

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

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

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.

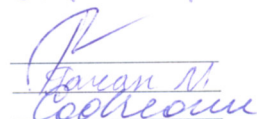


Membrii comisiei de îndrumare:

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

Taran Natalia dr. șt. med.

Codreanu Igor dr. șt. med.



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.



Membrii:

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

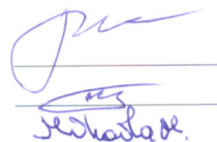


Referenți oficiali:

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

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

Mihaila Mariana dr. șt. med.



Autor
Pîrvu Victor



© Pîrvu Victor, 2024

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII.....	4
CONȚINUTUL TEZEI:	
1.CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI MODERNE A CIROZEI HEPATICE DECOMPENSATE.....	8
2.MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU.....	9
3.CARACTERISTICA CLINICO-EVOLUTIVĂ A PACIENȚILOR AFLAȚI PE LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU TRANSPLANT HEPATIC.....	11
3.1.Evaluarea reperelor clinice-biologice la pacienți din lista de așteptare pentru transplant de ficat.....	11
3.2.Analiza factorilor de prioritizare a recipienților din lista de așteptare pentru transplant hepatic.....	15
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....	18
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.....	19
3.5. Validarea noului scor de predicție a mortalității la pacienții din lista de transplant de ficat din Republica Moldova.....	20
CONCLUZII GENERALE.....	23
RECOMANDĂRI.....	24
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ.....	24
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE PUBLICATE LA TEMA TEZEI.....	26
ADNOTARE.....	28
АННОТАЦИЯ.....	29
ANNOTATION.....	30

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 [1].

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 [2]. 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 HBV 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 [3].

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 [3].

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 [4].

Necăutând 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 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

Metodologia cercetării științifice

Lucrarea dată reprezintă un studiu clinic seriat ce s-a desfășurat etapizat, cu caracter analitic retro-prospectiv, centrat pe evaluarea parametrilor clinici, rezultatelor metodelor instrumentale de diagnostic și monitorizare a 265 pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală incluși în lista de așteptare pentru transplant de ficat. Cu aplicarea scorurilor prognostice de precizie a ratei mortalității în primele 90 de zile de la listare pentru transplant de ficat.

Analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programei SPSS, versiunea 23.0. Datele sunt raportate ca medie±DS. Distribuția normală gaussiană a fost testată prin aplicarea testelor de normalitate (testul Shapiro-Wilk); iar omogenitatea varianței a fost verificată prin testul Levene. Diferențele dintre grupuri au fost detectate prin efectuarea testului t independent pentru valorile omogene distribuite normal și a testului Welch pentru valorile neomogene distribuite normal. Testul Mann-Whitney U a fost aplicat pentru datele neparametrice sau pentru datele parametrice care nu respectă distribuția normală. Diferențele au fost considerate semnificative la o valoare p mai mică de 0,05.

Derularea proiectului științific de doctorat a fost avizat favorabil de către Comitetul de Etică a Cercetării al IP USMF „Nicolae Testemițanu” (nr. 47 din 17.06.2019).

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.

Implimentarea rezultatelor cercetării. Impactul practic al prezentului studiu constă în validarea externă a noului scor MELD 3.0 pe populația cu ciroză hepatică de etiologie virală din lista de așteptare pentru transplant de ficat în Laboratorul de chirurgie științific „Chirurgia reconstructivă a tractului digestiv” Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu, Chișinău, Republica Moldova. În plus, rezultatele obținute (validarea noului scor prognostic a mortalității în primele 90 de zile de la listare) au fost prezentate studenților la medicină în cadrul orelor de la Catedră de Chirurgie Nr. 2.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele obținute au fost discutate și prezentate în cadrul următoarelor forumuri științifice: 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.

Publicații pe tema de cercetare. 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.

Structura tezei. Teza include adnotări în română, rusă și engleză, listă de abrevieri, introducere, 4 capitole cu concluzii generale, recomandări practice. Lucrarea este urmată de lista de referințe bibliografice cu 222 de surse și CV-ul autorului. Partea de introducere a lucrării reflectă actualitatea și importanța științifico-practică a problemei abordate în teză, scopul,

obiectivele, noutatea științifică, importanța teoretică și valoarea aplicată a cercetării, aprobarea rezultatelor studiului.

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

CONȚINUTUL TEZEI

1. CONCEPTE FUNDAMENTALE ȘI VIZIUNI MODERNE A CIROZEI HEPATICE DECOMPENSATE

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, 5].

Prioritizarea transplantului pre-MELD. Înțelegerea evoluției scorului MELD este cheia pentru învățarea politicii de alocare a transplantului de ficat. Înainte de implementarea scorului Modelul pentru boala hepatică în stadiul terminal (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 prioritarizare au permis manipularea sistemului prin lacune, ceea ce a condus la prioritarizarea 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 [6]. Regula finală a determinat necesitatea unui scor obiectiv validat pentru prioritarizarea 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 [7]. Utilizarea sa a fost extinsă pentru a prezice severitatea bolii și supraviețuirea în ciroză chiar mai precis decât scorul CTP [8]. Obiectivitatea sa și acuratețea crescută au determinat să fie aprobat utilizarea scorului MELD pentru alocarea și prioritizarea transplantului în 2002. 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. La scurt timp după, nivelul de sodiu s-a dovedit a fi un predictor independent al mortalității în ciroză și a fost apoi încorporat în scorul MELD, sporind și mai mult capacitatea sa de a prezice mortalitatea [9]. 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 [10].

Încluderea creatininei serice în scor reflectă în mod imprecis adevărata funcție renală [11, 12]. Persoanele cu masă musculară mai mică (adică sarcopenie) pot avea niveluri mai scăzute ale creatininei serice, reflectând în mod inexact adevărata funcție renală [13]. 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 [14].

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 [15].

2. MATERIAL ȘI METODE DE STUDIU

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.

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.

Obiectivul principal al studiului a fost validarea de noi scoruri prognostic pe lista de așteptare pentru transplant de ficat.

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, imunodeficienta primara, 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.

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. Design-ul studiului este redat în figura 1.

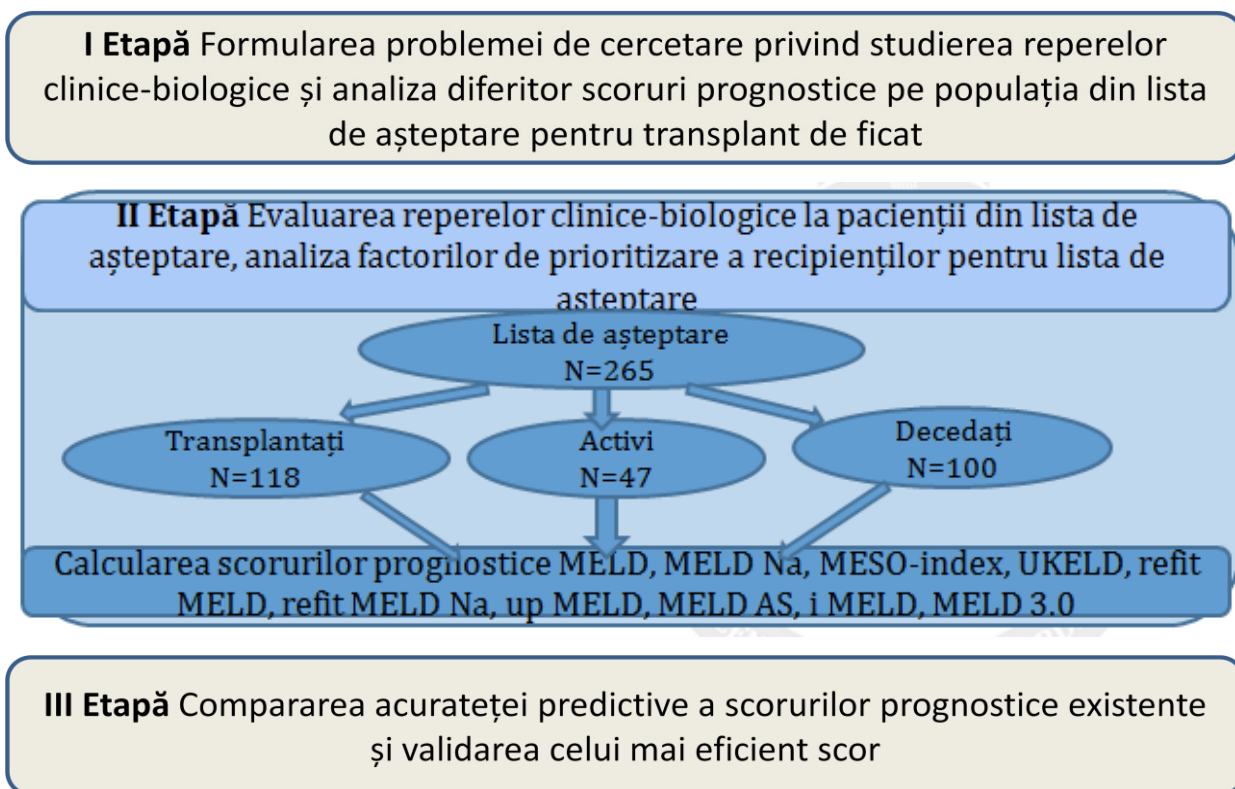


Figura 1. Design-ul general al studiului

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 [10]. Metodele de validare a celor două modele de regresie cele mai utilizate în predicție, și anume hazardele logistice și proporționale Cox.

3. CARACTERISTICA CLINICO-EVOLUTIVĂ A PACIENȚILOR AFLAȚI PE LISTA DE AȘTEPTARE PENTRU 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 vârsta cuprinsă între 18 – 65 de ani, aflați pe lista de așteptare pentru TH, în perioada februarie 2013 – ianuarie 2022. În anul 2013 când a demarat programul de transplant hepatic au fost înregistrați 35 de pacienți. Luînd în considerație deficitul de grefe și deficiențe tehnice la nivelul introducerii pacienților la Agenția Națională 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 [16]. 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 pacienți 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 2). Astfel, remarcăm că 35 ani vs 39,31% - cei de 46- 55 ani , $p < 0,001$).

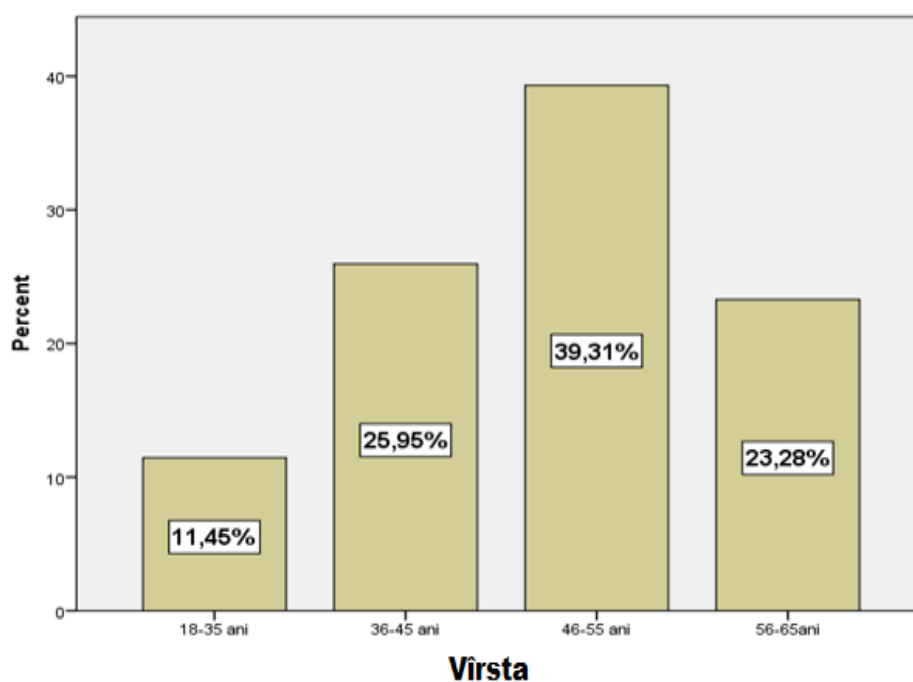


Figura 2. Distribuția pe vîrstă a pacienților incluși în lista de așteptare (%)

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 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, 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.

Cel mai frecvent în lista de așteptare s-au întâlnit pacienții cu ciroza hepatică de etiologie virală tip D 66,8% (177) (figura 3), în egală măsură au fost distribuiți pacienții cu etiologie virală tip B și C 12,8% (34) și 14,7% (39) de pacienți, iar cu HCC - 5,7% (15) pacienți.

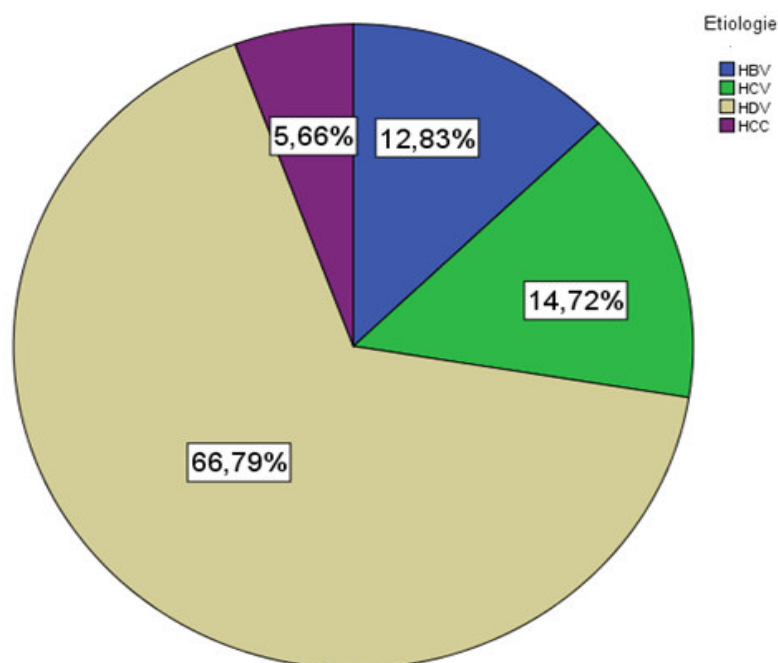


Figura 3. Structura pacienților în funcție de etiologia bolii hepatice (%)

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 virală 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 tendințelor privind etiologia bolii hepatice, în cadrul adulților ce așteaptă TH în Republica Moldova.

Durata medie de așteptare în dependență de etiologia boli (figura 4) a fost cea mai

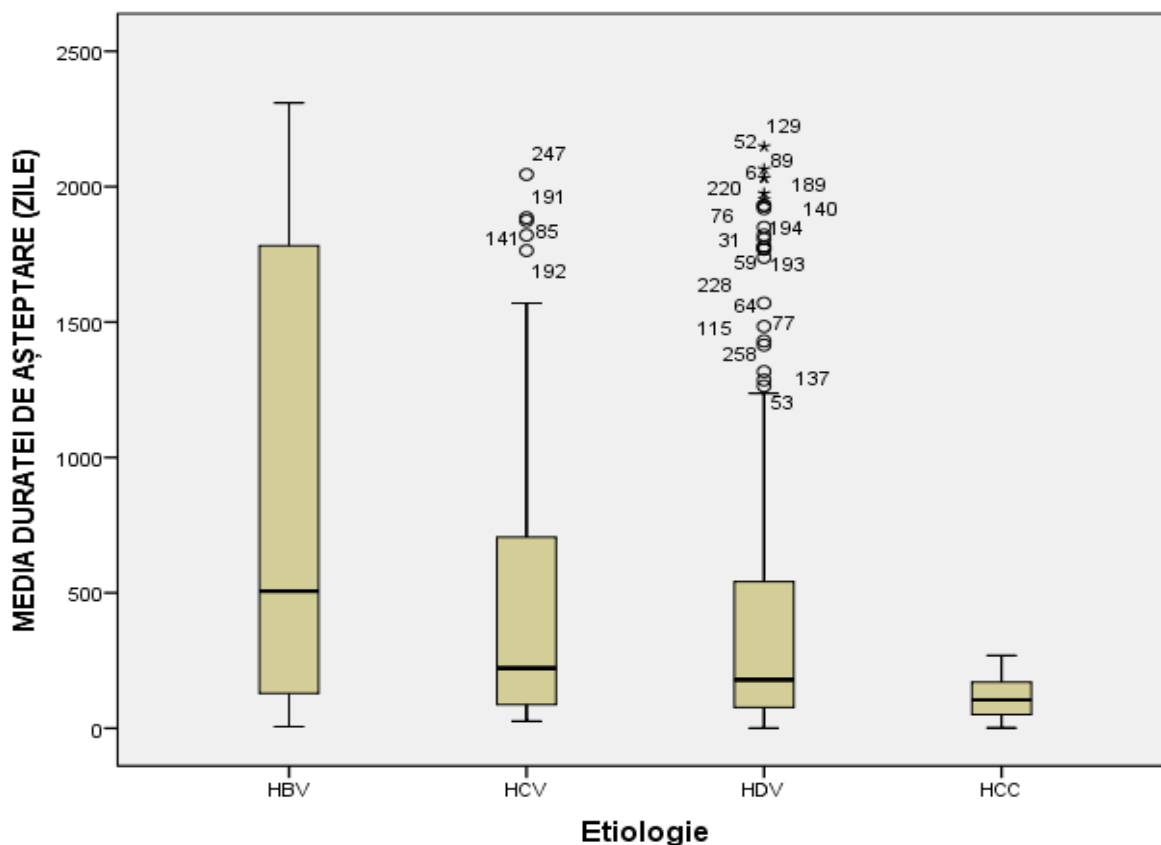


Figura 4. Media duratei de așteptare în lista de transplant hepatic în dependență de etiologia patologiei hepatice

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.

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 1), a constituit 16,14±5,15 (7,79-37,72 puncte).

Tabelul 1. Scorurile prognostice calculate la pacienții din lista de așteptare pentru TH.

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

Valoarea medie a scorului MELD-Na a fost de 19,17±5,38 (9,36-38,46 puncte). Valoarea scorului MELD 3.0 care determină discrepanța între bărbați și femei a fost de 17,46±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±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 modificați. 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 (tabelul 2) 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 ($p > 0,005$).

Tabelul 2. Analiza comparativă a datelor socio-demografice pacienților cu boala hepatică transplantați, 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
Repartizarea după vârstă (ani), n(%)			
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%)
Repartiție Geografică, n(%)			
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%)
Mediu, n(%)			
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;

Distribuția pacienților în dependență de etiologie (tabelul 3), 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 3. 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 subplotul transplantați și activi ($p<0,001$), HCC au constituit: 4 (3,4%) vs 0 (0%) vs 11 (11%), există diferențe semnificative statistice între transplantați și decedați ($p<0,001$). În dependență de durata așteptării (tabelul 4), au fost constatate diferențe statistice 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 4. Distribuția pacienților cu boala hepatică după durata așteptării.

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

Evaluarea modelelor de prognostic calculate la pacienți din studiu. Scorul MELD a prezentat mediana de 15,85±4,50 puncte în subplotul 1 de studiu (tabelul 21), 14,61±1,60 puncte în subplotul 2 de studiu, pe când un scor mai mare a existat în subplotul 3 de studiu 18,49±5,94 puncte, cu diferențe semnificativ statistic ($p<0,005$). Scorul MELD Na în subplotul 1 de studiu a constat 19,10±4,56 puncte, în subplotul 2 de studiu a reprezentat 16,33±1,66 și mult mai mare scor în subplotul 3 de studiu 22,65±5,94 puncte, a existat diferență semnificativ statistică ($p<0,005$). Scorul i MELD a determinat 71,25±9,86 puncte în subplotul 1 de studiu, 66,78±12,94 puncte în subplotul 2 de studiu, iar în subplotul 3 de studiu a constat 77,19±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±15,10 puncte, în subplotul 2 de studiu a constat 22,88±9,09 puncte, iar în subplotul 3 de studiu a prezentat 27,87±13,46 puncte. Scorul MESO-Index în subplotul 1 de studiu a prezentat 1,17±0,35 puncte, în subplotul 2 de studiu 1,05±0,11 puncte, iar în subplotul 3 de studiu 1,42±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 $58,92 \pm 4,92$, deasemenea 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 ($p < 0,005$). Scorul Refit MELD-Na a prezentat $14,28 \pm 3,40$ puncte în subplotul 1 de studiu, $13,16 \pm 1,49$ puncte a constatat 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, iar mult mai mare a fost în subplotul 3 de studiu $21,94 \pm 7,19$ puncte, deasemenea au existat diferență semnificativă statistică ($p < 0,005$).

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

Indicile MELD Na (tabelul 5) a avut o corelație mai bună și semnificativă cu MESO Index ($r = 0,912$; respectiv $p < 0,001$).

Tabelul 5. 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

Astfel, utilizând statistica c și mortalitatea la 3 luni ca punct final, AUC (figura 5) a fost de 0,762 pentru scorul MELD, 0,772 pentru MELD Na și respectiv, 0,767 pentru indicele MESO.

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 [18]. 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.

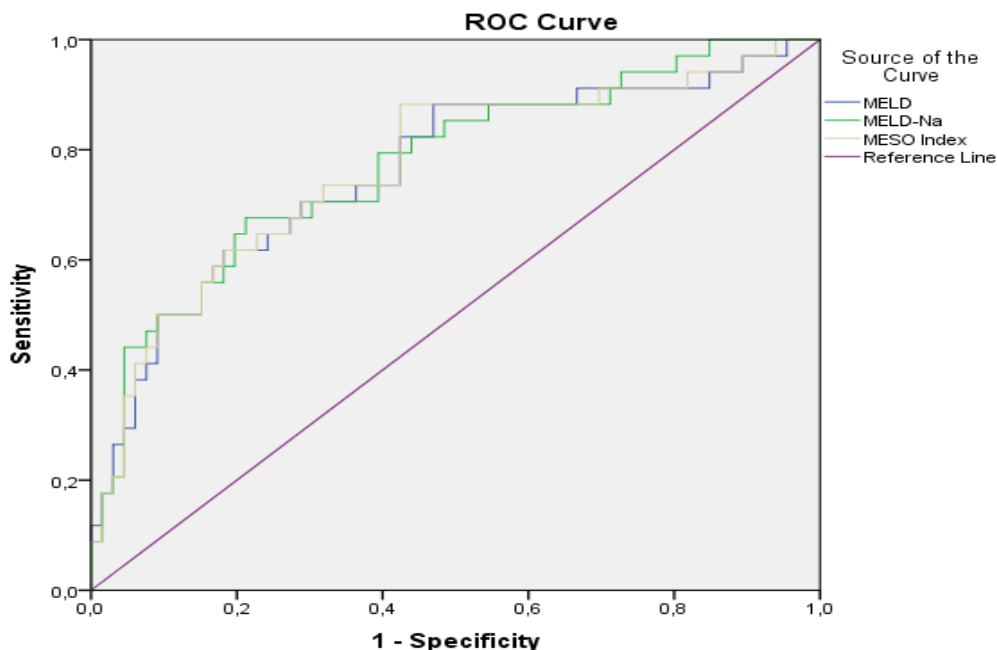


Figura 5. Curba ROC a scorului MELD, MELD Na, MESO INDEX pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la înscrierea în lista de așteptare pentru TH

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

Astfel, în urma analizei Curbei ROC (tabelul 6), pentru cele 10 scoruri cea mai mare arie de sub curba ROC a fost observată pentru scorul MELD 3.0 (figura 6) 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.

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 aria a prezentat 0,772 (0,673-0,872), $p < 0,005$. Scorul upMELD aria a determinat 0,769 (0,665-0,873), $p < 0,005$. Scorul MESO Index a prezentat aria 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.

Tabelul 6. Evaluarea scorurilor prognostice a mortalității timpurii până la TH

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

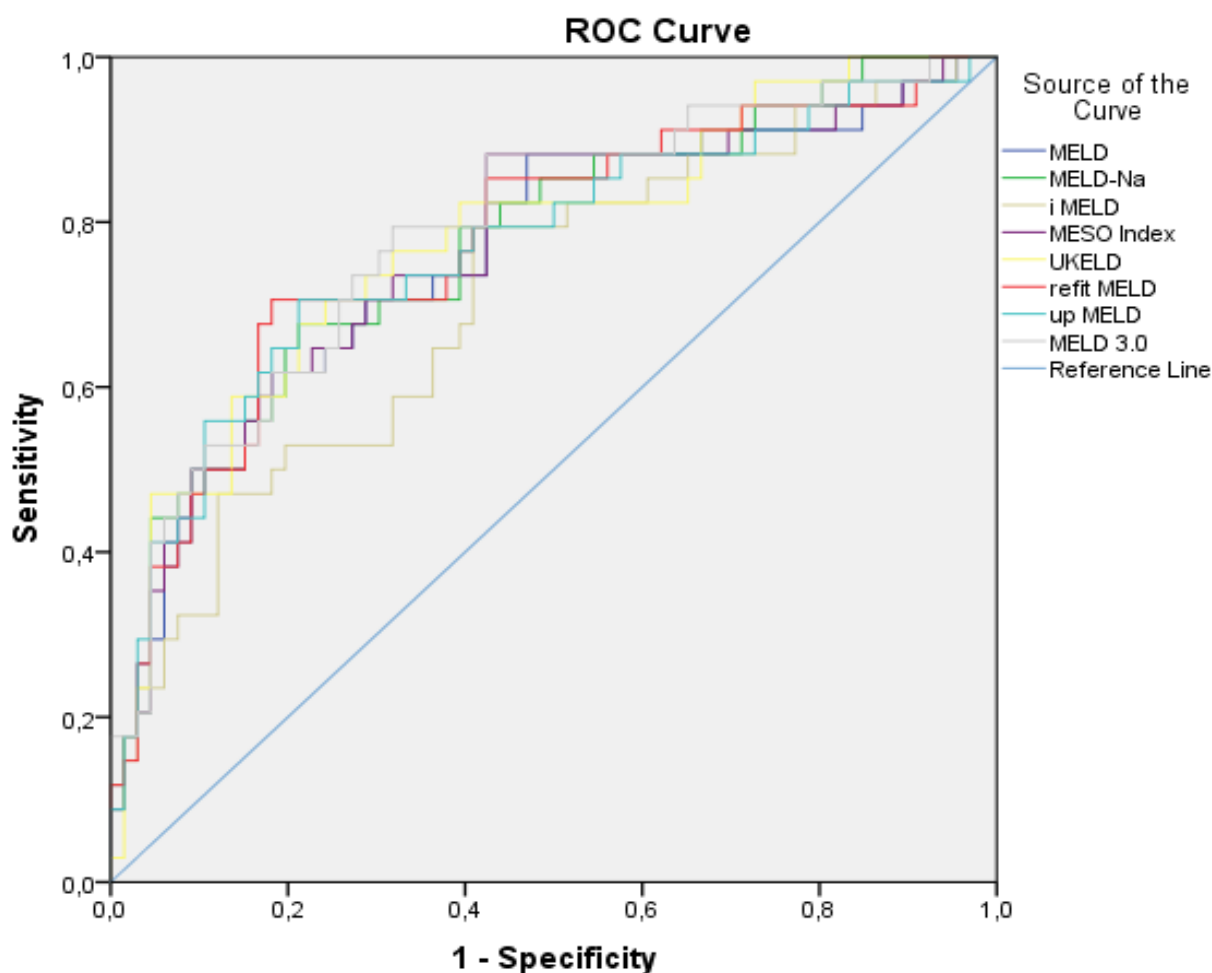


Figura 6. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la înscrierea în lista de așteptare pentru TH

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

Scorul MELD 3.0 (figura 6) 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 0,80 ceea ce indică faptul că este un test de prognostic bun pentru prezicerea mortalității pe termen scurt pe lista noastră de așteptare.

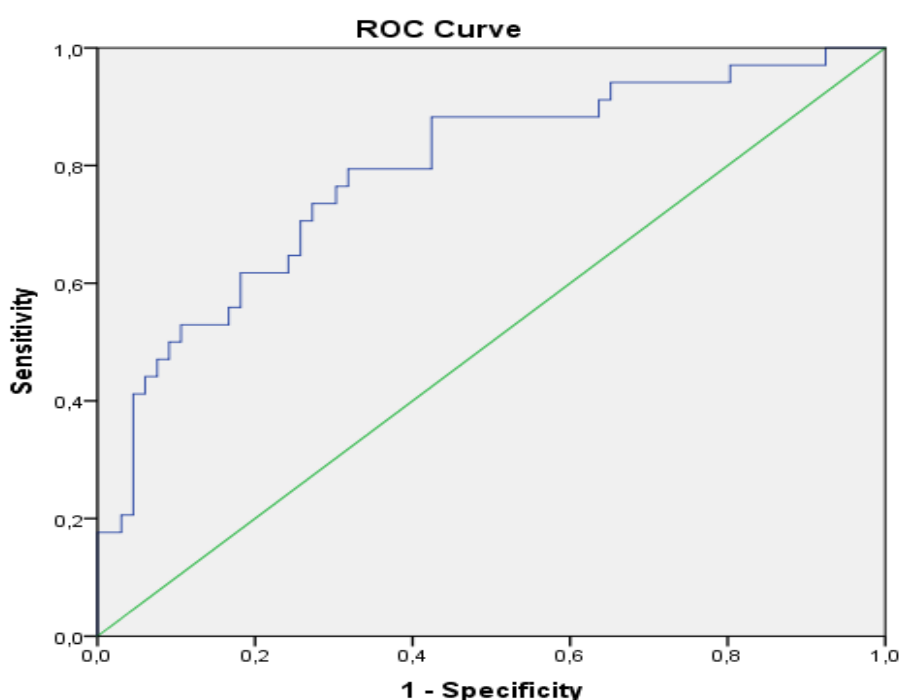


Figura 7. Curba ROC pentru prognosticul mortalității la 3 luni de la listare în baza scorului MELD 3.0

Reclasificarea candidaților pentru transplant hepatic a fost demonstrată (tabelul 7) 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 7. 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). 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.

În urma evaluării datelor literaturii de specialitate [11, 12, 18] și a rezultatelor studiului prezent am elaborat un algoritm de diagnostic și supraveghere a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală din lista de așteptare pentru TH (figura 8).

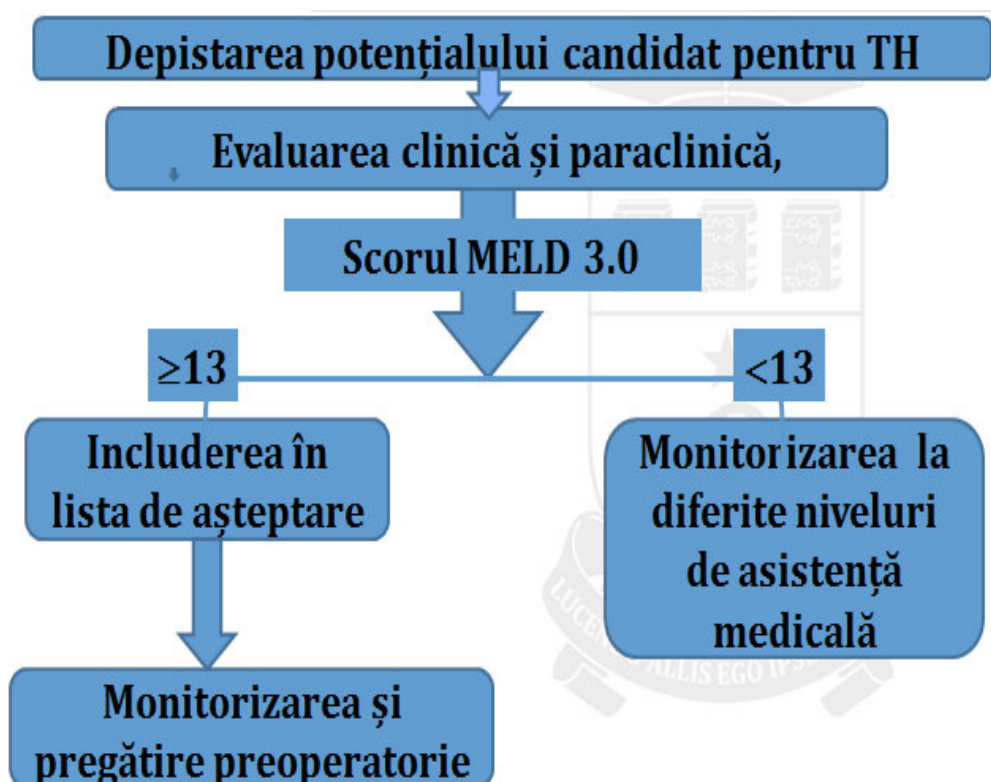


Figura 8. Algoritm general de conduită a recipientului pentru transplant hepatic

CONCLUZII GENERALE

1. Caracterizând 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 câte 1 episod de hemoragie digestivă superioară din varice.
2. Analiza factorilor de prioritizare 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, cât și pe termen lung, cu alocarea grefelor mai echitabile pe diferite populații și evitarea neechității între bărbați și femei în lista de așteptare.
5. Luând 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 grefă și prioritizarea în timp util pentru a asigura șanse cât 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 SELECTIVĂ:

1. 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.
2. D’Amico G., Morabito A., D’Amico M. Clinical states of cirrhosis and competing risks. *J Hepatol*. 2018; 68: 563–576.
3. Hotineanu V., Hotineanu A., Burgoci S., Ivancov G., Taran N., Peltec A. et al. The 5 – year experience in liver transplanation. *Chirurgia*. 2018; 85(6.2): 111 ISSN 0023-2130.
4. 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.
5. Kim W., Lake J., Smith J. Optn/srtr 2016 annual data report: liver. *Am J Transplant*. 2018; 18(1): 172–253.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. Melk A., Babitsch B., Borchert-Morlins B. Equally interchangeable? How sex and gender affect transplantation. *Transplantation*. 2019; 103: 1094–1110.
14. 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.
15. 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).
16. Sarmast N., Ogola G., Kouznetsova M. Model for end-stage liver disease-lactate and prediction of inpatient mortality in patients with chronic liver disease. *Hepatology*. 2020; 72(5): 1747–1757.
17. Sundaram V., Shah P., Mahmud N. Patients with severe acute-on-chronic liver failure are disadvantaged by model for end-stage liver disease-based organ allocation policy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 52(7): 1204–1213.
18. 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.

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI 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 8TH 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 8TH 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.

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

Teza este expusă pe 146 pagini și include: introducere, 3 capitole, sinteza rezultatelor obținute, concluzii, recomandări, bibliografie din 222 titluri, 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: Studiarea 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 priorizare 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 greafă 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".

PÎRVU Victor

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

321.24 - TRANSPLANTOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Aprobat spre tipar: 11.01.2024

Formatul hârtiei 60x84 1/16

Hârtie ofset. Tipar digital.

Tiraj ex.

Coli de tipar:

Comanda nr.

Tiparit la "SRL Sirius"

Chisinau, str. A. Lăpușneanu 2, tel: 022 23 23 52