

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

*C.Z.U: 616.36-004-07:616.36-089.843:614.2[043.2]*

**PÎRVU Victor**

**ANALIZA REPERELOR CLINICE-BIOLOGICE ȘI SCORIFICAREA PACIENȚILOR  
CU CIROZĂ HEPATICĂ ÎN PROGRAMUL DE TRANSPLANT DE FICAT**

**321.24 - TRANSPLANTOLOGIE**

**Teză de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2024**

Teza a fost elaborată în Laboratorul de chirurgie științific „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

**Conducător**

Peltec Angela dr. hab. șt. med., conf. univ.

A. Peltec

**Membrii comisiei de îndrumare:**

Hotineanu Adrian dr. hab. șt. med., prof. univ.

Taran Natalia dr. șt. med.

Codreanu Igor dr. șt. med.

Hotineanu  
Taran N.  
Codreanu

Susținerea va avea loc la 14.02.2024, 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 Consiliului Științific al Consorțiului din 05.12.2023 (*proces verbal nr.26*).

**Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:**

**Președinte:**

Nacu Viorel dr. hab. șt. med., prof. univ.

Nacu Viorel

**Membrii:**

Peltec Angela dr. hab. șt. med., conf. univ.

A. Peltec

**Referenți oficiali:**

Hotineanu Adrian dr. hab. șt. med., prof. univ.

Brașoveanu Vladislav dr. șt. med., pro. univ.

Mihaila Mariana dr. șt. med.

Hotineanu  
Brașoveanu  
Mihaila M.

Autor

Pîrvu Victor

Pîrvu Victor

© Pîrvu Victor, 2024

## CUPRINS

<b>ADNOTARE (în româna, rusă și engleză)</b> .....	4
<b>LISTA ABREVIERILOR</b> .....	7
<b>LISTA TABELELOR</b> .....	8
<b>LISTA FIGURILOR</b> .....	9
<b>INTRODUCERE</b> .....	10
<b>1.CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI MODERNE A CIROZEI HEPATICE DECOMPENSATE</b> .....	18
1.1. Istoricul natural și complicațiile cirozei hepatice.....	18
1.2. Standartul de aur în tratamentul cirozei hepatice – Transplantul hepatic.....	24
1.3. Indicații pentru efectuarea transplantului hepatic.....	32
1.4. Contraindicații pentru transplant hepatic.....	37
1.5. Stratificarea pacienților cu ciroză hepatică în lista de așteptare.....	44
1.6. Evoluția scorului MELD și implicațiile sale în alocarea transplantului hepatic.....	48
1.7. Validarea externă a modelelor de prognostic.....	49
<b>2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU</b> .....	55
2.1. Caracteristica generală a cercetării.....	55
2.2. Metode de investigație și criterii de diagnostic.....	58
2.3. Procedeele de analiză statistică a rezultatelor.....	68
<b>3. CARACTERISTICA CLINICO-EVOLUTIVĂ A PACIENȚILOR AFLAȚI PE LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC</b> .....	70
3.1. Evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive a pacienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic.....	70
3.2. Analiza factorilor de prioritizare a recipienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic .....	81
3.3. Comparația acurateții predictive între scorul MELD, scorul MELD Na și scorul MESO-index privind mortalitatea în primele 3 luni de la listare pentru transplant hepatic.....	92
3.4. Comparația acurateții predictive între scorul MELD, MELD Na, MESO-index, UKELD, refit MELD, refit MELD Na, up MELD, MELD AS, i MELD, MELD 3.0 privind mortalitatea în primele 3 luni de la listare pentru transplant de ficat.....	94
3.5. Validarea noului scor de predicție a mortalității la pacienții din lista de transplant de ficat din Republica Moldova.....	96
<b>4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE</b> .....	101
<b>CONCLUZII</b> .....	117
<b>RECOMANDĂRI</b> .....	118
<b>BIBLIOGRAFIE</b> .....	119
ANEXA 1.Chestionar clinic structurat de evaluare a pacienților cu ciroză hepatică incluși in lista de așteptare pentru transplant hepatic.....	133
ANEXA 2.Acte de implementare.....	136
ANEXA 3. Acordul informat al pacientului pentru participare în studio.....	138
<b>INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII</b> .....	139
<b>DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII</b> .....	143
<b>CV-candidatului</b> .....	144

## ADNOTARE

### **Pîrvu Victor „ Analiza reperelor clinice-biologice și scorificarea pacienților cu ciroză hepatică în programul de transplant de ficat”.**

Teza de doctor în științe medicale, Chișinău, 2024, care constă din introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări, bibliografie din 222 titluri, 146 pagini conținut de bază, 25 tabele, 16 figuri. Rezultatele obținute sunt publicate în 29 lucrări științifice.

**Cuvinte cheie:** lista de așteptare, transplant hepatic, scoruri prognostice, ciroză hepatică de etiologie virală, donator, scorul MELD, factori de risc, complicații, insuficiență hepatică acută.

#### **Domeniul de studiu: 321.24 – transplantologie**

**Scopul lucrării:** Studierea reperelor clinice-biologice și analiza diferitor scoruri prognostice pe populația cu ciroză hepatică de etiologie virală din lista de așteptare pentru transplant de ficat din Republica Moldova.

**Obiectivele lucrării:** 1. Evaluarea reperelor clinice-biologice la pacienți din lista de așteptare pentru transplant de ficat. 2. Analiza factorilor de prioritizare a recipienților pentru lista de așteptare pentru transplant hepatic. 3. Comparația acurateței predictive între scorul MELD, MELD Na, MESO-index privind mortalitatea în primele 3 luni de la listare pentru transplant de ficat. 4. Validarea scorului prognostic MELD 3.0 privind mortalitatea în primele 3 luni a recipienților din lista de așteptare pentru transplant de ficat. 5. Elaborarea algoritmului de înrolare a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată din lista de așteptare a transplantului de ficat în baza scorului de prognostic cu acuratețe predictivă maximală validat

**Noutatea științifică:** A fost realizată o evaluare complexă a criteriilor de includere în lista de așteptare pentru transplant de ficat cu crearea unui sistem de monitorizare validat și adaptat pentru Republica Moldova.

**Problema științifică soluționată:** A fost validat nou scor prognostic care depășește valoarea predictivă a scorului MELD și care ar facilita includerea pacienților în listă de așteptare pentru transplant de ficat în dependență de severitatea bolii, astfel pacienții cu boala hepatică în stadiul terminal în stare gravă să aibă prioritate în beneficierea de transplant hepatic.

**Valoarea aplicativă a lucrării:** S-a elaborat un algoritm de validare a scorului prognostic MELD 3.0 cu cut-off-ul 13, care va aprecierea momentul limită pentru accesul la o grefă și prioritizarea în timp util pentru a asigura șanse cât mai mari de supraviețuire a tuturor recipienților aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic.

**Implementarea rezultatelor științifice:** Rezultatele științifice și recomandările practice sunt implementate în procesul didactic al Catedrei de chirurgie nr. 2 USMF „Nicolae Testemițanu”, secțiile de profil chirurgical și terapeutic al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

## АННОТАЦИЯ

Pîrvu Victor

### **Анализ клинико-биологических ориентиров и определение приоритетности пациентов с циррозом печени в программе трансплантации печени**

**Диссертация на соискание ученой степени, Кишинев, 2024**

Диссертация состоит из 3 глав, обзора результатов, выводов, рекомендаций, списка литературы, которая состоит из 222 источников, 146 страниц базового содержания, 25 таблиц, 16 фигур. Полученные результаты были опубликованы в 29 научных работах.

**Ключевые слова:** лист ожидания, трансплантация печени, прогностические баллы, вирусный цирроз печени, донор, балл MELD, факторы риска, осложнения, острая печеночная недостаточность.

**Специальность: 321.24 – трансплантология**

**Цель работы:** изучение клинико-биологических особенностей и анализ различных прогностических показателей в популяции с вирусным циррозом печени, находящейся в листе ожидания трансплантации печени в Республике Молдова.

**Задачи исследования:** 1. Оценка клинико-биологических показателей у больных, стоящих в очереди на трансплантацию печени. 2. Анализ факторов приоритетности реципиентов в листе ожидания трансплантации печени. 3. Сравнение точности прогнозирования между оценкой MELD, MELD Na, MESO-индексом смертности в первые 3 месяца после включения в лист для трансплантации печени. 4. Валидация прогностической шкалы MELD 3.0 смертности в первые 3 месяца реципиентов в списке ожидания трансплантации печени. 5. Разработка алгоритма включения больных декомпенсированным циррозом печени вирусной этиологии в лист ожидания трансплантации печени на основе валидизированного прогностического балла с максимальной прогностической точностью.

**Научная новизна исследования:** Была проведена комплексная оценка критериев включения в лист ожидания на трансплантацию печени с созданием валидированной системы мониторинга, адаптированной для Республики Молдова.

**Решена научная задача:** Предложена новая оценка, которая превосходит прогностическую ценность оценки MELD и позволит включать пациентов в лист ожидания на трансплантацию печени в зависимости от тяжести заболевания.

**Практическое значение научной работы:** Был разработан алгоритм для проверки прогностического показателя MELD 3.0 с пороговым значением 13, который позволит оценить момент отсечения для доступа к трансплантату и своевременно расставить приоритеты, чтобы обеспечить максимально возможные шансы на выживание для всех реципиентов на списки ожидающих трансплантации печени.

**Внедрение научных результатов:** Научные результаты и практические рекомендации внедряются в учебный процесс кафедры хирургии № 2 ГУМФ им. «Николае Тестемицану», секций хирургического и терапевтического профиля Республиканской клиники им. «Тимофей Мошняга».

## ANNOTATION

**Pîrvu Victor**

**Analysis of clinical-biological landmarks and the prioritization of patients with liver cirrhosis in the liver transplant program.**

**Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2024**

The thesis is presented on 146 pages and includes: introduction, 3 chapters, synthesis of the obtained results, conclusions, recommendations, bibliography comprised of 222 titles, 25 tables, 16 figures. The obtained results are published in 29 scientific papers.

**Key words:** waiting list, liver transplantation, prognostic scores, viral liver cirrhosis, donor, MELD score, risk factors, complications, acute liver failure.

**Field of study: 321.24 – transplantology**

**The purpose of the study:** Study of clinical-biological landmarks and analysis of different prognostic scores in the population with viral liver cirrhosis on the waiting list for liver transplantation in the Republic of Moldova.

**Objective of the study:** 1. Evaluation of clinical-biological milestones in patients on the waiting list for liver transplantation. 2. Analysis of recipient prioritization factors for the liver transplant waiting list. 3. Comparison of predictive accuracy between MELD score, MELD Na, MESO-index on mortality in the first 3 months after listing for liver transplantation. 4. Validation of the MELD 3.0 prognostic score on mortality in the first 3 months of recipients on the liver transplant waiting list. 5. Development of the algorithm for enrolling patients with liver cirrhosis of decompensated viral etiology from the liver transplant waiting list based on the validated prognostic score with maximum predictive accuracy.

**Scientific novelty:** A comprehensive assessment of the criteria for inclusion on the waiting list for liver transplantation was carried out with the creation of a validated monitoring system adapted for the Republic of Moldova.

**The solved scientific problem:** A new score has been proposed that exceeds the predictive value of the MELD score and would facilitate the inclusion of patients in the waiting list for liver transplantation depending on the severity of the disease, so that patients with severe end-stage liver disease are given priority for liver transplantation.

**Applicative value of the study:** An algorithm was developed to validate the MELD 3.0 prognostic score with a cut-off of 13, which will assess the cut-off moment for access to a graft and prioritization in a timely manner to ensure the highest possible chances of survival for all recipients on the lists of waiting for a liver transplant.

**Implementation of the results:** The scientific results and practical recommendations are implemented in the didactic process of the Department of Surgery No. 2 USMF "Nicolae Testemitanu", surgical and therapeutic sections of Republican Clinical Hospital "Timofei Mosneaga".

## LISTA ABREVIERILOR

AFP – alfa-fetoproteină	TIPS – șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular
ALT – alaninaminotrasferaza	TR – transplant de rinichi
anti HBA –anticorpi către virusul hepatitei A	TVP – tromboză de vena portă
AST – aspartataminotrasferaza	UKELD –United Kingdom End-Stage Liver Disease
BHST – boala hepatică în stadiul terminal	UNOS – United Network for Organ Sharing
Ca – calciu	USG – ultrasonografie
CBP –colangită biliară primară	VCI – vena cavă inferioară
CH – ciroză hepatică	VH – vene hepatice
CSP – colangită sclerozantă primară	WD – boala Wilson
CTP – Child-Turcotte-Pugh	$\gamma$ - GTP – gama-glutamyltranspeptidaza
EH – encefalopatie hepatică	VPP – valoarea predictivă pozitivă
FEGDS – fibroesofagoduodenoscopie	VPN – valoarea predictivă negativă
FLAS – scorul de alocarea ficatului francez	
HAI –hepatită autoimună	
Hb – hemoglobina	
HBV – hepatita virală B	
HCC – carcinomul hepatocelular	
HCV – hepatita virală C	
HDV –hepatita virală D	
HH – hemocromatoza ereditară	
HIV – virusul imunodeficienței umane.	
HPPP – hipertensiune porto-pulmonară	
IFN – interferon	
IHA – insuficiență hepatică acută	
IMC – indicele masei corporale	
INR – raportul internațional normalizat al timpului de protrombină	
MELD – model for end-stage liver disease	
PAF – polineuropatia amiloidotică familială (	
PBS – peritonită bacteriană spontană	
PHT1 – hiperoxalurie primară tip 1	
RBV – ribavirină	
RMN – rezonanța magnetică nucleară	
SHP –sindrom hepatopulmonar	
SHR – sindrom hepato-renal	
TH –transplant hepatic	
THD–transplant hepatic domino	
THDV – transplant hepatic de la donator viu	
TI – terapie intensivă	

## LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Indicațiile la pacienții cu boala hepatică pentru transplant hepatic.....	33
Tabelul 2. Contraindicații absolute și relative actuale în transplantul hepatic.....	37
Tabelul 3. Scorul MELD la pacienții din lista de așteptare pentru transplant de ficat reevaluat.....	65
Tabelul 4. Date demografice, grupa sanguină și etiologia bolii hepatice a pacienților din studiu.....	73
Tabelul 5. Durata așteptării la pacienții cu ciroză hepatică în dependență de grupa sanguină.....	74
Tabelul 6. Factorii de risc pentru prezența infecției cu virus hepatic tip HBV la pacienții din lotul de studiu.....	76
Tabelul 7. Comorbidități ale pacienților din lotul de studiu.....	77
Tabelul 8. Analiza generală a sângelui a candidaților de pe lista de așteptare.....	77
Tabelul 9. Evaluare biochimică a pacienților cu patologie hepatică din lista de așteptare.....	78
Tabelul 10. Ponderea celor mai frecvente complicații prezente la pacienții din lotul de studiu.....	80
Tabelul 11. Scorurile prognostice calculate la pacienții din lista de așteptare pentru TH.....	80
Tabelul 12. Analiza comparativă a datelor socio-demografice pacienților cu boala hepatică transplantată, decedați și activi.....	82
Tabelul 13. Analiza comparativă a datelor antropometrice, grupa sanguină și rezus factor la pacienții din subploturile de studiu.....	83
Tabelul 14. Evaluarea pacienților cu boala hepatică în dependență de etiologie.....	84
Tabelul 15. Distribuția pacienților cu boala hepatică după durata așteptării.....	84
Tabelul 16. Repartizarea pacienților în dependență de factori medico-sociali.....	85
Tabelul 17. Comorbidități a pacienților din subploturile studiate.....	86
Tabelul 18. Analiza comparativă a datelor biologice la pacienții din subploturile de studiu.....	86
Tabelul 19. Evaluarea biochimică a pacienților cu boala hepatică din subploturile de studiu.....	87
Tabelul 20. Analiza comparativă a complicațiilor în ciroză hepatică.....	89
Tabelul 21. Scorurile prognostice calculate la pacienții din subploturile de studiu.....	91
Tabelul 22. Corelația dintre scorul MELD, scorul MELD Na.....	92
Tabelul 23 Curba ROC pentru scorul MELD, scorul MELD Na, scorul MELD Index.....	93
Tabelul 24. Evaluarea scorurilor prognostice a mortalității timpurii pînă la TH.....	94
Tabelul 25. Reclasificarea candidaților la transplant hepatic între MELD Na și MELD 3.0 în setul de validare.(A) numărul de pacienți, (B) numărul de decese.....	98



## LISTA FIGURILOR

Figura 1. Traseul modelelor de predicție prognostică.....	51
Figura 2. Numărul de accesări privind studii de predicție pe PubMed.....	52
Figura 3. Designul studiului.....	56
Figura 4. Numărul de pacienți înregistrați pe lista de așteptare (Abs.).....	71
Figura 5. Distribuția pe vîrstă a pacienților incluși în lista de așteptare (%).....	71
Figura 6. Distribuția geografică a pacienților cu ciroză hepatică listați pentru TH.....	72
Figura 7. Structura pacienților în funcție de etiologia bolii hepatice (%).....	74
Figura 8. Media duratei de așteptare în lista de transplant hepatic în dependență de etiologia patologiei hepatice.....	75
Figura 9. Media duratei de așteptare în lista pentru transplant hepatic (Abs.).....	76
Figura 10. Corelația dintre scorul MELD și MELD Na.....	92
Figura 11. Corelația dintre scorul MELD și MESO Index .....	92
Figura 12. Curba ROC a scorului MELD, MELD Na, MESO INDEX pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la înscrierea în lista de așteptare pentru TH .....	93
Figura 13. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la înscrierea în lista de așteptare pentru TH .....	95
Figura 14. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la listare în baza scorului MELD.....	96
Figura 15. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la listare în baza scorului MELD 3.0.....	97
Figura 16. Algoritmul general de conduită a recipientului pentru transplant hepatic.....	116

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate:** Deși în ultimii ani se determină o creștere constantă a incidenței patologiei hepatice, care este o problemă gravă a medicinei moderne, ciroza hepatică de etiologie virală este încă cu siguranță subestimată atât la nivel național, cât și la nivel global. La momentul actual, la nivel mondial 844 de milioane de persoane sunt înregistrați cu boli hepatice cronice, cu o rată a mortalității de 2 milioane de decese pe an, inclusiv 1 milion de decese din cauza complicațiilor de ciroză și 1 milion ca urmare a hepatitei virale și a carcinomului hepatocelular [6].

Boala hepatică devine tot mai des întâlnită în ultima perioadă și tot mai alarmant la nivel mondial, cât și în Republica Moldova, 75% din decesele cauzate de patologia sistemului digestiv se datorează cirozelor hepatice [1]. Analiza epidemiologică, privind cirozele hepatice de etiologie virală, a manifestat o creștere a morbidității de 3 ori mai mare în 2019, față de anul 2000. În urma căruia, numărul de pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală a crescut în anul 2019 până la 5482 de pacienți. Deasemenea, în cazul hepatitelor cronice virale, majoritatea pacienților au fost depistați cu virusul hepatitei B. În dinamica multianuală indicii de prevalență a morbidității prin ciroză hepatică cauzată de virusul hepatitei V s-a mărit de la 655 cazuri (15,3 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 2422 de cazuri (68,32 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Indicii de prevalență în ciroze hepatice cauzate de virusul C, a crescut practic de 9 ori, de la 229 de cazuri (5,4 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 2240 de cazuri (63,19 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Cirozele hepatice virale, de altă etiologie și cele neprecizate, au înregistrat o diminuare ușoară de la 522 de cazuri (12,2 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 420 de cazuri (11,85 de cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019 [6].

Astfel, la această etapă ciroza hepatică de etiologie virală și cancerul hepatic primar reprezintă una dintre cele mai grave probleme pentru populație, datorită răspîndirii globale, morbidității și a mortalității crescute, precum și a gradului ridicat de dizabilitate, cauzat de evoluția rapidă a acestor patologii. La nivel global, aproximativ 257 de milioane de persoane sunt infectate cu hepatită cronică virală B, pe cînd cu hepatită cronică virală C s-a determinat 71 de milioane și anume în țările mai slab dezvoltate. În 2019 s-au înregistrat 10 mii de pacienți cu ciroză hepatică în Republica Moldova, în urma căruia 70% din pacienții cu ciroză au dezvoltat cancer hepatic primar. Morbiditatea pentru ciroză hepatică de etiologie virală, cauzate de virusul D, s-a majorat de la 183 de cazuri (4,3 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2000, până la 400 de cazuri (11,28 cazuri la 100 mii de locuitori) în 2019. Ceea ce denotă o prevalență mai mare pentru Republica Moldova o are ciroză hepatică de etiologie virală HDV, care are o evoluție mai

agresivă și rapidă, în comparație cu alte ciroze hepatice de etiologie virală [6].

Necătfînd la administrarea îndelungată a tratamentului medicamentos în ciroză hepatică de etiologie virală și eforturile depuse, lent are loc diminuarea și alterarea calității vieții pacientului [1].

Transplantul hepatic (TH) este un tratament important pentru insuficiența hepatică acută și boala hepatică în stadiu final. În trecut, prioritizarea beneficiarilor de transplant hepatic se baza pe timpul petrecut pe lista de așteptare, starea pacientului la internare, primul venit și primul deservit. Însă, începînd cu anul 2002 s-a propus scorul Model pentru boala hepatică în stadiul final (MELD) care a fost aplicat pentru a acorda prioritate pacienților care așteaptă TH, în urma căruia ratele de supraviețuire s-au îmbunătățit semnificativ, cu o reducere concomitentă a mortalității pe lista de așteptare. E important de menționat că există și pacienți care necesită să fie excepție pentru scorul MELD, cei cu carcinom hepatocelular (HCC) în conformitate cu criteriile de la Milano au asigurat că timpul listei de așteptare este mai scurt și frecvența de a fi exclus din lista de așteptare cauzată de progresia tumorii a scăzut [2].

Insuficiența organelor donate și o cerere crescută în contextul de resurse limitate are ca rezultat timp de așteptare mai îndelungat de pe lista de transplant de ficat. Un timp de așteptare mai scurt a fost legat de scorul MELD, necesitatea de ventilație mecanică, grupa sanguină ABO și plasarea unui șunt portosistemic intrahepatic transjugular [3].

În ultimele decenii, domeniul transplantului a fost martor la multe schimbări, dar dintre toate transplanturile de organe solide, probabil că cele mai mari progrese au fost în transplantul de ficat. Astăzi, transplantul de ficat este universal acceptat ca singura opțiune de tratament pentru boala hepatică în stadiu terminal, insuficiența hepatică acută fulminantă, carcinomul hepatocelular, colangiocarcinomul hilar și mai multe tulburări metabolice. Progresele în tehnica chirurgicală, managementul perioperator și terapia imunosupresoare au dat rezultate excelente ale grefei pe termen scurt și ale supraviețuirii pacientului, care au devenit norma așteptată. Odată cu aceste progrese, vine următorul set de provocări: deficitul de organe și îmbunătățirea rezultatelor pe termen lung ale recipientului de transplant hepatic [7].

Ca urmare, metodă eficientă de tratament pentru patologia hepatică este TH. La moment, transplantul este singurul remediu pentru insuficiența hepatică acută sau cronică de orice etiologie, deoarece nici un dispozitiv sau aparat nu înlocuiește în mod fiabil toate funcțiile ficatului [4]. Diferența dintre numărul de alogrefe hepatice disponibile și candidații pentru transplant continuă să crească la nivel mondial. În Asia, această problemă a fost rezolvată cu succes de un număr tot mai mare de transplanturi de ficat cu donator viu (THDV). În țările occidentale, totuși, numărul THDV nu a cunoscut o schimbare semnificativă de peste un

deceniu, iar cererea de alogrefe de ficat donator decedat continuă să crească. Astfel, au fost depuse eforturi substanțiale pentru extinderea fondului existent de donatori decedați [7]. Predicția exactă a rezultatelor pentru cei care așteaptă TH este importantă, deoarece permite o alocare echitabilă a organelor pe baza principiului „cel mai bolnav primul” [8]. Majoritatea programelor de donatori decedați se bazează pe scorul pentru boala hepatică în stadiu terminal (MELD), care este calculat din bilirubina serică, creatinina și raportul internațional normalizat (INR) sau variații ale formulei, cum ar fi MELD Na (MELD corectat pentru sodiu seric) pentru a acorda prioritate beneficiarilor potențiali cu cel mai mare risc de deces.

Deși modelele bazate pe MELD sunt standartul actual de îngrijire pentru prioritizarea listei de așteptare pentru TH, punctele slabe inerente sunt încă prezente [8, 9]. În ciuda faptului că este asociată cu mortalitatea, s-a demonstrat că creatinina serică este o măsură slabă a funcției renale la pacienții cu ciroză, în special la femei și în prezența sarcopeniei [10]. Ca rezultat, capacitatea de predicție a scorului MELD sau MELD Na este mai slabă la scoruri mai mari, unde alocarea corectă a organelor are cea mai mare consecință [9]. În plus, aceste scoruri au fost dezvoltate cu peste un deceniu în urmă pe populații care nu reflectă actualele liste de așteptare, care constau din pacienți cu scoruri MELD mai mare, vîrstă mai înaintată, mai multe comorbidități și diferite etiologii ale bolii hepatice [11].

Recent, într-un studiu au fost ridicate întrebări dacă acuratețea predicției mortalității prin scorul MELD poate să scadă. Astfel, pot exista o serie de motive potențiale pentru îngrijorare, variind de la modificări în epidemiologia bolii hepatice și dezvoltarea de terapii care modifică prognosticul bolii pînă la modificări în distribuția scorurilor MELD, creșterea vîrstei și a comorbidităților la pacienții din lista de așteptare. În plus, a existat o îngrijorare tot mai mare că femeile sunt dezavantajate în sistemul actual din mai multe motive, inclusiv supraestimarea creatininei serice a funcției renale la femei și astfel, subestimarea riscului lor de mortalitate. [11].

Pentru a determina supraviețuirea recipientilor din lista de așteptare pentru transplant de ficat, au fost propuse mai multe scoruri prognostice de a prognoza rata de supraviețuire la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală în următoarele 3 luni de la listare. Lipsa de organe donate crește timpul petrecut pe lista de așteptare, însă pentru pacienți gravi aceste scoruri prognostice asigură o prioritate mai mare [5].

Astfel, scorul MELD a fost dezvoltat inițial ca model de prognostic pentru a estima mortalitatea la 90 de zile pentru pacienții care necesită o procedură de șunt portosistemic intrahepatic transjugular [13]. Scorul MELD original se bazează pe trei valori de laborator, inclusiv creatinina serică, bilirubina serică și raportul internațional normalizat (INR) și cauza cirozei [13]. În 2001, *Kamath et al.* au evaluat scorul MELD ca model de prognostic în grupuri

de pacienți cu o gamă mai largă de severitate și etiologie a bolii, în urma căruia au sugerat aplicarea acestuia în politicile de alocare a ficatului recipienților pentru transplantul de ficat [14]. Ulterior, *Wiesner et al.* a evaluat capacitatea scorului MELD fără a include cauza cirozei în formula scorului MELD, de a clasifica corect potențialii beneficiari ai ficatului în funcție de severitatea bolii hepatice și riscul de deces pe lista de așteptare din Statele Unite. Ei au reușit să prezinte că scorul MELD poate prezice cu acuratețe mortalitatea la 90 de zile în rândul pacienților cu ciroză hepatică pe lista de așteptare a ficatului și poate fi aplicat pentru alocarea ficatului recipienților [15]. Astăzi, Scorul MELD este aplicat în politicile de alocare a ficatului în mai multe țări din întreaga lume, inclusiv Statele Unite, Germania, Republica Moldova [16, 17]. De la introducerea alocației hepatice bazate pe scorul MELD în mai multe țări, au fost dezvoltate alte modele de prognostic pentru a prezice mortalitatea la 90 de zile la candidații pentru transplant hepatic. Atâta timp cât există un deficit de organe donatoare, orice sistem de alocare de organe va dezavantaja un subgrup de pacienți pe lista de așteptare pentru transplant. În ciuda îmbunătățirilor aduse sistemului actual de alocare a ficatului, pacienții cu cea mai mare mortalitate pe lista de așteptare nu primesc o prioritate adecvată pentru TH, iar factorii de decizie politică trebuie să evalueze critic limitele scorului MELD.

În ultimele două decenii, eforturile s-au concentrat pentru reducerea mortalității pe lista de așteptare de transplant de ficat fără a compromite rezultatele post-transplant. Cu toate acestea, poate fi dificil să identifiți candidații care sunt prea bolnavi pentru TH pentru a preveni transplanturile inutile [39]. Implementarea scorului MELD a fost prima și cea mai importantă schimbare în alocarea ficatului, redirecționând organele donatoare către cei mai bolnavi pacienți și ca scop de a reduce mortalitatea de pe lista de așteptare [47].

Necătînd la faptul, că este necesar consolidarea și dezvoltarea continuă de noi scoruri prognostice pentru populația cu boala hepatică în stadiu terminal din lista de așteptare pentru transplant de ficat din Republica Moldova, validarea de noi scoruri și de fapt ce definește problema cercetării în cauză, care este predestinată să îmbunătățească și să prelungească calitatea vieții pacienților de pe lista de așteptare din cadrul sistemului național de transplant de ficat.

Astfel, reieșind din cele menționate anterior, **scopul lucrării științifice** constă în: studierea reperelor clinice-biologice și analiza diferitor scoruri prognostice pe populația cu ciroză hepatică de etiologie virală din lista de așteptare pentru transplant de ficat din Republica Moldova

Pentru realizarea scopului au fost stipulate următoarele **obiective generale de cercetare:**

1. Evaluarea reperelor clinice-biologice la pacienți din lista de așteptare pentru transplant de ficat

2. Analiza factorilor de priorizare a recipienților pentru lista de așteptare pentru transplant hepatic
3. Comparația acurateții predictive între scorul MELD, MELD Na, MESO-index privind mortalitatea în primele 3 luni de la listare pentru transplant de ficat
4. Validarea scorului prognostic MELD 3.0 privind mortalitatea în primele 3 luni a recipienților din lista de așteptare pentru transplant de ficat
5. Elaborarea algoritmului de înrolare a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată din lista de așteptare a transplantului de ficat în baza scorului de prognostic cu acuratețe predictivă maximală validat

#### **Baza științifico-metodologică**

A fost elaborată în baza informațiilor privind domeniul de transplant de ficat din sistemul sănătății, cu referire la datele și sursele naționale (MS, MSMPS, Agenția de Transplant, Agenția Națională pentru Sănătate Publică, Biroul Național de Statistică etc.) și internaționale (Global Observatory on Donation and Transplantation, Newsletter Transplant of the Council of Europe, etc.)

Lucrarea a avut ca suport teoretic și științific cunoștințele și experiența savanților din Republica Moldova și de peste hotare privind dezvoltarea domeniului de transplant de ficat, managementul pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală și rata supraviețuirii la 90 de zile de la includerea în lista de așteptare pentru transplant de ficat.

#### **Noutatea și originalitatea științifică a rezultatelor obținute**

Luând în considerație creșterea numărului de pacienți de pe lista de așteptare cu ciroză hepatică de etiologie virală, durata de așteptare mare, progresia rapidă a bolii cu creșterea ratei de mortalitate a pacienților, în premieră a fost realizat un studiu interdisciplinar clinic și paraclinic, cu o evaluare complexă a scorurilor prognostice de prezicere a mortalității în primele 90 de zile de listare, cu crearea unui sistem de monitorizare validat și adaptat pentru Republica Moldova. A fost implementată monitorizarea atentă și reevaluarea candidaților la intervale regulate ce poate îmbunătăți succesul programului de transplant de ficat și evoluția generală a pacientului.

#### **Problema științifico-practică soluționată**

Problema științifico-practică soluționată în cercetare este elaborarea algoritmului rațional de evaluare și scorificare a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală de pe lista de așteptare în diverse situații clinice și accesibilitatea mai mare în vizorul echipei de coordonatori de transplant de ficat.

## **Importanța teoretică și valoarea aplicativă a studiului**

Valoarea aplicativă a studiului își găsește oglindire în activitatea științifică – analiza concepțiilor oamenilor de știință din țară și din străinătate, ipotezele și problematizările făcute, precum și cunoștințele pe care le-am căpătat prin cercetarea de doctorat, vor lărgi orizontul de cercetare a particularităților clinice–paraclinice la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală și evaluarea scorurilor prognostice a riscului de mortalitate la termen scurt pentru pacienții incluși în lista de așteptare pentru transplant de ficat. Au fost propuse noi scoruri care depășesc valoarea predictivă a scorului MELD și care ar facilita includerea pacienților în listă de așteptare pentru transplant de ficat în dependență de severitatea bolii, astfel pacienții cu boala hepatică în stadiul terminal în stare gravă să aibă prioritate în beneficierea de transplant hepatic. Deasemenea în activitatea didactică – concluziile și recomandările expuse în lucrare pot fi utilizate în procesul de instruire a studenților/rezidenților; activitatea practică – cunoștințele căpătate și recomandările propuse vor îmbunătăți activitatea clinicilor de profil.

### **Aprobarea rezultatelor tezei.**

Rezultatele preliminare și finale obținute în cadrul cercetării au fost prezentate și discutate la foruri științifice internaționale și naționale, inclusiv:

- Congresul Național de Chirurgie Sinaia 2022
- Congresul Național al Asociației Romtransplant, ediția 2022
- Conferința științifico-practică cu participarea internațională „Chirurgia hepatobiliopancreatică, defectelor parietale abdominale, chirurgie laparoscopică avansată”, Chișinău, 2022
- Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” consacrat aniversării a 77 ani de la fondarea Almei Mater.
- Conferința Națională „Zilele Spitalului Clinic CF Iași”, ediția 2022
- Conferința științifică cu participare internațională dedicată Zilelor Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfintul Arhanghel Mihail” I- a ediție, 21.11.2022
- Conferința Științifică Internațională „Transplantul de țesuturi și celule. Actualități și perspective”
- Conferința Științifică Națională de chirurgie HBP, 20.04.2023 – 23.04.2023, București
- Congres Săptămîna Medicală Balcanică, ediția a XXXVII-a Perspective ale medicinei balcanice în era post COVID-19, 7-9 iunie 2023, Chișinău, Republica Moldova.
- Congresul Național de Chirurgie. Al XIV – lea Congres al asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. 21-23 septembrie 2023.

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Departamentul Medicina Internă, Disciplina de gastroenterologie, catedra Chirurgie nr.2 (proces – verbal nr. 10 din 30.01.2019), Aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării pentru realizarea studiului a fost primit în data de 17 iunie 2019 (procesul verbal nr. 47). Seminarului științific de profil 321 (proces – verbal nr. 1 din 28.11.2019), Consiliului Științific al Consorțiului (proces – verbal nr. 3/5.4 din 06.07.2021), IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

**Structura tezei.** Teza este expusă pe 146 pagini de text, constă din introducere, 4 capitole, concluzii generale, recomandări practice și indice bibliografic cu 222 de referințe. Materialul ilustrativ include 16 figuri, 25 de tabele, 1 formulă statistică și 3 anexe. La subiectul tezei au fost publicate 29 lucrări științifice, dintre care: 10 articole în reviste științifice, 9 teze, 1 abstract în revistă SCOPUS. 1 brevet de invenție, participări active la conferințe și congrese științifice naționale și internaționale în total 10 participări confirmate prin programe și certificate de participare. Dintre care, comunicări internaționale – 2, naționale – 8.

#### **Sumarul compartimentelor tezei:**

Teza cuprinde lista abrevieturilor, introducere, 4 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii generale și recomandări practice, bibliografia, anexe, declarația privind asumarea răspunderii și CV-ul candidatului.

În partea introductivă a lucrării sunt prezentate actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate, scopul, obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și practică a lucrării, aprobarea rezultatelor științifice.

#### **Capitolul 1. Concepte fundamentale și viziuni moderne a cirozei hepatice decompensate. Istoricul natural și complicațiile cirozei hepatice.**

Include studiul amplu a informațiilor din literatura de specialitate prin abordarea bazelor de date recunoscute, studiilor clinice cu referire la lista de așteptare pentru transplant de ficat. Sunt descrise istoricul și complicațiile cirozei hepatice, clinica, diagnosticul și evoluția transplantului de ficat, scoruri prognostice a mortalității de pe lista de așteptare pentru transplant de ficat.

**Capitolul 2. Material și metode de studiu.** Este reflectată caracteristica generală a materialului inclus în studiu, criteriile de includere și excludere a pacienților incluși în studiu. Au fost descrise detaliat metodele de evaluare clinică, paraclinică de laborator și instrumentale. Aplicarea scorurilor prognostice la toți pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală incluși în studiu. Datele colectate au fost procesate prin intermediul soft-ului RStudio (rstudio.com.netlify.app).



**Capitolul 3. Caracteristica clinico-evolutivă a pacienților aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.** Cuprinde rezultatele și particularitățile cercetării al pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată. Analiza factorilor de prioritizare a recipienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic. Comparația acurateții predictive între scoruri prognostice și validarea cel mai bun scor prognostic privind mortalitatea în primele 90 de zile de la listare pentru transplant de ficat.

**Sinteza rezultatelor obținute.** Sunt expuse rezultatele obținute în studiu și interpretarea lor prin prizma datelor publicate în literatura de specialitate cu privire la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală din lista de așteptare pentru transplant de ficat.

**Cuvinte-cheie:** lista de așteptare, transplant hepatic, scoruri prognostice, ciroză hepatică de etiologie virală, donator, scorul MELD, factori de risc, complicații, insuficiență hepatică acută.

# 1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI MODERNE A CIROZEI HEPATICE DECOMPENSATE

## 1.1. Istoricul natural și complicațiile cirozei hepatice

Ciroza hepatică de etiologie virală se caracterizează printr-un stadiu asimptomatic „compensat”, după care un stadiu rapid evolutiv, „decompensat”, cu dezvoltarea complicațiilor din cauza hipertensiunii portale și insuficienței hepatice progresive. Astfel, supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică compensată este, în medie, de 10-12 ani, mai apoi după trecerea bolii în stadiul „decompensat”, în majoritatea cazurilor din cauza complicațiilor survine decesul pacientului.

S-a constatat că mediana supraviețuirii a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală compensată la 1 și 2 ani este de 95% și 90%. Însă, supraviețuirea pacienților cu ciroză hepatică decompensată este de numai 60% la 1 an și 45% la 2 ani [176]. Anual ciroză hepatică de etiologie virală decompensată este întâlnită în proporție de 5%. Necăutând la faptul că complicațiile determină trecerea în stadiul de ciroză hepatică decompensată, cele mai frecvente sunt icterul, ascita, hemoragia din varice și encefalopatia hepatică [177, 178].

Aceste complicații se întâlnesc foarte des și în succesiune diferită la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată aflați pe listele de așteptare, în perioada care urmează pînă la transplant hepatic, ceea ce necesită spitalizări mai îndelungate, complicații multiple, costuri crescute și uneori, în pofida tuturor eforturilor depuse poate surveni și decesul recipientului. Severitatea unora dintre aceste complicații este recunoscută prin prioritizarea în sistemul MELD (carcinomul hepatocelular, sindromul hepatopulmonar), în timp ce altele, mai numeroase și cu prognostic la fel de rezervat, nu beneficiază de excepția scorului MELD (ascita refractară, hiponatremia, encefalopatia hepatică, hidrotoraxul refractar, hemoragia din varice, colangita recurentă, pruritul sever, malnutriția) [178].

*Ascita.* Este cea mai întâlnită complicație a cirozei hepatice de etiologie virală, la majoritatea candidaților pentru transplant hepatic. Incidența ascitei este de aproximativ 5% pe an, iar mortalitatea asociată cu apariția ascitei este de 40% la 1 an și 50% la 2 ani [179]. Supraviețuirea medie a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală, după apariția ascitei, a crescut de la 2 ani în anii 1980 [180] pînă la 4 ani după anul 2000 [181], datorită progreselor aplicate în managementul acesteia. Deși supraviețuirea a crescut în ultimele 2-3 decenii, o serie de complicații specifice (ascita refractară, hiponatremia, peritonita bacteriană spontană, hidrotoraxul, sindromul hepatorenal) înrăutățesc starea pacienților de pe lista de așteptare. Astfel, pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală care dezvoltă ascită trebuie evaluați pentru includerea pe lista de așteptare pentru transplant hepatic.

Încă de la bun început pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală și ascită este necesar de efectuat o paracenteză exploratorie destinată excluderii altor cauze de ascită și a peritonitei bacteriene spontane. Gradientul albuminic ser-ascită (diferența între concentrația albuminei în ser și cea în ascită)  $> 1,1$  g/dl (sau 11 g/L) definește ascita asociată cu hipertensiunea portală cu o acuratețe de 97% [180]. O concentrație a proteinelor în ascită mai mică de 1,5 g/dl (sau 15g/L) determină un risc crescut de peritonită bacteriană spontană și este necesar profilaxia cu antibiotice [182]. Numărătoarea de neutrofile și culturile din lichidul de ascită prin inoculare directă în colectorul de cultură la patul pacientului permit excluderea peritonitei bacteriene spontane [183].

*Ascita refractară.* Aproximativ 10% din pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală și ascită dezvoltă ascită refractară, definită de Clubul Internațional al Ascitei ca ascita care nu poate fi evacuată sau a cărei reacumulare rapidă (după paracenteză) nu poate fi prevenită prin tratament medicamentos [182]. Ascita refractară la tratamentul medical se asociază cu o supraviețuire medie de aproximativ 6 luni [183]. Pacienții cu ascită refractară au un prognostic nefavorabil indiferent de scorul MELD [184], ceea ce sugerează necesitatea prioritizării acestora în vederea transplantului hepatic. La pacienții cu ascită refractară și sodiu urinar  $< 30$  mmol/zi sub tratament diuretic, necesită întreruperea diureticilor. De la bun început în ascita refractară este necesar de efectuat paracentezele voluminoase cu administrare concomitentă de albumină (8 g albumină/L ascită evacuată). Șuntul porto-sistemic intrahepatic transjugular (TIPS) este recomandat pacienților care necesită paracenteze voluminoase frecvente sau celor la care paracenteza este inefficientă (ascită cloazonată) [185,186]. Eliminarea ascitei post-TIPS este progresivă, majoritatea pacienților necesitând continuarea tratamentului diuretic și menținerea dietei desodate. TIPS nu este recomandat pacienților cu insuficiență hepatică severă (bilirubina  $> 5$  mg/dl, INR  $> 2$ , *Child Pugh*  $> 11$  puncte, encefalopatie hepatică  $>$  gradul 2 sau encefalopatie hepatică cronică), infecții concomitente, insuficiență renală progresivă sau afecțiuni cardiopulmonare severe [187]. TIPS s-a dovedit superior parancetezelor voluminoase cu administrare de albumină pentru controlul ascitei refractare [187, 188] și crește supraviețuirea pacienților cu bilirubina  $< 3$ , sodiu seric  $> 130$  mmol/L și vârsta  $< 60$  de ani [186,189]. în cazuri selecționate, TIPS este efficient în tratamentul hidrotoraxului recidivant sau refractar [179].

*Peritonita bacteriană spontană (PBS).* O complicație des întâlnită în ciroză hepatică de etiologie virală decompensată (25% din toate infecțiile), cu o prevalență cuprinsă între 1,5 și 3,5%, ajungând la 10% în cazul pacienților spitalizați. Pacienții cu risc crescut de PBS sunt pacienții cu concentrația proteinelor în lichidul de ascită  $< 1,5$  g/dl, scor Child-Pugh  $> 9$  și bilirubina  $> 3$  mg/dl [190].

Diagnosticul precoce și instituirea promptă a antibioticoterapiei se asociază cu o supraviețuire de peste 80% la o lună [191]. Riscul de recidivă la 1 an la pacienții cu un episod de PBS este de 70%, cu o supraviețuire de 50-80%. De aceea, pacienții cu un episod de PBS remis în antecedente au indicație prioritară pentru transplant hepatic.

Pacienții cu PBS prezintă variate manifestări clinice evocatoare: 1) dureri abdominale, ileus, diaree, vărsături, 2) fenomene de inflamație sistemică (frisoane, febră, leucocitoză, tahicardie, tahipnee), 3) agravarea testelor funcționale hepatice, 4) encefalopatie hepatică, 5) stare de șoc, 6) insuficiență renală, 7) hemoragie digestivă sau pot rămâne asimptomatici. Paracenteza exploratorie pentru excluderea PBS se recomandă: 1) tuturor pacienților cu ciroză și ascită la internare, 2) pacienților cu hemoragie digestivă, 3) stare de șoc, 4) febră sau alte manifestări sistemice, 5) pacienților care prezintă agravarea inexplicabilă a condiției hepatice, 6) insuficiență renală sau 7) encefalopatie hepatică.

Diagnosticul de PBS este argumentat prin prezența  $> 250$  neutrofile/mm<sup>3</sup> în lichidul de ascită (prin determinare microscopică). Culturile din lichidul de ascită (însămânțat în baloane de cultură direct la patul bolnavului) sunt adeseori negative și nu sunt obligatorii pentru diagnostic în cazul în care acestea sunt pozitive (aproximativ 40% din cazuri), permit selecția adecvată a antibioticoterapiei [187].

*Hemoragia gastro-intestinală.* Prezența varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică se asociază cu creșterea gradientului de presiune venoasă hepatică (calculat ca diferență între presiunea hepatică liberă în vena cavă inferioară și presiunea hepatică blocată) peste 10 mmHg (definind hipertensiunea portală „clinic semnificativă”). Varicele esofagiene se dezvoltă la majoritatea pacienților cu ciroză hepatică cu o incidență de 5-8% anual. Prevalența varicelor esofagiene în ciroza hepatică compensată este de 44% și de 73% în stadiul decompensat al afecțiunii [192].

Hemoragia din varice esofagiene apare când gradientului de presiune venoasă hepatică  $> 12$  mmHg. Incidența hemoragiei variceale diferă în raport cu mărimea varicelor (5%/an la pacienții cu varice mici și 15%/an la cei cu varice medii-mari), scorul Child-Pugh și prezența semnelor de hemoragie la examenul endoscopic. Mortalitatea la 6 săptămâni după un episod de hemoragie variceală este de 15-20% (0% pentru pacienții din clasa Child A, 30% pentru cei din clasa Child C). Riscul de recidivă la 1 an este de 30% la pacienții care fac tratament de profilaxie a hemoragiei și de 60% la cei netratați. Toți pacienții incluși pe listele de așteptare pentru transplant hepatic trebuie să efectueze o endoscopie de screening pentru depistarea și evaluarea varicelor esofagiene. Endoscopia trebuie repetată la 2-3 ani de la endoscopia inițială la pacienții fără varice esofagiene (risc de hemoragie 1-2%/an) și la 1-2 ani pentru pacienții cu varice mici

(rata de progresie a varicelor mici: 10-15%/an) [193].

*Hiponatremia.* O altă complicație cel mai des întâlnită la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată și ascită refractară ca urmare a retenției disproporționate de apă, sub acțiunea hormonului antidiuretic (vasopresina). Hiponatremia severă (< 125 mmol/L) este un important factor de prognostic în ciroza hepatică, fiind asociată cu o supraviețuire redusă pre-transplant [191], cu creșterea morbidității (îndeosebi prin complicații neurologice) și reducerea supraviețuirii post-transplant [194]. Din aceste motive, s-a sugerat includerea natremiei în scorul MELD modificat și prioritizarea pacienților cu hiponatremie în vederea transplantului hepatic [195]. Tratamentul hiponatremiei constă în restricția de fluide la aproximativ 1 000 ml/zi (eficientă la o minoritate de pacienți), administrarea de albumină, soluții saline hipertone (eficiență parțială, de scurtă durată, cresc ascita și edemele), antagoniști ai receptorilor V2 ai vasopresinei (tolvaptan, satavaptan) [179]. Nivelul sodiului seric trebuie atent monitorizat, îndeosebi în timpul tratamentului cu antagoniști de V2 receptori. Corecția prea rapidă a hiponatremiei (cu >12 mmol/24h) trebuie evitată deoarece poate cauza demielinizare osmotică (dizartrie, disfagie, letargie, convulsii, tetrapareză spastică, comă și deces).

*Encefalopatia hepatică (EH).* Întâlnită cu o incidență de 2-3% anual la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală [177] reprezintă, un stadiu avansat de insuficiență hepatică și o probabilitate de supraviețuire la 1 an de numai 40% [196]. Acești pacienții cu EH necesită evaluare pentru includerea pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Apariția EH în absența semnelor de insuficiență hepatică severă este mai rar întâlnită și se datorează șunturilor porto-sistemice spontane. Manifestările neuro-psihice ale EH nu sunt specifice. Evaluarea candidaților pentru transplant cu EH trebuie să includă diagnosticul diferențial cu variate condiții în comparație cu encefalopatii metabolice (hipoglicemia, hipoxia, hipercapnia, azotemia, coma diabetică), toxice (encefalopatia indusă de alcool, intoxicația acută alcoolică, intoxicația cu hipnotice, sevrăj, encefalopatia Wemicke) sau structurale (accidente vasculare cerebrale, tumori intracraniene, hemoragia subarahnoidiană, hematomul subdural, meningite, encefalite, abces cerebral). Un examen tomografie cerebrală, electroencefalograma și examenul lichidului cefalorahidian sunt indicate în cazuri individuale. Aprecierea severității insuficienței hepatice și prezenței șunturilor porto-sistemice este, de asemenea, esențială pentru evaluare și includere în lista de așteptare [196].

*Sindromul hepato-renal (SHR).* Este o formă de insuficiență renală funcțională, potențial reversibilă cu sau fără transplant hepatic, apărută la pacienții cu boala hepatică în asocieră cu ascită și insuficiență hepatică. Incidența anuală a SHR la pacienții cu ciroză hepatică și ascită este de aproximativ 8%. Criteriile de diagnostic elaborate de Clubul Internațional al Ascitei în

1997 au fost revizuite în 2007 [197]. Se descriu 4 factori patogenici implicați în dezvoltarea SHR: 1) vasodilatația splahnică cu scăderea tensiunii arteriale și a volumului arterial efectiv, 2) activarea sistemului nervos simpatic și axului renină-angiotensină-aldosteron care duce la vasoconstricție renală, 3) disfuncția cardiacă datorată cardiomiopatiei ciroticului, 4) creșterea sintezei unor mediatori vasoactivi (leukotriene, endotelina-1, tromboxanul A2) ce afectează fluxul sanguin renal și microcirculația glomerulară. SHR se definește prin creșterea creatininei serice la pacienții cu ciroză hepatică severă, caracterizată prin ascită, hipotensiune arterială, oligurie, retenție urinară severă de sodiu (sodiu urinar < 10 mEq/1) și hiponatremie diluțională (sodiu seric <130 mEq/1). Se determină două forme de SHR. *SHR tip 1* reprezintă o formă acută, rapid progresivă de insuficiență renală, în care nivelul creatininei serice crește peste 2,5 mg/dl (220 mmoli/1) în decurs de 2 săptămâni, apărut în strânsă conexiune cu un factor patogen (infecții bacteriene, paracenteze voluminoase fără administrare de albumină). *SHR tip 2* este o formă cronică moderată și lent progresivă de insuficiență renală, caracterizată printr-un nivel seric al creatininei cuprins între 1,5 și 2,5 mg/dl (132-220 mmoli/1) și instalare lentă, în decurs de câteva săptămâni.

În lipsa transplantului de ficat, pentru pacienții cu SHR tip 1 au o medie de supraviețuire de aproximativ 2 săptămâni, iar cea a pacienților cu SHR tip 2, este de 6 luni [198].

*Sindromul hepatopulmonar (SHP)*. O altă complicație care este prezentă la 8-20% din recipienții pentru transplant hepatic [216]. Tabloul clinic al SHP se caracterizează prin dispnee, platipnee (scurtarea inspirului), ortodexie (hipoxie accentuată în ortostatism), cianoză, hipocratism digital. Diagnosticul este confirmat prin ecocardiografie cu contrast (criterii de diagnostic: vizualizarea bulelor de contrast la nivelul cordului stîng după 3 cicluri cardiace de la prezența lor în cavitățile drepte, ca urmare a prezenței șunturilor intrapulmonare). Supraviețuirea medie a pacienților cu SHP este de aproximativ 10 luni, majoritatea decedează prin complicații ale hipertensiunii portale. Funcția pulmonară se ameliorează progresiv post-transplant la peste 85% din pacienții cu SHP. De aceea, candidații cu SHP sunt prioritizați în pentru transplant hepatic, primind puncte de excepție MELD. Oxigenoterapia crește toleranța la efort și calitatea vieții pacienților cu SHP, în literatură sunt descrise cazuri în care TIPS a ameliorat oxigenarea și funcția hepatică la pacienții cu SHP.

*Hipertensiunea portopulmonară (HTPP)*. Este întâlnită la 2-12% din candidații pentru transplant hepatic și la 16% dintre cei cu ascită refractară [199]. Rata de supraviețuire la 2 ani în absența transplantului este de numai 38%. O presiune medie în artera pulmonară de peste 35, respectiv 50 mmHg, caracteristică formelor moderate și severe, se asociază cu o mortalitate perioperatorie de 50% și, respectiv, 100%. Peste 60% dintre pacienții cu HTPP sunt

asimptomatici, de aceea toți candidații pentru transplant hepatic trebuie supuși screeningului ecocardiografie pentru diagnosticul HTPP, iar pacienții cu o presiune sistolică în ventriculul stîng de peste 50 mmHg sau cu semne de disfuncție ventriculară dreaptă trebuie supuși cateterismului cardiac [200].

*Icterul, Pruritul și Osteoporoza hepatică.* Prezența icterului la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală este relativ mică, 2-3% pe an [187], indicînd, de regulă, un stadiu avansat de insuficiență hepatică. Astfel, supraviețuirea medie fără transplant hepatic a acestor pacienți este de 1-2 ani.

Icterul colestatic asociat cu prurit, astenie marcată și tulburări ale metabolismului osos este întîlnit la peste 80% dintre pacienții cu forme colestatice de ciroză hepatică (ciroza biliară primitivă și secundară, colangita sclerozantă primitivă, boala alcoolică colestatică, colestaza cronică medicamentoasă).

*Osteopenia și osteoporoza.* Reprezintă o problemă majoră la pacienții cu afecțiuni colestatice hepatice. În unele studii, prevalența osteoporozei în afecțiunile cronice hepatice variază între 41% în stadiile avansate ale cirozei biliare primitive, 32% în colangita sclerozantă primitivă, 28% în ciroza secundară infecției VHC și 18-23% în ciroza alcoolică [198, 200]. Patogeneza este complexă și multifactorială și implică malabsorbția vitaminelor liposolubile (A, D, K, E) și efectul direct al colestazei asupra metabolismului osos. Toți candidații aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic trebuie evaluați pentru densitatea minerală osoasă la includere și ulterior, la 1-2 ani interval [199].

*Carcinomul hepatocelular.* O complicație la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală este un risc crescut de dezvoltare a carcinomului hepatocelular. Incidența HCC diferă în raport cu aria geografică; în Europa și Statele Unite ale Americii, prevalența HCC este de 17% în ciroză hepatică HCV și 15% în ciroză hepatică HBV [201]. Rata anuală de HCC la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală este de 3-4% [202]. Screeningul HCC se aplică tuturor pacienților cu ciroză hepatică aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic, indiferent de etiologie. Ecografia abdominală este metoda de screening recomandată, iar intervalul optim de screening, bazat pe timpul de dublare al volumului tumoral, este de 6 luni. În practică, la pacienții cu factori de risc suplimentari (istoric familial de HCC, ciroză macronodulară, prezența nodulilor displazici, sex masculin, vîrstă înaintată, etiologie virală, încărcătură virală înaltă) screeningul poate fi intensificat și intervalul de screening scurtat.

Scopul screeningului pentru HCC la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală este depistarea precoce a HCC și creșterea supraviețuirii la pacienții detectați prin screening comparativ cu cei diagnosticați la întîmplare [203, 204].

Pacienții detectați pozitivi la screening-ul ecografic necesită confirmarea diagnosticului prin tehnici imagistice sau biopsie ghidată și examen histopatologic.

Diagnosticul non-invaziv prin tehnici imagistice se aplică doar pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală. Algoritmul de diagnostic depinde de dimensiunile nodulului detectat; dacă acesta are între 1 și 2 cm, sunt necesare două tehnici imagistice concordante (computer tomografie, rezonanță magnetică, ecografie cu contrast) care să pună în evidență hipervascularizația arterială, urmată de faza venoasă portală și tardivă. Pentru nodulii mai mari de 2 cm este suficientă demonstrarea criteriilor de diagnostic de mai sus printr-o singură tehnică imagistică, combinația dintre o tehnică imagistică și nivelul alfafetoproteinei peste 400 ng/ml este acceptată pentru diagnosticul HCC în anumite cazuri. Nodulii detectați ecografic al căror comportament la contrast este necaracteristic necesită biopsie hepatică. Nodulii sub 1 cm în diametru necesită urmărire la 3 luni [205]. TH este procedura terapeutică ideală pentru pacienții cu HCC grefat pe ciroză, reprezentând o metodă curativă atât pentru HCC, cât și pentru ciroza hepatică asociată.

O serie de programe (San Francisco, Barcelona) sugerează scurtarea perioadei de așteptare până la transplant pentru pacienții cu HCC, în medie la 2-3 luni. Această strategie este însă riscantă datorită caracterului agresiv și progresiei tumorale rapide, iar pacienți de pe listă pot dezvolta HCC recidivant post-transplant [206, 207].

*Sepsisul.* Infecțiile bacteriene sunt frecvent întâlnite la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală, în special la pacienții cu ascită și hemoragie digestivă (risc de peste 40% per episod hemoragic). Din acest motiv antibioticoterapia profilactică este recomandată tuturor pacienților cu hemoragie variceală sau concentrație scăzută a proteinelor în lichidul ascitic (< 1,5 g/dl). Cele mai frecvente infecții sunt peritonită bacteriană spontană (-25%), infecțiile tractului urinar (-20%), infecțiile pulmonare (-15%), bacteriemii (-12%). Este necesar evaluarea sistematică la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată aflați pe listele de așteptare pentru transplant de ficat, îndeosebi în prezența semnelor clinico-biologice de inflamație sistemică sau ciroza hepatică decompensată. Administrarea precoce de antibiotice pe bază empirică sau în conformitate cu antibiograma este decisivă pentru prognosticul acestor pacienți. Chiar în aceste condiții, mortalitatea la 1 an după un episod de infecții este de 58,6% [208].

## **1.2. Standartul de aur în tratamentul cirozei hepatice – Transplantul hepatic**

Începând cu anul 1955, Welch a fost primul care a descris științific transplantul de ficat ca tratament. În această perioadă, el a propus un transplant de ficat ectopic în cavitatea abdominală [18]. Însă la data de 1 martie 1963, *Starzl et al.* a efectuat primul transplant hepatic din lume, la



un pacient cu atrezia a căilor biliare principale, cărui i s-a efectuat transplant hepatic, însă a decedat în timpul intervenției chirurgicale din cauza hemoragiei [19]. De la bun început, toți pacienții cu transplant hepatic au primit imunosupresie propusă pentru transplant de rinichi, acestea au fost azatioprină și corticoizi. Prin urmare, rezultatele la început au fost fără succese. Din cele 5 transplanturi hepatice realizate, nici un pacient nu a supraviețuit mai mult de 23 de zile [19]. În 1967, stimulat de Calne să folosească globulină anti-timocitară, Starzl a efectuat cu succes mai multe transplanturi de ficat la Universitatea din Colorado. Primul caz a fost un pacient cu cancer hepatocelular avansat care a trăit mai mult de 1 an, însă a decedat din cauza recidivei cancerului hepatocelular [20].

Datorită succesului relativ și îmbunătățirii supraviețuirii inițiale, 70% dintre decese au fost frecvente în majoritatea serviciilor de transplant hepatic. Schema de imunosupresie neselectivă asociată cu complexitatea chirurgicală a transplantului hepatic a determinat pacienții să fie expuși riscului de infecții. Complicațiile infecției și rejetul cronic în transplant hepatic au fost cauza principală a deceselor precoce și respectiv tardive. Până în anul 1997, în lume au fost efectuate aproximativ 200 de transplanturi. În această perioadă s-au constatat probleme tehnice de reconstrucție biliară, tratamentul coagulopatiei intraoperatorii și anomaliile anatomice a donatorului [21]. În următorii 15 ani, doar Universitatea din Colorado și Universitatea Cambridge au efectuat studii clinice experimentale în domeniul transplantului hepatic [22]. Însă în anul 1979, Calne a folosit pentru prima dată ciclosporina la doi pacienți la care sau efectuat transplant hepatic lansând un nou moment în istoria transplantului hepatic. În anul 1983, Institutul Național de Sănătate, după evaluarea rezultatelor a 531 de transplanturi efectuate, a aprobat transplantul de ficat ca terapie valabilă pentru tratamentul bolilor hepatice în stadiu terminal [23].

În anul 1989, *Starzl et al.* au raportat 1,179 de pacienți post-transplant hepatic de la 1 la 5 ani după intervenție (73%, respectiv 64%). Aceste rezultate au corespuns cu supraviețuirea dublă a pacienților care au utilizat azatioprină și corticoizi [24]. Mai apoi, în anul 1990, *Starzl și colab.* au raportat prima utilizare a noului tacrolimus ca agent imunosupresor la pacienții supuși transplantului hepatic care au suportat rejet chiar și folosind tratamentul imunosupresor convențional. Succesul conversiei ciclosporinei de către tacrolimus la acești pacienți și, demonstrând siguranța acestuia, au fost efectuate noi studii clinice folosind tacrolimus ca principal imunosupresor în transplantul hepatic [25, 26]. În prezent, la mai bine de 50 de ani de la primul transplant de ficat, au fost efectuate peste 10.000,00 de transplanturi de ficat în lume până acum. Supraviețuirea pacienților cu transplant hepatic în primul an este de aproximativ 80% până la 90% [25].

În anul 1968, *Machado și colab.* au efectuat primul transplant de ficat în Brazilia, pacientul a supraviețuit timp de 7 zile, însă starea cu agravare datorită infecției și rejetul acut a alogrefei [27]. În 1969 și 1971, alți doi pacienți au suportat transplantului hepatic și supraviețuirea a fost de 18 și respectiv, 30 de zile. În anul 1985 Silvano Raia reia transplantul hepatic în Brazilia și mai apoi 1988, *Raia și colab.* au efectuat primul transplant hepatic de la donator viu din lume [28].

În ultimele decenii s-a observat o creștere semnificativă a numărului de echipe de transplant în Brazilia. Aceste echipe sunt mai concentrate în regiunea de sud și sud-est. Sistemul de sănătate publică din Brazilia este responsabil pentru mai mult de 95% din transplanturile de ficat efectuate în țară și oferă acces universal la tratament și chiar la agenți imunosupresori pentru pacienți. Brazilia a devenit cel mai mare sistem public de transplant din lume și al treilea în lume când vine vorba de transplant hepatic. Conștientizarea populației cu privire la transplantul de organe și țesuturi și identificarea potențialului donator de către profesioniștii din domeniul sănătății au fost îmbunătățite pînă în prezent. Numărul donatorilor din Brazilia a atins un număr fără precedent de 13,2 la un milion de locuitori. În ultimii 2 ani, Guvernul federal din Brazilia a sporit și a promovat cu succes descentralizarea echipelor de transplant din țară. Astfel de acțiuni trebuie să continue să crească numărul de transplanturi în Brazilia și să plaseze țara ca lider mondial în transplantul de ficat [29].

Deasemenea în Spitalul Israelita Albert Einstein transplantul hepatic a început în anul 1990. Pînă în prezent, în cadrul programului de transplant hepatic s-a efectuat peste 1.400 de transplanturi. Dintre aceștia, 95% au fost pacienți din sistemul de sănătate publică din Brazilia. Acești pacienți au acces complet la infrastructură, resurse și asistență medicală a spitalului fără nici un cost. În 2013, au fost efectuate un total de 102 transplanturi hepatice de la donator adult decedat. Principalele motive pentru transplant au fost cancerul hepatocelular (38%), ciroză hepatică de etiologie virală HCV (33,3%) și ciroză alcoolică (19,6%). Alte indicații au fost ciroză criptogenă (9,8%) ficatul gras (19,6%) și insuficiența hepatică acută (5,8%). Dintre acestea, 36% dintre transplanturi au avut scor MELD > 30. Indicii de non-funcție alogrefei primare, tromboza arterei hepatice și mortalitatea precoce au fost de 7,8%, 1,9% și respectiv, 9,8% [30].

În 1984, *Bismuth et al.* (Franța) [52] au raportat primul TH cu lobul stîng la un copil, iar în 1988, Pichlmayr a efectuat primul split-TH în Hanovra, Germania [53].

Începînd cu anii 90, domeniul TH a fost martorul unei extinderi uriașe a numărului de instituții care au efectuat transplanturi hepatice, iar astăzi, există sute de centre de transplant hepatic în peste 80 de țări. În plus, un număr tot mai mare de afecțiuni asociate cu boala hepatică

în stadiu terminal se referă la TH. Acest lucru a condus la deficitul de organe donatoare, obligînd astfel coordonatorii de transplant din întreaga lume să adopte strategii de alocare a organelor în evoluție [54]. O problemă la nivel global fiind lipsa de organe a impus noi tehnici de alocare a ficatului, ficat împărțit fiind definit ca 2 grefe de la un singur donator decedat. Strategiile pentru chirurgia anatomică a ficatului descrise de Couinaud [55] și Bismuth [56] au făcut ca această tehnică să fie aplicată în practică. A fost descrisă pentru prima dată de Pichlmayr și colegii săi în anul 1988 [217]. În mod tradițional, ficatul este împărțit pentru un adult și un copil (greafă de trisegment drept/segment lateral stîng). Utilizarea grefei de ficat împărțit pentru doi adulți este mai puțin frecventă (greafă completă dreapta/greafă completă stîngă). *Emond et al* [57] au raportat experiența lor preliminară în 1989. Nouă ficate întregi au fost împărțite pentru 18 pacienți (5 adulți și 13 copii) pe o perioadă de 10 luni. Nu a existat nici o diferență în ceea ce privește supraviețuirea pacientului sau a grefei, nonfuncția primară sau tromboză arterială în comparație cu transplantul de organ întreg în aceeași perioadă.

Complicațiile biliare au fost mai frecvente la grefele împărțite, în 27% din cazuri față de 4% la grefele întregi. *Vagefi et al.* [58] au raportat experiența lor cu 106 primitori (63 de adulți și 43 de copii) pe o perioadă de 7 ani. La adulți, ratele de supraviețuire a pacienților la 1, 5 și 10 ani au fost de 93%, 77% și, respectiv, 73%; ratele generale de supraviețuire a grefei au fost de 89%, 76% și, respectiv, 65%. Principalele complicații postoperatorii au fost biliare (29%) și vasculare (11%). Rezultate similare bune au fost raportate în alte studii.

*Doyle et al.* [59] au raportat 53 de grefe hepatice divizate din 1261 de transplanturi (4,2%) pe parcursul a 7 ani. Ratele de supraviețuire a pacientului și a grefei la 1, 5 și 10 ani la primitorii adulți de grefe divizate au fost de 95,5%, 89,5% și, respectiv, 89,5%. Supraviețuirea a fost similară cu cea a primitorilor de organe întregi ( $p=0,15$ ). Complicațiile au inclus retransplant în 3 cazuri (10,0%), fistulă biliară la 5 (16,7%) pacienți, tromboză arterei hepatice la 2 (6,7%) pacienți, perforație intestinală la 2 (6,7%) și hemoragii la 2 (6,7%) pacienți. Aceste rezultate au fost echivalente și la transplantul de organ întreg. Rezultatele împărțirii TH pentru 2 adulți sunt mai controversate. *Lee et al.* [60] au raportat rezultate similare comparativ cu transplant hepatic de la donator viu. Ratele de supraviețuire la 3 luni și la 1, 3 și 5 ani pentru pacienții cărora li s-au administrat grefe de ficat lobul drept au fost de 81%, 75,9%, 70,1% și, respectiv, 70,1%, comparativ cu 71,4%, 61,5%, 61,5% și, respectiv, 61,5% pentru pacienții cărora li s-a administrat grefe hepatice lobul stîng ( $p=0,457$ ). Însă, *Aseni et al.* [61] au observat o rată mare de complicații postoperatorii, majoritatea complicațiilor fiind de origine biliară, recipientii au avut o supraviețuire la 5 ani mai mică în comparație cu cea a primitorilor unui organ întreg (63,3% și respectiv 83,1%).

În anul 1996, *Lo et al.* a efectuat primul transplant cu succes al lobului drept la un pacient adult [62]. În cele din urmă, Lee a raportat experiența inițială cu utilizarea grefelor duale în 2001 [63]. Dincolo de complexitatea sa tehnică, o preocupare majoră cu privire la transplant hepatic de la donator viu (THDV) este morbiditatea și riscul de deces pentru donatori. S-a demonstrat că hepatectomia dreaptă a donatorului poate duce la o morbiditate mai mare decât cea pentru lobul stâng [64, 65, 218]. Într-un studiu de 200 de hepatectomii de lob drept de la donator viu, Chan a raportat o morbiditate de 20% și o mortalitate de 0,5% [66]. Însă într-un alt studiu la 4111 donatori de lobul drept din Statele Unite pentru o medie de 7,6 ani, riscul de deces prematur în rândul donatorilor a fost de 1,7 la 1000 de donatori, iar mortalitatea nu a diferit de cea a persoanelor sănătoase, compatibile [67, 219]. O parte din donatori de lob drept a ficatului, 53% au raportat simptome, inclusiv intoleranță la mesele grase, diaree, reflux gastroesofagian, depresie care a necesitat spitalizare și dureri de coaste care au afectat stilul de viață [68]. Dincolo de riscurile pentru donatori, există unele provocări legate de intervenția chirurgicală a recipientului, inclusiv sindromul de dimensiuni mici, complicații biliare, reconstrucția arterei hepatice și optimizarea drenajului venos.

Sindromul de dimensiuni mici poate fi definit ca disfuncția sau eșecul unei grefe hepatice parțiale „mici” (raportul grefei la primitor < 0,8%) în timpul primelor șapte zile postoperatorii după excluderea altor cauze [69]. Tabloul clinic reprezintă: icter, ascită, coagulopatie și encefalopatie care poate duce la rețet acut și să se soldeze cu deces. În general, tratamentul include reducerea fluxului portal și a presiunii pentru a depăși hiperperfuzia grefei [70]. Reconstrucția biliară în THDV este și mai complexă, datorită dimensiunii mici și a canalelor multiple [71]. Ratele raportate ale complicațiilor biliare (stricturi, fistule și biloame) au variat între 16% și 67% în serii incipiente și 6,8% în seriile mai recente cu utilizarea unui microscop [72, 73]. În THDV, sistemul arterial hepatic trebuie reconstruit folosind o ramură a arterei hepatice și este binevenit din punct de vedere tehnic, incidența complicațiilor arteriale este mare. Incidența trombozei arterei hepatice este de 3,1%-22%, iar cea a stenozei arterei hepatice este de 4,8%-24,6% [74, 75]. Anastomoza cu ajutorul microscopului a devenit o tehnică standard în acest context [76].

Un alt studiu, se relatează despre transplant folosind grefe de la pacienți cu boli hepatice metabolice, cea mai frecventă indicație este polineuropatia amiloidotică familială (PAF) și este denumit transplant hepatic domino. Pacientul cu PAF donează ficatul altuia în timp ce primește un ficat de la donator decedat. Recipientul de ficat PAF trebuie să fie cu vârsta peste 55 de ani pentru a reduce riscul de apariție a PAF. Registrul mondial de transplant al polineuropatiei amilidotice familiale include experiența a peste 1000 de transplanturi de domino efectuate în 21

de țări pînă la sfîrșitul anului 2011 [77]. Complicațiile sunt mai puține dacă nu există hipertensiunea portal la recipient. Însă dezavantajul major al transplantului hepatic domino este riscul transmiterii bolii metabolice prin ficatul transplantat. În unele cazuri sau raportat o incidență scăzută de aproximativ 3%, dar s-ar putea manifesta mai devreme decît se aștepta teoretic la primitorii de domino [78, 79].

Astfel una dintre cele mai mari provocări pentru transplant hepatic este numărul insuficient de donatori în comparație cu cererea în creștere a candidaților pentru transplant de ficat. Prin urmare, evidențiem subiectele legate de selecția donatorului/recipientului, alocarea și conservarea organelor trebuie să contribuie la îmbunătățirea rezultatelor în transplantul de ficat.

În unele studii s-a propus folosirea xenotransplantului, în principal prin utilizarea porcilor modificați genetic, precum și bioingineria prin crearea de ficat sintetic în laborator poate schimba dramatic deficitul de alogrefe [29]. Însă este necesar de luat în considerare posibila utilizare a donatorilor vii. Indicația și tehnicile moderne apărute au contribuit la această utilizare alternativă și în consecință, la creșterea numărului de beneficii ale pacienților transplantați. În statul São Paulo, s-a observat că deficitul de organe obligă serviciile de transplant să trateze pacienții extrem de bolnavi. Discuția despre inutilitate, limitele indicațiilor în acest scenariu și ajustările pentru sistemul de scor MELD trebuie să fie subliniate în timpul întîlnirilor științifice [30].

Primul TH în Regatul Arabiei Saudite a fost efectuat în 1990, dar primul program de TH a fost început în 1994 [99]. Pînă în 1997, toate TH din Regatul Arabiei Saudite s-au efectuat de la donator cadaveric [99, 100]. Programul de THDV pentru adulți a fost inițiat în 2001 [101]. Astfel, în 2017, au fost efectuate 2233 TH: dintre care 1133 THDV, 95 de la donatori în viață neînrușiți și 1005 de la donator cadaveric [102, 103]. Cu toate acestea, aceste cifre au fost disproporționate cu nevoia reală de transplant de organe, iar strategiile și programele drastice a trebuit să fie revizuite și dezvoltate pentru a satisface cerințele mari din lista de așteptare. Cererea de TH în Regatul Arabiei Saudite este asociată cu numărul mare a populației cu boli hepatice. Epidemia cu ciroză hepatică de etiologie virală B de la începutul anilor 1980 a dus la o rată de prevalență ridicată și o proporție semnificativă de pacienți care aveau nevoie de TH pentru boala hepatică în stadiu terminal și HCC. Totuși, programul de vaccinare hepatita virală B (HBV) introdus în 1989 a determinat o reducere substanțială a prevalenței, micșorînd necesarul de TH legat de HBV, însă a condus la o tendință de schimbare a indicațiilor pentru TH [104]. Deși hepatita virală C (HCV) se menționa că este indicația principală pentru TH [105]. Indicațiile pentru TH sau modificat de la boală hepatică indusă de viruși pînă la ciroză hepatică grasă non-alcoolică. Factorii de risc care sunt obișnuiți, cum ar fi diabetul zaharat de tip 2,

obezitatea și hiperlipidemia, deja devin o preocupare semnificativă și o indicație principală pentru TH din cauza bolii hepatice asociate cu steatohepatita nealcoolică.

În prezent, Regatul Arabiei Saudite reprezintă una dintre țările lider din regiunea Orientului Mijlociu în domeniul TH [106], dar oferta de donare de organe este încă departe de cerințele pentru TH. Într-adevăr, există un decalaj mare între cerere și ofertă în transplanturi. Acest lucru creează o criză majoră de deficit de organe și o înrăutățire a listei de așteptare cu pacienți în stare critică înregistrați pentru transplant [107].

Principala provocare continuă să fie deficitul de organe. Deși lipsa de organe transplantabile este un fenomen la nivel mondial, este evidentă în multe țări din cauza barierelor semnificative, cum ar fi conștientizarea publicului bazată pe valori sociale, religioase și organizaționale [220, 221]. Constrângerile legate de înțelegerea conceptului de moarte cerebrală și conștientizarea inadecvată a publicului cu privire la importanța donării de organe pentru transplant în multe țări din regiune au un impact negativ asupra donării de organe decedate [108]. Rezultatele unui sondaj efectuat în 2018 pe 500 de respondenți din Regatul Arabiei Saudite au demonstrat că mai puțin de jumătate dintre respondenți (44%) au fost de acord cu afirmația conform căreia, după moartea lor, vor permite prelevarea organelor lor pentru a-i ajuta pe alții aflați în nevoie, 26. % nu au fost nici de acord, nici dezacord, iar 30% nu au fost de acord [109].

Sistemul spaniol de donare de organe este unul dintre cele mai eficiente, cu cel mai mare număr de donatori. Aproximativ 5,4% din toate TH-ce sunt efectuate în Spania [110]. Organizația Națională de Transplant din Spania a publicat ghiduri de bune practici în procesul de donare de organe, care implică o serie de recomandări pentru a îmbunătăți eficacitatea programului lor de TH [111]. Sistemul spaniol este o abordare organizată care optimizează componenta procesului de donație în cadrul sistemului lor de asistență medicală, dar care urmează să fie inclusă pe deplin în alte țări.

În România transplantul hepatic a trebuit să aștepte, o perioadă mai îndelungată pînă să devină realitate. Începînd cu 1995 au fost puse bazele pentru programul de transplant hepatic în cadrul Institutului Clinic Fundeni, cu implementarea unei legislații adecvate și noțiuni legate de transplant (donator de organe, moare cerebrală etc.). La data de 21 iunie 1997 s-a efectuat prima prelevare multiorgan din România ( rinichi și ficat) la Spitalul de Urgență Floreasca, managementul donatorului fiind asigurat de dr. Ioana Grințescu. Între anii 1997 și 2000 s-a desfășurat o primă etapă a transplantului hepatic, una dificilă, întrucît alte trei operații s-au soldat cu decesul pacienților, datorită dificultăților tehnice ale operației și patologiilor concomitente. Pe 15 aprilie 2000 s-a reusit primul TH, echipa condusă de Profesorul Irinel Popescu. Însă apoi pînă

în 2006 numărul operațiilor de transplant hepatic a fost relativ modeste, pînă la 20 de transplanturi hepatice pe an. Saltul major pentru transplantul românesc l-a reprezentat înființarea în anul 2005 a Agenției Naționale de Transplant, condusă de dr. Victor Zota, care a contribuit enorm la creșterea numărului de donatori și la îmbunătățirea activității de transplant la nivel național. S-au îmbunătățit rezultatele pe măsură, direct proporțional cu creșterea experienței echipei chirurgicale și cu volumul operator, practicînd toate tipurile majore de transplant la nivel internațional cu ficat de la donator cadavru și de la donator în viață [222].

În **Republica Moldova** la 6 martie 2008 a fost adoptată Legea nr.42-XVI ce ține de transplantul de organe, țesuturi și celule umane, iar în conformitate cu prevederile legii menționate a fost adoptată Hotărîrea Guvernului nr. 3 86 din 14 mai 2010 pentru a elabora Agenția de Transplant. Scopul principal al creării Agenției de Transplant a fost realizarea eficientă a politicii statului în domeniul transplantului de organe, țesuturi și celule umane. Primul transplant hepatic în Republica Moldova s-a efectuat de o echipă de chirurghi condusă de către Academicianul Hotineanu V., Prof. Hotineanu A., în comun cu Prof. Popescu I., și Prof. Brașoveanu V., la data de 22 februarie 2013 de la donator viu (de la fiu la mamă), ce a fost urmat de un alt succes pe data de 8 martie 2014 cînd s-a efectuat primul transplant de la donator aflat în moarte clinică cerebrală [189].

Există o serie de teste care trebuie efectuate în timp ce recipientul este în curs de evaluare pentru transplant de ficat. Rezultatele acestor teste furnizează o evaluare aprofundată a stării actuale de sănătate și ajută la stabilirea diagnosticului și dacă TH este opțiunea potrivită pentru recipient. Este de dorit ca majoritatea acestor investigații să fie efectuate în centru de transplant de către specialiștii responsabili de această patologie. Pentru Republica Moldova evaluarea pacienților pentru TH este luată în considerare la pacienții cu ciroză hepatică, care dezvoltă complicații: ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală, peritonită bacteriană spontană sau disfuncție hepatocelulară cu un scor MELD 15. Însă pentru recipientii în stare gravă cu disfuncție renală sau cu dezvoltarea rapidă a decompensării hepatice, este necesar o evaluare urgentă. Timpul de așteptare pentru efectuarea TH este foarte important pentru recipient, fiindcă cei cu ciroză hepatică de etiologie virală în faza terminală este necesar TH pînă la apariția unor complicații severe, chiar și iriversibile, ce implică afecțiuni sistemice poliorganice. Deasemenea, este important timpul efectuării TH. Dacă este efectuat prea devreme, implică o serie de riscuri, inclusiv riscul operator și tratamentul imunosupresor permanent [189].

### **1.3. Indicații pentru efectuarea transplantului hepatic.**

Indicațiile pentru TH s-au schimbat de-a lungul anilor. În general, TH se bazează pe cunoașterea detaliată a istoriei naturale, prognosticul, posibilitățile terapeutice și rata de supraviețuire post-transplant a afecțiunilor hepatice acute și cronice în fazele terminale. TH este indicat pentru insuficiența hepatică acută, insuficiența hepatică cronică care duce la ciroză și bolile hepatice metabolice genetice. De asemenea, este indicat pentru carcinomul hepatocelular și alte tipuri de cancer hepatic, inclusiv hepatoblastom, hemangioendoteliom epitelioid și colangiocarcinom hilar, în cazuri selectate, precum și în unele afecțiuni diverse. Principalele indicații curente pentru TH sunt enumerate (tabelul 1) [80].

*Insuficiența hepatică acută (IHA).* Reprezintă o afecțiune sistemică complex determinată de afectarea injuria brutală și catastrofală a parenchimului hepatic. Care se manifestă prin icter, encefalopatie progresivă și coagulopatie, care apar într-un interval scurt de timp, în lipsa unei afecțiuni hepatice preexistente. IHA se clasifică în hiperacută (fulminantă), acută și subacută în raport cu intervalul de timp existent între apariția icterului și a encefalopatiei (7 zile, 8-28 de zile și respectiv, peste 28 de zile) [79]. În lipsa TH, rata de supraviețuire a pacienților cu IHA variază în raport cu etiologia, fiind cuprinsă între 10 și 90%. Pacienții cu insuficiență hepatică acută și hiperacută se pot vindeca spontan, în timp ce cei cu insuficiența hepatică subacută se asociază cu o mortalitate de 100% în absența TH [80]. Majoritatea cazurilor de IHA sunt determinate de infecții virale și medicamentoase. Paracetamolul (acetaminofen) reprezintă cauza cea mai frecventă de IHA în țările dezvoltate (40% din totalitatea IHA) [81], în timp ce hepatita acută cu virus hepatic B (VHB) sau E (VHE) reprezintă cea mai frecventă cauză a IHA în țările în curs de dezvoltare și ariile subdezvoltate ale lumii [22].

Reacțiile de intoleranță medicamentoasă reprezintă un alt grup etiologic important. Un număr substanțial de cazuri este încadrat în grupul IHA seronegative sau de cauză neprecizată. TH pentru IHA reprezintă actualmente 5-12% din totalitatea procedurilor de TH [83]. Sistemul actual de alocare a grefelor prioritizează pacienții cu IHA; 45-50% din pacienții cu IHA sunt transplantați, în 25% din cazuri TH este contraindicat, iar 25% dintre pacienți decedează înainte ca o grefă să fie disponibilă [84]. Indicația pentru TH este fundamentată pe criteriile King's College Hospital London [81] sau Paul-Brousse Hospital Villejuif [82].

Nici un parametru (presiunea intracraniană, vârsta, gradul encefalopatiei, scorul APACHE, creatinina) nu are valoare discriminativă pentru excluderea pacienților cu IHA de la TH. Necesarul crescut al suportului inotrop, sepsisul necontrolat, insuficiența respiratorie severă sunt considerate contraindicații pentru TH [83]. Rata globală de supraviețuire a pacienților transplantați pentru IHA este de 60-65%. Cele mai bune rezultate ale TH pentru IHA sunt



înfîlnite în boala Wilson și insuficiența hepatică acută de sarcină, iar cele mai rezervate în reacțiile de intoleranță medicamentoasă și hepatita criptogenică [84].

Criteriile Clichy și King's College sunt cele două sisteme principale de notare utilizate pentru selectarea pacienților în cazurile de insuficiență hepatică acută [81, 82].

**Tabelul 1. Indicațiile la pacienții cu boala hepatică pentru transplant hepatic**

Categorie	Diagnostic
Insuficiență hepatică acută	Hepatită acută cu VHA
	Hepatită acută cu VHB
	Hepatită acută toxic-medicamentoasă
Ciroză hepatică în stadiul terminal	Ciroză hepatică secundară infecției VHB
	Ciroză hepatică secundară infecției VHC
	Ciroză hepatică etanolică
	Ciroză autoimună
	Ciroză hepatică criptogenă
	Colangita biliară primară
	Colangita sclerozantă primară
	Ciroza biliara secundară
Afecțiuni ereditare metabolice	Deficitul de alfa-1 antitripsină
	Hemocromatoza ereditară
	Boala Wilson
	Glicogenoze
	Hiperoxalurie de tip 1
	Hipercolesterolemia homozigotă familială
Afecțiuni maligne	Cancer hepatic primar: carcinom hepatocelular și colangiocarcinom
	Metastatic: tumori carcinoide și tumori cu celule insulare
Diverse	Boala polichistică a ficatului
	Sindromul Budd-Chiari
	Colestază intrahepatică familială
	Hiperamoniemia familială
	Hipercolesterolemia ereditară familială
	Amiloidoza familială
	Hiperoxaluria ereditară
	Sindromul Crigler-Najjar
	Deficitul congenital al proteinei C

Ambele modele ating o specificitate ridicată, dar rămân asociate cu o valoare predictivă negativă limitată.

*Ciroză hepatică de etiologie HBV.* Chiar dacă ciroză cu HBV decompensată scade la nivel global din cauza campaniilor extinse de vaccinare și a introducerii antiviralelor cu acțiune directă, este încă considerată o cauză majoră pentru TH [104]. Statutul de HBV al recipientului trebuie evaluat. Dacă acidul dezoxiribonucleic al HBV este detectabil, indiferent de nivel, trebuie

început tratamentul antiviral, deoarece interferonul (IFN) nu trebuie administrat la cei cu ciroză decompensată. Entecavirul sau tenofovirul sunt medicamentele de elecție [112] și acționează prin îmbunătățirea funcției hepatice și scăderea riscului de recidivă a HBV după TH. Sunt eficiente și sigure la pacienții cu boală hepatică avansată [113, 114]. Un studiu recent a evidențiat o rată de coinfecție HBV/hepatita virală D(HDV) de 24%, cu toate acestea, acest lucru nu a avut un impact negativ asupra rezultatelor TH [104]. Pe de altă parte, o treime dintre pacienți pot deceda în decurs de 6 luni din cauza înrăutățirii funcției hepatice, indiferent de administrarea unui tratament antiviral eficient [115] și nu este disponibil un prognostic precis pentru a prezice pacienții care nu vor avea nevoie de TH pentru recuperare și cei care vor deceda fără TH.

*Ciroză hepatică de etiologie HCV.* Infecția cu virusul hepatitei C este principala indicație de TH. Genotipul 4 al virusului hepatitei C (HCV-G4) este cel mai răspândit genotip din regiunea Orientului Mijlociu [116, 117]. Candidații pentru transplant hepatic au nevoie de tratament antiviral pre-TH pentru a reduce recurența HCV post-TH. Tratamentul pe bază de interferon nu sunt recomandate din cauza problemelor de siguranță și tolerabilitate [118, 119]. Tratamentul cu medicamente antivirale fără IFN a arătat o îmbunătățire a funcției hepatice, unii pacienți fiind scoși din listă [120, 121]. Tratamentul cu sofosbuvir și ribavirină (RBV) timp de câteva săptămâni înainte de TH la pacienții cu genotip 1 HCV (HCV-G1) sau HCV-G4, ciroză compensată și HCC a prevenit infecția grefei la majoritatea pacienților [122]. Sofosbuvir/ledipasvir administrat împreună cu RBV timp de 12 sau 24 de săptămâni a fost evaluat la pacienții cu HCV-G1 sau HCV-G4 și ciroză compensată sau decompensată. Ratele de răspuns viral susținut la 12 săptămâni au fost peste 95% și 85% la persoanele cu ciroză compensată și respectiv decompensată [120]. Același studiu a arătat o îmbunătățire a scorurilor MELD cu 1-8 puncte la aproximativ 66% dintre pacienții cu ciroză decompensată. Răspunsul viral susținut la 12 săptămâni rata a fost de ~ 95% obținând cu utilizarea medicamentelor combinate de paritaprevir, ombitasvir și dasabuvir cu RBV în cazurile cirotice compensate cu infecție cu HCV-G1 [123]. Eficacitatea la cei cu ciroză compensată de toate genotipurile este obținută prin utilizarea combinată a sofosbuvirului, daclatasvirului și RBV. Un raport privind pacienții infectați cu HCV-G4 a concluzionat că combinația de ledipasvir și sofosbuvir, fără RBV, este puternică și sigură în tratarea acestor pacienți, fie într-un cadru pre-sau post-TH [124].

*Boala alcoolică a ficatului.* Deasemnea, cea mai frecventă întâlnită în țările occidentale, unde este o indicație comună pentru TH și are un rezultat favorabil [125]. Însă se recomandă o perioadă de abținere de la alcool de 6 luni înainte de TH. Această recomandare poate duce la

îmbunătățirea funcției hepatice și la eliminarea din listă a pacientului și este un bun predictor al complianței pacientului.

*Boala ficatului steatotic asociată disfuncției metabolice.* Prezența sindromului metabolic este legată de multe comorbidități, ceea ce crește riscul de complicații legate de intervenția chirurgicală și trebuie evaluată cu atenție [126]. Afecțiuni, cum ar fi obezitatea, hipertensiunea arterială și dislipidemia necesită o analiză riguroasă în faza de screening și se pot exacerba în faza post-TH [127].

*Colangită biliară primară (CBP).* Supraviețuirea pacienților cu colangită biliară primară a crescut foarte mult odată cu utilizarea pe scară largă a acidului ursodeoxicolic. Cu toate acestea, aproximativ 33% dintre pacienți prezintă eșec al tratamentului și continuă să dezvolte ciroză, necesitând TH ca opțiune finală. Indicațiile pentru TH la indivizii cu CBP nu diferă de cele la pacienții cu alte boli hepatice; cei cu boală hepatică decompensată, hipertensiune portală în stadiul avansat, complex și prurit necontrolabil și netolerabil sunt indicați pentru TH. Momentul optim pentru TH în CBP este atunci când bilirubina serică totală atinge aproximativ 10 mg/dL [128].

*Colangita sclerozantă primară (CSP).* În asociere cu boala hepatică decompensată, hipertensiunea portală complicată și aparițiile recurente ale colangitei trebuie să fie indicație pentru TH [115]. Riscul de colangiocarcinom crește cu aproximativ 10-15% după o perioadă de 10 ani cu colangită sclerozantă primară [129], astfel, acest cancer al căilor biliare trebuie exclus folosind markeri radiologici și biologici pre-TH. Cancerul de colon trebuie monitorizat prin colonoscopie anuală la pacienții cu colangită sclerozantă primară și colită ulceroasă.

*Hepatită autoimună.* Transplantul hepatic este indicat pentru hepatită autoimună la cei cu boala hepatică în stadiul terminal sau cu insuficiență hepatică acută în timpul terapiei imunosupresoare ineficiente [130]. Rezultatele TH pentru pacienții cu această patologie autoimună sunt extrem de bune, cu rate de supraviețuire la 1 (90%) și la 5 ani (80%) [131].

*Boala Wilson (WD).* Este o boală rară autozomal recesivă care afectează metabolismul cuprului. Doar câteva studii pe pacienți cu WD cu o dimensiune mică a eșantionului au fost efectuate, în principal în regiunile în care căsătoriile consanguine depășesc 50%. Boala Wilson se poate manifesta ca insuficiență hepatică acută, subacută sau chiar cronică, care se dezvoltă în boala hepatică în stadiul terminal. Stadiul acut sau trecerea BHST deasemenea necesită TH [115].

*Hemocromatoza ereditară (HH).* Este o tulburare autosomal recesivă caracterizată prin supraîncărcare cu fier. Este cauzată de o mutație a genei HFE cele mai frecvente fiind *p.C282Y* și *p.H63D*. În populația saudită, frecvența *p.C282Y* este extrem de scăzută (<0,001), dar mutația

*p.H63D* este relativ comună [132]. Un număr mic de pacienți cu HH (1%) au fost transplantați din cauza BHST [131], dar prezintă un risc mai mare de HCC decât cei afectați de alte cauze de ciroză [133]. Flebotomia terapeutică este terapia recomandată în general pentru HH [134]. Supraîncărcarea cu fier are în principal implicații hepatice; cu toate acestea, are potențialul de a dezvolta leziuni multiple de organe. Rezultatul post-TH pentru HH este favorabil, cu rate de supraviețuire de 1 (80,7%) și 5 ani (74%) [135].

*Hiperoxalurie primară tip 1.* Această patologie se dezvoltă din cauza deficitului de alanină: glioxilat aminotransferază. Are ca rezultat acumularea de săruri insolubile de oxalat de calciu în rinichi și alte organe [136]. Hemodializa este ineficace pentru clearance-ul oxalaților, necesitând TH și transplant de rinichi (TR) pentru a corecta neregularitatea metabolică. TR izolat restabilește excreția de oxalat, dar este legat de recurență crescută. TH preventiv înaintea bolii renale în stadiu terminal este, prin urmare, o strategie recomandată, deoarece TH îmbunătățește defectul metabolic și previne insuficiența renală [115].

*Carcinomul hepatocelular.* Este cel mai frecvent întâlnit cancer hepatic, inițial, doar pacienții cu tumori nerezecabile, mari sau multinodulare sau cu alte disfuncții hepatice subiacente asociate au fost selectați pentru TH, rezultând o supraviețuire scăzută și rate ridicate de recidive [83]. Indicațiile pentru TH la pacienții cu HCC sunt ciroză hepatică, criteriile Milano (o leziune <5 cm sau <3 leziuni <3 cm fiecare), nici o dovadă de invazie a venei porte sau răspândire extrahepatică și nici o contraindicație pentru TH [137]. Când se aplică aceste criterii, rata de supraviețuire la 5 ani care depășește 70% poate fi previzibilă [138]. Pentru a preveni progresia bolii atunci când este pe lista de așteptare, se poate administra un tratament cu ablație locală sau chemoembolizare pentru a stopa dezvoltarea cancerului. Criteriile Universității din California San Francisco au arătat că pacienții cu următoarele măsuri au o supraviețuire fără recidivă, care nu este substanțial diferită de cei din principiile de la Milano: un nodul <6,5 cm sau mulți noduli, cel mai mare fiind <4,5 cm iar suma fiind <8 cm [139]. Cu toate acestea, criteriile de la Milano servesc drept etalon pentru alegerea pacienților cu HCC pentru a fi supuși TH și sursă pentru evaluarea noilor criterii sugerate. O supraviețuire de 5 ani trebuie atinsă după reducerea stadiilor post-TH, la fel de similară cu pacienții cu HCC care se încadrează în normele pentru TH [140]. Un alt criteriu include nivelurile alfa-fetoproteinei (AFP) peste 500 ng/ml sau o creștere de 15 ng/ml pe lună, care sunt criterii de prognostic însemnate. Ca și modelul AFP, au fost utilizate și alte măsuri, care iau în considerare numărul și mărimea nodulilor împreună cu nivelul AFP [141].

#### 1.4. Contraindicațiile pentru transplantul hepatic

Înainte de disponibilitatea antiviralelor și a imunoglobulinei contra virusului hepatic B, a existat o supraviețuire mică a pacienților infectați cu virusul hepatic B din cauza replicării virale necontrolate. Fapt ce a determinat în majoritatea centrelor de transplant să se dezică de transplant hepatic timp de câțiva ani. Cu toate acestea, în prezent, supraviețuirea după transplant pentru acești pacienți este foarte excelentă. De asemenea, se presupunea că infecția cu virusul imunodeficienței umane (HIV) a constituit o contraindicație absolută în trecut, cu toate acestea, odată cu apariția terapiei antivirale extrem de activă și cunoștințele în evoluție a interacțiunilor medicamentoase, acești pacienți sunt considerați potențiali candidați [88].

Tabelul 2. Contraindicații absolute și relative actuale în transplantul hepatic

Contraindicații absolute	Malignitate extrahepatică activă
	Malignitate hepatică cu invazie tumorală macrovasculară sau difuză
	Moarte cerebrală
	Afecțiuni cardio-respiratorii severe, cu rezervă funcțională limitată
	SIDA
	Sepsis
	Incapacitatea de a respecta regimul medical
	Infecții active necontrolate
	Dependență de droguri sau alcool
	Patologii comorbide severe
	Anomalii anatomice
Contraindicații relative	Vârsta înaintată
	Infecție cu HIV
	Colangiocarcinom
	Tromboză de venă portă
	Labilitate psihosocială

*Vârsta înaintată.* Este o contraindicație relativă la care s-a observat de-a lungul anilor. În anii 1990, populația de pacienți peste 60 de ani reprezenta aproximativ 10% din toți pacienții transplantați, în timp ce în prezent, ei constituie aproape 20% din pacienții transplantați [86]. Întrucât nu există o limită de vârstă universală acceptată, centrele de transplant s-au ocupat de această problemă de la caz la caz, în funcție de starea fiziologică și funcțională a recipientului.

*Tromboza de venă portă.* A fost considerată inițial deasemenea o contraindicație absolută. Cu toate acestea, mult timp după primul transplant în acest context [89], însă deja pot fi

utilizate noi strategii cum ar fi trombectomia simplă, grefa venoasă extra-anatomică, arterializarea venei porte și hemitranspoziția cavoportală. Contraindicațiile absolute s-au modificat dificil cu timpul și constituie circumstanțe în care supraviețuirea pe termen scurt și sau lung este compromisă. Contraindicațiile absolute și relative actuale sunt enumerate (tabelul 2) [80, 90].

*Obezitatea.* Are o morbiditate semnificativă crescută în ceea ce privește infecțiile după TH și în consecință, spitalizări mai prelungite [142]. La pacienții obezi cu indicele masei corporale (IMC) > 35, este necesară o discuție cu echipa multidisciplinară care implică un specialist în dietă, un expert în psihologie, un hepatolog, un expert anestezic și un chirurg. Pe de altă parte, malnutriția este o altă preocupare majoră la pacienții cu ciroză, prin urmare, evaluarea nutrițională și gestionarea malnutriției sunt obligatorii în contextul pretransplant [143].

*Boala cardiovasculară.* Este esențială în procesul de evaluare, prin urmare factorii de risc cerebro vasculari tradiționali sunt asociați cu boala coronariană la candidații cu boală hepatică, care trebuie să fie considerați indicatori pentru evaluarea prudentă pre-TH a riscului coronarian [144]. Electrocardiograma și ecocardiografia transtoracică trebuie efectuate la candidații pentru TH, pentru a diferenția boala cardiacă preexistentă. Pentru a descoperi boala cardiacă ischemică asimptomatică, este necesar un test de efort cardiopulmonar dacă candidatul are mai mulți factori de risc CV și are peste 50 de ani. La candidații cu risc cerebro vascular crescut, este necesar un consult a medicului cardiolog pentru executarea unei angiografii coronariene atunci când se suspectează boala coronariană. Dacă candidații au primit tratament eficient pentru patologia respectivă pre-TH, supraviețuirea post-TH nu este variată expres între cei care au și cei care nu au boala coronariană obstructivă [145].

*Afectiuni respiratorii.* Pentru toți candidații pentru TH necesită teste ale funcției pulmonare și radiografie toracică. Sindromul hepatopulmonar se întâlnește pînă la 17% dintre pacienții cirofici, ca rezultat din dilatații vasculare intrapulmonare și hipoxemie, care este recunoscută prin măsurarea gradientului de oxigen alveo-arterial și efectuarea ecocardiografiei cu contrast [146]. Sindromul hepatopulmonar poate fi tratat numai prin TH. Pacienții cu SHP sever cu presiune parțială a oxigenului < 50 mmHg fără reversibilitate de 100% prezintă un pericol de insuficiență pulmonară permanentă post-TH și deces perioperator cu risc înalt [147]. Îmbunătățirea și reversibilitatea sindromului hepatopulmonar poate dura chiar și luni după intervenția chirurgicală [148].

*HTPP.* Apare la 2% pînă la 8% dintre pacienții cu ciroză. O diferență între vase vasodilatatoare și vasoconstrictoare poate provoca angieneză eronată și hipertensiune pulmonară [149]. Hipertensiunea portopulmonară este pusă la îndoială atunci când presiunea

sistolice în artera pulmonară este  $> 30$  mmHg la ecocardiografie, care trebuie stabilită prin cateterizare cardiacă dreaptă. HTPP moderată (presiunea medie în artera pulmonară mai mică de 35 mmHg) și severă (sub 45 mmHg) sunt legate de ratele înalte de deces post-TH [150]. Gestionarea pacienților cu HTPP înainte de intervenție chirurgicală necesită depistarea precoce a bolii și tratamentul folosind vasodilatatoare respiratorii epoprostenol (prostaciclina) sau antagonist al receptorilor de endotelină sau inhibitor de fosfodiesterază de tip 5 (sildenafil), ar putea sprijini menținerea hemodinamicii respiratorii și a prezentat rezultate satisfăcătoare. Cu toate acestea, rezultatele pe termen lung sunt încă de cunoscut [151]. Prin urmare, TH ar putea fi opțiunea de tratament la pacienții cu HTPP moderată care prezintă un răspuns bun la terapia clinică și vasodilatatoare respiratorii și cu presiunea medie în artera pulmonară moderat mai mică de 35 mmHg sub consult anestezic [152].

*Boala renală.* Este crucială pentru un candidat la TH, pacienții cirofici care suferă de insuficiență renală prezintă un risc de mortalitate de 7 ori mai mare post-TH, jumătate dintre aceștia decedază în decurs de o lună [153].

*Sindromul hepatorenal.* O cauză reversibilă a insuficienței renale, este definit ca o scădere acută a fiziologiei renale manifestată prin creșterea creatininei serice ( $>0,3$  mg/dl) pînă la o creștere procentuală de 50% (1,5 ori) față de valoarea inițială, cauzată de motive pre-TH, altele decît cele ale leziunii renale acute, inclusiv sepsis, scăderea volumului sanguin și boala de rinichi parenchimos.

*Boala cronică de rinichi.* Este definită ca o rată de filtrare glomerulară proiectată mai mică de 60 ml/min pentru mai mult de 3 luni [154]. Pacienții cu BHST care au 1) rată de filtrare glomerulară  $< 30$  ml/min, 2) sindrom hepatorenal care doresc tratament de înlocuire a rinichilor timp de 8 pînă la 12 săptămîni și 3) biopsie renală care expune  $> 30\%$  fibroză și glomeruloscleroză, ar fi avantajoasă să obțină atît ficat, cît și rinichi grefe [155]. Cu toate acestea, necesitatea TH-TR combinată la cei cu clearance al creatininei de 30-60 ml/min. Riscul de deteriorare a funcției renale numai după TH trebuie să fie echilibrat ca semnificație a TH și a efectelor secundare ale medicamentelor și a deficitului de grefe renale.

#### *Screeningul infecțiilor:*

Pacienții cirofici sunt imunocompromiși și prezintă risc de infecții severe [156]. Toți pacienții care așteaptă TH trebuie să fie evaluați pentru orice infecții latente pentru a evita exacerbarea infecțiilor după TH, în special cu utilizarea terapiei imunosupresoare [157].

**Screeningul infecțiilor la beneficiarii de TH trebuie să fie efectuat în diferite etape, cum ar fi:**

- A) Nivelul 1: pentru toți candidații de TH.

- B) Nivelul 2: numai la recipienții pentru TH propus la momentul listării.
- C) Nivelul 3: la pacienții cu risc crescut sau cei din localități de infecție endemică cu risc crescut. Nivelul 1 include teste pentru anticorpii HIV 1 și 2, serologia HBV, anticorpii HCV, anticorpii virusului hepatitei A, citomegalovirusul și radiografie toracică. Nivelul 2 cuprinde teste pentru *Mycobacterium tuberculosis* (antecedente + teste de eliberare a derivatului proteic purificat - Mantoux + IFN-gamma), virusul Epstein-Barr, virusul herpes uman 8, virusul varicelo-zoster, virusul herpes simplex-1, HSV-2, urocultură, examen parazitologic și cultură de scaun (serologie *Strongyloidiasis stercoralis*, *Toxoplasma gondii* IgG, serologie *Treponema pallidum*), cu test de laborator de cercetare a bolilor venerice, *Staphylococcus aureus* tampon nazal/axilar și revizuire dentară. Nivelul 3 de screening trebuie efectuat la un subgrup de pacienți pe baza istoricului medical, comorbidităților, bolilor endemice și afecțiunilor epidemiologice locale. Candidații ar fi trebuit să fie vaccinați pentru a combate virusului hepatitei și HBV, varicela, pneumococ, gripă și tetanus [158]. Pacienții infectați trebuie monitorizați, în mod similar expunerii la praf pentru aspergiloză, radiografie toracică este necesară pentru a verifica orice infecție pulmonară, predominant tuberculoza activă sau veche.

Derivatul proteic purificat și testarea cuantiferonului tuberculozei este de asemenea, recomandată, în special la populațiile mai în vârstă. Cei testați pozitiv cu dovezi ale unei infecții active necesită tratament profilactic cu izoniazidă sub îngrijirea unui specialist în boli infecțioase.

Atât bacteriile Gram-pozitive (*Staphylococcus aureus*, *Streptococci*) cât și Gram-negative (*Klebsiella spp.*) provoacă infecții ale țesuturilor moi, care cuprind 11% din infecții. Acest risc crescut este secundar edemului cronic al țesuturilor moi și translocăției bacteriene. Celulita, cea mai frecventă infecție a pielii la cei cu ciroză, are 20% posibilitate de recidivă [158, 159]. Bacteremia se poate dezvolta spontan sau din cauza infecțiilor cutanate, respiratorii sau ale tractului urinar. În ciuda bacteriemiei tranzitorie, asociată cu măsurile de tratament invazive, inclusiv chemoembolizarea transarterială este comparativ fezabilă, amenințarea unei influențe medicale pertinente nu merită profilaxia folosind antibiotice [160, 161]. O evaluare dentară prealabilă este recomandată pentru potențialii candidați la transplant hepatic. Boala dentară netratată poate prezenta un risc de infecție și sepsis după transplantul de ficat [161].

Pneumonia, a treia cea mai importantă sursă de infecții la pacienții cu ciroză, are un risc mai mare de bacteremie decât persoanele sănătoase. Infecția comunitară se datorează de obicei pneumoniei cu *Streptococcus* și gripei H. Imunizarea prin vaccinare pneumococică este sugerată la pacienții cu ciroză [162, 163].



Infecția cu virusul imunodeficienței umane a fost considerată necorespunzătoare pentru TH înainte de disponibilitatea opțiunilor de tratament antiretroviral. Motivul este prognosticul scăzut HIV spontan. Apariția agenților antiretrovirali foarte puternici a fost o revoluție benefică, care a dus la un prognostic îmbunătățit [164]. Dezvoltarea hepatitei cronice (VHB și VHC) apare mai rapidă la pacienții cu coinfecție HIV, iar mulți pacienți vor dezvolta ciroză hepatică cu evoluție mai agresivă [165].

Candidemia caracterizează o infecție familiară la pacienții cu boală hepatică cronică și la cei cu CSP recunoscută în peste 40% din probele de bilă, mai precis la cei cu stricturi dominante [166]. Infecția cu aspergiloză fungică invazivă este contraindicată pentru TH, iar tratamentul trebuie continuat pînă cînd infecția este clară radiografic, clinic și microbiologic [167].

#### *Screening pentru leziuni neoplazice*

Cancerle tratate nu ar trebui să fie motivul pentru eliminarea candidaților pentru TH. Supraviețuirea pe termen lung și recurența la 1, 5 și 10 ani sub o terapie imunosupresoare trebuie calculate, individual, cu consultarea specialistului în oncologie. În general, riscul de recurență < 10% este considerat drept limită pentru luarea în considerare a TH. Este adesea necesară o perioadă fără recidivă de aproximativ 5 ani, care de obicei diferă în funcție de tipul de cancer [168]. Diferiții factori de risc, cum ar fi vîrsta, sexul, consumul de alcool și obiceiul de fumat al candidatului trebuie evaluați cu atenție.

În ceea ce privește tipul de malignitate, pentru persoanele cu vîrsta peste 50 de ani, verificarea cancerului colorectal este obligatorie. O colonoscopie ar fi metoda de screening preferată, totuși tomografia abdominală cu contrast poate fi o alternativă. Depistarea neoplaziei pulmonare, examenul otorinolaringologic, cancerele esofagiene și ale vezicii urinare ar trebui efectuate, în special la fumători și alcoolici [115]. Endoscopia gastrointestinală superioară este o procedură generală efectuată la toți candidații, atît pentru screening-ul malignității, cît și pentru verificarea varicelor esofagiene și gastrice, dacă sunt prezente [169].

Toate femeile incluse în lista de așteptare trebuie să aibă un examen ginecologic regulat, care să includă test Papanicolau și mamografie atunci cînd este necesar. Verificarea cancerului de prostată trebuie efectuată la toți bărbații peste 40 de ani [169]. În plus, evaluarea pielii este imperativă, deoarece afecțiunile maligne cutanate non-melanotice este o contraindicație pentru TH. Apoi, este necesar un alt screening dedicat pentru cancerul hepatic, bazat pe examenul metastatic standard preoperator, care cuprinde o scanare osoasă și tomografie computerizată toracică. Deasemenea, o tomografie cu emisie de pozitroni poate fi utilizată pentru a diagnostica leziuni neoplazice altfel nedetectate [170].

### **Evaluare anatomică**

Evaluarea sistemelor arteriale, venoase și biliare este crucială pentru TH. În trecut, pacienții nu erau considerați eligibili pentru TH dacă prezentau tromboză VP (TVP). Totuși, odată cu progresele clinice, chirurgicale și radiologice, TVP în sine poate denota o indicație pentru TH [171]. Mai multe studii au arătat că trombectomia chirurgicală, tromboendovenectomia cu reconstrucție venoasă, interpunerea grefei venoase, hemitranspunerea portocavă și intervențiile radiologice endovasculare pot ajuta la îndepărtarea obstrucției venoase la pacienții pentru TH. În special, supraviețuirea la 1 și 5 ani după TH este aceeași la pacienții cu TVP. TVP izolat nu oprește o intervenție chirurgicală; anticoagulantele previn extinderea trombului. Cu toate acestea, la anumiți pacienți, tromboza întregului sistem portal (cum ar fi VP, vena mezenterică superioară, vena splenică) nu pot fi incluși în lista de așteptare pentru TH. Evaluarea anatomiei arborelui biliar este crucială la recipientii THDV, iar procedurile non-invazive, inclusiv rezonanța magnetică nucleară, colangiografia prin rezonanță magnetică sau colangiopancreatografia retrogradă endoscopică sunt utile în realizarea acesteia.

#### *Condițiile sociale, statut psihiatric și dependență.*

Este esențial să se evalueze situația socială, starea psihiatrică și istoricul de formare a obiceiurilor a recipientilor de TH pentru a evalua caracterul adecvat al candidatului pentru transplant [172]. La pacienții cu encefalopatie hepatică, testele neuropsihologice, scanarea tomografia computerizată a creierului sau electroencefalografia sunt considerate utile în identificarea reversibilității statusului neuropsihiatric. Dependența de substanțe active sau dependența de alcool nu este favorabilă unui recipient pentru TH din cauza riscului de recidivă și înrăutățirea stării de sănătate [173]. Toți pacienții cu consum anterior de alcool ar trebui să urmeze un program de reabilitare a dependenței, cu o evaluare atentă pentru a asigura un risc scăzut de recidivă înainte de a fi listați pentru transplant [174]. Transplantul hepatic la pacienții cu abuz activ de droguri poate duce la o recidivă de 27%, deși acest lucru poate să nu influențeze supraviețuirea post-TH [175].

### **Alocarea organelor**

Criteriile de alocare rezonabile nu au fost o problemă în primul an de TH, deoarece organele aveau o perioadă de viabilitate foarte scurtă, iar transplanturile au fost limitate la candidații primitivi care au avut norocul să fie gestionați în aceeași instituție cu donatorul decedat [91]. Astfel, acceptarea criteriilor morții cerebrale în mai multe țări a îmbunătățit conservarea și calitatea organelor donatoare, făcând posibilă alocarea ficatului donat în locuri îndepărtate. În același timp, un număr tot mai mare de afecțiuni asociate cu boala hepatică în

stadiu terminal au mărit lista de așteptare pentru transplant, făcând esențială dezvoltarea unui sistem corect și structurat de distribuție a organelor [91, 92].

Similar cu transplantul renal, primele sisteme de listare s-au bazat exclusiv pe timpul de așteptare. În anii 1990, în Statele Unite, criteriile de listare au fost înlocuite de politici reglementate de guvern, care ulterior au stabilit prioritate pentru beneficiarii candidați pe baza severității bolii, conform unui sistem de stare medicală. În 1998, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane din SUA a definit principiile politicilor și a procedurilor de alocare pentru a ghida Rețeaua de Procurare și Transplant de Organe. Din 1996 până în 1999, scorul Child-Turcotte-Pugh mai obiectiv a fost, de asemenea, întrebuințat, dar decesele pe lista de așteptare între regiuni au fost în creștere mulți ani la rând [93].

În Europa, nu existau reguli uniforme pentru alocarea organelor. Organizațiile de achiziție de organe pentru diferite țări includ Eurotransplant (țările participante sunt Germania, Țările de Jos, Belgia, Luxemburg, Austria, Slovenia și Croația), Regatul Unit Transplant, Organizația Națională de Transplant în Spania, Scandiatransplant (Suedia, Finlanda, Norvegia, Danemarca, și Islanda), transplantul din nordul Italiei și Agenția de Biomedicină (anterior Établissement français des Greffes) din Franța. Deși majoritatea organelor sunt alocate și transplantate în cadrul fiecărei organizații, există un anumit grad de colaborare între ele. În cadrul Eurotransplantului și în Franța, alocarea este bazată uneori pe starea de gravitate a pacientului, dar în Spania, Scandiatransplant și Marea Britanie, este bazată pe sisteme de scorificare.

În Eurotransplant, alocarea a fost clasificată pe două perioade de timp. Din 2000 până în 2006, selecția recipienților s-a bazat pe un sistem de punctare care a luat în considerare gradul de urgență medicală, greutatea donatorului, grupa sanguină ABO, timpul pe lista de așteptare și regiunea donatorului [94].

Datorită listei de așteptare în creștere și experienței pozitive cu utilizarea scorurilor MELD în Statele Unite, acest sistem de alocare a fost implementat în decembrie 2006. În Franța, grefele au fost alocate unui centru de transplant prin rotație, cu excepția situațiilor de urgență, până în 2007. În cadrul fiecărui centru, pacienții au fost supuși, în general, transplantului în funcție de timpul lor de așteptare. În martie 2007, din cauza ratelor crescute de mortalitate în unele zone geografice, a fost adoptat Scorul de alocare a ficatului francez (FLAS). Acest scor ia în considerare scorul MELD, precum și alte condiții, cum ar fi HCC și indicația de retransplant, care nu sunt neapărat asociate cu scoruri MELD ridicate [95].

În Regatul Unit, o analiză a factorilor care prezic mortalitatea pe lista de transplant la mai mult de 1000 de pacienți aflați pe lista de așteptare a identificat 4 factori predictivi independenți,

care au dus la dezvoltarea și validarea scorului UKELD, care include sodiul în plus față de factorii scorului MELD (bilirubina, INR al timpului de protrombină și creatininei serice) [96]. În anul 2005, Argentina a fost prima țară după Statele Unite care a adoptat sistemul de scor MELD [97]. Inițial, alocarea ficatului s-a bazat pe locul de trai și timpul pe lista de așteptare, cu 2 categorii (pacienți de urgență și non-urgenți). În Brazilia, din 1997 pînă în 2007, alocarea ficatului s-a bazat pe ordinea cronologică de înregistrare pe lista de așteptare și a fost înlocuit cu scorul MELD în 2007 [98].

### **1.5. Stratificarea pacienților cu ciroză hepatică în lista de așteptare pentru transplant hepatic.**

În Europa, donatorii de ficat sunt în principal de origine cadaverică, fie după accident cerebrovascular, fie după stop cardiac, conform procedurii Maastricht 3 [31]. Spre deosebire de transplantul de donator viu, unde data transplantului de ficat este cunoscută din timp, în transplantul de ficat de donator cadaveric data transplantului de ficat este necunoscută. Așadar, așteptarea pentru transplant poate varia de la câteva zile în cazul pacienților cu insuficiență hepatică acută pînă la mai mult de 1 an pentru pacienții cu ciroză de severitate intermediară sau cei cu HCC. Listele de așteptare pentru transplant hepatic sunt compuse din trei tipuri de pacienti:

1) Cei cu insuficiență hepatică acută, incluși, în majoritatea țărilor, într-o listă de așteptare de super-urgență, oferindu-le prioritate absolută față de toți ceilalți primitori și care primesc un transplant în câteva ore sau zile [32].

2) Cei cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată, incluși în lista de așteptare pe principiul „cel mai bolnav primul”, bazat în principal pe calculul scorului MELD. Cei cu scor MELD foarte mare au nevoie de transplant hepatic în câteva zile sau câteva săptămîni, în timp ce cei cu scoruri MELD intermediar sau scăzut pot fi transplantați în câteva luni sau chiar ani.

3) Cei cu HCC și ciroză hepatică compensată. Agențiile de transplant de organe atribuie acestor pacienți un scor special în funcție de numărul și dimensiunea tumorilor, oferindu-le acces la transplant hepatic în maximum 18 luni. Întrucît numărul de candidați pe lista de așteptare este mai mare decît oferta de ficat viabil, există un anumit grad de competiție între pacienți.

Centrele hepatice ar trebui să își gestioneze pacienții în funcție de situația lor clinică și de timpul de așteptare estimat pentru transplantul de ficat. Pentru un pacient cu o boală hepatică în stadiu terminal, procedura de transplant hepatic și perioada postoperatorie sunt o procedură dificilă. Prin urmare, pacienții ar trebui să fie pregătiți cu atenție fizic și psihic pentru a fi supuși unui transplant.

Există o dezbatere cu privire la riscul mare de mortalitate după transplant hepatic la pacienții cu scor MELD ridicat [33]. Unii autori consideră că transplantul la acești pacienți poate fi inutil. Pe de o parte, beneficiul de supraviețuire pentru acești pacienți este extrem de mare, așa cum se arată la pacienții cu hepatită alcoolică acută severă sau cu insuficiență hepatică acută pe cronică [34, 35], pe de altă parte, ratele ridicate de mortalitate după transplantul de ficat pot fi considerate o risipă de organe [33]. Scorul MELD este foarte predictiv pentru riscul de mortalitate pe lista de așteptare [36]. Pacienții pe lista de așteptare cu un scor MELD de peste 30 sau 40 au o rată de mortalitate așteptată de peste 50, respectiv 70% în decurs de 3 luni [34].

Prin urmare, există o justificare pentru a acorda prioritate acestor pacienți. La pacienții cu scoruri MELD foarte mari ( $> 35$ ), există un risc de mortalitate mare post-transplant și de supraîndicație pentru transplant hepatic. Există un consens că pentru scoruri pînă la MELD 35, supraviețuirea post-transplant rămîne nemodificată. La pacienții cu un scor MELD peste 35, în prezent nu există un consens cu privire la riscul potențial mai mare de morbiditate și mortalitate post-transplant [37]. Cu toate acestea, morbiditatea postoperatorie și durata aflării în TI (Terapie Intensivă) sunt semnificativ mai mari [37, 38]. Însă, procentul de pacienți cu boală hepatică cronică transplantați în timp ce se află în TI sau la scurt timp după recuperare rămîne scăzut ( $< 10\%$ ) [39]. Există mai multe motive pentru aceasta. În primul rînd, pacienții din secția de terapie intensivă nu sunt adesea evaluați pentru transplant hepatic, fie pentru că nu se află într-o terapie intensivă hepatică, fie pentru că transplantul de ficat este considerat prea riscant și inutil.

Avînd în vedere îmbunătățirea dramatică a rezultatelor transplantului hepatic în ultimii ani, trebuie să fim mai precauți în ceea ce privește indicația transplantului hepatic la cei mai gravi pacienți, adică cei din TI. Cînd un pacient se află într-o stare critică, prima întrebare care trebuie abordată este: dacă acest pacient este un potențial candidat pentru transplant hepatic. Pentru pacienții cu ciroză alcoolică sau pentru pacienții cu hepatită alcoolică acută refractară la tratament medical, acest lucru va necesita o analiză urgentă, sfatul unui specialist în dependența de alcool și o decizie consens din partea echipei [34]. De asemenea, este necesară o analiză urgentă pentru a evalua comorbiditățile. Problema dificilă este defînirea ferestrei optime pentru transplant în astfel de cazuri severe. Riscul este de a efectua transplantul la pacienții fără un examen adecvat în momentul mai rău. Prin urmare, coordonarea cu specialiștii TI pentru a determina momentul potrivit pentru transplantul de ficat este esențială. Fereastra optimă de transplant la pacient cu mai multe complicații este greu de determinat, dar esențială pentru succesul acestuia [35].

În multe țări, pacienții cu un scor MELD între 18 și 25 au dificultăți în obținerea accesului la transplant hepatic. Timpul de așteptare pentru acești pacienți este lung și poate

depăși 1 an, cu risc de înrăutățire a stării lor hepatice. Poziția majorității agențiilor de transplant este că pacienților vor fi transplantați îndată ce scorul MELD va crește. Cu toate acestea, unii pacienți se pot agrava rapid și pot deceda în urma unor hemoragii gastrointestinale sau a unor episoade de șoc septic. Cealaltă opțiune, care nu este încă luată în considerare de agențiile de transplant, este de a atribui acestor pacienți puncte suplimentare în raport cu durata timpului de așteptare pe listă, ținând cont de istoria naturală a cirozei hepatice. Considerăm logic să oferim astfel de pacienți posibilitatea de a-și crește prioritatea în lista de așteptare. În acest timp de așteptare, pacienții trebuie menținuți în cea mai bună stare posibilă până la transplant, fiind urmăriți în mod regulat fie de către centrul de transplant, fie de către centrul de referință. Pentru aceasta, trebuie întreprinse mai multe acțiuni, după cum urmează:

(1) la pacienții cu ciroză cu virusul hepatitei C, trebuie revizuit un tratament antiviral cu agenți antivirali direcți fără interferon [42, 43];

(2) pacienții trebuie examinați în mod regulat cu examen ultrasunet Doppler a ficatului pentru a nu omite apariția HCC;

(3) trebuie efectuată prevenirea hemoragiei gastrointestinale prin endoscopie de rutină;

(4) pacienții cu ascită refractară ar trebui tratați fie prin TIPS, fie prin laparocenteză pentru a evita malnutriția și alte complicații ale ascitei refractare.

În plus, s-a demonstrat că activitatea fizică în timpul perioadei de așteptare este benefică pentru pacient [44].

Pacienții cu HCC pe fondal de ciroză hepatică de etiologie virală decompensată pot avea acces la transplant prin scorul MELD. Cu toate acestea, majoritatea pacienților cu HCC pe lista de așteptare au o ciroză hepatică compensată și un scor MELD scăzut. Astfel, acești pacienți nu pot avea acces la transplant hepatic prin scorul MELD. Prin urmare, pacienții cu HCC aflați pe lista de așteptare vor câștiga puncte în funcție de dimensiunea tumorii și numărul de noduli, precum și de durata timpului de așteptare. Există unele diferențe între țări, dar principiul este foarte asemănător. În general, nu se acordă puncte suplimentare pentru tumorile TNM1 (un singur nodul sub 2 cm) unde ar trebui favorizate alte strategii decât transplantul hepatic (adică radiofrecvența percutanată, rezecția chirurgicală).

În schimb, pacienții cu tumori TNM2 vor câștiga puncte cu timpul de așteptare. Timpul dintre listare și transplant depinde de numărul de puncte acordat acestor pacienți și poate varia în funcție de politica agențiilor de transplant. În această perioadă, centrele ar trebui să aibă o strategie de limitare sau reducere a creșterii tumorii pentru a evita abandonul de pe lista de așteptare. Tratamentul HCC în această perioadă poate avea un dublu obiectiv. În primul rând,

pentru a reduce dimensiunea și numărul de tumori active pentru a plasa pacienții în criteriile de transplant și în al doilea rând, pentru a reduce și a evita progresia tumorii.

Strategiile de tratament pentru HCC pot include radiofrecvența percutanată, rezecția chirurgicală a unor noduli tumorali și chemoembolizarea transarterială [31]. Tratamentele pot fi combinate în funcție de tipul și evoluția HCC. În ciuda acestor strategii, unii pacienți vor renunța de pe lista de așteptare din cauza progresiei HCC în afara criteriilor de transplant. Cei trei factori principali de prognostic înrăutățit la pacienții cu HCC sunt creșterea regulată a AFP, un nivel de AFP de peste 1000 ng/mL și tromboză a venei porte. Acești factori pot deveni o contraindicație pentru transplantul de ficat din cauza riscului înalt de recidivă post-transplant de ficat [45, 46].

Deoarece punctele atribuite pacienților cu HCC sunt acordate în mod arbitrar, există riscul de dezechilibru în favoarea acestor pacienți în funcție de ponderea acordată acestor puncte [49].

Este adevărat că, în majoritatea țărilor, procentul de pacienți pe lista de așteptare cu HCC este în creștere, iar în prezent de 30–40%. O astfel de creștere se datorează epidemiologiei bolilor hepatice, numărului tot mai mare de pacienți cu HCC și beneficiului ridicat în supraviețuire prin transplantul hepatic la pacienții cu HCC. În plus, criteriile pentru transplantul de ficat pentru HCC au evoluat.

Din 1996, criteriile Milan (un nodul  $\leq 5$  cm sau trei noduli  $\leq 3$  cm fără invazie vasculară) au fost criteriile validate pentru pacenții cu HCC [47]. Cu aceste criterii, recurența HCC după transplant de ficat a fost mai mică de 10%. Criteriile din Milano sunt încă criteriile internaționale validate. Există un impuls din partea mai multor echipe pentru a extinde aceste criterii. În Franța, criteriile de la Milano au fost înlocuite cu scorul AFP [44]. Prin urmare, au fost propuse câteva criterii noi, (1 nodul  $\leq 6,5$  cm sau  $n \leq 3$  noduli  $\leq 4,5$  cm sau suma totală  $\leq 8$  cm) [48].

Până la șapte criterii (numărul de noduli + dimensiunea maximă a tumorii fără invazie vasculară ar trebui să fie de maximum 7) și scorul AFP, luând în considerare dimensiunea, numărul de noduli și nivelul AFP (aplicat în Franța) [49]. Datorită îmbunătățirii eficacității tratamentelor antivirale, numărul de pacienți cu ciroză hepatică decompensată de etiologie virală HBV și HCV a fost în scădere bruscă [50]. În schimb, numărul pacienților cu boală hepatică decompensată din cauza cirozei alcoolice nu a înregistrat nici o scădere, iar numărul pacienților cu boală hepatică decompensată din cauza steatohepatitei non-alcoolice a crescut, așa cum sa arătat deja în Statele Unite [51].

Gestionarea pacienților pe lista de așteptare este esențială pentru a evita decesul sau refuzul din cauza agravării stării lor, precum și pentru a se asigura că pacienții sunt în cea mai

bună condiție fizică posibilă înainte de procedură - acest lucru este esențial pentru succesul post-transplant.

### **1.6. Evoluția scorului MELD și implicațiile sale în alocarea transplantului hepatic**

Politica de alocare a transplantului de ficat au suferit o evoluție semnificativă în ultimii ani, cu scopul de a crește echitatea, de a reduce decesele și de a optimiza rezultatele. United Network of Organ Sharing (UNOS) reglementează transplantul de organe în Statele Unite. Înțelegerea schimbărilor cheie în politicile de alocare a transplantului este esențială pentru transplantul de ficat. Acest editorial își propune să revizuiască în mod concis istoricul modelului pentru scorul MELD și evoluția acestuia, deoarece se referă la alocarea transplantului de ficat [97].

*Prioritizarea transplantului pre-MELD.* Înțelegerea evoluției scorului MELD este cheia pentru învățarea politicii de alocare a transplantului. Înainte de implementarea scorului MELD, prioritatea pe lista de așteptare pentru transplant hepatic se baza pe starea de spitalizare, timpul pe lista de așteptare și în cele din urmă, scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP) și complicațiile acestuia. Cu toate acestea, aceste metode de prioritizare au permis manipularea sistemului prin lacune, ceea ce a condus la prioritizarea nedreaptă a pacienților pe lista de așteptare. De exemplu, a permis ca pacienții să fie internați în spital să își mărească prioritatea pe lista de așteptare chiar și fără o indicație adevărată de internare. În plus, componentele subiective ale scorului CTP, și anume prezența și gradul de ascită sau encefalopatie, au dus la evaluarea inadecvată a severității unui pacient.

În anul 2000, Regula finală, care a fost concepută de Departamentul de Sănătate și Servicii Umane al Statelor Unite, a căutat să asigure justiția prin alocarea echitabilă a organelor în regiunile geografice și acordând prioritate transplantului pe baza urgenței medicale definite prin criterii standardizate [98]. Regula finală a determinat necesitatea unui scor obiectiv validat pentru prioritizarea transplantului de ficat, cu scopul de a evita eșecurile.

*Scorul MELD în alocarea transplantului.* Scorul MELD a fost dezvoltat pentru prima dată în 2001 pentru a prezice supraviețuirea la pacienții cirofici supuși unui șunt portosistemic intrahepatic transjugular [99]. Utilizarea sa a fost extinsă pentru a prezice severitatea bolii și supraviețuirea în ciroză chiar mai precis decât scorul CTP [100]. Obiectivitatea sa și acuratețea crescută au determinat UNOS să aprobe utilizarea scorului MELD pentru alocarea și prioritizarea transplantului în 2002 [101]. MELD a crescut ratele de transplant pentru pacienții cu boli mai severe și a redus mortalitatea pe lista de așteptare, menținând în același timp supraviețuirea posttransplant [102]. La scurt timp după, nivelul de sodiu s-a dovedit a fi un predictor independent al mortalității în ciroză [103] și a fost apoi încorporat în scorul MELD,



sporind și mai mult capacitatea sa de a prezice mortalitatea [104]. Deși scorul MELD Na este cel mai larg adoptat model de predicție în domeniul transplantului hepatic, acesta are și unele limite.

*Limitele scorului MELD Na.* În ciuda capacității sale de predicție îmbunătățite a mortalității în ciroză, MELD Na are încă limitări. Este un scor dinamic care se modifică în timp. Studii recente demonstrează o capacitate predictivă de reducere a scorului MELD Na odată cu schimbarea epidemiologiei bolilor hepatice. Scorul MELD Na a fost dezvoltat atunci când hepatita C a fost cea mai frecventă indicație pentru transplant. Pe măsură ce prevalența hepatitei C scade și incidența bolii hepatice grase nealcoolice și a bolii hepatice asociate alcoolului crește, capacitatea discriminatorie a MELD Na de a prezice mortalitatea a scăzut [105].

Scorul MELD Na dezavantajează și anumite populații. Includerea creatininei serice în scor reflectă în mod imprecis adevărata funcție renală [106, 107]. Persoanele cu masă musculară mai mică (adică sarcopenie) pot avea niveluri mai scăzute ale creatininei serice, reflectând în mod inexact adevărata funcție renală [108]. În mod similar, femeile au mai puțină masă musculară în comparație cu omologii bărbați și prin urmare, au niveluri reduse de creatinină, dezavantajând prioritizarea scorului MELD Na pe lista de așteptare [109]. De fapt, un studiu pe peste 90.000 de pacienți a demonstrat că femeile au o probabilitate cu 20% mai mică de a fi transplantate decât bărbații, în ciuda faptului că au o mortalitate mai mare. În plus, limitarea nivelului creatininei serice în scorul MELD Na a fost pusă sub semnul întrebării, deoarece se limitează la 4 mg/dL, implicând o mortalitate similară în rândul celor cu valori mai mari ale creatininei și indiferent dacă sunt cu dializă [110].

Scorul MELD Na a fost dezvoltat pentru a prezice mortalitatea în ciroză decompensată, dar nu prezice cu exactitate riscul la cei cu insuficiență hepatică acută. IHA este o entitate distinctă caracterizată prin inflamație sistemică și dezvoltarea unor insuficiențe de organ care conduc la o mortalitate crescută în lipsa transplantului hepatic [122, 123]. De fapt, IHA gradul 3 s-a dovedit a avea o mortalitate mai mare în comparație cu pacienții enumerați ca statutul 1a, independent de scorul lor MELD [154]. În ciuda acestui fapt, cei cu IHA grad 3 sunt mai puțin probabil să fie transplantați. Din păcate, pe măsură ce prevalența sa crește în Statele Unite, există o îngrijorare tot mai mare cu privire la capacitatea scorului MELD de a capta riscul de mortalitate la pacienții cu IHA, care poate continua să dezavantajeze pacienții IHA de gradul 3, care prezintă o mortalitate la 1 an de 90% [125]. Sunt necesare modele de prognostic îmbunătățite pentru precizarea rezultatelor la acești pacienți cu IHA.

### **1.7. Validarea externă a modelelor de prognostic**

Sursele bibliografice afirmă că în ultimii ani sau înregistrat o creștere a dezvoltării modelelor de predicție prognostică în domeniul medical. Un model de predicție este o ecuație

matematică care calculează riscul unui individ de a avea un rezultat pe baza caracteristicilor sale. Aceste modele au prezentat interes datorită utilizării lor potențiale în medicina personalizată, procesul decizional individualizat și stratificarea riscurilor pacienților. Acest lucru a stimulat cercetătorii să dezvolte o multitudine de instrumente de predicție, instrumente de risc, scoruri de risc, nomograme și diverse aplicații web. Deși această dezvoltare a îmbunătățit îngrijirea pacientului și rezultatele în unele domenii, calitatea și impactul clinic al acestor modele de predicție întârzie să apară cu potențialul lor proiectat. Unul dintre motive este că, deși sunt dezvoltate multe modele, doar un număr mic sunt validate extern, iar domeniul transplantologiei nu face excepție [210]. Deoarece performanța modelelor de predicție este în general mai nedezvoltat la pacienții noi decât la populația în curs de dezvoltare, modelele nu ar trebui recomandate pentru utilizare clinică înainte de stabilirea validității externe [211].

#### *Validarea externă*

Pentru a evalua dacă un model de predicție este corect, demonstrarea faptului că prezice rezultatul la pacienții pe care modelul a fost dezvoltat nu este suficientă. Deoarece formula de predicție este adaptată la datele de dezvoltare, un model poate prezenta o performanță excelentă în populația de dezvoltare, dar să aibă rezultate slabe într-o cohortă externă [212].

Validarea externă este acțiunea de testare a modelului de predicție original la un set de pacienți noi pentru a determina dacă modelul funcționează într-un grad satisfăcător. Diferite strategii de validare, cum ar fi validarea internă, temporală și externă, pot fi distinse, variind în niveluri de rigoare. Validarea internă folosește aceleași date din care a fost derivat modelul dat [213]. Cele mai utilizate sunt 3 forme de validare internă:

*Validarea eșantionului împărțit:* atunci când o cohortă de pacienți este împărțită aleatoriu într-o cohortă de dezvoltare și o cohortă de validare internă. Adesea, două treimi dintre pacienți sunt utilizați pentru a face un model de prognostic, iar acest model este apoi testat pe o treime rămasă.

*Validarea încrucișată:* reprezintă o extensie a abordării eșantionului împărțit. Într-o validare încrucișată de 10 ori, modelul este dezvoltat pe 90% din populație și testat în restul de 10%. Acest lucru se repetă de 10 ori, de fiecare dată folosind încă 10% din populație pentru testare, astfel încât toți pacienții să fi fost incluși o dată în grupul de testare.

*Bootstrapping-ul:* este o metodă de reeșantionare. De exemplu, într-o populație de dezvoltare în care sunt incluși un total de 1000 de pacienți, putem efectua o validare internă bootstrap de 200 de ori. Acest lucru explică faptul că din cei 1000 de pacienți incluși, o cohortă „nouă” și ușor diferită de 1000 de pacienți este selectată aleatoriu prin eșantionare cu înlocuire (fiecare pacient poate fi eșantionat de mai multe ori) [213]. În fiecare dintre aceste cohorte

reeșantionate, performanța modelului este testată și aceste rezultate sunt reunite pentru a determina performanța de validare internă.

*Validarea temporală* înseamnă că pacienții din cohorta de validare au fost eșantionați anterior, de exemplu, prin dezvoltarea unui model pe pacienții tratați din 2010 până în 2015 și prin validarea modelului pe pacienții tratați în același spital din 2015 până în 2020. O astfel de împărțire a unei singure cohorte într-o abordare de dezvoltare și validare este adesea considerată ca fiind o abordare internă și validare la mijloc.

*Validarea externă* înseamnă că pacienții din cohorta de validare diferă structural de cohorta de dezvoltare. Aceste diferențe pot varia: atunci când pacienții pot fi dintr-o regiune sau o țară diferită (uneori denumită validare geografică), dintr-un alt tip de cadru de îngrijire sau să aibă o patologie de bază diferită [214]. Validarea externă independentă înseamnă în general că cohorta de validare a fost asamblată într-o manieră complet separată de cohorta de dezvoltare [214]. Diferite tipuri de validare sunt ilustrate (figura 1).

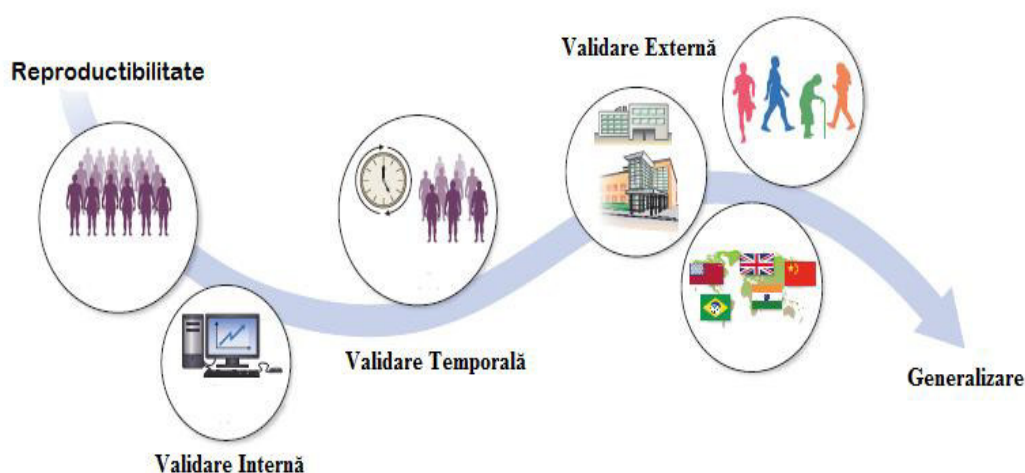


Figura 1. Traseul modelelor de predicție prognostică

Un model de predicție dezvoltat poate fi validat în diferite moduri și pe populații care diferă de cohorta de dezvoltare în diferite grade. Validarea internă folosește pacienții din populația de dezvoltare și prin urmare, poate fi întotdeauna efectuată. Deoarece validarea internă nu include noi pacienți, oferă în principiu informații despre reproductibilitatea modelului de predicție. Validarea temporală este adesea considerată a fi situată la jumătatea distanței dintre validarea internă și cea externă. Aceasta implică validarea modelului pe noi pacienți care au fost incluși în același studiu ca și pacienții din cohorta de dezvoltare, dar eșantionați la un moment mai devreme sau mai târziu. Oferă informații atât despre reproductibilitatea, cât și despre generalizarea unui model. Validarea externă oferă în principal dovezi privind generalizarea la diferite populații de pacienți.

Pacienții incluși în studiile de validare externă pot diferi de populația de dezvoltare în diferite moduri: pot proveni din țări diferite (validare geografică), din diferite centre medicale sau cu caracteristici generale diferite (de exemplu, pacienți în vârstă fragilă versus pacienți tineri în formă). Nu orice model trebuie validat în toate modurile descrise. În anumite cazuri, validarea internă sau numai validarea externă geografică poate fi suficientă. Aceasta depinde de întrebarea de cercetare și de dimensiunea cohorții de dezvoltare [213].

*Importanța validării externe* Modelele de predicție, scorurile de risc și instrumentele de decizie devin o parte componentă a practicii medicale. Pe măsură ce ne îndreptăm către o practică clinică în care dorim să individualizăm tratamentul, îngrijirea și monitorizarea cât mai mult posibil a pacienților cu ciroză hepatică, este important să colectăm informații despre factorii de risc al pacientului din lista de așteptare pentru TH. Înainte ca implementarea oricărui model de predicție să fie de succes, validarea externă este importantă. Dacă ne bazăm deciziile clinice pe modele de predicție incorecte, acest lucru ar putea avea efecte adverse asupra diferitor rezultate ale pacientului [210].

O căutare rapidă PubMed a găsit 84 032 de studii privind modelele de predicție, dintre care doar 4309 (5%) au menționat validarea externă în titlu sau rezumat (figura 2).

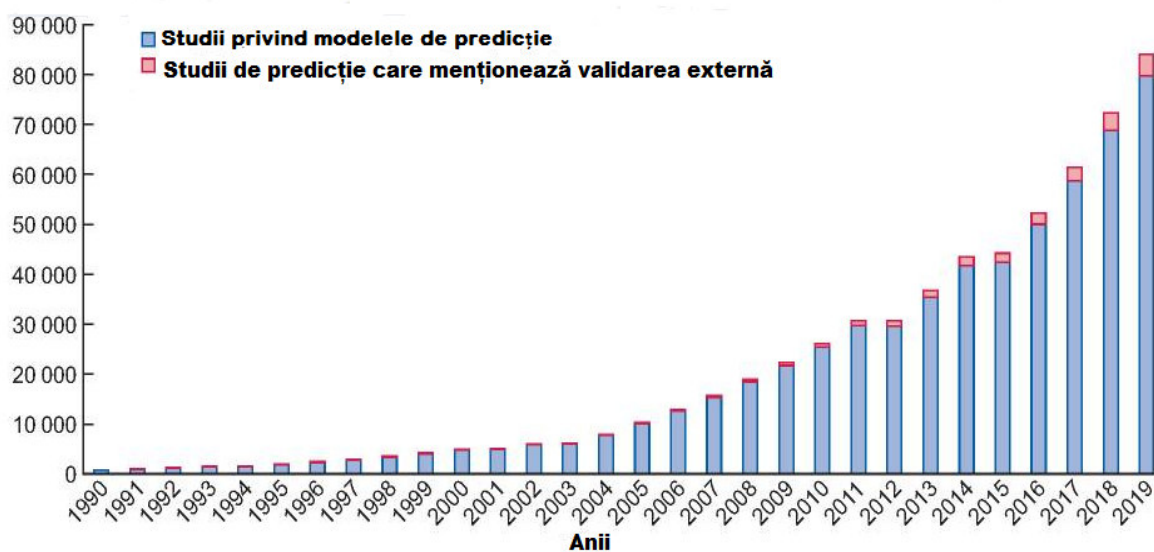


Figura 2. Numărul de accesări privind studii de predicție pe PubMed

Astfel, procentul de studii cu validare externă a crescut de-a lungul anilor, în anul 1990 a fost de 0,5% din studiile de predicție publicate care au menționat validarea externă, în timp ce în 2019 aceasta a fost de 7% [215]. Deși dezvoltarea unui model nou și potențial mai bun ar putea fi tentantă pentru cercetători, majoritatea covârșitoare a modelelor dezvoltate nu vor fi niciodată utilizate. Validarea externă a modelelor existente poate combate această risipă de cercetare și poate ajuta la reducerea decalajului dintre dezvoltarea și implementarea modelelor de predicție.

Validarea externă este necesară pentru a evalua reproductibilitatea și generalizarea unui model [207]. Evaluarea reproductibilității, numită uneori validitate, este o piatră de temelie a tuturor cercetărilor științifice. Modelele de predicție pot corespunde prea strâns sau pot fi adaptate accidental la idiosincraziile din setul de date de dezvoltare. Aceasta se numește supraajustare. Prin urmare, este important să se testeze dacă formula de predicție ar fi valabilă la pacienții noi care sunt similari cu populația în dezvoltare (reproductibilitate). Testarea reproductibilității se poate face prin validare internă și externă. Într-un set de date suficient de mare, validarea internă poate oferi o indicație a performanței externe a modelului [208]. Când se evaluează reproductibilitatea, este de obicei suficient să se efectueze o validare temporală sau geografică, deoarece aceasta va determina dacă modelul funcționează satisfăcător la pacienții noi care sunt similari cu cohorta de dezvoltare. Generalizarea (numită și transportabilitate) implică explorarea dacă instrumentul de predicție este transportabil la o populație separată cu caracteristici diferite ale pacientului. De exemplu, ne-ar putea interesa dacă un model de predicție existent dezvoltat pentru o populație de îngrijire primară ar putea fi valabil și pentru pacienții tratați în asistență secundară. Generalizabilitatea nu poate fi evaluată o singură dată, dar ar trebui examinată prin validare externă independentă pentru fiecare populație în care utilizarea modelului este de dorit dacă populația diferă considerabil în ceea ce privește setarea, caracteristicile de referință sau incidența rezultatului.

În multe studii de predicție, o cohortă de validare care seamănă foarte mult cu cohorta de dezvoltare este prezentată ca un avantaj. Aceasta înseamnă că validarea poate evalua doar reproductibilitatea și în funcție de întrebarea de cercetare, poate avea o putere mai mare de a demonstra că un model de predicție este generalizabil la diferite populații [209].

Astfel, în ciuda îmbunătățirii progresive a rezultatelor datorită evoluției tehnicii chirurgicale, imunosupresiei, tratamentul regetului și a infecțiilor, transplantul hepatic rămâne ca singura opțiune terapeutică. Practica continuă a excelenței în tratament și căutarea constantă a îmbunătățirii rezultatelor trebuie să ghideze viitorul în transplantul hepatic. Deși TH nu are nici o cerință specifică de vârstă, pacienții peste 65 de ani au nevoie de o echipă multidisciplinară pentru a evalua comorbiditățile. Cancerul tratat nu ar trebui să fie motivul pentru eliminarea candidaților pentru TH. Situația socială, starea psihiatrică și istoricul de dependență al primitorilor trebuie evaluate pentru a evalua caracterul adecvat al candidatului pentru transplant.

Prin urmare, este foarte important ca agențiile de distribuție a organelor să mențină un echilibru bun între diferitele indicații pentru transplantul de ficat, evitând astfel creșterea mortalității sau părăsirea listei de așteptare pentru orice categorie de pacienți. Este important să se asigure accesul la transplant hepatic celor mai bolnavi pacienți cu boli hepatice decompensate,

precum și pacienților cu HCC și celor cu ciroză decompensată și scor MELD intermediar. Unii autori consideră că pacienții cu excepții MELD ar trebui să aibă prioritate față de cei cu scoruri MELD foarte mare. Ecuția perfectă nu există, dar o evaluare în timp real a dinamicii listei de așteptare de către agențiile de transplant este esențială pentru a menține echitatea.

Apariția scorului MELD a revoluționat alocarea transplantului hepatic. Scorul MELD prezice cu acuratețe riscul de mortalitate de la listare la pacienții cu ciroză și oferă primele criterii obiective pentru a acorda prioritate pacienților mai gravi de pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. Cu toate acestea, pe măsură ce epidemiologia bolii hepatice se schimbă, scorul MELD își pierde capacitatea de predicție. Astfel, scorul actual dezavantajează anumite populații, în special femeile, limitând și mai mult utilizarea acestuia.

Deși dezvoltarea scorului MELD și MELD Na servește ca o descoperire științifică bine argumentată, sunt necesare soluții de îmbunătățite acestor scoruri. Scorul MELD 3.0 poate servi de fapt drept scorul pentru viitor care ne ajută să prezicem mai fiabil mortalitatea în ciroză în epoca contemporană, oferind, de asemenea, o alocare corectă și echitabilă a transplantului de ficat pentru diferite populații. Înțelegerea implicațiilor politicilor cheie de alocare a transplantului hepatic este esențială pentru dezvoltarea personalului medical.

TH a înregistrat progrese enorme în ultimii 50 de ani și în prezent poate fi considerată o adevărată procedură de salvare a vieții pentru pacienții care prezintă insuficiență hepatică. Principalele aspecte care au evoluat de la prima serie sunt tehnicile și metodele chirurgicale, echilibrul terapiei imunosupresoare, prevenirea complicațiilor infecțioase și neinfecțioase și alocarea organelor. Rămân multe de revizuit, cum ar fi prevenirea complicațiilor care sunt asociate cu imunosupresia pe termen lung, alocarea de organe cu scopul de a îmbunătăți supraviețuirea și problema la nivel mondial a insuficienței de organe.

Un rol decisiv, îl deține gastroenterologul de transplant pentru managementul adecvat al acestor pacienți, ce cuprinde prevenirea și tratamentul eficient al complicațiilor, menținerea unei bune calități a vieții, aprecierea momentului limită pentru accesul la o grefă și prioritizarea în timp util pentru a asigura șanse cât mai mari de supraviețuire a tuturor candidaților aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic.

## 2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării

Lucrarea a fost îndeplinită în cadrul Laboratorului de cercetări științifice „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”, Departamentul Medicină Internă (Disciplina de Gastroenterologie și Hepatologie) al IP USMF “Nicolae Testemițanu”, în secția de chirurgie Hepatobiliopancreatică din cadrul IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga” și Agenția Națională de Transplant.

Acest studiu realizat este clinic transversal de cohortă, obiectivul principal al studiului a fost validarea de noi scoruri prognostic pe lista de așteptare pentru transplant de ficat. Analizele s-au străduit să faciliteze o comparație a zonelor sub curbele caracteristice de funcționare a receptorului (AUROC) pentru predicția mortalității în primele 90 de zile cu modelele de prognostic investigate folosind date din cohorta completă, precum și sub-cohortele relevante clinic, candidații pe lista de așteptare cu indicații specifice pentru transplant hepatic. Obiectivul secundar al studiului a fost compararea modelelor de prognostic investigate prin utilizarea rezultatelor medii ale scorurilor de evaluare a criteriilor de calitate furnizate. În plus, am folosit metode statistice amănunțite pentru a evalua comparativ atât discriminarea, cât și calibrarea modelelor în cohorta generală și în subgrupuri specifice. Deasemenea, am identificat limite de model pentru a stratifica pe cei cu risc mai mare de deces. Am constatat că variabilele asociate cu mortalitatea în cohorta noastră nu au deviat de la datele din literatură.

Cercetarea a fost realizată în câteva etape și a cuprins perioada 2013 – 2022, conform cerințelor de includere și excludere:

Etapa I. Definirea problemei:

1. Documentarea științifică în domeniu prin studierea literaturii științifice și metodico-didactice la tema cercetării;
2. Formularea scopului și obiectivelor cercetării;
3. Determinarea volumului și perioadei de cercetare;
4. Elaborarea planului de cercetare;

Etapa 2. Toți pacienții din studiu cu ciroză hepatică de etiologie virală au fost investigați paraclinic (metode de laborator și instrumentale de explorare) și clinic. În urma rezultatelor obținute a fost efectuată repartizarea în 3 grupe: transplantați, activi și decedați.

Etapa 3. Compararea acurateții predictive a scorurilor prognostice existente și validarea celui mai eficient scor.

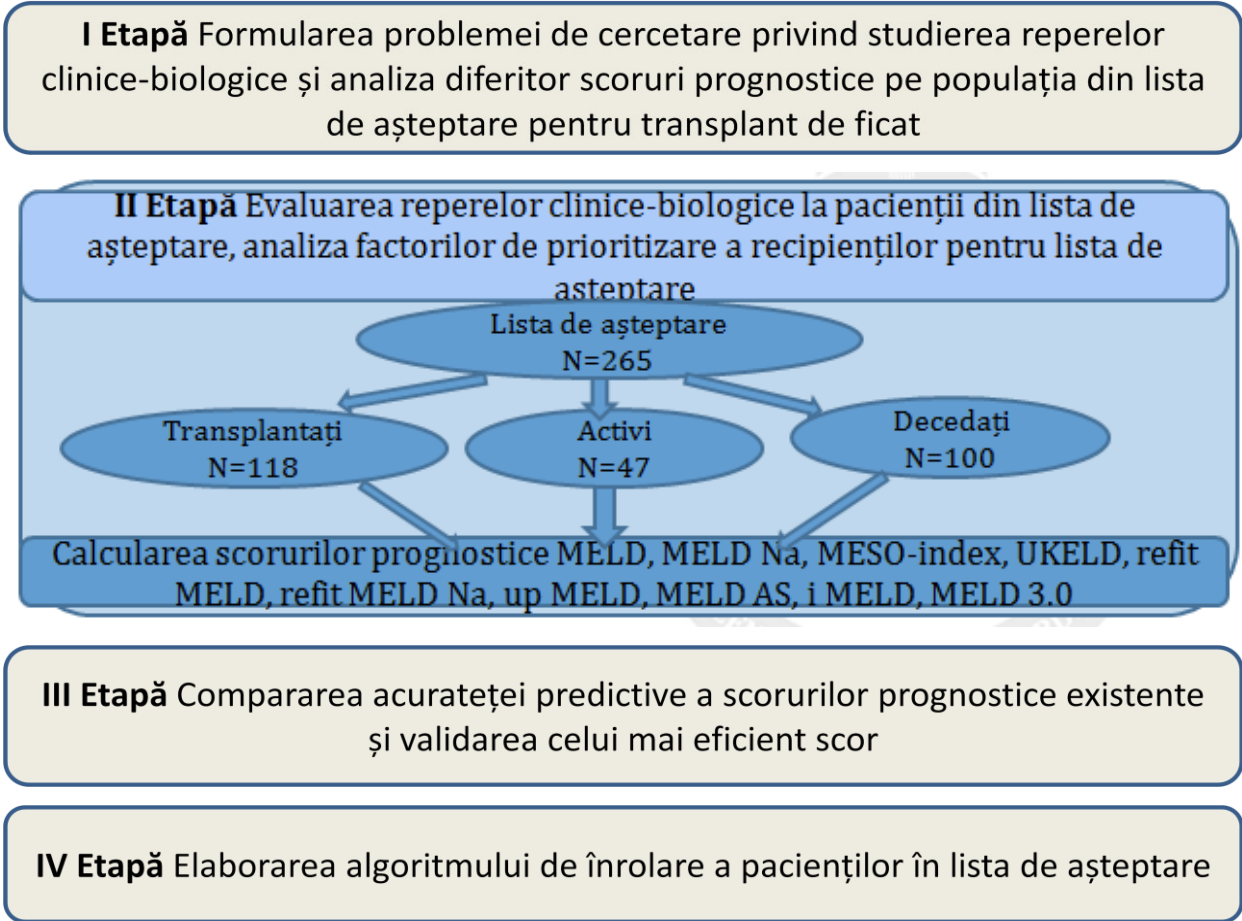


Figura 3. Designul studiului

Etapa 4. Elaborarea algoritmului de înrolare a pacienților pe lista de așteptare pentru transplant de ficat din Republica Moldova și îndeplinirea criteriilor de evaluare a calității pentru modelele de prognostic propuse de *Jacob și colab.* [96].

Etapa 5. Concluzii și recomandări practice.

În studiu de cohortă au fost evaluați pacienții din lista de așteptare pentru transplant de ficat cu ciroză hepatică de etiologie virală pentru transplant hepatic din Centrul Național de Transplant hepatic din Republica Moldova. A fost realizat un studiu observațional, descriptiv, transversal (2013-2022). Astfel, volumul eșantionului reprezentativ de pacienți din populația generală adultă a fost calculat în baza formulei clasice, propuse pentru sondajul aleatoriu fără repetare:

$$n = (Z)^2 \frac{P(1-P)}{e^2} (1)$$

unde:

P – cota pacienților cu ciroză hepatică din lista de așteptare constituie în mediu 80.0% (P=0,80);

Z = 1,96 pentru intervalul de încredere de 95,0%;

e=0,05 – eroarea acceptată;



$n = 0,80 \times 0,20 (1,96/0,05)^2 = 245,86$  și cu rata de 10,0% de non-răspuns eșantion reprezentativ, a constituit 265 de pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală.

Acesta este un studiu cu un singur centru care include toți pacienții cu ciroză hepatică etiologie virală de pe lista de așteptare ( $n = 265$ ) listați pentru transplant hepatic, între 2013 și 2022, care au fost fie transplantați în acel interval de timp, fie decedați sau activi. Cazurile care mai erau pe lista de așteptare pentru transplant hepatic după data de 12.01.2022 nu au fost incluși în studiu. Pacienții pediatrici cu vârsta mai mică de 18 ani, nu au fost incluși în studiu. Pentru o mai bună acuratețe a cercetării, s-au respectat o serie de criterii de includere și criterii de excludere, studiul fiind astfel mai bine delimitat și centrat pe un grup concret reprezentativ.

#### **Criterii de includere în lotul de cercetare :**

1. Pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală cu sau fără HCC.
2. Pacienți cu markerilor virali serici: AgHBs; antiHBc; anti HDV pozitiv, antiHCV cel puțin 6 luni.
3. Pacienți cu vârsta cuprinsă între 18-65 ani.
4. Pacienți care au citit și semnat acordul informat al studiului.
5. Pacienți cu abilități de comunicare cu cercetătorul, înțelegerea și respectarea cerințelor cercetării.

#### **Criterii de excludere au fost reprezentate de:**

1. Pacienți cu patologia hepatică de etiologie virală alta de B, D și C (alti virusi hepatotropi), metabolică (boala Wilson, hemocromatoza, deficit de alfa1 antitripsina), medicamentoasă, vasculară, colestatică, autoimună.
2. Pacienți cu vârsta sub 18 ani.
3. Pacienți cu lipsa acordului informat sau solicitarea acestuia de a ieși din studiu.
4. Pacienți cu istoric de boli imunodeficitare, imunodeficiența primară, inclusiv un rezultat pozitiv al testului anticorpi HIV.
5. Pacienții cu patologii asociate severe care afectează evoluția cirozei hepatice.
6. Pacienți cu patologia malignă avansată a altor sisteme și organe.

După confirmarea eligibilității, pacienții cu CH de etiologie virală au fost pe deplin informați despre scopul studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor, despre tratamentul final care rămâne a fi transplantul hepatic.

Pacienții cu CH de etiologie virală au primit îngrijirile standard și de monitorizare, conform protocoalelor naționale de management spitalicesc și extraspitalicesc a acestui grup de pacienți. Informația necesară pentru studiu și examinările clinice, complicațiile posibile au fost colectate de la pacienți în cadrul vizitelor clinice, conform design-ului studiului. Toți pacienții au

fost de acord ca datele lor să fie utilizate în scop științific. Comitetul de etică al IP USMF „Nicolae Testemițanu” a aprobat protocolul de studiu (proces-verbal nr. 47 din 17 iunie 2019).

În cercetare au fost incluși 265 de pacienți cu CH de etiologie virală și HCC conform criteriilor Milano listați pentru transplant hepatic din cadrul Agenției Naționale de Transplant. Toți pacienții din lotul de studiu a fost divizat în 3 subloturi: sublotul 1 – Transplantați 118 pacenți, sublotul 2 – Activi 47 de pacienți și sublotul 3 – Decedați 100 de pacienți. Dintre acestea 154 de pacienți au constituit pacienți de sex masculin (58,11%) și 111 au fost femei (41,88%), mediana vârstei pacienților la momentul includerii în lista a fost determină de 47,75 ani, interval 9,99 ani. Selectarea materialului s-a efectuat în baza listei de așteptare pentru transplant hepatic, pe toți pacienții incluși 2013 – 2018 retrospectiv și 2018-2022 prospectiv.

## **2.2. Metode de cercetare si calcularea scorurilor prognostice**

La toți pacienții incluși în studiu au fost aplicate următoarele metode de cercetare: epidemiologic-analitic, istoric, clinic, anamnetic, paraclinic, statistic și evaluare în dinamică.

**Metode clinice.** În scopul determinării particularităților tabloului clinic, unor indicatori serologici la pacienții cu CH de etiologie virală, am utilizat metode clinice generale de cercetare. Toți pacienții din studiu au fost evaluați prin metoda de anchetare. Chestionarul clinic structurat, special elaborat, includea elemente despre datele socio-demografice, tabloul clinic, principiile de tratament precedent, rezultatele explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale.

### *Factorii ce influențează durata de așteptare în lista de transplant.*

Variabilele incluse în analiză au fost vârsta la listare pentru transplant de ficat, precum și date de laborator, inclusiv bilirubina serică, albumina, sodiu, creatinina și INR. Aceste valori de laborator au fost incluse deoarece constituie scorul MELD și sunt, de asemenea, utilizate pentru alocarea pacienților pe lista de transplant. Sodiul seric a fost de asemenea inclus deoarece face parte din sistemul de scor MELD Na. Albumina serică este utilizată pentru a evalua severitatea bolii hepatice într-un alt model, scorul Child-Turcotte-Pugh și prin urmare, a fost adăugată modelului nostru. În ceea ce privește vârsta, este un risc independent de mortalitate și ar putea influența durata de aflării pe lista de transplant. În cele din urmă, am inclus IMC, deoarece se consideră că atât obezitatea, cât și vârsta cresc riscul de progresie a cirozei în bolile hepatice de alte etiologii [159].

Alte variabile care semnifică complicațiile datorate bolii hepatice, cum ar fi ascita, carcinomul hepatocelular și nevoia de ventilație mecanică, au fost, de asemenea, încorporate în analiză. Alți factori au inclus grupa de sânge ABO, care a fost utilizată în situații de urgență. Cu toate acestea, având în vedere diferența de distribuție între grupurile ABO pe populație, disponibilitatea organelor este de așteptat să fie diferită și poate duce la diferențe în timpul de

așteptare. În plus, se așteaptă ca primirea punctelor de excepție MELD și ventilația mecanică curentă să accelereze transplantul de ficat. Prezența și gradul ascitei sunt utilizate pentru a estima cât de avansată este boala hepatică și se așteaptă să scadă timpul pe lista de așteptare pentru transplantul de ficat.

Am creat o cohortă pentru transplant hepatic din Republica Moldova, care a fost apoi împărțită aleatoriu într-un raport de 70:30 în seturi de date de dezvoltare și validare a modelului. O gamă largă de variabile a fost extrasă ca potențiali predictorii ai supraviețuirii listei de așteptare, inclusiv informații demografice, componente ale scorurilor MELD și parametri suplimentari de laborator. În selecția variabilelor, a fost folosit același principiu ca și în scorul MELD original, conform căruia variabilele trebuie să fie măsurabile într-un mod obiectiv și generalizabile. Vârsta, genul, sodiul seric, creatinina, INR, bilirubina, albumina și înălțimea au fost luate în considerare pentru includerea în model. Din datele literaturii anterioare cu privire la impactul potențial al înălțimii asupra probabilității de transplant de ficat și a mortalității pe lista de așteptare, am efectuat o analiză exploratorie considerând înălțimea și genul ca variabile potențial confuze. Rezultatul general a fost că genul și înălțimea au fost coliniare, ceea ce face ca un model care conține ambii termeni să fie suboptimal, iar coeficienții să fie nesiguri. În rândul femeilor < 175 cm, a existat un risc mai mare de mortalitate pe lista de așteptare care a scăzut liniar odată cu creșterea înălțimii - în timp ce în rândul bărbaților, înălțimea nu a avut niciun efect. Luând în considerare modelele multivariabile cu termeni separați pentru înălțime atât la bărbați, cât și la femei, am stabilit că efectul genului a fost mai mare și mai important decât cel al înălțimii. Cu sau fără înălțime în model, celelalte variabile au rămas remarcabil de importante în ceea ce privește coeficienții și semnificația statistică. Astfel, genul a fost selectat în funcție de înălțime pentru a fi inclus în modelul final.

#### *Analiza datelor*

Principala variabilă ca rezultat în analiza noastră de timp până la eveniment a fost supraviețuirea până la 90 de zile de la momentul înregistrării în lista de așteptare pentru transplant de ficat, un interval de timp utilizat în munca anterioară pentru a dezvolta și valida scorul MELD și MELD Na. Mortalitatea pe lista de așteptare a fost definită ca eliminarea de pe lista de așteptare pentru deces sau starea pacientului fiind extrem de gravă. Pacienții supraviețuitori au fost înregistrați ca (1) 90 de zile de la înregistrarea listei de așteptare, (2) eliminarea de pe lista de așteptare pentru transplant sau un alt motiv decât decesul sau faptul că sunt prea bolnavi pentru transplant, (3) primirea de puncte de excepție din orice motiv. Această configurație a fost similară cu iterațiile anterioare ale scorului MELD. Supraviețuirea a fost estimată folosind metodele Kaplan-Meier. Estimarea Kaplan-Meier și modelul de riscuri

proporționale Cox iau în considerare probabilitatea de supraviețuire fără transplant, ceea ce este adecvat în contextul dezvoltării unui scor pentru a clasifica pacienții în funcție de riscul lor de mortalitate. În schimb, o analiză a riscurilor concurente, care tratează transplantul de ficat ca un eveniment concurent, ar fi relevantă pentru a analiza probabilității de supraviețuire în prezența unui sistem de transplant, de exemplu pentru a investiga disparitățile listei de așteptare sau efectele politicii de alocare a organelor.

Abordarea inițială a fost de a evalua variabilele individuale care sunt asociate cu mortalitatea la 90 de zile prin analiza de regresie a hazardului proporțional univariat (Cox). Pentru variabilele de laborator care s-au dovedit a fi predictive pentru supraviețuire, a fost aplicată o formă de model aditiv generalizat a modelului Cox, care descrie relația dintre fiecare variabilă și riscul de deces într-o formă flexibilă printr-o spline de netezire [159]. Bunătatea potrivirii pentru fiecare variabilă cu și fără transformare logaritmică a fost comparată utilizând teste cu raportul de probabilitate parțială. Potrivirea rezultatelor a fost evaluată atât vizual, cât și cu teste formale pentru liniaritate și/sau semnificație. Aceste modele au fost executate într-un mod multivariabil - la determinarea efectului unei variabile, toate celelalte variabile din model au fost luate în considerare simultan. Astfel, relația dintre prima variabilă și mortalitate poate fi identificată ca fiind independentă de efectele celorlalte variabile.

Folosind spline-urile de netezire, am examinat măsura în care relația dintre fiecare variabilă și riscul de deces este liniară și dacă stabilirea limitelor inferioare și superioare - limitele dincolo de care liniaritatea relației se defectează - ar îmbunătăți potrivirea [160]. Acest lucru a fost realizat mai întâi prin inspecție vizuală, urmată de testarea formală a neliniarității la limitele inferioare sau superioare presupuse. Prezența sau absența limitelor și valorile limită pentru fiecare variabilă au fost examinate în mod iterativ pînă cînd au fost găsite limitele optime. Determinarea finală a limitelor superioare sau inferioare nu sa bazat doar pe semnificația statistică, ci și pe interpretarea clinică a datelor.

Odată ce variabilele individuale cu semnificație multivariabilă au fost identificate, am luat în considerare posibilele interacțiuni bidirecționale între variabile. Modelul final de regresie Cox multivariabil a constat din variabile semnificative independente și termeni de interacțiune. A fost creat un scor de risc ca sumă a produselor dintre coeficienți și variabile (și interacțiunile relevante). Scorul a fost apoi redimensionat pentru a avea o distribuție similară în comparație cu cea a MELD Na. Am ales ca percentila 80 să coincidă atât pe MELD Na, cât și pe noul scor. Acest lucru a fost realizat prin identificarea percentilei 80 de MELD Na în setul de date de dezvoltare a modelului, scăzînd constanta (adică, 6), calculînd multiplicatorul necesar pentru

redimensionarea noului model pentru a echivala scorul său percentilei 80 cu cel al MELD Na (minus 6), și apoi adăugînd în final constanta.

Astfel, validarea externă a modelelor de predicție prognostică explică ce este validarea externă a unui scor, de ce este importantă, cum se realizează corect un astfel de studiu, cînd este oportun să se valideze un model existent și ce factori ar trebui luați în considerare la selectarea unei populații de validare adecvate ca și în studiul nostru.

#### *Cum funcționează validarea externă a unui model de predicție?*

Validarea unui model de predicție se reduce în esență la compararea riscurilor prezise cu rezultatele reale observate la o populație de pacienți. Există diferite metode care pot fi utilizate pentru a le compara pentru a evalua performanța predictivă. Pentru cercetătorii care planifică un studiu de validare extern, se recomandă Raportarea transparentă a unui model de predicție multivariabil pentru lista de verificare a Prognozei sau Diagnosticului Individual, a documentului explicativ și de elaborare [200]. Metodele de validare a celor două modele de regresie cele mai utilizate în predicție, și anume hazardele logistice și proporționale Cox.

#### *Actualizarea modelului*

Actualizarea modelului urmărește să îmbunătățească modelele de predicție existente prin adăugarea mai multor predictorii sau schimbarea unei părți a formulei pentru a se potrivi mai bine populației externe. Astfel, aceasta din urmă se mai numește și recalibrare. Unele opinii privind dacă actualizarea modelului este adecvată în validarea externă diferă între cercetători. Unii spun că, chiar și cu actualizări foarte mici, cercetătorii dezvoltă de fapt un nou model de predicție, care la rîndul său, necesită validare internă și externă pentru a evalua validitatea [208, 209]. Alții încurajează ajustarea modelului pentru a se potrivi mai bine cohorței de validare externă [208, 209, 212]. Într-un studiu de validare în care modelul este calibrat greșit sau nu este furnizată formula completă a modelului, se recomandă doar recalibrarea conservatoare a modelului prin ajustarea interceptării modelului.

#### *Cînd este aplicat un model de predicție pentru validarea externă?*

Dacă modelele de predicție sunt potrivite pentru validarea externă depinde în principal de contextul clinic. Un model care este propus pentru implementare în practica clinică sau stratificarea riscului în cercetare ar trebui validat extern pe pacienți. Explorînd cu atenție utilizarea potențială, ar trebui să se determine dacă predictorii și definițiile rezultatelor incluse sunt adecvate. Dacă sunt considerate adecvate mai multe modele de predicție dezvoltate, disponibilitatea informațiilor despre model, riscul potențial de părtinire și performanța predictivă raportată pot ajuta la ghidarea selecției modelului. În general, pentru validarea externă, modelele de predicție care oferă întreaga formulă a modelului și specifică orizontul de predicție sunt

preferabile modelele care nu permit calcule de risc absolut. Dacă formula completă a modelului nu este disponibilă, atunci calibrarea nu poate fi evaluată fără actualizarea modelului de predicție.

Astfel, prejudecățile în modelele de prognostic pot fi evaluate folosind instrumentul de evaluare a riscului de avantajare a modelului de predicție [31]. Unele defecte metodologice din studiul de dezvoltare pot fi corectate prin validarea externă. De exemplu, dimensiunea eșantionului poate fi mărită sau pot fi adaptate criteriile de includere a pacientului. Cu toate acestea, unele probleme metodologice care pot induce avantaje nu pot fi infirmate prin validare externă. Acesta poate fi cazul dacă predictorii sunt măsurați mai târziu decât momentul relevant al predicției, predictorii continui sunt modelați inadecvat sau orizontul de predicție este nepotrivit. De exemplu, dacă un model este destinat utilizării în alocarea transplantului de ficat, predictorii ar trebui măsurați înainte de transplant și nu în timpul sau după.

În cele din urmă, performanța predictivă raportată în dezvoltarea modelului sau în validarea anterioară poate fi luată în considerare atunci când se decide dacă un model existent ar trebui validat extern. Performanța predictivă ar trebui plasată în contextul utilizării prevăzute și al literaturii existente, deoarece unele rezultate sunt mai dificil de prezis decât altele. De exemplu, rezultatele pe termen lung după transplantul de ficat sunt dificil de prezis cu exactitate. Uneori, cercetătorii care dezvoltă un nou model de predicție validează, de asemenea, extern un model de predicție existent bine-cunoscut în cohorta lor de dezvoltare și concluzionează că noul lor model arată performanțe superioare. Aceasta este o comparație nepotrivită, deoarece cercetătorii compară apoi performanța în dezvoltare sau validare internă cu performanța altui model în validarea externă. Modelul nou dezvoltat va părea aproape întotdeauna superior, deoarece este conceput în mod optim pentru a se potrivi datelor. Comparația directă a performanței între două modele de predicție existente ar trebui să se facă într-un set de date de validare externă care este independent de ambele cohorte de dezvoltare a modelului. Când sunt disponibile diferite modele de predicție pentru același rezultat și populație [204]. Comparația directă oferă dovezi cu privire la modelul care funcționează cel mai bine și poate oferi recomandări de model pentru cercetările viitoare și practica clinică.

#### *Unde trebuie de validat extern un model de predicție?*

În mod ideal, studiile de validare externă sunt efectuate în cohorte observaționale mari (retrospective sau prospective) care au fost proiectate cu atenție pentru a reprezenta cu exactitate o anumită populație de pacienți din lumea reală care este văzută în clinică. Pacienții din studiile controlate randomizate sunt de obicei mai puțin potrivite. Acești pacienți sunt adesea mai sănătoși decât majoritatea pacienților consultați în clinică, iar predictorii pot fi măsurați diferit

decît este practica standard. Ar trebui să existe criterii clare de includere și excludere și eforturi pentru a minimiza datele lipsă, precum și pierderile de urmărire. Dimensiunea eșantionului ar trebui să fie adecvată, în special numărul de evenimente. Unele studii de simulare au arătat că în validare sunt necesare minimum 100 de persoane și sunt preferate  $\geq 200$  de persoane [206, 208]. De preferință, toți predictorii sunt incluși în setul de date de validare. Modificarea procedurii de măsurare a unui predictor poate influența performanța modelului și s-a demonstrat că induce calibrarea greșită [207].

Gradul optim de asemănare între o cohortă de validare și dezvoltare depinde dacă cercetătorii doresc să evalueze reproductibilitatea sau transportabilitatea. Cel mai important, o populație de validare ar trebui să includă pacienți pentru care clinicienii ar dori să folosească modelul de prognostic. Momentul predicției ar trebui să fie momentul în care se vor lua decizii clinice sau cînd informarea pacienților asupra prognosticului lor este benefică. De exemplu, aceasta poate fi la prima trimitere la un hepatolog sau la scurt timp după biopsia din ficat.

Eterogenitatea efectelor predictorilor înseamnă că același predictor poate avea o valoare prognostică diferită în diferite populații [204]. De exemplu, statutul socio-economic poate fi un factor de prognostic important în țările cu sisteme de sănătate privatizate, în timp ce este mai puțin predictiv pentru rezultatele în țările cu asistență medicală universală. O astfel de eterogenitate va duce cel mai probabil la o discriminare și o calibrare mai slabă în validare.

În plus, diferențele în incidența rezultatului pot afecta, de asemenea, performanța unui model și vor induce în principal calibrarea greșită. Calibrarea greșită din cauza diferențelor de incidență a rezultatului este probabil să apară atunci cînd se testează transportabilitatea în diferite setări de îngrijire. Modelul poate fi apoi actualizat într-o manieră conservatoare ajustînd pericolul de referință sau interceptarea modelului pentru a se potrivi mai bine cu riscul mediu de rezultat într-o populație externă.

În cele din urmă, diferențele în combinația de cazuri între cohortele de dezvoltare și validare pot influența semnificativ performanța predictivă, chiar dacă efectele predictorilor sunt aceleași [209]. În studiile de predicție, mixul de cazuri se referă la distribuția valorilor predictorilor. De exemplu, un model de predicție a mortalității care include vîrsta ca predictor va avea o discriminare mai bună într-o populație cu vîrste cuprinse între 18 și 100 de ani decît într-o populație cu vîrste cuprinse între 40 și 60 de ani: o variație mare a valorilor predictorilor va face mai ușor pentru model să discrimineze între pacienții care au și nu au rezultatul. Diferențele în cazul amestecului pot influența pozitiv sau negativ performanța modelului [201]. Într-un studiu cuprinzător de validare externă de la grupul nostru de cercetare, am validat modele de predicție a mortalității care au fost dezvoltate pe pacienții din lista de așteptare pentru transplant de ficat.

În ultimii ani, modelele de predicție bazate pe inteligența artificială și învățarea automată au devenit un subiect fierbinte [213]. În principiu, toate considerațiile metodologice legate de validarea externă sunt valabile și în algoritmi de învățare automată. Cu toate acestea, complexitatea inerentă a acestor modele complică calcularea riscului, iar validarea externă a unor astfel de modele „cutie neagră” este încă foarte rară [210]. Validarea externă de succes a oricărui instrument de predicție este urmată în mod ideal de cercetări care evaluează impactul clinic al modelului. Acest lucru se poate face prin utilizarea aleatorie a unui model de predicție între medici și prin evaluarea dacă utilizarea îmbunătățește rezultatele pacientului, cum ar fi morbiditatea sau calitatea vieții pacientului cu ciroză hepatică. În timp ce studiile de validare externă sunt rare, studiile de impact clinic sunt rareori efectuate. Studiile decizionale-analitice pot oferi dovezi ale impactului clinic, dar un studiu prospectiv de impact comparativ randomizat este metoda ideală pentru a evalua eficacitatea clinică [196, 197].

Odată ce aceste modele au fost construite, le-am evaluat performanța față de MELD și MELD Na în setul de date de validare. În primul rând, discriminarea după model, și anume capacitatea sa de a clasifica pacienții în funcție de riscul de deces în decurs de 90 de zile, a fost evaluată folosind statistica de concordanță (c). Dintre cele mai multe metode de calculare a concordanței, au fost utilizate metodele lui Harrell și Uno [159]. În al doilea rând, reclasificarea prin MELD 3.0 față de MELD Na a fost descrisă pentru numărul de pacienți, numărul de decese și proporția de decese. Pacienții au fost împărțiți la cele două scoruri în cinci niveluri (6–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40+) și a fost creat un tabel 5×5 pentru fiecare dintre valorile de mai sus. Au fost calculate proporțiile decedenților reclasificați corect (MELD 3.0 > MELD Na) și incorect (MELD Na < MELD 3.0). Astfel, am efectuat o analiză de sensibilitate în care întreaga procedură de modelare a fost repetată eliminând albumina ca variabilă candidată. De la început scorul MELD, albumina serică a fost considerată o variabilă potențială pentru scorul MELD. În timp ce hipalbuminemia este o consecință fiziologică binecunoscută a disfuncției hepatice, a existat îngrijorarea prin faptul că concentrația serică de albumină poate fi crescută temporar prin administrare externă [169]. Pentru toate analizele, o valoare  $p < 0,05$  a fost considerată semnificativă, iar toate testele au fost cu două cozi. În analizele descriptive, variabilele au fost comparate între grupuri folosind testul t, testul chi-pătrat, analiza unilaterală a varianței și testul Wilcoxon, după caz.

#### *Măsuri finale.*

Principala măsură a rezultatului nostru a fost timpul de așteptare pe lista de transplant.

Astfel, înregistrarea datelor primare a fost îndeplinită prin completarea chestionarului clinic structurat și elaborat special pentru teză, prin extragerea datelor din documentația



medicală, fixarea rezultatelor vizitei primare și vizitelor repetate, fixarea rezultatelor investigațiilor clinice, instrumentale și de laborator. Datele obținute au fost analizate comparativ între cele 3 subloturi de studiu.

### **Calcularea scorurilor prognostice a riscului de mortalitate la pacienții cu CH.**

În continuare sunt descrise scorurile de calculare a supraviețuirii la termen scurt (3 luni) și formulele de calcul, care sunt cele mai disponibile pentru populația cu ciroză hepatică de etiologie virală din Republica Moldova.

**1. Scorul MELD.** Aplicat la început doar pentru pacienții care au suportat un șunt porto sistemic intrahepatic transjugular, mai apoi a fost aplicat și la pacienții cu patologii hepatice ce provoacă insuficiență hepatică chiar și pentru cei ce așteaptă transplant hepatic [111]. Acest scor este determinat de valorile serice ale bilirubinei, creatininei, INR al timpului de protrombină [212].

Formula pentru scorul MELD utilizată pentru a calcula scorul de severitate este următoarea:

$$MELD = 3,78 \log (\text{bilirubina (mg/dl)}) + 1,12 \log (INR) + 9,57 \log (\text{creatinina (mg/dl)}) + 6,43 [22].$$

Unde valorile creatininei (mg/dL), bilirubinei (mg/dL) și INR sub 1,0 au fost setate la 1,0 și valorile creatininei la 4,0 mg/dL dacă creatinina serică a fost  $\geq 4$  mg/dL sau pacientul a primit 2 sau mai multe tratamente de dializă în săptămâna anterioară [114]. Scorul rezultat a fost rotunjit la cel mai apropiat număr întreg pentru a rezulta scorul MELD.

Așadar, va fi luat de urgență pentru transplant pacientul cu cea mai mică șansă de supraviețuire, deși ultimele ghiduri de gastroenterologie spun că transplantul hepatic la pacienții cu scorul MELD mai mare de 25 crește riscul de reject al organului transplantat [115].

Astfel, pacienții din lista de așteptare este necesar de reevaluat și recertificați în mod regulat valorile scorului MELD (tabelul 3).

**Tabelul 3. Scorul MELD la pacienții din lista de așteptare pentru transplant de ficat reevaluat [1].**

<b>Scorul MELD (puncte)</b>	<b>Recertificarea</b>	<b>Repetarea investigațiilor de laborator</b>
25	7 zile	48 ore
24-19	30 zile	7 zile
18-11	90 zile	14 zile
10	6-12 luni	30 zile

**2. Scorul MELD Na.** Concentrația de Na reprezintă un factor de prognostic important la pacienții cu ciroză hepatică, deoarece hiponatremia cu cât este mai mare, cu atât decesul la pacienți e mai mare [81]. În urma căruia, scorului MELD i s-a aplicat Na și s-a obținut formula:

$$\text{MELD Na} = \text{MELD} + (140 - \text{Na}_{\text{mmol/L}} / 0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}_{\text{mmol/L}} / 1)) \quad [22].$$

Valorile Na au fost calculate între 125 și 140 mmol/L, valorile < 125 mmol/L au fost notate ca 125, iar cele >140mmol/L - 140 [82]. Micșorarea cu 1 mmol/L a concentrației de Na<sup>+</sup> crește șansele de a dezvolta encefalopatie hepatică cu 8% și riscul mortalității la 3 luni cu 12% [82].

**3. SCORUL MELD-ASCITIC (AS).** Ascita este cea mai frecventă complicație a cirozei hepatice de etiologie virală, reprezentând aproximativ 85% din cazuri [77]. În termen de 10 ani de la un diagnostic de ciroză compensată, aproximativ 58% dintre pacienți vor dezvolta ascită [78]. Se asociază cu o mortalitate de 50% la 5 ani dacă pacienții nu primesc un transplant de ficat. Prezența hiponatremiei la acești pacienți determină rata de supraviețuire de 25% la 1 an [79]. În ciuda numeroaselor avantaje ale scorului MELD, există aproximativ 15%-20% dintre pacienții a căror supraviețuire nu poate fi prezisă cu precizie de scorul MELD [84].

Astfel, s-a propus de a fi încorporat în scorul MELD valorile Na și prezența ascitei [125].

Formula de calcul este:

$$\text{MELD-AS} = \text{MELD} + 4,53 \times (\text{Na} < 135 \text{ mmol/L} [0,1]) + 4,46 \times (\text{ascite prezent} [0,1]) \quad [223].$$

Na < 135 mmol/L – se determină ca 1, Na > 135 mmol/L – este notat ca 0. Ascita prezentă – notată ca 1, absentă – notată 0. Prezența ascitei și concentrația serică de sodiu sunt variabile importante asociate cu scăderea supraviețuirii pacientului și sunt manifestări ale tulburărilor hemodinamice avansate la pacienții cu ciroză care au risc crescut de a evolua către sindrom hepatorenal [86].

**4. Scorul UPDATE MELD (upMELD).** Scorul MELD fiind un scor dinamic la pacienți gravi însă cu o funcție renală bună, a fost propus de a se calcula cu exactitate scorul prognostic, fără o aproximare a valorilor creatininei și bilirubinei, pentru a nu omite nici un component al scorului MELD. În formula s-a de calcul scorul MELD întrebuițează formula IgeX, care pentru valoarea X=1, rezultatul este egal cu 0, adică lg<sub>e</sub>1=0, atunci dacă X (valoarea creatininei) ar fi mai mic de 1 - rezultatul va fi negativ [130]. Astfel, pentru a evita rezultatul negativ al scorului MELD, s-a dezvoltat un nou scor upMELD, o derivație mai bună a scorului MELD, în care formula de calcul IgeX a fost modificată în lg<sub>e</sub>(X + 1), în urma căruia se obține un rezultat non-negativ, dar totodată utilizăm valori exacte ale creatininei, îmbunătățind efectiv calitatea scorului calculat. Formula X+1 se utilizează la toate componentele scorului, nu doar pentru creatinină, pentru a nu se admite erori [130].

Formula de calcul:

$$\text{upMELD} = 1.266 \times \ln(l + \text{creatinină [mg/dL]}) + 0.94 \times \ln(l + \text{bilirubin [mg/dL]}) + 1.658 \times \ln(l + \text{INR}). \quad [132].$$

Valorile bilirubinei, creatininei și INR < 1,0 sunt setate la 1,0 mg/dl. Valorile creatininei > 4,0 mg/dl sunt setate la 4,0 mg/dl cu sau fără terapie de substituție renală.

**5. SCORUL UKELD:** A fost propus în Regatul Unit al Marii Britanii pentru a evalua pacienții din lista de așteptare cu boala hepatică, fiind deasemena un derivat din scorul MELD.

$$UKELD = 5,395 \times \ln(INR) + 1,485 \times \ln(\text{creatinină}[\mu\text{mol/L}]) + 3,13 \times \ln(\text{bilirubină}[\text{g/mol/L}]) [32].$$

**6. SCORUL iMELD.** Un nou scor derivat a scorului MELD, care cuprinde vârsta recipientului și valorile natriului seric [133].

$$iMELD = MELD + (\text{vârsta(ani)} \times 0,3) - (0,7 \times Na (\text{mmol/L})) + 100. [32].$$

Vârsta înaintată și hiponatriemia au demonstrat o rată de deces crescută, în comparație cu pacienții mai tineri sau cu natrium seric în limitele normei [24].

**7. Scorul refitMELD (Leise et al., 2011).**

A fost introdus pentru a preveni supraestimarea MELD în insuficiența renală prin stabilirea unui nivel de referință al creatininei serice.

$$\text{Refit MELD} = "4,082" \times \log_e (\text{bilirubină}_c) + "8,485" \times \log_e (\text{creatinină}_c) + "10,671" \times \log_e (\text{INR}_c) + "7,432"$$

unde termenii modificați bilirubină<sub>c</sub> = bilirubină legat de 1 mg/dL; creatinina<sub>c</sub> = creatinina plafonată la <0,8 mg/dL și >3 mg/dL; și INR<sub>c</sub> = INR limitat de <1 și >3. Pacienții care au primit terapie de substituție renală li sa atribuit automat limita superioară a creatininei (3 mg/dL) [35].

**8. Scorul Refit MELD<sub>Na</sub>.** Care a combinat Refit MELD și concentrația serică de sodiu formula de calcul este:

$$"4.258" \times \log_e(\text{bilirubina}_c) + "6.792" \times \log_e(\text{creatinina}_c) + "8.290" + "0,652" \times ("140" - Na_c) - "0,194" \times ("140" - Na_c) \times \text{bili}_{cc} + "6,327".$$

Unde bilirubina<sub>c</sub>, creatinina<sub>c</sub> și INR<sub>c</sub> sunt definite mai sus și Na<sub>c</sub> = Na limitat de <125 mEq/L și >140 mEq/L; și bili<sub>cc</sub> = bilirubina limitată de <1 mg/dL și >20 mg/dL. Pacienții aflați sub terapie de substituție renală li sa atribuit un nivel al creatininei de 3 mg/dL [135].

**9. Scorul MESO index.** În plus față de MELD, sodiul seric este un alt predictor important de prognostic la pacienții cu ciroză avansată. Încorporarea sodiului seric în MELD ar putea îmbunătăți performanța MELD și ar putea deveni o strategie indispensabilă în rafinarea priorității pentru TH.

$$MESO \text{ index} = [MELD/Na (\text{mmol/L})] \times 10 [136].$$

**10. Scorul MELD 3.0.** Este un scor nou dezvoltat care a optimizat scorul MELD<sub>Na</sub> cu noi variabile și coeficienți, ce include sexul feminin, bilirubina totală, INR, creatinina, sodiu și albumina. În plus, s-au găsit interacțiuni semnificative între bilirubină și sodiu și între creatinină și albumină, ajungând la următoarea formulă:

$MELD\ 3.0 = 1.33\ (if\ female) + 4.56 * loge\ (bilirubin) + 0.82 * (137 - Na) - 0.24 * (137 - Na) * loge\ (bilirubin) + 9.09 * loge\ (INR) + 11.14 * loge\ (creatinine) + 1.85 * (3.5 - albumin) - 1.83 * (3.5 - albumin) * loge\ (creatinine) + 6.$  [137].

Mulți investigatori și-au propus să îmbunătățească predicția scorului MELD Na din cauza limitărilor sale existente. Modele, inclusiv, MELD și MELD Na cu elastografie tranzitorie, au fost concepute pentru a îmbunătăți predicția mortalității la pacienți cu patologia hepatică din lista de așteptare [126, 127]. În urma căruia scorului MELD Na a ieșit în mod deosebit în evidență.

În anul 2021, *Kim și colab.* au dezvoltat scorul MELD 3.0 cu scopul de a optimiza predicția scorului MELD Na folosind date contemporane [128]. Modelul final, care a inclus variabile pentru sexul feminin și albumina serică, a demonstrat o discriminare îmbunătățită, reclasificând corect 8,8% dintre pacienți la un scor MELD mai mare, îmbunătățind șansele lor de transplant, în special la femei și scăderea deceselor pe lista de așteptare în comparație cu MELD Na. Scorul MELD 3.0 abordează în mod fiabil disparitatea de sex a scorului MELD Na actual. Până în prezent, au loc multe discuții pentru implementarea scorului MELD 3.0 pentru prioritizarea transplantului de ficat.

### **2.3. Procedeele de analiză statistică a rezultatelor.**

Pentru evaluarea statistică a materialului, au fost elaborate fișe speciale cu codificarea datelor socio-demografice, factorilor de risc, tabloului clinic și rezultatele explorărilor paraclinice de laborator și instrumentale, din baza de date ale Agenției Naționale de Transplant. Datele din chestionare au fost transferate pe suport magnetic și a fost creată o bază de date pentru procesare statistică și analiză digitală ulterioară.

Materialele primare ale studiului au fost procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programelor „Statistical Package for the Social Science” versiunea 23.0 pentru Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, 2011) prin metode de analiză variațională, corelațională și discriminantă. Deasemnea Microsoft Office Excel 2019 prin proceduri statistice descriptive și inferențiale. Pacienții cu CH de etiologie virală din lotul de studiu cu date clinice confirmate au constituit unitatea statistică de analiză.

Pentru analizarea comparativă a valorilor indicatorilor am aplicat tehnici matematico-statistice (indicatori ai seriilor dinamice, indicatori de proporție, valori medii etc.) [209].

Pentru prelucrarea statistică am aplicat un set de operații efectuate prin procedee și tehnici de lucru specifice [109]:

- Sistematizarea materialului prin procedee de centralizare și de grupare statistică, după parametri și niveluri, obținând valorile indicatorilor primari și seriile de date statistice;
- Calcularea valorilor indicatorilor derivați în dependență de forma repartizării – indicatorii

relativi, ai tendinței centrale, dispersiei, formei de repartiție, variației în timp și spațiu;

- Calcularea frecvențelor absolute (numere) și/sau relative (puncte procentuale) pentru variabilele nominale sau categoriale, valorii medii și erorii standard a mediei pentru variabilele cantitative sau continue (de interval sau de raport);
- Compararea variabilelor discrete aplicând testul  $\chi^2$  după Pearson pentru tabelele de contingență pe eșantioane mari; testul  $\chi^2$  după Pearson cu corecția lui Yates pentru tabelele de contingență 2x2 cu un număr mic de observații (40-50) sau cu un număr de observații de 20-50 dacă toate frecvențele așteptate (teoretice) sunt mai mari de 5; metoda exactă după Fisher pentru tabelele de contingență 2x2 care nu satisfac criteriilor descrise anterior;
- Analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valorile minime și maxime, media, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- Testarea pentru normalitate a variabilelor cu scală de interval prin utilizarea testului Kolmogorov-Smirnov;
- Determinarea diferenței dintre 3 sau mai multe medii utilizând analiza de varianță – ANOVA unifactorială sau One-Way ANOVA (în cazul distribuției normale a valorilor variabilelor dependente pentru fiecare dintre treptele variabilei independente) cu aplicarea metodelor de comparație multiplă: testul post-hoc Bonferroni (în cazul în care varianțele grupurilor sunt egale) sau testul post-hoc Games-Howell (în cazul în care varianțele grupurilor nu sunt egale);
- Compararea rezultatelor și aprecierea gradului de intensitate a legăturilor statistice și a influenței factorilor asupra variației fenomenelor studiate, utilizând procedeul corelației Pearson (în cazul variabilelor cu scală de interval și cu distribuție normală a valorilor), corelației Spearman sau Kendall (pentru variabile cu scală ordinară sau cu scală de interval și cu distribuție anormală a valorilor);
- Analiza parametrilor statisticii descriptive (tabele de frecvențe, grafice, indicatori numerici – valoarea cea mai mică, valoarea cea mai mare, valoarea medie, eroarea valorii medii etc.) și inferențiale (estimarea caracteristicilor populației și testarea ipotezelor statistice);
- Diferențele cu valoarea bilaterală  $p < 0,05$  au fost considerate statistic semnificative.
- Prezentarea datelor statistice prin procedee tabelare și grafice.

### **3. CARACTERISTICA CLINICO-EVOLUTIVĂ A PACIENȚILOR AFLAȚI PE LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC.**

Patologia hepatică înregistrează o creștere semnificativă a prevalenței în ultimul deceniu, atât în Republica Moldova, cât și la nivel mondial. Creșterea numărului de pacienți cu patologie hepatică se reflectă în numărul de decese în creștere, 75% din decesele cauzate de patologia sistemului digestiv în Republica Moldova se datorează cirozelor hepatice de etiologie virală [190]. Analiza epidemiologică a manifestat o creștere de 3 ori a morbidității cauzate de ciroză hepatică în perioada 2000 – 2019 (2000 – 1589 cazuri, 2019 - 5842 cazuri). Transplantul de ficat este universal acceptat ca singura opțiune de tratament pentru boala hepatică în stadiu terminal. În premieră, transplantul de ficat în Republica Moldova s-a efectuat la data de 22 februarie 2013 de la donator viu. Astfel, pînă în prezent în evidența echipei de transplant din Republica Moldova se află 118 transplantați. Avînd în vedere că lipsa de organe disponibile este o barieră semnificativă în calea transplantului de organe și numărul mare de pacienți cu boala hepatică în stadiul terminal explică necesitatea unei liste de așteptare pentru TH. Durata de așteptare a unui transplant de ficat influențează mortalitatea de pe listă. Unul din obiectivele acestui studiu au fost evaluarea caracteristicilor clinico-evolutive a pacienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic, care are ca scop evidențiere particularităților clinice, socio - demografice, biologice a recipienților din programul National de transplant hepatic.

#### **3.1. Evaluarea reperelor clinice-biologice la pacienți din lista de așteptare pentru transplant de ficat**

În studiu clinic transversal de cohortă au fost incluși 265 de pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală, cu vîrsta cuprinsă între 18 – 65 de ani, aflați pe lista de așteptare pentru TH, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022. În anul 2013 (figura 4) cînd a demarat programul de transplant hepatic au fost înregistrați 35 de pacienți. Luînd în considerație deficitul de grefe și dificultăți tehnice la nivelul introducerii pacienților la Agenția Natională de Transplant să observă diminuarea numărului de recipienți de pe lista de așteptare. O dată cu începerea pandemiei COVID – 19 se menține o rată mică de listare a pacienților (anul 2020 au fost 8 pacienți, iar în 2021 au fost înregistrați 15 pacienți). Lista de așteptare pentru TH a crescut în dinamică în ultimul deceniu, în contextul unui imens deficit de organe, în urma căruia are loc ca consecință creșterea ratei mortalității pe lista de așteptare, prelungirea timpului de așteptare și lipsa în caz de urgență de aprovizionare cu TH [121].

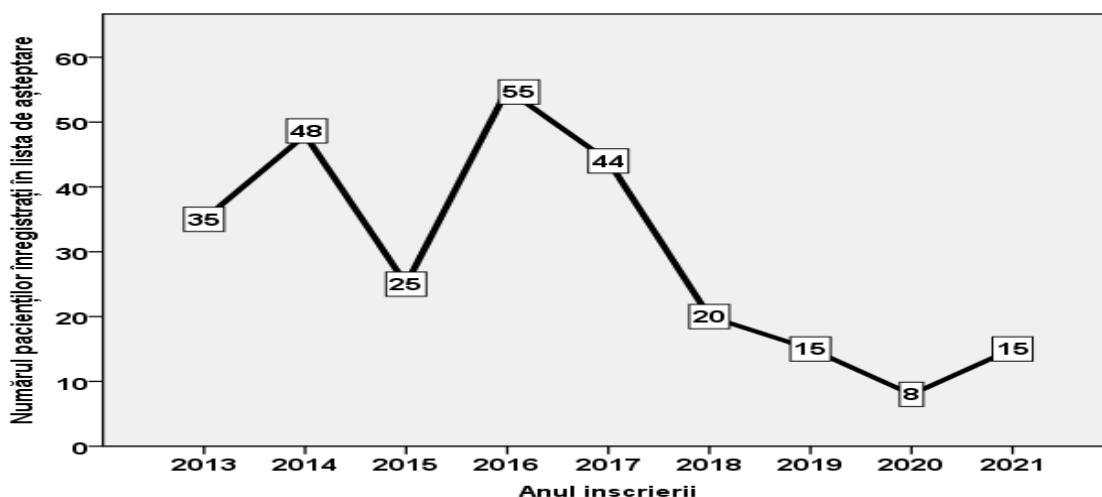


Figura 4. Numărul de pacienți înregistrați pe lista de așteptare (abs.)

**Date socio-demografice.** Media vârstei a pacienților din lotul de studiu a fost de  $50,00 \pm 9,97$  ani. Cel mai tânăr pacient avînd vârsta de 18 ani, iar cel mai senil fiind de 65 ani. Repartizîndu-i pe grupe de vîrstă, se observă că cei mai mulți pacienții incluși în lista de așteptare au fost cu vîrstă cuprinsă între 46-55 ani (39,31%), avînd diferențe semnificative statistic între grupele de vîrstă comparate (11,45% cu vîrsta 18 (figura 5). Astfel, remarcăm că 35 ani vs 39,31% - cei de 46- 55 ani ,  $p < 0,001$ ).

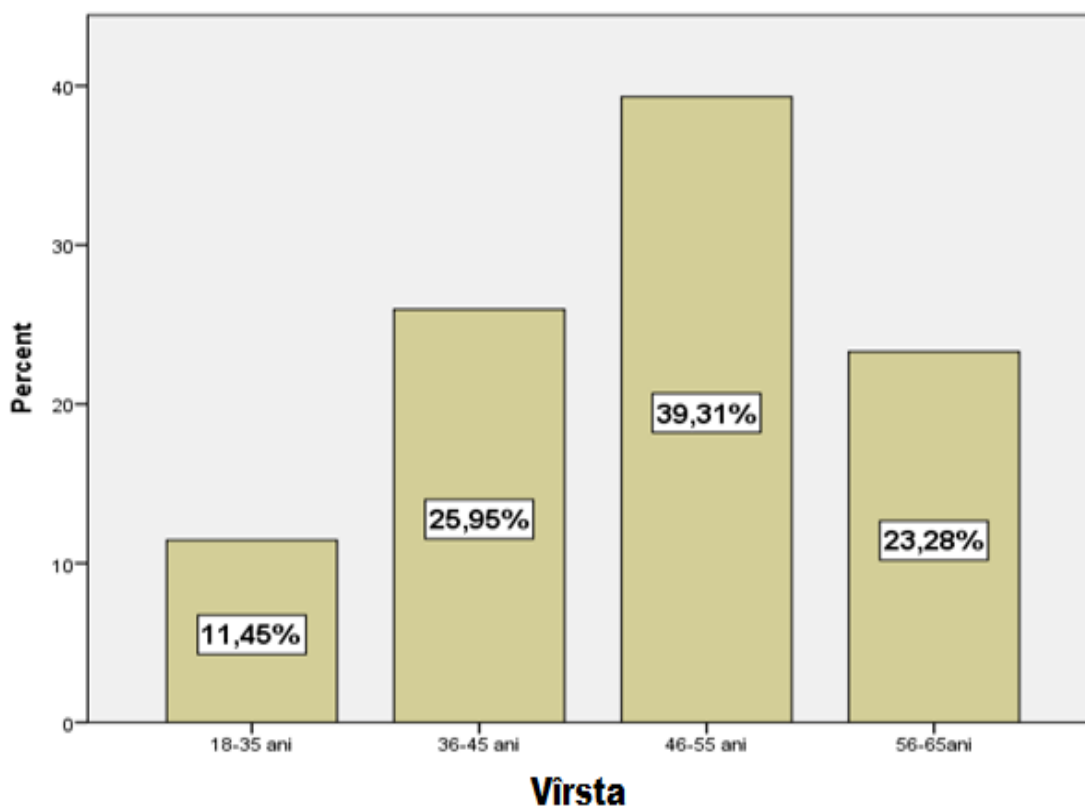


Figura 5. Distribuția pe vîrstă a pacienților incluși în lista de așteptare (%)

Majoritatea pacienților (76,7%) incluși în lista de așteptare sunt în vîrsta aptă de muncă (<55 ani), ce are un impact socio-economic important și explică necesitatea optimizării programului național de transplant în vederea creșterii numărului de intervenții chirurgicale pentru transplant hepatic.

Repartiția pe gen în lotul de studiu (tabelul 4) a arătat o pondere în aproximație egală între bărbați și femei: femei - 111 (41,88%) (IC 95% - 35,9 – 48,1), care reflectă faptul că boala hepatică în stadiul terminal afectează în egală măsură ambele sexe.

Repartiție după zona geografică (figura 6), mai mulți din jumătate de pacienții evaluați au fost din zona de Centru 151 (57%), explicat prin accesibilitatea mai mare a pacienților din această zonă geografică către centrele medicale, informarea și evidența în dinamică a pacienților. După care urmează zona de Sud 64 (24,2%), zona de Nord 41 (15,5%) și un număr mai mic din Transnistria 9 (3,4%), care iarăși reflectă accesibilitatea la servicii medicale ( $p < 0,001$ ). Cei mai mulți pacienți listați pentru TH au fost din zona urbană 172 - 64,9% (IC 95% - 58,8-70,6), ceea ce remarcă o mai bună informare, evidență, sensibilizarea și accesibilitatea mai bună a populației către centrele medicale din zona urbană.

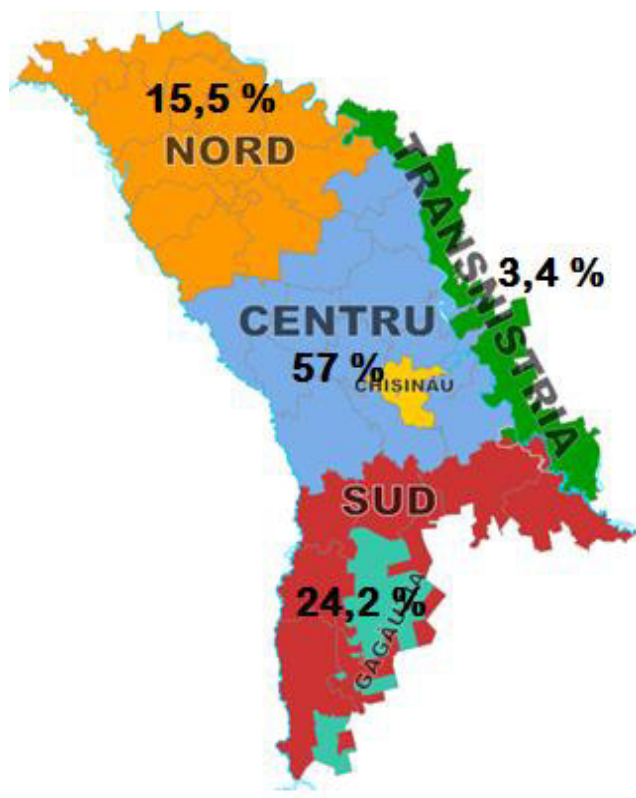


Figura 6. Distribuția geografică a pacienților cu ciroză hepatică listați pentru TH



Din date antropometrice, majoritatea pacienților au fost normoponderali (indicele masei corporale -  $24,89 \pm 3,30 \text{ kg/m}^2$ ). Conform *Yin Y. și colab.* prezența supraponderalității este asociată cu creșterea supraviețuirii pe durată mai lungă [173].

Distribuția pacienți cu grupa sanguină ABO a fost următoarea: 116 (43,8%) cu grupa A; grupa O - 83 (31,3%) de pacienți, 53 (20%) - grupa B; iar cu grupa AB 13 (4,9%) pacienți. În cadrul cercetării grupa AB este cel mai rar întâlnită. Nu este exclus ca pacienții cu grupa sanguină mai puțin frecventă să aștepte mai mult timp pe lista de așteptare.

**Tabelul 4. Date demografice, grupa sanguină și etiologia bolii hepatice a pacienților din studiu.**

Indicii	Abs.	%	95% Î
Gen Masculin	154	58,1%	51,9-64,1
Distribuția geografică			
Nord	41	15,5	11,3-20,4
Centru	151	57	50,8-63,0
Sud	64	24,2	19,1-29,8
Transnistria	9	3,4	1,6-6,3
Mediu Urban	172	64,9	58,8-70,6
Grupa sanguină			
O (I)	83	31,3	25,8-37,3
A (II)	116	43,8	37,7-50,0
B (III)	53	20	15,4-25,3
AB (IV)	13	4,3	2,6-8,2
Etiologie			
HBV	34	12,8	9,1-17,5
HDV	177	66,8	60,8-72,4
HCV	39	14,7	10,7-19,6
HCC	15	5,7	3,2-9,2

*Notă:* Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); HBV - hepatita virală B; HCV - hepatita virală C; HDV - hepatita virală D; HCC – carcinom hepatocelular

Astfel, media duratei de așteptare a tuturor candidaților cu boala hepatică incluși în lista de așteptare a fost de  $13,33 \pm 14,83$  luni (figura 7).

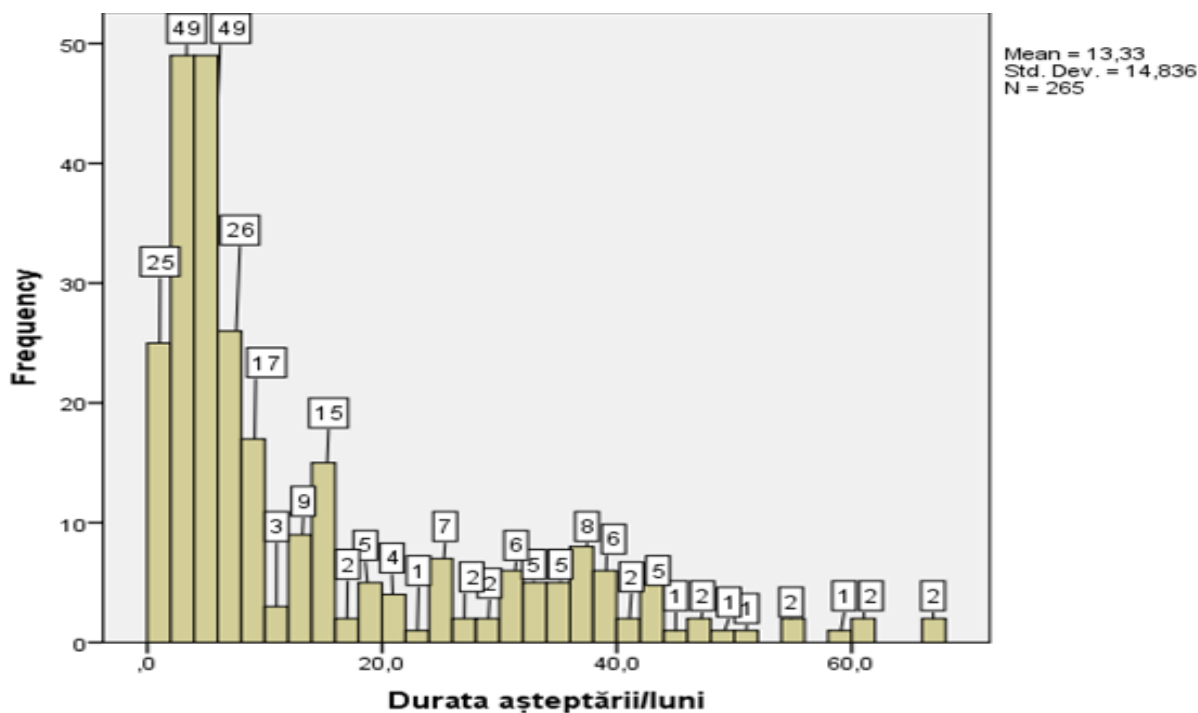


Figura 7. Media duratei de așteptare în lista pentru transplant hepatic (Abs.)

Însă, compararea mediei de așteptare la pacienți în dependență de grupa sanguină (tabelul 5) nu a arătat diferențe semnificativ statistic, deci durata de așteptare a pacienților cu grupa O –  $12,04 \pm 13,04$  luni, la pacienți cu grupa A -  $12,40 \pm 16,16$  luni, cu grupa B –  $17,62 \pm 15,01$  luni, iar cu grupa AB  $12,23 \pm 9,77$  luni,  $p=0,134$ , fără diferență semnificativ statistic.

Tabelul 5. Durata așteptării la pacienții cu ciroză hepatică în dependență de grupa sanguină

Grupa sanguină în dependență de timpul de așteptare (luni), mediana $\pm$ DS	Valori
O	$12,04 \pm 13,04$
A	$12,40 \pm 16,16$
B	$17,62 \pm 15,01$
AB	$12,23 \pm 9,77$

*Notă:* Valorile sunt prezentate ca mediana  $\pm$  deviație standard pentru datele numerice;

*Caracteristica lotului in depedenta de etiologia bolii hepatice*

Cel mai frecvent în lista de așteptare s-au întâlnit pacienții cu ciroza hepatică de etiologie virală tip D 66,8% (177) (figura 8), în egală măsură au fost distribuți pacienții cu etiologie virală tip B și C 12,8% (34) și 14,7% (39) de pacienți, iar cu HCC - 5,7% (15) pacienți.

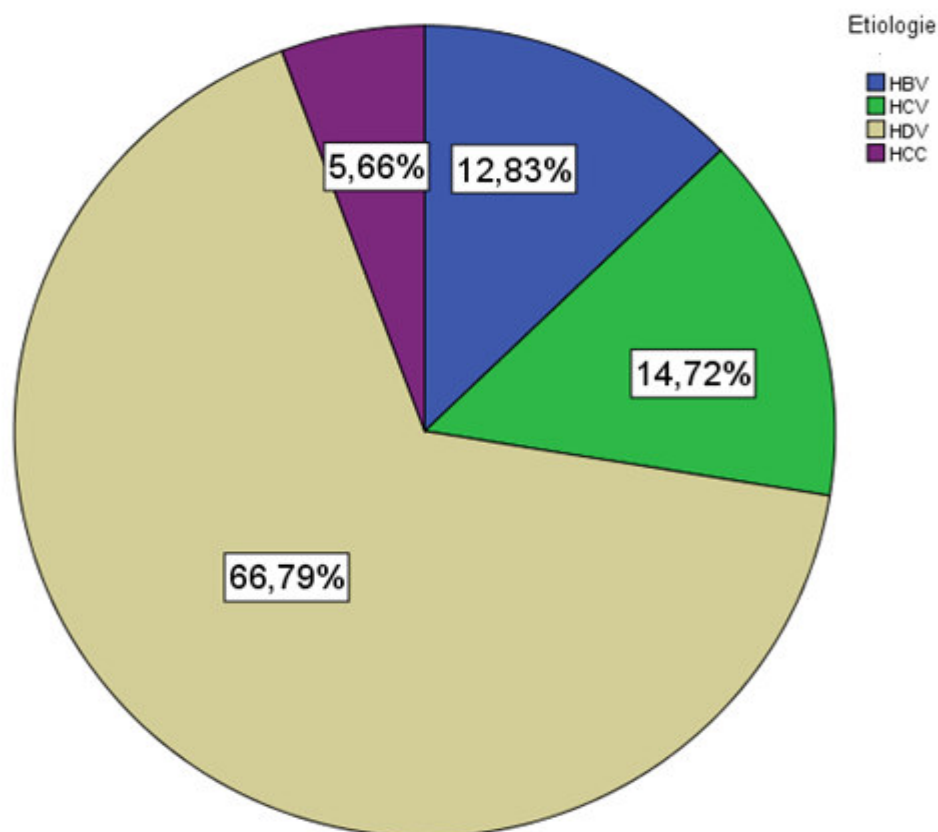


Figura 8. **Structura pacienților în funcție de etiologia bolii hepatice (%)**

În programul de transplant hepatic din Republica Moldova ciroză hepatică de etiologie virală HDV este predominantă, are o evoluție mai rapidă și agresivă în comparație cu alte ciroze hepatice de etiologie virale.

Pe când în Statele Unite prevalența HCC în lista de așteptare e în creștere ajungând la 30% din pacienți. O altă tendință în creștere este steatohepatita nonalcoolică, fiind 32% din lista de așteptare pentru transplant hepatic [16].

Tratamentul efectiv al hepatitei de etiologie virală C, a transformat semnificativ peisajul bolii hepatice cronice în Republica Moldova, hepatopatiile de etiologie virala B și D, boala hepatică asociată consumului de alcool în continuare are o semnificație clinică și este o povară economică considerabilă. Absența tratamentului efectiv al hepatopatiilor de etiologie HBV și HDV, boala hepatică asociată consumului de alcool, contribuie la creșterea severității acestei boli în rândul pacienților, ducând la o evoluție spre ciroză hepatică în special cea decompensată ce necesită transplant hepatic, în acest context e bine venit evaluarea treindului privind etiologia bolii hepatice, în cadrul adulților ce așteaptă TH în Republica Moldova.

Durata medie de așteptare în dependență de etiologia boli (figura 9) a fost cea mai îndelungată la pacienții cu ciroza hepatică HBV 21,41 luni, la pacienți cu HCV de 15,15 luni, la pacienții cu HDV a fost de 12,16 luni, pe când o perioadă de timp mult mai mică la pacienții cu

HCC de 4 luni. De asemenea s-au cercetat care au fost factorii de risc de infecție cu virusul hepatic la acești pacienți.

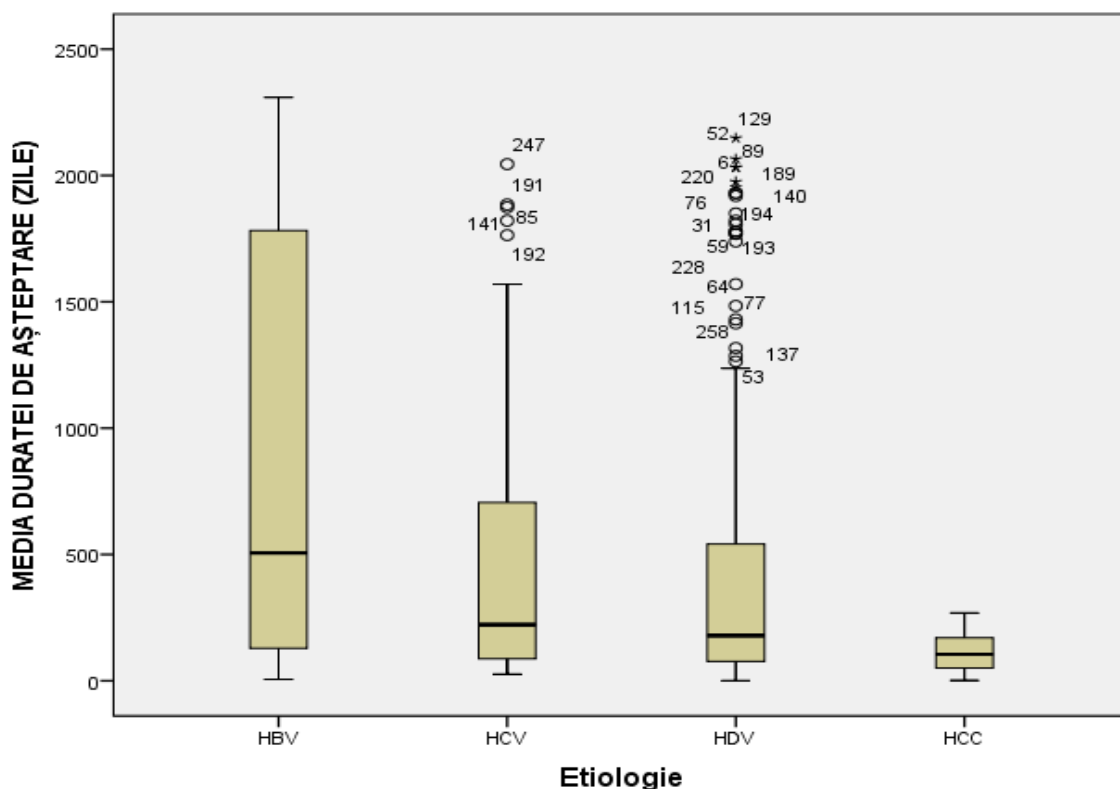


Figura 9. Media duratei de așteptare în lista de transplant hepatic în dependență de etiologia patologiei hepatice

Așadar, cel mai frecvent factor de risc înregistrat (tabelul 6) la pacienții din lotul de studiu este prezența antecedentelor privind intervenții chirurgicale - la 154 (58,1%) de pacienți, după care urmează anamneșticul privind manipulațiilor stomatologice (79 (29,8%)), prezența membrilor de familie cu HBV (12 pacienți (4,5%)), existența transfuziei de componente sanguine (9 pacienți (3,4%)), contact cu persoane HBV au fost 6 pacienți (2,3%), un număr mai mic au fost în urma manipulațiilor endoscopice care sau infectat 3 pacienți (1,1%).

Tabelul 6. Factorii de risc pentru prezența infecției cu virus hepatic tip HBV la pacienții din lotul de studiu

Factorii de risc	Abs.	%	95% ÎÎ
Contact HBV	6	2,3	0,08-0,49
Transfuzii	9	3,4	0,16-0,63
Intervenții chirurgicale	154	58,1	5,19-6,41
Membrii familiei cu HBV	12	4,5	0,24-0,78
Manipulații endoscopice	3	1,1	0,2-0,33
Manipulații stomatologice	79	29,8	2,44-3,57
Traume deschise	6	2,3	0,8-0,49

*Notă:* Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%); HBV – hepatită virală B;

Astfel, cea mai răspândită cale de transmitere a infecției virale rămâne a fi în urma intervențiilor chirurgicale suportate anterior.

De asemenea, am constatat cele mai frecvente comorbidități (tabelul 7) la pacienții din lotul de studiu, acestea au fost: Diabet zaharat tip II – 40 de pacienți (15,1%), Dializă au efectuat – 4 pacienți (1,5%), iar HTA gr.II au prezentat 128 de pacienți(48,3%). Tratament antiviral au efectuat – 173 de pacienți (65,3%).

**Tabelul 7. Comorbidități ale pacienților din lotul de studiu**

<b>Comorbidități</b>	<b>Abs.</b>	<b>%</b>	<b>95% Î</b>
Diabet zaharat tip II	40	15,1	1,10-2,0
Dializa	4	1,5	0,4-0,38
HTA	128	48,3	4,21-5,45

*Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%);HTA – hipertensiune arterială;*

#### *Date biologice a pacienților din lotul de studiu*

Studierea indicilor din analiza generală a sângelui (tabelul 8) la pacienții de pe lista de așteptare s-a constat: Hb (119±19,57 g/l), Eritrocite (2,90±0,76 10<sup>6</sup>/l), Leucocite (6,80±4,18 10<sup>3</sup>/uL), merită de menționat faptul, că nu au depășit limita normei. Studiul factorilor de coagulare a relevat o tendință în scăderea numărului de trombocite (78±41,74 10<sup>3</sup>/uL).

**Tabelul 8. Analiza generală a sângelui a candidaților de pe lista de așteptare**

<b>Evaluare hematologică, mediana ± SD</b>	<b>Valori</b>	<b>IIQ</b>
Hb (g/l)	119±19,57	28,0
Eritrocite, (10 <sup>6</sup> /l)	2,90±0,76	1,20
Leucocite, (10 <sup>3</sup> /uL)	6,80±4,18	3,50
Trombocite, (10 <sup>3</sup> /uL)	78±41,74	41,0

*Notă: Valorile sunt prezentate ca mediana ± deviație standard pentru datele numerice Hb – hemoglobin; INR - raportul internațional normalizat al timpului de protrombină;IIQ –intervalul intercuartil*

Sindromul citolitic (tabelul 9) a inclus determinarea activității ALT și AST. Activitatea ALT (135±148,03 U/l) s-a constatat considerabil de crescută, depășind această valoare de 6,75 ori. Activitatea ASAT (133±155,09 U/l) a fost mai mică, depășind-o de 6,65 ori.

Expresivitatea sindromului colestatic a fost reflectată de următorii parametri: fosfataza alcalină, γ-GTP. Valorile fosfatazei alcaline (199±191,37 U/l). Respectiv, valorile γ-GTP (103±83,76 U/l) din lotul investigat au depășit limitele normale.

Pentru evaluarea sindromului hepatopriv s-a apelat la determinarea indicilor care reflectă funcția de sinteză hepatică – bilirubina totală, indicele protrombinic, nivelul proteinei totale,

albumina serică, colesterol total, INR. La pacienții studiați se atestă o tendință de creștere a activității bilirubinei totale ( $55,10 \pm 71,55 \mu\text{mol/l}$ ). Pentru valorile indicele protrombinei ( $57 \pm 9,80\%$ ) se atestă o micșorare.

Tabelul 9. **Evaluare biochimică a pacienților cu patologie hepatică din lista de așteptare**

Evaluare biochimică, mediana $\pm$ SD	Valori	IIQ
Sindromul Citolitic		
ALT (U/l)	135 $\pm$ 148,03	97,5
AST (U/l)	133 $\pm$ 155,09	107,0
Sindromul Colestatic		
Fosfataza alcalină (U/l)	199 $\pm$ 191,37	106,0
$\gamma$ -GTP (U/l)	103 $\pm$ 83,76	68,0
Sindromul Bilio-excretor		
Bilirubina Totală ( $\mu\text{mol/l}$ )	55,10 $\pm$ 71,55	39,5
INR (plasma)	1,60 $\pm$ 0,26	0,50
Indicele Protrombinei (%)	57 $\pm$ 9,80	13,0
Proteina totală (g/l)	62 $\pm$ 4,32	6,0
Albumina serică (g/l)	28 $\pm$ 5,40	7,0
Colesterol total (mmol/l)	4,90 $\pm$ 1,20	2,1
Ionograma		
Na (mmol/l)	135 $\pm$ 3,93	5,5
K ( $\mu\text{mol/l}$ )	3,50 $\pm$ 0,41	0,6
Creatinina ( $\mu\text{mol/l}$ )	82 $\pm$ 38,66	28,0
Ureea (mmol/l)	5,20 $\pm$ 2,46	1,80
Ca (mmol/l)	2,10 $\pm$ 0,19	0,30
HDL	1,20 $\pm$ 0,25	0,20
LDL	2,10 $\pm$ 0,70	0,90
Trigliceride	1,20 $\pm$ 0,43	0,5
Glucoza (mmol/l)	5 $\pm$ 2,67	1,1
Colinesteraza (U/l)	3703 $\pm$ 1164,08	1582,5

**Notă:** Valorile sunt prezentate ca mediana  $\pm$  deviație standard pentru datele numerice; ALT – alaninaminotransferaza; AST – aspartataminotransferaza;  $\gamma$ -GTP - gama-glutamiltraspeptidaza; HDL – lipoproteine cu densitate înaltă, LDL – lipoproteine cu densitate joasă, K – potasiu Ca – calciu

Nivelul proteinei serice ( $62 \pm 4,32 \text{ g/l}$ ) nu a depășit limitele normei. Valorile albuminei serice ( $28 \pm 5,40 \text{ g/l}$ ) s-a atestat o hipoalbuminemie. Nivelul colesterolului total ( $4,90 \pm 1,20 \text{ mmol/l}$ ) nu a depășit limitele normelor, Colinesteraza ( $3703 \pm 1164,08 \text{ U/L}$ ) cu depășirea limitelor normei. De asemenea s-a constatat nivelul ridicat al INR ( $1,60 \pm 0,26$ ). Deci așa, hipoalbuminemia este asociată cu un timp mai scurt pe lista de așteptare. Deoarece albumina este un indiciu al stării nutriționale, la nivel din ce în ce mai scăzut poate fi rezultatul scăderii funcției hepatice sintetice, care s-ar corela cu INR crescut.

Deși *Merli și colab.* nu au determinat albumina ca fiind un factor de risc independent pentru mortalitate în rândul pacienților cu ciroză, alte studii au constatat că pentru fiecare 1 g de reducere a albuminei serice, riscul de deces crește cu 45%, făcându-l un predictor cheie al mortalității pentru lista de așteptare, în special în rândul celor cu MELD < 15 [162, 163, 164]. Această constatare merită luată în considerare pentru a include albumina serică în modelele viitoare de alocare.

Valoarea medie a Na a constituit ( $135 \pm 3,93$  mmol/l), valorile K a constituit ( $3,50 \pm 0,41$   $\mu$ mol/l) un nivel în limite, nivelul creatininei ( $82 \pm 38,66$   $\mu$ mol/l), valorile Ca ( $2,10 \pm 0,19$  mmol/l), HDL ( $1,20 \pm 0,25$ ), iar valorile LDL ( $2,10 \pm 0,70$ ), Trigliceridele ( $1,20 \pm 0,43$ ), I, valoarea Glucozei ( $5 \pm 2,67$  mmol/l) un nivel în limite. Rezultatele noastre arată că cei cu sodiu seric mai scăzut au avut un timp de așteptare mai scurt în comparație cu candidații cu sodiu mai mare.

Astfel, hipertensiunea portală datorită cirozei induce vasodilatație sistemică și splanhnică, cu activarea ulterioară a sistemului renină-angiotensină-aldosteron și hiponatremie [159]. În privințe similare, hiponatremia s-a dovedit a fi un detector precoce al disfuncției renale la pacienții cu ciroză și, prin urmare, crește mortalitatea pe lista de așteptare [160, 161]. Severitatea hiponatremiei poate fi asociată cu severitatea generală a cirozei și a bolii hepatice în stadiu terminal, precum și cu scăderea funcției renale, cu impact asupra scorului MELD. Studiile au demonstrat precum că adăugarea de sodiu la modelul MELD poate avea valori de prognostic îmbunătățite [160, 162].

Pacienții incluși în lotul de studiu au prezentat un șir de complicații a cirozei hepatice (tabelul 10), printre care cei mai mulți pacienți au prezentat: Ascită - 240 pacienți (90,6%), astfel, în urma studiului s-a confirmat faptul că ascita refractară sau persistentă este un marker a stadiului avansat de ciroză, fiind un factor de prognostic rezervat, cu o mortalitate a pacienților în proporție de 50-90% la 1 an. Hepatocarcinom au prezentat - 15 pacienți (7,5%), Peritonită bacteriană - 26 de pacienți (9,8 %), Icter parenchimatous au prezentat 185 de pacienți (69,8%), Encefalopatie hepatică au prezentat 197 de pacienți (74,3%), astfel, encefalopatie hepatică au prezentat de diferit grad: 83,72% - encefalopatie grad I, 11,62% - encefalopatie grad II, 4,65% - encefalopatie grad III. Tromboză de vena portă au prezentat 112 pacienți (42,3%), sindrom Hepato-Renal - 74 de pacienți (27,9%). Hemoragie din varice esofagiene au prezentat 121 de pacienți (4,7%).

Tabelul 10. **Ponderea celor mai frecvente complicații prezente la pacienții din lotul de studiu**

Complicații a cirozei hepatice	Abs.	%	95% Î
Ascită	240	90,6	86,4-93,8
Hepatocarcinom	15	7,5	0,32-0,92
Peritonită bacteriană	26	9,8	0,65-1,40
Icter	185	69,8	6,39-7,53
Encefalopatie hepatică	197	74,3	6,86-7,95
Tromboză de vena portă	112	42,3	3,62-4,85
Sindrom Hepato Renal	74	27,9	2,26-3,37
Hemoragie varice esofagiene	121	45,7	3,96-5,19

*Notă: Datele sunt exprimate în valori absolute și relative (%);*

*Evaluarea calității scorurilor prognostice la pacienții incluși în studiu*

În studiul nostru, de evaluare a calității scorurilor prognostice s-a aplicat datele de laborator în urma cărora au fost calculate zece scoruri prognostice la pacienții din lotul studiat: MELD, MELD-Na, MELD 3.0, iMELD, MELD-AS, MESO-Index, UKELD, refit MELD, refit MELD Na, up MELD. Evaluarea calității modelelor de prognostic investigate a fost efectuată folosind instrumentul de evaluare a calității pentru modelele de prognostic pentru primele 90 de zile de la listare pentru transplant de ficat.

La evaluarea scorului MELD mediana la pacienții incluși în studiu (tabelul 11), a constituit  $16,14 \pm 5,15$  (7,79-37,72 puncte).

Tabelul 11. **Scorurile prognostice calculate la pacienții din lista de așteptare pentru TH.**

Scoruri prognostice (puncte), mediana $\pm$ SD, (min-max)	Valori
MELD	$16,14 \pm 5,15$ (7,79-37,72)
MELD-Na	$19,17 \pm 5,38$ (9,36-38,46)
MELD 3.0	$17,46 \pm 6,68$ (6,49-40,24)
i MELD	$72,40 \pm 11,37$ (34,84-106,22)
MELD-AS	$26,11 \pm 6,07$ (16,79-46,71)
MESO-Index	$1,18 \pm 0,41$ (0,59-2,97)
UKELD	$56,20 \pm 4,45$ (46,27-71,35)
refit MELD	$16,49 \pm 4,99$ (7,88-36,38)
refit MELD-Na	$14 \pm 4,17$ (12,42-22,73)
up MELD	$3,78 \pm 0,69$ (2,78-6,65)

Valoarea medie a scorului MELD-Na a fost de  $19,17 \pm 5,38$  (9,36-38,46 puncte). Valoarea scorului MELD 3.0 care determină discrepanța între bărbați și femei a fost de  $17,46 \pm 6,68$  (6,49-40,24 puncte). Scorul i MELD-ul ce ia în calcul și vârsta recipientului a obținut o medie mai înaltă comparativ cu MELD și MELD Na, fiind de  $72,40 \pm 11,37$  (34,84-106,22 puncte). Valorile scorului MELD-AS au fost mai ridicate deasemenea din cauza coeficienților din formulă



26,11±6,07 (16,79-46,71 puncte). Cel mai mic scor mediu a fost raportat la MESO-Index: 1,18±0,41 (0,59-2,97 puncte), luând în considerație formula sa de calcul cu coeficienții modifi cați. Versiunea britanică a scorului MELD – UKELD-ul a obținut o valoare medie de 56,20±4,45 (46,27-71,35 puncte). Scorul refit MELD a prezentat o valoare de 16,49±4,99 (7,88-36,38 puncte). Scorul up MELD a prezentat următoarele valori 3,78±0,69 (2,78-6,65 puncte).

### **3.2. Analiza factorilor de prioritizare a recipienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic.**

Pentru analiza factorilor de prioritizare a recipienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic am efectuat caracterizarea pacienților în dependență de statut. Din 265 de pacienți incluși în lotul de bază au fost 118 pacienți au fost transplantați (sublotul 1 Transplantați), 47 de pacienți la momentul includerii în studiu au fost în așteptare activă a transplantului hepatic (sublotul 2 Activi).iar 100 de pacienți din lista de așteptare incluși în lotul de bază au decedat pe parcursul studiului și au constituit sublotul 3.

Analizând datele socio-demografice am constatat că în sublotul transplantaților 66 (55,9%) au fost bărbați, în sublotul celor care se află în așteptare de transplant de ficat (activi), 30 (63,8%) bărbați, în sublotul celor care au decedat pe parcursul studiului a prezentat 58 (58%) de bărbați, subloturile analizate nu au prezentat diferențe semnificative statistice pe baza genului ( $p>0,005$ ).

Vârsta mediană în sublotul 1 de studiu a constituit  $49 \pm 9,16$  ani și în sublotul 2 -  $48 \pm 12,62$  ani respectiv în sublotul 3 fiind de  $51 \pm 9,38$  ( $p>0,05$ ).

În funcție de categoria de vârstă grupului de vârstă 18 - 35 de ani în sublotul 1, 2 și 3 a constituit - 12 (10,1%) vs 10 (21,3%) vs 11 (11%) respectiv; grupul de vârstă 36 - 45 de ani au prezentat 33 (27,9%) vs 11 (23,4%) vs 24 (24%) respectiv; grupului de vârstă 46 - 55 de ani 51 (43,2%) vs 16 (34,0%) vs 36 (36%) respectiv; grupului de vârstă 56 - 65 au prezentat 22 (18,8%) vs 10 (21,3%) vs 29 (29%) respectiv ( $p>0,05$ ). Cea mai numeroasă categorie de varstă au fost de 46- 55 ani în toate subloturile. Așa dar, mai mult de 80% din pacienți din lista de așteptare din toate subloturile aparțineau populației apte de muncă.

În funcție de repartitie geografică, din zona de Nord în sublotul 1, 2, 3 a constituiti 21 (17,8%) vs 2 (4,3%) vs 18 (18%) respectiv ( $p>0,05$ ); din zona Centru 61 (51,7%) vs 29 (61,7%) vs 61 (61%) respectiv ( $p>0,05$ ); ceea ce reprezintă accesibilitatea mai mare către centrele medicale și monitorizarea mai bună în dinamică, pacienți din zona de Sud 29 (24,6%) vs 15 (31,9%) vs 30 (30%) respectiv ( $p>0,05$ ); pacienți din zona Transnistria 7 (5,9%) vs 1 (2,1%) vs 1

(10%) respectiv ( $p>0,005$ ). În funcție de statutul rezidențial în sublotul 1, 2, 3 a constituiți 82 (47,7%) vs 27 (57,4%) vs 63 (63%) respectiv ( $p>0,005$ ).

**Tabelul 12. Analiza comparativă a datelor socio-demografice pacienților cu boala hepatică transplantată, decedați și activi.**

	Total, n=265		
	Transplantați n= 118	Activi n= 47	Decedați n= 100
Sex M, n(%)	66 (55,9%)	30 (63,8%)	58 (58%)
F, n(%)	52 (44,1%)	17 (36,2%)	42 (42%)
Vârsta (ani), mediana±SD	49±9,16	48±12,62	51±9,38
<b>Repartizarea după vârstă (ani), n(%)</b>			
18-35 (ani)	12 (10,2%)	10 (21,3%)	11 (11%)
36-45 (ani)	33 (28%)	11 (23,4%)	24 (24%)
46-55 (ani)	51 (43,2%)	16 (34%)	36 (36%)
56-65 (ani)	22 (18,6%)	10 (21,3%)	29 (29%)
<b>Repartiție Geografică, n(%)</b>			
Nord, n(%)	21 (17,8%)	2 (4,3%)	18 (18%)
Centru, n(%)	61 (51,7%)	29 (61,7%)	61 (61%)
Sud, n(%)	29 (24,6%)	15 (31,9%)	30 (30%)
Transnistria, n(%)	7 (5,9%)	1 (2,1%)	1 (10%)
<b>Mediu, n(%)</b>			
Urban, n(%)	82 (69,5%)	27 (57,4%)	63 (63%)
Rural, n(%)	36 (30,5%)	20 (42,6%)	37 (37%)

*Notă: Valorile sunt prezentate ca mediana ± deviație standard pentru datele numerice;*

**Date antropometrice.** Subloturile analizate (tabelul 13) s-au caracterizat prin următoarele valori ale indicatorilor enumerați: În subgrupul 1 de pacienți transplantați înălțimea la pacienți mediana a constituit  $180\pm 7,34$  cm, în sublotul 2 a constituit  $185\pm 6,12$  cm vs de sublotul decedați  $180\pm 7,56$  cm, însă fără o diferență statistică veridică ( $p>0,005$ ). Masa a prezentat următoarele valori: în sublotul transplantați  $80\pm 11,21$  kg, iar la cei activi  $90\pm 13,36$  kg și mult mai mică masa a fost la cei decedați  $77\pm 11,62$  kg, cu diferență statistică veridică ( $p<0,005$ ); valoarea mediană a IMC – ului: valorile absolute la cei transplantați a constituit

Tabelul 13. Analiza comparativă a datelor antropometrice, grupa sanguină și rezuz factor la pacienții din subploturile de studiu

Date antropometrice, mediana±SD	Total, n=265			p
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100	
Înălțimea, (cm)	180±7,34	185±6,12	180±7,56	NS
Masa, (kg)	80±11,21	90±13,36	77±11,62	p<0,005
IMC, (kg/m <sup>2</sup> )	24,51±2,81	27,16±4,18	23,10±3,00	p<0,005
<b>Grupa sanguină, n(%)</b>				
O, n(%)	41(34,7%)	15(31,9%)	27(27%)	p=0,053
A, n(%)	54(45,8%)	17(36,2%)	45(45%)	p=0,053
B, n(%)	18(15,3%)	13(27,7%)	22(22%)	p=0,053
AB, n(%)	5(4,2%)	2(4,3%)	6(6%)	p=0,053
<b>Rh, n(%)</b>				
Pozitiv, n(%)	104(88,1%)	42(89,4%)	82(82%)	NS
Negativ, n(%)	14(11,9%)	5(10,6%)	18(18%)	NS

**Notă:** Valorile sunt prezentate ca mediana ± deviație standard pentru datele numerice; NS = nesemnificativ statistic ( $p > 0,005$ ); valoarea lui  $p < 0,005$  = considerată semnificativă; IMC – indice de masa corporală; RH- rezuz factor.

24,51±2,81 kg/m<sup>2</sup>, iar în subplotul cei activi 27,16±4,18 kg/m<sup>2</sup>, în subplotul decedați 23,10±3,00 kg/m<sup>2</sup>, cu diferența statistică veridică ( $p < 0,01$ );

**Grupa sanguină.** Valorile grupei O în subplotul 1 a constituit 41 (49,4%) pacienți vs de 15 (18,1%) pacienți din subplotul 2, iar în subplotul 3 a constitui 27 (32,5%) de pacienți, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ). Cu valoarea grupei A în subplotul 1 a constituit 54 (46,6%) de pacienți, 17 (14,7%) pacienți din subplotul 2, iar subplotul 3 a constituit 45 (38,8%) de pacienți, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ).

Cu valoarea grupei B în subplotul 1 a constituit 18 (34%) pacienți, 13 (24,5%) pacienți din subplotul 2, iar subplotul 3 a constituit 22 (41,5%) pacienți, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ).

Cu valoarea grupei AB în subplotul 1 a constituit 5 (38,5%) pacienți, 2 (15,4%) pacienți din subplotul 2, iar subplotul 3 a constituit 6 (46,2%) pacienți, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ). Rh pozitiv în subplotul 1 a constituit 104 (45,6%) pacienți, 42 (18,4%) pacienți în subplotul 2, iar 82 (36%) pacienți din subplotul 3, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ). Rh negative în subplotul 1 a constituit 14 (37,8%) pacienți, 5 (13,5%) pacienți în subplotul 2, iar 18 (48,6%) pacienți din subplotul 3, însă fără o diferență statistică veridică

( $p > 0,005$ ). Prin urmare, putem deduce faptul că valorile grupei A și cu RH pozitiv sunt cei mai mulți pacienți din lista de așteptare pentru TH.

Distribuția pacienților în dependență de etiologie (tabelul 14), astfel, pacienți cu ciroză hepatică de etiologie HBV au constituit sublotul transplantați vs activi vs decedați: 14 (11,9% vs 14 (29,8) vs 6 (6%), există diferență semnificative statistice între activi și decedați ( $p < 0,001$ );

**Tabelul 14. Evaluarea pacienților cu boala hepatică în dependență de etiologie**

Etiologie, n(%)	Total, n=265		
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100
HBV, n(%)	14 (11,9%)	14 (29,8%)	6 (6%)
HCV, n(%)	17 (14,4%)	8 (17%)	14 (14%)
HDV, n(%)	83 (70,3%)	25 (53,2%)	69 (69%)
HCC, n(%)	4 (3,4%)	0 (0%)	11 (11%)

pentru HCV au constituit: 17 (14,4%) vs 8 (17,0%) vs 14 (14%), însă fără diferență statistică veridică ( $p = 0,08$ ); HDV au constituit: 83 (70,3%) vs 25 (53,2%) vs 69 (69%), există diferențe semnificative statistice între sublotul transplantați și activi ( $p < 0,001$ ), HCC au constituit: 4 (3,4%) vs 0 (0%) vs 11 (11%), există diferențe semnificative statistic între transplantați și decedați ( $p < 0,001$ ). În dependență de durata așteptării (tabelul 15), au fost constatate diferențe statistic semnificative ( $p < 0,01$ ) la pacienții transplantați 6,64±6,96 luni cu cei activi (29,17±16,22 luni), iar pentru decedați - 13,78±15,31 luni, ceea ce demonstrează că timpul de așteptare a transplantului hepatic este destul de mare.

**Tabelul 15. Distribuția pacienților cu boala hepatică după durata așteptării.**

	Total, n=265			<i>p</i>
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100	
<b>Durata așteptării (luni) mediana±SD</b>	6,64±6,96	29,17±16,22	13,78±15,31	$p < 0,001$

**Factorii de risc pentru infectarea cu virusuri hepatice.** Evaluarea factorilor de risc (tabelul 16) nu au fost constatate diferențe statistic semnificative, contact cu persoane HBV 2 (33,3%) pacienți au fost din sublotul 1 de studiu, 1 (16,7%) pacient din sublotul 2 de studiu, iar 3 (50 %) pacienți din sublotul 3 de studiu. În urma transfuziei au menționat că sau infectat 4

**Tabelul 16. Repartizarea pacienților în dependență de factori medico-sociali**

Factorii de risc, n (%)	Total, n=265		
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100
Contact HBV, n (%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	3 (50 %)
Transfuzii, n (%)	4 (44,4%)	0 (0%)	5 (55,6%)
Intervenții chirurgicale, n (%)	69 (44,8%)	31 (20,1%)	54 (41,4%)
Membrii familiei cu HBV, n (%)	6 (50%)	1 (8,3%)	5 (41,7%)
Manipulații Endoscopice, n (%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)	1 (33,3%)
Manipulații stomatologice, n (%)	36 (45,6%)	13 (16,5%)	30 (38%)
Traume deschise, n (%)	2 (33,3%)	0 (0%)	4 (66,7%)

(44,4%) pacienți din subplotul 1 de studiu, 0 (0%) din subplotul 2 de studiu, 5 (55,6%) pacienți din subplotul 3 de studiu, însă nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ( $p=0,296$ ). Intervenții chirurgicale în urma căruia sau infectat au menționat 69 (44,8%) de pacienți cei mai mulți din subplotul 1, 31 (20,1%) de pacienți din subplotul 2, iar 54 (41,4%) de pacienți din subplotul 3 de studiu, însă nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ( $p=0,389$ ). Nu au fost constatate diferențe statistic semnificative privind contact cu membrii familiei cu HBV din subploturile de studiu. În subplotul 1 au avut contact cu HBV 6 (50%) pacienți, 1 (8,3%) pacient din subplotul 2 de studiu, iar 5 (41,7%) pacienți din subplotul 3 de studiu. În urma manipulațiilor endoscopice au menționat că sau infectați (1 - 33,3%, 1 - 33,3%, 1 - 33,3%), nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ( $p=0,772$ ). Infecție virală în urma manipulațiilor stomatologice au menționat 36 (45,6%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 13 (16,5%) pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 30 (38%) de pacienți din subplotul 3 de studiu, nu au fost constatate diferențe statistic semnificative ( $p=0,936$ ). În urma traumelor deschise au menționat infecție virală 2 (33,3%) pacienți din subplotul 1 de studiu, 0 (0%) pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 4 (66,7%) pacienți din subplotul 3 de studiu, fără diferență statistic semnificativă ( $p=0,269$ ).

În funcție de comorbidități (tabelul 17), cu Diabet zaharat tip II cei mai mulți au fost în subplotul 3 de studiu (23%), a existat diferență semnificativă statistic cu subplotul 1 și 2 (9,3%, vs 12,8%, respectiv,  $p=0,017$ ). Pacienți cu dializă, a existat diferență semnificativă statistică între subplotul 3 de studiu și cel 1 și 2 ( 4% vs 0%vs 0 %%, respectiv;  $p=0,35$ , fiind un factor de înrăutățire a stării generale a pacienților. Cu HTA gr.II cei mai mulți au menționat 55 (43%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 20 (15,6%) de pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 53 (41,4%) de pacienți din subplotul 3 de studiu, însă fără diferențe semnificativ statistic ( $p=0,440$ )

Tabelul 17. Comorbidități a pacienților din subploturile studiate

Comorbidități, n (%)	Total, n=265			p
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100	
Diabet zaharat tip II, n (%)	11 (27,5%)	6 (15%)	23 (57,5%)	p<0,005
Dializă, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	4(100%)	p<0,005
HTA gr.II, n (%)	55 (43%)	20 (15,6%)	53 (41,4%)	p=0,027

*Date biologice a pacienților din loturile de studiu*

Studierea indicilor din analiza generală a sângelui (tabelul 18) la pacienții din subplotul 1 de studiu Hb 119,55±17,10 g/l, în subplotul 2 de studiu 127,43±12,23 g/l, pe când în subplotul 3 de studiu prezinta anemie de gradul I, Hb 106,07±20,73 g/l, a existat diferență semnificativă statistică ( $p<0,005$ ). Valorile Eritrocitelor în subplotul 1 de studiu au fost 2,90±0,72 10<sup>6</sup>/l, în subplotul 2 de studiu au prezentat 3,10±0,67 10<sup>6</sup>/l, iar în subplotul 3 de studiu 2,65±0,81 10<sup>6</sup>/l, fără diferență semnificativ statistic. Valoarea Leucocitelor la pacienții din subplotul 1 de studiu au prezentat 6,65±3,22 10<sup>3</sup>/uL, în subplotul 2 de studiu au prezentat 7,10±2,35 10<sup>3</sup>/uL, iar în subplotul 3 de studiu 6,70±5,50 10<sup>3</sup>/uL, nu au prezentat diferență semnificativ statistic. Valoarea Trombocitelor a prezentat în subplotul 1 de studiu 72,50±36,12 10<sup>3</sup>/uL, în subplotul 2 de studiu a prezentat 126±37,73 10<sup>3</sup>/uL și mult mai mic în subplotul 3 de studiu 68,50±38,92 10<sup>3</sup>/uL, a existat diferență semnificativ statistic ( $p<0,005$ ).

Tabelul 18. Analiza comparativă a datelor biologice la pacienții din subploturile de studiu

Evaluare hematologică, mediana ±SD	Total, n=265			p
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100	
Hb (g/l)	119,55 ±17,10	127,43 ±12,23	106,07 ±20,73	p<0,005
Eritrocite, (10 <sup>6</sup> /l)	2,90 ±0,72	3,10 ±0,67	2,65 ±0,81	p=0,017
Leucocite, (10 <sup>3</sup> /uL)	6,65±3,22	7,10±2,35	6,70±5,50	p=0,022
Trombocite, (10 <sup>3</sup> /uL)	72,50±36,12	126±37,73	68,50±38,92	p<0,005

*Notă:* Valorile sunt prezentate ca mediana ± deviație standard pentru datele numerice; Hb – hemoglobin;

*INR - raportul internațional normalizat al timpului de protrombină;*

Valorile INR în subplotul 1 de studiu a prezentat 1,60±0,27, în subplotul 2 de studiu a prezentat 1,50±0,12 și mult mai mare a fost în subplotul 3 de studiu 1,60±0,28 , a existat diferență semnificativ statistic ( $p<0,005$ ). Pentru evaluarea sindromului citolitic (tabelul 19) a inclus

determinarea activității ALT și AST. La pacienții din sublotul 1 de studiu activitatea ALT a constituit  $112 \pm 121,41$  U/l, în sublotul 2 de studiu a constituit  $109 \pm 50,94$  U/l, iar considerabil de crescut s-a determinat în sublotul 3 de studiu  $165,50 \pm 186,90$  U/l, respectiv, a existat diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

Tabelul 19. Evaluarea biochimică a pacienților cu boala hepatică din subloturile de studiu

Evaluare biochimică, mediana $\pm$ SD	Total, n=265			p
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100	
ALT, (U/l)	112 $\pm$ 121,41	109 $\pm$ 50,94	165,50 $\pm$ 186,90	$p < 0,005$
AST, (U/l)	112 $\pm$ 117,98	103 $\pm$ 56,10	181,50 $\pm$ 200,50	$p < 0,005$
Fosfataza alcalină (U/l)	193 $\pm$ 72,53	200 $\pm$ 414	214 $\pm$ 100,99	NS
$\gamma$ -GTP (U/l)	100 $\pm$ 101,27	94 $\pm$ 47,11	115 $\pm$ 72,44	NS
Albumina serică (g/l)	28 $\pm$ 4,58	33 $\pm$ 6,33	27,15 $\pm$ 4,66	$p < 0,005$
Ureea (mmol/l)	5,10 $\pm$ 1,59	4,70 $\pm$ 1,01	5,90 $\pm$ 3,32	$p < 0,005$
Creatinina ( $\mu$ mol/l)	79,50 $\pm$ 35	73 $\pm$ 14,33	90 $\pm$ 45,94	$p < 0,005$
Bilirubina Totală ( $\mu$ mol/l)	55 $\pm$ 60,58	44 $\pm$ 14,94	70,50 $\pm$ 87,84	$p < 0,005$
Na (mEq/L)	135 $\pm$ 3,83	137 $\pm$ 2,0	133 $\pm$ 3,96	$p < 0,005$
INR (plasma)	1,60 $\pm$ 0,27	1,50 $\pm$ 0,12	1,60 $\pm$ 0,28	$p < 0,005$
Indicele protrombinic %	58,50 $\pm$ 7,85	61 $\pm$ 10,90	55 $\pm$ 9,69	$p < 0,005$
Colinesteraza (U/l)	3413 $\pm$ 935,53	3700 $\pm$ 943,82	3850 $\pm$ 1462,43	NS
Colesterol (mmol/l)	4,10 $\pm$ 1,25	5,10 $\pm$ 0,63	4,85 $\pm$ 1,23	$p < 0,005$
LDL (mmol/l)	2,10 $\pm$ 0,61	2,40 $\pm$ 0,58	2,10 $\pm$ 0,80	NS
HDL (mmol/l)	1,10 $\pm$ 0,61	1,30 $\pm$ 0,30	1,20 $\pm$ 0,23	$p < 0,005$
Trigliceride (mmol/l)	1,10 $\pm$ 0,25	1,30 $\pm$ 0,31	1,30 $\pm$ 0,60	$p < 0,005$
Glucoza ( $\mu$ mol/l)	4,95 $\pm$ 1,54	4,80 $\pm$ 1,29	5,10 $\pm$ 3,79	$p < 0,005$
Ka ( $\mu$ mol/l)	3,40 $\pm$ 0,36	3,60 $\pm$ 0,31	3,60 $\pm$ 0,49	NS
Calciu (mmol/l)	2,10 $\pm$ 0,14	2,10 $\pm$ 0,17	2,10 $\pm$ 0,24	NS
Proteina serică (g/l)	61 $\pm$ 4,11	64 $\pm$ 3,79	60 $\pm$ 4,69	NS

*Notă:* Valorile sunt prezentate ca mediana  $\pm$  deviație standard pentru datele numerice; INR - raportul internațional normalizat al timpului de protrombină;

La pacienții din sublotul 1 de studiu activitatea AST a constituit  $112 \pm 117,98$  U/l, în sublotul 2 de studiu a constituit  $103 \pm 56,10$  U/l, iar considerabil de crescut s-a determinat în sublotul 3 de studiu  $181,50 \pm 200,50$  U/l, respectiv, a existat diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

Pentru evaluarea sindromului hepatopriv s-a apelat la determinarea indicilor care reflectă funcția de sinteză hepatică – indicele protrombinic, nivelul proteinelor serice.

Evaluarea parametrilor sindromului hepatopriv a relatat rezultate similare, estimând valorile: activitatea proteinei serice la pacienții din subplotul 1 de studiu a constituit  $61 \pm 4,11$  g/l, în subplotul 2 de studiu  $64 \pm 3,79$  g/l, iar mult mai mică în subplotul 3 de studiu  $60 \pm 4,69$  g/l, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ); determinarea nivelului albuminei în subplotul 1 de studiu a constituit  $28 \pm 4,58$  g/l, în subplotul 2 de studiu  $33 \pm 6,33$  g/l, iar mult mai mică valoarea a constituit subplotul 3 de studiu  $27,15 \pm 4,66$  g/l, respectiv, diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Valoarea activității bilirubinei totale în subplotul 1 de studiu a constatat  $55 \pm 60,58$   $\mu\text{mol/l}$ , în subplotul 2 de studiu a prezentat  $44 \pm 14,94$   $\mu\text{mol/l}$  și mult mai ridicat nivelul bilirubinei s-a constatat în subplotul 3 de studiu  $70,50 \pm 87,84$ , a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Nivelul indecelui protrombinic în subplotul 1 de studiu a constatat  $58,50 \pm 7,85$  %, în subplotul 2 de studiu  $61 \pm 10,90$  % și mult mai mic nivelul a fost în subplotul 3 de studiu  $55 \pm 9,69$  %, cu diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Nivelul colinesterazei în subplotul 1 de studiu a constatat  $3413 \pm 935,53$  U/l, în subplotul 2 de studiu a prezentat  $3700 \pm 943,82$  U/l, în subplotul 3 de studiu a constatat  $3850 \pm 1462,43$  U/l, fără diferență semnificativ statistic. Nivelul colesterolului în subplotul 1 de studiu a prezentat  $4,10 \pm 1,25$  mmol/l, în subplotul 2 de studiu s-a determinat  $5,10 \pm 0,63$  mmol/l, pe când în subplotul 3 a prezentat  $4,85 \pm 1,23$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Nivelul LDL fără diferență semnificativ statistic  $2,10 \pm 0,61$  mmol/l în subplotul 1 de studiu,  $2,40 \pm 0,58$  mmol/l în subplotul 2 de studiu și respectiv  $2,10 \pm 0,80$  mmol/l în subplotul 3 de studiu. Nivelul HDL în subplotul 1 de studiu a prezentat  $1,10 \pm 0,61$  mmol/l, în subplotul 2 a constatat  $1,30 \pm 0,30$  mmol/l, în subplotul 3 de studiu a prezentat  $1,20 \pm 0,23$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Trigliceridele în subplotul 1 de studiu a constatat  $1,10 \pm 0,25$  mmol/l, în subplotul 2 de studiu s-a constatat  $1,30 \pm 0,31$  mmol/l, iar în subplotul 3 de studiu a prezentat  $1,30 \pm 0,60$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ).

Expresivitatea sindromului colestatic a fost reflectată de următorii parametri: fosfataza alcalină, colesterol total,  $\gamma$ -GTP. Fosfataza alcalină în subplotul 1 de studiu a prezentat  $193 \pm 72,53$  U/l, în subplotul 2 de studiu a constatat  $200 \pm 414$  U/l, în subplotul 3 de studiu a prezentat  $214 \pm 100,99$  U/l, fără diferență semnificativ statistică. Nivelul  $\gamma$ -GTP în subplotul 1 de studiu a prezentat  $100 \pm 101,27$  U/l, în subplotul 2 de studiu a prezentat  $94 \pm 47,11$  U/l, iar în subplotul 3 de studiu s-a constatat  $115 \pm 72,44$  U/l, fără diferență semnificativ statistică.

Nivelul ureei în subplotul 1 de studiu a prezentat  $5,10 \pm 1,59$  mmol/l, în subplotul 2 de studiu s-a constatat  $4,70 \pm 1,01$  mmol/l, pe când în subplotul 3 a prezentat  $5,90 \pm 3,32$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Creatinina a prezentat valori în subplotul 1 de studiu



79,50±35 µmol/l, în subplotul 2 de studiu a constatat 73±14,33 µmol/l, în subplotul 3 de studiu 90±45,94 73±14,33 µmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ).

Nivelul glucozei în subplotul 1 de studiu a constatat 4,95±1,54 µmol/l, în subplotul 2 de studiu nivelul de 4,80±1,29 µmol/l, pe cînd în subplotul 3 a prezentat 5,10±3,79 µmol/l, astfel a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ).

Nivelul Na a prezentat 135±3,83 mEq/L în subplotul 1 de studiu, 137±2,0 mEq/L în subplotul 2 de studiu, pe cînd hiponatremie s-a constatat în subplotul 3 de studiu 133±3,96 mEq/L, a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ). Nivelul Ka 3,40±0,36 µmol/l în subplotul 1 de studiu, în subplotul 2 de studiu a constatat 3,60±0,31 µmol/l, în subplotul 3 de studiu a prezentat 3,60±0,49 µmol/l, fără diferență semnificativ statistic. Nivelul Ca. 2,10±0,14 mmol/l în subplotul 1 de studiu, 2,10±0,17 mmol/l în subplotul 2 de studiu, 2,10±0,24 mmol/l în subplotul 3 de studiu, respectiv nu a existat diferență semnificativ statistic.

Analiza complicațiilor cele mai frecvente a cirozei hepatice decompensate (tabelul 20) a evidențiat pe cele mai importante, acestea fiind: ascită, hemoragia digestivă superioară, sindrom hepato-renal, tromboză de vena portă, hepatocarcinom, peritonită bacteriană, icter, encefalopatie. În subplotul 1 de studiu ascită au reprezentat 109 (92,4%) pacienți, în subplotul 2 de studiu 35 (54,5%) de pacienți, iar în subplotul 3 de studiu 96 (96%) de pacienți, respectiv, cu diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ).

Tabelul 20. Analiza comparativă a complicațiilor în ciroză hepatică

Complicații în ciroză hepatică, n (%)	Total, n=265			p
	Transplantați n=118	Activi n=47	Decedați n= 100	
Ascită, n (%)	109 (92,4%)	35 (54,5%)	96 (96%)	$p<0,005$
Hemoragie varice esofagiene, n (%)	39 (33,1%)	7 (14,9%)	75 (75%)	$p<0,005$
Sindrom Hepato Renal, n (%)	17 (14,4%)	3 (6,4%)	54 (54%)	$p<0,005$
Tromboză Vena Portă, n (%)	39 (33,1%)	7 (14,9%)	66 (66%)	$p<0,005$
Hepatocarcinom, n (%)	4 (26,7%)	0 (0%)	11 (73,3%)	$p<0,005$
Peritonită Bacteriană, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	26 (26%)	$p<0,005$
Icter, n (%)	78 (66,1%)	22 (46,8%)	85 (85%)	$p<0,005$
Encefalopatie, n (%)	86 (72,9%)	20 (42,6%)	91 (91%)	$p<0,005$

Hemoragie din varice esofagiene în subplotul 1 de studiu au reprezentat 39 (33,1%) de pacienți, în subplotul 2 de studiu 7 (14,9%) pacienți, iar în subplotul 3 de studiu 75 (75%) de pacienți, cu diferență semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Sindrom hepato-renal au prezentat în subplotul 1 de studiu 17 (14,4%) pacienți, 3 (6,4%) pacienți în subplotul 2 de studiu, iar cei mai mulți în subplotul 3 de studiu 54 (54%) de pacienți, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Tromboză de vena portă în subplotul 1 de studiu au reprezentat 39 (33,1%) de pacienți, 7 (14,9%) pacienți în subplotul 2 de studiu, iar 66 (66%) de pacienți cei mai mulți în subplotul 3 de studiu, respectiv cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

Hepatocarcinom în subplotul 1 de studiu au reprezentat 4 (26,7%) pacienți, în subplotul 2 de studiu 0 (0%) pacienți, iar 11 (73,3%) pacienți cei mai mulți au fost în subplotul 3 de studiu, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Peritonită bacteriană în subplotul 1 de studiu au reprezentat 0 (0%), în subplotul 2 de studiu 0 (0%), însă cei mai gravi și afectați 26 (26%) de pacienți au fost în subplotul 3 de studiu, cu diferență semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Icter au prezentat 78 (66,1%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 22 (46,8%) de pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 85 (85%) de pacienți din subplotul 3 de studiu, cu diferență semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Cu encefalopatie au fost constatați 86 (72,9%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 20 (42,6%) de pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 91 (91%) de pacienți cei mai mulți în subplotul 3 de studiu, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

**Evaluarea modelelor de prognostic calculate la pacienți din studiu.** Scorul MELD a prezentat mediana de  $15,85 \pm 4,50$  puncte în subplotul 1 de studiu (tabelul 21),  $14,61 \pm 1,60$  puncte în subplotul 2 de studiu, pe când un scor mai mare a existat în subplotul 3 de studiu  $18,49 \pm 5,94$  puncte, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Scorul MELD Na în subplotul 1 de studiu a constat  $19,10 \pm 4,56$  puncte, în subplotul 2 de studiu a reprezentat  $16,33 \pm 1,66$  și mult mai mare scor în subplotul 3 de studiu  $22,65 \pm 5,94$  puncte, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Scorul i MELD a determinat  $71,25 \pm 9,86$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $66,78 \pm 12,94$  puncte în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu a constat  $77,19 \pm 10,34$  puncte, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ).

Deasemena a existat diferență semnificativ statistic a scorului MELD-AS în subplotul 1 de studiu a determinat  $25,03 \pm 15,10$  puncte, în subplotul 2 de studiu a constatat  $22,88 \pm 9,09$  puncte, iar în subplotul 3 de studiu a prezentat  $27,87 \pm 13,46$  puncte. Scorul MESO-Index în subplotul 1 de studiu a prezentat  $1,17 \pm 0,35$  puncte, în subplotul 2 de studiu  $1,05 \pm 0,11$  puncte, iar în subplotul 3 de studiu  $1,42 \pm 0,47$  puncte, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ).

Tabelul 21. Scorurile prognostice calculate la pacienții din subploturile de studiu

Scoruri prognostice (puncte), mediana±SD	Total, n=265			p
	Transplantați n=118	Activ n=47	Decedat n= 100	
MELD	15,85±4,50	14,61±1,60	18,49±5,94	p<0,005
MELD Na	19,10±4,56	16,33±1,66	22,65±5,94	p<0,005
i MELD	71,25±9,86	66,78±12,94	77,19±10,34	p<0,005
MELD-AS	25,03±15,10	22,88±9,09	27,87±13,46	p<0,005
MESO Index	1,17±0,35	1,05±0,11	1,42±0,47	p<0,005
UKELD	55,96±3,77	54,07±1,40	58,92±4,92	p<0,005
Refit MELD	16,21±4,32	14,63±1,82	19,17±5,67	p<0,005
Refit MELD-Na	14,28±3,40	13,16±1,49	13,82±5,52	NS
Up MELD	3,77±0,40	3,59±0,23	4,11±0,79	p<0,005
MELD 3.0	17,19±5,68	13,37±2,79	21,94±7,19	p<0,005

Pentru scorul UKELD în subplotul 1 de studiu a constatat 55,96±3,77 puncte, în subplotul 2 a prezentat 54,07±1,40 puncte, iar în subplotul 3 de studiu a determinat 58,92±4,92, deasemenea a existat diferență semnificativă statistică ( $p<0,005$ ). Scorul Refit MELD a prezentat în subplotul 1 de studiu 16,21±4,32 puncte, în subplotul 2 de studiu a constatat 14,63±1,82 puncte, pe când în subplotul 3 de studiu 19,17±5,67 puncte, a existat diferență semnificativă statistică ( $p<0,005$ ). Scorul Refit MELD-Na a prezentat 14,28±3,40 puncte în subplotul 1 de studiu, 13,16±1,49 puncte a constatat în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu 13,82±5,52 puncte, fără diferențe semnificativ statistic ( $p>0,005$ ).

Scorul up MELD a prezentat valori 3,77±0,40 puncte în subplotul 1 de studiu, 3,59±0,23 puncte în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu 4,11±0,79 puncte, a existat diferență semnificativă statistică ( $p<0,005$ ). Scorul MELD 3.0 a obținut valori 17,19±5,68 puncte în subplotul 1 de studiu, 13,37±2,79 puncte în subplotul 2 de studiu, iar mult mai mare a fost în subplotul 3 de studiu 21,94±7,19 puncte, deasemenea au existat diferență semnificativă statistică ( $p<0,005$ ).

### 3.3. Comparația acurateții predictive între scorul MELD, scorul MELD Na și scorul MESO-index privind mortalitatea în primele 3 luni de la listare pentru transplant hepatic

Deasemenea, am efectuat compararea acurateții predictive pentru predicția mortalității (tabelul 22) între scorul MELD, scorul MELD Na și indicele MESO la 3 luni de la listare pentru transplant de ficat. A existat o corelație pozitivă semnificativă între scorul MELD și MELD Na ( $r = 0,855$ ; respectiv  $p < 0,001$ ; figura 9).

Tabelul 22. Corelația dintre scorul MELD, scorul MELD Na, MESO index.

Coeficient de corelație	Total, n=265		
	MELD	MELD Na	MESO Index
MELD	1,000	,855**	,990**
MELD Na	,855**	1,000	,912**
MESO Index	,990**	,912**	1,000

Iar între scorul MELD și MESO Index a avut o corelație semnificativă ( $r=0,990$ ; respectiv  $p<0,001$ ; figura 10). Însă indicele MELD Na a avut, o corelație mai bună și semnificativă cu MESO Index ( $r=0,912$ ; respectiv  $p<0,001$ ).

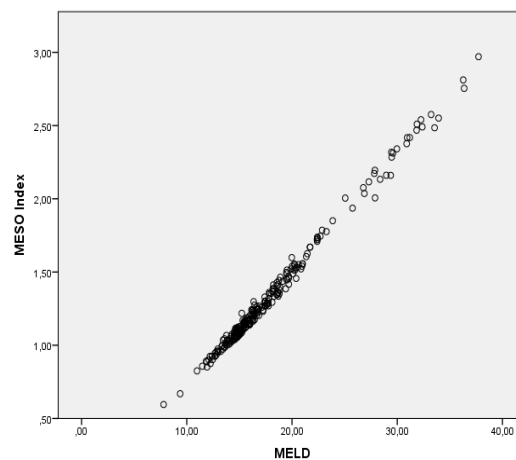
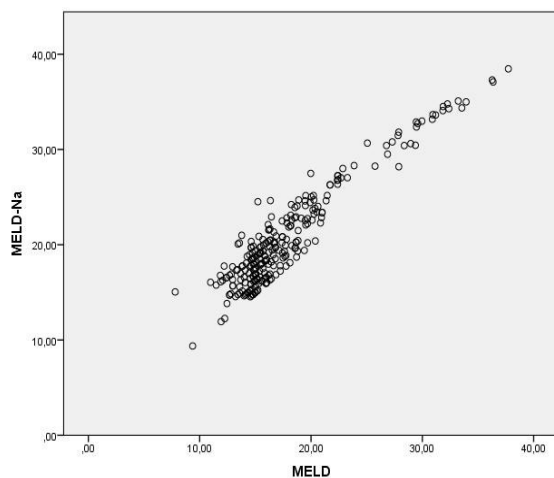


Figura 10. Corelația dintre scorul MELD și MELD Na      Figura 11. Corelația dintre scorul MELD și MESOI

Astfel, utilizând statistica c și mortalitatea la 3 luni ca punct final (figura 12), AUC a fost de 0,762 pentru scorul MELD, 0,772 pentru MELD Na și respectiv, 0,767 pentru indicele MESO (tabelul 23). Hiponatremia de diluție în ciroza hepatică apare ca urmare a unei eliminări reduse a apei libere determinată de secreția neosmotică a hormonului antidiuretic secundară disfuncției circulatorii și a scăderii volumului efectiv [135]. În mod consecvent, am constatat o corelație semnificativă între indicele MESO și scorul MELD și MELD Na. Indicele MESO este un test neinvaziv ce poate servi ca prediactor a mortalității la 90 de zile.

Am comparat curba ROC între scorurile MELD, MELD Na și MESO pentru a evalua capacitatea de predicție privind mortalitatea la 3 luni. În general, nu a existat nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic între oricare dintre scorul MELD Na și MESO, sugerînd că au avut o acuratețe predictivă similară. Cu toate acestea, o analiză indicelui MESO nu a avut niciun avantaj aparent față de ceilalte scoruri studiate, ceea ce implică faptul că indicele MESO are o valoare predictivă asemănătoare cu scorul MELD și MELD Na. În mod surprinzător, deși nu este semnificativ din punct de vedere statistic, MELD Na a rămas cel mai bun predictor de prognostic a mortalității la 3 luni în comparație cu scorul MELD și indicele MESO în populația pacienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic din Republica Moldova.

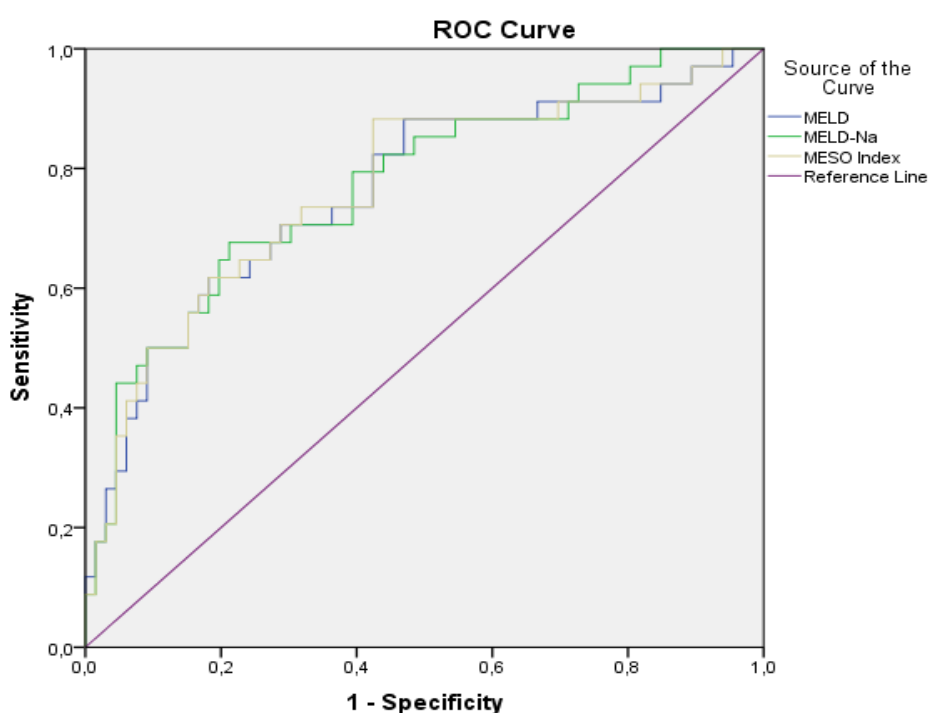


Figura 12. Curba ROC a scorului MELD, MELD Na, MESO INDEX pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la înscrierea în lista de așteptare pentru TH

Tabelul 23. Curba ROC pentru scorul MELD, scorul MELD Na, scorul MELD Index

Variabile±SD	Area	Deviația standart	95% ÎÎ
MELD	0,762	0,053	0,658 – 0,866
MELD Na	0,772	0,051	0,673 – 0,872
MESO Index	0,767	0,052	0,665 – 0,870

### 3.4. Comparația acurateții predictive între scorul MELD, MELD Na, MESO-index, UKELD, refit MELD, refit MELD Na, up MELD, MELD AS, i MELD, MELD 3.0 privind mortalitatea în primele 3 luni de la listare pentru transplant de ficat

Curba AUROC a devenit cea mai frecventă analiză statistică efectuată în studiile de validare și indică o capacitate excelentă de a prezice rezultatul. Pentru a evalua eficacitatea scorurilor ca modele prognostice a mortalității timpurii pînă la TH, am folosit analiza ROC, calculînd aria de sub curbă. Astfel, în urma analizei Curbei ROC (tabelul 24), pentru cele 10 scoruri cea mai mare arie de sub curba ROC a fost observată pentru scorul MELD 3.0 (figura 12) 0,790 (0,694-0,885) valoarea  $p$  fiind mai mică de 0,005 ceea ce semnifică că modelul este bun pentru aplicare în practica clinică și este semnificativ statistic, fiind un scor care exclude discrepanța dintre genul masculin și feminin, astfel asigură o mai bună distribuție a grefelor hepatice.

Tabelul 24. Evaluarea scorurilor prognostice a mortalității timpurii pînă la TH

Variabile ± SD	Area	Deviația standart	95% ÎÎ	$p$
MELD 3.0	0,790	0,049	0,694 - 0,885	$p < 0,005$
UKELD	0,778	0,050	0,679 - 0,877	$p < 0,005$
refit MELD	0,776	0,051	0,676 - 0,877	$p < 0,005$
MELD Na	0,772	0,051	0,673 - 0,872	$p < 0,005$
up MELD	0,769	0,053	0,665 - 0,873	$p < 0,005$
MESO Index	0,767	0,052	0,665 - 0,870	$p < 0,005$
MELD	0,762	0,052	0,658 - 0,866	$p < 0,005$
i MELD	0,711	0,055	0,603 - 0,603	$p < 0,005$
MELD-AS	0,373	0,057	0,261 - 0,484	$p = 0,037$
refit MELD Na	0,352	0,062	0,231 - 0,474	$p = 0,016$

Următorul a fost scorul UKELD-ul care s-a remarcat ca al doilea scor semnificativ statistic în studiul dat calculat prin analiza ROC, AUC – 0,778 (0,679-0,877),  $p < 0,005$ .

Scorul refit MELD a obținut o AUC de 0,776 (0,676-0,877),  $p < 0,005$ . Pentru scorul MELD Na area a prezentat 0,772 (0,673-0,872),  $p < 0,005$ . Scorul upMELD area a determinat 0,769 (0,665-0,873),  $p < 0,005$ . Scorul MESO Index a prezentat area de 0,767 (0,665-0,870),  $p < 0,005$ . Scorul MELD a obținut o valoare de 0,762 (0,658-0,866),  $p < 0,005$ . iMELD a obținut o valoare de 0,711 (0,603-0,820), valoarea lui  $p < 0,005$ . Scorul MELD AS a obținut o valoare de

0,373 (0,261-0,484), valoarea lui  $p$  de 0,037 fiind ne semnificativ statistic. Scorul refit MELD Na a obținut cea mai mică arie 0,352 (0,231-0,474), iar valoarea lui  $p$  a fost 0,016, fiind ne semnificativ statistic.

Astfel, pentru ciroză hepatică este caracteristic hiponatriemia, care se dezvoltă ca urmare a retenției de apă liberă și este corelată pozitiv cu severitatea hipertensiunii portale [134]. Nivelul de natriu seric (NaS) ce se corelează invers cu severitatea cirozei hepatice. Studiile au arătat că hiponatremia a fost puternic asociată cu mortalitatea pe lista de așteptare la pacienții cu ciroză hepatică avansată [135]. Mai mult, NaS scăzut indică un risc ridicat de mortalitate la pacienții cirofici cu scoruri MELD scăzute [6]. Atât scorul MELD, cât și scorul MELD Na s-au dovedit a fi predictorii importanți ai mortalității în ciroză hepatică.

Huo *TI. și al.* propune pentru amplificarea efectului scorului MELD folosirea raportului între scorul MELD și raportul NaS ca index MESO (MELD/NaS), pentru predicția mortalității de pe lista de așteptare [138]. La evaluarea scorului MELD mediana la pacienții incluși în studiu a constituit  $16,14 \pm 5,15$  (7,79-37,72 puncte). Deasemena valoarea medie a scorului MELD Na a fost de  $19,17 \pm 5,38$  (9,36-38,46 puncte); mediana pentru scorul MESO-Index a fost raportată ca  $1,18 \pm 0,41$  (0,59-2,97 puncte), luând în considerație formula sa de calcul cu coeficienții modificați (figura 13).

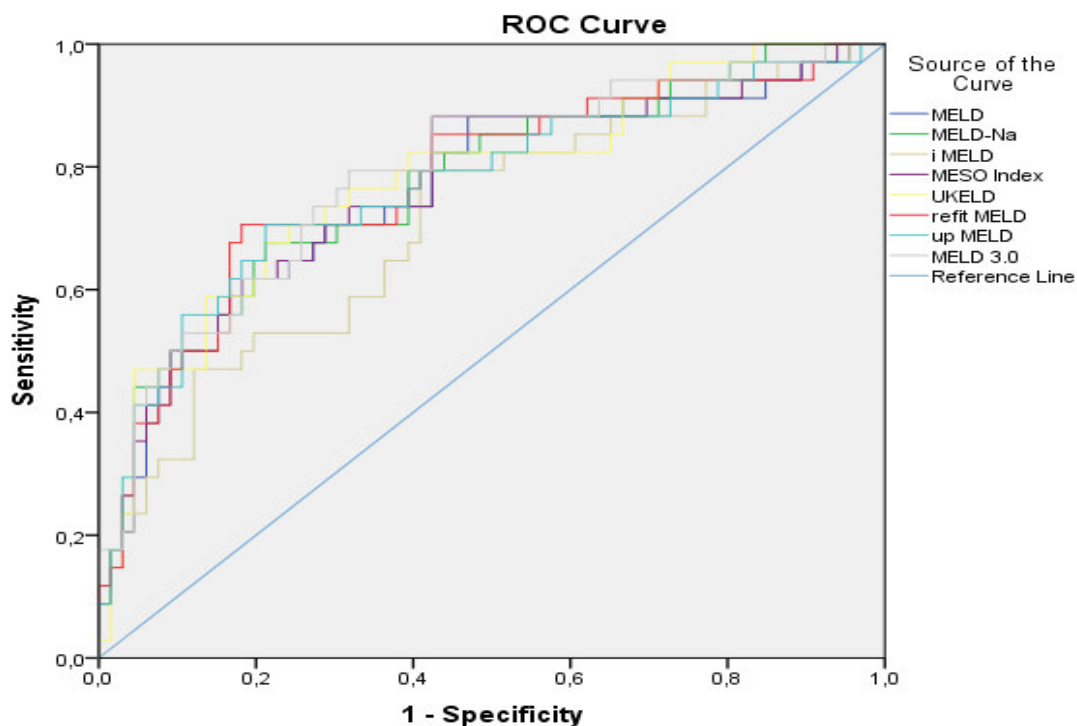


Figura 13. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la înscrierea în lista de așteptare pentru TH

### 3.5. Validarea noului scor de predicție a mortalității la pacienții din lista de transplant de ficat din Republica Moldova

Evaluarea capacității scorului MELD și MELD 3.0 pentru predicția mortalității pe termen scurt (3 luni) de la listare, am efectuat prin intermediul acurateții diagnostice. Din cei 265 de pacienți incluși în acest studiu 34 (12,83%) au decedat în primele 3 luni de la includere în lista de așteptare pentru transplant, având mediana supraviețuirii de  $58,50 \pm 22,81$  zile. MELD-ul (figura 14) a obținut valorile curbei ROC de  $0,762 \pm 0,052$  (IC 95% 0,658 - 0,866,  $p < 0,05$ , cu sensibilitatea - 82,4% și specificității - 42,4%. Cut-off-ul pentru scorul MELD a fost de 17,78.

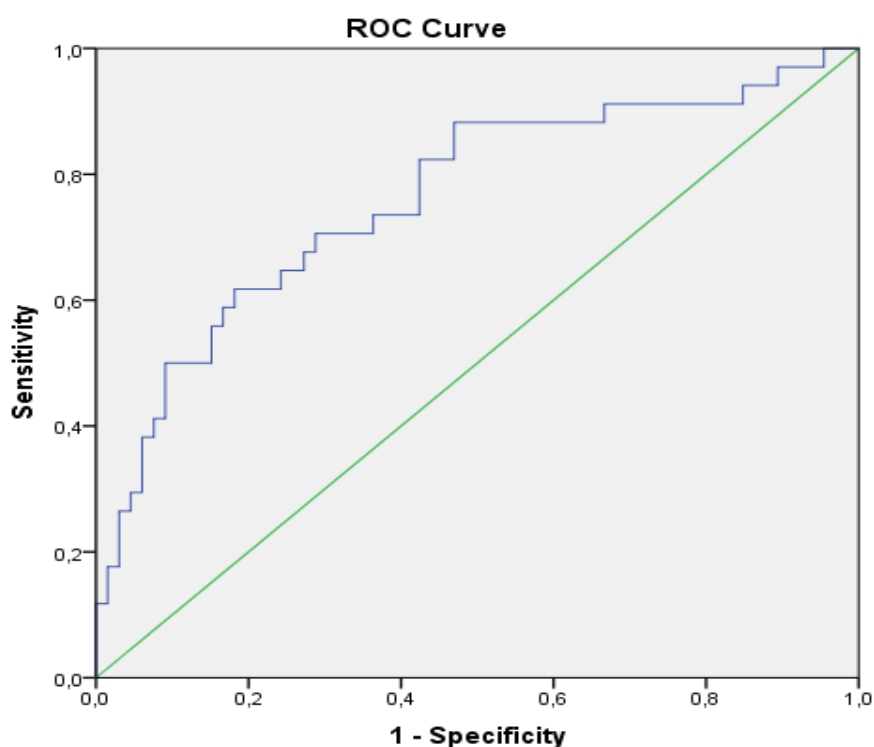
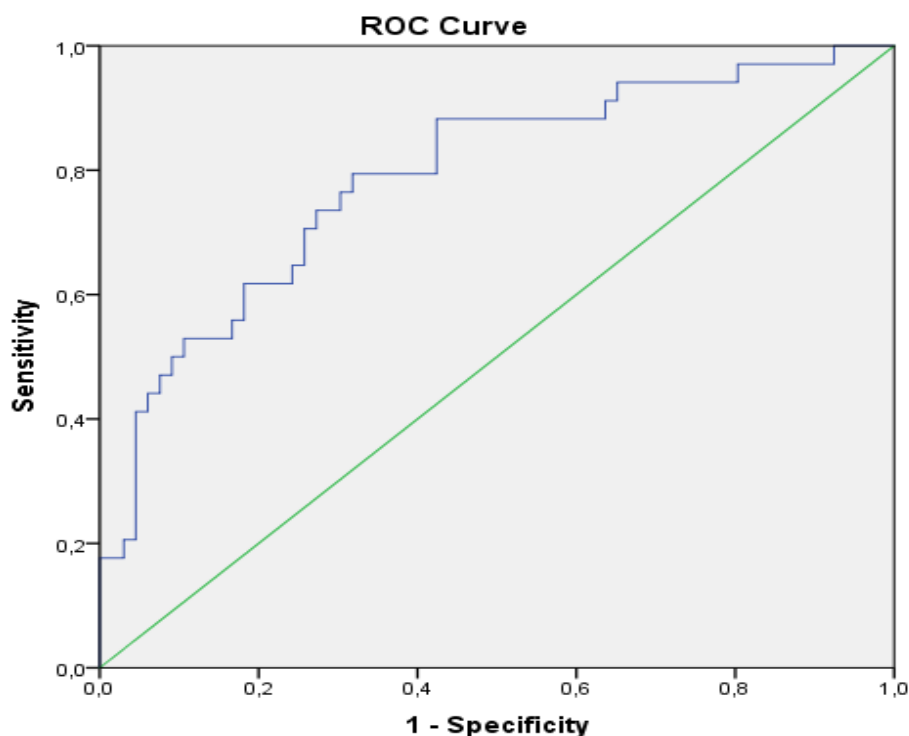


Figura 14. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la listare în baza scorului MELD

Scorul MELD 3.0 (figura 15) a obținut cea mai bună sensibilitate medie de - 88,2%, din 34 de pacienți decedați în mai puțin de 90 de zile. Cut-off-ul pentru scorul MELD 3.0 a fost de  $17,42 \pm 4,77$ . Din 34 de pacienți decedați în primele 90 de zile de la listare - 30 au avut scorul MELD 3.0 mai mare de 17,42. Specificitatea scorului MELD 3.0 a fost de 50%, din 66 de pacienți care au decedat mai târziu de 90 de zile - 33 au avut scorul MELD 3.0 mai mic de 17,42. VPP pentru MELD 3.0 a fost de 47,6%, din 100 de pacienți decedați 63 au avut scorul MELD 3.0 mai mare 17,42; din care 30 de pacienți au decedat în mai puțin de 90 zile. VPN era de 89,2%, din 37 de pacienți care au avut MELD 3.0 mai mic de 17,42 - 33 de pacienți au decedat mai târziu de 90 de zile.



Astfel, în studiul nostru de validare a scorurilor prognostice, scorul MELD 3.0 fost semnificativ mai bun la prezicerea mortalității în primele 90 de zile pe lista de așteptare în comparație cu restul scoruri. Curba AUROC pentru mortalitate la 3 luni s-a apropiat de 0,800 ceea ce indică faptul că este un test de prognostic bun pentru prezicerea mortalității pe termen scurt pe lista noastră de așteptare.



**Figura 15. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la listare în baza scorului MELD 3.0**

În setul de dezvoltare, supraviețuirea în primele 90 de zile Kaplan-Meier a fost de 91,3% reprezintă rezultatele modelului Cox univariat care analizează supraviețuirea pînă la 90 de zile. Toate variabilele luate în considerare au fost asociate semnificativ cu decesul în decurs de 90 de zile, inclusiv sexul feminin, MELD Na și albumina serică. Variabilele transformate logaritmic au produs o potrivire mai bună pentru bilirubina totală, creatinina și INR, în timp ce scara naturală a fost adecvată pentru sodiu și albumină. Cu bilirubina totală și INR, riscul de deces a crescut continuu, fără limită aparentă inferioară sau superioară. Creatinina serică a fost liniară pînă la un punct, dincolo de care riscul nu a crescut în continuare. Pe baza p-spline și a perspectivelor clinice, creatinina serică de 3,0 mg/dl a fost selectată ca punct de inflexiune. În conformitate cu versiunile anterioare ale scorului MELD, valorile bilirubinei, INR și creatininei sub 1,0 au fost setate la 1,0. În orice caz, întrucît hiponatremia și hipoalbuminemia sunt principalele consecințe fiziologice ale agravării bolii hepatice în stadiu terminal. Limitele inferioare și superioare ale actualului MELD Na pentru sodiu seric și anume 125 mEq/L și respectiv, 137 mEq/L, au fost

între limite, în timp ce pentru albumina serică, limitele inferioare și superioare de 1,5 g/dL și 3,5 g/dL, respectiv, au fost selectate.

Reclasificarea candidaților pentru transplant hepatic a fost demonstrată (tabelul 25) între scorul MELD Na și MELD 3.0 în setul de validare a fost, distribuția a scorului MELD Na și MELD 3.0 a fost considerată corectă în 79,62 % de cazuri (211 din 265 de pacienți), iar 153 au fost < 20, iar 120 au fost corecți.

Dar dintre pacienții care reprezentau MELD Na și MELD 3.0 < 20 clasificați corect au fost 78,43%. În timp ce mai mulți pacienți au fost subcategorizați 35 (13,21%) decât supracategorizați 19 (7,17%). Din 100 de pacienți decedați 79 (79%) au rămas în aceeași categorie, în timp ce 10 (10%) au fost reclasificați incorect cu diminuarea categoriei și 11 (11%) au fost corect reclasificați cu creșterea supracategoriei, cu creșterea netă cu 1 (1%) pacient.

**Tabelul 25. Reclasificarea candidaților la transplant hepatic între MELD Na și MELD 3.0 în setul de validare.(A) numărul de pacienți, (B) numărul de decese**

A.Pacienți (n)		MELD 3.0					Total
		6-9	10-19	20-29	30-39	40+	
MELDNa	6-9	0	0	0	0	0	0
	10-19	1	120	0	0	5	126
	20-29	0	9	62	0	13	84
	30-39	0	0	0	24	1	25
	40+	1	22	1	1	5	30
Total		2	151	63	25	24	265

B.Decese (%)		MELD 3.0					Total
		6-9	10-19	20-29	30-39	40+	
MELD Na	6-9	0	0	0	0	0	0
	10-19	0	24	0	0	0	24
	20-29	0	5	34	0	11	50
	30-39	0	0	0	19	0	19
	40+	1	3	0	1	2	7
Total		1	32	34	20	13	100

Schimbarea mai semnificativă a fost la pacienții care au fost înregistrați cu MELD-Na de 20-29 (n=84), 50 au decedat și 30-39 (n=19) au decedat 25 de pacienți. Decedați MELD 20-29 au fost MELD-Na (n=50), MELD 3.0 (n=34), MELD 30-39 cu MELD-Na au fost (n=25), iar cu MELD 3.0 (n=20). Proportia decedaților a fost mai mare la pacienții care au avut o categorie mai înaltă și din (n=35) care au fost subcategorizați mai jos au decedat (n=10) pacienți 28,57%. Din

pacienții supracategorizați (n=19) au decedat 11 pacienți. Proporția pacienților decedaților a fost mai mare la pacienți supracategorizați și mai mică la pacienții subcategorizați în comparație la cei care scorul nu a fost schimbat. Astfel, discrepanța dintre aceste două scoruri e mai importantă atunci când crește, (n=19) 7,7% din pacienți cărora li s-a oferit destule puncte pentru a fi recategorizați pînă la categoria 40+, respectiv acești pacienți au avut o șansă mai mare de a primi organul și posibil de a evita decesul. Proporția pacienților decedați care au fost categorizați mai sus sau mai jos a fost mai mare decît la cei care au fost categorizați corect.

Astfel, au fost evaluați 265 de pacienți cu patologia hepatică, cu vîrsta cuprinsă între 18 – 65 de ani, aflați pe lista de așteptare pentru TH, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022. Cei mai mulți pacienții au fost din zona de Centru 151 (57%), explicat prin accesibilitatea mai mare a pacienților din această zonă geografică către centrele medicale, informarea și evidența în dinamică a pacienților. Durata medie de așteptare a tuturor candidaților incluși în lista de așteptare a fost de  $13,33 \pm 14,83$  luni. Evaluarea scorului prognostic MELD a prezentat mediana de  $15,85 \pm 4,50$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $14,61 \pm 1,60$  puncte în subplotul 2 de studiu, pe cînd un scor mai mare a existat în subplotul 3 de studiu  $18,49 \pm 5,94$  puncte, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Scorul MELD Na în subplotul 1 de studiu a constat  $19,10 \pm 4,56$  puncte, în subplotul 2 de studiu a reprezentat  $16,33 \pm 1,66$  și mult mai mare scor în subplotul 3 de studiu  $22,65 \pm 5,94$  puncte, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Scorul MELD 3.0 a obținut valori  $17,19 \pm 5,68$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $13,37 \pm 2,79$  puncte în subplotul 2 de studiu, iar mult mai mare a fost în subplotul 3 de studiu  $21,94 \pm 7,19$  puncte, deasemenea au existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ).

Prognosticul mortalității la 3 luni de la listare pentru transplant de ficat pentru cele 10 scoruri cea mai mare arie de sub curba ROC a fost observată pentru scorul MELD 3.0 a fost de 0,790 (0,694-0,885) valoarea  $p$  fiind mai mică de 0,005 ceea ce semnifică că modelul este bun pentru aplicare în practica clinică și este semnificativ statistic, fiind un scor care exclude discrepanța dintre genul masculin și feminin, astfel asigură o mai bună distribuție a grefelor hepatice. Reclasificarea candidaților pentru transplant hepatic a fost demonstrată (Tabelul 25) între scorul MELD-Na și MELD 3.0 în setul de validare a fost, distribuția a scorului MELD-Na și MELD 3.0 a fost considerată corectă în 79,62 % de cazuri (211 din 265 de pacienți), iar 153 au fost  $< 20$ , iar 120 au fost corecți. Pacienții care reprezentau MELD Na și MELD 3.0  $< 20$  clasificați corect au fost 78,43%. În timp ce mai mulți pacienți au fost subcategorizați 35 (13,21%) decît supracategorizați 19 (7,17%). Din 100 de pacienți decedați 79 (79%) au rămas în aceeași categorie, în timp ce 10 (10%) au fost reclasificați incorect cu diminuarea categoriei și 11

(11%) au fost corect reclasificați cu creșterea supracategoriei, cu creșterea netă cu 1 (1%) pacient.

Așadar, noul scor MELD 3.0 în comparație cu predecesorii săi, este derivat dintr-o cohortă recentă de candidați pentru transplant hepatic și se caracterizează prin următoarele caracteristici noi: (1) adăugarea a două variabile, și anume sexul feminin și albumina serică, (2) plafonul scăzut pentru creatinina serică de la 4,0 mg/dL pînă la 3,0 mg/dL și (3) includerea a doi termeni de interacțiune între albumină și creatinină și între bilirubină și sodiu. Scorul a fost redimensionat într-un mod pentru a menține originalitatea scorului MELD pe care practicienii au dezvoltat-o de-a lungul timpului, astfel încît un anumit scor numeric al ambelor modele să reprezinte un nivel similar de risc de îmbolnăvire și mortalitate. Modelul rezultat MELD 3.0 a avut rezultate semnificativ mai bune decît MELD Na care este standardul de aur actual, în ierarhizarea pacienților în funcție de riscul de deces.

#### 4. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

Ciroza hepatică de etiologie virală este o problemă majoră de sănătate publică și o sursă semnificativă de morbiditate și mortalitate care poate fi prevenită și subestimată [190]. Reprezintă principala indicație pentru transplantul de ficat atât în Statele Unite cât și în Republica Moldova [189]. Conform informațiilor ce se conțin în literatură s-a stabilit că toate bolile hepatice cronice se caracterizează prin capacitatea lor de a evolua spre ciroză. Procesul fibrogen trece prin diferite faze în care depunerea excesivă de colagen are ca rezultat modificări calitative și cantitative ale matricei extracelulare. Giroza este subversia structurală a ficatului cu formarea de noduli regenerativi și reprezintă ciroză hepatică în stadiu avansat. Giroza avansată este o afecțiune cu opțiuni limitate de tratament. Schimbările în mortalitatea pentru ciroză hepatică de etiologie virală în diferite țări reflectă diferențe în prevalența factorilor de risc, cum ar fi abuzul de alcool, infecția cu HBV și HCV [4].

Lista de așteptare pentru TH a crescut în dinamică în ultimul deceniu, în contextul unui imens deficit de organe, în urma căruia are loc ca consecință creșterea ratei mortalității pe lista de așteptare, prelungirea timpului de așteptare și lipsa în caz de urgență de aprovizionare cu TH [121]. Aproximativ 10.000 de pacienți sunt adăugați în fiecare an pe lista de așteptare în Statele Unite, iar aproximativ 15.000 de pacienți se află încă pe lista de așteptare la sfârșitul anului respectiv. În România, 141 pacienți au fost înscriși pe lista de așteptare în 2016, cu aproximativ 550 de pacienți aflați încă pe lista de așteptare până la data de sfârșitul anului [120]. Mortalitatea pe lista de așteptare a scăzut semnificativ de-a lungul timpului, de la 31,4 % (înainte de 2011) la 11,8 %. (după 2011). În ciuda creșterii progresive a numărului de TH, mortalitatea pe lista de așteptare rămâne între 5 și 10 % la nivel mondial [128] și 11,8% în Republica Moldova, iar pacienții trebuie să aibă de-a face cu perioade lungi de așteptare. Astfel, este necesar de a reduce în mod continuu rata de excludere pe lista de așteptare (din cauza mortalității și a morbidității) prin scurtarea timpului de așteptare pentru TH asigurată prin furnizarea de grefe necesare, inclusiv pentru TH de urgență (insuficiență hepatică acută și re-transplant de urgență).

În scopul elucidării scorurilor prognostice la pacienții cu patologia hepatică am efectuat un studiu clinic transversal de cohortă pe un lot general de 265 de pacienți cu ciroză hepatică, cu vârsta cuprinsă între 18 – 65 de ani, aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022, în cadrul Centrului Național de Transplant hepatic din Republica Moldova. În studiul prezent vârsta medie a pacienților a fost de  $47,75 \pm 9,99$  ani, ceea ce denotă faptul că majoritatea pacienților (76,7%) incluși în lista de așteptare au o vârstă aptă de muncă, ce are un impact socio-economic important și explică necesitatea optimizării

programului național de transplant pentru a crește numărului de intervenții chirurgicale pentru transplant hepatic.

Lotul general de studiu a fost divizat în 3 subploturi de pacienți în funcție de statut transplantat ( subplotul 1 de studiu), au fost incluși 118 de pacienți: 66 (42,9%) bărbați și 52 (46,8%) femei, fără diferențe semnificative statistice ( $p > 0,005$ ). Vârsta mediană în acest lot de studiu a constituit  $49 \pm 9,16$  ani, ( $p > 0,005$ ) respectiv, nu este diferență semnificativă. Cei care sunt în așteptare pentru transplant de ficat denumiți activi ( subplotul 2 de studiu) au fost incluși 47 de pacienți: 30 (19,5%) bărbați și femei 17 (15,3%), fără diferențe semnificative statistice ( $p > 0,005$ ). Vârsta mediană în acest lot de studiu a constituit  $48 \pm 12,62$  ani, fără diferențe semnificative statistice ( $p > 0,005$ ). și pacienți decedați din lista de așteptare pentru transplant de ficat (subplotul 3 de studiu) au fost incluși 100 de pacienți: 58 (37,7%) bărbați și 42 (37,8%) femei, fără diferențe semnificative statistice ( $p > 0,005$ ). Vârsta mediană în acest lot de studiu a constituit  $51 \pm 9,38$  ani, ( $p > 0,005$ ). În studiul nostru, au fost constatate diferențe statistice semnificative pentru durata așteptării ( $p < 0,005$ ) la pacienții transplantați  $5 \pm 6,96$  luni, însă cel mai mult timp de așteptare a fost pentru cei activi  $34 \pm 16,22$  luni, ceea ce demonstrează faptul că timpul de pe lista de așteptare este destul de anevoios și foarte lung, iar pentru cei decedați perioada de așteptare a fost de  $8 \pm 15,31$  luni. Cu ciroză hepatică de etiologie HBV au constituit: (14 - 41,2%, 14 - 41,2%, 6 - 17,6%), a existat diferențe semnificative statistice ( $p < 0,005$ ), HCV au constituit: (17 - 43,6%, 8 - 20,5%, 14 - 35,9%, respectiv), însă fără diferență statistică veridică ( $p > 0,05$ ), cei mai mulți pacienți ceea ce este și caracteristic pentru Republica Moldova au fost de etiologie HDV care au constituit: ( 83 - 46,9%, 25 - 14,1%, 69 - 39%), a existat diferențe semnificative statistice ( $p < 0,005$ ), iar cu HCC au constituit: (4 - 26,7%, 0 - 0%, 11 - 73,3%), deasemenea a existat diferențe semnificative statistice ( $p < 0,005$ ).

Un studiu, care a evaluat în perioada 2015–2016, unde au fost înscriși în lista de așteptare 1161 de pacienți pentru TH în Marea Britanie. La 1 an după înregistrare, 73% dintre pacienți au fost transplantați, 9% au decedat în perioada de așteptare sau au fost excluși de pe lista de așteptare din cauza agravării stării de sănătate. Alte 4% au fost excluse din alte motive, cum ar fi îmbunătățirea clinică, progresia bolii cu multiple complicații sau la cererea pacientului. Restul 14% încă sunt în așteptare. Timpul de așteptare depinde de mai mulți factori, inclusiv grupa de sânge a recipientului și severitatea bolii (adică scorul UKELD). Timpul mediu de așteptare a fost de 135 de zile, deși acesta este mai scurt pentru recipientii care fac parte cu grupa de sânge AB (56 de zile), A (84 de zile) și B (129 de zile) decât grupa de sânge O (256 de zile) [171].

Carcinomul hepatocelular reprezintă una din complicațiile cirozei hepatice de etiologie virală și se întâlnește ca 5-a malignitate la bărbați și a 8-a la femei. HCC este asociat cu scăderea

supraviețuirii (*Elshaarawy et al., 2019*). *Ahmad și colab. (2020)* au urmărit 83 de pacienți cu HCC, cu vârsta cuprinsă între 50-70 de ani, care au suferit chemoembolizare trans-arterială timp de 2 ani pentru a evalua supraviețuirea. Majoritatea pacienților aveau ciroză legată de HCV și erau clasa Child-Pugh A, dimensiunea inițială a leziunii focale a fost de 5-10 cm la 45% dintre pacienți și în cea mai mare parte bilobară. Patologia stabilită a fost detectată la 27 de pacienți, cu toate acestea, 18 și 21 de pacienți au avut progresie în leziunile embolizate și respectiv, progresie cu formarea de noi metastaze. Supraviețuirea la 1 și 2 ani a fost de 80%, respectiv 56,6% [193].

În studiul nostru compararea mediei de așteptare la pacienți în dependență de grupa sanguină nu au existat diferențe semnificativ statistic, astfel durata de așteptare a pacienților cu grupa O – 12,04±13,04 luni, la pacienți cu grupa A - 12,40±16,16 luni, cu grupa B – 17,62±15,01 luni, iar pacienții cu grupa AB 12,23±9,77 luni, fără diferență semnificativ statistic.

Rezultatele unui studiu în care au fost listați pentru transplant de ficat un total de 75.771 de recipienți, vârsta medie a fost de 51,9±11,45 ani, cu predominarea genului masculin 66,2%. În ceea ce privește etnia, caucazienii au primit cel mai mare număr de transplanturi de ficat (72,1%), urmați de afro-americani (9,5%), hispanici (12,9%) și alte rase (5,4%). IMC media a fost de 28,67 kg/m<sup>2</sup>. Cea mai frecventă grupă de sânge în rândul candidaților a fost „O-pozitiv”, reprezentând 44% din populația de pacienți [37].

Cei mai mulți pacienți în studiul nostru, listați pentru transplant de ficat au fost din zona urbană 172 (64,9%), ceea ce denotă o mai bună informare, monitorizare, sensibilizarea și accesibilitatea mai bună a populației către centrele medicale din zona urbană.

Un studiu, a constatat că hepatita virală a fost cea mai frecventă etiologie a bolii hepatice și a existat o predominanță masculină, cu o vârsta medie de 55-58 de ani. Este de remarcat faptul că timpul mediu de așteptare a fost de peste 200 de zile, demonstrând astfel deficitul local de organe care cu siguranță a contribuit la deces în așteptarea procedurii. Pacienții care au decedat în timp ce erau pe listă au așteptat în medie 63,5-80 de zile, ceea ce demonstrează severitatea cirozei hepatice și imposibilul de supraviețuit pînă la 200 de zile [202].

La pacienții din subploturile de studiu nu au fost constatate diferențe semnificativ statistice privind factorii de risc. Contact cu persoane HBV 2 (33,3%) pacienți au din subplotul 1 de studiu, 1 (16,7%) pacient din subplotul 2 de studiu, iar 3 (50 %) pacienți din subplotul 3 de studiu. În urma transfuziei au menționat că sau infectat 4 (44,4%) pacienți din subplotul 1 de studiu, 0 (0%) din subplotul 2 de studiu, 5 (55,6%) pacienți din subplotul 3 de studiu. În urma intervențiilor chirurgicale pacienți care sau infectat au menționat 69 (44,8%) de pacienți cei mai mulți au fost din subplotul 1 de studiu, 31 (20,1%) de pacienți din subplotul 2, iar 54 (41,4%) de pacienți din subplotul 3 de studiu. În urma manipulațiilor endoscopice au menționat că sau infectați 1 (33,3%),

1 (33,3%) și 1 (33,3%). Infecție virală în urma manipulațiilor stomatologice au menționat 36 (45,6%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 13 (16,5%) pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 30 (38%) de pacienți din subplotul 3 de studiu. În urma traumelor deschise au menționat infecție virală 2 (33,3%), 0 (0%) și 4 (66,7%).

În studiul nostru evaluarea comorbidităților cu diabet zaharat tip II cei mai multi au fost în subplotul 3 de studiu, a existat diferență semnificativă statistic, au constituit (11 - 27,5%, 6 - 15%, 23 - 57,5%, respectiv,  $p < 0,005$ ). Pacienți cu dializă, a existat diferență semnificativă statistică înaltă în subplotul 3 de studiu (0 - 0%, 0 - 0%, 4 - 100%, respectiv;  $p < 0,005$ ). Cei mai multi au fost în subplotul 3 de studiu, reprezintă un factor de înrăutățire a stării generale a pacienților. Fără diferențe semnificativ statistic la pacienții cu HTA gr.II cei mai mulți au menționat 55 (43%) de pacienți din subplotul 1 de studiu, 20 (15,6%) de pacienți din subplotul 2 de studiu, iar 53 (41,4%) de pacienți din subplotul 3 de studiu. Au administrat tratament antiviral cei mai muți au fost 96 (55,5%) pacienți în subplotul 1 de studiu, 42 (24,3%) de pacienți în subplotul 2 de studiu, iar 35 (20,2%) de pacienți în subplotul 3 de studiu, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

Evaluarea datelor biologice a relevat la pacienții din subplotul 1 de studiu Hb  $119,55 \pm 17,10$  g/l, în subplotul 2 de studiu  $127,43 \pm 12,23$  g/l, pe când în subplotul 3 de studiu este prezentă anemie de gradul I, Hb  $106,07 \pm 20,73$  g/l, a existat diferență semnificativă statistică ( $p < 0,005$ ). Nu a existat diferență semnificativ statistic pentru valorile Eritrocitelor în subplotul 1 de studiu au fost  $2,90 \pm 0,72 \cdot 10^6/l$ , în subplotul 2 de studiu au prezentat  $3,10 \pm 0,67 \cdot 10^6/l$ , iar în subplotul 3 de studiu  $2,65 \pm 0,81 \cdot 10^6/l$  și pentru valoarea Leucocitelor la pacienții din subplotul 1 de studiu au prezentat  $6,65 \pm 3,22 \cdot 10^3/uL$ , în subplotul 2 de studiu au prezentat  $7,10 \pm 2,35 \cdot 10^3/uL$ , iar în subplotul 3 de studiu  $6,70 \pm 5,50 \cdot 10^3/uL$ . A existat diferență semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). pentru valoarea Trombocitelor a prezentat în subplotul 1 de studiu  $72,50 \pm 36,12 \cdot 10^3/uL$ , în subplotul 2 de studiu a prezentat  $126 \pm 37,73 \cdot 10^3/uL$  și o trombocitopenie severă în subplotul 3 de studiu  $68,50 \pm 38,92 \cdot 10^3/uL$ , Valorile INR în subplotul 1 de studiu a prezentat  $1,60 \pm 0,27$  %, în subplotul 2 de studiu a prezentat  $1,50 \pm 0,12$  %, mult mai mare a fost în subplotul 3 de studiu  $1,60 \pm 0,28$  %, a existat diferență semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

Evaluarea sindromului citolitic la pacienții din subplotul 1 de studiu activitatea ALAT a constituit  $112 \pm 121,41$  U/l, în subplotul 2 de studiu a constituit  $109 \pm 50,94$  U/l, iar considerabil de crescut s-a determinat în subplotul 3 de studiu  $165,50 \pm 186,90$  U/l, respectiv, a existat diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Comparăția activității ASAT în subplotul 1 de studiu a constituit  $112 \pm 117,98$  U/l, în subplotul 2 de studiu a constituit  $103 \pm 56,10$  U/l, iar considerabil de crescut s-a



determinat în subplotul 3 de studiu  $181,50 \pm 200,50$  U/l, respectiv, a existat diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ).

Evaluarea parametrilor sindromului hepatopriiva relatat rezultate similare, estimând valorile: activitatea proteinei serice la pacienții din subplotul 1 de studiu a constituit  $61 \pm 4,11$  g/l, în subplotul 2 de studiu  $64 \pm 3,79$  g/l, iar mult mai mică în subplotul 3 de studiu  $60 \pm 4,69$  g/l, însă fără o diferență statistică veridică ( $p > 0,005$ ). Nivelul indecelui protrombinic în subplotul 1 de studiu a constatat  $58,50 \pm 7,85$  %, în subplotul 2 de studiu  $61 \pm 10,90$  % și mult mai mic nivelul a fost în subplotul 3 de studiu  $55 \pm 9,69$  %, cu diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ).

Expresivitatea sindromului colestatic pentru bilirubina totală în subplotul 1 de studiu a constatat  $55 \pm 60,58$   $\mu\text{mol/l}$ , în subplotul 2 de studiu a prezentat  $44 \pm 14,94$   $\mu\text{mol/l}$  și mult mai ridicat nivelul bilirubinei s-a constatat în subplotul 3 de studiu  $70,50 \pm 87,84$ , a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ).

Fosfotaza alcalină în subplotul 1 de studiu a prezentat  $193 \pm 72,53$  U/l, în subplotul 2 de studiu a constatat  $200 \pm 414$  U/l, în subplotul 3 de studiu a prezentat  $214 \pm 100,99$  U/l, fără diferență semnificativ statistică. Nivelul colesterolului în subplotul 1 de studiu a prezentat  $4,10 \pm 1,25$  mmol/l, în subplotul 2 de studiu s-a determinat  $5,10 \pm 0,63$  mmol/l, pe când în subplotul 3 a prezentat  $4,85 \pm 1,23$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Nivelul  $\gamma$ -GTP în subplotul 1 de studiu a prezentat  $100 \pm 101,27$  U/l, în subplotul 2 de studiu a prezentat  $94 \pm 47,11$  U/l, iar în subplotul 3 de studiu s-a constatat  $115 \pm 72,44$  U/l, fără diferență semnificativ statistică.

Sindrom hepatopriiv a inclus determinarea activității albuminei în subplotul 1 de studiu a constituit  $28 \pm 4,58$  g/l, în subplotul 2 de studiu  $33 \pm 6,33$  g/l, iar mult mai mică valoare a constituit subplotul 3 de studiu  $27,15 \pm 4,66$  g/l, a existat diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ). Nivelul ureei în subplotul 1 de studiu a prezentat  $5,10 \pm 1,59$  mmol/l, în subplotul 2 de studiu s-a constatat  $4,70 \pm 1,01$  mmol/l, pe când în subplotul 3 a prezentat  $5,90 \pm 3,32$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Creatinina a prezentat valori în subplotul 1 de studiu  $79,50 \pm 35$   $\mu\text{mol/l}$ , în subplotul 2 de studiu a constatat  $73 \pm 14,33$   $\mu\text{mol/l}$ , în subplotul 3 de studiu  $90 \pm 45,94$   $\mu\text{mol/l}$ , a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Nivelul colinesterazei în subplotul 1 de studiu a constatat  $3413 \pm 935,53$  U/l, în subplotul 2 de studiu a prezentat  $3700 \pm 943,82$  U/l, în subplotul 3 de studiu a constatat  $3850 \pm 1462,43$  U/l, fără diferență semnificativ statistic. Nivelul LDL fără diferență semnificativ statistic  $2,10 \pm 0,61$  mmol/ în subplotul 1 de studiu,  $2,40 \pm 0,58$  mmol/l în subplotul 2 de studiu și respectiv  $2,10 \pm 0,80$  mmol/l în subplotul 3 de studiu. Nivelul HDL în subplotul 1 de studiu a prezentat  $1,10 \pm 0,61$  mmol/l, în

sublotul 2 a constatat  $1,30\pm 0,30$  mmol/l, în sublotul 3 de studiu a prezentat  $1,20\pm 0,23$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ).

Trigliceridele în sublotul 1 de studiu a constatat  $1,10\pm 0,25$  mmol/l, în sublotul 2 de studiu s-a constatat  $1,30\pm 0,31$  mmol/l, iar în sublotul 3 de studiu a prezentat  $1,30\pm 0,60$  mmol/l, a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ). Nivelul glucozei în sublotul 1 de studiu a constatat  $4,95\pm 1,54$   $\mu$ mol/l, în sublotul 2 de studiu nivelul de  $4,80\pm 1,29$   $\mu$ mol/l, pe când în sublotul 3 a prezentat  $5,10\pm 3,79$   $\mu$ mol/l, astfel a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ).

Nivelul Na a prezentat  $135\pm 3,83$  mEq/L în sublotul 1 de studiu,  $137\pm 2,0$  mEq/L în sublotul 2 de studiu, pe când hiponatremie s-a constatat în sublotul 3 de studiu  $133\pm 3,96$  mEq/L, a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ). Nu a existat diferență semnificativ statistică pentru Ka  $3,40\pm 0,36$   $\mu$ mol/l în sublotul 1 de studiu, în sublotul 2 de studiu a constatat  $3,60\pm 0,31$   $\mu$ mol/l, în sublotul 3 de studiu a prezentat  $3,60\pm 0,49$   $\mu$ mol/l și pentru Ca  $2,10\pm 0,14$  mmol/l în sublotul 1 de studiu,  $2,10\pm 0,17$  mmol/l în sublotul 2 de studiu,  $2,10\pm 0,24$  mmol/l în sublotul 3 de studiu.

În studiul nostru analiza complicațiilor principale în toate cele 3 subloturi de studiu a existat diferență semnificativ statistică ( $p<0,005$ ). În sublotul 1 de studiu ascită au reprezentat 109 (45,4%) pacienți, în sublotul 2 de studiu 35 (14,6%) de pacienți, iar în sublotul 3 de studiu 96 (40%) de pacienți, hemoragie din varice esofagiene în sublotul 1 de studiu 39 (32,2%) de pacienți, în sublotul 2 de studiu 7 (5,8%) pacienți, iar în sublotul 3 de studiu 75 (62%) de pacienți, sindrom hepato-renal în sublotul 1 de studiu 17 (23%) pacienți, 3 (4,1%) pacienți în sublotul 2 de studiu, iar cei mai mulți în sublotul 3 de studiu 54 (73%) de pacienți, cu tromboză de vena portă în sublotul 1 de studiu 39 (34,8%) de pacienți, 7 (6,3%) pacienți în sublotul 2 de studiu, iar 66 (58,9%) de pacienți cei mai mulți în sublotul 3 de studiu, cu hepatocarcinom în sublotul 1 de studiu 4 (26,7%) pacienți, în sublotul 2 de studiu 0 (0%) pacienți, iar 11 (73,3%) pacienți cei mai mulți au fost în sublotul 3 de studiu, peritonită bacteriană în sublotul 1 de studiu 0 (0%), în sublotul 2 de studiu 0 (0%), însă cei mai gravi și afectați 26 (100%) de pacienți în sublotul 3 de studiu, icter 78 (42,2%) de pacienți din sublotul 1 de studiu, 22 (11,9%) de pacienți din sublotul 2 de studiu, iar 85 (45,9%) de pacienți din sublotul 3 de studiu, cu encefalopatie 86 (43,7%) de pacienți din sublotul 1 de studiu, 20 (10,2%) de pacienți din sublotul 2 de studiu, iar 91 (46,2%) de pacienți cei mai mulți în sublotul 3 de studiu.

Ghidurile Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Ficatului din 2013 recomandă ca „evaluarea pentru transplantul de ficat să fie luată în considerare odată ce un pacient cu ciroză a prezentat o complicație, cum ar fi ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală sau disfuncție hepatocelulară rezultată, la un scor MELD egal sau mai mare de 15 [22]. În

consecință, această limită de 15 a fost în mare măsură privită de către clinicieni drept pragul pentru lista de așteptare a unui pacient [23].

În studiul prezent, masa a prezentat următoarele valori: în subplotul transplantați  $80 \pm 11,21$  kg, iar la cei activi  $90 \pm 13,36$  kg și mult mai mică masa a fost la cei decedați  $77 \pm 11,62$  kg, cu diferența statistică veridică ( $p < 0,005$ ); valoarea mediană a IMC – ului: valorile absolute la cei transplantați a constituit  $24,51 \pm 2,81$  kg/m<sup>2</sup>, iar în subplotul cei activi  $27,16 \pm 4,18$  kg/m<sup>2</sup>, în subplotul decedați  $23,10 \pm 3,00$  kg/m<sup>2</sup>, cu diferența statistică veridică ( $p < 0,01$ ); Conform studiilor *Yin Y. și colab.* prezența la pacienți a supraponderalității pe durată lungă asigură creșterea supraviețuirii [73].

Unii autori susțin că efectul malnutriției în rândul pacienților cu MELD Na scăzut pe lista de așteptare este de importanță clinică. Nu numai că moartea pe lista de așteptare este subestimată în mod semnificativ pentru acești pacienți, însă malnutriția este asociată în mod independent cu mortalitatea precoce în perioada post-transplant hepatic și rezultatele post-transplant pot fi negative dacă acești pacienți sunt supuși transplantului [28].

Rezultatele post-transplant nu sunt în centrul acestui studiu, totuși, diferența semnificativă de risc observată între pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant în comparație cu pacienții care nu sunt pe lista de așteptare poate fi explicată parțial prin practicile de așteptare ale pacienților cu MELD Na scăzut. Prin urmare, acest studiu demonstrează că lista de așteptare actuală pentru pacienții cu un nivel scăzut de MELD Na poate, pe de o parte, să limiteze accesul pentru unii pacienți, în timp ce, pe de altă parte, selectează pacienții al căror risc poate fi prea mare.

Analiza modelelor de prognostic la pacienții din studiu nostru pentru scorul MELD a prezentat mediana de  $15,85 \pm 4,50$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $14,61 \pm 1,60$  puncte în subplotul 2 de studiu, pe când un scor mai mare a existat în subplotul 3 de studiu  $18,49 \pm 5,94$  puncte, cu diferențe semnificativ statistic ( $p < 0,005$ ), scorul MELD Na în subplotul 1 de studiu a constat  $19,10 \pm 4,56$  puncte, în subplotul 2 de studiu a reprezentat  $16,33 \pm 1,66$  și mult mai mare scor în subplotul 3 de studiu  $22,65 \pm 5,94$  puncte, deasemenea a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). Scorul i MELD a determinat  $71,25 \pm 9,86$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $66,78 \pm 12,94$  puncte în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu a constat  $77,19 \pm 10,34$  puncte, a existat diferență semnificativ statistică ( $p < 0,005$ ). A existat diferență semnificativ statistic a pentru scorul MELD-AS în subplotul 1 de studiu a determinat  $25,03 \pm 15,10$  puncte, în subplotul 2 de studiu a constatat  $22,88 \pm 9,09$  puncte, iar în subplotul 3 de studiu a prezentat  $27,87 \pm 13,46$  puncte. Scorul MESO-Index în subplotul 1 de studiu a prezentat  $1,17 \pm 0,35$  puncte, în subplotul 2 de studiu  $1,05 \pm 0,11$  puncte, iar în subplotul 3 de studiu  $1,42 \pm 0,47$  puncte, a existat diferență semnificativ

statistică ( $p < 0,005$ ). Pentru scorul UKELD în subplotul 1 de studiu a constatat  $55,96 \pm 3,77$  puncte, în subplotul 2 a prezentat  $54,07 \pm 1,40$  puncte, iar în subplotul 3 de studiu a determinat  $58,92 \pm 4,92$ , a existat diferență semnificativă statistică ( $p < 0,005$ ). Scorul Refit MELD a prezentat în subplotul 1 de studiu  $16,21 \pm 4,32$  puncte, în subplotul 2 de studiu a constatat  $14,63 \pm 1,82$  puncte, pe când în subplotul 3 de studiu  $19,17 \pm 5,67$  puncte, a existat diferență semnificativă statistică ( $p < 0,005$ ). Pentru scorul Refit MELD-Na  $14,28 \pm 3,40$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $13,16 \pm 1,49$  puncte în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu  $13,82 \pm 5,52$  puncte, fără diferențe semnificativ statistic ( $p > 0,005$ ). Scorul up MELD a prezentat valori  $3,77 \pm 0,40$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $3,59 \pm 0,23$  puncte în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu  $4,11 \pm 0,79$  puncte, a existat diferență semnificativă statistică ( $p < 0,005$ ). Scorul MELD 3.0 a obținut valori  $17,19 \pm 5,68$  puncte în subplotul 1 de studiu,  $13,37 \pm 2,79$  puncte în subplotul 2 de studiu, comparativ mult mai mare a fost în subplotul 3 de studiu  $21,94 \pm 7,19$  puncte, deasemenea au existat diferență semnificativă statistică ( $p < 0,005$ ).

În studiul nostru, sunt utilizate date bazate pe populație și este diferit de alte studii. Folosind date de la o populație mică de pacienți cu ciroză hepatică, constatăm că foarte puțini pacienți cu MELD Na scăzut sunt pe lista de așteptare pentru transplant de ficat, chiar dacă aproximativ 10% posedă factori de risc care conferă o mortalitate mare pînă la 1 an. În plus, unii pacienții cu MELD Na scăzut, însă au risc crescut, doar aproximativ 4% au fost pe lista de așteptare. Comparația dintre cei aflați pe lista de așteptare cu cei care nu sunt pe lista de așteptare din acest subgrup a arătat că pacienții aflați pe lista de așteptare aveau mai multe șanse să aibă un scor MELD Na mai mare și mai probabil să aibă diagnosticul de boală colestatică. Cu toate acestea, nu au fost observate diferențe de vîrstă, sex, comorbidități non-hepatice între cele 3 subgrupuri. Prin urmare, este probabil că există mulți pacienți cu MELD Na scăzut care nu sunt în prezent listați pentru transplant hepatic care pot beneficia de procedură. De fapt, mulți s-ar putea să nu fie supuși unei evaluări pentru transplantul de ficat.

Sursele din literatura de specialitate care au fost studiate menționează că revizuirea sistematică a pacienților cu scoruri MELD Na scăzut, care pot prezenta un risc ridicat de deces, au în prezent acces mai puțin la transplant hepatic, așa cum demonstrează o scădere a proporțiilor de pacienți cu MELD scăzut pe lista de așteptare la nivel național între 2004 și 2014. În 2004, 58,5% din populația pe lista de așteptare au fost pacienți cu scoruri MELD  $< 15$  și pînă în 2014, proporția a scăzut la 45,6 %. Mai important, în 2004, 11,7% dintre pacienții pe lista de așteptare care au primit un transplant de ficat aveau un MELD  $< 15$ , comparativ cu doar 2,7% în 2014 [3] Politica de alocare a MELD a avut un efect semnificativ asupra selecția pacienților pentru transplant hepatic care nu poate fi ignorat. Acest efect negativ este probabil să persistă, în

ciuda utilizării curente a scorului MELD Na pentru alocare în loc de MELD. Foarte important, noi modificări suplimentare în politică, cum ar fi partajarea regională a organelor pentru pacienții cu MELD Na >35 [24], astfel, va scădea probabil și mai mult lista pacienților cu MELD Na <15. Datorită disparității regionale în disponibilitatea organelor din SUA, acest efect negativ va afecta probabil regiunile extrem de competitive într-o măsură mai mare [25].

Se susține adesea că mulți pacienți cu MELD Na scăzut și cu risc ridicat nu sunt candidați pentru transplant de ficat [71]. Astfel, în acest studiu efectuăm o analiză de subgrupe pentru a examina factorii de risc de mortalitate în rândul pacienților cu MELD Na scăzut pe lista de așteptare pentru transplant hepatic în contextul populației mai largi de pacienți cu MELD Na scăzut cu ciroză. Constatăm că printre pacienții cu MELD Na scăzut listați pentru transplantul hepatic, factorii de risc pentru mortalitate sunt aceiași ca cei care nu sunt enumerați, totuși, efectul malnutriției (după ajustarea pentru mai multe variabile, inclusiv o albumină scăzută) a fost semnificativ mai mare pentru pacienții din subgrupul 2 de studiu față de cei din subgrupul 3 de studiu. Pentru hidrotoraxul hepatic, riscul de deces a fost crescut la cei care nu erau pe lista de așteptare, deși nu este semnificativ statistic pentru cei aflați pe lista de așteptare [25].

Un posibil motiv pentru care hidrotoraxul hepatic conferă un risc crescut pentru pacienții care nu sunt aflați pe lista de așteptare este probabil tendința profesioniștilor fără transplant de a încerca drenajul, clasificând astfel acești pacienți la un risc crescut de complicații [26].

Așadar, evaluarea scorurilor prognostice a mortalității timpurii pînă la TH, analiza Curbei ROC pentru scorul MELD 3.0 areea a fost de 0,790 (0,694-0,885) valoarea  $p$  fiind mai mică de 0,005 ceea ce semnifică că modelul este bun pentru aplicare în practica clinică și este semnificativ statistic, fiind un scor care exclude discrepanța dintre genul masculin și feminin, astfel asigură o mai bună distribuție a grefelor hepatice, scorul UKELD-ul care s-a remarcat ca al doilea scor semnificativ statistic în studiul dat calculat prin analiza ROC, AUC – 0,778 (0,679-0,877),  $p < 0,005$ .

Scorul refit MELD a obținut o AUC de 0,776 (0,676-0,877), respectiv  $p < 0,005$ . Scorul MELD Na areea a prezentat 0,772 (0,673-0,872), respectiv  $p < 0,005$ . Scorul up MELD areea a determinat 0,769 (0,665-0,873),  $p < 0,005$ . Scorul MESO Index a prezentat areea de 0,767 (0,665-0,870),  $p < 0,005$ . Scorul MELD a obținut o valoare de 0,762 (0,658-0,866),  $p < 0,005$ . iMELD a obținut o valoare de 0,711 (0,603-0,820), valoarea lui  $p < 0,005$ . Scorul MELD AS a obținut o valoare de 0,373 (0,261-0,484), valoarea lui  $p$  de 0,037 fiind nesemnificativ statistic. Scorul refit MELD Na a obținut cea mai mică aree 0,352 (0,231-0,474), iar valoarea lui  $p$  a fost 0,016, fiind nesemnificativ statistic.

Un studiu recent al lui *Godfrey et al.* a sugerat că acuratețea predictivă a scorului MELD a scăzut de-a lungul timpului, atribuită schimbării demografice a bolii hepatice, cu o statistică c de 0,80 în 2003 pînă la 0,70 în 2015. Aplicarea unei statistici c dependente de timp a fost utilizat în dezvoltarea și validarea scorului MELD și MELD Na, la același set de date s-a raportat o statistică c de 0,839 pentru MELD Na în 2015 [209]. Datele demografice ale bolii hepatice s-au schimbat într-adevăr de la dezvoltarea scorului MELD original și așa cum se arată în studiul nostru, recalibrarea folosind date contemporane și luarea în considerare a variabilelor suplimentare poate îmbunătăți și mai mult predicția mortalității pe lista de așteptare pentru transplant de ficat.

În anul 2015, în Statele Unite au fost adăugați pe lista de așteptare pentru TH 11.951 de pacienți adulți, dintre care 6.230 au fost transplantați și 2.917 au fost excluși din cauza decesului sau fiind prea bolnavi pentru transplant ilustrînd modul în care alocarea ficatului este complicată de o aprovizionare de organe care nu poate satisface nevoia prezentă. În sistemul actual din Statele Unite, toți pacienții cu scoruri MELD de 40 și mai mari sunt enumerați la 40 și clasați în funcție de timp pe lista de așteptare la acel scor. Astfel, pacienții încetează să acumuleze puncte MELD odată ce ajung la un scor de 40, în ciuda creșterii riscului de deces pe lista de așteptare [95].

Determinarea acurateței diagnostice în studiul nostru pentru scorul MELD a obținut valori ale sensibilității - 82,4% și specificității - 42,4%. Cut-off-ul pentru scorul MELD a fost de 17,78. Scorul MELD 3.0 a obținut cea mai bună sensibilitate medie de - 88,2%, din 34 de pacienți decedați în mai puțin de 90 de zile. Cut-off-ul pentru scorul MELD 3.0 a fost de 19,5, iar 30 de pacienți au avut scorul MELD 3.0 mai mare de 19,5. Specificitatea deasemenea cea mai bună care a fost de - 50%, la 66 de pacienți care au decedat mai tîrziu de de 90 de zile, 33 de pacienți au avut scorul MELD 3.0 mai mic de 19,5, cu cît scorul a fost mai mic de 19,5, astfel mai puțini au decedat. Valoarea predictivă pozitivă (VPP) pentru MELD 3.0 a fost destul de înalt – 47,6%, din totalul pacienților 63 care au avut scorul MELD 3.0 mai mare 19,5%, iar 30 de pacienți au decedat în mai puțin de 90 zile, iar Valoarea predictivă negativă (VPN) – 89,2%, din 37 de pacienți care au avut MELD 3.0 mai mic de 19,5, iar 33 de pacienți au decedat mai tîrziu de 90 de zile.

Cercetările cele mai recente au raportat în mod constant că femeile sunt mult mai puțin probabil să primească un transplant în comparație cu bărbații cu același scor MELD, care poate fi legat de o serie de factori [41]. În primul rînd, efectul biologic predominant este că creatinina serică supraestimează rata de filtrare glomerulară și astfel subestimează riscul de deces la femei în comparație cu bărbații cu aceeași creatinina [46]. S-a estimat că femeile primesc de la 1 pînă

la 2,4 puncte MELD derivate de creatinină mai puține decât bărbații cu disfuncție renală similară. În al doilea rând, femeile tind să aibă o cavitate abdominală mai mică, ceea ce le limitează capacitatea de a primi organe mai mari. În al treilea rând, anumite afecțiuni pot afecta în mod diferit bărbații și femeile (de exemplu, carcinomul hepatocelular), ceea ce poate confunda prioritățile în alocarea ficatului [48].

În datele noastre, genul feminin a fost asociat cu un risc semnificativ mai mare de deces, iar MELD 3.0 acordă 1,3 puncte suplimentare femeilor, ceea ce va ajuta la atenuarea disparității de gen în accesul la transplant. De asemenea, este important de menționat că scorul nu adaugă pur și simplu puncte suplimentare pentru femei, însă îmbunătățește predicția pentru populație în general.

În ciuda acestor puncte forte, pot exista preocupări cu privire la noul scor. În primul rând, îmbunătățirea dintre MELD Na și MELD 3.0 poate părea mică. Statisticile de concordanță (de la Harrell) au fost 0,862 și, respectiv, 0,869. Cu toate acestea, această diferență este semnificativă statistic și similară cu cea observată între MELD inițial și MELDNa (0,868 față de 0,877) [174].

Un studiu similar, publicat în 2019 în care 266 de pacienți cu patologie hepatică au fost incluși în lista de așteptare pentru transplant de ficat. Doar 119 pacienți (44,7%) au fost transplantați, în timp ce 103 au decedat în perioada de așteptare. Patruzeci de pacienți au rămas în așteptare și 4 pacienți și-au schimbat locația. Grupa de sânge a fost similară între grupuri, cu predominanța A Rh-pozitiv în ambele grupuri. Scorul MELD a fost semnificativ mai mare în grupul pacienților decedați ( $28 \pm 7$  vs  $25 \pm 6$ ; respectiv  $p=0,014$ ). Cu toate acestea, în grupul transplantaților, MELD preoperator nu a afectat supraviețuirea. Durata timpului de așteptare și așteptarea de peste 90 de zile au fost similare între grupul transplantaților și a celor decedați (mediană, 138 vs 87 de zile; respectiv  $p=0,744$ ; 57% vs 49%). Frecvența HCC a fost semnificativ mai mare în grupul transplantaților (29% vs 11%;  $p=0,002$ ). În ceea ce privește HCC ca etiologie, durata timpului de așteptare a fost, de asemenea, similară cu alte etiologii (270 vs 225 zile;  $p=0,488$ ). Scorul MELD la pacienții cu HCC a fost mai scăzut în comparație cu alte etiologii ( $24,4 \pm 4$  vs  $26,8 \pm 6,8$ ; respectiv  $p=0,098$ ) [42].

Având în vedere că foarte puțini pacienți cu MELD Na scăzut sunt pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, este important să se vizeze pacienții cu MELD Na scăzut, care prezintă un risc ridicat pentru evaluare. Lipsa de organe disponibile este o barieră semnificativă în calea transplantului de organe. Acest deficit înseamnă că adesea pacienții cu MELD Na scăzut pot beneficia de organele marginale. Transplantul de ficat de la donator viu ar putea oferi o alternativă de salvare a vieții. S-a demonstrat că transplantul de ficat de la donator viu oferă beneficii de supraviețuire pentru pacienții cu scoruri MELD < 15 [29]. Prin urmare, se pot face

eforturi mai mari pentru a identifica pacienții cu MELD Na scăzut care ar putea beneficia de transplant.

Analiza din acest studiu nu poate lua în considerare toți factorii care sunt luați în considerare pentru lista de așteptare pentru transplant, cum ar fi abuzul de alcool. De asemenea, nu putem determina dacă anumiți pacienți au fost trimiși sau au fost supuși unei evaluări de transplant. Acceptăm că, într-adevăr, nu toți pacienții cu MELD Na cu risc ridicat și scăzut sunt de fapt candidați la transplant și dacă sunt candidați la transplant, nu toți ar putea avea donatori de ficat. Cu toate acestea, analiza noastră oferă dovezi că utilizarea scorului MELD Na pentru lista de așteptare poate reduce accesul la transplant hepatic pentru unii pacienți cu risc ridicat și că pacienții cu MELD Na scăzut în prezent pe lista de așteptare formează o populație foarte selectată de pacienți.

Transplantul hepatic poate să nu fie singura abordare de management pentru pacienții cu risc ridicat cu MELD Na scăzut. În acest studiu am identificat varicele esofagiene fără hemoragie ca fiind asociate cu un risc redus de deces în modelul multivariat. Noi postulăm că aceștia sunt pacienți pentru care hipertensiunea portală este diagnosticată foarte devreme în cursul clinic sau pacienți care primesc un management medical mai bun sau ambele. De asemenea, este posibil ca acest grup de pacienți să aibă un avantaj biologic unic prin faptul că dezvoltă varice care nu au tendința de hemoragie. Emitem ipoteza că printre pacienții cu MELD scăzut, diagnosticul foarte precoce al hipertensiunii portale și o îngrijire îmbunătățită pot preveni decesul pacientului și transplantul hepatic poate să nu fie necesar [43].

Evaluarea sistematică a calității publicațiilor precedente ale modelelor de prognostic investigate a subliniat că ar putea exista probleme relevante de calitate acestor studii. În special validitatea statistică și evaluarea modelelor necesită o atenție mai mare în majoritatea studiilor. Este evident că multe modele de prognostic au fost dezvoltate fără a ține cont de criteriile de evaluare a calității pentru modelele de prognostic, așa cum sunt propuse de *Jacob și colab.* [9].

Aceste rezultate coincid cu datele altor studii similare, prioritizarea pacienților și accesul lor în timp util la un organ pentru transplantul de ficat echivalează frecvent cu o decizie asupra vieții și morții. Prin urmare, considerăm că standardele etice foarte înalte și o evaluare amănunțită a calității și validității modelelor de prognostic care sunt utilizate pentru o astfel de utilizare sunt obligatorii. O astfel de evaluare include analiza validității interne, externe și statistice, precum și evaluarea potrivirii modelului și a practicabilității clinice. *Jacob și colab.* au propus o abordare metodologică excelentă încă din 2005 [10]. O dezbatere privind alegerea modelului de prognostic care se intenționează a fi aplicat pentru alocarea hepatică și prioritizarea transplantului hepatic ar trebui să fie ghidată de date științifice solide și de o evaluare



aprofundată a calității modelului respectiv. Acest lucru ar necesita o demonstrație a sensibilității, specificității și corectitudinii generale a predicției unui astfel de model, inclusiv potrivirea modelului său atunci când este aplicat populației în care se intenționează să fie implementat. În cohorta noastră datele prezentate sugerează că scorul MELD 3.0 ar putea oferi o predicție mai precisă a mortalității la 90 de zile pe lista de așteptare pentru transplant în comparație cu scorul MELD.

În studiul nostru au fost utilizate datele din cadrul Agenției Naționale de Transplant, un centru extrem de competitiv în ceea ce privește organele disponibile pentru transplantul de ficat. De asemenea, sursa noastră de date a luat în considerare pacienții care au fost la evidență și la alte centre de peste hotare. Cu toate acestea, având în vedere că datele utilizate în studiu au fost de la un singur centru, populația este mai diversă. În plus, urmărirea în acest studiu a avut loc pe o perioadă de 9 ani, permițând evaluarea supraviețuirii pe termen lung.

În timp ce politica de alocare, care utilizează MELD Na reprezintă un pas înainte, limitarea persistentă ar trebui să determine dezvoltarea unor instrumente mai cuprinzătoare de predicție a riscurilor în viitor. Identificarea cu acuratețe a acelor pacienți cu cel mai mare risc de mortalitate și selecția lor vizată pentru transplant hepatic sau alte modalități de management oferă o oportunitate de a salva vieți suplimentare [116].

Un studiu a constatat, rata ridicată de mortalitate pentru pacienții aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic la un singur centru german: 23,6% la 6 luni și 35,1% la 1 an după listarea inițială. Datele recente confirmă că aceasta este o problemă majoră, iar 26% dintre candidații adulți pentru transplant hepatic fiind în cele din urmă eliminați de pe lista de așteptare din cauza decesului sau a înrăutățirii stării de sănătate [117]. Astfel, o dată cu implementarea și adaptarea mecanismelor de alocare, deficitul sever de organe este un alt motiv pentru ratele ridicate de mortalitate și prin urmare, joacă încă un rol dominant pentru rezultatele candidaților pe lista de așteptare. Creșterea constantă a pragului scorului MELD este o provocare, deoarece este o consecință a timpului crescut pentru progresia bolii și apariția complicațiilor, ceea ce duce în cele din urmă la rate crescute de a fi exclus din listă. Motivele scăderii și stagnerii donărilor de organe în Germania până în 2017 sunt multifactoriale. În urma descoperirilor neregulilor sistematice în cadrul a 2 centre majore de transplant a zdruncinat încrederea în sistemul de alocare și a dus la reducerea considerabil a transplanturilor hepatice și a înregistrărilor pentru transplant hepatic ulterior [164].

Un studiu, de exemplu, a evaluat rata mortalității ale pacienților aflați pe lista de așteptare care au suportat transplant hepatic (n=289) față de acei candidați care au rămas pe lista de așteptare fără a fi vreodată transplantați (n=192) în perioada de observație. În perioada de studiu,

un număr total de 133 (27,7%) pacienți au decedat după ce au fost înregistrați ca candidați pentru transplant hepatic. Analiza Kaplan-Meier a tuturor pacienților de pe lista de așteptare a demonstrat rate de supraviețuire la 30 de zile, 3 luni, 6 luni și 1 an de 89,7%, 81,5%, 76,4% și, respectiv, 64,9%. Scorul mediu MELD al pacienților la momentul includerii în listă a fost  $16,9 \pm 10,2$  și  $22,3 \pm 9,3$  la momentul transplantului. Acest scor actual se situează deasupra mediei MELD a primitorilor din 7 centre majore de transplant după introducerea sistemului MELD în Germania (decembrie 2016 până în decembrie 2017), care la acel moment era de  $19,6 \pm 10$  la momentul transplantului hepatic [162]. Acest lucru reflectă creșterea constantă a scorului MELD pentru pacienții aflați pe lista de așteptare. Caracteristicile pacienților pe lista de așteptare asociate cu transplant hepatic după înregistrarea pe lista de așteptare, pe lângă scorul MELD mai contează înălțimea corpului, sindromul hepatorenal, hemoragia variceală, tratamentul în terapie intensivă, disfuncția diastolică și intervenții chirurgicale abdominale anterioară au avut o șansă mai mare de a primi transplant hepatic. Pacienții aveau mai multe șanse de a fi transplantați atunci când erau mai înalți, dar erau mai puțin probabili atunci când erau prezente comorbiditățile. Sindromul hepatorenal, tratamentul în Terapie Intensivă și disfuncția diastolică cresc semnificativ riscurile peri- și postoperatorii pentru recipient. Intervenția chirurgicală abdominală anterioară prelungește cel mai probabil hepatectomia primitorului, ceea ce determină un timp mai lung de ischemie la rece, care, la rândul său, este asociat cu mult mai multe complicații postoperatorii [168]. Hemoragia variceală reflectă severitatea hipertensiunii portale și prin urmare, acest lucru se adaugă la riscul procedurii în sine, cu o pierdere crescută de sânge în timpul intervenției chirurgicale. Pacienții ar putea avea episoade de hemoragie variceală în timp ce sunt pe lista de așteptare, ceea ce ar scădea șansele de a fi transplantați în general [165].

În studiul nostru validarea noului scor de predicție a mortalității la pacienții din lista de transplant de ficat din Republica Moldova s-a efectuat reclasificarea candidaților pentru transplant hepatic între 2 scoruri care au fost semnificativ mai bune scorul MELD Na și MELD 3.0 în setul de validare a fost, distribuția a scorului MELD Na și MELD 3.0 a fost considerată corectă în 79,62 % de cazuri (211 din 265 de pacienți), iar 153 au fost < 20, iar 120 au fost corecți. MELD Na și MELD 3.0 < 20 clasificați corect au fost 78,43%. În timp ce mai mulți pacienți au fost subcategorizați 35 (13,21%) decât supracategorizați 19 (7,17%). Din cei 100 de pacienți decedați 79 (79%) au rămas în aceeași categorie, în timp ce 10 (10%) au fost reclasificați incorect cu diminuarea categoriei și 11 (11%) au fost corect reclasificați cu creșterea supracategoriei, cu creșterea netă cu 1 (1%) pacient. Schimbarea mai semnificativă a fost la pacienții care au fost înregistrați cu MELD-Na de 20-29 (n=84), 50 au decedat și 30-39 (n=19) au decedat 25 de pacienți. Decedați MELD 20-29 au fost MELD-Na (n=50), MELD 3.0 (n=34),

MELD 30-39 cu MELD-Na au fost (n=25), iar cu MELD 3.0 (n=20). Proporția decedaților a fost mai mare la pacienții care au avut o categorie mai înaltă și din (n=35) care au fost subcategorizați mai jos au decedat (n=10) pacienți 28,57%. Din pacienții supracategorizați (n=19) au decedat 11 pacienți. Proporția pacienților decedaților a fost mai mare la pacienți supracategorizați și mai mică la pacienții subcategorizați în comparație la cei care scorul nu a fost schimbat. Astfel, discrepanța dintre aceste două scoruri e mai importantă atunci când crește, (n=19) 7,7% din pacienți cărora li s-a oferit destule puncte pentru a fi recategorizați pînă la categoria 40+, respectiv acești pacienți au avut o șansă mai mare de a primi organul și posibil de a evita decesul. Proporția pacienților decedați care au fost categorizați mai sus sau mai jos a fost mai mare decît la cei care au fost categorizați corect.

Cea mai eficientă abordare pentru a reduce mortalitatea pe lista de așteptare pentru transplant de ficat este de a crește numărul de organe transplantabile. Pe baza stării actuale, pot fi implementate mai multe strategii pentru a crește numărul de organe donatoare în Republica Moldova. În primul rînd, creșterea utilizării organelor donatoare optime, ca în cazul transplantului de ficat legat de vii, ar putea fi o opțiune pentru a oferi acestor pacienți un organ donator la timp după listare, în timp ce se află într-o condiție fizică relativ stabilă. Utilizarea donatorilor vii, pentru receptorii atent selecționați, s-a demonstrat a fi eficientă și este asociată cu un risc scăzut pentru donator [166]. În afară de aceste strategii, o schimbare a legislației și utilizarea donatorilor în moarte clinică cerebrală, ar putea fi o altă oportunitate de a aborda deficitul de organe. De asemenea, schimbarea legislației donării a sistemului cu consimțămînt prezumat pentru donarea de organe decedate să fie încă o oportunitate. Exemplul remarcabil al Spaniei, care a crescut ratele donatorilor pînă la 40 la milion de locuitori, demonstrează că există soluții care pot fi implementate [208].

În urma evaluării datelor literaturii de specialitate [17, 50, 118] și a rezultatelor studiului prezent am elaborat un algoritm de diagnostic și supraveghere a pacienților cu ciroză hepatică din lista de așteptare pentru TH (figura 15).

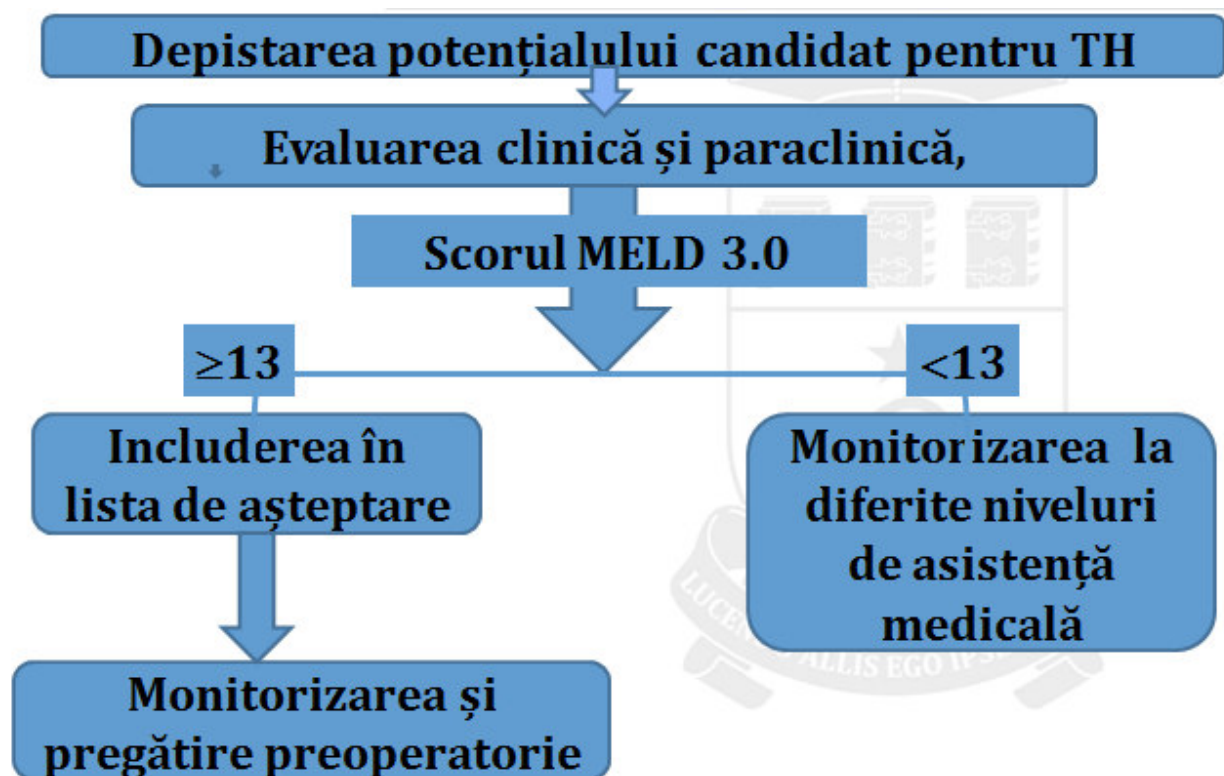


Figura 16. Algoritm general de conduită a recipientului pentru transplant hepatic

## CONCLUZII

1. Caracterizînd clinic-evolutiv pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată din lista de așteptare pentru transplant de ficat am evidențiat că vârsta medie a fost în jur de 50 ani și majoritatea pacienților (76,7%) incluși în lista de așteptare au fost vârsta aptă de muncă (<55 ani). În 70% de cazuri au fost cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta. Durata medie de așteptare a transplantului de ficat a fost în jur de 13 luni. Majoritatea pacienților au prezentat sindrom colestatic, citolitic, hepatopriv și hiperspenism. Mediana scorului MELD Na la includerea în listă a fost de  $20,58 \pm 5,39$ . Ascita (90,6%) și encefalopatia (74,3%) au fost cele mai frecvente complicații a cirozei hepatice la pacienții din studiu. La 46% din pacienți din lista de așteptare a fost cel puțin cîte 1 episod de hemoragie digestivă superioară din varice.
2. Analiza factorilor de priorizare a recipientilor din lista de așteptare pentru transplant hepatic a permis stabilirea faptului că prezența patologiei terminale hepatice cauzate de virusul Delta (70% din transplantați); prezența episoadelor de hemoragie digestive superioară din varice esofagiene (33% de pacienți transplantați); mediana scorului MELD Na la transplantați este de  $18,81 \pm 4,57$ ; iar la cei activi scorul de prognostic MELD Na ( $16,60 \pm 1,67$ ).
3. Comparația acurateții predictive a scorului MELD, MELD Na și MESO-index a demonstrat că MELD Na s-a prezentat unul din cel mai eficient predictor de prognostic a mortalității la 3 luni în comparație cu scorul MELD și MESO-index în populația studiată (AUROC MELD vs MELD Na vs MESO-index – 0,762 vs 0,772 vs 0,767).
4. Validarea externă a pus în evidență faptul că mortalitatea la 90 de zile a fost prognozată de către scorul MELD 3.0 cut-off-ul > 17, cu o sensibilitate (88,2%) și specificitate (50%), Curba AUROC 0,790 (95% ÎI 0,694-0,885) superioară în comparație cu restul scorurilor prognostice analizate și poate de fapt servi pentru înrolarea pacienților în lista de așteptare pentru transplant hepatic în programul național, ca un scor pentru viitor, fiind un predictor prognostic util atât pentru supraviețuirea pe termen scurt, cît și pe termen lung, cu alocarea grefelor mai echitabile pe diferite populații și evitarea neechității între bărbați și femei în lista de așteptare.
5. Luînd în considerație perioada de așteptare de  $29,17 \pm 16,22$  luni s-a elaborat un algoritm de înrolare a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală decompensată și includerea în lista de așteptare pentru transplant hepatic, folosind validarea scorului prognostic MELD 3.0 cu cut-off-ul 13, care va aprecierea momentului limită pentru accesul la o greafă și prioritizarea în timp util pentru a asigura șanse cît mai mari de supraviețuire a tuturor recipientilor aflați pe listele de așteptare pentru transplant hepatic.

## RECOMANDĂRI PRACTICE

Pentru facilitarea soluționării problemelor evidențiate în cadrul studiului propunem următoarele recomandări:

- La nivelul medicinei practice (prestatori de servicii medicale):

1. Aplicarea scorului MELD 3.0 la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală la nivelul asistenței medicale primare (scorul >13 reprezintă indicația de trimitere a pacientului la medic de familie, hepatolog, infecționist, chirurg).

- La nivelul factorilor de decizie (Ministerul Sănătății și Agenția de Transplant de ficat):

1. De a introduce algoritmul elaborat a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală în Protocolul clinic național „Transplantul hepatic”

- La nivelul cercetărilor științifice de perspectivă:

1. Luând în considerație durata de așteptare în medie de  $29,17 \pm 16,22$  luni și mortalitatea de 50 % în lista de așteptare pentru transplant de ficat este evident necesitatea revizurii modalității de coordonare și monitorizare în favoarea recipienților privind ameliorarea factorilor de priorizare.

## BIBLIOGRAFIE

1. Abaalkhail F., Elsiey H., Elbeshbeshy H., Shawkat M., Yousif S., Ullah W. et al. Treatment of patients with hepatitis C virus infection with ledipasvir-sofosbuvir in the liver transplant setting. *Transplantation*. 2017; 101(2): 2739-2745.
2. Abdallah M., Waleed M., Bell M., Nelson M., Wong R., Sundaram V. et al. Systematic review with meta-analysis: Liver transplant provides survival benefit in patients with acute on chronic liver failure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52: 222–232.
3. Adam R., Karam V., Cailliez V. Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018; 31(12): 1293–1317.
4. Adams D., Lacroix C., Antonini T., Lozeron P., Denier C., Kreib A. et al. Symptomatic and proven de novo amyloid polyneuropathy in familial amyloid polyneuropathy domino liver recipients. *Amyloid*. 2011; 18(1): 174-177.
5. Al Sebayel M., Abaalkhail F., Al Abbad S., AlBahili H., Elsiey H., Aleid M. et al. Liver transplantation in the Kingdom of Saudi Arabia. *Liver Transplant*. 2017; 23: 1312-1317.
6. Al Traif I., Al Balwi M., Abdulkarim I., Handoo F., Alqhamdi H., Alotaibi M. et al. HCV genotypes among 1013 Saudi nationals: a multicenter study. *Ann Saudi Med*. 2013; 33: 10-12.
7. Al-Adra D., Hammel L., Roberts J., Woodle E., Levine D., Mandelbrot D. et al. Pretransplant solid organ malignancy and organ transplant candidacy: A consensus expert opinion statement. *Am J Transplant*. 2021; 21: 460-474.
8. Alghamdi A., Alghamdi M., Sanai F., Alghamdi H., Aba-Alkhail F., Alswat K. et al. Saslt guidelines: Update in treatment of Hepatitis C virus infection. *Saudi J Gastroenterol*. 2016; 22 (Suppl 2): S25-S57.
9. Al-Hamoudi W., Elsiey H., Bendahmash A., Al-Masri N., Ali S., Allam N. et al. Liver transplantation for hepatitis B virus: Decreasing indication and changing trends. *World J Gastroenterol*. 2015; 21: 8140-8147.
10. Allen A., Heimbach J., Larson J. et al. Reduced access to liver transplantation in women: Role of height, MELD exception scores, and renal function underestimation. *Transplantation*. 2018; 102(10): 1710–6.
11. Allen A., Heimbach J., Larson J., Mara K., Kim W., Kamath P. et al. Reduced access to liver transplantation in women: role of height, meld exception scores, and renal function underestimation. *Transplantation*. 2018; 102: 1710–1716.
12. Alonso E. Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol*. 2015; 64: 433-485.
13. An J., Shim J., Kim S., Lee D., Kim K., Lim Y. et al. Prevalence and prediction of coronary artery disease in patients with liver cirrhosis: a registry-based matched casecontrol study. *Circulation*. 2014; 130: 1353-1362.
14. Arroyo V., Moreau R., Jalan R., Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will reclassify cirrhosis. *J Hepatol*. 2015; 62(1Suppl): S131–43.
15. Artru F., Louvet A., Ruiz I., Levesque E., Labreuche J., Ursic-Bedoya J. et al. Liver transplantation in the most severely ill cirrhotic patients: a multicenter study in acute-on-chronic liver failure grade 3. *J Hepatol*. 2017; 67:708–715.
16. Artzner T., Michard B., Weiss E., Barbier L., Noorah, Z., Merle J. et al. Liver transplantation for critically ill cirrhotic patients: stratifying utility based on pretransplant factors. *Am J Transplant*. 2020; 20: 2437–2448.

17. Aseni P., De Feo T., De Carlis L., Valente U., Colledan M. et al. A prospective policy development to increase splitliver transplantation for 2 adult recipients: results of a 12-year multicenter collaborative study. *Ann Surg.* 2014; 259: 157-165.
18. Asman Y., Evenson A., Even-Sapir E., Shibolet O. Fludeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography as a prognostic tool before liver transplantation, resection, and loco-ablative therapies for hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant.* 2015; 21: 572-580.
19. Asrani S., Devarbhavi H., Eaton J. Burden of liver diseases in the world. *J Hepatol.* 2019; 70: 151–171.
20. Asrani S., Jennings L., Kim W. et al. MELD-GRAIL-Na: glomerular filtration rate and mortality on liver-transplant waiting list. *Hepatology.* 2020; 71: 1766–1774.
21. Bai Z., Li B., Lin S., Liu B., Li Y., Zhu Q. et al. Development and validation of CAGIB score for evaluating the prognosis of cirrhosis with acute gastrointestinal bleeding: a retrospective multicenter study. *Adv Ther.* 2019; 36(11): 3211–3220.
22. Bajaj J., Tandon P., O’Leary J. The impact of albumin use on resolution of hyponatremia in hospitalized patients with cirrhosis. *The American journal of gastroenterology.* 2018; 113(9): 1339.
23. Bajaj J., Wade J., Gibson D. The multidimensional burden of cirrhosis and hepatic encephalopathy on patients and caregivers. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106: 1646–1653.
24. Barber K., Madden S., Allen J., Collett D., Neuberger J., Gimson A. Elective liver transplant list mortality: development of a United Kingdom end-stage liver disease score. *Transplantation.* 2011; 92: 469-476.
25. Benckert C., Quante M., Thelen A., Bartels M., Laudi S., Berg T. et al. Impact of the MELD allocation after its implementation in liver transplantation. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46: 941-948.
26. Berliba E., Dumbrava V-T., Peltec A., Ghercavi D., Rusanovschii V. Metode neinvazive de evaluare a fibrozei hepatice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2016, nr 4(68), p. 35-38. ISSN 1729-8687.
27. Bernal W., Jalan R., Quaglia A., Simpson K., Wendon J., Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet.* 2015; 386(10003): 1576–1587.
28. Bernardi M., Gitto S., Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol.* 2011; 54: 1297-1306.
29. Blok J., Putter H., Metselaar H. Identification and validation of the predictive capacity of risk factors and models in liver transplantation over time. *Transplant Direct.* 2018; 4(9): e382.
30. Boberg K., Lind G. Primary sclerosing cholangitis and malignancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2011; 11: 25-26.
31. Bottino R. Clinical Practice EASL Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol.* 2017; 66: 1047–81.
32. Braat A., Blok J., Putter H. The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant.* 2012; 12(10): 2789–2796.
33. Briceño J., Ciria R. Limits for adult liver donation in Spain. *Transplant Proc.* 2014; 46: 3079-3081.
34. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2005; 42: 1208-1236.



35. Burgoci S. Transplant hepatic pentru carcinom hepatocelular. Managementul preoperator optimal. În: *Arta Medica*.2020; 2(75): pp. 25-31. DOI: 10.5281/zenodo.3979740. UDC: 616.36-006.6-089.843
36. Burra P., Ferrarese A., Feltrin G. Quality of life and adherence in liver transplant recipients. *Minerva Gastroenterol*. 2018; 64: 180–186.
37. Burra P., Samuel D., Sundaram V., Duvoux C., Petrowsky H., Terrault N. et al. Limitations of current liver donor allocation systems and the impact of newer indications for liver transplantation. *J Hepatol*. 2021; 75: 178–190.
38. Byass P. The global burden of liver disease: a challenge for methods and for public health. *BMC Med*. 2014; 12:159.
39. Cai C., Chen H., Lu M., Chen G. Model for end-stage liver disease-sodium predicts prognosis in patients with chronic severe hepatitis, B. *Chin Med J*. 2008; 17: 87-89.
40. Caroline C Jadlowiec., Timucin Taner. Liver transplantation: Current status and challenges. *World J Gastroenterol*. 2014; 22(18): 4438-4445.
41. Cervoni J., Amorós À., Bañares R., Montero J., Soriano G., Weil D. et al. Prognostic value of c-reactive protein in cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016; 28: 1028–1034.
42. Chaib E., Massad E., Varone B., Bordini A., Galvão F., Crescenzi A. et al. The impact of the introduction of MELD on the dynamics of the liver transplantation waiting list in São Paulo, Brazil. *J Transplant*. 2014; 2014: 2197 e89.
43. Chan S., Fan S., Lo C., Liu C., Wong J. Toward current standards of donor right hepatectomy for adult-to-adult live donor liver transplantation through the experience of 200 cases. *Ann Surg*. 2007; 245: 110-117.
44. Charlton M., Everson G., Flamm S., Kumar P., Landis C., Brown R. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology*. 2015; 149: 649-659.
45. Chen C., Concejero A., Lin T., Lin Y., Chiang Y., Wang C., et al. Outcome of routine use of microsurgical biliary reconstruction in pediatric living donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2013; 20: 492-497.
46. Chen J., Asch S. Machine learning and prediction in medicine — beyond the peak of inflated expectations. *N Engl J Med*. 2017; 376: 2507–2509.
47. Chen Y., Liu Y., Seto W. Prognostic value of hepatorenal function by modified model for end-stage liver disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7: e009020.
48. Cholongitas E., Burroughs A. The evolution in the prioritization for liver transplantation. *Ann Gastroenterol*. 2012; 25: 6-13.
49. Clavien P. EASL Clinical Practice Guidelines on the Management of Ascites, Spontaneous Bacterial peritonitis, and Hepatorenal Syndrome in Cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 53: 397-417.
50. Collins G., Moons K. Reporting of artificial intelligence prediction models. *Lancet*. 2019; 393: 1577–1579.
51. Collins G., Reitsma J., Altman D., Moons K. Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis or Diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD Statement. *Br J Surg*. 2015; 102:148-158.
52. Contreras A., McCormack L., Andraus W., Souza M. Current status of liver

- transplantation in Latin America. *Int J Surg*. 2020; 82: 14–21.
53. Cooper D., Hara H., Ezzelarab M., Bottino R., Trucco M., Phelps C. et al. The potential of genetically-engineered pigs in providing an alternative source of organs and cells for transplantation. *J Biome Res*. 2013; 27(4): 249-53.
  54. Crespo G., Mario Z., Navasa M., Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012; 142: 1373-1383.
  55. Crespo G., Trota N., Londono M., Mauro E., Balielias C., Castells L. et al. The efficacy of direct anti-HCV drugs improves early post-liver transplant survival and induces significant changes in waiting list composition. *J Hepatol*. 2018; 10: 1113-1115.
  56. Curry M., Forns X., Chung R., Terrault N., Brown R., Fenkel J. et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of hcv infection after liver transplantation: An open-label study. *Gastroenterology*. 2015; 148: 100-107.
  57. D'Amico G., Morabito A., D'Amico M. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018; 68: 563–576.
  58. Dare A., Plank L., Phillips A., Gane E., Harrison B., Orr D. et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2014; 20: 281-290.
  59. De Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: Report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol*. 2010; 12: 762-768.
  60. Debette-Gratien M., Tabouret T., Antonini M., Dalmay F., Carrier P., Legros R. et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation*. 2015; 99(1): 145–50.
  61. Debray T., Vergouwe Y., Koffijberg H. A new framework to enhance the interpretation of external validation studies of clinical prediction models. *J Clin Epidemiol*. 2015; 68: 279–289.
  62. Dolgin N., Movahedi B., Martins P. Decade-long trends in liver transplant waitlist removal due to illness severity: the impact of centers for medicare and medicaid policy. *J Am Coll Surg*. 2016; 222(6):1054–1065.
  63. Doyle M., Maynard E., Lin Y., Vachharajani N., Shenoy S., Anderson C, Earl M. et al. Outcomes with split liver transplantation are equivalent to those with whole organ transplantation. *J Am Coll Surg*. 2013; 217: 102-112.
  64. Drangoi I., Taran N., Hotineanu A., Peltec A. Evaluation of liver transplantation waiting list structure from Republic of Moldova. *4 Up Date on Hepatology*. Course. Bucharest, Romania, 2017; p.12.
  65. Dutkowski P., Linecker M., Deoliveira M., Mullhaupt B., Clavien P. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015; 148: 307–323.
  66. Duvoux C., Roudot-Thoraval F., Decaens T. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a model including a-fetoprotein improves the performance of Milan criteria. *Gastroenterology*. 2012; 143: 986–94.
  67. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *J. Hepatol*. 2016; 64: 433–485.
  68. Eurotransplant Manual. Version 4. 3. 2014; 1: 13. Disponibil la:

- [https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5\\_elas18.pdf](https://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=chapter5_elas18.pdf)
69. Fagioli S., Colli A., Bruno R., Craxi A., Gaeta G., Grossi P. et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: report of an AISF consensus conference. *J Hepatol.* 2014; 60: 1075-1089.
  70. Falah M., Taran N., Hotineanu A., Peltec A. The efficacy of MELD score in prediction liver transplantation Waiting list mortality. In: *4 UpDate on Hepatology Course Bucharest*. Romania, 2017, 6-7 aprilie. In: rezumate p. 8
  71. Fede G., D'Amico G., Arvaniti V., Tsochatzis E, Germani G., Georgiadis D. et al. Renal failure and cirrhosis: A systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol.* 2012; 56: 810-818.
  72. Felmler D., Coilly A., Chung R., Samuel D., Baumert T. New perspectives for preventing hepatitis C virus liver graft infection. *Lancet Infect Dis.* 2016; 16: 735–745.
  73. Ferre-Aracil C., Lledó J., Aguilera L., Garcia-Paredes A., Rodriguez-Santiago E., Graus J. et al. Current allocation policy is favorable for patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2018; 50: 1345 e50.
  74. Flemming J., Dewit Y., Mah J. Incidence of cirrhosis in young birth cohorts in Canada from 1997 to 2016: a retrospective population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 217–226.
  75. Francoz C., Belghiti J., Castaing D., Chazouillères O., DuclosVallée J-C., Duvoux C. et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the french model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl.* 2011; 17: 1137-1151.
  76. Francoz C., Prié D., Abdelrazek W. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1169–1177.
  77. Francoz C., Valla D., Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *Journal of Hepatology.* 2012; 57: 203-212.
  78. Freeman R. A decade of model for end-stage liver disease: lessons learned and need for re-evaluation of allocation policies. *Curr Opin Organ Transplant.* 2012; 17: 211-215.
  79. Fukuhara T. Impact of preoperative serum sodium concentration in living donor liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 978-984.
  80. Fukui H. Do vasopressin V2 receptor antagonists benefit cirrhotics with refractory ascites. *World Journal Gastroenterology.* 2015; 21: 11584-11596.
  81. Ghabril M., Jackson M., Gotur R. Most individuals with advanced cirrhosis have sleep disturbances, which are associated with poor quality of life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15: 1271–1278.
  82. Godfrey E., Malik T., Lai J. Declining predictive power of MELD in an era of changing etiology of liver disease. *Am J Transplant.* 2019; 19(12): 3299–3307.
  83. Gorgen A., Rosales R., Sadler E. Patterns and predictors of mortality after wait list dropout of patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation. *Transplantation.* 2019 ;103: 2136–2143.
  84. Goudsmit B., Putter H., Tushuizen M. Validation of the model for end-stage liver disease sodium (MELD-Na) score in the Eurotransplant region. *Am J Transplant.* 2021; 21: 229–240.

85. Grossi P. Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol.* 2018; 69: 154-181.
86. Gudima D., Țurcanu A., Taran N., Tofan-Scutaru L., Berliba E., Tcaciuc E., Peltec A. Hepatita virală Delta: imunopatogenie și evoluție clinică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științele medicale.* Chișinău, 2017; 3 (55), p. 21-26.. ISSN 1857-0011.
87. Gustot T., Fernandez J., Garcia E., Morando F., Caraceni P., Alessandria C. et al. Clinical course of acute on chronic liver failure: syndrome and effects on prognosis. *Hepatology.* 2015; 62: 243–52.
88. Hernaez R., Kramer J., Liu Y. Prevalence and short-term mortality in a national US cohort with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2019; 71: 638–639.
89. Hernaez R., Liu Y., Kramer J., Rana A., El-Serag H., Kanwal F. Model for end-stage liver disease-sodium underestimates 90-day mortality risk in patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol.* 2020; 73: 1425–1433.
90. Hotineanu A., Burgoci S. Chirurgia hepatică extremă. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020, Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020, p. 413.
91. Hotineanu A., Burgoci S., Natalia T., Vitalie S., Cazacu D., Ivancov G. Transplant hepatic în Republica Moldova. În: *National Congress of Surgery.* 2022; Vol.117, Supplement 1, p. 127-128. ISSN: 1221-9118.
92. Hotineanu A., Peltec A., Castells L. Transplant hepatic: Spania vs Republica Moldova – schimb de experiență. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* Chișinău, 2015, 1(46), p. 179-184. ISSN 1857-0011.
93. Hotineanu V., Hotineanu A., Burgoci S., Ivancov G., Taran N., Peltec A. et al. The 5 – year experience in liver transplantation. *Chirurgia.* 2018; 85(6.2): 111 ISSN 0023-2130.
94. Hotineanu V., Hotineanu A., Dumbravă V., Taran N., Burgoci S., Peltec A. et al. Transplantul hepatic adult - adult de la donator viu. În: *Materiale Congresului Național de Chirurgie.* 2014; Sinaia, România, p.74.
95. Hotineanu V., Hotineanu A., Ivancov G., Burgoci S., Sirghi V., Cazacu D. et al. Transplant Hepatic. *Protocol clinic național.* PCN- 347. 2019; Chișinău. p102.
96. Hotineanu V., Hotineanu A., Peltec A. Transplant hepatic efectuat în premieră în Republica Moldova. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină.* Chișinău, 2013; nr. 5 (50), p. 126-132. ISSN 1729-8687.
97. Huo T., Lin H., Wu J. Different model for end-stage liver disease score block distributions may have a variable ability for outcome prediction. *Transplantation.* 2005; 80:1414–1418.
98. Ishaque T., Kernodle A., Motter J. Transplant center-level variation in wait list mortality for candidates with the same biological MELD. *Am J Transplant.* 2021; 21: 3305–3311.
99. Iurciuc V., Toacă I., Buga D., Taran N., Ivancov G., **Pîrvu V.**, Peltec A. Analiza diferitelor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale.* 2019; 2(62): 122-125. ISSN 1857-0011.
100. Jacob M., Lewsey J., Sharpin C., Gimson A., Rela M. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transplantation.* 2005; 11: 814-825.
101. Jain M., Rich N., Ahn C. Evaluation of a multifaceted intervention to reduce health disparities in hepatitis C screening: a pre-post analysis. *Hepatology.* 2019; 70: 40–50.

102. Jara M., Malinowski M., Luttgert K., Schott E., Neuhaus P., Stockmann M. Prognostic value of enzymatic liver function for the estimation of short-term survival of liver transplant candidates: a prospective study with the Limax test. *Transpl Int.* 2015; 28(1): 52–58.
103. Jochmans I, Van Rosmalen M., Pirenne J., Samuel U. Adult liver allocation in Eurotransplant. *Transplantation.* 2017; 101(7): 1542–1550.
104. John S., Thuluvath P. Hyponatremia in cirrhosis: pathophysiology and management. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 3197-3205.
105. Juan J., Marfa M., Manuel L. Impact of MELD allocation system on waiting list and early post-liver transplant mortality. *Plos one.* 2016; 17: 110-112.
106. Kanwal F., Kramer J., Asch S. Risk of hepatocellular cancer in HCV patients treated with direct-acting antiviral agents. *Gastroenterology.* 2017; 153: 996–1005.
107. Kappen T., Van K., Van W. Evaluating the impact of prediction models: lessons learned, challenges and recommendations. *Diagn Progn Res.* 2018; 2: 11.
108. Kim H., Yang J., El-Serag H. Awareness of chronic viral hepatitis in the United States: an update from National Health and Nutrition Examination Survey. *J Viral Hepat.* 2019; 26: 596–602.
109. Kim M., Kato T., Farr M. Hepatic dysfunction in ambulatory patients with heart failure: application of the MELD scoring system for outcome prediction. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61: 2253–2261.
110. Kim W., Lake J., Smith J. Optn/srtr 2016 annual data report: liver. *Am J Transplant.* 2018; 18(1): 172–253.
111. Kim W., Mannalithara A., Heimbach J. MELD 3.0: The end-stage liver disease model updated for the modern era. *Gastroenterology.* 2021; 161(6): 1887–1895.
112. Koch D., Fallon M. Hepatopulmonary syndrome. *Clin Liver Dis.* 2014; 18: 407-420.
113. Kwong A., Mannalithara A., Kim W. The decreasing predictive power of MELD in an era of changing etiology of liver disease. *Am J Transplant.* 2020; 20(3): 901–902.
114. Lai J., Covinsky KE., McCulloch C, Feng S. The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 235–242.
115. Landis C. EASL clinical practice guidelines: liver transplantation. *J Hepatol.* 2016; 64: 433–485.
116. Lars B., Pere G., Hendrik V., Hugh W. Serum sodium as a risk factor for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and ascites. *Journal of Gastroenterology and Hepatology Foundation and John Wiley & Sons Australia.* 2018; 12: 585-589.
117. Latt N., Niazi M., Pysopoulos N. Liver transplant allocation policies and outcomes in the United States: a comprehensive review. *Method World J.* 2022; 12(1): 32–42.
118. Lee K., Kim D. Management of Chronic Hepatitis B. *Korean J Hepatol.* 2007; (4): 447-488.
119. Lee W., Chan K., Chou H., Wu T., Lee C., Soong R. et al. Feasibility of split liver transplantation for 2 adults in the model of end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2013; 258: 306-311.
120. Lee W., Chou H., Wu T., Lee C., Chan K. Indicators and outcome of liver transplantation in acute liver decompensation after flares of hepatitis B. *J Viral Hepat.*

- 2011; 18: 193-199.
121. Leise M., Kim W., Kremers W., Larson J., Benson J., Therneau T. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1952-1960.
  122. Leithead J., Ferguson J., Hayes P. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008; 14: 1159-1164.
  123. Lenz P., Conrad B., Kucharzik T., Hilker E., Fegeler W., Ullerich H. et al. Prevalence, associations, and trends of biliary-tract candidiasis: a prospective observational study. *Gastrointest Endosc*. 2009; 70: 480-487.
  124. Levesque E., Winter A., Noorah Z., Daures J., Landais P., Feray C. et al. Impact of acute-on-chronic liver failure on 90-day mortality following a first liver transplantation. *Liver Int*. 2017; 37: 684–693.
  125. Liaw Y., Sheen I., Lee C., Akarca U., Papatheodoridis G., Suet-Hing Wong F. et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine/TDF, and entecavir in patients with decompensated chronic hepatitis B liver disease. *Hepatology*. 2011; 53: 62-72.
  126. Linecker M., Krones T., Berg T., Niemann C., Steadman R., Dutkowski P. et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the “sickest first” policy—a search for the upper limits. *J Hepatol*. 2018; 68: 798–813.
  127. Locke J., Shelton B., Olthoff K., Pomfret E., Forde K., Sawinski D. et al. Quantifying Sex-Based Disparities in Liver Allocation. *JAMA Surg*. 2020; 155: e201129.
  128. Luca A., Miraglia R., Maruzzelli L., D’Amico M., Tuzzolino F. Early liver failure after transjugular intrahepatic portosystemic shunt in patients with cirrhosis with model for end-stage liver disease score of 12 or less: incidence, outcome and prognostic factors. *Radiology*. 2016; 280: 622–629.
  129. Luijken K., Wynants L., Van S. Changing predictor measurement procedures affected the performance of prediction models in clinical examples. *J Clin Epidemiol*. 2020; 119: 7–18.
  130. Luis I., Mana V. MELD score predicts survival in patients treated with transjugular intrahepatic portosystemic shunt after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2018; p.844.
  131. Mahmud N., Asrani S., Kaplan D. Predictive role of end-stage liver disease-lactate model and lactate clearance for in-hospital mortality in a national cirrhosis cohort. *Transpl*. 2021; 27(2): 177–189.
  132. Manns M., Samuel D., Gane E., Mutimer D., McCaughan G., Buti M., Prieto M. et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, openlabel, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 685–697.
  133. Mapakshi S., Kramer J., Richardson P. Positive predictive value of international classification of diseases, 10 th revision, codes for cirrhosis and its related complications. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16: 1677–1678.
  134. Marubashi S., Kobayashi S., Wada H., Kawamoto K., Eguchi H., Doki Y. et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg*. 2013; 37: 2671-2677.

135. Matesanz R., Domínguez-Gil B., Coll E. How Spain reached 40 deceased organ donors per million population. *Am J Transplant.* 2017; 17(6): 1447–1454.
136. Mazzaferro V., Llovet J., Miceli R. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 35–43.
137. McCaughan G., Munn S. Liver transplantation in Australia and New Zealand. *Liver Transpl.* 2016; 22: 830–838.
138. McCormack L., Gadano A., Lendoire J., Inventarza O., Andriani O., Gil O. et al. Model for end-stage liver disease-based allocation system for liver transplantation in Argentina: does it work outside the United States. *Oxford.* 2010; 12: 456–464.
139. Melk A., Babitsch B., Borchert-Morlins B. Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation. *Transplantation.* 2019; 103: 1094–1110.
140. Messina J., Humphreys I., Flaxman A., Brown A., Cooke G., Pybus O. et al. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015; 61: 77–87.
141. Munteanu D., Stanciu C., Trifan A., Evaluation of prognostic factors in decompensated liver cirrhosis with ascites and spontaneous bacterial peritonitis. *Internai Medicine – Pediatrics.* 2015; Iași, voi. 119, no 4.
142. Murata M., Kato T., Kuwaki K. Preoperative hepatic dysfunction could predict postoperative mortality and morbidity in patients undergoing cardiac surgery: utilization of the MELD scoring system. *Int J Cardiol.* 2016; 203: 682–689.
143. Muzaale D., Dagher N., Montgomery R., Taranto S., McBride M., Segev D. Estimates of early death, acute liver failure, and long-term mortality among live liver donors. *Gastroenterology.* 2012; 142: 273–280.
144. Nadim M., Dinorcía J., Ji L. Inequity in organ allocation for patients awaiting liver transplantation: rationale for uncapping the model for end-stage liver disease. *Journal of hepatology.* 2017; 67(3): 517–525.
145. Orman E., Mayorga M., Wheeler S. Declining liver graft quality threatens the future of liver transplantation in the United States. *Liver Transpl.* 2015; 21(8): 1040–1050.
146. Pandya K., Sastry V., Panlilio M. Differential impact of extended criteria donors after brain death or circulatory death in adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2020; 26: 1603–1617.
147. Paraschiv A. Evoluția situației epidemiologice prin hepatite cronice, ciroze hepatice și cancer hepatic în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științele medicale. Chișinău, 2018;* p. 84, CZU: [616.36-002.2+616.36-004+616.36-006]-036.22(478).
148. Pavel M., Fuster J. Expansion of the hepatocellular carcinoma Milan criteria in liver transplantation: future directions. *World J Gastroenterol.* 2018; 24: 3626–3636.
149. Peltec A. Cum securitatea donatorului viu după hepatectomia efectuată pentru donare depinde de gradul steatozei hepatice nonalcoolice preexistente. În: *Materiale Congresului Național de Chirurgie 2016, 01 – 04 iunie 2016, Sinaia, România,* p.88-89.
150. Peltec A. Impactul bolii ficatului gras în transplant hepatic: etapa posttransplant. În: *Buletinul Academiei de științe a Moldovei. Științele medicale. Chișinău, 2017;* 3 (55), p. 169-175. ISSN 1857-0011.

151. Peltec A., Alnabghalie M. Endothelial dysfunction in non alcoholic fatty liver disease. *One Health & Risk Management*. 2022; vol 3, issue 1, 4-10.
152. Peltec A., Hotineanu A., Brașoveanu V., Ivancov G., Tăran N., Moraru E. et al. Cum steatoză hepatică non-alcoolică al grefei influențează securitatea donatorului după transplant hepatic de la donator viu. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2014; 4, in press. ISSN 1857-0011.
153. Peltec A., Hotineanu A., Hotineanu V., Brașoveanu V., Dumbrava V., Taran N. et al. Steatoza hepatică nonalcoolică și transplantul hepatic: controverse, rezultate și progrese. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2014; nr 5(56), p. 149-152. ISSN 1729-8687.
154. Peltec A., Hotineanu A., Popescu I., Brașoveanu V. The impact of liver steatosis on the postoperative evolution after right lobe living-donor hepatectomy. In: *Medicine and Pharmacy Report*. 2021; 3(94): S43-S50. ISSN 2602-0807.
155. 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. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(8): e2877.
156. Piano S., Tonon M., Vettore E., Stanco M., Pilutti C., Romano A. et al. Incidence, predictors and outcomes of acute-on-chronic liver failure in outpatients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2017; 67: 1177–1184.
157. Pimpin L., Cortez-Pinto H., Negro A. Burden of liver disease in Europe: epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69: 718–735.
158. **Pîrvu V.** Analiza și validarea diferitor scoruri prognostice pe populația cu ciroză hepatică din programul de transplant hepatic din Republica Moldova. În: *National Congress of Surgery*. 2022; Vol.117, Supplement 1, p. 221. ISSN: 1221-9118.
159. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Taran N., Ivancov G., Toacă I., Buga D. Prezentarea generală a indicațiilor și contraindicațiilor pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), p. 96-99. ISSN 1857-0011.
160. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Toacă I., Ivancov G., Iurciuc V., Peltec A. et al. Assessment of early complications afterwards liver transplantation. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 2020; p. 435.
161. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A. Managementul pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic: un impact major asupra succesului ficatului transplantat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021; nr. 3(71), p. 118-122. ISSN 1857-0011.
162. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A. Transplantul hepatic în insuficiență hepatică acută: un scenariu provocator. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021; nr. 3(71), p. 111-117. ISSN 1857-0011.
163. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A., Taran N., Ivancov G., Toacă I., Buga D., Pîrvu C. Complicații pulmonare precoce în perioada post transplant de ficat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021; nr. 1(69), p. 184-190. ISSN 1857-0011.



164. Polyak A., Kuo A., Sundaram V. Evolution of liver transplant organ allocation policy: Current limitations and future directions. *World J Hepatol.* 2021; 13(8): 830–839.
165. Poordad F., Hezode C., Trinh R., Kowdley K., Zeuzem S., Agarwal K. et al. Ombitasvir and Dasabuvir with Ribavirin for Hepatitis C with Cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1973–1982.
166. Putignano A., Gustot T. New concepts in acute-on-chronic liver failure: Implications for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2017; 23: 234–243.
167. Remmler J., Schneider C., Treuner-Kaueroff T., Bartels M., Seehofer D., Scholz M. et al. Increased level of interleukin 6 associates with increased 90-day and 1-year mortality in patients with end-stage liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 16: 730–737.
168. Ricardo S., Harald S., Marc B. Prognostic abilities and quality assessment of models for the prediction of 90-day mortality in liver transplant waiting list patients. *PLOS ONE.* 2017; 12(1): e0170499.
169. Salvalaggio P., Afonso R., Pereira L., Ferraz-Neto B. The MELD system and liver transplant waiting-list mortality in developing countries: lessons learned from Sao Paulo, Brazil. *Einstein.* 2012; 10(3): 278–85.
170. Salvalaggio P., Dzebisashvili N., MacLeod K. The interaction among donor characteristics, severity of liver disease, and the cost of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 17(3): 233–242.
171. Samuel D., Weber R., Stock P., Duclos-Vallée J., Terrault N. Are HIV-infected patients candidates for liver transplantation. *J Hepatol.* 2008; 48: 697–707.
172. Sarmast N., Ogola G., Kouznetsova M. Model for end-stage liver disease-lactate and prediction of in patient mortality in patients with chronic liver disease. *Hepatology.* 2020; 72(5): 1747–1757.
173. Sass D., Reich DJ. Liver transplantation in the 21st century: expanding the donor options. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011; 40: 641–658.
174. Schlitt H., Loss M., Scherer M., Becker T., Jauch K., Nashan B. et al. Current developments in liver transplantation in Germany: MELD-based organ allocation and incentives for transplant centres. *Z Gastroenterol.* 2011; 49: 30–38.
175. Schrem H., Kaltenborn A. Germany: Avoid more organ transplant scandals. *Nature.* 2013; 498: 37.
176. Schrem H., Reichert B., Fruehauf N., Becker T., Lehner F., Kleine M. et al. The Donor-Risk-Index, ECDScore and D-MELD-Score all fail to predict short-term outcome after liver transplantation with acceptable sensitivity and specificity. *Ann Transplant.* 2012; 17: 5–13.
177. Schrem H., Reichert M., Reichert B., Becker T., Lehner F., Kleine M. et al. Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant lab-MELD score >30. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397: 717–726.
178. Serenari M., Cescon M., Cucchetti A., Pinna A. Liver function impairment in liver transplantation and after extended hepatectomy. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 7922–7929.
179. Shaheen F. Organ Transplantation in Saudi Arabia. *Transplantation.* 2016; 100: 1387–1389.
180. Sharma P., Schaubel D., Gong Q., Guidinger M., Merion R. End-stage liver disease

- candidates at the highest model for end-stage liver disease scores have higher wait-list mortality than status-1A candidates. *Hepatology*. 2012; 55: 192-198.
181. Sharma, P., Schaubel D., Goodrich N., Merion R. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation. *LiverTranspl*. 2015; 38: 310-313.
182. Shim J., Lee H., Kim K., Lim Y., Chung Y., Lee Y. et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 52: 176-182.
183. Sotiropoulos GC, Radtke A, Molmenti EP, Schroeder T, Baba HA, Frilling A, Broelsch CE, Malagó M. Long-term follow-up after right hepatectomy for adult living donation and attitudes toward the procedure. *Ann Surg*. 2011; 254: 694-700.
184. Spinei L., Lozan O., Badan V. *Biostatistica*. Chişinău: Şcoala de Menegement în Sănătate Publică, 2009; p. 186.
185. Spinei V., Tcaciuc E., Berliba E., **Pîrvu V.**, Peltec A. Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu“. Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienţii din lista de aşteptare pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Ştiinţe a Moldovei. Ştiinţe Medicale*. Chişinău, 2019; nr. 2(62), pp. 135-141. ISSN 1857-0011.
186. Steyerberg E., Harrell F. Prediction models need appropriate internal, internal-external, and external validation. *J Clin Epidemiol*. 2016; 69: 245–247.
187. Su F., Yu L., Berry K. Aging of liver transplant registrants and recipients: trends and impact on waitlist outcomes, post-transplantation outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterology*. 2016; 150(2): 441–453.
188. Sumeet K. Asrani, W. Ray Kim, Organ allocation for chronic liver disease: model for end-stage liver disease and beyond. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010; 26(3): 209- 213.
189. Sun L., Yu J., Zhao Y., Kang., Li S. Influential factors of prognosis in lamivudine treatment for patients with acute-on chronic hepatitis B liver failure. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 583-590.
190. Sun Q., Ding J., Xu D., Chen Y., Hong L., Ye Z. et al. Prediction of the prognosis of patients with acute on chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model. *J Viral Hepat*. 2009; 16: 464-470.
191. Sundaram V., Shah P., Mahmud N. Patients with chronic severe acute liver failure are disadvantaged by the end-stage liver disease-based organ allocation policy model. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(7): 1204–1213.
192. Sundaram V., Shah P., Wong R. Patients with acute on chronic liver failure grade 3 have greater 14-day waitlist mortality than status-1a patients. *Hepatology*. 2019; 70(1): 334–345.
193. Tacke F., Kroy D., Barreiros A., Neumann U. Liver transplantation in Germany. *Liver Transpl*. 2016; 22 (8): 1136–1142.
194. Tapper E., Kanwal F., Asrani S. Patient reported outcomes in cirrhosis: a scoping review of the literature. *Hepatology*. 2018; 67: 2375–2383.
195. Taran N., Hotineanu A., Burgoci S., Lupaşco I., Peltec A. Transplantul – o speranţă la viaţă. Caz clinic. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemiţanu”*. 21-23 octombrie 2020, Abstract book. Chişinău: CEP „Medicina”, 2020, p. 457.

196. Taran N., Hotineanu A., Hotineanu V., Dumbrava V., Lupașco Iu., Ivancov Gr. Evaluarea candidaților pentru transplant hepatic: criteriile de selecție și obiective. *Bolile ficatului*. 2017; p. 109-112, CZU: 616.36-089.843-06.
197. Taran N., Toacă I., Buga D., Iurciuc V., Ivancov G., **Pîrvu V.** et al. Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), p. 122-125. ISSN 1857-0011.
198. The Familial Amyloidotic Polyneuropathy World Transplant Registry and The Domino Liver Transplant Registry. *Accessed January*. 2014; 51(7): 1304–1317.
199. Thuluvath P., Thuluvath A., Hanish S., Savva Y. Liver transplantation in patients with multiple organ failures: Feasibility and outcomes. *J Hepatol*. 2018; 69: 1047–1056.
200. Toacă I., Berliba E., Peltec A., Țurcanu A., Buga D., **Pîrvu V.** et al. Complicații precoce și tardive în transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), p. 168-174. ISSN 1857-0011.
201. Toacă I., Hotineanu A., **Pîrvu V.**, Peltec A., Buga D. et al. Complications of liver transplantation. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*, 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020, p. 457.
202. Toro-Diaz H., Mayorga M., Barritt A., Orman E., Wheeler S. Predicting liver transplant capacity using discrete event simulation. *Med Decis Making*. 2015; 35(6): 784–796.
203. Trieu J., Bilal M., Hmoud B. Factors associated with waiting time on the liver transplant list: an analysis of the United Network for Organ Sharing data base. *Ann Gastroenterol*. 2018; 31: 84.
204. Trivedi H., Danford C., Iriana S. Comparison of transient elastography and model for end-stage liver disease-sodium to model for end-stage liver diseasesodium alone to predict mortality and liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33 (1S Suppl 1): e753–757.
205. Tschuor C., Ferrarese A., Kuemmerli C. Liver Allocation Study Group. Allocation of liver grafts worldwide—is there a best system. *J Hepatol*. 2019; 71: 707–718.
206. Țurcanu 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. În: *Rom. J. Intern. Med.*, 2019; 57(1): 37-46. DOI: 10.2478/rjim-2018-0026 online. ISSN 2501-062X. IF 0,255.
207. Van Coile L., Decruyenaere A., Colpaert K. Epidemiology, causes, evolution and outcome in a single-center cohort of 1116 critically ill patients with hypoxic hepatitis. *Ann Intensive Care*. 2018; 8: 15.
208. Vanderwerken D., Wood N., Segev D., Gentry S. The precise relationship between model for end-stage liver disease and survival without a liver transplant. *Hepatology*. 2021; 74: 950–960.
209. Vibert E, Azoulay D, Hoti E, Iacopinelli S, Samuel D, Salloum C, Lemoine A, Bismuth H, Castaing D, Adam R. Progression of alpha-fetoprotein before liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: a critical factor. *Am J Transplant*. 2010; 10: 129–137.
210. Vincent D., Delphine W., Jean-Paul C., Thierry T. New prognostic markers in liver cirrhosis, *World J Hepatol* 2015 May 28; 7(9): 1244-1250.

211. Vitale A., Volk M., De Feo T., Burra P., Frigo A., Ramirez R. et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol.* 2014; 60: 290-7. doi: 10.1016/j.jhep.2013.10.010 PMID: 24161408.
212. Volk M., Tocco R., Bazick J., Rakoski M., Lok A. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107(2): 247–252.
213. Weil D., Levesque E., McPhall M., Cavalazzi R., Theocaridou E., Cholongitas E. et al. Prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care unit: a metaanalysis. *Ann Int Care.* 2017;7:33.
214. Weismue T., Fikatas P., Schmidt J., Barreiros A., Otto G., Beckebaum S. et al. Multicentric evaluation of model for end-stage liver disease-based allocation and survival after liver transplantation in Germany limitations of the „sickest first”- concept. *TranspUnt.* 2011; 24: 91-99.
215. Weiss J., Elmer A., Mahillo B. Evolution of deceased organ donation activity vs. efficiency over a 15 year period. *Transplantation.* 2018; 102(10): 1768–1778.
216. Wong M., Huang J., George J. The changing epidemiology of liver diseases in the Asia-Pacific region. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16: 57–73.
217. Wong R., Aguilar M., Cheung R., Perumpail R., Harrison S., Younossi ZM. et al. Non-alcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver diseases among adults a waiting liver transplantation in the United States. *Gastroenterology.* 2015;148:547–55.
218. World Health Organization. *WHO calls for better monitoring of viral hepatitis and liver cancer.* 2019: 2018. Disponibil la : <https://www.who.int/hepatitis/news-events/hepatitis-surveillanceprotocol-story/en/>. Accessed 2019.
219. Wray C., Scovotti J., Tobis J., Niemann C., Planinsic R., Walia A. et al. Liver transplantation outcome in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multiinstitutional study. *Am J Transplant* 2013; 13: 184-191.
220. Yin Y., Li Y., Shao L., Yuan S., Liu B., Lin S. et al. Effect of body mass index on the prognosis of liver cirrhosis. *Front Nutr.* 2021; 8:700132. doi: 10.3389/fnut.2021.700132. PMID: 34490322; PMCID: PMC8417598.
221. Zheng Y. Predicting short-term survival after liver transplantation on eight score systems: a national report from China liver transplant registry. *Transplant.* 2017; Scientific Reports | 7:42253 | DOI: 10.1038/srep42253.
222. **Пырву В.,** Хотиняну А., Пелтек А, Палии К. Оценка ранних осложнений после трансплантации печени. В: *Двадцать шестая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя (28 – 30 сентября 2020 года).* Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020; vol. 30, issue 5, с. 49. ISSN: 1382-4376.

**Anexa 1. Chestionar clinic structurat de evaluare a pacienților cu ciroză hepatică incluși  
in lista de așteptare pentru transplant hepatic**

Protocol clinic nr.:.....Data :.....

Date social-demografice

1. Nume/Prenume:.....
2. Data/luna/anul nașterii.....
3. Vîrsta.....
4. Domiciliu.....
5. Data înscrierii în lista de așteptare pentru transplant de ficat.....
6. Data deces.....
7. Data Transplant.....
8. Data Deces Posttransplant.....
9. Durata așteptării.....
10. Etiologie .....
11. Înălțime.....
12. Greutate.....
13. Zona geografică 1.Nord, 2.Centru, 3.Sud, 4.Transnistria
14. Mediu 1. Urban, 2.Rural
15. Sex 1. Masculin, 2. Feminin
16. Grupa sanguine 1. O, 2. A, 3. B, 4. AB
17. Rezus 1. Pozitiv, 2.Negativ
18. Statut 1. Transplantat, 2. Transplantat Extern, 3. Decedat, 4.Activ

**I. Antecedente personale**

Nr/o	Factori de risc	Da	Nu
19.	Contact cu persoane HBV		
20.	Transfuzii		
21.	Intervenții chirurgicale		
22.	Membrii ai familiei purtători de HBV		
23.	Manipulații endoscopice		
24.	Manipulații stomatologice		
25.	Traume deschise		
26.	Utilizatori de droguri		
27.	Diabet Zaharat tip II		
28.	Dializă		
29.	HTA		
30.	Tratament antiviral		

**II. Evaluarea Hematologică**

Indice/Rezultat/Data	
31. Hemoglobina g/dl	
32. Eritrocite $10^6$ /uL	
33. Leucocite $10^3$ /uL	

34. Trombocite $10^3/uL$	
35. INR (Plasma)	

### III. Evaluare biochimică

Indice/Valori/Data		Indice/Valori/Data	
36. ALAT U/L		46. Colesterol mmol/l	
37. ASAT U/L		47. LDL	
38. Bilirubina Totală $\mu\text{mol/l}$		48. HDL	
39. Fosfotaza alcalină U/L		49. Trigliceride	
40. GGTP U/L		50. Glucoza mmol/l	
41. Albumina g/l		51. Alfa-feto-proteina	
42. Ureea mmol/l		52. Kaliu mmol/l	
43. Creatinina $\mu\text{mol/l}$		53. Natriu mmol/l	
44. Protrombina %		54. Calciu	
45. Colinesteraza		55. Proteina g/l	

### IV. Complicațiile cirozei hepatice

Complicațiile Cirozei Hepatice	Da	Nu
56. Ascită		
57. Hemoragie din varice esofagiene		
58. Sindrom hepato-renal		
59. Hepatocarcinom		
60. Tromboză vena portă		
61. Peritonită spontan bacteriană		
62. Icter		
63. Encefalopatie hepatică		

### V. Scoruri Prognostice

Scor	Formula de calcul	Rezultat
64. MELD	$3,78 \log (\text{bilirubina (mg/dl)} + 1,12\log(\text{INR}) + 9,57 \log (\text{creatinina (mg/dl)}) + 6,43$	
65. MELD Na	$\text{MELD} - \text{Na (mmol/L)} - 0,025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}[\text{mmol/L}]) + 140$	
66. i MELD	$\text{MELD} + (\text{vîrsta(ani)} \times 0,3) - (0,7 \times \text{Na (mmol / L)}) + 100$	
67. MELD-AS	$\text{MELD} + 4,53 \times (\text{Na} < 135 \text{ mmol/l } [0,1]) + 4,46 \times (\text{ascite persistente } [0,1])$	
68. MESO Index (Huo et al., 2007)	$[\text{MELD}/\text{SNa (mmol/l)}] \times 10$	

69.UKELD (Barberetal., 2011)	$(1.485 \times \ln(\text{creatinine } [\mu\text{mol/l}])) + (3.13 \times \ln(\text{bilirubin } [\mu\text{mol/l}])) + (5.395 \times \ln(\text{INR})) - (81.565 \times \ln(\text{Na}^+ [\text{mmol/l}])) + 435$	
70. refitMELD (Leiseetal., 2011)	$8.485 \times \ln(\text{creatinine } [\text{mg/dl}]) + 4.082 \times \ln(\text{bilirubin } [\text{mg/dl}]) + 10.671 \times \ln(\text{INR}) + 7.432$	
71. refitMELD Na (Leise et al., 2011)	$6.792 \times \ln(\text{creatinine } [\text{mg/dl}]) + 4.258 \times \ln(\text{bilirubin } [\text{mg/dl}]) + 8.29 \times \ln(\text{INR}) + 0.652 \times (140 - \text{Na}^+ [\text{mmol/l}]) - 0.194 \times (140 - \text{Na}^+ [\text{mmol/l}]) \times (\text{BiliCC } [\text{mg/dl}]) + 6.327$	
72. MELD 3.0	$1.33 \text{ (if female)} + 4.56 * \log_e(\text{bilirubin}) + 0.82 * (137 - \text{Na}) - 0.24 * (137 - \text{Na}) * \log_e(\text{bilirubin}) + 9.09 * \log_e(\text{INR}) + 11.14 * \log_e(\text{creatinine}) + 1.85 * (3.5 - \text{albumin}) - 1.83 * (3.5 - \text{albumin}) * \log_e(\text{creatinine}) + 6.$	

## Anexa 2. Acte de implementare



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE AL REPUBLICII MOLDOVA

Instituția Medico-Sanitară Publică

SPITALUL CLINIC REPUBLICAN "TIMOFEI MOȘNEAGĂ"

MD-2025, mun. Chișinău, str. N. Testemițanu, 29

Tel: +373 22 72 85 85; +373 22 40 36 00/ e-mail: [scr@ms.md](mailto:scr@ms.md)

<http://www.scr.md>

APROB

Director IMSP Spitalul Clinic Republican  
„Timofei Moșneaga”



Andrei UNCUȚA

2023

ACTUL nr. 86

DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI

(în procesul științifico-practic)

- 1. Denumirea ofertei pentru implementare:** SCOR PROGNOSTIC NOU LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ ÎN LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC
  - 2. Autori:** PÎRVU Victor, doctorand, PELTEC Angela, conf. univ., dr.șt.med.; HOTINEANU Adrian, prof. univ., dr.hab.șt.med.; FERDOHLEB Alexandru, dr.hab.șt.med.conf.univ.; TARAN Natalia, dr.șt.med.; TCACIUC Eugen, prof. univ., dr.hab.șt.med.;
  - 3. Numărul inovației:** Nr.6056 din 19 Mai 2023
  - 4. Unde și când a fost implementată:** Propunerea a fost implementată în IMSP SCR „Timofei Moșneaga”, perioada 2021-2023 aa.
  - 5. Rezultatul implementării** Implementarea Scorului MELD 3.0 poate de fapt servi ca un scor nou pentru viitor, în lista de așteptare pentru transplant hepatic, care poate preciza rata mortalității la 90 de zile la pacienții cu ciroză hepatică, cu alocarea grefelor mai echitabile pe diferite populații și evitarea neechității între bărbați și femei.
  - 6. Eficacitatea implementării:** Rezultatul inovației constă în optimizarea scorurilor prognostice la pacienții cu ciroză hepatică din lista de așteptare pentru transplant hepatic.
- Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.*

Șef secție Chirurgie Hepatobiliopancreatică  
Dr. șt. med., conf.univ.,

Anatol CAZAC





Republica Moldova  
Ministerul Sănătății

# CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. 6056

Pentru inovația cu titlul  
**SCOR PROGNOSTIC NOU LA PACIENȚII CU  
CIROZĂ HEPATICĂ ÎN LISTA DE AȘTEPTARE  
PENTRU TRANSPLANT HEPATIC**

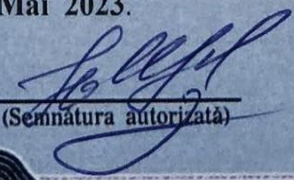
Inovația a fost înregistrată pe data de  
la Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie  
"Nicolae Testemițanu"

Se recunoaște calitatea de autor(i)

**PÎRVU Victor, PELTEC Angela,  
HOTINEANU Adrian, FERDOHLEB Alexandru,  
TARAN Natalia, TCACIUC Eugen**



Data eliberării 19 Mai 2023.

  
(Semnătura autorizată)

### ANEXA 3. Acordul informat al pacientului pentru participare în studiu

Comitetul de Etică a Cercetării

Aprobat ședința din 17.06.2019, nr.47

#### Acord informat

-Titlul studiului: „Analiza reperelor clinice-biologice și scorificarea pacienților cu ciroză hepatică în programul de transplant de ficat”

-Numele și adresa centrului de desfășurare a studiului: Departamentul Medicină Internă, USMF ”Nicolae Testemițanu”, Disciplina de gastroenterologie, secția hepatologie a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

-Numele / Prenumele participantului la studiu: \_\_\_\_\_

-Data de naștere a participantului la studiu: \_\_\_\_\_

-Când e cazul: Numele/Prenumele reprezentantului legal (martorul) al participantului la studiu: \_\_\_\_\_

-Declarație:

Eu subsemnatul, (numele), confirm că:

- am citit și înțeles formularul de informare (numărul versiunii și data acestuia)
- știu că participarea mea în acest studiu este voluntară și că oricând mă pot retrage din studiu fără a explica motivele retragerii
- știu că retragerea mea din studiu nu-mi va afecta în niciun fel dreptul la asistență medicală ulterioară
- înțeleg că datele mele personale (inclusiv cele medicale) pot fi examinate în regim de confidențialitate de către cei care monitorizează studiul, comitetul de etică a cercetării, de către autoritățile de reglementare din domeniu.

ACCEPT SĂ PARTICIP LA STUDIU „Analiza reperelor clinice-biologice și scorificarea pacienților cu ciroză hepatică în programul de transplant de ficat”.

\_\_\_\_\_  
Numele participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

\_\_\_\_\_  
Semnătura participantului la cercetare (sau a reprezentantului legal)

\_\_\_\_\_  
Data:

\_\_\_\_\_  
Când e cazul: Tipul relației dintre reprezentantul legal și participantul la cercetare

\_\_\_\_\_  
Persoana care a obținut acordul informat

## INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

a dlui **Pîrvu Victor**, în cadrul Laboratorului de cercetare științifică „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”, realizate la teza de doctor în științe medicale, cu tema: „Analiza reperelor clinice-biologice și scorificarea pacienților cu ciroză hepatică în programul de transplant de ficat”, Specialitatea Transplantologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

#### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**
- ✓ **articole în reviste de categoria B**
- 1. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Taran N., Ivancov G., Toacă I., Buga D., Peltec A. Prezentarea generală a indicațiilor și contraindicațiilor pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), pp. 96-99. ISSN 1857-0011.
- 2. Taran N., Toacă I., Buga D., Iurciuc V., Ivancov G., **Pîrvu V.**, Peltec A. Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), pp.122-125. ISSN 1857-0011.
- 3. Toacă I., Berliba E., Peltec A., Țurcanu A., Taran N., Ivancov G., Buga D., **Pîrvu V.** Complicații precoce și tardive în transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), pp. 168-174. ISSN 1857-0011.
- 4. Spinei V., Tcaciuc E., Berliba E., Țurcanu A., Taran N., Ivancov G., Hotineanu A., Buga D., **Pîrvu V.**, Peltec A. Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții din lista de așteptare pentru transplantul hepatic. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2019; nr. 2(62), pp. 135-141. ISSN 1857-0011.
- 5. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A., Taran N., Ivancov G., Toacă I., Buga D., Pîrvu C. Complicații pulmonare precoce în perioada post transplant de ficat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021; nr. 1(69), pp. 184-190. ISSN 1857-0011.
- 6. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A. Transplantul hepatic în insuficiență hepatică acută: un scenariu provocator. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021; nr. 3(71), pp. 111-117. ISSN 1857-0011.
- 7. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A. Managementul pacienților cu boli hepatice pe lista de așteptare pentru transplant hepatic: un impact major asupra succesului ficatului transplantat. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2021; nr. 3(71), pp. 118-122. ISSN 1857-0011.

8. **Pîrvu V.** Factorii de risc și timpul de așteptare pe lista de transplant de ficat: a bazei de date din Republica Moldova. În: *Sănătate publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2022; nr. 2(93), pp. 50-52. ISSN 1729-9697.
9. **Pîrvu V., Taran N., Hotineanu A.** Risk factors for 90-day mortality in patients on the liver transplant waiting list. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. Chișinău, 2022; nr. 3(29), pp. 330. ISSN 2345-1467.
10. **Pîrvu V., Peltec A., Pîrvu C., Hotineanu A.** Factorii de risc și timpul de așteptare pe lista de transplant de ficat a bazei de date din Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. Chișinău, 2022; nr. 3(74), pp. 165-169. ISSN 1857-0011.

• **Rezumate/abstracte/teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**

**a. internaționale**

11. **Пырву В., Хотьянчу А., Пелтек А, Палии К.** Оценка ранних осложнений после трансплантации печени. В: *Двадцать шестая объединенная российская гастроэнтерологическая неделя (28 – 30 сентября 2020 года). Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2020; vol. 30, issue 5, с. 49. ISSN: 1382-4376.
12. **Pîrvu V.** Analiza și validarea diferitor scoruri prognostice pe populația cu ciroză hepatică din programul de transplant hepatic din Republica Moldova. În: *National Congress of Surgery*. 2022; Vol.117, Supplement 1, p.221. ISSN: 1221-9118.
13. **Pîrvu V.** Evaluation of clinical and biological features in patients with liver cirrhosis in the liver transplant program. În: *MedEspera: the 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors: abstract book*. Chișinău: CEP „Medicina” 2022, p. 412. ISBN 978-9975-3544-2-4.

**b. naționale**

14. **Pîrvu V., Hotineanu A., Toacă I., Ivancov G., Iurciuc V., Buga D. et al.** Assessment of early complications afterwards liver transplantation. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020; p. 435.
15. **Toacă I., Hotineanu A., Pîrvu V., Peltec A., Buga D., et al.** Complications of liver transplantation. În: *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. 21-23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”, 2020; p. 457.
16. **Pîrvu V.** Evaluation of clinical and biological features in patients with liver cirrhosis in the liver transplant program. În: *Conferința științifică anuală "Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță"*. 20-22 octombrie 2021: abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”, 2021; p. 116. ISBN 978-9975-82-223-7.
17. **Pîrvu V., Hotineanu A., Peltec A., Pîrvu C.** Evaluation of MELD score in liver transplant allocation. În: *Materialele Conferinței Naționale Științifice cu Participare*

*Internațională „Transplantul de celule și țesuturi. Actualități și perspective”*. Chișinău: CEP „Medicina” 2023; p. 58. ISBN 978-9975-82-313-5.

18. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Peltec A. New prognostic scores for liver transplant waiting list. În: *The 8<sup>TH</sup> Congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republica Moldova with international participation „New horizon in urology”*. 7-9 iunie, 2023: Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”, 2023; p. 147. ISSN: 1584-9244.
19. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Peltec A., Ivancov G. Noi scoruri, noi oportunități de evaluare a pacienților cu ciroză hepatică în lista de așteptare pentru transplant hepatic. În: *Arta Medica. Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie “V.M.Guțu” din Republica Moldova*. Chișinău, 2023; nr. 3(88), p. 35. ISSN: 1810-1879.

- **Brevete de invenții:**

20. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A., Ferdohleb A., Taran N., Tcaciuc E. Scor prognostic nou la pacienții cu ciroză hepatică în lista de așteptare pentru transplant hepatic. Certificat de Inovator Nr. 6056, 19.05.2023.
21. **Pîrvu V.**, Peltec A., Hotineanu A., Ferdohleb A., Taran N., Tcaciuc E. Scor prognostic nou la pacienții cu ciroză hepatică în lista de așteptare pentru transplant hepatic. Act de implimentare nr. 86, 13.06.2023.

- **Participări cu comunicări la forumuri științifice:**

- a. **internaționale**

22. **Pîrvu V.** Analiza și validarea diferitor scoruri prognostice pe populația cu ciroză hepatică din programul de transplant hepatic din Republica Moldova. *National Congress of Surgery*. Sinaia, România, 8-11 iunie.
23. **Pîrvu V.** Evaluation of clinical and biological features in patients with liver cirrhosis in the liver transplant program. The 9 th International Medical Congress for Students and Young Doctors, MedEspera. Chișinău, 12-14 mai 2022

- b. **naționale**

24. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Toacă I., Ivancov G., Iurciuc V., Buga D. et al. Assessment of early complications afterwards liver transplantation. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.
25. Toacă I., Hotineanu A., **Pîrvu V.**, Peltec A., Buga D., et al. Complications of liver transplantation. *Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”*. Chișinău, 21-23 octombrie 2020.
26. **Pîrvu V.** Evaluation of clinical and biological features in patients with liver cirrhosis in the liver transplant program. *Conferința științifică anuală “Cercetarea în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță”*. Chișinău, 20-22 octombrie 2021.
27. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Peltec A., Pîrvu C. Evaluation of MELD score in liver transplant allocation. *Conferința Națională Științifică cu Participare Internațională*

*„Transplantul de celule și țesuturi. Actualități și perspective”*. Chișinău, 17-18 martie 2023.

28. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Peltec A. New prognostic scores for liver transplant waiting list. *The 8<sup>TH</sup> Congress on urology, dialysis and kidney transplant from the Republica Moldova with international participation „New horizon in urology”*. Chișinău, 7-9 iunie 2023.
29. **Pîrvu V.**, Hotineanu A., Peltec A., Ivancov G. Noi scoruri, noi oportunități de evaluare a pacienților cu ciroză hepatică în lista de așteptare pentru transplant hepatic. *Al XIV-lea Congres al Asociației Chirurgilor „Nicolae Anestiadi” și al IV-lea Congres al Societății de Endoscopie, Chirurgie miniminvasivă și Ultrasonografie ”V.M.Guțu” din Republica Moldova*. Chișinău, 21-23 septembrie 2023.

## **DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII**

### **Declarația privind asumarea răspunderii**

Subsemnatul, declar pe răspundere personală, că materialele prezentate în teza de doctorat sunt rezultatul propriilor cercetări și realizări științifice. Conștientizez că, în caz contrar, urmează să suport consecințele în conformitate cu legislația în vigoare.

Pîrvu Victor

Semnătura

Data

### **Declaration on accountability**

I declare the personal responsibility that information presented in this thesis are the result of my own research and scientific achievements. I realize that, otherwise, will suffer the consequences in accordance with law.

Pîrvu Victor

Semnătura

Data

### **Déclaration sur la responsabilité**

Je déclare la responsabilité personnelle que les informations présentées dans cette thèse sont le résultat de mes propres recherches et réalisations scientifiques. Je me rends compte que, sinon, en subiront les conséquences conformément à la loi.

Pîrvu Victor

Semnătura

Data

## Informații personale

Nume / Prenume **Pirvu Victor**



Adresă(e) Str.Pictor Mihai Greuc 5, or. Chișinău, R. Moldova

Telefon(oane) +37369342445

E-mail(uri) [vicu\\_99@mail.ru](mailto:vicu_99@mail.ru)

Naționalitate(-tăți) Republica Moldova

Data nașt 25.10.1991

Sex Masculin

## Experiența profesională

2022 – prezent Masterand. Școala de Management în Sănătate Publică

2021- 2022 Endoscopie generală. Specializare pentru competență în activitate.Modulul A și B

2021 – 2024 Masterant, Academia de Administrare Publică, Catedra „Management”

2021 – prezent Medic Chirurg IMSP SCR „ Timofei Moșneaga” secția Chirurgie Viscerală, abdominală și endocrină

## Calificarea / diploma obținută

Medic specialist Chirurgie Generală

2019-prezent Cercetător științific în cadrul Laboratorului de chirurgie științific „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv”. IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

2018- 2023 Doctorand Departamentul Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.



<b>Studii</b>	
2016-2021	<p>Medic Rezident. Catedra chirurgie nr.2 USMF "N. Testemițanu" Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”</p> <p>Medic Rezident in secția de:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• chirurgie hepatobiliopancreatică</li> <li>• chirurgie viscerală, abdominală și endocrină</li> <li>• chirurgie septică și picior diabetic</li> <li>• chirurgie colorectală</li> </ul>
2014 – 2016	Asistent Medical SCR „Timofei Moșneaga” Secția chirurgie Hepatobiliopancreatică
2010-2016	Facultatea Medicină generală, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.
1998-2010	Liceul Teoretic „Stefan cel Mare și Sfint” r-ul Căușeni, s.Taraclia
<b>Participări la foruri științifice naționale și internaționale</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Congresul Național de Chirurgie Sinaia 2022</li> <li>• Congresul Național al Asociației Romtransplant, ediția 2022</li> <li>• Conferința științifico-practică cu participarea internațională „Chirurgia hepatobiliopancreatică, defectelor parietale abdominale, chirurgie laparoscopică avansată”, Chișinău, 2022</li> <li>• Conferința științifică anuală „Cercetare în biomedicină și sănătate: calitate, excelență și performanță” consacrat aniversării a 77 ani de la fondarea Almei Mater.</li> <li>• Conferința Națională „Zilele Spitalului Clinic CF Iași”, ediția 2022</li> <li>• Conferința științifică cu participare internațională dedicată Zilelor Medicale ale Spitalului Clinic Municipal „Sfântul Arhanghel Mihail” I- a ediție, 21.11.2022</li> </ul>

- Conferința Științifică Internațională „Transplantul de țesuturi și celule. Actualități și perspective”
- Conferința Științifică Națională de chirurgie HBP, 20.04.2023 – 23.04.2023, București
- Congres Săptămîna Medicală Balcanică, ediția a XXXVII-a Perspective ale medicinei balcanice în era post COVID-19, 7-9 iunie 2023, Chișinău, Republica Moldova.
- Congresul Național de Chirurgie. Al XIV – lea Congres al asociației chirurgilor „Nicolae Anestiadi” din Republica Moldova. 21-23 septembrie 2023.

## **Publicații**

29 articole și abstracte științifice