

**Școala doctorală în domeniul Științe medicale**

Cu titlu de manuscris

CZU: 616.36-004-02:[616.36-002.2-022:578.891]-08-07:004.738.5(043.2)

**CEBANU Ecaterina**

**IMPACTUL SUPRAVEGHERII LA DISTANȚĂ ÎN CIROZA  
HEPATICĂ VIRALĂ DELTA**

**321.01 – BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE ȘI  
HEPATOLOGIE)**

**Rezumatul tezei de doctor în științe medicale**

**Chișinău, 2026**

Teza a fost elaborată în cadrul Departamentului Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie” Nicolae Testemițanu”

Conducător

Țurcanu Adela, dr. hab. șt. med., conf. univ.

\_\_\_\_\_

Membrii comisiei de îndrumare:

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

\_\_\_\_\_

Iulianna Lupașco, dr. hab. șt. med., conf. univ.

\_\_\_\_\_

Doina Barba, dr. șt. med., conf.univ.

\_\_\_\_\_

Susținerea va avea loc la 24 iunie 2026, ora 14:00, în incinta USMF ”Nicolae Testemițanu”, bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, biroul 205 în ședința Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat, aprobată prin decizia Consiliului Științific al Consorțiului din 5.05.2026 (proces verbal nr.5).

Componența Comisiei de susținere publică a tezei de doctorat:

***Președinte:***

Plăcintă Gheorghe

dr. hab. șt. med., prof. univ.

\_\_\_\_\_

***Membri:***

Țurcanu Adela

dr. hab. șt. med., conf. univ.

\_\_\_\_\_

***Referenți oficiali:***

Iulianna Lupașco,

dr. hab. șt. med., conf. cerc.,

\_\_\_\_\_

Laura Țurcan,

dr. șt. med.,

\_\_\_\_\_

Mircea Cernat,

dr. șt. med.,

\_\_\_\_\_

**Autor**

Cebanu Ecaterina

\_\_\_\_\_

©Cebanu, Ecaterina, 2026

## CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	<b>4</b>
<b>1. ROLUL SUPRAVEGHERII ȘI MONITORIZĂRII ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ DELTA</b>	<b>8</b>
<b>2. MATERIALE ȘI METODE</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Caracteristica generală a cercetării</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Metodele de cercetare aplicate în studiu</b>	<b>11</b>
<b>3. CUANTIFICAREA POVERII CIROZEI HEPATICE VIRALE DELTA- REZULTATELE CERCETĂRII</b>	<b>13</b>
<b>3.1 Cuantificarea poverii cirozei hepatice virale delta prin prisma anilor trăiți cu dizabilitate</b>	<b>13</b>
<b>3.2 Evaluarea factorilor socio-demografici și clinico-evolutivi la pacienții cu ciroză hepatică virală delta</b>	<b>15</b>
<b>3.3 Definirea criteriilor de supraveghere a pacientului cu ciroză hepatică virală delta</b>	<b>16</b>
<b>3.4 Instrumente PRO (patient-reported outcomes) în măsurarea eficienței supravegherii la pacienții cu ciroză hepatică virală delta</b>	<b>23</b>
<b>3.5 Crearea algoritmului de supraveghere în ciroza hepatică virală delta</b>	<b>28</b>
<b>4. CONCLUZII GENERALE</b>	<b>30</b>
<b>RECOMANDĂRI PRACTICE</b>	<b>30</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>31</b>
<b>LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE</b>	<b>33</b>

## INTRODUCERE

**Actualitatea și importanța problemei abordate.** Ciroza hepatică se clasează pe locul 15 în topul cauzelor de ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate la nivel mondial [1]. În ciuda scăderii modeste a bolilor hepatice cronice de etiologie virală B și C, ciroza hepatică virală delta rămâne o problemă majoră de sănătate publică în Republica Moldova. Ciroza hepatică VHD este o afecțiune morbidă asociată cu spitalizări frecvente și mortalitate ridicată. Peste un sfert din totalul deceselor la pacienții cu boală hepatică indusă de VHD sunt direct legate de complicațiile hepatice. De aceea screening-ul secvențial pentru decompensare este un aspect vital al gestionării pacienților cu ciroză hepatică compensată pentru a prezice și a preveni evoluția ulterioară [2,3]. Supravegherea în ciroza hepatică virală delta cuprinde întreg spectrul, de la prevenție, prin asistență medicală primară la asistență medicală terțiară. Mai mulți factori pot reduce intensitatea supravegherii și monitorizării în ciroza hepatică, inclusiv factori legați de pacient, cum ar fi alfabetizarea slabă în domeniul sănătății, costul și accesul către unitățile medicale specializate, factori legați de furnizor, cum ar fi conștientizarea și respectarea ghidurilor și protocoalelor din domeniu, eficacitatea intervențiilor medicale specializate, lacunele în cunoștințele despre riscurile bolii pe termen lung, și incapacitatea de a recunoaște pacienții cu risc de decompensare [4,5]. Monitorizarea și supravegherea slabă a pacienților cu ciroză hepatică crește ponderea respitalizării în spitale. Respitalizarea precoce a pacienților decompensați cu ciroză este costisitoare și asociată cu rezultate mai slabe [7]. Rata mortalității la 90 de zile a fost semnificativ mai mare în rândul pacienților care au fost respitalizați în decurs de 30 de zile decât în rândul celor care nu au fost reinternați [8-10]. Supravegherea acționează ca o măsură proactivă pentru monitorizarea funcției hepatice la persoanele cu ciroză, oferind cea mai bună șansă de detectare precoce a decompensării și carcinomului hepatocelular, reducerea respitalizării, precum și optimizarea rezultatelor tratamentului. Impactul decompensării hepatice asupra eficacității supravegherii cirozei poate fi atenuat prin disponibilitatea unor strategii de supraveghere continue care sunt de fapt slab evaluate și aplicate în boala hepatică indusă de VHD [11,12]. Implicarea strategiei de îngrijire centrată pe pacient, cu includerea rezultatelor raportate direct de pacient ar fi una din măsurile proactive de supraveghere în ciroza hepatică [13]. Creșterea poverii și a costurilor cirozei hepatice asupra pacienților și sistemelor de sănătate sugerează necesitatea unor abordări alternative pentru furnizarea de asistență medicală acestei populații. Dispozitivele mobile, cum ar fi smartphone-urile și iPad-urile, au devenit parte a vieții de zi cu zi și mulți oameni sunt acum familiarizați cu utilizarea lor. Studiile recente au constatat că aplicațiile adaptate pentru pacienții cu CH VHD au rezultat general pozitiv și intervențiile de e-sănătate permit monitorizarea continuă, îndrumarea personalizată și accesibilitatea la servicii medicale îmbunătățită [14]. Totuși, dovezile complete pentru intervențiile de autogestionare a e-sănătății adaptate special pacienților cu ciroză hepatică virală delta rămân limitate [15-17].

**Ipoteza de cercetare.** Această cercetare permite identificarea criteriilor de măsurare a eficienței unei supravegheri calitative a pacienților cu ciroză hepatică virală delta în Republica Moldova, prin evaluarea calității vieții pacientului supus supravegherii,

evaluării ponderii decompensării cirozei hepatice și ratei de respitalizare celor supuși supravegherii. Pentru prima dată vor fi analizați factorii care determină o supraveghere și monitorizare slabă la pacienții cu ciroză hepatică virală delta, dar și se vor accentua măsurile de îmbunătățire a supravegherii. Este o cercetare necesară având în vedere severitatea acestei boli, dar și lipsa opțiunilor terapeutice eficiente.

**Scopul cercetării științifice.** Evaluarea impactului supravegherii la distanță a pacienților cu ciroză hepatică virală delta în vederea elaborării unui algoritm integrat de monitorizare și management personalizat, orientat spre reducerea decompensărilor și îmbunătățirea calității vieții.

**Obiectivele cercetării:**

1. Cuantificarea poverii bolii hepatice prin analiza anilor de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) și a anilor de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY).
2. Determinarea profilului socio-demografic și clinico-evolutiv al pacienților cu ciroză hepatică virală delta în Republica Moldova.
3. Identificarea factorilor predictivi asociați supravegherii insuficiente și riscului de decompensare la pacienții cu ciroză hepatică virală delta. Definirea și integrarea *Indicelui de risc de decompensare la pacienții cu CH VHD*.
4. Evaluarea eficienței supravegherii la distanță (telemonitorizării) asupra calității vieții și a reducerii respitalizărilor, utilizând chestionarul *CLDQ*.
5. Elaborarea unui algoritm practic de supraveghere și monitorizare a pacienților cu ciroză hepatică virală delta, integrând datele clinice, biologice și parametrii telemonitorizării.

**Sinteza metodologiei generale aplicate în cadrul cercetării științifice.** În cercetare au fost incluși pacienții cu ciroză hepatică virală delta, selectați din cadrul secției de hepatologie a Instituției Medico-Sanitare Publice (IMSP) Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", și secția terapie a Serviciului Medical al Ministerului Afacerilor Interne al Republicii Moldova, baze clinice a Disciplinei de gastroenterologie a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu". Conform design-ului cercetării, au fost parcurse câteva etape: de identificare a ipotezei științifice, etapa de screening a pacienților și etapa de aplicare a metodelor propriu-zise ale cercetării cu finalizare de rezultate și concluzii. Evaluarea supravegherii în timp a presupus analiza indicatorilor calitativi precum respitalizările corelate cu vizitele regulate în vederea prevenirii decompensării. Evaluarea supravegherii la distanță a inclus aplicarea chestionarului pentru boli hepatice cronice (CLDQ), ca parte componentă a calității vieții pacientului la externarea din spital, la 3 și la 6 luni de la externare prin utilizarea aplicației viber, preventiv fiecare pacient fiind întrebat dacă acceptă această metodă de comunicare. Rezultatele obținute conform analizei statistice au generat finalități și au stat la baza elaborării algoritmului de supraveghere și monitorizare stratificată a pacientului cu ciroză hepatică virală delta.

În cadrul programului de doctorat cercetarea a fost evaluată cu aviz pozitiv al Comitetului de Etică a Cercetării (proces verbal nr. 5 la nr. 26 din 17.06.2022) și în baza deciziei Consiliului Științific al Consorțiului nr.2/4.6.din 29.03.23.

**Noutatea științifică a studiului.** Evaluarea primară națională a impactului supravegherii și monitorizării în ciroza hepatică virală delta prin studiul propus, marchează un început de analiză centrată pe pacient cât și cu perspective pentru a influența factorii de decizie. În acest studiu au fost analizate și barierele unei supravegheri reduse, ceea ce contribuie la creșterea morbidității și mortalității cirozei hepatice virale delta în Republica Moldova. Cercetarea identifică o serie de factori determinanți în supravețuirea pacientului cu ciroză hepatică virală delta, dependenți de pacient dar și de furnizorul de sănătate. Au fost identificați factorii cu rol predictiv în decompensarea cirozei hepatice, dar și povara bolii hepatice avansate măsurată prin DALY. Deasemenea a fost analizată longitudinal calitatea vieții pacientului cu ciroză hepatică virală delta, utilizând chestionarul CLDQ. În premieră, a fost evidențiată eficiența supravegherii la distanță în vederea prevenirii decompensării cirozei hepatice și reducerii respitalizării pacienților din studiu. Astfel, aplicabilitatea supravegherii la distanță este necesară, mai ales din considerentele că satisfacția pacientului este înaltă în acest studiu, ca urmare a utilizării tele-consultației. Studiul respectiv este relevant pentru sistemul de sănătate autohton, prin faptul că relatează o supraveghere slabă în ciroza hepatică delta care se asociază cu impact socio-economic important, dar și propune strategii de îmbunătățire a supravegherii prin utilizarea indicelui de risc de decompensare și CLDQ în supravegherea pacientului. În premieră, a fost creat un algoritm de supraveghere și monitorizare a pacientului cu ciroză hepatică virală delta compensată și decompensată, integrând în acest algoritm și metode de supraveghere la distanță, precum tele-consultația.

**Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării.** Rezultatele obținute sunt orientate spre ameliorarea supravețuirii pacientului cu ciroză hepatică virală delta. Criteriul principal de evaluare de interes a fost mortalitatea cauzată de complicațiile cirozei hepatice la pacienții cu ciroză hepatică delta. Acest studiu a investigat beneficiul supravegherii decompensării cirozei hepatice în ceea ce privește supraviețuirea la pacienții cu ciroză compensată dar și a identificat factorii asociați cu eficacitatea supravegherii în reducerea mortalității. Rezultatele obținute au permis să integrăm educația pacientului în monitorizarea stării hepatice și alertarea în cazul primelor semne de decompensare. Astfel, pacientul cu ciroză hepatică devine co-participant în îngrijirea medicală. Totodată, cercetarea noastră a demonstrat că chestionarul CLDQ este un instrument valabil pentru a fi introdus în managementul pacientului cu ciroză hepatică delta, și poate fi considerat ca parte de evaluare a calității vieții pacientului. Supravegherea pacientului cu ciroză hepatică delta include și tele-consultația, fapt demonstrat în cercetare, exprimat prin o satisfacție înaltă la utilizarea acestei componente. Valoarea aplicativă a lucrării este crearea unui protocol integrat de supraveghere a pacientului cu ciroză hepatică virală delta, unde au fost incluse chestionarele de calitate a vieții dar și tele-consultația ca metodă de monitorizare și de supraveghere.

**Aprobarea rezultatelor cercetării.** Rezultatele inițiale și finale ale studiului efectuat au fost prezentate și discutate la forumuri naționale și internaționale (Moldova, România, Slovenia, Japonia).

- Congresul Slovenian de Gastroenterologie și Hepatologie, ediția 6 (Ljubljana, Slovenia, 2025);
- Congres de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă, ediția 43 (Cluj Napoca, România, 2024) ;
- Congres Medical Internațional pentru studenți și tineri specialiști MedEspera, ediția 10 (Chișinău, Republica Moldova, 2024) ;
- Congres anual al Asociației Asio-Pacifice de studiu a bolilor hepatice (APASL), ediția 33 (Kyoto, Japonia, 2024);
- Conferință JuniorRoMedINF, ediția I, (Timișoara, România, 2024 ) ;
- Congresul de Medicină Internă, ediția 4 (Chișinău, Republica Moldova, 2024);
- Curs de Hepatologie format Update 2023: Boli hepatice Rare – Tranziția îngrijirii medicale de la pediatrie la vârsta adultă, ediția 4 (Chișinău, Republica Moldova, 2023) ;
- Congres Săptămîna Medicală Balcanică-Perspective ale medicinei balcanice în era post COVID-19, ediția 37 (Chișinău, Republica Moldova, 2023);
- Congres de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie digestivă , ediția 42 (Iași, Romania, 2023);
- Curs de Hepatologie format Update- Noi Frontiere în Hepatologie, ediția 3 (Chișinău, Republica Moldova, 2022 );
- Conferința Științifică Anuală - Cercetare în Biomedicină și Sănătate: Calitate, Excelență și Performanță. USMF „Nicolae Testemițanu” (Chișinău, Republica Moldova, 2022);
- Congres Medical Internațional pentru studenți și tineri specialiști MedEspera, ediția 9 (Chișinău, Republica Moldova, 2022 );
- Curs de Hepatologie format Update: Hepatologia de precizie; ediția 2 (Chișinău, Republica Moldova, 2021);

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, (proces verbal nr.2 din 10.12.2025) și la ședința Seminarului de profil 321.Medicină Generală/Specialitatea: 321.01. Boli Interne (Gastroenterologie, Hepatologie); 321.02. Endocrinologie; 321.08 Dermatologie și Venerologie (proces verbal nr. 1 din 2.02.2026).

### ✓ **Publicații la tema de cercetare.**

Materialele tezei au fost redactate în diverse publicații, dintre care: articole în reviste din Registrul Național de profil (4), articole în reviste ISI, SCOPUS (1), materiale/teze la conferințe internaționale (11), materiale/teze la conferințe naționale (1).

În cadrul cercetării realizate au fost înregistrate:

- 2 certificate de inovație, 2 acte de implementare,
- Diplomă de aur și Certificat De Excelență la International Exhibition INVENTCOR, Deva, România,
- Diplomă și Medalie de Argint la European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT, Iași, România.

**Sumarul compartimentelor tezei.** Teza este expusă pe 153 de pagini de text, în limba română, cu conținut ce cuprinde lista abrevierilor, lista tabelor și a figurilor, introducere, 5 capitole, concluzii generale, recomandări practice, lista referințelor bibliografice cu 160 surse, anexe, declarația privind asumarea răspunderii, lista publicațiilor/participărilor la forumuri științifice și CV-ul candidatului. Materialul ilustrativ conține 15 tabele, 27 figuri și 9 anexe.

**Cuvinte cheie:** ciroza hepatică, HDV, supraveghere, DALY, CLDQ, decompensare hepatică, telemedicina, teleconsultație.

## CONȚINUTUL TEZEI

### 1. ROLUL SUPRAVEGHERII ȘI MONITORIZĂRII ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ DELTA

În cadrul acestui capitol sunt reflectate informații ce țin de mecanisme și factori ai decompensării în ciroza hepatică virală delta, impactul social prin prisma unității ponderii globale a bolii - ani de viață ajustați în funcție de dizabilitate ( DALY) și anilor de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL), supravegherea la distanță în spectrul de telemonitorizare și prevenirea decompensării cirozei hepatice, identificarea indicatorilor ce reflectă rezultatele raportate de pacient ce țin de calitatea îngrijirii pacientului cu ciroză.

## 2. MATERIALE ȘI METODE

### 2.1. Caracteristica generală a cercetării

În vederea realizării obiectivelor propuse cercetarea s-a desfășurat în trei dimensiuni: **Studiul 1.** Studiul care stă la baza cercetării științifice este un studiu de *tip observațional longitudinal, desfășurat* în perioada anilor 2021-2025, care include 131 pacienți cu CH VHD, formând *eșantionul de cercetare*, a implicat măsurarea poverii CH VHD, prin analiza DALY. **Studiul 2.** Studiu *observațional analitic*, ce include două cohorte

independente de pacienți cu VHD: cohorta de derivare (100 pacienți cu CH VHD) și cohorta de validare (100 de pacienți). Datele medicale ale pacienților din cohorta de derivare au fost utilizate pentru derivarea indicelui de decompensare a cirozei hepatice virale delta, iar validarea indexului a fost efectuată cu ajutorul cohorței de validare.

**Studiul 3.** *Studiul prospectiv longitudinal* în care a fost aplicată metoda calitativă de supraveghere a pacientului cu ciroză hepatică virală delta, utilizând Chestionarul pentru boli hepatice cronice (CLDQ) la pacienții cu ciroză hepatică virală delta în trei secvențe temporale, ceea ce ne-a permis să evaluăm modificările calității vieții a grupului de pacienți studiați aplicând protocolul de supraveghere fizică și la distanță. În acest grup de pacienți a fost cercetată eficiența tele-consultației în urmărirea după externare sau după prima vizită fizică a pacientului la medicul specialist. Pentru a evalua satisfacția pacienților față de teleconsultație, s-au efectuat sondaje în prima lună de la ziua în care s-a închis consultația. Chestionarul privind satisfacția față de telemedicină (TSQ) a fost utilizat pentru a evalua satisfacția generală a pacienților față de telemedicină.

*Instrumente utilizate în cercetare:* Pentru desfășurarea cercetării au fost colectate datele socio-demografice, clinice și paraclinice (Fișă personală a pacientului pentru date socio-demografice, anamnestice, paraclinice și clinice, de evoluție) și instrumente standardizate pentru colectarea datelor necesare evaluării calității vieții pacientului (CLDQ) traduse deja în limba română și aprobate pentru utilizare pe teritoriul României și Republicii Moldova.

Pentru o mai bună precizie și sensibilitate a cercetării lotul de studiu a fost definit conform unor criterii certe.

*Criteriile de includere au fost reprezentate de:*

1. Vârsta mai mare de 18 ani
2. Diagnostic de ciroză hepatică virală delta, indiferent de durata și severitatea bolii
3. Consimțământul pacientului sau al reprezentantului legal pentru a participa în studiu

*Criteriile de excludere din lotul de cercetare:*

1. Vârsta < 18 ani
2. Encefalopatie hepatică st III-IV, în cazul studiului 3 (studiul de telemonitorizare)
3. Transplant hepatic pentru studiul 2, 3
4. Lipsa consimțământului pacientului sau al reprezentantului legal pentru a participa în studiu.

## **Cercetarea a presupus o etapizare pentru stabilirea priorităților în perioada anilor 2021 – 2025.**

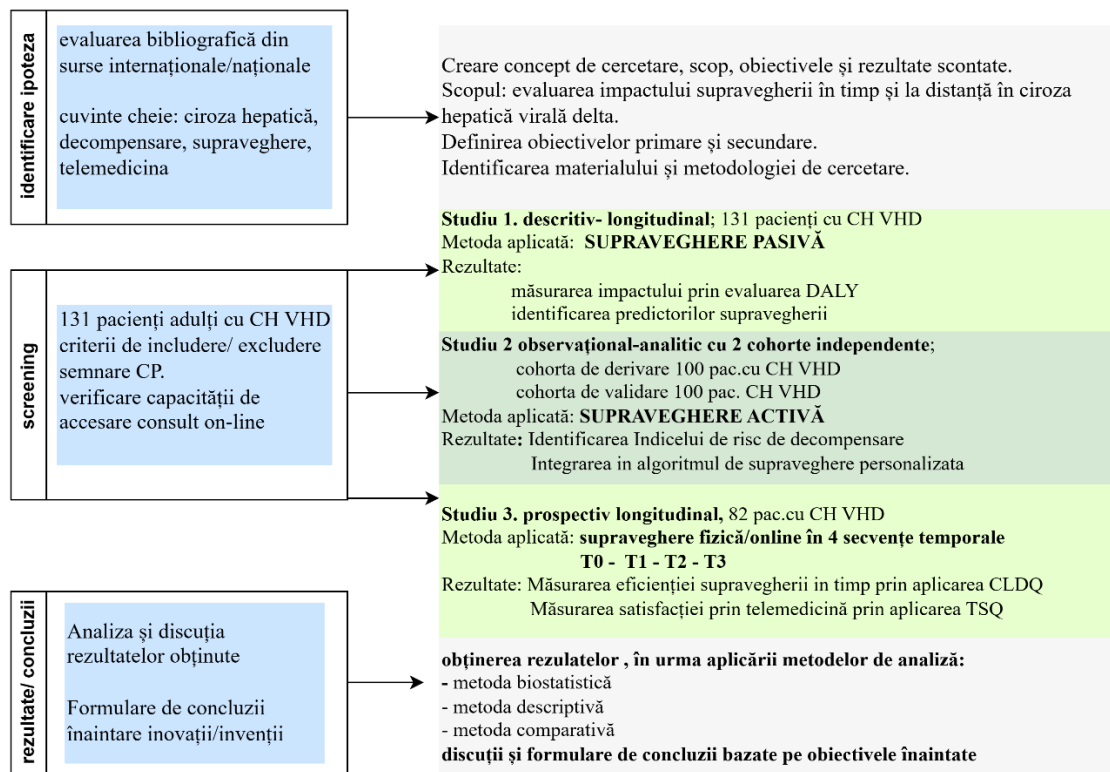
**Etapa I.** *Înaintarea ipotezei științifice*, ca urmare a analizei publicațiilor despre tendințele în cercetarea cirozei hepatice virale delta, preluate din Web of Science Core Collection în perioada 2021-2022. Și au fost consultate datele biostatistice ale cirozei virale delta în Republica Moldova, pentru a înțelege care ar putea fi grupul de cercetare, conform obiectivelor înaintate. Ca rezultat, a fost creat conceptul studiului și trasate obiectivele cercetării.

**Etapa II.** *Definirea eșantionului de cercetare*, care a constituit 131 pacienți cu CH VHD supuși supravegherii pe o perioadă definită (12 luni). După obținerea consimțământului informat, participanții au completat la prima vizită: chestionarele socio-demografice și au fost instruiți în vederea vizitelor ulterioare. Cercetarea a avut ca punct de plecare evaluarea clinică și paraclinică a pacientului la momentul prezentării acestuia, calculând impactul cirozei prin aprecierea DALY și identificarea parametrilor predictivi ai supravegherii suboptimale (*studiul 1*). A fost identificat, validat și calibrat indicele de decompensare, care a permis stratificarea pacienților în trei grupe de risc (*studiul 2*). Ulterior a fost selectată cohorta de pacienți cu CH VHD, anterior fiind supuși pre-screeningului, în urma căruia din studiu au fost excluși pacienții care nu aveau acces la internet, sau nu aveau posibilitatea sau nu doreau conexiune on-line cu specialistul, precum și pacienții care nu au mai fost la vizitele ulterioare, din motive necunoscute. La această etapă a fost inițiată urmărirea în timp a acestor pacienți, prin 2 metode: off-line și on-line (*studiul 3*). Supravegherea a fost efectuată în trei secvențe temporale: la externare, la 3 luni de la externare, la 6 luni de la externare, iar la 12 luni a fost aplicată evaluarea satisfacției teleconsultăției. Toți pacienții cu ciroză hepatică virală delta care au fost incluși în studiu au fost evaluați și din aspectul calității veșii, aplicând chestionarul CLDQ (Chestionarul pentru boli hepatice cronice) la externare, la 3 și 6 luni de la externare.

**Etapa III.** Rezultatele și concluziile acestei cercetări au pus baza recomandărilor practice în activitatea clinică, dar și au servit ca ipoteză științifică în următoarele cercetări. Această etapă a avut ca bază procesarea și analiza statistică a materialului cercetat. Ca urmare a acestei etape au fost identificate *punctele cheie* ale acestui studiu, care ulterior au fost analizate comparativ cu datele din literatura de specialitate. Dar, în acest studiu au fost evidențiate și unele *limitări* care au fost discutate ulterior.

**Aspectele etice.** După confirmarea eligibilității, pacienții cu ciroză hepatică virală delta au fost pe deplin informați despre scopul studiului, beneficiile și riscurile investigațiilor. Astfel, participanții în cercetare au primit formularul de informare, la necesitate cu explicații, ulterior și-au manifestat acordul de acceptare pentru acest studiu. Pe durata studiului confidențialitatea a fost asigurată, toate datele colectate stocate într-o bază de date cu acces restricționat prin parole securizate respectând cerințele Comitetului de Etică a Cercetării al Instituției Publice USMF „Nicolae Testemițanu” - proces verbal nr.5 din 17.06.2022.

## Design-ul studiului



Elaborarea unui algoritm de supraveghere personalizată a pacienților cu ciroză hepatică virală delta

**Figura 1. Design-ul studiului**

### 2.2 Metodele de cercetare aplicate în studiu

În studiul propus au fost interpretate datele medicale, ulterior analizate sub prisma mai multor domenii: statutul demografic; socio-economic; clinico-evolutiv, calitatea vieții pacientului cu ciroză hepatică virală delta, utilizând chestionarul pentru boală hepatică cronică. Datele respective au fost colectate conform formularelor create pentru pacientul cu ciroză hepatică virală delta - fișa de evaluare primară a pacientului, completarea CLDQ și TSQ.

Statutul socio-demografic al pacientului a presupus reflectarea datelor cu informații de ordin precum vârsta, sexul, etnia, locul nașterii, locul de trai, date despre accesibilitatea la specialist, date despre frecvența vizitelor de ambulator la specialist, date despre cunoștințe generale ale bolii sale.

Statutul clinico-evolutiv a cuprins datele despre: prezența sau lipsa simptomelor caracteristice cirozei hepatice compensate sau celei decompensate (potențiale complicații din decompensare parenchimotoasă și/sau portală ); anamnezicului bolii (vârsta când a fost stabilită infecția cu HBV și HDV, evoluția bolii, terapia indicată și eficiența, apariția primelor evenimente de decompensare); spitalizări și motivul respitalizărilor, date despre comorbidități; prezența VHB și sau VHD la membrii familiei). Profilul biologic a inclus

examenul hematologic, parametrii biologici hepatici și a funcției sintetice a ficatului, markerii VHB, VHD, VHC, markerii autoimuni hepatici (la indicații); investigațiile instrumentale (examen ecografic hepatobilipancreatic suplimentat de doppler-ul sistemului portal, endoscopia digestivă superioară cu evaluarea variceală, evaluarea scorurilor noninvazive (scorul APRI/ FIB-4 ) și elastografia tranzitorie (Fibroscan), RMN organe interne sau CT organe interne multifazic (la indicații, în special în suspecție de prezență de HCC). În acest studiu au fost măsurați indicii de supravețuire a pacientului cu ciroză hepatică virală delta prin utilizarea indicatorului DALY. Anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY) au fost calculați după formula:  $DALY = YLL + YLD$ . Ponderea dizabilității a fost măsurată pe o scală de la zero la unu, unde zero este egal cu o stare de sănătate deplină, iar unu este egal cu decesul. Ponderile dizabilității (DW) au fost selectate din seturile GBD- Global Burden of Disease (Povara Globală a Bolilor) pentru stări clinice comparabile. Valorile estimate de studiu pentru stările de sănătate asociate ficatului fiind: Ciroză compensată: DW scăzut (aprox. 0.039), Ciroză decompensată (Ascită): DW moderat spre ridicat (aprox. 0.178), Encefalopatie hepatică: DW ridicat (poate depăși 0.400 în formele severe), Hepatocarcinom (Cancer hepatic): DW foarte ridicat (aprox. 0.450 - 0.540). Gradul Child-Pugh a fost utilizat pentru a estima anii de viață rămași, iar acest număr a fost scăzut din speranța de viață ideală specifică vârstei pentru a obține YLL. Toate variabilele categorice au fost prezentate ca procente și frecvență, în timp ce toate variabilele continue au fost documentate ca medie și deviație standard. A fost utilizată corelația Pearson pentru a evalua posibila asociere dintre variabilele continue.

*Chestionarele utilizate.* CLDQ a fost dezvoltat de Yonossi și colab. în 1999 [18] și este singurul instrument validat pentru diferite grade de severitate ale bolilor hepatice cronice. Versiunea română cuprinde 29 de întrebări care sunt reflectate în șase domenii: Simptome abdominale (SA), Oboseală (FA), Simptome sistemice (SS), Activitate (AC), Funcție emoțională (EF) și Îngrijorare (PO). Domeniile SA și AC au câte 3 itemi fiecare; FA, SS și PO au câte 5 itemi fiecare; în timp ce EF cuprinde 8 itemi. Fiecare item este evaluat pe o scală Likert de 7 puncte. Scorul mai mare la chestionar indică simptome minime, iar scorul mai mic indică simptome mai pronunțate. *CLDQ este un instrument validat internațional pentru pacienții cu ciroză hepatică.* Am utilizat versiunea în limba română, disponibilă și utilizată anterior în cercetarea clinică din spațiul românofon [19]. Deoarece populația din Republica Moldova este lingvistic compatibilă, nu a fost necesară o revalidare completă a instrumentului, însă scorul a fost supus verificării consistenței interne și analizei corelațiilor între domenii în cadrul eșantionului studiat [16]. A fost determinat un prag al scorului CLDQ pentru a evalua HRQoL pe baza literaturii cercetate:

- Scorul CLDQ mediu  $\geq 5$  a fost considerat a reprezenta o calitate a vieții crescută (HRQoL),
- Scorul CLDQ mediu  $< 5$  a implicat o calitate a vieții scăzută.

La finele primei consultații fiecare pacient a completat chestionarul CLDQ, dar și a fost întrebat dacă dorește să fie ulterior consultat on-line utilizând aplicația viber, astfel creându-se un grup de participanți urmăriți și consultați la distanță. Capacitatea de accesare a tele-consultației a fost evaluată folosind câteva întrebări adaptate pentru persoanele cu ciroză hepatică, dar și pentru cei cu venituri mici. Participanții au fost

întrebați dacă au acces la un dispozitiv care ar putea fi utilizat pentru tele-consultație (telefon mobil, tabletă digitală sau computer), dacă au folosit oricare dintre dispozitivele lor pentru activități comune legate de telefon/internet (apeluri video/întâlniri, vizionare de filme/videoclipuri/programe de televiziune, rețele sociale, comandă de alimente/produse/servicii, și muncă la distanță). A fost considerată consultația rezolvată prin telemedicină atunci când s-au obținut o urmărire adecvată fără a fi nevoie de a direcționa pacientul la spitalizare în secție specializată. Pentru a evalua satisfacția pacienților față de tele-consultație, s-au efectuat sondaje la finele cercetării - Chestionarul privind satisfacția față de telemedicină (TSQ) cu reflectarea aderenței prin răspunsul la 14 itemi.

*Procesarea și analiza rezultatelor.* Materialele primare ale studiului au fost procesate la calculatorul personal cu ajutorul funcțiilor și modulelor programului Microsoft Office Excel 2023. Fiecare categorie din cadrul fișei pacientului a presupus codificarea unei valori relative atribuită fiecărui parametru în parte, pentru ușurarea procesului de analiză statistică. Fiecare lot de studiu a utilizat aceleași valori pentru parametrii măsurabili și non-măsurabili astfel încât să fie posibilă compararea datelor din punct de vedere statistic. Informațiile au fost centralizate într-o bază de lucru Microsoft Excel. Pentru atingerea obiectivelor nr. 1 și nr. 2 am ales să utilizăm Fișa personală a pacientului și calcularea DALY după metoda menționată. Pentru atingerea obiectivului nr. 4 am ales să utilizăm un set format din două chestionare: Chestionarul CLDQ și cel TSQ. Tipuri de variabile utilizate: a) variabile nominale numite în continuare și categoriale, ca prim mod de măsurare fără a indica o anumită cantitate și b) variabile cantitative – indicatori cu exprimare numerică, care se măsoară prin perioade de timp (vârstă pacientului, durata bolii, valori ale ALT, AST, INR etc.), precum și c) variabile interval, pentru prezentare și analiză statistică specifică, de exemplu: intervale de vârstă pentru calcul DALY. Diferențele cu valoarea bilaterală  $p < 0,05$  pentru intervalul de încredere de 95% au fost considerate cu un prag de semnificație statistică semnificativă. Prezentarea datelor statistice efectuată în continuare prin procedee tabelare și grafice. Determinarea indicelui de decompensare a fost efectuată prin metoda statistică de calcul a Curbei ROC, privită ca un grafic cu potențial de prognozare a performanței unui model, arătând compromisul din sensibilitate și specificitate, respectiv interpretarea ariei de sub curbă (AUC), un indice de 1.0 indică un model perfect, în timp ce 0.5 indică o performanță aleatorie.

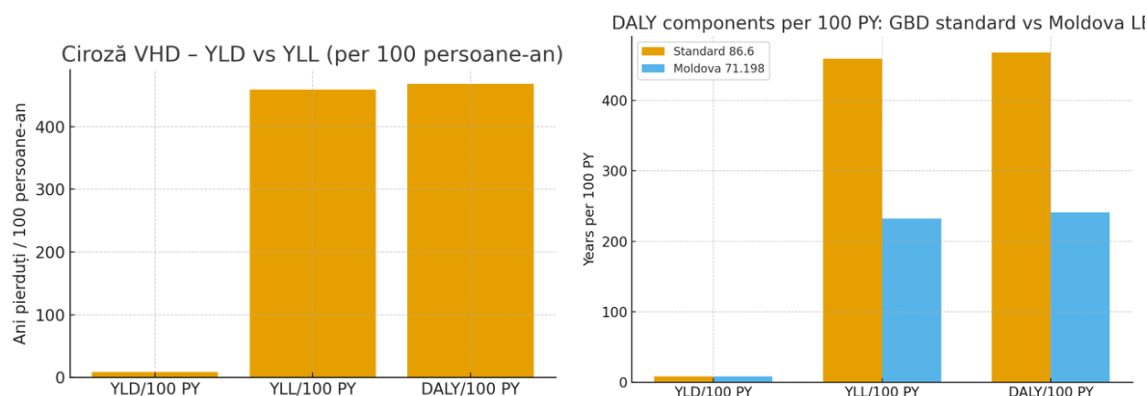
### **3. REZULTATELE CERCETĂRII**

#### **Rezultatele studiului 1.**

##### **3.1 *Cuantificarea poverii cirozei hepatice virale delta prin prisma anilor trăiți cu dizabilitate***

În elucidarea posibilului impact social al CH VHD, după efectuarea unei analize riguroase a literaturii am identificat unitatea de pondere globală a bolii – DALY, aprobat de OMS (concept propus în 1990) [20,21], la eșantionul de cercetare propus. Au fost analizate aspecte ale evoluției naturale a bolii cu progresia spre ciroză hepatică, luând în

calcul în continuare și complicațiile instalate care pot afecta calitatea vieții, ca ascita, encefalopatia hepatică, sângerarea variceală, dezvoltare de hepatocarcinom sau deces. În contextul cirozei hepatice virale delta, indicatorul DALY oferă o imagine integrată a pierderii de sănătate la nivel de activitate (serviciu): ani de viață trăiți cu dizabilitate (YLD) + ani de viață pierduți prin deces prematur (YLL). Rezultatele principale obținute în cohorta de cercetare (pe 131 pacienți cu CH VHD), monitorizați pentru perioada de 12 luni au relevat multiple direcții de interes. Aplicând o definiție conservatoare a YLD (decompensat dacă există unul sau mai multe evenimente, precum ascită, HDS sau encefalopatie hepatică la evaluare; DW=0,178; 1,0 an durată) și estimând YLL din diferența dintre speranța de viață standard și vârsta la deces, am obținut: YLD total = 13,17 ani, +YLL total = 716,80 ani, DALY total = 729,97 ani (valoarea absolută, totală, pentru întreaga populație și întreaga perioadă studiată), adică circa 467,9 ani/100 persoane-an la YLD de 8,4; YLL 459,5/ 100 persoane-an (per 100/persoane-an este o valoare relativă, raportată la o unitate standard, 100 de persoane în 1 an, necesară pentru a permite comparații. *DW (Disability Weight)* sau coeficientul greutateați/ponderii dizabilității a măsurat câtă pierdere de stare de sănătate produce o anumită condiție: 0,00 = sănătate perfectă (niciun deficit), 1,00 = echivalent cu decesul (pierdere totală a stării de sănătate). În cohorta noastră este vizibil că povara cirozei este covârșitor dominată de mortalitate (98% din DALY). În cifre practice, fiecare deces a marcat în medie 31 de ani din speranța standard de viață, explicând magnitudinea YLL.



**Figura 2. Componentele DALY la pacienții cu ciroza hepatică virală delta**

Pentru ancorare locală, am recalculat YLL folosind speranța de viață națională (Republica Moldova, total sexe) [22]; rezultatul este o scădere a componentei YLL, cu DALY circa 240,9 ani/100 persoane-an (YLD neschimbat, YLL redus). Diferența dintre standardul global și cel național nu schimbă sensul clinic: mortalitatea rămâne motorul principal al poverii; schimbă doar magnitudinea raportată, ceea ce este util pentru comunicarea cu factorii decidenți locali (figura2, tabel 1).

**Tabelul 1: DALY la pacienții cu ciroză hepatică virală delta [20-22]**

<b>Indicii</b>	<b>Speranța de viață Standard 86.6, GBD, 2019</b>	<b>Speranța de viață din Republica Moldova 71.198 (2023)</b>
YLD (years)	13.17	13.17
YLL (years)	716.8	362.55
DALY (years)	729.97	375.73
YLD /100 PY	8.44	8.44
YLL /100 PY	459.49	232.41
DALY /100 PY	467.93	240.85

În cohorta studiată, DALY este dominat de YLL, ceea ce reflectă o povară letală ridicată și justifică implementarea fără întârziere a unei supravegheri meticuloase, diferențiate pe risc, cu contact precoce post-externare, telemonitorizare și triggere operaționale (biologice, și instrumente PRO). Din perspectiva clinică și a managementului la locul de muncă (serviciului), scăderea DALY/100 persoane - an devine obiectivul central și măsura tangibilă a succesului intervenției de supraveghere în ciroza VHD.

### **3.2. Evaluarea factorilor socio-demografici și clinico-evolutivi la pacienții cu ciroză hepatică virală delta**

Eșantionul de cercetare a reflectat parametrii celor 131 de pacienți cu ciroză hepatică de etiologie virală delta, cu vârsta medie  $54,85 \pm 9,547$  ani, în grupul cirozei compensate vârsta medie a fost  $56,39 \pm 8,803$  ani, în grupul celor decompensați vârsta medie a fost  $54,26 \pm 9,795$  ani, Aproximativ jumătate dintre pacienții cercetați (48,46%), au fost din categoria cu vârsta aptă de muncă (OMS), o pondere ușor dominantă a bărbaților 51,84%. Sexul influențează semnificativ vârsta la care este stabilit diagnosticul de ciroză hepatică, astfel bărbații sunt diagnosticați la vârste semnificativ diferite față de femei (t: 2.70, p=0.008), vârsta medie de stabilire a CH VHD a fost de  $47,25 \pm 10,54$  ani. Peste 50% dintre pacienți sunt originari din zona centrală a țării (în mare parte Chișinău, Ialoveni, Hâncești), fiecare al 3-lea pacient din zona de sud a țării (Cahul, Cantemir, Comrat).

**Caracteristicile clinico-evolutive în ciroză hepatică virală delta.** Segmentarea nesupravegheată de tip *K-means*, a permis identificarea a două clusteruri clinico-evolutive (k=2), pe baza variabilelor clinico-biologice (AST, ALT, bilirubină, albumină, INR, sodiu, trombocite, creatinină și, tromboza venei porte – PVT). Calitatea separării a fost evaluată prin *silhouette score* = 0,319, sugerând o separare moderată, acceptabilă pentru analiză exploratorie. *Clusterul „hepato-inflamator”* a fost caracterizat prin următorii indici: sodiul seric:  $135,8 \pm 10,7$  mmol/L, INR - 1,33, valoarea albuminei  $31,2 \pm 1,8$  g/L, markeri citolitici (ALT  $91,2 \pm 11,65$  U/L, AST  $112,09 \pm 19,3$  U/L) și colestatici (gGTP  $87,8 \pm 21,3$  U/L) au marcat o creștere semnificativă, lipsa trombozei de venă porta, st Childh-Pugh (6  $\pm 1,6$  p.). *Clusterul „hepato-vascular”*: sodiu seric  $131,8 \pm 6,18$  mmol/L (p<0.05), INR 1,70 (p<0.05), albumină  $26,5 \pm 3,4$  g/L (p<0.01), prezentă tromboza de venă portă (37%), markeri citolitici/colestatici cu o creștere minimă nesemnificativă. Evoluția clusterului vascular este mai progresivă, și prezintă o rată de respitalizare de 86,7% (vs 42%). Raportul probabilității pentru decompensare per cluster: OR = 1,46, IC95% 0,45–4,71, p = 0,782. În practica clinică, pentru doi pacienți cu același scor, apartenența la clusterul

„vascular” poate justifica: scurtarea intervalului până la următoarea vizită, monitorizare biologică mai frecventă, focalizare pe managementul complicațiilor portal-hipertensive.

**Tabelul 2: Corelații clinico-evolutive în eșantionul de cercetare (131 pacienți cu CH VHD)**

<b>Variabile – corelații</b>	<b>Rezultate statistice</b>
Albumina (g/L) – Ascita	34,0 vs cu 27,5; $p < 0,001$ , OR 0,40 (IC95% 0,26–0,63), $p < 0,001$
Albumina (g/L) - Encefalopatia hepatică	34,0 vs 27,0; $p < 0,001$ , OR 0,34 (0,21–0,55), $p < 0,001$
Na seric (mmol/L) – Ascita	140,0 vs 137,0; $p = 0,002$ , OR 0,09 per SD (0,01–0,54), $p = 0,037$
Na seric (mmol/L) - Encefalopatia hepatică	140,0 vs 137,0; $p = 0,003$
INR – Ascita	1,27 vs 1,42; $p = 0,001$ , OR 1,72 (1,13–2,61), $p = 0,042$
INR - Encefalopatie hepatică	1,24 vs 1,40; $p < 0,001$ OR 2,06 (1,30–3,26), $p = 0,010$
MELD-Na - Ascita	med 10,0 vs 15,0; $p < 0,001$ , OR 2,22 (1,47–3,36), $p = 0,001$
MELD-Na - Encefalopatie hepatică	med 10,0 vs 15,0; $p < 0,001$ , OR 2,44 (1,58–3,77), $p < 0,001$
scorul Child-Pugh - Ascita	7,0 vs 9,0; $p < 0,001$ , OR 1,47 (1,23–1,76), $p < 0,001$
scorul Child-Pugh - Encefalopatie hepatică	7,0 vs 9,0; $p < 0,007$ , OR 1,64 (1,34–2,00), $p < 0,001$
Trombocitopenia ( $\times 10^9/L$ ) - Encefalopatie hepatică	103,0 vs 75,0; $p = 0,017$

Valori mai mici ale albuminei se asociază puternic cu decompensarea; fiecare abatere standard în minus reduce odds de a rămâne fără complicații ( $OR < 1$ ). Un alt parametru biologic, precum sodiul seric, titrarea căruia semnalează risc de decompensare, valorile mai mari ale sodiului devin protectoare ( $OR < 1$ ). Creșterea INR marchează net riscul de decompensare. Analiza scorurilor compozite (de severitate), cum ar fi MELD-Na și Child-Pugh și corelațiilor cu complicațiile a evidențiat că odată cu creșterea punctajelor crește și riscul evenimentelor – complicații legate de ficat. Iar dintre datele hematologice, doar trombocitopenia a corelat cu encefalopatia hepatică:  $p = 0,017$  (tabel 2). Pacienții cu albumină scăzută, Na scăzut, INR crescut și scor MELD-Na/Child-Pugh ridicate trebuie prioritizați la monitorizare densă (vizite fizice sau tele-monitoring timpurii), indiferent de vârstă/sex (care nu au fost predictoare independente).

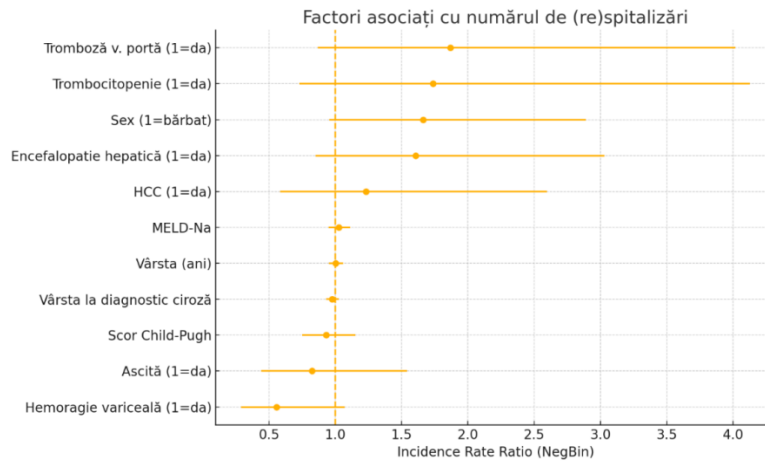
### 3.3 Definirea criteriilor de supraveghere a pacientului cu ciroză hepatică virală delta

Decompensarea și respitalizarea sunt criteriile care definesc eficiența supravegherii pacientului cu ciroză hepatică virală delta. Un obiectiv esențial a fost determinarea influenței supravegherii și monitorizării acestor pacienți în corelare cu rata (re)spitalizării. Analiza grupului de pacienți incluși în studiu a furnizat rezultate consistente, susținute de metode statistice: regresie logistică (clasică și penalizată ridge), regresie *Negative Binomial* pentru numărul de internări, corelații Spearman/point-biserial și evaluarea discriminării prin AUC.

**Tabelul 3. Factorii asociați cu respitalizarea în ciroza hepatică virală delta**

	Variabilă	IRR	CI 95% limita inferioară	CI 95% limita superioară	p
1	Sex (1=bărbat)	1.662	0.956	2.891	0.072
2	Vârsta, (ani)	1.003	0.951	1.059	0.9
3	Vârsta la diagnostic ciroză, (ani)	0.977	0.93	1.026	0.35
4	Scor Child-Pugh, (numeric)	0.93	0.751	1.152	0.507
5	MELD-Na, (numeric)	1.028	0.948	1.114	0.506
6	Tromboză v. portă, (1=da)	1.868	0.868	4.019	0.11
7	Trombocitopenie, (1=da)	1.736	0.73	4.129	0.212
8	HCC, (1=da)	1.232	0.585	2.598	0.583
9	Ascită (1=da)	0.825	0.442	1.542	0.547
10	Encefalopatie hepatică (1=da)	1.607	0.852	3.031	0.143
11	Hemoragie variceală (1=da)	0.556	0.289	1.07	0.079

În modelul *Negative Binomial*, destinat numărului de respitalizări, aceiași factori de severitate (MELD-Na, Child-Pugh) și evenimentele clinice inclusiv ascita și encefalopatia hepatică au crescut semnificativ rata de respitalizare, consolidând ipoteza că decompensarea este strâns legată de controlul clinic insuficient și de lipsa unei supravegheri structurate. Astfel, fiecare punct suplimentar în scorul Child-Pugh crește rata respitalizărilor cu 15%, iar trombocitopenia severă ( $< 50$  mii/mm<sup>3</sup>) se asociază cu IRR (Incidence Rate Ratio) de 1,5, accentuând presiunea asupra resurselor spitalicești (figura 3).



**Figura 3. Factorii asociați cu numărul de respitalizări la pacienții cu ciroză hepatică virală delta**

S-a observat că trombocitopenia severă corelează invers cu respitalizările, și durata mai lungă a bolii crește povara sistemului medical prin multiple respitalizări. Sexul masculin pare a avea risc sporit de utilizare a serviciilor medicale, prin decompensări mai frecvente și respitalizări mai frecvente. Și decompensarea corelează direct cu respitalizarea (tabel 4).

**Tabelul 4. Corelații semnificative între variabilele predictorii pentru respitalizare**

Variabilă 1	Variabilă 2	$\rho$ (Spearman/point-biserial)
<b>Vârsta</b>	Decompensare	+0,24
<b>Durata bolii</b>	Nr. respitalizări	+0,31
<b>Trombocite</b>	Nr. respitalizări	-0,35
<b>Sex (M)</b>	Nr. respitalizări	+0,28
<b>Decompensare</b>	Nr. respitalizări	+0,38

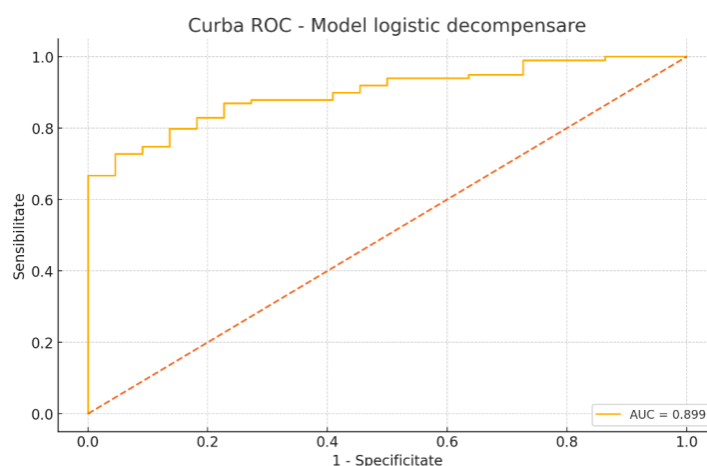
Rezultatele obținute justifică monitorizarea diferențiată a pacienților cu ciroză hepatică virală delta.

*Factorii care influențează severitatea evoluției cirozei hepatice virale delta.* Rezultatele au arătat că sexul masculin a fost asociat cu un risc aproximativ de opt ori mai mare de decompensare comparativ cu sexul feminin (OR = 8,05; CI 95%: 2,01–213,66), ceea ce sugerează un rol independent al acestui factor în evoluția bolii. De asemenea, prezența trombozei portale a reprezentat un determinant major al decompensării (OR = 142,54; CI 95%: 1,03–552,00), iar trombocitopenia s-a asociat cu un risc de aproximativ zece ori mai mare (OR = 10,41; CI 95%: 1,88–232,53). Prezența HCC a avut, de asemenea, o asociere semnificativă, crescând riscul decompensării de peste 600 de ori (OR = 665,05; CI 95%: 1,00–5383,48), deși intervalul larg de încredere sugerează o posibilă influență a numărului redus de cazuri (tabelul 5). În schimb, vârsta pacienților, vârsta la diagnosticarea cirozei, precum și scorurile Child-Pugh și MELD-Na nu au demonstrat o asociere statistic semnificativă cu decompensarea în cohorta analizată. Contrar datelor din literatura internațională, unde acești parametri sunt considerați predictorii consacrați ai

prognosticului în ciroză, în cazul pacienților cu VHD profilul clinic pare să fie particularizat, cu predominanța complicațiilor vasculare și oncologice.

**Tabelul 5. Factorii relevanți pentru decompensarea hepatică**

	Variabilă	OR	CI 95% limita superioară	CI 95% limita inferioară	p
0	Sex, (bărb)	8.048	2.011	213.655	0.083
1	Vârsta, (ani)	1.106	0.951	1.599	0.431
2	Vârsta la diagnostic ciroză, (ani)	0.892	0.644	1.014	0.349
3	Scor Child-Pugh, (numeric)	1.466	0.879	3.589	0.267
4	MELD-Na, (numeric)	0.992	0.767	1.367	0.952
5	Tromboză v. portă	142.541	1.027	552.001	0.017
6	Trombocitopenie	10.406	1.883	232.531	0.063
7	HCC	665.048	1	5383.489	0



**Figura 4. Curba ROC în prezicerea decompensării la pacienții cu ciroză hepatică virală delta**

Probabilitatea ca modelul să clasifice corect un pacient cu decompensare față de unul fără, este de 89,9% (figura 4). Aceasta semnifică că modelul are o performanță foarte bună în a prezice decompensarea la pacienți cu ciroză hepatică. Acest rezultat susține utilitatea integrării acestor factori într-un algoritm de stratificare a riscului, cu implicații clinice directe în personalizarea monitorizării și tratamentului pacienților cu ciroză virală delta.

## Rezultatele studiului 2.

**3.3 Derivarea și validarea unui index de decompensare (*Indice de risc*)** bazat pe cei mai influenți predictorii identificați prin regresie logistică penalizată a fost următorul pas în cercetare, astfel fiind și baza studiului 2. Inițial am definit *statutul de decompensat*, ce prezintă variabilă compozită și încadrează orice eveniment de decompensare: hemoragie variceală, ascită sau encefalopatie hepatică. Au fost evaluate două cohorte de pacienți cu ciroză hepatică virală delta, ce au constituit cohorta de derivare (100 pacienți cu CH VHD extrași din eșantionul de cercetare) și cohorta de validare (100 de pacienți cu CH VHD extrași din Registrul instituțional al pacienților cu boală hepatică indusă de VHD). *Caracteristicile clinice ale loturilor.* În lotul de derivare: mediană de vârstă 56,0 ani (49,0–61,8); distribuția pe sexe a fost echilibrată (masculin 51,5%). Profilul biologic a arătat hipoalbuminemie (valoarea medie de albumină 30,0 (26,0–35,0) g/L), trombocitopenie (trombocite 86,0 (57,0–129,0)  $\times 10^9/L$ ), INR 1,3 (1,2–1,6), AST 72,0 (46,0–120,0) U/L, ALT 61,0 (40,0–118,0) U/L; bilirubina totală 49,0 (41,0–57,0) U/l). Severitatea bolii a fost exprimată prin: MELD-Na 11,0 (9,0–17,0), Child-Pugh 9,0 (7,0–10,0) puncte. Complicațiile au fost frecvente: ascită 44,6%, encefalopatie hepatică 46,9%, hemoragie variceală 22,3%, HCC 17,2%. Vârsta la diagnostic HDV a fost 44,5 (35,0–55,0) ani, iar vârsta la diagnostic de ciroză 49,0 (41,0–57,0) ani; durata de la diagnosticarea HDV și stabilirea diagnosticului de ciroză a fost în medie de  $5,8 \pm 8,9$  ani. Lotul de validare a constituit 100 de pacienți cu CH VHD cu vârstă medie  $55,7 \pm 8,8$  ani, mediana 55,0 (46,0–59,1) prezența masculină 50,8%. Biologic, tabloul a fost ceva mai „blând” decât în lotul de derivare: albumină 35,0 (29,9–39,0) g/L, trombocite 106,5 (80,5–142,2)  $\times 10^9/L$ , INR 1,3 (1,1–1,4), AST 56,8 (41,0–94,6) U/L, ALT 58,0 (42,0–95,5) U/L, bilirubină totală 46,4 (11,3–56,1). Complicațiile la includere au fost: ascită 24,0%, EH 28,0%, hemoragie variceală 11,0%, HCC 8,0%. MELD-Na 13,0 (10,0–16,0), Child-Pugh 8,0 (6,0–10,0) puncte.

Rezultatul scontat al acestei validări a fost evaluarea ratei de decompensarea la 12 luni, definită ca decompensare compozită (adică include mai mult evenimente): cel puțin o respitalizare și/sau apariția unei complicații majore (ascită, encefalopatie hepatică, hemoragie variceală, HCC). În derivarea indicelui am folosit regresie logistică penalizată (ridge) cu set extins de predictorii clinici și biologici. Pe baza predictorilor cu greutate clinică și stabilitate statistică, am construit Indicele de risc (numit și scor „bedside”) care inițial a cuprins 10 itemi (predictor), apoi am redus la 7 itemi binari și punctaj fix (ușor de calculat la externare). Itemii selectați incluși în indice au fost: MELD-Na  $\geq 15$  (+2p), Child-Pugh B/C  $\geq 7$  (+2p), albumină  $< 30$  g/L (+2p), sodiu  $< 130$  mmol/L (+2p), trombocite  $< 50 \times 10^9/L$  (+2p), ascită/EH/hemoragie (+1p), sex masculin (+1p) (tabelul 6). Au fost obținute categorii predefinite:  $< 5$  puncte - risc scăzut, 5–7 - risc mediu,  $\geq 7$  - risc înalt. Pe cohorta de validare am aplicat aceleași reguli (aceiași itemi, aceleași praguri și aceeași clasificare în 3 categorii).

### Tabelul 6. Integrarea indexului de decompensare în fișa de externare

Parametru	Prag	Puncte*
MELD-Na	$\geq 15$	2
Child-Pugh	B sau C	2
Encefalopatie hepatică	prezentă	2
Ascită	prezentă	1
Hemoragie variceală	prezentă	1
Trombocite	$< 50$ mii/mm <sup>3</sup>	2
INR	$\geq 1,5$	1
Bilirubină totală	$\geq 34 \mu\text{mol/L}$	1
Tromb. v. Portă	prezentă	1
HCC	prezent	2

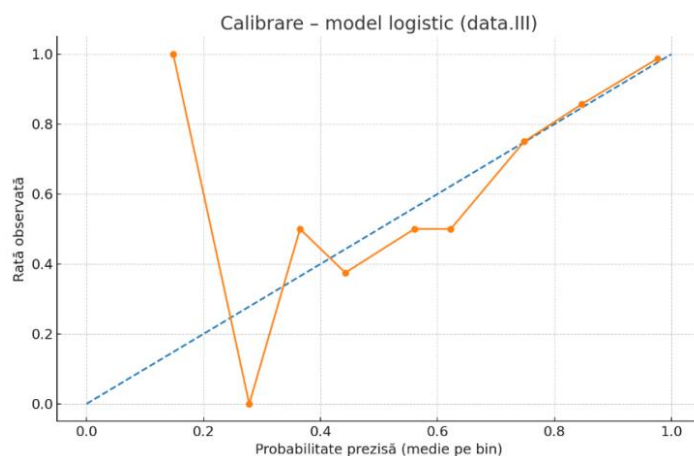
\*Punctajele reproduc relațiile din model.

Fișa de externare să cuprindă o secțiune „Index de risc decompensare” cu casete „Da/Nu” sau valori, total puncte și interpretare:

- 0-4 puncte (risc scăzut), se recomandă control la medic de familie și specialist la fiecare 6 luni
- 5-7 puncte (risc mediu), este recomandată consultația specialistului la fiecare 3 luni
- $\geq 7$  puncte (risc înalt), este recomandat evaluarea specialistului la 1-3 luni.

*Astfel, acest indice reprezintă o justificare pentru supraveghere continuă. Pacienții cu risc „mediu” și „înalt” concentrează circa 80 % din evenimente; programarea obligatorie la externare + 3/6 luni reduce probabilitatea de a rata fereastra terapeutică.*

Am evaluat discriminarea prin curba ROC (logistică cu scorul ca predictor unic); calibrarea prin raport observat-prezis pe decile; rata de evenimente pe categorii de risc. Ca și rezultate s-a urmărit dimensiunea și rată de evenimente de decompensare. În lotul de validare la analiza 100 pacienți, rata de evenimente de decompensare la 12 luni a fost 39%. Scorul de decompensare „bedside” a prezentat AUC 0,933, indicând o discriminare excelentă a pacienților cu/și fără decompensare.



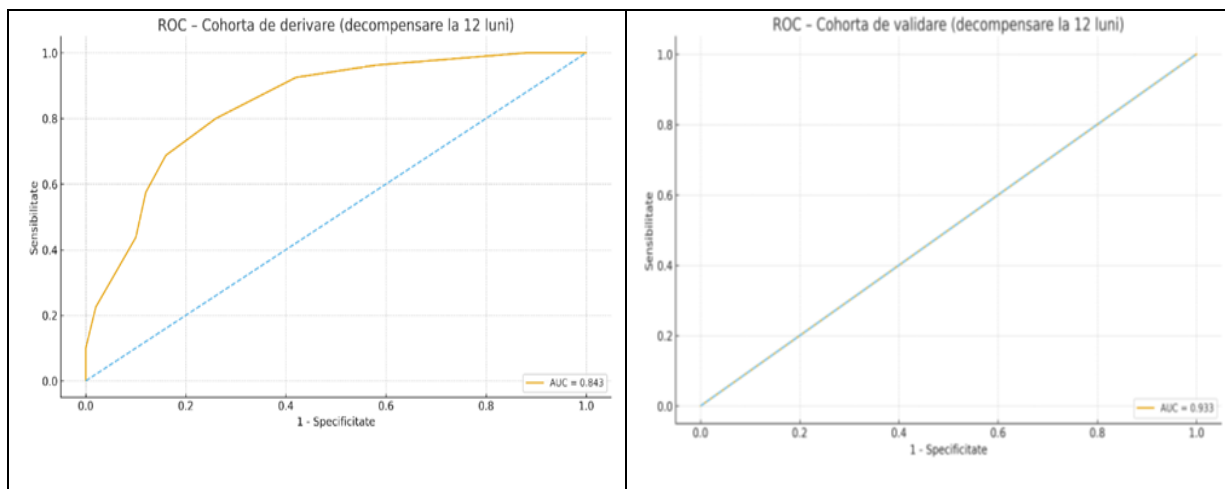
**Figura 5. Curba de calibrare pentru indicele de risc**

Ca valorificare științifică și practică a acestui indice al decompensării a fost necesară calibrarea (figura 5). Curba de calibrare a demonstrat o concordanță bună între riscul prezis și cel observat pentru pacienții cu risc mediu și înalt, confirmând aplicabilitatea clinică a scorului. Devierea observată la probabilitățile scăzute sugerează o subestimare sau supraestimare locală, posibil influențată de dimensiunea redusă a eșantionului în această categorie. Aceste rezultate confirmă că indicele prezintă atât discriminare excelentă (AUC = 0,89), cât și o calibrare satisfăcătoare, fiind adecvat pentru integrarea în algoritmi de stratificare a riscului (tabelul 7).

**Tabelul 7. Performanța indicelui de decompensare**

Variabile	Cohorta de derivare (100 p.)	Cohorta de validare (100 p.)
AUC (95%CL)	0.84	0.93
Acuratețe	89%	87%
Valoare predictivă negativă	100%	76%
Valoare predictivă pozitivă	64%	95%

Această validare externă confirmă că indicele de risc de decompensare generalizează la un lot independent de pacienți cu CH VHD, menținând discriminarea excelentă și o calibrare adecvată. Rezultatele susțin integrarea scorului în fișa de externare pentru trierea frecvenței urmării (1–3 luni la risc înalt, 3 luni la mediu, 6 luni la scăzut) (figura 6).



**Figura 6. Curba ROC cohorta de derivare și Curba ROC cohorta de validare**

Indicele de risc discriminează excelent riscul de decompensare la 12 luni la pacienții cu CH VHD și este ușor de implementat la externare. Integrarea sa, împreună cu monitorizarea prin autoraportarea simptomelor (CLDQ) și panelul minimal de analize, oferă un cadru practic pentru prioritizarea urmării și pentru reducerea decompensărilor și a respitalizărilor.

### *Rezultatele studiul 3.*

#### **3.4 Instrumente PRO (patient-reported outcomes) în măsurarea eficienței supravegherii la pacienții cu ciroză hepatică virală delta.**

PRO-urile sunt acceptate de pacienți și clinicieni și pot îmbunătăți prognosticul când sunt integrate în îngrijirea de rutină (de exemplu: semnalarea din timp a degradării stării și ajustarea intervențiilor). CLDQ este unul dintre cele mai utilizate și validate instrumente PRO specifice bolii hepatice; a fost tradus și validat intercultural, cu validitate și fidelitate bune în diferite etiologii (inclusiv ciroză hepatică). În acest studiu ne-am propus să comparăm eficacitatea și fezabilitatea tele-monitorizării (TM) față de vizitele fizice convenționale (VF) prin utilizarea CLDQ urmărind: a) aderarea la programul de follow-up; b) evoluția calității vieții (CLDQ); c) incidența decompensărilor / respitalizărilor la 12 luni. *Este un studiu prospectiv longitudinal, (TM vs VF) – pragmatic.* Au fost evaluate 2 grupuri de pacienți cu CH VHD, perioada 2021-2025: grupul de pacienți care au fost supravegheați on-line (52 pacienți) și cei care au fost evaluați fizic (30 pacienți).

Au fost excluși pacienții care au raportat absență acces la telefon și/sau internet (pentru TM), cu encefalopatie hepatică grad III–IV, cei din listă pentru transplant hepatic.

*Metoda de intervenție:* 3 secvențe temporale pentru evaluarea clinică și completarea CLDQ: T0 (externare), T1 (3 luni), T2 (6 luni) - și a 4-a secvență temporală - T3 (12 luni, unde a fost evaluate satisfacția pacientului cu privire la teleconsultație):

T0 (externare) a inclus: Instruire și completare CLDQ; extragere date medicale, consult specialist.

T1 (3 luni) a inclus completarea CLDQ online; apel video de 10-15 min, de către investigator, care a evaluat clinic pacientul, dar și a identificat semnele de alarmă. Cei cu prezență fizică – au fost examinați obiectiv, dar au și completat CLDQ pe hârtie.

T2 (6 luni) a inclus: completarea CLDQ online; apel video 10-15 min pentru o consultație medicală la distanță cu identificarea semnelor de alarmă pentru decompensare, dar și recomandarea efectuării unor investigații (la necesitate). Pentru grupul de pacienți cu prezența fizică s-a oferit o examinare fizică, și s-a completat CLDQ pe hârtie.

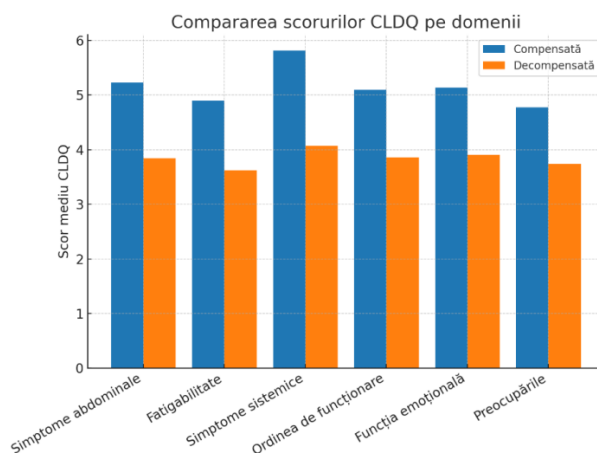
T3 (12 luni) a fost evaluată satisfacția pacientului care a fost consultat la distanță prin îndeplinire chestionar TSQ. Grupul cu prezență fizică nu a fost evaluat prin acest chestionar.

Trigger comun utilizat a fost: că dacă scorul CLDQ scade  $\geq 2$  puncte în oricare domeniu sau apar simptomele de alarmă (precum semne de encefalopatie hepatică, sau de agravare a situație clinice, pacientul este considerat cu decompensare și direcționat de urgență la spitalizare.

În acest studiu a fost apreciată și diferența medie  $\Delta CLDQ$  (T0-T3). Dacă  $\Delta CLDQ > 0$ , atunci calitatea vieții pacientului s-a îmbunătățit, iar dacă  $\Delta CLDQ < 0$ , calitatea vieții pacientului a scăzut. Rezultatele scontate sunt evaluarea ratei prezentării la toate vizitele (aderare), diferența medie  $\Delta CLDQ$  (T0 la T3), și numărul de spitalizări.

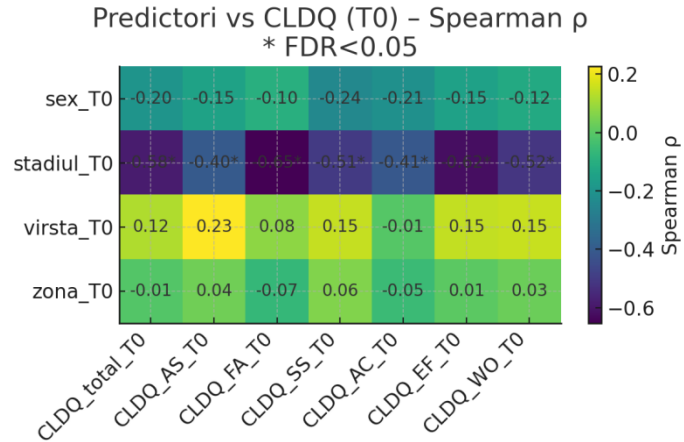
*Ipoieza practică înaintată:* tele-monitorizarea scade absenteismul și permite intervenții mai timpurii.

Pacienții au completat formularul CLDQ în condiții de salon liniștit. La prezență de dificultăți de citire sau înțelegere s-a intervenit cu explicații și ajutor. Schema finală de notare sugerează că scorurile sunt calculate separat pentru fiecare domeniu ca medie. În toate domeniile scorurile mai mari reflectă o sănătate mai bună și media scorurile de domeniu oferă scorul total CLDQ-CHD.



**Figura 7. Caracteristici pe domenii CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta**

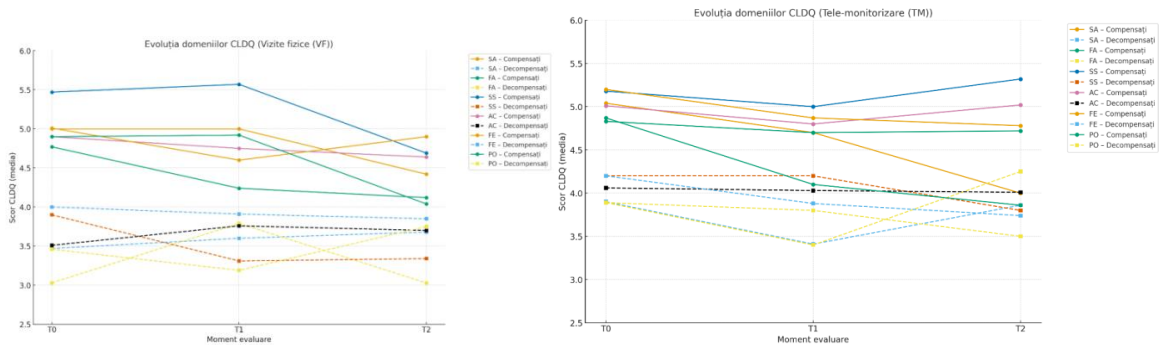
În studiul nostru sexul pacientului dictează mult rezultatele pe domeniile, cu o diferență semnificativă și afectare predominantă a femeilor pe domeniul SA, AC, EF și PO, afectare în măsură egală pe FA, și afectare relativ mai severă pe semnele sistemice la bărbați, ceea ce presupune o pondere masivă cu impas, sexul masculin fiind mult mai afectat în prezența incapacității fizice, astfel se pune presiune și mai mare în gestiunea facilă a CH VHD. Analiza interrelațiilor dintre severitatea bolii hepatice (variabila stadiul T0) și domeniile CLDQ, a raportat prezența corelațiilor negative dintre stadiul clinic al cirozei cu toate domeniile CLDQ și cu scorul total (Spearman  $\rho$ , ajustat FDR). Astfel, CLDQ\_total T0:  $\rho = -0,585$ ,  $p\_FDR < 0,001$ , Domenii: FA  $\rho = -0,653$ , EF  $\rho = -0,621$ , WO  $\rho = -0,515$ , SS  $\rho = -0,505$ , AS  $\rho = -0,404$ , AC  $\rho = -0,412$  (toate  $p\_FDR < 0,01$ ). Se observă tendința că cu cât severitatea inițială este mai mare, cu atât calitatea vieții auto-raportate este mai scăzută pe toate dimensiunile, în special oboseală și funcția emoțională. Aceasta validează CLDQ ca PRO sensibil la severitate și sprijină folosirea lui în stratificarea pe risc.



**Figura 8. Predictorii severității bolii hepatice și corelația cu CLDQ**

Au fost identificați și câțiva predictorii clinici care corelează cu domeniile CLDQ (figura 8). Severitatea clinică (ciroza decompensată) la T0 prezintă corelații negative, semnificative cu CLDQ total și cu toate domeniile ( $\rho$  0,4, -0,7, marcate\*).

Pacienții mai severi raportează o calitate a vieții mai scăzută încă de la externare, în special la FA, EF, SS și PO.

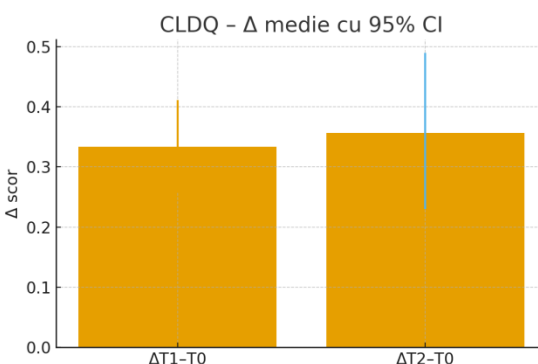


**Figura 9. Evoluția temporală a domeniilor CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta urmăriți fizic (VF) comparativ cu cei prin telemonitorizare**

La pacienții cu ciroză hepatică virală delta, scorurile CLDQ au arătat o tendință de menținere a calității vieții mai bună în grupul cu tele-monitorizare (TM) comparativ cu grupul cu vizite fizice (VF). Aderența la supraveghere: în grupul cu vizită fizică (30 de pacienți) se observă pierderi mari din supraveghere (9 pacienți la T1 și alți 7 la T2), iar în grupul cu tele-monitorizarea (52 pacienți) sunt înregistrate mai puține pierderi (3 pacienți la T1 și 1 la T2). La capitoulul respitalizări: în grupul cu vizite fizice, au fost respitalizați 2 pacienți la T1 și 4 pacienți la T2, în grupul cu tele-monitorizare a fost respitalizat doar 1 pacient la T1 și niciun caz la T2. Constatăm că pierderea din programul de urmărire a fost la 53,3% pacienți în grupul cu vizite fizice, 7,7% în tele-monitorizare. Aderență de peste 7 ori mai bună în tele-monitorizare. Respitalizările și decompensările clinic s-au înregistrat la

13,3% în cadrul celor cu vizite fizice, și 1,9% în tele-monitorizare. Pacienții care au fost monitorizați la distanță au beneficiat de un acces mai ușor la echipa medicală și de intervenții mai timpurii, fără efortul deplasărilor. Aceasta a dus la două efecte majore: au rămas în program în proporție mult mai mare, au fost internați mult mai rar. Aceste avantaje se reflectă direct în scorurile CLDQ, unde vedem o stabilitate mai bună sau chiar îmbunătățiri, spre deosebire de grupul cu vizite fizice, unde calitatea vieții s-a deteriorat progresiv.

În continuare ne-am propus să analizăm impactul supravegherii pacienților cu CHD asupra calității vieții, prin monitorizarea la 3 luni (T1) și 6 luni de la externare (T2). Vom face o axă a timpului din viziunea pacientului asupra manifestărilor clinice și a semnelor abdominale și sistemice, a evoluției stării generale (figura 10).

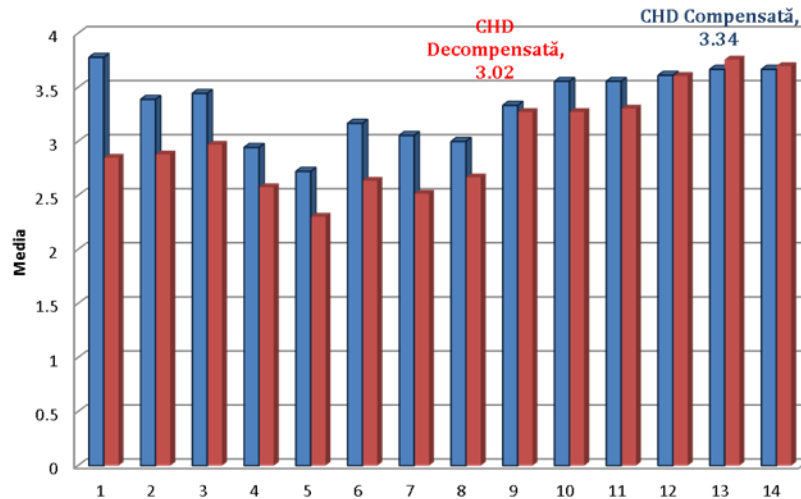


**Figura 10. Caracteristici de diferențe temporale al CLDQ la cohorta de pacienți cu CH VHD**

Scorul Total CLDQ a evoluat în timp în felul următor:  $\Delta T1-T0$ : +0,333 (95% CI 0,257–0,406; N=54) și  $\Delta T2-T0$ : +0,357 (95% CI 0,229–0,485; N=50). Astfel, calitatea vieții auto-raportate se îmbunătățește la 3 luni și se menține sau chiar crește modest la 6 luni.

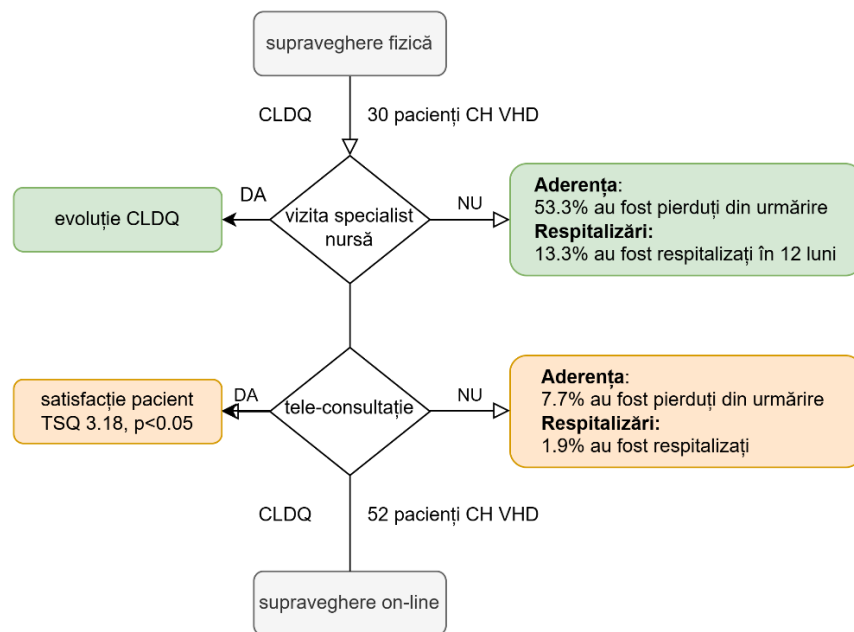
**Satisfacția utilizării tele-medicinei în ciroza hepatică virală delta.** Rezultatele principale privind satisfacția au fost evaluate cu ajutorul Chestionarului de Satisfacție a Telemedicinii (TSQ), care a inclus 14 de itemi de satisfacție, utilizând o scală de răspuns în 5 puncte Likart, de la 1 = dezacord puternic până la 5 = acord total. Acest set de itemi ajută la aprecierea influenței telemonitorizării în timp și impactului asupra evoluției bolii, colectând feedback-ul de la pacienți. Eșantionul de pacienți care au răspuns chestionarului TSQ cuprinde 48 pacienți, dintre care cei cu CH VHD decompensați – 31 pacienți cu o medie a vârstei de  $51.84 \pm 10.75$  ani, bărbați cu o pondere de 46.87%, iar 56.25% cu proveniență din zona centrală. Pacienții cu CH VHD compensați s-au reprezentat numeric 17 cu o medie a vârstei mai mare comparativ celor decompensați cu o valoare de  $58.38 \pm 7.83$  ani, predominant bărbați 61.1%. Astfel, scorul mediu pe itemi al participanților din acest grup a fost de 3,18 (DS = 0,32) (figura 11). În analizele univariabile axate pe satisfacția față de sistemul de telesănătate, măsurată prin scorul TSQ, scorurile sumar mai mari au fost asociate

cu o satisfacție mai mare ( $P < 0,05$ ). În modelul multivariabil, deasemeni scorurile sumar TSQ mai mari au fost asociate cu o satisfacție mai mare ( $\beta = 0,01$ ;  $P = 0,02$ ), vârsta înaintată și decompensarea/asocierea de complicații au fost asociate cu scoruri mai mici.



**Figura 11. Răspunsul la chestionarul de satisfacție în utilizarea telemedicinii (TSQ) în dependență de gradul de compensare al bolii**

Comparând grupurile CH VHD compensată și CHD decompensată, pacienții cu CH VHD decompensată au prezentat scoruri semnificativ mai mici la toți itemii referitori la accesibilitate, utilitate și satisfacția față de serviciile de telemedicină. Media scorurilor în grupul decompensat a fost cu 0.4–1.0 puncte mai mică pentru majoritatea itemilor, iar deviațiile standard apropiate sugerează o variabilitate similară în cele două grupuri. Având în vedere dimensiunile eșantioanelor și diferențele observate, este probabil ca aceste diferențe să fie statistic semnificative (t-Welch estimat între 2.3 și 4.0,  $p < 0.05$ ).

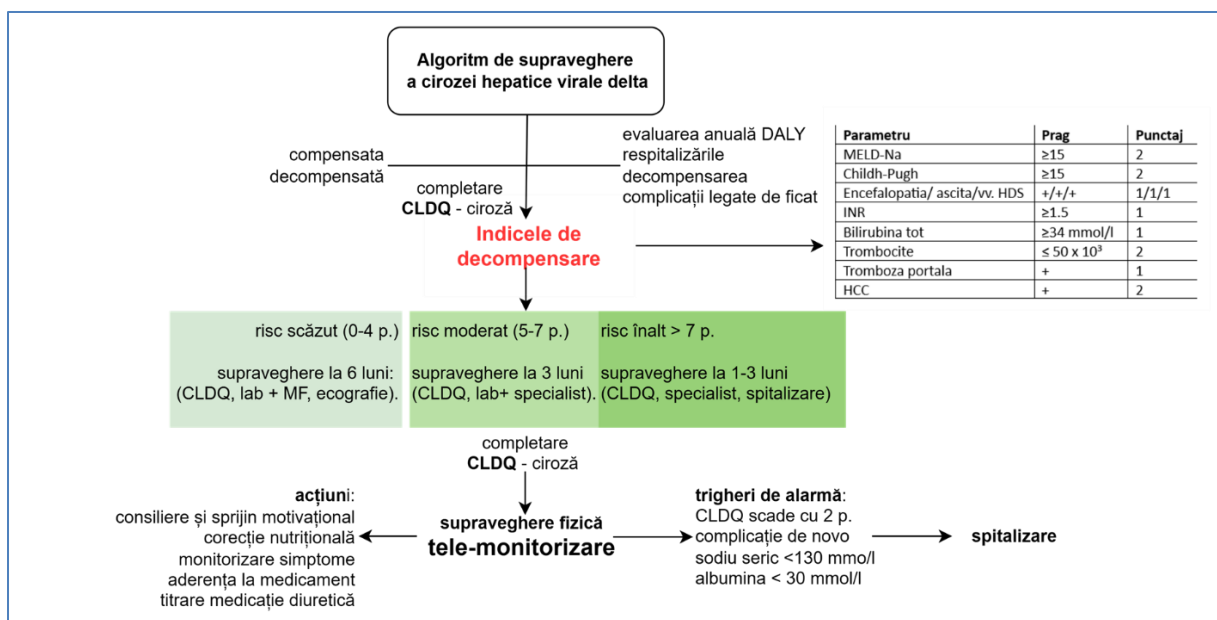


**Figura 12. Rezultate de evaluare temporală prin tele-consultație și supraveghere fizică a pacienților cu CH VHD**

### 3.5 Crearea algoritmului de supraveghere și monitorizare a pacientului cu ciroză hepatică virală delta

Rezultatele studiului nostru evidențiază rolul supravegherii la distanță în ciroza hepatică virală delta, integrând în strategia de supraveghere măsuri calitative de identificare precoce a decompensării și apariției complicațiilor cirozei hepatice. Astfel, în algoritmul de supraveghere propus de noi este integrat indicele de risc decompensare, conform căruia se vor stratifica trei grupe de risc a pacienților cu CH VHD, iar ulterior în funcție de risc, se va recomanda timpii pentru evaluare clinică și paraclinică.

Conform acestui algoritm (figura 13) supravegherea este o componentă importantă și reală de aplicat în managementul pacientului cu ciroză hepatică virală delta, contribuind la prevenirea morbidității și mortalității pacientului, dar și la îmbunătățirea calității vieții pacientului cu ciroză hepatică. În grupul cu risc scăzut este recomandabilă supravegherea la fiecare 6 luni prin consultația medic de familie, date minime de laborator și completare chestionar CLDQ, ecografie cu scop de evidențiere a formațiunilor hepatice. La categoria cu risc mediu este recomandat evaluarea specialistului la fiecare 3 luni, completarea chestionarului pentru boli hepatice cronice (CLDQ) și efectuarea unor analize de laborator (albumina, natriul seric, trombocite), și evaluare ecografică a HCC. Iar în grupul cu risc înalt, se recomandă monitorizarea sănătății la fiecare 1-3 luni, prin vizita la specialist, parametrii de laborator, completare CLDQ la fiecare 3 luni și evaluare pentru transplant hepatic.



**Figura 13. Algoritm de supraveghere în ciroza hepatică virală delta**

Deasemenea în acest algoritm sunt evidențiați triggerii de alarmă, precum: scăderea CLDQ cu 2 puncte, apariția unei noi complicații, sodiul seric mai mic de 130 mmol/l și valoarea albuminei mai mică de 30 mmol/l. Acești triggeri dictează spitalizarea sau o vizită urgentă la specialist. Pacienții cu albumină scăzută, sodiul scăzut, INR crescut și MELD-Na/Child-Pugh ridicate trebuie prioritizați la monitorizare densă (vizite fizice sau tele-monitoring timpurii), indiferent de vârstă/sex (care nu au fost predictoare independente).

Analiza noastră are și puncte forte, dar prezintă și unele limitări. Dintre punctele forte ale studiului am putea menționa: integrarea unui set bogat de markeri biologici și evenimente clinice într-un model logistic extins, construirea și validarea internă (AUC) a unui index practic, ușor de transpus în fișa medicală, precum și abordarea nu doar a progresiei bolii, ci și a factorilor de acces și aderență, oferind o perspectivă holistică asupra supravegherii. Limitări ale acestui substudiu: proveniența dintr-un centru spitalicesc (deși fiind terțiar); variabilele de context socio-economic (venit, nivel educațional) și de resursă medicală (număr hepatologi disponibili) nu au fost capturate, deși pot influența supravegherea.

Studiul demonstrează că povara cirozei VHD asupra sistemului medical este substanțială și că supravegherea actuală nu reușește să prioritizeze pacienții cu cel mai mare risc de decompensare și respitalizare. Implementarea indexului de risc la externare, combinată cu protocoale diferențiate de follow-up (externare, 3 luni, 6 luni) și instrumente de calitate a vieții (CLDQ), poate reduce considerabil complicațiile și costurile, îndeplinind obiectivele cercetării privind evaluarea poverii și optimizarea supravegherii. Ca urmare, am putea propune unele intervenții, precum aplicarea tele-monitorizării post-externare și training periodic pentru specialiști să crească aderența la protocoale.

#### 4. CONCLUZII GENERALE

1. Cuantificarea poverii bolii hepatice prin analiza anilor de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) și a anilor de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY), demonstrează că povara CH VHD este covârșitor dominată de mortalitate (98% din DALY), DALY constituind circa 240,9 ani/100 persoane-ani (ancorând speranța de viață din Republica Moldova).
2. Profilul pacienților cu CH VHD este predominant de bărbații cu vârsta medie de 56 ani, originari din centrul și sudul țării, stabiliți cu ciroză la vârsta medie de 47 ani, iar clusterul hepato-vascular a fost identificat ca fenotipul clinic cu rată de decompensare înaltă (OR = 1,46, IC95% 0,45–4,71, p = 0,782).
3. Indicele de risc al decompensării (AUC 0,84) și rata de respitalizare (AUC 0.772) au fost identificați ca factori ai supravegherii insuficiente la pacienții cu CH VHD. Cei mai influenți predictorii au fost: sexul masculin (OR = 8,05; CI 95%: 2,01–213,66), prezența trombozei portale (OR = 142,54; CI 95%: 1,03–552,00) și trombocitopenia (OR = 10,41; CI 95%: 1,88–232,53).
4. Corelațiile negative dintre scorul total CLDQ și severitatea cirozei hepatice, validează CLDQ ca PRO sensibil la severitate și sprijină folosirea lui în stratificarea pe risc.
5. Tele-monitorizarea a demonstrat o mai bună aderență în program (p<0.05), mai puține respitalizări (p<0.05) și o stabilitate mai bună a calității vieții ( $\Delta$ CLDQ).  $\Delta$ CLDQ raportat prin tele-consultație a reflectat îmbunătățirea calității vieții auto-raportate la 3 luni și se menține la 6 luni.
6. Crearea unui algoritm de urmărirea a pacientului cu CH VHD, care integrează indicele de risc de decompensare, CLDQ și tele-monitorizarea temporală prezintă un instrument viabil și eficient în supravegherea personalizată a pacienților cu CH VHD.

#### RECOMANDĂRI PRACTICE:

1. Cuantificarea poverii cirozei hepatice prin DALY prezintă o măsură tangibilă a eficienței intervenției de supraveghere în ciroza VHD, justificând implementarea unei supravegheri meticuloase, diferențiate pe risc, cu contact precoce post-externare.
2. Utilizarea indexului de decompensare la pacienții cu ciroză hepatică virală delta la momentul externării, permite stratificarea pacientului în grupa de risc pentru decompensare, astfel argumentând periodicitatea supravegherii.
3. Instituirea unui protocol național de supraveghere la distanță (telehepatologie) pentru pacienții cu ciroză hepatică virală delta, integrat în platformele e-Sănătate.
4. Integrearea chestionarului CLDQ ca instrument standardizat de evaluare a calității vieții pacientului cu ciroză hepatică, complementar evaluărilor clinice și paraclinice.

Utilizarea sa periodică permite identificarea precoce a modificărilor subiective ale stării de sănătate, care pot preceda deteriorarea clinică obiectivă.

5. Implicarea activă a personalului de nursing în administrarea, monitorizarea și interpretarea inițială a chestionarului CLDQ, având în vedere rolul esențial al nursei în supravegherea continuă a pacientului cu ciroză hepatică virală delta.
6. Promovarea educației medicale a pacienților și formarea continuă a specialiștilor în utilizarea tehnologiilor de telemonitorizare pentru bolile hepatice cronice.

## BIBLIOGRAFIE

1. Brunetto MR, Ricco G, Negro F, Wedemeyer H, Yurdaydin C, Asselah T, Papatheodoridis G, Gheorghe L, Agarwal K, Farci P, Buti M. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *Journal of hepatology*. 2023, 1;79(2): 433-60. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.05.001.
2. Del Cioppo S, Faccioli J, Ridola L. Hepatic cirrhosis and decompensation: Key indicators for predicting mortality risk. *World J Hepatol*. 2025, 27;17(3):104580. doi: 10.4254/wjh.v17.i3.104580. PMID: 40177206; PMCID: PMC11959669.
3. Gülçicegi DE, Goeser T, Kasper P. Prognostic assessment of liver cirrhosis and its complications: current concepts and future perspectives. *Front Med*. 2023,14;10:1268102. doi: 10.3389/fmed.2023.1268102. PMID: 37780566
4. D'Amico G, et.al. Towards a new definition of decompensated cirrhosis, *Journal of Hepatology*, Volume 76, Issue 1, 2022, Pages 202-207, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.06.018>.
5. Gananandan K, Singh R, Mehta G. Systematic review and meta-analysis of biomarkers predicting decompensation in patients with compensated cirrhosis. *BMJ Open Gastroenterology* 2024;11:e001430. doi: 10.1136/bmjgast-2024-01430
6. Saleh ZM, Bloom PP, Grzyb K, Tapper EB. How do patients with cirrhosis and their caregivers learn about and manage their health? A review and qualitative study. *Hepatology Communications*. 2021 Feb 1;5(2):168-76.
7. Kaplan DE, Ripoll C, Thiele M, Fortune BE, Simonetto DA, Garcia-Tsao G, Bosch J. AASLD Practice Guidance on risk stratification and management of portal hypertension and varices in cirrhosis. *Hepatology*. 2024 May 1;79(5):1180-211.
8. Berrman, Kenneth et al. Incidence and Predictors of 30-Day Readmission Among Patients Hospitalized for Advanced Liver Disease, *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 9, Issue 3, 254 – 259,
9. Ruchir Patel, Prateik Poddar, Dhaval Choksi, Vikas Pandey, Meghraj Ingle, Harshad Khairnar, Prabha Sawant. Predictors of 1-month and 3-months Hospital Readmissions

- in Decompensated Cirrhosis: A Prospective Study in a Large Asian Cohort, *Annals of Hepatology*, vol.18, pag 30-39, 2019
10. Kok B, Whitlock R, Ferguson T, Bailey RJ, Burak KW, Kowalczewski J, Tangri N, Tandon P. Health-related quality of life: a rapid predictor of hospitalization in patients with cirrhosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology|ACG*. 2020 Apr 1;115(4):575-83.
  11. Stotts, MJ · Grischkan, JA · Khungar, V Improving cirrhosis care: the potential for telemedicine and mobile health technologies. *World J Gastroenterol*. 2019; 25:3849-3856
  12. Yeo YH, Hwang J, Jeong D, Dang N, Kam LY, Henry L, Park H, Cheung R, Nguyen MH. Surveillance of patients with cirrhosis remains suboptimal in the United States. *Journal of hepatology*. 2021
  13. Bloom, PP · Ventoso, M · Tapper, E · et al. A telemonitoring intervention for cirrhotic ascites management is cost-saving. *Dig Dis Sci*. 2022; 67:854-862
  14. Kazankov, K · Novelli, S · Chatterjee, DA · et al. Evaluation of CirrhoCare – a digital-health solution for home management of patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2023; 73:123-132,
  15. Khungar, V · Serper, M · Peyton, D · et al. Use of an innovative telehealth platform to reduce readmissions and enable patient-centred care in cirrhotic patients *Hepatology*. 2017; 66:94A-995.
  16. Aden S, Lauridsen MM, Grønkjær LL. Self-management interventions to patients with cirrhosis: a scoping review. *Hepatol Commun*. Nov 1, 2024;8(11):e0576
  17. Volk ML. Innovations in health care delivery for patients with cirrhosis. *Hepatology*. Jan 1, 2025;81(1):9-10
  18. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999 Aug;45(2):295-300. doi: 10.1136/gut.45.2.295. PMID: 10403745; PMCID: PMC1727607.
  19. Taru V, Indre MG, Ignat MD, Forgione A, Racs T, Olar BA, Farcau O, Chereches R, Stefanescu H, Procopet B. Validation and Performance of Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ-RO) in the Romanian Population. *JGLD [Internet]*. 2021 Jun. 18;30(2):240-6
  20. Jepsen, Peter et al. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *Journal of Hepatology*, Volume 75, S3 - S13
  21. Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bulletin of the world health organization*. 1994;72(3):495.)
  22. [https://statistica.gov.md/ro/durata-medie-a-vietii-in-anul-2023-9578\\_61379.html](https://statistica.gov.md/ro/durata-medie-a-vietii-in-anul-2023-9578_61379.html);

## LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE

a d-nei **Cebanu Ecaterina**,

absolventa doctoratului, Disciplina de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă,  
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie ”Nicolae Testemițanu” din Republica  
Moldova, realizate la teza de doctor în științe medicale,

cu tema: **Impactul supravegherii la distanță în ciroza hepatică virală delta**, Specialitatea  
321.01 - Boli Interne (Gastroenterologie, Hepatologie)

**Conducător Științific-** Țurcanu Adela, doctor habilitat în științe medicale, conferențiar  
universitar.

### LUCRĂRI ȘTIINȚIFICE

- **Articole în reviste științifice peste hotare:**

- ✓ **articole în reviste ISI, SCOPUS și alte baze de date internaționale\***

1. Turcanu A, **Cebanu E**, Sajin O, Pineau P. Earlier liver cirrhosis onset in intrafamilial hepatitis Delta virus transmission in Moldova. Romanian Journal of Infectious Diseases/Revista Română de Boli Infecțioase. 2025 Jan 1; (Ro J Infect Dis. 2025;28(1):32–39). 28(1). <https://doi.org/10.37897/RJID.2025.1.5>.

- **Articole în reviste științifice naționale acreditate:**

- **articole în reviste de categoria B**

2. Țurcanu A., **Cebanu E**. Buruiana D. Respitalizarea ca indicator al supravegherii insuficiente în ciroza hepatică. Arta Medica. 2025 Aug 29;95(2):62-7. Arta Medica URL manuscris: <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/31497?show=full> , <https://www.artamedica.md/index.php/artamedica/article/view/408> ISSN 1810-1852. DOI: 10.5281/zenodo.17508962
3. **Cebanu E**. Este oare posibilă recompensarea în ciroza hepatică virală? Arta Medica. 2024 May 9;90(1):31-38. <https://repository.usmf.md/xmlui/handle/20.500.12710/27118> , <https://www.artamedica.md/index.php/artamedica/article/view/326/25210.5281/zenodo.11106874> DOI: 10.5281/zenodo.11106874

4. **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. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2024 Dec 18(4):22-29. <https://doi.org/10.52645/MJHS.2024.4.04> , <https://mjhs.md/article/disability-adjusted-life-years-associated-liver-related-complications-among-patients-delta>
  5. **Cebanu E**, Țurcanu A, Tcaciuc E. Tromboza portală în boala hepatică avansată: sinteză de literatură. *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. 2022 Dec 28;93(2):266-273. [https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/23412/1/Conferinta\\_21\\_noiembrie\\_2\\_96\\_pag\\_Pagina\\_Web1.pdf](https://repository.usmf.md/bitstream/20.500.12710/23412/1/Conferinta_21_noiembrie_2_96_pag_Pagina_Web1.pdf)
- **Rezumate/ abstracte/ teze în lucrările conferințelor științifice naționale și internaționale**
- **internaționale desfășurate peste hotare:**
6. Turcanu A., **Cebanu E.**, Pitel E. Patient satisfaction in the use of tele-hepatology in patients with viral liver cirrhosis, In *Slovenian Journal of Gastroenterology 2025, Vol 29 supplement 1:17, Liubliana Slovenia 2025* ISSN 1408–2756
  7. **Cebanu E.**, Turcanu A., Pitel E and Sajin O., Telemedicine in Liver Cirrhosis is Associated with High Patient Satisfaction. În: *Applied Medical Informatics*, Timișoara, România 2024: *Vol 46, pS28 e-* ISSN 1224-5593
  8. Turcanu A., **Cebanu E.**, Mocanu A., Cobiltan L., Cojocari E. and Rojnoveanu G. Personalized approaches should be considered in patients with liver cirrhosis and risk factors for portal vein thrombosis . *The 43rd National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. abstract book*. Cluj Napoca, Romania, 2024 Vol. 33 Suppl. 2. **ISSN:** 1842-1121.
  9. Turcanu A., **Cebanu E.**, Cumpata V., Pineau P. Earlier liver cirrhosis onset in intrafamilial hepatitis Delta Virus transmission in Moldova. În: *The 33rd Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: abstract book*. Kyoto, Japonia; March 2024. *Hepatol Int.* 8 (1), p.220. [DOI:10.1007/s12072-024-10670-w](https://doi.org/10.1007/s12072-024-10670-w). ISSN: 1936-0541.
  10. Turcanu A., **Cebanu E.**, Cumpata V., Mocanu A., Salaru V. Poor monitoring reduces survival in patients with delta viral cirrhosis. În: *The 33rd Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: abstract book*. Kyoto, Japonia; 27-31 March 2024. *Hepatol Int.* 8 (1), p.381. [DOI:10.1007/s12072-024-10670-w](https://doi.org/10.1007/s12072-024-10670-w). ISSN: 1936-0541.
  11. **Cebanu E.**, Turcanu A., Tcaciuc E., Mocanu A. and Hotineanu A. Suboptimal monitoring reduces survival in patients with delta viral liver În: *The 42nd National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy: abstract book*.

Iași, România; June 2023; *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*, 32 (2), p.37. ISSN 2457-3876.

-  **internaționale desfășurate în Republica Moldova**

12. **Cebanu E.** Applicability of the CLDQ in the monitoring of patients with delta viral liver cirrhosis. In: *The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera: abstract book*. Chișinău; 2024, p.138. ISBN 978-9975-3544-2-4.
13. **Cebanu E,** Turcanu A, Tcaciuc E, Sajin O. Indicatorul ani de viață ajustați la dizabilitate la pacienții cu infecție cronică virală Delta. În: *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova: Moldovan Journal of Health Sciences: 2024, vol. 11(2), an. 1: Congresul de medicină internă din RM: culegere de rezumate*. p. 56. ISSN 2345-1467.
14. **Cebanu E.,** and Turcanu A. The impact of telemedicine in the care of liver cirrhosis. În: *The 37th Balkan Medical Week THE PERSPECTIVES OF BALKAN MEDICINE IN THE POST COVID-19 ERA: abstract book*. Chișinău; June 2023; *Archives of the Balkan Medical Union*, p. 146. e-ISSN: 2558-815X.
15. **Cebanu E.** The clinical course of cirrhosis. În: *The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera: abstract book*. Chișinău; 2022, p.209. ISBN 978-9975-3544-2-4.

- **naționale**

16. **Cebanu E.** and Turcanu A. Supravegherea carcinomului hepatocelular-următorul nivel. În: *Annual Scientific Conference - Biomedical and Healthcare Research: Quality, Excellence, and Performance. USMF "Nicolae Testemițanu": abstract book*. Chișinău; Oct 2023, 10 (3), p. 245. ISSN 2345-1467.

• **Certificat de inovator/ și acte de implementare:**

17. **Țurcanu A., Cebanu E.,** Buruiană D., Cumpătă V., *Instrument de evaluare a calității vieții la pacientul cu ciroză hepatică*. Certificat de inovație, nr.6394. 2025.08.01
18. **Cebanu E.,** Țurcanu A., Tcaciuc E., Sajin O. *Aplicarea o serie de instrumente cu indicatorul DALY la pacienții cu infecție virală delta din Republica Moldova*. Certificat de inovație nr.6393. 2025.08.01

- **Participări cu comunicări/ postere moderate la forumuri științifice- internaționale**

19. Turcanu A., **Cebanu E.** Poor monitoring reduce survival in patients with delta viral cirrhosis. În: The 33rd Annual Meeting the Asian Pacific Association for the Study of the Liver: abstract book. Kyoto, Japonia; 30 March 2024. Programme book p.46.

20. **Cebanu E.**, Turcanu A., Tcaciuc E., Mocanu A. and Hotineanu A. Suboptimal monitoring reduce survival in patients with delta viral liver. The 42nd National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. Iași, Romania, 2023.

22. Turcanu A., **Cebanu E.**, et.al. Personalized approaches should be considered in patients with liver cirrhosis and risk factors for portal vein thrombosis Suboptimal monitoring reduces survival in patients with delta viral liver. The 43rd National Congress of Gastroenterology, Hepatology, and Digestive Endoscopy. Cluj Napoca, Romania, June 22024 Vol. 33 Suppl. 2.

23. Turcanu A., Cumpătă V., **Cebanu E.**, Andrieș L., Pineau P. Demographic features of HDV –infected patients from Republic of Moldova. In Delta cure 1st Internatinal Meeting, p.nr 18 Milano Italia, octombrie 2022.

- **naționale cu participare internațională:**

24. **Cebanu E.** The clinical course of cirrhosis. *The 9th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 12-14 May 2022.

25. **Cebanu E.** Școlarizarea pacientului cu boală hepatică, prin utilizarea diverselor aplicații digitale . *The 3rd UpDate on Hepatology Course*: Chișinău, 9-10 decembrie 2022.

26. **Cebanu E.** and Turcanu A. The impact of telemedicine in the care of liver cirrhosis. *The 37th Balkan Medical Week THE PERSPECTIVES OF BALKAN MEDICINE IN THE POST COVID-19 ERA*. Chișinău; 07-09 June 2023.

27. **Cebanu E.** Applicability of the CLDQ in the monitoring of patients with delta viral liver cirrhosis. *The 10th International Medical Congress for Students and Young Doctors MedEspera*. Chișinău, 24 aprilie 2024.

28. **Cebanu E.**, Turcanu A., Pitel E and Sajin O., Telemedicine in Liver Cirrhosis is Associated with High Patient Satisfaction. *Ist RoMedINF Conference* Timișoara, România 13-14 mai 2024;

- **Participări cu comunicări/ postere moderate la forumuri științifice -naționale**

29. **Cebanu E.** and Turcanu A. Supravegherea carcinomului hepatocelular-următorul nivel. *Annual Scientific Conference - Biomedical and Healthcare Research: Quality, Excellence, and Performance USMF "Nicolae Testemițanu"*. Chișinău, 20 Octombrie 2022.