grave – hepatită cronică, ciroză hepatică și cancer primar hepatic. În rândul celor trei parenterale înregistrate în Republica Moldova, cea mai mare pondere o avea hepatita virală acută B. Ținând cont de faptul, că în anii 80 ai secolului trecut, în practica medicală a apărut un preparat de profilaxie foarte eficient – vaccin contra hepatitei virale B, începând cu anii 90 ai sec. XX a fost declanșată campania de combatere a hepatitei virale B, aplicând două măsuri preventive: vaccinarea contingentelor deliberate și ridicarea responsabilității personalului medical în procesul de sterilizare a instrumentarului medical cu implementarea celui de o singură folosință.

Etiologia. Hepatita virală B este o infecție virală, antropoză hemotransmisibilă, care decurge cu afectarea predilectă a ficatului și cu o multitudine de manifestări de la portaj de virus până la forme manifeste cu dezvoltarea insuficienței hepatice acute, cirozei și carcinomului hepatocelular [1].

Virusul hepatic B (VHB) este un virus ADN de formă sferică, cu diametrul de 42 μm și face parte din familia *Hepadnaviridae*, genul *Hepadnavirus*. Principalele sale antigene sunt: AgHBs (antigenul de suprafață), AgHBc (antigenul central al VHB) și AgHBe (antigen legat de antigenul central).

AgHBs constituie învelișul extern al virusului hepatitei B și are o structură complexă lipoglicoproteică. El conține un determinant antigenic comun care poate fi cuplat în diverse combinații cu câte o pereche de subdeterminanți antigenici y, w, r și d. AgHBs apare în sângele bolnavilor înainte de

debutul bolii. Anticorpul anti-HBs apar în coalescență și prezența lor semnifică vindecarea bolnavului.

Componența centrală (nucleo capsida virionului) este alcătuită din capsidă, ADN polimerază și genomul viral. Capsida, compusă din 180 de capsomere conține un polipeptid și formează antigenul central al virusului hepatic (AgHBc). El este decelat în celulele hepatice, dar este absent în sânge.

Anticorpul anti-HBc sunt anticorpi specifici IgM și prezența lor indică o infecție acută sigură. Ei dispar odată cu vindecarea bolii. Antigenul Hbe denotă faza de multiplicare a virusului.

Antigenul Hbe este un polipeptid solubil care apare în sângele bolnavilor de timpuriu, odată cu AgHBs. Când evoluția bolii este favorabilă, după o lună de la apariția icterului, apar și anticorpul anti-HBc.

Genomul VHB este o componentă esențială a nucleocapsidei. El constă dintr-un ADN circular, parțial bicatenar [2].

Istoric. Remarcat încă din secolul al V-lea înaintea erei noastre, de către Hipocrate, formele contagioase de icter au fost înregistrate frecvent în sec. XVII și XVIII, cu ocazia campaniilor militare din Flandra, a războaielor lui Napoleon, a războiului de secesiune din SUA, purtând numele de „icter soldătesc”. În timpul primului și celui de al doilea război mondial, epidemii masive de icter au fost semnalate în rândul armatelor beligerante, ca și în populația civilă.

În ultimele decenii, numeroase țări din Europa și din întreaga lume, înregistrează indici crescuți de morbiditate, hepatitele virale caracterizându-se printr-o extindere cu adevărat pandemică. Această stare de lucruri a impulsat cercetări de mare amploare ale căror rezultate sunt promițătoare.

Astfel, în 1967, S. Krugman și colaboratorii, în experimentări pe om, au demonstrat existența a două hepatite: hepatita infecțioasă cu incubare scurtă, determinată de unele seruri,

notate cu MS1 și hepatita serică, cu incubatie lungă, provocată de serurile MS2.

După descoperirea antigenului australian de către Blumberg în sângele unui indigen din Australia, s-a putut stabili existența unei relații între acest antigen, denumit AgAu și HV (Blumberg 1967). AgAu este însă prezent numai în hepatita MS2, deci cu virus de tip B (Giles și colab. 1969). Întrucât acum este bine stabilit acest fapt, s-a considerat că cea mai corespunzătoare denumire a acestui antigen este HB (AgHB) [3].

Ca formă nosologică de sine stătătoare, în țara noastră, hepatita virală B (HVB) a fost înregistrată pentru prima dată în 1966 la nivel de 34,3 cazuri la 100 000 de locuitori.

În anii următori, morbiditatea a crescut treptat, atingând în 1974 nivelul maxim de 85,5‰. Ulterior, incidența scade până la 47,9‰ în 1979, după care urmează o altă fază de creștere a incidenței până la 76,6‰ în 1987. Începând cu 1988, urmează a doua fază de reducere a nivelului de morbiditate, care continuă până în prezent, constituind în 2012 indicele de 2,67‰ (fig. 1, tab. 1).

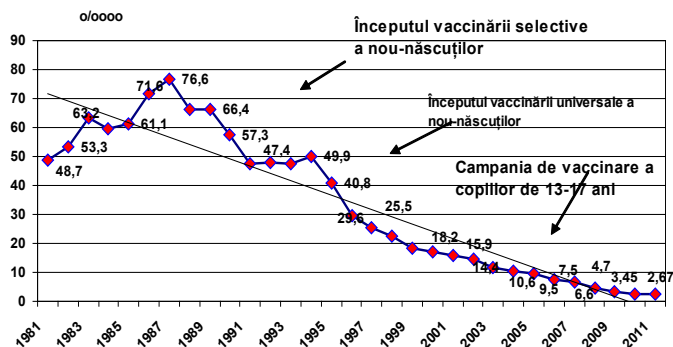


Fig. 1. Dinamica morbidității prin hepatita virală B, în Republica Moldova (1981-2011).

În combaterea HVB se evidențiază trei perioade: prevaccinală, a vaccinării, și a vaccinării universale a nou-născuților.

Analiza datelor pe parcursul a circa 40 de ani, prezentate în tabelul 1, demonstrează că incidența prin HVB acută e mult mai înaltă în orașe în raport cu cea din raioane (1969-2006).

Tabelul 1

Morbiditatea prin HVB acută în Republica Moldova

Anul	Total		Inclusiv			
			Orașe		Raioane	
	Cazuri absolute	Incidență %/10000	Cazuri absolute	Incidență %/10000	Cazuri absolute	Incidență %/10000
1966	1166	34,3				
1967	1415	41,0				
1968	1693	48,3				
1969	1828	51,5	461	60,3	1367	48,7
1970	1919	52,9	508	63,6	1411	48,8
1971	2219	60,8	630	76,8	1589	56,2
1972	2847	77,0	735	83,1	2112	75,1
1973	2925	78,1	827	89,9	2098	74,3
1974	3239	85,5	952	99,6	2287	80,7
1975	3089	80,6	963	96,7	2126	74,7
1976	3079	79,6	932	90,3	2147	75,4
1977	2298	58,9	822	78,9	1476	51,7
1978	1986	50,4	731	70,5	1255	43,3
1979	1896	47,9	702	66,2	1194	41,2
1980	1952	48,8	780	70,3	1172	40,5
1981	1960	48,7	869	77,2	1091	37,9
1982	2158	53,3	1045	89,2	1113	36,6
1983	2577	63,2	1146	95,0	1431	50,2
1984	2443	59,4	1012	79,3	1431	50,5
1985	2520	61,1	1090	84,2	1430	50,5
1986	2986	71,6	1286	78,6	1700	67,1
1987	3221	76,6	1316	94,0	1905	67,9
1988	2814	66,3	1310	88,8	1504	54,3
1989	2838	66,4	1347	89,7	1491	51,9
1990	2512	57,3	1197	89,7	1312	46,1

1991	2068	47,4	885	58,2	1183	41,6
1992	2082	47,8	972	64,5	1110	34,1
1993	2065	47,6	955	63,7	1021	33,5
1994	2166	49,9	935	62,4	1195	32,8
1995	1770	40,8	802	53,8	930	32,6
1996	1304	29,6	617	41,4	669	23,8
1997	1102	25,5	477	31,9	600	21,1
1998	983	22,7	318	25,6	638	20,7
1999	789	18,2	287	23,2	483	15,7
2000	751	17,2	-	-	296	12,43
2001	678	15,9	-	-	293	12,28
2002	614	14,4	-	-	285	11,8
2003	483	11,6	153	16,46	242	9,33
2004	451	10,7	134	14,43	218	8,16
2005	402	9,5	109	11,73	235	8,77
2006	298	7,1	80	8,62	187	7,01
2007	238	6,64	72	7,77	154	7,01
2008	168	4,7	58	6,22	109	4,13
2009	123	3,45	41	4,39	80	3,04
2010	93	2,61	36	3,85	57	2,17
2011	95	2,67	-	-	-	-

În această perioadă s-au constatat indici ai morbidității de 1,2-2,4 ori mai înalți în rândurile populației urbane, incidența acestei patologii la orașe fiind, începând cu 1989 (anul inițierii vaccinării unor grupuri de risc), de la 89,7 o/oooo până la 8,62 o/oooo în 2006, constituind o scădere de 10,4 ori, iar în localitățile rurale – de la 51,9 o/oooo în 1989 până la 7,01 o/oooo, sau de 7,4 ori. Așadar, indicii morbidității prin HVB au diminuat practic uniform în ambele medii, atât în cel urban, cât și în cel rural. O importanță epidemiologică o are re-

partizarea morbidității pe grupuri de vârstă în deferite perioade de aplicare a măsurilor de profilaxie, în special, specifice.

Din tabelul 2 rezultă că în comparație cu morbiditatea prin HVB, în perioada prevaccinală, în rândul copiilor de 0-2 ani incidența acestei patologii s-a redus de la 1,2‰ în 1989 până la 0,02‰ în 2006, sau de 60 de ori. În grupul copiilor de 3-6 ani – respectiv, de la 1,1‰ până la 0, iar în grupul copiilor de 7-14 ani – de la 0,58‰ până la 0,02‰ în 2006, sau de 28,5 ori. În grupul adolescenților și celor vârstnici (15 și mai

Tabelul 2

Repartizarea morbidității prin HVB acută conform grupurilor de vârstă, anii 1980-2007.

Perioada prevaccinală

Anii	Total		Grupuri de vârstă							
	abs.	‰	0-2 ani		3-6 ani		7-14 ani		≥ 15 ani	
			abs.	‰	abs.	‰	abs.	‰	abs.	‰
1980	1952	48,8	250	1,1	93	0,3	125	0,23	1484	50,8
1981	1960	48,7	287	1,3	98	0,3	159	0,30	1416	47,9
1982	2158	53,3	292	1,3	172	0,6	173	0,32	1521	50,7
1983	2577	63,2	322	1,3	192	0,7	184	0,33	1879	62,1
1984	2443	59,4	370	1,5	176	0,7	152	0,27	1745	57,3
1985	2520	61,1	354	1,4	191	0,6	184	0,32	1791	58,6
1986	2986	71,6	419	1,6	297	0,9	262	0,45	2008	65,3
1987	3221	76,6	361	1,4	294	0,9	367	0,62	2199	71,1
1988	2814	66,3	384	1,5	285	0,8	344	0,58	1801	57,9
1989	2838	66,4	296	1,2	355	1,1	351	0,58	1836	60,4
media	2547	61,5	334	1,4	215	0,7	230	0,40	1768	58,2
%	100		13,1		8,5		9,0		69,4	

Perioada vaccinării selective

1990	2512	57,3	244	1,10	342	0,99	357	0,58	1569	49,9
1991	2068	47,4	136	0,55	241	0,68	292	0,47	1399	44,4
1992	2082	47,8	130	0,64	284	0,87	343	0,54	1325	42,1
1993	2065	47,6	122	0,63	218	0,70	299	0,47	1426	45,3
1994	2166	49,9	119	0,62	226	0,75	337	0,52	1484	47,0
media	2179	50,0	150	0,71	262	0,80	326	0,52	1441	45,7
%	100		6,9		12,0		15		66,1	

Perioada vaccinării totale a nou-născuților

1995	1770	40,8	70	0,39	168	0,59	261	0,39	1271	40,0
1996	1304	29,6	37	0,23	107	0,39	208	0,31	952	29,8
1997	1102	25,5	23	0,15	57	0,22	157	0,23	865	27,1
1998	983	22,7	15	0,10	42	0,16	162	0,24	764	23,9
1999	789	18,2	8	0,05	19	0,07	100	0,15	662	20,3
2000	751	17,2	4	0,03	10	0,04	71	0,11	666	20,5
2001	678	15,9	2	0,014	9	0,04	58	0,09	609	18,7
2002	614	14,4	5	0,04	5	0,02	57	0,07	547	18,9
2003	483	11,6	2	0,04	2	0,03	37	0,05	442	13,2
2004	451	10,7	1	0,01	0	0	64	0,123	386	14,7
Media	892,5	20,7	17	0,10	42	0,16	118	0,176	716	22,7
%	100		1,9		4,7		13,22		80,22	

Perioada vaccinării adolescenților și altor grupuri de risc

2005	402	9,5	2	0,02	2	0,01	29	0,04	369	14,0
2006	269	7,5	2	0,02	0	0	15	0,02	254	8,7
2007	238	6,6	4	0,04	0	0	12	0,08	222	7,6
2008	168	4,7	1	0,01	0	0	2	0,01	165	5,68
2009	123	3,45								
2010	93	2,61								
2011	95	2,67								
Media	198	5,29	1,3	0,01	0,3	0,001	8,3	0,02	114	5,14

mulți ani) morbiditatea s-a redus de la $60,4\%$ în 1989 până la $12,1\%$ în 2006, sau de circa 5 ori. Această descreștere se datorează atât măsurilor specifice, cât și celor nespecifice de profilaxie, aplicate în republică. În 1989, în procesul epidemic natural al HVB intervine o acțiune eficientă de profilaxie specifică - vaccinarea selectivă a tuturor nou-născuților din mame pozitive la antigenul de suprafață a virusului hepatitei B (AgHBs), care a contribuit, în mare măsură, la reducerea evidentă a nivelului morbidității de la $66,4\%$ până la $49,9\%$ în 1994. În toamna lui 1994, a fost implementată imunizarea universală a nou-născuților contra HVB, a unor grupuri de risc (medici, copii din familii cu bolnavi de hepatită cronică). Această măsură, precum și unele măsuri de profilaxie nespecifică (utilizarea pe scară largă a instrumentarului medical jetabil, testarea donatorilor de sânge la prezența AgHBs și anti-HCV cu test-sisteme de sensibilitate și specificitate mai înalte, reducerea administrării remediilor pe cale injectabilă, regim strict de sterilizare a utilajului medical) au contribuit la reducerea semnificativă a nivelului morbidității până la $7,48\%$ în 2006. La aceste rezultate a contribuit, în mare măsură, și realizarea „Programului Național de combatere a

hepatitelor virale B, C și D”, aprobat prin Hotărârea Guvernului RM nr. 507 din 02.06.97, în perioada 1999-2000 a fost realizată vaccinarea unui alt grup de risc – personalul medical din secțiile cu risc sporit de infectare, care au contact direct cu sângele și preparatele din sânge, și un arsenal imens de măsuri preventive nespecifice [4].

După cum rezultă din datele prezentate în tabelul 2, în perioada prevaccinală numărul cazurilor înregistrate anual în rândul copiilor de 0-2 ani oscila de la 419 în 1986, până la 296 în 1989 (anul de start al vaccinării incomplete selective), iar indicii morbidității, respectiv, de la $1,6\%$ până la $1,2\%$. Media anuală în perioada prevaccinală a constituit 343 de cazuri, iar indicii morbidității – $1,38\%$.

În perioada a doua a vaccinării selective a nou-născuților, numărul cazurilor înregistrate la acest grup de vârstă s-a redus de la 244 în 1990 (anul de start al vaccinării complete selective, adică cu toate cele trei doze conform schemei 0-1-6 luni) până la 119 în 1994 (anul de start al vaccinării totale incomplete). Indicii morbidității, în cea de a doua perioadă, s-a redus respectiv de la $1,1\%$ până la $0,62\%$. Media cazurilor înregistrate în această perioadă a constituit 150, iar

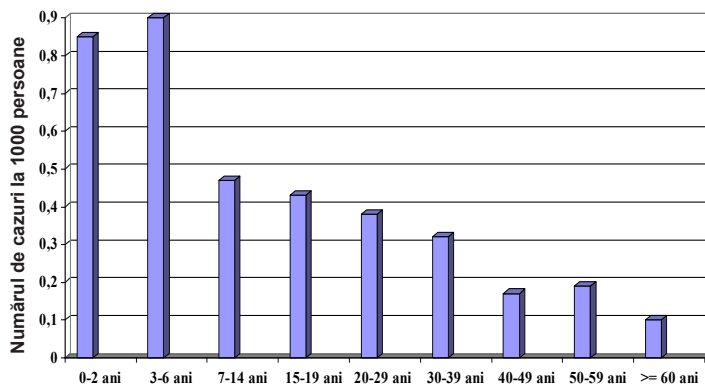


Fig. 2. Incidența prin hepatita virală B în diferite grupuri de vârstă în Republica Moldova (media pe anii 1990-1992).

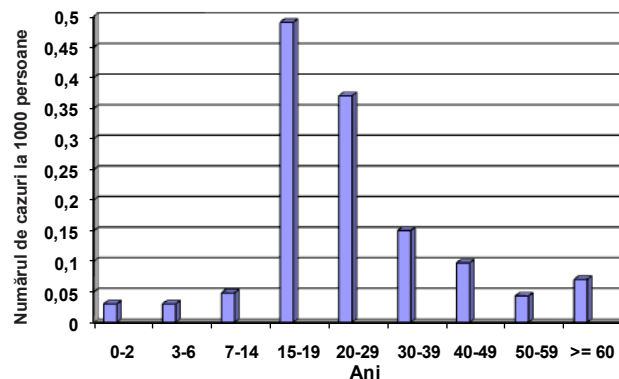


Fig. 3. Incidența prin hepatită virală B conform grupurilor de vârstă, în perioada postvaccinală (media pe a. 2001-2004).

indicele morbidității – 0,71‰. Din cauza lipsei de vaccin s-a revenit la vaccinarea universală a copiilor nou-născuți în toamna lui 1994.

În a treia perioadă, morbiditatea s-a redus de la 70 de cazuri în 1995 (anul de start al vaccinării totale complete) până la 2 cazuri în 2006. Indicii morbidității, în această perioadă, au fost de, respectiv, 0,39‰ și 0,02‰. Media anuală a constituit 14 cazuri, iar indicele morbidității 0,11‰.

Analiza și evaluarea datelor morbidității prin HVB în grupul de vârstă de 3-6 ani a evidențiat unele particularități în dinamica reducerii morbidității. Astfel, debutul reducerii semnificative a indicilor morbidității îi revine anului 1995, când copiii vaccinați selectiv în anii 1990-1992 au depășit vârsta de 3 ani. În continuare, în acest grup revin copiii perioadei vaccinării totale și morbiditatea scade galopant de la 168 de cazuri în 1995 până la 0 cazuri în 2006.

Vaccinarea selectivă și totală a nou-născuților, pe parcursul ultimilor 18 ani, precum și implementarea altor măsuri preventive nespecifice, în special efectuarea tuturor vaccinărilor cu seringi jetabile, au contribuit eficient la reducerea morbidității copiilor de 7-14 ani - de la 62-58‰ în ultimii ani ai perioadei prevaccinale (tab. 2) până la 0,12-0,017‰ în ultimii ani ai perioadei vaccinării totale. Această reducere semnificativă a contribuit la schimbarea raportului dintre nivelurile de morbiditate în rândul copiilor și nivelul morbidității persoanelor de 15 și mai mulți ani. Dacă pe tot parcursul perioadelor prevaccinale și vaccinării selective predomină nivelul morbidității copiilor (fig. 2), apoi în perioada vaccinării totale predomină morbiditatea adolescenților și adulților (fig. 3).

Dacă în anii perioadei prevaccinale ponderea morbidității copiilor de până la 2 ani constituia 13%, apoi în perioada vaccinării totale 1,4%.

Ponderea morbidității în grupul copiilor de 3-6 ani a constituit, respectiv, 8,5%, 12% și 3,3%, în 2006 – 0%, pe când a celor de 7-14 ani a crescut nesemnificativ de la 9%, în perioada prevaccinală, până la 9,7% în perioada vaccinării totale, în 2006 constituind 0% [5]. În total, dacă în perioada prevaccinală ponderea morbidității copiilor a constituit 30,6%, apoi în perioada vaccinării totale – 14,4%. În urma acestui fenomen, a crescut evident ponderea morbidității în rândul adolescenților și adulților – de la 69,4% în perioada prevaccinală, până la 85,6% în perioada vaccinării totale și până la 95% în 2006. Această situație a și stat la baza afectării adolescenților de 13-17 ani (fig. 1), și a altor persoane cu risc sporit de infectare, care concomitent cu ridicarea cerințelor față de măsurile de prevenție nesporită, a contribuit, în mare măsură, la introducerea morbidității în continuare.

Așadar, putem deduce că vaccinarea nou-născuților și a altor grupuri de risc este o măsură preventivă foarte eficientă și efectuarea ei în continuare, precum și a măsurilor preventive nespecifice vor contribui la reducerea semnificativă, an de an, a morbidității și la substituirea generației actuale înalt afectată de virusul HB cu o altă generație puțin afectată.

References

1. Shuvalova EP. Infektsionnye bolezni. [Infectious diseases]. Moskva, 2005.
2. Dimache G, Panaitescu M. Microbiologia și parazitologia medicală [Medical microbiology and parasitology]. București, 1999:284-285.
3. Teodorovici Gh. Epidemiologia bolilor transmisibile [Communicable Diseases Epidemiology]. Vol. I. Iași, 1976:262-263.
4. Iarvoiu P. Un semicentener de activitate în domeniul medicinei preventive [Fifty years of activity in the field of preventive medicine]. Chișinău, 2007:14-36.
5. Ordinul nr. 401 al MS RM din 30.12.04 "Cu privire la campania de vaccinare împotriva hepatitei virale B a copiilor cu vârsta de 13-17 ani (a.n. 1988-1992)". [The order of the Ministry of Health of the Republic of Moldova № 401 of 30.12. 04 About the vaccination campaign against VHB for children of 13-17 years old (born in 1988-1992)].