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

Teză 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.

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
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

LISTA ABREVIERILOR **5**
LISTA FIGURILOR **7**
LISTA TABELELOR **9**
INTRODUCERE **10**
1. REPERE TEORETICE ȘI EPIDEMIOLOGICE ÎN CIROZA HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ DELTA **15**
1.1. Povara globală a cirozei hepatice și particularitățile Republicii Moldova 15
1.2. Particularitățile clinico-evolutive ale cirozei VHD 18
1.3. Evaluarea prognostică pe lista de așteptare 21
1.4. Transplantul hepatic în ciroza VHD 23
1.5. Monitorizarea pacienților pre- și post-transplant 25
1.6. Studii comparabile și delimitarea contribuției prezentei cercetări 26
1.7. Concluzii 28
2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE **30**
2.1. Designul și etapele cercetării 30
2.2. Cohortele studiului și criteriile de includere/excludere 32
2.3. Variabile colectate și metode de evaluare 37
2.4. Gestionarea datelor lipsă și completitudinea seturilor analitice 41
2.5. Metode de analiză statistică 42
2.6. Aspecte etice și aprobări 50
2.7. Concluzii 51
3. PROFILUL CLINIC ȘI EVOLUȚIA PE LISTA DE AȘTEPTARE A PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DELTA ÎN ETAPA PRETRANSPLANT **52**
3.1. Caracteristica generală a cohortei naționale de candidați la transplant hepatic 52
3.2. Caracteristicile pacienților cu coinfecție Delta comparativ cu ciroza virală non-Delta și cu monoinfecția VHB 56
3.3. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice prin analiza PAM 60
3.4. Evoluția pe lista de așteptare și analiza riscurilor competitive 65
3.5. Derivarea, validarea și aplicabilitatea clinică a Scorului de Prognostic Delta 79
3.6. Concluzii 87
4. EVOLUȚIA POST-TRANSPLANT ȘI BENEFICIUL TRANSPLANTULUI HEPATIC LA PACIENȚII CU CIROZĂ HEPATICĂ DE ETIOLOGIE VIRALĂ DELTA **88**
4.1. Cohorta post-transplant și seturile de analiză 88
4.2. Rezultatele precoce ale transplantului (primele 90 de zile) 89
4.3. Rezultatele tardive ale transplantului (după 90 de zile) 91
4.4. Supraviețuirea pe întreaga durată a urmăririi, pe grupuri etiologice 93
4.5. Alți factori asociați cu supraviețuirea post-transplant 95
4.6. Beneficiul transplantului hepatic 97
4.7. Concluzii 99
5. SISTEM DIGITAL INTEGRAT PENTRU MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC **100**
5.1. Contextul clinic și justificarea platformei 100
5.2. De la stratificarea riscului la instrumentul digital 100
5.3. Arhitectura funcțională a platformei TransplantCare 102
5.4. Funcționalitățile clinice cheie 102
5.5. Valoarea clinică potențială, stadiul de dezvoltare și perspectivele de implementare 104
5.6. Concluzii 105

DISCUȚII106
CONCLUZII GENERALE.....114
RECOMANDĂRI PRACTICE.....115
BIBLIOGRAFIE 116
Anexa 1. Fișa clinică de evaluare a pacientului cu ciroză hepatică 125
Anexa 2. Figuri suplimentare la capitolul 3 128
INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII.....130
DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII 135
ADNOTARE 136
ANNOTATION.....137

LISTA ABREVIERILOR

ADN-VHB – Acid dezoxiribonucleic al virusului hepatitic B

AFP – Alfa-fetoproteină

AgHBe – Antigen „e” al virusului hepatitic B

AgHBs – Antigen de suprafață al virusului hepatitic B

AIC – Akaike Information Criterion (criteriul informațional Akaike)

ALT – Alanin-aminotransferază

APRI – AST to Platelet Ratio Index (indicele raportului dintre AST și trombocite)

ARN – Acid ribonucleic

ARN-VHD – Acid ribonucleic al virusului hepatitic Delta

AST – Aspartat-aminotransferază

ASW – Average Silhouette Width

ATM – Agenția de Transplant a Republicii Moldova

AUC – Area Under the Curve (aria de sub curbă)

BHC – Boli hepatice cronice

CHC – Carcinom hepatocelular

CIF – Cumulative Incidence Function (funcția de incidență cumulativă)

csHR – cause-specific Hazard Ratio (raport de hazard cause-specific)

DALY – Disability-Adjusted Life Years (ani de viață ajustați la dizabilitate)

DPS – Delta Prognostic Score (Scorul de Prognostic Delta)

DRI – Donor Risk Index (indicele de risc al donatorului)

DS – Deviație standard

EASL – European Association for the Study of the Liver

ELTR – European Liver Transplant Registry

EPV – Events Per Variable (evenimente pe variabilă)

FIB-4 – Fibrosis-4 Index (indicele de fibroză FIB-4)

GBD – Global Burden of Disease

GGT – Gamma-glutamiltransferază

HBIG – Imunoglobulină anti-hepatită B

HDAg – Antigenul virusului hepatitic Delta (Hepatitis Delta Antigen)

HIV – Virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)

HR – Hazard Ratio

IC 95% – Interval de încredere 95%

ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio

IMSP – Instituție Medico-Sanitară Publică

INR – International Normalized Ratio

IQR – Interquartile Range (interval interquartilic)

LYG – Life Years Gained (ani de viață câștigați)

MASLD – Boală hepatică steatozică asociată disfuncției metabolice (Metabolic dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease)

MELD – Model for End-Stage Liver Disease

MELD-Na MELD ajustat pentru sodiu seric

OMS – Organizația Mondială a Sănătății

OR – Odds Ratio (raportul șanselor)

PAM – Partitioning Around Medoids (algoritm de clusterizare)

PCN – Protocol Clinic Național

PCR – Polymerase Chain Reaction (reacția de polimerizare în lanț)

PSVD – Porto-Sinusoidal Vascular Disorder (boală vasculară porto-sinusoidală)

QALY – Quality-Adjusted Life Years (ani de viață ajustați la calitate)

RM – Republica Moldova

RMST – Restricted Mean Survival Time (timp mediu restricționat de supraviețuire)

ROC – Receiver Operating Characteristic

sHR – subdistribution Hazard Ratio (raport de hazard al subdistribuției, modelul Fine-Gray)

SMD – Standardized Mean Difference (diferența medie standardizată)

TH – Transplant hepatic

TIPS – Șunt porto-sistemic intrahepatic transjugular (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt)

TRIPOD – Transparent Reporting of a multivariable prediction model for Individual Prognosis Or Diagnosis

UNOS – United Network for Organ Sharing

USMF – Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

VHB – Virusul hepatitic B

VHC – Virusul hepatitic C

VHD – Virusul hepatitic Delta

YLS – Years of Life Saved (ani de viață câștigați)

LISTA FIGURILOR

Figura 1. Fenotipul hepatocelular și fenotipul portal-vascular în ciroza VHD decompensată.....21
Figura 2. Analiza riscurilor competitive comparativ cu metoda Kaplan-Meier pe lista de așteptare.....23
Figura 3. Etapele cercetării.....31
Figura 4. Diagrama de flux a cohortei pretransplant (N = 313).....33
Figura 5. Diagrama de flux a cohortei post-transplant (N = 168).....35
Figura 6. Numărul anual de pacienți incluși pe lista de așteptare, 2013–2025 (N = 313).....52
Figura 7. Distribuția etiologică a cohortei naționale (N = 313).....53
Figura 8. Distribuția cohortei naționale pe grupe de vârstă și sex (N = 313).....54
Figura 9. Distribuția pacienților pe raioane și regiuni (N = 313).....54
Figura 10. Prevalența manifestărilor clinice la momentul includerii pe lista de așteptare (N = 313).....55
Figura 11. Scorurile de severitate la momentul includerii (N = 313).....56
Figura 12. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului, Delta comparativ cu ciroza virală non-Delta.....67
Figura 13. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului, Delta comparativ cu monoinfecția VHB.....68
Figura 14. Rapoartele de hazard cause-specific și de subdistribuție pentru decesul pe listă și pentru transplant.....70
Figura 15. Reziduurile Schoenfeld scalate pentru modelul cause-specific al decesului pe listă...73
Figura 16. Reziduurile Schoenfeld scalate pentru modelul cause-specific al transplantului.....74
Figura 17. Efectul infecției VHD pe cele trei niveluri de comparator.....76
Figura 18. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului pe categoriile DPS.....84
Figura 19. Discriminarea DPS comparativ cu MELD-Na și pragul optim al scorului.....85
Figura 20. Supraviețuirea la pacienții aflați în viață la 90 de zile de la transplant, pe grupuri etiologice (n = 85).....92
Figura 21. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale post-transplant (n = 104).....94
Figura 22. Supraviețuirea post-transplant în funcție de etiologie (n = 104).....95
Figura 23. Supraviețuirea post-transplant la pacienții cu și fără carcinom hepatocelular (n = 104).....96
Figura 24. Supraviețuirea medie la 10 ani pe grupuri etiologice, fără transplant și cu transplant (n = 104).....98
Figura 25. Anii de viață câștigați pe pacient la 5 și 10 ani, pe grupuri etiologice (n = 104).....98
Figura 26. Algoritmul de stratificare a riscului bazat pe DPS și operaționalizarea lui în platforma digitală.....101
Figura 27. Arhitectura funcțională a platformei TransplantCare.....102
Figura 28. Sistemul de alerte clinice al platformei TransplantCare, pe trei niveluri de severitate.....103
Figura A2.1. Diferențele medii standardizate dintre grupul Delta și grupurile de comparație (panoul A).....128
Figura A2.2. Diferențele medii standardizate dintre grupul Delta și grupurile de comparație (panoul B).....128

Figura A2.3. Diferențele medii standardizate dintre grupul Delta și grupurile de comparație (panoul C).....129
Figura A2.4. Harta termică a profilului celor trei fenotipuri PAM (n = 290). 129

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Studii privind infecția VHD din Europa de Est și poziționarea prezentei cercetări. 27
Tabelul 2. Matricea metodelor de analiză statistică pe obiective și cohorte.....43
Tabelul 3. Codificarea statutului final în analiza riscurilor competitive. 44
Tabelul 4. Caracteristicile demografice și de laborator ale grupului Delta comparativ cu grupurile de comparație. 58
Tabelul 5. Complicațiile și scorurile de severitate în grupul Delta comparativ cu grupurile de comparație. 59
Tabelul 6. Profilul clinico-biologic al celor trei fenotipuri PAM (n = 290). 62
Tabelul 7. Validarea fenotipurilor pe variabile neincluse în clusterizare (n = 290).....63
Tabelul 8. Distribuția fenotipurilor PAM pe erele de includere (n = 290). 64
Tabelul 9. Statutul final pe lista de așteptare, pe grupuri etiologice.....65
Tabelul 10. Incidența cumulativă globală a evenimentelor pe lista de așteptare (N = 313).....66
Tabelul 11. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului la 1 și 5 ani, pe grupuri etiologice. 67
Tabelul 12. Incidența cumulativă a decesului pe listă pe fenotipurile PAM (n = 290).....68
Tabelul 13. Modelele Cox cause-specific pentru decesul pe listă și pentru transplant. 69
Tabelul 14. Modelele Fine-Gray pentru decesul pe listă și pentru transplant. 70
Tabelul 15. Verificarea ipotezei hazardurilor proporționale. 72
Tabelul 16. Analize de sensibilitate pentru efectul VHD asupra decesului pe listă. 75
Tabelul 17. Ajustarea incrementală a efectului VHD asupra decesului pe listă. 76
Tabelul 18. Modelul extins pentru decesul pe listă. 77
Tabelul 19. Analiză de sensibilitate cu excluderea transplantului precoce.....78
Tabelul 20. Echivalentul coinfecției Delta în puncte MELD-Na. 80
Tabelul 21. Algoritmul de calcul al Scorului de Prognostic Delta (DPS). 81
Tabelul 22. Distribuția DPS în cohorta completă (N = 313). 82
Tabelul 23. Exemple de calcul al DPS. 82
Tabelul 24. Stratificarea riscului de deces pe categoriile DPS. 83
Tabelul 25. Efectul DPS pe cele două ere de includere. 86
Tabelul 26. Caracteristicile cohortei post-transplant (N = 168). 88
Tabelul 27. Caracteristicile cohortei analitice pe grupuri etiologice (n = 104). 89
Tabelul 28. Mortalitatea la 30 și la 90 de zile după transplant (n = 104). 90
Tabelul 29. Complicațiile precoce post-transplant pe grupuri etiologice (subcohorta B1, n = 78). 90
Tabelul 30. Coinfecția Delta și mortalitatea la 30 de zile, model logistic ajustat (n = 104, 14 decese). 91
Tabelul 31. Supraviețuirea la pacienții aflați în viață la 90 de zile de la transplant (n = 85). 92
Tabelul 32. Supraviețuirea post-transplant pe grupuri etiologice. 94
Tabelul 33. Factorii asociați cu mortalitatea post-transplant, analiză univariabilă (n = 104, 22 de decese). 96
Tabelul 34. Anii de viață câștigați prin transplant hepatic (n = 104, orizont de 10 ani). 97
Tabelul 35. Structura modulară a platformei TransplantCare. 102

INTRODUCERE

Actualitatea și importanța problemei abordate

Bolile hepatice cronice afectează peste 840 milioane de persoane la nivel global și sunt responsabile anual de aproximativ 2 milioane de decese. O proporție semnificativă dintre acestea este atribuită cirozei hepatice și complicațiilor sale, conform datelor Organizației Mondiale a Sănătății [1, 2].

Republica Moldova se confruntă cu o povară disproporționată a infecției cu virus hepatitic Delta (VHD). Țara este recunoscută drept un focar endemic în spațiul european [3, 4], cu rate crescute de ciroză hepatică și carcinom hepatocelular [5, 6]. Ciroza hepatică este a treia cauză principală de deces la nivel național [7, 8]. Evoluția infecției cronice cu VHD este de regulă agresivă, cu progresie rapidă către ciroză decompensată. Un studiu național amplu a documentat ciroza hepatică la 58,4% dintre pacienții cu hepatită Delta, peste jumătate cu semne de decompensare la momentul diagnosticului [9].

Transmiterea intrafamilială este un factor de risc important al infecției. Ea a fost raportată la 39,8% dintre pacienții cu VHD și este mai frecventă în sudul țării [10]. Candidații la transplant sunt predominant adulți de vârstă medie (în medie 47,7 ani), iar 60,6% sunt bărbați [11]. Infecția VHD este strâns asociată cu carcinogeneza hepatică. Infecția Delta a fost găsită la 18,5% dintre pacienții moldoveni cu CHC și la 47,2% dintre cei AgHBs-pozitivi [6]. Coinfecția VHB/VHD accelerează fibrogeneza hepatică și crește riscul de ciroză decompensată, CHC, necesitate de transplant și mortalitate, comparativ cu monoinfecția VHB [12, 13, 14].

Opțiunile terapeutice pentru hepatita Delta au fost mult timp limitate, eficiența terapiei antivirale clasice fiind modestă. În consecință, ciroza virală Delta reprezintă una dintre cele mai frecvente indicații de transplant hepatic în Republica Moldova. Programul național a fost inițiat în 2013 și este în continuă dezvoltare. Până în prezent, în Republica Moldova au fost efectuate aproximativ 80 de transplanturi hepatice [7]. Majoritatea pacienților listați au ciroză de etiologie virală. Conform datelor publicate, ciroza VHD a reprezentat 59,5–62% dintre indicațiile de includere pe lista de așteptare [11, 15].

Datele naționale arată că pacienții sunt înscriși pe listă cu scoruri MELD relativ moderate. Evoluția ulterioară este însă frecvent marcată de decompensări severe și deces. Aceasta sugerează că scorurile prognostice clasice nu reflectă complet riscul real la pacienții cu VHD [16, 17]. De aceea, criteriile de prioritizare ar putea necesita ajustări pentru această populație. Analiza evoluției post-transplant este de asemenea esențială, dat fiind că ciroza VHD este cea mai frecventă indicație pentru transplant hepatic în Republica Moldova [15]. Deși supraviețuirea post-transplant este

foarte bună la nivel internațional [18, 19], datele naționale privind particularitățile evolutive, recurența infecției și managementul postoperator rămân limitate.

Astfel, realizarea unui studiu clinic aprofundat privind evoluția clinico-prognostică a pacienților cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta în etapele pre- și post-transplant hepatic este necesară. Rezultatele lui pot contribui atât la optimizarea procesului de selecție a candidaților pentru transplant, cât și la îmbunătățirea rezultatelor post-transplant.

Reieșind din cele menționate mai sus, scopul lucrării științifice 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.

Pentru realizarea scopului propus au fost formulate următoarele **obiective**.

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.

Metodologia generală a cercetării

Cercetarea este un studiu clinic observațional, ambispectiv, de cohortă. Ea acoperă întreaga perioadă de funcționare a programului național de transplant hepatic, de la 1 ianuarie 2013 până la 31 decembrie 2025. Componenta retrospectivă cuprinde anii 2013–2017, iar cea prospectivă anii 2018–2025. Studiul A a inclus 313 pacienți înscriși pe lista de așteptare. Studiul B a inclus 168 de pacienți adulți transplantați. Profilul clinico-biologic a fost descris prin statistică descriptivă și prin analiza de cluster PAM. Evoluția pe lista de așteptare a fost analizată prin modele de riscuri competitive, cause-specific Cox și Fine-Gray. Supraviețuirea post-transplant a fost evaluată prin metoda Kaplan-Meier și prin regresie Cox. Beneficiul transplantului a fost estimat în ani de viață câștigați.

Studiul are câteva limitări. Componenta din anii 2013–2017 este retrospectivă, ceea ce presupune posibilitatea unor date incomplete. Cohorta cuprinde doar pacienții ajunși pe lista națională de așteptare, iar rezultatele nu pot fi extinse la întreaga populație cu ciroză VHD. Scorurile MELD au fost măsurate doar la includerea pe listă, iar cauza decesului pe listă nu a fost înregistrată. Scorul de Prognostic Delta a fost validat doar temporal, în aceeași instituție, și necesită validare externă. Analizele post-transplant se bazează pe un număr mic de evenimente. Limitările sunt descrise detaliat în capitolul Discuții.

Cercetarea a fost realizată în cadrul Disciplinei de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, USMF „Nicolae Testemițanu". Baza clinică a fost Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga", prin Secția Hepatologie și Clinica de Chirurgie Biliopancreatică și Transplant Hepatic. Datele despre lista de așteptare și transplanturi au fost furnizate de Agenția de Transplant. Studiul a primit avizul favorabil al Comitetului de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu" (aviz nr. 40 din 12.02.2018).

Noutatea științifică a lucrării rezidă în mai multe contribuții originale. Conform literaturii identificate prin strategia de căutare descrisă în capitolul 2, aceasta este prima analiză sistematică, ambispectivă, a întregii cohorte naționale de candidați la transplant hepatic din Republica Moldova (2013–2025). Pentru această populație au fost descrise fenotipuri clinico-biologice prin analiza de cluster PAM. Evoluția pe lista de așteptare a fost analizată în cadrul riscurilor competitive, cu raportarea simultană a celor două scale de hazard. A fost elaborat și validat temporal Scorul de Prognostic Delta, care integrează coinfecția VHD în categoriile MELD-Na. Etapa post-transplant a fost evaluată pe aceeași cohortă națională. Lucrarea a dus și la elaborarea aplicației digitale TransplantCare, recunoscută prin Certificatul de Inovator nr. 6463. Rezultatele detaliate sunt prezentate în capitolele 3–5.

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. Pentru aceasta, evoluția pe lista de așteptare a fost analizată prin modele de riscuri competitive și a fost elaborat Scorul de Prognostic Delta. Rezultatele fundamentează stratificarea riscului și strategia de monitorizare a acestor pacienți în etapa pre- și post-transplant.

Importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării

Importanța teoretică a cercetării constă în aprofundarea cunoașterii evoluției cirozei hepatice de etiologie virală Delta în contextul programului de transplant hepatic. Lucrarea caracterizează această populație într-o țară endemică, în care coinfecția VHB/VHD este mult mai frecventă decât în centrele europene. Ea analizează relația dintre profilul clinic al acestor pacienți și scorurile de alocare bazate pe funcția de sinteză și de excreție a ficatului. Prin raportarea simultană a celor două

scale de hazard, cercetarea clarifică un aspect insuficient tratat în literatură. Efectul etiologiei poate arăta diferit pe scala cause-specific, care măsoară rata instantanee de deces, și pe scala subdistribuției, care reflectă probabilitatea cumulativă atunci când evenimentul competitiv este frecvent și distribuit inegal între grupuri. Analiza pe o singură scală poate ascunde această diferență. Confirmarea observațiilor necesită studii prospective, pe cohorte externe.

Valoarea aplicativă a lucrării vizează practica clinică, organizarea programului de transplant și monitorizarea digitală. Pe plan clinic, fenotipurile clinico-biologice permit stratificarea individuală a riscului și adaptarea frecvenței de monitorizare pe lista de așteptare. Fenotipul portal-hipertensiv asociază o mortalitate ridicată la valori moderate ale scorului MELD-Na și este insuficient recunoscut de criteriile actuale de alocare. Scorul de Prognostic Delta se calculează la patul bolnavului și identifică pacienții la care decizia de urgentare necesită reevaluare. Pe plan organizatoric, modelele de riscuri competitive oferă argumente cantitative pentru revizuirea criteriilor naționale de prioritizare, cu luarea în calcul a etiologiei Delta. Introducerea unui punctaj de excepție este justificată doar după validarea externă a scorului. Rezultatele pot fundamenta revizuirea Protocolului Clinic Național PCN-347 „Transplantul hepatic” și completarea registrului național cu variabilele perioperatorii. Pe plan digital, prototipul aplicației TransplantCare, recunoscut prin Certificatul de Inovator nr. 6463, calculează automat scorul, reevaluează periodic categoria de risc și semnalează deteriorarea clinică.

Aprobarea și implementarea rezultatelor științifice

Rezultatele științifice obținute au fost raportate în cadrul comunicărilor la diverse foruri științifice naționale și internaționale.

- Congresul Național Romtransplant, ediția a 12-a, 15–16 septembrie 2023, Iași, România,
- The 37th Balkan Medical Week / The 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from the Republic of Moldova, 7–9 iunie 2023, Chișinău, Republica Moldova,
- Al VI-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova cu participare internațională, 21–22 noiembrie 2025, Chișinău, Republica Moldova,
- 11th Update on Hepatology Course, 21–23 martie 2024, București, România,
- 4th International Meeting Delta Cure, 9–10 octombrie 2025, Hanovra, Germania,
- 4th Update on Hepatology Course „Boli hepatice rare, tranziția îngrijirii medicale de la copil la adult”, 9 decembrie 2023, Chișinău, Republica Moldova,
- Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, 2018, Chișinău, Republica Moldova,
- Conferința Internațională „Cells and Tissues Transplantation. Actualities and Perspectives”, ediția a 3-a, 21–22 martie 2025, Chișinău, Republica Moldova,

• Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21–23 octombrie 2020, Chișinău, Republica Moldova.

În cadrul cercetării subiectului înaintat pentru teza de doctor în științe medicale au fost realizate 22 de lucrări și materiale științifice. Acestea includ un articol în World Journal of Hepatology, 8 articole în reviste științifice naționale acreditate (categoria B), 3 rezumate în culegeri ale conferințelor (2 internaționale și 1 națională), 5 comunicări orale (3 internaționale și 2 naționale) și 4 postere la conferințe internaționale. Lista include și un certificat de inovator (nr. 6463, aplicația TransplantCare). Ghidul de conduită și metodele de diagnostic în pretransplant hepatic și Protocolul Clinic Național PCN-347 „Transplantul hepatic” au fost elaborate și aprobate în cadrul instituției. Rezultatele cercetării au fost implementate în cadrul activităților clinice ale IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”.

Sumarul compartimentelor tezei.

Teza cuprinde introducerea, cinci capitole, discuțiile, concluziile generale și recomandările practice. Textul este urmat de bibliografie, de două anexe și de adnotările în limbile română și engleză. Capitolul 1 este sinteza literaturii privind ciroza hepatică de etiologie virală Delta. Capitolul 2 descrie metodologia cercetării. Studiul a inclus cohorta A, cu 313 pacienți pretransplant, și cohorta B, cu 168 de pacienți post-transplant. Cohorta B include pacienții transplantați în Republica Moldova și pe cei transplantați peste hotare, monitorizați ulterior în centrul național. Capitolele 3, 4 și 5 prezintă cercetarea proprie și prototipul digital. Capitolul 3 analizează profilul clinic și prognostic pretransplant. Aici sunt descrise fenotipurile PAM, analiza riscurilor competitive pe ambele scale de hazard și derivarea Scorului de Prognostic Delta (DPS). Capitolul 4 prezintă rezultatele precoce și tardive ale transplantului pe grupuri etiologice și beneficiul transplantului prin analiza YLS. Capitolul 5 prezintă prototipul digital TransplantCare. Discuțiile, concluziile generale și recomandările practice pun rezultatele în context clinic și de politică sanitară.

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

1.1. Povara globală a cirozei hepatice și particularitățile Republicii Moldova

Bolile hepatice cronice și infecția cu virusul hepatitic Delta la nivel global. Bolile hepatice cronice (BHC) provoacă anual circa 2 milioane de decese în lume, iar cele mai multe dintre ele se datorează cirozei hepatice. În 2019 erau înregistrate peste 122 de milioane de cazuri de ciroză, cu o mortalitate standardizată de aproximativ 18 la 100.000 de locuitori [1, 2, 20]. Prognosticul depinde în mare măsură de stadiul bolii. În ciroza compensată, supraviețuirea la 10 ani este estimată la aproximativ 47%, în timp ce decompensarea reduce supraviețuirea mediană sub 2 ani [21, 22]. În ultimele două decenii, cauzele cirozei s-au schimbat la nivel global, pe măsură ce boala hepatică asociată disfuncției metabolice (MASLD) și boala hepatică alcoolică au devenit tot mai frecvente [23, 24, 25]. În Europa de Est și în spațiul post-sovietic predomină însă în continuare ciroza virală și cea alcoolică. În această regiune, mortalitatea prin boli hepatice a crescut cu peste 137% între 1990 și 2017 [20, 26, 27].

Virusul hepatitic Delta (VHD) este cel mai mic virus uman cunoscut. Este un virus defectiv, care depinde de VHB. Pentru a forma particule virale și a pătrunde în hepatocite, folosește antigenul de suprafață al VHB (AgHBs) [28, 29, 30]. De aceea, infecția VHD apare doar în două situații. În coinfecție, persoana se infectează simultan cu VHB și VHD. În suprainfecție, VHD se adaugă unei infecții cronice cu VHB deja existente. Prognosticul diferă mult. Coinfecția se vindecă de cele mai multe ori spontan, în timp ce suprainfecția devine cronică în peste 90% din cazuri și evoluează rapid spre ciroză [31, 32].

Numărul persoanelor infectate cu VHD în lume este estimat între 12 și 72 de milioane [33, 34, 35, 36]. Potrivit meta-analizei de referință, circa 5% dintre persoanele AgHBs-pozitive au și anticorpi anti-VHD [37, 38, 39]. Infecția este distribuită foarte inegal în lume. Focare endemice persistă în Mongolia, Republica Moldova, Italia de Sud, Turcia, Pakistan, bazinul Mediteranean și Africa Sub-Sahariană [3, 4]. Infecția este raportată și în țări cu prevalență scăzută, cum sunt Statele Unite, Israelul și Australia [40, 41, 42]. În Europa, Orientul Mijlociu și America de Nord predomină genotipul 1, asociat cu o evoluție mai severă spre ciroză și carcinom hepatocelular [43, 44]. Același genotip predomină și în Republica Moldova, ceea ce ar putea contribui la evoluția severă observată la pacienții locali [45]. În Europa Occidentală, migrația din zonele endemice schimbă tabloul prevalenței [46, 47, 48]. Prevalența diferă mult și între țările Regiunii Europene a OMS [49, 50, 51], iar în unele grupuri vulnerabile, cum sunt persoanele cu HIV, este mai mare

[52]. De aceea, ghidul EASL 2023 recomandă testarea reflex pentru anti-VHD la toți pacienții AgHBs-pozitivi [16].

Infecția VHD în Europa de Est. Republica Moldova nu este un caz izolat în peisajul european al infecției Delta. În Europa de Est se întâlnesc unele dintre cele mai mari prevalențe de pe continent. Cel mai potrivit termen de comparație este România. Ca și Republica Moldova, este o zonă hiperendemică, are factori de risc asemănători și un program național de transplant hepatic. În studiul multicentric al lui Gheorghe și colab. (2015), 23,1% dintre persoanele AgHBs-pozitive aveau anticorpi anti-VHD. Prevalența creștea odată cu stadiul bolii. Ea era de 43,4% la pacienții cu ciroză și de 19,0% la cei fără ciroză. Cea mai mare prevalență s-a înregistrat în grupa de vârstă 50–59 de ani [53]. Autorii citează și date românești anterioare, potrivit cărora aproximativ 56% dintre pacienții cu boală hepatică terminală aflați pe lista de așteptare pentru transplant hepatic aveau coinfecție Delta [53].

Actualizarea publicată de Iacob și colab. în 2024, după zece ani, a arătat cât de important este diagnosticul precoce. În cele șase centre terțiare incluse, 33,1% dintre pacienții AgHBs-pozitivi aveau coinfecție VHB/VHD. Datorită testării reflex, coinfecția a fost depistată de la prima evaluare la 75,7% dintre pacienți. La ceilalți, diagnosticul a fost pus în medie cu 34,7 luni mai târziu. Dintre pacienții cu coinfecție, 86,5% aveau replicare virală activă [54]. Experiența altor țări arată, de asemenea, că testarea reflex și screeningul extins cresc rata de diagnostic [55, 56]. Programul de screening comunitar LIVE(RO)2 a evaluat aproximativ 320.000 de persoane din 24 de județe. Dintre cei 6.813 participanți AgHBs-pozitivi, 4,87% aveau anticorpi anti-VHD, iar 75,6% dintre aceștia aveau replicare activă. Coinfecția s-a asociat constant cu o rigiditate hepatică mai mare și cu stadii avansate de fibroză [57]. Prevalența este mult mai mare în centrele terțiare (33,1%) decât în screeningul populațional (4,87%), pentru că acolo ajung mai ales pacienții cu boală severă. Acest efect de selecție trebuie avut în vedere și la interpretarea cohortelor de transplant. Un studiu de secvențiere din nord-estul României a confirmat că tulpinile virale circulante aparțin genotipului 1 al VHD [44].

Datele din Bulgaria sunt mult mai puține. Ele descriu mai ales epidemiologia, genotipurile care circulă și obstacolele în accesul la diagnostic și tratament [58]. Situația este asemănătoare în Polonia. Acolo, studiile despre coinfecția VHD se ocupă mai ales de diagnostic și de tratament [59]. La nivel internațional, rețeaua Hepatitis Delta International Network a urmărit evoluția pe termen lung a infecției Delta în mai multe regiuni ale lumii, inclusiv în Europa de Est [60]. În acest context regional, situația Republicii Moldova are particularități proprii, prezentate în continuare.

Republica Moldova, un focar european de ciroză hepatică și de coinfecție VHB/VHD. Republica Moldova ocupă o poziție particulară în epidemiologia globală a bolilor hepatice. Potrivit datelor Global Burden of Disease 2019, țara are cea mai mare incidență a cirozei din lume,

standardizată pe vârstă, de aproximativ 80 de cazuri la 100.000 de locuitori. Tot aici se înregistrează și cea mai mare mortalitate standardizată prin ciroză. Ea este de 81,7 decese la 100.000 la bărbați și de 67,8 la 100.000 la femei [5]. Analizele mai recente, bazate pe GBD 2021, confirmă această tendință [61]. Și prevalența cirozei alcoolice și a cirozei compensate se numără printre cele mai mari din lume [20, 61]. În Republica Moldova, ciroza hepatică este a treia cauză de deces [7, 8]. Ea afectează mai ales persoanele de vârstă activă și scade speranța de viață la nivel național.

Înainte de vaccinarea universală, Republica Moldova era o țară cu endemie ridicată a infecției VHB. Prevalența AgHBs în populația generală depășea 8% [62]. Vaccinarea anti-VHB la naștere, introdusă în 1995, a redus mult infecția la generațiile tinere. Într-un studiu serologic național reprezentativ, prevalența AgHBs la copiii născuți în 2013 a fost de 0,21%, sub pragul de 0,5%. Astfel a fost atins obiectivul OMS pentru Regiunea Europeană [63]. Acest rezultat arată că programul național de imunizare funcționează. Persoanele născute înainte de introducerea vaccinării au însă în continuare o prevalență înaltă a infecției cronice. Într-un studiu serologic din 1994, 18,3% dintre femeile gravide AgHBs-pozitive aveau anticorpi anti-VHD [64]. În primii cinci ani ai listei naționale de așteptare pentru transplant hepatic (2013–2018), ciroza VHD a fost indicația în 59,5% din cazuri. Timpul mediu de așteptare a fost de 23 de luni, iar 29,3% dintre pacienți au decedat înainte de transplant [15]. Aceeași imagine apare și în carcinomul hepatocelular. Infecția Delta a fost găsită la 18,5% dintre toți pacienții din Republica Moldova cu CHC și la 47,2% dintre cei AgHBs-pozitivi [6]. Prin această proporție, Republica Moldova se numără, alături de Mongolia, printre regiunile cu cea mai mare frecvență a CHC asociat VHD.

În Republica Moldova, infecția Delta se transmite frecvent în interiorul familiei [65]. Un studiu multicentric recent a inclus 224 de pacienți cu VHD și 100 de pacienți cu monoinfecție VHB din Chișinău, Cahul și Bălți. Transmiterea intrafamilială a fost singurul factor de risc care a diferit semnificativ între cele două grupuri. Contactul cu un membru de familie infectat a fost raportat la 39,8% dintre pacienții cu VHD și la 23,0% dintre cei cu monoinfecție VHB (OR 2,2, p = 0,0036) [10]. Pacienții din sudul țării au avut mai des o transmitere familială decât cei din alte regiuni (39,2% față de 17,7%, OR 2,9, p = 0,001). Tot în sud, transmiterea între frați a fost mult mai frecventă decât în restul țării (64,2% față de 20,0%, OR 4,6, $p = 6{,}2\times10^{-5}$). Pe lângă factorii perinatali, condițiile de trai și expunerea din copilărie par să contribuie la persistența infecției. La pacienții coinfectați, infecția VHB a fost diagnosticată mai târziu, în medie la 25 de ani, față de 17–19 ani la cei cu monoinfecție. Vârsta la depistarea cirozei a fost însă asemănătoare în cele două grupuri. De aceea, intervalul dintre diagnosticul VHB și ciroză a fost mai scurt la coinfectați (19,2 față de 27,3 ani, p = 0,0042). Autorii leagă această diferență de vârsta diferită la diagnosticul VHB. În același studiu, pacienții cu VHD infectați în familie au dezvoltat ciroza mai devreme decât

ceilalți (40,5 față de 46,9 ani), dar diferența a fost doar la limita semnificației (p = 0,053). Aceste date sugerează, fără să demonstreze, că expunerea timpurie în familie ar putea grăbi evoluția bolii [10].

Transmiterea în familie a VHD este descrisă și în alte țări. În sud-estul Turciei, ea reprezintă circa 79% din căile de transmitere identificate, iar în Grecia circa 57%. Situația din Republica Moldova seamănă mai mult cu cea din Grecia [10]. În România, în schimb, predomină tatuajele, piercingul și factorii iatrogeni, cum sunt transfuziile, endoscopiile și seringile de sticlă [54, 57]. Aceste diferențe contează pentru prevenție. În Republica Moldova sunt utile testarea membrilor familiei, extinderea vaccinării anti-VHB în sudul țării și campanii de informare pentru gospodăriile din această regiune.

Programul național de transplant hepatic și caracterizarea autohtonă. Programul național de transplant hepatic a fost lansat în 2013 [15]. Este o realizare importantă pentru un sistem de sănătate cu resurse limitate, dar capacitatea lui rămâne mică față de nevoile populației. Pacienții din Republica Moldova pot fi transplantați în țară sau în centre din străinătate. În al doilea caz, ei sunt monitorizați ulterior în Republica Moldova. Această structură dublă este destul de specifică regiunii. Literatura locală a descris treptat mai multe aspecte ale programului. Au fost analizate criteriile de selecție a candidaților [66], performanța scorurilor prognostice MELD și Child-Pugh [67, 68], complicațiile post-transplant [69] și markerii clinico-biologici la pacienții de pe lista de așteptare [70]. Complicațiile hepatice ale infecției Delta produc în Republica Moldova o pierdere mare de ani de viață ajustați la dizabilitate (DALY). O mare parte din această povară vine din decesele premature, cele mai frecvente între 30 și 44 de ani [71]. Managementul pacienților pe lista de așteptare și factorii de risc pentru mortalitatea precoce au constituit alte axe de cercetare națională [72, 73].

În ansamblu, Republica Moldova are un context epidemiologic aparte. Povara cirozei hepatice este printre cele mai mari din lume. Coinfecția VHB/VHD persistă la generațiile născute înainte de vaccinare, iar transmiterea în familie are un rol important. Programul național de transplant are o structură dublă, iar particularitățile lui clinice și organizatorice trebuie descrise sistematic.

1.2. Particularitățile clinico-evolutive ale cirozei VHD

Mecanisme patogenetice ale infecției Delta. Coinfecția VHB/VHD este mai severă decât monoinfecția VHB, iar mecanismele care stau la baza ei sunt diferite. Antigenul Delta (HDAg) lezează direct hepatocitele. În același timp, replicarea virală activează puternic răspunsul interferon și limfocitele T citotoxice. Acest răspuns imun nu reușește însă să elimine virusul. Rezultatul este o inflamație persistentă și o fibroză care progresează rapid [74, 75]. Paradoxal, la

majoritatea pacienților coinfectați VHD inhibă replicarea VHB. Acest lucru are consecințe pentru tratament. Analogii nucleoz(t)idici anti-VHB, cum sunt entecavirul și tenofovirul, au un efect limitat asupra evoluției cirozei VHD [76, 77]. Ei blochează replicarea VHB, dar nu reduc AgHBs, pe care VHD îl folosește pentru a se răspândi. De aceea sunt necesare terapii specifice anti-VHD. Primul antiviral aprobat în Europa pentru hepatita Delta cronică este bulevirtidul, autorizat în 2020. În studiul de fază 3 MYR301, după 48 de săptămâni, 45–48% dintre pacienții tratați au avut un răspuns combinat virusologic și biochimic [78]. Sunt în studiu și alte terapii, printre care REP 2139 asociat cu interferon pegilat, evaluat și la pacienți din Republica Moldova [79, 80]. Datele despre eficiența și siguranța bulevirtidului în ciroza decompensată și la candidații la transplant sunt încă puține [16]. Accesul la bulevirtid rămâne însă limitat în multe țări, inclusiv în Republica Moldova. De aceea sunt în continuare necesare alte strategii de management.

Impactul clinic al VHD comparativ cu monoinfecția VHB. Studiile longitudinale și meta-analizele arată că infecția VHD grăbește mult **evoluț**ia bolii hepatice [12, 13]. La pacienții anti-VHD pozitivi, riscul de carcinom hepatocelular este de aproximativ două ori mai mare (risc relativ cumulat 2,12, IC 95% 1,14–3,95) [14, 81, 82]. Riscul de decompensare și de deces este, de asemenea, mai mare [83, 84]. Aceste date au fost confirmate recent de John și colab. (2025), într-o cohortă națională de veterani din SUA [85]. Ciroza apare și ea mai repede. Aproximativ 10–15% dintre pacienții coinfectați fac ciroză în primii 2 ani, iar în 10 ani proporția ajunge până la 70%. În monoinfecția VHB, valorile corespunzătoare sunt de 3–5% și 15–25% [13, 86]. Romeo și colab. au urmărit pacienți cu infecție cronică VHD timp de 28 de ani, la Spitalul Maggiore din Milano. La 59% dintre cei decedați, cauza morții a fost insuficiența hepatică [87]. Cohortele recente din Germania (Hannover, n = 175), Suedia (n = 337) și rețeaua internațională HDIN (n>1000) susțin aceleași concluzii [60, 88, 89]. În cohorta suedeză, pacienții cu ARN-VHD detectabil au avut un risc de 3,8 ori mai mare de evenimente hepatice [89].

Eterogenitatea fenotipică și cele două traiectorii ale decompensării. Un aspect insuficient documentat în literatura specifică VHD este eterogenitatea fenotipică a pacienților în stadiul decompensat. Studiile recente arată că decompensarea cirozei nu evoluează la fel la toți pacienții [17, 90]. La unii predomină insuficiența hepatocelulară, cu icter, coagulopatie și encefalopatie. La alții predomină hipertensiunea portală, iar funcția ficatului este relativ păstrată. Această diferență poate conta în practică. Pacienții cu profil portal-hipertensiv ar putea beneficia de proceduri precoce care scad presiunea portală, cum sunt ligaturarea variceală și TIPS. Pentru cei cu profil hepatocelular, transplantul hepatic devine mai repede o prioritate.

Studiul PREDICT (Trebicka și colab., 2020), pe peste 1.000 de pacienți cu ciroză decompensată, a identificat trei evoluții clinice diferite. Acestea sunt ciroza decompensată stabilă

(SDC), ciroza decompensată instabilă (UDC) și pre-ACLF [90, 91]. Hipertensiunea portală este necesară pentru decompensare, dar în PREDICT evoluția clinică a fost legată mai ales de gradul inflamației sistemice [90]. Tipul primei decompensări contează și el. La pacienții la care prima decompensare este ascita, riscul de noi decompensări și de deces rămâne ridicat [92]. În infecția VHD, Romeo și colab. au găsit că principala cauză de deces este insuficiența hepatică [87]. La pacienții tratați cu bulevirtid, răspunsul la tratament s-a asociat cu scăderea hipertensiunii portale [93]. Acest rezultat sugerează că hipertensiunea portală și funcția hepatică pot evolua într-o anumită măsură separat (figura 1). Boala vasculară porto-sinusoidală (PSVD), descrisă de grupul VALDIG, arată și ea că hipertensiunea portală severă poate exista cu funcție hepatică păstrată [94].

Aceste observații sugerează că ciroza VHD nu evoluează la fel la toți pacienții. În literatura identificată, această diversitate a fost însă puțin studiată cu metode multivariate în populațiile europene cu prevalență mare a infecției Delta. De aceea, în capitolul 3 a fost aplicată o analiză de clusterizare nesupravegheată la cohorta națională. Scopul a fost descrierea profilurilor clinice ale pacienților de pe lista de așteptare. Rezultatele acestei analize au stat la baza unui scor prognostic complementar pentru etiologia Delta.

Datele recente din Republica Moldova arată că la pacienții cu coinfecție boala progresează mai repede. Intervalul mai scurt dintre diagnosticul VHB și ciroză la coinfectați și efectul transmiterii în familie au fost prezentate în subcapitolul 1.1 [10]. Un studiu național pe pacienți cu hepatopatie cronică virală Delta a arătat că riscul de progresie spre ciroză este mai mare la pacienții cu ARN-VHD detectabil (OR 3,13), cu ADN-VHB detectabil (OR 4,13) și la cei infectați în familie (OR 2,09) [9]. Consecințele se văd și în programul de transplant. Într-o analiză a celor 246 de pacienți incluși în lista națională de așteptare între 2013 și 2022, ciroza virală a fost indicația în 81,7% din cazuri, iar virusul Delta a fost cauza cea mai frecventă (62%) [11]. Majoritatea pacienților erau bărbați (60,6%), cu vârsta medie de 47,7 ani, iar mortalitatea pe listă a fost de 41,3% [11].

Complicațiile cirozei VHD decompensate. Mulți pacienți cu ciroză VHD au deja semne de decompensare când sunt incluși pe lista de așteptare. Ascita este cea mai frecventă complicație. După apariția ei, mortalitatea ajunge la aproximativ 40% în primul an [22]. Ascita refractară are un prognostic și mai rezervat, cu o supraviețuire mediană de circa 6 luni [22]. Hemoragia variceală are o mortalitate de 15–20% la 6 săptămâni, chiar și cu tratamentul endoscopic și farmacologic actual [95]. După primul episod de encefalopatie hepatică manifestă, supraviețuirea la un an fără transplant este de aproximativ 40% [96]. Hiponatremia crește riscul de deces pe lista de așteptare independent de scorul MELD. Din acest motiv, sodiul seric a fost inclus în scorul MELD-Na [97]. Carcinomul hepatocelular (CHC) este o altă complicație importantă. Ponderea mare a infecției

Delta la pacienții cu CHC din Republica Moldova a fost prezentată în subcapitolul 1.1 [6]. De aceea, pacienții cu ciroză VHD trebuie monitorizați ecografic la fiecare 6 luni [98].

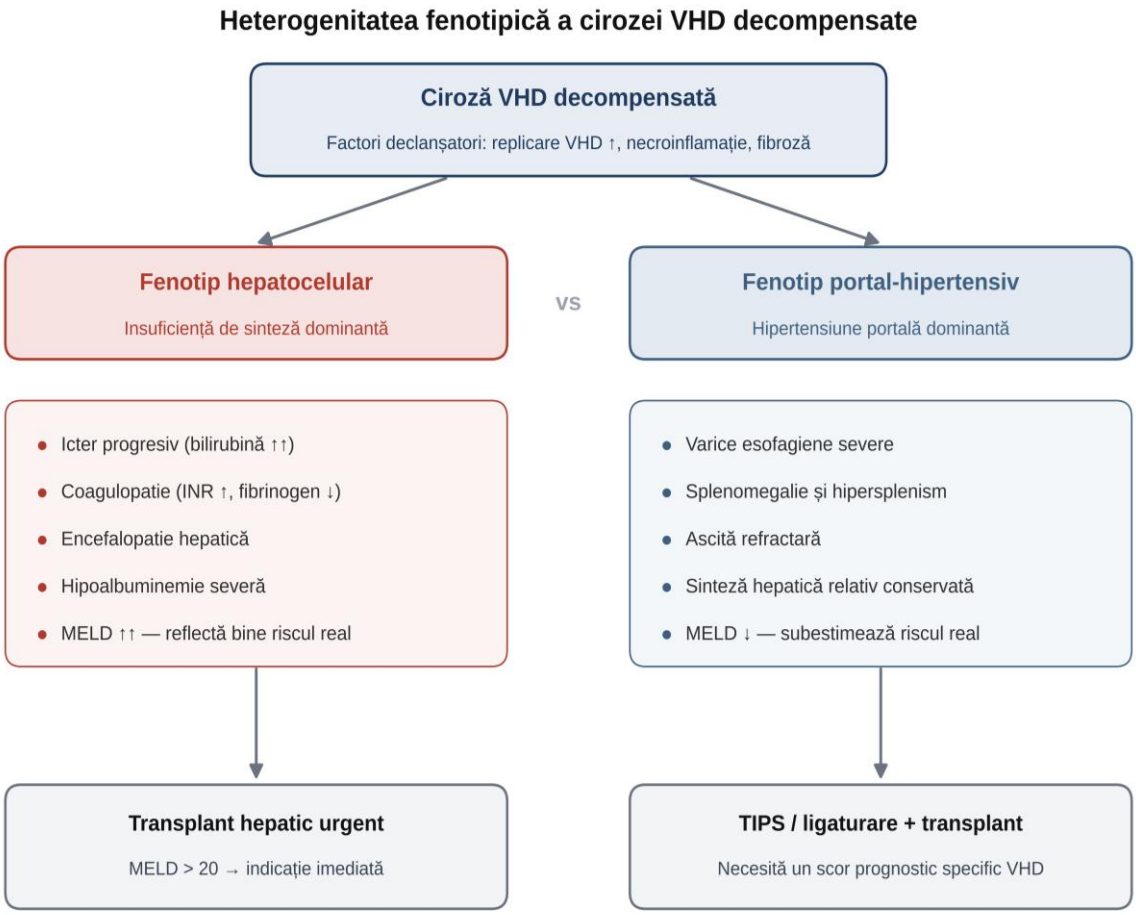

Figura 1. Fenotipul hepatocelular și fenotipul portal-vascular în ciroza VHD decompensată.

Sursa. Adaptat după [90, 94].

1.3. Evaluarea prognostică pe lista de așteptare

Scorurile prognostice clasice, de la Child-Pugh la MELD 3.0. Scorul Child-Turcotte-Pugh (1964, modificat în 1973) a fost prima clasificare prognostică sistematică a cirozei hepatice. El are cinci componente. Două sunt clinice, ascita și encefalopatia, iar trei sunt biochimice, bilirubina, albumina și INR. Ascita și encefalopatia sunt evaluate subiectiv. Scorul rămâne totuși util pentru urmărirea pacientului în timp și pentru evaluarea riscului chirurgical. Modelul MELD (Kamath și colab., 2001) combină bilirubina, creatinina și INR într-o formulă logaritmică. El estimează riscul de deces la 90 de zile [99, 100]. Riscul crește continuu odată cu valoarea scorului [101]. Din 2002, MELD este folosit în SUA pentru alocarea ficatului, iar ulterior a fost adoptat și în multe țări europene [102]. Alocarea se face după principiul „cel mai bolnav primul”. Acest

principiu are și limite, pentru că la pacienții cu scoruri foarte mari beneficiul transplantului poate fi redus [103]. MELD-Na (Kim și colab., 2008) a adăugat natremia, care prezice decesul independent de MELD [97, 104, 105]. MELD 3.0 (2021) a inclus și albumina serică și sexul pacientului. Femeile primesc puncte suplimentare, pentru că au fost dezavantajate de scorurile anterioare [106]. Puterea predictivă a MELD a scăzut în ultimii ani, pe măsură ce s-au schimbat cauzele bolii hepatice [107]. În plus, unele grupuri de pacienți sunt dezavantajate de alocarea bazată pe MELD [108]. Nici fragilitatea pacientului nu este surprinsă de scor. Liver Frailty Index, de exemplu, îmbunătățește predicția mortalității față de evaluarea subiectivă a clinicianului [109].

Limite specifice pentru pacienții cu ciroză VHD. La pacienții cu ciroză VHD, scorurile MELD au limite importante. Ele au fost dezvoltate în populații cu alte etiologii, mai ales VHC, alcool și MASLD. Validarea lor în cohorte de pacienți cu infecție Delta este încă limitată [17]. La o parte dintre pacienții cu ciroză VHD, hipertensiunea portală progresează rapid, în timp ce funcția hepatică rămâne relativ păstrată. Acești pacienți pot avea varice mari, splenomegalie și trombocitopenie marcată. MELD nu include însă aceste elemente. De aceea, la ei scorul poate subestima riscul real de deces [16, 17].

În Republica Moldova, scorurile prognostice au fost evaluate atât pe lista de așteptare, cât și după transplant [67, 68]. Aceste studii au arătat că instrumentele trebuie calibrate și validate pe populația locală. Alte analize au identificat variabile care pot completa MELD, cum sunt sodiul, albumina, trombocitele și complicațiile dominante [70]. Di Martino și colab. au propus un model pentru riscul de ieșire de pe listă la pacienții cu MELD sub 18 [110]. Modelul arată că și pacienții cu scoruri mici pot avea un risc ridicat. În bazele de date consultate nu a fost identificat însă un scor prognostic validat special pentru cohortele cu prevalență mare a infecției Delta.

Necesitatea analizei riscurilor competitive. Pe lista de așteptare, decesul și transplantul hepatic se exclud reciproc. Dacă unul dintre ele are loc, celălalt nu mai poate apărea. Metoda Kaplan-Meier tratează transplantul ca pe o simplă cenzurare. De aceea, ea supraestimează probabilitatea cumulată de deces [111, 112]. În acest context se folosește analiza riscurilor competitive. Probabilitatea cumulată a fiecărui eveniment se estimează prin funcția de incidență cumulativă (CIF), calculată prin metoda Aalen-Johansen. Curbele CIF ale grupurilor se compară prin testul Gray [113]. Pentru analiza multivariabilă există două abordări complementare. Modelul Cox cause-specific descrie rata instantanee a decesului la pacienții încă aflați pe listă [112]. Modelul Fine-Gray descrie efectul factorilor asupra probabilității cumulate de deces, ținând cont de transplant [114].

Cele două scale de hazard. Cele două modele răspund la întrebări diferite și nu pot fi folosite unul în locul celuilalt. Modelul Cox cause-specific arată cum influențează un factor rata decesului la pacienții care sunt încă pe listă. El este potrivit pentru a studia asocierea dintre factor

și deces. Modelul Fine-Gray arată cum influențează factorul probabilitatea cumulată de deces. În acest model, pacienții transplantați rămân în grupul la risc [114]. De aceea, el răspunde mai bine la întrebarea care contează pentru alocarea organelor. Când transplantul este frecvent și apare inegal între grupuri, cele două modele pot da rezultate diferite. Această diferență nu este o contradicție. Ea arată cât de mult influențează transplantul riscul de deces pe listă. Din acest motiv, se recomandă raportarea rezultatelor pe ambele scale [115] (figura 2).

Freeman și colab. (2006) au arătat că analiza riscurilor competitive oferă o imagine mai realistă a riscului de deces pe lista de așteptare decât metoda Kaplan-Meier [111]. Studiile ulterioare au folosit această abordare pentru a evidenția diferențele de acces la transplant între grupuri de pacienți, de exemplu după sex, etnie sau tipul de asigurare [116, 117]. În literatura identificată, această metodă a fost însă rar aplicată la cohortele cu prevalență mare a infecției Delta din Europa de Est. Raportarea rezultatelor pe ambele scale de hazard este și mai rară.

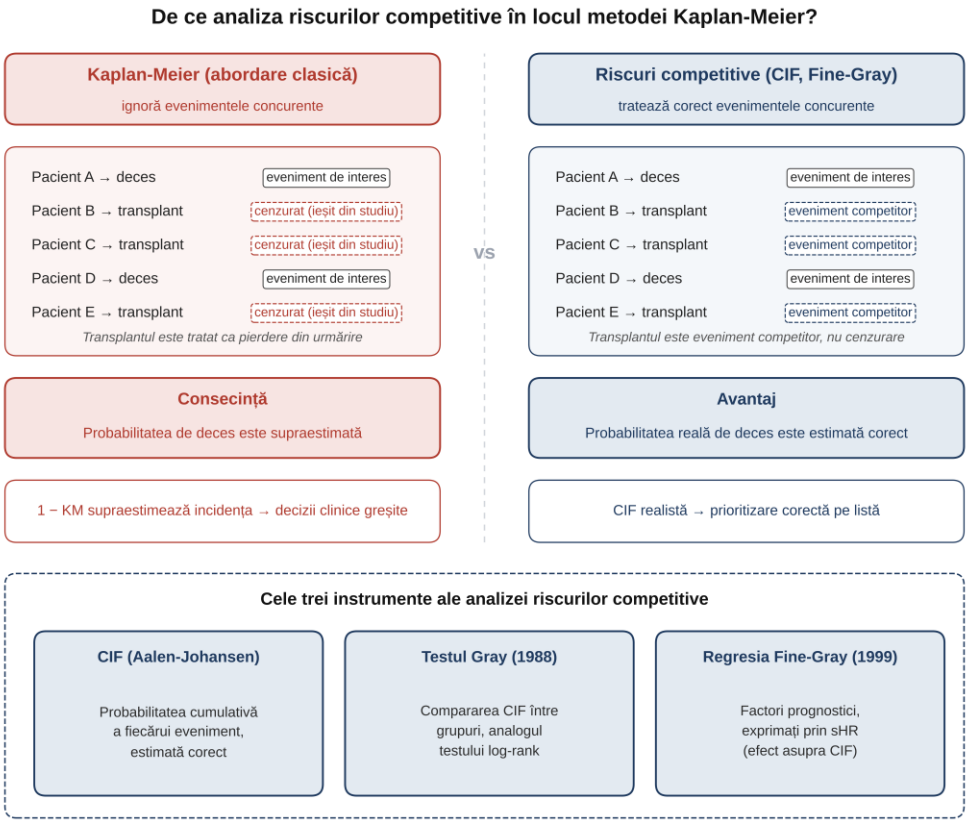

Figura 2. Analiza riscurilor competitive comparativ cu metoda Kaplan-Meier pe lista de așteptare.

Sursa. Adaptat după [111, 113].

1.4. Transplantul hepatic în ciroza VHD

Indicații și evaluarea pretransplant. Transplantul hepatic (TH) este singurul tratament curativ pentru boala hepatică în stadiu terminal. În ciroza VHD, accesul la terapiile antivirale eficiente este limitat, așa că transplantul rămâne de multe ori singura opțiune. Decizia de includere pe listă se ia de o echipă multidisciplinară. Echipa evaluează severitatea bolii, complicațiile, starea nutrițională și funcțională, comorbiditățile și situația psihosocială a pacientului [118]. În ciroza decompensată, evaluarea pentru transplant este recomandată de la un scor MELD de 15 [118]. La pacienții cu CHC se aplică de obicei criteriile Milano. În cazuri selectate se pot folosi criterii extinse, de exemplu UCSF, sau reducerea stadiului tumorii prin terapii locoregionale, cum sunt chemoembolizarea și ablația prin radiofrecvență [98]. Ghidul EASL privind hepatita Delta recomandă ca toți pacienții cu ciroză VHD decompensată să fie evaluați pentru transplant [16].

Rezultate post-transplant. Datele din registrele internaționale arată rezultate bune după transplant la pacienții cu VHB și VHD. Registrul european ELTR a analizat 5912 pacienți transplantați pentru boală hepatică VHB între 1988 și 2010. La cei transplantați pentru ciroză decompensată, supraviețuirea a fost de 83%, 78%, 75% și 68% la 1, 3, 5 și 10 ani [119]. În Italia, Angelico și colab. (2025) au analizat 1731 de candidați cu VHB listați între 2011 și 2020, dintre care 494 aveau coinfecție VHB/VHD. Supraviețuirea la 5 ani, în analiza intention-to-treat, a fost mai bună la pacienții coinfectați (83,2% față de 71,6%) [120]. Pacienții coinfectați erau însă mai tineri și aveau mai rar CHC, așa că diferența nu se datorează doar etiologiei. Datele registrului american UNOS (Kushner și colab.) au arătat că rezultatele după transplant la pacienții cu VHD nu sunt inferioare celor cu monoinfecție VHB [18]. În studiul italian, factorii asociați cu mortalitatea au fost CHC, vârsta înaintată a receptorului și un scor MELD-Na ridicat [120]. Riscul de pierdere a grefei depinde și de caracteristicile donatorului, sintetizate în indicele de risc al donatorului (DRI) [121]. Beneficiul transplantului se apreciază prin compararea supraviețuirii după transplant cu cea a pacienților rămași pe listă. Acest beneficiu depinde de severitatea bolii la momentul transplantului [103, 104].

Profilaxia recurenței VHB/VHD post-transplant. Înainte de profilaxia specifică, recurența infecției VHB/VHD după transplant era foarte frecventă, în 70–80% din cazuri [122]. Imunoglobulinele anti-hepatită B (HBIG) și analogii nucleoz(t)idici potenți, entecavirul și tenofovirul, au schimbat această situație [19, 123, 124]. În cohorta italiană a lui Angelico și colab., recurența la 5 ani a fost de doar 1,1% pentru VHB și 0,2% pentru VHD [120]. Mai mult de 90% dintre acești pacienți au primit însă HBIG pe termen lung. Durata optimă a HBIG este acum discutată. Ferenci și Jung (2023) consideră că întreruperea HBIG la pacienții stabili pare sigură, dar recomandă studii randomizate înainte de a o generaliza [125]. Cholongitas și colab. (2024) au găsit că analogii potenți în monoterapie, după oprirea HBIG, previn eficient recurența VHB și

VHD la pacienți selectați [126]. Aceste date susțin o profilaxie adaptată pacientului, dar trebuie confirmate pe cohorte mai mari.

Particularitățile programelor naționale de transplant cu volum redus. Activitatea de transplant hepatic diferă mult de la o țară la alta. Peste tot, numărul de organe disponibile rămâne însă mai mic decât nevoile [127]. Programele naționale mici, cum este cel din Republica Moldova, efectuează puține transplanturi pe an. Experiența acumulată crește de aceea lent. Aceste programe se sprijină pe colaborarea cu centre mari din străinătate. O parte dintre pacienții din Republica Moldova sunt transplantați în centre din alte țări, de exemplu Italia, România, Turcia, Germania, Belarus. După transplant, ei sunt urmăriți în centrul național. Această organizare cere protocoale clare pentru transferul datelor medicale și pentru preluarea pacienților la întoarcere. Criteriile de selecție a candidaților folosite în Republica Moldova au fost descrise încă din primii ani ai programului [66, 128]. Ele urmează protocoalele internaționale de evaluare a recipientului [129]. Complicațiile după transplant în programul național au fost și ele descrise [69]. În sursele consultate, rezultatele pacienților transplantați în țară și în străinătate nu au fost însă comparate sistematic.

1.5. Monitorizarea pacienților pre- și post-transplant

Monitorizarea dinamică și instrumente non-invazive. În ultimii ani, pacienții cu ciroză VHD sunt urmăriți tot mai mult în dinamică, atât înainte, cât și după transplant [16]. Scorul MELD se poate schimba mult de la o vizită la alta, iar o singură valoare nu arată bine riscul real [130]. La fiecare control, medicul caută semnele de decompensare, recalculează scorurile MELD și MELD-Na și verifică replicarea virală prin ARN-VHD și ADN-VHB [16]. Elastografia tranzitorie completează evaluarea. O rigiditate hepatică de cel puțin 25 kPa indică hipertensiune portală clinic semnificativă [95]. Pentru depistarea CHC, pacienții fac ecografie la fiecare 6 luni [98]. Fragilitatea poate fi măsurată cu scoruri standardizate, de exemplu Liver Frailty Index [109]. Această urmărire atentă contează cu atât mai mult cu cât pacienții cu ciroză decompensată sunt reinternați frecvent [131]. Testele non-invazive, cum sunt FIB-4, APRI și elastografia, aduc informații suplimentare despre severitatea bolii și prognostic [132, 133].

Platforme digitale și inovații computaționale. Tot mai multe centre folosesc platforme digitale care adună într-un singur loc datele clinice, biologice, imagistice și virale ale pacientului. Pe baza lor, riscul poate fi reevaluat la fiecare control. În transplantul hepatic se studiază și modelele de învățare automată. Nitski și colab., de exemplu, au dezvoltat un model de învățare profundă care estimează riscul de deces pe termen lung după transplant și ține cont de riscurile competitive [134]. Avantajul acestor modele este că pot folosi multe variabile deodată și dau predicții pentru fiecare pacient. Ele au însă nevoie de cohorte mari, pot supraajusta datele și sunt

greu de interpretat în practica clinică. Platformele comune sunt utile mai ales acolo unde o parte dintre pacienți sunt transplantați în străinătate și urmăriți apoi acasă. Această situație a fost însă puțin studiată.

Monitorizarea după transplant. După transplant, urmărirea pacientului are alte obiective. Se evaluează funcția grefei și concentrația imunosupresoarelor în sânge. Se urmăresc și efectele adverse ale tratamentului imunosupresor, mai ales nefrotoxicitatea și complicațiile metabolice [118]. La pacienții cu VHB/VHD se adaugă controlul profilaxiei recurenței, prin determinarea AgHBs, ADN-VHB și ARN-VHD [120, 126]. Complicațiile post-transplant din programul național au fost descrise anterior [69]. Aceste elemente stau la baza modulelor platformei prezentate în capitolul 5.

Evaluarea farmaco-economică și povara socio-economică. Într-un sistem cu resurse limitate, costul unei intervenții contează la fel de mult ca beneficiul ei. Evaluările economice măsoară beneficiul în ani de viață câștigați (YLS) sau în ani de viață ajustați la calitate (QALY). Apoi îl raportează la cost prin raportul cost-eficacitate incremental (ICER). Nayagam și colab., de exemplu, au folosit această abordare pentru screeningul și tratamentul hepatitei B în Gambia [135]. În Republica Moldova, povara complicațiilor hepatice la pacienții cu infecție Delta a fost exprimată în DALY, așa cum s-a arătat în subcapitolul 1.1 [71]. În sursele analizate, transplantul hepatic la pacienții cu VHD din Europa de Est a fost însă rar evaluat din punct de vedere economic.

1.6. Studii comparabile și delimitarea contribuției prezentei cercetări

Datele prezentate în subcapitolul 1.1 arată că infecția VHD este endemică în Europa de Est și că acest lucru este bine documentat. Pentru a arăta corect ce aduce nou lucrarea de față, ea este comparată în continuare cu studiile regionale existente. Sunt comparate designul, eșantionul, metodele de analiză și concluziile. Astfel se evită supraestimarea originalității cercetării și se delimitează clar contribuția ei.

Studiile de transplant din afara regiunii. Rezultatele transplantului în coinfecția VHB/VHD au fost analizate mai ales în cohorte occidentale. Exemple sunt analiza intention-to-treat a candidaților din Italia [120], studiul registrului american UNOS [18] și sintezele despre indicațiile și rezultatele transplantului [122]. Aceste programe diferă mult de cele din Europa de Est prin volum, prin disponibilitatea organelor și prin regulile de alocare. Diferă și ponderea pacienților cu VHD. În Italia, ei reprezentau 28,5% dintre candidații cu VHB [120]. În registrul UNOS erau doar 152, față de 5435 de pacienți cu monoinfecție VHB [18]. În lista de așteptare din Republica Moldova, virusul Delta a fost însă cauza cea mai frecventă (62%) [11]. De aceea, concluziile studiilor occidentale nu pot fi transferate direct la programele din Europa de Est.

Sinteza comparativă a studiilor relevante, cu accent pe designul și metoda de analiză a evoluției pe lista de așteptare, este prezentată în tabelul 1.

Tabelul 1. Studii privind infecția VHD din Europa de Est și poziționarea prezentei cercetări.

Studiu, an, țară	Tip de studiu și populație	Efectiv	Rezultat principal privind VHD	Analiza evoluției pe lista de așteptare
Gheorghe și colab., 2015, România [53]	Multicentric, pacienți AgHBs-pozitivi	2.761 AgHBs+	Anti-VHD 23,1%; 43,4% la ciroți față de 19,0% la neciroți; circa 56% la candidații la transplant (citat din studii anterioare)	Nu
Iacob și colab., 2024, România [54]	Prospectiv, șase centre terțiare, 2022	nedeclarat	Coinfecție VHB/VHD la 33,1% dintre pacienții AgHBs-pozitivi, diagnosticată prin testare reflex anti-VHD la 75,7%	Nu
Gheorghe și colab., 2024, România, programul LIVE(RO)2 [57]	Screening comunitar, 24 de județe	6.813 AgHBs+	Anti-VHD 4,87%; replicare activă 75,6%; asociere cu rigiditate hepatică crescută și fibroză avansată	Nu
Studii din Bulgaria [58]	Descriptiv, tipar epidemiologic și genotipuri	nedeclarat	Bariere de acces la diagnostic și tratament	Nu
Studii din Polonia [59]	Descriptiv, diagnostic diferențial și management	nedeclarat	Coinfecția tratată predominant ca problemă terapeutică	Nu
Hepatitis Delta International Network [60]	Registru internațional, evoluție pe termen lung	multinațional	Evoluția infecției Delta pe regiuni geografice, inclusiv Europa de Est	Nu
Cohorte occidentale de transplant [18, 120, 122]	Analize intention-to-treat și registre naționale	variabil	Pacienții cu VHD sunt minoritari, de la circa 3% (UNOS) la 28,5% (Italia), ceea ce limitează analiza etiologică	Parțial, fără riscuri competitive
Prezenta cercetare, 2026, Republica Moldova	Cohortă națională integrală, treisprezece ani, fără eșantionare	313 pe listă; 168 transplantați	Efectul etiologiei Delta asupra decesului și transplantului pe listă (rezultatele în capitolul 3)	Da, estimator Aalen-Johansen, ambele scale de hazard, scor prognostic derivat

Notă. Sunt incluse studiile est-europene citate în subcapitolul 1.1, cohortele occidentale de transplant relevante pentru comparație și prezenta cercetare. Ultima coloană indică dacă evoluția candidaților pe lista de așteptare a fost analizată în cadrul metodologic al riscurilor competitive.

Comparația arată o diferență constantă între studii. Studiile regionale descriu bine prevalența și profilul virusologic al infecției Delta. Ele se opresc însă la populația generală sau la pacienții

din centrele terțiare și nu urmăresc evoluția candidaților de pe lista de așteptare. În România, de exemplu, 23,1% dintre persoanele AgHBs-pozitive aveau anticorpi anti-VHD. La candidații la transplant, proporția raportată anterior era de circa 56% [53]. Diferența arată că pacienții cu VHD ajung mai des în stadiile severe, adică în grupul care a fost cel mai puțin studiat.

Cohortele occidentale analizează și perioada de pe listă. În ele, pacienții cu VHD sunt însă în minoritate, de la aproximativ 3% în registrul UNOS la 28,5% în cohorta italiană [18, 120]. De aceea, efectul etiologiei Delta asupra evoluției pe listă este greu de analizat separat. În niciunul dintre studiile identificate, regionale sau occidentale, incidența cumulativă a decesului și a transplantului nu a fost estimată prin metoda Aalen-Johansen. În niciunul nu a fost raportat nici efectul etiologiei Delta pe ambele scale, cause-specific și de subdistribuție.

Lacuna de cunoaștere și delimitarea contribuției proprii. Sinteza de mai sus arată că endemicitatea VHD în Europa de Est este bine documentată. Noutatea acestei lucrări nu poate fi, așadar, prevalența infecției. În literatura regională identificată lipsește analiza evoluției candidaților la transplant prin metoda riscurilor competitive. Niciunul dintre aceste studii nu a estimat incidența cumulativă a decesului și a transplantului prin metoda Aalen-Johansen. Niciunul nu a raportat efectul etiologiei Delta pe ambele scale de hazard și nici nu a propus un scor prognostic pentru această etiologie. Contribuția prezentei cercetări constă în trei elemente. Primul este includerea întregii cohorte naționale pe o perioadă de treisprezece ani, fără eșantionare. Al doilea este analiza evoluției pe lista de așteptare prin metoda riscurilor competitive. Rezultatele sunt raportate atât pe scala cause-specific, cât și pe cea de subdistribuție, iar ipoteza de proporționalitate a hazardurilor a fost verificată. Al treilea element este elaborarea unui scor prognostic pentru pacienții cu coinfecție Delta, testat ulterior pe o perioadă separată de timp.

1.7. Concluzii

1) Ciroza hepatică de etiologie virală Delta este mai severă decât ciroza asociată monoinfecției VHB. Ea evoluează mai rapid spre decompensare și crește de circa două ori riscul de carcinom hepatocelular (risc relativ cumulat 2,12). Republica Moldova are, potrivit datelor GBD 2019, cea mai mare incidență și cea mai mare mortalitate standardizată prin ciroză din lume și este un focar european de coinfecție VHB/VHD.
2) Scorurile prognostice clasice (MELD, MELD-Na, MELD 3.0) prezintă limitări la pacienții VHD. În literatura consultată nu au fost identificate un scor prognostic specific etiologiei Delta și nici studii regionale care să analizeze evoluția pe lista de așteptare prin metodologia riscurilor competitive.
3) Transplantul hepatic are rezultate bune la pacienții cu coinfecție VHB/VHD, cel puțin comparabile cu cele din monoinfecția VHB, datorită profilaxiei cu HBIG și analogi

nucleoz(t)idici. Literatura provine însă din centre mari. Lipsesc date din programe naționale mici, în care o parte dintre pacienți sunt operați în străinătate și monitorizați ulterior în țară, inclusiv date despre monitorizarea lor digitală.

2. MATERIAL ȘI METODE DE CERCETARE

2.1. Designul și etapele cercetării

Cercetarea actuală a fost concepută pornind de la complexitatea problematicii cirozei hepatice de etiologie virală B și Delta în Republica Moldova. Țara are cea mai mare incidență și mortalitate standardizate prin ciroză hepatică din lume [5] și reprezintă, totodată, un focar european de infecție Delta endemică. Având în vedere caracterul cronic al bolii, evoluția marcat eterogenă către decompensare și transplantul hepatic ca singură intervenție curativă, designul studiului a fost structurat astfel încât să permită caracterizarea multidimensională a parcursului clinic pretransplant și post-transplant, în cohorte distincte și complementare.

Studiul a fost proiectat ca un studiu clinic observațional, ambispectiv, de cohortă, la nivel național. El este dedicat caracterizării profilului clinico-biologic, evolutiv și prognostic al pacienților cu ciroză hepatică înscriși pe lista națională de așteptare pentru transplant hepatic și al celor transplantați. Studiul a cuprins perioada 01.01.2013–31.12.2025, în Republica Moldova. Alegerea designului ambispectiv a fost motivată de necesitatea acoperirii întregii perioade de funcționare a programului național de transplant hepatic, instituit în 2013. Au fost valorificate atât datele istorice consolidate (componenta retrospectivă, perioada 2013–2017), cât și datele recente cu urmărire activă (componenta prospectivă, perioada 2018–2025). Această abordare a permis surprinderea evoluției temporale a programului, de la primii ani de constituire a listei de așteptare până la maturizarea practicilor de monitorizare și transplant.

Cercetarea a fost desfășurată în cadrul următoarelor trei instituții.

• Disciplina de Gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, baza clinică Secția Hepatologie, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău,

• Agenția de Transplant (ATM), Chișinău, sursa principală a datelor referitoare la lista de așteptare și la transplanturile efectuate în programul național,

• Clinica de Chirurgie Biliopancreatică și Transplant Hepatic, Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, Chișinău, locul efectuării transplantului hepatic în Republica Moldova.

Etapele cercetării. Cercetarea a fost stratificată în patru etape conceptual structurate, derulate progresiv în perioada 2017–2025. Succesiunea celor patru etape este ilustrată schematic în figura 3.

Etapa I. Formularea ipotezei științifice și a protocolului de cercetare. Această etapă a debutat cu o analiză sistematică a literaturii internaționale și autohtone privind ciroza hepatică virală Delta, evaluarea prognostică pe lista de așteptare și rezultatele post-transplant. Căutarea a fost efectuată în bazele de date Web of Science, PubMed și Scopus. Căutarea a acoperit publicațiile din perioada

2018–2025. Au fost utilizați termenii „hepatitis delta”, „liver cirrhosis”, „liver transplantation”, „waiting list”, „competing risks” și „MELD”, precum și combinațiile lor. Au fost incluse articolele în limbile engleză și română. Lucrările fundamentale publicate înainte de 2018 au fost incluse suplimentar, atunci când au fost necesare pentru definirea metodelor sau a scorurilor de alocare. Au fost incluse și tezele și publicațiile autohtone relevante. Au fost identificate lacunele de cunoaștere în literatura specifică populației moldovenești. Printre acestea se numără absența unei caracterizări fenotipice sistematice a cohortei VHD, lipsa unui scor prognostic validat pentru această populație și caracterizarea insuficientă a rezultatelor post-transplant în programele cu structură dual. Pe baza acestor lacune, au fost formulate ipoteza generală, scopul și obiectivele specifice ale cercetării. Protocolul de cercetare a fost elaborat în acord cu metodologia științifică aprobată în cercetarea biomedicală și a fost depus pentru aprobare la Comitetul de Etică a Cercetării.

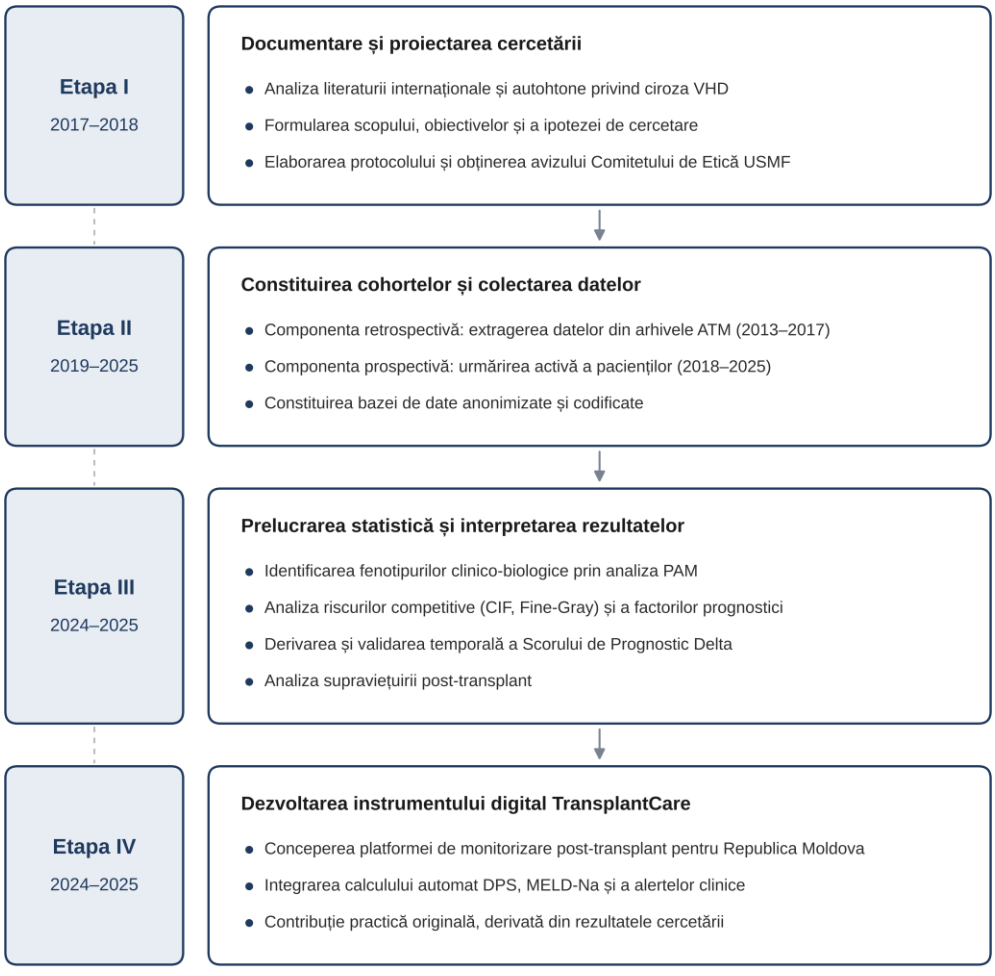

Figura 3. Etapele cercetării.

Etapa II. Definirea cohortelor, criteriilor de eligibilitate și colectarea datelor. În această etapă au fost operaționalizate definițiile celor două cohorte (Cohorta A pretransplant și Cohorta B post-transplant, cu subcohortele B1 și B2), criteriile de includere și excludere, precum și instrumentele de colectare a datelor. Au fost dezvoltate fișe individuale de colectare structurate pe domenii (demografice, clinice, biochimice, virusologice, imagistice, post-transplant), iar datele au fost centralizate într-o bază de lucru codificată anonimizat. Componenta retrospectivă a inclus extragerea sistematică a datelor din arhivele medicale aferente perioadei 2013–2017 (Registrul ATM, fișe de spitalizare, registre de ambulatoriu, registre operatorii). Componenta prospectivă a presupus urmărire activă a pacienților cu vizite programate, evaluare clinică, biochimică și imagistică standardizată în perioada 2018–2025.

Etapa III. Procesarea și analiza statistică (2024–2025). Această etapă a presupus prelucrarea statistică riguroasă a datelor colectate, conform metodelor adecvate fiecărui obiectiv. Au fost aplicate analiza descriptivă, analiza de cluster pentru identificarea fenotipurilor, analiza riscurilor competitive pentru evoluția pe lista de așteptare, derivarea și validarea Scorului de Prognostic Delta, analiza supraviețuirii post-transplant prin metodele Kaplan-Meier și Cox. Rezultatele obținute au fost interpretate în context internațional și autohton și au servit la formularea recomandărilor practice.

Etapa IV. Dezvoltarea aplicației digitale TransplantCare. Pe baza nevoilor identificate în etapele anterioare, în special a necesității unei monitorizări dinamice și standardizate a pacienților transplantați în programul național, a fost concepută aplicația digitală TransplantCare, ca instrument practic complementar al cercetării. Detaliile dezvoltării și aplicabilității clinice ale acestui instrument fac obiectul unui capitol dedicat.

2.2. Cohortele studiului și criteriile de includere/excludere

Cercetarea a fost organizată în două studii analitice corespunzătoare celor două etape majore ale parcursului clinic al pacientului cu ciroză hepatică terminală, pretransplant (Studiul A) și post-transplant (Studiul B). Această structurare a permis abordarea independentă, dar complementară, a problematicii prognostice pe lista de așteptare, respectiv a rezultatelor pe termen lung după transplant. Schema generală a cohortelor și a criteriilor de selecție este prezentată în figura 4.

Cohorta A. Studiul A este un studiu analitic, observațional, ambispectiv, de cohortă, dedicat caracterizării profilului clinico-biologic și evolutiv al pacienților cu ciroză hepatică înscriși pe lista națională de așteptare pentru transplant hepatic. Cohorta A include toți pacienții adulți cu ciroză hepatică, indiferent de etiologie, care au fost înscriși în Registrul Agenției de Transplant în perioada 01.01.2013–31.12.2025.

Cohorta A a inclus 174 de pacienți cu coinfecție VHB+VHD (55,6%), 30 de pacienți cu monoinfecție VHB (9,6%) și 109 pacienți cu alte etiologii (34,8%). Ultima categorie cuprinde infecția cu virusul hepatitic C, ciroza alcoolică, MASLD, hepatita autoimună, cirozele biliare (PBC, PSC), bolile metabolice ereditare (Wilson, hemocromatoză) și formele criptogene.

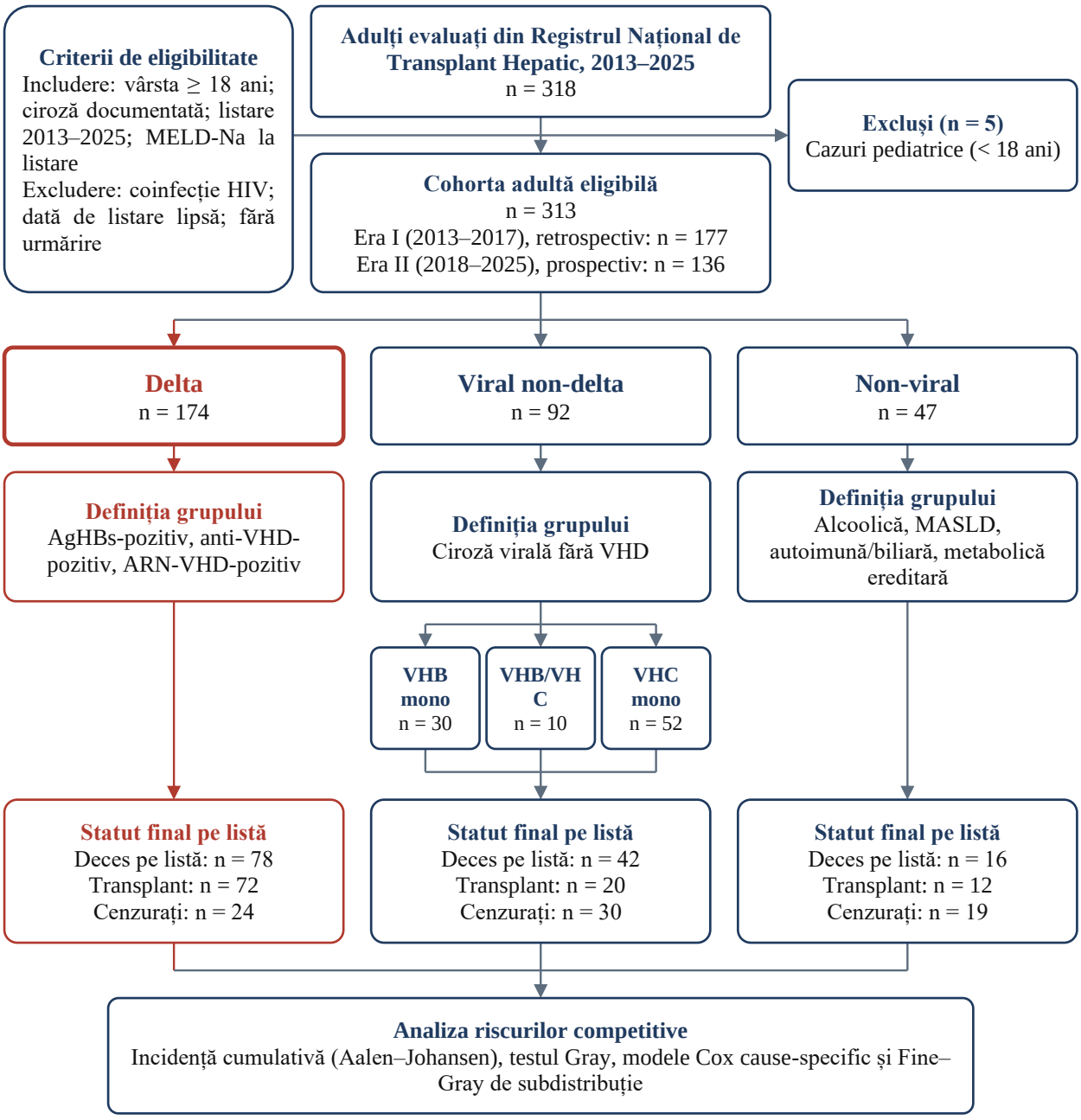

Figura 4. Diagrama de flux a cohortei pretransplant (N = 313).

Pentru analizele comparative care urmăresc impactul specific al infecției Delta asupra evoluției pe lista de așteptare, pacienții au fost stratificați în două subgrupuri analitice. Subgrupul VHD (n = 174) include exclusiv pacienții cu coinfecție VHB+VHD confirmată serologic și virusologic. Subgrupul non-VHD (n = 139) reunește VHB monoinfecția și restul etiologiilor.

Această stratificare reflectă cadrul comparativ standard în literatura internațională a transplantologiei hepatice, unde pacienții Delta sunt analizați separat de restul populației pe lista de așteptare datorită particularităților evolutive cunoscute.

Pentru verificarea stabilității în timp a Scorului de Prognostic Delta, cohorta a fost împărțită în două perioade succesive de includere. Era I cuprinde anii 2013–2017 (n = 177), iar Era II anii 2018–2025 (n = 136).

Criterii de includere în Studiul A

1. Vârstă ≥18 ani la momentul înscrierii pe lista de așteptare.

2. Diagnostic de ciroză hepatică, stabilit conform criteriilor clinice, biochimice și imagistice standardizate.

3. Înscriere pe lista națională de așteptare pentru transplant hepatic, în Registrul Agenției de Transplant, între 01.01.2013 și 31.12.2025.

4. Disponibilitatea datelor pentru calculul scorului MELD-Na la momentul listării.

Criterii de excludere din Studiul A

1. Infecție HIV documentată.

2. Vârstă sub 18 ani la momentul înscrierii.

3. Date insuficiente pentru calcularea scorului MELD-Na la listare.

4. Lipsa datei de includere pe lista de așteptare sau timp de urmărire ≤0 zile.

Etiologia cirozei a fost stabilită ca etiologie dominantă pe baza markerilor virali, anamnezei, profilului biochimic și imagistic, conform algoritmului clinic standardizat. La pacienții cu cofactori asociați, precum consumul cronic de alcool documentat, MASLD sau hepatita autoimună concomitentă, cofactorul a fost înregistrat ca variabilă descriptivă separată în baza de date, fără a constitui criteriu de excludere. Această abordare permite analize de sensibilitate și păstrează reprezentativitatea cohortei față de populația reală a listei naționale. Pentru cazurile cu etiologie mixtă, în care cauza dominantă nu poate fi stabilită, a fost prespecificată o regulă de clasificare. Un exemplu este ciroza cu cofactor alcoolic >40 g/zi suprapus pe infecție virală activă, fără posibilitatea de departajare retrospectivă. Asemenea cazuri urmau să fie excluse din subgrupul VHD, pentru a evita atribuirea eronată a evoluției clinice infecției Delta. În cohorta analizată nu a fost identificat niciun astfel de caz. Prin urmare, nicio reclasificare nu a fost necesară, iar toți pacienții cu marker VHD pozitiv au fost incluși în grupul Delta.

Cohorta B. Studiul B este un studiu analitic, observațional, ambispectiv, de cohortă, dedicat evaluării supraviețuirii și rezultatelor clinice post-transplant la pacienții transplantați hepatic în programul național sau monitorizați în Republica Moldova după transplant efectuat în străinătate. Cohorta B reflectă structura dual a accesului la transplant hepatic în Republica Moldova, fiind subdivizată în două subcohorte cu particularități distincte, descrise mai jos.

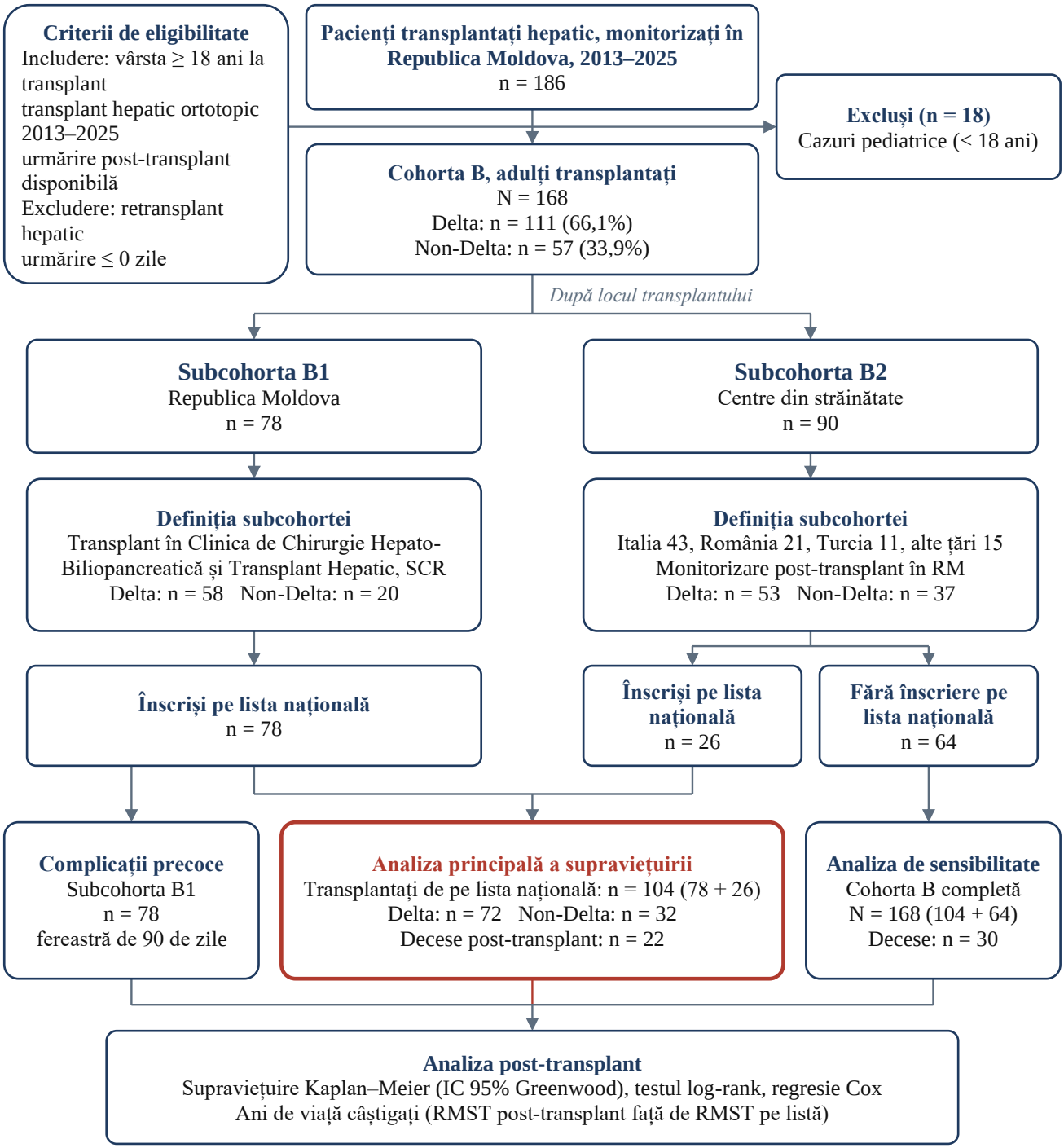

Figura 5. Diagrama de flux a cohortei post-transplant (N = 168).

• Subcohorta B1 include pacienți transplantați hepatic în Republica Moldova (n = 78), în cadrul Clinicii de Chirurgie Biliopancreatică și Transplant Hepatic din Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. Pacienții au fost înscriși prealabil pe lista națională de așteptare în Registrul Agenției de Transplant.

• Subcohorta B2 include pacienți transplantați hepatic în centre de transplant din străinătate (Italia, România, Turcia, Germania, Belarus, India și alte centre), cu monitorizare post-transplant continuă în Republica Moldova (n = 90). Acești pacienți au beneficiat de transplant prin

parteneriate internaționale sau prin acces individual la centre terțiare europene, având ulterior urmărirea clinică și paraclinică în cadrul instituțiilor naționale.

Această structurare (figura 5) permite analize unificate ale Cohortei B totale (relevante pentru evaluarea supraviețuirii globale a pacienților transplantați asociați programului național). Rezultatele nu au fost comparate între subcohortele B1 și B2, din cauza selecției diferite a pacienților transplantați peste hotare. Cele două cohorte se suprapun parțial. Din Cohorta A, 104 pacienți au fost transplantați pe durata urmăririi. Dintre aceștia, 78 au fost operați în Republica Moldova și formează subcohorta B1, iar 26 au fost transplantați în străinătate și sunt incluși în subcohorta B2. Ceilalți 64 de pacienți din B2 nu au fost înscriși pe lista națională înainte de transplant.

Criterii de includere în Studiul B, aplicabile ambelor subcohorte

1. Vârstă ≥18 ani la momentul transplantului hepatic.

2. Transplant hepatic ortotopic, efectuat între 01.01.2013 și 31.12.2025.

3. Date de urmărire post-transplant disponibile în sistemul național.

Criterii de includere specifice subcohortelor

• Subcohorta B1. Transplant efectuat în Republica Moldova, cu înscriere prealabilă pe lista națională de așteptare în Registrul Agenției de Transplant.

• Subcohorta B2. Transplant efectuat în centru de transplant din afara Republicii Moldova, cu monitorizare post-transplant documentată în arhive medicale autohtone.

Criterii de excludere din Studiul B

1. Vârstă sub 18 ani la momentul transplantului.

2. Retransplant hepatic.

3. Timp de urmărire post-transplant ≤0 zile.

Volumul eșantionului. Pentru Cohorta A, volumul minim al eșantionului pentru Studiul A a fost calculat pe baza formulei pentru estimarea unei proporții, cu interval de încredere 95% (Z = 1,96) și eroare marginală maximă admisă ±5%. Pornind de la o rată estimată a decesului pe lista de așteptare la 5 ani de aproximativ 25%, conform datelor preliminare ale programului național, volumul minim calculat a fost de 288 de pacienți. Lotul efectiv inclus în Cohorta A (N = 313) depășește acest prag cu aproximativ 9% și asigură putere statistică adecvată pentru următoarele analize.

• analizele descriptive globale și pe subgrupuri etiologice,

• comparația VHD față de non-VHD prin teste bivariate și multivariabile,

• analiza fenotipurilor clinice prin metoda PAM, unde fiecare cluster identificat depășește pragul de 50 de cazuri necesar pentru interpretabilitate clinică,

• analiza riscurilor competitive Fine-Gray cu ajustare multivariabilă pentru cinci parametri estimați (infecția VHD, vârstă, sex, MELD-Na, era de includere), unde criteriul events-per-variable (EPV ≥ 10) este amplu satisfăcut (136 de decese observate, EPV ≈ 27),

• validarea temporală a Scorului de Prognostic Delta, cu reestimarea echivalentului Delta pe Era I (n = 177) și aplicarea regulii pe Era II (n = 136).

Pentru Studiul B, abordarea metodologică a fost aceea a unei cohorte exhaustive. Studiul a inclus toți pacienții adulți transplantați hepatic în programul național sau monitorizați în Republica Moldova după transplant efectuat peste hotare, în întreaga perioadă 2013–2025. Volumul rezultat (N = 168 pacienți adulți, cu subcohortele B1 = 78 și B2 = 90) reprezintă efectivul real al populației-țintă, fără eșantionare aleatorie. Această abordare evită eșantionarea, dar nu elimină complet biasul de selecție. În subcohorta B2 au putut fi incluși doar pacienții care au revenit în țară și au fost monitorizați aici. Decesele survenite în străinătate înainte de revenire nu sunt, prin urmare, surprinse în cohortă.

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 (N = 168) a fost utilizată în analizele de sensibilitate. Cu 22 de decese observate în setul principal, factorii prognostici candidați (etiologie virală, tip donator, vârstă, sex, severitatea la listare) au fost evaluați prin analize univariabile, fără construirea unui model multivariabil al supraviețuirii globale.

2.3. Variabile colectate și metode de evaluare

Datele necesare pentru atingerea obiectivelor cercetării au fost colectate sistematic, pe baza unei fișe individuale a pacientului structurate pe domenii de informație, dezvoltată specific pentru actuala cercetare. Fiecare categorie de date a presupus codificarea unor valori numerice atribuite parametrilor calitativi, pentru ușurarea procesului de analiză statistică ulterioară. Variabilele utilizate în analizele comparative și în modele au fost colectate uniform pentru toți pacienții. Unele investigații enumerate mai jos, precum elastografia, scorul SARC-F sau HbA1c, au fost disponibile doar la o parte dintre pacienți și au avut rol descriptiv.

Date demografice și clinice. Componenta demografică a inclus vârsta la momentul includerii pe lista de așteptare (Cohorta A) sau la momentul transplantului (Cohorta B), exprimată în ani împliniți. Au fost înregistrate sexul biologic, mediul de proveniență (urban sau rural) și regiunea de domiciliu (Centru, Nord, Sud, Transnistria). Au fost înregistrate și profesia, statusul ocupațional (activ, pensionar, șomer, dizabilitate), statutul marital și nivelul de educație. Au fost documentate, de asemenea, comorbiditățile relevante pentru evaluarea pretransplant, și anume

diabetul zaharat, bolile cardiovasculare, bolile renale cronice, bolile pulmonare cronice și neoplaziile.

Componenta clinică a cuprins prezența și severitatea complicațiilor cirozei la momentul listării. Au fost înregistrate ascita, encefalopatia hepatică, hemoragia digestivă variceală (cu documentarea episoadelor anterioare), sindromul hepatorenal (tipurile 1 și 2, conform criteriilor revizuite), peritonita bacteriană spontană și sindromul hepatopulmonar. Au fost notate semnele fizice ale hipertensiunii portale (splenomegalie, circulație colaterală) și statusul funcțional. Statusul nutrițional și antropometric a inclus indicele de masă corporală, circumferința brațului și, când a fost disponibil, scorul SARC-F pentru sarcopenie. Stadiul Child-Turcotte-Pugh a fost calculat la momentul listării și actualizat la vizitele subsecvente.

Date biologice și virusologice. Profilul biochimic a fost determinat prin metode standardizate, în laboratoarele de referință. Hemoleucograma completă a inclus eritrocitele, hemoglobina, hematocritul, trombocitele și leucocitele cu formulă diferențială. Testele hepatice au inclus alaninaminotransferaza (ALT), aspartataminotransferaza (AST), gamma-glutamiltransferaza (GGT), fosfataza alcalină, bilirubina totală și directă, albumina serică, proteina totală, indicele de protrombină, INR și timpul de protrombină. Funcția renală a fost evaluată prin creatinina serică, uree și rata de filtrare glomerulară estimată prin formulele MDRD sau CKD-EPI. Au fost determinate ionograma serică (sodiu, potasiu, calciu, fosfor) și markerii inflamatori (proteina C reactivă, fibrinogen). Alfa-fetoproteina (AFP) a fost utilizată ca marker de screening pentru carcinomul hepatocelular. Glicemia și HbA1c au evaluat metabolismul glucidic, iar profilul lipidic (colesterol total, HDL, LDL, trigliceride) a fost determinat atunci când a fost relevant clinic.

Diagnosticul etiologic și monitorizarea virusologică au utilizat metode serologice și moleculare standardizate. Markerii virusului hepatitic B au inclus antigenul de suprafață (AgHBs) prin tehnica ELISA sau chemiluminiscență, anticorpi anti-HBs (cantitativ, mUI/mL), antigen e (AgHBe), anticorpi anti-HBe, anti-HBc total și IgM, ADN-VHB cantitativ prin PCR în timp real (limita de detecție 10–20 UI/mL). Markerii virusului hepatitic Delta au inclus anticorpii totali anti-VHD prin ELISA (test de screening), confirmați prin determinarea ARN-VHD cantitativ prin RT-PCR (limita de detecție 50–100 UI/mL). Pentru caracterizarea coinfecțiilor și diagnosticul diferențial au fost determinați markerii virusului hepatitic C (anti-VHC, ARN-VHC cantitativ), virusului hepatitic E (anti-HEV) și serologia HIV (utilizată ca criteriu de excludere). Statusul antiviral pretransplant (terapie cu analogi nucleoz(t)idici, tipul, durata, aderența) a fost documentat sistematic.

Momentul determinărilor virusologice. Toate determinările serologice și moleculare utilizate în analizele comparative au fost efectuate în intervalul de evaluare pretransplant, anterior sau concomitent momentului includerii pe lista națională de așteptare, în cadrul protocolului

standardizat de evaluare a candidatului. Statusul anti-VHD și ARN-VHD a fost stabilit la momentul evaluării inițiale și a definit apartenența la grupul de studiu pentru întreaga durată a urmăririi. Nu au fost înregistrate seroconversii sau pierderi ale ARN-VHD care să impună reclasificarea vreunui pacient. Determinarea cantitativă a ADN-VHB a fost efectuată în cadrul evaluării pretransplant, la momentul includerii pe lista de așteptare, în același interval cu celelalte determinări serologice și moleculare. Valorile utilizate în analizele comparative sunt cele înregistrate la listare. Terapia antivirală cu analogi nucleoz(t)idici a fost documentată ca variabilă dihotomică (inițiată anterior sau concomitent listării, respectiv neinițiată), fără actualizare pe durata așteptării. În modelele multivariabile, statusul antiviral a fost utilizat ca variabilă fixă, măsurată la momentul listării. Eventualele inițieri sau modificări terapeutice survenite ulterior nu au fost modelate ca variabile dependente de timp, aspect menționat între limitările studiului.

Investigații imagistice. Evaluarea imagistică a inclus ecografia abdominală cu examinare Doppler color a vaselor portale. Ecografia a apreciat dimensiunile ficatului și ale splinei, calibrul și fluxul venei porte, prezența și volumul ascitei, precum și nodulii hepatici. Tomografia computerizată sau rezonanța magnetică abdominală, cu contrast iodat sau gadolinium, au fost folosite pentru caracterizarea leziunilor focale și pentru screeningul carcinomului hepatocelular, conform criteriilor LI-RADS. Elastografia tranzitorie (FibroScan®, Echosens, Franța) a cuantificat rigiditatea hepatică (kPa), care se corelează cu severitatea hipertensiunii portale. Endoscopia digestivă superioară a evaluat varicele esofagiene și gastrice (clasificările Sarin și Beppu) și gastropatia portal-hipertensivă. Scorurile non-invazive de fibroză (FIB-4, APRI, Hepascore) au fost calculate din parametrii serologici, ca instrumente complementare.

Scoruri prognostice. Scorul MELD (Model for End-Stage Liver Disease) a fost calculat conform formulei clasice introduse de Kamath și colab. (2001) [100].

$$\text{MELD} = 9{,}57 \times \ln(\text{creatinină mg/dL}) + 3{,}78 \times \ln(\text{bilirubină totală mg/dL}) + 11{,}20 \times \ln(\text{INR}) + 6{,}43$$

Valorile minime ale parametrilor au fost setate la 1,0 conform protocolului standardizat (UNOS). Creatinina a fost plafonată la 4,0 mg/dL. Aceeași valoare a fost atribuită pacienților dializați de cel puțin două ori în săptămâna anterioară. Scorul a fost recalculat la fiecare vizită de urmărire pentru pacienții activi pe lista de așteptare.

Scorul MELD-Na a integrat suplimentar natremia, conform formulei UNOS adoptată în 2016, care ajustează scorul MELD pentru pacienții cu hiponatremie.

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1{,}32 \times (137 - \text{Na}) - [0{,}033 \times \text{MELD} \times (137 - \text{Na})]$$

cu Na exprimat în mmol/L și limitat între 125 și 137 mmol/L. Conform regulii UNOS, corecția pentru sodiu a fost aplicată doar când scorul MELD depășea 11 puncte. MELD-Na este recunoscut ca scor de prioritizare superior pentru pacienții cu ascită și hiponatremie. Scorul MELD

3.0 a fost calculat conform formulei lui Kim și colab. (2021) [106]. Acesta adaugă sexul feminin și albumina serică și include interacțiunile dintre bilirubină și sodiu și dintre albumină și creatinină. Scorul a fost utilizat în analizele de sensibilitate.

Scorul Child-Turcotte-Pugh a fost calculat pe baza a cinci componente, două clinice (ascita, encefalopatia hepatică) și trei biochimice (bilirubina, albumina, INR/timpul de protrombină). Punctajul total (5–15 puncte) clasifică pacienții în trei categorii, clasa A (5–6 puncte), clasa B (7–9 puncte) și clasa C (10–15 puncte), cu valoare prognostică pentru supraviețuirea la 1 și 2 ani.

Scorul de Prognostic Delta (DPS) este un scor specific dezvoltat în cadrul prezentei cercetări, construit pe întreaga Cohortă A pe baza modelului Cox cause-specific. Stabilitatea lui a fost verificată printr-o validare temporală suplimentară, cu reestimare pe Era I și aplicare pe Era II. Metoda de construcție este descrisă în subcapitolul 2.5, la derivarea scorului, iar componentele și pragurile scorului în subcapitolul 3.5. Scorul stratifică pacienții în trei grupuri de risc (risc scăzut, intermediar și înalt) cu utilitate operațională în deciziile clinice de prioritizare.

Momentul calculului scorurilor prognostice. Scorurile MELD, MELD-Na și MELD 3.0 au fost calculate pe baza valorilor biologice înregistrate la momentul includerii pe lista de așteptare și au fost utilizate în toate analizele ca variabile fixe, măsurate la momentul inițial (baseline). Această alegere reflectă structura datelor disponibile retrospectiv pentru Era I și asigură uniformitatea metodologică între cele două ere de includere. Ea implică însă o limitare importantă. Scorurile MELD se pot modifica substanțial pe durata așteptării, iar utilizarea valorii inițiale nu captează traiectoria severității. Modelele prezentate estimează, prin urmare, efectul severității la momentul listării, nu efectul severității contemporane fiecărui moment al urmăririi. Această limitare este discutată în Discuții, la limitările studiului.

Variabile post-transplant. Pentru pacienții transplantați au fost colectate sistematic variabilele relevante pentru evaluarea rezultatelor. S-au înregistrat tipul donatorului (decedat în moarte cerebrală sau viu, cu relația familială, când a fost cazul) și centrul transplantului (Republica Moldova sau centrele internaționale). A fost documentat protocolul de imunosupresie inițială, cu inducția și regimul de bază (inhibitor de calcineurină, antimetabolit și corticosteroizi), precum și protocolul de întreținere, cu ajustările ulterioare. Profilaxia recurenței VHB/VHD a inclus imunoglobulinele anti-hepatită B (HBIG), cu doza, durata și schema de întrerupere, și analogii nucleoz(t)idici (entecavir, tenofovir, lamivudină), cu durata și aderența. Complicațiile precoce au fost definite ca evenimente survenite în primele 90 de zile de la intervenție, fereastră utilizată convențional pentru raportarea morbidității globale după transplantul hepatic. Complicațiile tardive au fost cele survenite după 90 de zile. Au fost înregistrate și recurența virală VHB (reapariția AgHBs sau detectarea ADN-VHB) și VHD (detectarea ARN-VHD), precum și data și cauza decesului post-transplant, când a fost cazul.

Cele două ferestre temporale utilizate în analiza rezultatelor post-transplant sunt distincte și corespund unor convenții diferite ale literaturii de specialitate. Morbiditatea este raportată la 90 de zile, interval adoptat pe scară largă întrucât include și evenimentele survenite după externarea inițială, iar mortalitatea perioperatorie este raportată la 30 de zile, conform convenției chirurgicale clasice. Gradarea severității complicațiilor conform clasificării Clavien-Dindo [136] nu a fost documentată retrospectiv în registrul național și nu poate fi, prin urmare, raportată.

2.4. Gestionarea datelor lipsă și completitudinea seturilor analitice

Completitudinea datelor a fost verificată sistematic pentru fiecare variabilă inclusă în analizele comparative și în modelele multivariabile, anterior efectuării acestora.

Disponibilitatea unui scor MELD-Na complet la momentul listării a constituit criteriu de includere în Cohorta A, astfel încât variabilele care compun acest scor (creatinina serică, bilirubina totală, INR și sodiul seric) prezintă completitudine de 100% (n = 313). Cele opt variabile utilizate în analiza de cluster PAM prezintă, de asemenea, completitudine de 100% pe subgrupul analizat (n = 290). Pentru covariabilele incluse în modelele multivariabile principale (vârsta, sexul, scorul MELD-Na și era de includere), completitudinea este integrală. Ascita, carcinomul hepatocelular și terapia antivirală la momentul listării prezintă completitudine integrală (n = 313). Albumina serică are două valori lipsă (0,6%), corespunzătoare unor determinări identificate ca eronate la verificarea față de chestionarele primare și excluse din baza consolidată. Modelele care includ albumina sunt, prin urmare, estimate pe 311 pacienți, efectiv menționat explicit în tabelele respective. Splenomegalia are șase valori lipsă (1,9%), dar are rol exclusiv descriptiv și nu intră în niciun model multivariabil. Pentru celelalte variabile incluse în analizele comparative, proporția datelor lipsă nu depășește 0,6%. În consecință, analizele au fost efectuate pe observații complete, fără recurgerea la imputare.

Distincția între date lipsă și observații cenzurate. Cei 73 de pacienți care nu au înregistrat niciunul dintre cele două evenimente de interes până la data limită a urmăririi nu reprezintă cazuri cu date lipsă, ci observații cenzurate, cu statut final documentat integral. Dintre aceștia, 67 de pacienți (21,4% din cohortă) se aflau activi pe lista de așteptare la 31.12.2025, iar 6 pacienți (1,9%) fuseseră delistați. Motivele delistării au fost documentate individual. Au existat 2 cazuri de malignitate extrahepatică apărută pe durata așteptării și 4 cazuri de recompensare hepatică cu ieșire din criteriile de indicație. Niciun pacient nu a fost pierdut din urmărire, ceea ce elimină bias-ul de atriție diferențială.

Cenzurarea diferențială între grupuri. Proporția observațiilor cenzurate a fost semnificativ mai mică în grupul Delta decât în grupul non-Delta (13,8% față de 35,3%, testul χ^2, $p < 0,001$). Această asimetrie nu reflectă o pierdere de date, ci consecința directă a ratei superioare

de transplant din grupul Delta. Pacienții cu coinfecție VHD au părăsit lista prin transplant mai frecvent și mai rapid, rămânând mai puțini activi la data limită a urmăririi. Fenomenul este relevant pentru interpretarea comparativă a celor două scale de hazard și este analizat în capitolul 3.

Având în vedere completitudinea integrală a variabilelor din modelele principale și absența pierderilor din urmărire, nu a fost necesară aplicarea procedurilor de imputare multiplă pentru analizele Cohortei A.

2.5. Metode de analiză statistică

Strategia analitică a fost adaptată naturii multidimensionale a cercetării, cu metode statistice selectate specific pentru fiecare obiectiv. Un sumar al metodelor pe cohorte este prezentat în tabelul 2.

Analiza descriptivă. Variabilele continue au fost descrise prin mediană și interval intercuartilic (IQR) pentru distribuții non-parametrice și prin medie și deviație standard (DS) pentru distribuții parametrice, în funcție de testarea normalității cu testul Shapiro-Wilk. Variabilele categoriale au fost prezentate ca frecvențe absolute și relative (procente). Comparația între grupuri a utilizat testul Mann-Whitney U pentru variabile continue cu distribuție non-parametrică, testul t-Student pentru distribuții parametrice (după verificarea omogenității variațelor cu testul Levene), testul Chi-pătrat sau testul exact Fisher pentru variabile categoriale. Pentru testări multiple s-a aplicat corecția Bonferroni, iar pragul de semnificație statistică a fost stabilit la $p < 0,05$ (bilateral) cu interval de încredere 95%.

Amplitudinea diferențelor între grupuri a fost cuantificată suplimentar prin diferența medie standardizată (SMD), calculată pentru fiecare variabilă la momentul inițial. Spre deosebire de valoarea p, SMD nu depinde de dimensiunea eșantionului și permite compararea directă a dezechilibrelor între grupuri cu efective inegale. Această situație este caracteristică nivelului al doilea de comparație, unde comparatorul numără doar 30 de pacienți și absența semnificației statistice nu echivalează cu absența diferenței. O valoare absolută a SMD peste 0,10 a fost considerată indicativă pentru un dezechilibru relevant.

Analiza fenotipurilor clinice prin metoda PAM. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice în Cohorta A a utilizat algoritmul PAM (Partitioning Around Medoids), o metodă de clusterizare robustă față de algoritmul K-means, care utilizează medoizii (puncte reale din date) ca centre de cluster și este mai puțin sensibilă la valori extreme. Distanța Gower a fost aleasă deoarece permite includerea simultană a variabilelor continue și categoriale fără transformări arbitrare, fiind metric standard pentru date mixte în cercetarea medicală.

Tabelul 2. Matricea metodelor de analiză statistică pe obiective și cohorte.

Ob.	Tip de analiză	Cohortă / set analitic	Metodă statistică
1	Profil clinico-biologic și virusologic	Cohorta A (N = 313)	Mediană (IQR), Mann-Whitney U, χ^2/Fisher, diferență medie standardizată (SMD)
2	Identificarea fenotipurilor clinice	Cohorta A, fără splenectomizați (n = 290)	PAM cu distanță Gower, silhouette (ASW), bootstrap 1.000 iterații (indice Jaccard)
3	Incidența cumulativă a evenimentelor pe listă	Cohorta A (N = 313)	Estimator Aalen-Johansen (CIF) cu IC 95%, testul Gray
4	Factori prognostici independenți ai decesului și ai transplantului	Cohorta A (N = 313)	Regresie Cox cause-specific (csHR), regresie Fine-Gray (sHR), diagnostice de proporționalitate, analize de sensibilitate
4	Construcția și evaluarea Scorului de Prognostic Delta (DPS)	Cohorta A (N = 313)	Raportul coeficienților Cox cause-specific (Fine-Gray ca analiză de sensibilitate), Cox univariabil, indice de concordanță Harrell, AUC dependent de timp pe două definiții, testul Gray
4	Stabilitatea în timp a efectului DPS	Era I (n = 177) și Era II (n = 136)	Cox cause-specific univariabil, estimat separat pe fiecare eră
5	Supraviețuirea post-transplant	Transplantați de pe listă (n = 104), Cohorta B (N = 168) în analiza de sensibilitate	Kaplan-Meier (IC 95% Greenwood), testul log-rank, regresie Cox univariabilă, analiză landmark la 90 de zile
5	Complicații precoce post-transplant	Subcohorta B1 (n = 78)	Frecvențe pe grupuri etiologice, testul exact Fisher
5	Mortalitatea la 30 și la 90 de zile	Transplantați de pe listă (n = 104)	Proporții cu IC 95% exacte, testul exact Fisher, regresie logistică ajustată
5	Beneficiul transplantului (YLS)	Pacienții transplantați din Cohorta A (n = 104)	RMST post-transplant față de RMST contrafactual pe listă, orizont 5 și 10 ani
6	Elaborarea sistemului digital	—	Specificare funcțională, validitate de conținut pe baza ghidurilor EASL și a protocolului național

Numărul optim de clustere a fost determinat prin analiza silhouette (ASW, Average Silhouette Width), cu testarea soluțiilor de la k=2 la k=6. Stabilitatea soluției finale a fost evaluată

prin metoda bootstrap cu 1.000 iterații, calculând indicele Jaccard pentru fiecare cluster (valori >0,75 indică stabilitate ridicată). Analiza de clusterizare a fost efectuată pe subgrupul de 290 de pacienți obținut după excluderea celor 23 de pacienți cu antecedente de splenectomie (7,3% din Cohorta A). Această excludere a fost impusă de considerente metodologice. Splenectomia normalizează artificial numărul de trombocite (mediană 144 $\times 10^9$/L la pacienții splenectomizați, față de aproximativ 82 $\times 10^9$/L la cei nesplenectomizați), iar numărul de trombocite, marker indirect al hipertensiunii portale și al hipersplenismului, constituie una dintre variabilele-cheie ale clasificării. Menținerea acestor pacienți ar fi distorsionat în special identificarea fenotipului portal-hipertensiv. Variabilele incluse în analiza PAM (n = 290) au fost selectate conform principiului relevanței clinice, cu completitudine de 100%, și au cuprins opt parametri, și anume scorul MELD-Na, albumina serică, logaritmul numărului de trombocite, encefalopatia hepatică, ascita, coinfecția VHD, tromboza de venă portă și sexul. Diferențele între clustere au fost evaluate prin testul Kruskal-Wallis pentru variabile continue și Chi-pătrat pentru variabile categoriale, cu corecție Bonferroni pentru testări multiple.

Analiza riscurilor competitive în Cohorta A. Evoluția pe lista de așteptare a fost analizată în cadrul metodologic al riscurilor competitive. Timpul de urmărire a fost calculat de la data includerii pe lista națională de așteptare până la data primului eveniment înregistrat sau până la data limită a urmăririi (31.12.2025). Codificarea evenimentelor este prezentată în tabelul 3.

Tabelul 3. Codificarea statutului final în analiza riscurilor competitive.

Statut final	**Codificare**
Deces pe lista de așteptare	Eveniment de interes
Transplant hepatic	Eveniment competitiv
Pacient activ pe listă la 31.12.2025	Observație cenzurată
Pacient delistat	Observație cenzurată

Transplantul hepatic constituie unicul eveniment competitiv al analizei. Fiind mutual exclusiv cu decesul pe listă, apariția sa împiedică definitiv observarea evenimentului de interes. Cenzura administrativă, aplicată pacienților aflați activi pe listă la data limită a urmăririi, nu a fost tratată ca eveniment competitiv, ci ca observație cenzurată necorelată cu prognosticul. Delistarea a fost, de asemenea, tratată ca cenzurare, dat fiind efectivul redus (n = 6, adică 1,9%) și natura eterogenă a motivelor (două cazuri de malignitate extrahepatică și patru de recompensare hepatică), care nu permit încadrarea într-o categorie prognostică unitară. Sensibilitatea rezultatelor la această alegere este limitată de proporția foarte mică a delistărilor.

Grupurile de comparație. Comparația primară a opus pacienții cu coinfecție VHB/VHD (n = 174) tuturor celorlalte etiologii reunite (n = 139). Această alegere maximizează puterea statistică și reflectă structura reală a listei naționale de așteptare, în care coinfecția Delta reprezintă etiologia majoritară. Gruparea comparatorilor cu etiologii diferite introduce o potențială confuzie

prin compoziție etiologică (cirozele de etiologii distincte diferă prin ritmul de progresie a fibrozei, riscul de decompensare și traiectoria de alocare). De aceea au fost prespecificate două comparații de sensibilitate, cu comparabilitate etiologică crescândă. Prima este cu ciroza virală non-Delta (monoinfecție VHB, coinfecție VHB/VHC și monoinfecție VHC, n = 92), care restrânge comparația la etiologiile virale. A doua este cu monoinfecția VHB (n = 30), comparatorul considerat ideal în literatura dedicată. VHD este un virus defectiv care necesită AgHBs pentru replicare, iar comparația izolează astfel efectul suprainfecției Delta pe fond viral identic.

Aceleași analize au făcut obiectul unei publicații separate, în care raportarea comparativă a fost restrânsă la cele două niveluri etiologic omogene, ciroza virală non-Delta și monoinfecția VHB. Pacienții cu ciroză non-virală au fost excluși din comparațiile descriptive pentru reducerea eterogenității etiologice. Teza păstrează suplimentar nivelul extins (Delta comparativ cu ansamblul etiologiilor non-Delta, n = 139), întrucât acesta descrie structura reală a listei naționale de așteptare și corespunde populației pe care sunt construite modelele multivariabile principale (N = 313). Estimările pentru ansamblul non-Delta și pentru ciroza virală non-Delta sunt concordante ca direcție și amplitudine. Comparația cu monoinfecția VHB are caracter exploratoriu, din cauza numărului mic de pacienți (n = 30), și este interpretată separat.

Estimarea incidenței cumulative. Funcțiile de incidență cumulativă (CIF) au fost estimate prin metoda Aalen-Johansen, standardul actual pentru estimarea probabilităților cumulative în prezența evenimentelor competitive, cu raportarea intervalelor de încredere 95% pentru fiecare grup la orizonturile de 1 și 5 ani. Compararea CIF între subgrupuri a utilizat testul Gray (1988) [113], care testează diferențele direct la nivelul funcțiilor de incidență cumulativă, fără a impune ipoteze asupra formei hazardului.

Modelele cause-specific. Efectul covariabilelor asupra ratei instantanee a fiecărui eveniment, în rândul pacienților încă expuși riscului, a fost estimat prin regresie Cox cause-specific, cu raportarea raporturilor de hazard cause-specific (csHR) și a intervalelor de încredere 95%. Au fost construite două modele, unul cu decesul pe listă ca eveniment de interes și transplantul cenzurat, celălalt cu transplantul ca eveniment de interes și decesul cenzurat. Hazardul cause-specific răspunde la întrebarea etiologică, adică dacă expunerea modifică rata de apariție a evenimentului la pacienții încă pe listă. Prin urmare, el constituie scala de referință pentru inferența privind agresivitatea biologică a coinfecției Delta.

Modelele de subdistribuție. Efectul covariabilelor asupra probabilității absolute de apariție a fiecărui eveniment a fost estimat prin modelul de regresie Fine-Gray (1999) [114], cu raportarea raporturilor de hazard al subdistribuției (sHR). Spre deosebire de modelele cause-specific, modelul Fine-Gray menține în populația la risc pacienții care au înregistrat evenimentul competitiv, ceea ce permite interpretarea directă a coeficienților în termeni de incidență cumulativă. Această scală

răspunde la întrebarea relevantă pentru politica de alocare, adică dacă expunerea modifică probabilitatea efectivă de a deceda pe listă. Prin construcție, ea este sensibilă la frecvența evenimentului competitiv.

Cele două scale răspund la întrebări diferite și nu sunt interschimbabile. Raportarea lor simultană, recomandată în literatura metodologică actuală, permite atât inferența etiologică, cât și estimarea riscului absolut, iar eventualele divergențe între ele sunt informative în sine, indicând influența evenimentului competitiv asupra incidenței observate.

Selecția covariabilelor. Modelele principale au fost prespecificate și au inclus, pe lângă infecția VHD (variabila de expunere), patru covariabile de ajustare. Primele trei sunt vârsta la includere, sexul și scorul MELD-Na la listare, ca determinanți recunoscuți ai mortalității și ai accesului la transplant. A patra este era de includere (2013–2017 și 2018–2025), introdusă pentru a controla modificările survenite în practica clinică și în disponibilitatea organelor pe durata celor treisprezece ani de observație. Numărul restrâns de covariabile a fost impus de criteriul evenimentelor per variabilă. Cu 136 de decese observate și cinci parametri estimați, raportul rezultat (EPV ≈ 27) depășește confortabil pragul convențional de 10, evitând supraparametrizarea.

Pentru a evalua dacă restrângerea setului de ajustare a influențat estimarea efectului VHD, au fost construite două modele suplimentare. Primul este un model cu ajustare incrementală, în care covariabilele au fost introduse succesiv. El permite identificarea covariabilei responsabile de eventualele modificări ale mărimii efectului. Al doilea este un model extins, care a adăugat albumina serică, ascita, carcinomul hepatocelular și terapia antivirală la momentul listării, variabile cu relevanță prognostică documentată și cu dezechilibru la momentul inițial între grupuri.

Verificarea ipotezelor și analize de sensibilitate. Ipoteza hazardurilor proporționale a fost verificată pentru fiecare model cause-specific prin testul reziduurilor Schoenfeld scalate, cu raportarea valorilor p per covariabilă și a testului omnibus global, completat de inspecția grafică a tendinței reziduurilor în timp. Dacă efectul unei covariabile este constant, reziduurile se distribuie fără tendință în jurul valorii zero. O pantă ascendentă indică un efect care se intensifică în timp, iar o pantă descendentă un efect care se atenuează. Un test nesemnificativ arată absența unei tendințe detectabile, dar nu dovedește proporționalitatea. Pentru modelele Fine-Gray, ipoteza proporționalității hazardului de subdistribuție a fost testată prin introducerea unui termen de interacțiune între variabila de expunere și timpul de urmărire, exprimat în ani. Un termen nesemnificativ arată că efectul nu depinde de momentul observației. Un coeficient negativ semnificativ indică atenuarea efectului în timp. În cazul în care ipoteza nu a fost respectată, efectul a fost estimat segmentat pe intervale de urmărire, cu prag stabilit la un an de la listare, pentru a documenta traiectoria temporală a hazardului. În această situație, raportul unic de hazard se interpretează ca medie a unui efect variabil în timp, nu ca efect constant.

Robustețea rezultatelor a fost evaluată prin patru analize de sensibilitate prespecificate. Acestea au fost (i) repetarea modelelor pe cei doi comparatori restrânși descriși la grupurile de comparație, (ii) înlocuirea scorului MELD-Na cu MELD 3.0 în modelul de ajustare, (iii) modelul extins descris la selecția covariabilelor și (iv) excluderea transplanturilor efectuate în primele 30, respectiv 90 de zile de la listare. Transplantul precoce a fost utilizat ca indicator obiectiv al urgentării clinice, pentru a verifica dacă diferența de acces la transplant este determinată de prioritizările de urgență.

Derivarea și validarea Scorului de Prognostic Delta. Scorul de Prognostic Delta a fost construit în doi pași, pe întreaga Cohortă A (N = 313). În primul pas a fost estimat echivalentul coinfecției Delta în puncte MELD-Na. Acesta este raportul dintre coeficientul variabilei VHD și coeficientul scorului MELD-Na din modelul Cox cause-specific principal pentru deces (subcapitolul 2.5, selecția covariabilelor). Scala cause-specific a fost aleasă deoarece scorul este destinat ierarhizării pacienților încă aflați pe listă, după riscul lor de deteriorare. Același raport a fost calculat și din modelul cause-specific extins și din modelul Fine-Gray. Aceste două estimări au servit doar ca analize de sensibilitate, pentru a arăta intervalul plauzibil al echivalentului.

În al doilea pas, echivalentul a fost transformat într-un scor categorial simplu. Scorul MELD-Na a fost împărțit în patru categorii, notate cu 0, 1, 2 și 3 puncte (sub 12, 12–17, 18–24 și peste 24). Coinfecția Delta, definită prin anti-VHD pozitiv și ARN-VHD detectabil, adaugă 2 puncte. Scorul final ia valori între 0 și 5. Cele trei niveluri de risc (0–1, 2–3 și 4–5 puncte) rezultă din construcția scorului și nu din optimizarea unui prag statistic.

Performanța scorului a fost evaluată pe aceeași cohortă. Capacitatea de stratificare a fost estimată prin modele Cox cause-specific univariabile, cu scorul tratat categorial și continuu, și prin indicele de concordanță Harrell. Discriminarea a fost evaluată prin aria de sub curba ROC dependentă de timp, la 1, 3 și 5 ani. Au fost folosite două definiții ale grupului de control. În prima, controalele sunt pacienții rămași pe listă, iar transplantul este tratat ca cenzurare. În a doua, adecvată riscurilor competitive, controalele includ și pacienții transplantați. AUC-urile DPS și MELD-Na au fost comparate la fiecare orizont, cu corecția Bonferroni pentru comparații multiple. Incidența cumulativă a decesului și a transplantului pe categoriile DPS a fost estimată prin metoda Aalen-Johansen și comparată prin testul Gray.

Stabilitatea în timp a fost verificată prin estimarea separată a efectului DPS pe cele două ere de includere, Era I (2013–2017, n = 177) și Era II (2018–2025, n = 136). Suplimentul de 2 puncte a fost stabilit pe întreaga cohortă, deci și cu datele din Era II. Din acest motiv a fost efectuată suplimentar o validare temporală cu separarea strictă a derivării de validare, conform recomandărilor TRIPOD. Echivalentul coinfecției Delta în puncte MELD-Na a fost reestimat exclusiv pe Era I, din același model Cox cause-specific, ajustat pentru vârstă, sex și scorul MELD-

Na. Regula rezultată a fost aplicată apoi pe Era II, unde a fost comparată cu regula din forma finală a scorului. Performanța pe Era II a fost evaluată prin rapoartele de hazard cause-specific, indicele de concordanță Harrell și criteriul informațional Akaike (AIC). Scorul nu a fost validat pe o cohortă externă.

Calibrarea a fost evaluată în cadrul validării temporale, pe aceeași scală cause-specific pe care a fost construit scorul. Riscul de deces la un an a fost prezis pentru fiecare pacient din Era II cu un model Cox cause-specific cu DPS, derivat exclusiv pe Era I. Riscul observat a fost estimat prin metoda Kaplan-Meier în Era II, cu transplantul tratat ca cenzurare. Riscul prezis și cel observat au fost comparați pe fiecare categorie DPS. Calibrarea globală a fost descrisă prin raportul dintre riscul observat și cel prezis (O/E). Transferul gradientului de risc a fost descris prin panta de calibrare pe predictorul liniar, cu valoarea ideală 1. Ca analiză secundară, calibrarea a fost evaluată și pe scala incidenței cumulative, printr-un model Fine-Gray derivat pe Era I. Beneficiul clinic net nu a fost evaluat.

Analiza supraviețuirii post-transplant. Supraviețuirea post-transplant a fost estimată pe cei 104 pacienți transplantați de pe lista națională, prin metoda Kaplan-Meier, considerată standardul pentru analiza datelor de tip timp-până-la-eveniment în prezența datelor cenzurate. Intervalele de încredere 95% au fost calculate prin metoda Greenwood. Compararea curbelor de supraviețuire între subgrupuri (etiologia VHD și non-VHD, donator decedat și donator viu) a utilizat testul log-rank (Mantel-Cox).

Factorii asociați cu mortalitatea post-transplant au fost evaluați prin regresie Cox univariabilă, cu raportarea raporturilor de hazard (HR) și a intervalelor de încredere 95%. Cenzurarea administrativă a fost aplicată la 31.12.2025, data limită a urmăririi pentru pacienții în viață.

Rezultatele precoce și tardive. Mortalitatea la 30 și la 90 de zile a fost raportată ca proporție, cu intervale de încredere exacte (Clopper-Pearson), și a fost comparată între grupuri prin testul exact Fisher. 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, covariabile prespecificate pe criterii clinice. Rezultatele tardive au fost evaluate printr-o analiză de tip landmark, la pacienții aflați în viață și în urmărire la 90 de zile de la transplant, cu timpul măsurat de la acest moment.

Verificarea ipotezei hazardurilor proporționale pentru modelele post-transplant. Modelele Cox post-transplant se sprijină pe 22 de decese. La acest număr de evenimente, puterea testelor de proporționalitate este redusă, iar un rezultat nesemnificativ nu dovedește proporționalitatea. În plus, riscul de deces este concentrat în primul an, când au avut loc 18 dintre cele 22 de decese. Din aceste motive, rapoartele de hazard post-transplant sunt interpretate ca asocieri medii pe perioada

de urmărire, nu ca efecte constante în timp**.** Limitarea este discutată în Discuții, la limitările studiului.

Disponibilitatea diferențiată a datelor în Cohorta B. Analiza complicațiilor precoce post-transplant a fost restrânsă la subcohorta B1 (n = 78), constituită din pacienții transplantați în cadrul programului național, pentru care documentația perioperatorie completă a fost accesibilă. Pentru pacienții din subcohorta B2 (n = 90), transplantați în centre internaționale, datele privind evoluția perioperatorie provin din documentația transmisă de centrele operatoare și nu prezintă un nivel de detaliu comparabil. Această lipsă este de natură structurală și sistematică, nu aleatorie, și nu poate fi corectată prin imputare. În consecință, rezultatele privind complicațiile precoce se referă exclusiv la subcohorta B1 și nu pot fi extrapolate la întreaga cohortă post-transplant. Limitarea este discutată în Discuții, la limitările studiului.

Notă terminologică. Indicatorul „anii de viață câștigați” (YLS, din engleză Years of Life Saved) este utilizat în prezenta lucrare în accepțiunea sa farmacoeconomică standard. El reprezintă diferența dintre timpul mediu restricționat de supraviețuire (RMST, din engleză Restricted Mean Survival Time) post-transplant și RMST contrafactual estimat pe lista de așteptare, la un orizont temporal definit (5 sau 10 ani). RMST post-transplant a fost estimat prin metoda Kaplan-Meier pe cei 104 pacienți transplantați de pe lista națională, de la data transplantului. RMST contrafactual a fost estimat prin metoda Kaplan-Meier pe toți cei 313 pacienți de pe listă, de la data includerii, cu transplantul tratat ca cenzurare. Ambele estimări au fost făcute separat pentru grupul VHD și pentru grupul non-VHD. Valoarea globală pentru cei 104 pacienți transplantați este media valorilor pe grupuri, ponderată cu numărul de pacienți transplantați din fiecare grup. Modelul presupune că un pacient transplantat ar fi avut, fără transplant, aceeași supraviețuire ca pacienții din același grup etiologic rămași pe listă. Această ipoteză nu poate fi verificată. Pacienții transplantați pot diferi de ceilalți prin severitatea bolii, iar cenzurarea la transplant poate fi informativă. În plus, cele două curbe pornesc din momente diferite, includerea pe listă și transplantul. De aceea, valorile YLS sunt estimări orientative ale beneficiului și nu efecte cauzale. În literatura internațională, această cuantificare este uneori denumită alternativ Life Years Gained (LYG). Cei doi termeni sunt utilizați interschimbabil în studiile de evaluare a beneficiului transplantului hepatic.

Software și instrumente de prelucrare. Analizele statistice au fost realizate în mediul R versiunea 4.5.2 (R Core Team, Vienna, Austria), o platformă open-source recunoscută pentru robustețea metodologică și transparența algoritmilor. Pentru analiza riscurilor competitive (CIF Aalen-Johansen, regresie Fine-Gray) au fost utilizate pachetele cmprsk și riskRegression. Analiza supraviețuirii Kaplan-Meier, regresia Cox și reprezentarea grafică au utilizat pachetele survival și survminer. Analiza PAM cu validare bootstrap a utilizat pachetele cluster și fpc. Aria de sub curba

ROC dependentă de timp a fost calculată cu pachetul timeROC. Indicii de concordanță au fost calculați cu pachetul rms. Versiunile pachetelor utilizate pentru analizele de riscuri competitive sunt survival 3.8.9 și cmprsk 2.2.12.

Microsoft Excel 2021 (Microsoft Corp., Redmond, SUA) și SPSS Statistics versiunea 27.0 (IBM Corp., Armonk, SUA) au fost utilizate pentru gestionarea inițială a bazelor de date, codificarea variabilelor categoriale și analize descriptive complementare. Reprezentările geografice ale distribuției pacienților au fost generate cu ArcGIS (Esri, Redlands, SUA) și QGIS (QGIS.org, Elveția), utilizând harta administrativă a Republicii Moldova. Aplicația digitală TransplantCare, dezvoltată în cadrul prezentei cercetări ca instrument practic complementar, este descrisă detaliat în capitolul dedicat.

Limitările studiului. Cercetarea are mai multe limite metodologice. Componenta din 2013–2017 este retrospectivă, ceea ce implică date incomplete și o documentare neuniformă între cele două ere de includere. Cohorta cuprinde doar pacienții ajunși pe lista națională de așteptare, deci rezultatele nu pot fi extrapolate la toți pacienții cu ciroză VHD. Scorurile MELD au fost măsurate doar la includerea pe listă, iar tratamentul antiviral nu a fost modelat ca variabilă dependentă de timp. Cauza decesului pe lista de așteptare nu a fost înregistrată. Comparatorul principal reunește etiologii eterogene, iar grupul viral non-Delta este format în majoritate din pacienți cu infecție VHC. Scorul de Prognostic Delta a fost validat doar temporal, în aceeași instituție. Subcohorta transplantată în Republica Moldova (n = 78) limitează puterea analizelor multivariabile. Pacienții transplantați peste hotare reprezintă un grup selectat, iar alocarea tipului de donator a depins de starea clinică. Estimările anilor de viață câștigați compară curbe cu origine temporală diferită și trebuie interpretate ca ordin de mărime. Aceste limite sunt analizate în Discuții.

2.6. Aspecte etice și aprobări

Cercetarea a fost desfășurată cu respectarea integrală a principiilor etice ale Declarației de la Helsinki (revizia 2013) și a normelor naționale ale Republicii Moldova privind cercetarea biomedicală, având la bază cadrul legal furnizat de Legea privind drepturile pacientului.

Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică a Cercetării al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova (aviz nr. 40 din 12.02.2018), înainte de inițierea componentei prospective de colectare a datelor. Aprobarea instituțională a vizat protocolul de cercetare, fișa de colectare a datelor, formularul de consimțământ informat, planul de stocare și prelucrare a datelor.

Pentru componenta prospectivă, consimțământul informat scris a fost obținut de la fiecare pacient inclus, după explicarea în limbaj accesibil a scopului cercetării, a procedurilor implicate, a beneficiilor și riscurilor potențiale, precum și a dreptului de retragere fără consecințe asupra

îngrijirii medicale ulterioare. Pacienții au primit copia consimțământului semnat. Pentru pacienții cu encefalopatie hepatică sau alte condiții care afectau capacitatea decizională la momentul evaluării, consimțământul a fost obținut în prezența unui aparținător legal sau a fost amânat până la restabilirea capacității.

Componenta retrospectivă a utilizat date anonimizate extrase din arhivele medicale, conform aprobării instituționale corespunzătoare. Datele individuale au fost depersonalizate înainte de procesarea statistică, fiecare pacient fiind identificat exclusiv printr-un cod numeric anonimizat pe parcursul tuturor etapelor de analiză.

Datele au fost procesate și stocate în condiții stricte de confidențialitate, în conformitate cu Regulamentul UE privind protecția datelor (GDPR) și legislația națională relevantă. Baza de date a fost protejată prin parolă, accesibilă exclusiv cercetătorului principal și statisticianului asociat, cu backup securizat și cu eliminarea datelor identificatoare după finalizarea analizelor.

2.7. Concluzii

1) Cercetarea este un studiu clinic observațional, ambispectiv, de cohortă, la nivel național. Ea acoperă întreaga perioadă de funcționare a programului național de transplant hepatic, între 2013 și 2025.

2) Designul cu două cohorte complementare permite urmărirea parcursului clinic în ambele etape. Cohorta A include 313 candidați la transplant, iar Cohorta B include 168 de pacienți adulți transplantați.

3) Evoluția pe lista de așteptare a fost analizată prin metodologia riscurilor competitive. Decesul și transplantul au fost tratate ca evenimente concurente. Efectele au fost estimate atât pe scala cause-specific, cât și pe scala de subdistribuție.

4) Fenotipurile clinico-biologice au fost identificate prin analiza PAM cu validare bootstrap. Scorul de Prognostic Delta a fost derivat și validat temporal în Cohorta A. Supraviețuirea post-transplant a fost analizată prin metodele Kaplan-Meier și Cox.

5) Cercetarea a fost aprobată de Comitetul de Etică a Cercetării al USMF „Nicolae Testemițanu” (aviz nr. 40 din 12.02.2018). Datele au fost anonimizate și prelucrate conform normelor de protecție a datelor personale.

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

În vederea realizării obiectivului 1 a fost evaluată cohorta pacienților adulți incluși pe lista națională de așteptare pentru transplant hepatic în perioada 2013–2025. Evaluarea a fost realizată în Secția de hepatologie și în Secția consultativă a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga", în colaborare cu Agenția de Transplant din Republica Moldova. Criteriile de includere și de excludere și modul de colectare a datelor sunt descrise în capitolul 2. În acest subcapitol sunt prezentate caracteristicile de bază ale cohortei.

Constituirea cohortei și distribuția etiologică. Cohorta finală a inclus 313 pacienți adulți (vârsta ≥ 18 ani) cu boală hepatică cronică avansată, înscriși pe lista de așteptare pentru transplant hepatic în Republica Moldova între 1 ianuarie 2013 și 31 decembrie 2025. Din cele 318 înregistrări inițiale, 5 aparțineau unor pacienți sub 18 ani și au fost excluse. Niciun pacient nu a fost exclus pe baza celorlalte criterii (coinfecție HIV, scor MELD-Na indisponibil, lipsa urmăririi). Cohorta cuprinde toți candidații adulți înscriși în programul național în această perioadă, fără eșantionare.

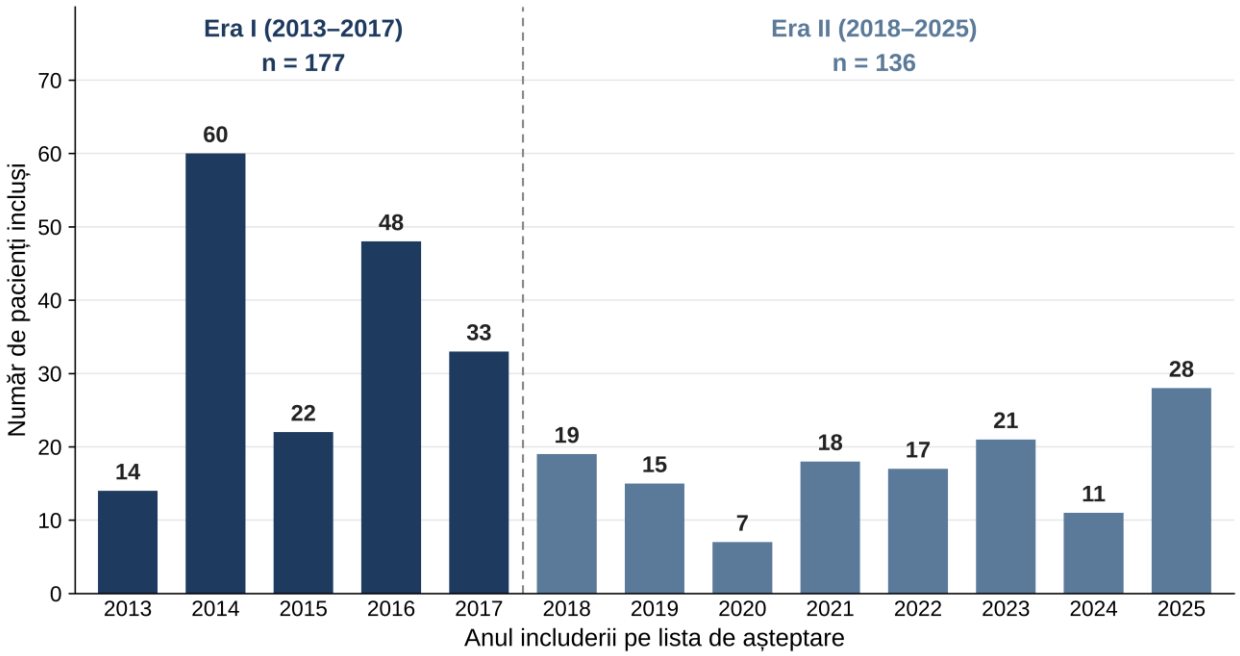

Figura 6. Numărul anual de pacienți incluși pe lista de așteptare, 2013–2025 (N = 313).

Dintre aceștia, 177 de pacienți (56,5%) au fost incluși în Era I (2013–2017), cu date colectate retrospectiv, iar 136 (43,5%) în Era II (2018–2025), cu date colectate prospectiv. Numărul anual de includeri este prezentat în figura 6. Cele mai multe includeri au fost în 2014 (60 de pacienți), la constituirea listei naționale, și în 2016 (48 de pacienți). În ceilalți ani au fost incluși între 11 și 28

de pacienți, cu excepția anului 2020. Atunci au fost incluși doar 7 pacienți, probabil din cauza restricțiilor din timpul pandemiei COVID-19.

Structura etiologică a cohortei este prezentată în figura 7. 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 aceștia, 52 (16,6%) aveau monoinfecție VHC, 30 (9,6%) monoinfecție VHB, iar 10 (3,2%) coinfecție VHB/VHC. Restul de 47 de pacienți (15,0%) aveau ciroză de etiologie non-virală.

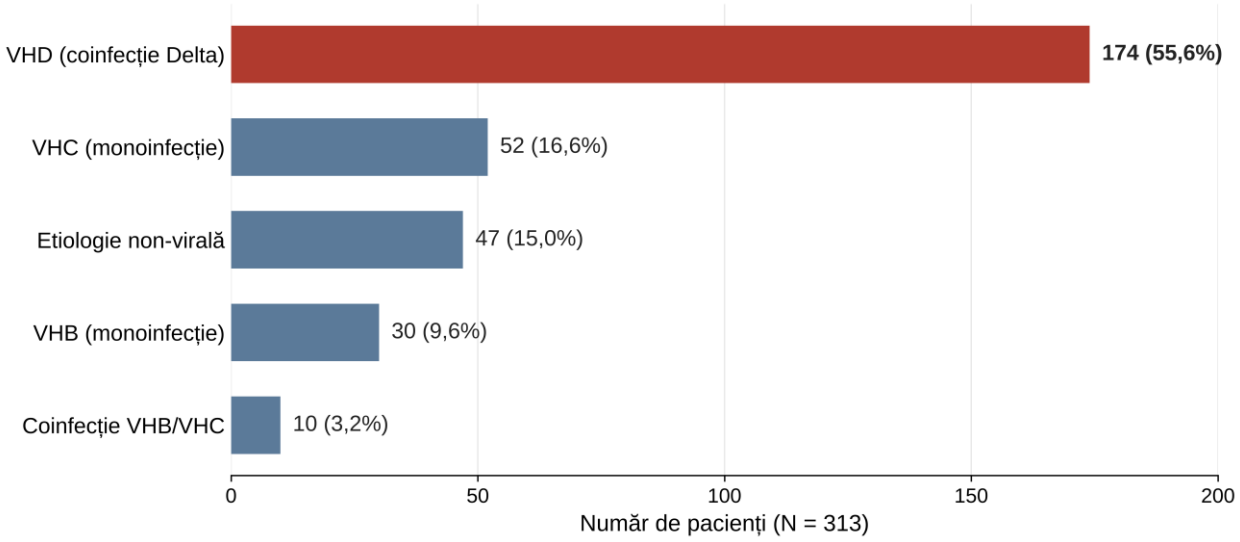

Figura 7. Distribuția etiologică a cohortei naționale (N = 313).

Proporția de 55,6% este apropiată de cea raportată anterior la candidații la transplant hepatic din România, de aproximativ 56%, potrivit datelor citate de Gheorghe și colab. [53]. Ea este mult mai mare decât în cohortele din Europa de Vest și din America de Nord (tabelul 1).

Profilul demografic și repartiția teritorială. Vârsta mediană la includere a fost de 50,0 ani (IQR 42,0–56,0). Distribuția pe grupe de vârstă este prezentată în figura 8. Cei mai mulți pacienți aveau între 50 și 59 de ani (130 de pacienți, 41,5%) sau între 40 și 49 de ani (98 de pacienți, 31,3%). Doar 15 pacienți (4,8%) aveau sub 30 de ani, iar 29 (9,3%) aveau peste 60 de ani. Boala hepatică ajunge deci în stadiul terminal mai ales la vârsta activă, ceea ce înseamnă și o pierdere importantă a capacității de muncă.

Cohorta a inclus 181 de bărbați (57,8%) și 132 de femei (42,2%). Bărbații au predominat mai ales în grupele de vârstă extreme, adică sub 30 de ani și peste 60 de ani. În grupele de vârstă intermediare, numărul bărbaților și al femeilor a fost apropiat.

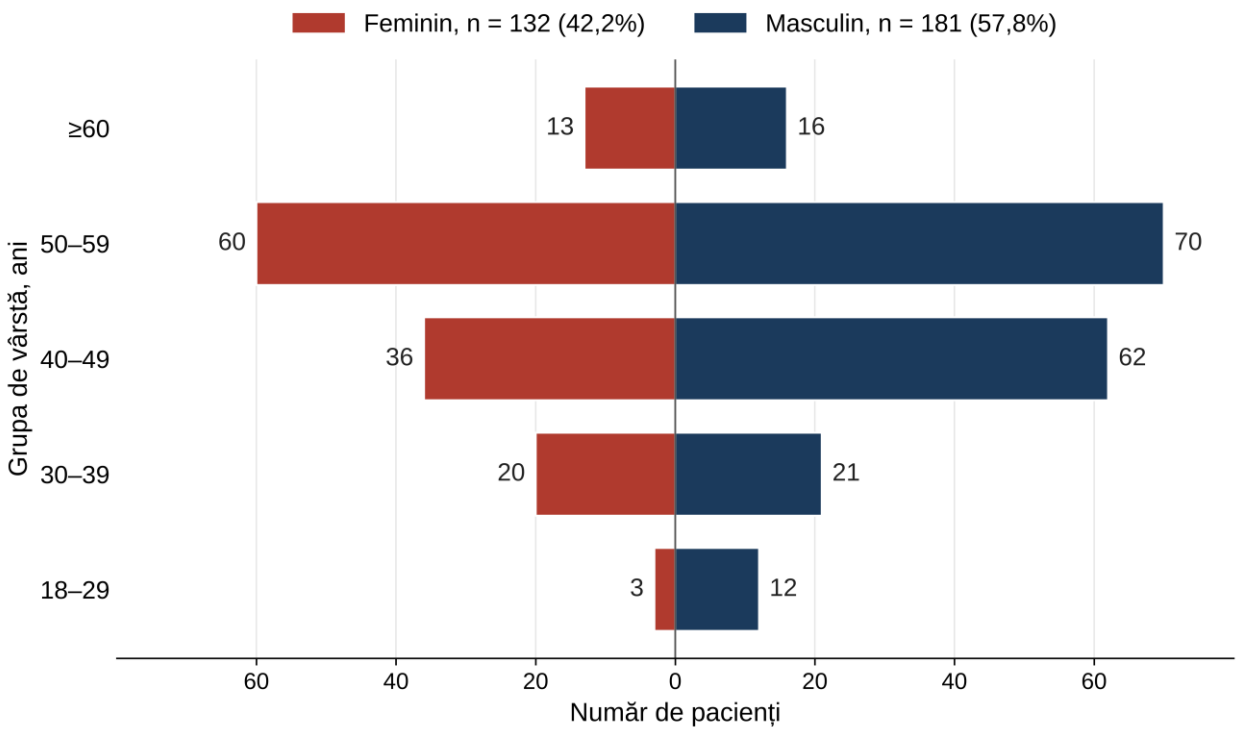

Figura 8. Distribuția cohortei naționale pe grupe de vârstă și sex (N = 313).

Indicele de masă corporală median a fost de 25,2 kg/m² (IQR 23,1–27,6). La includerea pe listă, boala hepatică era cunoscută de o perioadă mediană de 6,0 ani (IQR 3,0–11,0). Această durată depinde atât de evoluția bolii, cât și de momentul în care pacientul a fost trimis la centrul de transplant.

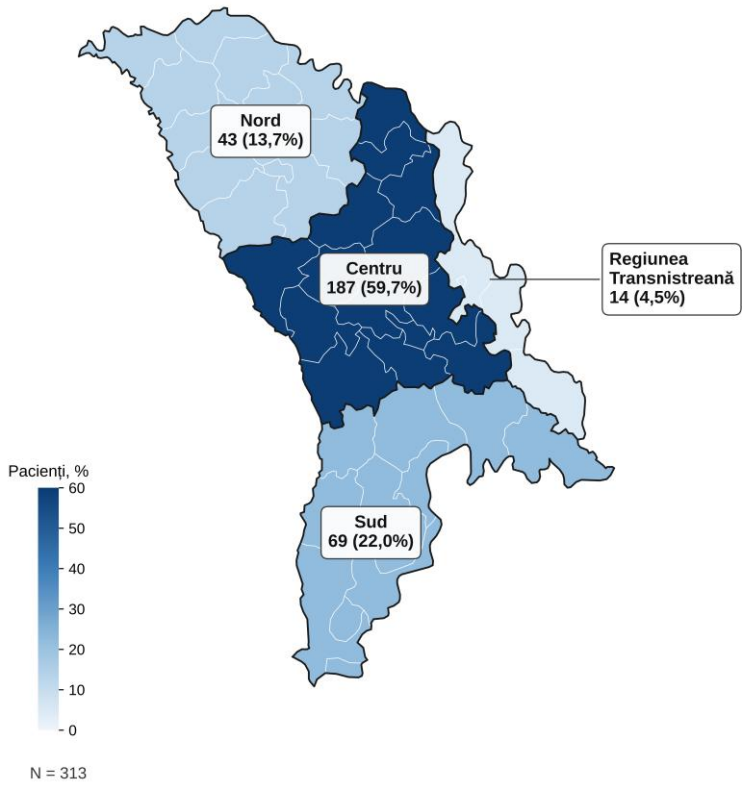

Figura 9. Distribuția pacienților pe raioane și regiuni (N = 313).

Din mediul rural proveneau 164 de pacienți (52,4%), iar din mediul urban 149 (47,6%). Distribuția pe regiuni este prezentată în figura 9. Cei mai mulți pacienți proveneau din regiunea Centru, care include municipiul Chișinău (187 de pacienți, 59,7%). Au urmat regiunea Sud (69 de pacienți, 22,0%), regiunea Nord (43 de pacienți, 13,7%) și regiunea transnistreană (14 pacienți, 4,5%). Numărul mai mic de pacienți din regiunile mai îndepărtate de Chișinău ar putea indica un acces mai dificil la evaluarea pretransplant. Datele nu permit însă o concluzie, deoarece nu au fost raportate la populația sau la prevalența bolii din fiecare regiune.

Manifestările clinice de la includere sunt prezentate în figura 10. Cele mai frecvente au fost varicele esofagiene (81,5%) și splenomegalia (75,2%).

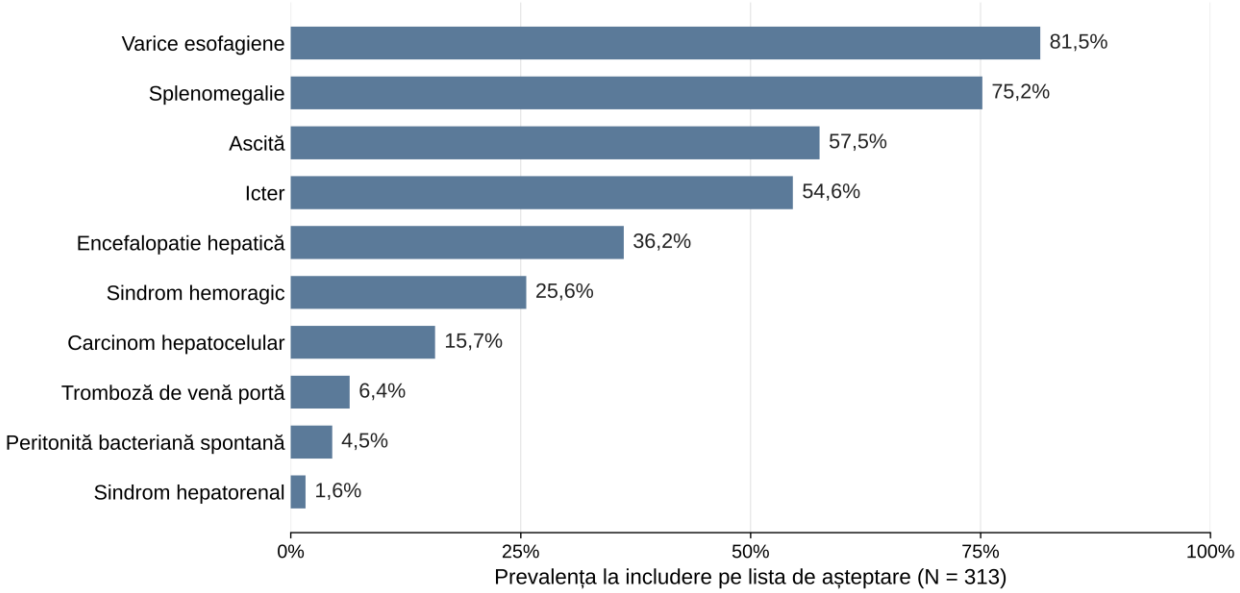

Figura 10. Prevalența manifestărilor clinice la momentul includerii pe lista de așteptare (N = 313).

Ambele sunt semne de hipertensiune portală, care era deci prezentă la majoritatea pacienților, indiferent de etiologie.

Ascita a fost prezentă la 57,5% dintre pacienți, iar icterul la 54,6%. Mai mult de jumătate dintre pacienți aveau deci ciroză decompensată la includerea pe listă. Encefalopatia hepatică a fost prezentă la 36,2% dintre pacienți, iar sindromul hemoragic la 25,6%.

Peritonita bacteriană spontană a fost prezentă la 4,5% dintre pacienți, iar sindromul hepatorenal la 1,6%. Frecvența mică a acestor complicații severe poate fi explicată prin selecție. Pacienții care le dezvoltă ajung probabil mai rar să fie evaluați pentru includerea pe listă. Tromboza de venă portă, complicație cu implicații tehnice directe asupra fezabilității transplantului, a fost prezentă la 6,4% dintre pacienți. Carcinomul hepatocelular a fost documentat la 49 de pacienți (15,7%), toți încadrându-se în criteriile Milano, conform politicii de listare a programului național.

Scorurile de severitate la momentul includerii. La includere, 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). Distribuția pe categorii și comparația celor trei scoruri sunt prezentate în figura 11.

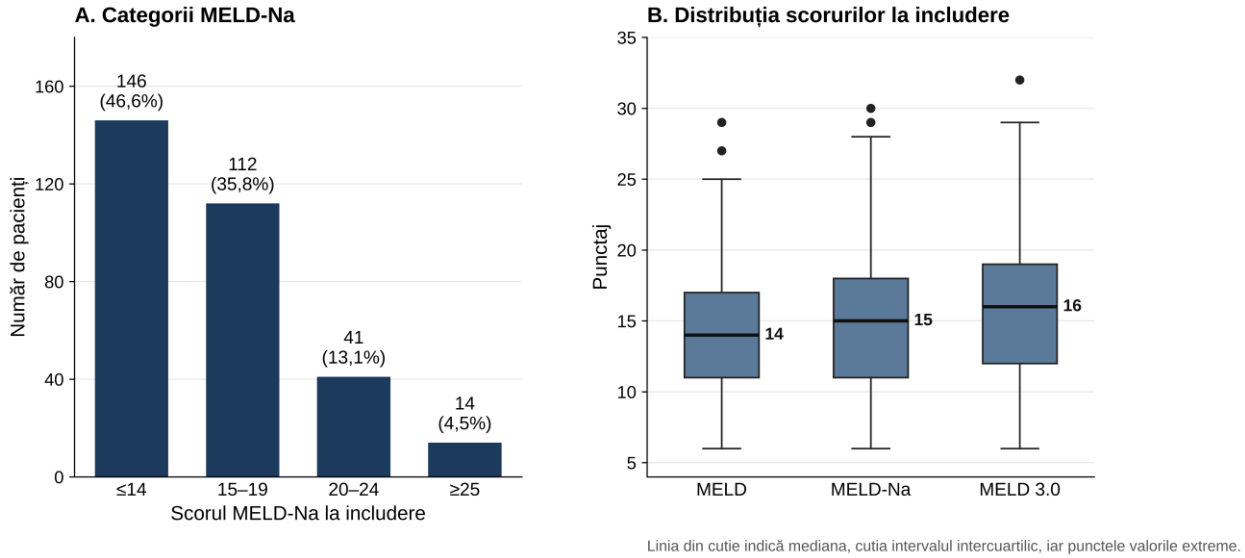

Figura 11. Scorurile de severitate la momentul includerii (N = 313).

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 41 de pacienți (13,1%) aveau între 20 și 24 de puncte, iar 14 (4,5%) aveau 25 de puncte sau mai mult. Așadar, peste 80% dintre pacienți au fost incluși pe listă cu un scor MELD-Na sub 20.

Pentru că aproape jumătate dintre pacienți se află în aceeași categorie MELD-Na, scorul poate diferenția mai greu riscul dintre ei. În figura 11B, valorile cresc ușor de la MELD la MELD-Na și la MELD 3.0, iar dispersia lor rămâne asemănătoare.

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

Acest subcapitol analizează prin ce diferă pacienții cu coinfecție Delta de ceilalți candidați la transplant. Rezultatul depinde de grupul de comparație. Pacienții cu ciroză de alte etiologii formează un grup eterogen. Ei diferă prin ritmul de progresie a bolii, prin riscul de decompensare și prin accesul la transplant. O comparație cu întregul grup non-Delta ar amesteca efectul infecției Delta cu efectul acestor diferențe.

De aceea, grupul Delta a fost comparat succesiv cu două grupuri mai omogene (tabelele 4 și 5). Primul este format din pacienții cu ciroză virală non-Delta. Al doilea este format doar din pacienții cu monoinfecție VHB. Acesta este comparatorul cel mai potrivit, pentru că diferă de grupul Delta doar prin absența virusului D. Ambele comparații sunt prezentate pe același rând pentru fiecare parametru. Pe lângă valoarea p, este raportată și diferența medie standardizată

(SMD). SMD arată mărimea diferenței și nu depinde de numărul de pacienți. Acest lucru contează mai ales în a doua comparație, unde grupul VHB are doar 30 de pacienți. Acolo o valoare p nesemnificativă nu înseamnă neapărat că nu există o diferență.

Diferențele medii standardizate din cele două comparații sunt prezentate în figurile A2.1, A2.2 și A2.3 (Anexa 2). Figurile arată care diferențe rămân sau cresc atunci când grupul Delta este comparat doar cu pacienții cu monoinfecție VHB și care diferențe scad.

Cinci parametri au diferit semnificativ în ambele comparații (figurile A2.1 și A2.2). Aceste diferențe nu par să depindă de componența grupului de referință și pot fi atribuite mai sigur infecției Delta.

Pacienții cu infecție Delta erau mai tineri la includere, cu o mediană de 48,0 ani. Cei din grupul viral non-Delta aveau 53,0 ani ($p < 0,001$), iar cei cu monoinfecție VHB 52,0 ani ($p = 0,037$). Numărul de trombocite a fost mai mic în grupul Delta, cu 72,0 $\times 10^9$/L față de 97,8 și 98,0 $\times 10^9$/L ($p < 0,001$ și $p = 0,005$). Diferența a fost mai mare față de grupul VHB (SMD 0,44 față de 0,30). Leucocitele au urmat același tipar (3,4 față de 4,5 și 4,6 $\times 10^9$/L, SMD 0,23 și 0,37). Trombocitopenia și leucopenia sunt compatibile cu un hipersplenism mai pronunțat în grupul Delta. Indicele de masă corporală a fost mai mic, mai ales față de grupul VHB (24,8 față de 27,1 kg/m², SMD 0,54). ALT a fost mai crescută în ambele comparații (58,1 față de 48,3 și 43,3 U/L, $p = 0,005$ și $p = 0,009$), ceea ce sugerează o activitate necroinflamatorie mai mare.

În ansamblu, pacienții cu infecție Delta erau cu patru până la cinci ani mai tineri la includere. Ei aveau semne mai accentuate de hipersplenism, o masă corporală mai mică și transaminaze mai crescute. 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 (281,0 zile, $p = 0,593$) (figura A2.1).

Alți parametri au diferit față de grupul viral non-Delta, dar nu și față de grupul VHB (figurile A2.2 și A2.3). Pentru acești parametri, diferența inițială se datorează probabil componenței grupului de referință, nu infecției Delta.

Exemplul cel mai clar este albumina. Ea a fost mai mică în grupul Delta decât în grupul viral non-Delta (28,0 față de 30,8 g/L, $p = 0,004$, SMD 0,34). Față de grupul VHB, diferența a dispărut (28,0 față de 29,4 g/L, $p = 0,643$, SMD 0,07). Sodiul seric și INR au urmat același tipar, cu SMD de la 0,22 la 0,09 și de la 0,18 la 0,14. Ascita și encefalopatia hepatică au fost mai frecvente în grupul Delta, dar diferențele nu au fost semnificative în niciuna dintre comparații. Pentru ascită, p a fost 0,051 și 0,242, iar pentru encefalopatie 0,067 și 0,676. Ascita a avut aceeași frecvență în ambele grupuri de referință (50,0%), față de 63,2% în grupul Delta, iar SMD a rămas 0,27. Valoarea p a crescut deci doar pentru că grupul VHB este mai mic. Din acest motiv, SMD este raportată alături de valoarea p.

Tabelul 4. Caracteristicile demografice și de laborator ale grupului Delta comparativ cu grupurile de comparație.

Caracteristica	Delta (n = 174)	Viral non-Delta (n = 92)	SMD	p	VHB (n = 30)	SMD	p
Demografie și antropometrie							
Vârstă, ani	48,0 (42,0–54,0)	53,0 (48,0–58,0)	0,58	<0,001	52,0 (47,0–57,8)	0,42	0,037
Sex feminin, n (%)	78 (44,8%)	30 (32,6%)	0,25	0,072	6 (20,0%)	0,55	0,019
Mediu rural, n (%)	107 (61,5%)	38 (41,3%)	0,41	0,003	14 (46,7%)	0,30	0,185
Indice de masă corporală, kg/m²	24,8 (22,8–27,1)	26,4 (24,5–28,1)	0,40	<0,001	27,1 (24,7–30,4)	0,54	0,004
Vechimea bolii, ani	6,0 (3,0–12,0)	6,0 (3,0–9,0)	0,30	0,250	5,0 (3,2–6,8)	0,38	0,200
Timp pe listă, zile	247,5 (102,5–631,0)	601,5 (173,5–1936,5)	0,60	<0,001	281,0 (135,2–762,2)	0,13	0,593
Parametri hematologici							
Hemoglobină, g/L	118,0 (107,0–130,8)	120,0 (107,5–134,2)	0,08	0,611	118,5 (105,5–134,2)	0,05	0,863
Leucocite, ×10⁹/L	3,4 (2,4–4,8)	4,5 (3,4–5,5)	0,23	<0,001	4,6 (3,8–5,9)	0,37	0,002
Trombocite, ×10⁹/L	72,0 (49,0–103,5)	97,8 (71,5–124,2)	0,30	<0,001	98,0 (68,5–161,3)	0,44	0,005
Parametri biochimici și de sinteză							
ALT, U/L	58,1 (39,3–93,1)	48,3 (27,0–77,6)	0,19	0,005	43,3 (26,9–64,2)	0,27	0,009
AST, U/L	76,8 (55,5–116,6)	65,2 (44,0–93,0)	0,23	0,034	61,1 (44,2–90,5)	0,27	0,067
GGT, U/L	66,4 (41,8–115,2)	54,1 (32,7–111,2)	0,12	0,220	58,9 (27,6–111,8)	0,21	0,416
Albumină, g/L	28,0 (24,9–31,9)	30,8 (25,7–36,0)	0,34	0,004	29,4 (24,0–35,6)	0,07	0,643
Bilirubină totală, µmol/L	40,6 (23,5–60,5)	34,2 (20,6–56,5)	0,07	0,198	45,0 (21,8–79,1)	0,23	0,477
INR	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,2–1,6)	0,18	0,063	1,4 (1,2–1,7)	0,14	0,252
Creatinină, µmol/L	66,8 (57,7–75,0)	69,3 (60,3–80,9)	0,29	0,070	71,2 (57,1–79,2)	0,21	0,327
Sodiu, mmol/L	138,0 (135,0–140,1)	139,1 (136,0–141,0)	0,22	0,065	139,0 (136,0–140,8)	0,09	0,466
Colesterol total, mmol/L	3,7 (3,1–4,2)	4,0 (3,3–4,5)	0,12	0,365	4,0 (3,5–4,5)	0,26	0,268

Tabelul 5. Complicațiile și scorurile de severitate în grupul Delta comparativ cu grupurile de comparație.

Caracteristica	Delta (n = 174)	Viral non-Delta (n = 92)	SMD	p	VHB (n = 30)	SMD	p
Decompensare și complicații							
Ascită, n (%)	110 (63,2%)	46 (50,0%)	0,27	0,051	15 (50,0%)	0,27	0,242
Encefalopatie hepatică, n (%)	68 (39,3%)	25 (27,2%)	0,26	0,067	10 (33,3%)	0,12	0,676
Varice esofagiene, n (%)	145 (83,3%)	76 (82,6%)	0,02	1,000	24 (80,0%)	0,09	0,853
Icter, n (%)	97 (55,7%)	46 (50,0%)	0,12	0,444	16 (53,3%)	0,05	0,963
Sindrom hemoragic, n (%)	53 (30,5%)	15 (16,3%)	0,34	0,018	5 (16,7%)	0,33	0,184
Hemoragie variceală, n (%)	35 (20,1%)	25 (27,2%)	0,17	0,190	5 (16,7%)	0,09	0,660
Splenomegalie, n (%)	134 (78,8%)	64 (71,1%)	0,18	0,217	19 (65,5%)	0,30	0,183
Tromboză de venă portă, n (%)	14 (8,0%)	5 (5,4%)	0,10	0,592	2 (6,7%)	0,05	1,000
Peritonită bacteriană spontană, n (%)	5 (2,9%)	5 (5,4%)	0,13	0,322	3 (10,0%)	0,29	0,096
Sindrom hepatorenal, n (%)	2 (1,1%)	2 (2,2%)	0,08	0,611	1 (3,3%)	0,15	0,381
Carcinom hepatocelular, n (%)	31 (17,8%)	18 (19,6%)	0,04	0,854	8 (26,7%)	0,21	0,375
Terapie antivirală							
Tratament antiviral pre-TH, n (%)	36 (20,7%)	11 (12,0%)	0,24	0,108	2 (6,7%)	0,42	0,117
Scoruri de severitate							
MELD	15,0 (12,0–17,0)	14,0 (10,0–17,0)	0,15	0,249	15,5 (11,0–17,0)	0,01	0,992
MELD-Na	15,0 (12,0–18,8)	15,0 (10,0–17,2)	0,22	0,074	15,5 (11,0–18,0)	0,07	0,510
MELD 3.0	16,5 (13,0–20,0)	15,0 (11,0–18,2)	0,29	0,029	16,5 (12,0–19,0)	0,10	0,652

Notă. Valoarea p a fost calculată cu testul Mann-Whitney U pentru variabilele continue, cu testul χ^2 cu corecție de continuitate pentru cele categoriale și cu testul exact Fisher când frecvențele așteptate au fost sub 5. SMD, diferența medie standardizată. Valorile peste 0,10 indică un dezechilibru între grupuri. Valorile p nu au fost ajustate pentru comparații multiple. Grupul viral non-Delta include monoinfecția VHB (n = 30), coinfecția VHB/VHC (n = 10) și monoinfecția VHC (n = 52). Grupul cu monoinfecție VHB are doar 30 de pacienți, de aceea a doua comparație are caracter exploratoriu. Encefalopatia hepatică a fost evaluată la 173 de pacienți din grupul Delta, o valoare fiind lipsă.

Rezultatele sugerează că, la un scor MELD comparabil și pe același fond de infecție VHB, pacienții cu infecție Delta nu au o funcție de sinteză hepatică mai scăzută. Ei au însă semne mai

accentuate de hipersplenism, la o vârstă mai mică. Scorurile MELD măsoară mai ales funcția de sinteză și de excreție a ficatului și funcția renală. De aceea, ele ar putea surprinde mai greu particularitățile cirozei Delta. Concluzia trebuie confirmată, pentru că grupul VHB are doar 30 de pacienți.

Scorurile de severitate. Scorul MELD-Na nu a diferit semnificativ nici față de grupul viral non-Delta (15,0 față de 15,0, p = 0,074), nici față de grupul VHB (15,0 față de 15,5, p = 0,510) (figura A2.3). Față de grupul VHB, scorul MELD a avut o SMD de doar 0,01. 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 (16,5 față de 16,5, p = 0,652).

Așadar, 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 $\times 10^9$/L mai puține trombocite și cu 1,2 $\times 10^9$/L mai puține leucocite. Aceste diferențe nu sunt reflectate de scorurile MELD. Observația a stat la baza construirii unui scor care include și etiologia Delta, prezentat în subcapitolul 3.5.

Cel mai mare dezechilibru a fost în comparația cu grupul VHB, la proporția femeilor. Ele au reprezentat 44,8% din grupul Delta și doar 20,0% din grupul VHB (SMD 0,55, p = 0,019). Pacienții din mediul rural au fost mai frecvenți în grupul Delta decât în grupul viral non-Delta (61,5% față de 41,3%, SMD 0,41, p = 0,003). Tratamentul antiviral înainte de includere a fost mai frecvent în grupul Delta (20,7% față de 12,0% și 6,7%, SMD 0,24 și 0,42). Diferența nu a fost însă semnificativă (p = 0,108 și p = 0,117).

Carcinomul hepatocelular și varicele esofagiene nu au diferit semnificativ în niciuna dintre comparații. Multe variabile au avut însă SMD peste 0,10. De aceea, în subcapitolul 3.4 efectul infecției Delta a fost analizat prin modele multivariabile. A fost folosit și un model extins, care include albumina, ascita, carcinomul hepatocelular și tratamentul antiviral.

3.3. Identificarea fenotipurilor clinico-biologice prin analiza PAM

În subcapitolul 3.2, pacienții cu infecție Delta s-au deosebit de ceilalți prin vârstă, prin semnele de hipersplenism și indicele de masă corporală. Împărțirea simplă în Delta și non-Delta poate ascunde însă diferențe importante între pacienți. În practica clinică, unii pacienți cu ciroză au predominant insuficiență hepatocelulară, alții au predominant hipertensiune portală, cu funcția de sinteză relativ păstrată. Aceste două tipuri de pacienți necesită o abordare clinică diferită. În plus, scorul MELD-Na poate reflecta diferit severitatea bolii la acești pacienți. Pentru a identifica astfel de grupuri direct din date, a fost aplicată analiza cluster PAM (Partitioning Around Medoids), bazată pe distanța Gower. Analiza a inclus 290 de pacienți. Au fost excluși cei 23 de

pacienți cu splenectomie, deoarece trombocitoza postsplenectomie ar fi distorsionat clasificarea. Au fost utilizate opt variabile fără valori lipsă. Acestea au fost MELD-Na, albumina, logaritmul numărului de trombocite, encefalopatia hepatică, ascita, infecția VHD, tromboza de venă portă și sexul.

Cea mai bună soluție a avut trei clustere, cu o lățime medie a siluetei (ASW, Average Silhouette Width) de 0,283. După criteriile lui Kaufman și Rousseeuw (1990) [137], o valoare între 0,26 și 0,50 indică o structură slabă, care poate fi și artificială. De aceea, alegerea a trei clustere a fost verificată și prin alte criterii. Soluția cu două clustere a avut o ASW mai mică (0,270) și a separat pacienții doar după scorul MELD-Na. Soluția cu trei clustere a separat și pacienții cu semne de hipertensiune portală predominantă. Stabilitatea celor trei clustere, evaluată prin bootstrap, a fost bună. Indicele Jaccard a fost de 0,82 pentru C1, 0,81 pentru C2 și 0,87 pentru C3, peste pragul uzual de 0,75. În plus, fiecare cluster a avut un profil clinic ușor de interpretat. Valoarea mică a ASW este de așteptat în datele clinice, unde variabilele sunt corelate, iar granițele dintre grupuri nu sunt nete. Clusterele trebuie privite deci ca profiluri clinice orientative, nu ca grupuri clar separate. Caracteristicile celor trei clustere sunt prezentate în tabelul 6 și în figura A2.4 (Anexa 2).

C1. Funcție hepatică relativ păstrată (n = 98, 33,8%). Acest cluster 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 $\times 10^9$/L. Funcția de sinteză era relativ păstrată, iar semnele de hipertensiune portală erau mai puțin accentuate. Encefalopatia a fost prezentă la 17% dintre pacienți, iar ascita la 21%. Doar 20% dintre pacienții din C1 aveau infecție Delta, așa că acest cluster cuprinde mai ales pacienți cu alte etiologii. Două treimi dintre pacienții din C1 au fost femei (66%), față de 36% în C2 și 17% în C3. Mortalitatea la un an a fost de 12%. Proporția mare de femei în acest cluster este o observație descriptivă, deoarece sexul a fost variabilă de clusterizare. Ea nu explică mortalitatea mai mică a femeilor pe lista de așteptare, descrisă în subcapitolul 3.4.

C2. Hepatocelular (n = 89, 30,7%). Toate cele 89 de cazuri din acest cluster aveau encefalopatie hepatică (100%). Encefalopatia a fost deci variabila care a separat cel mai clar acest cluster de celelalte. Albumina mediană a fost de 28,0 g/L, iar trombocitele de 67 $\times 10^9$/L. Ascita a fost prezentă la 87% dintre pacienți, iar tromboza de venă portă la 11%, față de 1% în C1. Infecția Delta a fost prezentă la 69% dintre pacienți. Tabloul este cel al unei insuficiențe hepatocelulare avansate. În acest cluster, 36% dintre pacienți au fost transplantați, iar mortalitatea la un an a fost de 19%.

Tabelul 6. 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, med. (IQR)	14 (10–17)	15 (11–18)	16 (13–19)	0,039
Albumină, g/L, med. (IQR)	31,6 (27,8–36,9)	28,0 (24,6–31,9)	28,0 (25,0–32,0)	<0,001
Trombocite, ×10⁹/L, med. (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 venă portă, n (%)	1 (1%)	10 (11%)	4 (4%)	0,005
Sex feminin, n (%)	65 (66%)	32 (36%)	18 (17%)	<0,001
Vârstă, ani, med. (IQR)	52 (42–57)	48 (44–55)	50 (42–55)	0,356
CHC la includere, n (%)	13 (13%)	10 (11%)	22 (21%)	0,116
Varice esofagiene, n (%)	75 (77%)	76 (85%)	87 (84%)	0,211
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%)	—

C3. Portal-hipertensiv (n = 103, 35,5%). După scorul MELD-Na, pacienții din acest cluster par doar moderat bolnavi. Scorul median a fost de 16, apropiat de cel din C1, iar niciun pacient nu avea encefalopatie hepatică. Encefalopatia nu face parte din scorul MELD. Cu toate acestea, mortalitatea la un an a fost de 27%, cea mai mare dintre cele trei clustere, iar 53% dintre pacienți (55 din 103) au decedat pe listă pe durata urmăririi. Acest cluster arată deci că scorul MELD-Na poate subestima riscul unor pacienți.

O explicație posibilă este un mod diferit de decompensare față de C2. În C3, decompensarea ar putea fi determinată mai ales de hipertensiunea portală, și mai puțin de pierderea funcției hepatocitare. Pacienții din C3 nu aveau encefalopatie, iar trombocitele mediane au fost de 87 ×10⁹/L. Albumina mediană a fost însă de 28,0 g/L, la fel ca în C2. Datele nu arată deci o funcție de sinteză mai bună în C3. Scorul MELD nu include encefalopatia și semnele de hipertensiune

portală, așa că ar putea subestima riscul acestor pacienți. Infecția Delta a fost prezentă la 76% dintre pacienți, proporția cea mai mare dintre clustere. Bărbații au reprezentat 83% din C3.

Mecanismul propus rămâne o ipoteză, pentru că gradientul de presiune portală și șunturile porto-sistemice nu au fost măsurate. Denumirile fenotipurilor au fost verificate și pe variabile care nu au intrat în clusterizare (tabelul 7). Sindromul hemoragic a fost mai frecvent în C2 (43%, față de 19% în C3 și 17% în C1, $p < 0,001$), ceea ce susține un deficit hepatocelular predominant în acest fenotip. Splina a fost mărită în ambele fenotipuri decompensate, cu un diametru longitudinal median de 18,0 cm în C2 și 18,3 cm în C3, față de 16,0 cm în C1 ($p < 0,001$). Diferența dintre C2 și C3 nu a fost semnificativă ($p = 0,51$). INR și bilirubina au avut, de asemenea, valori apropiate în cele două fenotipuri. Hipertensiunea portală este, așadar, prezentă în ambele fenotipuri decompensate. Denumirile descriu expresia clinică predominantă, adică decompensarea cu sau fără encefalopatie și tipul complicațiilor care au determinat decesul, nu un mecanism demonstrat.

Cauza decesului nu a fost înregistrată ca variabilă în baza de date. Profilul fenotipului C3 sugerează însă că decesele pot fi legate mai ales de complicațiile acute ale hipertensiunii portale, cum sunt hemoragia variceală, peritonita bacteriană spontană și sindromul hepatorenal. Această ipoteză nu a putut fi verificată pe datele disponibile. Scorul MELD-Na nu permite anticiparea acestor evenimente. Wedd și colab. (2014) [138] au arătat că, la pacienții cu MELD ≤20 decedați pe lista de așteptare, stările clinice care au contribuit cel mai frecvent la deces au fost sepsisul (49%) și hemoragia variceală (24%). Profilul fenotipului C3 este compatibil cu aceste date, fără a le putea confirma direct. Din punct de vedere clinic, rezultatele indică existența unui subgrup important de pacienți cu ciroză VHD și scor MELD moderat. Acest scor nu le conferă prioritate în sistemul de alocare. Necesitatea unui instrument prognostic care să compenseze această limită a scorului MELD a stat la baza elaborării Scorului de Prognostic Delta, descris în subcapitolul 3.5.

Tabelul 7. Validarea fenotipurilor pe variabile neincluse în clusterizare (n = 290).

Parametru	C1 Funcție hepatică relativ păstrată	C2 Hepatocelular	C3 Portal-hipertensiv	p
Sindrom hemoragic, %	17	43	19	< 0,001
Splenomegalie, %	69	85	90	< 0,001
Diametrul longitudinal al splinei, cm*	16,0 (14,0–18,0)	18,0 (15,6–20,0)	18,3 (16,0–20,0)	< 0,001
INR, mediană	1,35	1,52	1,50	< 0,001
Bilirubină, µmol/L, mediană	33,2	43,1	41,4	0,153

Notă. * Mediană (IQR), la 236 de pacienți cu splina măsurată.

Tabelul 6 și harta termică din figura A2.4 arată o distribuție inegală a pacienților cu infecție Delta între clustere. Ei sunt puțini în clusterul C1 (20%), dar reprezintă majoritatea în C2 (69%) și

în C3 (76%) (χ^2, $p < 0,001$). Rezultatul sugerează că pacienții cu infecție Delta se regăsesc în cel puțin două fenotipuri, cu implicații prognostice diferite. Coinfecția VHD a fost însă una dintre cele opt variabile de clusterizare. Distribuția ei între clustere este, așadar, parțial determinată de construcția analizei și nu reprezintă o dovadă independentă a unor fenotipuri etiologice. De aceea, clusterizarea a fost repetată fără VHD, ca analiză de sensibilitate. Fenotipul compensat s-a reprodus, iar aproximativ trei sferturi dintre pacienții lui au rămas în același grup. Grupul a păstrat cea mai mică proporție de pacienți Delta, dar diferența s-a redus considerabil (49%, față de 66% și 51% în celelalte două clustere, $p = 0,027$). Celelalte două fenotipuri s-au reorganizat parțial (indicele Rand ajustat 0,26). Într-o a doua analiză de sensibilitate, clusterizarea a folosit exclusiv variabile clinice de severitate (MELD-Na, albumină, trombocite, encefalopatie, ascită și varice esofagiene). Cele trei fenotipuri s-au reprodus cu stabilitate foarte mare (indice Jaccard 0,96–0,99), iar fenotipul compensat a păstrat cea mai mică proporție de pacienți Delta (46%, față de 62% și 57%, $p = 0,059$). Ajustat pentru fenotip, coinfecția Delta s-a asociat în continuare cu decesul pe listă (csHR = 1,98, IC 95% 1,38–2,85). Prin urmare, asocierea dintre infecția Delta și fenotipurile decompensate se menține ca tendință și fără VHD, dar este mai slabă. Riscul asociat infecției Delta nu este explicat de forma clinică a cirozei.

Stabilitatea clusterelor și distribuția temporală. Pe lângă valorile pe clustere prezentate mai sus, indicele Jaccard global, calculat pe 1.000 de eșantioane bootstrap, a fost de 0,83. Fenotipurile sunt deci reproductibile, chiar dacă separarea dintre ele rămâne moderată.

Distribuția fenotipurilor s-a modificat între cele două ere de includere (tabelul 8). Această observație este relevantă pentru validarea DPS. În Era I (2013–2017), în cohortă au predominat pacienții din C1 și C3, adică formele cu funcție hepatică relativ păstrată și formele portal-hipertensive. În Era II (2018–2025), distribuția a fost diferită. Proporția pacienților din C2 a crescut de la 14% la 50%. Proporția celor din C1 a scăzut de la 41% la 25%, iar a celor din C3 de la 45% la 24% ($p < 0,001$).

Tabelul 8. Distribuția fenotipurilor PAM pe erele de includere (n = 290).

	C1 Funcție hepatică relativ păstrată	**C2 Hepatocelular**	**C3 Portal-hipertensiv**	**Total**
Era I (2013–2017)	65 (41%)	23 (14%)	71 (45%)	159
Era II (2018–2025)	33 (25%)	66 (50%)	32 (24%)	131
Total	98 (34%)	89 (31%)	103 (36%)	290

Notă. Testul χ^2 eră × fenotip, $p < 0,001$. Procentele se raportează la efectivul erei respective.

Această schimbare nu pare să reflecte o modificare a evoluției naturale a bolii. Ea poate fi explicată prin două fenomene asociate. Primul este accesul mai bun la evaluarea hepatologică specializată în regiunile din care pacienții erau anterior trimiși mai rar. Al doilea este tendința de includere mai tardivă pe listă, în stadii mai severe de insuficiență hepatocelulară. Această schimbare are importanță pentru interpretarea DPS. Ea poate modifica discriminarea prognostică și poate influența comparația efectului DPS între cele două ere.

3.4. Evoluția pe lista de așteptare și analiza riscurilor competitive

Pe lista de așteptare, un pacient poate deceda înainte de transplant. După transplant, decesul pe listă nu mai este posibil. Cele două evenimente se exclud reciproc, iar apariția unuia împiedică observarea celuilalt. Din acest motiv, analiza lor separată prin metoda Kaplan-Meier ar supraestima riscul fiecărui eveniment. Pentru analiză a fost utilizat cadrul metodologic al riscurilor competitive, descris în subcapitolul 2.5.

Rezultatele sunt prezentate în ordinea etapelor analizei. Mai întâi sunt descrise statutul final al cohortei și codificarea evenimentelor. Urmează incidența cumulativă observată și modelele multivariabile pe cele două scale de hazard, cause-specific și de subdistribuție. În final sunt prezentate verificarea ipotezelor modelelor și analizele de sensibilitate, care testează robustețea rezultatelor.

Statutul final al cohortei și codificarea evenimentelor. Din cei 313 pacienți, 136 (43,5%) au decedat pe lista de așteptare (tabelul 9). Alți 104 pacienți (33,2%) au fost transplantați, dintre care 78 în cadrul programului național și 26 în centre din străinătate. Restul de 73 de pacienți (23,3%) au reprezentat observații cenzurate. Dintre aceștia, 67 erau activi pe listă la data limită a urmăririi, iar 6 au fost delistați.

Tabelul 9. 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 + delistați)	49 (35,3%)	24 (13,8%)	73 (23,3%)
Total	139 (100%)	174 (100%)	313 (100%)

Notă. Valorile sunt prezentate ca n (%) în cadrul fiecărui grup. Delistarea a fost determinată de malignitate extrahepatică în 2 cazuri și de recompensare hepatică în 4 cazuri. Niciun pacient nu a fost pierdut din urmărire. Diferența dintre grupuri privind proporția observațiilor cenzurate a fost evaluată prin testul χ^2.

Distribuția statutului final a diferit semnificativ între grupuri. Această diferență are implicații metodologice importante. Proporția observațiilor cenzurate a fost de 13,8% în grupul Delta și de 35,3% în grupul non-Delta ($p < 0,001$). Rata transplantului a fost de 41,4% și, respectiv, de 23,0%. Astfel, pacienții cu coinfecție Delta au părăsit lista mai devreme și mai frecvent prin transplant. Prin urmare, un număr mai mic dintre aceștia a rămas expus riscului de deces pe termen lung. Această cenzurare diferențială explică în mare parte divergența dintre rezultatele obținute pe cele două scale de hazard, analizată mai jos în acest subcapitol.

Incidența cumulativă a evenimentelor la nivelul cohortei. La 5 ani, incidența cumulativă a decesului pe listă a fost de 42,6% (IC 95% 37,3–48,0%) (tabelul 10). Aceasta a depășit incidența cumulativă a transplantului, de 34,4% (IC 95% 29,1–39,8%). În primul an, raportul a fost invers. Incidența cumulativă a transplantului a fost de 25,4%, iar cea a decesului de 19,5%. Aceste date arată că o parte importantă a transplanturilor a fost realizată în primele 12 luni după includerea pe listă. La pacienții care au rămas pe listă după acest interval, riscul cumulativ de deces a crescut progresiv și l-a depășit pe cel de transplant.

Incidența cumulativă pe grupuri etiologice. Aceeași metodologie a fost aplicată pentru cele trei niveluri de comparație definite în subcapitolul 2.5. Astfel a fost evaluat efectul etiologiei Delta asupra probabilității absolute a fiecărui eveniment. Rezultatele sunt sintetizate în tabelul 11.

Tabelul 10. Incidența cumulativă globală a evenimentelor pe lista de așteptare (N = 313).

Eveniment	N evenimente	CIF la 1 an	CIF la 5 ani	IC 95% (5 ani)
Deces pe listă	136	19,5%	42,6%	37,3–48,0%
Transplant hepatic	104	25,4%	34,4%	29,1–39,8%
Cenzurați	73	—	—	—

Notă. Estimări Aalen-Johansen. CIF, funcția de incidență cumulativă.

Principalul rezultat al acestei etape este că incidența cumulativă brută a decesului nu diferă semnificativ între grupuri la niciun nivel de comparație (figurile 12 și 13). Față de ansamblul etiologiilor non-Delta, diferența la 5 ani este de 7,4 puncte procentuale (45,9% față de 38,5%) și nu atinge pragul de semnificație statistică ($p = 0,345$). Față de ciroza virală non-Delta, diferența se reduce la 3,0 puncte procentuale, iar valoarea p crește la 0,696. În comparația cu monoinfecția VHB, direcția efectului se inversează. Incidența cumulativă a decesului este mai mare în grupul cu monoinfecție (66,4% față de 45,9%), la limita semnificației statistice ($p = 0,065$).

Accesul la transplant diferă însă semnificativ la toate cele trei niveluri, în favoarea grupului Delta. La 5 ani, incidența cumulativă a transplantului în grupul Delta este de 43,1%, față de 23,3% ($p < 0,001$), 21,7% ($p = 0,001$) și, respectiv, 20,7% ($p = 0,030$) în grupurile de comparație. Diferența apare încă din primul an și se menține pe toată perioada de observație.

Tabelul 11. 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
Cohorta totală, Delta față de non-Delta (testul Gray, deces p = 0,345, transplant p < 0,001)				
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)
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)
Cohorta virală, Delta față de viral non-Delta (testul Gray, deces p = 0,696, transplant p = 0,001)				
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)
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)
Delta față de monoinfecție VHB (testul Gray, deces p = 0,065, transplant p = 0,030)				
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)
VHB mono (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)

Notă. Estimări Aalen-Johansen (%) cu intervale de încredere 95%. Grupul Delta cuprinde aceiași 174 de pacienți în toate cele trei comparații. Diferențele dintre grupuri au fost evaluate prin testul Gray.

Incidența cumulativă exprimă probabilitatea absolută a decesului, care scade atunci când pacienții părăsesc lista prin transplant. Un grup transplantat mai frecvent poate avea deci o incidență cumulativă a decesului mai mică decât ar corespunde ratei sale de deces. Cele două componente au fost separate prin modelele multivariabile.

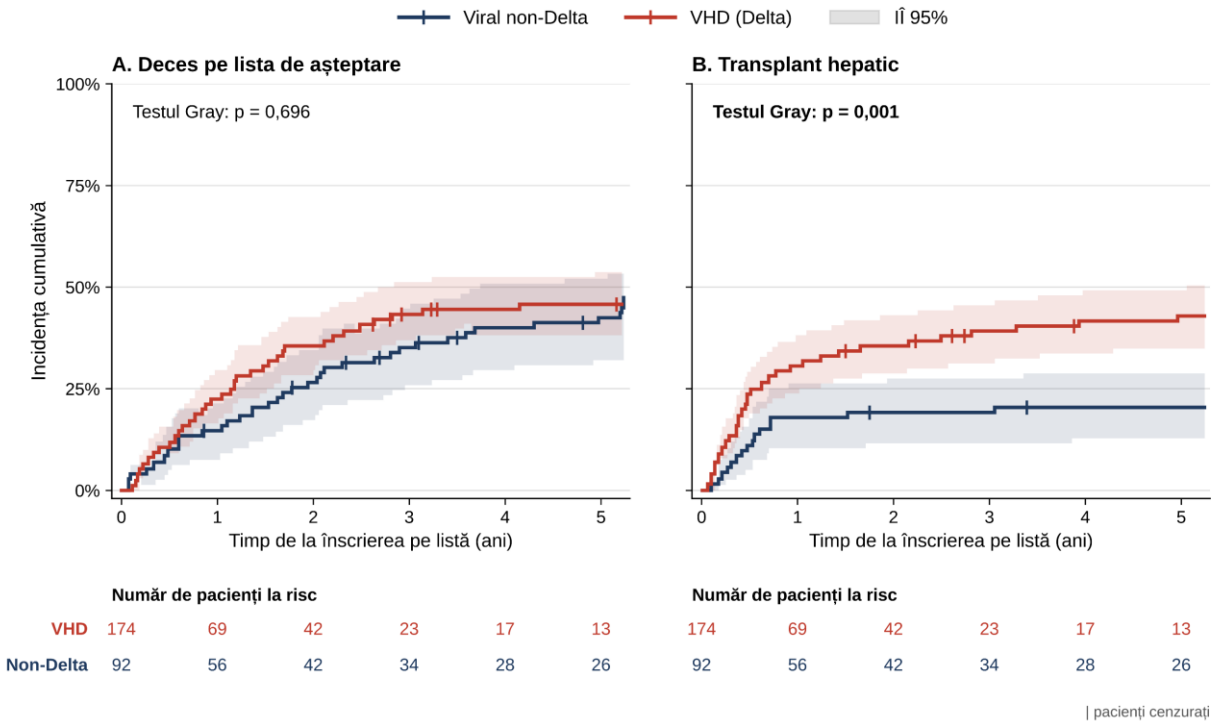

Figura 12. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului, Delta comparativ cu ciroza virală non-Delta.

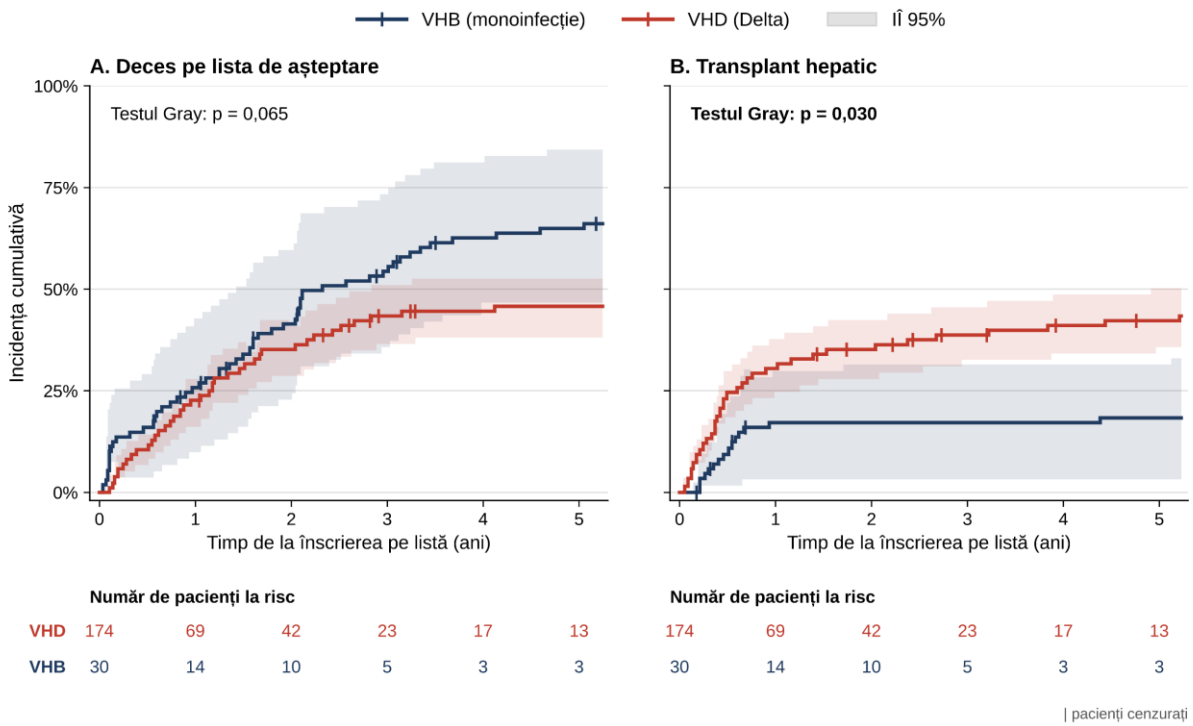

Figura 13. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului, Delta comparativ cu monoinfecția VHB.

Incidența cumulativă pe fenotipurile clinico-biologice. Stratificarea pe cele trei fenotipuri identificate în subcapitolul 3.3 evidențiază un gradient progresiv al mortalității pe listă, în concordanță cu ipoteza studiului (tabelul 12). Incidența cumulativă a decesului este cea mai mică în fenotipul cu funcție hepatică relativ păstrată (13,1% la 1 an și 38,5% la 5 ani). Valorile cresc în fenotipul hepatocelular (21,3% și 39,9%) și ating nivelul maxim în fenotipul portal-hipertensiv (27,7% și 52,5%). Diferența se situează la limita semnificației statistice (p = 0,096). Din acest motiv, rezultatul este interpretat ca o tendință, nu ca o diferență demonstrată.

Tabelul 12. Incidența cumulativă a decesului pe listă pe fenotipurile PAM (n = 290).

Fenotip PAM	N	CIF deces 1 an	CIF deces 5 ani
C1 (funcție hepatică relativ păstrată)	98	13,1%	38,5%
C2 (hepatocelular)	89	21,3%	39,9%
C3 (portal-hipertensiv)	103	27,7%	52,5%
Testul Gray			p = 0,096

Notă. Estimări Aalen-Johansen. Mortalitatea cumulativă crește progresiv de la C1 la C3, iar diferența se situează la limita semnificației statistice.

Rezultatul are totuși o valoare interpretativă importantă. Fenotipul portal-hipertensiv se caracterizează printr-un scor MELD-Na median de 16 și prin absența encefalopatiei. Cu toate acestea, mortalitatea cumulativă la 5 ani în acest fenotip este cu 14 puncte procentuale mai mare decât în fenotipul cu funcție păstrată, deși scorul MELD-Na median diferă cu doar două puncte

(16 față de 14). În lipsa unui instrument care să identifice explicit profilul portal-hipertensiv, prioritizarea bazată exclusiv pe MELD-Na poate subestima riscul acestor pacienți.

Modelele cause-specific și efectul etiologiei asupra ratei evenimentelor. Modelele Cox cause-specific răspund la întrebarea etiologică, adică dacă infecția Delta modifică rata decesului la pacienții aflați încă pe listă (subcapitolul 2.5). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 13.

Tabelul 13. Modelele Cox cause-specific pentru decesul pe listă și pentru transplant.

Covariabilă	Deces, csHR (IC 95%)	Transplant, csHR (IC 95%)
Infecție VHD	2,01 (1,40–2,89)**	2,41 (1,56–3,73)**
Vârstă, per an	1,01 (1,00–1,03)	1,01 (0,99–1,03)
Sex feminin	0,53 (0,37–0,77)**	1,05 (0,71–1,56)
MELD-Na, per punct	1,07 (1,03–1,11)**	1,06 (1,02–1,11)**
Era II față de Era I	1,00 (0,69–1,45)	1,30 (0,86–1,95)

Notă. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. csHR reprezintă raportul de hazard cause-specific, iar IC reprezintă intervalul de încredere. În modelul pentru deces, transplantul a fost tratat drept cenzurare, iar în modelul pentru transplant, decesul a fost tratat drept cenzurare.

Infecția VHD se asociază cu un hazard cause-specific al decesului pe lista de așteptare de două ori mai mare (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89, $p < 0,01$) (tabelul 13, figura 14). Efectul se menține după ajustarea pentru vârstă, sex, scorul MELD-Na și era de includere. Compararea coeficienților arată că efectul are aceeași magnitudine ca o diferență de aproximativ zece puncte MELD-Na.

În același timp, infecția VHD se asociază cu un hazard cause-specific al transplantului de 2,41 (IC 95% 1,56–3,73). Cele două rezultate trebuie interpretate împreună. Pacienții cu coinfecție Delta decedează mai rapid, dar sunt și transplantați mai rapid. Sistemul de alocare pare deci să răspundă la deteriorarea clinică a acestor pacienți. Scorul de prioritizare nu diferă semnificativ între grupuri (subcapitolul 3.2). O explicație posibilă sunt urgentările clinice individuale, care nu au fost înregistrate ca atare în baza de date.

Sexul feminin se asociază cu un hazard cause-specific al decesului redus aproape la jumătate (csHR = 0,53, IC 95% 0,37–0,77). Accesul la transplant nu diferă între sexe (csHR = 1,05, IC 95% 0,71–1,56). Rezultatul diferă de literatura care descrie femeile ca dezavantajate pe lista de așteptare [117]. În cohorta studiată, acest dezavantaj nu s-a observat nici la mortalitate, nici la accesul la transplant. Două treimi dintre pacienții din fenotipul cu prognostic favorabil erau femei (subcapitolul 3.3). Observația este însă descriptivă, deoarece sexul a fost variabilă de clusterizare. Scorul MELD-Na este predictor independent în ambele modele (csHR per punct de 1,07 pentru deces și de 1,06 pentru transplant). Era de includere nu influențează semnificativ niciunul dintre evenimente.

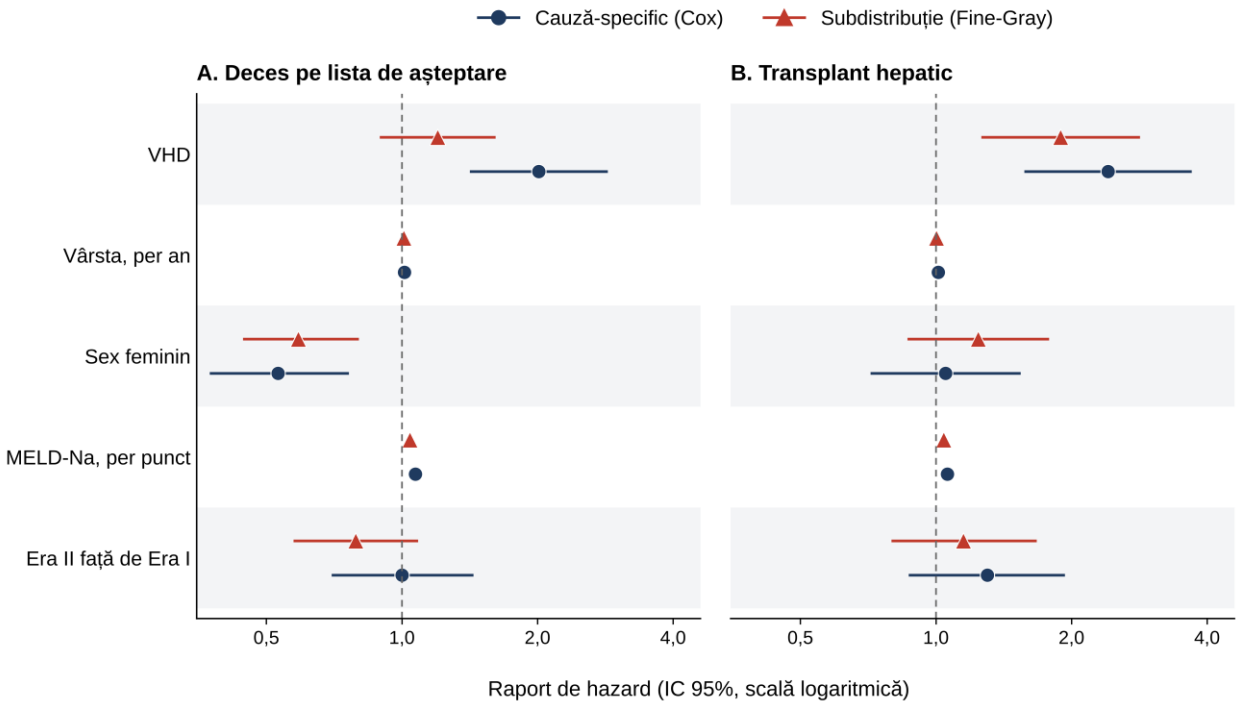

Figura 14. Rapoartele de hazard cause-specific și de subdistribuție pentru decesul pe listă și pentru transplant.

Punctele reprezintă estimările, iar liniile orizontale intervalele de încredere de 95%. Linia verticală punctată marchează raportul de hazard egal cu 1. Fiecare model include toate covariabilele afișate.

Modelele de subdistribuție Fine-Gray și efectul asupra riscului absolut. Modelul Fine-Gray răspunde la întrebarea relevantă pentru politica de alocare, adică dacă infecția Delta modifică probabilitatea efectivă a decesului pe listă (subcapitolul 2.5). Rezultatele sunt prezentate în tabelul 14.

Tabelul 14. Modelele Fine-Gray pentru decesul pe listă și pentru transplant.

Covariabilă	Deces, sHR (IC 95%)	Transplant, sHR (IC 95%)
Infecție VHD	1,20 (0,89–1,62)	1,89 (1,25–2,86)**
Vârstă, per an	1,01 (0,99–1,02)	1,00 (0,98–1,02)
Sex feminin	0,59 (0,44–0,81)**	1,24 (0,86–1,79)
MELD-Na, per punct	1,04 (1,01–1,07)*	1,04 (1,00–1,08)
Era II față de Era I	0,79 (0,57–1,09)	1,15 (0,79–1,68)

Notă. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. sHR reprezintă raportul de hazard al subdistribuției, iar IC reprezintă intervalul de încredere.

Pe scala subdistribuției, efectul infecției VHD asupra decesului pe listă se atenuează și nu mai este semnificativ statistic (sHR = 1,20, IC 95% 0,89–1,62) (tabelul 14). Efectul asupra accesului la transplant rămâne însă semnificativ (sHR = 1,89, IC 95% 1,25–2,86). Sexul feminin își păstrează efectul protector (sHR = 0,59, IC 95% 0,44–0,81). Scorul MELD-Na rămâne predictor semnificativ al mortalității (sHR = 1,04 per punct).

Reconcilierea celor două scale de hazard. Diferența dintre csHR = 2,01 și sHR = 1,20 apare pentru același efect, în aceeași cohortă și cu aceleași covariabile de ajustare. Ea nu reprezintă o inconsecvență, ci rezultatul central al acestui subcapitol. Cele două estimări răspund la întrebări diferite, iar diferența dintre ele are valoare informativă.

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.

Datele cohortei susțin acest mecanism. Grupul Delta este transplantat de 2,4 ori mai rapid (csHR pentru transplant = 2,41). Proporția observațiilor cenzurate este de 13,8% în grupul Delta, față de 35,3% în grupul non-Delta ($p < 0,001$). Pacienții cu coinfecție Delta părăsesc precoce populația expusă riscului de deces. Din acest motiv, incidența cumulativă a decesului se aplatizează, deși rata instantanee a decesului rămâne dublă.

Analiza segmentată pe intervale de urmărire, prezentată mai jos, susține această interpretare. Hazardul cause-specific al decesului nu se atenuează în timp (1,81 în primul an și 2,16 după primul an). În schimb, hazardul transplantului crește marcat după primul an (de la 1,81 la 4,95). Așadar, excesul de hazard cause-specific nu s-a tradus într-o mortalitate absolută mai mare, deoarece pacienții Delta au fost transplantați mai devreme și mai frecvent. Mortalitatea cumulativă la 5 ani rămâne totuși ridicată în ambele grupuri (45,9% în grupul Delta și 38,5% în ansamblul grupului non-Delta).

Prin urmare, rezultatul nu indică o inechitate de alocare. Pacienții Delta nu sunt dezavantajați în accesul la transplant, ci beneficiază de un acces mai rapid. Rezultatul 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. Integrarea acestui risc într-un instrument prognostic explicit constituie obiectul subcapitolului 3.5.

Verificarea ipotezei hazardurilor proporționale. Rapoartele de hazard prezentate până aici, inclusiv csHR = 2,01 și sHR = 1,20, sunt valori unice care rezumă întreaga perioadă de urmărire. O astfel de sinteză descrie un efect stabil doar dacă ipoteza hazardurilor proporționale este respectată. În caz contrar, raportul unic reprezintă media unui efect variabil în timp.

Ipoteza a fost testată separat pentru cele două scale, cu instrumente diferite. Rezultatele sunt reunite în tabelul 15, structurat în trei panele care răspund la trei întrebări succesive.

Panelul A prezintă testele reziduurilor Schoenfeld scalate pentru modelele cause-specific. Panelul B prezintă interacțiunea dintre infecția VHD și timpul de urmărire în modelul Fine-Gray,

unde un coeficient negativ indică atenuarea efectului în timp. Panelul C prezintă efectul VHD reestimat separat înainte și după un an de la listare.

Rezultatele Panelului A. Pentru ambele modele cause-specific, testele nu arată o încălcare a ipotezei. Nicio covariabilă nu prezintă o valoare p sub 0,05. Testele globale, care evaluează simultan toate covariabilele, sunt nesemnificative (p = 0,819 pentru deces și p = 0,408 pentru transplant). Singura valoare apropiată de prag este cea a infecției VHD în modelul pentru transplant (p = 0,061). Aceasta sugerează o tendință de intensificare în timp, care nu atinge semnificația statistică, dar anticipează rezultatul Panelului C. Prin urmare, estimările csHR din tabelul 13 pot fi interpretate ca efecte medii pe durata urmăririi. Pentru efectul VHD asupra transplantului este posibilă o variație în timp, fără dovadă formală de neproporționalitate (Panelul C).

Figurile 15 și 16 prezintă acest rezultat în formă grafică. O linie aproximativ orizontală indică un efect constant în timp. În ambele figuri, liniile rămân orizontale pe cea mai mare parte a intervalului. Fluctuațiile de la finalul graficelor reflectă numărul mic de pacienți încă la risc și trebuie interpretate cu prudență.

Tabelul 15. Verificarea ipotezei hazardurilor proporționale.

Covariabilă	**Deces pe listă, p**	**Transplant, p**
Panelul A. Reziduuri Schoenfeld scalate (modele Cox cause-specific)		
Infecție VHD	0,479	0,061
Vârstă, per an	0,537	0,334
Sex feminin	0,894	0,377
MELD-Na, per punct	0,938	0,556
Era 2018–2025	0,230	0,971
Test global	0,819	0,408
Model	**Coeficient VHD × timp**	**p**
Panelul B. Proporționalitatea hazardului de subdistribuție pentru VHD (interacțiunea VHD × timp în modelul Fine-Gray)		
Deces pe listă	−0,22	0,036
Transplant	−0,07	0,550
Interval de urmărire	**Deces pe listă, csHR (IC 95%)**	**Transplant, csHR (IC 95%)**
Panelul C. Raportul de hazard cause-specific pentru VHD, segmentat la 1 an		
< 1 an	1,81 (1,05–3,14)	1,81 (1,11–2,97)
≥ 1 an	2,16 (1,35–3,44)	4,95 (2,13–11,50)

Notă. Panelul A prezintă testele reziduurilor Schoenfeld scalate pentru modelele cause-specific, inclusiv testul global. Panelul B prezintă testul ipotezei de proporționalitate a hazardului de subdistribuție pentru VHD. Acesta a fost modelat ca interacțiune VHD × timp, cu timpul de urmărire exprimat în ani. Panelul C prezintă efectul VHD estimat separat pentru cele două intervale de urmărire.

Rezultatele Panelului B. Pentru modelele Fine-Gray, situația este diferită. În modelul pentru transplant, ipoteza este respectată (p = 0,550). În modelul pentru deces, însă, interacțiunea

VHD × timp este semnificativă (coeficient −0,22 per an de urmărire, p = 0,036). Semnul negativ arată că efectul VHD asupra probabilității absolute de deces se atenuează în timp. Prin urmare, valoarea sHR = 1,20 din tabelul 14 nu descrie un efect constant, ci media unui efect descrescător. Această precizare trebuie menționată ori de câte ori valoarea este citată.

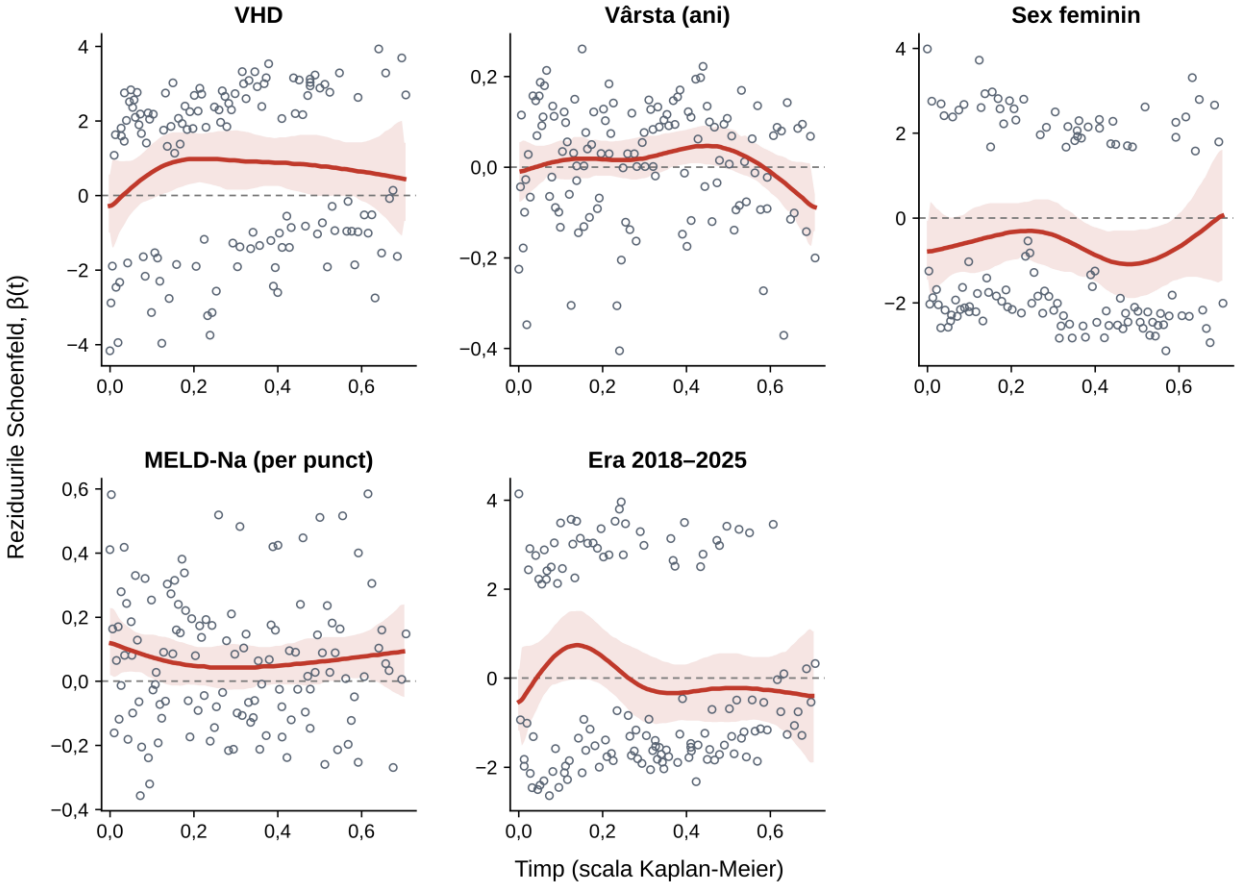

Figura 15. Reziduurile Schoenfeld scalate pentru modelul cause-specific al decesului pe listă.

Rezultatele Panelului C și interpretarea încălcării. Segmentarea la un an explică mecanismul atenuării, iar acest rezultat este important pentru argumentația întregului subcapitol. Hazardul cause-specific al decesului nu scade după primul an, ci crește ușor, de la 1,81 la 2,16. În aceeași perioadă, hazardul transplantului crește de la 1,81 la 4,95. Așadar, hazardul cause-specific al decesului la pacienții cu coinfecție Delta rămâne de aproximativ două ori mai mare pe toată durata așteptării. Însă, începând cu al doilea an, acești pacienți părăsesc lista prin transplant într-un ritm de aproape cinci ori mai mare decât ceilalți candidați. Prin urmare, atenuarea observată pe scala subdistribuției nu reflectă o scădere a agresivității bolii. Ea reflectă intensificarea progresivă a competiției dintre cele două evenimente. Abaterea de la proporționalitate pe scala subdistribuției este deci compatibilă cu rezultatul principal.

Analize de sensibilitate. Efectul infecției VHD asupra decesului pe lista de așteptare a fost reestimat în patru variante prespecificate ale designului analitic. Acestea au vizat schimbarea

comparatorului și a scorului de severitate, ajustarea incrementală, extinderea setului de covariabile și excluderea transplanturilor precoce.

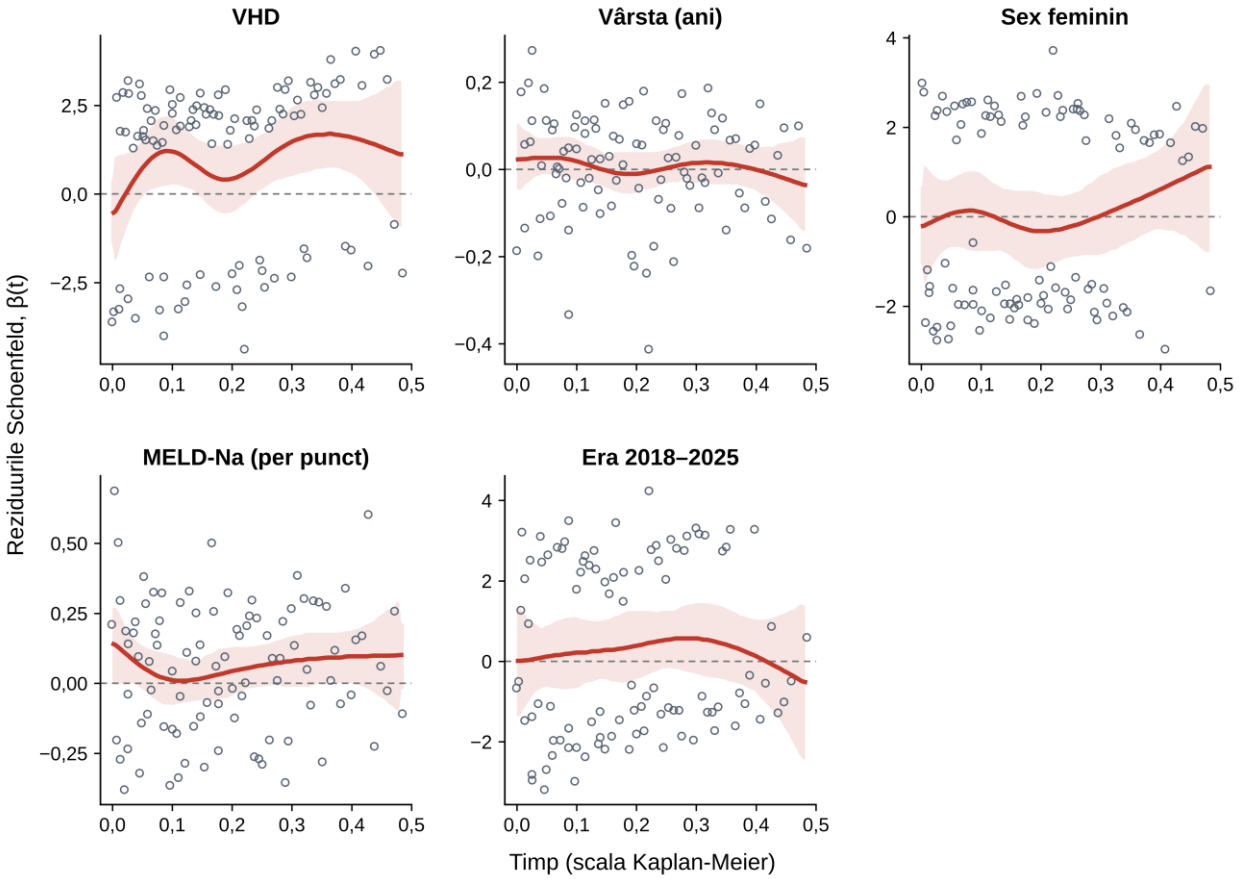

Figura 16. Reziduurile Schoenfeld scalate pentru modelul cause-specific al transplantului.

a) Modificarea comparatorului și a instrumentului de ajustare. Prima obiecție vizează compoziția grupului de referință. Comparația primară opune grupul Delta tuturor celorlalte etiologii reunite. Prin urmare, diferența observată ar putea proveni din eterogenitatea acestui grup, nu din suprainfecția Delta. A doua obiecție vizează instrumentul de ajustare. Scorul MELD-Na ar putea subestima severitatea într-un mod care avantajează sistematic unul dintre grupuri. Versiunea actualizată MELD 3.0 ar putea corecta această distorsiune.

Pentru testarea primei obiecții, modelul a fost reestimat în cohorta virală, cu grupul de comparație restrâns la ciroza virală non-Delta (n = 266). Separat, modelul a fost reestimat față de comparatorul cel mai omogen, monoinfecția VHB (n = 204). Pentru testarea celei de-a doua obiecții, în modelul primar MELD-Na a fost înlocuit cu MELD 3.0, iar celelalte covariabile au rămas aceleași. Rezultatele sunt redate în tabelul 16 și în figura 17.

Restrângerea comparatorului la ciroza virală non-Delta nu modifică rezultatul (tabelul 16, figura 17)

Tabelul 16. 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)

Notă. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. Toate estimările sunt ajustate pentru aceleași covariabile (vârstă, sex, MELD-Na și era de includere), pentru ca rândurile să fie comparabile. În modelul cu MELD 3.0, acest scor înlocuiește MELD-Na. Grupul cu monoinfecție VHB include doar 30 de pacienți, dintre care 19 au decedat pe listă. Din acest motiv, comparația are caracter exploratoriu.

. Raportul de hazard cause-specific rămâne aproape identic (csHR = 2,12, IC 95% 1,38–3,24), iar cel de subdistribuție rămâne nesemnificativ. Înlocuirea scorului MELD-Na cu MELD 3.0 nu modifică semnificativ estimarea (csHR = 2,03, IC 95% 1,41–2,92). Prin urmare, efectul nu pare determinat de includerea cirozelor non-virale în comparator și nici de alegerea scorului de ajustare pentru severitate.

Comparația cu monoinfecția VHB nu reproduce efectul, dar nici nu îl infirmă. După ajustarea pentru aceleași covariabile ca în celelalte rânduri ale tabelului, raportul cause-specific nu este semnificativ (csHR = 0,82, IC 95% 0,49–1,35). Pe scala subdistribuției, incidența cumulativă a decesului este mai mică în grupul Delta (sHR = 0,60, IC 95% 0,40–0,91). Acest rezultat se explică prin structura grupului de referință și prin accesul mai mare la transplant al pacienților Delta. Subgrupul VHB numără doar 30 de pacienți, iar intervalele de încredere sunt largi. Analiza nu are puterea statistică necesară pentru o concluzie fermă. Structura grupului de referință accentuează această limitare. Din cei 30 de pacienți, 19 au decedat pe listă și doar 6 au fost transplantați. Este vorba, așadar, de un subgrup mic, cu mortalitate brută mare și acces redus la transplant. Comparația este raportată din motive de transparență și pentru că literatura o consideră comparatorul ideal. Rezultatul ei are însă doar caracter generator de ipoteze. Efectul VHD asupra hazardului cause-specific al decesului este, așadar, demonstrat față de comparatorii cu volum suficient, dar nu poate fi confirmat față de monoinfecția VHB. Aceasta este o limitare a rezultatului principal.

b) Ajustarea incrementală și identificarea sursei eventualelor modificări. A treia obiecție privește confuzia reziduală. Efectul atribuit infecției VHD ar putea reflecta, de fapt, o diferență de vârstă, de sex sau de severitate între grupuri. Această ipoteză poate fi testată prin introducerea succesivă a covariabilelor și prin urmărirea modificării estimării. Dacă efectul se atenuează substanțial la adăugarea unei anumite covariabile, aceasta reprezintă sursa confuziei. Dacă efectul rămâne stabil, confuzia prin variabilele testate poate fi exclusă.

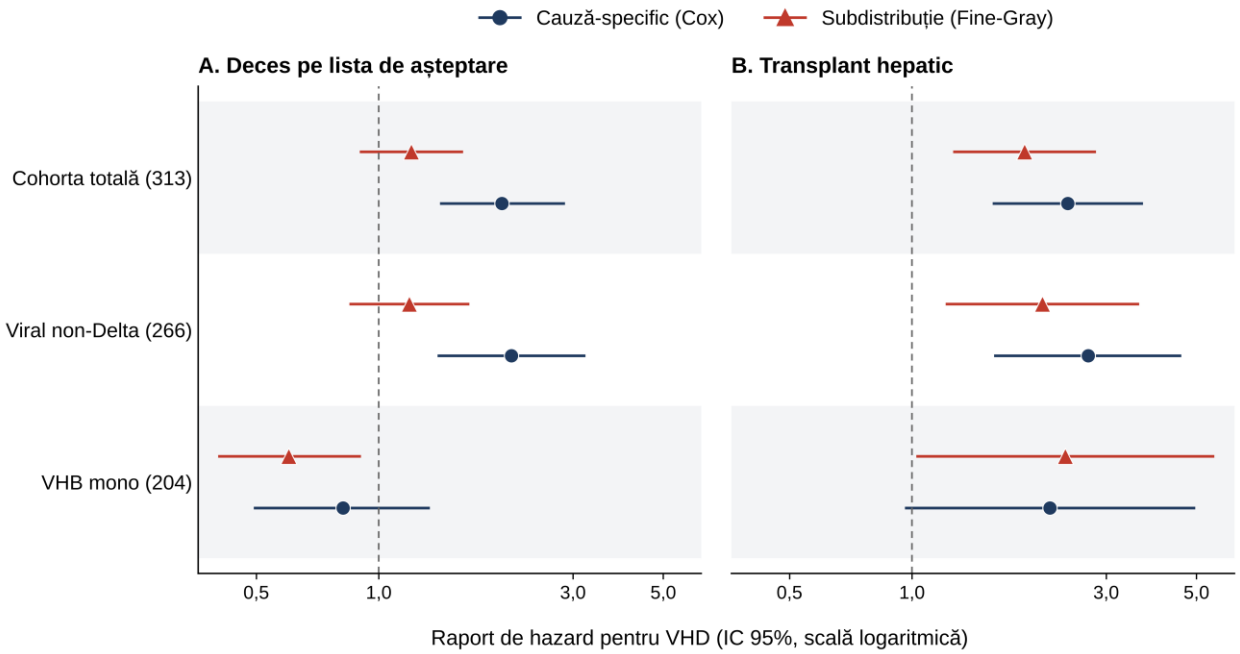

Figura 17. Efectul infecției VHD pe cele trei niveluri de comparator.

Analiza a pornit de la modelul neajustat, care conține doar variabila de expunere. Ulterior au fost adăugate, pe rând, vârsta, sexul, scorul MELD-Na, era de includere și, în final, albumina împreună cu ascita. Fiecare model îl include integral pe cel precedent. Estimările sunt redate în tabelul 17.

Estimarea pe scala cause-specific variază între 1,88 și 2,11 în cele șase modele (tabelul 17), fără inversarea sensului și fără atenuare la introducerea covariabilelor de severitate. Singura modificare notabilă apare la adăugarea sexului, care crește estimarea de la 1,93 la 2,11. Acest efect de supresie se explică prin proporția mai mare de femei în grupul Delta și prin asocierea sexului feminin cu o mortalitate mai redusă. Adăugarea ulterioară a scorului MELD-Na readuce estimarea la 2,01. Pe scala subdistribuției, estimarea rămâne constant nesemnificativă, între 1,16 și 1,20, pe tot parcursul ajustării.

Tabelul 17. Ajustarea incrementală a efectului VHD asupra decesului pe listă.

Model	Covariabile adăugate	csHR (IC 95%)	sHR (IC 95%)
M0	VHD	1,88 (1,32–2,66)**	1,17 (0,87–1,57)
M1	+ vârstă	1,93 (1,35–2,74)**	1,17 (0,87–1,58)
M2	+ sex	2,11 (1,48–3,03)**	1,20 (0,89–1,61)
M3	+ MELD-Na	2,01 (1,40–2,88)**	1,17 (0,87–1,57)
M4	+ eră	2,01 (1,40–2,89)**	1,20 (0,89–1,62)
M5	+ albumină + ascită	1,99 (1,37–2,87)**	1,16 (0,86–1,57)

Notă. ** $p < 0,01$. Modelele sunt cumulative, fiecare model adăugând covariabila indicată la modelul precedent. Modelele M0–M4 sunt estimate pe 313 pacienți, iar M5 pe 311, deoarece albumina serică are două valori lipsă.

Absența unei atenuări substanțiale arată că efectul observat nu se datorează confuziei prin vârstă, sex, severitate sau eră de includere. Analiza clarifică și aparenta discrepanță dintre estimarea brută și cea ajustată. Discrepanța nu există pe scala cause-specific. Ea apare doar pe scala de subdistribuție și reflectă efectul evenimentului competitiv, adică transplantul mai frecvent în grupul Delta.

c) Modelul extins cu covariabile clinice suplimentare. A patra obiecție vizează caracterul restrâns al setului de ajustare. Modelul principal include patru covariabile, alese pe criteriul parcimoniei și al numărului de evenimente disponibile. Totuși, unele variabile cu relevanță prognostică documentată ar putea explica o parte din efectul atribuit etiologiei. Printre acestea se numără funcția de sinteză hepatică, decompensarea, comorbiditatea oncologică și terapia antivirală.

Pentru testarea acestei ipoteze, modelul a fost extins cu albumina serică, prezența ascitei, carcinomul hepatocelular și terapia antivirală anterioară listării. Toate aceste variabile au fost măsurate la momentul includerii. Modelul extins este redat în tabelul 18.

Efectul VHD se menține în modelul extins (csHR = 1,90, IC 95% 1,30–2,77) (tabelul 18). Atenuarea față de modelul principal este de aproximativ 5% și nu modifică interpretarea rezultatului. Analiza evidențiază, în plus, doi predictori independenți ai mortalității pe listă. Carcinomul hepatocelular este un predictor puternic (csHR = 2,38, IC 95% 1,48–3,84), iar ascita un predictor moderat (csHR = 1,50, IC 95% 1,02–2,21). Terapia antivirală anterioară listării nu se asociază semnificativ cu mortalitatea (csHR = 0,92). Acest rezultat era așteptat, deoarece în perioada studiată nu a existat o terapie eficientă împotriva virusului Delta. Analogii nucleoz(t)idici suprimă replicarea VHB, dar nu au efect asupra VHD.

Tabelul 18. Modelul extins pentru decesul pe listă.

Covariabilă	**csHR (IC 95%)**	**sHR (IC 95%)**
Infecție VHD	1,90 (1,30–2,77)**	1,14 (0,84–1,55)
Vârstă, per an	1,01 (0,99–1,03)	1,00 (0,99–1,02)
Sex feminin	0,60 (0,41–0,88)**	0,63 (0,46–0,86)**
MELD-Na, per punct	1,07 (1,03–1,11)**	1,03 (1,00–1,07)
Era II față de Era I	0,86 (0,57–1,31)	0,75 (0,53–1,08)
Albumină, per g/L	1,01 (0,97–1,04)	0,99 (0,97–1,02)
Ascită	1,50 (1,02–2,21)*	1,31 (0,95–1,80)
Carcinom hepatocelular	2,38 (1,48–3,84)**	1,33 (0,91–1,93)
Terapie antivirală	0,92 (0,48–1,76)	0,88 (0,49–1,57)

Notă. * $p < 0,05$. ** $p < 0,01$. Modelul este estimat pe 311 pacienți, deoarece albumina serică are două valori lipsă.

d) Excluderea transplantului precoce și testul urgentărilor clinic. Ultima obiecție privește efectul asupra accesului la transplant, nu efectul asupra decesului. Pacienții Delta sunt transplantați semnificativ mai rapid, iar această constatare ar putea fi explicată prin urgentări clinice. Dacă acești pacienți ajung mai frecvent în situații de decompensare acută care impun transplant de urgență, diferența observată ar reflecta un mecanism punctual. În acest caz, ea nu ar fi o caracteristică a traiectoriei lor pe listă.

Pentru testarea acestei explicații a fost utilizat un indicator obiectiv al urgentării, și anume intervalul de la listare la transplant. Pacienții transplantați în primele 30 de zile și apoi cei transplantați în primele 90 de zile au fost excluși succesiv din analiză, iar modelele au fost reestimate. Dacă diferența ar fi produsă de urgentări, eliminarea acestor cazuri ar trebui să o atenueze sau să o anuleze. Rezultatele sunt redate în tabelul 19.

Tabelul 19. Analiză de sensibilitate cu excluderea transplantului precoce.

Model	**Excluși, n**	**Deces, sHR (IC 95%)**	**Transplant, sHR (IC 95%)**
Model complet (referință)	0	1,20 (0,89–1,62)	1,89 (1,25–2,86)**
Excluzând transplantul < 30 zile	13	1,18 (0,83–1,69)	2,14 (1,35–3,39)**
Excluzând transplantul < 90 zile	33	1,32 (0,92–1,90)	1,95 (1,18–3,24)**

Notă. ** p < 0,01. Rapoarte de hazard Fine-Gray pentru VHD, ajustate pentru vârstă, sex, MELD-Na și eră. Transplantul precoce a fost definit prin intervalul de la listare la transplant sub pragul indicat, utilizat ca indicator obiectiv al urgentării clinice.

Rezultatul contrazice ipoteza urgentărilor (tabelul 19). Excluderea celor 13 pacienți transplantați în primele 30 de zile nu atenuează efectul, ci îl amplifică (sHR = 2,14 față de 1,89). Excluderea celor 33 de pacienți transplantați în primele 90 de zile îl menține practic neschimbat (sHR = 1,95). În ambele scenarii, efectul asupra decesului rămâne nesemnificativ pe scala subdistribuției. Prin urmare, excluderea nu a introdus o distorsiune de selecție în direcția opusă.

Prin urmare, accesul superior la transplant al grupului Delta nu se explică prin transplanturile efectuate în primele 30 sau 90 de zile de la listare. Analiza nu poate exclude însă urgentările mai târzii, care nu au fost înregistrate ca statut formal de alocare.

Sinteza analizelor de sensibilitate. Cele patru analize converg. Efectul cause-specific al infecției VHD asupra decesului pe lista de așteptare se menține între 1,88 și 2,12 în toate specificările în care grupul de comparație are un efectiv suficient. Rezultatul se păstrează indiferent dacă grupul de comparație cuprinde toate etiologiile non-Delta sau doar ciroza virală non-Delta. El nu depinde nici de scorul utilizat pentru severitate, MELD-Na sau MELD 3.0, nici de numărul de covariabile introduse în model. Estimarea de subdistribuție rămâne, la rândul ei, constant nesemnificativă, între 1,14 și 1,32.

Singura specificare care nu reproduce efectul este comparația cu monoinfecția VHB, unde estimarea ajustată nu este semnificativă (csHR = 0,82, IC 95% 0,49–1,35). Grupul de referință are doar 30 de pacienți, iar intervalul de încredere este larg. Comparația are deci caracter exploratoriu și reprezintă o limitare a rezultatului principal. Compararea directă a coinfecției Delta cu monoinfecția VHB necesită cohorte multicentrice.

Această stabilitate constituie principalul argument împotriva ipotezei că rezultatul ar fi produsul unei alegeri metodologice particulare.

Accesul la transplant al grupului Delta este deci mai mare, deși scorurile de alocare nu diferă semnificativ față de grupurile de comparație omogene etiologic (subcapitolul 3.2).

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

Rezultatele din subcapitolul anterior au arătat că infecția VHD se asociază cu un hazard cause-specific al decesului pe lista de așteptare de două ori mai mare (csHR = 2,01) la severitate MELD-Na egală. În schimb, scorurile de alocare nu disting grupul Delta de grupurile de comparație omogene etiologic (subcapitolul 3.2). Așadar, MELD-Na cuantifică corect severitatea biologică generală, dar nu surprinde excesul de risc asociat coinfecției Delta față de etiologiile non-Delta. Față de monoinfecția VHB, acest exces nu a fost confirmat. Această limită poate fi corectată printr-un instrument prognostic care integrează explicit coinfecția VHD alături de MELD. Instrumentul trebuie să fie simplu de calculat la patul bolnavului. El a fost construit pe cohorta națională și validat temporal pe cele două ere de includere. Acesta este Scorul de Prognostic Delta (DPS). Derivarea, validarea și aplicabilitatea sa clinică sunt prezentate în continuare.

Construirea DPS s-a realizat în două etape. Prima etapă a constat în estimarea echivalentului biologic al coinfecției Delta, exprimat în unități MELD-Na. A doua etapă a transformat această estimare într-un scor categorial ușor de calculat la patul bolnavului. Principalul argument în favoarea scorului este însă performanța sa empirică, nu derivarea matematică. Această performanță este documentată în restul subcapitolului.

Echivalentul biologic al coinfecției Delta în unități MELD-Na. Raportul dintre coeficientul variabilei VHD și cel al scorului MELD-Na răspunde la o întrebare clinică precisă. Întrebarea este 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 însă de scala de hazard pe care se face estimarea. Din acest motiv, scala utilizată trebuie precizată explicit. Estimările sunt redate în tabelul 20.

$$\textbf{Echivalent MELD-Na} = \beta(\text{VHD}) / \beta(\text{MELD-Na}) = 0{,}698 / 0{,}065 \approx 10{,}7 \text{ puncte} \quad (1)$$

Tabelul 20. 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

Notă. Coeficienții β sunt logaritmii naturali ai rapoartelor de hazard prezentate în tabelele 13, 14 și 18. Echivalentul se obține ca raport între β(VHD) și β(MELD-Na).

Pe scala cause-specific, care măsoară agresivitatea biologică a bolii, coinfecția Delta echivalează cu aproximativ zece puncte MELD-Na suplimentare (tabelul 20). Modelul extins confirmă ordinul de mărime (9,6 puncte). Pe scala subdistribuției, echivalentul scade la aproximativ cinci puncte. Scăderea nu indică un risc cause-specific mai mic. Ea apare deoarece această scală include efectul compensator al transplantului accelerat, așa cum s-a arătat în subcapitolul 3.4. Prin urmare, rezultatul trebuie raportat ca interval, de aproximativ cinci până la zece puncte MELD-Na. Limita superioară corespunde scalei cause-specific, iar limita inferioară reflectă riscul absolut rezidual după compensarea prin alocare.

Chiar și limita inferioară a acestui interval este clinic relevantă. În cohorta studiată, cinci puncte MELD-Na corespund trecerii de la o categorie de alocare la următoarea. Zece puncte separă decompensarea incipientă de stadiul critic. 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. În practica clinică, o astfel de diferență poate separa un candidat considerat stabil de unul la care urgentarea ar trebui discutată.

Construcția algoritmului DPS. În practică, acest echivalent devine un supliment fix de +2 puncte pe scala DPS. Categoriile MELD-Na utilizate în algoritm acoperă în medie câte șase puncte. Prin urmare, un echivalent de zece puncte MELD-Na corespunde aproximativ cu două trepte categoriale. Suplimentul de +2 puncte este ancorat în estimarea cause-specific. Pe scala subdistribuției, echivalentul de aproximativ cinci puncte 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. O subestimare poate întârzia urgentarea unor candidați cu risc real de deces pe listă.

Supliment VHD = [β(VHD) / β(MELD-Na)] / L = (0,698 / 0,065) / 6 = 10,7 / 6 ≈ 1,8 ≈ 2 puncte (2)

În această formulă, L reprezintă lățimea medie a unei categorii MELD-Na din algoritm, de aproximativ șase puncte. Rezultatul de 1,8 a fost rotunjit la valoarea întreagă cea mai apropiată, adică 2 puncte.

Derivarea prin raportul coeficienților are rol orientativ, nu probator. Scorul este justificat de performanța sa empirică, nu de această cuantificare. Aceasta cuprinde capacitatea de stratificare, discriminarea și stabilitatea efectului în timp, prezentate în secțiunile care urmează. Algoritmul rezultat este sintetizat în tabelul 21.

$$DPS = P(MELD\text{-}Na) + 2 \times I(VHD), \quad (3)$$

unde $P \in \{0; 1; 2; 3\}$ este punctajul categoriei MELD-Na. I(VHD) este 1 în prezența coinfecției Delta (anti-VHD pozitiv și ARN-VHD detectabil) și 0 în absența acesteia.

Tabelul 21. 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 + ARN-VHD detectabil)	+2 puncte
DPS final	Suma celor două componente	0–5 puncte

Notă. Suplimentul de +2 puncte pentru coinfecția Delta este ancorat în echivalentul biologic estimat pe scala cause-specific (aproximativ 10 puncte MELD-Na), redus la scala categorială a DPS (tabelul 20).

Aplicat pe cohorta completă (N = 313), algoritmul generează distribuția din tabelul 22. Aproape jumătate dintre pacienți (49,2%) se află în categoriile DPS 2 și 3. Aceasta este zona intermediară de risc, în care decizia clinică de urgentare este cea mai dificilă. În această zonă, componenta etiologică a DPS poate aduce cea mai mare informație suplimentară față de MELD-Na.

Tabelul 23 prezintă cinci exemple de calcul al DPS la pacienți reali din cohortă. Exemplele 2 și 5 ilustrează cel mai clar rolul scorului. O femeie de 52 de ani cu infecție VHD și MELD-Na de 14 are DPS = 3. Un bărbat de 50 de ani cu monoinfecție VHB și MELD-Na de 22 are DPS = 2. Ambii pacienți se află în categoria de risc intermediar. Conform MELD-Na, prima pacientă ar avea prioritate mai mică decât al doilea pacient. Conform DPS, ea are un scor mai mare, deși scorul ei MELD-Na este cu opt puncte mai mic.

Tabelul 22. Distribuția DPS în cohorta completă (N = 313).

Categorie DPS	Scor	Componența	N (%)
Risc scăzut	0	MELD-Na<12, non-VHD	41 (13,1%)
Risc scăzut	1	MELD-Na 12–17, non-VHD	59 (18,8%)
Risc intermediar	2	MELD-Na 18–24, non-VHD sau MELD-Na<12 + VHD	66 (21,1%)
Risc intermediar	3	MELD-Na>24, non-VHD sau MELD-Na 12–17 + VHD	88 (28,1%)
Risc înalt	4	MELD-Na 18–24 + VHD	55 (17,6%)
Risc înalt	5	MELD-Na>24 + VHD	4 (1,3%)

Notă. Pe cele trei niveluri de risc clinic, repartizarea este următoarea. Riscul scăzut (DPS 0–1) cuprinde 100 de pacienți (31,9%), riscul intermediar (DPS 2–3) cuprinde 154 de pacienți (49,2%), iar riscul înalt (DPS 4–5) cuprinde 59 de pacienți (18,8%).

Tabelul 23. Exemple de calcul al DPS.

#	Profilul pacientului	Categoria MELD-Na	VHD	DPS	Categorie
1	Bărbat 45 ani, VHB monoinfecție, MELD-Na=10	0	0	0	Scăzut
2	Femeie 52 ani, VHD pozitiv, MELD-Na=14	1	+2	3	Intermediar
3	Bărbat 48 ani, VHD pozitiv, MELD-Na=20	2	+2	4	Înalt
4	Bărbat 55 ani, VHD pozitiv, MELD-Na=26	3	+2	5	Înalt
5	Bărbat 50 ani, VHB monoinfecție, MELD-Na=22	2	0	2	Intermediar

Stratificarea riscului cause-specific de deces. Validarea scorului a urmărit trei întrebări. Prima este dacă DPS separă pacienții pe niveluri distincte de risc. A doua este dacă discriminează mai bine decât MELD-Na. A treia este dacă rezultatul se menține la pacienți care nu au contribuit la derivarea regulii. Alegerea scalei pentru această evaluare are importanță. Așa cum s-a arătat în subcapitolul 3.4, hazardul cause-specific descrie rata decesului la pacienții aflați încă pe listă. Incidența cumulativă măsoară probabilitatea reziduală de deces după compensarea prin transplant. Un instrument destinat prioritizării trebuie evaluat pe prima scală. Decizia de alocare se ia pentru

a preveni evenimentul, nu după ce competiția dintre evenimente s-a încheiat. Stratificarea pe categorii este redată în tabelul 24.

Tabelul 24. Stratificarea riscului de deces pe categoriile DPS.

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

Notă. Modele Cox cause-specific univariabile, cu transplantul tratat drept cenzurare. csHR reprezintă raportul de hazard cause-specific. Concordanța este 0,609 pentru modelul categorial și 0,619 pentru modelul continuu. Efectivele pe categorii corespund distribuției din tabelul 22. Decesul la 1, 3 și 5 ani este estimat ca incidență cumulativă (Aalen-Johansen), cu transplantul ca eveniment competitiv (testul Gray, p = 0,071).

Pe scala cause-specific, hazardul decesului crește de la o categorie la alta (tabelul 24). Față de categoria de risc scăzut, hazardul cause-specific al decesului este de 1,56 ori mai mare în categoria intermediară și de 3,43 ori mai mare în categoria înaltă. Modelul continuu indică o creștere de 41% a hazardului pentru fiecare punct suplimentar de scor (csHR = 1,41, IC 95% 1,23–1,61). Pentru categoria de risc înalt și pentru modelul continuu, $p < 0,001$.

Incidența cumulativă a decesului la un an a fost de 13,8% în categoria de risc scăzut, de 17,2% în cea intermediară și de 35,6% în cea înaltă. La cinci ani, valorile au fost de 38,7%, 40,9% și 52,5% (tabelul 24). Pe această scală, diferența dintre categorii nu atinge însă semnificația statistică pentru deces (testul Gray, p = 0,071) (figura 18). Pentru accesul la transplant, diferența dintre categorii este marcată (testul Gray, $p < 0,001$). Această divergență reproduce la nivelul scorului fenomenul descris pentru variabila VHD în subcapitolul 3.4. Pacienții cu scor mare decedează mai repede, dar sunt și transplantați preferențial. Transplantul le maschează astfel mortalitatea absolută. Prin urmare, DPS ordonează pacienții după hazardul cause-specific al decesului pe listă. Această mărime este relevantă pentru decizia de prioritizare. Scorul nu măsoară probabilitatea reziduală de deces după intervenția sistemului de alocare.

Această observație are o consecință practică importantă și constituie, totodată, o limitare declarată a scorului. DPS nu poate fi utilizat pentru a estima probabilitatea absolută de deces pe listă a unui pacient. El servește la ierarhizarea pacienților după urgența relativă a nevoii de transplant. Rezultatul este concordant cu cel al analizei de cluster. Fenotipul portal-hipertensiv identificat în subcapitolul 3.3 are o mortalitate de 27% la un an, deși scorul MELD-Na median este 16 și encefalopatia lipsește complet

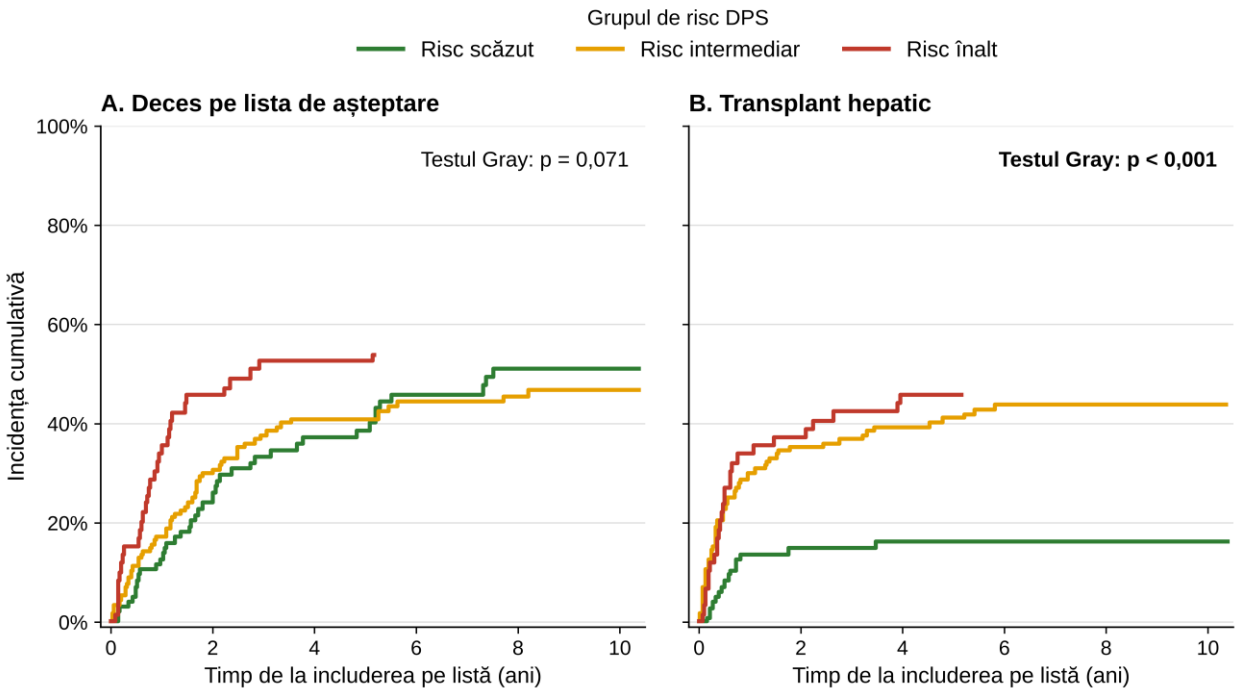

Figura 18. Incidența cumulativă a decesului pe listă și a transplantului pe categoriile DPS.

. Este tipul de pacient pe care instrumentele de alocare bazate pe funcția de sinteză îl pot identifica greu. Această concordanță trebuie interpretată cu prudență. Coinfecția VHD a fost una dintre variabilele analizei de cluster, iar DPS include aceeași variabilă. Cele două abordări nu sunt, așadar, complet independente.

Capacitatea de discriminare comparativ cu MELD-Na. Compararea sistematică cu scorul MELD-Na a fost realizată prin aria de sub curba ROC dependentă de timp, estimată în două variante (figura 19). Prima variantă consideră drept controale pacienții rămași pe listă și tratează transplantul ca simplă cenzurare. A doua variantă este adecvată cadrului riscurilor competitive și include pacienții transplantați în grupul de control. Ambele variante sunt raportate, deoarece conduc la concluzii diferite.

Conform primei definiții, DPS are valori numeric superioare scorului MELD-Na la orizonturi de 3 și 5 ani (0,707 față de 0,636 și 0,721 față de 0,644). Diferența atinge pragul convențional în testarea neajustată (p = 0,049 la ambele orizonturi), dar nu îl mai atinge după corecția pentru comparații multiple (p = 0,112 și p = 0,110). Prin urmare, rezultatul indică o tendință consecventă de superioritate, nu o diferență demonstrată statistic.

Conform celei de-a doua definiții, discriminarea ambelor scoruri scade considerabil și se reduce pe măsură ce orizontul crește. DPS scade de la 0,622 la 0,560, iar MELD-Na de la 0,629 la 0,548. Diferențele dintre cele două scoruri nu ating semnificația statistică la niciun orizont. La un an, cele două instrumente sunt practic echivalente. Această scădere comună nu este o deficiență specifică a DPS. Ea reprezintă o limitare intrinsecă a oricărui scor de severitate măsurat o singură

dată, la momentul listării. Limitarea este mai evidentă într-o cohortă în care transplantul redistribuie masiv pacienții. Rezultatul confirmă din nou mecanismul descris în subcapitolul 3.4.

Pragul optim pentru predicția decesului la un an, stabilit prin indicele Youden, a fost DPS ≥ 4 (figura 19B). El coincide cu limita categoriei de risc înalt, ceea ce susține împărțirea scorului pe trei categorii. La acest prag, sensibilitatea a fost de 35,8%, iar specificitatea de 88,3%. Pragul DPS ≥ 3 a avut o sensibilitate mai mare (61,2%), dar o specificitate de numai 59,1%. Aria de sub curbă la un an a fost apropiată la pacienții cu coinfecție Delta (0,635) și la cei fără coinfecție (0,623).

Valoarea principală a DPS nu constă, așadar, într-o capacitate de discriminare superioară scorului MELD-Na. Ea constă în stratificarea explicită a riscului cause-specific pe trei categorii operaționale și în integrarea etiologiei Delta într-un instrument calculabil la patul bolnavului. Această valoare trebuie interpretată în raport cu o particularitate structurală a listei naționale, descrisă în subcapitolul 3.1. Astfel, 46,6% dintre candidați au fost incluși cu un scor MELD-Na de cel mult 14 puncte, iar peste 80% au fost incluși sub pragul de 20. Într-o cohortă concentrată în zona scorurilor mici, capacitatea MELD-Na de a ierarhiza pacienții este intrinsec limitată. Componenta etiologică aduce o separare suplimentară acolo unde scorul de alocare discriminează cel mai slab.

Stabilitatea efectului în timp. Reproductibilitatea gradientului a fost testată prin estimarea separată a efectului pe cele două ere de includere, care corespund unor practici clinice și unor disponibilități de organe diferite. Rezultatele sunt prezentate în tabelul 25.

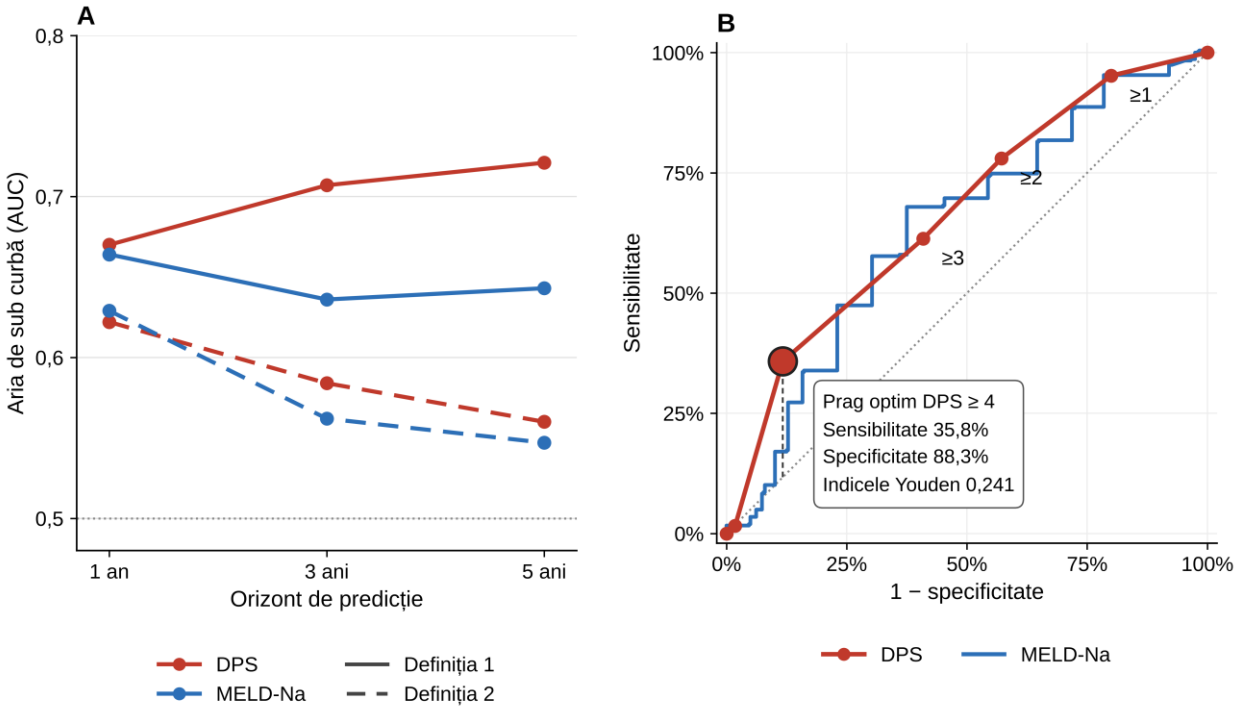

Figura 19. Discriminarea DPS comparativ cu MELD-Na și pragul optim al scorului.

A. Aria de sub curbă dependentă de timp. B. Curba ROC la un an.

Tabelul 25. 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

Notă. Modele Cox cause-specific univariabile, estimate independent pe fiecare eră. Intervalele de încredere se suprapun larg, ceea ce indică absența unei modificări semnificative a efectului între cele două perioade.

Gradientul se reproduce independent în ambele perioade, cu o magnitudine chiar mai mare în era prospectivă (csHR = 1,64 față de 1,32) (tabelul 25). Intervalele de încredere se suprapun larg, astfel încât diferența dintre ere nu este semnificativă. Rezultatul susține stabilitatea efectului în timp, în condiții de practică clinică și de disponibilitate a organelor diferite.

Suplimentul de 2 puncte a fost însă stabilit pe întreaga cohortă. De aceea, scorul a fost supus și unei validări temporale cu derivare exclusiv pe Era I. În Era I, în același model ajustat pentru vârstă, sex și MELD-Na, 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, față de 10,8 puncte pe întreaga cohortă în același model (10,7 în modelul principal, care include și era, tabelul 20). Valoarea corespunde aproximativ unei trepte și jumătate de categorie MELD-Na, deci se află între un supliment de o treaptă și unul de două trepte. În Era II, varianta cu supliment de o treaptă a avut un csHR per punct de 1,99 (IC 95% 1,39–2,85) și un indice de concordanță de 0,661. Forma finală a scorului, cu supliment de două trepte, a avut o performanță comparabilă (indice de concordanță 0,652, AIC identic). Pe categorii, hazardul a fost de 2,92 ori mai mare în categoria intermediară (IC 95% 1,30–6,55) și de 6,41 ori mai mare în categoria înaltă (IC 95% 2,50–16,41), față de categoria de risc scăzut. Concordanța pe categorii a fost de 0,659. Validarea temporală susține, așadar, capacitatea scorului de a stratifica riscul în Era II. Independența față de derivare este deplină doar pentru varianta cu o treaptă. Suplimentul de două trepte a fost ales și pe baza datelor din Era II. Rotunjirea echivalentului derivat din Era I la două trepte este o alegere deliberată, care acordă etiologiei o pondere mai mare decât estimarea din Era I, fără pierdere de performanță față de varianta cu o treaptă.

Calibrarea scorului. Calibrarea a fost evaluată în validarea temporală, pe scala cause-specific. Panta de calibrare pe predictorul liniar a fost de 1,77 (IC 95% 0,84–2,70) și nu a diferit semnificativ de valoarea ideală 1 (p = 0,106). Estimarea punctuală indică un gradient de risc mai abrupt în Era II decât cel prezis de modelul derivat pe Era I, în acord cu efectul mai mare per punct de scor din Era II (tabelul 25). Riscul de deces la un an a fost supraestimat în categoria scăzută

(13,6% prezis față de 6,3% observat) și subestimat în categoria înaltă (32,4% față de 67,6%). În categoria intermediară, valorile au fost apropiate (23,1% și 26,5%). Riscul global observat a depășit ușor riscul prezis (O/E = 1,25). Intervalele de încredere au fost largi, din cauza efectivelor mici din Era II. Riscul observat a fost estimat cu transplantul tratat ca cenzurare. Pe scala incidenței cumulative, calibrarea a fost slabă.

3.6. Concluzii

1) Cohorta națională de candidați la transplant hepatic (N = 313) este dominată de coinfecția VHB/VHD (55,6%). Peste 80% dintre pacienți au fost incluși pe listă cu un scor MELD-Na sub 20, ceea ce limitează capacitatea acestui scor de a ierarhiza riscul.
2) Pacienții cu coinfecție Delta au fost incluși pe listă cu patru până la cinci ani mai tineri și au avut semne mai accentuate de hipersplenism.
3) Analiza PAM a identificat trei fenotipuri clinico-biologice, cu funcție hepatică relativ păstrată, hepatocelular și portal-hipertensiv. Fenotipul portal-hipertensiv a avut cea mai mare mortalitate la un an (27%), la un scor MELD-Na median de 16 și în absența encefalopatiei.
4) Coinfecția Delta s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului pe listă de două ori mai mare (csHR 2,01, IC 95% 1,40–2,89), independent de vârstă, sex, MELD-Na și era de includere. Pe scala subdistribuției efectul nu a fost semnificativ (sHR 1,20), deoarece pacienții Delta au fost transplantați mai devreme și mai frecvent.
5) Scorul de Prognostic Delta, care adaugă 2 puncte pentru coinfecția Delta la categoria MELD-Na, a stratificat riscul cause-specific de deces pe trei categorii, iar stratificarea s-a păstrat în validarea temporală.

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

Capitolul răspunde obiectivului 5 al cercetării, care vizează rezultatele precoce și tardive ale transplantului hepatic la pacienții cu ciroză hepatică de etiologie virală Delta. Rezultatele sunt prezentate în ordinea în care apar în evoluția pacientului. Mai întâi sunt descrise rezultatele precoce, din primele 90 de zile, apoi rezultatele tardive, la pacienții care au depășit această perioadă. Urmează supraviețuirea pe întreaga durată a urmăririi, ceilalți factori asociați cu supraviețuirea și beneficiul transplantului exprimat în ani de viață câștigați.

4.1. Cohorta post-transplant și seturile de analiză

Seria completă de transplanturi la adulți include 168 de pacienți (tabelul 26), 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%), care formează subcohorta B1. Ceilalți 90 de pacienți formează subcohorta B2 și au fost transplantați în Italia (43), România (21), Turcia (11) și în alte țări (15). Constituirea cohortei este prezentată în figura 5.

Tabelul 26. Caracteristicile cohortei post-transplant (N = 168).

Caracteristica	Total (N = 168)	Delta (n = 111)	Non-Delta (n = 57)	p
Sex feminin, n (%)	76 (45,2%)	47 (42,3%)	29 (50,9%)	0,328
Vârstă la transplant, ani	51 (44–57)	49 (43–56)	53 (44–58)	0,099
MELD-Na la listare*	16 (13–19)	16 (13–19)	16 (14–19)	0,654
Transplant în RM, n (%)	78 (46,4%)	58 (52,3%)	20 (35,1%)	0,049
Transplant în Italia, n (%)	43 (25,6%)	25 (22,5%)	18 (31,6%)	0,262
Transplant în România, n (%)	21 (12,5%)	14 (12,6%)	7 (12,3%)	1,000
Transplant în Turcia, n (%)	11 (6,5%)	5 (4,5%)	6 (10,5%)	0,187
Alte țări, n (%)	15 (8,9%)	9 (8,1%)	6 (10,5%)	0,582
Donator viu, n (%)	37 (22,0%)	26 (23,4%)	11 (19,3%)	0,694
Decedați post-transplant, n (%)	30 (17,9%)	17 (15,3%)	13 (22,8%)	0,288
Urmărire post-transplant, ani	5,6 (2,0–8,9)	5,6 (1,9–8,7)	5,5 (2,1–8,9)	0,618

Notă. Variabilele continue sunt exprimate ca mediană și interval intercuartilic și au fost comparate prin testul Mann-Whitney. Variabilele categoriale au fost comparate prin testul exact Fisher. * Scorul MELD-Na la listare este disponibil pentru cei 104 pacienți transplantați de pe lista națională.

Analizele din acest capitol folosesc trei seturi de pacienți, alese în funcție de datele disponibile. Analiza principală a supraviețuirii se sprijină pe cei 104 pacienți transplantați de pe lista națională de așteptare, 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 pentru toți. Complicațiile precoce sunt analizate pe subcohorta B1 (n = 78), singura cu documentație perioperatorie completă. Cohorta B completă (N = 168) este folosită ca analiză de sensibilitate.

Alegerea cohortei analitice are o justificare directă în date. Cei 64 de pacienți din subcohorta B2 care nu au fost înscriși pe lista națională au intrat în evidență doar după revenirea în țară. În acest grup s-au înregistrat 8 decese, primul la 179 de zile de la transplant. Toate cele 14 decese din primele 30 de zile aparțin pacienților transplantați de pe lista națională. Decesele perioperatorii survenite în străinătate la pacienții neînscriși pe listă nu au putut fi, așadar, surprinse. Includerea acestor pacienți în analiza principală ar supraestima supraviețuirea precoce.

Caracteristicile cohortei analitice pe grupuri etiologice sunt prezentate în tabelul 27. Cele două grupuri au fost comparabile la momentul transplantului. 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. Scorul MELD-Na la listare, durata așteptării, proporția grefelor de la donator viu și frecvența carcinomului hepatocelular au fost apropiate.

Tabelul 27. 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

Notă. Mediană (interval intercuartilic) și testul Mann-Whitney pentru variabilele continue. Număr (procent) și testul exact Fisher pentru variabilele categoriale.

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

Mortalitatea precoce. În cohorta analitică, 14 pacienți (13,5%) au decedat în primele 30 de zile și 16 (15,4%) în primele 90 de zile (tabelul 28). Cele mai scurte durate de supraviețuire au fost de 2, 3, 8, 8, 8, 10, 11, 13, 14 și 14 zile. Zece dintre cele 14 decese s-au produs, așadar, în primele două săptămâni.

Mortalitatea precoce nu a diferit între grupurile etiologice. La 30 de zile au decedat 10 din cei 72 de pacienți cu coinfecție Delta (13,9%) și 4 din cei 32 de pacienți cu alte etiologii (12,5%). La 90 de zile, proporțiile au fost de 15,3% și 15,6%.

Tabelul 28. 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%)	p (30 / 90 zile)
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)	1,000 / 1,000
Alte etiologii	4/32, 12,5% (3,5–29,0)	5/32, 15,6% (5,3–32,8)	

Notă. Intervale de încredere exacte (Clopper-Pearson). Comparația dintre grupurile etiologice prin testul exact Fisher. Trei pacienți transplantați în ultimele luni ale perioadei de studiu au o urmărire mai scurtă de 90 de zile și sunt incluși la numitor.

Complicațiile precoce. Complicațiile din primele 90 de zile au fost analizate la cei 78 de pacienți operați în programul național, dintre care 58 cu coinfecție Delta. 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 29). Registrul național nu conține gradarea severității conform clasificării Clavien-Dindo [136]. Cifrele includ, prin urmare, orice complicație documentată și nu pot fi comparate direct cu seriile care raportează doar complicațiile majore.

Tabelul 29. 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	—

Notă. Categoriile nu se exclud reciproc. Comparații prin testul exact Fisher. Indicatorul global este înregistrat separat în registru.

Niciuna dintre categorii nu a diferit semnificativ între grupuri. Complicațiile vasculare și biliare au fost numeric mai frecvente la pacienții Delta (13,8% față de 5,0% și 10,3% față de 5,0%), dar efectivul grupului de comparație este de numai 20 de pacienți. Disfuncția de grefă a fost consemnată pe baza documentației clinice, deoarece registrul nu conține parametrii necesari

definițiilor standardizate ale disfuncției precoce de grefă [139, 140, 141]. Pe ansamblul subcohortei, complicațiile medicale au fost mai frecvente decât cele chirurgicale. Encefalopatia și complicațiile respiratorii au ocupat primele două poziții, înaintea celor vasculare și biliare.

Efectul fiecărei complicații asupra supraviețuirii nu poate fi estimat cu datele disponibile. Registrul nu consemnează data apariției complicațiilor, iar majoritatea deceselor survin în același interval de 90 de zile. Tratarea complicațiilor ca variabile cunoscute la momentul intervenției ar introduce un bias de timp imortal. Complicațiile infecțioase ilustrează această limită. Dintre cei zece pacienți cu infecție documentată, cinci au decedat la 8, 10, 14, 28 și 29 de zile, iar ceilalți cinci erau în viață la încheierea urmăririi. Din acest motiv, complicațiile sunt raportate descriptiv.

Coinfecția Delta și decesul la 30 de zile. Pentru a verifica dacă absența diferenței se menține la severitate comparabilă, 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 (tabelul 30). Covariabilele de ajustare au fost prespecificate pe criterii clinice.

Tabelul 30. Coinfecția Delta și mortalitatea la 30 de zile, model logistic ajustat (n = 104, 14 decese).

Covariabilă	OR (IC 95%)	p
Coinfecție Delta	1,00 (0,26–3,81)	0,997
MELD-Na la listare, per punct	1,14 (0,99–1,30)	0,061
Grefă de la donator viu	5,49 (1,59–18,95)	0,007

Notă. Regresie logistică. Testul raportului de verosimilitate pentru coinfecția Delta, p = 0,997. Numărul mic de evenimente conferă estimărilor un caracter orientativ.

După ajustare, coinfecția Delta nu s-a asociat cu decesul la 30 de zile (OR = 1,00). Intervalul de încredere, de la 0,26 la 3,81, rămâne însă larg. Dintre covariabilele de ajustare, tipul donatorului s-a asociat cu rezultatul, iar pentru scorul MELD-Na asocierea a avut direcția așteptată, fără a atinge semnificația statistică.

Rezultatele precoce pot fi rezumate astfel. Mortalitatea perioperatorie a fost de 13,5% la 30 de zile și nu a depins de etiologie. Profilul complicațiilor precoce a fost asemănător în cele două grupuri etiologice.

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

Rezultatele tardive au fost analizate la pacienții aflați în viață și în urmărire la 90 de zile de la transplant. Din cei 104 pacienți ai cohortei analitice, 16 decedaseră până la acest moment, iar 3 aveau o urmărire mai scurtă. Analiza include, așadar, 85 de pacienți, dintre care 59 cu coinfecție Delta. Urmărirea lor mediană a fost de 7,1 ani (IQR 3,7–9,6).

Supraviețuirea după perioada perioperatorie. După ziua 90 s-au înregistrat 6 decese, 4 în grupul Delta și 2 în grupul non-Delta. Ele au survenit la 231, 335 și 472 de zile și la 5,0, 5,6 și

10,5 ani de la transplant. 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 31, figura 20). Ea nu a diferit între grupurile etiologice (testul log-rank, p = 0,927). Trei dintre cei șase pacienți decedați tardiv aveau carcinom hepatocelular la momentul listării.

Tabelul 31. 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%]

Notă. Estimări Kaplan-Meier, cu timpul măsurat de la ziua 90 după transplant. Intervale de încredere prin metoda Greenwood. Testul log-rank Delta față de alte etiologii, p = 0,927.

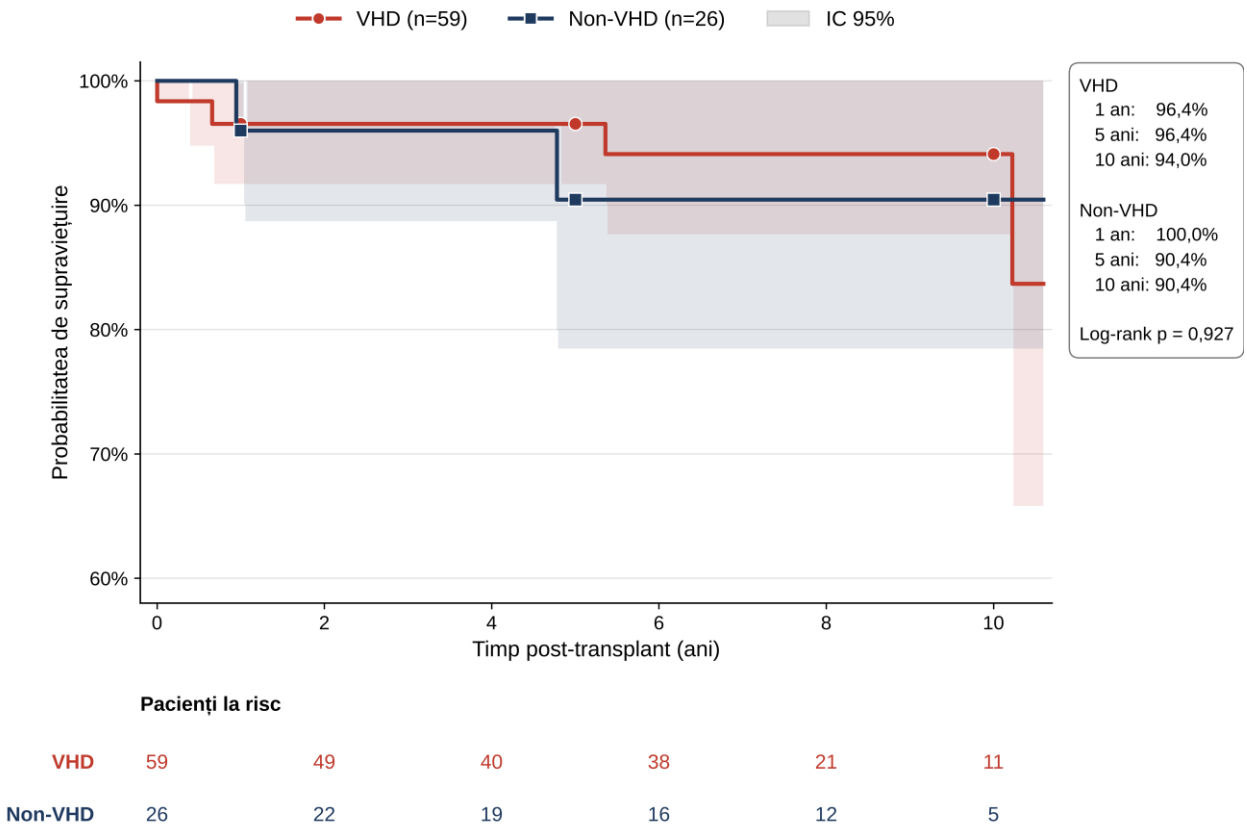

Figura 20. Supraviețuirea la pacienții aflați în viață la 90 de zile de la transplant, pe grupuri etiologice (n = 85).

Pacientul care depășește perioada perioperatorie are, prin urmare, un prognostic favorabil pe termen lung, indiferent de etiologie. Cu doar șase evenimente, rezultatele tardive pot fi descrise, dar nu pot fi modelate. Analiza nu permite identificarea unor factori de risc ai decesului tardiv.

Alte evenimente tardive. Registrul național consemnează un retransplant și un caz de cancer de novo (cancer rectal) în cohorta analitică. Complicațiile tardive nu sunt înregistrate

sistematic, cu dată de apariție. Incidența lor nu poate fi, de aceea, estimată. Funcția grefei și funcția renală pe termen lung nu sunt disponibile ca variabile de registru.

Recurența virală sub profilaxie. 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. Dintre ei, 45 au depășit 90 de zile și 39 au depășit un an de la transplant. Limita superioară a intervalului de încredere de 95% pentru recurență este de 6,2% la toți cei 58 de receptori și de 7,9% la cei 45 urmăriți peste 90 de zile (metoda exactă).

Protocolul profilactic al programului național combină imunoglobulina anti-HBs (HBIG), administrată intraoperator și postoperator, cu analogi nucleoz(t)idici (entecavir 0,5 mg/zi sau tenofovir 300 mg/zi), administrați pe termen nedefinit. Rezultatul are două limite. Administrarea HBIG după transplant este consemnată individual în registru doar la 16 dintre cei 58 de receptori cu coinfecție Delta. Datele determinărilor virusologice de control nu sunt înregistrate, astfel încât durata efectivă a supravegherii virusologice nu poate fi calculată separat de durata urmăririi clinice. Absența recurenței este concordantă cu eficiența profilaxiei combinate, dar trebuie interpretată în aceste limite.

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

Supraviețuirea a fost estimată prin metoda Kaplan-Meier 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 32, figura 21). Mediana supraviețuirii nu a fost atinsă.

Registrul european ELTR raportează, pentru ciroza VHB decompensată, o supraviețuire de 83% la un an, 75% la cinci ani și 68% la zece ani [119]. Supraviețuirea din cohorta studiată este apropiată de aceste valori la un an și numeric mai mare la cinci și la zece ani. Comparația are caracter orientativ, deoarece perioadele de includere diferă.

Supraviețuirea nu a diferit semnificativ între pacienții cu coinfecție Delta și cei cu alte etiologii (figura 22). Diferența dintre grupuri a fost de −2,4 puncte procentuale la un an (IC 95% de la −18,1 la 13,3) și de 0,9 puncte procentuale la cinci ani (IC 95% de la −15,7 la 17,5). Raportul de hazard pentru coinfecția Delta a fost de 0,98 (IC 95% 0,40–2,42). Precizia acestei estimări este însă redusă. Intervalul de încredere este compatibil atât cu un risc de deces de peste două ori mai mic, cât și cu unul de peste două ori mai mare la pacienții Delta.

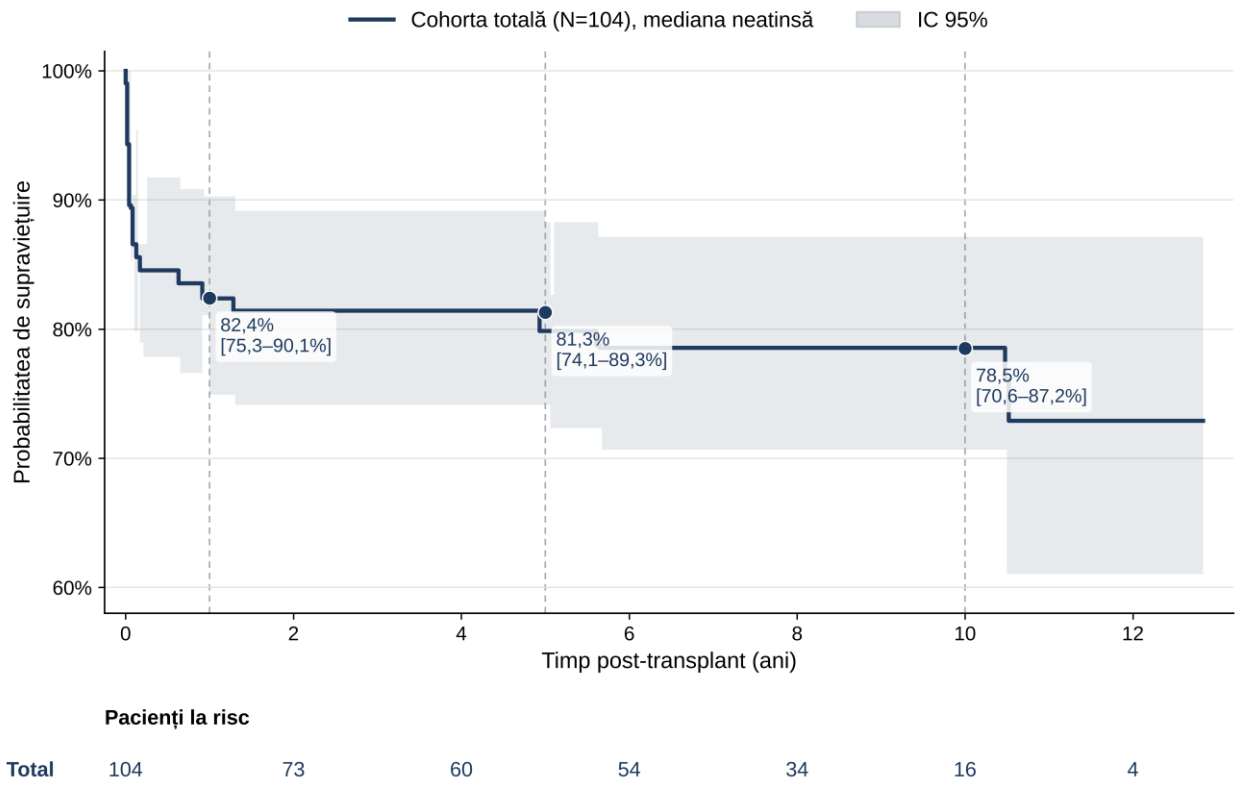

Figura 21. Curba Kaplan-Meier a supraviețuirii globale post-transplant (n = 104).

Cu 22 de decese și o repartiție de aproximativ 70% față de 30% între grupuri, puterea statistică a permis detectarea doar a unui raport de hazard de aproximativ 3,5 sau mai mare. Absența unei diferențe semnificative nu echivalează, prin urmare, cu demonstrarea echivalenței celor două grupuri. Grupul de comparație reunește etiologii virale și non-virale, ale căror efective sunt prea mici pentru o comparație separată cu monoinfecția VHB.

Pe lista de așteptare, coinfecția Delta s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului de două ori mai mare față de ansamblul celorlalte etiologii (subcapitolul 3.4). După transplant, această diferență nu se mai regăsește.

Tabelul 32. Supraviețuirea post-transplant pe grupuri etiologice.

Grup	N	Decese	1 an [IC 95%]	5 ani [IC 95%]	10 ani [IC 95%]
Analiza principală, transplantați de pe lista națională (log-rank p = 0,974)					
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%]
Analiza de sensibilitate, Cohorta B completă (log-rank p = 0,316)					
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%]

Notă. Estimări Kaplan-Meier, cu intervale de încredere de 95% prin metoda Greenwood.

În analiza de sensibilitate pe Cohorta B completă, supraviețuirea a fost numeric mai mare în grupul Delta la cinci și la zece ani, fără semnificație statistică (HR = 0,69, IC 95% 0,34–1,43). Valorile mai mari din această analiză reflectă în parte selecția pacienților din subcohorta B2, descrisă în subcapitolul 4.1. Concluzia rămâne aceeași în ambele analize.

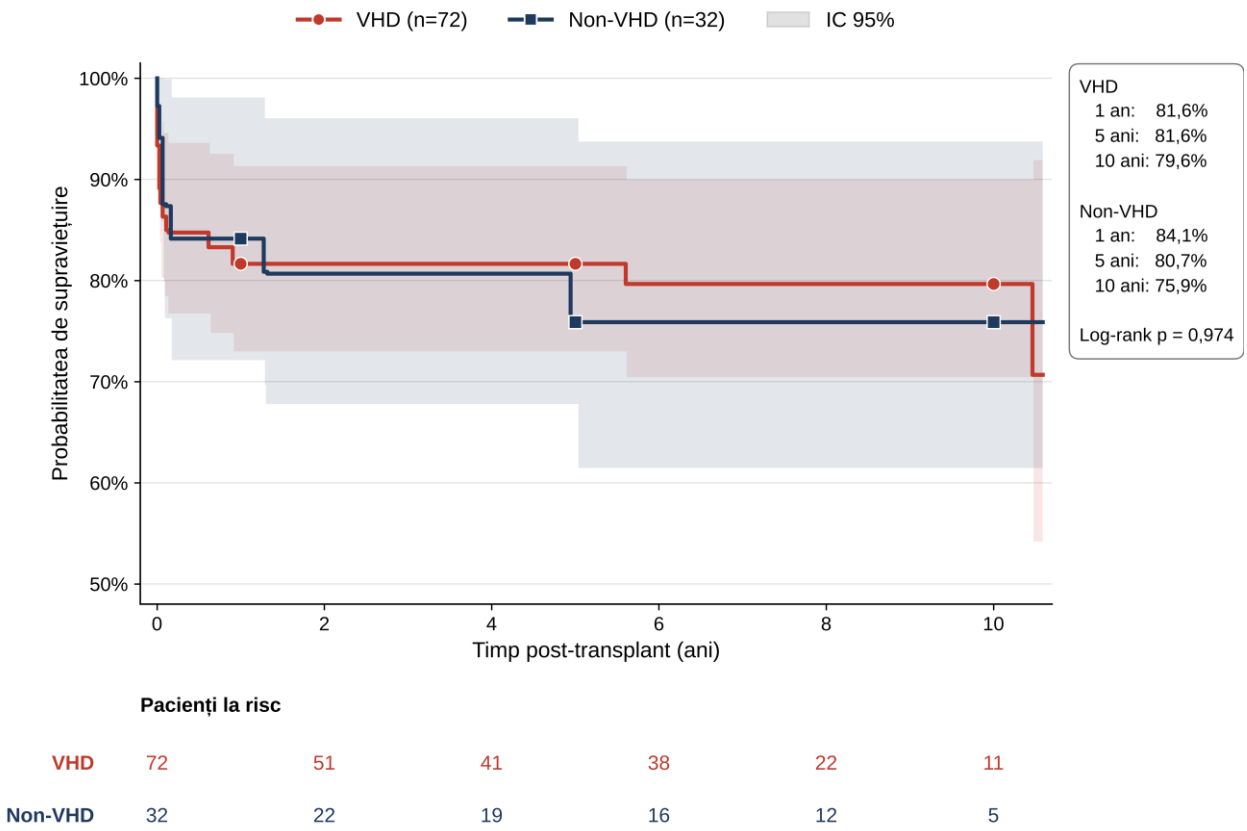

Figura 22. Supraviețuirea post-transplant în funcție de etiologie (n = 104).

4.5. Alți factori asociați cu supraviețuirea post-transplant

Pe lângă etiologie, au fost explorați factorii recunoscuți în literatură ca determinanți ai supraviețuirii după transplant. Asocierile univariabile sunt prezentate în tabelul 33. Cu 22 de decese, analiza are caracter exploratoriu, iar estimările nu au fost ajustate pentru comparații multiple.

Carcinomul hepatocelular. Carcinomul hepatocelular a fost documentat la 20 din cei 104 pacienți (19,2%), cu o frecvență apropiată în cele două grupuri etiologice (tabelul 27). 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 (testul log-rank, p = 0,027) (figura 23). Diferența apare în primul an, interval în care decesul perioperator și recurența tumorală precoce sunt ambele mecanisme posibile. Efectivul de opt decese nu permite separarea lor. Rezultatul nu pune în discuție criteriile de selecție, dar arată că la acești pacienți trebuie așteptată o supraviețuire mai mică.

Tabelul 33. 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

Notă. Regresie Cox univariabilă. HR reprezintă raportul de hazard.

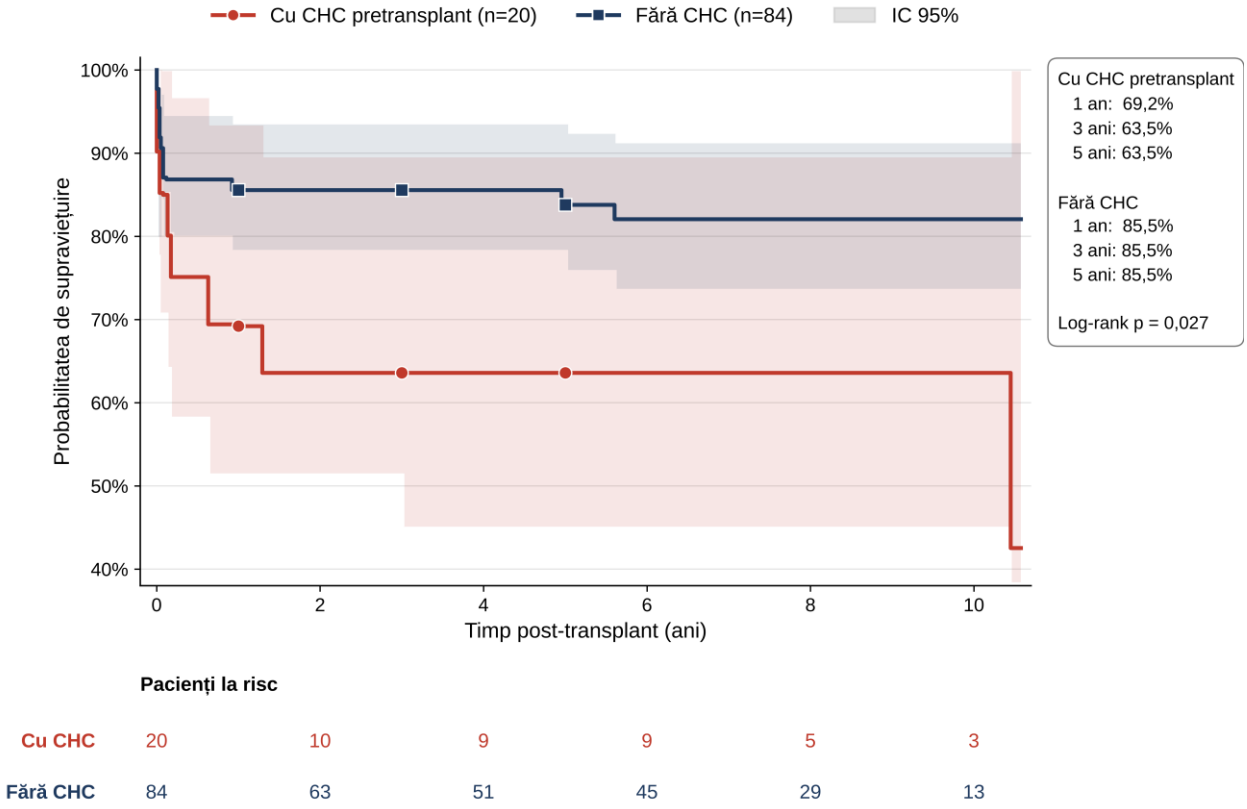

Figura 23. Supraviețuirea post-transplant la pacienții cu și fără carcinom hepatocelular (n = 104).

Severitatea la listare și tipul donatorului. Sodiul seric și scorul MELD-Na la listare s-au asociat cu supraviețuirea după transplant. Hiponatremia reflectă disfuncția circulatorie din ciroza avansată, care nu se remite imediat după intervenție. Observația susține transplantarea înainte de instalarea decompensării avansate. Grefa de la donator viu s-a asociat, la rândul ei, cu o supraviețuire mai mică (supraviețuire la un an de 63,2%, față de 90,4% la grefa de la donator decedat). Asocierea trebuie interpretată cu prudență. Grefa parțială presupune o tehnică mai complexă și a fost folosită în condițiile deficitului de organe de la donator decedat, mai ales la pacienții cu evoluție rapidă a bolii. Tipul donatorului nu a fost, așadar, stabilit independent de starea clinică a receptorului, iar numărul de evenimente este mic. Au decedat 11 din 30 de pacienți

cu grefă de la donator viu și 11 din 74 cu grefă de la donator decedat (log-rank p = 0,012). Niciunul dintre acești factori nu a avut o distribuție diferită între grupurile etiologice (tabelul 27).

4.6. Beneficiul transplantului hepatic

Beneficiul transplantului a fost exprimat în ani de viață câștigați (YLS). Aceștia reprezintă diferența dintre supraviețuirea medie observată după transplant și supraviețuirea medie estimată în lipsa transplantului, la un orizont de 10 ani. Supraviețuirea fără transplant a fost estimată prin metoda Kaplan-Meier pe lista de așteptare, cu transplantul tratat ca cenzurare (subcapitolul 2.5). Această cenzurare este informativă, iar cele două curbe au origini temporale diferite. Valorile sunt orientative și nu reprezintă efecte cauzale. Estimările sunt redate în tabelul 34.

Tabelul 34. 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
Raport YLS VHD/non-VHD	—	—	1,92

Notă. Valoarea globală este media celor două grupuri, ponderată cu numărul de pacienți transplantați din fiecare grup.

Beneficiul mediu estimat a fost de 4,00 ani de viață pe pacient, adică 416 ani pentru întreaga cohortă analitică (tabelul 34). 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) (figura 24). Această valoare reflectă hazardul cause-specific mai mare al decesului pe listă față de ansamblul celorlalte etiologii, nu o mortalitate absolută mai mare (subcapitolul 3.4).

La orizontul de 5 ani, pacienții cu coinfecție Delta câștigă 1,70 ani, față de 0,70 ani la cei cu alte etiologii (figura 25). Beneficiul se acumulează în timp în ambele grupuri. Estimările nu sunt însoțite de intervale de încredere și trebuie citite ca ordin de mărime. În analiza de sensibilitate pe Cohorta B completă, estimările au fost cu 8–11% mai mari, cu același raport între grupuri.

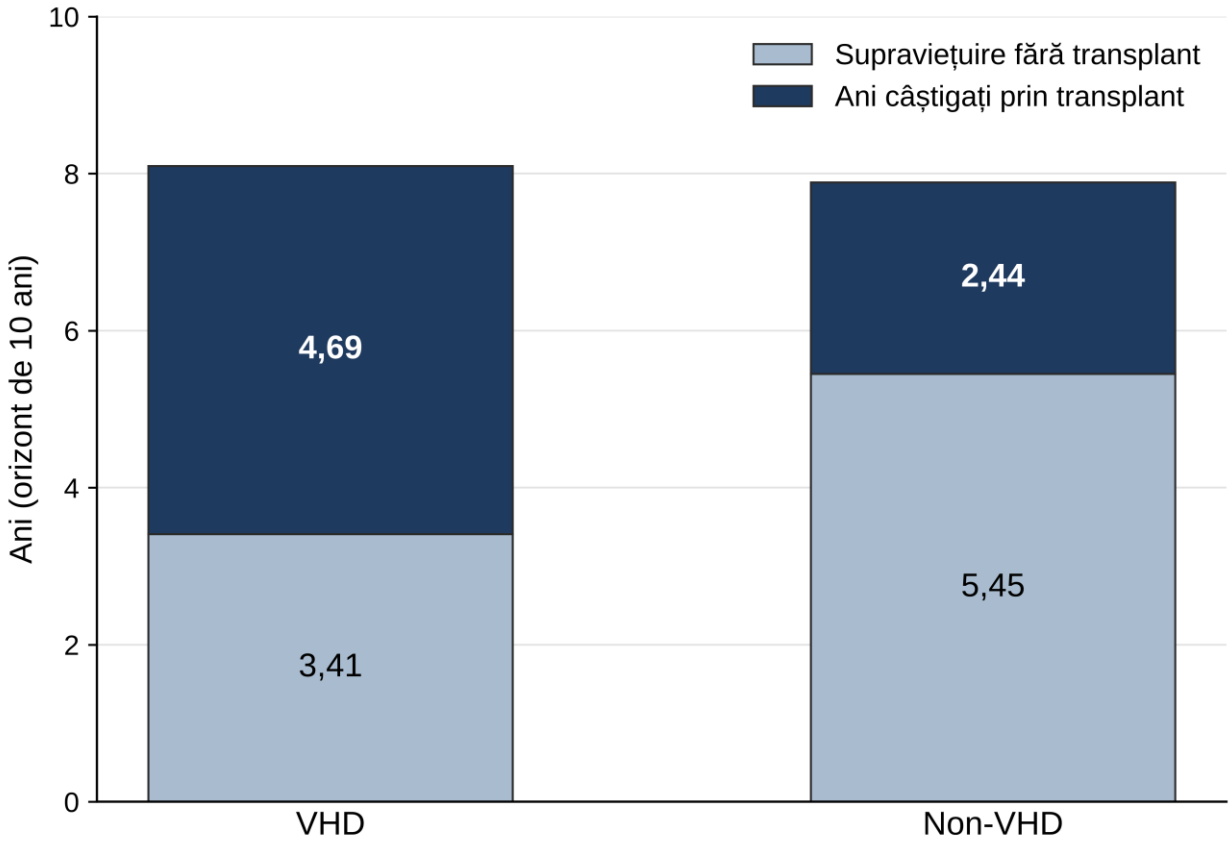

Figura 24. Supraviețuirea medie la 10 ani pe grupuri etiologice, fără transplant și cu transplant (n = 104).

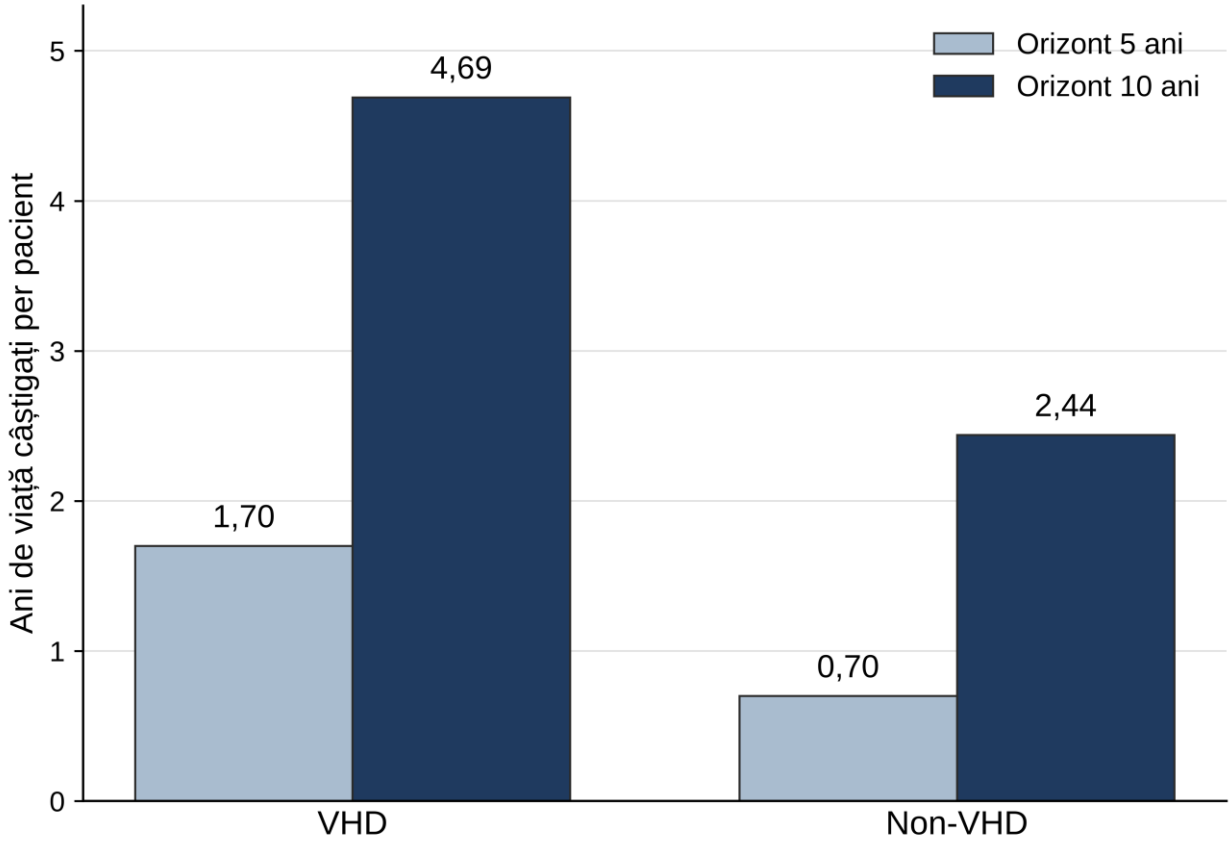

Figura 25. Anii de viață câștigați pe pacient la 5 și 10 ani, pe grupuri etiologice (n = 104).

4.7. Concluzii

1) Rezultatele precoce nu au depins de etiologie. Mortalitatea la 30 de zile a fost de 13,5% (14 din 104), cu 13,9% la pacienții cu coinfecție Delta și 12,5% la cei cu alte etiologii. Complicațiile precoce au fost documentate la 47,4% dintre pacienții operați în țară, cu un profil asemănător în cele două grupuri.
2) Rezultatele tardive au fost favorabile în ambele grupuri. La cei 85 de pacienți aflați în viață la 90 de zile, supraviețuirea a fost de 94,5% la cinci ani și de 92,9% la zece ani, fără diferență asociată coinfecției Delta.
3) Pe întreaga durată a urmăririi, supraviețuirea a fost de 82,4% la un an, 81,3% la cinci ani și 78,5% la zece ani. Nu s-a evidențiat o diferență asociată coinfecției Delta (HR = 0,98, IC 95% 0,40–2,42).
4) Transplantul a adus în medie 4,0 ani de viață câștigați pe pacient la un orizont de 10 ani. Beneficiul estimat a fost mai mare la pacienții cu coinfecție Delta (4,69 față de 2,44 ani), din cauza supraviețuirii estimate mai scurte fără transplant.

5. SISTEM DIGITAL INTEGRAT PENTRU MONITORIZAREA PACIENȚILOR CU TRANSPLANT HEPATIC

Capitolul prezintă platforma digitală TransplantCare, dezvoltată în cadrul cercetării pentru a răspunde nevoilor de monitorizare identificate în capitolele 3 și 4.

Originalitatea soluției a fost recunoscută instituțional prin Certificatul de Inovator nr. 6463 din 23 aprilie 2026, acordat pentru aplicația mobilă „TransplantCare" destinată monitorizării pacienților pre- și post-transplant de organe. Platforma este în stadiu de prototip, realizat ca aplicație mobilă pentru sistemele iOS și Android.

5.1. Contextul clinic și justificarea platformei

Rezultatele prezentei cercetări au evidențiat o serie de lacune structurale în monitorizarea pacienților cu ciroză hepatică virală Delta în Republica Moldova, care nu pot fi abordate exclusiv prin instrumente clinice statice. În etapa pretransplant, infecția Delta s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului pe lista de așteptare de două ori mai mare (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89). Scorurile de alocare nu au diferențiat aceste grupuri.

În etapa post-transplant, programul național are o structură dual. Pacienții au fost transplantați atât în Republica Moldova (n = 78), cât și în centre internaționale (n = 90). Această structură fragmentează datele clinice și îngreunează urmărirea standardizată a pacienților în timp real. Decesele se concentrează în perioada perioperatorie, în timpul spitalizării. După externare, urmărirea depinde de vizitele programate. Deteriorarea clinică și scăderea aderenței la tratament pot rămâne nesesizate între două vizite.

Aceste constatări au motivat dezvoltarea unei platforme de monitorizare bidirecțională, adaptată programului național de transplant hepatic.

5.2. De la stratificarea riscului la instrumentul digital

Rezultatele Capitolului 3 s-au concretizat într-un algoritm de stratificare a riscului aplicabil la momentul evaluării pentru listare. Acesta 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. Structura algoritmului este redată în figura 26.

Aplicarea algoritmului în practică ridică trei dificultăți. Scorul MELD-Na se modifică la fiecare set nou de analize, deci categoria de risc trebuie recalculată. Trecerea într-o categorie superioară trebuie sesizată imediat, nu la următoarea vizită. Valorile care au generat scorul și momentul recalculării trebuie înregistrate, pentru ca prioritizarea să poată fi auditată.

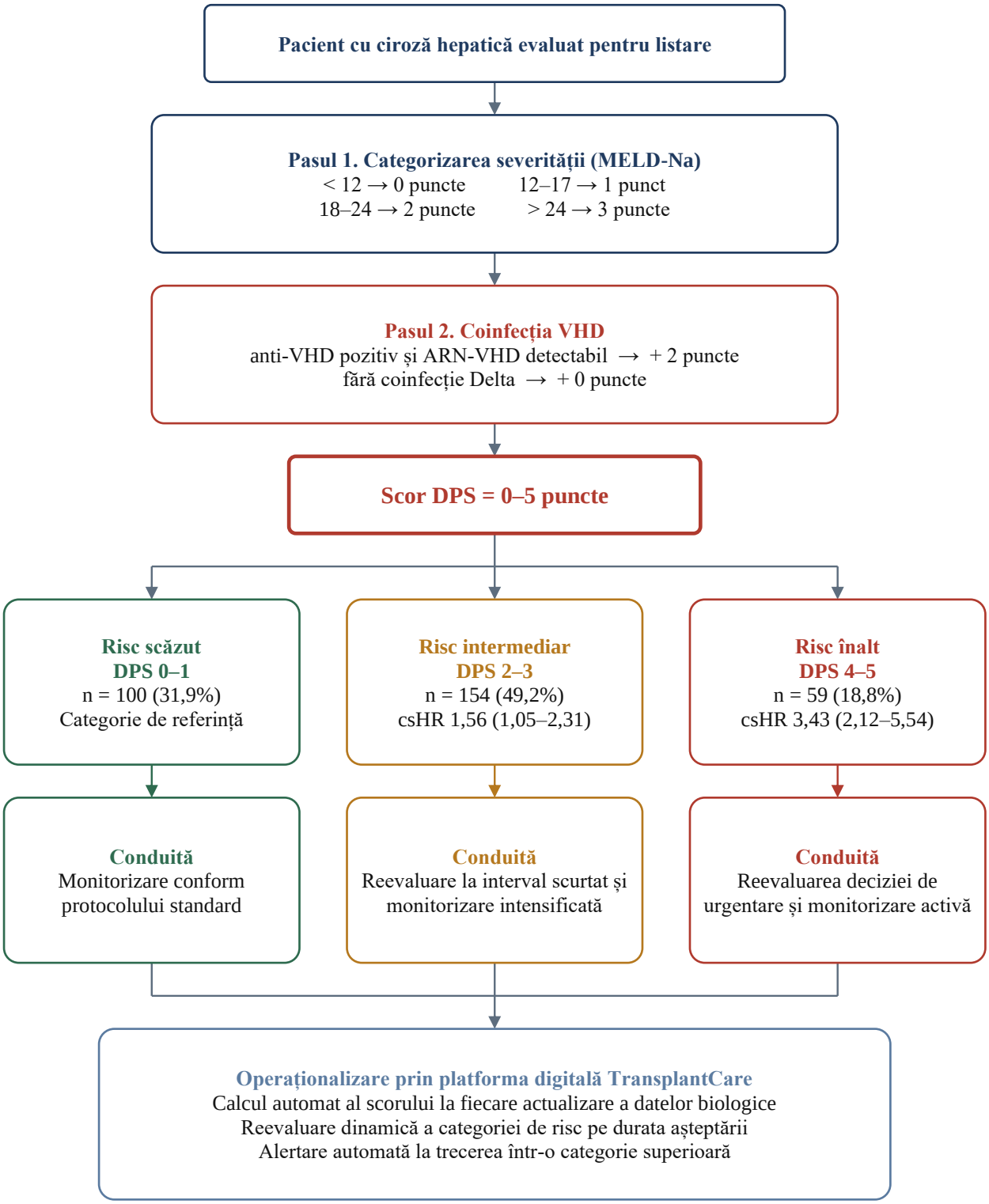

Figura 26. Algoritmul de stratificare a riscului bazat pe DPS și operaționalizarea lui în platforma digitală.

Calculul automat, alertarea la schimbarea categoriei și înregistrarea trasabilă definesc specificația funcțională a instrumentului digital descris în continuare. Platforma TransplantCare răspunde astfel obiectivului privind elaborarea unor strategii de monitorizare. Ea calculează, afișează și înregistrează scorul, dar nu ia decizii de prioritizare. Decizia rămâne a echipei clinice. Utilizarea scorului în alocare presupune validarea externă prealabilă (subcapitolul 3.5).

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. Arhitectura platformei este prezentată în figura 27.

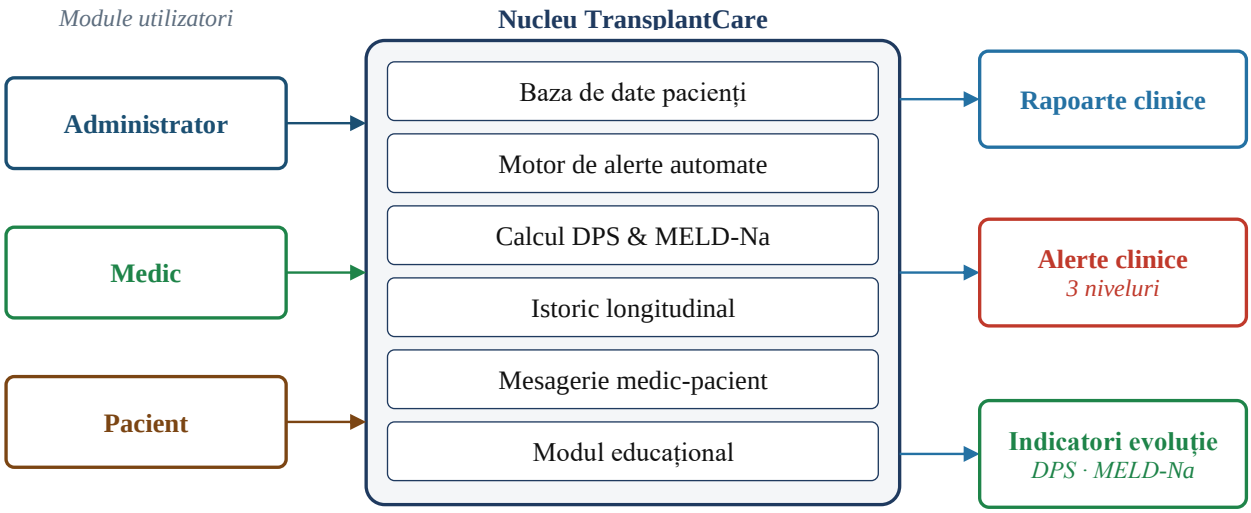

Figura 27. Arhitectura funcțională a platformei TransplantCare.

Nucleul central al platformei include șase componente funcționale esențiale. Prima este baza de date a pacienților, structurată longitudinal pe toată perioada de monitorizare post-transplant. Urmează sistemul de alerte automate, generate pe baza datelor introduse de pacient, și calculul automat al MELD-Na și al DPS pentru pacienții aflați pe lista de așteptare. Nucleul mai include istoricul cronologic al parametrilor clinici, modulul de mesagerie securizată medic-pacient și componenta educațională. Structura celor trei module și funcțiile lor specifice sunt sintetizate în tabelul 35.

Tabelul 35. 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

Interfața medicului include un panou de control cu pacienții monitorizați, alertele active și conformitatea la tratament.

5.4. Funcționalitățile clinice cheie

Monitorizarea dinamică a parametrilor clinici. Modulul pacient permite înregistrarea zilnică a parametrilor vitali cu relevanță directă în monitorizarea post-transplant. Aceștia sunt tensiunea arterială sistolică și diastolică, frecvența cardiacă, temperatura corporală și greutatea. Valorile introduse sunt integrate automat într-un istoric cronologic și reprezentate grafic. Astfel pot fi identificate tendințele și abaterile față de valorile de referință individuale. Datele longitudinale permit observarea tendințelor care nu apar la măsurătorile punctuale din consultațiile periodice.

Raportarea simptomelor este structurată pe o listă standardizată de manifestări frecvente în patologia hepatică post-transplant (icter, edeme, febră, durere abdominală, vărsături, modificări ale culorii urinei sau scaunului), cu posibilitatea gradării severității pe o scală de intensitate 1–5. Alertele automate sunt generate prin reguli cu praguri. Fiecare simptom sau parametru vital care depășește pragul stabilit declanșează alerta de nivelul corespunzător. Simptomele și parametrii vitali nu sunt combinați într-un scor compozit. Pragurile nu au fost încă validate.

Sistemul de alerte clinice automate pe trei niveluri. Componenta de alertare transmite echipei medicale evenimentele raportate de pacient, fără a aștepta următoarea vizită. Sistemul clasifică automat evenimentele raportate în trei niveluri de severitate, cu protocoale de răspuns diferențiate, conform algoritmului ilustrat în figura 28.

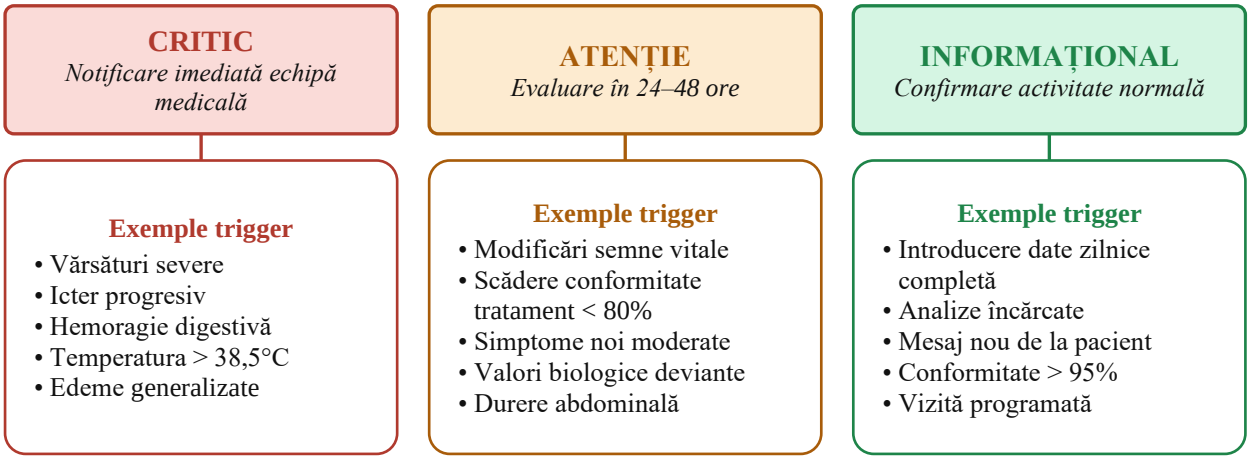

Figura 28. Sistemul de alerte clinice al platformei TransplantCare, pe trei niveluri de severitate.

Alertele critice sunt generate de simptome cu potențial de deteriorare rapidă, precum icterul progresiv, febra peste 38,5°C, hemoragia digestivă, edemele generalizate sau vărsăturile severe. Ele determină notificarea imediată a medicului curant, cu solicitarea prezentării de urgență sau a consultației telefonice. Alertele de atenție vizează modificări graduale ale parametrilor vitali, scăderea conformității la tratament sub 80% sau valori biologice anormale. Ele impun evaluare în intervalul de 24–48 de ore. Alertele informaționale confirmă introducerea completă a datelor

zilnice, încărcarea analizelor sau alte evenimente care arată aderența activă a pacientului la monitorizare.

Pragurile de declanșare a alertelor au fost stabilite pe baza ghidurilor EASL și a protocolului național, pornind de la criteriile clinice uzuale de urmărire post-transplant, și agreate cu echipa de hepatologie și transplantologie a Spitalului Clinic Republican „Timofei Moșneaga". Validarea lor prospectivă rămâne o etapă ulterioară.

Managementul imunosupresiei și profilaxiei antivirale. Modulul de medicație permite înregistrarea zilnică a administrării schemei terapeutice complete, incluzând imunosupresoarele (inhibitori de calcineurină, antimetaboliți, corticosteroizi) și profilaxia antivirală (analogi nucleoz(t)idici, entecavir sau tenofovir, și imunoglobulina anti-HBs pentru pacienții VHD). Conformitatea terapeutică, calculată automat ca raport între dozele administrate și cele prescrise, este reprezentată grafic și transmisă medicului curant. Astfel poate fi identificată precoce non-aderența, factor de risc major pentru rejet și recurență virală.

În subcohorta B1 nu a fost înregistrată recurența VHB sau VHD sub profilaxie (capitolul 4). Platforma urmărește să susțină acest rezultat prin monitorizarea aderenței la profilaxie pe termen lung.

Integrarea rezultatelor biologice și comunicarea medic-pacient. Modulul de laborator permite încărcarea rezultatelor analizelor biologice în format digital (PDF), asociate pacientului și datei recoltării. Parametrii monitorizați sistematic includ transaminazele (ALT, AST) și bilirubina pentru monitorizarea funcției grefei, creatinina serică pentru evaluarea nefrotoxicității imunosupresoarelor, nivelul tacrolimusului (tacrolimemia), hemoleucograma și markerii inflamatori. Corelarea automată a valorilor biologice cu simptomatologia raportată și parametrii vitali permite detectarea precoce a deteriorării clinice.

Modulul de mesagerie permite comunicarea securizată între pacient și echipa medicală. El este util mai ales pentru pacienții transplantați în centre externe, care vin mai rar la consultații în țară.

Accesul la platformă se face prin autentificare, iar drepturile de vizualizare depind de rol. Pacientul are acces doar la datele proprii, iar medicul doar la pacienții pe care îi urmărește. Testarea s-a făcut exclusiv cu date fictive. Soluția de stocare a datelor și conformitatea cu legislația privind protecția datelor cu caracter personal vor fi stabilite înainte de utilizarea cu date reale.

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

Valoarea clinică principală urmărită prin proiectarea platformei TransplantCare este reducerea intervalului dintre apariția unui simptom și evaluarea medicală. În abordarea

tradițională, bazată pe vizite programate, acest interval este de ordinul zilelor. Arhitectura platformei este concepută astfel încât o alertă critică generată de datele introduse de pacient să ajungă la medicul curant în timp real, independent de calendarul vizitelor. Platforma se adresează perioadei de după externare. Decesele perioperatorii descrise în capitolul 4 s-au produs în majoritate în timpul spitalizării și nu pot fi influențate de un instrument utilizat la domiciliu. După externare, o întârziere de 24–48 de ore în evaluarea unui simptom poate conta clinic. Măsura în care platforma realizează efectiv această reducere, precum și impactul ei asupra ratei de spitalizare de urgență și asupra aderenței terapeutice, constituie obiectul studiului de intervenție prospectiv planificat.

Un al doilea avantaj structural este adresarea specificului programului național cu structură dual. Pacienții transplantați în centre externe și cei transplantați în țară pot fi urmăriți în aceeași platformă, cu aceleași instrumente. Astfel se poate reduce fragmentarea datelor dintre cele două subcohorte.

Un al treilea avantaj este calculul automat al DPS pentru pacienții de pe lista de așteptare. Scorul poate fi recalculat la fiecare actualizare a datelor biologice. Utilizarea lui în decizia de prioritizare presupune însă validarea externă prealabilă (subcapitolul 3.5).

5.6. Concluzii

1) Rezultatele capitolelor 3 și 4 au fost transpuse în platforma digitală TransplantCare. Platforma răspunde obiectivului privind strategiile de monitorizare. Ea integrează calculul DPS pentru pacienții de pe lista de așteptare și monitorizarea post-transplant.

2) Platforma este un prototip funcțional pentru iOS și Android, testat intern cu date fictive și recunoscut prin Certificatul de Inovator nr. 6463. Valoarea ei clinică și utilizarea DPS în decizia de prioritizare necesită validare prospectivă și externă.

DISCUȚII

Contextul epidemiologic și designul cercetării. Ciroza hepatică de etiologie virală Delta reprezintă una dintre cele mai grave probleme de sănătate publică în Republica Moldova. Conform meta-analizelor recente, infecția cu virusul hepatitic Delta (VHD), descris în 1977 [142], afectează la nivel global între 12 și 72 de milioane de persoane AgHBs-pozitive, cu rate endemice înalte în Europa de Est și Asia Centrală [37, 39]. Republica Moldova este o zonă cu endemicitate înaltă pentru infecția VHD în spațiul european [9, 65]. Această particularitate epidemiologică conferă programului național de transplant hepatic o structură etiologică distinctă față de registrele internaționale. Acolo, pacienții cu VHD sunt în minoritate printre cei cu infecție VHB, de la aproximativ 3% în registrul UNOS la 28,5% în cohorta italiană [18, 120]. Transplantul hepatic rămâne singura opțiune terapeutică cu efect curativ pentru pacienții cu ciroză hepatică avansată de etiologie Delta, în contextul absenței tratamentelor antivirale specifice disponibile în Republica Moldova pentru majoritatea perioadei studiate.

Studiul ambispectiv de cohortă a inclus 313 pacienți înscriși pe lista națională de așteptare pentru transplant hepatic de la 1 ianuarie 2013 până la 31 decembrie 2025. Cohorta post-transplant a cuprins 168 de pacienți adulți, dintre care 78 transplantați în Republica Moldova și 90 în străinătate. Evoluția pe listă a fost analizată în cadrul riscurilor competitive, pe scala cause-specific și pe cea de subdistribuție. Au fost aplicate și analiza de cluster PAM și analiza supraviețuirii prin metoda Kaplan-Meier.

Profilul clinic și biologic al cirozei Delta. Analiza profilului demografic al cohortei de studiu a evidențiat o vârstă mediană la includere de 50 de ani (IQR 42–56), predominanța sexului masculin (57,8%) și a mediului rural (52,4%). Subgrupul VHD a prezentat o vârstă semnificativ mai tânără față de VHB mono (mediană 48 față de 52 ani, $p = 0,037$), diferență compatibilă cu progresia mai rapidă a fibrozei în infecția cu VHD, descrisă în literatură [13, 86]. Vechimea mediană a bolii hepatice a fost de 6 ani (IQR 3–11), fără diferențe semnificative între grupuri ($p = 0,250$ față de ciroza virală non-Delta și $p = 0,200$ față de monoinfecția VHB).

Profilul etiologic al cohortei a confirmat prevalența înaltă a coinfecției VHB/VHD, prezentă la 174 de pacienți (55,6%). Ciroza virală non-Delta a fost întâlnită la 92 de pacienți (29,4%), dintre care 30 cu monoinfecție VHB (9,6%). Alți 47 de pacienți (15,0%) au avut etiologii non-virale. Proporția VHD din cohorta de transplant depășește valorile din registrul UNOS și din cohorta italiană [18, 120], ceea ce reflectă caracterul endemic al infecției în spațiul național. În studiul lui Pîrvu (2024), efectuat pe un lot din același program ($N = 265$), etiologia Delta a reprezentat 39,0% din sublotul pacienților decedați pe lista de așteptare [70]. Carcinomul hepatocelular a fost

documentat la 49 de pacienți (15,7%) la momentul includerii. Frecvența lui nu a diferit între grupul Delta și grupul viral non-Delta (17,8% față de 19,6%, p = 0,854).

Evaluarea complicațiilor clinice la includerea pe lista de așteptare a evidențiat frecvențe mari ale complicațiilor majore. Ascita a fost prezentă la 57,5% dintre pacienți, varicele esofagiene la 81,5%, splenomegalia la 75,2%, iar encefalopatia hepatică la 36,2%. Sindromul hemoragic a fost mai frecvent în grupul Delta decât în grupul viral non-Delta (30,5% față de 16,3%, p = 0,018). Pentru ascită, diferența nu a atins semnificația statistică (63,2% față de 50,0%, p = 0,051). Deși complicațiile majore au fost frecvente, scorul MELD median la includere a fost de 14 puncte (IQR 11–17). Observația este compatibilă cu limitele scorului MELD în surprinderea componentei portal-hipertensive [107, 130] și cu datele din literatură privind subestimarea riscului la pacienții cu coinfecție VHB/VHD [16, 17].

Evaluarea parametrilor biologici la includere a relevat diferențe semnificative între grupul Delta și comparatorii etiologici, însă amplitudinea acestora depinde în mare măsură de gradul de omogenitate al grupului de referință. Trombocitopenia și leucopenia se mențin semnificative la ambele niveluri de comparație, cu o amplitudine care crește la comparatorul cel mai omogen (trombocite 72,0 față de 97,8 și, respectiv, 98,0 $\times 10^9$/L, cu diferență medie standardizată de 0,30 și 0,44). Albumina a fost mai mică decât în ciroza virală non-Delta (28,0 față de 30,8 g/L, p = 0,004), dar nu și față de monoinfecția VHB (28,0 față de 29,4 g/L, p = 0,643). Același tipar s-a observat pentru sodiul seric și INR. Datele sugerează că particularitatea cirozei Delta este mai ales portal-hipertensivă, și mai puțin una de insuficiență de sinteză. Distincția este importantă pentru prioritizare, deoarece scorurile MELD măsoară în principal funcția de sinteză și de excreție.

Evoluția pe lista de așteptare și divergența celor două scale de hazard. Pe lista de așteptare, transplantul și decesul sunt evenimente care se exclud reciproc și nu pot fi tratate ca simple cenzurări [111, 114, 115]. Din acest motiv, evoluția pe listă a fost analizată prin estimatorul Aalen-Johansen și prin modelele de regresie pentru riscuri competitive. Incidența cumulativă a decesului la cinci ani a fost de 42,6% pentru cohorta globală, iar cea a transplantului de 34,4%. Comparația brută cu ciroza virală non-Delta nu evidențiază o diferență semnificativă a mortalității cumulative (45,9% față de 42,9%, testul Gray, p = 0,696). Accesul la transplant diferă însă net (43,1% față de 21,7%, p = 0,001). În studiul lui Pîrvu (2024) [70], mortalitatea pe lista de așteptare din Republica Moldova a variat între 11,8% și 31,4% în funcție de perioadă. Valorile mai mari din prezenta cercetare pot fi explicate prin urmărirea mai lungă și prin includerea întregii cohorte naționale.

Analiza multivariabilă a fost condusă simultan pe cele două scale de hazard, iar rezultatul central al lucrării decurge din compararea lor. Pe scala cause-specific, infecția VHD s-a asociat cu

un hazard al decesului pe listă de două ori mai mare (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89), la vârstă, sex, MELD-Na și eră de includere comparabile. Pe scala subdistribuției, efectul nu a fost semnificativ (sHR = 1,20, IC 95% 0,89–1,62). Divergența se explică prin evenimentul competitiv. La pacienții cu coinfecție Delta, hazardul cause-specific al transplantului a fost de 2,4 ori mai mare (csHR = 2,41, IC 95% 1,56–3,73). Acești pacienți au părăsit mai devreme populația expusă riscului de deces. În ciroza compensată de tip B, infecția Delta a fost asociată cu o mortalitate de aproximativ două ori mai mare [84]. Estimarea cause-specific din prezenta cercetare este de același ordin de mărime. Studiile mai vechi nu precizează scala de hazard, ceea ce limitează comparabilitatea și justifică raportarea ambelor estimări.

Față de monoinfecția VHB, efectul nu s-a regăsit (csHR = 0,82, IC 95% 0,49–1,35). Pe scala subdistribuției, mortalitatea a fost chiar mai mică în grupul Delta (sHR = 0,60, IC 95% 0,40–0,91). Grupul VHB este mic (n = 30), deci comparația este exploratorie. Ea concordă totuși cu cohorta națională italiană, în care pacienții cu coinfecție VHD/VHB au avut pe lista de așteptare o evoluție mai favorabilă decât cei cu monoinfecție VHB [120]. Efectul descris în prezenta cercetare se referă, așadar, la comparația cu ansamblul celorlalte etiologii, nu la comparația cu monoinfecția VHB.

Sexul feminin nu s-a asociat cu accesul la transplant (csHR = 1,05, IC 95% 0,71–1,56), ci doar cu o mortalitate mai mică pe listă (csHR = 0,53, IC 95% 0,37–0,77). Prezenta cercetare nu confirmă, prin urmare, dezavantajul feminin în accesul la transplant documentat în registrul UNOS [117]. Diferența poate reflecta dimensiunea redusă a cohortei naționale și particularitățile alocării într-un program cu volum mic. Asocierea dintre sexul feminin și mortalitatea mai redusă este concordantă cu structura fenotipică identificată prin analiza de cluster, în care două treimi dintre pacienții din fenotipul cu prognostic favorabil erau femei.

Accesul la transplant și compensarea clinică informală. Pacienții cu coinfecție Delta au avut un acces mai rapid la transplant (csHR = 2,41, IC 95% 1,56–3,73). Durata mediană a ședерii pe listă, indiferent de modul de ieșire, a fost de 247,5 zile în grupul Delta, față de 601,5 zile în grupul viral non-Delta ($p < 0,001$). Excluderea transplanturilor efectuate în primele 30 sau 90 de zile de la listare nu a atenuat efectul. Diferența nu se explică, așadar, prin transplanturile precoce. Scorurile de alocare nu au diferențiat acești pacienți. O explicație posibilă este compensarea informală a riscului prin decizii clinice individuale. Statutul de urgență nu a fost însă înregistrat ca variabilă, deci această explicație rămâne o ipoteză. Mortalitatea cumulativă la cinci ani a fost de 45,9% în grupul Delta și nu a diferit semnificativ de cea a grupului viral non-Delta (42,9%, $p = 0,696$). Dacă ipoteza este corectă, echipa clinică recunoaște empiric riscul asociat etiologiei Delta, iar DPS nu introduce un criteriu complet nou. El ar face explicit și standardizat un criteriu aplicat

informal. Hazardul cause-specific al decesului a rămas totuși de două ori mai mare în grupul Delta. Acest exces nu s-a tradus într-o mortalitate absolută mai mare, deoarece pacienții Delta au fost transplantați mai devreme și mai des. Datele nu justifică, prin urmare, o excepție MELD formală. Ele susțin folosirea etiologiei Delta ca element suplimentar de stratificare a riscului, după validare externă. Formalizarea criteriului ar permite auditarea practicii actuale și ajustarea ei în raport cu rezultatele programului.

Fenotipurile clinice și Scorul de Prognostic Delta. Analiza de cluster PAM a identificat trei fenotipuri clinico-biologice, cu o tendință de creștere a mortalității de la C1 la C3. Fenotipul C1, cu funcție hepatică relativ păstrată (n = 98, 33,8%), a avut un MELD-Na median de 14, o mortalitate la un an de 12% și o probabilitate de transplant de 27%. Fenotipul C2, hepatocelular (n = 89, 30,7%), s-a caracterizat prin encefalopatie la toți pacienții și albumină de 28,0 g/L. Mortalitatea lui la un an a fost de 19%, iar probabilitatea de transplant de 36%. Fenotipul C3, portal-hipertensiv (n = 103, 35,5%), nu a prezentat encefalopatie. El a avut cea mai mare proporție de infecție VHD (76%) și cea mai mare mortalitate la un an (27%). Diferența de mortalitate dintre fenotipuri nu a atins semnificația statistică (testul Gray, p = 0,096). Separarea dintre clustere este slabă (ASW 0,283), după criteriile lui Kaufman și Rousseeuw [137], dar stabilitatea la bootstrap este bună (indice Jaccard 0,81–0,87). Deoarece VHD a fost variabilă de clusterizare, asocierea dintre infecția Delta și fenotipuri este parțial circulară. În analiza fără VHD, ea s-a menținut doar ca tendință. Distribuția fenotipurilor a diferit semnificativ între erele de includere (testul χ^2, $p < 0,001$). Proporția fenotipului C2 a crescut de la 14% în Era I la 50% în Era II. Creșterea poate reflecta accesul mai bun la evaluarea hepatologică și listarea mai tardivă, cu forme mai severe de insuficiență hepatocelulară.

Pornind de la constatarea că scorurile MELD nu disting pacientul cu coinfecție Delta de comparatorii etiologic omogeni, a fost derivat Scorul de Prognostic Delta (DPS), care integrează categoriile MELD-Na cu prezența coinfecției. Scorul stratifică semnificativ riscul cause-specific de deces pe lista de așteptare. Categoria de risc înalt prezintă un hazard de 3,43 ori mai mare decât categoria de risc scăzut (IC 95% 2,12–5,54). Gradientul per punct de scor este de 1,41 (IC 95% 1,23–1,61). Efectul a fost stabil pe cele două ere de includere (csHR = 1,32 în Era I și 1,64 în Era II, ambele $p < 0,001$). În validarea temporală, regula derivată exclusiv pe Era I a stratificat riscul în Era II cu un indice de concordanță de 0,661. Forma finală a scorului a avut în aceeași eră o valoare comparabilă (0,652). Validarea temporală nu înlocuiește însă validarea externă pe o cohortă independentă. Capacitatea discriminativă a scorului este modestă și nu depășește semnificativ pe cea a scorului MELD-Na după corecția pentru comparații multiple. Valoarea sa nu constă, prin urmare, într-o predicție superioară, ci în stratificarea explicită pe trei categorii

operaționale și în integrarea etiologiei într-un instrument calculabil la patul bolnavului. În studiul lui Pîrvu (2024), scorul MELD 3.0 a obținut cea mai bună discriminare pentru mortalitatea la 90 de zile (AUC = 0,790) [70]. Orizontul de timp este diferit de cel utilizat aici, ceea ce limitează comparabilitatea directă. Pe întreaga cohortă, concordanța scorului este de 0,619, modestă în termeni absoluți. Calibrarea arată că DPS păstrează ordinea riscului între categorii, dar nu oferă estimări fiabile ale riscului absolut. Riscul observat a fost estimat în ipoteza unei cenzurări neinformative, puțin probabilă în condițiile unei alocări care favorizează pacienții mai gravi. DPS este propus, așadar, ca instrument complementar de stratificare, nu ca înlocuitor al scorurilor de alocare existente. Scopul lui este identificarea pacienților la care decizia de urgentare trebuie reevaluată. Înainte de introducerea în practica de prioritizare, scorul necesită recalibrare, validare externă pe o cohortă independentă și evaluarea impactului asupra indicatorilor de program.

Rezultatele transplantului hepatic. Analiza supraviețuirii post-transplant, efectuată pe cei 104 pacienți adulți transplantați de pe lista națională, a evidențiat o supraviețuire de 82,4% la un an și de 78,5% la zece ani. Supraviețuirea la un an este apropiată de cea raportată de registrul european ELTR pentru ciroza VHB decompensată (83%), iar cea la cinci ani este numeric mai mare (81,3% față de 75%) [119]. Riscul nu este distribuit uniform. Din cele 22 de decese, 18 s-au produs în primul an, iar 14 în primele treizeci de zile. Mortalitatea se concentrează, așadar, în perioada perioperatorie. Nu s-a evidențiat o diferență semnificativă de supraviețuire după transplant în funcție de etiologia Delta (testul log-rank, p = 0,974). Rezultatul este în acord cu datele din cohortele mari din Italia și Statele Unite [18, 120] și poate fi explicat biologic prin înlocuirea ficatului nativ, sediul procesului patologic specific. Datele disponibile nu evidențiază un dezavantaj, dar nici nu îl exclud. Cu 22 de decese observate, studiul ar fi putut detecta un raport de hazard de aproximativ 3,5 sau mai mare, dar nu unul de 2,0. Mortalitatea la 30 de zile a fost aproape aceeași în cele două grupuri etiologice (13,9% și 12,5%). După ajustarea pentru severitatea la listare și pentru tipul donatorului, coinfecția Delta nu s-a asociat cu decesul precoce (OR = 1,00, IC 95% 0,26–3,81). La pacienții aflați în viață la 90 de zile, supraviețuirea la zece ani a fost de 92,9%, fără diferență între grupuri. În analiza univariabilă, supraviețuirea s-a asociat cu sodiul seric și cu scorul MELD-Na la listare. Persistența unui marker de severitate pretransplant ca predictor după intervenție susține argumentul în favoarea transplantării înainte de instalarea decompensării circulatorii avansate.

Complicațiile precoce au fost analizate la cei 78 de pacienți operați în programul național, singurii cu documentație perioperatorie completă. Cel puțin o complicație precoce a fost documentată la 37 dintre ei (47,4%), cu o frecvență asemănătoare la pacienții cu coinfecție Delta și la cei cu alte etiologii (48,3% și 45,0%). Comparația cu proporțiile raportate de centrele

europene nu poate fi făcută direct, întrucât acestea se referă de regulă la complicații de grad Clavien-Dindo III sau superior, iar registrul național nu conține gradarea severității. Distribuția pe categorii arată o predominanță a evenimentelor medicale, encefalopatia și complicațiile respiratorii situându-se înaintea celor vasculare și biliare. Estimarea unui efect prognostic pentru fiecare categorie în parte nu este posibilă. Complicațiile sunt înregistrate în primele 90 de zile, adică în același interval în care survine majoritatea deceselor. Registrul nu consemnează data apariției lor, iar analiza ar fi afectată de un bias de timp imortal. Nu a fost înregistrat niciun caz de recurență virală VHB sau VHD sub protocolul profilactic combinat.

Structura temporală a riscului are relevanță clinică. Peste jumătate dintre decese (14 din 22) s-au produs în prima lună, deci rezultatul programului depinde în mare măsură de perioada perioperatorie. Decesul precoce nu s-a asociat cu etiologia. El s-a asociat cu tipul donatorului, iar pentru severitatea la listare asocierea a avut direcția așteptată. Asocierea cu tipul grefei trebuie interpretată cu prudență. Grefa de la donator viu a fost folosită în condițiile deficitului de organe de la donator decedat, iar alegerea ei a depins de starea clinică a pacientului.

O observație separată privește subgrupul transplantat pentru carcinom hepatocelular. La acești pacienți, supraviețuirea la cinci ani a fost de 63,5%, față de 85,5% în restul cohortei (HR = 2,58, IC 95% 1,08–6,16). Direcția rezultatului se menține sub toate definițiile de cohortă testate. Rezultatul nu pune în discuție criteriile de selecție, dar arată că la acești pacienți trebuie așteptată o supraviețuire mai mică. Diferența se instalează în primul an, interval în care recurența tumorală precoce și decesul perioperator se suprapun ca mecanisme posibile, iar efectivul nu permite separarea lor.

Beneficiul transplantului în ani de viață câștigați. Anii de viață câștigați prin transplant (YLS) au fost estimați ca diferență între supraviețuirea medie după transplant și supraviețuirea medie estimată fără transplant, la un orizont de 10 ani. Pentru cei 104 pacienți transplantați, beneficiul mediu estimat a fost de 4,00 ani pe pacient. El a fost mai mare la pacienții VHD (4,69 ani) decât la cei non-VHD (2,44 ani), cu un raport de 1,92. Rezultatul sugerează că beneficiul transplantului este mai mare la pacienții cu risc pretransplant mai ridicat. Estimarea depinde însă de ipoteza că pacienții transplantați ar fi evoluat fără transplant ca pacienții rămași pe listă. Această ipoteză nu poate fi verificată, iar diferențele de selecție și perioadele de includere diferite pot influența rezultatul.

Rezultatele au fost transpuse într-o platformă digitală de monitorizare, TransplantCare, care răspunde obiectivului privind strategiile de monitorizare. Platforma calculează și înregistrează DPS pentru pacienții de pe lista de așteptare. Ea permite și urmărirea după externare a pacienților transplantați, inclusiv a celor operați în centre externe. Platforma se află în stadiu de prototip.

Efectul ei asupra aderenței la tratament și asupra spitalizărilor nu a fost încă evaluat și face obiectul unui studiu prospectiv.

Limitările studiului. Studiul prezintă o serie de limitări metodologice care trebuie luate în considerare în interpretarea rezultatelor. Primele țin de designul cercetării și de populația studiată. Caracterul parțial retrospectiv al cercetării (componenta 2013–2017) implică posibilitatea unor date incomplete și a unei eterogenități a calității documentării între cele două ere de includere, deși aceasta a fost minimizată prin standardizarea retroactivă a colectării datelor. Populația studiată reprezintă pacienții ajunși pe lista națională de așteptare pentru transplant hepatic, ceea ce introduce un bias de selecție inerent. Rezultatele nu pot fi extrapolate la întreaga populație cu ciroză VHD din Republica Moldova, ci doar la subgrupul cu boală terminală evaluată pentru transplant. Subcohorta de pacienți transplantați în Republica Moldova (n = 78) limitează puterea statistică a analizelor multivariabile specifice.

O a doua limitare privește validarea scorului. DPS a fost validat doar temporal, cu derivare pe Era I și aplicare pe Era II, în aceeași instituție. Scorul necesită validare externă în alte centre cu endemicitate VHD înaltă.

Alte limitări țin de variabilele disponibile și de comparator. Cauza decesului pe lista de așteptare nu a fost înregistrată ca variabilă. Mecanismele de deces din fenotipul portal-hipertensiv rămân, de aceea, la nivel de ipoteză. Scorurile MELD au fost măsurate doar la includerea pe listă. Modelele estimează efectul severității inițiale, nu al severității din fiecare moment al urmăririi. Comparatorul principal reunește etiologii eterogene, iar efectul infecției Delta nu s-a regăsit față de monoinfecția VHB. Grupul viral non-Delta este format în majoritate din pacienți cu infecție VHC (62 din 92). Efectul estimat față de acest grup poate reflecta și evoluția mai favorabilă a cirozei VHC în era antiviralelor cu acțiune directă.

Comparatorul viral non-Delta include pacienți cu infecție VHC. Evoluția acestora s-a modificat în perioada studiului, odată cu introducerea antiviralelor cu acțiune directă. Tratamentul antiviral al infecției VHC nu a fost modelat ca variabilă dependentă de timp, iar efectul lui asupra comparației cu grupul Delta nu poate fi separat.

Analizele post-transplant au limitări suplimentare. Un prim grup privește selecția pacienților și alocarea tratamentului. Pacienții transplantați peste hotare reprezintă un grup selectat. Acești pacienți au ajuns la transplant prin decizie individuală, cu resurse proprii sau prin programe externe. Ei pot diferi de pacienții transplantați în programul național prin severitatea bolii, statutul socio-economic și calitatea îngrijirii postoperatorii. Din acest motiv, rezultatele nu au fost comparate între centre. Asocierea cu tipul donatorului trebuie interpretată în același context. Se adaugă confuzia prin indicație. Tipul donatorului, centrul operator și momentul transplantului au

fost stabilite în funcție de starea clinică a pacientului. Ajustarea pentru MELD-Na nu poate elimina complet această confuzie, deoarece o parte din factorii care au orientat decizia nu au fost înregistrați.

O altă limitare privește originea temporală diferită a curbelor comparate în analiza YLS. Supraviețuirea fără transplant este estimată de la includerea pe listă, iar supraviețuirea post-transplant de la data intervenției. Pacienții transplantați au supraviețuit deja perioadei de așteptare, iar cenzurarea la transplant nu este independentă de prognostic. Ambele aspecte pot supraestima beneficiul transplantului. Estimările YLS trebuie, prin urmare, interpretate ca ordin de mărime al beneficiului, nu ca valori exacte.

Ultimele limitări țin de volumul și de acoperirea datelor. Numărul de evenimente a fost mic. Rapoartele de hazard post-transplant sunt asocieri medii pe perioada de urmărire, nu efecte constante în timp. Complicațiile precoce au fost documentate doar la pacienții operați în programul național. Aceste rezultate nu pot fi extinse la întreaga cohortă post-transplant.

Limitările indică direcțiile prioritare pentru cercetările viitoare. Prima direcție este validarea externă a Scorului de Prognostic Delta în centre din România și Italia. A doua este evaluarea prospectivă a efectului platformei TransplantCare asupra ratei de spitalizare și a calității vieții. A treia este constituirea unui registru prospectiv multicentric pentru coinfecția VHB/VHD în Europa de Est. A patra este analiza mortalității perioperatorii pe cohorte reunite, care ar permite un model cu mai mult de două covariabile.

Transferabilitatea acestor constatări către alte programe de transplant hepatic este condiționată de particularitățile contextului național. Programul din Republica Moldova realizează între 5 și 20 de transplanturi pe an, într-un singur centru. Acest volum limitează puterea statistică a analizelor. Structura donatorilor combină donarea în moarte cerebrală cu donarea de la persoană vie, într-o proporție diferită de cea a programelor occidentale. O parte dintre pacienți sunt transplantați în centre internaționale, cu documentație perioperatorie de detaliu variabil. În plus, sistemul național de alocare nu dispune de un mecanism formalizat de acordare a punctajelor de excepție, spre deosebire de sistemele UNOS și Eurotransplant, ceea ce poate explica recurgerea la urgentări clinice individuale, sugerată de datele prezentei cercetări.

Prevalența ridicată a coinfecției Delta în cohortă (55,6% dintre candidați) limitează și ea transferabilitatea directă. În programele occidentale, această etiologie are o pondere mult mai mică [18, 120]. Efectul documentat aici asupra dinamicii listei de așteptare ar avea acolo o amploare populațională mai redusă. Rezultatele sunt, în schimb, direct relevante pentru celelalte teritorii cu endemicitate ridicată din Europa de Est, inclusiv pentru România, unde infecția Delta este frecventă la pacienții cu ciroză AgHBs-pozitivă [53].

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

Pornind de la rezultatele prezentului studiu, se formulează următoarele 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

1. World Health Organization. Global Health Estimates 2021: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000–2021. Geneva: World Health Organization; 2024.
2. Devarbhavi H, Asrani SK, Arab JP, et al. Global burden of liver disease: 2023 update. J Hepatol. 2023;79(2):516–537. doi:10.1016/j.jhep.2023.03.017.
3. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D virus: An update. Liver Int. 2011;31(1):7–21. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02320.x.
4. Caviglia GP, Martini S, Ciancio A, et al. The hepatitis D virus in Italy. A vanishing infection, not yet a vanished disease. J Adv Res. 2021;33:183–187. doi:10.1016/j.jare.2021.02.009.
5. Wang Y, Wang M, Liu C, et al. Global burden of liver cirrhosis 1990–2019 and 20 years forecast: results from the global burden of disease study 2019. Ann Med. 2024;56(1):2328521. doi:10.1080/07853890.2024.2328521.
6. Țurcanu A, Pitel E, Dumbrava VT, et al. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: First-hand information on the presentation, distribution and etiologies. Rom J Intern Med. 2019;57(1):37–46. doi:10.2478/rjim-2018-0026.
7. Paraschiv A. Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, prognostic și strategii de combatere. Teză de doctorat, Chișinău; 2022.
8. Penina O. Regional changes in life expectancy and causes of death in Moldova after independence. Economy and Sociology. 2022;(1):72–86. doi:10.36004/nier.es.2022.1-07.
9. Țurcanu A. Evoluția infecției cronice virale Delta — de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular. Teză de doctor în științe medicale. Chișinău: USMF „Nicolae Testemițanu”; 2021.
10. Țurcanu A, Cebanu E, Sajin O, et al. Earlier liver cirrhosis onset in intrafamilial hepatitis Delta virus transmission in Moldova. Rom J Infect Dis. 2025;28(1):32–41. doi:10.37897/RJID.2025.1.5.
11. **Buga D**, Hotineanu A, Taran N, et al. 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. doi:10.52556/2587-3873.2023.4(97).19.
12. Gish R, Wong RJ, Di Tanna GL, et al. Association of hepatitis delta virus with liver morbidity and mortality: A systematic literature review and meta-analysis. Hepatology. 2024;79(5):1129–1140. doi:10.1097/HEP.0000000000000642.
13. Alvarado-Tapias E, Chen YC, Negro F, et al. Systematic review: The natural history of chronic hepatitis D. Aliment Pharmacol Ther. 2020;51(7):695–705. doi:10.1111/apt.15618.
14. Kamal H, Fornes R, Simin J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma in hepatitis B and D virus co-infected patients: A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. J Viral Hepat. 2021;28(10):1431–1442. doi:10.1111/jvh.13577.
15. Gudima D, Taran N, Tofan-Scutaru L, et al. Liver cirrhosis induced by delta virus in Republic of Moldova: Prevalence and mortality on the liver transplant waiting list. J Gastrointestin Liver Dis. 2018;27(Suppl 2):56.
16. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. J Hepatol. 2023;79(2):433-60. doi:10.1016/j.jhep.2023.05.001.
17. Lampertico P, Degasperi E, Sandmann L, et al. Hepatitis D virus infection: Pathophysiology, epidemiology and treatment. Report from the first international delta cure meeting 2022. JHEP Rep. 2023;5(9):100818. doi:10.1016/j.jhepr.2023.100818.
18. Kushner T, Da BL, Chan A, et al. Liver transplantation for hepatitis D virus in the United States: A UNOS study on outcomes in the MELD era. Transplant Direct. 2022;8(1):e1253. doi:10.1097/TXD.0000000000001253.

19. Martini S, Tandoi F, Romagnoli R, et al. Liver transplantation in hepatitis B/hepatitis D (delta) virus coinfected recipients. Transplantation. 2022;106(10):1935–1939. doi:10.1097/TP.0000000000004138.
20. GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020;5(3):245–266. doi:10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
21. Russo FP, Zanetto A, Pinto E, et al. Hepatocellular Carcinoma in Chronic Viral Hepatitis: Where Do We Stand? Int J Mol Sci. 2022;23(1):500. doi:10.3390/ijms23010500.
22. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024.
23. Gan C, Yuan Y, Shen H, et al. Liver diseases: Epidemiology, causes, trends and predictions. Signal Transduct Target Ther. 2025;10:33. doi:10.1038/s41392-024-02072-z.
24. Zhang Y, Luo M, Ming Y. Global burden of cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2021. BMC Gastroenterol. 2025;25(1):641. doi:10.1186/s12876-025-04264-5.
25. Le MH, Yeo YH, Li X, et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: A systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022;20(12):2809-2817.e28. doi:10.1016/j.cgh.2021.12.002.
26. Ginès P, Serra-Burriel M, Kamath PS. Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease-The New Epidemic of Chronic Liver Disease. JAMA Netw Open. 2025;8(6):e2516381. doi:10.1001/jamanetworkopen.2025.16381.
27. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines on the management of metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (MASLD). J Hepatol. 2024;81(3):492–542. doi:10.1016/j.jhep.2024.04.031.
28. Negro F. Hepatitis D virus coinfection and superinfection. Cold Spring Harb Perspect Med. 2014;4:a021550. doi:10.1101/cshperspect.a021550.
29. Taylor JM. Infection by hepatitis delta virus. Viruses. 2020;12(6):648. doi:10.3390/v12060648.
30. Koh C, Da BL, Glenn JS. HBV/HDV Coinfection: A Challenge for Therapeutics. Clin Liver Dis. 2019;23(3):557–572. doi:10.1016/j.cld.2019.04.005.
31. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. Semin Liver Dis. 2012;32(3):228-36. doi:10.1055/s-0032-1323628.
32. Rizzetto M, Hamid S, Negro F. The changing context of hepatitis D. J Hepatol. 2021;74(5):1200–1211. doi:10.1016/j.jhep.2021.01.014.
33. Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis D (HDV) — Epidemiology and Burden. Atlanta: CDC; 2019.
34. World Health Organization. Hepatitis D Fact Sheet. Geneva: World Health Organization; 2025. Disponibil la: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d.
35. Wedemeyer H. The burden of hepatitis D—Defogging the epidemiological horizon. J Hepatol. 2020;73(3):493–495. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.037.
36. Rizzetto M, Ciancio A. Epidemiology of hepatitis D. Semin Liver Dis. 2012;32(3):211–219. doi:10.1055/s-0032-1323626.

37. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MYR, et al. The global burden of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. J Hepatol. 2020;73(3):523–532. doi:10.1016/j.jhep.2020.04.008.

38. Miao Z, Zhang S, Ou X, et al. Estimating the Global Prevalence, Disease Progression, and Clinical Outcome of Hepatitis Delta Virus Infection. J Infect Dis. 2020;221(10):1677–1687. doi:10.1093/infdis/jiz633.

39. Chen HY, Shen DT, Ji DZ, et al. Prevalence and burden of hepatitis D virus infection in the global population: a systematic review and meta-analysis. Gut. 2019;68(3):512–521. doi:10.1136/gutjnl-2018-316601.

40. Gish RG, Yi DH, Kane S, et al. Coinfection with hepatitis B and D: epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. J Gastroenterol Hepatol. 2013;28(9):1521-5. doi:10.1111/jgh.12217.

41. Hazzan R, Weil C, Rock M, et al. Epidemiology of hepatitis delta virus (VHD) infection and comparison of clinical characteristics and disease progression among patients with VHD vs. hepatitis B mono-infection: real-world data from a large healthcare insurer-provider in Israel. Virol J. 2025;22(1):271. doi:10.1186/s12985-025-02897-2.

42. Coghill S, McNamara J, Woods M, et al. Epidemiology and clinical outcomes of hepatitis delta (D) virus infection in Queensland, Auatralia. Int J Infect Dis. 2018;74:123–127. doi:10.1016/j.ijid.2018.07.005.

43. Wranke A, Pinheiro Borzacov LM, Parana R, et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). Liver Int. 2018;38(5):842–50. doi:10.1111/liv.13604.

44. Grecu LI, Pavel-Tanasa M, Matei L, et al. Molecular epidemiology of hepatitis D virus in the north-east region of Romania. Pathogens. 2024;13(9):793. doi:10.3390/pathogens13090793.

45. Gori A, Gheorgita S, Spinu C, et al. Hepatitis B, C and D virus genotypes detected in HBsAg- or anti-VHC-positive people from the Republic of Moldova. Arch Virol. 2018;163(2):431-8. doi:10.1007/s00705-017-3632-6.

46. Stroffolini T, Ciancio A, Furlan C, et al. Migratory flow and hepatitis delta infection in Italy: A new challenge at the beginning of the third millennium. J Viral Hepat. 2020;27(9):941–947. doi:10.1111/jvh.13310.

47. Brancaccio G, Coco B, Nardi A, et al. Trends in chronic hepatitis B virus infection in Italy over a 10-year period: Clues from the nationwide PITER and MASTER cohorts toward elimination. Int J Infect Dis. 2023;129:266–273. doi:10.1016/j.ijid.2023.02.006.

48. Martyn E, Eisen S, Longley N, et al. The forgotten people: Hepatitis B virus (HBV) infection as a priority for the inclusion health agenda. eLife. 2023;12:e81070. doi:10.7554/eLife.81070.

49. World Health Organization. European Health Information Gateway – Viral hepatitis country profiles. WHO Europe; 2022.

50. Demirel A, Uraz S, Deniz Z, et al. Epidemiology of hepatitis D virus infection in Europe: Is it vanishing? J Viral Hepat. 2024;31(2):120–128. doi:10.1111/jvh.13899.

51. Hope VD, Eramova I, Capurro D, et al. Prevalence and estimation of hepatitis B and C infections in the WHO European Region: a review of data focusing on the countries outside the European Union and the European Free Trade Association. Epidemiol Infect. 2014;142(2):270-86. doi:10.1017/S0950268813000940.

52. Schmidbauer C, Chromy D, Schmidbauer V, et al. Epidemiological trends of HBV and HDV coinfection among Viennese HIV+ patients. Liver Int. 2021;41(11):2622–2634. doi:10.1111/liv.15018.

53. Gheorghe L, Csiki I, Iacob S, et al. Hepatitis Delta virus infection in Romania: Prevalence and risk factors. J Gastrointestin Liver Dis. 2015;24(4):413–421. doi:10.15403/jgld.2014.1121.244.dtv.

54. Iacob S, Gheorghe L, Onica M, et al. Prospective study of hepatitis B and D epidemiology and risk factors in Romania: A 10-year update. World J Hepatol. 2024;16(4):640–649. doi:10.4254/wjh.v16.i4.640.

55. Palom A, Rando-Segura A, Vico J, et al. Implementation of anti-HDV reflex testing among HBsAg-positive individuals increases testing for hepatitis D. JHEP Rep. 2022;4(10):100547. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100547.

56. Da BL, Rahman F, Lai WC, et al. Risk Factors for Delta Hepatitis in a North American Cohort: Who Should Be Screened? Am J Gastroenterol. 2021;116(1):206–209. doi:10.14309/ajg.0000000000000954.

57. Gheorghe L, Iacob S, Csiki IE, et al. Unveiling Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Hepatitis D Among Vulnerable Communities in Romania. Viruses. 2024;17(1):52. doi:10.3390/v17010052.

58. Tsaneva-Damyanova DT, Georgieva LH. Epidemiology Pattern, Prevalent Genotype Distribution, Fighting Stigma and Control Options for Hepatitis D in Bulgaria and Other European Countries. Life. 2023;13(5):1115. https://doi.org/10.3390/life13051115.

59. Lorenc B, Sikorska K, Stalke P, et al. Hepatitis D, B and C virus (VHD/VHB/VHC) coinfection as a diagnostic problem and therapeutic challenge. Clin Exp Hepatol. 2017;3(1):23-27. doi:10.5114/ceh.2017.65500.

60. Wranke A, Hardtke S, Heidrich B, et al. Long-term outcome of hepatitis delta in different regions world-wide: Results of the Hepatitis Delta International Network. Liver Int. 2024;44(10):2442–2457. doi:10.1111/liv.16006.

61. Tham DS, Zheng MH, Muthiah M, et al. The global burden of cirrhosis and other chronic liver diseases in 2021. Liver Int. 2025;45(3):e70001. doi:10.1111/liv.70001.

62. Iarovoi P, Rimis C, Spinu C, et al. Epidemiology of hepatitis B virus infection in the Republic of Moldova. J Infect Dev Ctries. 2008;2(3):190–192. doi:10.3855/jidc.261.

63. Brandl M, Ceban A, Sajin O, et al. Evaluating the hepatitis B vaccination impact in the Republic of Moldova: A nationwide representative serosurvey of children born in 2013. IJID Regions. 2024;10:60–66. doi:10.1016/j.ijregi.2023.11.003.

64. Drobeniuc J, Hutin YJ, Harpaz R, et al. Prevalence of hepatitis B, D and C virus infections among children and pregnant women in Moldova: Additional evidence supporting the need for routine hepatitis B vaccination of infants. Epidemiol Infect. 1999;123(3):463–467. doi:10.1017/s0950268899003003.

65. Țurcanu A, Cumpătă V, Tcaciuc E, et al. Profilul hepatitei virale Delta în Republica Moldova – de la transmisia intrafamilială la evoluția clinică. Rev. de Științe ale Sănătății din Moldova. 2020;4(25):17–23. Disponibil la: repository.usmf.md/handle/20.500.12710/24124.

66. Taran N, Hotineanu A, Hotineanu V, et al. Evaluarea candidaților pentru transplant hepatic: Criterii de selecție și obiective. Bolile ficatului. 2017:109–112.

67. Spinei V, Tcaciuc E, Berliba E, et al. 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.

68. Taran N, Toacă I, **Buga D**, et al. Analiza diferitor scoruri pentru estimarea supraviețuirii post-transplant. Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale. 2019;2(62):122–125.

69. 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”, 21–23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”; 2020:457.

70. Pîrvu V. Analiza markerilor clinico-biologici și scorificarea pacienților cu ciroză hepatică în programul de transplant hepatic din Republica Moldova. Rezumatul tezei de doctorat, USMF „N. Testemițanu", Chișinău, 2024. Disponibil la: https://www.anacec.md/files/Pirvu_abstract.pdf.
71. Cebanu E, Țurcanu A, Sajin O. Disability-adjusted life years associated with liver-related complications among patients with Delta viral infection in Republic of Moldova. Moldovan Journal of Health Sciences. 2024;11(4):22–29. DOI: 10.52645/MJHS.2024.4.04.
72. 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 (Revista literaturii). Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. 2021;3(71):118–123. Disponibil la: bulmed.md/article/3362.
73. Pîrvu V, Taran N, Hotineanu A. Factori de risc pentru mortalitatea la 90 de zile la pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic. Moldovan Journal of Health Sciences. 2022;3(29) Anexa:60–61.
74. Gilman C, Heller T, Koh C. Chronic hepatitis delta: A state-of-the-art review and new therapies. World J Gastroenterol. 2019;25:4580–4597. doi:10.3748/wjg.v25.i32.4580.
75. Asselah T, Rizzetto M. Hepatitis D virus infection. N Engl J Med. 2023;389(1):58–70. doi:10.1056/NEJMra2212151.
76. Brancaccio G, Fasano M, Grossi A, et al. Clinical outcomes in patients with hepatitis D, cirrhosis and persistent hepatitis B virus replication, and receiving long-term tenofovir or entecavir. Aliment Pharmacol Ther. 2019;49(8):1071-1076. doi:10.1111/apt.15188.
77. Wranke A, Serrano BC, Heidrich B, et al. Antiviral treatment and liver-related complications in hepatitis delta. Hepatology. 2017;65:414–425. doi:10.1002/hep.28876.
78. Wedemeyer H, Aleman S, Brunetto MR, et al.; MYR 301 study group. A phase 3, randomized trial of bulevirtide in chronic hepatitis D. N Engl J Med. 2023;389(1):22–32. doi:10.1056/NEJMoa2213429.
79. Bazinet M, Pântea V, Cebotarescu V, et al. Safety and efficacy of REP 2139 and pegylated interferon alfa-2a for treatment-naive patients with chronic hepatitis B virus and hepatitis D virus co-infection (REP 301 and REP 301-LTF): a non-randomised, open-label, phase 2 trial [published correction appears in Lancet Gastroenterol Hepatol. 2018;3(1):e1. doi:10.1016/S2468-1253(17)30370-9. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017;2(12):877-889. doi:10.1016/S2468-1253(17)30288-1.
80. Loureiro D, Castelnau C, Tout I, et al. New therapies for hepatitis delta virus infection. Liver Int. 2021;41(Suppl 1):30–37. doi:10.1111/liv.14838.
81. Jang TY, Wei YJ, Liu TW, et al. Role of hepatitis D virus infection in development of hepatocellular carcinoma among chronic hepatitis B patients treated with nucleotide/nucleoside analogues. Sci Rep. 2021;11(1):8184. doi:10.1038/s41598-021-87679-w.
82. Romeo R, Petruzziello A, Pecheur EI, et al. Hepatitis delta virus and hepatocellular carcinoma: An update. Epidemiol Infect. 2018;146(13):1612–1618. doi:10.1017/S0950268818001942.
83. Gheorghe L, Iacob S, Simionov I, et al. Natural history of compensated viral B and D cirrhosis. Rom J Gastroenterol. 2005;14(4):329–335.
84. Fattovich G, Giustina G, Christensen E, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on morbidity and mortality in compensated cirrhosis type B. The European Concerted Action on Viral Hepatitis (Eurohep). Gut. 2000;46(3):420–6. doi:10.1136/gut.46.3.420.
85. John BV, Bastaich D, Amoli MM, et al. Association of HDV infection and HCC, hepatic decompensation, and all-cause and liver-related death in a national cohort. Hepatology. 2025;81(6):1822–1835. doi:10.1097/HEP.0000000000001092.

86. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of hepatitis delta virus infection on progression to cirrhosis in chronic hepatitis type B. J Infect Dis. 1987;155(5):931–935. doi:10.1093/infdis/155.5.931.

87. Romeo R, Del Ninno E, Rumi M, et al. A 28-year study of the course of hepatitis Delta infection: a risk factor for cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2009;136:1629–1638. doi:10.1053/j.gastro.2009.01.052.

88. Wranke A, Heidrich B, Deterding K, et al. Clinical long-term outcome of hepatitis D compared to hepatitis B monoinfection. Hepatol Int. 2023;17(6):1359–1367. doi:10.1007/s12072-023-10575-0.

89. Kamal H, Westman G, Falconer K, et al. Long-term study of hepatitis delta virus infection at secondary care centers: The impact of viremia on liver-related outcomes. Hepatology. 2020;72(4):1177–1190. doi:10.1002/hep.31214.

90. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiological features. J Hepatol. 2020;73(4):842–854. doi:10.1016/j.jhep.2020.06.013.

91. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, et al. PREDICT identifies precipitating events associated with the clinical course of acutely decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2021;74(5):1097–1108. doi:10.1016/j.jhep.2020.11.019.

92. Balcar L, Tonon M, Semmler G, et al. Risk of further decompensation/mortality in patients with cirrhosis and ascites as the first single decompensation event. JHEP Reports. 2022;4(8):100513. doi:10.1016/j.jhepr.2022.100513.

93. Dietz-Fricke C, Tacke F, Zöllner C, et al. Treatment response to bulevirtide is linked to amelioration of portal hypertension in patients with chronic hepatitis D. JHEP Reports. 2024;7(2):101267. doi:10.1016/j.jhepr.2024.101267.

94. De Gottardi A, Rautou PE, Schouten J, et al.; VALDIG group. Porto-sinusoidal vascular disease: proposal and description of a novel entity. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2019;4(5):399–411. doi:10.1016/S2468-1253(19)30047-0.

95. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII – Renewing consensus in portal hypertension. J Hepatol. 2022;76(4):959–974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022.

96. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. Hepatology. 2014;60(2):715–735. doi:10.1002/hep.27210.

97. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med. 2008;359(10):1018–1026. doi:10.1056/NEJMoa0801209.

98. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018;69(1):182–236. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.019.

99. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology. 2007;45(3):797-805. doi:10.1002/hep.21563.

100. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. Hepatology. 2001;33(2):464–470. doi:10.1053/jhep.2001.22172.

101. VanDerwerken DN, Wood NL, Segev DL, et al. The precise relationship between model for end-stage liver disease and survival without a liver transplant. Hepatology. 2021;74(2):950–960. doi:10.1002/hep.31781.

102. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. Gastroenterology. 2003;124(1):91–96. doi:10.1053/gast.2003.50016.

103. Linecker M, Krones T, Berg T, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy—a search for the upper limits. J Hepatol. 2018;68(4):798–813. doi:10.1016/j.jhep.2017.11.008.

104. Sharma P, Schaubel D, Goodrich N, et al. Serum sodium and survival benefit of liver transplantation. Liver Transpl. 2015;21(3):308–313. doi:10.1002/lt.24063.

105. Brown C, Aksan N, Muir AJ. MELD-Na Accurately Predicts 6-Month Mortality in Patients With Decompensated Cirrhosis: Potential Trigger for Hospice Referral. J Clin Gastroenterol. 2022;56(10):902-907. doi:10.1097/MCG.0000000000001642.

106. Kim WR, Mannalithara A, Heimbach JK, et al. MELD 3.0: The Model for End-Stage Liver Disease updated for the modern era. Gastroenterology. 2021;161(6):1887–1895.e4. doi:10.1053/j.gastro.2021.08.050.

107. Godfrey EL, Malik TH, Lai JC, et al. The decreasing predictive power of MELD in an era of changing etiology of liver disease. Am J Transplant. 2019;19(12):3299–3307. doi:10.1111/ajt.15559.

108. Sundaram V, Shah P, Mahmud N, et al. 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. doi:10.1111/apt.15988.

109. Lai JC, Covinsky KE, McCulloch CE, et al. The liver frailty index improves mortality prediction of the subjective clinician assessment in patients with cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2018;113(2):235–242. doi:10.1038/ajg.2017.443.

110. Di Martino V, Ezzikouri S, Ezzahraoui S, et al. A new prognostic model to predict dropout from the waiting list in cirrhotic candidates for liver transplantation with MELD score <18. Liver Int. 2014;34(8):1193–1202. doi:10.1111/liv.12503.

111. Freeman RB Jr, Harper A, Edwards EB. Deaths on the liver transplant waiting list: An analysis of competing risks. Hepatology. 2006;43(2):263–270. doi:10.1002/hep.21028.

112. Kalbfleisch JD, Prentice RL. The Statistical Analysis of Failure Time Data. 2nd ed. New York: Wiley; 2002. doi:10.1002/9781118032985.

113. Gray RJ. A class of K-sample tests for comparing the cumulative incidence of a competing risk. Ann Stat. 1988;16(3):1141–1154. doi:10.1214/aos/1176350951.

114. Fine JP, Gray RJ. A proportional hazards model for the subdistribution of a competing risk. J Am Stat Assoc. 1999;94(446):496–509. doi:10.1080/01621459.1999.10474144.

115. Latouche A, Allignol A, Beyersmann J, et al. A competing risks analysis should report results on all cause-specific hazards and cumulative incidence functions. J Clin Epidemiol. 2013;66(6):648–653. doi:10.1016/j.jclinepi.2012.09.017.

116. Robinson A, Hirode G, Wong RJ. Ethnicity and insurance-specific disparities in the Model for End-Stage Liver Disease score at time of liver transplant waitlist registration and its impact on mortality. J Clin Exp Hepatol. 2021;11(2):188–194. doi:10.1016/j.jceh.2020.07.011.

117. Locke JE, Shelton BA, Olthoff KM, et al. Quantifying sex-based disparities in liver allocation. JAMA Surg. 2020;155(7):e201129. doi:10.1001/jamasurg.2020.1129.

118. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016;64(2):433–485. doi:10.1016/j.jhep.2015.10.006.

119. Burra P, Germani G, Adam R, et al. Liver transplantation for HBV-related cirrhosis in Europe: An ELTR study on evolution and outcomes. J Hepatol. 2013;58(2):287–296. doi:10.1016/j.jhep.2012.10.016.

120. Angelico R, Trapani S, Manzia TM, et al. Liver transplantation for hepatitis D virus/hepatitis B virus coinfection in Italy: An intention-to-treat analysis of long-term outcomes. Am J Transplant. 2025;25(7):1502–1514. doi:10.1016/j.ajt.2025.03.003.

121. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. Am J Transplant. 2006;6(4):783–790. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x.

122. Muhammad H, Tehreem A, Hammami MB, et al. Hepatitis D virus and liver transplantation: Indications and outcomes. World J Hepatol. 2021;13(3):291–299. doi:10.4254/wjh.v13.i3.291.

123. Battistella S, Zanetto A, Gambato M, et al. The role of antiviral prophylaxis in preventing HBV and HDV recurrence in the setting of liver transplantation. Viruses. 2023;15(5):1037. doi:10.3390/v15051037.

124. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol. 2025;83(2):502–583. doi:10.1016/j.jhep.2025.03.018.

125. Ferenci P, Jung C. Transplantation of hepatitis D virus patients: Lifelong hepatitis B immunoglobulins? Liver Int. 2023;43(Suppl 1):101–107. doi:10.1111/liv.15352.

126. Cholongitas E, Oikonomou T, Bafa K, et al. Efficacy of newer nucleos(t)ide analogs after hepatitis B immunoglobulin discontinuation against hepatitis B and D recurrence in liver transplant recipients. Transplantation. 2024;108(9):e239–e244. doi:10.1097/TP.0000000000005027.

127. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, et al. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. Clin Gastroenterol Hepatol. 2023;21(8):2150-2166. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.005.

128. Taran N, Hotineanu A, Burgoci S, et al. Transplantul — o speranță la viață. Caz clinic. Congresul consacrat aniversării a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, 21–23 octombrie 2020: Abstract book. Chișinău: CEP „Medicina”; 2020:457.

129. Fatima I, Jahagirdar V, Kulkarni AV, et al. Liver transplantation: protocol for recipient selection, evaluation, and assessment. J Clin Exp Hepatol. 2023;13(5):841–853. doi:10.1016/j.jceh.2023.04.002.

130. Sacleux SC, Samuel D. A critical review of MELD as a reliable tool for transplant prioritization. Semin Liver Dis. 2019;39(4):403–413. doi:10.1055/s-0039-1688750.

131. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, et al. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. Am J Gastroenterol. 2012;107(2):247–252. doi:10.1038/ajg.2011.314.

132. European Association for the Study of the Liver, Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol. 2015;63(1):237–264. doi:10.1016/j.jhep.2015.04.006.

133. Trivedi HD, Danford CJ, Iriana S, et al. Comparison of transient elastography and model for end-stage liver disease-sodium to model for end-stage liver disease-sodium alone to predict mortality and liver transplantation. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2021;33(1S Suppl 1):e753–e757. doi:10.1097/MEG.0000000000002243.

134. Nitski O, Azhie A, Qazi-Arisar FA, et al. Long-term mortality after liver transplantation: Development and validation of a deep learning competing risk model. Lancet Digit Health. 2021;3(5):e295–e305. doi:10.1016/S2589-7500(21)00040-6.

135. Nayagam S, Conteh L, Sicuri E, et al. Cost-effectiveness of community-based screening and treatment for chronic hepatitis B in The Gambia: an economic modelling analysis. Lancet Glob Health. 2016;4(8):e568–78. doi:10.1016/S2214-109X(16)30101-2.

136. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240(2):205–213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae.

137. Kaufman L, Rousseeuw PJ. Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis. New York: John Wiley & Sons; 1990. doi:10.1002/9780470316801.

138. Wedd J, Bambha KM, Stotts M, et al. Stage of cirrhosis predicts the risk of liver-related death in patients with low Model for End-Stage Liver Disease scores and cirrhosis awaiting liver transplantation. Liver Transpl. 2014;20(10):1193–1201. doi:10.1002/lt.23929.

139. Serenari M, Cescon M, Cucchetti A, et al. Liver function impairment in liver transplantation and after extended hepatectomy. World J Gastroenterol. 2013;19(44):7922–7929. doi:10.3748/wjg.v19.i44.7922.

140. Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G, et al. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. Einstein (Sao Paulo). 2013;11(1):23-31. doi:10.1590/s1679-45082013000100006.

141. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. Liver Transpl. 2010;16(8):943–949. doi:10.1002/lt.22091.

142. Rizzetto M, Canese MG, Aricò S, et al. Immunofluorescence detection of new antigen-antibody system (delta/anti-delta) associated to hepatitis B virus in liver and in serum of HBsAg carriers. Gut. 1977;18(12):997–1003. doi:10.1136/gut.18.12.997.

Anexa 1. Fișa clinică de evaluare a pacientului cu ciroză hepatică

Protocol clinic nr: _____ Data: _____

I. Date generale pacient

1. **ID pacient**

   _____

2. **Statut pacient:**

   _____

3. **Nume/Prenume**

   _____

4. **Data/luna/anul nașterii**

   _____

5. **Domiciliul**

   _____

6. **Telefon de contact**

   _____

Zona geografică	6.1 Urban	6.2 Rural
Gen	7.1 masculin	7.2 feminin
Naționalitatea		
Profesia		
Masa (kg)	Talia (m)	IMC
TA	Puls	Temp. (Co)
Grupa sangvină	Rh	
VHB primar depistat		
VHD primar depistat		

II. Antecedente personale

Nr/o	Factorii de risc	DA	NU
1.	Vaccinare VHB		
2.	Contact cu persoane VHB		
3.	Transfuzii		
4.	Intervenții chirurgicale		
5.	Membri ai familiei purtători de VHB		
6.	Manipulații endoscopice		
7.	Manipulații stomatologice		
8.	Traume deschise		
9.	Manipulații cosmetologice		
10.	Utilizatori de droguri		
11.	Contact sexual/homosexuali		
12.	Dializă		
13.	Sarcină		
14.	HTA		
15.	DZ		
16.	Tratament antiviral		
	Dacă DA: Doza:		
	Durata:		

III. Evaluarea hematologică

Indice/Rezultat/Data			
Hemoglobina			
Eritrocite			
Leucocite			
Trombocite			
INR			

IV. Evaluarea biochimică

Indice/ Valori/Data			
ALT			
AST			
Bilirubina totală			
Fosfataza alcalină			
GGT			
Albumina			
Creatinina			
Pseudocolinesteraza			
Colesterol total			
LDL			
HDL			
Trigliceride			
Glucoza			
Alfa-fetoproteina			
Kaliu			
Natriu			
Calciu			

V. Virusologie și imunologie

No.	Markeri/Data			
1.	HBsAg			
2.	antiHbe			
3.	HBeAg			
4.	antiHBe			
5.	Anti VHD			
6.	ADN VHB cantitativ			
7.	ARN VHD cantitativ			
8.	DSA			

VI. Examinări instrumentale

Procedura	Data	Rezultat
Radiografia pulmonară		
USG abdominal		
Endoscopia digestivă superioară		
Dopplerografia sistemului portal		
Colonoscopia		

VII. Scoruri de apreciere a fibrozei/cirozei hepatice

a) APRI:

_____

b) FIB-4

_____

VIII. Scoruri prognostice

Scor	Formula de calcul	Valoarea
MELD	10 x {0.957 x ln (creatinine[mg/dl]) + 0.378 x ln (bilirubin[mg/dl]) + 1.120 x ln (INR) + 0.643}	
MELD-Na	MELD–Na+ (mmol/l)–[0.025 x (MELD) x (140-Na+ (mmol/l))] + 140	

IX. Complicațiile cirozei hepatice

Complicația CH	Prezent	Absent
Ciroza hepatică		
Ascită		
Hemoragie digestivă superioară		
Sindrom hepato-renal		
Hepatocarcinom		
Tromboza venei porta		
Peritonita spontană bacteriană		
Encefalopatie hepatică		
Icter		

Anexa 2. Figuri suplimentare la capitolul 3

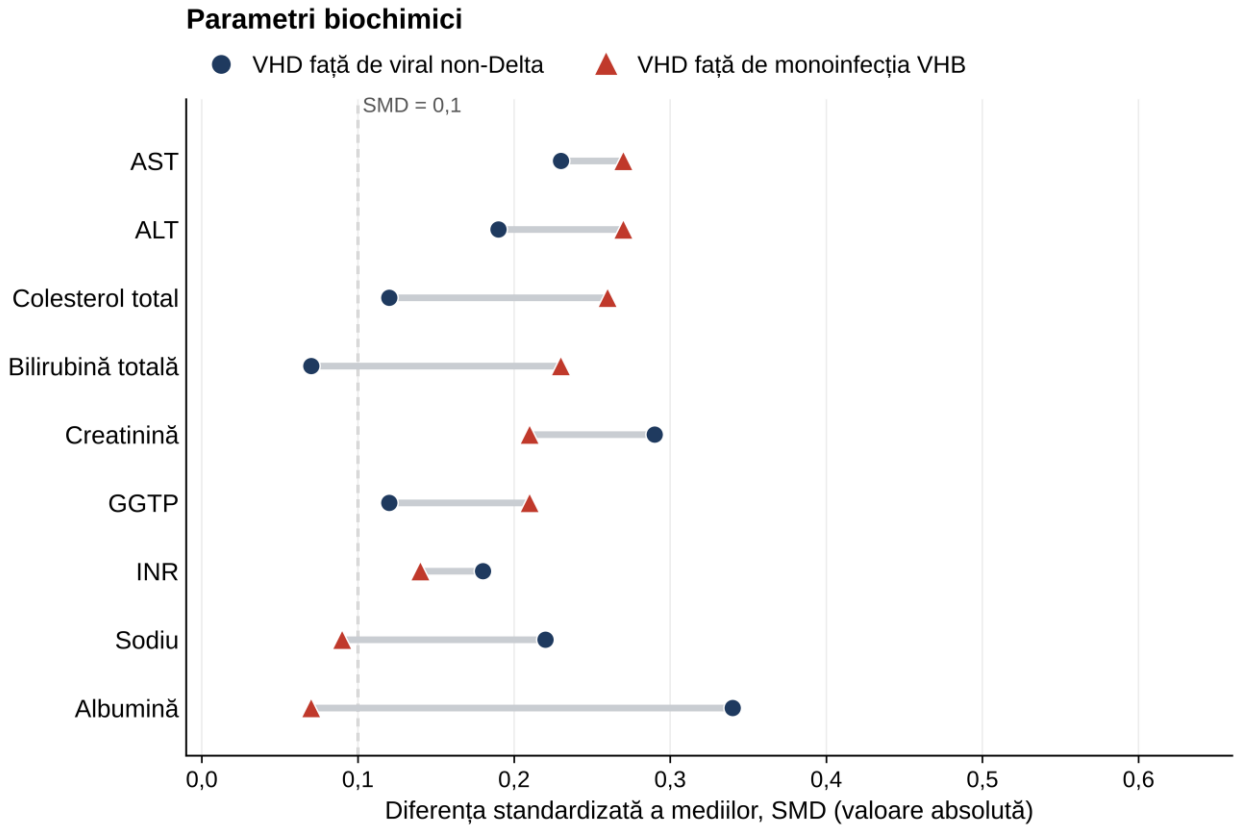

Figura A2.1. Diferențele medii standardizate dintre grupul Delta și grupurile de comparație (panoul A).

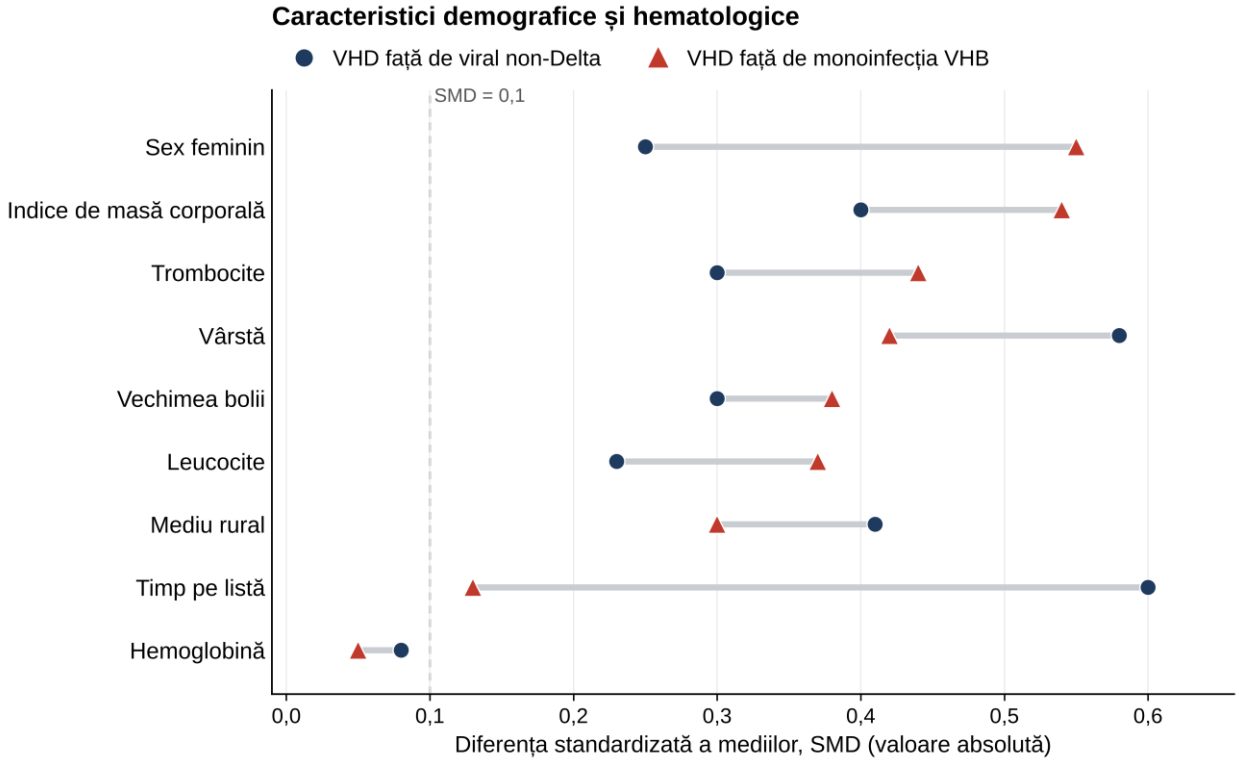

Figura A2.2. Diferențele medii standardizate dintre grupul Delta și grupurile de comparație (panoul B).

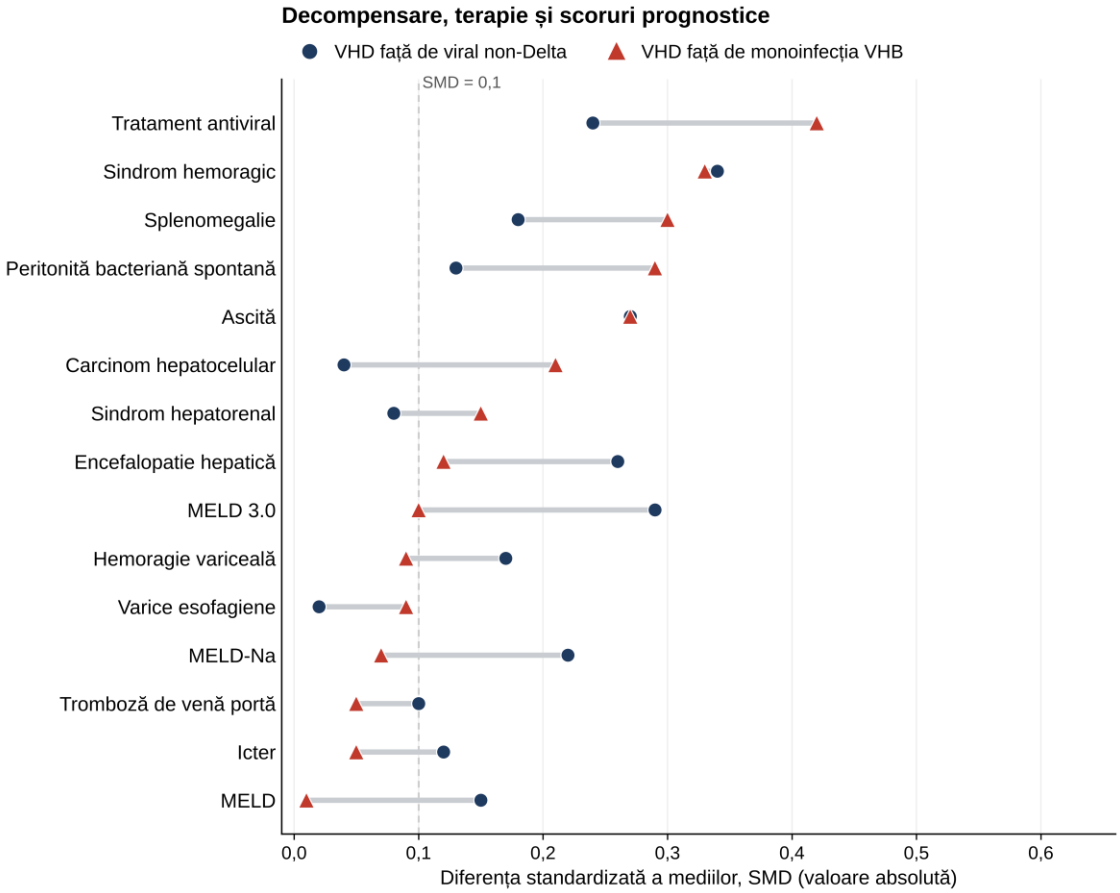

Figura A2.3. Diferențele medii standardizate dintre grupul Delta și grupurile de comparație (panoul C).

	C1 Compensat	C2 Decompensat	C3 Hipertensiune portală, VHD dominant
MELD-Na (mediană)	14	15	16
Albumină, g/L (mediană)	31,6	28,0	28,0
Trombocite, ×10⁹/L (mediană)	100	67	87
Encefalopatie hepatică, %	17%	100%	0%
Ascită, %	21%	87%	72%
Tromboză de venă portă, %	1%	11%	4%
Coinfecție Delta, %	20%	69%	76%
Sex feminin, %	66%	36%	17%
CHC la includere, %	13%	11%	21%
Deces la 1 an, %	12%	19%	27%

profil mai favorabil — profil mai sever

Figura A2.4. Harta termică a profilului celor trei fenotipuri PAM (n = 290).

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII

LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a dnei Diana Buga, realizate la teza de doctor în științe medicale,

cu tema „Evoluția clinică a cirozei hepatice de etiologie virală B și Delta la etapa pre- și post-transplant”,

Programul de doctorat 321.24 – Transplantologie,

conducător de doctorat Angela Peltec, dr. hab. șt. med., conf. univ.

LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **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, et al. 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**, et al. 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**, et al. 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**, et al. 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**, et al. 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**, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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, et al. 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

22. Certificat de inovator nr. 6463 din 23.04.2026. Aplicația mobilă „TransplantCare”, destinată monitorizării pacienților pre- și post-transplant de organe.

Republica Moldova
Ministerul Sănătăţii

CERTIFICAT DE INOVATOR

Nr. **6463**

Pentru inovaţia cu titlul

APLICAȚIE MOBILĂ *"TRANSPLANT CARE"* PENTRU MONITORIZAREA PACIENȚILOR PRE ȘI POST-TRANSPLANT DE ORGANE

Inovaţia a fost înregistrată pe data de
la Universitatea de Stat de Medicină şi Farmacie
"Nicolae Testemiţanu"

Se recunoaşte calitatea de autor(i)

BUGA Diana, LUCA Veronica, HOTINEANU Adrian, TCACIUC Eugen, PELTEC Angela, TARAN Natalia, TOACĂ Zinovia

Data eliberării **23 Aprilie 2026**

L.Ş.

(Semnătura autorizată)

CURRICULUM VITAE

INFORMAȚII PERSONALE	
Nume / Prenume	Buga (Gudima) Diana
Data nașterii	25 februarie 1989, Chișinău, Republica Moldova

STUDII	
2008 – 2014	Facultatea Medicină Generală, USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău. Diploma de medic nr. 514210014650, 17.06.2014.
2014 – 2017	Rezidențiat — Medicină Internă, IMSP SCM „Sfânta Treime”, Chișinău. Diploma de medic internist AL nr. 007957, 01.09.2017.
2017 – 2022	Doctorand, Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie și Hepatologie, USMF „Nicolae Testemițanu”. Specialitatea 321.24 – Transplantologie. Conducător: dr. hab. șt. med., conf. univ. Angela Peltec.

EXPERIENȚĂ PROFESIONALĂ	
01.2022 – prezent	Medic, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, secția consultativă — evaluare și monitorizare pacienți pe lista de așteptare pentru transplant hepatic, Chișinău.
03.2018 – prezent	Medic, Agenția de Transplant, Chișinău. Coordonare prelevare și transplant de organe, țesuturi și celule; implementarea sistemului de calitate, siguranță și trasabilitate a grefelor conform directivelor Consiliului Europei.

ACTIVITATE INTERNAȚIONALĂ	
EDQM / Consiliul Europei	Membră a grupului de lucru pentru elaborarea Ghidului european privind siguranța și calitatea organelor transplantate (European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare — EDQM, Consiliul Europei, Strasbourg, Franța).

ACTIVITATE ȘTIINȚIFICĂ	
Tema tezei	Evoluția clinică a cirozei hepatice de etiologie virală B și Delta la etapa pre- și post-transplant hepatic.
Specialitatea	321.24 – Transplantologie
Conducător	Angela Peltec, dr. hab. șt. med., conf. univ., USMF „Nicolae Testemițanu”
Lucrări publicate	22 de lucrări științifice (articole, rezumate, comunicări orale, postere, certificat de inovator).
Brevet de inovare	Certificat de Inovator nr. 6463 — Aplicația mobilă TransplantCare.

PARTICIPĂRI LA FORURI ȘTIINȚIFICE	
Internaționale	– 4th International Meeting Delta Cure, Hanovra, Germania, 9–10 octombrie 2025. – 11th Update on Hepatology Course, București, România, 21–23 martie 2024. – 4th Update on Hepatology Course „Boli hepatice rare”, Chișinău, 9 decembrie 2023. – Congresul Național Romtransplant, ediția a 12-a, Iași, România, 15–16 septembrie 2023. – The 37th Balkan Medical Week / 8th Congress on Urology, Dialysis and Kidney Transplant from RM, Chișinău, 7–9 iunie 2023.
Naționale	– Al VI-lea Congres Național de Gastroenterologie și Hepatologie din RM, Chișinău, 21–22 noiembrie 2025. – Conferința Internațională „Cells and Tissues Transplantation. Actualities and Perspectives”, ediția a 3-a, Chișinău, 21–22 martie 2025. – Congresul aniversar a 75-a de la fondarea USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 21–23 octombrie 2020. – Conferința Științifică Anuală a USMF „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, 2018.

DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII

Prin prezenta, subsemnata Buga Diana declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema „Evoluția clinică a cirozei hepatice de etiologie virală B și Delta la etapa pre- și post-transplant” este elaborată de către mine personal, materialele prezentate sunt rezultatele propriilor cercetări, nu sunt plagiate din alte lucrări științifice și nu a mai fost prezentată la o instituție de învățământ superior din țară sau străinătate.

De asemenea declar, că toate sursele utilizate, inclusiv din Internet, sunt indicate în teză, cu respectarea regulilor de evitare a plagiatului:

- toate fragmentele de text reproduse exact, chiar și în traducere proprie din altă limbă, sunt scrise cu referința asupra sursei originale;
- reformularea în cuvinte proprii a textelor altor autori deține referința asupra sursei originale;
- rezumarea ideilor altor autori deține referința exactă la textul original;
- metodele și tehnicile de lucru preluate din alte surse dețin referințe exacte la sursele originale.

Data _____

Doctorand Diana Buga _____
(Prenume Nume) (Semnătura)

Conducător de doctorat Angela Peltec _____
(Prenume Nume) (Semnătura)

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 cercetării: 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 Delta prin analiza de tip cluster. 3. Aprecierea evoluției pacienților cu ciroză hepatică Delta pe lista de așteptare, 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 Delta. 6. Elaborarea unor strategii de monitorizare a pacienților cu ciroză hepatică Delta, orientate spre prevenirea și întârzierea apariției complicațiilor.

Noutatea și originalitatea științifică: Este prima analiză sistematică a întregii cohorte naționale de 313 candidați la transplant hepatic (2013–2025), realizată în cadrul riscurilor competitive. 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 principale noi: Infecția VHD s-a asociat cu un hazard cause-specific al decesului pe listă de două ori mai mare (csHR = 2,01, IC 95% 1,40–2,89), fără diferență a incidenței cumulative la cinci ani față de ciroza virală non-Delta (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 22 de decese, 14 au survenit în primele 30 de zile. La pacienții în viață la 90 de zile, supraviețuirea la zece ani a fost de 92,9%. Nu s-a înregistrat recurența VHB sau VHD sub profilaxie combinată.

Semnificația teoretică a cercetării: 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” 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 108 pagini, 35 de tabele și 28 de figuri. Rezultatele sunt reflectate în 22 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.

ANNOTATION

BUGA DIANA. CLINICAL EVOLUTION OF VIRAL B AND DELTA HEPATIC CIRRHOSIS AT THE PRE- AND POST-LIVER TRANSPLANT STAGE.
Doctoral thesis in medical sciences, Chisinau, 2026.

Relevance of the research: The Republic of Moldova is a European endemic focus of hepatitis Delta virus infection. Viral Delta hepatic cirrhosis is the main indication for liver transplantation in the national programme. Classic prognostic scores do not fully reflect the risk of these patients.

Aim of the research: To establish the clinical, biological, evolutionary and prognostic particularities of viral Delta hepatic cirrhosis, in order to implement modern monitoring strategies for patients on the liver transplant waiting list and for transplanted patients.

Objectives: 1. To determine the clinical, biological and virological particularities of patients with viral Delta hepatic cirrhosis included in the liver transplant programme. 2. To identify clinical-biological phenotypes of patients with Delta hepatic cirrhosis by cluster analysis. 3. To assess the evolution of patients with Delta hepatic cirrhosis on the waiting list by analysis of competing events (death on the waiting list and liver transplantation). 4. To evaluate prognostic factors on the waiting list by cause-specific Cox and Fine–Gray models and to develop a Delta prognostic score. 5. To assess early and late liver transplant outcomes in patients with Delta hepatic cirrhosis. 6. To develop monitoring strategies for patients with Delta hepatic cirrhosis, aimed at preventing and delaying the onset of complications.

Scientific novelty and originality: This is the first systematic analysis of the entire national cohort of 313 liver transplant candidates (2013–2025), performed within a competing-risks framework. Three clinical-biological phenotypes were identified. The Delta Prognostic Score (DPS) was derived and temporally validated, with a concordance index of 0.62 in the whole cohort and 0.65 in temporal validation.

Fundamentally new results: HDV infection was associated with a twofold higher cause-specific hazard of waiting-list death (csHR = 2.01, 95% CI 1.40–2.89), with no difference in five-year cumulative incidence compared with non-Delta viral cirrhosis (45.9% vs 42.9%). After transplantation, survival was 82.4% at one year and 78.5% at ten years, with no difference associated with Delta coinfection. Of the 22 deaths, 14 occurred within the first 30 days. Among patients alive at 90 days, ten-year survival was 92.9%. No HBV or HDV recurrence was recorded under combined prophylaxis.

Theoretical significance: The work shows that the effect of aetiology differs on the cause-specific and subdistribution scales when transplantation, as a competing event, is unequally distributed between groups.

Practical value: The DPS is a tool for complementary pretransplant assessment, with an indicative role until external validation. The prototype of the TransplantCare digital platform (Innovator Certificate no. 6463) automatically calculates the risk category and issues alerts when it changes.

Implementation of scientific results: The research results are implemented in the clinical activity of the Republican Clinical Hospital “Timofei Mosneaga” and in the teaching process of the Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy.

Structure of the thesis: The thesis consists of an introduction, 5 chapters, discussion, general conclusions and practical recommendations, a bibliography of 142 titles and 2 appendices. The main text comprises 108 pages, 35 tables and 28 figures. The results are reflected in 22 scientific works and materials.

Keywords: hepatitis Delta, hepatic cirrhosis, liver transplantation, HBV/HDV coinfection, waiting list, MELD score, Delta Prognostic Score, competing risks, clinical phenotypes, post-transplant survival.