Școala doctorală în domeniul Științe medicale

Cu titlu de manuscris

C.Z.U: 616.36-004-022.7-089.843(043.2)

BUGA Diana

EVOLUȚIA CLINICĂ A CIROZEI HEPATICE DE ETIOLOGIE VIRALĂ B ȘI DELTA LA ETAPA PRE- ȘI POST-TRANSPLANT

321.24 – TRANSPLANTOLOGIE

Rezumatul tezei de doctor în științe medicale

Chișinău, 2026

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie a Universităţii de Stat de Medicină şi Farmacie „Nicolae Testemiţanu”

Conducător

Peltec Angela, dr. hab. şt.med., conf. univ. A.Peltec

Membrii comisiei de îndrumare:

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

Taran Natalia dr.şt. med.

Codreanu Igor dr.şt.med.

Susţinerea va avea loc la 23/12/2026, în incinta USMF „Nicolae Testemiţanu”, bd. Ştefan cel Mare şi Sfânt, 165, biroul 205 în şedinţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor, aprobată prin decizia Consiliului Ştiinţific al USMF din 16.09.2026 (proces verbal nr. 9/2-1).

Componenţa Comisiei de susţinere publică a tezei de doctor:

Preşedinte:

Nacu Viorel,

dr. hab. şt. med., prof. univ.

Membrii:

Peltec Angela

dr. hab. şt. med., conf. univ., conducător ştiinţific A.Peltec

Referenţi oficiali:

Hotineanu Adrian

dr. hab. şt. med., prof. univ.

Braşoveanu Vladislav

dr. şt. med., prof. univ., UMF „Carol Davila”, Bucureşti, România

Bacalbaşa Nicolae

dr. şt. med., conf. univ., UMF „Carol Davila”, Bucureşti, România

Autor

Buga Diana

© Buga Diana, 2026

CUPRINS

ADNOTARE 4
INTRODUCERE 5
1. REPERE TEORETICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ÎN CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ DELTA 6
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE 6
2.1. Designul și etapele cercetării 6
2.2. Cohortele studiului și criteriile de includere/excludere 7
2.3. Variabile colectate și metode de evaluare 9
2.4. Gestionarea datelor lipsă și completitudinea seturilor analitice 9
2.5. Metode de analiză statistică 9
2.6. Aspecte etice și aprobări 10
3. PROFILUL CLINIC ȘI EVOLUȚIA PE LISTA DE AȘTEPTARE A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DELTA ÎN ETAPA PRETRANSPLANT 10
3.1. Caracteristica generală a cohortei naționale de candidați la transplant hepatic 10
3.2. Caracteristicile pacienților cu coinfecție Delta comparativ cu ciroza virală non-Delta și cu monoinfecția VHB 11
3.3. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice prin analiza PAM 12
3.4. Evoluția pe lista de așteptare și analiza riscurilor competitive 13
3.5. Derivarea, validarea și aplicabilitatea clinică a Scorului de Prognostic Delta 16
4. EVOLUȚIA POST-TRANSPLANT ȘI BENEFICIUL TRANSPLANTULUI HEPATIC LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ DELTA 18
4.1. Cohorta post-transplant și seturile de analiză 18
4.2. Rezultatele precoce ale transplantului (primele 90 de zile) 19
4.3. Rezultatele tardive ale transplantului (după 90 de zile) 20
4.4. Supraviețuirea pe întreaga durată a urmăririi, pe grupuri etiologice 21
4.5. Alți factori asociați cu supraviețuirea post-transplant 22
4.6. Beneficiul transplantului hepatic 23
5. SISTEM DIGITAL INTEGRAT PENTRU MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC 23
5.1. Contextul clinic și justificarea platformei 24
5.2. De la stratificarea riscului la instrumentul digital 24
5.3. Arhitectura funcțională a platformei TransplantCare 24
5.4. Funcționalitățile clinice cheie 24
5.5. Valoarea clinică potențială, stadiul de dezvoltare și perspectivele de implementare 24
CONCLUZII GENERALE 26
RECOMANDĂRI PRACTICE 27
BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ 28
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII 30

ADNOTARE

Buga Diana „Evoluția clinică a cirozei hepatice de etiologie virală B și Delta la etapa pre- și post-transplant".

Teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2026.

Actualitatea cercetării: Republica Moldova este un focar endemic european al infecției cu virusul hepatitic Delta. Ciroza hepatică de etiologie virală Delta este principala indicație de transplant hepatic în programul național. Scorurile prognostice clasice nu reflectă pe deplin riscul acestor pacienți.

Scopul lucrării: Stabilirea particularităților clinice, biologice, evolutive și prognostice ale cirozei hepatice de etiologie virală Delta, în vederea implementării unor strategii moderne de monitorizare a pacienților aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic și a celor transplantați.

Obiectivele lucrării: 1. Determinarea particularităților clinice, biologice și virusologice ale pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta incluși în programul de transplant hepatic. 2. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice ale pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta prin aplicarea analizei de tip cluster. 3. Aprecierea evoluției pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, prin analiza evenimentelor concurente (deces pe listă și transplant hepatic). 4. Evaluarea factorilor prognostici pe lista de așteptare prin modelele Cox cause-specific și Fine-Gray și elaborarea unui scor prognostic Delta. 5. Aprecierea rezultatelor precoce și tardive ale transplantului hepatic la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta. 6. Elaborarea unor strategii de monitorizare a pacienților cu ciroză hepatică virală Delta, orientate spre prevenirea și întârzierea apariției complicațiilor.

Noutatea științifică: Este prima analiză sistematică a întregii cohorte naționale de 313 candidați la transplant hepatic din Republica Moldova (2013–2025), realizată în cadrul riscurilor competitive. Infecția VHD s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului pe listă de aproximativ două ori mai mare (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89). Au fost identificate trei fenotipuri clinico-biologice. A fost derivat și validat temporal Scorul de Prognostic Delta (DPS), cu un indice de concordanță de 0,62 pe întreaga cohortă și de 0,65 în validarea temporală.

Rezultatele obținute: Scorurile MELD-Na și MELD 3.0 nu disting pacientul cu coinfecție Delta de cel cu monoinfecție VHB. Față de ciroza virală non-Delta, hazardul cause-specific al decesului pe listă a fost de două ori mai mare, fără o diferență a incidenței cumulative la cinci ani (45,9% față de 42,9%). După transplant, supraviețuirea a fost de 82,4% la un an și de 78,5% la zece ani, fără diferență asociată coinfecției Delta. Din cele 22 de decese, 14 au survenit în primele 30 de zile, cu o frecvență asemănătoare în cele două grupuri etiologice. La pacienții aflați în viață la 90 de zile, supraviețuirea la zece ani a fost de 92,9%. Nu a fost înregistrată recurența VHB sau VHD sub profilaxie combinată. Lucrarea oferă date empirice pentru evaluarea includerii etiologiei Delta ca element de stratificare a riscului în programul național.

Semnificația teoretică: Lucrarea arată că efectul etiologiei diferă pe scala cause-specific și pe scala subdistribuției atunci când transplantul, ca eveniment competitiv, este distribuit inegal între grupuri.

Valoarea aplicativă a lucrării: DPS este un instrument pentru evaluarea complementară pretransplant, cu rol orientativ până la validarea externă. Prototipul platformei digitale TransplantCare (Certificat de inovator nr. 6463) calculează automat categoria de risc și emite alerte la schimbarea ei.

Implementarea rezultatelor științifice: Rezultatele cercetării sunt implementate în activitatea clinică a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga", în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, și în procesul didactic al USMF „Nicolae Testemițanu".

Structura tezei: Teza cuprinde introducerea, 5 capitole, discuții, concluzii generale și recomandări practice, bibliografie din 142 de titluri și 2 anexe. Textul de bază are 112 pagini, 33 de tabele și 28 de figuri. Rezultatele sunt reflectate în 24 de lucrări și materiale științifice.

Cuvinte-cheie: hepatită Delta, ciroză hepatică, transplant hepatic, coinfecție VHB/VHD, listă de așteptare, scor MELD, Scorul de Prognostic Delta, riscuri competitive, fenotipuri clinice, supraviețuire post-transplant.

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate. Republica Moldova este un focar endemic european al infecției cu virusul hepatitic Delta (VHD). Ciroza hepatică este a treia cauză principală de deces la nivel național. Evoluția infecției cronice cu VHD este de regulă agresivă, cu progresie rapidă către ciroză decompensată. Un studiu național a documentat ciroza hepatică la 58,4% dintre pacienții cu hepatită Delta.

Opțiunile terapeutice pentru hepatita Delta au fost mult timp limitate. Ciroza virală Delta este una dintre cele mai frecvente indicații de transplant hepatic în Republica Moldova și a reprezentat 59,5–62% dintre includerile pe lista de așteptare. Pacienții sunt înscriși pe listă cu scoruri MELD relativ moderate, dar evoluția ulterioară este frecvent marcată de decompensări severe și deces. Scorurile prognostice clasice nu reflectă deci complet riscul acestor pacienți. Datele naționale privind evoluția lor în etapele pre- și post-transplant rămân limitate, ceea ce justifică prezenta cercetare.

Scopul lucrării constă în stabilirea particularităților clinice, biologice, evolutive și prognostice ale cirozei hepatice de etiologie virală Delta, în vederea implementării unor strategii moderne de monitorizare a pacienților aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic și a celor transplantați.

Obiectivele cercetării:

1. Determinarea particularităților clinice, biologice și virusologice ale pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta incluși în programul de transplant hepatic.
2. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice ale pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta prin aplicarea analizei de tip cluster.
3. Aprecierea evoluției pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, prin analiza evenimentelor concurente (deces pe listă și transplant hepatic).
4. Evaluarea factorilor prognostici pe lista de așteptare prin modelele Cox cause-specific și Fine-Gray și elaborarea unui scor prognostic Delta.
5. Aprecierea rezultatelor precoce și tardive ale transplantului hepatic la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta.
6. Elaborarea unor strategii de monitorizare a pacienților cu ciroză hepatică virală Delta, orientate spre prevenirea și întârzierea apariției complicațiilor.

Noutatea științifică și problema științifică soluționată. Conform literaturii identificate, lucrarea este prima analiză sistematică, ambispectivă, a întregii cohorte naționale de candidați la transplant hepatic din Republica Moldova (2013–2025, 313 pacienți adulți). Au fost descrise fenotipuri clinico-biologice prin analiza de cluster PAM. Evoluția pe lista de așteptare a fost analizată în cadrul riscurilor competitive, pe ambele scale de hazard. A fost elaborat și validat temporal Scorul de Prognostic Delta. A fost elaborată aplicația digitală TransplantCare, recunoscută prin Certificatul de inovator nr. 6463.

Problema științifică soluționată constă în caracterizarea evoluției și a prognosticului pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta din programul național de transplant hepatic, pentru care nu existau date sistematizate. Rezultatele fundamentează stratificarea riscului și strategia de monitorizare a acestor pacienți în etapa pre- și post-transplant.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Lucrarea caracterizează evoluția cirozei hepatice de etiologie virală Delta într-o țară endemică, în care coinfecția VHB/VHD este mult mai frecventă decât în centrele europene. Ea arată că efectul etiologiei diferă pe scala cause-

specific și pe scala subdistribuției atunci când transplantul, ca eveniment competitiv, este distribuit inegal între grupuri.

Valoarea aplicativă vizează practica clinică, organizarea programului de transplant și monitorizarea digitală. Scorul de Prognostic Delta se calculează la patul bolnavului și are rol orientativ până la validarea externă. Rezultatele pot fundamenta revizuirea Protocolului Clinic Național PCN-347 „Transplantul hepatic" și completarea registrului național cu variabilele perioperatorii. Prototipul TransplantCare calculează automat scorul și semnalează schimbarea categoriei de risc.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele au fost prezentate la nouă foruri științifice naționale și internaționale. Printre acestea se numără Congresul Național Romtransplant (Iași, 2023), The 37th Balkan Medical Week (Chișinău, 2023), 11th Update on Hepatology Course (București, 2024), 4th International Meeting Delta Cure (Hanovra, 2025) și Al VI-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova (Chișinău, 2025). Rezultatele au fost implementate în activitatea clinică a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga" și în procesul didactic al USMF „Nicolae Testemițanu".

Publicații la tema tezei. La tema tezei au fost realizate 24 de lucrări și materiale științifice. Acestea includ un articol în World Journal of Hepatology, 8 articole în reviste naționale de categoria B, 3 rezumate, 5 comunicări orale, 4 postere, un certificat de inovator, un ghid de conduită și un protocol clinic național.

Sumarul compartimentelor tezei. Teza cuprinde introducerea, cinci capitole, discuțiile, concluziile generale și recomandările practice, bibliografia din 142 de titluri și două anexe. Textul de bază are 112 pagini, 33 de tabele și 28 de figuri.

Cuvinte-cheie: *hepatită Delta, ciroză hepatică, transplant hepatic, coinfecție VHB/VHD, listă de așteptare, scor MELD, Scorul de Prognostic Delta, riscuri competitive, fenotipuri clinice, supraviețuire post-transplant.*

1. REPERE TEORETICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ÎN CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ DELTA

Capitolul sintetizează datele privind povara cirozei hepatice și a infecției cu VHD în Republica Moldova. Sunt analizate progresia accelerată a fibrozei și riscul crescut de decompensare și de carcinom hepatocelular în coinfecția VHB/VHD. Sunt examinate scorurile prognostice utilizate pe lista de așteptare, rezultatele transplantului hepatic în ciroza VHD și principiile monitorizării post-transplant. În ciroza VHD decompensată sunt descrise un fenotip hepatocelular și un fenotip portal-vascular (figura 1).

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Designul și etapele cercetării

Cercetarea este un studiu clinic observațional, ambispectiv, de cohortă, la nivel național. Ea cuprinde perioada 01.01.2013–31.12.2025 și acoperă întreaga durată de funcționare a programului național de transplant hepatic. Studiul a fost desfășurat în cadrul Disciplinei de Gastroenterologie a USMF „Nicolae Testemițanu", cu baza clinică în Secția Hepatologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga". Datele despre lista de așteptare și despre transplanturi au fost furnizate de Agenția de Transplant. Transplanturile din țară au fost efectuate în Clinica de Chirurgie Biliopancreatică și Transplant Hepatic a aceluiași spital.

Cercetarea a parcurs patru etape. Prima a cuprins formularea ipotezei și a protocolului, pe baza analizei literaturii din bazele Web of Science, PubMed și Scopus. A doua a cuprins definirea cohortelor, a criteriilor de eligibilitate și colectarea datelor. A treia a cuprins procesarea și analiza statistică. A patra a cuprins dezvoltarea aplicației digitale TransplantCare.

2.2. Cohortele studiului și criteriile de includere/excludere

Cercetarea a fost organizată în două studii, corespunzătoare etapei pretransplant (Studiul A) și etapei post-transplant (Studiul B).

Cohorta A a inclus toți pacienții adulți cu ciroză hepatică, indiferent de etiologie, înscriși în Registrul Agenției de Transplant în perioada de studiu (N = 313) (figura 2). Dintre aceștia, 174 (55,6%) aveau coinfecție VHB/VHD, 30 (9,6%) aveau monoinfecție VHB, iar 109 (34,8%) aveau alte etiologii. Pentru analizele comparative, pacienții au fost stratificați în subgrupul VHD (n = 174) și subgrupul non-VHD (n = 139). Pentru verificarea stabilității în timp a scorului prognostic, cohorta a fost împărțită în Era I (2013–2017, n = 177) și Era II (2018–2025, n = 136).

Criteriile de includere au fost vârsta de cel puțin 18 ani, diagnosticul de ciroză hepatică, înscrierea pe lista națională de așteptare și disponibilitatea datelor pentru calculul scorului MELD-Na la listare. Criteriile de excludere au fost infecția HIV documentată, vârsta sub 18 ani, datele insuficiente pentru calculul scorului MELD-Na și lipsa datei de includere pe listă. Etiologia cirozei a fost stabilită ca etiologie dominantă, iar cofactorii asociați au fost înregistrați ca variabile descriptive.

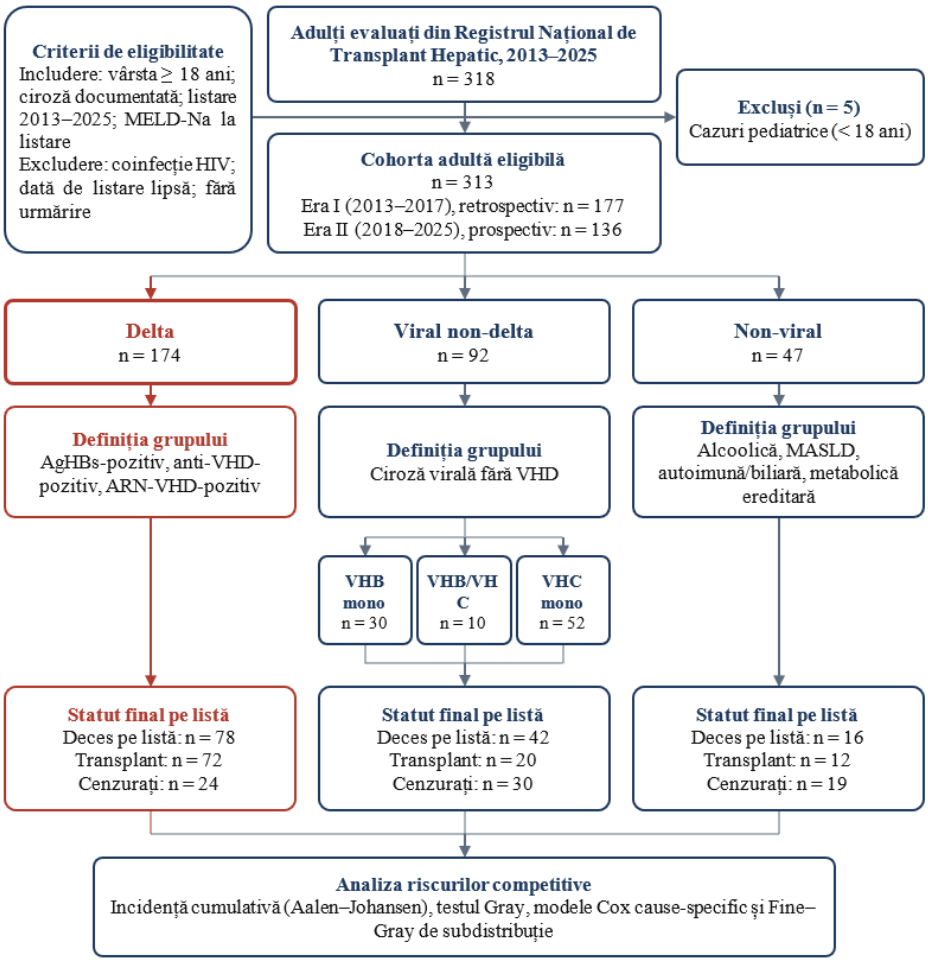

Figura 2. Diagrama de flux a cohortei pretransplant (N = 313)

Cohorta B a inclus 168 de pacienți adulți transplantați hepatic (figura 3). Subcohorta B1 cuprinde 78 de pacienți transplantați în Republica Moldova, înscriși în prealabil pe lista națională. Subcohorta B2 cuprinde 90 de pacienți transplantați în centre din străinătate și monitorizați ulterior în țară. Cele două cohorte se suprapun parțial, deoarece 104 pacienți din Cohorta A au fost transplantați pe durata urmăririi. Criteriile de includere au fost vârsta de cel puțin 18 ani la transplant, transplantul hepatic ortotopic efectuat în perioada de studiu și datele de urmărire disponibile. Au fost excluse cazurile pediatrice și retransplantul.

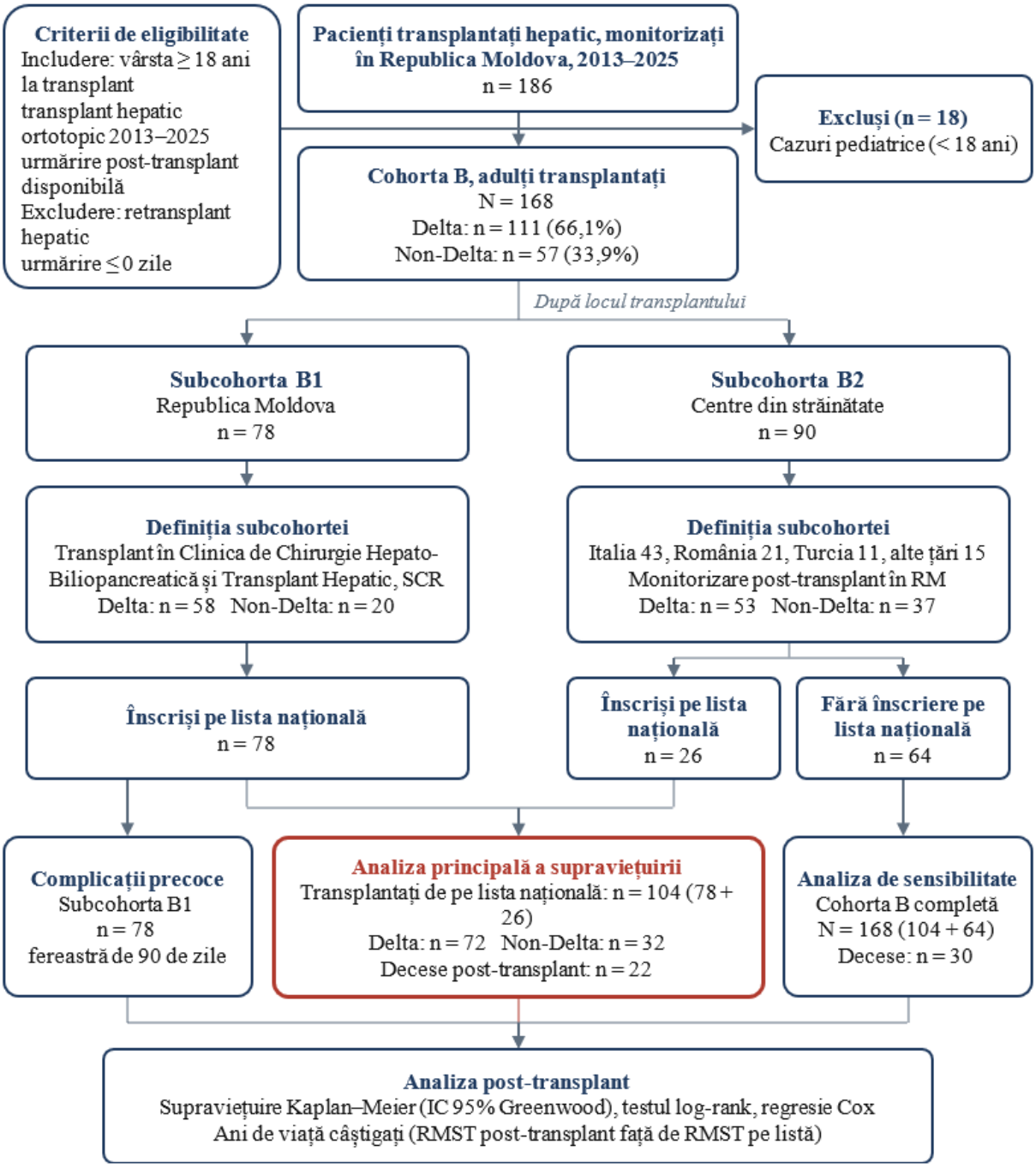

Figura 3. Diagrama de flux a cohortei post-transplant (N = 168)

Pentru Cohorta A, volumul minim al eșantionului a fost calculat pe baza formulei pentru estimarea unei proporții, cu interval de încredere de 95% și eroare maximă admisă de ±5%. Volumul minim calculat a fost de 288 de pacienți. Criteriul numărului de evenimente pe variabilă a fost satisfăcut pentru modelele multivariabile (136 de decese, EPV ≈ 27). Cohorta B este o

cohortă exhaustivă, fără eșantionare. Analiza principală a supraviețuirii post-transplant a fost efectuată pe cei 104 pacienți transplantați de pe lista națională, singurii cu scor MELD-Na documentat la listare. Cohorta B completă a fost utilizată în analizele de sensibilitate.

2.3. Variabile colectate și metode de evaluare

Datele au fost colectate pe baza unei fișe individuale structurate pe domenii. Componenta demografică a cuprins vârsta, sexul, mediul de proveniență și regiunea de domiciliu. Componenta clinică a cuprins complicațiile cirozei la momentul listării, și anume ascita, encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă variceală, sindromul hepatorenal și peritonita bacteriană spontană. Profilul biologic a cuprins hemoleucograma, testele hepatice, funcția renală și ionograma. Diagnosticul etiologic a utilizat markerii serologici și moleculari ai virusurilor hepatitice B și Delta, determinați în evaluarea pretransplant.

Severitatea bolii a fost cuantificată prin scorurile MELD, MELD-Na, MELD 3.0 și Child-Turcotte-Pugh. Scorurile au fost calculate pe baza valorilor de la includerea pe lista de așteptare și au fost utilizate ca variabile fixe. Pentru pacienții transplantați au fost înregistrate tipul donatorului, centrul transplantului, protocolul de imunosupresie, profilaxia recurenței virale, complicațiile și decesul. Morbiditatea a fost raportată la 90 de zile, iar mortalitatea perioperatorie la 30 de zile.

2.4. Gestionarea datelor lipsă și completitudinea seturilor analitice

Disponibilitatea scorului MELD-Na la listare a fost criteriu de includere, astfel încât variabilele care îl compun au completitudine de 100%. Cele opt variabile utilizate în analiza de cluster au de asemenea completitudine de 100% pe subgrupul analizat (n = 290). Cei 73 de pacienți fără eveniment până la data limită a urmăririi sunt observații cenzurate, nu date lipsă. Dintre aceștia, 67 erau activi pe listă la 31.12.2025, iar 6 fuseseră delistați. Proporția observațiilor cenzurate a fost mai mică în grupul Delta decât în grupul non-Delta (13,8% față de 35,3%, $p < 0,001$), ca urmare a ratei mai mari de transplant. Nu a fost necesară imputarea multiplă.

2.5. Metode de analiză statistică

Variabilele continue au fost descrise prin mediană și interval intercuartilic, iar cele categoriale prin frecvențe. Comparațiile au utilizat testele Mann-Whitney U, χ^2 și Fisher, iar amplitudinea diferențelor a fost exprimată prin diferența medie standardizată (SMD). Fenotipurile clinico-biologice au fost identificate prin algoritmul PAM cu distanța Gower, pe 290 de pacienți. Numărul de clustere a fost stabilit prin analiza silhouette, iar stabilitatea soluției prin bootstrap cu 1.000 de iterații și indicele Jaccard.

Evoluția pe lista de așteptare a fost analizată în cadrul riscurilor competitive. Decesul pe listă a fost evenimentul de interes, transplantul hepatic a fost evenimentul competitiv, iar pacienții activi pe listă și cei delistați au fost observații cenzurate. Grupul Delta a fost comparat pe trei niveluri, cu ansamblul etiologiilor non-Delta (n = 139), cu ciroza virală non-Delta (n = 92) și cu monoinfecția VHB (n = 30). Incidența cumulativă a fost estimată prin metoda Aalen-Johansen și comparată prin testul Gray.

Efectul covariabilelor a fost estimat pe două scale de hazard. Regresia Cox cause-specific estimează efectul asupra ratei instantanee a evenimentului la pacienții încă expuși riscului (csHR). Regresia Fine-Gray estimează efectul asupra probabilității absolute a evenimentului și menține în populația la risc pacienții cu eveniment competitiv (sHR). Cele două scale răspund la întrebări diferite și nu sunt interschimbabile. Modelele principale au fost prespecificate și au inclus infecția VHD, vârsta, sexul, scorul MELD-Na la listare și era de includere. Ipoteza hazardurilor proporționale a fost verificată prin reziduurile Schoenfeld. Robustețea a fost evaluată prin patru

analize de sensibilitate, și anume comparatorii restrânși, înlocuirea MELD-Na cu MELD 3.0, modelul extins și excluderea transplanturilor din primele 30 și 90 de zile.

Scorul de Prognostic Delta a fost construit în doi pași, pe întreaga Cohortă A. În primul pas a fost estimat echivalentul coinfecției Delta în puncte MELD-Na, ca raport între coeficientul variabilei VHD și coeficientul scorului MELD-Na din modelul Cox cause-specific pentru deces. În al doilea pas, echivalentul a fost transformat într-un scor categorial. Performanța a fost evaluată prin modele Cox cause-specific univariabile, indicele de concordanță Harrell și aria de sub curba ROC dependentă de timp la 1, 3 și 5 ani. Stabilitatea a fost verificată pe cele două ere de includere. A fost efectuată și o validare temporală, cu derivare pe Era I și aplicare pe Era II, în care a fost evaluată și calibrarea.

Supraviețuirea post-transplant a fost estimată prin metoda Kaplan-Meier, cu intervale de încredere Greenwood, și comparată prin testul log-rank. Factorii asociați cu mortalitatea au fost evaluați prin regresie Cox univariabilă. Mortalitatea la 30 și la 90 de zile a fost raportată ca proporție, cu intervale de încredere exacte. Asocierea dintre coinfecția Delta și decesul la 30 de zile a fost estimată prin regresie logistică ajustată pentru scorul MELD-Na la listare și pentru tipul donatorului. Complicațiile precoce au fost analizate în subcohorta B1. Beneficiul transplantului a fost exprimat în ani de viață câștigați (YLS), ca diferență între timpul mediu restricționat de supraviețuire după transplant și cel estimat pe lista de așteptare, la 5 și 10 ani. Analizele au fost realizate în R versiunea 4.5.2.

2.6. Aspecte etice și aprobări

Cercetarea a respectat principiile Declarației de la Helsinki și normele naționale privind cercetarea biomedicală. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz nr. 40 din 12.02.2018). Pentru componenta prospectivă a fost obținut consimțământul informat scris al fiecărui pacient. Componenta retrospectivă a utilizat date anonimizate. Datele au fost prelucrate în condiții de confidențialitate.

3. PROFILUL CLINIC ȘI EVOLUȚIA PE LISTA DE AȘTEPTARE A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DELTA ÎN ETAPA PRETRANSPLANT

3.1. Caracteristica generală a cohortei naționale de candidați la transplant hepatic

Cohorta finală a inclus 313 pacienți adulți cu boală hepatică cronică avansată, înscriși pe lista de așteptare între 1 ianuarie 2013 și 31 decembrie 2025. Dintre aceștia, 177 (56,5%) au fost incluși în Era I, cu date colectate retrospectiv, iar 136 (43,5%) în Era II, cu date colectate prospectiv. Coinfecția VHB/VHD a fost cea mai frecventă cauză de ciroză, la 174 de pacienți (55,6%). Alți 92 de pacienți (29,4%) aveau ciroză virală non-Delta, dintre care 52 cu monoinfecție VHC, 30 cu monoinfecție VHB și 10 cu coinfecție VHB/VHC. Restul de 47 de pacienți (15,0%) aveau ciroză de etiologie non-virală.

Vârsta mediană la includere a fost de 50,0 ani (IQR 42,0–56,0). Cei mai mulți pacienți aveau între 50 și 59 de ani (41,5%) sau între 40 și 49 de ani (31,3%). Cohorta a inclus 181 de bărbați (57,8%) și 132 de femei (42,2%). Din mediul rural proveneau 164 de pacienți (52,4%). Cei mai mulți pacienți proveneau din regiunea Centru (59,7%), urmată de regiunile Sud (22,0%), Nord (13,7%) și de regiunea transnistreană (4,5%). La includerea pe listă, boala hepatică era cunoscută de o perioadă mediană de 6,0 ani.

La includere, cele mai frecvente manifestări au fost varicele esofagiene (81,5%) și splenomegalia (75,2%). Ascita a fost prezentă la 57,5% dintre pacienți, icterul la 54,6%, encefalopatia hepatică la 36,2%, iar sindromul hemoragic la 25,6%. Tromboza de venă portă a fost

prezentă la 6,4% dintre pacienți, iar carcinomul hepatocelular la 49 de pacienți (15,7%). Mai mult de jumătate dintre pacienți aveau deci ciroză decompensată la includerea pe listă.

Scorul MELD median a fost de 14,0 puncte (IQR 11,0–17,0), MELD-Na de 15,0 (IQR 11,0–18,0), iar MELD 3.0 de 16,0 (IQR 12,0–19,0). La includere, 146 de pacienți (46,6%) aveau un scor MELD-Na de cel mult 14 puncte, iar 112 (35,8%) aveau între 15 și 19 puncte. Doar 55 de pacienți (17,6%) aveau 20 de puncte sau mai mult. Peste 80% dintre pacienți au fost deci incluși pe listă cu un scor MELD-Na sub 20, ceea ce limitează capacitatea scorului de a diferenția riscul dintre ei.

3.2. Caracteristicile pacienților cu coinfecție Delta comparativ cu ciroza virală non-Delta și cu monoinfecția VHB

Grupul Delta a fost comparat succesiv cu două grupuri mai omogene (tabelul 1). Primul este format din pacienții cu ciroză virală non-Delta. Al doilea este format doar din pacienții cu monoinfecție VHB și diferă de grupul Delta doar prin absența virusului D.

Tabelul 1. Caracteristicile de bază ale grupului Delta comparativ cu grupurile de comparație

Caracteristica	Delta (n = 174)	Viral non-Delta (n = 92)	p	VHB (n = 30)	p
Vârstă, ani	48,0 (42,0–54,0)	53,0 (48,0–58,0)	<0,001	52,0 (47,0–57,8)	0,037
Sex feminin, n (%)	78 (44,8%)	30 (32,6%)	0,072	6 (20,0%)	0,019
Indice de masă corporală, kg/m²	24,8 (22,8–27,1)	26,4 (24,5–28,1)	<0,001	27,1 (24,7–30,4)	0,004
Timp pe listă, zile	247,5 (102,5–631,0)	601,5 (173,5–1936,5)	<0,001	281,0 (135,2–762,2)	0,593
Leucocite, ×10⁹/L	3,4 (2,4–4,8)	4,5 (3,4–5,5)	<0,001	4,6 (3,8–5,9)	0,002
Trombocite, ×10⁹/L	72,0 (49,0–103,5)	97,8 (71,5–124,2)	<0,001	98,0 (68,5–161,3)	0,005
ALT, U/L	58,1 (39,3–93,1)	48,3 (27,0–77,6)	0,005	43,3 (26,9–64,2)	0,009
Albumină, g/L	28,0 (24,9–31,9)	30,8 (25,7–36,0)	0,004	29,4 (24,0–35,6)	0,643
Ascită, n (%)	110 (63,2%)	46 (50,0%)	0,051	15 (50,0%)	0,242
Encefalopatie hepatică, n (%)	68 (39,3%)	25 (27,2%)	0,067	10 (33,3%)	0,676
Carcinom hepatocelular, n (%)	31 (17,8%)	18 (19,6%)	0,854	8 (26,7%)	0,375
MELD	15,0 (12,0–17,0)	14,0 (10,0–17,0)	0,249	15,5 (11,0–17,0)	0,992
MELD-Na	15,0 (12,0–18,8)	15,0 (10,0–17,2)	0,074	15,5 (11,0–18,0)	0,510
MELD 3.0	16,5 (13,0–20,0)	15,0 (11,0–18,2)	0,029	16,5 (12,0–19,0)	0,652

Valorile sunt mediană (IQR) sau n (%). Valorile p nu au fost ajustate pentru comparații multiple.

Cinci parametri au diferit semnificativ în ambele comparații. Pacienții cu infecție Delta erau mai tineri la includere, cu o mediană de 48,0 ani, față de 53,0 ani în grupul viral non-Delta și 52,0 ani în grupul VHB. Numărul de trombocite a fost mai mic (72,0 față de 97,8 și 98,0 ×10⁹/L), la fel și numărul de leucocite (3,4 față de 4,5 și 4,6 ×10⁹/L). Indicele de masă corporală a fost mai mic, iar ALT mai crescută. Trombocitopenia și leucopenia sunt compatibile cu un hipersplenism mai accentuat.

Alți parametri au diferit față de grupul viral non-Delta, dar nu și față de grupul VHB. Albumina a fost mai mică decât în grupul viral non-Delta (28,0 față de 30,8 g/L, p = 0,004), dar diferența a dispărut față de grupul VHB (28,0 față de 29,4 g/L, p = 0,643). Timpul pe listă a fost mult mai scurt decât în grupul viral non-Delta (247,5 față de 601,5 zile, p < 0,001), dar asemănător cu cel din grupul VHB. Ascita și encefalopatia hepatică au fost mai frecvente în grupul Delta, fără diferențe semnificative. La un scor MELD comparabil și pe același fond de infecție VHB, pacienții

cu infecție Delta nu au deci o funcție de sinteză hepatică mai scăzută. Ei au însă semne mai accentuate de hipersplenism, la o vârstă mai mică.

Scorul MELD-Na nu a diferit semnificativ nici față de grupul viral non-Delta (p = 0,074), nici față de grupul VHB (15,0 față de 15,5, p = 0,510). Scorul MELD 3.0 a fost mai mare decât în grupul viral non-Delta (16,5 față de 15,0, p = 0,029), dar nu și față de grupul VHB (p = 0,652). Față de grupul VHB, niciunul dintre cele trei scoruri nu a diferit semnificativ. În același timp, pacienții cu infecție Delta erau cu patru ani mai tineri și aveau cu 26 ×10⁹/L mai puține trombocite. Aceste diferențe nu sunt reflectate de scorurile MELD. Observația a stat la baza construirii unui scor care include și etiologia Delta. Concluzia trebuie confirmată, pentru că grupul VHB are doar 30 de pacienți.

3.3. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice prin analiza PAM

Analiza PAM a fost aplicată pe 290 de pacienți. Cea mai bună soluție a avut trei clustere, cu o lățime medie a siluetei de 0,283, valoare care indică o separare moderată. Stabilitatea la bootstrap a fost bună, cu un indice Jaccard de 0,82 pentru C1, 0,81 pentru C2 și 0,87 pentru C3. Profilul celor trei fenotipuri este prezentat în tabelul 2.

Tabelul 2. Profilul clinico-biologic al celor trei fenotipuri PAM (n = 290)

Parametru	C1 Funcție hepatică relativ păstrată (n = 98)	C2 Hepatocelular (n = 89)	C3 Portal-hipertensiv (n = 103)	p
MELD-Na, mediană (IQR)	14 (10–17)	15 (11–18)	16 (13–19)	0,039
Albumină, g/L, mediană (IQR)	31,6 (27,8–36,9)	28,0 (24,6–31,9)	28,0 (25,0–32,0)	<0,001
Trombocite, ×10⁹/L, mediană (IQR)	100 (66–141)	67 (45–90)	87 (60–118)	<0,001
Encefalopatie hepatică, n (%)	17 (17%)	89 (100%)	0 (0%)	<0,001
Ascită, n (%)	21 (21%)	77 (87%)	74 (72%)	<0,001
Coinfecție Delta, n (%)	20 (20%)	61 (69%)	78 (76%)	<0,001
Tromboză de venă portă, n (%)	1 (1%)	10 (11%)	4 (4%)	0,005
Sex feminin, n (%)	65 (66%)	32 (36%)	18 (17%)	<0,001
Vârstă, ani, mediană (IQR)	52 (42–57)	48 (44–55)	50 (42–55)	0,356
CHC la includere, n (%)	13 (13%)	10 (11%)	22 (21%)	0,116
Deces la 1 an, n (%)	12 (12%)	17 (19%)	28 (27%)	0,028
Deces total, n (%)	39 (40%)	33 (37%)	55 (53%)	—
Transplant total, n (%)	26 (27%)	32 (36%)	37 (36%)	—

Fenotipul C1, cu funcție hepatică relativ păstrată (n = 98, 33,8%), include pacienții cu boala cea mai puțin avansată. Scorul MELD-Na median a fost de 14, albumina de 31,6 g/L, iar trombocitele de 100 ×10⁹/L. Doar 20% dintre acești pacienți aveau infecție Delta.

Fenotipul C2, hepatocelular (n = 89, 30,7%), se caracterizează prin encefalopatie hepatică la toți pacienții. Ascita a fost prezentă la 87% dintre pacienți, iar tromboza de venă portă la 11%. Infecția Delta a fost prezentă la 69% dintre pacienți. Tabloul este cel al unei insuficiențe hepatocelulare avansate.

Fenotipul C3, portal-hipertensiv (n = 103, 35,5%), cuprinde pacienți care par doar moderat bolnavi după scorul MELD-Na. Scorul median a fost de 16, iar niciun pacient nu avea encefalopatie hepatică. Cu toate acestea, mortalitatea la un an a fost de 27%, cea mai mare dintre cele trei clustere, iar 53% dintre pacienți au decedat pe listă pe durata urmăririi. Infecția Delta a fost prezentă la 76% dintre pacienți. Acest fenotip arată că scorul MELD-Na poate subestima riscul unor pacienți. Mecanismul propus, o decompensare determinată mai ales de hipertensiunea portală, rămâne o ipoteză, pentru că gradientul de presiune portală nu a fost măsurat.

Denumirile fenotipurilor au fost verificate pe variabile care nu au intrat în clusterizare. Sindromul hemoragic a fost mai frecvent în C2 (43%, față de 19% în C3 și 17% în C1, p < 0,001).

Splenomegalia a fost prezentă la 69% dintre pacienții din C1, 85% din C2 și 90% din C3 (p < 0,001). Coinfecția VHD a fost una dintre cele opt variabile de clusterizare, astfel încât distribuția ei între clustere este parțial determinată de construcția analizei.

Distribuția fenotipurilor s-a modificat între cele două ere de includere. Proporția pacienților din C2 a crescut de la 14% în Era I la 50% în Era II. Proporția celor din C1 a scăzut de la 41% la 25%, iar a celor din C3 de la 45% la 24% (p < 0,001). Schimbarea poate fi explicată prin accesul mai bun la evaluarea hepatologică și prin includerea mai tardivă pe listă. Ea are importanță pentru interpretarea validării temporale a scorului prognostic.

3.4. Evoluția pe lista de așteptare și analiza riscurilor competitive

Pe lista de așteptare, decesul și transplantul se exclud reciproc. Analiza lor separată prin metoda Kaplan-Meier ar supraestima riscul fiecărui eveniment, de aceea a fost utilizat cadrul riscurilor competitive.

Din cei 313 pacienți, 136 (43,5%) au decedat pe lista de așteptare, iar 104 (33,2%) au fost transplantați, dintre care 78 în programul național și 26 în centre din străinătate (tabelul 3). Restul de 73 de pacienți (23,3%) au reprezentat observații cenzurate. Niciun pacient nu a fost pierdut din urmărire. Proporția observațiilor cenzurate a fost de 13,8% în grupul Delta și de 35,3% în grupul non-Delta (p < 0,001), iar rata transplantului a fost de 41,4% și, respectiv, de 23,0%. Pacienții cu coinfecție Delta au părăsit deci lista mai devreme și mai frecvent.

Tabelul 3. Statutul final pe lista de așteptare, pe grupuri etiologice

Statut final	Non-Delta (n = 139)	Delta (n = 174)	Total (N = 313)
Activ pe listă	44 (31,7%)	23 (13,2%)	67 (21,4%)
Delistat	5 (3,6%)	1 (0,6%)	6 (1,9%)
Deces pe listă	58 (41,7%)	78 (44,8%)	136 (43,5%)
Transplantat în țară	20 (14,4%)	58 (33,3%)	78 (24,9%)
Transplantat în străinătate	12 (8,6%)	14 (8,0%)	26 (8,3%)
Cenzurați (activi și delistați)	49 (35,3%)	24 (13,8%)	73 (23,3%)

Valorile sunt n (%). Delistarea a fost determinată de malignitate extrahepatică în 2 cazuri și de recompensare hepatică în 4 cazuri.

La 5 ani, incidența cumulativă a decesului pe listă a fost de 42,6% (IC 95% 37,3–48,0%), iar cea a transplantului de 34,4% (IC 95% 29,1–39,8%). În primul an, raportul a fost invers, cu o incidență a transplantului de 25,4% și a decesului de 19,5%.

Incidența cumulativă brută a decesului nu a diferit semnificativ între grupuri la niciun nivel de comparație (tabelul 4, figura 4). Față de ansamblul etiologiilor non-Delta, diferența la 5 ani a fost de 7,4 puncte procentuale (45,9% față de 38,5%, p = 0,345). Față de ciroza virală non-Delta, valorile au fost de 45,9% și 42,9% (p = 0,696). Accesul la transplant a diferit însă semnificativ la toate cele trei niveluri, în favoarea grupului Delta. La 5 ani, incidența cumulativă a transplantului a fost de 43,1% în grupul Delta, față de 23,3%, 21,7% și 20,7% în grupurile de comparație. Un grup transplantat mai frecvent poate avea o incidență cumulativă a decesului mai mică decât ar corespunde ratei sale de deces. Cele două componente au fost separate prin modelele multivariabile.

Tabelul 4. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului la 1 și 5 ani, pe grupuri etiologice

Grup	Deces, 1 an	Deces, 5 ani	Transplant, 1 an	Transplant, 5 ani	p (deces / transplant)

Delta (n = 174)	23,7 (17,1–30,2)	45,9 (38,1–53,8)	31,7 (24,6–38,8)	43,1 (35,4–50,9)	referință
Non-Delta (n = 139)	15,2 (9,0–21,3)	38,5 (29,8–47,2)	18,2 (11,6–24,8)	23,3 (15,9–30,7)	0,345 / <0,001
Viral non-Delta (n = 92)	15,7 (8,1–23,3)	42,9 (32,1–53,7)	19,2 (10,9–27,5)	21,7 (13,0–30,4)	0,696 / 0,001
Monoinfecție VHB (n = 30)	27,7 (10,9–44,5)	66,4 (47,3–85,5)	20,7 (5,5–35,9)	20,7 (5,5–35,9)	0,065 / 0,030

Estimări Aalen-Johansen (%), cu intervale de încredere de 95%. Valorile p provin din testul Gray, pentru comparația cu grupul Delta.

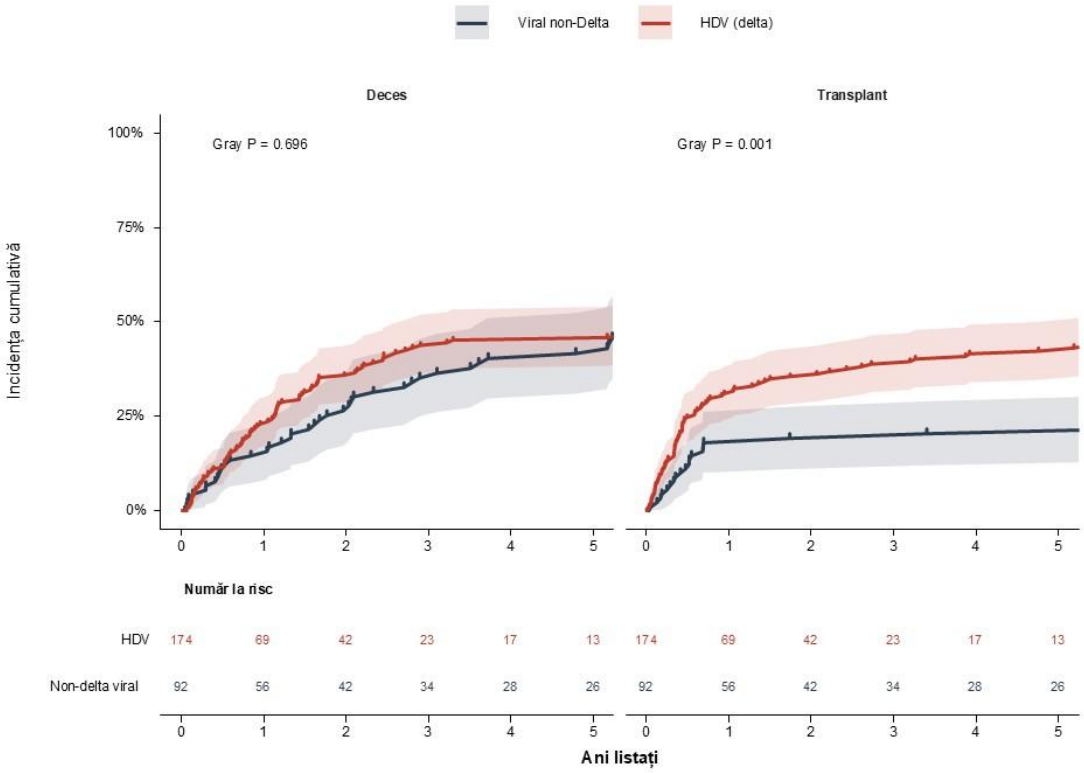

Figura 4. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului, Delta comparativ cu ciroza virală non-Delta

Pe fenotipuri, incidența cumulativă a decesului a crescut progresiv. La 1 an, ea a fost de 13,1% în C1, 21,3% în C2 și 27,7% în C3. La 5 ani, valorile au fost de 38,5%, 39,9% și 52,5% (testul Gray, p = 0,096). Fenotipul portal-hipertensiv a avut o mortalitate la 5 ani cu 14 puncte procentuale mai mare decât fenotipul cu funcție păstrată, deși scorul MELD-Na median diferă cu doar două puncte.

Pe scala cause-specific, infecția VHD s-a asociat cu un hazard al decesului pe lista de așteptare de două ori mai mare (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89) (tabelul 5, figura 5). Efectul s-a menținut după ajustarea pentru vârstă, sex, scorul MELD-Na și era de includere. În același timp, infecția VHD s-a asociat cu un hazard al transplantului de 2,41 (IC 95% 1,56–3,73). Pacienții cu coinfecție Delta decedează deci mai rapid, dar sunt și transplantați mai rapid. Sexul feminin s-a asociat cu un hazard al decesului redus aproape la jumătate (csHR = 0,53, IC 95% 0,37–0,77), fără diferență în accesul la transplant.

Tabelul 5. Modelele Cox cause-specific și Fine-Gray pentru decesul pe listă și pentru transplant

Covariabilă	Deces, csHR (IC 95%)	Transplant, csHR (IC 95%)	Deces, sHR (IC 95%)	Transplant, sHR (IC 95%)
Infecție VHD	2,01 (1,40–2,89)**	2,41 (1,56–3,73)**	1,20 (0,89–1,62)	1,89 (1,25–2,86)**
Vârstă, per an	1,01 (1,00–1,03)	1,01 (0,99–1,03)	1,01 (0,99–1,02)	1,00 (0,98–1,02)
Sex feminin	0,53 (0,37–0,77)**	1,05 (0,71–1,56)	0,59 (0,44–0,81)**	1,24 (0,86–1,79)
MELD-Na, per punct	1,07 (1,03–1,11)**	1,06 (1,02–1,11)**	1,04 (1,01–1,07)*	1,04 (1,00–1,08)
Era II față de Era I	1,00 (0,69–1,45)	1,30 (0,86–1,95)	0,79 (0,57–1,09)	1,15 (0,79–1,68)

* p < 0,05. ** p < 0,01. csHR, raportul de hazard cause-specific. sHR, raportul de hazard al subdistribuției. IC, intervalul de încredere.

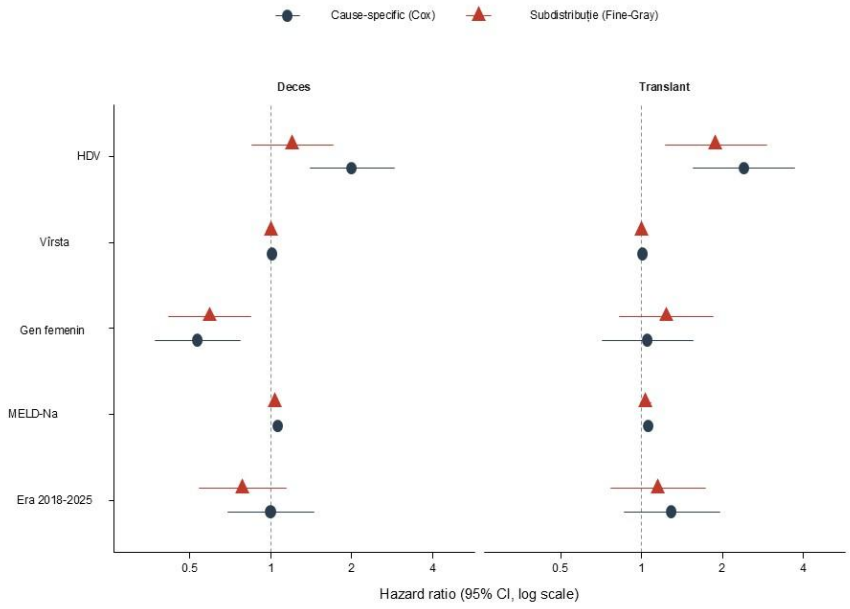

Figura 5. Rapoartele de hazard cause-specific și de subdistribuție pentru decesul pe listă și pentru transplant

Pe scala subdistribuției, efectul infecției VHD asupra decesului pe listă s-a atenuat și nu a mai fost semnificativ statistic (sHR = 1,20, IC 95% 0,89–1,62). Efectul asupra accesului la transplant a rămas semnificativ (sHR = 1,89, IC 95% 1,25–2,86).

Diferența dintre csHR = 2,01 și sHR = 1,20 apare pentru același efect, în aceeași cohortă și cu aceleași covariabile. Ea nu reprezintă o inconsecvență, ci rezultatul central al acestui subcapitol. Hazardul cause-specific măsoară rata decesului la pacienții aflați încă pe listă. Hazardul de subdistribuție măsoară probabilitatea absolută a decesului, după competiția cu transplantul. Atunci când evenimentul competitiv este frecvent și distribuit inegal între grupuri, cele două estimări diverg. Pacienții cu coinfecție Delta părăsesc precoce populația expusă riscului de deces, prin transplant. Rezultatul nu indică deci o inechitate de alocare. El sugerează un risc suplimentar, pe care instrumentele de prioritizare nu îl măsoară direct. O explicație posibilă este compensarea informală a acestui risc prin urgentări individuale.

Ipoteza hazardurilor proporționale a fost respectată pentru modelele cause-specific (test global p = 0,819 pentru deces și p = 0,408 pentru transplant). În modelul Fine-Gray pentru deces, interacțiunea dintre VHD și timp a fost semnificativă (coeficient −0,22 per an, p = 0,036), ceea ce arată atenuarea în timp a efectului asupra probabilității absolute. Segmentarea la un an explică mecanismul. Hazardul cause-specific al decesului nu a scăzut după primul an (1,81 înainte și 2,16 după). Hazardul transplantului a crescut însă marcat, de la 1,81 la 4,95.

Efectul infecției VHD asupra decesului pe listă a fost reestimat în patru analize de sensibilitate (tabelul 6). Restrângerea comparatorului la ciroza virală non-Delta nu a modificat rezultatul (csHR = 2,12, IC 95% 1,38–3,24). Înlocuirea scorului MELD-Na cu MELD 3.0 a dat o estimare aproape identică (csHR = 2,03). La ajustarea incrementală, estimarea a variat între 1,88 și 2,11, fără atenuare la introducerea covariabilelor de severitate. În modelul extins, efectul s-a menținut (csHR = 1,90, IC 95% 1,30–2,77), iar carcinomul hepatocelular (csHR = 2,38, IC 95% 1,48–3,84) și ascita (csHR = 1,50, IC 95% 1,02–2,21) au fost predictori independenți ai mortalității pe listă.

Tabelul 6. Analize de sensibilitate pentru efectul VHD asupra decesului pe listă

Comparație și model	n	csHR (IC 95%)	sHR (IC 95%)
VHD față de toate etiologiile non-Delta (analiza primară)	313	2,01 (1,40–2,89)**	1,20 (0,89–1,62)
VHD față de ciroza virală non-Delta	266	2,12 (1,38–3,24)**	1,19 (0,84–1,68)
VHD față de monoinfecția VHB	204	0,82 (0,49–1,35)	0,60 (0,40–0,91)*
Model cu MELD 3.0	313	2,03 (1,41–2,92)**	1,20 (0,89–1,62)
Model neajustat	313	1,88 (1,32–2,66)**	1,17 (0,87–1,57)
Model extins (albumină, ascită, carcinom hepatocelular, terapie antivirală)	311	1,90 (1,30–2,77)**	1,14 (0,84–1,55)

* $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. Cu excepția modelului neajustat, estimările sunt ajustate pentru vârstă, sex, scorul de severitate și era de includere.

Comparația cu monoinfecția VHB nu a reprodus efectul, dar nici nu l-a infirmat. Raportul cause-specific nu a fost semnificativ (csHR = 0,82, IC 95% 0,49–1,35). Grupul de referință are doar 30 de pacienți, dintre care 19 au decedat pe listă, iar intervalul de încredere este larg. Comparația are caracter exploratoriu și reprezintă o limitare a rezultatului principal.

Accesul mai mare la transplant al grupului Delta nu se explică prin urgentări precoce. După excluderea celor 13 pacienți transplantați în primele 30 de zile, efectul asupra transplantului s-a amplificat (sHR = 2,14, IC 95% 1,35–3,39). După excluderea celor 33 de pacienți transplantați în primele 90 de zile, el s-a menținut (sHR = 1,95, IC 95% 1,18–3,24). Analiza nu poate exclude urgentările mai târzii, care nu au fost înregistrate ca statut formal de alocare.

3.5. Derivarea, validarea și aplicabilitatea clinică a Scorului de Prognostic Delta

Infecția VHD s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului de două ori mai mare la severitate MELD-Na egală, iar scorurile de alocare nu au distins grupul Delta de grupurile de comparație omogene etiologic. MELD-Na nu surprinde deci excesul de risc asociat coinfecției Delta față de etiologiile non-Delta. Față de monoinfecția VHB, acest exces nu a fost confirmat. Scorul de Prognostic Delta (DPS) a fost construit pentru a integra explicit coinfecția VHD alături de MELD-Na.

Echivalentul coinfecției Delta în puncte MELD-Na este raportul dintre coeficientul variabilei VHD și cel al scorului MELD-Na. El arată câte puncte MELD-Na în plus ar trebui să aibă un pacient fără coinfecție Delta pentru a avea același risc de deces ca un pacient cu coinfecție. Răspunsul depinde de scala de hazard (tabelul 7). Pe scala cause-specific, coinfecția Delta echivalează cu aproximativ zece puncte MELD-Na, iar modelul extins confirmă ordinul de mărime (9,6 puncte). Pe scala subdistribuției, echivalentul scade la aproximativ cinci puncte, deoarece această scală include efectul compensator al transplantului accelerat. Rezultatul se raportează deci ca interval, de aproximativ cinci până la zece puncte MELD-Na. Pe scala cause-specific, un pacient cu coinfecție Delta și MELD-Na de 14 are un risc de deces comparabil cu cel al unui pacient fără coinfecție cu MELD-Na de aproximativ 24.

Tabelul 7. Echivalentul coinfecției Delta în puncte MELD-Na

Model	β (VHD)	β (MELD-Na)	Echivalent MELD-Na
Cause-specific (csHR 2,01 / 1,07)	0,698	0,065	≈ 10,7 puncte
Cause-specific extins (csHR 1,90 / 1,07)	0,642	0,067	≈ 9,6 puncte
Subdistribuție (sHR 1,20 / 1,04)	0,182	0,038	≈ 4,8 puncte

Coeficienții β sunt logaritmii naturali ai rapoartelor de hazard. Echivalentul se obține ca raport între β(VHD) și β(MELD-Na).

În algoritm, acest echivalent devine un supliment fix de 2 puncte (tabelul 8). Categoriile MELD-Na utilizate acoperă în medie câte șase puncte, astfel încât echivalentul cause-specific de 10,7 puncte corespunde cu 1,8 trepte categoriale, valoare rotunjită la 2. Pe scala subdistribuției, echivalentul ar corespunde unei singure trepte. Alegerea limitei superioare este deliberată. Pentru un instrument destinat prioritizării, subestimarea riscului la pacienții cu coinfecție Delta are consecințe mai grave decât o supraestimare moderată. Derivarea prin raportul coeficienților are rol orientativ, iar scorul este justificat de performanța sa empirică.

Tabelul 8. Algoritmul de calcul al Scorului de Prognostic Delta (DPS)

Pas	Regulă	Puncte
Pasul 1. Categorizarea MELD-Na	MELD-Na <12 (boală compensată)	0 puncte
	MELD-Na 12–17 (decompensare incipientă)	1 punct
	MELD-Na 18–24 (disfuncție avansată)	2 puncte
	MELD-Na >24 (stadiu critic)	3 puncte
Pasul 2. Coinfecția VHD	Absentă (anti-VHD negativ)	0 puncte
	Prezentă (anti-VHD pozitiv și ARN-VHD detectabil)	+2 puncte
DPS final	Suma celor două componente	0–5 puncte

Aplicat pe cohorta completă, algoritmul a încadrat 100 de pacienți (31,9%) în categoria de risc scăzut (DPS 0–1), 154 (49,2%) în categoria de risc intermediar (DPS 2–3) și 59 (18,8%) în categoria de risc înalt (DPS 4–5). Aproape jumătate dintre pacienți se află deci în zona intermediară, în care decizia de urgentare este cea mai dificilă. Un exemplu ilustrează rolul scorului. O pacientă cu infecție VHD și MELD-Na de 14 are DPS 3. Un pacient cu monoinfecție VHB și MELD-Na de 22 are DPS 2. Conform DPS, pacienta are un scor mai mare, deși scorul ei MELD-Na este cu opt puncte mai mic.

Pe scala cause-specific, hazardul decesului a crescut de la o categorie la alta (tabelul 9). Față de categoria de risc scăzut, el a fost de 1,56 ori mai mare în categoria intermediară și de 3,43 ori mai mare în categoria înaltă. Fiecare punct suplimentar de scor a crescut hazardul cu 41% (csHR = 1,41, IC 95% 1,23–1,61). Pe scala incidenței cumulative, diferența dintre categorii nu a atins semnificația statistică pentru deces (testul Gray, p = 0,071), dar a fost marcată pentru accesul la transplant (p < 0,001). DPS nu poate fi deci utilizat pentru a estima probabilitatea absolută de deces pe listă. El servește la ierarhizarea pacienților după urgența relativă a nevoii de transplant.

Tabelul 9. Stratificarea riscului de deces pe categoriile DPS

Categoria de risc	n	csHR (IC 95%)	p	Deces 1 an, %	Deces 3 ani, %	Deces 5 ani, %
Scăzut (DPS 0–1)	100	referință	—	13,8	33,4	38,7
Intermediar (DPS 2–3)	154	1,56 (1,05–2,31)	0,028	17,2	37,7	40,9
Înalt (DPS 4–5)	59	3,43 (2,12–5,54)	< 0,001	35,6	52,5	52,5
Per punct de scor (0–5)	313	1,41 (1,23–1,61)	< 0,001	—	—	—

Modele Cox cause-specific univariabile, cu transplantul tratat drept cenzurare. Decesul la 1, 3 și 5 ani este estimat ca incidență cumulativă, cu transplantul ca eveniment competitiv.

Discriminarea a fost comparată cu cea a scorului MELD-Na prin aria de sub curba ROC dependentă de timp, în două variante. Când transplantul este tratat drept cenzurare, DPS are valori numeric mai mari la 3 și 5 ani (0,707 față de 0,636 și 0,721 față de 0,644). Diferența nu se menține după corecția pentru comparații multiple (p = 0,112 și p = 0,110). Când pacienții transplantați sunt incluși în grupul de control, discriminarea ambelor scoruri scade (DPS de la 0,622 la 0,560, MELD-Na de la 0,629 la 0,548), fără diferențe semnificative. Pragul optim pentru predicția decesului la un an a fost DPS ≥ 4, cu o sensibilitate de 35,8% și o specificitate de 88,3%. Valoarea principală a DPS nu constă deci într-o discriminare superioară scorului MELD-Na. Ea constă în stratificarea explicită a riscului cause-specific pe trei categorii și în integrarea etiologiei Delta într-un instrument calculabil la patul bolnavului.

Gradientul s-a reprodus în ambele ere de includere (tabelul 10). Efectul per punct de scor a fost de 1,32 în Era I și de 1,64 în Era II, cu intervale de încredere care se suprapun larg. În validarea temporală, cu derivare exclusiv pe Era I, coinfecția Delta s-a asociat independent cu hazardul cause-specific al decesului (csHR = 1,76, IC 95% 1,14–2,73). Echivalentul ei a fost de 8,8 puncte MELD-Na.

Tabelul 10. Efectul DPS pe cele două ere de includere

Perioadă	n	csHR per punct (IC 95%)	p
Era I (2013–2017)	177	1,32 (1,13–1,55)	< 0,001
Era II (2018–2025)	136	1,64 (1,27–2,14)	< 0,001
Cohorta totală	313	1,41 (1,23–1,61)	< 0,001

Calibrarea a fost evaluată în validarea temporală. Panta de calibrare a fost de 1,77 (IC 95% 0,84–2,70) și nu a diferit semnificativ de valoarea ideală 1 (p = 0,106). Riscul de deces la un an a fost însă supraestimat în categoria scăzută (13,6% prezis față de 6,3% observat) și subestimat în categoria înaltă (32,4% față de 67,6%). Calibrarea este deci insuficientă în categoria de risc înalt. Scorul nu estimează riscul absolut și poate fi propus ca instrument complementar de stratificare, după validare externă.

4. EVOLUȚIA POST-TRANSPLANT ȘI BENEFICIUL TRANSPLANTULUI HEPATIC LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ DELTA

4.1. Cohorta post-transplant și seturile de analiză

Seria completă de transplanturi la adulți include 168 de pacienți, cu o vârstă mediană la intervenție de 51 de ani (IQR 44–57). Dintre aceștia, 111 (66,1%) au avut coinfecție VHB/VHD, iar 57 (33,9%) au avut alte etiologii. În Republica Moldova au fost transplantați 78 de pacienți (46,4%). Ceilalți 90 au fost transplantați în Italia (43), România (21), Turcia (11) și în alte țări (15). Grefa a provenit de la donator viu la 37 de pacienți (22,0%).

Analizele folosesc trei seturi de pacienți. Analiza principală a supraviețuirii se sprijină pe cei 104 pacienți transplantați de pe lista națională, dintre care 78 au fost operați în țară și 26 în străinătate. Doar pentru acești pacienți severitatea bolii a fost consemnată la listare, iar urmărirea începe de la intervenție. Complicațiile precoce sunt analizate pe subcohorta B1 (n = 78), singura cu documentație perioperatorie completă. Cohorta B completă este utilizată în analiza de sensibilitate. Cei 64 de pacienți transplantați în străinătate fără înscriere pe lista națională au intrat în evidență doar după revenirea în țară, astfel încât decesele lor perioperatorii nu au putut fi surprinse.

Cele două grupuri etiologice ale cohortei analitice au fost comparabile la momentul transplantului (tabelul 11). Pacienții cu coinfecție Delta au fost cu aproximativ patru ani mai tineri și au avut o albumină mai mică, fără ca diferențele să atingă semnificația statistică.

Tabelul 11. Caracteristicile cohortei analitice pe grupuri etiologice (n = 104)

Caracteristica	Delta (n = 72)	Non-Delta (n = 32)	p
Sex feminin, n (%)	33 (45,8%)	16 (50,0%)	0,832
Vârstă la transplant, ani	48,3 (43,5–55,7)	52,6 (48,7–56,6)	0,086
MELD-Na la listare	15,5 (13,0–19,2)	16,5 (13,5–19,0)	0,654
Albumină la listare, g/L	27,3 (23,6–31,0)	30,0 (25,8–35,2)	0,076
Durata pe lista de așteptare, zile	154,5 (69,8–386,5)	182,5 (68,5–337,0)	0,986
Donator viu, n (%)	22 (30,6%)	8 (25,0%)	0,644
Carcinom hepatocelular, n (%)	15 (20,8%)	5 (15,6%)	0,601
Transplant în Republica Moldova, n (%)	58 (80,6%)	20 (62,5%)	0,084

Mediană (interval intercuartilic) sau număr (procent).

4.2. Rezultatele precoce ale transplantului (primele 90 de zile)

În cohorta analitică, 14 pacienți (13,5%) au decedat în primele 30 de zile și 16 (15,4%) în primele 90 de zile (tabelul 12). Zece dintre cele 14 decese s-au produs în primele două săptămâni. Mortalitatea precoce nu a diferit între grupurile etiologice. La 30 de zile au decedat 13,9% dintre pacienții cu coinfecție Delta și 12,5% dintre cei cu alte etiologii. La 90 de zile, proporțiile au fost de 15,3% și 15,6%.

Tabelul 12. Mortalitatea la 30 și la 90 de zile după transplant (n = 104)

Grup	Decese la 30 de zile, n/N, % (IC 95%)	Decese la 90 de zile, n/N, % (IC 95%)
Cohorta analitică	14/104, 13,5% (7,6–21,6)	16/104, 15,4% (9,1–23,8)
Coinfecție Delta	10/72, 13,9% (6,9–24,1)	11/72, 15,3% (7,9–25,7)
Alte etiologii	4/32, 12,5% (3,5–29,0)	5/32, 15,6% (5,3–32,8)

Intervale de încredere exacte. Comparația dintre grupurile etiologice prin testul exact Fisher, p = 1,000 la ambele momente.

Complicațiile din primele 90 de zile au fost analizate la cei 78 de pacienți operați în programul național. Cel puțin o complicație a fost documentată la 37 de pacienți (47,4%), fără diferență între grupurile etiologice (48,3% la Delta și 45,0% la non-Delta) (tabelul 13). Niciuna dintre categorii nu a diferit semnificativ între grupuri. Complicațiile vasculare și biliare au fost numeric mai frecvente la pacienții Delta, dar grupul de comparație are numai 20 de pacienți. Registrul național nu conține gradarea severității conform clasificării Clavien-Dindo și nici data apariției complicațiilor. Efectul fiecărei complicații asupra supraviețuirii nu a putut fi deci estimat.

Tabelul 13. Complicațiile precoce post-transplant pe grupuri etiologice (subcohorta B1, n = 78)

Complicație	Total (n = 78)	Delta (n = 58)	Non-Delta (n = 20)	p
Orice complicație precoce	37 (47,4%)	28 (48,3%)	9 (45,0%)	1,000
Encefalopatie	22 (28,2%)	15 (25,9%)	7 (35,0%)	0,565
Respiratorii	20 (25,6%)	16 (27,6%)	4 (20,0%)	0,569
Renale	14 (17,9%)	9 (15,5%)	5 (25,0%)	0,334
Cardiace	12 (15,4%)	8 (13,8%)	4 (20,0%)	0,492
Infecțioase	10 (12,8%)	7 (12,1%)	3 (15,0%)	0,711
Vasculare	9 (11,5%)	8 (13,8%)	1 (5,0%)	0,434
Biliare	7 (9,0%)	6 (10,3%)	1 (5,0%)	0,670
Rejet	6 (7,7%)	4 (6,9%)	2 (10,0%)	0,643
Disfuncție de grefă	5 (6,4%)	4 (6,9%)	1 (5,0%)	1,000
Recurență virală VHB sau VHD	0	0	0	—

Categoriile nu se exclud reciproc. Comparații prin testul exact Fisher.

Asocierea dintre coinfecția Delta și decesul la 30 de zile a fost estimată printr-un model logistic ajustat pentru scorul MELD-Na la listare și pentru tipul donatorului. După ajustare,

coinfecția Delta nu s-a asociat cu decesul la 30 de zile (OR = 1,00, IC 95% 0,26–3,81). Grefa de la donator viu s-a asociat cu rezultatul (OR = 5,49, IC 95% 1,59–18,95, p = 0,007). Pentru scorul MELD-Na, asocierea a avut direcția așteptată, fără a atinge semnificația statistică (OR = 1,14 per punct, p = 0,061). Numărul mic de evenimente conferă estimărilor un caracter orientativ.

4.3. Rezultatele tardive ale transplantului (după 90 de zile)

Rezultatele tardive au fost analizate la cei 85 de pacienți aflați în viață și în urmărire la 90 de zile de la transplant, dintre care 59 cu coinfecție Delta. Urmărirea lor mediană a fost de 7,1 ani (IQR 3,7–9,6). După ziua 90 s-au înregistrat 6 decese, 4 în grupul Delta și 2 în grupul non-Delta. Supraviețuirea condiționată de depășirea perioadei perioperatorii a fost de 97,5% la un an, 94,5% la cinci ani și 92,9% la zece ani (tabelul 14, figura 6). Ea nu a diferit între grupurile etiologice (testul log-rank, p = 0,927). Pacientul care depășește perioada perioperatorie are deci un prognostic favorabil pe termen lung, indiferent de etiologie. Cu doar șase evenimente, rezultatele tardive au caracter descriptiv.

Tabelul 14. Supraviețuirea la pacienții aflați în viață la 90 de zile de la transplant (n = 85)

Grup	N	Decese	1 an [IC 95%]	5 ani [IC 95%]	10 ani [IC 95%]
Toți pacienții	85	6	97,5% [94,2–100%]	94,5% [89,4–100%]	92,9% [86,9–99,2%]
Coinfecție Delta	59	4	96,4% [91,6–100%]	96,4% [91,6–100%]	94,0% [87,5–100%]
Alte etiologii	26	2	100%	90,4% [78,3–100%]	90,4% [78,3–100%]

Estimări Kaplan-Meier, cu timpul măsurat de la ziua 90 după transplant.

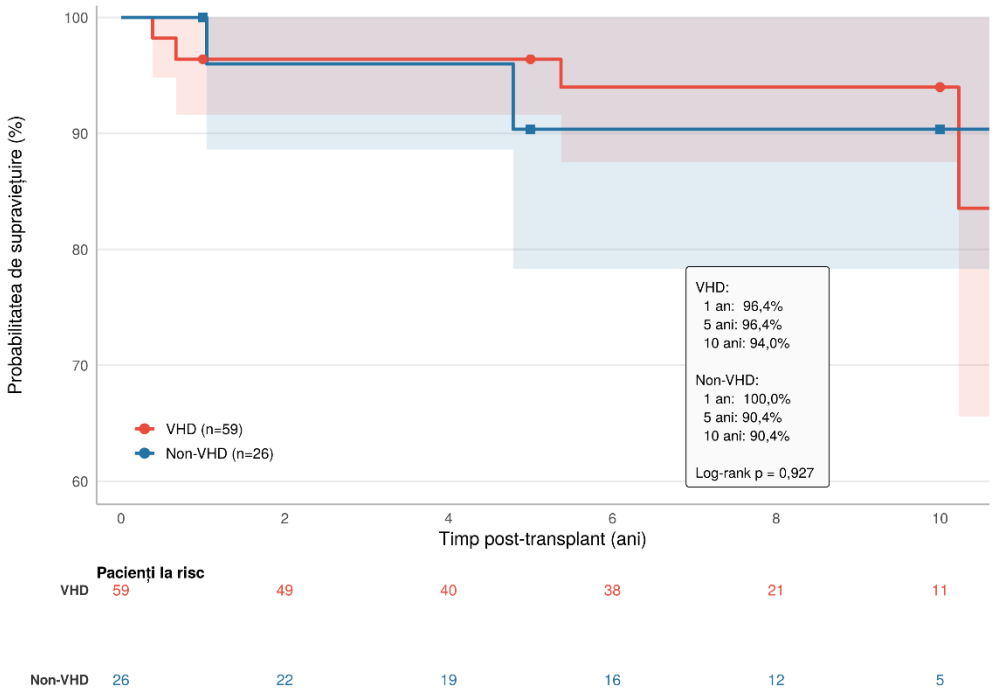

Figura 6. Supraviețuirea la pacienții aflați în viață la 90 de zile de la transplant, pe grupuri etiologice (n = 85)

Monitorizarea virusologică a fost disponibilă la pacienții operați în programul național. Dintre aceștia, 62 erau receptori AgHBs-pozitivi, și anume 58 cu coinfecție Delta și 4 cu monoinfecție VHB. La niciunul nu a fost înregistrată recurența VHB sau VHD. Cei 58 de receptori cu coinfecție Delta au acumulat 302 ani-persoană de urmărire, cu o mediană de 6,1 ani (limita

superioară a IC 95% 6,2%). Protocolul profilactic combină imunoglobulina anti-HBs cu analogi nucleoz(t)idici, administrați pe termen nedefinit. Documentarea individuală a profilaxiei și a controalelor virusologice în registru este incompletă.

4.4. Supraviețuirea pe întreaga durată a urmăririi, pe grupuri etiologice

Supraviețuirea a fost estimată la cei 104 pacienți ai cohortei analitice. Urmărirea mediană a fost de 6,4 ani, cu un total de 574 de ani-persoană. În acest interval s-au înregistrat 22 de decese, dintre care 14 în primele 30 de zile, 16 în primele 90 de zile și 18 în primul an. Supraviețuirea globală a fost de 82,4% la un an, 81,3% la cinci ani și 78,5% la zece ani (tabelul 15).

Tabelul 15. Supraviețuirea post-transplant pe grupuri etiologice

Grup	N	Decese	1 an [IC 95%]	5 ani [IC 95%]	10 ani [IC 95%]
Analiza principală, global	104	22	82,4% [75,3–90,1%]	81,3% [74,1–89,3%]	78,5% [70,6–87,2%]
Coinfecție Delta	72	15	81,6% [73,1–91,2%]	81,6% [73,1–91,2%]	79,6% [70,5–89,9%]
Alte etiologii	32	7	84,1% [72,2–97,9%]	80,7% [67,9–95,9%]	75,9% [61,6–93,6%]
Cohorta B completă, global	168	30	88,0% [83,1–93,1%]	83,4% [77,8–89,5%]	80,6% [74,3–87,4%]
Coinfecție Delta	111	17	87,2% [81,2–93,7%]	86,2% [79,9–92,9%]	84,7% [77,9–92,0%]
Alte etiologii	57	13	89,3% [81,6–97,8%]	78,6% [68,0–90,9%]	73,4% [61,7–87,3%]

Estimări Kaplan-Meier. Testul log-rank între grupurile etiologice, p = 0,974 în analiza principală și p = 0,316 în Cohorta B completă.

Supraviețuirea nu a diferit între pacienții cu coinfecție Delta și cei cu alte etiologii (figura 7). Raportul de hazard pentru coinfecția Delta a fost de 0,98 (IC 95% 0,40–2,42). Cu 22 de decese, studiul ar fi putut detecta doar un raport de hazard de aproximativ 3,5 sau mai mare. Datele nu evidențiază deci un dezavantaj de supraviețuire asociat etiologiei Delta, dar nici nu demonstrează echivalența celor două grupuri. Pe lista de așteptare, coinfecția Delta s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului de două ori mai mare. După transplant, această diferență nu se mai regăsește, observație compatibilă cu înlocuirea ficatului nativ. În analiza de sensibilitate pe Cohorta B completă, concluzia a rămas aceeași (HR = 0,69, IC 95% 0,34–1,43).

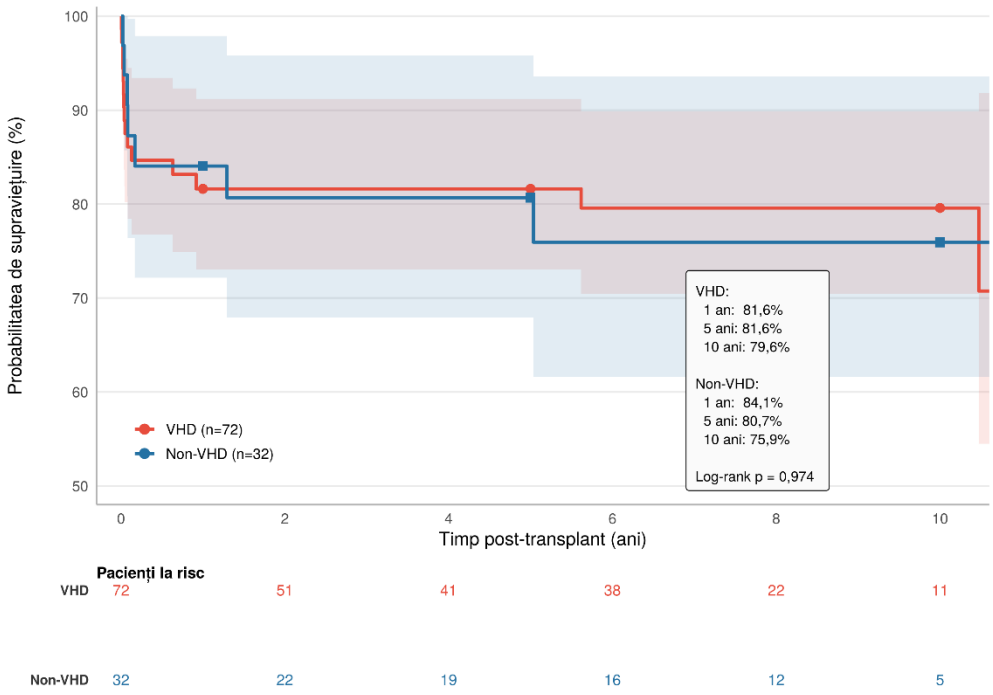

Figura 7. Supraviețuirea post-transplant în funcție de etiologie (n = 104)

4.5. Alți factori asociați cu supraviețuirea post-transplant

Factorii recunoscuți ca determinanți ai supraviețuirii după transplant au fost explorați prin analiză univariabilă (tabelul 16). Cu 22 de decese, analiza are caracter exploratoriu. Carcinomul hepatocelular a fost documentat la 20 de pacienți (19,2%). Supraviețuirea acestor pacienți a fost de 69,2% la un an și de 63,5% la cinci ani, față de 85,5% la ambele momente la pacienții fără carcinom (p = 0,027) (figura 8). Sodiul seric și scorul MELD-Na la listare s-au asociat cu supraviețuirea, ceea ce susține transplantarea înainte de instalarea decompensării avansate. Grefa de la donator viu s-a asociat cu o supraviețuire la un an de 63,2%, față de 90,4% la grefa de la donator decedat. Această asociere trebuie interpretată cu prudență.

Tabelul 16. Factorii asociați cu mortalitatea post-transplant, analiză univariabilă (n = 104, 22 de decese)

Variabilă	HR	IC 95%	p
Coinfecție Delta	0,98	0,40–2,42	0,974
Carcinom hepatocelular	2,58	1,08–6,16	0,033
Sodiu seric la listare, per mmol/L	0,82	0,69–0,96	0,014
MELD-Na la listare, per punct	1,10	1,00–1,21	0,049
Grefă de la donator viu	2,81	1,21–6,54	0,016
Vârsta la transplant, per an	1,04	0,99–1,09	0,128
Sex feminin	1,20	0,52–2,77	0,669

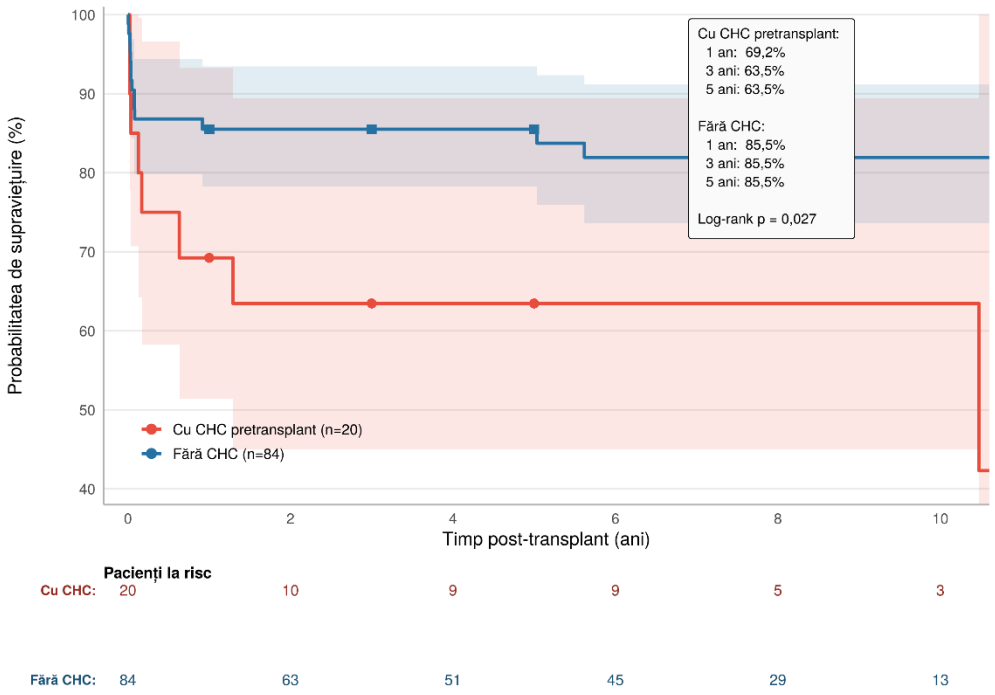

Figura 8. Supraviețuirea post-transplant la pacienții cu și fără carcinom hepatocelular (n = 104)

4.6. Beneficiul transplantului hepatic

Beneficiul transplantului a fost exprimat în ani de viață câștigați (YLS), ca diferență între supraviețuirea medie observată după transplant și supraviețuirea medie estimată în lipsa transplantului, la un orizont de 10 ani. Beneficiul mediu estimat a fost de 4,00 ani de viață pe pacient, adică 416 ani pentru întreaga cohortă analitică (tabelul 17). El a fost mai mare la pacienții cu coinfecție Delta (4,69 ani) decât la cei cu alte etiologii (2,44 ani). Diferența nu provine dintr-o supraviețuire mai bună după transplant, care a fost aproape aceeași în cele două grupuri (8,10 și 7,89 ani). Ea provine din supraviețuirea estimată fără transplant, mai scurtă la pacienții Delta (3,41 față de 5,45 ani). Valorile sunt orientative și nu reprezintă efecte cauzale.

Tabelul 17. Anii de viață câștigați prin transplant hepatic (n = 104, orizont de 10 ani)

Parametru	VHD (n = 72)	Non-VHD (n = 32)	Global (N = 104)
Supraviețuirea medie post-transplant, ani	8,10	7,89	8,04
Supraviețuirea medie estimată fără transplant, ani	3,41	5,45	4,04
Ani de viață câștigați pe pacient (YLS), ani	4,69	2,44	4,00
Total ani de viață câștigați (cohortă)	338	78	416

Rezultatele precoce și tardive nu au depins de etiologie. Aceste date susțin transplantul hepatic ca opțiune terapeutică în ciroza Delta.

5. SISTEM DIGITAL INTEGRAT PENTRU MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC

Capitolul prezintă platforma digitală TransplantCare, dezvoltată pentru a răspunde nevoilor de monitorizare identificate în capitolele 3 și 4. Originalitatea soluției a fost recunoscută prin Certificatul de inovator nr. 6463 din 23 aprilie 2026. Platforma este în stadiu de prototip, realizat

ca aplicație mobilă pentru sistemele iOS și Android. Prototipul a fost testat intern, cu date fictive, fără participarea pacienților.

5.1. Contextul clinic și justificarea platformei

În etapa pretransplant, infecția Delta s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului pe lista de așteptare de două ori mai mare, iar scorurile de alocare nu au diferențiat aceste grupuri. În etapa post-transplant, programul național are o structură dual, cu pacienți transplantați în țară (n = 78) și în centre internaționale (n = 90). Această structură fragmentează datele clinice și îngreunează urmărirea standardizată. Decesele se concentrează în perioada perioperatorie, iar după externare urmărirea depinde de vizitele programate. Aceste constatări au motivat dezvoltarea unei platforme de monitorizare bidirecțională.

5.2. De la stratificarea riscului la instrumentul digital

Rezultatele capitolului 3 s-au concretizat într-un algoritm de stratificare a riscului aplicabil la evaluarea pentru listare. Algoritmul combină categoria de severitate MELD-Na cu statusul virusologic și încadrează pacientul într-una dintre cele trei categorii de risc. Pentru fiecare categorie este propusă o conduită de monitorizare, care nu a fost încă evaluată prospectiv. Aplicarea algoritmului în practică cere recalcularea scorului la fiecare set nou de analize, sesizarea imediată a trecerii într-o categorie superioară și înregistrarea trasabilă a valorilor. Platforma calculează, afișează și înregistrează scorul, dar nu ia decizii de prioritizare. Decizia rămâne a echipei clinice.

5.3. Arhitectura funcțională a platformei TransplantCare

Platforma are trei module de utilizare, Administrator, Medic și Pacient, conectate la un nucleu central de procesare a datelor (tabelul 18). Nucleul include baza de date longitudinală a pacienților, sistemul de alerte automate, calculul automat al MELD-Na și al DPS pentru pacienții de pe lista de așteptare, istoricul cronologic al parametrilor clinici și modulul de mesagerie securizată între medic și pacient.

Tabelul 18. Structura modulară a platformei TransplantCare

Modul	Utilizatori	Funcții principale	Date accesibile
Administrator	Coordonatori program	Gestionare utilizatori, monitorizarea indicatorilor globali, export rapoarte	Toate cohortele, statistici agregate
Medic	Hepatologi, transplantologi	Monitorizare pacienți individuali, gestionare alerte, ajustare tratament	Pacienții proprii, alerte active
Pacient	Pacient transplantat	Introducere date zilnice, raportare simptome, vizualizare analize	Datele proprii

5.4. Funcționalitățile clinice cheie

Modulul pacient permite înregistrarea zilnică a tensiunii arteriale, a frecvenței cardiace, a temperaturii și a greutății. Simptomele sunt raportate pe o listă standardizată, cu gradarea severității pe o scală de la 1 la 5. Sistemul clasifică automat evenimentele raportate în trei niveluri de severitate, cu protocoale de răspuns diferențiate. Alertele critice sunt generate de simptome cu potențial de deteriorare rapidă, precum icterul progresiv, febra peste 38,5°C sau hemoragia digestivă, și determină notificarea imediată a medicului curant. Alertele de atenție vizează modificări graduale ale parametrilor vitali, scăderea conformității la tratament sub 80% sau valori biologice anormale. Pragurile au fost stabilite pe baza ghidurilor EASL și a protocolului național. Validarea lor prospectivă rămâne o etapă ulterioară.

5.5. Valoarea clinică potențială, stadiul de dezvoltare și perspectivele de implementare

Valoarea clinică urmărită este reducerea intervalului dintre apariția unui simptom și evaluarea medicală. Platforma este concepută astfel încât o alertă critică să ajungă la medicul curant în timp real, independent de calendarul vizitelor. Pacienții transplantați în centre externe și cei transplantați în țară pot fi urmăriți cu aceleași instrumente, ceea ce poate reduce fragmentarea datelor. Scorul DPS poate fi recalculat la fiecare actualizare a datelor biologice. Utilizarea lui în decizia de prioritizare presupune însă validarea externă prealabilă. Valoarea clinică a platformei necesită validare prospectivă.

CONCLUZII GENERALE

1. Pacienții cu ciroză VHD au prezentat un profil clinic și biologic mai sever decât cei cu ciroză virală non-Delta, caracterizat prin sindrom hemoragic, trombocitopenie, leucopenie și hipoalbuminemie semnificativ mai pronunțate. În pofida acestei severități, scorul MELD-Na a rămas similar între grupuri, ceea ce sugerează subestimarea riscului real și necesitatea unor instrumente suplimentare de stratificare prognostică la pacienții cu coinfecție Delta.

2. Analiza de cluster PAM (n = 290) a identificat trei fenotipuri clinico-biologice, cu funcție hepatică relativ păstrată (C1), hepatocelular (C2) și portal-hipertensiv (C3), cu o mortalitate la un an de 12%, 19% și 27%. Coinfecția Delta s-a concentrat în fenotipurile C2 și C3 (69% și 76%, față de 20% în C1). Fenotipul portal-hipertensiv a înregistrat mortalitatea cea mai ridicată în absența encefalopatiei, ceea ce indică un risc insuficient reflectat de criteriile convenționale de decompensare.

3. Analiza riscurilor concurente a arătat că, pe lista de așteptare, decesul depășește pe termen lung transplantul (42,6% față de 34,4% la 5 ani). Mortalitatea cumulativă nu a diferit semnificativ între pacienții VHD și cei non-VHD (45,9% față de 38,5% la 5 ani, testul Gray $p = 0,345$), în timp ce transplantul a fost mai frecvent la pacienții VHD (43,1% față de 23,3%, $p < 0,001$).

4. Modelul Cox cause-specific a identificat infecția VHD ca predictor independent al decesului pe listă (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89), suplimentar față de MELD-Na, în timp ce pe scala Fine-Gray efectul asupra riscului absolut nu a atins semnificația statistică (sHR = 1,20, IC 95% 0,89–1,62). Accesul la transplant a fost mai mare la pacienții VHD (sHR = 1,89, IC 95% 1,25–2,86). Pacienții Delta prezintă astfel un risc suplimentar de deces cât timp rămân pe listă, nu o inechitate de alocare, ceea ce susține includerea etiologiei Delta în stratificarea riscului.

5. Supraviețuirea post-transplant a fost favorabilă (82,4% la 1 an, 78,5% la 10 ani), fără dezavantaj pentru etiologia VHD (log-rank $p = 0,974$), ceea ce sugerează că riscul asociat infecției Delta pe lista de așteptare nu se regăsește după transplant. Recurența virală a fost absentă, iar mortalitatea s-a concentrat în perioada perioperatorie (14 din 22 de decese în primele 30 de zile).

6. A fost derivat Scorul de Prognostic Delta (DPS), care stratifică riscul de deces pe listă în trei categorii, cu un hazard de 3,43 ori mai mare în categoria de risc înalt (IC 95% 2,12–5,54) și cu menținerea ierarhiei în validarea temporală. A fost dezvoltat prototipul platformei digitale TransplantCare pentru monitorizare integrate. Împreună, acestea oferă un instrument de stratificare a riscului și supraveghere, orientat spre prevenirea complicațiilor la pacienții cu coinfecție Delta, a cărui utilizare clinică necesită validare externă și evaluare prospectivă.

RECOMANDĂRI PRACTICE

La nivelul medicinei practice

1. Utilizarea Scorului de Prognostic Delta (DPS), cu rol orientativ, ca instrument complementar scorului MELD-Na la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta înscriși pe lista de așteptare. Scorul nu înlocuiește scorurile de alocare, nu estimează riscul absolut și necesită validare externă.

2. Depistarea activă a coinfecției VHB/VHD la toți pacienții AgHBs pozitivi cu ciroză hepatică evaluați pentru includerea pe lista de așteptare.

3. Intensificarea monitorizării în primele 30 de zile după transplant la toți pacienții.

4. Implementarea platformei digitale TransplantCare, ca proiect-pilot, în monitorizarea pacienților cu transplant hepatic din Republica Moldova.

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

1. Revizuirea Protocolului Clinic Național PCN-347 „Transplantul hepatic”, cu evaluarea includerii etiologiei Delta (VHB/VHD) ca element de stratificare a riscului în procesul de prioritizare cu validarea externă prealabilă a scorului propus.

2. Elaborarea unui registru prospectiv al pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta din Republica Moldova, integrat cu baza de date a Agenției de Transplant, care să permită urmărirea longitudinală standardizată și furnizarea de date comparabile cu registrele europene (ELTR, Eurotransplant).

3. Completarea registrului național de transplant hepatic cu variabilele necesare evaluării rezultatelor perioperatorii, și anume durata ischemiei reci, parametrii intraoperatori, statutul funcțional al grefei la intervale prestabilite și data ultimei evaluări a acesteia. Absența acestor date a împiedicat, în prezenta cercetare, analiza supraviețuirii grefei ca rezultat distinct de supraviețuirea pacientului, precum și evaluarea determinanților recunoscuți ai disfuncției precoce de grefă.

La nivelul cercetărilor științifice de perspectivă

1. Validarea externă a Scorului de Prognostic Delta (DPS) în populații independente din centre europene cu endemicitate înaltă a infecției VHD, inclusiv validarea recalculării dinamice a scorului pe parcursul așteptării.

2. Evaluarea prospectivă a impactului platformei digitale TransplantCare asupra ratei de spitalizare de urgență, aderenței la tratamentul imunosupresor și calității vieții pacienților post-transplant, printr-un studiu de intervenție controlat pe cohortă națională de urmărire.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1 **World Health Organization**. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. [cited 7 August 2026]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672

2 **GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators**. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020; **396**: 1204-1222 [PMID: 33069326 DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30925-9]

3 **D'Amico G**, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006; **44**: 217-231 [PMID: 16298014 DOI: 10.1016/j.jhep.2005.10.013]

4 **Kamath PS**, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; **33**: 464-470 [PMID: 11172350 DOI: 10.1053/jhep.2001.22172]

5 **Wiesner R**, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R; United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; **124**: 91-96 [PMID: 12512033 DOI: 10.1053/gast.2003.50016]

6 **Kim WR**, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, Edwards E, Therneau TM. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; **359**: 1018-1026 [PMID: 18768945 DOI: 10.1056/NEJMoa0801209]

7 **Kim WR**, Mannalithara A, Heimbach JK, Kamath PS, Asrani SK, Biggins SW, Wood NL, Gentry SE, Kwong AJ. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease Updated for the Modern Era. *Gastroenterology* 2021; **161**: 1887-1895.e4 [PMID: 34481845 DOI: 10.1053/j.gastro.2021.08.050]

8 **Lai JC**, Tandon P, Bernal W, Tapper EB, Ekong U, Dasarathy S, Carey EJ. Malnutrition, Frailty, and Sarcopenia in Patients With Cirrhosis: 2021 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; **74**: 1611-1644 [PMID: 34233031 DOI: 10.1002/hep.32049]

9 **Wranke A**, Heidrich B, Deterding K, Hupa-Breier KL, Kirschner J, Bremer B, Cornberg M, Wedemeyer H. Clinical long-term outcome of hepatitis D compared to hepatitis B monoinfection. *Hepatol Int* 2023; **17**: 1359-1367 [PMID: 37789170 DOI: 10.1007/s12072-023-10575-0]

10 **Gish RG**, Wong RJ, Di Tanna GL, Kaushik A, Kim C, Smith NJ, Kennedy PTF. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. *Hepatology* 2024; **79**: 1129-1140 [PMID: 37870278 DOI: 10.1097/HEP.0000000000000642]

11 **Turcanu A**, Pitel E, Dumbrava VT, Tcaciuc E, Donscaia A, Peltec A, Pineau P. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. *Rom J Intern Med* 2019; **57**: 37-46 [PMID: 30375353 DOI: 10.2478/rjim-2018-0026]

12 **Alfaiate D**, Clément S, Gomes D, Goossens N, Negro F. Chronic hepatitis D and hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hepatol* 2020; **73**: 533-539 [PMID: 32151618 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.02.030]

13 **Stockdale AJ**, Kreuels B, Henrion MYR, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol* 2020; **73**: 523-532 [PMID: 32335166 DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.008]
14 **Miao Z**, Zhang S, Ou X, Li S, Ma Z, Wang W, Peppelenbosch MP, Liu J, Pan Q. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. *J Infect Dis* 2020; **221**: 1677-1687 [PMID: 31778167 DOI: 10.1093/infdis/jiz633]
15 **Wang Y**, Wang M, Liu C, Hao M, Wang W, Li Y, Shi J, Jia X, Zhang X, Dang S. Global burden of liver cirrhosis 1990-2019 and 20 years forecast: results from the global burden of disease study 2019. *Ann Med* 2024; **56**: 2328521 [PMID: 38727511 DOI: 10.1080/07853890.2024.2328521]
16 **Buga D**, Hotineanu A, Taran N, Peltec A. Characteristics of candidates from the waiting list for liver transplantation in the Republic of Moldova. *Public Health Econ Manage Med* 2023; **4**: 117-121
17 **Buga D**, Hotineanu A, Tcaciuc E, Taran N, Peltec A. Liver cirrhosis induced by delta virus: clinical and evolutive pecularities in patients on the waiting list for liver transplantation in Republic of Moldova. [cited 7 August 2026]. Available from: https://ibn.idsi.md/sites/default/files/imag_file/143_17.pdf
18 **Fine JP**, Gray RJ. A Proportional Hazards Model for the Subdistribution of a Competing Risk. *J Am Stat Assoc* 1999; **94**: 496-509 [DOI: 10.1080/01621459.1999.10474144]
19 **Kim WR**, Therneau TM, Benson JT, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, Dickson ER. Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks. *Hepatology* 2006; **43**: 345-351 [PMID: 16440361 DOI: 10.1002/hep.21025]
20 **Gray RJ**. A Class of K-Sample Tests for Comparing the Cumulative Incidence of a Competing Risk. *Ann Statist* 1988; **16** [DOI: 10.1214/aos/1176350951]
21 **Austin PC**, Lee DS, Fine JP. Introduction to the Analysis of Survival Data in the Presence of Competing Risks. *Circulation* 2016; **133**: 601-609 [PMID: 26858290 DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.017719]

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LUCRĂRI ŞTIINŢIFICE

- **Articole în reviste științifice:**

✓ ***articole în reviste internaționale***

1. Peltec A, **Buga D**, Hotineanu A, et al. Impact of hepatitis delta virus infection on waiting list outcomes: A competing-risks analysis. World Journal of Hepatology. 2026;18(10):124709. ISSN 1948-5182. doi:10.4254/wjh.124709. https://doi.org/10.4254/wjh.124709

✓ ***articole în reviste de categoria B***

2. **Gudima D**, Țurcanu A, Taran N, Tofan L, Berliba E, Tcaciuc E, Peltec A. Hepatita virală delta: imunopatogenie și evoluție clinică. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017;3(55):21-26. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/2782

3. **Buga D**. Rolul anticorpilor donor specifici în transplantul hepatic: lecții învățate și noi perspective. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019;2(62):100-104. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/3045

4. Pîrvu V, Hotineanu A, Taran N, Ivancov G, Toacă I, **Buga D**, Peltec A. Prezentarea generală a indicațiilor și contraindicațiilor pentru transplantul hepatic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019;2(62):96-99. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/3044

5. Taran N, Toacă I, **Buga D**, Iurciuc V, Ivancov G, Pîrvu V, Peltec A. Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019;2(62):122-125. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/3050

6. Toacă I, Berliba E, Peltec A, Țurcanu A, Taran N, Ivancov G, **Buga D**, Pîrvu V. Complicații precoce și tardive în transplantul hepatic. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019;2(62):168-174. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/3059

7. 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. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019;2(62):135-141. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/3053

8. 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. *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2021;1(69):184-190. ISSN 1857-0011. https://bulmed.md/bulmed/article/view/3297

9. **Buga D**, Hotineanu A, Taran N, Peltec A. Caracteristica pacienților incluși în lista de așteptare pentru transplantul de ficat din Republica Moldova. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2023;4(97):117-121. ISSN 1729-8687. doi:10.52556/2587-3873.2023.4(97).19. https://doi.org/10.52556/2587-3873.2023.4(97).19

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

✓ ***Internaționale***

10. **Gudima D**, Taran N, Tofan L, Țurcanu A, Hotineanu A, Codreanu I, Peltec A. Liver cirrhosis induced by delta virus in Republic of Moldova: prevalence and mortality on the liver transplant waiting list. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018;27(S2):56. ISSN 1841-8724.
11. **Buga D**, Hotineanu A, Tcaciuc E, Taran N, Peltec A. Liver cirrhosis induced by delta virus: clinical and evolutive peculiarities in patients on the waiting list for liver transplantation in the Republic of Moldova. În: *Perspectives of the Balkan medicine in the post COVID-19 era: The 37th Balkan Medical Week. The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova „New Horizons in Urology”*; 7–9 iunie 2023; Chișinău. București: Balkan Medical Union; 2023. p. 143. ISSN 1584-9244 (print); ISSN 2558-815X (online).

✓ ***Naționale***

12. 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.

- **Participări active la forumuri științifice**

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

✓ ***internaționale***

13. **Buga D**, Hotineanu A, Taran N, Pîrvu V, Babitchi V, Burgoci S, Peltec A. Particularitățile clinice și de urmărire la pacienții cu ciroză hepatică virală după transplant hepatic. *Comunicare orală prezentată la*: Congresul Național Romtransplant, ediția a 12-a; 15–16 septembrie 2023; Iași, România.
14. **Buga D**, Hotineanu A, Peltec A. Ciroza hepatică de etiologie virală delta: particularitățile pacienților aflați pe lista de așteptare transplant hepatic. *Comunicare orală prezentată la*: The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova with international participation „New Horizons in Urology”; 7–9 iunie 2023; Chișinău, Republica Moldova.
15. **Buga D**. Supravegherea pacientului cu transplant hepatic. *Comunicare orală prezentată la*: 4th Update on Hepatology Course. Boli hepatice rare – tranziția îngrijirii medicale de la copil la adult; 9 decembrie 2023; Chișinău, Republica Moldova.

✓ ***naționale***

16. **Gudima D**. Complicațiile cirozei hepatice de etiologie virală delta. *Comunicare orală prezentată la*: Conferința Științifică anuală consacrată Zilelor Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”; 15–19 septembrie 2018; Chișinău, Republica Moldova.
17. **Buga D**. Profilul clinic și biologic de risc în ciroza hepatică Delta – instrument pentru prioritizarea pacienților pe lista de așteptare pentru transplant hepatic. *Comunicare orală*

prezentată la: Al VI-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova cu participare internațională; 21–22 noiembrie 2025; Chișinău, Republica Moldova.

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

✓ ***internaționale***

18. **Gudima D**, Taran N, Tofan-Scutaru L, Țurcanu A, Hotineanu A, Codreanu I, Peltec A. Liver cirrhosis induced by delta virus in Republic of Moldova: prevalence and mortality on the liver transplant waiting list. *Poster prezentat la*: Al XXXVIII-lea Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Superioară; 24–26 mai 2018; Craiova, România.
19. **Buga D**, Hotineanu A, Taran N, Peltec A. Liver cirrhosis induced by delta virus: clinical and evolutive peculiarities in patients on the waiting list for liver transplantation in the Republic of Moldova. *Poster prezentat la*: 11th Update on Hepatology Course; 21–23 martie 2024; Bucharest, Romania.
20. **Buga D**, Hotineanu A, Taran N, Peltec A. Clinical and follow-up features in transplanted patients for viral liver cirrhosis. *Poster prezentat la*: 11th Update on Hepatology Course; 21–23 martie 2024; Bucharest, Romania.
21. Peltec A, **Buga D**, Taran N, Hotineanu A. Profile of Liver Transplant Candidates on the National Waiting List in the Republic of Moldova. *Poster prezentat la*: 4th International Meeting Delta Cure; 9–10 October 2025; Hanover, Germany. Abstract book: Abstract ID 68, Poster ID 40.

- **Certificate de inovator, ghiduri și protocoale clinice**

22. Certificat de inovator nr. 6463 din 23.04.2026. Aplicația mobilă „TransplantCare”, destinată monitorizării pacienților pre- și post-transplant de organe.
23. Ghid de conduită și metode de diagnostic în pretransplant hepatic.
24. Protocol Clinic Național PCN-347 „Transplantul hepatic”.