

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)**

Teză 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

LISTA ABREVIERILOR		5
LISTA TABELELOR		7
LISTA FIGURILOR		8
INTRODUCERE		10
1.	ROLUL SUPRAVEGHERII ȘI MONITORIZĂRII ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ DELTA	16
1.1.	Ciroza hepatică virală delta: de la stadiu compensat la cel decompensat	16
	Mecanisme și factori ai decompensării în ciroza hepatica virală delta	16
	Metode de prognozare a cirozei hepatice virale delta	22
	Ciroza hepatică virală delta și anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY)	24
1.2.	Impactul supravegherii active și passive în ciroza hepatica virală Delta	28
	Criterii de supraveghere activă în ciroza hepatică virală delta	28
	Factorii care influențează supravegherea și monitorizarea pacienților cu ciroză hepatică virală delta	33
	Supravegherea la distanță în bolile hepatice cronice	38
	Telemonitorizarea și prevenirea decompensării în ciroza hepatică	42
2	MATERIALE ȘI METODE	52
2.1.	Caracteristica generală a cercetării	52
2.2.	Metodele de cercetare aplicate în studiu	56
3.	CUANTIFICAREA POVERII CIROZEI HEPATICE VIRALE DELTA- REZULTATELE CERCETĂRII	62
3.1	Cuantificarea poverii cirozei hepatice virale delta prin prisma anilor trăiți cu dizabilitate	62
3.2	Evaluarea factorilor socio-demografici și clinico-evolutivi la pacienții cu ciroză hepatică virală delta	66
3.3	Definirea criteriilor de supraveghere a pacientului cu ciroză	77

	hepatică virală delta	
3.4	Instrumente PRO (patient-reported outcomes) în măsurarea eficienței supravegherii la pacienții cu ciroză hepatică virală delta	83
3.5	Crearea algoritmului de supraveghere în ciroza hepatică virală delta	99
4.	IMPACTUL SUPRAVEGHERII PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DELTA – DISCUȚII	101
5.	CONCLUZII GENERALE	110
	RECOMANDĂRI PRACTICE	111
	BIBLIOGRAFIA	112
	ANEXE	128
	INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICAREA REZULTATELOR CERCETĂRII	137
	LISTA PUBLICAȚIILOR ȘI PARTICIPĂRIILOR LA FORUMURI ȘTIINȚIFICE	143
	DECLARAȚIA PRIVIND ASUMAREA RĂSPUNDERII	148
	ADNOTARE	149
	CURRICULUM VITAE	151

LISTA ABREVIERILOR

Abreviere	Semnificație
AASLD	Asociația Americană pentru Studiul Bolilor Ficatului (<i>the American Association for the Study of the Liver Disease</i>)
APASL	Asociația Asia-Pacific pentru Studiul Bolilor Hepatice (<i>the Asia-Pacific Association for the Study of the Liver Disease</i>)
Ac	Anticorpi
AgHBs	Antigenul superficial (s) al virusului hepatic B
ALT	Alaninaminotransferază
anti-VHD	Anticorpi către virusul hepatic D
APRI	Raport aspartat transaminază la trombocite
ARN	Acid ribonucleic
AST	Aspartataminotransferază
BLV	Bulivertide
CDS	Ciroză decompensată stabilă
CDI	Ciroză decompensată instabilă
CH	Ciroză hepatică
CH VHD	Ciroză hepatică virală delta
CLDQ	Chestionarul bolii hepatice cronice (<i>The chronic liver disease questionnaire</i>)
EASL	Asociația Europeană pentru studiul bolilor hepatice (<i>the European Association for the Study of the Liver Disease</i>)
EH	Encefalopatie hepatică
EDS	Endoscopie digestivă superioară
DA	Decompensare acută
DALY	Ani de viață ajustați la dizabilitate (<i>Disability-Adjusted Life Year</i>)
FIB-4	Scor de calculare a fibrozei bazat pe 4 parametri
HCC	Carcinom hepatocelular
HCV B	Hepatită cronică virală B
HVGP	Gradientul presiunii venoase hepatice
HTP	Hipertensiunea portală
IFN	Interferon
INR	International Normalized Ratio
IHAC	Insuficiență hepatică acută pe cronică
IMSP	Instituție medico-sanitară publică
IS	Inflamație sistemică
N	Număr
NDA	Decompensare non-acută
PCR	Reacție de polimerizare în lanț (<i>polymerase chain reaction</i>)
PRO	Patient-reported outcomes
QALY	Anul de Viață Ajustat Calitativ
TAV	Terapie antivirală
TC	Tomografie computerizată
USG	Ultrasonografie
VHB	Virusul hepatic B
VHC	Virusul hepatic C

VHD	Virusul hepatic D
YLD	Ani de viață pierduți din cauza dizabilității (<i>years lived with disability</i>)
YLL	Ani de viață pierduți din cauza mortalității premature (<i>years of life lost due to premature mortality</i>)

LISTA TABELELOR

Tabelul 1. Caracteristica studiilor cu subiectul de telemonitoring în ciroza hepatică	43
Tabelul 2. DALY la pacienții cu ciroză hepatică virală delta	65
Tabelul 3. Factorii relevanți pentru decompensarea	70
Tabelul 4. Clasificarea pacienților după indicele de risc (de decompensare)	72
Tabelul 5. Integrarea indexului în fișa de externare	73
Tabelul 6. Performanța indicelui de decompensare	75
Tabelul 7. Factorii asociați cu respitalizarea în ciroza hepatică virală delta	77
Tabelul 8. Corelații semnificative între variabile predictorii pentru respitalizare	79
Tabelul 9. Modelul logistic al predictorilor de supraveghere	80
Tabelul 10. Modelul logistic extins al supravegherii	81
Tabelul 11. Caracteristica CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta	85
Tabelul 12. Corelații statistice CLDQ domeniului la pacienții cu ciroză hepatică virală delta	89
Tabelul 13. Caracteristici CLDQ domeniului la pacienții cu ciroză hepatică virală delta supravegheați fizic	93
Tabelul 14. Caracteristici CLDQ domeniului la pacienții cu ciroză hepatică supuși tele-monitoringului	94
Tabelul 15. Caracteristici TSQ cu reflectarea componentelor la pacienții cu ciroză hepatică supuși tele-monitoringului	97

LISTA FIGURILOR

Figura 1. <i>Stadializarea actualizată a cirozei hepatice</i>	18
Figura 2. <i>Evenimente precipitante care cauzează decompensarea acută în ciroza hepatică</i>	20
Figura 3. <i>Fenotipurile de decompensare în ciroza hepatică</i>	21
Figura 4. <i>Exemplificarea DALY pe baza a trei cazuri reale a pacienților cu ciroză hepatică delta</i>	25
Figura 5. <i>Bariere și soluții în supravegherea pacienților cu ciroză hepatică virală delta</i>	38
Figura 6. <i>Incluziunea și diversitatea în cercetarea în telehepatologie</i>	40
Figura 7. <i>Design-ul studiului</i>	56
Figura 8. <i>Componentele DALY la pacienții cu ciroză hepatică virală delta</i>	64
Figura 9. <i>Componentele DALY la pacienții cu CH VHD (speranța de viață din RM)</i>	65
Figura 10. <i>Indicii evaluați la pacienții cu ciroză hepatică virală delta</i>	66
Figura 11. <i>Distribuția geografică a pacienților cu ciroză hepatică virală delta</i>	67
Figura 12. <i>Curba ROC în prezicerea decompensării la pacienții cu ciroză hepatică virală delta</i>	71
Figura 13. <i>Curba de calibrare pentru indicele de risc</i>	75
Figura 14. <i>Curba ROC cohorta de studiu (derivare) și Curba ROC cohorta de validare</i>	76
Figura 15. <i>Factorii asociați cu numărul de respitalizări la pacienții cu ciroză hepatică virală delta</i>	77
Figura 16. <i>Predictorii pentru supravegherea pacientului cu CH VHD</i>	81
Figura 17. <i>Protocolul studiului de supraveghere la distanță a pacienților cu CH</i>	84
Figura 18. <i>Caracteristici pe domenii CLDQ la pacienții cu CH VHD</i>	87
Figura 19. <i>Caracteristica CLDQ pe item la pacienții cu CH VHD</i>	88
Figura 20. <i>Scorul global CLDQ în secvențiere temporală</i>	90
Figura 21. <i>Caracteristici de diferențe temporale al CLDQ la cohorta de pacienți cu CH VHD</i>	91
Figura 22. <i>Predictorii severității bolii hepatice și corelația cu CLDQ</i>	92

Figura 23. <i>Evoluția temporală a domeniilor CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta urmăriți fizic (VF)</i>	93
Figura 24. <i>Evoluția temporală a domeniilor CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta urmăriți prin telemonitorizare</i>	95
Figura 25. <i>Strategia de evaluare la distanță comparativă cu modelul fizic la pacienții cu CH VHD</i>	96
Figura 26. <i>Răspunsul la chestionarul de satisfacție în utilizarea telemedicinii (TSQ) în dependență de gradul de compensare al bolii</i>	97
Figura 27. <i>Algoritmul de supraveghere în ciroza hepatică virală delta</i>	99

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 incidenței 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 cunoștințe despre riscurile bolii pe termen lung și incapacitatea de a recunoaște pacienții cu risc de decompensare [4-6]. 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 îmbunătățită la servicii medicale [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, aprecierii ponderii decompensării cirozei hepatice și ratei de re-spitalizare celor supuși supravegherii. Pentru prima dată vor fi analizați factorii care determină supravegherea și monitorizarea slabă a pacienților cu CH VHD, 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 al 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 plan de realizare a scopului propus și obiectivelor cercetării a fost planificat un studiu observațional descriptiv transversal - longitudinal. În studiu au fost incluși pacienții cu CH VHD, 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 efectuate câteva etape de cercetare, și anume etapa 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. Stabilirea diagnosticului de ciroză hepatică virală delta s-a bazat pe criteriile stabilite în protocolul clinic național și Consensul de la Baveno VII. Evaluarea supravegherii în timp a presupus analiza indicatorilor calitativi precum respitalizările precoce și tardive corelate cu vizitele regulate (conform protocolului) la specialist 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. 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 promițător 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 CH VHD, 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. De asemenea

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 re-spitalizării pacienților din studiu. Astfel, aplicabilitatea supravegherii la distanță este necesară, mai ales 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 virală delta care se asociază cu impact socio-economic important, dar și propune strategii de îmbunătățire a supravegherii prin utilizarea indicelui de risc 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 și metode de supraveghere la distanță, precum tele-consultația.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării. Rezultatele obținute sunt orientate spre ameliorarea supraviețuirii pacientului cu ciroză hepatică virală delta. Criteriul principal de evaluare de interes a fost mortalitatea cauzată de complicațiile cirozei hepatice și de hepatocarcinom la pacienții cu ciroză hepatică delta. De asemenea au fost identificați pacienții care trebuie supuși supravegherii pentru a salva o viață din cauza mortalității specifice complicațiilor cirozei hepatice. 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 pentru carcinom hepatocelular 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 în evaluarea 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).

- 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) ;
- Congresul anual al Asociației Asio-Pacifice de studiu a bolilor hepatice (APASL), ediția 33 (Kyoto, Japonia, 2024);
- Conferință JuniorRoMedINF, ediția 1 (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 02.02.2026).

✓ **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 (10), materiale/teze la conferințe naționale (1), comunicări la forumuri naționale și internaționale (11).

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.

1. ROLUL SUPRAVEGHERII ȘI MONITORIZĂRII ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ DELTA

1.1 **Ciroza hepatică virală delta - de la stadiul compensat la stadiul decompensat**

Mecanisme și factori ai decompensării în ciroza hepatică virală delta.

Mortalitatea cauzată de decompensarea hepatică și carcinomul hepatocelular este principala cauză de deces la pacienții cu ciroză hepatică virală delta. Studiile demonstrează că dacă procesul evolutiv al bolii hepatice poate fi controlat, supravețuirea devine mai prelungită. Este stabilit faptul că terapia cu succes a infecției cu VHC și VHB la pacienții cu ciroză hepatică reduce dezvoltarea decompensării hepatice, iar în unele cazuri poate inversa ciroza pe termen lung, atingând recompensarea hepatică. Este stipulat că supravegherea pentru carcinom hepatocelular ar fi benefică la pacienții cu ciroză hepatică și ar trebui să continue pe termen nelimitat la acești pacienți. Rata de supraviețuire la șase ani a pacienților cu ciroză compensată și decompensată fără transplant hepatic constituie 54%, și respectiv 21% [4,17]. Majoritatea deceselor au fost atribuite complicațiilor bolii hepatice avansate: insuficiență hepatică în 49%, carcinom în 22% și complicații hemoragice în 13%. Bolile hepatice sunt considerate povara anuală mondială pentru aproximativ 2 milioane de vieți, reprezentând o provocare clinică și economică semnificativă pentru sistemele de sănătate, 4% din mortalitatea globală [18]. Conform studiului GBD 2019, cazurile de boală hepatică avansată au crescut cu 16,7%, de la 1,8 milioane la 2,1 milioane pe parcursul ultimei decade. *Ciroza hepatică* astfel contribuind cu aproape 1,5 milioane decese în 2019, cu o rată a mortalității standardizate în funcție de vârstă în regresie de la 20,71 la 100.000 de locuitori în 2009 la 18,00 în 2019 [19]. Modificările incidenței și numărului de decese asociate cirozei hepatice, dictează implementarea unor potențiale direcții profilactice, terapii actuale și tactici de supraveghere corespunzătoare. Asistența medicală acordată pacienților cu boală hepatică constituie o bună pondere din cheltuielile naționale în domeniul sănătății, iar potențialele evenimente ce induc complicații accelerează mortalitatea. Astfel că devine justificată implicarea maximă la nivel de știință cu dovezi plauzibile, implicarea la nivel de clinică prin ofertă terapeutică, programe de monitorizare și supraveghere a pacientului la domiciliu, la nivel de asistență medicală primară și/sau specializată, precum și oferirea unei baze teoretice pentru formularea politicilor publice de sănătate, cu fundament solid

de dovezi prin aprecierea impactului social/cultural/economic generate de pierderea productivității sociale și economice și o supraviețuire redusă [19-22].

Boala hepatică indusă de virusul hepatitei cronice virale delta (VHD) continuă să fie o cauză majoră de mortalitate prematură, în ciuda progreselor impresionante în prevenirea infecțiilor virale cronice [23]. Republica Moldova este o regiune de „buzunar endemic” pentru VHD, conform celor mai recente statistici internaționale [18,19,23,24]. Evoluția acestei infecții este dependentă de condiția infecției cu VHB (coinfecție sau suprainfecție), precum și de o multitudine de factori virali și ai gazdei, cum ar fi vârsta, sexul, statusul imun, genotipul VHB și/sau genotipul VHD, statusul AgHBe, care vor direcționa boala spre o posibilă progresie moderată sau chiar fulminantă sau vor induce un proces hepatic cronic. Particularitățile bolii hepatice cronice atribuite VHD în cadrul evolutiv-progresiv, remarcă multiple complicații fatale la vârsta mai tânără a pacientului [1,23,25,26]. Conform Registrului Național de Transplant Hepatic, aproximativ 70% dintre pacienții aflați pe lista de așteptare au boală hepatică terminală indusă de VHD [27-29]. În țara noastră sunt cercetări unice, pe cohorte mici de pacienți cu hepatopatie cronică virală delta. Și totuși, au fost distinse unele particularități epidemiologice, dar și clinic-evolutive pe acest segment. Rezultatele studiului național efectuat de Adela Țurcanu și coautorii, identifică că hepatopatia virală delta este mai frecvent diagnosticată la persoanele din regiunea de sud a Republicii Moldova unde stadiul avansat de boală, ciroza hepatică VHD se detectează mai ales la bărbații de vârstă aptă de muncă. În același studiu este relatat că cea mai frecventă cale de transmisie la acești pacienți este calea intrafamilială, iar forma severă de boală hepatică este identificată la frații care au achiziționat infecția în cadrul contactului strâns intrafamilial. Cercetarea respectivă a evidențiat profilul sudic și non-sudic al pacientului cu hepatopatie cronică virală delta din Republica Moldova [28].

În ultimii ani, înțelegerea ciclului de viață al VHD a crescut semnificativ, VHD se replică doar la nivel hepatocitar. Din dependența particulară a ciclului de viață al VHD de VHB, infecția cu VHD este întotdeauna asociată cu infecția cu VHB, iar din aspect patogenetic leziunile hepatice asociate cu VHD nu pot ignora faptul că o infecție duală este invariabil prezentă, chiar și ținând cont de interferența reciprocă care poate apărea între cele două virusuri [1,30,31]. Istoricul natural al infecției cronice cu VHD este un proces dinamic cu o finalitate de boală în stadiu avansat și prezența de complicații [32]. Suprainfecția cu VHD la pacienții cu VHB are cel mai sever rezultat în ceea ce privește boala hepatică, parțial din cauza afectării hepatice preexistente [30-32].

virală delta impune existența unei leziuni celulare continue în prezența unei reacții inflamatorii, ca consecință cu activarea celulelor stelate hepatice și depunerea crescută a matricei extracelulare, fenomen cunoscut ca fibroză hepatică. Etapele evolutive clinice ale infecției cronice virale delta progresează către ciroză în cca 70% dintre pacienți în decurs de 5 până la 10 ani, de obicei implicând adulții de vârstă medie, cu un triplu risc în cadrul infecției duale HBV, HDV comparativ cu monoinfecția [18,19,33].

Definirea etapelor evolutive către boala hepatică avansată și a prognosticului lor este de o importanță clinică esențială, deoarece constituie fundamentul strategiilor de management [3]. Aceasta din urmă a permis promovarea conceptului de două stări clinice distincte: stadiul de obicei asimptomatic - *compensat* cu menținerea calității vieții, și supraviețuire de 12 ani și o preservare a funcției hepatice, precum și stadiul *decompensat*, marcat de apariția complicațiilor cu degradarea graduală funcțională, cu o supraviețuire mediană care scade la 2–4 ani [3,7,34,35].

CC (ciroza compensată)	CDS (ciroza dec.stab.)	CDI (ciroza dec.instab.)	pre-ACLF / ACLF gr 1,2,3
asimptomatică fibroza hepatică < 25 kPa varice esofagiene mici Presiunea portala < 10 mmHg	decompensare non-progresivă (ascita, EH) presiune portala > 10 mmHg NU ACLF NU respitalizare NU deces la 3 luni	decompensare progresivă (ascita, HDvv.es.) NU ACLF cel puțin 1 respitalizare NU deces la 3 luni	ACLF in 3 luni inflamatie sistemică ACLF cu afectarea 1, 2, 3 organe
mortalitate la 1 an < 5%	mortalitate la 1 an < 9.5%	mortalitate la 1 an < 35.6%	mortalitate la 1 an < 67.4% mortalitate 28 zile 40-79%

Figura 1. **Stadializarea actualizată a cirozei hepatice** (adaptat de autor după D’Amico et.al.[4])

Semnificația tranziției de la ciroza compensată la cea decompensată constă în reducerea drastică a supraviețuirii mediane și a calității vieții. În timp ce clasificarea într-o formă compensată și decompensată a fost stabilită în practica clinică de zi cu zi de decade, datele recente au arătat că acest *tip dihotom* de clasificare este simplist, dar fiziopatologic explică mecanismele [4]. Tranziția de la ciroza compensată la ciroza decompensată, marchează un punct esențial în evoluția clinică a bolii (figura 1). Riscul de decompensare variază semnificativ în funcție de diferitele etiologii ale cirozei, iar VHD induce o stare progresivă, fiind și predictor al decompensării [36]. Ponderea prognostică a decompensării hepatice în ciroza virală delta este o verigă de stratificare a riscului de deces, atât în practica clinică cât și în cercetarea științifică, dar termenul conceptual

definitiv al decompensării lipsește în datele literare [3]. Heterogenitatea potențialelor evoluții clinice după decompensare a fost ținta urmarită în diverse studii, drept rezultat fiind propuse mai multe modele de stadializare pentru a reflecta mai bine traiectoriile clinice după decompensare. Conform perspectivelor clasice, dezvoltarea decompensării hepatice și complicațiilor ca ascita, encefalopatia hepatică și/sau a hemoragiei variceale, se instalează direct proporțional cu progresia HTP după un prag critic care generează disfuncție endotelială și vasodilatație arterială splanhnică mediată de oxidul nitric (NO) cu cumulare venoasă în patul capilar splanhnic [37,38]. Actualmente acest context mecanic își păstrează validitatea, dar avalanșa informațională din studii observaționale de scară largă relatează inflamația sistemică (IS) ca semn distinctiv al decompensării acute și cofactor major al progresiei bolii, astfel că contextului mecanic explicat anterior, fiziopatologic se asociază ferm inflamația sistemică cu consolidarea fondului patogenetic al progresiei bolii hepatice și a dezvoltării disfuncției organelor extrahapatice [39]. Ciroza și funcția imună au o relație bidirecțională; mecanismele inflamatorii mediate imun joacă un rol în patogeneza cirozei, iar ciroza și hipertensiunea portală contribuie la dereglarea activării celulelor imune și la afectarea sistemului imun [40]. Distincția clasică dintre o stare compensată și una decompensată este un echilibru fragil, imaginea clinică a decompensării și evoluțiile prognostice ulterioare sunt extrem de heterogene [7,34]. La mai bine de 50% din pacienți, prima decompensare a cirozei apare odată cu manifestarea unui singur eveniment de decompensare, dezvoltarea ascitei sau hemoragiei variceale.

Avalanșa de cercetări științifice la acest subiect propune recunoașterea decompensării hepatice în ciroza hepatică indusă de VHD ca:

- Decompensare acută (DA): ascită de gradul 2 sau 3, primară sau recurentă în mai puțin de 2 săptămâni, encefalopatie hepatică acută primară sau recurentă la pacienți cu conștiință normală anterioară, sângerare gastrointestinală acută și orice tip de infecție bacteriană acută;
- Decompensare nonacută (NDA): formare lentă de ascită, encefalopatie hepatică ușoară de grad 1 sau 2, sau icter progresiv în ciroza non-colestatică [42-43].

Studiul PREDICT [37], care a inclus prospectiv peste 1000 de pacienți cu proces hepatic decompensat, astfel identifică trei subgrupuri fenotipice distincte de pacienți DA-NoACLF. În acest studiu, au fost analizați factorii precipitanți care cauzează DA la pacienții cu ciroză (figura 2). Infecțiile bacteriene dovedite și hepatita alcoolică severă, fie

singure, fie în asociere, au reprezentat aproape toate (96-97%) cazurile de DA și insuficiență hepatică acută-cronică.

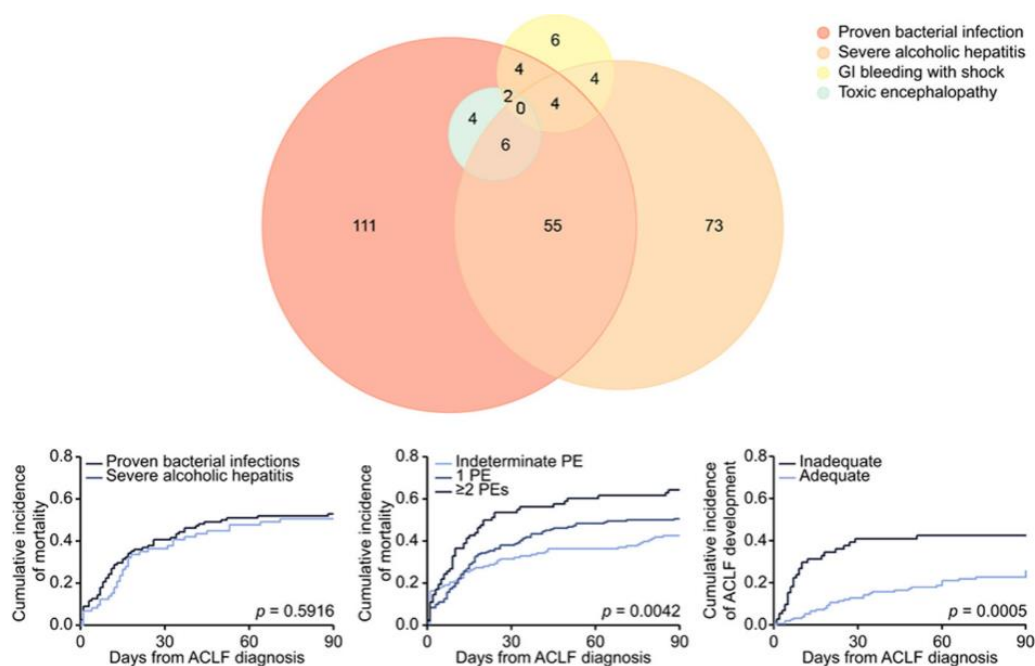


Figura 2. Evenimente precipitante care cauzează decompensarea acută în ciroza hepatică (studiul PREDICT, Trebicka J, 2020 [37])

Ciroza decompensată instabilă (CDI) a fost observată la pacienții cu decompensare ulterioară și respitalizări, cu o evoluție instabilă, progresie accelerată. IS la internare a fost semnificativ mai mică, iar complicațiile apărute au fost determinate în principal de HTP, ilustrat de rate semnificativ mai mari de hemoragie variceală, deces cauzat de șoc hipovolemic sau rate de implementare TIPS. Al doilea fenotip *ciroză decompensată stabilă* (CDS), a reprezentat majoritatea pacienților cu DA, cu o evoluție mai stabilă și benignă a bolii, fără respitalizări sau decompensare ulterioară și rate de mortalitate scăzute. Al treilea fenotip și mai sever, marchează un stadiu pre ACLF cu IS semnificativ agravat la internare, risc extrem ACLF și un timp median până la transplantul hepatic sau deces semnificativ mai scurt [2,44,45].

Conform studiului CANONIC (figura 3),[39] , în decompensarea cirozei hepatice sunt propuse două căi: decompensare acută (DA) și decompensare non-acută (DAA). Aceste căi clinice sunt caracterizate distinct prin viteza, severitatea și urgența clinică a complicațiilor care apare. Spitalizarea non-electivă/de urgență din cauza decompensării care apare poate reprezenta un strat viabil pentru a distinge DA de DAA, deoarece implică

relevanță clinică și urgență pentru intervenție medicală. În timp ce DAA prezintă o dezvoltare lentă și progresivă a complicațiilor, DA se caracterizează printr-o evoluție clinică mai severă și mai accelerată, ducând la dezvoltarea subfenotipurilor sale distincte și, frecvent, la progresie către insuficiență hepatică acută-cronică (ICA).

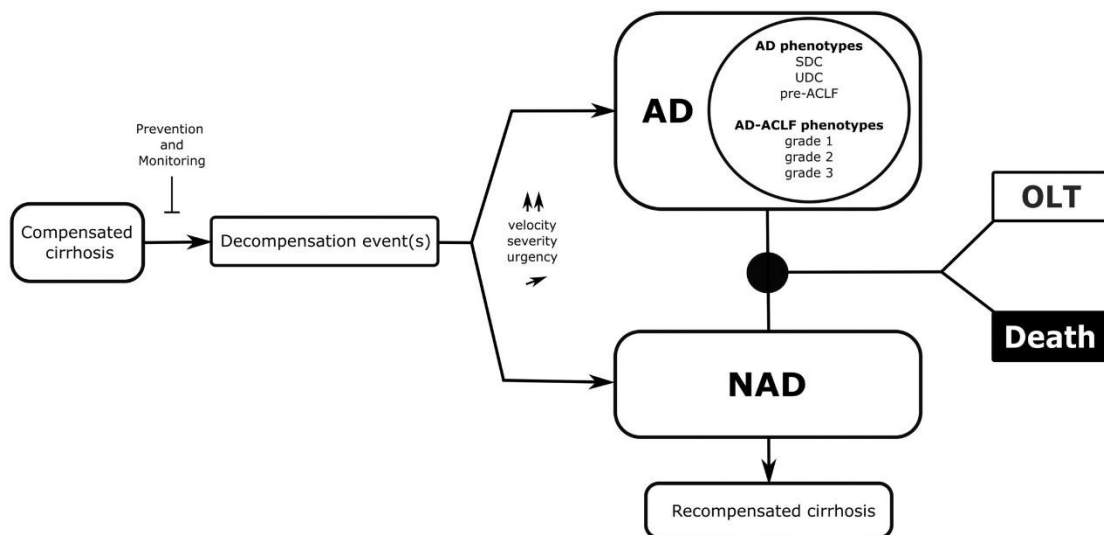


Figura 3. Fenotipurile de decompensare în ciroza hepatică (studiul CANONIC, după Schulz 2025 [46])

Transplantul hepatic ortotopic (THO) poate reprezenta o opțiune de tratament potențial salvatoare pentru pacienții cu ICA, care altfel prezintă rate ridicate ale mortalității. La pacienții cu o evoluție clinică mai puțin severă și/sau la pacienții cu rezoluție ICA, calea DAA poate constitui, de asemenea, un nod de tranziție către o stare de ciroză recompensată. Dacă observăm autorii acestui studiu, accentuează importanța monitoringului cirozei hepatice pentru a preveni decompensarea. Deși studiile CANONIC [39] și PREDICT [38] au identificat subtipurile de DA și DAA, sau ACLF ca entități clinice distincte, dar există o limitare, deoarece au fost selectați pacienții care necesită respitalizare în staționar, astfel nu se reflectă continuumul complet al decompensării, deoarece pacienții decompensați tratați în ambulatoriu sunt o piesă a puzzle-ului, nefiind pe deplin cuprinși în conceptele actuale de decompensare [47].

Metode de prognozare a decompensării cirozei hepatice virale delta. O mare parte a pacienților cu ciroză nu manifestă semne clinice, decât odată cu progresia spre decompensare. Din cauza dată ne confruntăm deseori în practica clinică cu pacientul, care se prezintă tardiv pentru îngrijire medicală, sau în fazele inițiale ale bolii când este descoperit la un control de rutină. Monitorizarea și supravegherea bolilor hepatice cronice

presupune un algoritm complex cu școlarizare/alfabetizare dirijată, teste serice și screening ecografic. Pe lângă stabilirea unui diagnostic, evaluarea prognostică este o parte esențială a cirozei hepatice. Pe lângă rolul său în informarea pacienților, evaluarea prognostică formează, de asemenea, baza oricărui proces decizional al medicilor. În domeniul cirozei hepatice, există mai mulți marcheri ai decompensării dar și multe modele prognostice diferite de clasificare.

Biomarkerii serici. Pentru pacienții în risc de decompensare, testele non-invazive dictează deciziile privind inițierea, ajustarea sau oprirea intervențiilor pentru a preveni dezvoltarea primei decompensări, a evita decompensarea ulterioară, a îmbunătăți calitatea vieții, a reduce riscul de spitalizare sau a scădea riscul de mortalitate [7]. Testele serice de rutină, cum ar fi transaminazele, feritina și proteina C reactivă, numărul de leucocite, raportul neutrofile/leucocite sunt singurii markeri circulanți care sunt utilizați pentru a ghida deciziile privind inflamația și infecțiile la pacienții cu ciroză [39,48-50]. Nivelurile circulante de collagen de tipurile I, III, IV, V și VI cresc odată cu severitatea bolii și corelează cu HTP [51]. Markerii matricei extracelulare brevetate, cum ar fi testul Enhanced Liver Fibrosis (ELF) și PRO-C3 prezintă o precizie diagnostică și prognostică bună pentru fibroza avansată [52-54]. Disfuncția circulatorie implicată în progresia bolii hepatice poate stratifica riscurile de decompensare. Frecvență cardiacă crescută și valoare a tensiunii arteriale în scădere marchează o stare hiperdinamică circulatorie. Variabile ca renina, angiotensina, aldosteron, vasopresina și norepinefrina nu prezintă o rutină [55-57].

Elastografia și Instrumentele imagistice. Rezultatul elastometriei poate să ne indice ciroza hepatică compensată și ciroza hepatică decompensată. LSM în HDV < 12.5 kPa – compensată, LSM >12.5 kPa decompensată. Pacienții necesită examinare endoscopică dacă LSM-urile (TE) ≥ 20 kPa sau numărul de trombocite <150 (criteriile Baveno VII) [58]. Iar ca dovezi imagistice de prezență a cirozei hepatice delta în ecografie, tomografie computerizată și rezonanță magnetică nucleară putem atesta semne ale HTP, existența de varice esofagiene, nodulii regenerativi, supraveghere și monitorizare hepatocarcinom, măsurarea suprafeței totale a șunturilor portosistemice spontane ca predictor al EH și al mortalității [57-60].

Modele și algoritmi. În prezent, sistemele de scor validate în scopul identificării timpurii a pacienților cu risc de decompensare includ scorul Child-Pugh și scorul MELD, dar nici

MELD și nici scor Child Pugh nu ia în considerare etiologia cirozei hepatice, care este, de asemenea, relevantă din punct de vedere prognostic [7,50]. Gradientul presiunii venoase hepatice (HVPG) a îmbunătățit capacitatea predictivă a scorului MELD ca predictor independent al supraviețuirii prin adaugarea valorii HVPG. Fiecare creștere de 1 mmHg a HVPG duce la o creștere cu 3% a riscului de deces [61]. Studiul realizat de Ripoll și colab. [62] a demonstrat că HVPG are o influență independentă asupra supraviețuirii într-un model ajustat pentru MELD, vârstă, ascită și EH. O limitare semnificativă a acestui model este că măsurarea HVPG nu este accesibilă în toate centrele; în plus, este un parametru dinamic, influențat de terapii farmacologice sau de abținerea de la alcool în cazurile de etiologie exotoxică. Totodată, la scară națională a fost demonstrat și validat scorul MELD 3.0 - un scor care poate fi utilizat în stratificarea pacienților care sunt în lista pentru transplant hepatic. Astfel, V. Pîrvu argumentează în teza sa de doctorat despre faptul că scorul MELD 3.0 >13 pentru un pacient cu ciroză hepatică presupune includerea în potențiala lista pentru transplant hepatic; iar MELD 3.0 < 13 presupune monitorizarea pacientului cu ciroză hepatică la diferit nivel de asistență medicală [63-65]. Scorul EPOD conceput ca model pentru prezicerea decompensării cu includere de trei markeri cheie: (1) Trombocite; (2) Albumină și (3) Bilirubina totală. Acești trei biomarkeri permit evaluarea a trei aspecte fundamentale: (1) Sinteza proteinelor hepatice, prin albumină; (2) Extinderea hipertensiunii portale, prin trombocite; și (3) Gradul de disfuncție hepatică, prin bilirubină. Comparativ cu scorurile Child-Pugh și MELD, scorul EPOD pare a fi mai fiabil în prezicerea decompensării la pacienții cu ciroză decompensată, cu o variabilitate semnificativă între diferite laboratoare, fără a se corela cu modificările clinice precoce, cu o sensibilitate mai mare de 95% în prezicerea decompensării pe o perioadă de trei ani. Printre limitările acestui scor se numără lipsa datelor actuale privind potențiala sa interacțiune cu tratamentele antivirale, abținerea de la alcool și respectarea unei diete echilibrate [5,66,67]. Scorul ALBI-FIB-4, permite identificarea a două grupuri de pacienți: unul cu risc crescut (scor ALBI-FIB-4 > -1,822) și unul cu risc scăzut (scor ALBI-FIB-4 ≤ -1,822) de decompensare, cu o valoare predictivă mai mare comparativ cu scorul MELD la grupul studiat. În 2021, grupul de cercetători autohtoni (Adela Țurcanu și echipa) a propus scorul GDNT pentru stratificarea cirozei hepatice virale delta compensată de cea decompensată. Este unicul scor adaptat pentru ciroza virală delta [28]. Scorul GDNT este dependent de teste de laborator precum albumina și INR ca marker hepatopriv, trombocite, bilirubină totală, examinarea ultrasonografică cu aprecierea parametrilor splinei, scor generat de analiza multifactorială

descriptivă. Rezultatul implicit <0.8 – marchează o ciroză hepatică progresivă (decompensată); $0.8-1.6$ –stadiul compensat al cirozei hepatice, valoarea >1.6 – non-cirofici.

Identificarea precoce a pacienților cu ciroză hepatică cu risc de decompensare, care prezintă un risc crescut de mortalitate și de dezvoltare a ACLF rămâne o nevoie clinică neacoperită. Sistemele moderne de scorare, cum ar fi scorurile CLIF-C AD și ACLF, sunt instrumente valoroase în evaluarea riscului de decompensare acută și ar trebui determinate ca standard la toți pacienții cu ciroză după spitalizare. Sunt necesare studii viitoare pentru a investiga amploarea măsurătorilor secvențiale și neinvazive pentru a prezice decompensarea și dacă o combinație între un biomarker și o metodă de măsurare neinvazivă reprezintă o abordare pentru optimizarea predicției riscului de decompensare în ciroză.

Ciroza hepatică virală delta și anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY). Impactul economic al cirozei hepatice delta în Republica Moldova este considerabil, explicat de cheltuielile din asistența medicală, a pierderilor de productivitate, și a unei rate ridicate a anilor de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY) cu o presiune semnificativă asupra sistemului de sănătate la nivel național [19]. Odată cu avansarea procesului spre complicații cum ar fi hepatocarcinomul, rata DALY pentru cancerul hepatic atribuit hepatitei D rămâne foarte ridicată, subliniind mortalitatea și dizabilitatea semnificativă asociată cu această boală ca probleme presante de sănătate publică [21,22,68]. Analiza dnei A. Paraschiv, care a cuprins un lot semnificativ de persoane infectate cu VHB, VHC și VHD din Republica Moldova (durata evaluării 2009-2019) relatează o pierdere în medie 13,1 ani din viață în hepatita cronică, la progresia bolii către ciroză hepatică și instalarea de complicații precum carcinom hepatocelular (HCC) cu o scădere esențială. Astfel, pentru perioada 2009-2020 influența activității economice naționale induse de mortalitatea prin boli hepatice cronice a generat pagube financiare colosale [69]. Anii de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY) reprezintă o măsură multidimensională utilizată pentru a cuantifica sarcinile specifice ale bolii. Boala hepatică cronică atribuită virusului hepatitei Delta este una dintre cauzele majore care contribuie la morbiditate și mortalitate în țara noastră. Estimarea DALY în boala hepatică indusă de VHD are potențialul de a evidenția atât rezultatele fatale, cât și cele non-fatale ale bolii și, prin urmare, de a ajuta la elaborarea politicilor și la alocarea resurselor de sănătate. Analiza impactului social produs de ciroza hepatică virală Delta se apreciază prin

următoarea metodologie: inițial, indicatorul propus de OMS în acest scop este YLD - ani trăiți cu dizabilități/comportament modificat/facultăți motorii cu afectare. Pentru a estima YLD pentru o anumită boală pe o anumită perioadă de timp, numărul de cazuri din această perioadă ca termen înmulțit cu durata medie a unui caz și coeficientul de impact al invalidității și, reflectând severitatea bolii pe o scară de la 0 reprezentând starea de sănătate la 1 -moartea. Coeficientul de impact al dizabilității se găsește în sursa Global Burden of Disease (GBD). Datele GBD oferă fragmentare detaliată pe vârstă, sex, cauza bolii și alți factori de risc. În plus, include factori socio-demografici, facilitând o examinare cuprinzătoare a epidemiologiei CH VHD în diferite grupuri demografice [25,70-72,75]. Pentru o mai bună înțelegere ne propunem o exemplificare DALY pe baza a trei cazuri reale a pacienților cu ciroză hepatică virală delta (figura 4).

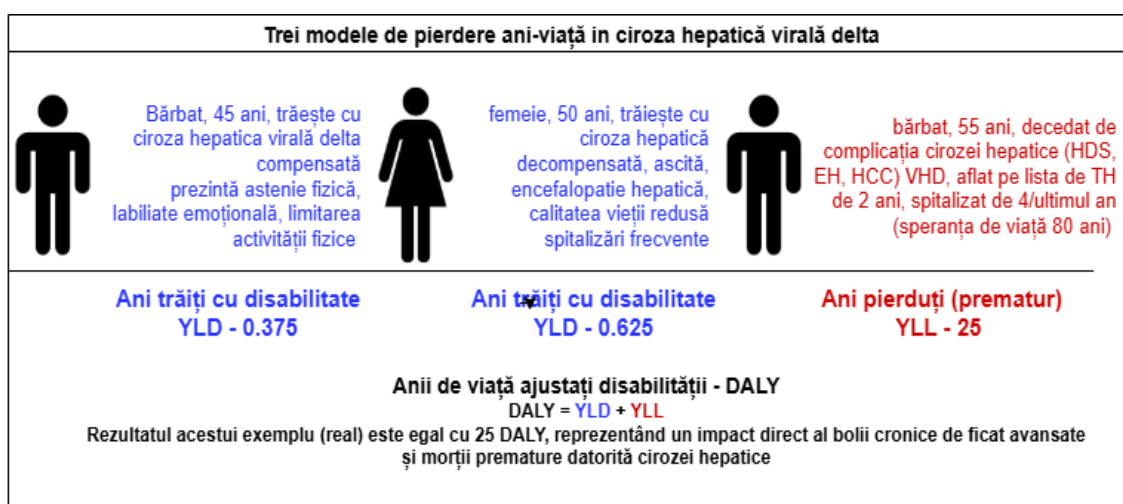


Figura 4. Exemplificarea DALY pe baza a trei cazuri reale a pacienților cu ciroză hepatică virală delta (figura creată de autor)

Cât de mult o afecțiune medicală afectează o persoană se numește greutatea dizabilității (DW). Greutatea dizabilității se bazează pe evaluarea realizată de un eșantion reprezentativ al populației și acoperă 8 domenii ale sănătății: mobilitate, îngrijire personală, durere și disconfort, cunoaștere, activități interpersonale, vedere, somn și energie și afect . Conform analizei de cercetare a studiului Global Burden of Disease 2019 [25,70], cauzele principale ale DALY la nivel mondial pe perioada 1990- 2019 pentru ambele sexe combinate pentru toate vârstele, ciroza hepatică este a 16-a cauză principală de ani de dizabilitate, iar ajustat în grupa de vârstă < 49 fiind a 12-a cauză, și pe locul al șaptelea în rândul celor cu vârsta de 50–74 de ani în 2019 [25]. Contribuția sa la povara globală a bolilor a crescut de la 24,3 milioane în 1990 la peste 31 de milioane în 2019,

cea ce reprezintă o creștere de 27% a DALY. Ca componentă în formula matematică pentru DALY deosebit de important este YLL - anii de viață pierduți ca urmare a deceselor premature corespund numărului de decese ca consecință a unei stări de boală înmulțit cu indicatorul speranței de viață la vârsta instalării decesului. Estimarea pierderii sănătății populației din cauza bolii hepatice avansate este un fapt în mare măsură contestat. Acest lucru a dus la aplicarea unor abordări diferite pentru estimarea anilor de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL). YLL a fost prezis prin utilizarea estimării Child-Pugh a anilor de viață rămași [73,76-80]. DALY este în multe privințe similar cu QALY, anul de viață ajustat în funcție de calitate. QALY este o măsură a speranței de viață corectată pentru dizabilitate și poate fi utilizată pentru a compara intervențiile prin echilibrarea cantității de viață și a calității vieții. QALY-urile sunt adesea legate de costurile asociate cu o intervenție într-o analiză cost-utilitate. O sursă de confuzie este faptul că 1 QALY reprezintă 1 an de viață de sănătate completă câștigat, în timp ce 1 DALY reprezintă 1 an de viață de sănătate completă pierdut. În evaluările economice, anul de viață ajustat în funcție de calitate oferă o metodă complementară de estimare a beneficiului potențial al intervențiilor în domeniul sănătății, atât în ceea ce privește cantitatea, cât și calitatea vieții. QALY decide dacă tratamentele pot fi considerate utile în raport cu costurile lor și formează baza deciziilor privind alocarea resurselor limitate de asistență medicală. Literatura de specialitate propune o a treia măsură a poverii bolilor - anul de viață ajustat în funcție de productivitate (PALY) care se calculează prin înmulțirea unui „indice de productivitate” cu anii trăiți. Indicele de productivitate cu o variabilă de la 0 (complet neproductiv) la 1 (complet productiv) și este estimat pe baza datelor privind timpul lucrat de persoanele complet sănătoase, absentism, prezenteism și părăsirea prematură a forței de muncă. Evident ca populația țintă cu CH VHD ar fi un obiect de studiu reprezentativ pentru PALY dar ulterior din dificultățile de calcul, cu variabile subiective gradul de dovezi de aplicabilitate este redus [81]. Astfel, DALY este suma anilor de viață sănătoasă pierduți plus anii trăiți cu dizabilitate. În cazul cirozei, anii trăiți cu dizabilitate nu contribuie practic cu nimic la DALY, deoarece ponderea dizabilității în cazul cirozei decompensate este foarte mică, iar ciroza compensată nu contează deloc ca dizabilitate. Această concluzie este în contradicție cu rezultatele cercetărilor și cu experiența clinică. Studiile privind povara globală a bolii nu atribuie decesele cauzate de carcinomul hepatocelular cirozei, deși majoritatea carcinoamelor hepatocelulare se dezvoltă la pacienții cu ciroză. Astfel, o proporție substanțială din cele 151,1 DALY standardizate în funcție de vârstă la 100.000 de persoane pierdute din cauza cancerului

hepatic ar fi putut fi adăugate la cele 560,4 DALY la 100.000 de persoane pierdute din cauza cirozei. Ponderi ale dizabilității mai mari, mai realiste, ar crește povara cirozei în studiile privind povara globală a bolii. Studiul din 2019 (GBD, 2019) [25,70], a stratificat ponderea dizabilității pentru ciroza decompensată în funcție de severitatea anemiei, astfel încât pacienții cu ciroză decompensată și anemie severă au o pondere a dizabilității de 0,178 pentru ciroza decompensată plus 0,122 pentru anemie severă, pentru un total de 0,300. Anemia mai puțin severă adaugă 0,003 (anemie ușoară) sau 0,042 (anemie moderată) la 0,178 pentru ciroza decompensată. Acest principiu ar putea fi extins, astfel încât cirozei asociate cu un careva factor de decompensare, spre exemplu cirozei asociate cu consumul de alcool să i se atribuie o pondere a dizabilității care este suma ponderării dizabilității pentru ciroză și a ponderării dizabilității pentru tulburărilor induse de consum excesiv de alcool, care variază de la 0,123 (foarte ușoară), peste 0,235 (ușoară) și 0,373 (moderată) până la 0,570 (severă). Considerând cele expuse, și probabil mai sunt și alte argumente doveditoare că conceptul DALY subestimează povara cirozei hepatice [74].

1.2 Impactul supravegherii și monitorizarea pacienților cu ciroză hepatică virală delta

Criteria de supraveghere activă în ciroza hepatică. Supravegherea se referă la examinarea continuă, sistematică, longitudinală și regulată a unei populații cu risc crescut de-a lungul timpului. Supravegherea include supravegherea pasivă și activă. Supravegherea activă în ciroza hepatică implică căutarea activă a cazurilor de ciroză, adesea prin protocoale structurate, revizuri sistematice ale dosarelor medicale sau contact direct cu furnizorii de servicii medicale. În ciroza hepatică supravegherea activă implică contactarea pacienților de către medici pentru a programa screening-uri regulate pentru carcinom hepatocelular sau varice esofagiene. Avantajul supravegherii active este că poate duce la o colectare de date mai promptă și mai cuprinzătoare, inclusiv informații despre complicații care altfel nu ar fi raportate. Cu toate acestea, necesită mai multe resurse și poate fi mai costisitoare decât supravegherea pasivă. Supravegherea pasivă în ciroza hepatică, pe de altă parte, se bazează pe rapoarte de la furnizorii de servicii medicale sau de la pacienții înșiși, adesea prin intermediul unor sisteme de raportare stabilite. Un medic ar putea raporta un caz de sângerare variceală unei agenții de sănătate publică. Supravegherea pasivă necesită mai puține resurse și poate fi mai ușor de implementat, dar poate rata cazuri sau poate duce la subraportare, în special a complicațiilor sau afecțiunilor mai puțin severe.

Supravegherea în afecțiunile hepatice cronice îmbină colectarea, analiza și interpretarea continuă și sistematică a datelor legate de aceste boli pentru a monitoriza povara acestora, a identifica factorii de risc și a evalua eficacitatea programelor de prevenire și control. Este un instrument crucial pentru sistemele de sănătate publică și de asistență medicală pentru a înțelege, gestiona și, în cele din urmă, a reduce impactul bolilor hepatice cronice asupra populației. Dar, unele studii raportează că supravegherea și screeningul au potențialul de a provoca daune fizice, economice și psihologice pacienților. Într-un studiu de cohortă monocentric, 680 de pacienți cu ciroză hepatică au fost supravegheați timp de 3 ani pentru carcinom hepatocelular, iar daunele fizice legate de supraveghere au fost raportate la 27,5% dintre pacienți, inclusiv la 9,7% la cei examinați imagistic (TC sau RMN) și 0,4% cu examinări invazive (biopsie hepatică). Deși ecografia și AFP nu provoacă daune fizice directe pacienților, potențialul iminent de daune psihologice asociate cu un posibil diagnostic pozitiv de carcinom hepatocelular rămâne.

Studiul de cohortă retrospectiv efectuat de *Atig O.* și colaboratorii au avut obiectivul de a caracteriza prevalența și corelațiile dintre beneficiile și efectele negative ale supravegherii la pacienții cu ciroză aflați sub supravegherea carcinomul hepatocelular. Beneficiile legate de supraveghere au fost: detectarea precoce a tumorii și tratamentul curativ, iar efectele negative fizice legate de supraveghere raportate au fost tomografiile computerizate sau imagistică prin rezonanță magnetică, biopsii sau alte proceduri efectuate pentru rezultate fals pozitive sau nedeterminate. Corelațiile sociodemografice și clinice ale efectelor negative ale supravegherii au fost evaluate utilizând regresia logistică multivariabilă. Din cei 680 de pacienți cu ciroză hepatică, 11,5% au dezvoltat carcinom hepatocelular în perioada de studiu de 3 ani; 43,8% au fost detectați prin ecografie, 31,2% prin AFP și 25,0% prin ambele teste de supraveghere. Pacienții detectați prin supraveghere au prezentat o proporție mai mare de carcinom incipient (70,2% vs. 40,0%; $P = 0,009$), fără nicio diferență în stadiul tumoral între tumorile detectate prin ecografie și cele detectate prin AFP ($P = 0,53$). Efectele fizice legate de supraveghere au fost observate la o treime dintre pacienți, cu o proporție mai mare de efecte negative legate de ecografie decât de efecte negative legate de AFP (22,8% vs. 11,4%; $P < 0,001$). Efectele negative legate de supraveghere au fost asociate cu niveluri crescute de ALT, trombocitopenie și îngrijire hepatologică. Astfel, sunt necesare intervenții pentru a reduce daunele legate de supraveghere și a crește valoarea programelor de screening pentru HCC în practica clinică [82].

Ciroza hepatică virală delta se asociază cu o rată ridicată a mortalității din cauza complicațiilor asociate așa precum: decompensare hepatică din cauza lipsei tratamentului antiviral sau stopării acestui tratament, ascita, encefalopatie hepatică, hemoragie digestivă superioară din varice esofagiene și carcinom hepatocelular. Monitorizarea și supravegherea regulată a complicațiilor hepatice este crucială pentru reducerea morbidității și mortalității la pacienții cu ciroză. Sunt disponibile recomandări din partea societăților profesionale, dar care nu au inclus și respectarea tratamentului (indice mai puțin studiat, în special în afara centrelor academice). În studiul lui Yeo YH și coatorii a fost evaluată frecvența și factorii asociați cu monitorizarea de laborator și supravegherea carcinomului hepatocelular și a varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică. Din cei 82.427 de pacienți cu ciroză hepatică, (43.280 erau compensați și 39.147 decompensați), doar 8.7% dintre pacienți au fost supuși supravegherii pentru carcinom hepatocelular, circa 30% au fost evaluați prin teste de laborator cel puțin la fiecare 6-12 luni și 10% au fost

supravegheați pentru varice esofagiene cel puțin la fiecare 1-2 ani. Majoritatea nu au avut supraveghere carcinom hepatocelular sau varice esofagiene pe întreaga perioadă a studiului (2007-2016). În același studiu se menționează că vârsta 41-55 (vs. <41) ani, îngrijirea specializată (vs. asistență medicală primară și alte specialități), diagnosticul între 2013-2016 (vs. 2007-2009), ciroza decompensată (vs. compensată), steatohepatita non-alcoolică (vs. hepatita virală) și indicele Charlson de comorbiditate mai mare au fost asociate cu șanse semnificativ mai mari de a fi supuși testărilor sau imagisticii la fiecare 6-12 luni și supravegherii varicelor esofagiene la fiecare 1-2 ani. Ca și concluzie a autorilor a fost că în ciuda îmbunătățirilor modeste din ultimii ani, monitorizarea și supravegherea de rutină a pacienților cu ciroză sunt suboptimale. Sunt necesare urgent eforturi suplimentare, inclusiv conștientizarea furnizorilor de servicii medicale, educarea pacienților și măsuri de îmbunătățire a calității bazate pe sistem/stimulente [12].

Ciroza hepatică virală delta este, de asemenea, asociată cu poveri substanțiale asupra sănătății și economiei, ce duce la creșterea numărului de internări și respitalizări în spital în decurs de 30 de zile [83]. Drept urmare, diverse societăți profesionale au elaborat mai multe ghiduri de practică și măsuri de calitate pentru a preveni multe dintre complicațiile asociate cu ciroza, inclusiv supravegherea meticuloasă a cancerului hepatocelular, hemoragiei variceale și bunăstarea generală a pacientului, cu evaluări clinice și de laborator regulate. Cu toate acestea, având în vedere riscul ridicat de sarcopenie, ascită și encefalopatie hepatică, care afectează mobilitatea și accesul la îngrijire, este dificil să se implice pacienții cu ciroză hepatică virală delta în monitorizarea regulată. În lumina meta-analizei lui Huang D.Q. și colaboratorii, s-a constatat că mai puțin de un sfert dintre pacienții cu ciroză hepatică beneficiază de supraveghere pentru carcinomul hepatocelular, identificând și barierele legate de pacient și de sistemul medical care limitează utilizarea adecvată a supravegherii pentru hepatocarcinom. Dintre aceste bariere sunt relevante: conștientizarea limitată a bolii, lacunele în cunoștințe despre riscurile bolii pe termen lung, lipsa resurselor și incapacitatea de a recunoaște pacienții cu risc. Această metanaliză a inclus 279,925 de pacienți cu ciroză hepatică evaluați pe perioada din 2007-2016 [84]. Screeningul atent pentru decompensare la pacienții cu ciroză hepatică compensată este esențial pentru îngrijirea lor continuă. Decompensarea se referă la deteriorarea funcției hepatice și poate duce la complicații grave, cum ar fi ascita, encefalopatia hepatică și sângerările variceale. Monitorizarea regulată a testelor funcționale hepatice, a simptomelor clinice este necesară pentru a detecta semnele precoce de decompensare și a facilita

intervenția la timp. Scoruri precum Child-Turcotte-Pugh (CTP), modelul bolii hepatice în stadiu terminal (MELD), MELD-Na, scorul recent dezvoltat trombocite-albumină-bilirubină (PALBI) și scorul albumină-bilirubină (ALBI) au câștigat popularitate ca scoruri simple și fiabile care prezic rezultatele cirozei. În plus, abordarea factorilor subiacenți care contribuie la decompensare. Conform criteriilor Baveno VII, prezența hipertensiunii portale semnificative clinic (CSPH) face distincția între fibroză hepatică avansată compensată și boala hepatică cronică avansată decompensată, marcând punctul în care începe deteriorarea. Prin urmare, pacienții cu un gradient de presiune venoasă hepatică (HVPG) ≥ 10 mm Hg ar trebui să anticipeze probabilitatea unui prim eveniment de decompensare, în special varice esofagiene sângerânde, și pot beneficia de măsuri preventive, cum ar fi NSBBs. Utilizarea indicatorilor neinvazivi ai CSPH, cum ar fi rigiditatea hepatică măsurată prin elastografie tranzitorie, unde valorile > 15 kPa sunt foarte sugestive pentru fibroza avansată compensată și poate fi un instrument informativ de screening. Pentru pacienții cu valori intermediare ale rigidității hepatice (între 10 și 15 kPa), este important să se ia în considerare CSPH ca o posibilitate. În special, pacienții cu o LSM prin TE < 10 kPa au un risc minim de decompensare și deces hepatic la 3 ani ($\leq 1\%$). Sublinierea *regulii lui 5* pentru LSM prin TE (*10-15-20-25 kPa*) marchează riscul continuu de decompensare. Valorile LSM ≥ 25 kPa sunt extrem de diagnostice pentru CSPH, în timp ce valorile între 20 și 25 kPa cu un număr de trombocite $< 150 \times 10^9/l$ sau valorile LSM între 15 și 20 kPa cu un număr de trombocite $< 110 \times 10^9/l$ prezintă o probabilitate ridicată de CSPH (60%). Astfel, screening-ul secvențial pentru decompensare este un aspect vital al gestionării pacienților cu ciroză hepatică compensată pentru a prezice și preveni evoluția ulterioară [85].

Sistemul medical în întreaga lume se confruntă cu spitalizările repetate în cazul cirozei compensate și celei decompensate. Studiul lui Hirode, G. și coautorii remarcă că spitalizările au crescut dramatic în rândul pacienților cu ciroză în ultimul deceniu, reprezentând costuri totale anuale de spitalizare estimate la 16 miliarde de dolari în Statele Unite ale Americii [86]. Creșterea spitalizărilor subliniază, de asemenea, alte provocări care din punctul de vedere al îngrijirii clinice și al îmbunătățirii calității - nu pot fi ignorate. De exemplu, riscul de respitalizări, complicații și deces crește substanțial pentru un pacient cu ciroză chiar și cu o singură spitalizare [87]. Abordarea unei probleme de asistență medicală de această amploare va necesita, fără îndoială, soluții coordonate, la nivel de sistem, adaptate unei comunități eterogene și în creștere rapidă de pacienți cu

ciroză. Delimitarea nevoilor la nivel de populație pentru a identifica persoanele cu risc ridicat de spitalizare este un prim pas esențial în acest sens. Monitorizarea și urmărirea slabă a pacienților cu ciroză hepatică influențează calitatea vieții pacientului cu ciroză hepatică. În Statele Unite ale Americii, rata de respitalizare a fost propusă ca indicator național de calitate, iar elucidarea factorilor de risc modificabili ai respitalizării este considerată esențială pentru reducerea costurilor asociate [88]. Studii recente au indicat faptul că respitalizarea precoce a pacienților decompensați cu ciroză este costisitoare și asociată cu rezultate mai slabe. Se crede că 27,1% din reinternări sunt evitabile. Pentru tratamentul cirozei, sau consultația hepatologului necesară, urmărirea precoce în ambulatoriu sau prin intermediul teleconsultației, dar și aplicarea metodei inovative de spital de zi reduc riscul de respitalizare [89,90]. S-au efectuat numeroase cercetări pentru a elucida factorii de risc pentru respitalizare la pacienții cu ciroză hepatică, care includ complicații legate de ciroză, scoruri mai mari la MELD la externare, numărul de medicamente administrate la externare, prezența diabetului și sexul masculin ca predictori independenți pentru respitalizare în țările occidentale, dar nu și în țările asiatice [91,92].

Furnizarea de asistență medicală este evaluată din ce în ce mai mult în funcție de măsurile de calitate, însă astfel de măsuri sunt subdezvoltate pentru ciroza hepatică. În 2019, Comitetul pentru Indicatori de Practică al Asociației Americane pentru Studiul Bolilor Hepatice (AASLD) a identificat sistematic un set de măsuri de calitate în ciroză. Dintre cele 119 măsuri candidate, 46 au fost identificate ca măsuri importante pentru a defini calitatea îngrijirii cirozei, inclusiv **26** de măsuri de proces, **7** măsuri de rezultat clinic și **13** măsuri de rezultat raportate de pacient. *Măsurile finale de proces* au surprins procesele de îngrijire pentru ascită, varice/sângerări, encefalopatie hepatică, screening pentru cancerul hepatocelular, evaluarea transplantului hepatic și alte îngrijiri. *Măsurătorile rezultatelor clinice* au inclus supraviețuirea, sângerările și resângerările variceale, carcinom hepatocelular în stadiu incipient, spitalizarea pentru probleme hepatice și respitalizarea în decurs de 7 și 30 de zile. *Măsurătorile rezultatelor raportate de pacienți* au acoperit simptomele fizice, funcția fizică, sănătatea mintală, funcția generală, cogniția, viața socială și satisfacția față de îngrijire. Astfel, experții au concluzionat că au obținut un set explicit de măsuri ale calității bazate pe dovezi pentru pacienții adulți cu ciroză hepatică, iar aceste măsuri reprezintă un instrument pentru furnizori și instituții pentru a-și evalua calitatea îngrijirii, a stimula îmbunătățirea calității și a oferi îngrijiri de înaltă valoare pentru ciroză

[93]. Experții au atras atenția asupra lacunelor substanțiale în îngrijirea actuală a pacientului cu ciroză hepatică.

Factorii care influențează supravegherea și monitorizarea pacienților cu ciroză hepatică virală delta. Prognosticul cirozei hepatice este foarte variabil. Pacienții cu boală compensată pot trăi cu ciroză pentru o perioadă lungă de timp (supraviețuire mediană de 12 ani). Cu toate acestea, supraviețuirea la pacienții cu ciroză după decompensarea hepatică sau carcinom hepatocelular este sumbră (aproximativ 24 și, respectiv, 8 luni). Transplantul de ficat poate salva vieți la pacienții cu ciroză; cu toate acestea, doar o mică minoritate sunt supuși transplantului. Ciroza necesită, de asemenea, multe resurse. Majoritatea complicațiilor necesită spitalizare și aproape 70% dintre pacienți sunt readmiși în decurs de 1 an, cu costuri foarte mari per internare. Povara cirozei este amplificată de impactul său dramatic asupra calității vieții, rezultat din mulți factori de stres fizici, psihologici, cognitivi și sociali. Standardul actual de îngrijire în ciroză este o monitorizare programată unică și/sau comunicarea telefonică cu pacienții la scurt timp după externarea din spital, ceea ce este eficient doar dacă au apărut complicații înainte de vizită. În plus, deoarece prevalența cirozei continuă să crească la nivel național, sistemul de sănătate va fi probabil incapabil să susțină standardul actual de îngrijire. Prin urmare, sunt necesare soluții noi pentru a aborda această lacună. Mai mulți factori pot reduce intensitatea supravegherii și monitorizării în ciroza hepatică, inclusiv factori legați de pacient, cum ar fi costul și accesul, factori legați de furnizor, cum ar fi conștientizarea și respectarea ghidurilor, și factori sistemici, cum ar fi eficacitatea intervențiilor. În cazul altor boli cronice, lipsa de cunoștințe și abilități a fost asociată cu o autogestionare deficitară și niveluri mai scăzute de respectare a recomandărilor medicilor. Persoanele cu cunoștințe scăzute de sănătate au o înțelegere mai slabă a bolii lor, o capacitate mai slabă de a lua medicamente și de a interpreta corect mesajele de sănătate fără îndrumare, iar acești pacienți au, de asemenea, mai multe spitalizări. Mai mult, experiențele în alte contexte de boli cronice (de exemplu, insuficiență cardiacă, boală pulmonară obstructivă cronică, diabet) cu intervenții educaționale ale pacienților conduse de asistente medicale demonstrează îmbunătățiri ale calității vieții legate de sănătate, reducerea internărilor și a respitalizărilor în staționar și eficiența din punct de vedere al costurilor [6].

Alfabetizarea în domeniul sănătății este un concept care acoperă factorii determinanți cheie ai capacității pacientului de a-și gestiona boala și capacitatea sistemului de sănătate de a garanta accesul la servicii. Există dovezi că un nivel scăzut de informare, școlarizare

și instrucție în domeniul sănătății este asociat cu creșterea spitalizării, a costurilor sistemului de sănătate și a mortalității, cu o aderență insuficientă la serviciile de asistență medicală, controale medicale și medicamente prescrise și, în final, cu dificultăți de comunicare cu profesioniștii din domeniul sănătății și cunoștințe insuficiente despre procesele bolii. Studiile au demonstrat că pacienții cu ciroză hepatică prezintă o înțelegere și cunoștințe insuficiente despre boala lor, ceea ce sugerează că acești pacienți pot prezenta un risc scăzut de alfabetizare în domeniul sănătății. Un studiu prospectiv a fost realizat în 2012 de către Dahl, T.F., și coaut. [94], în care pacienții cu hepatită cronică B au fost recrutați din trei clinici ambulatorii ale Spitalului Royal Melbourne. Au fost administrate două chestionare. Chestionarul 1, completat în timpul primei consultări de către specialist a potențialilor participanți, iar după consultație, a fost utilizat chestionarul 2 pentru a evalua datele demografice ale pacienților și cunoștințele generale despre efectul, transmiterea și tratamentul hepatitei B. Rezultatele Chestionarului 1 au arătat că medicul rareori a discutat mai multe detalii despre boală cu pacientul. Chestionarul 2 a scos la iveală lacune considerabile în cunoștințele despre hepatita B. Puțini participanți au raportat despre riscurile cirozei hepatice (11%) sau carcinomului hepatic (18%). Totuși, se observă un nivel ridicat de conștientizare a căilor de transmitere, mai mult de 85% cunoșteau despre transmiterea sexuală, prin sânge infectat și transmitere mamă-făt. Pentru fiecare participant s-a evaluat un scor de cunoștințe din 12 puncte. Scorul mediu a fost de 7,5. Analiza multivariată a constatat scoruri de cunoștințe mai mari în rândul celor cu un membru al familiei diagnosticat cu hepatită B cronică și al celor care consultă în mod curent același medic ($p = 0,009$ și, respectiv, $p = 0,002$). Constatările acestui studiu evidențiază lacunele în cunoștințe și concepțiile greșite ale acestor pacienți, precum și necesitatea extinderii inițiativelor de educație și sprijin. *Grydgaard și colab.* au descoperit un nivel scăzut de alfabetizare în domeniul sănătății la pacienții ambulatori cu ciroză hepatică din Danemarca și au concluzionat că acești pacienți au nevoie de un sprijin intensificat în gestionarea bolii lor. Studiul a avut ca scop investigarea alfabetizării în sănătate la pacienții cu ciroză hepatică și determinarea factorilor asociați cu indice scăzut. A fost utilizat chestionarul HLQ, iar dimensiunile selectate au fost: Scala de sprijin social, Scala de implicare și Scala de informare. Rezultate acestui studiu au prezentat că vârsta medie a persoanelor a fost 60,6 ani, predominau bărbații (55.6%), 64.8% sufereau de ciroză hepatică alcoolică. Gradul de alfabetizare a fost redus pe toate componentele. Pentru a comunica și a sprijini eficient pacienții în autogestionarea bolii, furnizorii de servicii medicale pot beneficia de includerea unui accent pe alfabetizarea în sănătate în

planificarea și furnizarea de îngrijiri medicale pacienților cu ciroză hepatică [95]. Organizația Mondială a Sănătății rezumă alfabetizarea în domeniul sănătății ca fiind o capacitate referențială și socială ce induce o justificare cât și o abilitate de a procesa și a aplica informații în scopul promovării și asigurării unei stări de sănătate bună [96]. Pacienții cu ciroză hepatică suferă de o boală cronică în stadiu terminal și, prin urmare, prezintă un risc înalt de deficit în școlarizarea în domeniul sănătății. Cu toate acestea, în ciuda importanței recunoscute a alfabetizării la pacienții cu ciroză hepatică, există încă puține date disponibile. O posibilă explicație ar putea fi faptul că până de curând nu existau instrumente standardizate pentru măsurarea și cuantificarea alfabetizării în domeniul sănătății. Health Literacy Questionnaire (HLQ) a fost elaborat de profesorul Richard Osborne de la Swinburne University of Technology, Center for Global Health and Equity [97]. Acest chestionar a fost utilizat în mai multe domenii medicale. În țara noastră HLQ a fost utilizat la pacienții cu diabet zaharat tip 2, anterior fiind validat pe populația țării noastre [98]. Kaps L.[99] și coautorii au reușit să demonstreze că mai mulți factori par să aibă un impact asupra alfabetizării în domeniul sănătății la pacienții cu ciroză hepatică. În special, au fost identificați câțiva factori potențial modificabili și prevenibili, cum ar fi encefalopatia hepatică, ascita, simptomele depresive. Foarte interesant a fost în acest studiu asocierea dintre istoricul de *căderi* cu o alfabetizare insuficientă privind gestionarea activă a propriei sănătăți, capacitatea de a găsi informații bune despre sănătate și dificultăți de înțelegere a informațiilor despre sănătate. Căderile sunt frecvente la pacienții cu ciroză hepatică și ar putea fi considerate, figurativ, un indicator al unei morbidități și fragilități mai mari la acești pacienți [100]. În plus, există dovezi ample că apariția căderilor este un factor determinant major al unei calități a vieții mai scăzute legate de sănătate la pacienții cu ciroză hepatică. Apariția căderilor este complexă și declanșată de o combinație de rezervă fizică redusă și declin cognitiv, potențial cauzat de CHE, toate contribuind la fragilitate [101]. Constatările din aceste studii pot oferi profesioniștilor din domeniul sănătății informații detaliate despre pacienții care pot prezenta un risc crescut de alfabetizare redusă în domeniul sănătății [99]. Berman, Kenneth et al au analizat datele de la pacienții cu boală hepatică avansată care au fost spitalizați în unitățile de hepatologie. În perioada de studiu, au existat 447 de pacienți și un total de 554 de internări eligibile. Au fost efectuate analize multivariate pentru a identifica variabilele asociate cu respitalizarea la 30 de zile și pentru a examina relația acesteia cu mortalitatea la 90 de zile. Rezultate studiului au relatat despre rata de respitalizare de 20% la 30 de zile, asociată independent cu MELD, prezența diabetului, și sexul masculin. Rata mortalității la 90 de zile a fost

semnificativ mai mare în rândul pacienților care au fost readmiși în spital în decurs de 30 de zile decât în rândul celor care nu au fost reinternați (26,8% vs 9,8%; OR, 2,6; IC 95%, 1,36–5,02; P = 0,004). Astfel, pacienții cu boală hepatică avansată sunt frecvent respitalizați în spital în termen de 30 de zile de la externare; acești pacienți au o rată a mortalității la 90 de zile mai mare decât cei care nu sunt readmiși în 30 de zile. Aceste date ar putea fi utilizate pentru a dezvolta strategii de reducere a respitalizării timpurii a pacienților spitalizați cu ciroză hepatică [8]. Ruchir Patel și coautorii au studiat prospectiv 281 de pacienți spitalizați cu ciroză decompensată la un spital public de îngrijire terțiară din India, pe o perioadă de 2 ani (2014 – 2016), urmărindu-i timp de 3 luni. Rezultatele acestui studiu atenționează despre rata de respitalizare la 1 lună și 3 luni de 27,8%, și respectiv 42,3%. Scorul MELD la externare (OR:1,24, p < 0,001) și sodiul seric (OR:0,94, p-0,039) au prezis independent reinternările la 1 lună, iar scorul MELD (OR:1,11, p-0,003), sodiul seric (OR:0,94, p-0,027) și sexul masculin (OR:2,19, p-0,008) au prezis independent reinternările la 3 luni. Nici etiologia, nici complicațiile cirozei nu au apărut ca factori de risc. Scorul MELD >14 la externare și sodiul seric < 133 mEq/L au prezis cel mai bine respitalizările; scorul MELD fiind un predictor mai bun decât sodiul seric (p - 0,0001). Concluziile cercetării au fost că rate ridicate de reinternări precoce și tardive au fost identificate în ciroza hepatică decompensată. În plus, acest studiu a validat predictorii de reinternare la pacienții asiatici. Intervențiile structurate care vizează acești factori de risc pot diminua respitalizările în ciroza decompensată [9]. Un studiu mai recent au raportat impactul calității vieții și predictorii respitalizării la 30 de zile a pacienților cu ciroză hepatică. A fost efectuat un studiu de cohortă prospectiv pe adulți cu ciroză internă într-un centru terțiar (perioada de urmărire 2014-2020). Astfel, din cei 654 de pacienți externați 247 au fost respitalizați în termen de 30 de zile. Readmiterea în staționar a fost asociată independent cu boala cerebrovasculară, ascită, internare anterioară în spital, internare prin departamentul de urgență, nivel redus de albumină, scor MELD mai mare, externare cu transport public și activitățile de bază ale vieții zilnice afectate. În același studiu este remarcat și faptul că readmiterea mai redusă a fost asociată cu cancer, internarea pentru infecții, prezența copiilor acasă și funcția emoțională afectată [102]. Studiul de cohortă efectuat de Eric S. Orman și colaboratorii din 2015 investigează asocierea dintre scorul Karnofski și mortalitatea la pacienții cu ciroză hepatică. Scala stării de performanță Karnofsky (KPS) este un măsurător a capacității unui pacient de a desfășura activități care satisfac nevoile de bază, de a îndeplini rolurile obișnuite și de a menține sănătatea și bunăstarea. În această cercetare retrospectivă au fost incluși pacienții

din lista de transplant hepatic în Statele Unite ale Americii, între anii 2005 și 2015. Astfel, 44% din cei 79.092 de pacienți au fost în categoria A al KPS; 43% se aflau în categoria B și 13% se aflau în categoria C. Între 2005 și 2015, proporția pacienților din categoria A a scăzut de la 53% la 35%, în timp ce proporțiile din categoriile B și C au crescut de la 36% la 49% și, respectiv, de la 11% la 16%. KPS a fost asociat cu mortalitatea: comparativ cu pacienții din categoria A a KPS, raportul de risc (RR) ajustat pentru KPS B a fost de 1,14 (IC (interval de încredere) 95%, 1,11-1,18), iar RR ajustat pentru KPS C a fost de 1,63 (IC 95%, 1,55-1,72). KPS a fost, de asemenea, asociat cu transplantul hepatic; comparativ cu pacienții din categoria A a KPS, RR ajustat pentru KPS B a fost de 1,08 (IC 95%, 1,06-1,11), iar RR ajustat pentru KPS C a fost de 1,35 (IC 95%, 1,30-1,40). Autorii concluzionează că în rândul pacienților cu ciroză hepatică incluși în lista pentru transplant hepatic, statusul funcțional slab, bazat pe scala KPS, este asociat cu o mortalitate crescută. În această populație, statusul funcțional a scăzut în timp [103].

Supravegherea în ciroza hepatică virală delta cuprinde întreg spectrul, de la prevenție, prin asistență medicală primară la asistență medicală terțiară. Criteriile pentru o supraveghere și monitorizare slabă în ciroza hepatică este decompensarea hepatică, complicațiile legate de ficat și carcinomul hepatocelular. Totodată, o monitorizare slabă în cazul pacientului cu ciroză hepatică externat duce la respitalizări frecvente, fapt care împovărează sistemul medical cu cheltuieli, dar și scăderea calității vieții pacientului. Respitalizările în exces indică adesea o calitate slabă a îngrijirii, iar pentru afecțiuni precum insuficiența cardiacă, acestea pot atrage sancțiuni financiare pentru spitale. Comparativ cu insuficiența cardiacă, ciroza prezintă un risc mai mare de respitalizare, legat în mare măsură de ascită și encefalopatie hepatică [104,105].

În SUA, între 2010 și 2020, mortalitatea s-a triplat în rândul adulților tineri cu ciroză hepatică decompensată, incidența respitalizărilor în staționar depășind acum alte afecțiuni comune, inclusiv insuficiența cardiacă și bolile pulmonare cronice [104]. Prezența cirozei hepatice și a fibrozei sunt principalii factori de risc pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular. Strategia actuală de screening se bazează pe ecografiile a organelor interne, cu sau fără niveluri serice de alfa-fetoproteină, la fiecare 6 luni. În unele cazuri, acest lucru duce la un screening mai frecvent decât este necesar, în timp ce în altele, intervalul de screening evită detectarea precoce a cancerului hepatic.

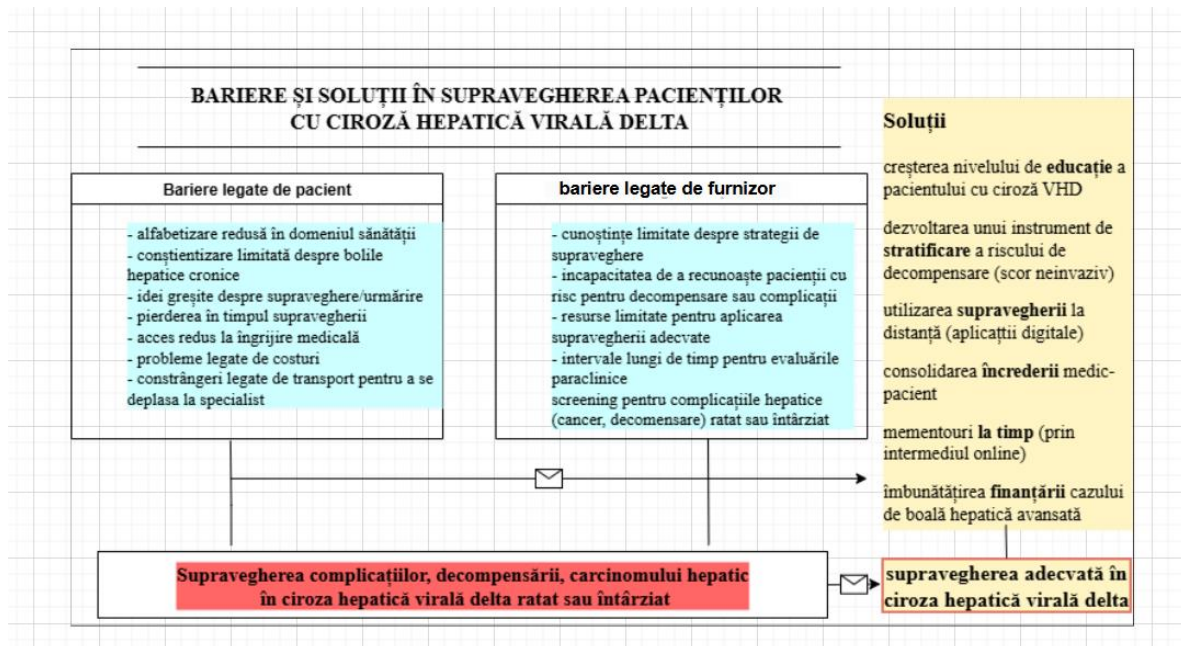


Figura 5. **Bariere și soluții în supravegherea pacienților cu CH VHD** (figură creată de autor)

În ceea ce privește aderența, studiile au arătat că peste 91% dintre pacienți nu respectă monitorizarea semestrială, iar acest lucru costă până la 60.000 EUR (66.000 USD) pe an de viață ajustat în funcție de calitate. Optimizarea strategiei de supraveghere a carcinomului hepatocelular pentru a permite o mai bună alocare a resurselor medicale limitate este o nevoie neacoperită [106].

Supravegherea la distanță în bolile hepatice cronice. Managementul actual în bolile hepatice cronice este mai mult reactiv, spre deosebire de proactiv, astfel afectând rezultatele. Gestionarea poate fi adesea suboptimală în sistemele de asistență medicală suprasolicitate, cu disparități socioeconomice și geografice considerabile, subliniind necesitatea unor căi de îngrijire durabile care să fie furnizate de la distanță (figura 5). În acest scop, asistența medicală digitală ar putea fi cheia, deși acesta este un domeniu oarecum nou, s-au înregistrat progrese considerabile în diverse domenii, în special în dezvoltarea monitorizării la distanță și a modelării riscurilor. Procesul de digitalizare a asistenței medicale a început odată cu trecerea de la înregistrările medicale pe hârtie la dosarele medicale electronice și la consultațiile virtuale, care au devenit o practică obișnuită în timpul și după pandemia de COVID-19. Această abordare transformatoare aduce un nou sens îngrijirii personalizate centrate pe pacient, rezultând o abordare mai colaborativă între pacient și furnizorul de îngrijire. Mai mult, potențialele beneficii pentru

mediu și îmbunătățirea calității vieții prin reducerea navetei la spital și o mai bună utilizare a timpului și resurselor personale nu pot fi subestimate. Transformarea digitală a hepatologiei devine o realitate deși viteza cu care se acceptă această transformare este foarte lentă în acest domeniu. OMS definește telemedicina ca fiind furnizarea de servicii de asistență medicală de la distanță, utilizând telecomunicațiile și tehnologia virtuală pentru a oferi asistență medicală în afara unităților medicale tradiționale [11]. Telesănătatea este adesea utilizată ca echivalent al telemedicinii, dar poate fi considerată și un termen generic care include telemedicina și educația, cercetarea, supravegherea sănătății și promovarea sănătății publice.

Tehnologia mobilă a devenit omniprezentă în lumea dezvoltată, aproximativ 85% dintre americani deținând un telefon cu conectivitate la internet, numit „smartphone” (Pew Research Center 2021). În Republica Moldova 84 de moldoveni din 100 posedă telefoane mobile. Mediul rural, vârsta > 61 ani, nivel educațional primar, statutul de șomer prezintă factori care pot influența disponibilitatea tehnologică. Datele statistice nu arată diferență semnificativă pe sexe în utilizarea tehnologiei informaționale prin diferite aplicații digitale. Totuși la o căutare avansată mai frecvent prezintă interes față de servicii de sănătate, activități de instruire și educație-femeile [107]. Aceste dispozitive, și altele similare, au un flux bidirecțional aproape constant de date legate de consumator. Nu este surprinzător faptul că a existat un interes deosebit pentru aplicabilitatea tehnologiei mobile în domeniul sănătății, care reprezintă acum o industrie anuală de peste 90 de miliarde de dolari la nivel global [108]. Două componente în acest domeniu sunt vizibile, precum utilizarea aplicațiilor bazate pe smartphone-uri și utilizarea tehnologiei portabile. Tehnologia medicală portabilă este orice dispozitiv mobil care colectează și integrează date biometrice, în timp real referitoare la purtător [109]. Marea varietate de tehnologii portabile în domeniul cercetării au atins nivelul de aprobare FDA [110] sau autorizație [111] pentru diagnosticarea afecțiunilor medicale. De asemenea, având în vedere că aproape toate categoriile de vârstă din lumea dezvoltată utilizează zilnic aplicații pentru smartphone-uri [112], mulți cercetători în domeniul sănătății au căutat să dezvolte aplicații special pentru prevenirea, detectarea și monitorizarea bolilor (figura 6). Colectarea datelor de înaltă frecvență în cadrul asistenței medicale are potențialul de a produce un fenotip digital cu informații dinamice colectate într-o varietate de contexte și în condiții reale. Astfel de fenotipuri sunt strâns legate de obiectivul fundamental al medicinei de precizie, prin care diagnosticul și gestionarea afecțiunilor medicale sunt derivate din date centrate

pe pacient de tip „n din 1”. Astăzi, datorită dezvoltării tehnologiei wireless și Bluetooth și îmbunătățirii conexiunilor audio și video, telemedicina permite accesul la îngrijire și descentralizarea acesteia, chiar și pentru pacienții cu resurse limitate.

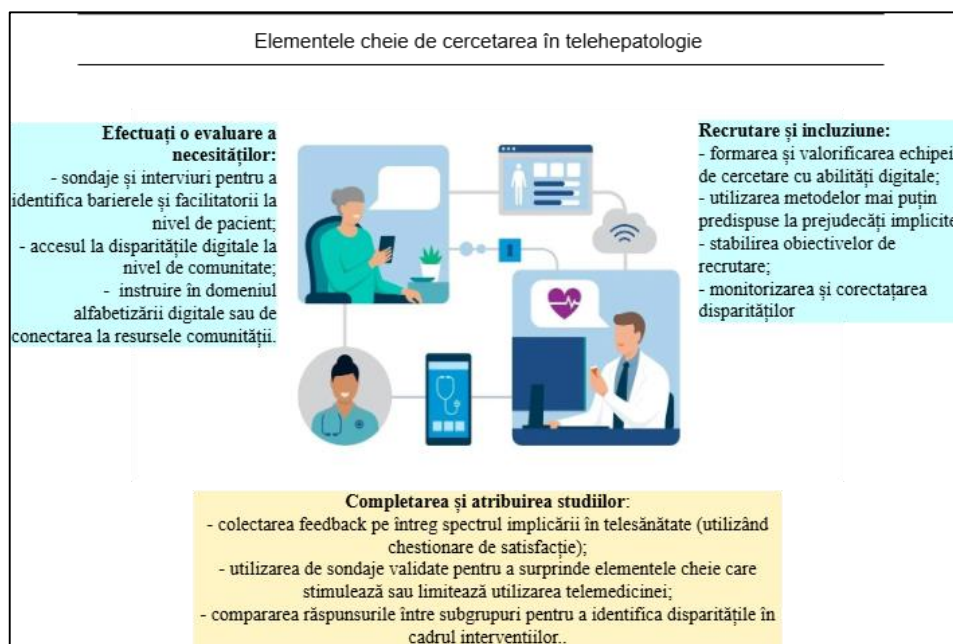


Figura 6. **Incluziunea și diversitatea în cercetarea în telehepatologie** (figură creată de autor)

Cele mai multe cercetări din domeniul telehepatologiei prezintă rezultatele tratamentului infecției cronice virale C prin telesănătate, prin consultații specializate la distanță, videoclipuri educaționale și sprijinul furnizorilor de asistență medicală primară. Toate aceste studii raportează o rată ridicată de răspuns virologic susținut la terapiile antivirale, utilizând un program de telesănătate pentru a sprijini și îmbunătăți accesul la îngrijire în medii cu acces limitat, cum ar fi populațiile rurale sau închisorile. Nu s-a constatat nicio diferență semnificativă statistic în ratele RVS între grupurile de intervenție prin telesănătate și grupurile de control în populația generală [113].

Implimentarea programul SCAN-ECHO (Rețeaua de Acces Specializat la Rețeaua de Extindere a Rezultatelor Asistenței Medicale Comunitare) în contextul unei cohorte regionale de pacienți cu boli hepatice cronice din Ann Arbor, în perioada 1 iunie 2011 - 31 martie 2015 a identificat că doar 513 pacienți, din cei 62,237 au avut o televizită SCAN-ECHO. Aceștea erau mai tineri, din mediul rural, cu boli hepatice mai semnificative și dovezi de ciroză hepatică. Ratele de mortalitate ajustate în funcție de propensitate utilizând Modelul de Risc Proporțional Cox au arătat că o vizită SCAN-ECHO a fost asociată cu un

raport de risc de 0,54 (interval de încredere 95% 0,36-0,81, $P = 0,003$) comparativ cu nicio vizită. Astfel, autorii publicației concluzionează că supraviețuirea îmbunătățită la pacienții care utilizează SCAN-ECHO sugerează că această abordare poate fi o metodă eficientă de a îmbunătăți accesul pentru pacienții selectați cu boli hepatice, în special în populațiile rurale și subdeservite, unde accesul la îngrijire specializată este limitat [114]. Au existat unele cercetări privind utilizarea tehnologiei mobile ca test real al stării unui pacient. Denumită evaluare ecologică momentană (EMA), aceasta se bazează pe colectarea datelor pe măsură ce pacienții își desfășoară activitățile zilnice (ecologice), în orice stare dată (momentană). Astfel de evaluări aleatorii ar oferi nu numai o mai bună înțelegere a stării mentale medii, ci și a variațiilor acestora [115]. Testul Stroop, care a fost utilizat și în ambulatoriu în ciroză, s-a dovedit a fi potențial util în recuperarea dependenților, o tendință crescută de atenție prezicând evenimente de recidivă [116]. Folosind Stroop, cercetătorii au reușit să deducă starea cognitivă implicită a participanților, crescând obiectivitatea față de evaluările subiective ale concentrării în raport cu pofta și probabilitatea de recidivă iminentă. Cercetările privind aplicațiile mobile pentru evaluarea atenției, un domeniu important al cogniției, au proliferat, de asemenea, în ultimii ani, în special în timpul îmbătrânirii și după leziuni cerebrale traumatice. Circa 71,5% dintre pacienți cu ciroză hepatică decompensată aveau un smartphone conform studiului raportat de Sack J și echipa sa. Utilizatorii de smartphone-uri erau, în general, mai tineri, căsătoriți, angajați, locuind în zone mai bogate și având o etiologie a cirozei non-alcoolice [117].

Monitorizarea continuă care duce la strategii de gestionare precisă este foarte atractivă pentru potențialul său în domeniul cogniției și cirozei. Un alt studiu a arătat că 78% dintre pacienți și 80% dintre îngrijitori dețineau un smartphone. 85% dintre pacienți erau interesați de o aplicație pentru smartphone care să le permită să comunice cu medicul lor, 79% ar dori o aplicație care să îi informeze despre boala lor hepatică, 85% dintre cei cu ascită ar fi dispuși să transmită date despre greutate, iar 67% ar fi dispuși să efectueze teste sau jocuri pentru a evalua declinul cognitive [118].

Aceste studii evidențiază faptul că, deși pacienții cu ciroză sunt interesați de abordări digitale ale îngrijirii lor, există disparități considerabile între utilizatorii de smartphone-uri și cei care nu le folosesc. Pacienții cu boli hepatice cronice petrec puțin timp cu furnizorii de servicii medicale, lăsând o mare parte din povara gestionării bolii asupra lor dar și a îngrijitorilor lor (de obicei, membrii familiilor).

În ciuda potențialului telemedicinei în bolile hepatice cronice, dovezile privind eficacitatea încă lipsesc și este important să se investigheze eficacitatea sa concretă în îngrijirea pacienților, având în vedere și scenariul tehnologic în rapidă evoluție. Studiile disponibile în prezent prezintă un nivel ridicat de eterogenitate în ceea ce privește contextul pacientului, dispozitivele utilizate pentru monitorizarea de la distanță și tipul de rezultat luat în considerare. Deaceia obiectivul cercetării noastre este explorarea telemonitorizării în ciroza hepatică virală delta pentru a defini rezultatele clinice care ar putea fi reproduse pentru a formula ipoteze de strategii prospective noi și cuprinzătoare în acest domeniu.

Telemonitorizarea și prevenirea decompensării cirozei hepatice. Telemonitorizarea poate fi o componentă valoroasă a supravegherii active pentru bolile hepatice cronice. Aceasta oferă o modalitate de a monitoriza pacienții de la distanță (tabelul 1), în special pe cei cu ciroză, și poate îmbunătăți rezultatele pacienților prin facilitarea detectării precoce a complicațiilor și promovarea intervențiilor prompte. Studiile cu privire la rolul teleconsultației sau tele-monitoringului în ciroza hepatică au sporit în pondere, în special în ultimii 5-7 ani, dar au demonstrat o diversitate semnificativă în ceea ce privește metodele și rezultatele adoptate.

Monitorizarea de la distanță oferă o modalitate de a efectua evaluări regulate și de a obține informații utile în mediul de acasă, oferind în același timp pacienților posibilitatea de a participa la gestionarea propriei boli. Datele obținute prin monitorizarea de la distanță permit detectarea semnelor precoce de deteriorare și facilitează intervențiile prompte la nivel comunitar de către echipele clinice. Într-un studiu randomizat recent privind lactuloza, Tapper și colegii săi au utilizat mesageria text prin SMS pentru a monitoriza tranzitul intestinal și consistența scaunelor pentru a titra terapia cu lactuloză la pacienții cu encefalopatie hepatică [122].

Tabelul 1. Caracteristica studiilor cu subiectul de telemonitoring în ciroza hepatică

[118-121]

Studiu, autor	Scopul studiului	Diagnostic Nr. Pac., Perioada de studiu	Intervenția/expunere	Rezultate	Concluzii
<i>Studiu observational, prospectiv (Bloom, 2022)</i>	Evaluarea costului și rezultatelor îngrijirii actuale în comparație cu un sistem de telemonitorizare pentru ascită.	Ciroza hepatică, 100 pac., 6 luni	Sistemul de telemonitorizare urmărește greutatea pacientului de la distanță prin intermediul unor cântare compatibile cu Bluetooth și oferă alerte automate și timpurii furnizorilor de servicii medicale cu privire la modificările de greutate.	Costuri globale. Număr de internări în spital. Număr de vizite la cabinet. Număr de paracenteze.	O intervenție de telemonitorizare economisește costuri pentru gestionarea ascitei cirotice.
<i>Luo, 2022 Observational, retrospectiv</i>	De a compara eficiența, confortul, accesibilitatea și acceptabilitatea EncephalApp cu cele ale eNCT-A pentru screeningul MHE la pacienții cirolici.	Ciroza hepatică, 95 pac., 2 ani	Atât testul Stroop EncephalApp (EncephalApp), cât și eNCT-A au fost utilizate pentru screeningul MHE.	Confortul, accesibilitatea și acceptabilitatea PHES, EncephalApp și eNCT-A au fost evaluate, respectiv, cu ajutorul scalei Likert în cinci puncte.	La fel ca în cazul EncephalApp, eNCT-A va fi un potențial instrument de monitorizare la domiciliu și la punctul de îngrijire pentru pacienții cirolici cu risc crescut de MHE.
<i>Jansen, 2020 Observational, prospectiv</i>	De a valida monitorizarea wireless de la distanță a HRV la pacienții ciroza și DA și pentru a stabili dacă măsurarea HRV este un surogat pentru progresie și inflamație și dacă măsurarea acesteia poate determina prognosticul în DA.	Ciroza hepatică, 11 pac., 2013-2015, 2014-2015	SDNN reflectă HRV utilizând monitorizarea de la distanță (Isansys Lifetouch) și/sau înregistrarea Holter ECG.	Progresia bolii și mortalitatea la 90 de zile	SDNN a prezis progresia bolii la măsurători repetate și a părut a fi un predictor independent al mortalității la 90 de zile (12 pacienți)
<i>Oyelade, 2020 Observational, prospectiv</i>	Pentru a examina dacă parametrii HRT ar putea prezice mortalitatea la pacienții cu	Ciroza hepatică, 40 pac., 12 luni	Înregistrări electrocardiografice (ECG) de 24 de ore potrivite pentru analiza HRT au fost obținute utilizând un	Mortalitate	Prezintă dovezi suplimentare ale disfuncției autonome în ciroză și

	ciroză.		înregistrator Holter wireless.		sugerează că HRT este o alternativă fiabilă la HRV la pacienții cu PVC.
Khungar, 2017 Observational, prospectiv	Pilotarea unui sistem de monitorizare a dispozitivelor mobile wireless pentru detectarea simptomelor și semnelor precoce, prevenind astfel reinternările și menținând pacienții implicați și simțind că sunt îngrijiți zilnic.	Ciroza hepatică, 19 pac., 2010-2016	Chestionarele privind parametrii biometrici, semnele și simptomele au fost transmise fără fir. Medicii au putut interveni prin telefon sau chat video.	Numărul de respitalizări	O platformă de telesănătate reduce reinternările din cauze potențial prevenibile (embolism hepatic și supraîncărcare volumetrică) și îmbunătățește satisfacția pacienților.

Notă: CHE-encefalopatie hepatică ascunsă; HRT- turbulențe ale ritmului cardiac; ECG- electrocardiogramă; PVC- complexe ventriculare premature; AD- decompensare acută; SDNN- deviația standard a tuturor intervalelor bătaie-bătaie normale; IVR- răspuns vocal interactiv; MHC- encefalopatie hepatică minimă; PHES- scor psihometric al encefalopatiei hepatice; e-NCT-A- test de conectare a numerelor electronice-A;

Prin urmare, mesajele text sunt o metodă promițătoare și simplă pentru a asigura atât siguranța, cât și eficacitatea terapiei cu lactuloză. Într-un alt studiu prospectiv a fost utilizată aplicația *Patient Buddy*, permițând pacienților cu ciroză hepatică decompensată și îngrijitorilor să rămână în contact strâns cu echipa clinică, cu accent deosebit pe respectarea medicației, aportul de sodiu, greutate (adică, solicitând pacienților sau îngrijitorilor să introducă date pentru a susține monitorizarea) și cogniție (prin intermediul testului EncephalApp-Stroop). 40 de pacienți și 40 de îngrijitori au fost monitorizați zilnic prin intermediul aplicației *Patient Buddy* timp de 30 de zile după externarea din spital. Aplicația a trimis alerte automate bazate pe variabilele dintre pacienți și echipa clinică cu privire la respectarea medicației și valorile critice ale tuturor variabilelor, iar echipa clinică a putut oferi management ambulatoriu sau sfaturi, după cum era necesar. Utilizabilitatea și feedback-ul au fost în mare parte pozitive, autorii concluzionând că au prevenit opt internări legate de encefalopatia hepatică [123]. De remarcat, nu a existat nici o modificare a ratei generale de respitalizare (42,5%), în ciuda perioadei intensive de urmărire (trei vizite de studiu și două apeluri telefonice în 30 de zile). Cu toate acestea, acest studiu demonstrează fezabilitatea și rolul potențial al monitorizării la domiciliu în această populație.

Datele biometrice sunt de o importanță critică în cazul cirozei hepatice. Ghidurile pentru prevenirea sângerărilor variceale recomandă o ajustare atentă a ritmului cardiac în repaus în funcție de tensiunea arterială. Somnul fragmentat poate semnala encefalopatia hepatică sau oricare dintre tulburările de dispoziție despre care se știe că sunt intrinseci bolilor hepatice. Datorită multitudinii de modificări fiziologice observate în ciroză, există numeroase aplicații potențiale pentru tehnologia mobilă în bolile hepatice [124]. Printre exemplele recente se numără o aplicație pentru smartphone care a redus respitalizările pentru encefalopatie hepatică, un cântar cu Bluetooth care a fost informativ în gestionarea ascitei și un contor de pași portabil care a identificat pacienții cu risc de spitalizare [125]. În plus, s-a demonstrat că un program de monitorizare a pacienților la distanță la domiciliu îmbunătățește îngrijirea post-transplant [126]. Cercetările clinice continuă să evidențieze oportunități pentru extinderea intervențiilor de telesănătate pentru a spori și a avansa îngrijirea. Cu toate acestea, există deja semne de disparități în cadrul cercetării în domeniul telesănătății. De exemplu, studiile de telesănătate atât legate de ficat, cât și cele fără legătură cu ficatul au inclus frecvent cohorte predominant de rasă caucaziană (>70%) și cu studii superioare, au necesitat competență în limba engleză pentru includere și au raportat venituri ale gospodăriilor semnificativ mai mari decât media națională. Deși o mare parte din aceste disparități sunt un produs legate de accesul digital, ele nu trebuie să fie integrate în propuneri și protocoale de cercetare în cadrul telesănătății legate de ficat (telehepatologie); cu consecințe care vor avea un efect de durată asupra îngrijirii clinice [127]. Au fost făcute mai multe încercări de evaluare a cogniției în ciroza hepatică folosind tehnologia mobilă. În special, testul Stroop a fost convertit în format mobil în EncephalApp, care a fost validat pe scară largă pentru detectarea encefalopatiei hepatice. Mai recent, o formă prescurtată a EncephalApp, numită QuickStroop, s-a dovedit promițătoare pentru detectarea encefalopatiei cu doar un minut de implicare a pacientului - ceea ce îl face un test mai viabil pentru a fi utilizat în practica clinică [128]. Multe alte evaluări neuropsihologice tradiționale bazate pe pix/hârtie au fost convertite în versiuni computerizate în afara domeniului de aplicare al cirozei. Studii recente au validat utilizarea unor teste simple de fluență, cum ar fi Testul de denumire a animalelor, pentru diagnosticarea encefalopatiei hepatice. Un astfel de test este simplu, necesită foarte puțină instruire pentru a fi efectuat și ar putea fi efectuat destul de ușor ca o evaluare cognitivă dinamică, mobilă [129]. Un instrument eficient de monitorizare cognitivă în EH va menține implicarea pacientului, ceea ce se va dovedi probabil dificil de realizat. Într-un studiu care a evaluat competența în utilizarea dispozitivelor mobile în ciroză, 84,6%

dețineau dispozitive mobile, iar 61,5% erau interesați de programe personalizate de gestionare a sănătății mobile [127]. Cercetătorii au descoperit o competență tehnică similară în rândul celor cu ciroză, comparativ cu populația generală. Interesant este că un istoric de encefalopatie hepatică nu a fost asociat cu o competență tehnică mai slabă, dar în studiul respectiv nu a fost efectuată o evaluare cognitivă formală. Indiferent, având în vedere provocările sociodemografice cunoscute cu care se confruntă persoanele cu boli hepatice, un instrument de monitorizare cognitivă are potențialul de a lărgi decalajul deja existent în ceea ce privește rezultatele, bazate pe accesul la tehnologie și alfabetizarea în domeniul sănătății [130]. Din păcate, puține studii au încercat să evalueze utilizarea monitorizării cognitive în lumea reală. Într-un studiu prospectiv, pacienții cu ciroză au fost evaluați longitudinal pentru utilizarea EncephalApp, dar doar 32% au finalizat efectiv o rundă de utilizare a EncephalApp, în ciuda faptului că majoritatea și-au exprimat interesul pentru înscriere [131].

În general, se pare că creșterea numărului de puncte de contact pentru pacienții cu asistență medicală, chiar și asistență medicală digitală, este probabil să îmbunătățească rezultatele. Un studiu realizat de sistemul de sănătate Oshsner a constatat că datele privind tensiunea arterială colectate la domiciliu printr-o abordare de feedback în buclă către un medic curant au ajutat 71% dintre pacienți să atingă tensiunea arterială țintă, comparativ cu 31% în cazul îngrijirilor obișnuite [132]. O barieră potențială, însă, este utilizarea de către gastroenterologi. În comparație cu alte specialități, furnizorii cei mai responsabili de gestionarea pacienților cu boli hepatice cronice sunt printre cei mai puțin predispuși să utilizeze telemedicina și tehnologia mobilă de sănătate. Într-un studiu, doar **7,9%** dintre gastroenterologi au utilizat telemedicina, cea mai scăzută rată dintre toate specialitățile, deși studiul a fost realizat înainte de pandemia de COVID-19, astfel încât utilizarea este, fără îndoială, mai mare în prezent [133]. Tehnologia mobilă aplicată corespunzător poate reduce, de asemenea, povara îngrijitorilor și a medicilor, ceea ce reprezintă o preocupare majoră în gestionarea encefalopatiei. Un studiu efectuat în sistemul de sănătate Kaiser Permanente a observat că gestionarea electronică a medicației pentru diabet a îmbunătățit controlul glicemic și a redus volumul de muncă direct al medicilor cu 35% [134].

Bloom și colaboratorii [135] au evaluat fezabilitatea utilizării unei aplicații pentru smartphone în facilitarea gestionării ascitei la pacienții cu ciroză hepatică virală delta în ambulatoriu. 25 de pacienți au primit un cântar conectat prin Bluetooth care transmitea datele privind greutatea către o aplicație pentru smartphone și apoi către dosarul

pacientului. Furnizorii au răspuns la 84% din alertele de greutate (modificare a greutății de $\geq 2,27$ kg într-o săptămână) și au intervenit ca răspuns la 57% dintre acestea. O intervenție putea implica contactarea pacientului, titrarea dozelor de diuretice, programarea analizelor de sânge sau programări la clinică și paracenteză. De remarcat, 60% dintre pacienți au ales să extindă intervenția dincolo de perioada de studiu de 30 de zile. Limitările acestui studiu au fost absența unui grup de control și faptul că pacienții au raportat că au întâmpinat o formă de problemă tehnologică în 16,5% din zilele de înscriere. Cu toate acestea, un studiu ulterior de analiză a cost-eficienței, realizat de același grup de autori, utilizând un model analitic decizional și pacienți simulați, a sugerat că, pentru 100 de pacienți din SUA cu ascită pe o perioadă de 6 luni, costul îngrijirii standard este cu 167.500 USD mai mare decât telemonitorizarea [136]. Acestea sunt considerații importante pentru serviciile de asistență medicală cu resurse din ce în ce mai limitate. Bloom și colegii săi au arătat, de asemenea, rolul potențial al vorbirii ca posibil biomarker pentru encefalopatia hepatică. Autorii au arătat o vorbire semnificativ mai lentă (22–23 de cuvinte pe minut, $p=0,01$) și o durată mai lungă a cuvintelor (0,09 secunde pe cuvânt, $p=0,01$) la persoanele cu scoruri neuropsihiatrice mai mici și la cele cu antecedente de encefalopatie hepatică [135]. Această tehnologie, care a implicat extragerea variabilelor de vorbire din înregistrări audio, a fost evaluată și folosind o aplicație pentru smartphone, demonstrând o bună concordanță a vorbirii înregistrate de pacienți acasă cu înregistrările dintr-un cadru clinic și o corelație strânsă între enunțarea vorbirii și testele psihometrice pentru encefalopatia hepatică [136].

O recentă publicație oferită de Kazancov și echipa sa [14], prezintă o nouă abordare integrată care vizează detectarea și gestionarea precoce a întregii game de evenimente decompensatoare ale cirozei hepatice, denumită CirrhoCare (CyberLiver Ltd, Marea Britanie). În acest studiu, cei 20 de pacienți cu ciroză au fost externați din spital și trimiși acasă cu dispozitive de monitorizare cu conexiune Bluetooth la platforma și aplicația CirrhoCare, după internarea cu decompensare acută, comparativ cu 20 pacienți cu ciroză (fără dispozitivul CirrhoCare), care au constituit grupul control. Pacienții gestionați de CirrhoCare au măsurat zilnic ritmul cardiac, tensiunea arterială, greutatea și funcția cognitivă. Echipa clinică a monitorizat pacienții prin intermediul platformei CyberLiver, iar aplicația a permis comunicarea bidirecțională, în buclă închisă, securizată, pacient-medic. Alertele sistemului atunci când biomarkerii digitali au depășit valorile medii în săptămâna precedentă sau în intervalul inițial pentru un anumit pacient au determinat o

evaluare suplimentară și o intervenție dirijată de clinician. 85% dintre pacienți au demonstrat o bună implicare, cu feedback pozitiv privind utilizabilitatea. Comparativ cu grupul de control, cohorta CirrhoCare a avut cu 38% mai puține internări, cu durate de spitalizare mai scurte. În plus, grupul CirrhoCare a avut semnificativ mai puține cerințe de paracentză neplanificată și o îmbunătățire mai mare a scorurilor de severitate a bolilor hepatice pe parcursul perioadei de urmărire [14]. Un alt studiu condus de Khungar și echipa, efectuat pe 19 pacienți cu ciroză hepatică virală C, care au primit tablete 4G și diverse dispozitive wireless pentru a monitoriza tensiunea arterială, ritmul cardiac, greutatea și administrarea medicamentelor. Asistentele medicale și medicii de telesănătate au intervenit pentru a preveni internările dacă valorile măsurate depășeau parametrii acceptați. În timp ce în grupul de monitorizare la distanță, nu au fost reinternări au fost prevenite supraîncărcare cu lichide și encefalopatie hepatică, la 33,8% dintre pacienții din grupul de control au avut astfel de internări ($p=0,02$) [119]. Studiile efectuate pe dimensiunea monitorizării la distanță evidențiază rolul potențial al supravegherii în timp în realizarea unei furnizări durabile de asistență medicală, reducerea vizitelor la spital și îmbunătățirea rezultatelor pacienților. În ciuda riscului ridicat al multor cauze prevenibile de respitalizare, nu există instrumente larg acceptate pentru monitorizarea pacienților cu risc și prevenirea readmiterii de urgență. În general, literatura privind sănătatea mobilă și monitorizarea de la distanță în ciroză rămâne relativ rară.

În capitolul 1.2 .am discutat despre indicatorii ce țin de calitatea îngrijirii pacientului cu boli hepatice cronice. O categorie aparte de indicatori sunt indicatorii de evaluare a *rezultatelor raportate de pacient* (PROM). PROM-urile sunt furnizate direct de pacient, fără interpretare de către un profesionist din domeniul sănătății, reflectând astfel efectul și povara bolii sale din perspectiva pacientului. Numeroase PROM-uri sunt extrem de relevante pentru pacienții cu ciroză, iar un studiu realizat de Orman și colegii a arătat o asociere între PROM-uri și riscul de readmitere în ciroza decompensată. PROM-urile pot fi obținute cu ușurință folosind un smartphone și prezintă o caracteristică evidentă pentru a fi incluse în soluțiile digitale de asistență medicală sub formă de PROM-uri electronice (ePROM-uri). ePROM-urile au fost evaluate în boli precum colita ulcerativă și ar fi adecvate pentru a fi investigate la pacienții cu ciroză [137]. Ofertele tehnologice actuale pot ajuta medicii să țintească encefalopatia hepatică, așa cum s-a discutat anterior, și să ofere pacienților programe de exerciții personalizate la domiciliu. Un program de exerciții bazat pe telemedicină video a fost testat recent într-un studiu pilot efectuat pe pacienți cu

ciroză și fragilitate, fără un beneficiu clar [138]. În schimb, un program mai cuprinzător de exerciții individualizate la domiciliu, cu urmărirea exercițiilor fizice utilizând o aplicație pentru smartphone și mesaje de reamintire pentru exerciții fizice, a demonstrat o bună fezabilitate și eficacitate la candidații la transplant hepatic, în ciuda unor dificultăți legate de echipamentele de exerciții la domiciliu care afectează respectarea tratamentului de către pacienți [139]. În mod similar, telemedicina ar putea permite o îndrumare nutrițională mai ușoară pentru pacienți, permițând feedback frecvent din partea pacienților pentru a evalua respectarea dietei și monitorizarea parametrilor lor fizici (masa de grăsime și greutatea) utilizând tehnologie portabilă pentru măsurarea bioimpedanței [140].

La pacienții cu ciroză, respectarea medicației este crucială. Din păcate, există date care sugerează că respectarea medicației în ciroza decompensată este slabă, variind de la 21% la 37% [141]. În plus, pacienții ar putea lua și medicamente, cum ar fi antiinflamatoare nesteroidiene, care sunt contraindicate în ciroză, sau benzodiazepinele, opiaceele care sunt potențial dăunătoare [142]. O soluție digitală ar putea ajuta la ameliorarea acestei probleme prin implementarea unei aplicații pentru smartphone pentru a consolida gradul de conștientizare a listei de medicamente de către pacienți și pentru a oferi pacienților posibilitatea de a comunica orice îngrijorare sau întrebare legată de medicamente medicului lor. Astfel, aceste aspecte esențiale ale îngrijirii pacienților cu ciroză par a fi potrivite pentru terapiile digitale; cu toate acestea, sunt necesare studii bine concepute și ample. Sunt studii care apreciază nivelul de satisfacție a pacientului cu boli hepatice, care au fost evaluați și monitorizați aplicând telemedicina. Cele mai cercetate chestionare de satisfacție sunt PSQ-18 (Chestionarul de satisfacție a pacientului) și TSQ (chestionarul de satisfacție a telemedicinii) [143].

Un studiu, efectuat pe 200 de consultații utilizând telemedicina, în diferite provincii ale Argentinei au prezentat rezultatele utilizării chestionarelor PSQ-18 și TQS. Un total de 188 de pacienți au răspuns la chestionare. În ambele chestionare s-a observat un grad ridicat de satisfacție a pacienților față de telemedicină. Toate categoriile explorate în PSQ-18, prezintă un grad ridicat de satisfacție, cu excepția finanțării consultației. În mod similar, în sondajul TSQ, 70% dintre întrebări au avut cel mai mare scor, demonstrând un grad ridicat de satisfacție general față de telemedicină [145].

Un alt studiu a raportat că toți participanții (N = 344) au finalizat cu succes tratamentul pentru VHC, iar diferențe în scorurile PSQ între consultațiile prin telemedicină

și cele în persoană nu au fost observate, apreciate cu un nivel de peste 95% de satisfacție. Participanții la studiu au indicat că atributele asociate cu un nivel ridicat de satisfacție în ceea ce privește interacțiunile de telemedicină au inclus comunicarea informațiilor din studiu, furnizarea de îngrijiri centrate pe pacient și încrederea [146].

În ceea ce privește telehepatologia, datele specifice în rândul populațiilor vulnerabile sunt limitate, iar pacienții cu ciroză, în special, nu au fost studiați. O înțelegere mai aprofundată a utilizării telehepatologiei, a satisfacției și a măsurătorilor calității vieții în rândul unei populații vulnerabile cu ciroză este importantă pentru a oferi o îngrijire eficientă și echitabilă. În studiul lui Kim R.G s-a observat că în rândul pacienților vulnerabili cu steatoză hepatică care primesc îngrijiri în clinicile de hepatologie din sistemul de sănătate de tip „safety-net” (un sistem de sănătate de tip plasă de siguranță care oferă servicii medicale populațiilor vulnerabile, inclusiv persoanelor neasigurate, subasigurate și celor cu venituri mici, adesea prin intermediul spitalelor publice, al centrelor de sănătate comunitare și al altor organizații) din San Francisco, etnia hispanică a fost asociată cu o satisfacție mai scăzută față de telehepatologie, în ciuda participării generale ridicate la o vizită de telehepatologie [147].

Priyanka Athavale și colaboratorii au evaluat capacitatea digitală, utilizarea telesănătății, satisfacția și factorii asociați în rândul a 256 de pacienți, care primesc îngrijiri hepatologice prin telesănătate (telehepatologie) în 3 unități de asistență medicală. Dintre pacienții cercetați, 44,5% sufereau de ciroză asociată consumului excesiv de alcool; 20,8% aveau ciroză decompensată; și 100% aveau capacitate digitală (telefon/computer); dintre care 75,0% au utilizat telehepatologia în ultimele 6 luni. Participanții cu ciroză asociată cu alcoolul (vs. fără) au fost mai puțin predispuși, iar cei cu stres pandemic COVID-19 mai mare au fost mai predispuși să utilizeze telehepatologia ($p < 0,05$). O calitate a vieții mai bună a vieții a fost asociată cu o satisfacție mai mare față de telehepatologie, iar vârsta înaintată a fost asociată cu o satisfacție mai scăzută ($P < 0,05$). Autorii au concluzionat că participanții au avut o capacitate ridicată de telehepatologie, însă caracteristicile demografice și problemele legate de alcool au influențat utilizarea și satisfacția telehepatologiei [148].

Care sunt barierele de depășit și viitorul cercetării în domeniul sănătății digitale în ciroza hepatică? Medicina digitală revoluționează, ne invadează, totuși există încă unele bariere importante în acceptarea acesteia în activitatea clinică a specialistului hepatolog –

gastroenterolog, dar și în auto-managementul cărturar al pacientului cu ciroză hepatică. Există îngrijorări în rândul unor furnizori de servicii medicale, având în vedere capacitatea limitată de a efectua examene fizice, absența datelor dacă pacienții nu pot fi contactați sau nu finalizează măsurătorile de monitorizare, îngrijorările legate de stabilirea încrederii pacient-medic și subestimarea simptomelor de către pacienți într-un mediu la distanță. De asemenea, este imperativ să se elimine decalajul digital existent; de exemplu, utilizarea teleconsultației este afectată de factori precum accesul restricționat la internet, iar disparitățile în accesul la internet sunt asociate cu factorii sociali determinanți ai sănătății, cum ar fi rasa și statutul socioeconomic. Pentru succesul asistenței medicale digitale, este imperativ să se asigure că toți pacienții au acces la dispozitive, conectivitate adecvată la internet și, în mod crucial, educație și sprijin tehnologic pentru a îmbunătăți alfabetizarea digitală și dorința de a se implica [149]. Limitele analizei noastre cu privire la telemedicină și ciroză hepatică, care de fapt reflectă caracterul fragil al sistemelor de monitorizare la domiciliu la nivel mondial sunt legate de variabilitatea și numărul limitat de studii, chiar și pentru cele cu rezultate similare. În al doilea rând, cadrul tehnologic avansează rapid, iar studiile pilot unice nu se bazează pe platforme și modele organizaționale solide; în consecință, acestea abordează de obicei subiecte și rezultate fragmentare. În plus, deoarece telemedicina este un subiect emergent, este posibil ca studii recente să fi fost înregistrate cu alți termeni care nu au fost incluși în căutarea noastră și, prin urmare, nu au fost incluși în prezenta analiză.

Capitolul 1 evidențiază mortalitatea prematură din cauza decompensării hepatice în cadrul cirozei hepatice virale delta. Decompensarea hepatică fiind provocată de factori legați de pacient și de furnizorul de servicii medicale. Supravegherea adecvată are impact benefic dovedit în supraviețuirea pacientului cu CH VHD, iar nouă direcție de telehepatologie are candidat de soluție pentru supraveghere, permițând o aderență mai strânsă la terapii, o monitorizare mai atentă a simptomelor și o mai bună implicare a pacientului, îmbunătățind astfel calitatea vieții acestuia și reducând costurile asistenței medicale. Analiza studiilor literare menționate implică o satisfacție a utilizării telemedicinii în rândul pacienților cu ciroză hepatică.

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, și a implicat cuantificarea poverii CH VHD, prin măsurarea DALY. Studiul 2. Studiu observațional analitic, ce include două cohorte independente de pacienți cu CH VHD, identificate în aceeași unitate medicală, la diferite perioade de timp. Astfel, au fost evaluate cohorta de derivare (100 pacienți cu CH VHD) și cohorta de validare (100 de pacienți cu CH VHD). Datele medicale ale pacienților din cohorta de derivare au fost utilizate pentru derivarea indicelui de decompensare a cirozei hepatice, iar validarea indexului a fost efectuată cu ajutorul cohortei de validare. Studiul 3. Studiul prospectiv longitudinal în care a fost aplicată metoda calitativă de supraveghere a pacientului cu CH VHD, utilizând Chestionarul pentru boli hepatice cronice (CLDQ), 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-consulțării 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 o metodă medicală digitală la distanță.

Cercetarea actuală s-a desfășurat în cadrul secției de hepatologie al ISMP Spitalul Clinic Republican "Timofei Moșneaga", și secției terapie a Serviciul Medical al Ministerului Afacerilor Interne, incluse ca baze de studiu ale Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicină Internă a Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu", respectând criteriile de includere și excludere elaborate.

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.

Instrumente utilizate în cercetare: Pentru desfășurarea cercetării au fost utilizate instrumente elaborate pentru actualul studiu în vederea colectării datelor socio-demografice, clinice și paraclinice necesare studiului (Fișă personală a pacientului pentru date socio-demografice, anamnestice, paraclinice și clinice - Anexa 1) și instrumente standardizate pentru colectarea datelor necesare evaluării calității vieții pacientului traduse deja în limba română și aprobate pentru utilizare pe teritoriul României și Republicii Moldovei.

Fișa personală a pacientului a fost utilizată pentru colectarea informațiilor referitoare la lotul de pacienți corespunzător studiului nr. 1 numit în continuare și eșantion de cercetare, informații ce ulterior au fost centralizate într-o bază de lucru Microsoft Excel.

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 pentru studiul 3
3. Transplant hepatic pentru studiul 2 și 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. Au fost analizate cercetările cu dovezi puternice, incluzând studii reale de supraveghere, articole în reviste cu impact factor, metanalize, care au avut ca

subiect de căutare: mecanisme de decompensare a cirozei hepatice, hepatita virală delta, supravegherea activă și pasivă în ciroza hepatică, calitatea vieții pacientului cu ciroză hepatică, strategii de monitorizare în ciroza hepatică virală delta, teleconsultația, telemonitorizarea, telemedicina în bolile hepatice, inclusiv în ciroza hepatică. Totodată, la această etapă au fost analizate și problemele cu care se confruntă sistemul medical din Republica Moldova în vederea îngrijirii pacienților cu ciroză hepatică. Deasemenea au fost consultate datele biostatistice din punct de vedere a prevalenței 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 (figura 7) și trasate obiectivele cercetării.

Etapa II. *Definirea eșantionului de cercetare* conform obiectivelor înaintate și identificarea criteriilor de eligibilitate și stabilirea design-ului cercetării. Numărul total de pacienți incluși a fost 131 pacienți cu CH VHD supuși supravegherii pe o perioadă definită (12 luni). Studiul clinic efectuat a presupus dezvoltarea unei fișe de studiu utilizată pentru a colecta datele de la pacienți (Anexa 1). Acestea s-au bazat pe informațiile anamnestice, fișa de observație clinică, consimțământul informat referitor la acordul de a participa la anchetă și datele provenite în urma analizei statistice a informațiilor colectate ca urmare a aplicării instrumentelor de evaluare. Cercetarea a avut ca punct de plecare evaluarea clinică și paraclinică a pacientului la momentul prezentării acestuia în secția de hepatologie/terapie pentru diagnosticul CH VHD, calculând impactul CH VHD prin aprecierea DALY și identificarea parametrilor predictivi ai supravegherii suboptimale. Ulterior a fost selectată cohorta de pacienți cu ciroză hepatică virală delta, 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. Aplicarea criteriilor de eligibilitate a condus la selectarea cohortei de pacienți cu ciroză hepatică virală delta, care a fost analizată și cercetată conform obiectivelor ulterioare. Pacienții au fost informați despre obiectivele studiului. După obținerea consimțământului informat, participanții au completat la prima vizită: chestionarele socio-demografice și au fost instruiți în vederea vizitelor ulterioare. Astfel, la această etapă a fost inițiată urmărirea în timp a acestor pacienți, cu evaluare repetată la anumite intervale de timp (conform recomandărilor BAVENO VII), în vederea identificării decompensării hepatice, apariției complicațiilor și determinarea supravețuirii.

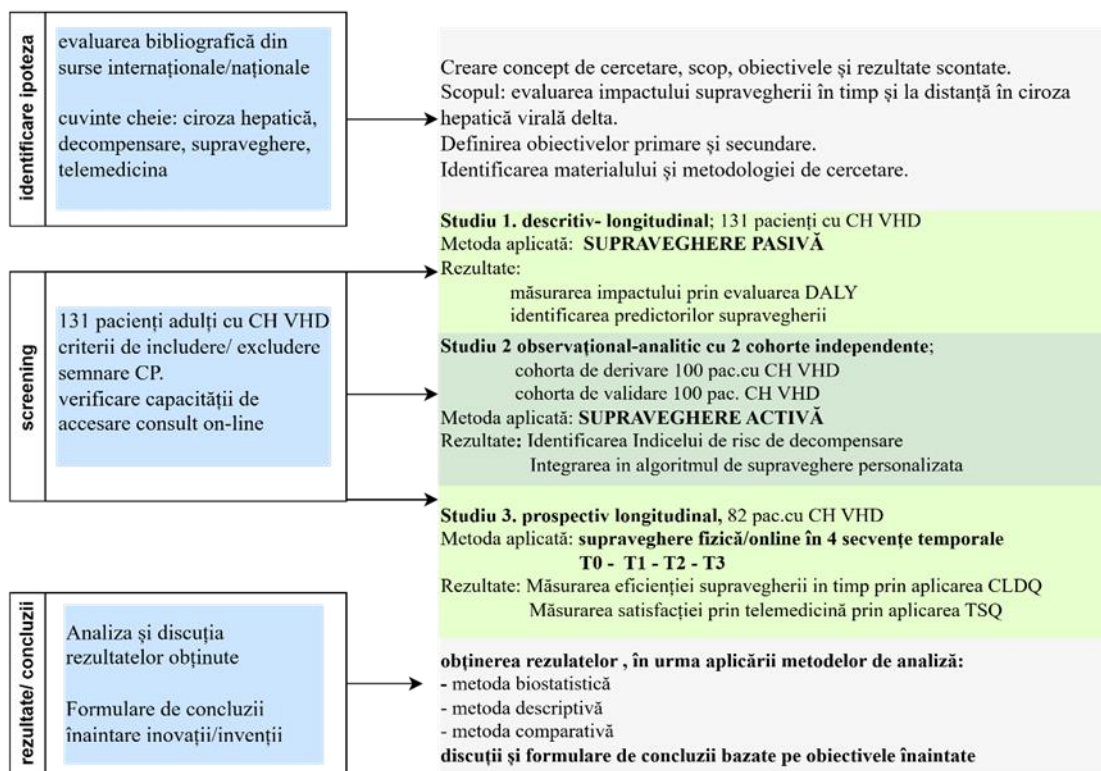
Urmărirea a fost efectuată prin 2 metode: off-line (fizică) și on-line (tele-consultația). Supravegherea a fost efectuată în trei secvențe temporale: la externare, la 3 luni de la externare, la 6 luni de la externare (studiul 3). Acești timpi au fost selectați în conformitate cu recomandările internaționale de supraveghere a pacientului cu ciroză hepatică decompensată. În grupul cu pacienții care au fost consultați prin telemedicină a fost inițial evaluată *capacitatea de accesare a tele-consultației*. Toți pacienții cu ciroză hepatică virală delta care au fost incluși în studiu au fost evaluați și din aspectul calității veștii, aplicând chestionarul CLDQ (Chestionarul pentru boli hepatice cronice) și externare, la 3 și 6 luni de la externare.

Identificarea și validarea indicelui de decompensare preconizat pe parcursul cercetării a presupus un studiu cu două cohorte independente (studiul 2). Pentru o selecție corespunzătoare a lotului de validare din cei 131 pacienți s-a aplicat metoda de potrivire (matching) atât individual (fiecare caz este “asociat” cu un control de aceeași vârstă, sex, distribuție geografică, cât și potrivire pe frecvență (proporția de vârstă și sex în lotul control reproduce proporția din lotul martor), populația sursă fiind aceeași.

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 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 întocmai cerințele Comitetului de Etică a Cercetării al Instituției Publice USMF „Nicolae Testemițanu” - proces verbal nr.5 din 17.06.2022 la nr.26 din 23.03.2022.

Design-ul studiului



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

Figura 7. Design-ul studiului

2.2 Procedeele de analiză statistică 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 CH VHD, fișa de evaluare reflectată în Anexa nr.1, completarea CLDQ și TSQ.

Statutul demografic al pacientului a presupus reflectarea datelor cu informații de ordin precum vârsta, sexul, etnia, locul nașterii, locul de trai. Statutul socio-economic a inclus: ocupația, încadrat în câmpul muncii sau nu este încadrat, statutul marital, nivelul de educație (studii medii/profesionale și/sau superioare), 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 VHB și VHD, 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 (analiza generală a sângelui), parametrii sindromului citolitic (ALT, AST), colestatic (FA, gGTP, bilirubina conjugată), funcției sintetice a ficatului (albumina, indicele de protrombina, INR), markerii serologici virali ai VHB, VHD, VHC, markerii autoimuni hepatici (la indicații); investigațiile instrumentale -examen ecografic hepatobiliopancreatic suplimentat de doppler-ul sistemului portal, endoscopia digestivă superioară cu evaluarea variceală, evaluarea nivelului fibrotic inițial prin determinarea scorurilor noninvazive (scorul 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 măsurate indicii de supraviețuire a pacientului cu ciroză hepatică virală delta prin utilizarea scorului DALY. Anii de viață de viață ajustate în funcție de dizabilitate (DALY) au fost calculați după formula:

$$DALY = YLL + YLD.$$

YLL a fost calculat ca = (speranța de viață specifică vârstei) – (anii de viață estimați rămași).

YLD a fost calculat ca = ponderea dizabilității DW * durata dizabilității-L (ani) [75].

Ponderile dizabilității (DW), care reprezintă magnitudinea pierderii sănătății asociate cu anumite rezultate privind sănătatea, au fost utilizate pentru a calcula anii trăiți cu dizabilitate pentru aceste rezultate în ciroza hepatică virală delta. Ponderea dizabilității este un coeficient între 0 (sănătate perfectă) și 1 (deces). Ponderile dizabilității au fost selectate din seturile GBD Global Burden of Disease (Povara Globală a Bolilor) pentru stări clinice comparabile [20-22,73,74]. Valorile estimate de studiul *Global Burden of Disease (GBD) 2019* pentru stările de sănătate asociate ficatului fiind: *Ciroză compensată*: DW scăzut (aprox. 0.039), frecvent asimptomatici; *Ciroză decompensată (Ascită)*: DW moderat spre ridicat (aprox. 0.178), reflectând limitările fizice și impactul nutritional; *Encefalopatie hepatică*: DW ridicat (poate depăși 0.400 în formele severe), din cauza afectării cognitive și a pierderii independenței; *Hepatocarcinom (Cancer hepatic)*: DW foarte ridicat (aprox. 0.450 - 0.540) în fazele terminale [21,22]. Modalitatea

de apreciere L în formula $YLD = DW \times L$. Durata dizabilității (L) a fost estimată individual, pentru fiecare pacient, ca interval (în ani) în care acesta a îndeplinit criteriile stării decompensate (ascită și/sau HDS variceală și/sau encefalopatie hepatică), determinat din documentația clinică (date de internare/externare, consultații și urmărire). Astfel, YLD a fost calculat la nivel individual conform formulei $YLD_i = DW \times L_i$, iar valoarea la nivel de cohortă a fost obținută prin însumare: $YLD_{total} = \sum YLD_i$. L_i a fost definită ca timpul de la primul eveniment de decompensare documentat până la sfârșitul perioadei de observație, transplant, deces sau cenzurare. Pentru pacienții la care starea decompensată a fost prezentă pe parcursul întregii ferestre de 12 luni, L_i a fost setată la 1,0 an; în celelalte cazuri, L_i a fost proporțională cu durata documentată.

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. Astfel după analiza riguroasă a literaturii, am identificat formula de calcul pentru a determina valoarea anilor de viață estimați rămași - speranța de viață în ciroza hepatică compensată (Child-Pugh A), pacienții pot trăi peste 12 ani, în timp ce în cea decompensată (Child-Pugh B sau C), supraviețuirea scade, fiind în medie de 1-3 ani fără transplant [73]. Valorile selectate s-au bazat pe datele din literatură astfel - stadiul Child Pugh A s-a decis valoare estimată la 12 ani, stadiul Child Pugh C – 2 ani. Complicațiile majore transformă ciroza dintr-o boală cronică gestionabilă într-una cu o povară socială imensă. Astfel un pacient cu hemoragia variceală crește masiv componenta YLL din cauza mortalității acute ridicate, ascita refractară crește componenta YLD prin necesitatea spitalizărilor repetate și a îngrijirii continue, encefalopatia hepatică este principalul factor care reduce calitatea vieții și crește scorul de dizabilitate perceput de familie au îngrijitori [74].

Toate variabilele categorice au fost prezentate ca procente și frecvență, în timp ce toate variabilele continue au fost documentate ca medie și deviație standard. În cele din urmă, 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 pentru a evalua calitatea vieții (QoL) la pacienții cu boli hepatice [150]. CLDQ este singurul instrument validat pentru diferitele etiologii și grade de severitate ale bolilor hepatice (Anexa 2). Acesta oferă atât domenii, cât și scoruri totale, demonstrând atât percepția multidimensională, cât și cea generală a QoL, subliniind efectele simptomelor bolilor hepatice. Versiunea română cuprinde 29 de întrebări care cuprind 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. 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 [151].* A fost determinat un prag al scorului CLDQ pentru a evalua HRQoL pe baza literaturii cercetate:

- Scorul CLDQ mediu ≥ 5 a fost considerat a reprezenta o calitate crescută a vieții (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). Participanții au fost, de asemenea, întrebați dacă au utilizat tele-consultația, care este definită ca una sau mai multe vizite video/telefonice anterioare la distanță la clinicile de specialitate. A fost considerată consultația rezolvată prin telemedicină atunci când s-au obținut o urmărire adecvată fără a fi nevoie de a direcționa pacientului 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- Anexa 3) care include 14 itemi [152].

Procesarea și analiza rezultatelor. Pentru evaluarea statistică a materialului, s-a creat o bază de date cu conținut codificat al datelor socio-demografice, debutul și durata bolii până la instalare de complicații și/sau deces, complicațiile determinate și rezultatele

explorărilor de laborator și instrumentale, ulterior cu analiză statistică și digitală în conformitate cu principiile unanim acceptate. 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. Fișa personală a pacientului pentru date socio-demografice, paraclinice și clinice a fost utilizată pentru colectarea informațiilor referitoare la lotul de pacienți corespunzător studiului nr. 1, informații ce ulterior au fost centralizate într-o bază de lucru Microsoft Excel. Pentru atingerea obiectivelor N. 1 și N. 2 am ales să utilizăm Anexa 1 și calcularea DALY după metoda menționată. Pentru atingerea obiectivului N. 4 am ales să utilizăm un set format din două chestionare: Chestionarul CLDQ (Anexa 2) și cel TSQ (Anexa 3). Intervalul median și intercuartil (IQR) au fost utilizate pentru a descrie variabilele cantitative, iar numerele absolute și procentele pentru variabilele calitative. Tipuri de variabile utilizate:

- variabile nominale numite în continuare și categoriale, ca prim mod de măsurare fără a indica o anumită cantitate (sex: masculin vs. feminin; starea civilă: căsătorit/altul, nivel educațional; complicații cu răspuns binomial (da, nu) etc.
- variabile cantitative – indicatori cu expresia numerică, care se măsoară prin perioade de timp (vârsta pacientului, durata bolii, valori ale ALT, AST, INR etc.), precum și 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 cu o reprezentare pe axa Y și axa X. Modelul prevede calculul ratelor pentru diferite praguri: rata de evenimente pozitive adevărate și rata de evenimente pozitive false. Fiecare punct de pe grafic desemnând un anumit prag de decizie. Astfel că interpretăm

aria de sub curbă (AUC), un indice de 1.0 indică un model perfect, în timp ce 0.5 indică o performanță aleatorie.

Concluzia acestui capitol: În capitolul 2 a fost formulat scopul și obiectivele studiului ca urmare a analizei multiplelor ipoteze științifice actuale înaintate în domeniul supravegherii cirozei hepatice. În cadrul studiului s-a respectat regulamentul metodologiei științifice aprobate în cercetările din domeniul sănătății. Cercetarea a fost stratificată în câteva etape. În aceste etape a fost identificat lotul de cercetare și subgrupele, precum și metodologia cercetării, finalizând cu procesarea și analiza biostatistică a materialului.

3. CUANTIFICAREA POVERII CIROZEI HEPATICE VIRALE DELTA

3.1 Cuantificarea poverii cirozei hepatice virale delta prin prisma anilor de viață ajustați la dizabilitate

Acest capitol îl voi începe cu o prezentare de caz clinic, din experiența mea, care a contribuit semnificativ la direcțiile din cercetarea științifică propusă. *“Voi prezenta cazul unei paciente de 33 ani, cunoscută cu infecție cronică VHB/VHD din copilărie, dar ultima dată s-a adresat la un consult medical cu 5-6 ani anterior recentei spitalizări. Motivul internării curente a fost hemoragia digestivă superioară din varice esofagiene (2 episoade în ultima lună). A fost efectuată ligaturare endoscopică a varicelor esofagiene (2 sesiuni). Din datele paraclinice se evidențiază rigiditate hepatică 28 kPa, prezența hepatosplenomegaliei și a hipertensiunii portale semnificative, pancitopenie (provocată de hypersplenism hematologic sever). Pacienta se prezintă în stare psiho-emoțională alarmantă, scădere ponderală și slăbiciune marcată. A fost listată pentru transplant hepatic. Cazul respectiv ilustrează omiterea monitorizării și supravegherei acestei paciente tinere cu scop de prevenție, ducând la decompensare severă, spitalizări repetate și afectarea calității vieții. Am estimat și impactul asupra sănătății în acest caz, prin determinarea DALY (Disability-Adjusted Life Years) = YLL + YLD. În estimarea DALY, YLL (Years of Life Lost) reflectă pierderea potențială a anilor de viață față de o speranță de viață ideală, în cazul unui deces prematur. Dacă decesul survine la 40 de ani (o presupunere ipotetică, nu o predicție clinică fermă, pentru a ilustra cum am putea calcula YLL în cazul unui deznodământ nefavorabil prematur), atunci YLL (ani de viață pierduți) reflectă 5 ani pierduți (la o speranță de viață standard: ~78 ani). Calculăm în acest caz YLD (ani trăiți cu dizabilitate) = 2 x 0.5 = 1 DALY (cunoscând că 2 ani de ciroză decompensată prezintă un coeficient de dizabilitate ≈ 0.5). Având acești parametri, putem să oținem DALY total estimat = 5 (YLL) + 1 (YLD) = 6 ani de viață pierduți. Această valoare este semnificativă, mai ales pentru un pacient tânăr, și reflectă pierderea de productivitate, autonomie și calitate a vieții. Am fost întrebată de pacientă, dacă este riscul de deces în timpul apropiat”. Există premise reale pentru un risc crescut de mortalitate precoce în acest caz real? Da, există factori clinici care justifică o preocupare reală privind un risc crescut de deces în următorii ani, dacă pacienta nu beneficiază de transplant hepatic sau dacă apar complicații noi. Factorii de prognostic negativ prezenți la această pacientă sunt: boala de care suferă este cea mai agresivă formă de boală hepatică*

virală, evoluează mai rapid spre decompensare și insuficiență hepatică, prezentând un stadiu avansat de boală hepatică și de hipertensiune portală semnificativă, mai ales în lipsa și neeficiența tratamentului etiotrop în țara noastră. Acest caz evidențiază consecințele grave ale lipsei de monitorizare în ciroza virală delta, dar, probabil și o alfabetizare redusă în domeniul sănătății al pacientei, care suferă de o patologie agresivă cu risc crescut de decompensare. Estimarea DALY demonstrează impactul bolii asupra speranței și calității vieții. Ca urmare a acestor observații am trasat niște obiective în cercetarea mea, care ar avea un impact în supravețuirea acestor pacienți tineri, care suferă de o boală hepatică severă.

Astfel, în elucidarea posibilului impact social al CH VHD, după efectuarea unei analize riguroase a literaturii s-a apelat la unitatea de pondere globală a bolii: DALY aprobat OMS (conceptul a fost propus în 1990, cu reflectare în raportul 1993 World BANK Development) [75,153] 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. Astfel, am obținut o reprezentare calitativă a progresiei bolii prin ordonarea tuturor rezultatelor relevante ale sănătății legate de boală de-a lungul timpului, cu reflectarea efectului dinamic intens al cirozei hepatice. Componentele DALY, și anume anii de viață pierduți din cauza morții premature (YLL) și anii trăiți cu dizabilitate (YLD) au fost calculați separat pentru toate rezultatele de sănătate incluse în arborele final, stratificând inițial impactul la pacienții cu boala hepatică moderată apoi impactul la progresia către boală hepatică avansată, apoi asocierea de complicații sau deces. Deaceia s-a propus de a marca scara de progresie a bolii și impactul acesteia în ani viață, la fiecare etapă a maladii.

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). Pentru un obiectiv clinic și de sănătate publică centrat pe reducerea decompensării, (re)spitalizării și mortalității, DALY permite atât prioritizarea intervențiilor, cât și monitorizarea impactului lor în timp (ex. înainte/după implementarea unui program de urmărire structurat). Rezultatele principale obținute în cohorta de cercetare, pentru perioada de 12 luni au relevat multiple direcții de interes. Aplicând o definiție conservatoare a YLD (decompensat dacă există 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* înseamnă *Disability Weight* – greutatea dizabilității. E un coeficient între 0 și 1 care măsoară 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) (figura 8). În cifre practice, fiecare deces a marcat în medie 31 de ani din speranța standard de viață, explicând magnitudinea YLL.

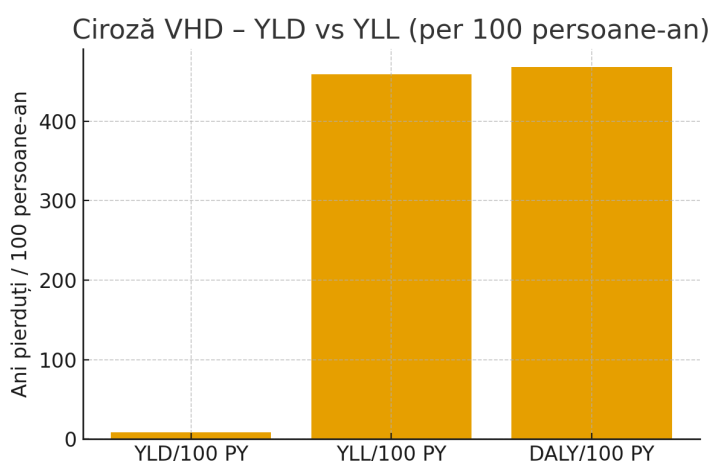


Figura 8. Componentele DALY la pacienții cu ciroza hepatică virală delta

Note :YLL- ani de viață pierduți din cauza morții premature , YLD- ani de viață trăiți cu dizabilitate, DALY- ani de viață ajustați la dizabilitate, PY- per 100 persoane-an

Pentru ancorare locală, am recalculat YLL folosind speranța de viață națională (Republica Moldova, total sexe) [154]; 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 (tabelul 2, figura 9).

Tabelul 2: DALY la pacienții cu ciroză hepatică virală delta, ani

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

Note: YLL- ani de viață pierduți din cauza morții premature , YLD- ani de viață trăiți cu dizabilitate, DALY- ani de viață ajustați la dizabilitate, PY- per 100 persoane-an, speranța de viața standard [154]

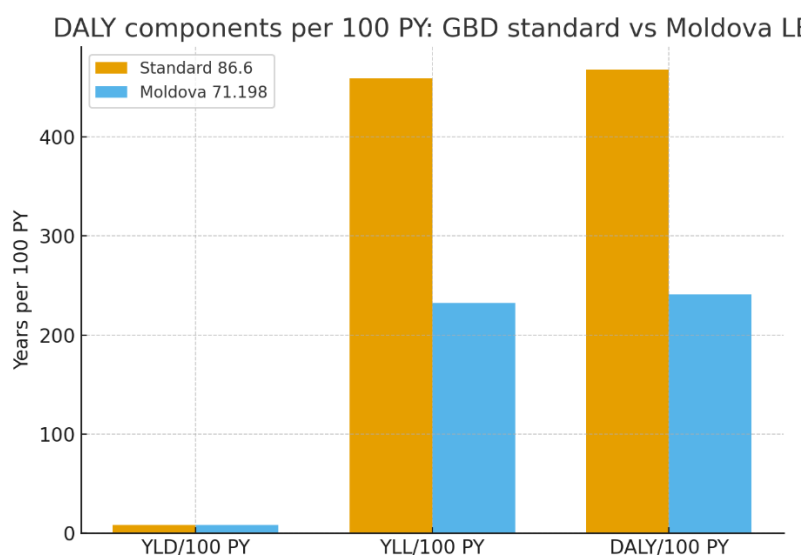


Figura 9. Componentele DALY la pacienții cu CH VHD (speranța de viață din RM) [154]

Note: YLL- ani de viață pierduți din cauza morții premature , YLD- ani de viață trăiți cu dizabilitate, DALY- ani de viață ajustați la dizabilitate, PY- per 100 persoane-an,

Concluzia acestui subcapitol: 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 + 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 CH VHD.

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

În cercetarea propusă au fost analizate datele medicale ale 131 de pacienți adulți stabiliți cu ciroză hepatică de etiologie virală delta, care au fost evaluați din perspectiva componentelor socio-demografice, socio-economice și clinico-evolutive (figura 10).

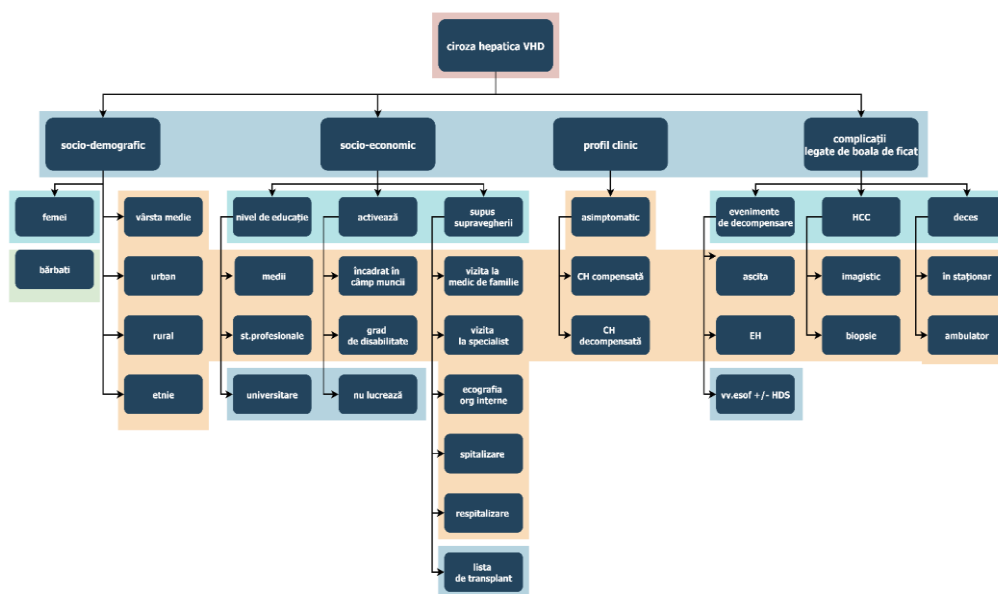


Figura 10. Indicii evaluați la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

Aspecte distinctive socio-demografice la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

Eșantionul de cercetare a reflectat parametrii celor 131 de pacienți cu CH VHD, cu vârsta medie $54,85 \pm 9,547$ ani, mediana 54 (CI 95%: 53.20–56.50), în grupul cirozei compensate, vârsta medie a fost $56,39 \pm 8,803$ ani, mediana 56 (CI 95%: 53.41–59.37), iar în grupul celor decompensați, vârsta medie a fost $54,26 \pm 9,795$ ani, mediana 54 (CI 95%: 52.27–56.26). Cel mai tânăr pacient având vârsta de 31 ani, iar cel mai vârstnic fiind de 73 ani.

Aproximativ jumătate dintre pacienții cercetați (48,46%), au fost din categoria cu vârsta aptă de muncă [155,156], ce are un impact socio-economic important și explică necesitatea optimizării strategiilor de prevenție și supraveghere a pacienților cu hepatita cronică virală. Repartiția pe gen în lotul de studiu a arătat o pondere în aproximație egală între bărbați și femei: 51,84%, care reflectă faptul că grupul nostru de studiu este omogen din aspectul acestui criteriu. Sexul influențează semnificativ vârsta la care este stabilit

diagnosticul de ciroză hepatică, astfel bărbații sunt diagnosticați la vârste semnificativ diferite față de femei ($t: 2.70, p=0.008$). Este de menționat că vârsta stabilirii diagnosticului hepatitei delta a fost în mediu 42.78 ± 13.58 ani, mediana 47 ani ($OR=26.65, CI\ 95\%: 43.34-51.72$), iar vârsta medie de stabilire a CH VHD a fost de 47.25 ± 10.54 ani, mediana 49 ($OR=26.65, CI\ 95\%: 45.49-54.12$). Repartiție după zona geografică identifică peste 50% dintre pacienții 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), și puțin peste 17 % cu proveniență din zona nordică (Bălți, Florești) (figura 9). Datele respective evidențiază, o posibilă accesibilitate mai largă către asistența medicală specializată a pacienților originari din centrul țării (figura 11).

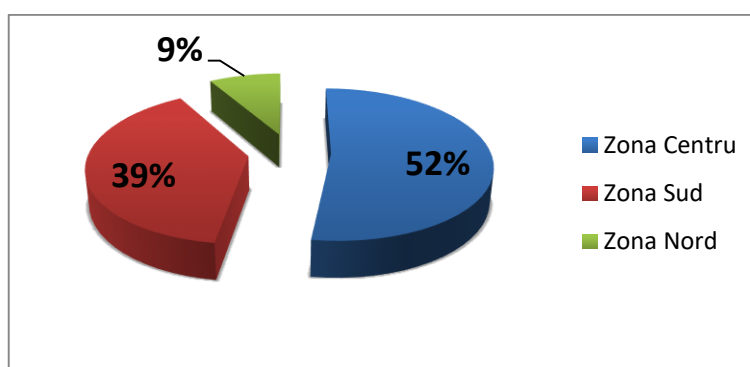


Figura 11. Distribuția geografică a pacienților cu CH VHD, %

Nivelul academic al pacienților cercetați relevă, că circa 63.3% au un nivel educațional primar, 18.32 % au menționat un nivel educațional superior (universitar). Nivelul educațional dominant primar ar putea să ne sugereze despre o alfabetizare redusă în domeniul sănătății a pacienților din grupul de studiu, iar aceasta ar influența rata adresabilității tardive dar și supravegherea redusă a pacientului cu infecție cronică virală delta. Un alt aspect al statutului social, este că practic toți pacienții încadrați în cercetare erau căsătoriți, și aveau copii. Acest aspect ar putea avea un rol în cazul implicării membrilor familiei în îngrijirea pacientului cu ciroză hepatică, dar și din punct de vedere epidemiologic, și anume prevenirea și screeningul HBV/HDV la acești membri. Și este important de menționat că 32.8% dintre pacienții evaluați au menționat prezența cirozei la unul din părinți.

Caracteristicile clinico-evolutive în ciroză hepatică virală delta. Pacienții cu CH VHD au fost analizați și pe dimensiunea clinico-evolutivă. Conform figurii 4, datele compartimentului respectiv includ: definirea profilului clinic: asimptomatic și

simptomatic, care se clasifică în ciroză hepatică compensată și ciroză hepatică decompensată. Pentru identificarea severității bolii hepatice am evaluat pacienții din aspectul scorurilor de severitate a cirozei, Child-Pugh și MELD-Na. Au fost analizate complicațiile legate de ficat, precum și evenimentele de decompensare. Ciroză hepatică compensată cât și cea decompensată înregistrează o valoare a mediei cât și a medianei aproape identice (55-56 ani), ceea ce sugerează o distribuție relativ simetrică a vârstelor. Datele medicale analizate au inclus atât parametri biologici, cât și indicatori imagistici. Astfel, având aceste date s-a reușit să se aplice segmentarea nesupravegheată de tip *K-means* (*K-means* este un algoritm de *clustering* care împarte datele în *k* grupuri (cluster), pacienții au fost împărțiți în două grupuri fenotipice ($k=2$), pe baza variabilelor clinico-biologice (AST, ALT, bilirubină, albumină, INR, sodiu, trombocite, creatinină și, tromboza venei porte). Toate variabilele au fost standardizate; unitățile au fost armonizate (albumina, trombocitele) conform regulilor descrise la Metode. Calitatea separării a fost evaluată prin *silhouette score* = 0,319, sugerând o separare moderată, acceptabilă pentru analiză exploratorie. Ca rezultat au fost obținute două cluster fenotipice. Clusterul „*hepato-inflamator*” a fost caracterizat prin următorii indici: sodiului 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 Child-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 (educație pentru diureză și greutate, corecție electrolitică, optimizare beta-blocant, screening varice și HCC în termene mai strânse).

Analiza profilului clinico-evolutiv al grupului de cercetare a evidențiat careva corelații între complicații și parametri biologici, care ar influența managementul bolii hepatice induse de VHD. Astfel, albumina (g/L), a fost identificată ca un factor protector în progresia bolii. Albumina a corelat cu ascita 34,0 vs cu 27,5; $p < 0,001$, OR 0,40 (IC95%

0,26–0,63), $p < 0,001$. Corelație dintre albumină și encefalopatia hepatică: 34,0 vs 27,0; $p < 0,001$, OR 0,34 (0,21–0,55), $p < 0,001$. Deasemenea s-a observat că albumina corelează cu orice complicație: 36,0 vs 28,5; $p < 0,001$, OR 0,28 (0,16–0,48), $p < 0,001$. Aceste corelații pot fi interpretate în modul următor: 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 semnaleză risc de decompensare. Astfel, au fost identificate corelații dintre valoarea sodiului (mmol/L) și ascită: 140,0 vs 137,0; $p = 0,002$, OR 0,09 per SD (0,01–0,54), $p = 0,037$; și encefalopatia hepatică: 140,0 vs 137,0; $p = 0,003$ (se observă tendință, dar nu menține semnificația) și cu orice complicație: 141,0 vs 139,0; $p = 0,003$ (diferență de mediane, fără semnificație). Putem conchide că hiponatremia se asociază cu complicații legate de ficat, dar mai puternic cu ascită; valorile mai mari ale sodiului devin protectoare (OR < 1). Un alt indice care corelează semnificativ cu complicațiile este INR. INR și ascita: 1,27 vs 1,42; $p = 0,001$, OR 1,72 (1,13–2,61), $p = 0,042$., INR și encefalopatia hepatică: 1,24 vs 1,40; $p < 0,001$ OR 2,06 (1,30–3,26), $p = 0,010$. INR și orice complicație: 1,19 vs 1,38; $p = 0,001$, OR 2,03 (1,21–3,43), $p = 0,035$. Aceste corelații demonstrează că 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. MELD-Na a corelat cu ascita: med 10,0 vs 15,0; $p < 0,001$, OR 2,22 (1,47–3,36), $p = 0,001$, cu encefalopatia hepatică med 10,0 vs 15,0; $q < 0,001$, OR 2,44 (1,58–3,77), $q < 0,001$, dar și cu orice complicație: 9,0 vs 12,7; $p < 0,001$, OR 2,23 (1,37–3,65), $q = 0,008$. Iar, scorul Child-Pugh (per 1 unit) cu ascita 7,0 vs 9,0; $p < 0,001$, OR 1,47 (1,23–1,76), $p < 0,001$, cu encefalopatia hepatica 7,0 vs 9,0; $q < 0,001$, OR 1,64 (1,34–2,00), $p < 0,001$, și cu orice complicație: 7,0 vs 9,0; $p < 0,001$, OR 1,55 (1,25–1,92), $p < 0,001$. Iar dintre datele hematologice, doar trombocitopenia a corelat cu encefalopatia hepatică: 103,0 vs 75,0; $p = 0,017$. Nu au fost identificate asocieri între parametrii socio-demografici și pe niciuna dintre complicații. O concluzie preliminară pentru aceste rezultate: 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).

Factorii care influențează severitatea evoluției cirozei hepatice virale delta.

Analiza preliminară a cohorței de pacienți cu ciroză hepatică virală delta (131 pacienți) a evidențiat o serie de factori potențial implicați în evoluția către decompensare. Predictorii precum sexul, vârsta, scorurile de severitate (Child-Pugh și MELD-Na), tromboza portală, nivelul trombocitelor și prezența carcinomului hepatocelular (HCC) au fost evaluați prin regresie logistică multivariată. 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 3). 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 CH VHD profilul clinic pare să fie particularizat, cu predominanța complicațiilor vasculare și oncologice.

Tabelul 3. 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	1.466	0.879	3.589	0.267
4	MELD-Na	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
---	-----	---------	---	----------	---

- Notă: valoarea p ne semnificativ statistic ($p > 0,005$); valoarea lui $p < 0,005$ considerată semnificativă

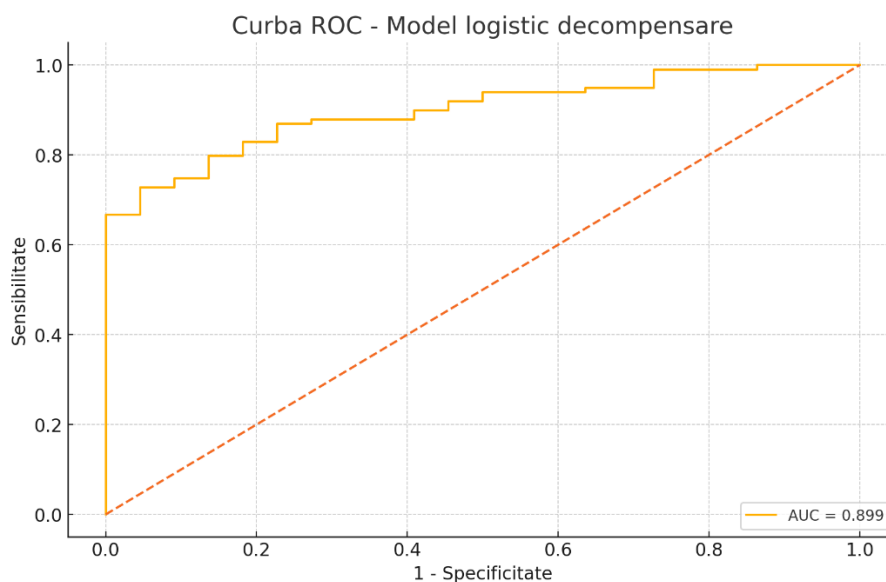


Figura 12. Curba ROC în prezicerea decompensării la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

Explicație: Este o curbă ROC (Receiver Operating Characteristic) care evaluează performanța unui model logistic (regresie logistică) folosit pentru a prezice decompensarea în ciroza hepatică.

Probabilitatea ca modelul să clasifice corect un pacient cu decompensare față de unul fără este de 89,9%. 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. Analiza performanței modelului logistic, evaluată prin curba ROC, a evidențiat o capacitate de discriminare ridicată ($AUC = 0,899$) (figura 12), ceea ce confirmă valoarea predictorilor selectați în estimarea riscului decompensării. Integrarea acestor factori într-un algoritm de stratificare a riscului poate avea implicații clinice importante, permițând o personalizare a monitorizării și a intervențiilor terapeutice la această categorie de pacienți.

Următorul pas a fost procesarea setului de date actualizat și astfel, am reușit să derivăm un index preliminar de decompensare (*Indice de risc*) bazat pe cei mai influenți predictorii identificați prin regresie logistică penalizată. Inițial am definit *statutul de decompensat*, ce

prezintă variabilă compozită și încadrează orice eveniment de decompensare: hemoragie variceală, ascită sau encefalopatie hepatică. Conform analizei logistice inițial am identificat coeficienții și intervalul de încredere pentru 25 variabile (tabel anexat), ulterior am obținut AUC 0,78. Astfel, Indicele de risc (compus din 10 predictorii majori), format din punctaj proporțional cu magnitudinea coeficienților; demonstrează probabilitatea de decompensare, care crește de la 23 % (scăzut) la 54 % (mediu) la 79 % (înalt). Conform analizei logistice au fost identificați predictorii dominanți: scorurile de severitate (MELD-Na, Child-Pugh), parametrii biologici (trombocite, INR, bilirubină), evenimente de decompensare (encefalopatie, ascită, hemoragie), prezența de tromboză portală și HCC, care influențează semnificativ atât decompensarea, cât și frecvența (re)spitalizărilor. Selecția *predictorilor cheie* a fost efectuată urmând pașii: ordonarea variabilelor după coeficienți și păstrarea primilor 10 cei mai influenți. Pentru fiecare variabilă am convertit coeficientul într-un număr întreg de puncte ($\text{coef} / 0,35 = 1$ punct, rotunjit și forțat ≥ 1). (Exemplu: dacă $\text{beta} = 0,70$ atunci sunt calculate 2 puncte; $\text{beta} = -1,05$ sunt -3 puncte (acesta va fi un protector)). Calculul scorului: pentru fiecare pacient se înmulțește valoarea standardizată* a variabilei cu numărul de puncte și se însumează. Astfel, rezultă un *risk score* continuu, apoi împărțit în terțile („scăzut / mediu / înalt”). *Standardizarea (z-score) asigură comparabilitatea markerilor continui; la implementarea practică putem folosi cut-off-uri clinice față de medii locale (ex.: trombocite $< 50 \text{ mii/mm}^3 = 2$ puncte). Puterea de separare este vizibilă în tabelul 4, care arată distribuția reală a evenimentelor:

Tabelul 4. Clasificarea pacienților după indicele de risc (de decompensare)

Categoria de risc	Nr	Decompensări	Rata decompensare	Scor median	Media respitalizări
Scăzut	29	21	0.538	9.15	0.759
Mediu	38	38	1.0	36.241	1.471
Înalt	29	39	1.0	65.83	1.513

În intervalul de 12 luni, 82 % dintre pacienții din eșantionul de cercetare au prezentat cel puțin un episod de decompensare (ascită, encefalopatie hepatică sau hemoragie variceală), iar 52 % au necesitat (re)spitalizare. Incidența HCC a fost de 18.5 %.

Indexul de risc de decompensare separă satisfăcător pacienții pe trei niveluri cu prevalențe crescătoare de decompensare, de fapt reprezentând un argument pentru intensificarea monitorizării și supravegherii acestor pacienți (tabelul 4,5). Evaluarea AUC a acestui

index este de 0,84, ceea ce conferă discriminare bună. Importanța acestui indice este nu doar științifică, dar și practică. Astfel, indexul poate fi integrat în fișa de externare: Scor \geq X presupune vizită specialist la 3 luni + evaluarea stării prin prisma CLDQ; scor \geq Y presupune vizită la specialist la 3 luni, suplimentare cu eco- Doppler și panou complet biochimic.

Tabelul 5. Integrarea indexului în fișa de externare

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

*Punctajele reproduc relațiile din model.

Fișa de externare să cuprindă o secțiune “Index de risc decompensare” (tabelul 5) 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), esre recomandată consultația specialistului la fiecare 3 luni
- ≥ 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.

Ca valorificarea științifică și practică a acestui acestui indice al decompensării a fost necesară calibrarea și validarea externă temporală. La această etapă a fost efectuat studiul 2, care este un studiu analitic observațional de cohortă și include două cohorte independente de pacienți cu CH VHD: cohorta de derivare și cohorta de validare. Cohorta de derivare a cuprins 100 de pacienți cu CH VHD, datele cărora au fost extrase din eșantionul de cercetare. Cohorta de validare reprezintă un lot retrospectiv independent, cu

aceeași definiție de boală și urmărire pe 12 luni, constiuit din 100 pacienți cu CH VHD, externați pe perioada 2013 - 2019, din același centru spitalicesc.

Caracteristicile clinice ale cohortelor independente. În cohorta 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 $30,0 \pm 3.2$ g/L, trombocitopenie $86,0 \pm \times 10^9/L$, INR $1,3 \pm 0.2$, AST $72,0 \pm 16.38$ U/L, ALT $61,0 \pm 17.2$ U/L; bilirubina totală $49,0 \pm 21.09$ U/l. Severitatea bolii a fost evaluate prin scorul MELD-Na - $11,0 \pm 4.6$ p., Child-Pugh $9,0 \pm 2.2$ puncte. Complicațiile au fost frecvente, așa precum ascită 44,6%, encefalopatie hepatică 46,9%, hemoragie variceală 22,3%, HCC 17,2%. Vârsta la diagnostic a HDV a fost $44,5 \pm 3.9$ ani, iar vârsta la diagnostic de ciroză a fost $49,0 \pm 6.26$ ani; durata de la diagnosticarea infecției virale cu VHD și stabilirea diagnosticului de ciroză a fost în medie de $5,8 \pm 8,9$ ani.

Cohorta de validare a constituit 100 de pacienți cu CH VHD cu vârstă medie $55,7 \pm 8,8$ ani, prezența masculină 50,8%. Biologic, tabloul a fost ceva mai „blând” decât în cohorta de derivare: albumină $35,0 \pm 2.06$ g/L, trombocite $106,5 \pm 39,7 \times 10^9/L$, INR $1,3 \pm 0.1$, AST $56,8 \pm 29.6$ U/L, ALT $58,0 \pm 31.3$ U/L, bilirubină totală $46,4 \pm 22.4$ U/l. Complicațiile în acest grup de pacienți au fost: ascită 24,0%, encefalopatia hepatică 28,0%, hemoragie variceală 11,0%, HCC 8,0%. Scorul MELD-Na $13,0 \pm 3$ puncte, Child-Pugh $8,0 \pm 2$ puncte.

Rezultatul scontat al acestei validări a fost evaluarea ratei de decompensarea la 12 luni, definită ca decompensare compozită (include unul din evenimentele de decompensare): cel puțin o (re)spitalizare 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, 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 ≥ 15 (+2p), Child-Pugh B/C ≥ 7 (+2p), albumină < 30 g/L (+2p), sodiu < 130 mmol/L (+2p), trombocite $< 50 \times 10^9/L$ (+2p), ascită/EH/hemoragie variceală (+1p), sex masculin (+1p). Au fost obținute aceleași categorii predefinite: < 5 puncte - risc scăzut, 5–7 - risc mediu, ≥ 8 - risc înalt (tabelul 6)

Pe cohorta de validare am aplicat aceleași reguli (aceiași itemi, aceleași praguri și aceeași clasificare în 3 categorii). A fost evaluată 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 rata de evenimente de decompensare. În cohorta de validare la analiza 100 pacienți, rata de evenimente de decompensare la 12 luni a fost 39%. Indicele de risc de decompensare a prezentat AUC 0,933, indicând o discriminare excelentă a pacienților cu/și fără decompensare (figura 13).

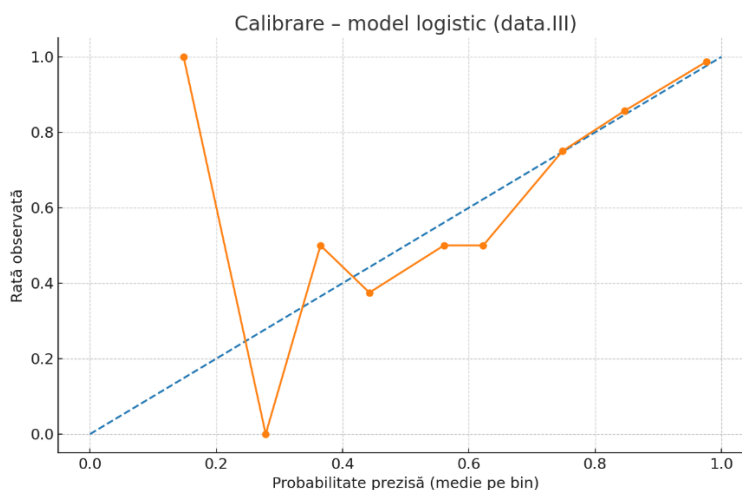


Figura 13. Curba de calibrare pentru indicele de risc

Explicație: Axa X reflectă probabilitatea prezisă de scorul logistic transformat în probabilitate de decompensare. Axa Y relevă rata observată (proporția reală de pacienți care au prezentat decompensare, în fiecare grup de predicție). Linia diagonală (punctată) prezintă calibrare perfectă (situația ideală: dacă modelul spune că probabilitatea decompensare este 40%, atunci și rata reală observată în grupul respectiv este 40%). Linia portocalie (indicele) argumentează cât de aproape sau departe se află predicțiile modelului de realitatea observată.

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/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 6).

Tabelul 6. 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 temporală (figura 14) confirmă că indicele de risc de decompensare (a fost numit și scorul „bedside”) generalizează la o cohortă independentă de pacienți cu ciroză VHD, menținând discriminarea excelentă și o calibrare adecvată. Rezultatele susțin integrarea scorului în fișa de externare pentru trierea frecvenței urmăririi (1–3 luni la risc înalt, 3 luni la mediu, 6 luni la scăzut) și justifică utilizarea parametrilor PRO, prin prisma CLDQ ca „sensor” simptomatic suplimentar (trigger la scădere ≥ 2 puncte). În practică, pe lângă categoriile predefinite, centrele cu capacitate limitată pot adopta un prag local de alertă, de exemplu ≥ 3 puncte, care oferă o specificitate foarte mare și un PPV (*predictive positive value*) ridicat pentru evenimente la 12 luni, permițând prioritizarea rapidă a cazurilor.

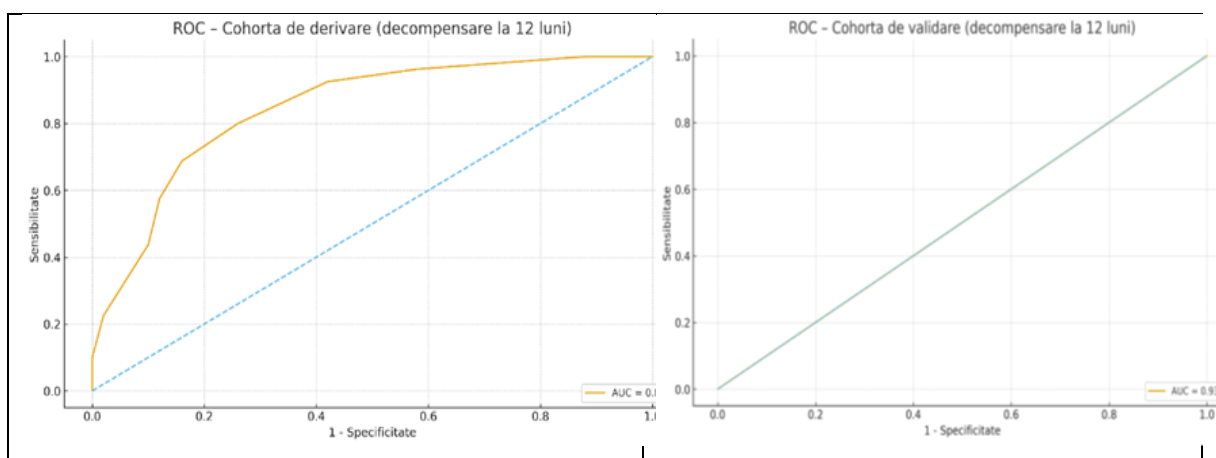


Figura 14. Curba ROC cohorta de studiu (derivare) și Curba ROC cohorta de validare

Concluzia acestui subcapitol este că 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 CLDQ și panelul minimal de analize, oferă un cadru practic pentru prioritizarea urmăririi și pentru reducerea decompensărilor și a respitalizărilor.

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

Re-spitalizarea – indice de calitate în supravegherea pacienților cu ciroză hepatică virală delta

Ratele ridicate de respitalizare și supravegherea insuficientă reprezintă preocupări semnificative în gestionarea pacienților cu ciroză hepatică. În unele țări, rata de respitalizare a fost propusă ca indicator național de calitate, care reflectă calitatea monitorizării și supravegherii pacientului cu ciroză hepatică. Respitalizarea pacientului cu CH VHD este asociată cu dizabilitate, calitate slabă a vieții și costuri crescute pentru sistemul medical. Prin urmare, reducerea respitalizării este o prioritate. Pentru a dezvolta intervenții eficiente, este esențial să înțelegem mai bine pacienții care se confruntă cu readmitere și circumstanțele prevenirii acesteia. Având în vedere aceste obiective, am evaluat riguros cohorta noastră de pacienți cu ciroză hepatică externați din spital, prin prisma identificării ratei respitalizării, cauzele acesteia și factorii de risc pentru pacienți. Am evaluat în acest studiu rata readmiterii în staționar pe perioada unui an, dar și identificarea factorilor care ar putea influența această rată. 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 7).

Tabelul 7. Factorii asociați cu respitalizarea în ciroza hepatică virală delta

	Variabilă	IRR	CI 95% limita inferioară	CI 95% limita superioară	p
0	Sex, (1=bărbat)	1.662	0.956	2.891	0.072
1	Vârsta, (ani)	1.003	0.951	1.059	0.9
2	Vârsta la diagnostic ciroză, ani, (ani)	0.977	0.93	1.026	0.35
3	Scor Child-Pugh, (numeric)	0.93	0.751	1.152	0.507
4	MELD-Na, (numeric)	1.028	0.948	1.114	0.506
5	Tromboză v. portă, (1=da)	1.868	0.868	4.019	0.11
6	Trombocitopenie, (1=da)	1.736	0.73	4.129	0.212

7	HCC, (1=da)	1.232	0.585	2.598	0.583
8	Ascită, (1=da)	0.825	0.442	1.542	0.547
9	Encefalopatie hepatică, (1=da)	1.607	0.852	3.031	0.143
10	Hemoragie variceală (1=da)	0.556	0.289	1.07	0.079

Explicație: IRR (Incidence Rate Ratio) - arată cât de mult influențează fiecare variabilă rata re-spitalizărilor. $IRR > 1 \rightarrow$ crește riscul/frecvența re-spitalizării, $IRR < 1 \rightarrow$ scade riscul/frecvența, CI 95%: intervalul de încredere. Dacă include 1, rezultatul nu este semnificativ statistic. p-value: semnificația statistică (în general, $p < 0.05 =$ semnificativ)

În modelul Negative Binomial, destinat numărului de (re)spitalizări, aceiași factori de severitate (MELD-Na, Child-Pugh) și evenimentele clinice inclusiv ascita și encefalopatia hepatică au crescut semnificativ rata de respitalizare (chiar dacă nici una dintre variabile nu a atins semnificație statistică strictă $p < 0.05$), 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/mm³) se asociază cu IRR (Incidence Rate Ratio) de 1,5, accentuând presiunea asupra resurselor spitalicești (figura 15).

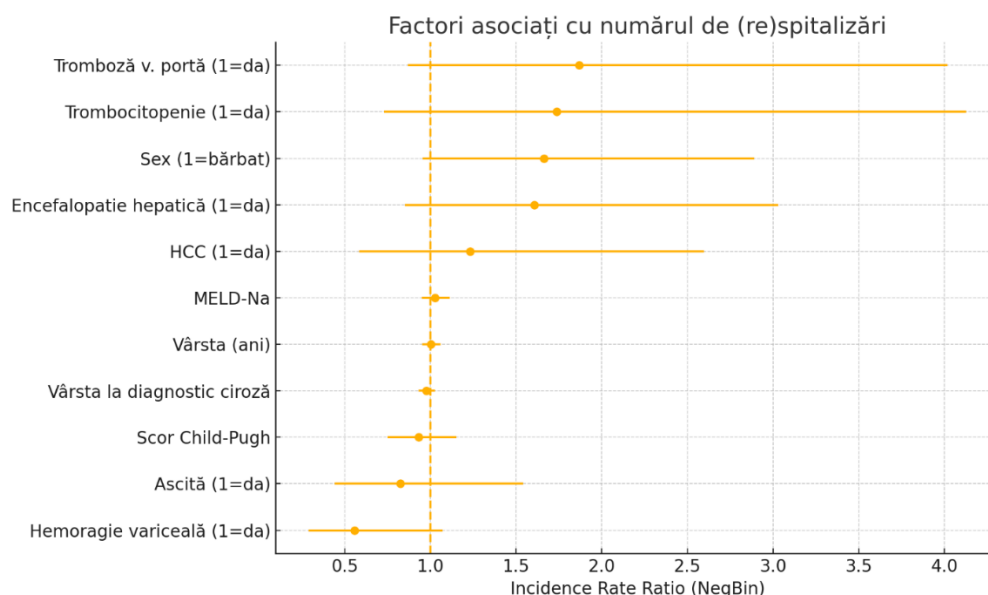


Figura 15. Factorii asociați cu numărul de respitalizări la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

Evaluarea datelor medicale colectate de la pacienții din studiu, dar și din fișele de ambulator ale acestora a evidențiat câteva particularități semnificative ce țin de rata de (re)spitalizare. S-a observat că trombocitopenia severă corelează invers cu (re)spitalizările (mai puține trombocite - mai multe internări). Durata mai lungă a bolii crește povara sistemului medical prin multiple (re)spitalizări. Sexul masculin pare a avea risc sporit de utilizare a serviciilor medicale, prin decompensări mai frecvente și (re)spitalizări mai frecvente. Și desigur decompensarea corelează direct cu respitalizarea (tabelul 8).

Tabelul 8. **Corelații semnificative între variabile predictorii pentru respitalizare**

Variabilă 1	Variabilă 2	ρ (Spearman/ point-biserial)
Vârsta	Decompensare	+0,24
Durata bolii	Nr. (re)spitalizări	+0,31
Trombocite	Nr. (re)spitalizări	-0,35
Sex (M)	Nr. (re)spitalizări	+0,28
Decompensare	Nr. (re)spitalizări	+0,38

Notă :test de corelație **Spearman** implică analizarea a doi indicatori principali: **coeficientul de corelație r** și **valoarea p (semnificația statistică)**. Acest test măsoară puterea și direcția legăturii dintre două variabile fără a fi nevoie ca datele să aibă o distribuție normală

Reducerea respitalizării este o prioritate pentru pacienții cu ciroză hepatică virală delta, mai ales, în contextul distincției unor particularități evolutive, având în vedere progresia rapidă a bolii, profilul trombocitopenic și predominarea sexului masculin. Rezultatele obținute justifică monitorizarea diferențiată a pacienților cu ciroză hepatică virală delta. *De exemplu*: pacienții cu trombocite < 50 mii/mm³ și APRI > 2 au risc de 3 ori mai mare de respitalizare, deci trebuie evaluați la fiecare 3 luni. În analiza noastră am încercat să identificăm dacă locul de trai al pacienților ar influența supravegherea pacientului cu ciroză hepatică virală delta, observând separarea a două grupe care ar putea fi comparate, și anume cei care locuiesc în Chișinău și municipiul Chișinău, de cei care locuiesc în-afara acestei zone centrale a țării. Deaceia am rulat modelul logistic unde ca predictorii s-au identificat: central – versus non-central, sexul, vârsta, scorul Child-Pugh, și scorul MELD-Na (tabelul 9).

Tabelul 9. Modelul logistic al predictorilor de supraveghere

Predictor	OR	CI limita inferioară	CI limita superioară
Centrală (zona Chișinău)	0.978	0.325	2.943
Sex	1.836	0.814	4.138
Vârsta	0.946	0.635	1.41
Childh Pugh	1.573	0.774	3.194
MELD-Na	0.985	0.486	1.996

Notă : Regresia logistică este metoda statistică standard utilizată în cercetare pentru a estima probabilitatea unui eveniment binar pe baza mai multor variabile predictoare. În acest model, **OR** reprezintă **Odds Ratio (Raportul Șanselor)**, care măsoară magnitudinea și direcția asocierii dintre un predictor și rezultatul analizat

Rezultatele acestui model logistic al predictorilor de decompensare au obținut AUC = 0,623, care reprezintă de fapt o discriminare modestă; variabilele socio-demografic și scorurile de severitate explică o parte, dar nu toată variabilitatea follow-up-ului. Predictorii analizați sugerează (după semnificație) că originea non-Chișinău are tendință de probabilitate mai mică de follow-up ≥ 12 luni (dacă $p < 0,05$). Iar, scorurile de severitate (Child-Pugh, MELD-Na) pot influența negativ șansa de monitorizare, indicând că pacienții mai gravi nu ajung la controale regulate.

Astfel, acest model de bază, cu AUC modest (0,623) indică factori suplimentari, potențial neînregistrați (bariera socio-economică, logistică spital, aderența medicului), care afectează monitorizarea. Aceasta susține necesitatea unor intervenții organizatorice (tele-monitorizare, reminder-system) și completarea bazei de date cu variabile de acces. La modelul logistic analizat am adăugat și indicele de risc al decompensării obținut (expus anterior).

Astfel, adăugarea *indicii de risc* a dus la o creștere semnificativă a capacității de discriminare, cu o valoare AUC de 0.772. *Indicele de risc* s-a dovedit a fi un predictor semnificativ (OR=26.65, CI 95%: 3.628–195.768), sugerând o asociere puternică cu necesitatea supravegherii pacienților cu ciroză hepatică virală delta (tabelul 10).

Tabelul 10. Modelul logistic extins al supravegherii (+ Indice de risc)

Predictor	OR	CI limita inferioară	CI limita superioară
Central (<i>zona Chișinău</i>)	1.331	0.392	4.518
Sex	0.622	0.210	1.839
Vârsta	1.144	0.732	1.786
Child-Pugh	1.534	0.703	3.349
MELD-Na	0.825	0.382	1.784
Indicele de risc	26.65	3.628	195.768

O interpretare sumară a acestei analize poate evidenția unele puncte cheie din această cercetare. Indicele de risc (per punct): OR < 1 (semnificativ) evaluat la pacienții cu risc clinic mai mare tind să nu fie monitorizați ≥ 12 luni (paradox al îngrijirii). Totodată, locuitorii din mun. Chișinău au șanse mai mari de follow-up adecvat; iar complicațiile legate de ficat (ascită, EH, hemoragie) sunt coeficienți de risc pot declanșa mai des controale (dacă OR > 1).

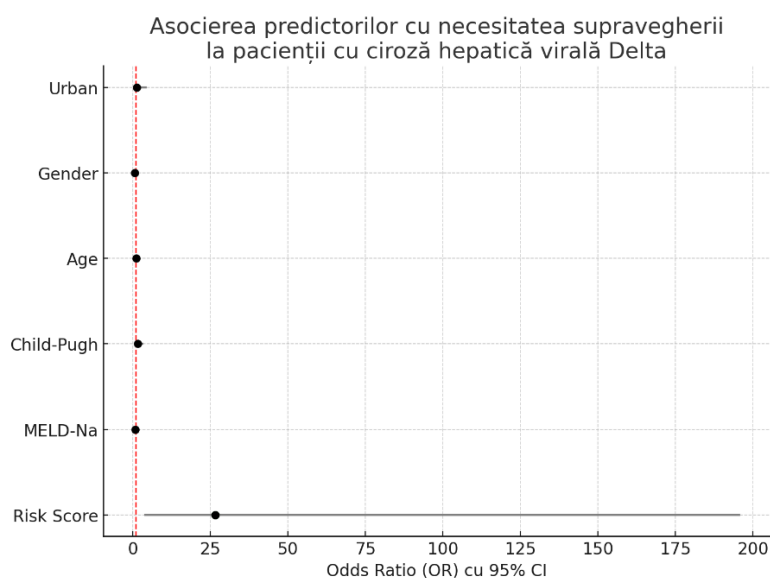


Figura 16. Predictorii pentru supravegherea pacientului cu ciroză hepatică virală delta

Explicație: OR = 26.65 înseamnă că pentru fiecare unitate de creștere a indicelui de risc, șansele ca pacientul să fie în clasa „1” (ex: necesită supraveghere specială) sunt de 26.65 ori mai mari. În plus, intervalul [3.6 – 195.7] confirmă semnificația puternică a scorului.

Modelul extins demonstrează că factori de acces (locul de trai) și severitatea bolii (indicele de risc) explică o parte importantă din „supravegherea insuficientă” – ceea ce justifică intervenții specifice (tele-monitorizare, alertă automată pentru pacienți cu indice de risc ridicat) (figura 16).

Este interesant fenomenul de paradox al severității, care este vizibil în rezultatele acestei cercetări. Indexul de risc construit din cei mai influenți 10 predictorii (MELD-Na, Child, trombocite, INR, bilirubină, complicații legate de ficat ș.a.) discriminează bine decompensarea, însă coeficientul său în modelul de follow-up are OR < 1, adică pacienții cu risc înalt sunt, paradoxal, *mai puțin* supravegheați pe termen lung. Rezultatul sugerează o lacună organizațională: protocoalele nu prioritizează cazurile cele mai vulnerabile. Datele noastre confirmă necesitatea evaluării proactive a riscului de respitalizare. Curba ROC a modelului extins (AUC - 0,77) și forest-plot-ul coeficienților arată că includerea indexului de risc, împreună cu originea geografică și evenimentele clinice, îmbunătățește substanțial predicția pentru follow-up adecvat.

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: dimensiune relativ mică și caracter retrospectiv a coortei analizate, provenind dintr-un singur centru spitalicesc (deși fiind terțiar); rezultatele necesită validare externă, 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 CH VHD asupra sistemului medical este substanțială și că supravegherea actuală nu reușește să prioritizeze pacienții cu cel mai mare risc de decompensare și (re)spitalizare. 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.

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

PRO-urile surprind direct simptomele, funcționarea și calitatea vieții raportate de pacient cu ciroză hepatică, aspecte insuficient captate de scorurile biologice (MELD-Na, Child-Pugh). 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)[150]. PRO-urile pot funcționa ca „senzori” între vizite (mai ales în telemonitorizare), identificând devreme declinul și prioritizând consultațiile. Direcțiile tipice pentru aplicare în ciroză sunt: triaj al urgenței, ajustarea diureticelor, detectarea precoce a EH, depresiei, malnutriției și a impactului oboselii. PRO-urile adăugate la datele clinice îmbunătățesc prognoza și facilitează detectarea precoce a deteriorării între vizite (inclusiv prin ePRO).

În acest capitol, vom prezenta rezultatele utilizării CLDQ, ca un instrument PRO, pentru a evalua impactul supravegherii asupra calității vieții și, combinat cu indicele de risc, pentru a argumenta distribuirea resurselor adecvat, în special prin prisma vizitei la specialist vs spitalizare. Astfel, în acest studiu ne-am propus: să comparăm eficacitatea și fezabilitatea tele-monitorizării (TM) față de vizitele fizice convenționale (VF) în: a) aderarea la programul de follow-up; b) evoluția calității vieții (CLDQ); c) incidența decompensărilor / (re)spitalizărilor 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 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 evaluată 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 prezență 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 de chestionar TSQ. Grupul cu prezență fizică nu a fost evaluat prin acest chestionar.

Trigger comun utilizat a fost: că dacă scorul CLDQ scade ≥ 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 $\Delta CLDQ$ ($T0-T3$).

$\Delta CLDQ = CLDQ_{\text{la vizita curentă}} - CLDQ_{\text{la vizita anterioară}}$.

Dacă $\Delta CLDQ > 0$, atunci calitatea vieții pacientului s-a îmbunătățit, iar dacă $\Delta CLDQ < 0$, calitatea vieții pacientului a scăzut.

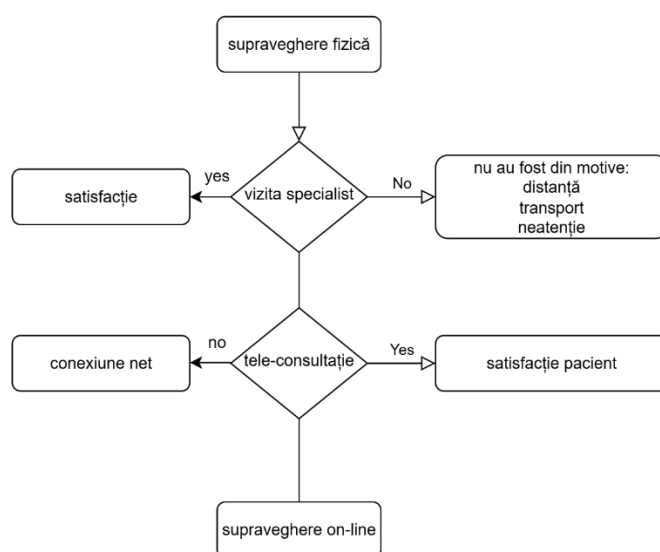


Figura 17. Protocolul studiului de supraveghere la distanță a pacienților cu CH VHD

Rezultatele scontate sunt evaluarea ratei prezentării la toate vizitele (aderență), diferența medie Δ CLDQ (T0 la T3), și numărul de spitalizări.

Ipoteza practică: tele-monitorizarea scade absenteismul și permite intervenții mai timpurii. CLDQ este format din 29 de întrebări, cu 7 răspunsuri structurate (1- tot timpul prezent; 7- niciodată prezent). Cu cât scorul este mai mare, numărul de neplăceri este mai mic și invers. Scorul este compus din 6 domenii, care au un număr diferit de întrebări legate de: simptome abdominale - SA (3 întrebări; ordinea de 1, 5, 17), oboseala – FA (2, 4, 8, 11, 13), simptome sistemice – SS (3, 6, 21, 23, 27), ordinea de funcționare și activitate -AC (7,9,14), domeniul emoțiilor – EF (10, 12, 15, 16, 19, 20, 24, 26), precum și preocupările - PO (18, 22, 25, 28, 29). Scorul mediu pentru fiecare domeniu este egal cu suma de ranguri pentru toate problemele legate de această zonă, împărțită la numărul de întrebări. Scorul CLDQ total este egal cu suma scorurilor unui anumit domeniu împărțit la numărul total de întrebări. Pentru a evalua severitatea bolii hepatice și rata de supraviețuire, am utilizat scorul Child-Turcotte-Pugh (CTP) pentru ciroza hepatică, scorul MELD. 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 scorurilor de domeniu oferă scorul total CLDQ- ciroza (tabelul 11).

Tabelul 11. **Caracteristica pe domenii CLDQ la pacienții cu CH VHD din eșantionul de cercetare**

Item	Examinare primară	
	CH compensată	CH decompensată
Simptome abdominale		
1.Balonare abdominală	4.88	3.58
5.Durere abdominală	5.77	3.92
17.Discomfort abdominal	5.05	4.02
Fatigabilitate		
2.Oboseală sau fatigabilitate	4.66	3.25
4.Somnolența pe parcursul zilei	4.88	3.89
8. Puteri reduse	5.22	3.48
11. Energie redusă	4.77	3.33
13. Amețeli	4.94	4.15

Simptome sistemice		
3.Durere corporeală	5.27	3.56
6.Tăierea respirației	6.55	4.82
21.Crampe musculare	5.72	3.76
23.Xerostomie	5.55	3.58
27.Mâncărime	6.0	4.61
Ordinea de funcționare		
7.Pierderea apetitului	5.89	4.30
9.Dificultăți la ridicarea obiectelor grele	4.39	3.25
14.Limitarea alimentației	5.00	4.02
Funcția emotivă		
10.Anxietate	4.94	3.43
12.Nefericire	5.94	4.17
15.Iritabilitate	5.22	4.0
16.Dificultăți la somnul de noapte	4.67	4.02
19.Fluctuații ale dispoziției	4.67	3.97
20.Dificultăți în a adormi noaptea	5.05	3.69
24.Depresie	5.22	3.74
26.Dificultăți de concentrare	5.38	4.20
Preocupările		
18.Impactul cirozei hepatice asupra familiei	4.22	3.69
22.Preocuparea că simptomele se vor transforma în probleme majore	4.05	3.25
25. Preocuparea că afecțiunea s-ar putea înrăutăți	4.27	3.46
28. Preocuparea că niciodată nu se va simți mai bine	5.83	4.05
29.Preocuparea cu privire la disponibilitatea unui ficat , în caz de necesitate de transplant	5.5	4.25

Analiza pe fiecare simptom (ex. oboseală, durere abdominală, anxietate) este importantă pentru clinicieni, vor putea adapta îngrijirea în funcție de simptom (de ex., tratament pentru prurit, suport pentru insomnie). Acest fapt, demonstrează sensibilitatea CLDQ: chestionarul surprinde nu doar starea generală, ci și manifestările particulare ale bolii. Prezentarea rezultatelor pe domenii demonstrează unde se concentrează impactul bolii (ex. fatigabilitatea și funcția emoțională sunt cel mai afectate la pacienții decompensați). Astfel, combinația celor două abordări asigură o evaluare comprehensivă,

utilă atât pentru cercetare, cât și pentru practica clinică. Observăm că stadiul bolii hepatice compensate/decompensate influențează mult rezultatele, astfel că putem remarca impactul pe toate domeniile a fazei cirozei în aprecierea calității vieții pacientului.

Pacienții cu ciroza hepatică compensată prezintă scoruri mai mari ale calității vieții reflectate prin scorul total și domenal (figura 18,19). Contrar evoluției anterioare pacienții cu HCC și ciroză hepatică decompensată înregistrează valori medii mici pe toate domeniile cercetate. Analiza în funcție de factorii sociodemografici relatează o influență a mediului de trai și calitatea vieții declarată. Astfel că diferențele posibile sunt influențate de un șir de elemente de ordin psiho-social, stare generală, percepție de bine, condiții de trai. Mediul orășănesc continuă să prezinte careva avantaje la nivel de adresabilitate, comunicare, acces la informație, integrare. Pacienții proveniți din mediul urban fiind mai privilegiați în materie de infrastructură, particularități culturale și sociale, obținând scoruri mai mare pe domenii. Pentru un randament de percepție de calitate a vieții echitabil prin prisma factorului demografic zonal sunt argumentate interacțiunile teritoriale urban-rural cu scopul incluziunii maxime, asigurării accesului la informație, asistență medicală mixtă fizică și la distanță pentru facilitarea actului medical în timp util, asigurarea transportului la necesitate, promovarea alfabetizării în medicină.

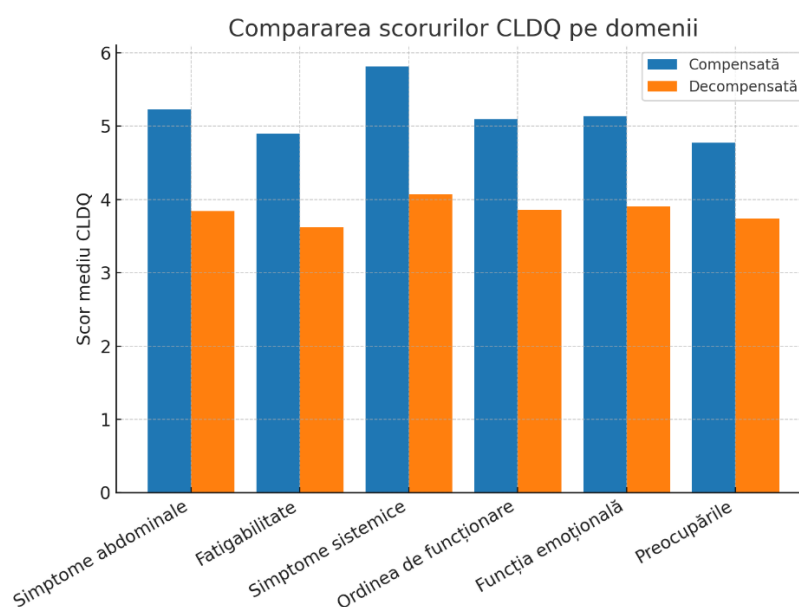


Figura 18. Caracteristici pe domenii CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

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.

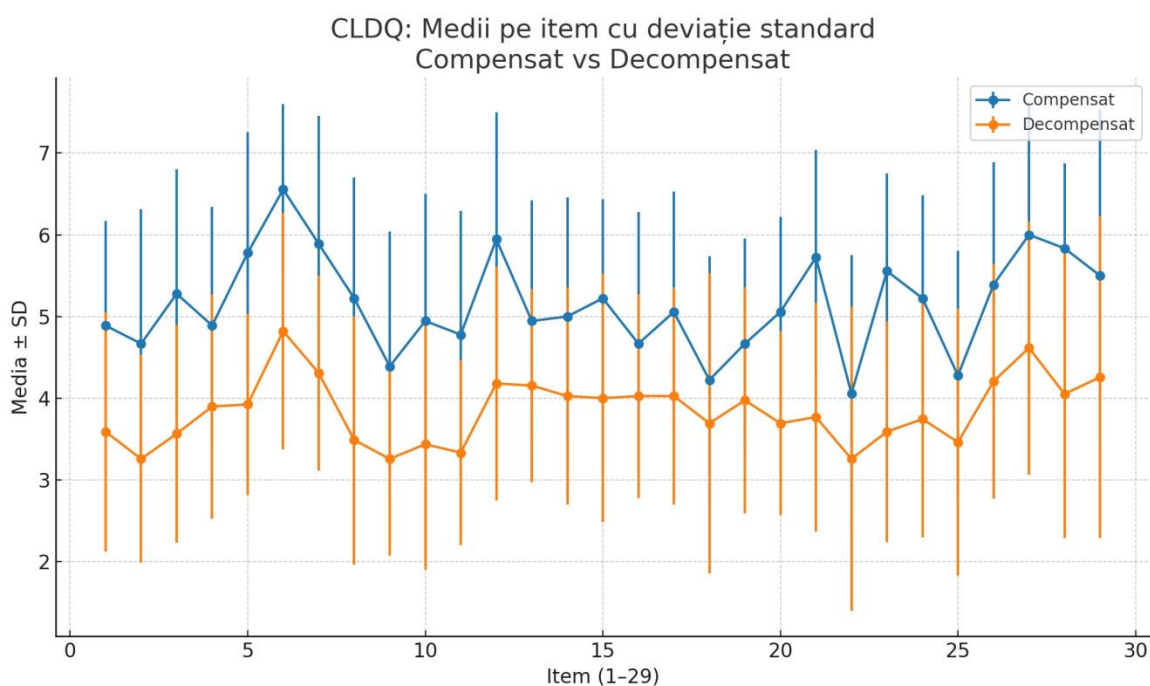


Figura 19. Caracteristica CLDQ pe item la pacienții cu CH VHD

Pe parcursul cercetării ne-am propus să evaluăm posibile influențe ale parametrilor funcționali hepatici pe domenii individuale, astfel că ALT, albumina, INR, trombocitele pot genera scoruri mai mici.

Evaluarea statistică între rezultatele obținute în cadrul evaluării temporale în trei secvențe a CLDQ la pacienții din eșantion expuși supravegherii a demonstrat corelații și semnificație statistică importantă. Astfel, în perioada de timp T0 (externare), au fost obținute diferențe semnificative ($p < 0.05$) la aproape toate domeniile, în special SS ($p < 0.001$), FA și EF. Doar PO ($p = 0.055$) nu au atins pragul de semnificație relevant. T1 (3 luni): diferențe foarte semnificative pentru toate domeniile ($p < 0.01$), inclusiv la preocupări ($p = 0.013$). Acesta este momentul în care separarea dintre grupuri este cea mai clară. T2 (6 luni): persistă diferențe semnificative la SS ($p < 0.000001$), SA, FA, EF și AC. Aceste rezultate concluzionează că decompensarea este asociată constant cu scoruri mai slabe, mai ales în

domeniile simptome sistemice, fatigabilitate și funcție emoțională. Diferențele sunt mai evidente la T1, dar la T2.

Atât la pacienții compensați, cât și la cei decompensați, domeniile CLDQ sunt puternic corelate între ele. Cea mai mare coerență se observă între: fatigabilitate și funcție emoțională și preocupări (suferința psihologică și oboseala prezintă traiectorie comună), între simptomele sistemice și abdominale și activitate. Corelațiile sugerează că deteriorarea calității vieții are un caracter global: atunci când un domeniu se agravează, de obicei și celelalte sunt afectate.

Tabelul 12. Corelații statistice CLDQ domenii la pacienții cu ciroză hepatică virală delta

Domeniu	Moment	MediaB±SD Comp	MediaB±SD Decomp	t	Df	p (bilateral)
AC	3 luni	4.98B±0.73	3.8B±0.91	5.145	41.51	6.83E-06
FA	3 luni	4.55B±0.55	3.64B±0.73	5.118	43.68	6.62E-06
FE	3 luni	4.72B±0.79	3.76B±0.803	4.186	34.61	0.000184338
PO	3 luni	4.23B±0.9	3.49B±0.69	3.067	27.31	0.004837796
SA	3 luni	4.81B±0.51	3.55B±0.801	7.014	48.76	6.47E-09
SS	3 luni	5.16B±0.75	3.81B±0.79	6.125	35.75	4.87E-07
Total	3 luni	4.72B±0.81	3.68B±0.79	4.484	33.35	8.20E-05
AC	6 luni	4.87B±0.84	3.95B±0.75	3.879	31.8	0.000494783
FA	6 luni	4.33B±0.78	3.62B±0.65	3.289	30.03	0.002570643
FE	6 luni	4.43B±0.62	3.69B±0.75	3.776	41.07	0.000505312
PO	6 luni	3.72B±0.79	3.52B±0.67	0.91	30.46	0.369829064
SA	6 luni	4.22B±0.66	3.75B±0.73	2.34	38.22	0.024615329
SS	6 luni	5.06B±0.61	3.56B±0.81	7.449	43.87	2.57E-09
Total	6 luni	4.42B±0.82	3.66B±0.75	3.258	32.46	0.002628448
AC	Externare	5.09B±1.65	3.86B±1.3	2.788	27.14	0.009562144
FA	Externare	4.9B±1.49	3.62B±1.33	3.116	29.99	0.00401379
FE	Externare	5.13B±1.42	3.9B±1.4	3.053	32.73	0.004471954
PO	Externare	4.77B±1.72	3.74B±1.83	2.059	35.12	0.046963465
SA	Externare	5.24B±1.43	3.85B±1.31	3.501	30.66	0.001442545
SS	Externare	5.82B±1.39	4.07B±1.5	4.308	35.59	0.000123816
Total	Externare	5.15B±1.54	3.84B±1.47	3.028	31.79	0.004853659

Notă : Testul **t Welch** metodă statistică utilizată pentru a compara mediile a două eșantioane independente.
Interpretarea rezultatelor (p-value): $p < 0,05$ indicând o diferență semnificativă

Am calculat pentru fiecare domeniu și moment: p-value (test t Welch, bilateral-tabelul 12), dacă e semnificativ la $\alpha = 0.05$, Cohen's d (dimensiunea efectului; ~0.2 mic, ~0.5 mediu, ≥ 0.8 mare).

La 3 luni, aproape toate domeniile sunt semnificative ($p < 0.01$) și cu efecte mari ($d > 1$). Diferențele între compensată vs decompensată sunt foarte clare statistic la 3 luni. Cohen's d arată că efectele sunt foarte mari (peste 0.8 aproape peste tot).

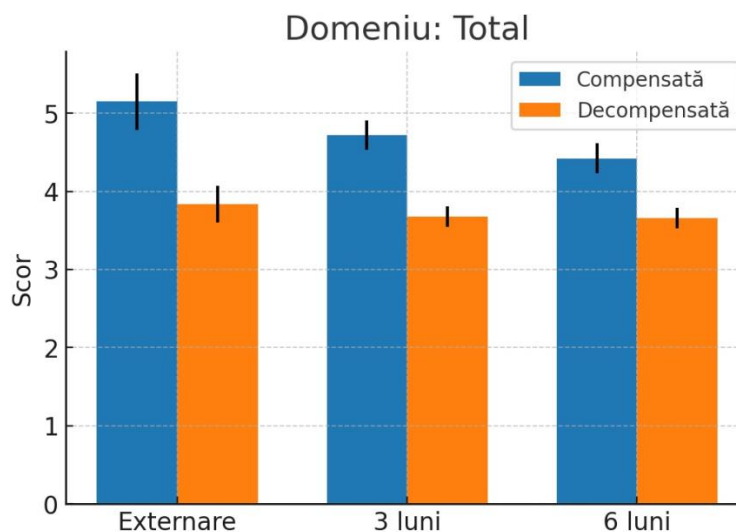


Figura 20. **Scorul global CLDQ în secvențiere temporală**

La externare se observă că toate domeniile (SA, FA, SS, AC, EF, PO, Total) prezintă diferențe clare, majoritatea cu $p < 0.01$ și efecte mari. Pacienții compensați prezintă o calitate a vieții semnificativ mai bună decât cei decompensați. La 3 luni, diferențele devin și mai evidente. Toate domeniile sunt semnificative ($p < 0.01$), iar efectele sunt foarte mari. Aceasta e perioada unde contrastul între grupuri este maxim. La 6 luni- diferențele se mențin, dar sunt ceva mai atenuate față de la 3 luni. Majoritatea domeniilor rămân semnificative ($p < 0.05$), cu efecte încă mari. Există diferențe semnificative și consistente între pacienții compensați și decompensați la toate momentele. Impactul cel mai mare se vede la 3 luni, când diferențele ating amplitudinea maximă. Efectele sunt mari în toate comparațiile, ceea ce sugerează că rezultatele nu sunt doar „statistic semnificative”, ci și clinice.

Puncte forte ale acestor rezultate este consecvența, care demonstrează că scorurile CLDQ discriminează clar între compensați și decompensați la toate momentele (figura 20). Evoluția temporală demonstrează că diferențele cresc în magnitudine la 3 luni, sugerând că impactul decompensării devine mai evident cu timpul. Și un alt aspect important este robustețea acestor rezultate care clar evidențiază că domenii precum SS, SA și scorul total rămân constant semnificative, ceea ce le recomandă ca indicatori clinici fiabili.

În continuare ne-am propus să analizăm impactul supravegherii pacienților cu CH 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.

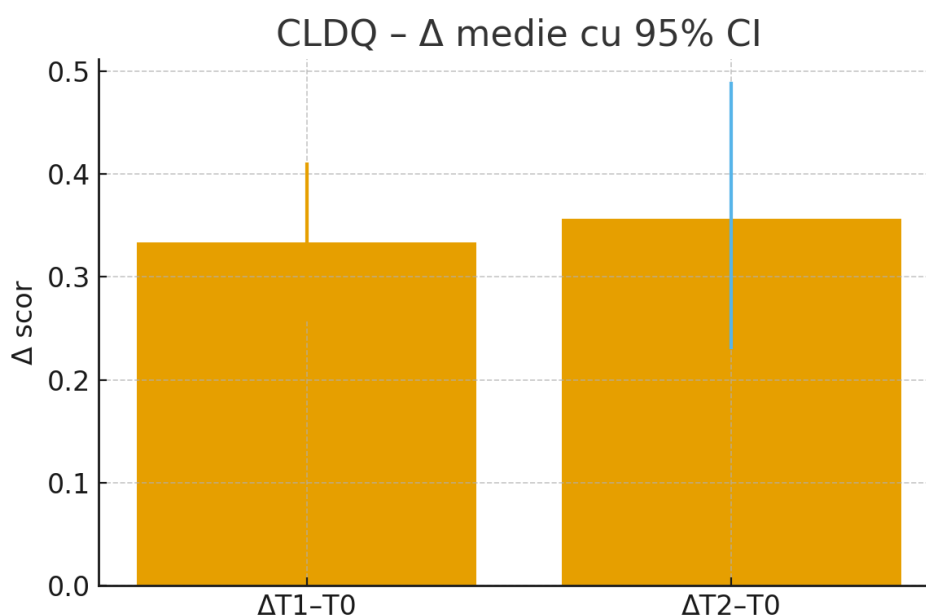


Figura 21. **Caracteristici de diferențe temporale al CLDQ la cohorta de pacienți cu CH VHD**

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 (figura 21).

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 ρ , 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.

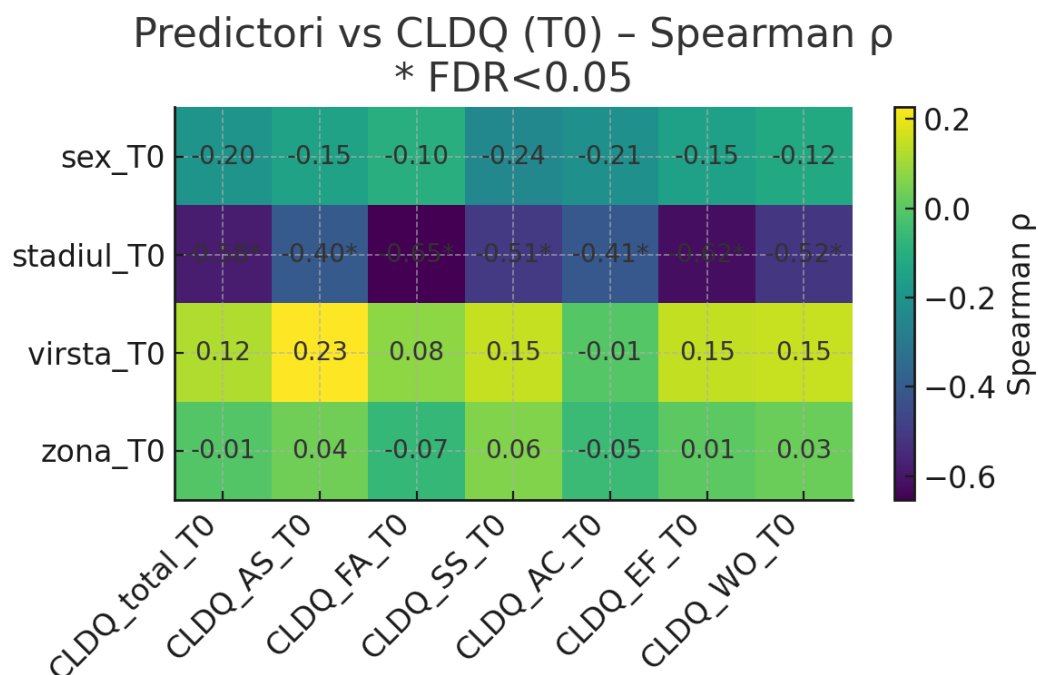


Figura 22. **Predictorii severității bolii hepatice și corelația cu CLDQ**

Au fost identificați și câțiva predictori clinici care corelează cu domeniile CLDQ (figura 22). Severitatea clinică (ciroza decompensată) la T0 prezintă corelații negative, semnificative cu CLDQ total și cu toate domeniile (ρ 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. Vârsta are asocieri mici, pozitive cu câteva domenii ($\rho = 0,1$), fără semnificație, cu efect clinic minor. Sexul: bărbații tind să aibă scoruri ușor mai mici ($\rho -0,1-0,2$), dar efectul este slab (figura 22). Nu s-a observat relație semnificativă dintre locul de trai (urban/rural) cu CLDQ la T0. Astfel, putem concluziona că CLDQ captează fidel povara resimțită de pacienții mai severi. Dimensiunile somatice (AS, SS), funcționale (AC) și psiho-emoționale (EF, PO) sunt toate afectate, ceea ce prezintă un argument solid pentru integrarea CLDQ ca PRO de rutină la externare și în trierea riscului pacienților cu ciroză hepatică VHD.

Tabelul 13. Caracteristici CLDQ domenii la pacienții cu ciroză hepatică virală delta supravegheați fizic

Domeniu	T0		T1		T2	
	CHD (n=10) compensate	CHD (n=20) decompensată	CHD (n=6) compensată	CHD (n=15) decompensată	CHD (n=4) compensată	CHD (n=10) decompensată
Pac. pierduți din supraveghere (nr.pac.)	0		9		16	
Respitalizări (nr.pac.)	0		2		4	
SA	5.0±1.7	3.47±1.6	5.0±0.41	3.6±1.05	4.42±0.98	3.68±0.86
FA	4.77±1.21	3.03±1.79	4.24±1.23	3.79±0.91	4.12±1.07	3.03±0.91
SS	5.47±1.2	3.9±1.41	5.57±1.01	3.31±1.13	4.69±0.89	3.34±0.88
AC	4.9±1.45	3.51±1.7	4.75±1.2	3.76±1.06	4.64±1.12	3.7±1.01
FE	5.01±1.35	4.0±1.7	4.6±1.13	3.91±1.1	4.9±1.03	3.85±1.12
PO	4.9±1.81	3.46±1.55	4.92±1.01	3.19±1.32	4.04±0.8	3.75±0.55
Total	5.0±1.45	3.60±1.62	4.8±0.81	3.59±1.09	4.46±0.98	3.55±0.88

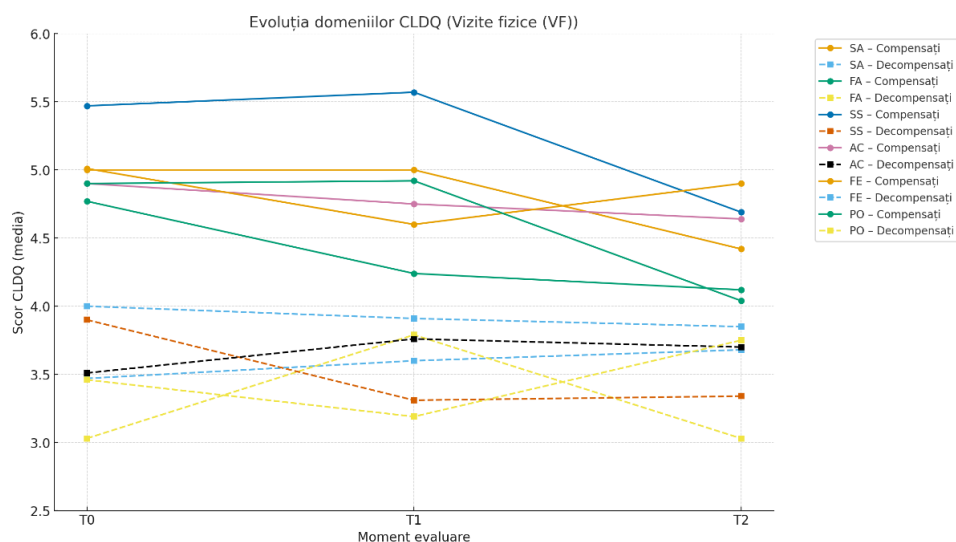


Figura 23. Evoluția temporală a domeniilor CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta urmăriți fizic (VF)

Note: SA-semne abdominale, FA- fatigabilitate, SS- semne sistemice, AC- activitate, FE- funcție emotivă, PO- preocupări, VF- vizită fizică

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) (figura 24) comparativ cu grupul cu vizite fizice (VF) (figura 23).

Tabelul 14. Caracteristici CLDQ domeniului la pacienții cu ciroză hepatică supuși tele-monitoringului

Domeniu	T0		T1		T2	
	CHD (n=18) compensată	CHD (n=34) decompensată	CHD (n=18) compensate	CHD (n=31) decompensată	CHD (n=18) compensate	CHD (n=30) decompensată
Pac. pierduți din supraveghere (nr.pac.)	0		3		1	
Respitalizări (nr.pac.)	0		1		0	
SA	5.04±1.45	3.9±1.72	4.7±0.5	3.41±0.98	4.0±1.1	3.86±0.97
FA	4.83±1.5	3.89±1.9	4.7±1.09	3.4±1.09	4.72±1.09	4.25±1.01
SS	5.18±1.21	4.2±1.48	5.0±1.01	4.2±1.11	5.32±1.12	3.8±0.9
AC	5.01±1.82	4.06±1.89	4.8±1.2	4.03±1.04	5.02±0.78	4.01±1.06
FE	5.2±1.39	4.20±1.82	4.87±1.23	3.88±1.06	4.78±0.98	3.74±0.63
PO	4.87±1.92	3.89±1.7	4.1±1.1	3.8±1.5	3.86±1.03	3.5±0.56
Total	4.98±1.61	3.99±1.8	4.69±1.13	3.7±1.32	4.6±1.06	3.85±0.96

Aderența la supraveghere: în grupul cu vizita fizică (30 de pacienți) se observă pierderi mari din supraveghere (9 pacienți la T1 și 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 capitoul respitalizării: 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 (tabelul 13,14). 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.

Cu privire la scor total CLDQ sunt înregistrate următoarele traiectorii: vizita fizică (VF): scădere progresivă de la 5.0 (T0) la 4.46 (T2) la compensați și de la 3.60 (T0) la 3.55 (T2) la decompensați. La cei cu telemonitorizarea (TM): valori mai stabile, cu menținerea scorului la compensați (4.98 la 4.6) și chiar o ușoară îmbunătățire la decompensați (3.99 la 3.85).

Astfel, tele-monitorizarea a demonstrat o mai bună aderență în program, mai puține respitalizări și o stabilitate mai bună a calității vieții, în special la pacienții compensați.

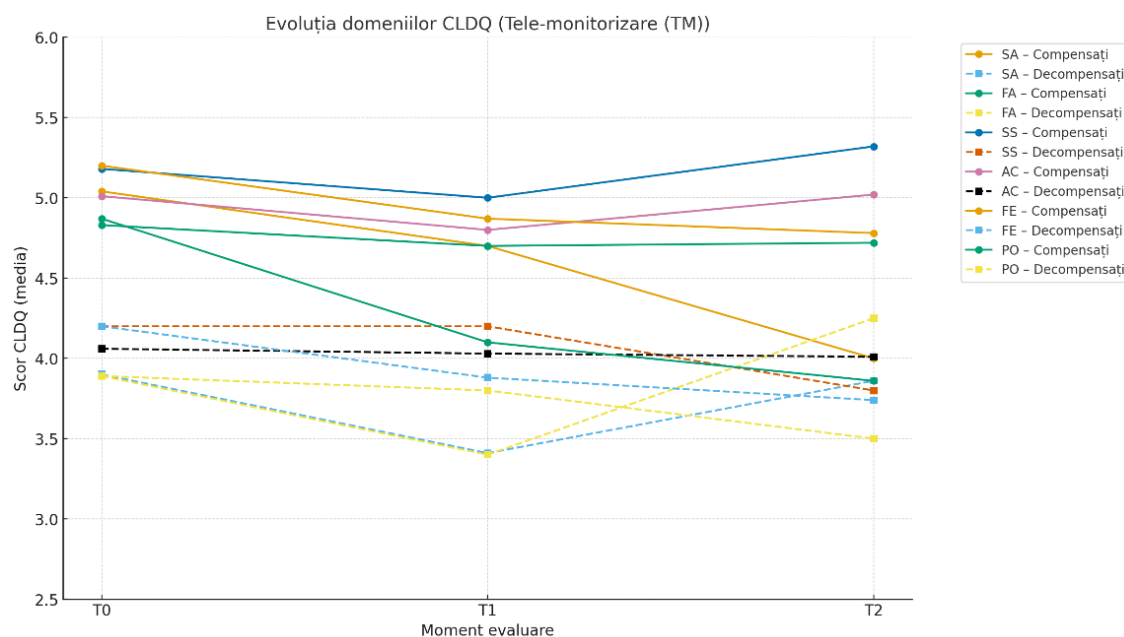


Figura 24. **Evoluția temporală a domeniilor CLDQ la pacienții cu ciroză hepatică virală delta urmărită prin telemonitorizare**

Note: SA-semne abdominale, FA- fatigabilitate, SS- semne sistemice, AC- activitate, FE- funcție emotive, PO- preocupări, TM- telemonitorizare

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 (figura 25).

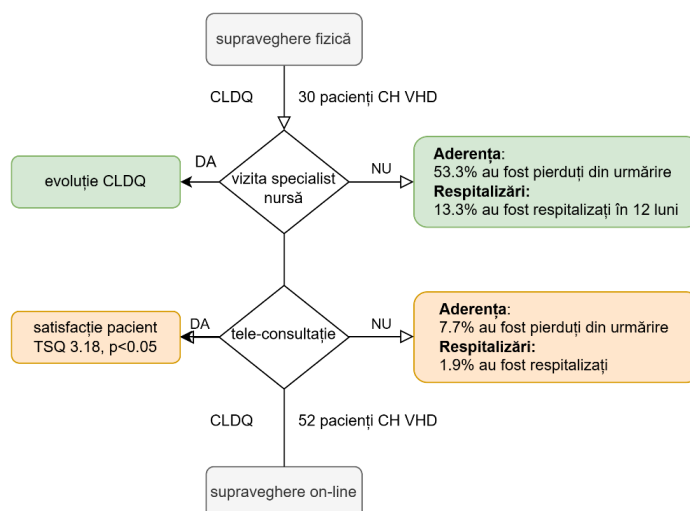


Figura 25. **Strategia de evaluare la distanță comparativă cu modelul fizic la pacienții cu CH VHD**

Satisfacția utilizării telemedicinii 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, de la 1 = acord puternic până la 5 = dezacord total. Acest set de itemi ajută la aprecierea influenței telemonitorizării în timp și impactul asupra evoluției bolii. Colectând feedbackul de la pacienți, în vederea obținerii datelor despre satisfacția acestora, se asigură dezvoltarea guvernantei clinice prin implementarea unui mecanism participativ de responsabilizare socială în îmbunătățirea continuă a calității serviciilor.

Procesul de validare lingvistică a fost realizat după o metodă standard. 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 ± 10.75 ani, bărbați cu o pondere de 46.87%, iar 56.25% cu proveniență din zona central. 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 ± 7.83 ani, predominant bărbați 61.1%.

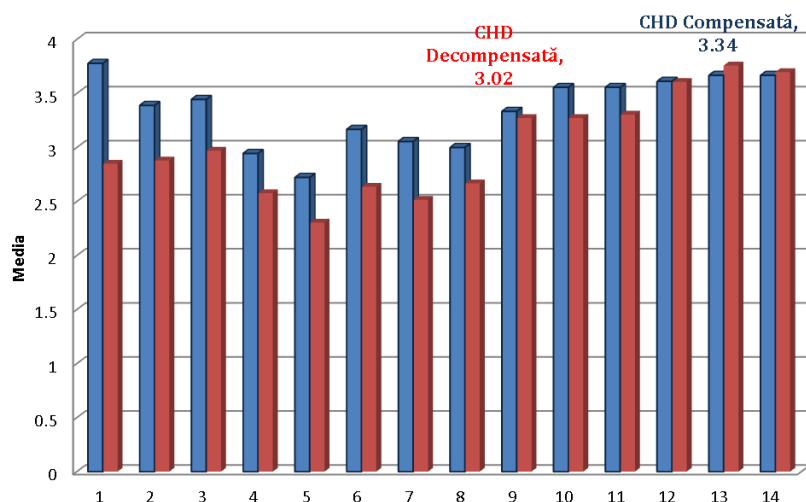


Figura 26. Răspunsul la chestionarul de satisfacție în utilizarea telemedicinii în dependență de gradul de compensare al bolii

Astfel, scorul mediu pe itemi al participanților din acest grup a fost de 3,18 (SD = 0,32) (figura 26, tabelul 15). În analizele univariabile axate pe satisfacția față de sistemul de telesănătate, măsurată prin scorul TSQ, scorurile sumar mai mici au fost asociate cu o satisfacție mai mare ($P < 0,05$). În modelul multivariabil, iar scorurile sumar TSQ mai mici 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 mari.

Tabelul 15. Caracteristici TSQ cu reflectarea componentelor la pacienții cu ciroză hepatică supuși tele-monitoringului [152]

	CHD Compensată	CHD Decompensată
1. Pot ușor să am acces la ajutor medical	3.77±0.64	2.84±0.64
2. Nu am dificultăți în a auzi clar medicul	3.38±0.61	2.87±0.73
3. Medicul este apt să-mi înțeleagă clar condiția mea	3.44±0.70	2.969±0.59
4. Pot să văd medicul meu ca și în persoană	2.94±0.93	2.57±0.87
5. Nu am necesitate de ajutor tehnic în timpul utilizării	2.72±0.75	2.30±0.75
6. Mă simt confortabil în comunicarea cu medicul	3.16±0.85	2.63±0.84
7. Consider că ajutorul medical acordat prin	3.05±0.72	2.51±0.79

telemedicină este consistent		
8. Pot obține un acces mai bun la serviciile medicale prin utilizare de telemedicină	3.00±0.34	2.67±0.62
9. Telemedicina îmi economisește timpul meu de vizită la consult specializat sau spital	3.33±0.68	3.27±0.73
10. Am obținut o atenție adecvată	3.55±0.61	3.27±0.715
11. Telemedicina îmi acordă ajutorul necesar	3.56±0.61	3.30±0.71
12. Găsesc telemedicina ca o cale acceptabilă de a primi servicii medicale	3.61±0.61	3.61±0.70
13. Voi utiliza serviciile de telemedicină din nou	3.66±0.76	3.75±0.67
14. Sunt satisfăcut de serviciile medicale oferite prin telemedicină	3.66±0.84	3.69±0.61
Media	3.34±0.32	3.02±0.46

Astfel că în continuare este marcată evoluția progresivă a bolii hepatice avansate asupra calității vieții. Profilul unui pacient potrivit intervenției de telemedicină rămâne a fi un pacient care necesită supraveghere în dinamică, intervenție oportună în timp cu scop fie de profilaxie primară/secundară/terțiară a complicațiilor. Un pacient vârstnic poate manifesta o posibilă rigiditate, fapt dovedit prin analiza multivariabilă, dar CH VHD afectează vârsta aptă de muncă astfel avem o populație țintă.

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 ciroză hepatică virală delta, iar ulterior în funcție de risc, se va recomanda timpii pentru evaluare clinică și paraclinică. O altă treaptă propusă de noi în algoritmul de supraveghere este integrarea CDLQ în evaluarea periodică a pacienților cu ciroză hepatică virală delta, iar scăderea cu 2 puncte și mai mult la fiecare vizită, va fi considerat ca un semnal de alarmă pentru spitalizarea pacientului (figura 27).

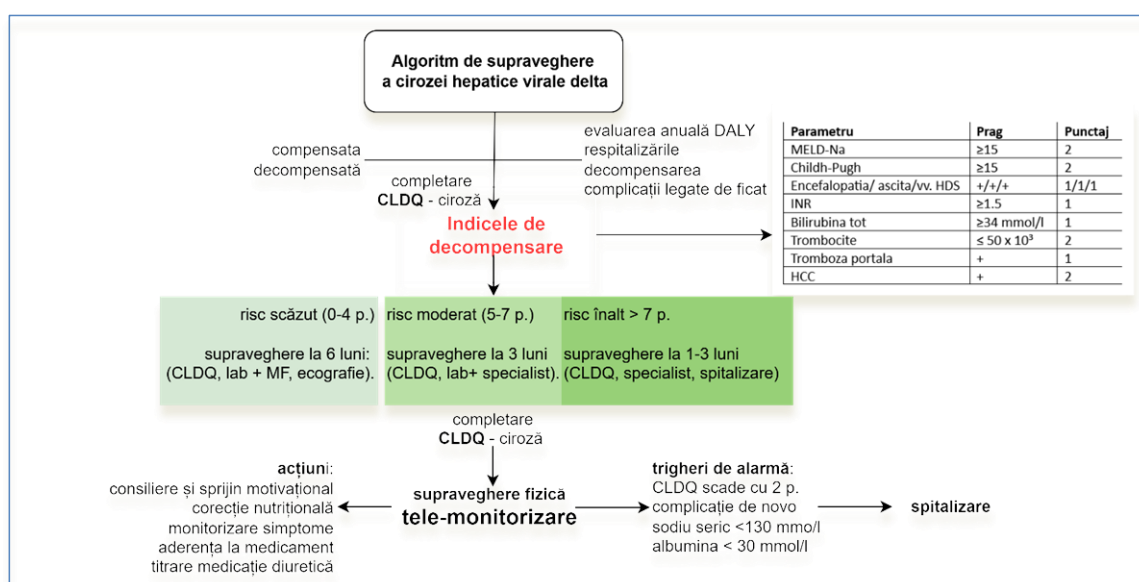


Figura 27. Algoritm de supraveghere în ciroza hepatică virală delta

Conform acestui algoritm 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. Algoritmul respectiv presupune aplicarea personalizată a supravegherii în funcție de grupul de risc al pacientului stratificat prin aplicarea indicelui de risc de decompensare, obținut în cercetarea noastră. În grupul de 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), li 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. 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). DALY calculat în cadrul studiului 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 trigger operationale (biologice + PRO). Fenotipul „vascular” al cirozei hepatice virale Delta concentrează trăsături de severitate și de evenimente de decompensare, mai multe versus profilul inflamator. Apartenența la clusterul „vascular” poate justifica: scurtarea intervalului până la următoarea vizită, monitorizare biologică mai frecventă (Na, albumină, INR), focalizare pe managementul complicațiilor portal-hipertensive. Indicele de risc în 7 (10) itemi, derivat pe cohorta principală și validat pe o cohortă independentă, discriminează excelent riscul de decompensare la 12 luni la pacienții cu ciroză VHD și este ușor de implementat la externare. 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.

4. IMPACTUL SUPRAVEGHERII PACIENȚILOR CU CIROZĂ HEPATICĂ DELTA (Discuții)

Ciroza hepatică virală delta este o boală progresivă, care afectează persoane cu vârsta aptă de muncă, și reprezintă o povară pentru sistemul de sănătate nu numai din țara noastră. Boală hepatică avansată-ciroza hepatică virală delta nu dispune momentan de tratament etiologic eficient în țara noastră, dar și recunoașterea grupelor de risc pentru progresia bolii este insuficientă. Actual, în întreaga lume se implementează conceptul de îngrijire continuă a pacientului cu boală hepatică cronică, iar ciroza hepatică virală delta face parte din această categorie. Ghidurile de specialitate (EASL, AASLD) [1,7,157] au identificat niște indicatori calitativi pentru îngrijirea cirozei hepatice, care se separă în trei categorii. Practic în toate aceste categorii sunt menționate măsurile de supraveghere a acestor pacienți, și anume supravegherea pentru complicații, pentru decompensare, pentru respitalizare. Și un mare compartiment de indicatori în sensul îngrijirii cirozei sunt atribuiți co-participării pacientului și rezultatelor raportate de pacient (PRO). În conformitate cu acest set de indicatori calitativi ai îngrijirii cirozei hepatice, a fost planificat și studiul nostru. Astfel, pentru a atinge scopul propus, noi am cercetat 131 de pacienți cu ciroză hepatică virală delta prin prisma strategiei de supraveghere pasivă și activă. Cohorta de pacienți cu ciroză hepatică virală delta a fost selectată pe o perioadă de patru ani, și a fost evaluată din punct de vedere a capacității de telemedicină. O primă etapă în studiu a fost identificarea poverii cirozei hepatice virale delta, prin cuantificarea anilor pierduți sau trăiți cu dizabilitate, astfel, obținând argumentul de ce este nevoie de o supraveghere meticuloasă a acestora. În cazul HCC secundar VHB, aproximativ o treime din decese și DALY au fost atribuite factorilor de risc modificabili pentru stilul de viață [10,20,25,157,158]. Carvalho și coautorii [71] au concluzionat că hepatita virală cronică și ciroza hepatică sunt responsabile pentru o povară semnificativă în Brazilia, afectând în principal bărbații apti de muncă. Se declară că 57.380 DALY (30,3 la 100.000 de locuitori) atribuite hepatitei cronice B și cirozei HBV, dintre care 41.262 DALY la bărbați. Cea mai mare parte a sarcinii este cauzată de YLL (47.015 sau 24.8/100.000), mai degrabă decât de YLD (10.365 sau 5.5/100.000). Din cauza paucității informației legate de VHD, acesta din urmă nu a fost analizată [71]. Datele din China, raportează că incidența de ciroză și alte boli hepatice cronice a scăzut semnificativ între 2010-2015 și ulterior înregistrează o stabilitate de la 2015-2019. Dar, este demonstrată o progresie a poverii

HCC cu o valoare peste 30% din numărul total de DALY pierduți urmare a infecției cronice cu VHB, chiar pe fundal de declarație de o scădere a influenței sociale a cirozei hepatice. Starea epidemiologică în legătura cu infecția cu VHD este destul de robustă. Infecția cu VHD accelerează dramatic progresia bolii hepatice către insuficiența hepatică sau HCC de cca 3 ori mai mare decât la pacienții cu monoinfecție HBV, cu contribuție manifestă către mortalitatea prematură, și cu un risc de 2 ori mai mare [21,22,26].

Datele noastre indică că ciroza hepatică virală delta afectează cel mai semnificativ adulții tineri și de vârstă mijlocie (30–59 ani). Deși incidența maximă apare la 30–44 ani, povara reală (măsurată prin YLL total) este mai mare la 45–59 ani, pentru că în acest interval mor mai mulți oameni sau pierd mai mulți ani de viață. După 60 de ani, chiar dacă există decese, ele costă mai puțini ani pierduți. Datele obținute în cohorta noastră raportează 13.17 ani pierduți din cauza dizabilității (YLD), într-un interval de 12 luni, obținuți din prevalența decompensării (ascită/EH) \times greutatea dizabilității (DW). Practic acest indice ne vorbește câtă suferință/limitare funcțională cumulat au avut toți pacienții din cohortă pe parcursul anului. YLL, a fost egal cu 716,80 ani, și reprezintă *ani de viață pierduți prin decese premature*, față de o speranță de viață standard. Este partea letală a poverii. Iar, DALY a fost egal cu 729,97 ani. Cu alte cuvinte, 729,97 ani de viață pierduți înseamnă suma anilor de viață pe care i-au pierdut, împreună, toți pacienții din lot care au decedat în perioada analizată, comparativ cu cât s-ar fi așteptat să trăiască în mod normal. Adică, nu este vorba de un singur om care „și-a pierdut 729,97 ani”, ci de toate decesele cumulate în cohorta analizată unde s-au înregistrat 23 de decese; fiecare decedat s-a petrecut la aproximativ 55 de ani însemnând, în medie, ≈ 31 ani de viață așteptată rămași (până la standardul global de $\approx 86,6$). Dacă urmărim calculul obținem $23 \times 31 \approx 716,8$ ani (este rezultatul -YLL. DALY va fi: $716,8 \text{ (YLL)} + 13,17 \text{ (YLD)}$). De aici vine cifra 729,97. Un fenomen grav se observă în cohorta analizată, și anume că $YLL \approx 98\%$ din DALY, aceasta însemnând că povara este dominată de mortalitate, nu de dizabilitate prelungită. Raportat la speranța de viață în Republica Moldova se observă valoarea mai redusă DALY, dar esența rămâne aceeași, predominând componenta YLL [154].

Pentru prima dată în țara noastră au fost analizați acești indici, care demonstrează că obiectivul primar în ciroza hepatică virală delta este *reducerea deceselor*, pentru că ele „cântăresc” aproape întreaga povară, iar țintele clinice devin: prevenirea și tratamentul agresiv al decompensării (ascită, EH, hemoragia din varice), și escaladarea timpurie în centre cu transplant hepatic sau cu terapie specifică. YLD există, dar e mic în raport cu YLL. Pacienții nu rămân „mult timp” în stări decompensate fără decedat; mai degrabă

decompensează și mor. Mesajul practic care reiese din aceste rezultate este că fereastra de intervenție este scurtă, iar urmărirea/ supravegherea densă și răspuns rapid la triggerii de alarmă.

Indicele DALY ne-a confirmat că pacienții cu ciroză hepatică virală delta pierd ani, datorită mortalității premature, dar și prezintă un număr mare de ani cu dizabilitate, astfel reprezentând o povară asupra sistemului de sănătate. Avem nevoie de explorarea DALY, deoarece este un instrument cu rol de priorizare a intervențiilor. Ne arată unde „pierdem” cel mai mult. În cohorta noastră pierderi mari se observă la decese. Poate să fie măsurător al progresului într-un mod agregat și comparabil (ex. „DALY/100 persoane-an” scade după introducerea supravegherii structurate). Poate fi un argument care ar convinge factorii de decizie. Un număr unic, intuitiv („ani de viață sănătoasă pierduți”), este ușor de înțeles pentru managementul spitalului, sau actorii din sănătate publică. Și poate fi o punte de legătură dintre cercetare și clinică. Datele obținute pot fi transformate în ținte operaționale (timp până la re-evaluare, praguri de laborator, Δ CLDQ), monitorizând dacă DALY scade. Din perspectiva clinică și a managementului, scăderea DALY/100 persoane-ani devine obiectivul central și măsura tangibilă a succesului intervenției de supraveghere în ciroza VHD.

Traectoria cercetării noastre a continuat cu analiza evenimentelor care se asociază cu supraveghere suboptimală în ciroza hepatică virală delta. Mai mult de 80% dintre pacienți evaluați au prezentat complicații, iar circa 55% dintre pacienți au avut respitalizări pe durata unui an după externare. 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. Evaluarea statistică ne-a permis să identificăm un scor – indice de risc de decompensare, acesta fiind indicele care stratifică pacienții în grupele de risc scăzut, mediu și înalt. Pacienții cu risc „mediu” și „înalt” concentrează circa 80 % din evenimente; programarea obligatorie la externare la 3 și 6 luni reduce probabilitatea de a rata fereastra terapeutică. Indicele de risc în 10 itemi, derivat pe cohorta principală și validat pe o cohortă independentă, a

discriminat 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 panelul minimal de analize, oferă un cadru practic pentru prioritizarea urmăririi și pentru reducerea decompensărilor și a (re)spitalizărilor [157]. Ratele ridicate de respitalizare și supravegherea insuficientă reprezintă preocupări semnificative în gestionarea pacienților cu ciroză hepatică. În unele țări, rata de respitalizare a fost propusă ca indicator național de calitate, care reflectă calitatea monitorizării și supravegherii pacientului cu ciroză hepatică [10,158,159]. În grupul nostru de studiu, datele analizate au arătat că fiecare punct suplimentar în scorul Child-Pugh crește rata (re)spitalizărilor cu 15%, iar trombocitopenia severă (<50 mii/mm³) se asociază cu un IRR (Incidence Rate Ratio) de 1,5, accentuând presiunea asupra resurselor spitalicești. Rezultatele obținute justifică monitorizarea diferențiată a pacienților cu ciroză hepatică virală delta. S-a observat că pacienții cu trombocite < 50 mii/mm³ și APRI > 2 au risc de 3 ori mai mare de respitalizare, deci trebuie evaluați la fiecare 3 luni. Modelul extins al supravegherii care a fost creat în baza datelor cohortei noastre, demonstrează că factori de acces (locul de trai) și severitatea bolii (indicele de risc) explică o parte importantă din „supravegherea insuficientă” – ceea ce justifică intervenții specifice (tele-monitorizare, alertă automată pentru pacienți cu indice de risc ridicat). Au fost sugerate două mecanisme majore ale supravegherii insuficiente (în cohorta noastră). Unul din ele ar fi că pacienții din afara municipiului Chișinău au șanse cu aproximativ 55 % mai mici de a fi monitorizați ≥ 12 luni, validând ipoteza accesului dificil la centrele de hepatologie specializată. Și un alt fenomen interesant este așa-numitul paradox al severității, coeficientul indicelui de risc în modelul de follow-up înregistrează OR < 1 , adică pacienții cu risc înalt sunt, paradoxal, mai puțin supravegheați pe termen lung. Acest fenomen poate fi explicat că acești pacienți se adresează foarte târziu la specialist, și nu mai au timp pentru a fi supravegheați. Rezultatul respectiv sugerează și o lacună organizațională, astfel, probabil protocoalele instituționale nu prioritizează cazurile cele mai vulnerabile.

Datele noastre confirmă necesitatea evaluării proactive a riscului de respitalizare. Curba ROC a modelului extins de supraveghere (AUC - 0,84) și forest-plot-ul coeficienților arată că includerea indexului de risc, împreună cu originea geografică și evenimentele clinice, îmbunătățește substanțial predicția pentru follow-up adecvat. Prin urmare, introducerea indicelui de risc în fișa de externare (cu stratificarea punctajului: 0-4 puncte: risc scăzut; 5-7: mediu; ≥ 8 : înalt) permite trierea rapidă a pacienților care necesită vizite la 3 luni, monitorizare și investigații imagistice suplimentare. Identificarea unor

predictori cu rol în decompensarea, respitalizarea și supravegherea insuficientă a pacienților cu ciroză hepatică virală delta prezintă un argument pentru asigurarea unor metode simple, ieftine și ușor de aplicat care ar îmbunătăți supravețuirea pacienților cu ciroză hepatică virală delta.

În cazul cercetării desfășurate de noi, am aplicat completarea chestionarului pentru boli hepatice cronice (CLDQ) [150] la externarea pacientului, pentru a înțelege calitatea vieții raportată de însuși pacientul - PRO (în literatura anglosaxonă PRO este patient-reported outcome). Prin PRO se înțelege orice rezultat privind starea de sănătate care este raportată direct de pacient, fără interpretare din partea medicului: simptome, limitări funcționale, impact psihosocial sau calitatea vieții. PRO-urile completează indicatorii biologici și de utilizare a serviciilor, adăugând perspectiva pacientului în evaluarea bolii și a intervențiilor. Am selectat CLDQ ca și instrument PRO din mai multe motive, unul dintre ele fiind autoraportarea. CLDQ este un chestionar auto-administrat care captează experiența subiectivă a pacientului (oboseală, simptome abdominale, activitate, îngrijorare, emoții, simptome sistemice). Prezintă specificitate pentru boala hepatică cronică compensată și decompensată. Domeniile au fost dezvoltate pornind de la relevanța lor clinică pentru pacienții cu boală hepatică cronică și ciroză, deci CLDQ surprinde dimensiuni pe care scorurile biologice nu le reflectă (suferință psihologică, fatigabilitate). CLDQ posedă proprietăți psihometrice. CLDQ este validat în multiple limbi (inclusiv și în limba română) [151] și contexte, cu fiabilitate internă bună și validitate de construct/discriminativă (diferențiază compensat vs decompensat). Prezintă sensibilitate la schimbare, astfel scorul total și pe domenii este responsabil la modificări clinice; literatura propune diferențe minime semnificative clinic (MSD) aproximativ $\geq 0,3$ pe scorul total (scală 1–7) și $\geq 0,5$ – $0,8$ pe domenii—praguri utile pentru a decide că o schimbare este „reală” și clinic relevantă. Deasemnea se remarcă prin interpretabilitate și utilizabilitate. CLDQ oferă un scor numeric simplu care poate fi monitorizat în timp, integrat în dosarul pacientului și folosit în luarea deciziilor (declanșarea unui consult sau a unor analize suplimentare).

Scorul CLDQ este binevenit de aplicat în supravegherea pacientului cu ciroză hepatică virală delta din mai multe considerente. Unul din ele ar fi că acest chestionar poate fi un semnal timpuriu de decompensare. În ciroza compensată, declinul calității vieții (de exemplu creșterea oboselii, anxietății) poate preceda apariția complicațiilor majore sau a (re)spitalizărilor. Conform studiilor un $\Delta\text{CLDQ} \leq -0,3$ indică o agravare cu relevanță clinică și justifică contact/reevaluare rapidă. Totodată, este o completare a

scorurilor de severitate MELD și Child – Pugh, care sunt scoruri biochimice și cuantifică severitatea hepatică, dar nu descriu povara simptomatică și impactul zilnic. CLDQ adaugă informație complementară, aliniată cu medicina centrată pe pacient. CLDQ poate fi ca și o ancoră pentru management personalizat. Astfel, integrat cu Indicele de risc al decompensării la externare, CLDQ permite stratificarea urmării: la același nivel de risc, un Δ CLDQ negativ activează vizită mai devreme, educație intensificată sau ajustarea tratamentului. În contextul obiectivelor cercetării noastre, CLDQ este fezabil pentru telemonitorizare. CLDQ poate fi colectat telefonic sau online (ePRO), având cost minim, fără necesar de deplasare; astfel, susține trasee hibride (față-în-față + la distanță) și reduce neprezentările. Și un alt aspect pe care îl atinge utilizarea acestui scor este că prin intermediul lui putem evalua impactul intervențiilor. În programe de optimizare (diuretice, management encefalopatie hepatică), CLDQ măsoară beneficiul perceput de pacient, util pentru audit intern și cercetare clinică. Deaceia noi, am selectat acest chestionar ca instrument de supravegherea la pacienții cu ciroză hepatică virală delta. Datele de specialitate din studii internaționale validează CLDQ ca și instrument-santină în decompensarea hepatică. Într-o cohortă de 402 pacienți cu ciroză, fiecare +1 punct CLDQ a redus riscul de spitalizare/mortalitate pe termen scurt cu circa 30%, independent de alți factori, acesta fiind argumentul direct pentru integrarea CLDQ în traseul de urmărire [147,148]. Unele studii arată corelații dintre CLDQ și scorul Child-Pugh, MELD, altele sugerează că HRQoL prin CLDQ surprinde dimensiuni clinice diferite de scorurile biochimice (deci fiind ca și informație complementară, nu redundantă). În ciroza compensată, CLDQ scade marcat la pacienții cu encefalopatie hepatică ocultă și fragilitate, fiind un semnal util pentru intensificarea monitorizării [1,15,144,146,158,159].

Revizuirile recente arată că telemedicina poate reduce (re)spitalizările și îmbunătăți QoL, dar dovezile sunt heterogene; există telemonitorizare de program la domiciliu unde CLDQ a fost folosit ca outcome și a arătat ameliorarea domeniului „oboseală”, dovadă că CLDQ poate funcționa ca indicator sensibil într-un program la distanță [11,15,117,123,126,127]. Pe de altă parte în ghidul Asociației Europene de Studiu a Ficatului (EASL) este descris impactul major al decompensării asupra supraviețuirii și calității vieții și recomandă integrarea PRO-urilor (inclusiv CLDQ) în îngrijirea centrată pe pacient în bolile hepatice [160].

În cercetarea noastră rezultatele obținute susțin implementarea CLDQ în practică și supraveghere prin efectul său asupra trierii rapide la externare, astfel scăderea scor CLDQ cu 2 puncte față de vizita precedentă, presupune spitalizare sau follow-up accelerat și

telemonitorizare. Acest lucru se aliniaza cu dovezile privind povara decompensării asupra QoL și supraviețuirii. Noi ne-am propus sa evaluăm efectul integrării CLDQ în supravegherea pacienților cu ciroză hepatică virală delta, aplicând metoda de supraveghere fizică versus telemonitorizarea. Supravegherea la distanță a fost aplicată pacienților care au acceptat si au fost instruiți cum să utilizeze aplicația viber pentru un consult online. Urmărirea cu vizite fizice la specialist a fost considerată când pacientul a fost consultat fizic la cabinetul specialistului sau medicului de familie. Ulterior am analizat si aderența la vizite, dar și numărul de spitalizări pe perioada de urmărire. Totodată, a fost apreciată și diferența medie Δ CLDQ (de la secvența T0 spre T3). Analiza statistică a relevat diferențe semnificative între pacienții cu CH VHD compensată și cei cu CH VHD decompensată la momentul T0 pentru toate domeniile CLDQ, cu scoruri superioare în lotul compensat ($p < 0.05$). La T1 și T2, diferențele s-au menținut pentru majoritatea domeniilor, însă la nivelul *preocupărilor* și al *simptomelor abdominale* semnificația statistică a fost mai redusă, indicând o convergență parțială a percepției pacienților după externare. Analiza evoluției în timp a demonstrat o scădere semnificativă a scorului global în lotul compensat ($p < 0.05$), în timp ce în lotul decompensat scorurile au rămas relativ stabile, fără ameliorare. Corelațiile calculate între domenii au arătat o asociere strânsă între *fatigabilitate* și *funcția emoțională* ($p < 0.01$), sugerând interdependența dintre simptomatologia fizică și starea psihologică. De asemenea, s-a evidențiat o corelație moderată între *preocupări* și *funcția emoțională* ($p < 0.05$), reflectând impactul *anxietății* asupra percepției evoluției bolii. Acestea au fost caracteristicile generale ale pacienților care au fost supuși supravegherii. Rezultatele cercetării noastre argumentează că CLDQ este strâns legat de severitate la externare și sensibil la îmbunătățirile clinice la 3–6 luni. Folosit împreună cu scorul bedside și cu „triggere” pe Δ CLDQ, devine un instrument practic pentru supraveghere proactivă, reducând decompensarea și, implicit, povara măsurată prin DALY. Pasul următor a fost să caracterizăm cele două grupe de pacienți care au fost supuse supravegherii, prin metoda online – 52 pacienți și prin metoda fizică – 30 pacienți. După cum observăm, din rezultatele obținute aderența la această metodă este mai mare, versus metoda fizică. Aderența la supraveghere: în grupul de pacienți cu vizita fizică se observă că 9 pacienți nu au fost la vizita de 3 luni, și 7 pacienți la vizita de 6 luni, iar în grupul cu tele-monitorizarea nu au revenit la consultația on-line 3 pacienți la 3 luni și 1 pacient la 6 luni. Evaluarea decompensării am măsurat-o prin rata respitalizării, astfel în grupul cu vizite fizice, au fost respitalizați 2 pacienți la 3 luni și 4 pacienți la 6 luni, în grupul cu tele-monitorizare a fost respitalizat doar 1 pacient la 3 luni. Analiza scorului global CLDQ

relevă o scădere progresivă de la 5.0 (T0) la 4.46 (T2) la compensați și de la 3.60 (T0) la 3.55 (T2) la decompensați, în cazul pacienților care au fost consultați în persoană. Iar la pacienții care au fost urmăriți prin telemonitorizare, au fost observate valori mai stabile, cu menținerea scorului la compensați 4.98 vs 4.6, o ușoară îmbunătățire la decompensați de la 3.99 (T0) la 3.85 (T2). Astfel, tele-monitorizarea a demonstrat o mai bună aderență în program, mai puține respitalizări și o stabilitate mai bună a calității vieții, în special la pacienții compensați.

Studiul nostru are și puncte forte, dar și unele limitări. Dintre *punctele forte* putem menționa metodologia solidă aplicată, utilizând regresia logistică multivariată și apoi penalizate (ridge), pentru a limita supraîncadrarea. Validarea externă, aplicarea indicelui pe o cohortă independentă (100 pacienți) cu AUC excelent (0,933), ceea ce aduce valoare științifică și robustețe. Identificarea indicelui de risc clinic simplu („bedside score”) bazat pe variabile binare, cu praguri clinice intuitive, ușor de implementat în practică (în fișa de externare). Definirea unui profil particular pentru ciroza provocată de infecția cu VHD, comparativ cu cea indusă de infecția cu VHB sau VHC, unde contează scorurile clasice, aici predomină complicațiile vasculare și oncologice (tromboză portală, HCC). Aplicabilitate practică ce presupune recomandarea de algoritm de monitorizare/supraveghere stratificat pe niveluri de risc (scăzut/mediu/înalt), cu recomandări de frecvență a controalelor. Un alt punct forte este analiza de calibrare a indicelui de risc. Astfel, pe lângă AUC, a fost inclusă și calibrarea, ceea ce întărește validitatea clinică acestui indice. *Elemente inovatoare* al studiului nostru sunt - utilizarea CLDQ longitudinal (externare – 3 luni – 6 luni), care este rar aplicată la pacienții cu CH VHD, deoarece majoritatea studiilor se opresc la evaluări transversale. Corelarea CLDQ cu starea decompensată versus compensată arată clar că scorurile de calitate a vieții pot funcționa ca „sensor clinic” pentru riscul de decompensare. Stabilitatea domeniului SS și a scorului global sugerează că acestea pot fi integrate ca predictorii indirecti de evenimente clinice. Semnificația practică a rezultatelor obținute în studiul nostru poate să rezume următoarele:

- Definirea unor predictorii simpli, ușor de măsurat, care prezic decompensarea pacientului cu CH VHD.
- Construirea unui indice de risc de decompensare validat extern – simplu, aplicabil imediat în practică, nu a mai fost identificat în studiile care au ca subiect boala hepatică indusă de VHD.

- Integrarea CLDQ (Chronic Liver Disease Questionnaire) ca instrument de monitorizare simptomatică, aduce perspectiva calității vieții în evaluarea riscului de decompensare la populația de pacienți cu CH VHD.
- Stratificarea pacienților în trei niveluri de risc și corelarea cu rata de decompensare și (re)spitalizări, prezintă utilitate clinică directă și potențial de integrare în ghiduri.
- Crearea unui algoritm, ușor de respectat și de implementat în activitatea zilnică a specialistului, care recomandă pașii pentru o supraveghere individualizată și semnalează triggerii de alarmă.

Cercetarea noastră are și limite, care reflectă următoarele: intervale de încredere largi (ex. OR pentru HCC >600, CI extrem de larg), acest rezultat sugerează număr mic de evenimente și instabilitate. Deasemenea, generalizabilitate limitată, deoarece ambele cohorte (de validare și de calibrare) provin din același centru spitalicesc. Mai este un moment care ar putea limita rezultatele cercetării, și anume că în definiția decompensării am inclus HCC, ceea ce nu este standard în toate protocoalele, iar aceasta poate limita comparabilitatea internațională (deși este binecunoscut că ciroza duce la dezvoltarea HCC în majoritatea cazurilor).

Limitele analizei noastre cu privire la telemedicină și ciroză hepatică, care de fapt reflectă caracterul fragil al sistemelor de monitorizare la domiciliu la nivel mondial sunt legate de variabilitatea și numărul limitat de studii, chiar și pentru cele cu rezultate similare. În al doilea rând, cadrul tehnologic avansează rapid, iar studiile pilot unice nu se bazează pe platforme și modele organizaționale solide; în consecință, acestea abordează de obicei subiecte și rezultate fragmentare.

5. 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 (Δ CLDQ). Δ 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, ce 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. Integrarea 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. Gülcicegi 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 GS. 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. Gulnara Aghayeva, Mario Rizzetto, Necati Ormeci, Adela Turcanu, Zaigham Abbas, Essam Bedewy, Chapter 23 - The worldwide medical impact of hepatitis D virus infection: Focus to Central Asia[®], Editor(s): Sanjaya K. Satapathy, Mamun-Al-Mahtab, Shivaram Prasad Singh, Sheikh Mohammad Fazle Akbar, Aftab Ala, Thomas D. Schiano, *Hepatology*, Academic Press, 2025, Pages 655-673, ISBN 9780443300523, <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-26710-9.00023-7>, <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780443267109000237>
 19. World Health Organization. Global hepatitis report 2024: action for access in low- and middle-income countries. World Health Organization; 2024 Apr 9. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
 20. Sheena BS, Hiebert L, Han H, Ippolito H, Abbasi-Kangevari M, Abbasi-Kangevari Z, Abastabar H, Abdoli A, Ali HA, Adane MM, Adegboye OA. Global, regional, and national burden of hepatitis B, 1990–2019: a systematic analysis for the Global

- Burden of Disease Study 2019. *The lancet Gastroenterology & hepatology*. 2022 Sep 1;7(9):796-829.
21. Wu XN, Xue F, Zhang N, Zhang W, Hou JJ, Lv Y, Xiang JX, Zhang XF. Global burden of liver cirrhosis and other chronic liver diseases caused by specific etiologies from 1990 to 2019. *BMC Public Health*. 2024 Feb 3;24(1): 363..
 22. Tham EK, Tan DJ, Danpanichkul P, Ng CH, Syn N, Koh B, Lim RY, Wijarnpreecha K, Teng ML, Nah BK, Sim BK. The global burden of cirrhosis and other chronic liver diseases in 2021. *Liver International*. 2025 Mar;45(3):e70001
 23. Țurcanu A, Cumpătă V, Tcaciuc E, Pineau P. Profilul hepatitei virale Delta în Republica Moldova–de la transmisia intrafamilială la evoluția clinică. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova*. 2020 Dec 29;25(4):16-25.
 24. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis delta virus. *Journal of hepatology*. 2023 Aug;79(2):433-60.
 25. Wang M, Yan L, Wang J, Jin Y, Zheng ZJ. Global burden of hepatitis B attributable to modifiable risk factors from 1990 to 2019: a growing contribution and its association with socioeconomic status. *Globalization and Health*. 2023 Mar 31;19(1):23. DOI: 10.1186/s12992-023-00922-z.
 26. Razavi-Shearer D, Child H, Razavi-Shearer K, Voeller A, Razavi H, Buti M, Tacke F, Terrault N, Zeuzem S, Abbas Z, Aghemo A. Adjusted estimate of the prevalence of hepatitis delta virus in 25 countries and territories. *Journal of Hepatology*. 2024 Feb 1;80(2):232-42.
 27. Țurcanu A., Cebanu E., Sajin O, Pineau P. Earlier liver cirrhosis onset in intrafamilial hepatitis Delta virus transmission in Moldova. *Romanian Journal of Infectious Diseases*, 2025, 28(1):32-4, DOI:10.37897/RJID.2025.1.5
 28. Țurcanu A. Evoluția infecției cronice virale delta– de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular: Teză de doctor în științe medicale: 321.01-Boli interne (hepatologie și gastroenterologie), 2021. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/16671>
 29. Gudima D, Taran N, Tofan-Scutaru L, Țurcanu A, Hotineanu A, Codreanu I, Peltec A. Liver cirrhosis induced by delta virus in Republic of Moldova: prevalence and mortality on the liver transplant waiting list. *Journal of Gastrointestinal and Liver Diseases*. 2018 May 16;27(S2):56-.
 30. Gish RG, Cohen C, Holden LR, Raymond D, Razavi H, Stiehl L, Thomas DL, Wedemeyer H, Wong RJ, Glenn JS, Terrault N. A call to reclassify the delta

- hepatitis virus as an orphan disease. *Hepatology Communications*. 2025 Jul 1;9(7):e0746
31. Chen M, Du D, Zheng W, Liao M, Zhang L, Liang G, Gong M. Small hepatitis delta antigen selectively binds to target mRNA in hepatic cells: a potential mechanism by which hepatitis D virus downregulates glutathione S-transferase P1 and induces liver injury and hepatocarcinogenesis. *Biochem Cell Biol*. 2019;97:130–139. doi: 10.1139/bcb-2017-0321.
 32. D'souza S, Lau KC, Coffin CS, Patel TR. Molecular mechanisms of viral hepatitis induced hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2020 Oct 14;26(38):5759-5783. doi: 10.3748/wjg.v26.i38.5759. PMID: 33132633; PMCID: PMC7579760.
 33. Buti M, Kachru N, Rock M, Ascanio M, Darba J, Kim C. Clinical Burden of Hepatitis Delta Virus in Spain: Incidence, Prevalence, and Associated Comorbidities. *JHEP Reports*. 2025 May 31:101471.
 34. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, Francoz C, Mookerjee RP, Trebicka J, Krag A, Laleman W, Gines P. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2018 Aug 1;69(2):406-60.
 35. Choudhury A, Kulkarni AV, Arora V, Soin AS, Dokmeci AK, Chowdhury A, Koshy A, Duseja A, Kumar A, Mishra AK, Patwa AK. Acute-on-chronic liver failure (ACLF): the 'Kyoto Consensus'—steps from Asia. *Hepatology international*. 2025 Feb 17:1-69.
 36. D'Amico, Gennaro^{1,2}; Zipprich, Alexander³; Villanueva, Cándid⁴; Sordà, Juan Antonio⁵; Morillas, Rosa Maria⁶; Garcovich, Matteo^{7,8}; García Retortillo, Montserrat⁹; Martinez, Javier¹⁰; Calès, Paul¹¹; D'Amico, Mario^{1,12}; Dollinger, Matthias¹³; García-Guix, Marta⁴; Gonzalez Ballerga, Esteban⁵; Tsochatzis, Emmanuel⁷; Cirera, Isabel⁹; Albillos, Agustín¹⁰; Roquin, Guillaume¹¹; Pasta, Linda¹; Colomo, Alan⁴; Daruich, Jorge⁵; Canete, Nuria⁹; Boursier, Jérôme¹¹; Dallio, Marcello¹⁴; Gasbarrini, Antonio⁸; Iacobellis, Angelo¹⁵; Gobbo, Giulia¹⁶; Merli, Manuela¹⁷; Federico, Alessandro¹⁴; Svegliati Baroni, Gianluca¹⁸; Pozzoni, Pietro¹⁹; Addario, Luigi²⁰; Chessa, Luchino²¹; Ridola, Lorenzo²²; Garcia-Tsao, Guadalupe^{23,24}. Further decompensation in cirrhosis: Results of a large multicenter cohort study supporting Baveno VII statements. *Hepatology* 79(4):p 869-881, April 2024. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000000652

37. Trebicka J, Fernandez J, Papp M, Caraceni P, Laleman W, Gambino C, Giovo I, Uschner FE, Jimenez C, Mookerjee R, Gustot T. The PREDICT study uncovers three clinical courses of acutely decompensated cirrhosis that have distinct pathophysiology. *Journal of hepatology*. 2020 Oct 1;73(4):842-54.
38. Bernardi M, Moreau R, Angeli P, Schnabl B, Arroyo V. Mechanisms of decompensation and organ failure in cirrhosis: from peripheral arterial vasodilation to systemic inflammation hypothesis. *J Hepatol*. 2015; 63(5): 1272-1284
39. Arroyo V, Angeli P, Moreau R, et al. The systemic inflammation hypothesis: towards a new paradigm of acute decompensation and multiorgan failure in cirrhosis. *J Hepatol*. 2021; 74(3): 670-685
40. Tuchendler E, Tuchendler PK, Madej G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. *Clinical and experimental hepatology*. 2018 Sep 10;4(3):158-64.
41. D'Amico G, Perricone G. Prediction of decompensation in patients with compensated cirrhosis: does etiology matter?. *Current Hepatology Reports*. 2019 Jun 15;18:144-56.
42. D'Amico G, Bernardi M, Angeli P. Towards a new definition of decompensated cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2022 Jan 1;76(1):202-7.
43. Bernardi, M., Zaccherini, G. (2025). Decompensated Cirrhosis. In: Alzaidi, Y., Gebily, M.A. (eds) *The Pharmacist's Expanded Role in Critical Care Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-031-77335-8_22
44. Laleman W, Claria J, Van der Merwe S, Moreau R, Trebicka J. Systemic inflammation and acute-on-chronic liver failure: too much, not enough. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018; 1027152.
45. Allen AM, Kim WR, Carrieri P, Canning R, Ou FS, Benson J, Olson JL, Venkatesh SK, Li J, Yin M, Eslami M. Population perspectives on benefits and harms of screening for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Hepatology*. 2025:10-97.
46. Schulz MS, Angeli P, Trebicka J. Acute and non-acute decompensation of liver cirrhosis (47/130). *Liver International*. 2025 Mar;45(3):e15861.
47. Trebicka J, Amoros A, Pitarch C, Titos E, Alcaraz-Quiles J, Schierwagen R, Deulofeu C, Fernandez-Gomez J, Piano S, Caraceni P, Oettl K. Addressing profiles of systemic inflammation across the different clinical phenotypes of acutely decompensated cirrhosis. *Frontiers in immunology*. 2019 Mar 19;10:476.

48. Moreau R, Clària J, Aguilar F, et al. Blood metabolomics uncovers inflammation-associated mitochondrial dysfunction as a potential mechanism underlying ACLF. *J Hepatol.* 2020; 72(4): 688-701.
49. Anstee QM, Castera L, Loomba R. Impact of non-invasive biomarkers on hepatology practice: Past, present and future. *J Hepatol.* 2022;76:1362–1378.
50. Thiele, Maja^{1,2}; Johansen, Stine^{1,2}; Israelsen, Mads^{1,2}; Trebicka, Jonel^{2,3,4}; Abralde, Juan G.⁵; Gines, Pere^{6,7,8,9}; Krag, Aleksander^{1,2}. Noninvasive assessment of hepatic decompensation. *Hepatology* 81(3):p 1019-1037, March 2025. | DOI: 10.1097/HEP.0000000000000618
51. Leeming DJ, Karsdal MA, Byrjalsen I, Bendtsen F, Trebicka J, Nielsen MJ, et al. Novel serological neo-epitope markers of extracellular matrix proteins for the detection of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013;38:1086–1096.
52. Daniels SJ, Leeming DJ, Eslam M, Hashem AM, Nielsen MJ, Krag A, et al. ADAPT: An algorithm incorporating PRO-C3 Accurately identifies patients with NAFLD and advanced fibrosis. *Hepatology.* 2019;69:1075–1086.
53. Madsen BS, Thiele M, Detlefsen S, Kjaergaard M, Møller LS, Trebicka J, et al. PRO-C3 and ADAPT algorithm accurately identify patients with advanced fibrosis due to alcohol-related liver disease. *Aliment Pharmacol Therap.* 2021;54:699–708.
54. Vali Y, Lee J, Boursier J, Petta S, Wonders K, Tiniakos D, et al. Biomarkers for staging fibrosis and non-alcoholic steatohepatitis in non-alcoholic fatty liver disease (the LITMUS project): A comparative diagnostic accuracy study. *Lancet Gastroenter Hepatol.* 2023;8:714–725
55. Praktijnjo M, Monteiro S, Grandt J, Kimer N, Madsen JL, Werge MP, William P, Brol MJ, Turco L, Schierwagen R, Chang J. Cardiodynamic state is associated with systemic inflammation and fatal acute-on-chronic liver failure. *Liver international.* 2020 Jun;40(6):1457-66.
56. Praktijnjo M, Monteiro S, Grandt J, Kimer N, Madsen JL, Werge MP, Illiam PW, Brol M, Turco L, Schierwagen R, Chang J. Systemic inflammation is associated with hyperdynamic circulation and predicts acute-on-chronic liver failure. *Zeitschrift für Gastroenterologie.* 2020 Jan;58(01):2-16.
57. Praktijnjo M, Simón-Talero M, Römer J, Roccarina D, Martínez J, Lampichler K, et al. Total area of spontaneous portosystemic shunts independently predicts hepatic encephalopathy and mortality in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology.* 2020;72:1140–1150

58. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Abraldes JG, Albillos A, Baiges A, Bajaj J, Bañares R, Barrufet M. Baveno VII—renewing consensus in portal hypertension. *Journal of hepatology*. 2022 Apr 1;76(4):959-74.
59. Park CC, Nguyen P, Hernandez C, Bettencourt R, Ramirez K, Fortney L, et al. Magnetic resonance elastography vs transient elastography in detection of fibrosis and noninvasive measurement of steatosis in patients with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology*. 2017;152:598–607
60. Dietrich C, Bamber J, Berzigotti A, Bota S, Cantisani V, Castera L, et al. EFSUMB Guidelines and Recommendations on the clinical use of liver ultrasound elastography, update 2017 (long version). *Eur J Ultrasound*. 2017;38:e16–e47
61. Carteri RB, Marroni CA, Ferreira LF, Pinto LP, Czermainski J, Tovo CV, Fernandes SA. Do Child-Turcotte-Pugh and nutritional assessments predict survival in cirrhosis: A longitudinal study. *World J Hepatol*. 2025;17:99183. doi: 10.4254/wjh.v17.i1.99183.
62. Ripoll C, Lastra P, Rincón D, Catalina V, Bañares R. Comparison of MELD, HVPG, and their changes to predict clinically relevant endpoints in cirrhosis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2012 Feb 1;47(2):204-11.
63. Pîrvu V. Analiza reperelor clinice-biologice și scorificarea pacienților cu ciroză hepatică în programul de transplant de ficat: Teză de doctor în științe medicale: 321.24-Transplantologie (Doctoral dissertation).
64. Pîrvu V, Hotineanu A, Ferdohleb A, Taran N, Buga D, Cucu I, Cotoneț I, Peltec A. Povara globală a bolilor hepatice și comparația diferitor scoruri prognostice de pe lista de așteptare pentru transplant de ficat.
65. Pîrvu V. Analiza și validarea diferitor scoruri prognostice pe populația cu ciroză hepatică din programul de transplant hepatic din Republica Moldova. *Chirurgia (București, Romania)*. 2022 Jun 11:221-2.
66. Gananandan K. Novel biomarkers for predicting outcomes in patients with decompensated cirrhosis (Doctoral dissertation, UCL (University College London)).
67. Guha IN, Harris R, Berhane S, Dillon A, Coffey L, James MW, Cucchetti A, Harman DJ, Aithal GP, Elshaarawy O, Waked I. Validation of a model for identification of patients with compensated cirrhosis at high risk of decompensation. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Oct 1;17(11):2330-8.

68. Stockdale AJ, Kreuels B, Henrion MY, Giorgi E, Kyomuhangi I, de Martel C, Hutin Y, Geretti AM. The global prevalence of hepatitis D virus infection: systematic review and meta-analysis. *Journal of hepatology*. 2020 Sep 1;73(3):523-32.
69. Paraschiv A. Hepatita cronică, ciroza hepatică și cancerul hepatic primar în Republica Moldova: epidemiologie, pronostic și strategie de combatere: Teză de doctor habilitat în științe medicale: 331.01–Epidemiologie (Doctoral dissertation). 2022. <https://repository.usmf.md/handle/20.500.12710/21593>
70. Lan Y, Wang H, Weng H, Xu X, Yu X, Tu H, Gong K, Yao J, Ye S, Shi Y, Sheng J. The burden of liver cirrhosis and underlying etiologies: results from the Global Burden of Disease Study 2019. *Hepatology Communications*. 2023 Feb 1;7(2):e0026.
71. de Carvalho JR, Villela-Nogueira CA, Perez RM, Portugal FB, Flor LS, Campos MR, Schramm JM. Burden of chronic viral hepatitis and liver cirrhosis in Brazil—the Brazilian Global Burden of Disease Study. *Annals of hepatology*. 2018 Mar 15;16(6):893-900.PMID: 29055917 DOI: 10.5604/01.3001.0010.5280.
72. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdelalim A, Abdollahi M. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-22. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1.
73. Khalid A, Farooque U, Laeeq T, Farooqui A, Farooque R, Shah SI, Mustafa A, Hassan SA, Ahmed M, Hussain N. Estimation of Disability-Adjusted Life Years among Patients Presenting with End-Stage Liver Disease. *Archives of Internal Medicine Research*. 2021;4:031-42.).
74. Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: a review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *Journal of Hepatology*. 2021 Jul 1;75:S3-13.
75. 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.)
76. Spînu C, Josanu C, Sajin O, Suveică L, Osoianu I. Studiarea și evaluarea impactului social calculat în baza indicatorului DALY produs de infecția cu virusul hepatitei virale B. *Arta Medica*. 2018 Apr 30;67(2):32-5.

77. 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):22-9.
78. Razavi-Shearer D, Gamkrelidze I, Pan C, Jia J, Berg T, Gray R, Lim YS, Chen CJ, Ocama P, Desalegn H, Abbas Z. Global prevalence, cascade of care, and prophylaxis coverage of hepatitis B in 2022: a modelling study. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2023 Oct 1;8(10):879-907. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32226-1.
79. Spînu C., Sajin O., și aut. Hepatitele virale B, C și D în Republica Moldova: realizări și probleme. *Sănătate Publică, Econ și Manag în Med*. 2019;482:352–63
80. Cebanu E, Turcanu A, Tcaciuc E, Sajin O. Indicatorul ani de viață ajustați la dizabilitate la pacienții cu infecție cronică virală Delta. *Revista de Științe ale Sănătății din Moldova: Moldovan Journal of Health Sciences: Congresul de medicină internă din Republica Moldova cu participare internațională, ediția IV, 13-14 septembrie 2024: culegere de rezumate*. 2024.
81. Ademi Z, Ackerman IN, Zomer E, Liew D. Productivity-adjusted life-years: a new metric for quantifying disease burden. *Pharmacoeconomics*. 2021 Mar;39(3):271-3.
82. Atiq O, Tiro J, Yopp AC, Muffler A, Marrero JA, Parikh ND, Murphy C, McCallister K, Singal AG. An assessment of benefits and harms of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2017 Apr;65(4):1196-205.
83. Țurcanu A., Cebanu E., Buruiană D., Respitalizarea ca indicator al supravegherii insuficiente în ciroza hepatică. *Arta Medica*. 2025, nr. 2(95), pp. 62-67. ISSN 1810-1852. DOI: 10.5281/zenodo.17508962
84. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, Loomba R. Global epidemiology of cirrhosis—etiology, trends and predictions. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*. 2023 Jun;20(6):388-98.
85. Rodrigues SG, Montani M, Guixé-Muntet S, De Gottardi A, Berzigotti A, Bosch J. Patients with signs of advanced liver disease and clinically significant portal hypertension do not necessarily have cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2019 Sep 1;17(10):2101-9.
86. Hirode G, Saab S, Wong RJ. Trends in the burden of chronic liver disease among hospitalized US adults. *JAMA network open*. 2020 Apr 1;3(4):e201997-.

87. Tansel A, Kramer J, Feng H, El-Serag HB, Kanwal F. Risk trajectories for readmission and death after cirrhosis-related hospitalization. *Digestive Diseases and Sciences*. 2019 Jun 15;64(6):1470-7.
88. Jencks SF, Williams MV, Coleman EA. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *New England Journal of Medicine*. 2009 Apr 2;360(14):1418-28.
89. Van Walraven C, Bennett C, Jennings A, Austin PC, Forster AJ. Proportion of hospital readmissions deemed avoidable: a systematic review. *Cmaj*. 2011 Apr 19;183(7):E391-402.
90. Ghaoui R, Friderici J, Desilets DJ, Lagu T, Visintainer P, Belo A, Sotelo J, Lindenauer PK. Outcomes associated with a mandatory gastroenterology consultation to improve the quality of care of patients hospitalized with decompensated cirrhosis. *Journal of hospital medicine*. 2015 Apr;10(4):236-41.
91. Berman K, Tandra S, Forssell K, Vuppalanchi R, Burton Jr JR, Nguyen J, Mullis D, Kwo P, Chalasani N. Incidence and predictors of 30-day readmission among patients hospitalized for advanced liver disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011 Mar 1;9(3):254-9.
92. Volk ML, Tocco RS, Bazick J, Rakoski MO, Lok AS. Hospital readmissions among patients with decompensated cirrhosis. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2012 Feb 1;107(2):247-52.
93. Kanwal F, Tapper EB, Ho C, Asrani SK, Ovchinsky N, Poterucha J, Flores A, Ankoma-Sey V, Luxon B, Volk M. Development of quality measures in cirrhosis by the Practice Metrics Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1787-97.
94. Dahl, T.F., Cowie, B.C., Biggs, BA. et al. Health literacy in patients with chronic hepatitis B attending a tertiary hospital in Melbourne: a questionnaire based survey. *BMC Infect Dis* 14, 537 (2014)
95. Freundlich Grydgaard M, Bager P. Health literacy levels in outpatients with liver cirrhosis. *Scand. J. Gastroenterol*. 2018; 53:1584–1589
96. WHO | Health Literacy [Internet]. [cited 2020 Nov 30]
97. Osborne RH, Batterham RW, Elsworth GR, Hawkins M, Buchbinder R. The grounded psychometric development and initial validation of the Health Literacy Questionnaire (HLQ). *BMC Public Health*. 2013;13:658. doi: 10.1186/1471-2458-13-658

98. Alexa Z, Lozan O. Alfabetizarea în sănătate a persoanelor cu diabet zaharat tip 2. Managementul sănătății publice: realizări, provocări și perspective 2024: Culegere de rezumate științifice. 2024.
99. Kaps L, Hildebrand K, Nagel M, Michel M, Kremer WM, Hilscher M, Galle PR, Schattenberg JM, Wörns MA, Labenz C. Risk factors for poorer health literacy in patients with liver cirrhosis. *PLoS One*. 2021 Jul 27;16(7):e0255349.
100. Trivedi HD, Tapper EB. Interventions to improve physical function and prevent adverse events in cirrhosis. *Gastroenterol. Rep.* 2018 ;6:13–20. doi: 10.1093/gastro/gox042.
101. Murphy SL, Richardson JK, Blackwood J, Martinez B, Tapper EB. Neurocognitive and Muscular Capacities Are Associated with Frailty in Adults with Cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.* 2020; 65:3734–3743.
102. Orman Erik S., Ghabril, M.S., Desai P. Archita, et.al. Patient-Reported Outcome Measures Modestly Enhance Prediction of Readmission in Patients with Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Vol. 20, Issue 6, 2022, Page e1426-e1437, ISSN 1542-3565)
103. Orman Erik S., Marwan Ghabril, Naga Chalasani Poor Performance Status Is Associated With Increased Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016 Aug;14(8):1189-1195.e1.
104. Patel AA, Tapper EB, Kanwal F, Woodrell CD, Hansen L, Lai JC, Rogal S, McDermott C, Rakoski M, Ufere NN. Targets and study design for symptom-focused trials aimed at patients with cirrhosis: An expert consensus. *Hepatology Communications.* 2023 Jun 1;7(6):e0135.
105. Tapper EB, Parikh ND. Diagnosis and management of cirrhosis and its complications: a review. *Jama.* 2023 May 9;329(18):1589-602.
106. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, et al. Baveno VII — renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* 2021;76:959-974
107. Agenția de Guvernare electronică; <https://statistica.gov.md>/Popescu A. Rețelele sociale în sectorul public. In *Teoria și practica administrării publice 2015* (pp. 395-398).
108. Lee SM, Lee DH. Healthcare wearable devices: an analysis of key factors for continuous use intention. *Serv Bus.* 2020; 14:503. doi: 10.1007/S11628-020-00428-3).

109. Rutherford JJ. Wearable technology. *IEEE Eng Med Biol Mag.* 2010; 29:19–24. doi: 10.1109/MEMB.2010.936550
110. Steil GM, Rebrin K, Darwin C, et al. Feasibility of automating insulin delivery for the treatment of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2006;55:3344–3350. doi: 10.2337/DB06-0419
111. Dhruva SS, Shah ND, Vemulapalli S et al (2021) Heart watch study: protocol for a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Open* 11. 10.1136/BMJOPEN-2021-054550
112. Parasuraman S, Sam AT, Yee SWK, et al. Smartphone usage and increased risk of mobile phone addiction: A concurrent study. *Int J Pharm Investig.* 2017;7:125
113. Case L., Wright J., Ryan Y. Comparison of hepatitis C treatment outcomes between telehepatology and specialty care clinics in the era of direct-acting antivirals. *J. Telemed. Telecare.* 2021;27:463–468. doi: 10.1177/1357633X19885750.
114. Su G.L., Glass L., Tapper E.B., Van T., Waljee A.K., Sales A.E. Virtual Consultations Through the Veterans Administration SCAN-ECHO Project Improves Survival for Veterans With Liver Disease. *Hepatology.* 2018;68:2317–2324. doi: 10.1002/hep.30074..
115. Sliwinski MJ, Mogle JA, Hyun J, et al. Reliability and validity of ambulatory cognitive assessments. *Assessment.* 2018;25:14. doi: 10.1177/1073191116643164
116. Marhe R, Waters AJ, van de Wetering BJM, Franken IHA. Implicit and explicit drug-related cognitions during detoxification treatment are associated with drug relapse: an ecological momentary assessment study. *J Consult Clin Psychol.* 2013;81:1. doi: 10.1037/A003075
117. Sack, J · Hashemi, N Smartphone-based remote health monitoring-implications for healthcare delivery in patients with cirrhosis. *J Gen Intern Med.* 2019; 34:2726-2727
118. Bloom, PP · Marx, M · Wang, TJ · et al. Attitudes towards digital health tools for outpatient cirrhosis management in patients with decompensated cirrhosis. *BMJ Innov.* 2020; 6:18-25.

119. Yau MT, Tsien C. Telemedicine approaches for patients with cirrhosis, including vulnerable populations: A narrative review. *Canadian Liver Journal*. 2025 May 1;8(2):329-43.
120. Luo J, Tong L, Crotty BH, Somai M, Taylor B, Osinski K, George B. Telemedicine adoption during the COVID-19 pandemic: gaps and inequalities. *Applied clinical informatics*. 2021 Aug;12(04):836-44.
121. Oyelade T, Canciani G, Carbone G, Alqahtani JS, Moore K, Mani AR. Heart rate variability in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Physiological Measurement*. 2021 May 1;42(5):055003.
122. Tapper, EB · Ospina, E · Salim, N · et al. Lactulose therapy for patients with cirrhosis, portal hypertension, and poor patient-reported outcomes: the Mi-Kristal trial. *Hepatology*. 2023; 78:1159-1167
123. Ganapathy, D · Acharya, C · Lachar, J · et al. The patient buddy app can potentially prevent hepatic encephalopathy-related readmissions. *Liver Int*. 2017; 37:1843-1851
124. Buckholz AP, Rosenblatt R. Remote monitoring of cognition in cirrhosis and encephalopathy: future opportunity and challenge. *Metab Brain Dis*. 2023 Jun;38(5):1737-1747. doi: 10.1007/s11011-022-01134-x.
125. Lin, F.-P. · Bloomer, P.M. · Grubbs, R.K. Low daily step count is associated with a high risk of hospital admission and death in community-dwelling patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022; 20:1813-1820.e2
126. Lee, T.C. · Kaiser, T.E. · Alloway, R. Telemedicine based remote home monitoring after liver transplantation: results of a randomized prospective trial. *Ann Surg*. 2019; 270:564-572
127. Ismond KP, Eslamparast T, Farhat K, et al. Assessing patient proficiency with internet-connected technology and their preferences for e-health in cirrhosis. *J Med Syst*. 2021;45:3. doi: 10.1007/S10916-021-01746-3
128. Acharya C, Shaw J, Duong N et al (2022) QuickStroop, a shortened version of encephalapp, detects covert hepatic encephalopathy with similar accuracy within one minute. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 10.1016/J.CGH.2021.12.047
129. Moore RC, Ackerman RA, Russell MT et al (2022) Feasibility and validity of ecological momentary cognitive testing among older adults with mild cognitive impairment. *Front Digit Health* 4. 10.3389/FGTH.2022.946685

130. Reiners F, Sturm J, Bouw LJW, Wouters EJM (2019) Sociodemographic factors influencing the use of ehealth in people with chronic diseases. *Int J Environ Res Public Health* 16. 10.3390/IJERPH16040645
131. Louissant J, Lok A, Fortune BTE (2020) Acceptance and use of a smartphone application in cirrhosis. *Liver International*.
132. Milani Rv, Lavie CJ, Bober RM, et al. Improving hypertension control and patient engagement using digital tools. *Am J Med.* 2017;130:14–20. doi: 10.1016/j.amjmed.2016.07.029
133. Kane CK, Gillis K. The use of telemedicine by physicians: still the exception rather than the rule. *Health Aff* 2018; 37:1923–1930. doi: 10.1377/HLTHAFF.2018.05077
134. Zhou YY, Kanter MH, Wang JJ, Garrido T (2017) Improved quality of care through e-mail between physicians and patients. *29:1370–1375.* 10.1377/HLTHAFF.2010.0048.
135. Bloom, PP · Robin, J · Xu, M · et al. Hepatic encephalopathy is associated with slow speech on objective assessment. *Am J Gastroenterol.* 2021; 116:1950-1953).
136. Bloom PP. HEAR-MHE: point-of-care analysis of recorded speech as a novel method to detect hepatic encephalopathy. *The Liver Meeting; Nov 15–19, 2023*
137. Matini, L · Chapman, TP · Kantschuster, R · et al. Development of the escalation of therapy or intervention (ETI) calculator for patients with ulcerative colitis using ePROMs. *J Crohns Colitis.* 2023; 17:1744-1751
138. Orman E. A remote interactive exercise program for patients with cirrhosis and frailty: the fitness improvement with telehealth (FIT) pilot experience. *The Liver Meeting; Nov 15–19, 2023.*
139. Thuluvath A, Polineni P, Morrissey S, et al. Home-based liver frailty intervention (LIFT) is feasible and decreases frailty in liver transplant candidates. *The Liver Meeting; Nov 15–19, 2023*
140. Gananandan, K · Thomas, V · Woo, WL · et al. Fat mass: a novel digital biomarker for remote monitoring that may indicate risk for malnutrition and new complications in decompensated cirrhosis *BMC Med Inform Decis Mak.* 2023; 23:180

141. Hayward, KL · Valery, PC · Martin, JH · et al. Medication beliefs predict medication adherence in ambulatory patients with decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2017; 23:7321-7331
142. Thomson, MJ · Lok, ASF · Tapper, EB Appropriate and potentially inappropriate medication use in decompensated cirrhosis *Hepatology.* 2021; 73:2429-2440
143. Thayaparan AJ, Mahdi E. The Patient Satisfaction Questionnaire Short Form (PSQ-18) as an adaptable, reliable, and validated tool for use in various settings [Internet] *Med Educ Online.* 2013; 18:21747. <https://doi.org/10.3402/meo.v18i0.21747>.
144. Le LB, Rahal HK, Viramontes MR, Meneses KG, Dong TS, Saab S. Patient satisfaction and healthcare utilization using telemedicine in liver transplant recipients. *Dig Dis Sci.* 2019; 64:1150–1157.
145. Mauro Marciano Torres, Telemedicine Improves Access to Hepatology Consultation with High Patient Satisfaction, *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.04.017>
146. Talal AH, Sofikitou EM, Wang K, Dickerson S, Jaanimägi U, Markatou M. High Satisfaction with Patient-Centered Telemedicine for Hepatitis C Virus Delivered to Substance Users: A Mixed-Methods Study. *Telemed J E Health.* 2023 Mar;29(3):395-407.
147. Kim R.G., Medina S.P., Magee C, et al. Fatty liver and the coronavirus disease 2019 pandemic: health behaviors, social factors, and telemedicine satisfaction in vulnerable populations. *Hepatol Commun*, 6 (5) (2022), pp. 1045-1055
148. Priyanka Athavale, Robert J. Wong, Derek D. Satre, Alexander Monto, Ramsey Cheung, Jennifer Y. Chen, Steven L. Batki, Michael J. Ostacher, Hannah R. Snyder, Brigita D. Widiarto, Seo Yoon Oh, Meimei Liao, Adele M.L. Viviani, Mandana Khalili, Telehepatology Use and Satisfaction Among Vulnerable Cirrhosis Patients Across Three Healthcare Systems in the Coronavirus Disease Pandemic Era, *Gastro Hep Advances*, Volume 3, Issue 2, 2024, Pages 201-209
149. Gananandan K, Kazankov K, Tapper EB, Mookerjee RP. The new digital era in decompensated cirrhosis. *The Lancet Digital Health.* 2025 Jan 1.
150. 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.
151. 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
152. Yip MP, Chang AM, Chan J, MacKenzie AE. Development of the Telemedicine Satisfaction Questionnaire to evaluate patient satisfaction with telemedicine: a preliminary study. *J Telemed Telecare*. 2003;9(1):46-50. doi: 10.1258/135763303321159693. PMID: 12641893
153. Musgrove P. Investing in health: the 1993 world development report of the world bank.
154. https://statistica.gov.md/ro/durata-medie-a-vietii-in-anul-2023-9578_61379.html;
155. https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1,
156. <https://ilostat.ilo.org/methods/concepts-and-definitions/forms-of-work/>
157. Kanwal F, Tapper EB, Ho C, Asrani SK, Ovchinsky N, Poterucha J, Flores A, Ankoma-Sey V, Luxon B, Volk M. Development of Quality Measures in Cirrhosis by the Practice Metrics Committee of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1787-1797. doi: 10.1002/hep.30489. Epub 2019 Mar 12. Erratum in: *Hepatology*. 2019 Nov;70(5):1880. doi: 10.1002/hep.30968. PMID: 30586188.
158. 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
159. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, et al. Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2019;70:54-59. doi:10.1016/j.ejim.2019.09.004 <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.042>.
160. Yki-Järvinen H, Christos L, Verkade HJ, Karlsen TH, Pryke R, Flisiak R, Kelly D, Simonova M, Serra-Burriel M, Ginès P, Lerouge A. The EASL-Lancet Liver Commission: protecting the next generation of Europeans against liver disease complications and premature mortality.

Anexe

Anexa 1. Vizita primară a pacientului

Anexa 2. Chestionarul privind Boala Hepatică Cronică (CLDQ)

Anexa 3. Chestionarului de satisfacție în telemedicină

Anexa 4. Certificat de inovație ”Aplicarea o serie de instrumente cu indicatorul DALY la pacienții cu infecție virală Delta în Republica Moldova”

Anexa 5. Act de implementare ”Aplicarea o serie de instrumente cu indicatorul DALY la pacienții cu infecție virală Delta în Republica Moldova”

Anexa 6. Certificat de inovație ” Instrument de evaluare a calității vieții la pacientul cu ciroză hepatică”

Anexa 7. Acte de implementare ” Instrument de evaluare a calității vieții la pacientul cu ciroză hepatică”

Anexa 8. *Diplomă și Medalie de Aur* din cadrul evenimentului ”The 5th International Exhibition INVENTCOR 4-6 April 2024“- Deva, România

Anexa 9. *Diplomă și Medalie de Argint* din cadrul evenimentului “The 16th European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT, 6-9 june 2024” Iași, România

Anexa 1 .Vizita primară a pacientului

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie “Nicolae Testemițanu”

Data _____

Vizita PRIMARĂ a subiectului cod _____

- Verificarea pentru criteriile de includere/ excludere: DA / NU
- Caracteristici demografice și de bază:

Sexul: Bărbat

Femeie

Anul nașterii _____ Vârsta _____

Etnia _____ Rasa _____

Locul nașterii _____ Urban/ rural

Nivel academic primar/secundar/universitar

Statut marital casatorit/altul

- Vârsta apariției primelor semne clinice _____
- HBV acut _____ *
- Vârsta apariției HDV _____ *
- Vârsta diagnosticării CHD _____
- Anamneza eredo-colaterală (rude bolnave cu boală hepatică) DA / Nu
- Parametrii hematologici: Trombocite _____
- Parametrii biochimici:

ALT _____ AST _____ Albumina _____ Creat _____ Bili _____ INR _____ Na _____

- Evaluarea severității hepatice: ChildPugh _____ MELD Na _____.

- Endoscopia digestivă superioară:

Varice gr I / Gr II / Gr III /Gr IV/Lipsesc

HDS din varice Da / Nu

Endoligaturare Da / Nu

- Encefalopatia Hepatică Nu / Da I II III IV

- Ascita Nu / Da ușoară/moderată/refractară

- HCC Da / Nu

- Tromboză portal Da / Nu

- Transplant hepatic Da /Listat /Nu

- TAV Tenofovir/ Interferon/ Bulevertide/ neagă

Semnătura _____

Anexa 2. Chestionarul privind Boala Hepatică Cronică (CLDQ)

Acest chestionar este conceput pentru a afla cum v-ați simțit în ultimele două săptămâni. Veți fi întrebat(ă) despre simptomele pe care le-ați avut în legătură cu boala dvs. de ficat, cum v-a afectat boala în efectuarea activităților și cum a fost dispoziția dvs. Vă rugăm să completați toate întrebările și să selectați **un** singur răspuns pentru fiecare întrebare.

1. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-a deranjat o senzație de balonare abdominală?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

2. Cât timp, în ultimele două săptămâni, ați avut o senzație de oboseală sau extenuare?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

3. Cât timp, în ultimele două săptămâni, ați avut durere corporală?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

4. Cât de des, în ultimele două săptămâni, v-ați simțit somnoros(oasă) în timpul zilei?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

5. Cât timp, în ultimele două săptămâni, ați avut durere abdominală?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp

- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

6. Cât timp, în ultimele două săptămâni, tăierea respirației a fost o problemă pentru dvs. în activitățile zilnice?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

7. Cât timp, în ultimele două săptămâni, nu ați putut să mâncați atât de mult cât doreați?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

8. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-a deranjat faptul că vi s-au redus puterile?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

9. Cât de des, în ultimele două săptămâni, v-a fost greu să ridicați sau să cărați obiecte grele?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

10. Cât de des, în ultimele două săptămâni, v-ați simțit anxios(oasă)?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp

- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

11. Cât de des, în ultimele două săptămâni, ați avut o senzație de nivel scăzut al energiei?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

12. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați simțit nefericit(ă)?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

13. Cât de des, în ultimele două săptămâni, ați avut o senzație de somnolență?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

14. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-a deranjat o limitare a alimentației dvs.?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

15. Cât de des, în ultimele două săptămâni, ați fost irascibil(ă)?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp

- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

16. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-a fost dificil să dormiți noaptea?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

17. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-a deranjat o senzație de disconfort abdominal?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

18. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați făcut griji în legătură cu impactul bolii dvs. de ficat asupra familiei dvs.?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

19. Cât timp, în ultimele două săptămâni, ați avut fluctuații ale dispoziției?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

20. Cât timp, în ultimele două săptămâni, nu ați putut să adormiți noaptea?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

21. Cât de des, în ultimele două săptămâni, ați avut crampe musculare?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

22. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați făcut griji că simptomele dvs. se vor transforma în probleme majore?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

23. Cât timp, în ultimele două săptămâni, ați avut gura uscată?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

24. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați simțit deprimat(ă)?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

25. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați făcut griji că afecțiunea dvs. s-ar putea înrăutăți?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

26. Cât timp, în ultimele două săptămâni, ați avut probleme de concentrare?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

27. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-a deranjat o senzație de mâncărime?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

28. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați făcut griji că nu vă veți simți niciodată mai bine?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

29. Cât timp, în ultimele două săptămâni, v-ați simțit preocupat(ă) cu privire la disponibilitatea unui ficat, în cazul în care ați avea nevoie de un transplant de ficat?

- 1 Tot timpul
- 2 Cea mai mare parte din timp
- 3 O bună parte din timp
- 4 O parte moderată din timp
- 5 O mică parte din timp
- 6 O infimă parte din timp
- 7 Deloc

Anexa 3 . Chestionarului de satisfacție în telemedicină (TSQ)					
	Acord total	Acord	Incert	Dezacord	Dezacord total
1. Pot ușor să am acces la ajutor medical	1	2	3	4	5
2.Nu am dificultăți în a auzi clar medicul	1	2	3	4	5
3.Medicul este apt să-mi înțeleagă clar condiția mea	1	2	3	4	5
4.Pot să văd medicul meu ca și în persoană	1	2	3	4	5
5.Nu am necesitate de ajutor tehnic în timpul utilizării	1	2	3	4	5
6.Mă simt confortabil în comunicarea cu medicul	1	2	3	4	5
7.Consider că ajutorul medical acordat prin telemedicina este consistent	1	2	3	4	5
8.Pot obține un acces mai bun la serviciile medicale prin utilizare de telemedicină	1	2	3	4	5
9.Telemedicina imi economisește timpul meu de vizită la consult specializat sau spital	1	2	3	4	5
10.Am obținut o atenție adecvată	1	2	3	4	5
11.Telemedicina imi acordă ajutorul necesar	1	2	3	4	5
12.Găsesc telemedicina ca o cale acceptabilă de a primi servicii medicale	1	2	3	4	5
13.Voi utiliza serviciile de telemedicina din nou	1	2	3	4	5
14.Sunt satisfăcut de serviciile medicale oferite prin telemedicină	1	2	3	4	5

Instrucțiuni !!!Pe o scară de la 1 la 5 în direcție crescătoare alegeți gradul de satisfacție în aprecierea serviciilor de telemedicină (medicina la distanță)

1. Foarte mulțumit
2. Mulțumit
3. Satisfăcător
4. Nemulțumit
5. Foarte nemulțumit

INFORMAȚII PRIVIND VALORIFICARE REZULTATELOR CERCETĂRII

Anexa 4. Certificat de inovație ”Aplicarea o serie de instrumente cu indicatorul DALY la pacienții cu infecție virală Delta în Republica Moldova”



Anexa 5. Act de implementare ”Aplicarea o serie de instrumente cu indicatorul DALY la pacienții cu infecție virală Delta în Republica Moldova”

	INSTITUȚIA PUBLICĂ UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE ”NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA
	Institutul Național de Cercetare în Medicină și Sănătate
<p>APROB Prorector pentru activitate de cercetare și inovare, USMF „Nicolae Testemițanu” din RM dr. hab. șt. med., conf. univ. <i>Jana Chihai</i> "02" Septembrie 2025</p>	
<p>ACTUL nr. 78 DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI (în procesul științific – practic)</p>	
<p>1. Denumirea: APLICAREA O SERIE DE INSTRUMENTE CU INDICATORUL DALY LA PACIENȚII CU INFECȚIE VIRALĂ DELTA DIN REPUBLICA MOLDOVA</p>	
<p>2. Autori: CEBANU Ecaterina , medic gastroenterolog, ȚURCANU Adela , dr. hab. șt. med., conf. univ., TCACIUC Eugen, dr. hab. șt. med., prof. univ, SAJIN Octavian, dr. hab. șt. med., conf. univ.</p>	
<p>3. Numărul inovației: Nr.6393 din 01 August 2025.</p>	
<p>4. Unde și când a fost implementată: Secția de Hepatologie a IMSP SCR “Timofei Moșneaga” perioada 2021-2025 aa..</p>	
<p>5. Eficacitatea implementării: (1) DALY este o măsură sumară utilizată pe scară largă a sănătății populației, care combină anii de viață pierduți din cauza mortalității și anii de viață sănătoasă pierduți din cauza dizabilității, (2) Ponderea dizabilități asociată fiecărei condiții de sănătate este în prezent fixată în toate contextele sociale, culturale și de mediu. Boala hepatică provocată de VHD atât la nivel individual, familial și social conduce la implicarea resurselor financiare, socioeconomice, pierderea productivității, handicapuri și costuri juridice. Efectele economice ale bolii sunt, de asemenea, foarte mari, deoarece, de obicei, leziunile hepatice apar la persoanele relativ tinere (3) Poverile economice reale ale bolii hepatice induse de VHD la nivel național nu sunt cunoscute. În acest scop ne propunem să explorăm povara social, economică a anilor de viață ajustați (DALY) apoi difuzarea la nivelul GBD OMS , în scop de sensibilizare a factorilor de decizie</p>	
<p>6. Rezultatele: Metoda de calcul a DALY permite evaluarea eficientă a impactului social prin boala indusă de VHD și determinare finită a poverii. Propunerea se prezintă a fi una utilă și a fost implementată în activitatea secției de Hepatologie a IMSP SCR.</p>	
<p><i>Prezenta inovație este implementată conform descrierii în cerere.</i></p>	
<p>Departament Cercetare, Șef Departament, dr. hab. șt. med., prof. univ.</p>	<p><i>Elena RAEVSCHI</i> Elena RAEVSCHI</p>
<p>Director interimar IMSP SCR “Timofei Moșneaga” dr. șt. med., conf. univ.</p>	<p><i>Andrei UNCUTA</i> Andrei UNCUTA</p>
<p><i>dufrazu,</i></p>	

Anexa 6. Certificat de inovație ” Instrument de evaluare a calității vieții la pacientul cu ciroză hepatică”



Anexa 7. Act de implementare ” Instrument de evaluare a calității vieții la pacientul cu ciroză hepatică”

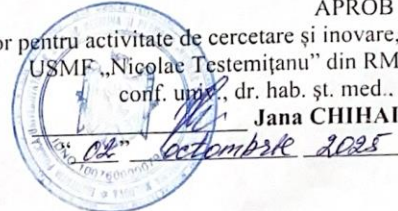


INSTITUȚIA PUBLICĂ
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU” DIN REPUBLICA MOLDOVA

5
Pag. / 5

APROB
Prorector pentru activitate de cercetare și inovare,
USMF „Nicolae Testemițanu” din RM
conf. univ., dr. hab. șt. med..

Jana CHIHAI



ACTUL nr. 79
DE IMPLEMENTARE A INOVAȚIEI
(în procesul științifico – practic)

1. **Denumirea ofertei pentru implementare:** „INSTRUMENT DE EVALUARE A CALITĂȚII VIEȚII PACIENTULUI CU CIROZĂ HEPATICĂ”
2. **Autori:** ȚURCANU A., dr. hab. șt. med., conf. univ., CEBANU E., doctorandă, medic gastroenterolog; BURUIANĂ D., doctorandă, medic-rezident gastroenterolog; CUMPĂȚĂ V., dr. șt. med., asist. univ.
3. **Numărul inovației:** Nr.6394 din 01 august 2025
4. **Unde și când a fost implementată:** Metoda a fost implementată în IMSP SCR ”Timofei Moșneaga”, secția hepatologie și IMSPD ”Serviciul medical al MAI”, secția terapie nr.1 ca parte componentă a evaluării unui pacient cu boală cronică hepatică avansată, în 2021-2025 aa.
5. **Eficacitatea implementării:** Valoarea aplicativă a utilizării chestionarului CLDQ se evidențiază în practica clinică prin facilitarea standardizării îngrijirii pacienților cu boli hepatice cronice avansate. Prin integrarea acestui instrument validat în evaluarea sistematică a calității vieții, se poate asigura un acces echitabil la îngrijiri medicale de înaltă calitate, bazate pe dovezi actuale și furnizate de echipe multidisciplinare cu experiență și resurse adecvate.
6. **Rezultatul implementării:** CLDQ este un instrument practic și eficient în evaluarea calității vieții la pacienții cu ciroză hepatică, iar corelația între scorurile obținute prin CLDQ și severitatea bolii hepatice conferă acestui chestionar un dublu rol: nu doar de monitorizare a stării generale a pacientului, ci și de diferențiere a stadiilor de progresie a bolii. Astfel, utilizarea sa în practica clinică contribuie la o evaluare mai nuanțată a impactului bolii asupra pacientului și permite personalizarea strategiilor terapeutice.

Prezența inovație este implementată conform descrierii în cerere.

Șef departament, Departamentul Cercetare,
dr. hab. șt. med., prof. univ.


RAEVSCI Elena

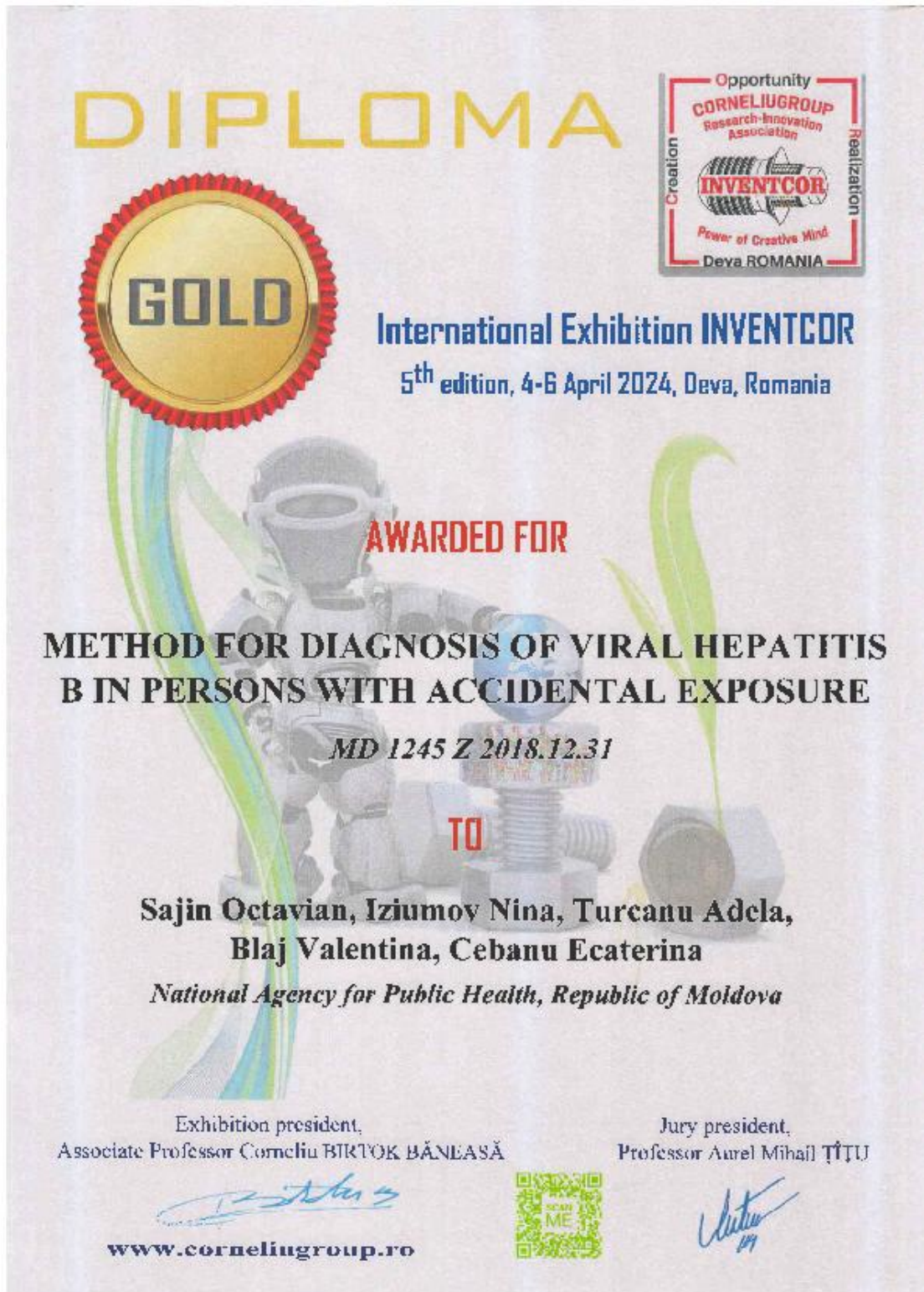
Director interimar , ISMP SCR ”Timofei Moșneaga”,
Dr. șt. med., conf. univ.


UNCUTA Andrei



5

Anexa 8. Diplomă și Medalie de Aur din cadrul evenimentului ”The 5th International Exhibition INVENTCOR 4-6 April 2024“- Deva, România



Anexa 9. Diplomă și Medalie de Argint din cadrul evenimentului “The 16th European Exhibition of Creativity and Innovation EUROINVENT, 6-9 june 2024” Iași, România



EUROPEAN EXHIBITION OF CREATIVITY AND INNOVATION

EUROINVENT

16th EDITION 2024

UNDER THE PATRONAGE OF
MINISTERUL CERCETĂRII,
INOVĂRII ȘI DIGITALIZĂRII

SILVER-MEDAL

is awarded to:

Method for diagnosis of viral hepatitis B in persons with accidental exposure

Sajin Octavian, Iziumov Nina, Teaciu Eugén, Turcanu Adela, Blaj Valentina, Cebanu Ecaterina

President of International Jury
Prof. Dr. Eng. Mohd Muslafa Al Bakri ABDULLAH

President of Scientific Committee
Prof. Dr. Ion SANDU

Iași, Romania
June 8, 2024



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_296_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 suppliment 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., Cobiltean 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*. Chişinău; 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*. Chişinău, 24 aprilie 2024.
- 28. Cebanu E.,** Turcanu A., Pitel E and Sajin O., Telemedicine in Liver Cirrhosis is Associated with High Patient Satisfaction. *1st RoMedINF Conference* Timişoara, România 13-14 mai 2024;

-naţionale

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

DECLARAȚIE

Prin prezenta, subsemnata Cebanu Ecaterina declar pe propria răspundere, că teza de doctor în științe medicale cu tema ” Impactul supravegherii la distanță în ciroza hepatică virală delta” 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 teza de licență, 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: Ecaterina Cebanu

.

Conducător de doctorat: Adela Țurcanu

Dr. hab. șt. med., conf. univ

Adnotare

Ecaterina Cebanu, ” Impactul supravegherii la distanță în ciroza hepatică virală delta” ,
teză de doctor în științe medicale, Chișinău, 2026.

Structura tezei: Teza include 153 de pagini și constă din introducere, 5 capitole, discuții, concluzii generale, recomandări, bibliografie care citează 160 de titluri. Materialul iconografic conține: 15 de tabele, 27 de figuri, 9 anexe. Rezultatele științifice obținute au fost reflectate în 29 de lucrări științifice. **Cuvinte cheie:** ciroza hepatică, HDV, supraveghere, DALY, CLDQ, decompensare hepatică, telemedicina, teleconsultație. **Domeniul de studiu:** BOLI INTERNE (GASTROENTEROLOGIE ȘI HEPATOLOGIE) -321.01

Scopul cercetării științifice: Evaluarea impactului supravegherii la distanță al 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: Cuantificarea poverii bolii hepatice induse de VHD prin analiza anilor de viață pierduți din cauza mortalității premature (YLL) și a anilor de viață ajustați în funcție de dizabilitate (DALY); determinarea profilului socio-demografic și clinico-evolutiv al pacienților cu ciroză hepatică virală delta în Republica Moldova; 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; evaluarea eficienței supravegherii la distanță (telemonitorizării) asupra calității vieții și a reducerii rehospitalizărilor, utilizând chestionarul CLDQ ulterior cu elaborarea unui algoritm practic de supraveghere și monitorizare a pacienților integrând datele clinice, biologice

Noutatea științifică a studiului constă în evaluarea primară națională a impactului supravegherii pacienților cu CH VHD. Cercetarea identifică o serie de factori determinanți cu rol predictiv în decompensarea cirozei hepatice, dar și povara bolii hepatice avansate măsurată prin DALY. De asemenea 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 re-spitalizării.

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. Rezultatele științifice și recomandările practice sunt implementate în procesul didactic al Disciplinei de gastroenterologie, Departamentul Medicina Internă, USMF „Nicolae Testemițanu”, secțiile de profil gastroenterologic și hepatologic al IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”

Annotation

Ecaterina Cebanu, The Impact of Remote Surveillance in Delta Viral Liver Cirrhosis, PhD Thesis in Medical Sciences, Chişinău, 2026.

Thesis structure:The thesis comprises 153 pages and includes an introduction, 5 chapters, discussions, general conclusions, recommendations, and a bibliography citing 160 references. The illustrative material consists of 15 tables, 27 figures, and 9 appendices. The scientific results have been disseminated in 29 scientific publications. **Keywords:** liver cirrhosis, HDV, surveillance, DALY, CLDQ, hepatic decompensation, telemedicine, teleconsultation. **Field of study: Internal Medicine (Gastroenterology and Hepatology) – 321.01.**

Aim of the study:To evaluate the impact of remote surveillance in patients with delta viral liver cirrhosis, with the purpose of developing an integrated algorithm for monitoring and personalized management aimed at reducing decompensation and improving patients' quality of life.

Objectives of the study:to quantify the burden of HDV-induced liver disease by analyzing years of life lost due to premature mortality (YLL) and disability-adjusted life years (DALYs); to determine the socio-demographic and clinical-evolutionary profile of patients with delta viral liver cirrhosis in the Republic of Moldova; to identify predictive factors associated with insufficient surveillance and increased risk of decompensation in patients with HDV-related cirrhosis; to define and integrate a decompensation risk index in patients with HDV-related liver cirrhosis; to evaluate the effectiveness of remote surveillance (telemonitoring) on quality of life and reduction of rehospitalizations, using the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ); to develop a practical surveillance and monitoring algorithm integrating clinical and biological data.

Scientific novelty and originality:This study represents the first national evaluation of the impact of remote surveillance in patients with HDV-related liver cirrhosis. The research identifies a series of determinants with predictive value for hepatic decompensation, as well as the burden of advanced liver disease quantified through DALY indicators. Additionally, a longitudinal analysis of quality of life in patients with delta viral liver cirrhosis was performed using the CLDQ questionnaire. For the first time, the effectiveness of remote surveillance in preventing cirrhosis decompensation and reducing rehospitalization rates is demonstrated.

Practical significance of the study:The study resulted in the development of an integrated surveillance protocol for patients with HDV-related liver cirrhosis, incorporating quality of life questionnaires and teleconsultation as modern tools for monitoring and clinical management. The scientific results and practical recommendations have been implemented in the teaching process of the Gastroenterology Discipline, Department of Internal Medicine, "Nicolae Testemiţanu" State University of Medicine and Pharmacy, as well as in gastroenterology and hepatology departments of the Timofei Moşneaga Republican Clinical Hospital.

	
Informații personale	
<i>Nume / Prenume</i>	Cebanu Ecaterina
<i>Adresa</i>	Str. Alexandru Cel Bun 78/1 ap.11, orașul Ialoveni, MD-6801, Republica Moldova
<i>Telefoane</i>	GSM: (+373) 693569748
<i>e-mail</i>	ecterinacebanu@yahoo.com , ecaterinacebanu26@gmail.com
<i>Sex</i>	Feminin
<i>Data nașterii</i>	7 decembrie 1988
<i>Naționalitatea</i>	Moldoveancă
Experiența profesională	
<i>Perioada 2017-prezent</i>	
<i>Funcția și postul ocupat</i> <i>Tipul activității</i>	Medic gastroenterolog, Spitalul Repromed str Valea Crucii 19, Chișinău, Clinica Sante or. Ialoveni Activitate clinică , activitate endoscopică, educarea medicală a populației, activitate științifică
<i>Perioada 2017-2020</i>	
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Medic gastroenterolog în cadrul IMSP SR Ialoveni
<i>Perioada 2013-2017</i>	
<i>Funcția și postul ocupat</i>	Medic-rezident, IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”, str. N. Testemițanu 29, Chișinău, http://www.scr.md/

Educație și formare	
<i>Perioada Noiembrie 2013 – August 2017</i>	
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Gastroenterologie, diploma AL nr. 007854 din 01.08.2017
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	USMF “Nicolae Testemițanu”, facultatea Rezidențiat, Chișinău.
<i>Perioada Septembrie 2007 – Iunie 2013</i>	
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	USMF “Nicolae Testemițanu”, facultatea Medicină, Chișinău.
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Medicină Generală, diploma ASM nr. 000003954 din 14.06.2013
<i>Perioada Septembrie 2004 – Iunie 2007</i>	
<i>Calificarea/diploma obținută</i>	Bacalaureat, profil Real, diploma AB nr. 0000014581 din 30.06.2007
<i>Numele și tipul instituției de învățământ</i>	Liceul Teoretic „Olymp”, s. Costești Raionul Ialoveni
<i>Alte formări/instruiri</i>	
	<i>Educație profesională continuă:</i>
<i>2013-prezent</i>	Certificate congrese, conferințe, seminare, workshop-uri: <ul style="list-style-type: none"> • >100 de credite de Educație Medicală Continuă ale Colegiului Medical din România; • >200 de Ore de Educație Medicală Continuă în Republica Moldova • Curs de Endoscopie Modul A si Modul B cu competențe în Endoscopie
	<i>Domeniul de activitate științifică</i>
<i>Specialitatea de bază</i>	321.01. Boli interne (gastroenterologie, hepatologie)
<i>Domenii de cercetare</i>	Boli gastrointestinale și hepatice
<i>Tema tezei de doctorat</i>	Impactul supravegherii la distanță a pacienților cu ciroză hepatică virală delta .

Aptitudini și competențe personale					
Limba maternă		Română			
Autoevaluare	Înțelegere		Vorbire		Scriere
Nivel european (*)	Ascultare	Citire	Participare la conversație	Discurs oral	Expri mare scris ă
Rusa	C2	C2	C2	C2	C2
Engleza	B2	B2	B2	B2	B2
(*) Nivelul Cadrului European Comun de Referință Pentru Limbi Străine					
Competențe și aptitudini PC	Windows, MS Office: Word, Excel, Power Point; Internet, Sisteme Informaționale Automatizate, utilizarea aplicațiilor Adobe, Photoshop, Canva; crearea și gestionarea în sistemul Google Meet și Zoom.				
Competențe organizaționale/ manageriale	<ul style="list-style-type: none"> • Membrul al comitetului de organizare – 2nd Update Hepatology Course, 17-18 Decembrie 2021 (Chișinău, Republica Moldova) • Membrul al comitetului de organizare - 3rd Update Hepatology Course 2022: New frontiers in Hepatology! 09- 10 Decembrie 2022 (Chișinău, Republica Moldova) • Membrul al comitetului de organizare – 4th Update Hepatology Course 2023: Rare liver diseases – the transition of care from pediatric to adult patients. 09 Decembrie 2023 (Chișinău, Republica Moldova) 				
Informații suplimentare	Căsătorită, 3 copii. Permis de conducere - Categoria B				
Publicații	>25 de lucrări științifice publicate (articole, materiale/teze), 2 materiale cu caracter informativ, 2 inovații, 2 acte de implementare				
Prezentări	Orale și postere: UpDate Hepatology Chișinău (2021-2023), Conferințe/Congrese USMF (2015, 2022), Congres MedEspera (2022, 2024), Congres Național de Gastroenterologie, Hepatologie și Endoscopie Digestivă din România (2023), Săptămâna Medicală Balcanică (2023), APASL (2024), 1st JuniorRoMedINF Conferință România, Timișoara 2024				
Membru al unor Societăți/ Asociații medicale	<ul style="list-style-type: none"> • Membru al Asociației Europene de Studiu al Ficatului (EASL) • Membru al Societății de Gastroenterologie și Hepatologie din Republica Moldova 				