

PARTICULARITĂȚILE
EPIDEMIOLOGICE
ALE HEPATITELOR VIRALE CRONICE B ȘI D
ȘI EVALUAREA IMPACTULUI SOCIAL

Cristina JOSANU, Constantin SPÎNU,
Octavian SAJEN,
Centrul Național de Sănătate Publică

Summary

Epidemiological peculiarities of chronic viral hepatitis B and D, social impact assessment for optimize control measures and response

This article contains 33 sources including 7 national and 26 international journals, 97% are from the last 5 years. This study aims to identify the epidemiological peculiarities and social impact of hepatitis B and D in the Republic of Moldova. Bibliographic data sources show that in the United States seroprevalence hepatitis B is 0.1% - 2.0% in Western Europe, 2.0% - 8.0% in Mediterranean countries and Japan. Genotype circulating in neighboring countries is genotype D are seen more often in Russia (93%), Romania (67%). It is estimated that 15-20 million people worldwide have chronic VHD or 5% of the population infected with hepatitis B, with substantial geographical differences. Worldwide, infectious diseases including hepatitis parenteral causes a significant burden on the health system by morbidity, disability and mortality still having a negative impact on the economy increased, especially for developing countries.

Keywords: viral hepatitis B, D, morbidity, prevalence

Резюме

Эпидемиологические особенности хронических вирусных гепатитов В и D и оценка социальных последствий для оптимизации мер контроля и реагирования

Статья содержит 33 источников, включая 7 национальных и 26 международных журналов, 97% за последние 5 лет. Это исследование направлено на выявление эпидемиологических особенностей и социальных последствий гепатитов В и D в Молдове. Библиографические источники данных показывают, что распространенность гепатита В составляет 0,1–2,0% в Соединенных Штатах Америки и Западной Европе, 2,0–8,0% в странах Средиземноморья и Японии. Генотип циркулирующий в соседних странах является генотип D; наблюдается чаще в России (93%), Румынии (67%). По оценкам ВОЗ, 15-20 миллионов человек во всем мире имеют хронический характер ВГД или 5% населения, инфицированных гепатитом В, с географическими существенными различиями. Во всем мире, инфекционные заболевания, включая парентеральный гепатит, имеют значительную нагрузку на систему здравоохранения по заболеваемости, инвалидности и смертности и оказывают негативное влияние на экономику, особенно для развивающихся стран.

Ключевые слова: вирусный гепатит В / D, заболеваемость, распространенность

Introducere

Infecția cu virusul hepatitei B (VHB) este o problemă majoră de sănătate publică în majoritatea țărilor, cu aproximativ 2 miliarde de oameni din întreaga lume care sunt expuși la virus, aproape 300 de milioane de oameni sunt purtători ai infecției cronice cu VHB, rezultând cu peste un milion de decese pe an, legate de HVB cronică, ciroza hepatică și hepatocarcinom [4, 21, 23, 30].

Conform datelor OMS, se estimează că anual decedează de hepatită virală B acută 149 mii de persoane, de circa 4 ori mai mult față de numărul persoanelor decedate din cauza HVC acute (39 mii). [29]. Virusul hepatitei B (VHB) este agentul etiologic al bolilor hepatice acute și cronice, inclusiv al hepatitei fulminante (rata de mortalitate este de aproximativ 70%) [21], al cirozei și carcinomului hepatocelular, care este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer uman și o cauză majoră de deces la nivel mondial [33]. OMS definește hepatita cronică B (HCB) ca „persistența antigenului de suprafață al virusului hepatic B (AgHBs) timp de șase luni sau mai mult”, care de asemenea reprezintă o problemă majoră de sănătate publică. Între 20% și 30% din cei infectați cronic vor dezvolta aceste complicații și aproximativ 650 000 de oameni decedează anual din cauza HCB [30].

Progresarea spre ciroză și HCC este foarte lentă în fazele inactive (< 1% pe an), pe când progresarea spre ciroză în fazele de reactivare și imuno-activă poate apărea cu rata de 2-10% pe an. Progresarea de la ciroză la HCC poate apărea anual la 2-4% din pacienți. La bolnavii cu ciroză, riscul de HCC la o cumulare de 5 ani este de 17% în Asia de Est, 10% în Europa de Vest și în Statele Unite ale Americii, iar riscul de deces în aceeași perioadă este de 14% în Asia de Est și de 15% în Europa [14, 10].

Prevalența hepatitei virale B

Prevalența infecției cronice cu VHB este de aproximativ 5% la nivel mondial, dar aceasta diferă între regiuni: 0,1–2,0% în Statele Unite ale Americii și Europa de Vest, 2,0–8,0% în țările mediteraniene și Japonia și 8,0–20,0% în Asia de Sud și Regiunea Subsahariană [21].

Prevalența infecției cu VHB în populația generală variază considerabil în diferite teritorii și se evidențiază trei zone de endemicitate. Aproape 45% din populația lumii locuiește în regiuni cu **endemici-**

tate înaltă prin HVB (frecvența decelării markerului superficial al VHB ajunge ori depășește 8%, riscul de infectare pe parcursul vieții depășește 60% și există un risc major de contaminare în copilărie): Africa Subsahariană, Asia de Sud-Est, Bazinul Amazonian.

Alte 43% locuiesc în regiuni cu **endemicitate medie** (frecvența decelării AgHBs variază în jur de 2-7%, riscul de infectare pe parcursul vieții este de 20-60% pentru toate grupele de populație: Orientul Mijlociu, America de Sud și cea Centrală, Asia Centrală, Europa de Sud-Est.

Restul populației (12%) locuiește în teritorii cu **endemicitate redusă** (frecvența decelării AgHBs este sub 2%, iar riscul de infectare pe parcursul vieții ajunge la 20%: America de Nord, Europa de Nord-Vest, Australia, America de Sud, Canada [24].

Africa Subsahariană se situează pe locul doi după Asia în transmiterea VHB, cu valoarea totală de 50 milioane de persoane, ceea ce reprezintă circa 15% din purtătorii cronici la nivel global. În Camerun, prevalența HVB cronică este de circa 9% [22].

Prevalența VHB în populația generală din Indonezia este mai mare decât cea a VHC (2%), cu ratele cele mai mari în Makassar (7,1%) din Insula Sulawesi și cele mai mici în Jakarta (4,0%) din Insula Java [33].

În raportul UE din anul 2014 au fost raportate 17276 de cazuri de infecție cu virusul hepatitei B, cu o rată de 3,5 cazuri la 100000 de locuitori, datele variind de la un caz în Portugalia și două cazuri în Islanda la 688 de cazuri în Germania. Rata formelor acute a variat de la 0,1 în Portugalia la 3,7 cazuri la 100000 în Letonia. Rata globală de raportare pentru hepatita B acută este de 0,8 cazuri la 100000, fiind considerată mai mică decât rata formelor cronice – 8,1 cazuri la 100000. Rata infecțiilor cronice a variat de la 3,1 cazuri la 100000 locuitori în Estonia până la 14,9 cazuri în Suedia [8, 9].

În Republica Moldova, indicii morbidității prin hepatita virală B acută s-a redus de la 25,46 la 100000 populație în anul 1997 până la 0,99 în 2015; prin hepatita virală D (HVD) – de la 1,89 până la 0,1 în 2015, dar indicii menționați depășesc indicii țărilor europene: Austria – 0,7 cazuri la 100000 populație, Franța – 0,2, Germania – 0,7, Ungaria – 0,6, România – 1,6; pentru hepatita virală C acută: Austria – 1,6 cazuri la 100000 populație, Ungaria – 0,4, Grecia – 0,1, Lituania – 1,3, Estonia – 1,7, România – 0,4 [25].

Totodată, în dinamica multianuală se observă o creștere lentă a morbidității prin hepatite cronice și ciroze hepatice de origine virală: de la 35,98±0,23% în anul 2000 până la 49,68±0,19% în 2011 pentru hepatitele cronice și de la 22,27±0,26% în anul 2000 până la 44,34±0,72% în 2011 pentru cirozele hepatice. În aceeași ordine de idei, la studierea structurii etiologice a hepatitelor virale cronice s-a stabilit că cele mai multe din ele sunt provocate de virusul B – 58,19%. O situație similară se atestă și în cazul

cirozelor hepatice, ponderea majoră având-o virusul hepatitei B, cu media de 43,06% cazuri pentru anii 2000-2011, iar cele provocate de virusul D au constituit 9,44% [18].

Genotipurile virusului hepatitei virale B

În 1988, Okamoto și colab. au grupat pentru prima dată virusul hepatitei virale B (VHB) în 4 genotipuri bazate pe o divergență $\geq 8\%$ în genomul complet. Au fost identificate secvențe și genotipuri A, B, C și D. Mai târziu, Nordner et al. au propus genotipurile E și F, care se deosebesc cu mai mult de 4% în gena S, față de celelalte grupe de genotipuri, și acesta a devenit un criteriu de alternativă de clasificare a genotipurilor distincte.

Genotipul G al VHB este cel mai puțin comun și a fost raportat în anul 2000 din probele pacienților francezi și americani, dar geografic originea sa este încă necunoscută. Genotipul H a fost depistat în America Centrală și regiunea Amazonului și este strâns legat de genotipul F al VHB, prevalând în Mexic. Genotipul I descris în Vietnam nu întrunește criteriile pentru un genotip nou prin diversitatea sa, în secvența genomului complet este doar 7% față de cel mai apropiat vecin – genotipul C.

Genotipul J este o variantă descrisă la un pacient japonez care a călătorit anterior în Borneo. Acesta este considerat a fi filogenetic poziționat între om și primate. VHB este aproape de tulpini care au fost identificate anterior la urangutani și giboni. În Africa de Est (inclusiv Malawi și Tanzania), genotipul O a fost identificat în marea majoritate ($> 90\%$) a cazurilor la pacienții din Asia de Vest, de exemplu, în Turcia, precum și în Orientul Mijlociu, inclusiv Iran. Genotipul D, de asemenea, a fost identificat în aproximativ 50% din cazuri în Europa de Est, iar genotipul A – la circa 30%. Deși unele țări au o proporție mai mare a genotipului A, de exemplu, 86% în Polonia și 67% în Cehia. Genotipul D se decelează mai des în Rusia (93%), România (67%) și Croația (80%) [6].

În caz de coinfecție simultană cu diferite variante, recombinări între genotipuri, pot avea loc mutații în regiunile pre-core și core ale VHB. Mutațiile minore de tip *shift antigen* pot avea loc în diferite regiuni ale genomului, ele modificând, într-un fel sau altul, formele infecției. Mutațiile în genotipul VHB pot influența seroconversia AgHBe și, în general, evoluția infecției. La pacienții AgHBe pozitivi, genotipurile A și B sunt mai sensibile la interferon decât genotipurile D și C [18].

Motivele pentru care unii pacienți cu infecție cronică cu VHB progresează la HCC sunt în curs de dezbatere. Factorii-gazdă, cum ar fi răspunsul imun la HBV, predispoziția genetică la dezvoltarea HCC, ratele de replicare ridicate ale VHB, precum și anumite mutații în genomul VHB pot influența dezvoltarea HCC. O mutație dublă în regiunea primer princi-

pal bazală (PPB) a genomului VHB, care implică o substituție A-T la nucleotida 1762 și G – o schimbare a nucleotidului 1764 – a fost asociată cu dezvoltarea HCC. Mai mult decât atât, o mutație în regiunea pre-core (PC) a genotipului G al VHB implică o schimbare a nucleotidului 1896, care a fost descrisă la pacienții cu AgHBe negativ.

Cu toate acestea, rolul acestor mutații în patogeneză HCC nu este bine stabilit. Mutațiile din regiunea PC previn producerea antigenului E al hepatitei B (AgHBe), prin introducerea unui codon stop prematur în cadrul de citire deschisă în regiunea pre-core. Altă mutație comună este o mutație dublă în regiunea PPB (A1762T/G1764A), care eșuează transcrierea ARNm pre-core, dar nu afectează în mod serios pregenomul ARN viral, ducând la o scădere a expresiei AgHBe până la 70%, și îmbunătățește replicarea genomului viral. Deși frecvențele pre-core și mutațiile PPB variază între genotipurile VHB, acestea sunt asociate cu hepatita fulminantă B și carcinomul hepatocelular în foarte multe cazuri.

Datele aceluiași studiu relatează rate de prevalență pentru genotipurile D, A+D și A de 60,5%, 31,4% și 8,1% respectiv. Totodată, s-a demonstrat că HVB asociată cu mutațiile PPB A1762T/G1764A, urmate de mutațiile PC G1896A în ADN-ul virusului hepatitei virale B, sugerează hepatocarcinogeneză [5].

Genotipul C este asociat cu dezvoltarea cirozei și a carcinomului hepatocelular, precum și cu o rată de răspuns mai mică la terapia cu interferon. Comparativ cu genotipul B, genotipul C implică o rată mai mică de seroconversie de la AgHBe la anti-HBe și valoarea crescută de ADN al HVB. Indivizii infectați cu genotipul B al VHB mai frecvent sunt asimptomatici și o mare parte sunt infectați ca urmare a statutului de donator, ceea ce reprezintă o amenințare substanțială a siguranței transfuziilor de sânge [28].

Hepatita D

Primul indiciu pentru descoperirea virusului hepatitei D a fost descrierea din Torino, la mijlocul anilor '70, a antigenului *delta*, detectabil numai la purtătorii virusului hepatitei B (VHB), cu boală hepatică severă. Datorită variabilității VHB, s-a crezut inițial că antigenul delta a fost o expresie a VHB și un indicator al unei forme mai severe de hepatită B. Mențiunea unei variante mai patogene a VHB identificat de antigenul delta a fost primită cu suspiciune și ironie. Având în vedere natura sa complicată și în urma multor subtipuri de AgHBs, antigenul delta ar fi fost dat uitării, dar, din fericire, în 1978, Institutul Național de Sănătate din SUA s-a interesat și a studiat natura noului antigen și relația acestuia cu VHB, ulterior fiind numit *virusul hepatitei D* (HDV) și clasificat ca fiind singurul membru al familiei *Deltaviridae*, genul *Deltavirus* [20].

Hepatita delta este cauzată de infecția cu virusul hepatitei D (HVD) și reprezintă forma cea mai gravă

de hepatită virală cronică. Hepatita virală delta cronică este asociată cu frecvența mare în dezvoltarea cirozei hepatice, decompensării hepatice și carcinomului hepatocelular (HCC) [32]. Infecțiile cu virusul hepatitei D apar exclusiv la persoanele infectate cu VHB [30].

S-a estimat că 15-20 milioane de oameni din întreaga lume au infecție cronică cu VHD sau 5% din populația infectată cu virusul hepatitei B, cu diferențe geografice substanțiale. Cele mai mari prevalențe au fost identificate în bazinul mediteranean, Orientul Mijlociu, Europa Centrală și Asia de Nord, Africa de Vest și cea Centrală, bazinul Amazonului (Brazilia, Peru, Venezuela, Columbia), insulele Pacificului și Vietnam [21, 26].

Aproape 90% din pacienții cu hepatită cronică B dobândesc sub formă de suprainfecție HVD. Infecția cronică cu virusul D este frecvent asociată cu o hepatită cronică activă, care duce la ciroză în aproape 70% cazuri cu hepatită de 5-10 ani. Incidența cirozei este estimată a fi de trei ori mai mare la pacienții cu HVD coinfectie cronică, decât la cei cu monoinfecție cu HVB cronică, cu un risc mai mare de decompensare timpurie și dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Replicarea persistentă a VHD duce la ciroză și HCC cu rate anuale de 4% și 2,8% și este cel mai important predictor al mortalității, evidențiind necesitatea terapiei antivirale [7]. Remisiuni ale bolii se înregistrează în 15% cazuri [16].

Virusul hepatitei delta (HDV) este un virus hepatotrop, care are un genom ARN foarte mic (aproximativ 1700 de baze). Pentru formarea virionilor infecțioși, structura ribonucleoproteinei VHD este ambalată în proteinele anvelopei virusului hepatitei B (VHB) în timpul procesului de replicare virală. Astfel, reproducerea HDV este posibilă numai la persoanele infectate cu VHB. Prin urmare, VHD este un virus ce afectează persoanele cu HVB.

Virusul hepatitei delta a fost descoperit la pacienții cu afecțiuni hepatice severe infectați cu HVB. Multe dintre studiile efectuate de atunci au demonstrat că coinfecția sau superinfecția cu HDV și HBV a cauzat boli de ficat mai severe, comparativ cu infecția doar cu VHB. Astfel, în ceea ce privește sănătatea comunității, s-a sugerat că HVD trebuie monitorizată cu atenție la bolnavii cu infecție cu VHB [3].

Studiile anterioare au demonstrat existența a opt genotipuri de VHD cu secvență diversă de nucleotide de până la 16% în același genotip al VHD, comparativ cu diversitatea de 20-36% între diferite genotipuri. Genotipul 1 al HVD este răspândit în întreaga lume și reprezintă genotipul dominant în Europa. Genotipul 2 este în principal detectat în Extremul Orient, iar genotipul 3 este observat exclusiv în partea de nord a Americii de Sud. Genotipul 4 a fost detectat în Taiwan și Japonia, genotipurile 5-8 își au sursa în Africa. Genotipul 1 al VHD poate fi

asociat atât bolii ușoare, cât și celei severe, pe când genotipul 2 induce în principal o formă ușoară de boală. Genotipul 3 al VHD a fost legat de focare de hepatită severă și genotipul 4 a fost asociat cu boli hepatice ușoare sau severe [27]. În România domină genotipul 1 al VHD [17].

Seroprevalența HVD este diferită în diverse regiuni ale lumii, nefiind întotdeauna la un nivel cu VHB. De exemplu, 90% din bolnavii cu VHB sunt infectați cu ambele virusuri în insulele din Pacific, pe când în Italia, ratele sunt de 8%, iar în Japonia – de 5% [26].

Prevalența HVD este în scădere în unele țări endemice, dar e în creștere în nordul și centrul Europei, datorită migrației. Un studiu de la Hannover, din 2006, a constatat o prevalență la anti-HDV/HBsAg de 11,3% din 2354 de subiecți, dintre care 26% au fost originari din Turcia și 28% din Europa de Est. Un alt studiu, efectuat la Londra, a demonstrat o prevalență ridicată în rândurile imigranților din sudul și estul Europei (28,1%), Africa (26,8%) și Orientul Mijlociu (7,3%). Un studiu realizat în Egipt a demonstrat că coinfectia HVD cu HVB este legată de severitatea bolii hepatice. Evaluarea și îmbunătățirea situației în astfel de cazuri sunt necesare, deoarece VHD nu demonstrează un răspuns virusologic susținut la tratament (rata de răspuns este de 20-25%). Ratele sunt mari atâta timp cât AgHBs este pozitiv [12].

Utilizarea alcoolului de către tineri, intoxicația cu alcool și consumul de droguri sunt asociate cu comportamente sexuale riscante, care sunt factori de risc de infecție cu HIV, hepatita virală și bolile cu transmitere sexuală [2].

HVD este transmisă, la fel ca și VHB, prin contact direct cu sângele și fluidele infectate. Există un risc de transmitere a HVD prin contact sexual, deși este mult mai mic decât VHB. VHD este rareori transmis vertical, de la mamă la făt. Transmiterea orizontală (intrafamilială) poate avea loc ca urmare a leziunilor percutanate, dar nu printr-un contact ocazional [1].

Un studiu din Vietnam a relatat factorii de risc pentru infecția cu VHD. Rate mai mari au fost observate în rândul persoanelor care injectează droguri (25,6%), lucrătorii sexului comercial (8,8%) și recruții militari (17,8%) [11].

Particularitățile evolutive și riscul cronicizării infecției cu VHD depind nu numai de mecanismul infectării, ci și de vârsta la care s-a produs infectarea, de genotipul VHB și VHD. A fost demonstrat că infectarea cu genotipul 1 al VHD și cu genotipul C al VHB la o vârstă mai avansată comportă riscuri mai mari de cronicizare, cu progresare până la CH și hepatocarcinom; de asemenea, poate predispuce și la apariția formelor fulminante de hepatită virală D [18].

HVD rămâne un flagel medical în țările sărace ale globului, în care VHB este endemic. Infecția este sub control în țările dezvoltate, în care a fost pusă în aplicare vaccinarea contra HVB. În unele țări, hepatita D rămâne, cu toate acestea, o problemă medicală

majoră la consumatorii de droguri și la imigranții ce provin din zonele în care infecția cu HVD rămâne endemică [19].

Impactul social al HVB

La nivel mondial, bolile infecțioase, inclusiv hepatitele virale parenterale, cauzează o povară semnificativă pentru sistemul de sănătate prin morbiditate, invaliditate și mortalitate, având în continuare un impact negativ sporit asupra economiei țării, în special pentru statele în curs de dezvoltare [13]. Cele mai multe persoane infectate cu virusul hepatitei B nu cunosc statutul lor și, prin urmare, devin o verigă importantă în lanțul de transmitere a bolii, astfel favorizând formarea unor noi focare de infecții, în special cu virusul hepatitelor B și C, ultima practic până la 80% evoluează spre forma cronică, ciroză, nu rareori în cancer primar (hepatocarcinom) al ficatului.

Actualmente, multe studii dedicate impactului negativ utilizează indicatorul DALY (Disability Adjusted Life Years) – *ani de viață ajustați la dizabilitate* – pentru a estima povara hepatitei B în diferite țări sau regiuni. Studiile axate pe problema în cauză demonstrează că, odată cu sporirea incidenței prin hepatita virală B cronică la 100000 populație, crește semnificația indicatorului DALY. După informația prezentată de C.E. Marcon [15], hepatitei virale B cronice îi revin 62,5% din numărul total de DALY pentru hepatitele virale B, C și D.

Conform ultimelor date ale Organizației Mondiale a Sănătății (2014), se estimează că mortalitatea prin cirozele hepatice, inclusiv cauzate de HVB, D ocupă locul 12 la nivel mondial. Totodată, OMS estimează o pierdere de 1.468.487 DALY (ani de viață ajustați la dizabilitate) pe an doar din cauza hepatitei B cronice; pentru regiunea europeană, acest indicator constituie 96.574 DALY [29].

Cele expuse pot servi ca premise întru inițierea unui astfel de studiu în Republica Moldova, unde hepatitele virale B, C și D reprezintă o problemă prioritară. Rezultatele obținute vor contribui la îmbunătățirea managementului hepatitelor virale parenterale, în special cronice, prin optimizarea evaluării, planificării și perfecționării măsurilor de control și de răspuns, iar în continuare – la reducerea morbidității, invalidității și mortalității prin hepatitele virale nominalizate, inclusiv C, și a semnificației indicatorului DALY pentru Republica Moldova.

Concluzii

1. Prevalența infecției cronice cu VHB este de aproximativ 5% la nivel mondial, dar aceasta diferă între regiuni.

2. Genotipul D se decelează mai des în Rusia (93%) și România (67%).

3. Aproape 90% din pacienții cu hepatită cronică B dobândesc HVD sub formă de suprainfecție.

Infecția cronică cu virusul D este frecvent asociată cu o hepatită cronică activă, care duce la ciroză la aproape 70% din pacienții cu hepatită de 5-10 ani.

4. OMS estimează o pierdere de 1.468.487 DALY (ani de viață ajustați la dizabilitate) pe an doar din cauza hepatitei B cronice, pe când pentru regiunea europeană acest indicator constituie 96.574 DALY.

Bibliografie

1. Alison A. E. et al. *Hepatitis Viruses: Hepatitis B and Hepatitis D*. In: R.A. Kaslow et al. (eds.), *Viral Infections of Humans*. New York: Springer Science+Business Media, 2014.
2. Belani H. et al. *Integrated Prevention Services for HIV Infection, Viral Hepatitis, Sexually Transmitted Diseases, and Tuberculosis for Persons Who Use Drugs Illicitly: Summary Guidance from CDC and the US Department of Health and Human Services*. In: *Recommendations and Reports*, November 9, 2012, nr. 61(RR05), p. 1-40.
3. Bulut Yasemin et al. *High genetic diversity of hepatitis delta virus in eastern Turkey*. In: *J. Infect. Dev. Ctries*, 2014; nr. 8(1), p. 74-78.
4. Cobîlteanu L. *Deregările hemostazei și tratamentul la pacienții cu ciroze hepatice*. Autoref. tezei de dr. șt. med., Chișinău, 2016, 21 p.
5. Constantinescu I. et al. *Hepatitis B Virus Core Promoter Mutations in Patients With Chronic Hepatitis B and Hepatocellular Carcinoma in Bucharest, Romania*. In: *Hepat. Mon.*, 2014 October; nr. 14(10), e22072, p. 1-3.
6. Croagh C. et al. *Genotypes and viral variants in chronic hepatitis B: A review of epidemiology and clinical relevance*. In: *World J. Hepatol.*, 2015 March 27; nr. 7(3), p. 289-292.
7. EASL. *Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. In: *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 57, p. 167-185.
8. ECDC. *Annual epidemiological report Reporting on 2011 surveillance data and 2012 epidemic intelligence data*; 2013, p. 45. http://ecdc.europa.eu/en/publications/_layouts/forms/Publication_DispForm.aspx?List=4f55ad51-4aed-4d32-b960-af70113dbb90&ID=989
9. ECDC. *Hepatitis B and C surveillance in Europe 2012*; 2014, p. 15-17.
10. Ghid practic *Siguranța injectiilor*. Chișinău, 2015, 42 p.
11. Hall N. et al. *Prevalence of Hepatitis Delta Virus among Persons Who Inject Drugs, Vietnam*. In: *Emerging Infectious Diseases*, vol. 21, no. 3, March 2015, p. 541.
12. Hatzakis A. et al. *The State of Hepatitis B and C in the Mediterranean and Balkan Countries: Report from a Summit Conference*. In: *Journal of Viral Hepatitis*, 2013, nr. 20 (Suppl. 2), p. 1-20.
13. Head G.M. et al. *UK investments in global infectious disease research 1997-2010: a case study*. In: *Lancet Infect. Dis.*, 2013; nr. 13, p. 55-64.
14. Locarnini St., Hatzakis A., Chen D.-S. *Strategies to control hepatitis B: Public policy, epidemiology, vaccine and drugs*. In: *Journal of hepatology*, 2015, vol. 62, p. 577.
15. Marcon C.E. et al. *Trends in the Burden of Hepatitis B in a Southern Brazilian State*. In: *Hepat. Mon.*, 2015 Nov. 28; nr. 15(11), p. e31906. doi: 10.5812/hepatmon.31906. 2015 Nov. PubMed PMID: 26834790; PubMed Central PMCID: PMC4719131.
16. Pîntea V. *Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogene, tabloul clinic, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău, 2014, 259 p.
17. Popescu G.A. et al. *Epidemiology of Hepatitis D in Patients Infected With Hepatitis B Virus in Bucharest: A Cross-Sectional*. In: *Journal of Medical Virology*, 2013, nr. 85, p. 769-774.
18. Prisacari V., Paraschiv A., Spînu C., Holban T. *Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul*: Chișinău, 2013, p. 11-102.
19. Rizzetto M. *Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology*. In: *Cold. Spring Harb. Perspect. Med.*, 2015; nr. 5, p. a021576.
20. Rizzetto M. *The adventure of delta*. Department of Medical Sciences, University of Torino, Torino, 10126, Italy. In: *Liver Int.*, 2016; nr. 36 (Suppl. S1), p. 135-140.
21. Sagnelli E. et al. *Epidemiology of acute and chronic hepatitis B and delta over the last 5 decades in Italy*. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2014; nr. 20(24), p. 7635-7638.
22. Shevell L., Meriki H. D., Cho-Ngwa F. *Epidemiology of human immunodeficiency virus-1 and hepatitis B virus co-infection and risk factors for acquiring these infections in the Fako division of Southwest Cameroon*. In: *BMC Public Health*, 2015, nr. 15, p. 2.
23. Spînu C. ș.a. *Hepatitele virale și HIV*. Chișinău, 2013, 296 p.
24. Spînu C., Iarovoi P., Holban T., Cojuhari L. *Hepatita virală B (etiologie, epidemiologie, diagnostic, tratament și profilaxie)*. Chișinău, 2008, p. 32-56.
25. *Supravegherea de stat a sănătății publice în Republica Moldova*. Raport Național, 2014, p. 84.
26. Tahaei S.M.E. et al. *Prevalence of hepatitis D virus in hepatitis B virus infected patients referred to Taleghani hospital, Tehran, Iran*. In: *Gastroenterol. Hepatol. Bed. Bench.*, 2014; nr. 7(3), p. 145.
27. Tien Sy B. et al. *High Prevalence and Significance of Hepatitis D Virus Infection among Treatment-Naive HBsAg-Positive Patients*. In: *Northern Vietnam*, October 2013, vol. 8, Issue 10, p. e78094.
28. Wang Y.J. et al. *Molecular epidemiological study of hepatitis B virus in blood donors from five Chinese blood centers*. In: *Arch. Virol.*, 2012, nr. 157, p. 1699-1705.
29. WHO. *Global Burden Disease*, 2014. http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
30. WHO. *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis binfection*, martie 2015, p. 19.
31. WHO. *Prevention & Control of Viral Hepatitis Infection: Frame work for Global Action*, 2012, p. 5.
32. Wranke A. et al. *Anti-HDV IgM as a Marker of Disease Activity in Hepatitis Delta*. In: *PLOS ONE*, July 2014, vol. 9, issue 7, e101002, p. 1.
33. Yano Y., Utsumi T., Lusida M.I. *Hepatitis B virus infection in Indonesia*. In: *World Journal of Gastroenterology*, 2015; nr. 21(38), p. 10714-10715.

Prezentat la 09.12.2016

Cristina Josanu, doctorandă,
Centrul Național de Sănătate Publică.
Tel. 068811866,
e-mail: cristinajosanu@yahoo.com