

**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII, MUNCII ȘI PROTECȚIEI SOCIALE
AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”**

**Cu titlu de manuscris
C.Z.U: 616.36-002.2:578.891-06:616.36-006.6(043.2)**

ȚURCANU ADELA

**EVOLUȚIA INFECȚIEI CRONICE VIRALE DELTA – DE LA HEPATITĂ CRONICĂ LA
CARCINOM HEPATOCELULAR**

321.01. BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE ȘI GASTROENTEROLOGIE)

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Consultant științific:

**Tcaciuc Eugen,
doctor habilitat în medicină,
conferențiar universitar**

Autor:

Țurcanu Adela

Chișinău, 2021

Teza a fost elaborată la Disciplina de gastroenterologie, Departamentul de Medicină Internă, IP Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova.

Consultant științific: Tcaciuc Eugen, dr. hab. șt. med., conf. univ.,

Referenți oficiali:

Trifan Anca Victorița, dr. șt. med., profesor universitar (Iași, România)

Bodrug Nicolai, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Spânu Constantin, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Componența Consiliului Științific Specializat:

Plăcintă Gheorghe, președinte, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar,

Cobâlțean Lucia, secretar, dr. șt. med., conferențiar universitar

Holban Tiberiu, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Pântea Victor, membru, dr. hab. șt. med., profesor universitar

Stanciu Carol, membru, dr. șt. med., profesor universitar (Iași, România)

Raba Tatiana, membru, dr. hab. șt. med., conferențiar universitar

Ghindă Serghei, membru, dr. hab. șt. med., profesor cercetător

Susținerea va avea loc pe data 22 aprilie 2021, ora 11:00, în ședința Consiliului Științific Specializat DH 321.01-21-3 din cadrul Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu” (bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, MD-2004, Republica Moldova).

Teza de doctor habilitat în științe medicale și rezumatul lucrării pot fi consultate la biblioteca Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, str. Testemițanu, 29 și pe pagina web a ANACEC (www.cnaa.md).

Autoreferatul a fost expedit pe data de 19 martie 2021.

Secretar științific al Consiliului Științific Specializat:

Dr. șt. med., conferențiar universitar

Cobâlțean Lucia

Consultant științific:

Dr. hab. șt. med., profesor universitar,

Tcaciuc Eugen

Autor:

Dr. șt. med., conferențiar universitar

Țurcanu Adela

CUPRINS

REPERE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII	5
Actualitatea temei	5
Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare	5
Scopul și obiectivele investigaționale	5
Metodologia cercetării	6
ÎNTRUDUCERE	11
1. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ DELTA – EVALUAREA PRIN PRISMA PROFILULUI CLINICO-EVOLUTIV LA NIVEL GLOBAL ȘI NAȚIONAL	11
2. MATERIALE ȘI METODE	12
2.1 Caracteristica cercetării	12
2.2 Metode de prelucrare statistică	12
3. EVALUAREA PROFILULUI CLINICO-VIRUSOLOGIC AL PACIENTULUI CU HEPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA	13
3.1. Profilul demografic și impactul transmisiei VHD al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta	13
3.2. Stabilirea profilului virusologic al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta și identificarea relațiilor clinico-virusologice	15
3.3. Determinarea tabloului biologic caracteristic pacienților cu hepatopatie cronică virală delta în relație cu profilul clinic.	16
3.4. Identificarea scorurilor neinvazive de stratificare a pacienților cu hepatopatie cronică virală delta în funcție de severitatea procesului fibrotic	18
3.5. Definirea conceptului de prezentare tardivă al pacienților cu HDV.	20
3.6. Dezvoltarea și atribuirea unui scor neinvaziv cu rol de stratificare al pacientului cu HDV prin prisma severității bolii bolii hepatice	21
4. EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR DEMOGRAFICE ȘI AI FACTORILOR DE RISC ALE CARCINOMULUI HEPATOCELULAR LA PACIENȚII CU HEPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA	24
4.1. Identificarea particularităților demografice al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta și carcinom hepatocelular	25
4.2. Definirea corelațiilor clinico-virusologice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta și carcinom hepatocelular	26
4.3. Studiarea impactului factorilor de risc metabolici asociați carcinomului hepatocelular la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta.	27
4.5. Evidențierea particularităților de supraveghere a pacienților cu hepatopatie cronică virală delta	28
5. STUDIAREA FACTORILOR CU IMPACT ÎN PROGRESIA BOLII HEPATICE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA VERSUS PACIENȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VHB	29
5.1 Stabilirea interrelațiilor clinico-evolutive la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta comparativ cu pacienții cu hepatopatie cronică virală B (monoinfecție)	29
5.2 Analiza componentei virusologice și influența asupra evoluției clinice al pacienților cu HDV versus pacienții cu HBV	30
5.3 Determinarea modelului clinico-biologic și influența asupra evoluției procesului hepatic la pacienții cu HDV versus pacienții cu HBV.	31
	33

5.4 Cercetarea caracteristicilor fibrozei hepatice și evidențierea factorilor cu influență progresivă la pacienții HDV versus pacienții HBV (monoinfecție)	
6. CARACTERISTICA DINAMICII PROCESULUI HEPATIC LA PACIENȚII CU HEPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA	34
6.1. Determinarea particularităților distinctive ale pacienților cu hepatopatie cronică virală delta, în funcție de expunerea la tratament	34
6.2. Analiza factorilor asociați decompensării procesului hepatic la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta	37
6.3. Caracteristica pacienților cu infecție cronică virală delta care au dezvoltat carcinomul hepatic pe durata cercetării	38
7. SINTEZA REZULTATELOR	37
CONCLUZII GENERALE	38
RECOMANDĂRI PRACTICE	39
REFERINTE BIBLIOGRAFICE	40
LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE	42
ADNOTARE	47
PE3IOME	48
SUMMARY	49

REPERELE CONCEPTUALE ALE CERCETĂRII

Actualitatea temei. Infecția cronică cu VHD rămîne o cauză importantă de morbiditate în țările Europei de Est și regiunea bazinului Mediteranean. În același timp, se observă o renaștere a infecției cu VHD la persoanele tinere (vârsta mai mică de 50 de ani) în Europa de Vest, ca o consecință a modului intrafamiliar și sexual de achiziție printre imigranții din Europa de Est, a regiunii Mediteranene și din țările fostei Uniuni Sovietice, precum și datorită utilizării drogurilor intravenoase în această regiune vestică [10, 79, 38, 199]. HDV este un proces dinamic, progresând la ciroză și carcinom hepatocelular, iar această tendință este mai mare cu cât este mai mare nivelul viremiei VHD la momentul prezentării [84,183]. În dezvoltarea bolii pe termen lung infecția persistentă cronică a VHB/VHD și necroza inflamatorie recurentă a ficatului determină regenerarea și repararea sau activarea celulelor stelate hepatice, displazia de țesut conjunctiv intrahepatic și depunerea matricei extracelulare anormale, care are ca efect fibroza extensivă hepatică. În HDV, identificarea fibrozei avansate și a cirozei rămîne importantă, în special pentru luarea de decizii clinice, cum ar fi terapia, screeningul pentru carcinomul hepatocelular, monitorizarea complicațiilor legate de ciroză și listarea pentru transplantul hepatic [13, 48,71]. VHD este implicat în selectarea formelor mutante VHB, cu rol în capacitatea replicativă a ambilor viruși, totodată VHD a fost prezentat ca un factor direct implicat în carcinogeneza hepatică. Cancerul hepatic indus de VHD este mai frecvent întâlnit la pacienții tineri. Interferonoterapia rămîne tratamentul de bază pentru VHD, eficacitatea fiind de 20-25% sub o durată de terapie prelungită (mai mult de 1 an) [18, 148, 149]. Relaps-ul ARN HDV este frecvent întâlnit la pacienții cu răspuns virusologic postterapie.

Descrierea situației în domeniu și identificarea problemei de cercetare: Infecția cu VHD se depistează global –la 4.5% dintre subiecții AgHBs pozitivi, în centrele de hepatologie – circa 16.5%. Mongolia, Republica Moldova și regiunile din Africa de Vest – sunt zone cu cea mai înaltă prevalență pentru HDV [Chen, 2020). Ciroza hepatică se dezvoltă la 70% HDV, iar 15% - 1-2 ani de la debut. Clearance-ul AgHBs este punctul final în terapia HDV [2,17]. Monitorizarea cantitativă a AgHBs este necesară la toți pacienții cu HDV pe IFN-terapie, care va fi stopată la pierderea AgHBs. Conform datelor statisticii moldave, în dinamica multianuală, în perioada 2000-2017, prevalența hepatitelor cronice a sporit – de la 1092,2±5,68 la 100.000 populație în anul 2000 până la 2156,02±7,62 la 100.000 populație în 2017. Prevalența cirozei a crescut de la 168,6±2,23 cazuri la 100.000 populație în 2000 până la 276,72±2,71 cazuri în 2017. Prevalența HBV - 477,45 la 100 de mii), VHC - 216,06 cazuri/100 000) și Delta - 33,07 cazuri/100 000). Carcinomul hepatocelular a crescut de la 186 cazuri (sau 5,1 la 100.000 populație) în anul 2000 până la 381 cazuri (sau 10,7 la 100.000) înregistrate în

2017 [16]. Problema hepatitei cronice virale delta este proeminentă în Republica Moldova și necesită resurse abordare multilaterală pentru a fi soluționată. Evaluarea pacientului cu HDV impune elaborarea unor tactici de management eficiente, începând cu etapa de screening al bolii, precum și a complicațiilor. La etapa actuală când aprecierea gradului de fibroză hepatică nu mai necesită efectuarea biopsiei hepatice, este necesar identificarea și validarea unor scoruri sensibile și pentru hepatopatia cronică delta. Aceste condiții au argumentat efectuarea unui studiu complex retrospectiv și prospectiv, longitudinal și multiprofilar, care ar permite particularizarea formelor clinico-evolutive, precum și identificarea factorilor de influență în progresia bolii hepatice induse de VHD.

Scopul: evidențierea particularităților de progresie a bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică virală delta prin identificarea factorilor de risc clinico-evolutivi, precum și estimarea scorurilor neinvazive de diagnostic al stadiilor avansate în boala hepatică cronică virală delta.

Obiectivele investigaționale:

1. Evaluarea profilului clinico-virusologic al pacientului cu hepatopatie cronică virală delta și identificarea modelului clinico-evolutiv caracteristic progresiei bolii hepatice.
2. Stabilirea modelului biologic de progresie a bolii hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta.
3. Caracterizarea paternului fibrotic al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta, prin prisma scorurilor noninvazive.
4. Aprecierea sensibilității și sensibilității scorului neinvaziv de stratificare a pacienților cu hepatopatie cronică virală delta.
5. Identificarea particularităților distinctive ale evoluției bolii hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta comparativ cu pacienții cu hepatopatie cronică virală B (monoinfecție).
6. Cercetarea particularităților clinico-biologice la pacienții cu carcinom hepatocelular asociat infecției cronice virale delta.
7. Determinarea factorilor de influență în progresia bolii hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta monitorizați pe o perioadă de timp.
8. Analiza influenței factorului terapeutic în dinamica evolutivă a hepatitei cronice virale delta.
9. Stratificarea pacienților cu hepatopatie cronică virală delta prin prisma procesului evolutiv clinico-biologic cu scopul de evaluare mai personalizată a acestor pacienți.

Metodologia cercetării: În lucrare au fost analizate rezultatele cercetării din aspectul teoretico-științific, în conformitate cu scopul și obiectivele propuse. Din perspectiva realizării cercetării și respectarea obiectivelor trasate s-a efectuat un studiu de cohortă asupra pacienților cu hepatopatie

cronică virală delta, respectând criteriile clinico-virusologice de stabilire a diagnosticului. Examinarea a abordat pacienții prin multidirecțional, aplicându-se instrumente clinice moderne, metode de laborator eficiente și au fost analizate în baza programele Microsoft Excel 2000, SPSS-10, Prism 6.0d prin procedee statistice. Design-ul a fost conceput cu divizare în 3 etape: studiul prospectiv-analitic centrat pe fenomenul clinico-evolutiv a bolii hepatice indus de VHD, studiul de cohortă (caz-martor) bazat pe analiza factorilor cu influență în progresia bolii hepatice induse de VHD în comparație cu boala hepatică provocată de VHB (monoinfecție) și studiul de cohortă bazat pe principiul evaluare-expunere, care întrunește evaluarea factorilor de risc la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta în funcție de expunerea la tratament antiviral și non-expunerea la tratament.

Noutatea științifică a rezultatelor obținute: Cercetarea respectivă este un prim studiu complex care studiază profilul demografic și virusologic al pacientului cu hepatopatie cronică virală delta din diferite regiuni ale Republicii Moldova. A fost determinat impactul transmiterii virusului hepatitic delta asupra evoluției clinice al bolii hepatice. A fost identificat modelul biologic caracteristic progresiei și decompensării bolii hepatice cronice induse de VHD. A fost apreciat paternul fibrotic caracteristic bolii hepatice induse de VHD, determinându-se factorii legați de pacient care influențează evoluția fibrozei hepatice. Astfel, a fost definită grupa pacienților „prezentatori tardivi”, o nouă categorie de pacienți cu HDV cu risc de complicații precoce. A fost evaluată sensibilitatea și sensibilitatea diferitor scoruri neinvazive de evaluarea a fibrozei hepatice (index Fibrosis, FibroQ, GUCI, King score, API, APRI, GPRI) și a fost determinat scorul mai sensibil în evaluarea progresiei HDV. A fost creat și măsurat scorul de apreciere a cirozei hepatice GDNT cu rol predictiv în progresia bolii hepatice, care este un instrument accesibil, ieftin, aplicabil atât la nivel de specialist, cât și la nivel de pacient. Au fost determinate caracteristicile carcinomului hepatocelular asociat cu VHD. Au fost analizați și stabiliți factorii cu influență asupra decompensării bolii hepatice și dezvoltării carcinomului hepatocelular la pacienții cu HDV. **Problema științifică rezolvată în cercetare:** Justificarea și aprobarea modelului de îngrijire continue al pacientului cu boală hepatică cronică indusă de VHD și monitorizarea factorilor agravanți ai progresiei bolii hepatice. Definirea conceptului de prezentare tardivă și boală avansată la pacientul cu HDV. Evidențierea factorului intrafamiliar de achiziție a VHD, cu rol în progresia bolii hepatice și implementarea screeningului infecției VHD la toți membrii familiei pacientului cu AgHBs pozitiv. Identificarea și atribuirea scorului neinvaziv de diagnosticare a cirozei hepatice la pacienții cu hepatopatia cronică virală delta și introducerea acestui scor ca un instrument de monitorizare a severității procesului hepatic atât la nivel de specialist, cât și la nivel de pacient. Introducerea conceptului de screening precoce al carcinomului hepatocelular la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta. Definirea rolului citochinelor proinflamatorii în evoluția

procesului hepatică provocat de VHD. Identificarea și elaborarea algoritmului de evaluare multilaterală al pacientului cu hepatopatie cronică virală delta prin definirea indicatorilor clinici și biologici, cea ce a permis determinarea riscului de decompensare hepatică și de dezvoltare de carcinom hepatocelular implicând ulterior clasificarea țintită a grupelor de pacienți (cu risc înalt și fără risc). **Semnificația teoretică:** Rezultatele cercetării au elucidat caracteristici evolutive ale HDV sub aspectul clasic (aparitia complicațiilor în timp) precum și sub aspectul factorilor de risc care au influențat evoluția progresivă a acestei boli. Aceasta a contribuit la determinarea particularităților evolutive ale bolii hepatice induse de VHD în funcție de origine, mod de transmisie a infecției precum și profil virusologic al VHB și VHD. Factorii determinanți ai evoluției hepatopatiei cronice virale delta au condus la identificarea profilului pacientului cu hepatopatie cronică virală delta prin prisma tabloului clinic atât pe interiorul grupului de cercetare, cât și la grupelor-martor. Importanța științifică ale rezultatelor acestei cercetari se impune la evaluarea complicațiilor bolii hepatice virale delta și crește atunci când, pe lângă analiza retrospectivă, s-a efectuat și analiza prospectivă a evoluției bolii, efectuată prin supravegherea în timp a acestor pacienți. Astfel, rezultatele și dovezile obținute cu privire la tendința de progresie și dezvoltare a cirozei hepatice de novo, decompensării cirozei hepatice și carcinomului hepatocelular sunt argumente științifice de amploare care ar putea fi valorificate în elaborarea politicilor în domeniul screening-ului activ și controlului complicațiilor hepatopatiei cronice virale delta. Rezultatele cercetării respective care s-au axat pe abordare calitativă evolutivă a bolii hepatice și atribuire de scoruri non-invasive, aplicabile la diferit nivel de asistență medicală permit analizarea multilaterală a progresiei bolii hepatice. Iar abordarea directă a acestei boli hepatice cronice, interesând pentru prima dată țara noastră, a contribuit la identificarea priorităților privind îmbunătățirea controlului complicațiilor hepatice la nivel național. Autorul, în premieră, a efectuat evaluarea profilului clinico-virusologic al infecției cronice cu VHD în funcție de statutul social (locul de origine, vârstă) în relația cu profilul molecular-genetic (ARN VHD și ADN VHB) și frecvența complicațiilor hepatice. Rezultatul obținut a evidențiat două profile clinico-virusologice, caracteristice la nivel național: profilul sudic și profilul non-sudic. Totodată, analiza paternului fibrotic a identificat alte două profile ale pacienților: profilul lent-progresiv și profilul rapid-progresiv. Importanța identificării și cunoașterii hepatopatiei cronice virale delta din aspectul multiprofilar este important pentru ajustarea practicilor internaționale privind identificarea și supravegherea factorilor de risc la condițiile și necesitățile Republicii Moldova.

Valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele obținute în urma cercetării pot fi considerate ca dovezi pentru pentru elaborarea unui concept nou multifactorial și accesibil pentru boala hepatică cronică

indusă de virusul hepatitic delta. Identificarea factorilor cu influență asupra progresia acestei boli, precum și definirea scorului neinvaziv de diagnostic al bolii decompensate se impun în stabilirea unei conduite de monitorizare a evoluției HDV prin ciroză hepatică și carcinom hepatocelular. Astfel, sunt recomandate mai multe măsuri (1) implementarea îngrijirii continue a pacientului cu HDV, (2) includerea în protocol clinic național pe hepatita cronică virală B cu antigen delta în criteriile de spitalizare a unui nou criteriu: “este obligatorie spitalizarea pacientului cu hepatopatie cronică virală delta, care atestă prezența unei formațiuni suspecte la examenul ecografic +/- sporirea alfa-fetoproteinei”, (3) includerea în recomandările de diagnostic a scorului neinvaziv de diagnostic al bolii hepatice decompensate GDNT. Rezultatele studiului au determinat aplicabilitatea scorului GDNT la nivel de pacient cu o auto-raportare foarte bună în vederea depistării progresiei bolii hepatice și intervenției rapide în controlul acesteia. Acest fapt, poate plasa scorul respectiv ca o metodă de evaluare a bolnavului cu hepatopatie cronică virală delta de la distanță, metodă necesară la etapa când pacientul nu se poate deplasa la unitatea medicală (spre ex., situație de pandemie). Stadializarea neinvazivă a carcinomului hepatocelular la nivel de asistență medicală specializată – gastroenterologie/hepatologie, prin utilizarea scorului ALBI/ PALBI la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta este propusă ca metodă de depistare precoce a pacientului suspect. Iar recomandările obținute ca rezultat al studiului sunt propuse spre utilizare în secțiile de gastroenterologie și hepatologie, precum și în secțiile de boli infecțioase, la nivel de medic de familie.

Implementarea rezultatelor: Rezultatele studiului au fost incluse în Protocolul Clinic Național „Hepatita cronică și ciroza hepatică virală B cu antigen delta, se aplică în procesul didactic al Departamentului Medicină Internă, în practica clinică a secției de hepatologie a ISMP SCR Timofei Moșneaga.

Aprobarea rezultatelor științifice. Rezultatele științifice obținute au fost raportate în cadrul comunicărilor la diverse foruri științifice: International Liver Congress (EASL), 13 April 2018 (Paris, France), Annual Meeting of the German Association for the Study of the Liver (GASL), 21 ianuarie 2017 (Essen, Germania), APASL STC Single Topic Conference Delta Hepatitis, 27 June 2019 (Baku, Azerbaijan), Workshop Universitat Leipzig, in colaboration with Moldova Institut Leipzig, 17 May 2019 (Leipzig, Germany), EASL Closed-door Workshop Baku, 26 iulie 2019 (Congress Center Baku, Azerbaijan), Workshop Moldova-Lepzig: Wissentransfer zu Methoden und Praxis der Hepatologie, 7 februarie 2020 (Chișinău, Republica Moldova), Curs Intensiv Update Hepatology cu participare internațională, 29 mai 2018 (Chișinău, Republica Moldova), Școala de vară de Gastroenterologie și Hepatologie (Vadul lui Vodă, Republica Moldova), 16 iunie 2017, Forum național din cadrul

Asociației de Imunologie și Alergologie Clinică, 2018, Simpozion interdisciplinar cu participare internațională/ 25 noiembrie 2017, Chisinau, Republica Moldova. Rezultatele cercetării au fost susținute și de Asociația Europeană de Studiu al Ficatului, prin oferirea unui grant EASL (Hepatitis Delta International Registry 2018), și au fost premiate cu diplomă pentru cele mai bune 3 lucrări științifice în cadrul APASL STC Single Topic Conference Delta Hepatitis, 27 June 2019 (Baku, Azerbaijan). Rezultatele cercetării au fost premiate cu Diplomă pentru Performanță în cercetare, în cadrul congresului aniversar de 75 ani USMF N. Testemițanu, 2020. Cercetarea respectivă a fost aprobată și implementată în cadrul mai multor proiecte științifice (2 proiecte internaționale, 1 proiect național).

Teza a fost discutată, aprobată și recomandată spre susținere la ședința comună a Departamentului Medicină Internă, Disciplina de gastroenterologie, și Laboratorului de Gastroenterologie, USMF „Nicolae Testemițanu” din Republica Moldova (proces verbal nr. 3, din 17.09.2020), Seminarul științific extern de profil Boli Interne (Gastroenterologie, hepatologie), din cadrul Consiliului Școlii Doctorale a IOSUD U.M.F. “Grigore T. Popa” din Iași, Hotărâre din data de 8.12.2020, în cadrul Seminarului Științific de profil al USMF N.Testemițanu, Hotărâre din data de 21.12.2020.

Publicații la tema tezei: Rezultatele cercetării au fost reflectate în 60 lucrări științifico-didactice: inclusiv – monografie fără coautor, subcapitole în monografie colectivă, 7 articole în reviste științifice de specialitate cu circuit internațional, 16 articole în reviste științifice din Registrul Național al revistelor de profil, protocoale clinice naționale și instituționale (11) și rezumate la conferințe naționale și internaționale, manuale, ghiduri didactice, compendii.

Cuvinte-cheie: hepatita delta, hepatita B, ciroza hepatică, fibroză hepatică, carcinom hepatocelular, scor de fibroză, factori de risc.

Sumarul compartimentelor tezei: Lucrarea este expusă pe 184 pagini de text electronic și se compartimentează în: introducere, 7 capitole, concluzii și recomandări practice, indice bibliografic (201 titluri), 37 figuri, 23 tabele.

CONȚINUTUL TEZEI

INTRODUCERE.

Compartimentul *Introducere* abordează aspectele teoretice ale ipotezelor analizate în cadrul cercetării, importanța problemei abordate, scopul și obiectivele studiului, noutatea științifică a rezultatelor obținute, importanța teoretică și valoarea aplicativă a lucrării, aprobarea rezultatelor și sumarul compartimentelor tezei.

1. HEPATITA CRONICĂ VIRALĂ DELTA – EVALUAREA PRIN PRISMA PROFILULUI CLINICO-EVOLUTIV LA NIVEL GLOBAL ȘI NAȚIONAL

(Revista literaturii)

În acest compartiment de studiu se analizează un bloc masiv de publicații de specialitate care reflectă evoluția conceptelor, criteriilor de diagnostic, aspectele epidemiologice ale infecției cornice virale delta. Sinteza viziunilor contemporane privind epidemiologia și etiopatogenia infecției cornice virale delta a delimitat și analizat lucrările ce se referă la expresia clinică și modelele evolutive ale hepatopatiei cornice virale delta, la abordările moderne în diagnosticul clinic și paraclinic, care au demonstrat valoarea unor scoruri neinvazive de stimare a fibrozei hepatice, precum și de diagnosticare a progresiei hepatice. Motivată de intenția de a purcede pe calea unei modalități novatoare de abordare clinică complexă a pacientului cu hepatopatie cronică virală delta, autorul a cercetat scrupulos publicațiile care se referă direct sau tangențial la determinantele adresabilității și factorii influențabili în progresia bolii, precum și la paternul virusologic intrrelațional VHB-VHD în evoluția bolii, tratamentul și complianța la terapia antivirală, la particularitățile HDV cu prezentare tardivă și prezentare avansată. Au fost studiate în esență și lucrările ce expun poziții conceptuale cu referire la screeningul precoce al complicațiilor HDV, în special remarcând conceptul de cancer precoce în HDV, totodată atenționând rolul factorilor de risc și modul contracarării lor în dezvoltarea complicațiilor HDV.

2. MATERIAL ȘI METODE

1.1. Caracteristica cercetării: Studiul prestabilit de noi a inclus mai mulți pași științifici bazați pe obiectivele identificate, astfel determinând un raționament teoretico-practic direcționat spre a obține dovezi, care finalizează de fapt scopul cercetării propuse.

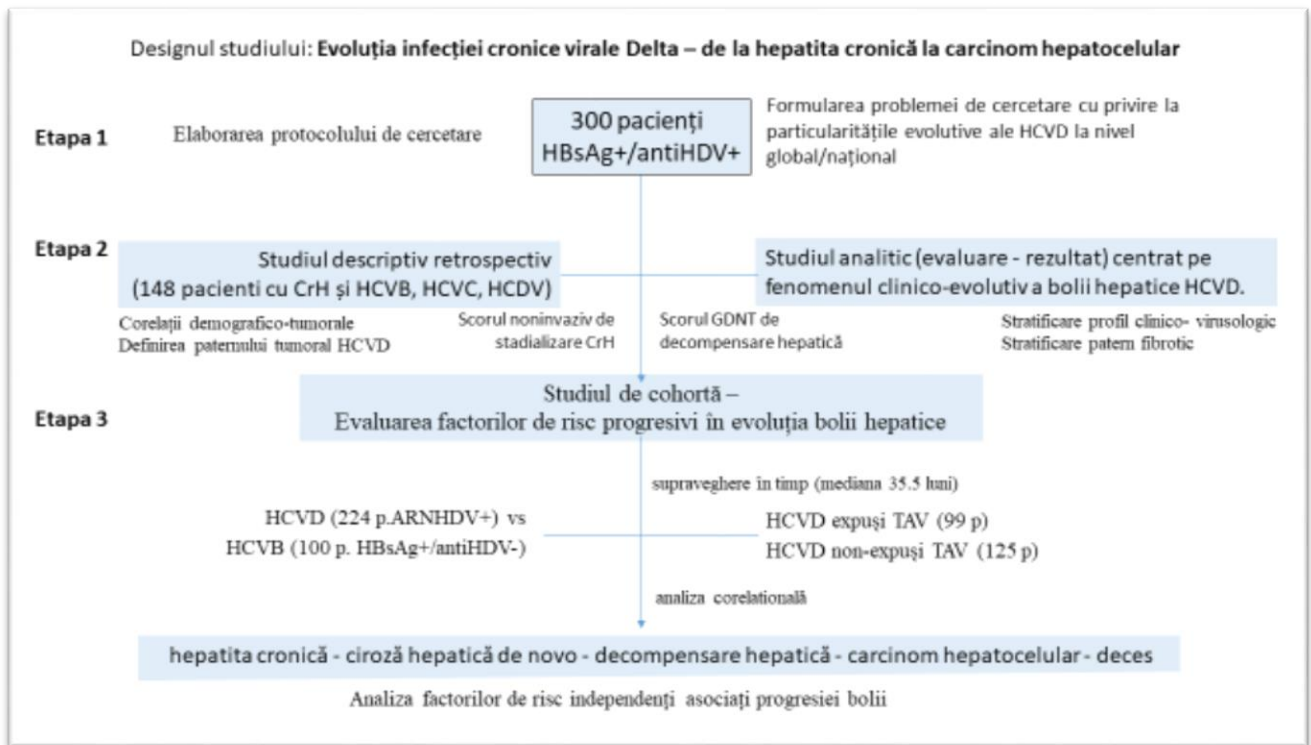


Fig.1.1. Design-ul studiului

Anchetarea s-a efectuat conform unui chestionar elaborat de autor, care conținea date demografice (sex, vârstă, rasă, loc de trai, loc de muncă), caracteristici antropometrice (masă corpului și talie), deprinderile vicioase, datele anamnezei agravate (maladii suportate anterior, traume fizice, intervenții chirurgicale, transfuzii de sânge sau preparate de sânge, donarea sângelui, tratament stomatologic, tattoo, piersing, acupunctură, purtarea cerceilor) prezența carcinomului hepatocelular intrafamiliar sau ale altor boli hepatice în familie, factorii de mediu, despre statutul migrațional (migrație temporară (pentru lucrul) sau definitivă în alte țări decât Republica Moldova. În același protocol au fost introduse și datele examenului clinic detaliat pe sistemele organelor interne. Au fost incluse și unele date de laborator cu relevanță în atingerea obiectivelor cercetării, totodată s-a punctat și despre anamnestical terapeutic al acestor pacienți.

Criteriile de includere în studiu: Vârsta > 18 ani, antiHDV+, ARN VHD (rtPCR) pozitiv/negativ, ADN VHB (rtPCR) pozitiv/negativ, Consimțământul pacientului pentru participare în studiu

Criteriile de excludere în studiu: Anti-HCV pozitiv (cu sau fără ARN VHC pozitiv), HIV – pozitiv, Hepatita autoimună definită, Hepatita acută etilică, Maladii oncologice altele decât carcinomul hepatocelular, Persoanele care nu au semnat consimțământul

S-a realizat un studiu descriptiv, rezultatele cărui au contribuit la identificarea unor factori clinici, biologici, virusologici de influență în progresia bolii și la elaborarea unor criterii noi de diagnostic al formelor avansate de boală hepatică.

1.2. Metode de prelucrare statistică. Pentru aprecierea volumului minim a eșantionului de bază au fost folosite recomandările practice generale pentru selectarea eșantioanelor reprezentative pentru studii științifice. A fost utilizate softurile speciale SPSS-10, Microsoft Excel 2000 și Prism 6.0d (GraphPad Software, Inc, La Jolla, CA, SUA)/ Prelucrarea indicilor a inclus: Distribuția t Student (intervalul de încredere) – determină probabilitatea ca valoarea adevărată a parametrului să aparțină intervalului de încredere să poată fi fixată independent de date. Analiza de corelație dintre variabilele continue a fost efectuată prin determinarea coeficienților de corelație Pearson (când variabilele erau aproximativ normal distribuite), respectiv Spearman (în caz că variabilele nu sunt normal distribuite sau sunt de ordine). Coeficientul de corelație (Pearson și/sau Spearman) este un număr cuprins între -1 și +1. Pentru estimarea și prognozarea decompensării hepatice sau dezvoltării complicațiilor bolii au fost analizați mai multe scoruri neinvazive A fost creat Scorul GDNT, utilizând analiza multifactorială. Astfel, scorul GDNT cu valoarea <0.8 – ciroză hepatică progresivă (decompensarea hepatică); valoarea $0.8-1.6$ – ciroză hepatică compensată, iar valoarea >1.6 – non-cirofici, fără progresie. Iar ca și argument pentru aplicabilitatea acestui scor a fost evidențierea curbei ROC, sensibilitatea și sensibilitatea careia a fost cea mai înaltă, comparativ cu alte scoruri neinvazive. Pentru evaluarea carcinomului hepatocelular au fost utilizate unele scoruri neinvazive, iar, analiza comparativă a acestor scoruri, a identificat utilitatea scorului ALBI/PALBI în evaluarea pacientului cu carcinom hepatocelular pentru predicția supraviețuirii.

2. EVALUAREA PROFILULUI CLINICO-VIRUSOLOGIC AL PACIENTULUI CU HEPATOPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA

2.1. Profilul demografic și impactul transmisiei VHD al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta

A fost evaluată o cohortă de pe 300 de pacienți cu HDV, vârstă medie 48 ani, predominarea feminină (158 pac) dintre care 13.3% dintre femeile infectate au raportat prezența acestei infecții și la copii, iar 11.3% dintre femei au raportat infectarea a mai mult de 1 copil dintre membrii familiei. Bărbații infectați au fost mai frecvent diagnosticați în stadiile tardive de boală sau în boala avansată. Vârsta stabilirii diagnosticului HDV a fost $38,7 \pm 12,8$ ani. Iar diagnosticul de infecție cu VHB a fost stabilit cu 10 ani anterior HDV, astfel, vârsta medie fiind $25,8 \pm 14,9$ ani. Distribuția în funcție de origine

identifică că practic 52% dintre pacienții care au fost înrolați în studiu erau din zona centrală a țării (municipiul Chișinău, Orhei), alții circa 29% și 18 % proveneau din zona de Nord. Pacienții din sudul țării au fost diagnosticați cu HDV, la o vârstă mai mică (mai tineri) de 46.2 ± 9.1 ani vs cei de la nordul țării. Achiziționarea acestei infecții a fost raportată prin calea parenterală (transfuzii, administrare intravenoasă medicamentoasă, intervenții chirurgicale) – 17.3% în grupul cu ciroză hepatică vs 8.6% la pacienții cu hepatită cronică ($p < 0.05$), calea de transmisie sexuală a fost remarcată la 3.0% dintre pacienții cu ciroză hepatică vs 6.6% pacienții cu hepatită cronică ($p < 0.05$), prezența tattoo-piercing (calea percutanată) a fost în același procent indentificat la ambele grupe, iar modul intrafamiliar de achiziție a infecției delta s-a remarcat prin predominarea în ambele grupe, dar semnificativ a fost evidențiat în grupul cu ciroză hepatică 40.3% vs hepatită cronică 36.0% ($p = 0.001$). Fenomenul respectiv identifică că modul intrafamiliar de achiziție a fost posibil achiziționat mai frecvent în copilărie, iar durata și vechimea persistenței acestei infecții a contribuit la dezvoltarea de fibroză hepatică și ciroză la adulții tineri. Examinarea celor 78 de pacienți cu transmitere intra-familială a bolii, prin comparație cu cei 106 pacienți fără cazuri familiale de infecție cronică a fost marcată de descoperiri semnificative la diferite etape ale bolii.

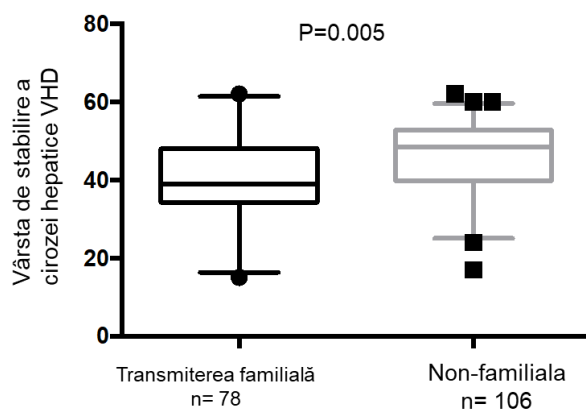


Fig.3.1. Modul de transmiterea i/familială raportat la vârsta stabilirii HDV

Am observat că cazurile cu transmitere familială au fost mai frecvent întâlnite la pacienții care provin din sudul Moldovei vs pacienții din alte regiuni non-sudice (39,2% față de 17,7%, OR = 2,9, IC 95% = 1,7-6,0, P = 0,0010). În plus, detectarea ARN HDV (pozitiv) a mai frecvent la pacienții cu familii contaminate decât la ceilalți pacienți non-intrafamiliali (98,7% față de 89,2%, P = 0,0094). A fost evident că mediana vârstei mai tinere (<48 ani), și o suspiciune de transmitere intrafamiliară datorată prezenței unui membru al familiei contaminat a fost mult mai semnificativă, decât mediana vârstei mai mari (59,3% vs. 26,7%, OR = 3,1, CI 95% = 1,6-5,9, P = 1,5E-04). Vârsta medie a pacienților suspecți pentru a fi contaminați în cadrul familiei a fost semnificativ mai mică decât vârsta altor pacienți ($46,0 \pm 9,1$ y vs $50,6 \pm 9,2$ y, $2,1 \text{ E-}04$). Același lucru a fost valabil și pentru vârsta când s-a

diagnosticat ciroza hepatică, care a fost mult mai mică la pacienți (adică pacienții mult mai tineri) cu factor de risc intrafamiliar ($40,8 \pm 11,2$ vs $46,9 \pm 9,7$, $P = 0,005$). Am observat că pacienții din această regiune (de sud) au fost, de asemenea, mai frecvent pozitivi pentru ADN-ul VHB din sânge ($42,1\%$ față de $22,2\%$, $OR = 2,5$, $CI\ 95\%: 1,3-5,0$, $P = 0,004$). Modelul de transmisie VHD între frați (frate sau soră) a fost mult mai răspândit în sudul Moldovei ($64,2\%$ față de $20,0\%$, $OR = 4,6$, $CI\ 95\% = 2,0-10,7$, $P = 6,2E-05$). Această observație sugerează că condițiile de trai în familie și nu numai circumstanțele de naștere a copiilor sunt propice pentru transmiterea virusului delta în această parte a țării. În plus, dacă un frate era transmitătorul virusului putativ, pacienții contaminați erau mai des bărbați ($64,0\%$ față de $44,1\%$, $OR = 2,3$, $CI\ 95\% = 1,05-5,3$, $P = 0,028$).

Rezultatele obținute sunt foarte interesante din punct de vedere epidemiologic, dar și prognostic.

Cercetarea respectivă a pus în evidență un nou profil de pacient hepatic caracteristic țării noastre.

Astfel, am identificat *profilul sudic al pacientului cu HDV* care se deosebește de alt *profil non-sudic*.

Profilul sudic are câteva caracteristici clinico-epidemiologice: Este un pacient tânăr, bărbat, provenit din sudul țării, cu infecție HDV achiziționată intra-familial, mai frecvent de la frați, diagnosticați în perioade de adult tânăr cu boală hepatică avansată. Pe când *profilul nonsudic al pacientului cu HDV* se comportă diferit: Este o persoană de vârstă medie, prezintă același raport femei:bărbați, provine din centrul și nordul țării, achiziționând infecția mai frecvent prin tattoo sau calea parenterală (non-familială), cu viremie ADN VHB redusă și qARNVHD mai scăzută, iar ciroza hepatică fiind stabilită la o vârstă mai înaintată.

2.2. Stabilirea profilului virusologic al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta și identificarea relațiilor clinico-virusologice

Caracteristica virusologică ale pacienților cu HDV au evidențiat unele aspecte, precum:

- Pacienții au fost diagnosticați pentru infecția cronică virală delta la 10 ani după diagnosticarea hepatitei B (prin identificarea AgHBs pozitiv), ($38,6 \pm 12,6$ ani față de $28,8 \pm 13,8$ ani).
- Toți pacienții au fost pozitivi pentru AgHBs și negativi pentru AgHBe (100% dintre pacienți au fost anti-HBe pozitiv).
- ADN VHB a fost detectabil în $28,1\%$ din cazuri (încărcătura medie a fost de $ADN\ VHB = 3,2 \pm 1,4 \log_{10}\ UI / ml$),
- Pacienții cu ciroză hepatică au prezentat, în mod semnificativ mai puține cazuri de ARN VHD pozitiv decât cei non-cirofici ($88,6$ vs $99,0\%$, $OR = 12,3$, $CI = 1,5-95,6$, $P = 0,002$),
- Iar pacienții cirofici cu ARN VHD pozitiv au avut o încărcătură virală mai redusă decât pacienții non-cirofici ($5,2 \pm 0,18$ vs $5,9 \pm 0,18 \log_{10}\ UI / ml$, $P = 0,004$).

- De asemenea, am observat că distanța de timp separată de diagnosticul de hepatită Delta a fost mai mică la pacienții cu ADN VHB pozitiv, decât la cei cu ADN HBV negativ ($8,8 \pm 6,9$ ani vs $11,1 \pm 7,5$ ani, $P = 0,036$).
- În cele din urmă, am observat că distanța de timp pentru diagnosticul cirozei hepatice a fost corelată cu durata infecției cronice virale delta ($P < 0,0001$), dar nu și cu durata hepatitei cronice virale B ($P = 0,21$, ns), subliniind rolul ofensiv produs de VHD în evoluția hepatopatiei cronice.

Astfel, am notat că în timpul progresiei bolii qARN HDV tinde să dispară sau să scadă la pacienții cu hepatopatie cronică delta. Deci, pacienții cu ciroză hepatică au înregistrat qARN HDV pozitiv, semnificativ mai redus decât cei non-cirofici. Totodată la pacienții cirofici încărcăturile virale qARN HDV au fost mai mică decât în la cei non-cirofici ($P = 0,004$).

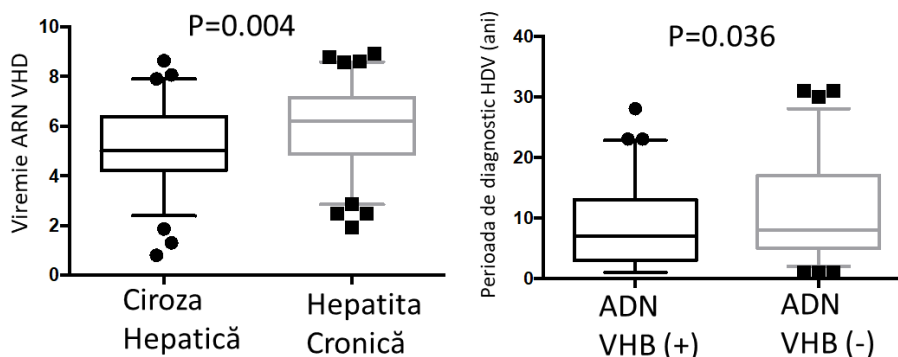


Fig.3.2. Interrelația dintre qARN HDV și qADN VHB în funcție de vechimea bolii și severitatea procesului hepatic

Analiza comparativă a acestor pacienți, pe durata celor vizitelor repetate, notează următoarele caracteristici evolutive: asimptomaticii se reduc în pondere, și progresează simptomele de decompensare hepatică: ascita (21.7% vs 27.6% vs 31.3%); hepatomegalia (93% vs 100%), varicele esofagiene (14.6% vs 17.3% vs 22.4%), encefalopatia hepatică (14.6% vs 15.2% vs 19.3%). Iar numărul pacienților cu hemoragia digestivă superioară sporește în timp, la vizita de înrolare detectându-se 9.6% dintre pacienții cu semne de HDS, iar la vizita terțiara această manifestare s-a înregistrat la 13.6% dintre pacienții cu hepatită cronică virală delta.

2.3. Determinarea tabloului biologic caracteristic pacienților cu hepatopatie cronică virală delta în relație cu profilul clinic.

Cei mai importanți factori (puterea de discriminare reprezentată prin: $< 1,0E-06$) au fost hemoglobina ($122 \pm 15g / L$ față de $133 \pm 16g / L$, $1,7E-07$), număr de trombocite ($111 \pm 65G / L$ vs $159 \pm 47G / L$, $5,3E-09$), valoarea de albumină ($31,8 \pm 6,9g / L$ față de $37,4 \pm 3,9g / L$, $3,3E-11$) și INR (INR,

1,41 ± 0,25 față de 1,18 ± 0,16, 1,5E-11). Analiza imunității umorale prin determinarea nivelului imunoglobulinelor serice: IgA, IgG, IgM, IgE; unele tipuri de citochine: IL2, IL10, IFN gama, TNF alfa. și celulare prin aprecierea nivelului CD3, CD4, CD8, CD16 la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta, în funcție de gradul de severitate al procesului hepatic, precum și în relație de activitatea virusologică VHB sau VHD au remarcat următoarele: creșterea valorii TNF-alfa la pacienții cu ARN HDV + / ADN HBV + față de cei din grupul pacienților cu ARNHDV+/ADNHBV- (p <0.05). Nivelul TNF-alfa crește la pacienții cu boală hepatică cronică indusă de reactivarea VHD și VHB. Nivelul acestor citokine a fost crescut și la pacienții cu ARN HDV + / ADN HBV + după tratamentul fără răspuns virusologic față de ARNHDV + / ADNHBV - pacienți care nu au fost tratați (p <0.036). Sporirea valorilor interleuchinei IL10 a fost evidențiată la pacienții ARN HDV + / AND HBV neg după terapia antivirală față de pacienții din grupul II (p <0.048). Valoarea redusă a IL 10 a fost remarcată la pacienții cu activitate crescută de ALT față de cei cu valoarea ALT în limite normale (p <0.05), tot o valoarea redusă a IL10 a fost identificată la pacienții din grupul II cu gradul avansat de fibroză F3-F4 (p <0.05). Deci poate fi folosit pentru a evalua activitatea bolii. Scăderea relevantă a fost notată în valoarea IFN-gamma la pacienții cu ARNHDV + / ADNHBV - față de cei din grupul II (p <0.05). S-a identificat că pacienții după terapia antivirală cu PegIFN (care au obținut răspuns virusologic) au avut IFN- concentrații γ (88,2 ± 15,3 pg / ml) decât pacienții care nu răspund (162,8 ± 19,3). Monitorizarea nivelurilor IFN- γ poate ajuta clinicienii să identifice în continuare pacienții cu risc ridicat care pot eșua terapia cu PegIFN și să permită adoptarea strategiilor adecvate pentru un medicament mai personalizat. Concluzionând cele relatate am observat rolul interleuchinelor IL2 și IL 10 în răspunsul virusologic obținut prin intrferonoterapie, precum și raportul CD4/CD8 corelând cu gradul de fibroză hepatică, ceea ce ne-a determinat prelungirea acestei cercetări, pentru identificarea unor biomarkeri imuni cu rol predictiv în evoluția terapeutică sau postterapeutică a hepatopatiei cronice virale delta.

Pacienții cu hepatita cronică virală delta din țara noastră, sunt în mare parte tineri, clinic prezentând trombocitopenie și splenomegalie, iar imunologic evidențiindu-se o imunodereglație de tip imunostimulare, având în vedere nivelele sporite de IgG și IgE; pentru o doime dintre pacienții cercetați s-a determinat sporirea numerică a limfocitelor CD3 și CD4 (evaluate în sângele periferic); confirmând tipul de hiperstimulare imună în hepatita delta.

Urmare cercetării noastre cu privire la influențele imunologice în evoluția hepatitei cronice virale delta au fost determinate unele interrelații dintre nivelul viremiei VHD și valorile serice la imunoglobulinelor. A fost înregistrată o corelație pozitivă dintre nivelul viremiei ARNVHD și

valoarea CD4, CD8 și IgE; situație ce sugerează implicarea imunității celulare în activitatea virusologică. Sporirea valorii IL-10 la pacienții cu viremia ARN VHD negativă obținută post-interferonoterapie, totodată valoarea micșorată a IL-10 s-a detectat la pacienții cu hepatopatie delta și fibroză avansată, sau cu aminotransferase sporite. Influența acestei interleuchine inflamatorii în evoluția infecției virale delta sugerează rolul său în persistența virală sau răspunsul virusologic postterapeutic, de altfel concluzionăm că titrarea acelei interleuchine, posibil ar fi ca un punct de reper în selectarea corectă a pacienților pentru terapia antivirală. Deasemenea a fost evidențiată și o interrelație dintre TNF-alfa (citochină proinflamatorie), detectându-se într-o concentrație sporită la pacienții care nu au răspuns la terapia antivirală cu interferon. Rezultatele imunologice obținute la analiza pacienților cu hepatită cronică virală delta au fost prezentate în cadrul Forumului de Imunologie național (2019), organizat de către Societatea de Alergologie și Imunologie Clinică din Republica Moldova. Rezultate au fost remarcate prin Diploma Laureat al concursului „Performanțe în cercetare” din cadrul congresului aniversar al USMF N.Testemițanu, 21-23 octombrie 2020. Așa dar, că un rol aparte în identificarea pacientului decompensat îi revine biomarkerilor non-invazivi de determinarea a fibrozei hepatice. Acest proces a fost analizat ulterior în etapele de cercetare.

2.4. Identificarea scorurilor non-invazive de stratificare a pacienților cu hepatopatie cronică virală delta în funcție de severitatea procesului fibrotic

Pentru a înțelege dacă gradul de fibroză hepatică evaluat prin teste neinvazive corespunde cu cel identificat la examenul histopatologic, am implicat analiza histopatologică a țesutului hepatic extras prin biopsie cu ac gros, care a fost analizat în cadrul Laboratorului histopatologic de pe lângă Laboratorul Synevo. Această analiza a fost suportată de EASL grant, obținut în 2018 (parte componentă a HDIN proiect). Astfel, 20 de pacienți cu infecție cronică virală delta au fost supuși biopsiei hepatice, iar fragmentul de țesut hepatic obținut a fost evaluat histopatologic pentru gradul de activitate necroinflamatorie și gradul de fibroză hepatică (gradarea după METAVIR). Toți acești pacienți au fost evaluați și prin alte două metode neinvazive de apreciere a fibrozei hepatice: FibroTest și Fibroscan.

Tabel 3.1. Corelație dintre gradul de fibroză identificat prin Fibroscan versus examenului histopatologic.

Grupul de pacienți	R	p
Fibroză minimă- moderată (11 p.)	0.103	0.13
Fibroză severă (9 pac.)	0.72	< 0.001

S-a obținut că gradul de fibroză identificat histopatologic nu a corelat cu gradul de fibroză definit prin Fibrotest, dar a corelat cu cel definit prin Fibroscan.

Pentru a confirma ipoteza științifică cu privire la eficacitatea testelor neinvazive în evaluarea pacientului HDV am înaintat un studiu pilot, în care ca și obiectiv a fost aprecierea comparativă a fibrozei quantificată după Fibroscan și examen histopatologic.

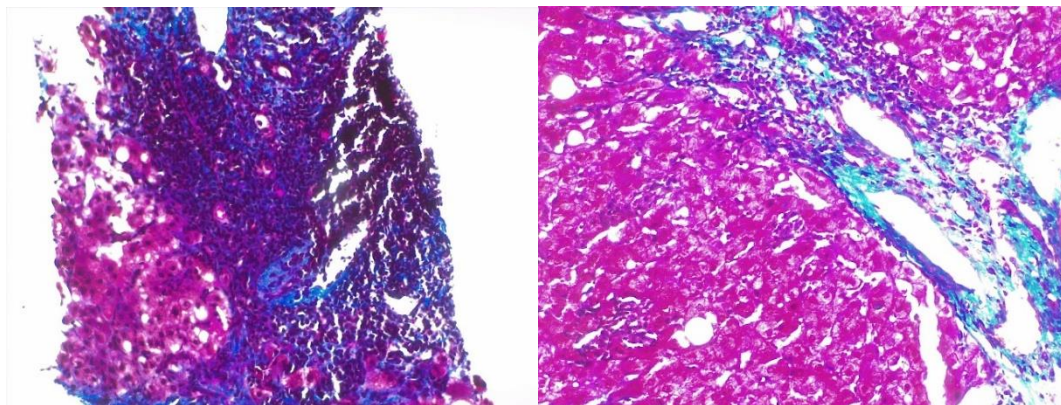


Fig. 3.4. Examen histopatologic în HDV

Notă: Descriere de caz clinic: Ds.clinic. Hepatită cronică virală B cu antigen delta). Concluzie: Hepatită cronică cu activitate necroinflamatorie marcată grad A3 și fibroză portal severă – stadiul F3 (scor 3/4 METAVIR). Steatoză hepatică macro-microveziculară marcată.

Fibrotest 0.71 – ce corespunde gradului de fibroză F3 (fibroză severă)

FibroScan a identificat valoarea de 14.5 kPa – ceea ce corespunde unui grad de fibroză F4.

Astfel, pentru pacienta respectivă rezultatele obținute prin diferite metode practic au corespuns în identificarea gradului de fibroză hepatică.

Am comparat 52 de pacienți cu semne de decompensare hepatică (ascită, encefalopatie, varice esofagiene) cu 42 de pacienți cu ciroză hepatică, dar fără semne de decompensare hepatică.

În această analiză comparativă au fost remarcate unele particularități: dimensiunea splinei, numărul de trombocite, INR, bilirubina totală și albumină au fost factorii capabili cu un nivel rezonabil de semnificație ($P < 0.01$) pentru a discrimina între ciroza compensată și cea decompensată.

Dintre sistemele de evaluare a fibrozei hepatice neinvazive, în cazul pacienților cu hepatopatie cronică delta, indicele de fibroză (Index Fibrosis) rămâne cel mai performant ($4,1 \pm 1,0$ față de $3,1 \pm 0,9$, $P = 9,8E-08$). Index Fibrosis a fost și sistemul de notare cu cel mai bun nivel de discriminare între pacienții progresivi (cirotici) și cei non-progresivi ($3,6 \pm 0,1$ față de $2,6 \pm 0,1$, $P = 1,5E-13$).

Rezultatele obținute în cadrul acestui compartiment sunt ținte spre identificarea unui indice neinvaziv de fibroză hepatică în hepatita delta. Aprecierea fibrozei hepatice este importantă pentru a determina dacă, când și cum să se inițieze terapia antivirală. Gradul de fibroză sau ciroza este un factor independent pentru a prezice mortalitatea la pacienții cu hepatită cronică delta. Datele din literatură

demonstrează că rata de mortalitate la un an a scăzut de la 57% la cei cu ciroză severă la 1% la pacienții cu fibroză hepatică în stadiu incipient. Mai mult, aproximativ 10-17% dintre pacienții cu ciroză hepatică vor dezvolta carcinom hepatocelular în 5 ani. Evaluarea precisă precoce a fibrozei hepatice la pacienții cu hepatită cronică virală delta este esențială nu numai pentru rezultatele mai bune asociate cu inițierea precoce a tratamentului antiviral, ci și pentru prezicerea prognosticului clinic pe termen lung.

2.5. Definirea conceptului de prezentare tardivă la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta

Pentru abordarea conceptului nou-definit de prezentare tardivă și prezentare cu boală avansată în HDV am utilizat definițiile înaintate de EASL, 2018. Iar, pentru un efect mai eficient am cercetat comparativ o cohortă de pacienți cu HDV (100), cohorta de pacienți cu HBV (78 pacienți) și HCV (82 pacienți).

Rezultatele obținute au fost semnificative, și anume pacienții cu HDV s-au adresat primar la specialiști cu simptomă avansată, așa că prezentarea avansată s-a înregistrat practic la jumătate dintre pacienții examinați (48.7%), prezentarea prezentare tardivă – la 1/3 (36.2%) dintre bolnavii cu VHD, iar asimptomaticii au fost doar 11.1% dintre pacienți. Pe când la pacienții cu hepatita virală cronică B s-au obținut același procent de pacienți cu prezentare tardivă (29.7%) și cu prezentare asimptomatică (54.4%), în hepatopatia cronică virală C au predominat prezentarea cu boală avansată (29.4%), prezentare tardivă (22.4%) și cei simptomatici (42.7%). Utilizând criteriile menționate cu privire la boala avansată și boală tardivă, noi am stratificat cohorta noastră de pacienți în 2 subgrupe:

- Pacientul cu boala hepatică avansată: gradul de fibroză (Fibroscan) \geq F3 (9.5kPa), scor APRI $>$ 1,5, FIB-4 $>$ 3,25, GDNT $<$ 0,87 și fără tratament antiviral anterior.
- Pacientul cu hepatopatie în stadiul tardiv: prezența cirozei hepatice decompensate (cel puțin un simptom dintre următoarele: encefalopatie hepatică, ascită detectabilă clinic, hemoragie digestivă variceală) și / sau carcinom hepatocelular, GDNT $>$ 0.87.

Utilizarea acestei stratificări a fost deosebit de importantă în identificarea factorilor de risc pentru prezentarea tardivă și, prin urmare, are un impact asupra noilor strategii de supraveghere.

Dacă urmărim ce se întâmplă la cele două categorii de pacienți: pacienții cu HDV și pacienții cu HBV (monoinfecție) se observă că prezentarea tardivă predomină în primul grup (ciroză decompensată 48.7% vs 29.7% ($p < 0.05$), prin prezentarea a unui din următoarele simptome : encefalopatie 13.7% vs 8.6%, ($p = 0.0451$), varice esofagiene 47.9% vs 30.7%, (ns), HDS 24.2% vs 11.5%, ($p < 0.05$). În cazul pacientului cu fibroză avansată a fost evident predominarea pacienților cu hepatopatie cronică virală delta (dubla infecție) versus cei cu monoinfecție, după cum urmează: FIB-4 6.4 ± 5.2 vs 3.3 ± 2.9 ,

p=0.0017), APRI 2.7 ± 2.2 vs 1.5 ± 2.1 , p=0.0038, GDNT 0.99 vs 1.32, p <0.05), Fibroscan 14.8 ± 10.7 kPa vs 11.54 ± 11.1 kPa, p>0.05. Cele două definiții prezentate aici pentru boala hepatică la pacienții cu HDV pot fi utilizate în scopuri diferite. În primul rând, vor uni metodele de monitorizare și evaluare a eficacității serviciilor de testare și recomandare. De exemplu, dacă un procent mare dintre pacienți sunt „prezentatori tardivi”, aceasta implică faptul că testarea intervenției are nevoie de îmbunătățiri pentru a asigura un diagnostic mai timpuriu. Ca atare, definițiile pot fi utilizate pentru a monitoriza efectul intervențiilor care vizează reducerea numărului de prezentatori târzii. În al doilea rând, utilizarea acestora va permite studii viitoare în țară pentru a determina dimensiunea populației expuse riscului și pentru a identifica grupurile vulnerabile și factorii de risc pentru prezentarea târzie.

2.6. Dezvoltarea și atribuirea unui scor neinvaziv cu rol de stratificare a pacientului cu hepatopatie cronică virală delta prin prisma severității bolii bolii hepatice

Am construit propriul nostru sistem de predicție de descompensare a cirozei folosind variabilele capabile să discrimineze între pacienții progresivi și non-progresivi. Astfel, scopul studiului nostru a fost de a elabora un scor bazat pe parametri de rutină neinvazivi care pot fi de ajutor medicilor pentru a identifica atât pacienții cu risc crescut, cât și cei cu risc scăzut de a avea ciroză progresivă în rândul unei populații de pacienți cu HDV fără efectuarea biopsiei hepatice (prin urmare, care o poate evita în siguranță) și pentru a compara scorul nostru cu altele folosind parametri de rutină.

Așa a fost creat scorul de ciroză **GDNT** (GDNT - **G**astroenterology **D**eartment **N**icolae **T**estemitanu). Scorul GDNT include variabile de laborator, cum ar fi valoarea albuminei, numărul de trombocite, nivelul de bilirubină totală și indicile INR, precum și o caracteristică oferită prin examinarea ecografică a determinării dimensiunilor splinei.

Construirea acestui scor s-a bazat pe recomandările TRIPOD (G. S. Collins “*Br. J. Cancer, 2015*)

Scorul GDNT este o componentă a proiectului (Primary Liver Cancer and Hepatitis in Moldova Republic (PriLiHepM), moldo-francez dintre USMF N.Testemițanu (investigatori A.Turcanu, E.Tcaciuc) și Unité « Organisation nucléaire et Oncogénèse », INSERM U993, Institut Pasteur, Paris, France (investigator prof. Pascal Pineau).

pacienților fără ciroză hepatică.

Scorul GDNT	$\frac{\text{Albumin g/L} + (\text{Trombocite} \times 0.1)}{(\text{INR} \times 10) + (\text{Bili} \times 0.25) + (\text{Dle splinei} \times 0.1)}$
-------------	--

Fig. 3.4. Scorul GDNT de decompensare a cirozei hepatice

Explicație:

- Scorul GDNT cu valoarea <0.8 – ciroză hepatică progresivă (decompensarea hepatică);
- Scorul GDNT cu valoarea $0.8-1.6$ – ciroză hepatică compensată
- Scorul GDNT cu valoarea >1.6 – non-cirofici, fără progresie

Sistemul nostru de punctare a fost capabil să diferențeze corect pacienții cu *decompensare*, *compensare* și *non-ciroză*.

Pentru argumentarea efectivității scorului nostru, numit GDNT au fost evaluate sensibilitatea și specificitatea, prin curba ROC. Am obținut o sensibilitate de 81.4% și o sensibilitate de 95%. Sunt indici satisfăcători pentru plasarea acestui scor în practica medicală. Dacă comparăm cu specificitatea și sensibilitatea scorului Indice de fibroză, care este pe larg folosit în practica medicală, vedem că scorul nostru depășește după sensibilitate (Indice de fibroză- 77%/ Scorul GDNT – 81.4%).

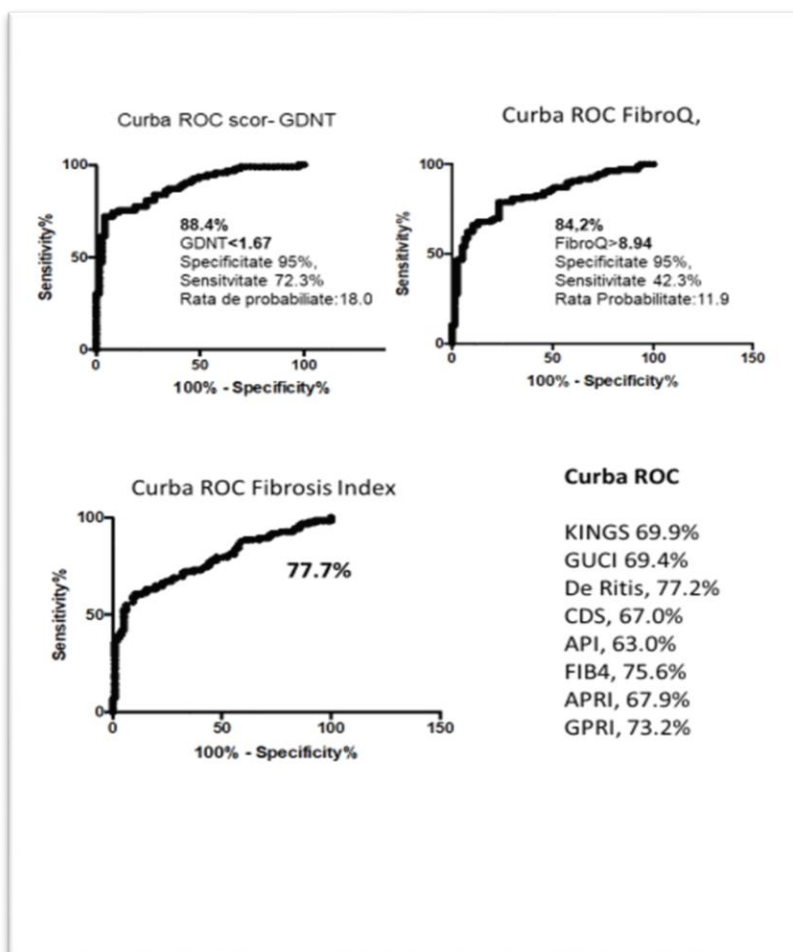


Fig. 3.5 Curba ROC al scorului GDNT

Și observăm că scorul GDNT este mai sensibil decât Fibrosis Index, care are o specificitate înaltă, dar o sensibilitate redusă. Este binecunoscut că dacă testul foarte specific, nu însă și sensibil, în cazul când acest test este pozitiv punem diagnosticul de boală, dar dacă este negativ, este posibil să fie fals negativ. Scorul GDNT este binevenit în practica clinică, în timpurile când lumea medicală caută să se reorienteze de la diagnosticul invaziv la cel noninvaziv, ușor aplicabil și comod în aceeași măsură pentru doctor și pentru pacient. Scorul GDNT este primul și unicul scor elaborat în țara noastră, care este în măsură să prezică decompensarea hepatică la pacienții cu ciroză hepatică delta. Conform acestui scor noi vom putea stratifica pacienții pentru tratament farmacologic, de cei care necesită transplant hepatic. Este un scor neinvaziv cu aplicabilitate largă atât la nivel de asistență primară, cât și cea specializată. Totodată este o metodă ieftină, care nu necesită condiții speciale pentru a fi aplicat. Acest scor a fost identificat ca o aplicație ușor de accesat de pe diferite device-uri electronice, și utilizat chiar de pacient. Astfel, pacientul integrează acest scor în auto-îngrijirea bolii hepatice induse de hepatopatia delta, periodic calculând scorul. Iar, când se identifică un scor mai mic de 0.8, pacientul știe că trebuie să se adreseze medicului specialist. Odată, identificat scorul GDNT a trezit interes să înțelegem dacă corelează și cu severitatea cirozei hepatice reprezentată de gradul de fibroză (mai bine zis rigiditatea hepatică), măsurat prin Fibroscan (kPa).

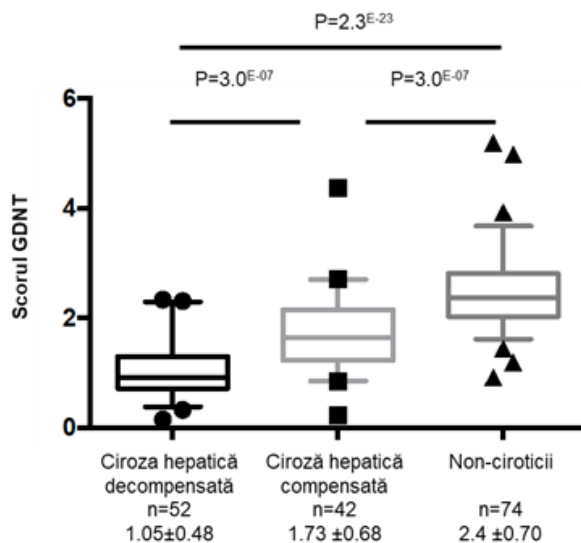


Fig. 3.6. Scorul GDNT și severitatea procesului hepatic la pacienții cu HDV

Corelarea după Pearson este = -0.533, $p < 0.000$, adică se prezintă o corelație este moderată, lineară negativă și semnifică că odată cu sporirea rigidității hepatice se reduce și valoarea scorului GDNT, ceea ce poate încă odată să semnifice importanța acestui scor în prezicerea progresiei bolii hepatice.

Acest fapt, ne denotă că scorul GDNT poate fi utilizat și în cazul lipsei posibilității de efectuare a rigidității hepatice (lipsa tehnicii, imposibilitatea deplasării, precum și lipsa sursei financiare). Corelarea dintre scorul GDNT și rigiditatea hepatică (kPa) prin coeficientul Spearman $r = -0.604$. Este un scor simplu de calculat, nu necesită tehnică sofisticată sau programe computerizate speciale. Acesta reprezintă un avantaj clar pentru ușurință, care este un element cheie pentru a face scorul potențial utilizat pe scară largă la pat sau ambulator. Poate fi efectuat și de pacienții însuși. Scorul nostru a arătat o performanță diagnostică bună în cohortele noastre de pacienți. Sensibilitate și specificitate cu cele mai mari valori printre alte scoruri dedicate predicției cirozei. Acesta este un punct relevant pentru un test de screening.

4. EVALUAREA PARTICULARITĂȚILOR DEMOGRAFICE ȘI FACTORILOR DE RISC AI CARCINOMULUI HEPATOCELULAR LA PACIENȚII CU HEPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA

4.1 Identificarea particularităților demografice al pacienților cu hepatopatie cronică virală delta și carcinom hepatocelular

Au fost diagnosticați 139 pacienți cu carcinom hepatocelular, cu următoarele caracteristici:

Pacienții au fost originari din 33 din cele 37 de diviziuni administrative (raioane) ale țării. Au fost reprezentate cele patru regiuni geografice principale: Nord, Centru (inclusiv Chișinău), Sud (inclusiv Găgăuzia) și Transnistria. Cu toate acestea, regiunea de Centru a fost suprareprezentată în ceea ce privește ponderea pacienților (57% față de 43%, $P = 0,022$, $OR = 1,7$, $CI\ 95\%: 1,1-2,9$). Prin contrast, populația transnistreană (inclusiv Tighina / Bender) a fost subreprezentată în această serie de pacienți ($P = 2,8\ E-04$, $OR = 0,13$, $CI\ 95\%: 0,02-0,46$). Vârsta medie a pacienților înrolați în cercetare a fost de $59,2 \pm 10,1$ ani, iar raportul dintre bărbați și femei: doi bărbați la o femeie. Cel mai frecvent factor de risc al carcinomului hepatocelular la pacienții incluși în studiu a fost identificată infecția cu VHC (55,3%), față de nivelul infecției cu VHB (36,1%, $OR = 1,9$, $CI\ 95\%: 1,2-3,2$, $P = 0,007$). În general, cel puțin unul dintre virusurile hepatitice responsabile pentru infecția hepatică persistentă (VHB, VHC sau VHD) a fost prezent în mai mult de 81% din cazuri. Mai mult, coinjecțiile HBV-HCV au fost găsite la 19 pacienți (13,6%). Mai surprinzător, 10 dintre acești 19 pacienți (52,6%, adică 7,2% din întreaga serie) au fost afectați de o infecție triplă cu HBV-HCV-HDV. Factorii de risc legați de stilul de viață al pacienților cu CrH au fost destul de răspândiți în această serie, deoarece consumul de alcool și tabagismul au fost auto-raportate de către pacienți în 56,3 și 30,0% dintre cazuri. Pacienții de sex masculin au avut tendința de a fi mai tineri, deși nu foarte semnificativ, decât femeile ($58,0 \pm 10,3$ vs $61,9 \pm 9,1$, $P = 0,070$).

Pacienții infectați cu VHC au fost caracterizați printr-un IMC ușor mai mare ($24,0 \pm 4,0$ vs $22,5 \pm 3,5$, $P = 0,041$) și tumori mai mici ($54,6 \pm 32,8$ vs $65,9 \pm 38,4$ mm, $P = 0,0766$, ns) decât pacienții cu VHB cu sau fără VHD.

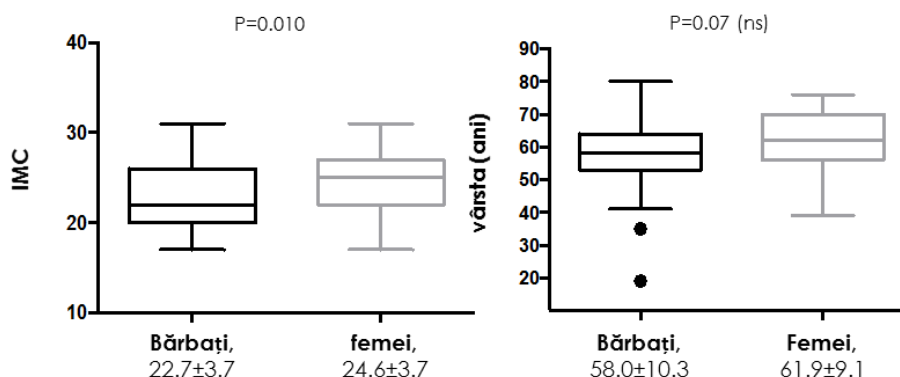


Fig. 4.1. Distribuția femeii/bărbați în coraport cu vârsta și IMC

Totodată, este important de menționat că pacienții, incluși în cercetare, cu factori de risc infecțioși din sudul Moldovei au fost suprareprezențați de hepatopatia AgHBs – pozitivă (27,7% față de 10,2%, OR = 3,17, 95% CL: 1,17-9,05, $P = 0,012$). Acești pacienții HBsAg-pozitivi au fost mai des tatuați decât ceilalți (AgHBs-negativi) (22,2 vs 6,1%, OR = 4,3, 95% CI: 1,1-20,2, $P = 0,019$).

Coinfecția HBsAg (+) / anti-HDV (+) au fost, de asemenea, mai des proveniți din regiunea de Sud (38,8 vs 14,1%, OR = 3,80, IC 95: 1,09-12,63, $P = 0,0174$) adesea tatuați (31,2 vs 9,5%, $P = 0,0308$) și / sau utilizatori de droguri intravenoase (23,5 vs 7,3%, $P = 0,0022$) decât alții.

Aceste observații sugerează că coinfecțiile cu VHB / VHD apar în special la persoanele adulte cu comportamente cu risc sporit.

4.2 Definirea corelațiilor clinico-virusologice la pacienții hepatopatie cronică virală delta și carcinom hepatocelular

Una din cele mai importante contribuții pentru dezvoltarea carcinomului hepatocelular la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta este reprezentat de ciroza hepatică.

Pacienții care dezvoltă carcinom, sunt săraci în simptome clinice și de obicei prezintă semne celor corelate cu boala hepatică cronică indusă de VHD.

Tabel 4.1. Caracteristica Parametrilor clinico-paraclinici la pacienții cu CrH

Parametrii clinico-paraclinici (n=139)	Valoarea
Diagnostic clinic primar (%)	
Ciroză hepatică	82.9
Child-Pugh A	13.2
Child-Pugh B	42.4

<i>Child-Pugh C</i>	44.3
Steatoză	70.3
Simptome clinice (%)	
• Varice esofagiene	78.4
• Tromboza portală	58.7
• Gastropatii	20.5
• Hemoragie digestive	26.7
• Ascita	86.6
• Encefalopatie	75.0
• Pierdere ponderală	87.6
• Durere in hipocondriul drept	98.0

Scorurile neinvazive care evaluează evoluția bolilor hepatice, cum ar fi indicele raportului aspartat aminotransferază-trombocite (APRI) sau indicele Fibrosis-4 (FIB-4), s-au înrăutățit semnificativ la pacienții cu carcinom hepatocelular provocat de VHC.

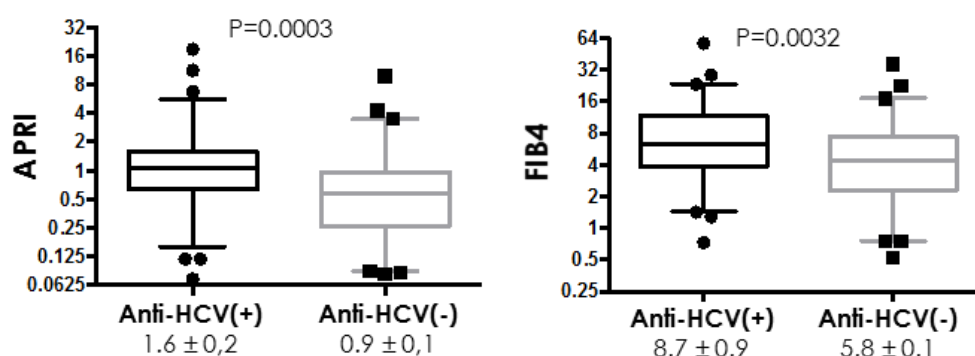


Fig. 4.2 Scorul noninvaziv și cacinomul hepatocelular VHC - indus

Pacienții infectați cu virusul Delta au fost cu 6 ani mai tineri decât ceilalți pacienți ($54,0 \pm 8,3$ vs $60,5 \pm 10,1$ ani, $P = 0,0041$) și au fost afectați cu tumori mai mari ($75,7 \pm 9,6$ vs $56,0 \pm 3,2$, $0,0184$). Ciroza hepatică a fost prezentă universal la acești pacienții cu carcinom hepatocelular și VHD ($95,8$ vs $79,2\%$, $OR = 5,96$, $CI\ 95\%: 0,87-256,95$, $P = 0,074$). Iar scorul de stadializare al carcinomului hepatocelular, scorul CLIP a fost mai mare la pacienții infectați cu VHD decât în cazul pacienților non-VHD. Iar, în ceea ce privește factorii de risc de achiziție ai suprainfecției cu virusul Delta, consumul intravenos de droguri a fost mai frecvent în rândul pacienților seropozitivi decât al altor pacienți ($23,8$ vs $6,5\%$, $OR = 4,34$, $95\% IC: 0,93-19,52$, $P = 0,0312$). În mod remarcabil, pacienții cu infecție dublă VHB și VHC au fost, de asemenea, mai frecvent seropozitivi pentru anti-VHD decât pentru alți subiecți ($66,6$ vs $12,5\%$, $OR = 13,5$, $95\% IC: 3,6-57,9$, $P = 1,3 E-05$).

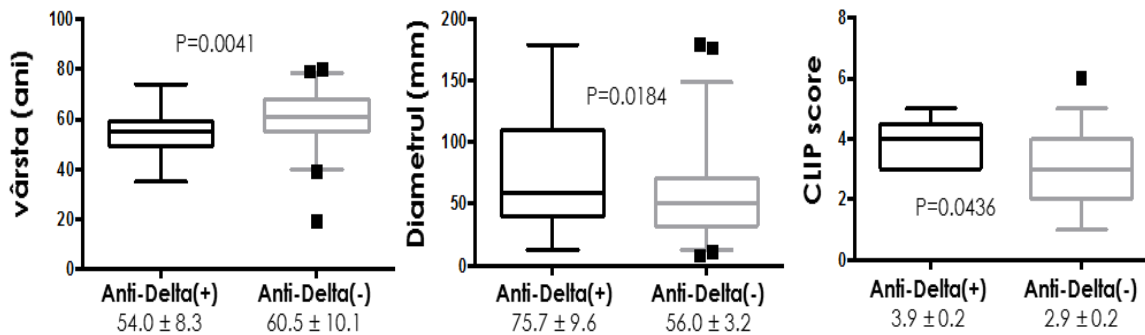


Fig.4.3. Caracteristicile carcinomului hepatocelular- HDV indus

Analiza acestor pacienți aduce în fața noastră două întrebări referitoare la hepatocarcinomul „viral”, și anume (1) care, structuri genetice virale sunt necesare pentru dezvoltarea hepatocarcinomului și (2) în ce moment, dacă există, în dezvoltarea tumorii hepatice, cancerul devine independent de virus? Aceste întrebări mai rămân încă mistere atât pentru VHB/VHD, cât și pentru VHC.

4.3 Studiarea impactului factorilor de risc metabolici asociați carcinomului hepatocelular la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta.

Factorii de risc metabolici, cum ar fi diabetul zaharat tip 2 și IMC, au fost asociați cu caracteristici clinice și biologice distincte.

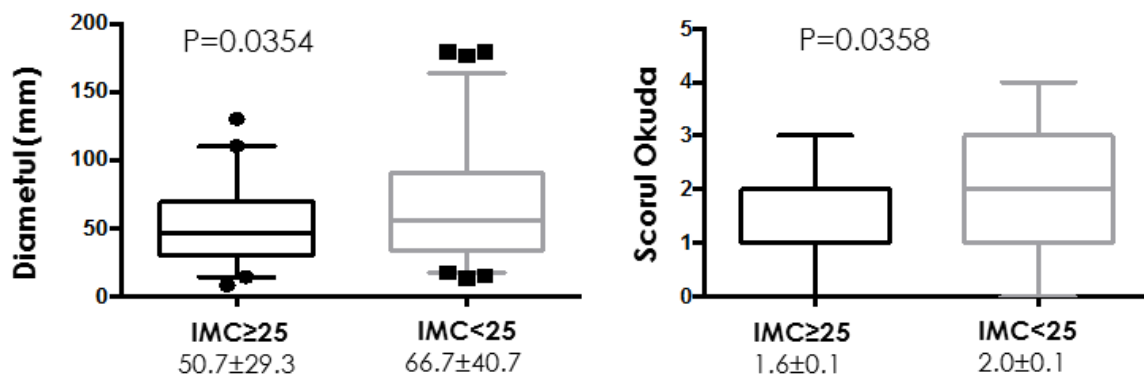


Fig.4.4. Factorii metabolici și carcinomul hepatocelular

Pacienții cu diabet zaharat tip 2 au fost mai puțini cu hepatopatie cronică virală B (19,4 față de 45,2%, $P = 0,018$) sau cu Delta (2,7 față de 23,0%, $P = 0,0147$) decât alți pacienți.

Pacienții cu diabet zaharat au prezentat un indice de masă corporală mai mare ($26,4 \pm 3,4$ față de $22,7 \pm 3,1$, $P = 1,72 \text{ E-}05$) decât pacienții fără diabet zaharat. Iar, steatoza hepatică (determinată prin ecografie abdominală, sau tomografie computerizată abdominală sau examen histologic) a fost universală între ei (100% vs 42,8%, $P = 7,16 \text{ E-}06$). Femeile au fost semnificativ reprezentate (46,9 vs 23,8%, $P = 0,005$) în rândul acestor pacienți. Steatoza hepatică, ca și în cazul diabetului zaharat tip 2, a fost răspândită la pacienții cu IMC ridicat (96,6 vs 43,3%, $P = 7,9 \text{ E-}06$).

Interesant este că diametrul mediu al tumorii a fost semnificativ mai mic în rândul pacienților cu exces de greutate (IMC > 25), ceea ce sugerează că au fost diagnosticați fie mai devreme decât alții, o ipoteză îndoielnică, fie că au fost supuse unui proces tumoral mai puțin agresiv / mai indolent ($50,7 \pm 29,3$ vs $66,7 \pm 40,7$ mm, $P = 0,0354$, Figura 2G). În consecință, scorul Okuda a fost semnificativ mai favorabil la pacienții supraponderali sau obezi decât la alții. Pacienții cu carcinom hepatocelular asociați cu VHD au prezentat un patern de tumoare hepatică mai mare ca diametru, decât pacienții cu VHC și VHB monoinfecție ($75,7 \pm 9,6$ vs $56,0 \pm 3,2$, $0,0184$) pe fondalul unui scor de stadializare- scorul CLIP semnificativ mai înalt, decât în cazul pacienților non-VHD ($p = 0.0436$).

4.4 Evidențierea particularităților de supraveghere a pacienților cu hepatopatie cronică virală delta

Supraviețuirea generală a pacienților analizați a fost evaluată la 108 dintre aceștia. Supraviețuirea mediană a fost de 12 luni (intervalul inter-quartil 7-24). Niciun factor de risc nu a fost asociat semnificativ cu supraviețuirea redusă. Doar consumul de tutun și diabet zaharat tip 2 au fost factori de risc tumorali asociați cu o diferență de supraviețuire (testul de rang log, $P = 0,059$ și $P = 0,073$). În schimb, nivelul de educație academică a fost asociat semnificativ cu o supraviețuire mai bună ($P = 0,0036$ Test Logrank) în comparație cu nivelul de școlarizare secundare sau primare (supraviețuirea mediană totală 23,4 față de 12 luni).

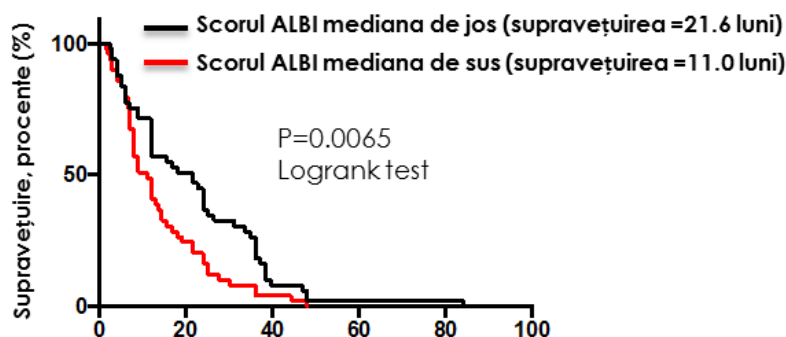


Fig. 4.5. Scorul ALBI și supraviețuirea pacientului cu carcinom hepatocelular

Această diferență nu depindea de tratamente (resecție chirurgicală, chimioterapie sau îngrijire paliativă), care erau distribuite uniform între grupurile de educație ($P > 0.05$). Am observat, însă, că factorii de risc toxici (consumul de alcool și consumul de tutun) au fost semnificativ mai puțin prevalenți în subsetul de pacienți cu studii universitare decât în la cei cu studii medii.

Alte caracteristici asociate variației lungimii de supraviețuire au fost diametrul tumorii, prezența simptomelor clinice de severitate (de exemplu tromboză portală, hemoragie, encefalopatie hepatică),

markeri biochimici (AST, uree), scoruri ridicate în trei sisteme de stadializare (scoruri CLIP, Tokyo și ALBI , și, desigur, tratament chirurgical.

5 STUDIAREA FACTORILOR CU IMPACT ÎN PROGRESIA BOLII HEPATICE LA PACIENȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA VERSUS PACIENȚII CU INFECȚIE CRONICĂ VHB (MONOINFECȚIE)

5.1 Stabilirea interrelațiilor clinico-evolutive la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta comparativ cu pacienții cu hepatopatie cronică virală B (monoinfecție).

Vârsta pacienților din grupele analizate (grupul pacienților cu HDV) a fost omogenă (48-49 ani), cu excepția pacienților mono-infectați cu VHB care au fost puțin mai tineri (43,6 ani). Vârsta la diagnosticul infecției cu delta a fost similară atât la subgrupul de ciroză hepatică, cât și la hepatită și a fost poziționată cu 13 ani mai târziu decât diagnosticarea persistenței HBV. Mai surprinzător, vârsta descoperirii cirozei a fost similară în cazul infecției duale și mono-infecției (44-45 de ani).

Tabel 5.1. Caracteristicile demografice ale pacienților cu HBV cu sau fără antigen delta

	Anti-Delta(+)/AgHBs(+)	Anti-Delta(-)/AgHBs(+)	P
	n=224	n=100	
Vârsta (ani, mean±SD)	49.9±9.0	44.8±10.3	0.0005
Raport barbati:femei	0.89 (106:118)	2.33 (70/30)	0.0002
Vârsta ds HBV (ani, mean±SD)	28.8±13.8	17.8±12.4	<0.0001
Vârsta ds HDV (ani, mean±SD)	38.6±12.6	Na	--
Durata hepatita B (mean±SD)	23.4±12.7	27.0±12.1	0.0201
Durata hepatita D (mean±SD)	10.5±7.3	Na	--

În schimb, perioadele de timp care separă descoperirea hepatitei B și ciroza *bona fide* au fost foarte diferite și mult mai scurte în cazul infecției duale ($19,2 \pm 12,1$ ani față de $27,3 \pm 12,4$ ani, $P = 0,0042$). Această diferență este în mod plauzibil legată cu diferența medie de vârstă inițială a descoperirii hepatitei B între infecțiile cu VHB-VHD și numai VHB. La fuzionarea cazurilor de ciroză hepatică și hepatită cronică, transmisia intra-familială a fost singurul factor de risc de infecție care diferă în mod semnificativ între seria pacienților cu VHD și pacienții cu monoinfecția HBV (39,8% în cazul prezenței VHD vs 23,0% în cazul VHB, $P = 0,0036$, OR = 2,2, CI 95% = 1,2-3,7). Această diferență a fost semnificativă în stadiul de hepatită cronică ($P = 0,0010$) și *aproape* semnificativă în subgrupa cu ciroză hepatică ($P = 0,068$). Deasemenea am atras atenția că modul sexual de transmisie a fost semnificativ veridic la grupul de pacienți cu monoinfecție-HBV, în stadiul de ciroză hepatică (23%

ciroza VHB vs 3% ciroza VHD, $p=0.0028$). Se observă ca pacienții care au fost incluși în studiu, aveau o evoluție de peste 20 de ani pentru infecția cronică virală B, mai bine zis: $23,4 \pm 12.7$ ani pentru grupul cu infecție dublă versus 27 ± 12.1 ani pentru grupul cu monoinfecție ($p < 0.0201$).

5.2 Analiza componentei virusologice și influența asupra evoluției clinice al pacienților cu HDV versus pacienții cu HBV.

Evaluările serologice și virusologice privind VHB au fost drastic diferite între pacienții infectați dual și monoinfectați. Fiecare pacient infectat cu delta a prezentat o seroconversie anti-HBe atât în cazuri de hepatită cât și în ciroză (de exemplu, în ciroză hepatică delta, 100,0% față de ciroza hepatică HBV - 72%, $P = 1,7 \text{ E-}06$). Astfel, 100% dintre pacienții cu HbsAg+/antiHDV+ au fost cu varianta HBeAg negativ. Prezența ADN-ului VHB în sânge, detectat de qPCR a fost, prin urmare, semnificativ mai puțin frecvent în cazul infecției cu delta (în jur de 28,1% față de 76,0-92,0%). În prezența cirozei, atunci când s-au măsurat, încărcăturile virale ADN VHB ale subiecților infectați dual erau cu un log zecimal sub nivelul cazurilor mono-infectate ($2,8 \pm 1,2 \text{ log}_{10} \text{ UI / mL}$ vs $3,7 \pm 1,2 \text{ log}_{10} \text{ UI / mL}$, $P = 0,0024$). La acești pacienți cu ciroză hepatică delta, încărcăturile virale ADN VHB au fost, de asemenea, ușor mai mici decât la pacienții cu hepatită deltă ($P = 0.0421$). Această situație reflectă probabil pierderea mai importantă a hepatocitelor competente în replicare în cazul cirozei în contextul infectat cu HDV. De asemenea, și viremia ARN VHD au urmat același model. Pacienții cu ciroză hepatică delta au fost ușor, deși semnificativ mai puțin pozitivi pentru ARN VHD decât cei care non-cirofici (88,6 față de 99,0%, $\text{OR} = 12,3$, $\text{CI } 95\% = 1,5\text{-}95,6$, $P = 0,002$). La pacienții cirofici pozitivi pentru ARN VHD, încărcăturile virale au fost mai mici decât în la pacienții non-cirofici (5.1 ± 1.6 față de $6.0 \pm 1.6 \text{ Log}_{10} \text{ UI / mL}$, $P = 0.002$).

Tabel 5.2. Interrelațiile virusologică-evolutive ale grupelor de pacienți incluși în studiu

Caracteristicile virusologice	AgHBs+/antiDelta + n= 224 p	AgHBs+/antiDelta – n=100 p	P
Durata hepatita B, ani (mean±SD)	23.4±12.7	27.0±12.1	0.0201
Durata hepatita D, ani (mean±SD)	10.5±7.3	Na	--
AgHBe(+)/anti-HBe (%)	0.0%/100.0	44.4/56.0	< 0.0001
ADN VHB (+) (%)	28.1	78.0	< 0.0001
Viremia ADN VHB (log10 IU/mL, mean±SD)	3.2±1.4	3.7±1.1	0.0377
ARN VHD(+) (%)	92.8	Na	--

Viremia ARN VHD (log10 IU/mL, mean±SD)	5.6±1.7	Na	--
--	---------	----	----

Interrelațiile virusologice identificate în cercetarea noastră, de fapt sunt o expresie a interacțiunii la nivel molecular dintre virusul helper (VHB) și cel defectiv (VHD). Acest domeniu este cercetat amplu în întreaga comunitate academică medicală din lume. Studiile efectuate pe modele experimentale au arătat o scădere a replicării VHB în contextul infecției cu VHD, cu impact minim asupra expresiei AgHBs, după cum a demonstrat creșterea raportului AgHBs /ADN VHB în celulele hepatice co-infectate în comparație cu hepatocitele monoinfectate cu VHB.

5.3 Determinarea modelului clinico-biologic și influența asupra evoluției procesului hepatic la pacienții cu HDV versus pacienții cu HBV (monoinfecție).

Ciroza hepatică virală delta a fost caracterizată printr-o prevalență mai mare de encefalopatie (p=0.0013), varice esofagiene (p<0.0001) și mai frecvente antecedente de splenectomie (p=0.0060).

Tabel 5.3. Caracteristica evolutivă a cirozei hepatice la pacienții cu HDV vs HBV.

	AgHBs+/anti-HDV+	AgHBs+/antiHDV-	P
Ciroza hepatică (%)	55.8	26.0	< 0.0001
Ciroza hepatica decompensata (%)	51.1	42.3	Ns
Durata cirozei (ani, mean±SD)	6.0±4.3	nd	--

Pacienții infectați cu VHD cirofici au fost anatomic diferiți vs pacienții cu monoinfecția VHB, astfel s-a identificat un ficat mai mic la cei cu HDV (p=0.0075) și splină mărită (118 ± 42cm² față de 91 ± 40cm², P = 2,0 E-04) față de subiecții cu HBV.

Tabel 5.4. Manifestările clinice la pacienții HBV/HDV versus pacienții cu monoinfecția VHB

Manifestări clinice (%)	AgHBs+/anti-HDV+	AgHBs+/anti-HDV-	p
Ascita	12.2	8.0	Ns
Encefalopatia	8.6	0.0	0.0013
Varice esofagiene	26.8	8.0	< 0.0001
Spelenectomia	8.9	1.0	0.0060
d-le hepatice (cm ² , mean±SD)	112±28	118±15	0.0662 (ns)
d-le splinei (cm ² , mean±SD)	94±41	74±25	< 0.0001

După cum se observă din tabelul atasat setările biologice în ambele grupe de pacienți studiați au fost ușor diferiți, cu tendință de agravare în contextul pacienților cu HDV. Totodată, când au fost analizate toate patru subgrupe de pacienți, s-a remarcat că în subgrupa pacienților cu hepatopatie HbsAg+/anti-HDV+ non-cirofici s-au înregistrat devieri semnificative ale indicilor biologici vs subgrupa HbsAg+/anti-HDV -, și în special al nivelului leucocite ($p < 0.001$ $2.1E-05$), trombocite ($p < 0.001$ $1.6E-13$), ALT ($p < 0.05$ $2.4E-06$), AST ($1.7 E-04$), GTP ($p = 0.0099$), bilirubina totală ($5.0 E-04$), albumina ($p=0.0039$). Subgrupa pacienților cu ciroză hepatică delta versus ciroză hepatică HBV (monoinfecție) a prezentat diferențe veridice pe linia trombocitelor ($p=0.0006$) și nivelului GTP ($p=0.0105$).

Tabel 5.5. Parametrii biologici la pacienții cu HDV versus cei cu HBV monoinfecție

Valorile parametrilor de laborator	AgHBs+/anti-HDV+	AgHBs+/anti-HDV -	p
Hemoglobina (g, mean±SD)	127±17	132±17	0.0366
Leucocite (G/L, mean±SD)	4.3±1.6	5.3±1.3	< 0.0001
Neutrofile (G/L, mean±SD)	2.1±0.7	2.5±0.7	0.0001
Trombocite (G/L, mean±SD)	133±62	201±55	< 0.0001
ALT (IU/mL, mean±SD)	85±69	56±26	0.0037
AST (IU/mL, mean±SD)	80±65	51±18	0.0001
GGT (IU/mL, mean±SD)	90±89	49±16	< 0.0001
Bilirubina totală (mcromol/L, mean±SD)	26.2±41.9	12.5±4.0	< 0.0001
Colinesteraza	6090±2702	7075±1891	0.0016
Albumina (g/L, mean±SD)	34.3±6.3	37.2±4.0	0.0001
AFP (ng/L, mean±SD)	24±175	17±107	0.314 (ns)
INR (mean±SD)	1.3±0.2	1.2±0.2	0.0621 (ns)

Având în vedere dovezile recente care sugerează că povara globală a bolii hepatice induse de VHD poate fi mai mare decât se estimase anterior, trebuie de luat în considerare screeningul tuturor pacienților cu AgHBs pozitiv. O astfel de strategie nu numai că ar permite o determinare mai precisă a prevalenței infecției cu VHD, ci ar conduce, de asemenea, la intervenții terapeutice mai largi și mai timpurii, scăzând povara complicațiilor bolii. În plus, accesul la îngrijire ar fi semnificativ consolidat prin implementarea diagnosticului la punctul de îngrijire.

5.4 Cercetarea caracteristicilor fibrozei hepatice și evidențierea factorilor cu influență progresivă la pacienții HDV versus pacienții HBV (monoinfecție)

La pacienții cu hepatopatie cronică virală delta non-cirofici rigiditatea hepatică chiar la prima vizită era mai înaltă versus pacienții cu HBV ($10,2 \pm 3,7$ kPa față de $8,3 \pm 1,6$ KPa, $P = 3,2 \cdot 10^{-4}$). Astfel, analiza scorurilor de evaluarea a progresiei bolii hepatice a evidențiat următoare dinamică veridică. La pacienții cu ciroză virală delta (AgHBs+/anti-HDV +) unii indici de fibroză au fost veridic diferiți versus pacienții cu ciroză hepatică HBV (AgHBs+/AgHBs-), aceste diferențe s-au înregistrat în cazul scorului King ($9.4 \cdot 10^{-8}$), Indicelelui de Fibroză ($2.6 \cdot 10^{-11}$), scorului GUCI ($1.2 \cdot 10^{-6}$), FibroQ ($3.9 \cdot 10^{-4}$), CDS ($5.1 \cdot 10^{-11}$), API ($6.1 \cdot 10^{-12}$), APRI ($7.9 \cdot 10^{-7}$), GPRI ($4.8 \cdot 10^{-5}$). Scorurile respective au fost evaluate și la subgrupele de pacienți cu hepatita cronică virală delta și hepatita cronică virală B. Rezultatul acestei analize a evidențiat că în subgrupa pacienților cu hepatita AgHBs+/anti-HDV+ se înregistrează diferențe semnificative ale indicilor și scorurilor de fibroză versus pacienții cu hepatita cronică virală B (AgHBs+/anti-HDV-), și anume scorul FibroQ ($3.0 \cdot 10^{-4}$), FIB4 ($3.0 \cdot 10^{-4}$), APRI ($p=0.0038$), GPRI ($p<0.0001$), PLR ($p<0.0001$).

Tabel 5.6. Parametrii fibrozei hepatice la pacienții cu HDV vs pacienții cu HBV

Severitatea fibrozei hepatice	AgHBs+/anti-VHD+	AgHBs+/anti-VHD-	p
Rigiditatea hepatică (Kpa, mean±SD, n=122)	16.9±10.1	10.8±5.4	< 0.0001
Rigiditatea hepatică non-cirofici (Kpa, mean±SD)	10.2±3.7	8.3±1.6	0.0003
Rigiditatea hepatică cirofici (Kpa, mean±SD)	23.2±10.2	18.2±6.0	0.0315
Scorurile clinice			
Scorul King	62±80	20±34	< 0.0001
Indexul de Fibrosis	3.2±1.0	2.2±0.8	< 0.0001
GUCI	3.1±3.9	1.1±1.7	< 0.0001
FibroQ	9.8±16.8	3.1±3.2	< 0.0001
de Ritis	1.1±0.6	0.9±0.2	0.4936 (ns)
CDS	6.8±1.3	5.5±1.3	< 0.0001
API	5.9±1.9	3.6±2.0	< 0.0001
PohL (% de cazuri pozitive)	30.8	7.0	< 0.0001
FIB4	4.7±5.1	1.9±2.2	< 0.0001
APRI	2.1±2.3	0.8±1.2	< 0.0001

GPRI	1.0±1.1	0.3±0.3	< 0.0001
Raportul neutrofilic/limfocitar	0.52±0.14	0.49±0.24	Ns
PNI	25.2±23.2	10.9±37.5	< 0.0001
PLR	86±104	152±193	< 0.0001

După cum observăm din rezultatele obținute evoluția bolii hepatice cauzată de infecția duală este un proces progresiv cu o rată înaltă de decompensare hepatică.

6. CARACTERISTICA DINAMICII PROCESULUI HEPATIC LA PACIENȚII CU HEPATOPATIE CRONICĂ VIRALĂ DELTA

6.1. Determinarea particularităților distinctive ale pacienților cu hepatopatie cronică virală delta, în funcție de expunerea la tratament

Rezultate obținute în acest context au relatat mai multe particularități dependente de expunerea pacienților către tratamentul antiviral.

Astfel, au fost înregistrate unele caracteristici evolutive ale pacienților cu infecției cronice virale delta netratați. În acest caz, au fost monitorizați 132 de pacienți cu hepatopatie cronică delta netratați, dintre care 71 pacienți erau cu ciroză hepatică (48 – compensată/23 - decompensată la înrolare, și 51 de pacienți cu hepatita cronică. Fiind urmăriți pe o durată mediană de 35.5 luni (8 – 61,6 luni) s-a observat următoarele: s-au dezvoltat încă (+)16 cazuri de ciroză hepatică compensată, și +11 cazuri de ciroză hepatică s-au decompensat, s-au înregistrat 7 cazuri de carcinom hepatic (detectat prin 2 metode imagistice + nivelul sporit de alfa-fetoproteină). Totodată 9 pacienți au decedat (6 pacienți de hemoragie digestivă superioară, 2 pacienți – cancer hepatic, 1 pacient – cauză necunoscută (pacientul era plecat din țară).

O altă componentă a fost analiza particularităților evolutive a pacienților cu istoric de TAV (tratament antiviral cu interferon standard sau PegInterferon). Au fost evaluați 92 de pacienți care au administrat terapie antivirală. Au fost monitorizați pentru o perioadă medie de 29.7 luni (10.3- 49,3 luni). La înrolare 54 pacienți aveau ciroză hepatică (58.6%), iar 38 de pacienți sufereau de hepatită cronică (41.2%). Dintre toți pacienții care au administrat TAV 9 pacienți (9.7%) aveau ARN VHD nedetectabil la înrolare, dar anti-VHD pozitiv. În acest subgrup de pacienți a fost analizată și rata răspunsului la tratamentul antiviral (cu interferon/ PegInterferon). De menționat, că din cei 92 de pacienți, doar 86 de pacienți au ajuns la 6 luni (24 săptămâni) de tratament și 72 pacienți au atins 12 luni (48 de săptămâni) de tratament antiviral. 13 pacienți au prelungit tratamentul mai mult de 12 luni (72 de săptămâni), iar 5 pacienți au administrat tratament mai mult de 3 ani. La 6 luni de tratament antiviral au atins un răspuns biochimic 49.5% dintre pacienți, la 12 luni – 31.3% dintre pacienți. În

cazul pacienților care au prelungit terapia după 12 luni, s-a obținut un răspuns biochimic la 37% dintre cei care au administrat 72 de săptămâni tratamentul antiviral.

Ca o concluzie în cercetarea respectivă a fost că terapia antivirală nu a influențat semnificativ evoluția progresivă a bolii hepatice. Dar, totuși s-a observat că în grupul celor tratați carcinomul hepatocelular a fost stabilit doar la un pacient.

6.2. Analiza factorilor asociați decompensării procesului hepatic la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta

Cauzele progresiei bolilor hepatice sunt multiple, dar și nedefinite, totuși studiile epidemiologice au condus la identificarea unui număr crescut de dovezi care sugerează contribuția unor factori extra-constituționali sau de mediu care participă la decompensarea hepatică. În urma analizării și interpretării datelor, au rezultat diferențe semnificative în ceea ce privește indicatorii referitori la structura ficatului (gradul fibrozei, ficatul cirotic, conturul ficatului și aspectul ficatului), valorile enzimelor hepatice (ALT și GGT), valorile indicilor hemoleucogramei (trombocite) și administrarea tratamentului, în funcție de evoluția și complicațiile hepatopatiei cronice virale delta. Având în vedere că hepatita acută a fost raportată ocazional de către pacienții noștri, astfel ca modalitatea de infecție HDV a rămas obscură în mai mult de 70% din cazuri, iar majoritatea pacienților care au dezvoltat ciroză au făcut acest lucru ca urmare a unei infecții asimptomatice de lungă durată achiziționată în copilărie, intrafamiliar. Rezultatul studiului a arătat, de asemenea, un istoric familial de hepatită delta, vârstă mai mare și sexul feminin, crește semnificativ riscul de dezvoltare a cirozei hepatice, iar aceste rezultate au fost fapte existente. Astfel, vârsta medie a pacienților cu ciroză hepatică VHD era de 48+/- 7,7 ani versus cei cu hepatita cronică VHD – 43,6+/- 10.9 ani ($p < 0.05$). Este interesant că, în studiul nostru sexul feminin a predominat la pacienții care au dezvoltat ciroza hepatică, iar sexul masculin a predominat la pacienții care au dezvoltat carcinom hepatocelular. Dacă analizăm pe dimensiunea hepatopatiei cronice virale delta, atunci observăm că durata infecției delta corelează cu dezvoltarea cirozei hepatice, precum și transmisia intra-familială corelează cu decompensarea cirozei hepatice, și apariția de cancer hepatic. Supravegherea pacienților incluși în studiu a permis stabilirea unor particularități de evoluția a pacientului cu hepatopatie cronică virală delta. În primul rând ne referim la faptul că au decompensat doar pacienții cu ciroză hepatică stabilită la înrolare, totodată circa 21% procente de pacienți au progresat spre ciroză hepatică pe o durată mediană de 2.5 ani!. Decompensarea cirozei hepatice s-a dovedit a fi la 11.2% dintre pacienții cu ciroză hepatică, urmăriți pe o durată mediană de 2 ani, ceea ce ne vorbește despre faptul că evoluția bolii este rapidă și progresivă. Pacienții

au suportat mai multe decompensări hepatice (4 pacienți – o decompensare hepatică a fost stabilită), 5 pacienți – 2 decompensări hepatice, 5 pacienți 3 decompensări hepatice).

Tabel 6.1. Distribuția factorilor de risc de dezvoltare a decompensării hepatice la pacienții cu ciroză hepatică delta

Parametri	Ciroza hepatica +/-	OR (95% CI)	Carcinom hepatocelular +/-	OR (95% CI)
Sex				
• femei	23/118	1	2/118	1
• bărbați	12/106	0.67(0.29-1.54)	6/106	2.1 (1.12-3.87)
Mod de transmisie				
• necunoscut	11/107	1	4/107	1
• transfuzii	6/30	0.59(0.17-2.11)	-	
• sexual	-/11	0.38(0.08-1.73)		
• intra-fam	18/86	2.09 (1.06-4.12)	4/86	0.68(0.32-1.89)
ADN VHB (nr.138 p)				
• negativ	14/82	1	1/82	1
• pozitiv	21/56	4.13 (3.12-9.65)	5/56	2.34 (1.41-3.87)
ARN VHD (nr.207)				
• negativ	12/39	1	1/39	1
• pozitiv	23/168	3.13 (1.42-6.21)	6/168	1.56 (0.76-3.1)
Tratament antiviral (71)				
• interferon	12/65	1.18(0.98-2.32)	3/65	1.16(0.48-2.21)
• analogi nucleozidici	6/22	1.33(0.60-2.93)	4/22	0.68(0.28-1.56)

Astfel din cei 14 pacienți, 5 pacienți au prezentat encefalopatie hepatică, 6 pacienți – ascită refractară, 3 pacienți infecție pulmonară, 4 pacienți – peritonită bacteriană spontană, 8 pacienți- hemoragie digestivă superioară. Analiza factorilor de risc asociați progresiei bolii hepatice a identificat pacientul cu un risc mai mare de progresie pentru ciroză hepatică. Astfel, pacientul cu hepatopatie cronică virală delta, cu achiziția intafamilială de VHD (OR2.09, CI95% 1.06-4.12), persistența infecției cu virusul hepatitic B activ, ADN VHB detectabil (OR4.13, CI95%:3.12-9.65) și infecție delta pozitivă ARN

VHD detectabil, OR3.13, CI95%: 1.42-6.21) este supus riscului de a progresa rapid spre ciroză hepatică pe o durată mediană de 2,5 ani.

6.3. Caracteristica pacienților cu HDV care au dezvoltat carcinomul hepatic pe durata cercetării

Dacă urmărim rezultatele analizei noastre vom observa că pacienții cu hepatopatie cronică virală delta sunt particulari în privința unei evoluții progresive și severe. Astfel, din cei 224 de pacienți înrolați (125 de pacienți au fost cu ciroză hepatică și 99 pacienți cu hepatită cronică), monitorizați pe o durată medie de 35,5 luni au progresat către ciroză hepatică 21 de pacienți dintre cei 99 de pacienți cu hepatită cronică (21.2%), au decompensat ciroza 14 pacienți din cei 125 de pacienți cu ciroză hepatică (11.2%), au dezvoltat carcinom hepatocelular – 8 pacienți dintre cei 125 de pacienți cu ciroză hepatică (6.4%), și au decedat 12 pacienți din cauza complicațiilor de ciroză hepatică (9.6%). Observăm toți pacienții care au dezvoltat carcinom hepatic au fost inițial stabiliți cu ciroză hepatică. Astfel, din numărul pacienților cu ciroză hepatică delta (125 de pacienți) se identifică ca 6.4% dintre cazuri au dezvoltat carcinom pe durata de supraveghere de la 8 - la 61 de luni. Diagnosticul de carcinom hepatocelular a fost stabilit pe metode imagistice, combinate cu dozarea AFP, iar la unii pacienți au fost combinate cu examen histopatologic. Pentru diagnosticarea carcinomului hepatocelular a fost pus în aplicare Protocolul Clinic Național "Cancerul hepatic primar", elaborate de colectivul de autori din cadrul Institutul Oncologic în 2014, totodată am atras atenția și la modificările efectuate pe parcursul anilor (din 2014-2020). Ierarhizarea metodelor de examinare invazive sau neinvazive este dată în primul rând de mărimea formațiunii tumorale. Alfa-fetoproteina a fost determinată la 125 de pacienți identificați cu ciroză hepatică și care au fost luați sub urmărire. A fost efectuată în mediu odată la 6,3 luni (21 săptămâni-24,6 saptam) cu valori normale considerate ≤ 20 ng/ml. Nivelele AFP au fost împărțite în: normală (<20 ng/ml), crescută (între 20 și 400 ng/ml), diagnostică (> 400 ng/ml). Astfel, grupul studiat a cuprins (67 de femei și 56 de bărbați) cu vârsta medie de 49,2 de ani. Dintre acești pacienți, pe durata supravegherii au dezvoltat carcinom hepatic 8 pacienți. Odată ce carcinomul hepatocelular a fost suspectat sonografic, pacienții au fost evaluați pentru confirmare pe baza criteriilor de - două tehnici imagistice (ultrasonografie abdominală și tomografie computerizată prin angiografie); sau 3) o tehnică imagistică plus un nivel α -fetoproteină serică mai mare de 20 ng / mL sau mai mare. Formațiunile tumorale identificate au fost stratificate în tumoare uni-focală (3 pacienți – 37.5%) și multi-focală (5 pacienți- 62.5%). Nivele de AFP <20 ng/ml au fost depistate la majoritatea pacienților (la 76 dintre pacienti), nivel suspect (AFP 20-400 ng/ml) s-a obtinut la 41 de pacienti, iar nivel de diagnostic de AFP (> 400 ng/ml) a fost identificat la 8 pacienti: 8 pacienți au fost stabiliți cu tumoare hepatică malignă (2 pacienți au fost confirmați prin examen histopatologic si 6 pacienți au

fost confirmați prin 2 metode imagistice). Nivele diagnostice ale AFP (>400) au fost obținute la 1 pacient din cei cu tumoare unifocală și la 4 pacienți dintre cei 5 pacienți) dintre cei cu tumori multifocale ($p=0,024$). Corelații ale alfa-fetoproteinei s-au obținut cu scorul OKUDA ($p=0,007$) și cu metastazele extrahepatice ($p=0,01$), precum și cu tromboza de venă porta ($p=0,001$). Astfel, nivelul seric al alfa-fetoproteinei este dependent de numărul formațiunilor tumorale, fiind mai mare în special, în stadiul avansat de boala hepatică. Iar, pacienții care au prezentat tromboză de venă portă de origine malignă (4 pacienți) au fost identificați cu valori serice sporite (valori diagnostice) ale alfa-fetoproteinei.

7. SINTEZA REZULTATELOR OBȚINUTE

În acest capitol a fost efectuată o sinteză a tuturor rezultatelor obținute din cercetarea noastră, precum și au fost comparate cu rezultatele obținute în alte studii internaționale care vizează subiectul progresiei hepatitei cronice virale delta. Au fost analizate și contrapuse aspectele regionale ale profilului clinic-evolutiv al pacienților cu HDV, precum și au fost trasate niște ipoteze științifice care se cer cercetate ulterior.

CONCLUZII GENERALE

1. Pacienții locuitori ai regiunii de sud al Republicii Moldova sunt mai frecvent diagnosticați cu hepatopatia cronică virală Delta și sunt mai tineri 46.2 ± 9.1 ani vs cei de la nordul și centrul țării. Factorul de vârstă joacă un rol important în stabilirea și evoluția hepatopatiei cronice virale delta. Vârsta diagnosticării infecției VHB la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta a fost cu o mediană de 25 ani versus pacienții mono-infecțai, care au depistat VHB la o vârstă mediană de 18 ani.
2. Transmiterea intra-familială a VHD a fost cea mai frecventă cale de transmitere, și a fost cea mai întâlnită cale de transmisie la pacienții care provin din sudul Moldovei vs pacienții din alte regiuni non-sudice (39,2% față de 17,7%, $P = 0,0010$). Detectarea ARN VHD (pozitiv) a fost mai frecventă la pacienții cu familii contaminate decât la ceilalți pacienți non-intrafamiliali (98,7% față de 89,2%, $P = 0,0094$). Dacă un frate era transmitătorul virusului putativ, pacienții contaminați erau mai des bărbați (64,0% față de 44,1%, $OR = 2,3$, $CI\ 95\% = 1,05-5,3$, $P = 0,028$).

3. A fost definit pacientul cu prezentare tardivă și prezentare avansată, care a predominat în grupul pacienților cu hepatopatie cronică virală delta vs monoinfecția cu VHB. Prezentarea tardivă la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta vs HBV înregistrează criteriile: ciroză decompensată 48.7% vs 29.7% ($p < 0.05$), prin prezentarea a unui din următoarele simptome : encefalopatie 13.7% vs 8.6%, ($p = 0.0451$), varice esofagiene 47.9% vs 30.7%, (ns), HDS 24.2% vs 11.5%, ($p < 0.05$).
4. Profilul biologic a fost diferențiat în grupul pacienților cu hepatită cronică virală delta versus pacienții cu hepatita VHB, prin reducerea nivelului leucocite ($p < 0.001$ 2.1E-05), a trombocitelor ($p < 0.001$ 1.6E-13), sporirea ALT ($p < 0.05$ 2.4E-06), AST (1.7 E-04), GTP ($p = 0.0099$), bilirubina totala (5.0 E-04), albumina ($p = 0.0039$). Iar, în subgrupa pacienților cu ciroză hepatică delta versus ciroză hepatică HBV (monoinfecție) s-au înregistrat diferențe veridice pe linia trombocitelor ($p = 0.0006$) și nivelului GTP ($p = 0.0105$).
5. Evaluarea fibrozei hepatice prin scorurile neinvazive a evidențiat o fibroză mai severă în cazul pacienților cu hepatopatie cronică virală delta. În ciroza hepatică delta se înregistrează diferențe semnificative ale indicilor și scorurilor de fibroză versus pacienții cu ciroză hepatică B (AgHBs+/anti-HDV-), și anume scorul FibroQ (3.0E-04), FIB4 (3.0E-04), APRI ($p = 0.0038$), GPRI ($p < 0.0001$), PLR ($p < 0.0001$).
6. Scorul GDNT (sistemul de punctare creat de noi) a fost capabil să diferențieze corect pacienții cu decompensare, compensare și non-ciroză. Iar curba ROC a scorului GDNT a fost mai performantă decât toate sistemele de punctare testate. Scorul GDNT este primul și unicul scor elaborat în țara noastră, care este în măsură să prezică decompensarea hepatică la pacienții cu ciroză hepatică delta.
7. Evoluția hepatopatiei cronice virale delta spre ciroză hepatică reflectă un comportament deosebit și al replicării VHD, astfel dezvoltarea cirozei hepatice se asociază cu reducerea qARN VHD versus cazurile fără ciroză (5.1 ± 1.6 față de 6.0 ± 1.6 Log10 UI / mL, $P = 0.002$).
8. Pacientul cu hepatopatie cronică virală delta, cu achiziția intafamilială de VHD (OR2.09, CI95% 1.06-4.12), persistența infecției cu virusul hepatitic B activ, ADN VHB detectabil (OR4.13, CI95%:3.12-9.65) și infecție delta pozitivă ARN VHD detectabil, OR3.13, CI95%: 1.42-6.21) este supus riscului de a progresa rapid spre ciroză hepatică pe o durată mediană de 2,5 ani.
9. Pacienții cu carcinom hepatocelular asociați cu VHD au prezentat un profil de pacient mai tânăr cu 6 ani decât pacienții infectați cu VHC și VHB (monoinfecție) ($54,0 \pm 8,3$ vs $60,5 \pm$

10,1 ani, $P = 0,0041$) și cu un ficat cirotic universal vs ceilalți pacienți (95,8 vs 79,2%, $OR = 5,96$, $CI\ 95\%: 0,87-256,95$, $P = 0,074$).

10. Pacienții cu carcinom hepatocelular asociați cu VHD au prezentat un patern de tumoare hepatică mai mare ca diametru, decât pacienții cu VHC și VHB monoinfecție ($75,7 \pm 9,6$ vs $56,0 \pm 3,2$, $0,0184$) pe fondalul unui scor de stadializare- scorul CLIP semnificativ mai înalt, decât în cazul pacienților non-VHD. Nivelul AFP a crescut odată cu numărul formațiunilor și a fost semnificativ mai mare în stadiile avansate față de cele incipiente. Pacienții cu invazie portală malignă au prezentat valori mai crescute ale AFP, 100% din cazuri au prezentat valori diagnostice.

RECOMANDARI PRACTICE

Pentru facilitarea soluționării problemelor evidențiate în cadrul studiului propunem următoarele recomandări:

1. Pacientul cu hepatopatie cronică virală delta, provenit din sudul țării cu achiziționarea intrafamilială a infecției cronice virale delta, trebuie plasat în grupa de risc înalt pentru progresia rapidă a bolii hepatice.
2. Scorul de diagnostic GDNT este necesar de utilizat atât de specialist cât și de pacient, astfel doar la obținerea unui scor mai mic de 0.86, este necesară spitalizarea acestui pacient.
3. Includerea în protocolul național ca criteriu de spitalizare prezența unei formațiuni tumorale determinată ecografic, în asociere cu sau fără nivel de alfa-fetoproteina sporită.
4. Inițierea tratamentului cu analogi nucleozidici la pacienții cu infecția cronică virală delta indiferent de valoarea viremiei ADN VHB (acesta fiind un factor de risc responsabil pentru decompensarea cirozei hepatice și apariția de cancer hepatocelular).
5. Crearea registrului pacienților cu hepatită cronică virală B cu sau fără antigen delta la nivel național și regional în baza informațiilor colectate prin monitorizare continuie, fiind un punct de inițiere pentru dezvoltarea unui sistem electronic integrat pentru supravegherea acestor pacienți în vederea detectării timpurii ale complicațiilor hepatice: decompensare hepatică și carcinom hepatocelular.
6. Pacientul cu hepatopatie cronică virală delta necesită o abordare complexă și o supraveghere frecventă pentru a evalua și gestiona o varietate de condiții care influențează evoluția bolii.

REFERINTE BIBLIOGRAFICE

1. ALISON, A. E., COHEN, C., BLOCK, T.M. *Hepatitis Viruses: Hepatitis B and Hepatitis D*. In: R.A. Kaslow et al. (eds.), *Viral Infections of Humans*. New York: Springer Science+Business Media, 2014. 747-764p. ISBN 978-1-4899-7448-8.
2. ABBAS, Z., AFZAL, R. Life cycle and pathogenesis of hepatitis D virus: A review. In: *World Journal of Hepatology*. 2013, vol. 5, nr. 12, pp. 666-675. ISSN 1948-5182.
3. AGUILERA, A., TRASTOY, R., RODRÍGUEZ-CALVIÑO J. Prevalence and incidence of hepatitis delta in patients with chronic hepatitis B in Spain. In: *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2018, vol. 30, pp. 1060–1062. ISSN 1473-5687.
4. BRAGA, W.S., DE OLIVEIRA, C.M., DE ARAUJO, J.R., et al. Chronic HDV/HBV co-infection: predictors of disease stage—a case series of HDV-3 patients. In: *Journal of Hepatology*. 2014, vol. 61. nr. 6, pp. 1205–1211. ISSN 0168-8278.
5. BAZINET, M., PANTEA, V., MOSCALU, I., et al. Interim follow-up analysis in the REP 401 protocol: functional control of HBeAg negative chronic HBV infection persists after withdrawal of combined therapy with REP 2139 or REP 2165, tenofovir disoproxil fumarate and pegylated interferon α -2a. In: *Journal of Hepatology*. 2018. ISSN 0168-8278.
6. BOGOMOLOV, P., ALEXANDROV, A., VORONKOVA, N. et al. Treatment of chronic hepatitis D with the entry inhibitor Myrcludex B: first results of a phase Ib/IIa study. In: *Journal of Hepatology*. 2016, vol. 65, nr. 3, pp. 490-498. ISSN 0168-8278.
7. BUENDIA, M.A., NEUVEUT, C. Hepatocellular carcinoma. In: *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. 2015, vol. 5: a021444. ISSN 2157-1422.
8. BURNEVICH, E., MOISEEV, S., MUKHIN, N. Letter: cure of chronic hepatitis B and D after 12 years of treatment with low-dose standart interferon alfa-2b. In: *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2016, vol. 44, pp. 649-650. ISSN 1365-2036.
9. CHANG, J.J., WIGHTMAN, F., BARTHOLOMEUSZ A. et al. Reduced HBV-specific CD4+ T-cell responses in HIV-1-HBV co-infected individuals receiving HBV-active antiretroviral therapy. In: *Journal of Virology*. 2005, vol. 79, pp. 3038–3051. ISSN 1098-5514.
10. CHIRA, O., ACHALOVSCI, M., BADEA, R., et.al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in chronic HBV infection. In: *Romanian Journal of Gastroenterology*. 1993, supl. 2, pp. 52-63. ISSN 1842-1121.
11. GHEORGHE L., CSIKI I.E., IACOB S., et.al. Hepatitis Delta Virus Infection in Romania: Prevalence and Risk Factors. In: *Journal of Gastrointestinal and Liver Disease*. 2015, vol. 24, nr. 4, pp. 413-421. ISSN 1841-8724.
12. EASL. Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. In: *Journal of Hepatology*, 2012, vol. 57, pp. 167–185. ISSN 0168-8278.
13. GISH, R.G., YI D.H., KANE, S., et.al. Coinfection with hepatitis B and D: Epidemiology, prevalence and disease in patients in Northern California. In: *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2013, vol. 28, nr. 9, pp. 1521-1525. ISSN 1440-1746.
14. PÎNTEA, V. Hepatitele virale acute și cronice (etiologie, epidemiologie, patogene, tabloul clinic, diagnostic, tratament și profilaxie). Chișinău, 2014. 259 p. ISBN 978-9975-57-160-9.

15. POPESCU, G.A. et al. Epidemiology of Hepatitis D in Patients Infected With Hepatitis B Virus in Bucharest: A Cross-Sectional. In: Journal of Medical Virology. 2013, nr. 85, pp. 769–774. ISSN 1096-9071.
16. PRISACARI, V., PARASCHIV A., SPÎNU C., HOLBAN T. Hepatitele virale parenterale și cirozele hepatice – epidemiologia, clinica, diagnosticul, tratamentul, prevenirea și controlul. Chișinău, 2013. 160p.
17. RIZZETTO, M. HEPATITIS D. Virus: Introduction and Epidemiology. In: Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine. 2015, nr. 5, pp. a021576. ISSN 2157-1422.
18. RIZZETTO, M. The adventure of delta. In: Liver International. 2016, nr. 36, suppl. S1, pp. 135–140. ISSN 1478-3231.
19. RIZZETTO, M., CIANCIO A. Epidemiology of hepatitis D. In: Seminars of Liver Diseases. 2012, vol. 32, pp. 211–219. ISSN 0272-8087.
20. TRIFAN, A., STANCIU, C. Beta-blockers in decompensated cirrhosis: more questions than answers. In: Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association, 2016. DOI: 10.1016/j.cgh.2016.09.140
21. TAKYAR, V., SURANA, P., KLEINER, D.E., et.al. Noninvasive markers for staging fibrosis in chronic delta hepatitis. In: Alimentary Pharmacology and Therapeutics. 2017, vol. 45, pp. 127–138. ISSN 1365-2036.

LISTA LUCRĂRILOR ȘTIINȚIFICE, ȘTIINȚIFICO-METODICE, DIDACTICE

1. Monografii

1.1. monografii monoautor

1.1.1. **ȚURCANU, A.** *Hepatopatia cronică virală delta: de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular.* Monografie. Chișinău. Tipografia „Centrală”, 2018. 232 p. ISBN 978-9975- 144-72-8.

1.2 monografii colective (subcapitole)

1.2.1. DUMBRAVA, V-T., **ȚURCANU A.**, LUPAȘCO I. Studiul eficacității clinice a produsului farmaceutic „Soluție injectabilă de Bior 0,5%” în tratamentul afecțiunilor hepatice de origine virală. În: *BioR: Studii biomedicale și clinice.* Sub redacția Rudic V. Chișinău: Tipografia „Elena V.I.”, 2007, pp. 321-325. ISBN 978-9975-9548-8-4

1.2.2. DUMBRAVA, V-T. **ȚURCANU, A.**, LUPAȘCO I. Studiul eficacității clinice a produsului farmaceutic „BioR 5,0 mg, Capsule” în tratamentul afecțiunilor hepatice de origine virală. În: *BioR: Studii biomedicale și clinice.* Sub redacția Rudic V. Chișinău: Tipografia „Elena V.I.”, 2007, pp. 325-328. ISBN 978-9975-9548-8-4

1.2.3. DUMBRAVA, V.-T...**ȚURCANU, A.** *Hepatologie bazată pe dovezi.* Chișinău: Tipografia „Sirius”, 2005, 334 p.

2. Articole în reviste științifice

2.1. în reviste din bazele de date Web of Science și SCOPUS

2.1.1. **TURCANU, A.** et al. Profile of hepatocellular carcinoma in the Republic of Moldova: first-hand information on the presentation, distribution and etiologies. In: *Rom. J. Intern. Med.*, 2018. pp.1-21. doi: 10.2478/rjim-2018-0026 online. ISSN 2501-062X. **(IF 0,255)**

2.1.2. WRANKE, A. ...**TURCANU, A** et al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta: The hepatitis Delta International network (HDIN). In: *Z Gastroenterol*, 2016. nr. 54(12), pp. 1343-1404. doi: 10.1055/s-0036-1597511. **(IF 1,618)**

- 2.1.3. WRANKE, A., ...**ȚURCANU A**, et al. Clinical and virological heterogeneity of hepatitis delta in different regions world-wide: The Hepatitis Delta International Network (HDIN). In: *Liver International*, 2017, pp.1–9. ISSN: 1478-3231, DOI 10.1111/liv.13604 (IF: **4.116**)
- 2.1.4. YURDAYDIN, C. et al. Treating chronic hepatitis delta: the need for surrogate markers of treatment efficacy. In: *J Hepatology*. 2019, vol. 70, issue 5, pp.1008-1015. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.12.022> (IF **14.679**)

2.2. în reviste din străinătate recunoscute

- 2.2.1. TOFAN-SCUTARU, L. ..**ȚURCANU, A.**, et al. The BEA score in chronic hepatitis B and delta. B: *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2016, nr. 4, стр. 136-139. ISSN 1811–2471.
- 2.2.2. **ȚURCANU, A.** et al. Clinical and immunological aspects of patients with chronic hepatitis delta. In: *International Journal of Immunorehabilitation*. 2015, vol. 17, nr. 2, pp.74-78. ISSN 1562-3629.
- 2.2.3. **ȚURCANU, A.** et al. The immunological determinants of liver disease induced by chronic delta infection. In: *International J of Immunorehabilitation, Oficial Journal of the World Immunopathology Organization*. 2016, vol. 18, nr. 2, pp.100-104. ISSN 1562 – 3629.

2.3. în reviste din Registrul Național al revistelor de profil, cu indicarea categoriei

- categoria B

- 2.3.1. **ȚURCANU, A.** Fibroza hepatică și conceptul de prezentare tardivă a pacientului cu hepatopatie cronică virală delta. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol. 2 (62), pp. 212-220. ISSN 1857-0011.
- 2.3.2. **ȚURCANU, A.** Peisajul hepatitei cronice virale delta în Republica Moldova. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol. 2 (62), pp. 220-226. ISSN 1857-0011.
- 2.3.3. MUNTEAN, V., **ȚURCANU, A.**, TCACIUC E. Eficacitatea tratamentului interferon-free în hepatita cronică virală C. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol. 2(62), pp. 147-151. ISSN 1857-0011.
- 2.3.4. GUDIMA, D...**ȚURCANU, A.**, ș.a. Hepatita virală Delta: imunopatogenie și evoluție clinică. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, vol 3(55), pp. 21-26. ISSN 1857-0011.
- 2.3.5. SPINEI, V. ..**ȚURCANU, A.**, ș.a. Scorurile prognostice a riscului de mortalitate la pacienții din lista de așteptare pentru transplant hepatic În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2019, vol. 2(62), pp. 135-141. ISSN 1857-0011.
- 2.3.6.** ARDELEANU, D...**ȚURCANU, A.**, ș. a. Infecțiile bacteriene la pacienții cu ciroză hepatică: epidemiologie și aspecte fiziopatologice. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău. 2017, nr. 3(73), pp. 59-66. ISSN 1729-8687.
- 2.3.7. **ȚURCANU, A.** ș.a. Evaluarea etapizată a pacientului cu hepatopatie non-virală colestatică, în final definită ca sarcoidoză hepatică. În: *Buletinul Academiei de Știință a Moldovei. Științe Medicale*. 2017, vol. 3(55), pp. 124-128. ISSN 1857-0011.
- 2.3.8. TOFAN-SCUTARU, L...**ȚURCANU, A.** ș.a. Studiarea scorului BEA și corelării acestuia cu indicii sindroamelor biologice hepatice la pacienții cu hepatită cronică Delta. În: *Buletinul Academiei de Științe a Moldovei. Științe Medicale*. 2016, vol. 2 (5), pp. 243-247. ISSN 1857-0011.

- categoria C

- 2.3.9. TOFAN-SCUTARU, L....**ȚURCANU, A.**, ș.a. Manifestari clinico-paraclinice si factorii precipitanti ai insuficienței hepatice cronice din ciroza hepatică. În: *Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină*. Chișinău, 2013, nr. 5, pp.165-173. ISSN 179-8687.
- 2.3.10. DUMBRAVA, V.-T. ...**ȚURCANU, A.**, ș. a. Rezultatele studiului clinic „Evaluarea eficacității și inofensivității preparatului medicamentos Neamon-hepa în tratamentul hepatitelor virale cronice și a cirozei hepatice. In: *Anale științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”*. Probleme medico-biologice și farmaceutice. Chișinău. CEP „Medicina”. 2011, vol. 1, pp. 306-313. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7
- 2.3.11. **ȚURCANU, A.** ș. a. Pro and anti-inflammatory cytokines in patients with chronic viral hepatitis on therapy with BioR. În: *Revista Farmaceutica a Moldovei*. Chisinau. 2014, nr. 2, pp. 43-46, ISSN 18-12-5077.
- 2.3.12. **ȚURCANU, A.** ș.a. Marcherii serici direcți și indirecti ai fibrozei hepatice. În: *Anale științifice ale USMF “Nicolae Testemițanu”*. Probleme actuale în Medicina Internă. Chișinău: CEP „Medicina”. 2007, pp. 218-224. ISSN 1857-1719. ISBN 978-9975-918-81-7.
- 2.3.13. **ȚURCANU, A.** Scheme de tratament cu BioR în hepatita cronică virală. În: *Arta Medica. Editie specială*. Chișinău. 2008, nr.3(30), pp.171-174. ISSN 1810-1852.

fără categorie

- 2.3.14. RUDIC, V. ș. a. BioR – un hepatoprotector autohton. In: *Revista științifico-practică "Info-Med"*. Chișinău, 2012, nr. 2(20), pp.43-47. ISSN 1810-3936

3. Articole în culegeri științifice

- în lucrările conferințelor științifice internaționale

- 3.3.1. **ȚURCANU, A.** Impact of Il 10, Ifn Gamma and Tnf Alfa in Evolution of Patients Affected by Chronic Delta Viral Infection. In: *Allergy, Asthma, COPD, Immunophysiology, Norehabilitology. Innovative Technology*. International Proceedings. 2017, pp. 211-219. ISBN 978-88-95922-83-6.

4. Teze în culegeri științifice

4.1. în lucrările conferințelor științifice internaționale (peste hotare)

- 4.1.1. BERLIBA, E., et al. The frequency of autoantibodies in patients of autoimmune hepatitis. In: *J of Gastrointestinal and Liver diseases*, București, România. 2018, vol. 27, supp. 2, p. 46 (**IF 1,836**)
- 4.1.2. GUDIMA, D., et al. Liver cirrhosis induced by delta virus in Republic of Moldova: Prevalence and mortality on the liver transplant waiting list. In: *J of Gastrointestinal and Liver diseases*, București, România. 2018, vol. 27, supp. 2, p. 56 (**IF 1,836**)
- 4.1.3. TOFAN-SCUTARU, L., et al. Study of BEA score and its correlation with the indicators of biological laboratory liver syndromes. . În: *Journal of Gastrointestinal and liver disease*, București, România. 2016. Abstract book, vol. 25, suppl. 2, p. 237. ISSN 2457-3876.
- 4.1.4. **ȚURCANU, A.** Role of spirulin derivate drug in the dynamics of chronic hepatitis B and C. In: *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2013, vol. 3, issue 1, p. S124. <http://www.jcehepatology.com/article/>
- 4.1.5. **ȚURCANU, A.**, et. al. CD4/CD8, level of antiHDVAb and liver fibrosis in chronic hepatitis delta. In: *Programme GastroUpdate EASL Conference*. Praga, Cehia. 2016, e-poster P0003.
- 4.1.6. **ȚURCANU, A.**, et. al. The platelet count and CD4/CD8 to interact with liver fibrosis in chronic hepatitis delta? In: *Programme of the 3rd Update Hepatology Course*, București, România. 2016, p. 30.

- 4.1.7. **TURCANU, A.**, et al. Liver fibrosis in correlation with CD4/CD8 and platelet count in patient with chronic hepatitis delta. In: *Programme EASL Monotematic Conference*, Lisabon, Portugalia. 2016, p. 116.
- 4.1.8. **TURCANU, A.**, et al. The profile of patients with chronic hepatitis delta in Republic of Moldova. În: *Journal of Gastrointestinal and liver disease*, București, România. 2016, Abstract book, vol.25, suppl. 2, p. 191. ISSN 2457-3876.
- 4.1.9. **TURCANU, A.**, et al. Dynamics of IL10 and TNF alfa in patients with liver diseases induced by delta infection. In: *Programme 4 th UpDate on Hepatology Course*, București, România. 2017, p.19.
- 4.1.10. **TURCANU, A.**, et al. In Moldova social situation is a primary modulator of survival in a hepatocellular carcinoma. In: *J of Hepatology*. 2018. Abstract book, FRI-180, S442 (**IF 14,16**)
- 4.1.11. **TURCANU, A.**, et al. A heavy burden of multiple viral infections in Moldovan patients with hepatocellular carcinoma. In: *Programme of 5thUpDate on Hepatology Course*, București, România. 2018, p.17.
- 4.1.12. **TURCANU, A.** et.al. Primary Hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Republic of Moldova. In: *J of Gastrointestinal and Liver diseases*. București, România, 2018, vol. 27, supp.2, p. 77. (**IF 1,836**)
- 4.1.13. **TURCANU, A.** Hepatocellular carcinoma in HDV infected patients from Republic of Moldova: from risk factors to survival. In: *EJSC, APASL Single Topic Conference Delta Hepatitis*. Baku, Azerbaijan, 2019. vol 2, № 2, pp. 1-2. e-ISSN: 2617-7668
- 4.1.14. WRANKE, A. et.al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta: The hepatitis Delta International network (HDIN). In: *Jahrestagung der Deutschen Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber*, Germany, 2017, p.51
- 4.1.15. WRANKE, A. et.al. Diversity of clinical presentation and virological characteristics of hepatitis delta in diferent regions worl-wide: results of hepatitis delta International Network . In: *J. Hepatology*, 2017, vol. 66, iss. 1, pag. S257-S258.

Lucrări științifico-metodice și didactice

5. Manuale

- 5.1. **ȚURCANU, A.** *Hepatopatii non-virale. Reflecții și percepții*. Chișinău: Tipografia „Sirius”. Chișinău. 2016. 228 p. ISBN 978-9975-57-211-8.
- 5.2. LUPAȘCO, I., DUMBRAVA, V-T., **ȚURCANU, A.** *Bolile căilor biliare*. In: *Medicină Internă*. Sub redacția Babiuc C, Dumbrava V.T., Chișinău: CEP „Medicina”, 2008, pp. 233-287. ISBN 978-9975-915-64-9.
- 5.3. DUMBRAVA V-T, **ȚURCANU A.** *Bolile ficatului*. In: *Medicină Internă*. Sub redacția Babiuc C, Dumbrava V.T., Chișinău: CEP „Medicina”, 2008, pp. 457-464. ISBN 978-9975-915-64-9.

6. Ghiduri metodice

- 6.7. **ȚURCANU, A.** *Afecțiuni digestive. Atitudini și acțiuni*. Chișinău: Tipografia „Sirius”. 2017. 212 p. ISBN 978-9975-57-241-5.

7. Indicații și îndrumări metodice

- 7.7. **ȚURCANU, A.** *Wilson,s disease. Self-assessment workbook*. Guidelines for students. Chisinau: CEP „Medicina”. 2014. 22 p. ISBN 978-9975-118-36-1.
- 7.8. BERLIBA, E., **TURCANU, A.** *Autoimmune hepatitis*. Guidelines for students. Chisinau: CEP „Medicina”. 2014. 69 p. ISBN 978-9975-118-35-4.
- 7.9. **TURCANU, A.**, BERLIBA, E. *Wilson,s disease. Basic facts*. Guidelines for students. Chisinau: CEP „Medicina”. 2014. 65 p. ISBN 978-9975-118-36-1

8. Protocoale clinice

- 8.1. DUMBRAVA, V.-T. ș a. *Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală C la adult*. Chișinău, 2016, 55 p.
- 8.2. DUMBRAVA, V.-T., ș a. *Hepatita cronică și ciroza hepatică de etiologie virală B și D la adult*. Chișinău, 2016, 50 p.
- 8.3. DUMBRAVA, V.-T., ș.a. *Ciroza hepatica compensata la adult*. Protocol clinic national. Chisinau, 2008, 60 p.
- 8.4. DUMBRAVA V.-T., ș.a. *Boala hepatica alcoolica la adult*. Protocol clinic național. Chisinau, 2008 57 p.
- 8.5. DUMBRAVA, V.-T., ș.a. *Hepatita cronica virala B la adult*. Protocol clinic national. Chisinau, 2008, 52 p.
- 8.6. DUMBRAVA, V.-T., ș a. *Hepatita cronică virală B la adult*. Protocol clinic instituțional, Chișinău 2010. 13 p.
- 8.7. DUMBRAVA V.-T., ș.a. *Ascita in ciroza hepatica la adult*. Protocol clinic national. Chisinau, 2009 52 p.
- 8.8. DUMBRAVA, V.-T., ș.a. *Encefalopatia hepatică in ciroza hepatică la adult*. Protocol clinic național. Chisinau, 2009, 58 p.
- 8.9. DUMBRAVA V.-T., ș.a. *Hepatita autoimună la adult*. Protocol clinic național. Chisinau, 2009, 55 p.

9. Compendii

- 9.1. TURCANU, A., DUMBRAVA, V.-T. Peritonita bacteriană spontană. În: *Bazele Hepatologiei*. Sub redacția Dumbrava V.-T. Compendiu pentru rezidenți și studenți. Chișinău: Tipografia „Sirius”. 2010, vol. II, pp. 316-326. ISBN 978-9975-9896-6-4.
- 9.2. LUPAȘCU, I., DUMBRVA, V.-T., ȚURCANU A. Hepatita medicamentoasă. În: *Bazele Hepatologiei*. Sub redacția Dumbrava V.-T. Compendiu pentru rezidenți și studenți. Chișinău: Tipografia „Sirius”. 2010, vol. II, pp. 36 - 75. ISBN 978-9975-9896-6-4.

ADNOTARE

Adela Țurcanu

EVOLUȚIA INFECȚIEI CRONICE VIRALE DELTA – DE LA HEPATITĂ CRONICĂ LA CARCINOM HEPATOCELULAR

Teză de doctor habilitat în științe medicale

Structura tezei: introducere, capitole (șapte), concluzii generale și recomandări practice, referințe bibliografice (201 numiri), 184 de pagini de text de bază, 37 de figuri/diagrame, 23 tabele. Rezultatele obținute au fost publicate în 60 de lucrări științifice.

Cuvinte cheie: Delta, HDV, carcinom hepatocelular, ciroză hepatică delta, GDNT.

Domeniul de studiu: Boli Interne (hepatologie și gastroenterologie).

Scopul cercetării: evidențierea particularităților de progresie a bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică virală delta prin identificarea factorilor de risc clinico-evolutivi, precum și estimarea scorurilor noninvazive de diagnostic al stadiilor avansate în boala hepatică cronică virală delta.

Obiectivele cercetării: 1. Evaluarea profilului clinico-virusologic al pacientului cu infecție cronică virală delta și identificarea modelului clinico-evolutiv caracteristic progresiei bolii hepatice. 2. Stabilirea modelului biologic de progresie a bolii hepatice la pacienții cu infecție cronică virală delta. 3. Caracterizarea paternului fibrotic al pacienților cu infecție cronică virală delta, prin prisma scorurilor neinvazive. 4. Aprecierea sensibilității și sensitivității scorului neinvaziv de stratificare a pacienților cu hepatopatie cronică virală delta. 5. Identificarea particularităților distinctive ale evoluției bolii hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta comparativ cu pacienții cu hepatopatie cronică virală B (monoinfecție). 6. Cercetarea particularităților clinico-biologice la pacienții cu carcinom hepatocelular asociat infecției cronice virale delta. 7. Determinarea factorilor de influență în progresia bolii hepatice la pacienții cu hepatopatie cronică virală delta monitorizați pe o perioadă de timp. 8. Analiza influenței factorului terapeutic în dinamica evolutivă a hepatitei cronice virale delta. 9. Stratificarea pacienților cu hepatopatie cronică virală delta prin prisma procesului evolutiv clinico-biologic cu scopul de evaluare mai personalizată a acestor pacienți.

Noutatea și originalitatea științifică: în baza unui studiu complex a fost apreciată valoarea aplicativă a abordării stratificate a pacientului cu hepatopatie cronică virală delta, și a identificării factorilor cu rol de progresie în boala hepatică cronică virală delta.

Problema științifică aplicativă de importanță majoră soluționată: a fost realizată fundamentarea științifică a evaluării profilare ale pacientului cu HDV, ceea ce a condus la elaborarea scorului neinvaziv de decompensare hepatică și detectarea parametrilor biologici valizi cu rol de prognostic în evoluția HDV.

Semnificația teoretică și valoarea aplicativă a lucrării: Rezultatele cercetării au demonstrat utilitatea și informativitatea evaluării neinvazive și individualizate la pacienții cu HDV.

Implimentarea rezultatelor științifice: Recomandările metodice au fost implimentate în secția de hepatologie al ISMP Spitalului Clinic Republican Timofei Moșneaga, în procesul didactic al Disciplinei de gastroenterologie USMF „Nicolae Testemițanu”.

РЕЗЮМЕ

диссертации соискателя Адела Цуркану

« Эволюция хронической дельта-вирусной инфекции - от хронического гепатита до гепатоцеллюлярной карциномы. »

Структура диссертации: введение, главы (семь), выводы, библиография, 184 страниц основного текста, 37 рисунков, 23 таблиц. Результаты опубликованы в 60 научных работах.

Ключевые слова: дельта, HDV, гепатоцеллюлярная карцинома, цирроз печени, GDNT.

Область исследования: внутренние заболевания (гепатология, гастроэнтерология).

Цель исследования: выявление особенностей прогрессирования заболевания печени у пациентов с хронической вирусной дельта гепатопатией путем выявления усугубляющих клиничко-эволюционных факторов риска для развития осложнений: цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома. **Задачи исследования:** 1. Оценка клиничко-вирусологического профиля пациента с хронической дельта-вирусной гепатопатией и определение клиничко-эволюционной модели, характерной для прогрессирования заболевания печени. 2. Определение биологической модели прогрессирования заболевания печени у пациентов с хронической дельта-вирусной болезнью печени. 3. Характеристика фиброзного паттерна у пациентов с хронической дельта-вирусной болезнью печени. 4. Оценка чувствительности шкалы неинвазивной стратификации пациентов с хронической дельта-вирусной болезнью печени. 5. Выявление отличительных особенностей эволюции заболевания печени у пациентов с HDV по сравнению с пациентами с хронической вирусной гепатопатией HBV. 6. Исследование клиничко-биологических особенностей пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой, ассоциированной с хронической дельта-вирусной инфекцией. 7. Определение факторов, влияющих на прогрессирование заболевания печени у пациентов с хроническим дельта-вирусным заболеванием печени, отслеживаемых в течение определенного периода времени. 8. Анализ влияния терапевтического фактора на эволюционную динамику хронического дельта-вирусного гепатита. 9. Стратификация пациентов с хронической дельта-вирусной гепатопатией через призму клиничко-биологического эволюционного процесса с целью более персонализированной оценки этих пациентов.

Научная новизна и оригинальность: на основе комплексного исследования была оценена аппликативная ценность стратифицированного подхода пациента с хроническим дельта-вирусным заболеванием печени и выявление факторов риска с ролью прогрессирования в заболевании печени.

Новые научные и практические результаты: было выполнено научное обоснование оценки профилирования пациента с HDV, что привело к разработке неинвазивной шкалы декомпенсации печени и выявлению достоверных биологических параметров с прогностической ролью.

Теоретическая значимость и практическая ценность работы: результаты исследования продемонстрировали полезность и информативность неинвазивной и профилярной оценки HDV.

Внедрение научных результатов: Методические рекомендации были внедрены в отделении гепатологии ISMP Республиканской клинической больницы им. Тимофея Мошнеага, в дидактическом процессе подготовки медицинского персонала на ГУМиФ “Николае Тестемицану”.

SUMMARY

The dissertation by **Adela Turcanu**

Evolution of chronic viral delta infection – from chronic hepatitis delta to hepatocellular carcinoma

Structure of dissertation: introduction, seven chapters, conclusions, bibliography, 184 pages of basic text, 37 figures, 23 tables. The results were published in 60 scientific papers.

Keywords: Delta, HDV, hepatocellular carcinoma, delta liver cirrhosis, GDNT.

Field of study: Internal Diseases (hepatology and gastroenterology).

Aim of the research: highlighting the peculiarities of liver disease progression in patients with chronic delta hepatopathy by identifying aggravating clinical-evolutionary risk factors, as well as estimating noninvasive scores predictive for advanced stages of chronic delta viral liver disease (liver cirrhosis and carcinoma). **Research objectives:** 1. Evaluation and identification of the clinical-virological profile of the patient with chronic viral HDV. 2. Establishment of the biological model of liver disease progression in patients with chronic HDV. 3. Characterization of the fibrotic pattern of patients with chronic delta viral liver disease. 4. Assessment of the sensitivity and specificity of the noninvasive score of patients with chronic HDV. 5. Identification of the distinctive features of the evolution of liver disease in patients with chronic HDV compared to patients with chronic HBV. 6. Research of clinical-biological features in patients with hepatocellular carcinoma associated with chronic delta viral infection. 7. Determining the influencing factors in the progression of liver disease in patients with chronic delta viral liver disease monitored over a period of time. 8. Analysis of the influence of the therapeutic factor in the evolutionary dynamics of chronic delta viral hepatitis. 9. Stratification of patients with chronic delta viral liver disease through the prism of the clinical-biological evolutionary process in order to more personalized evaluation of these patients.

Scientific novelty and originality: based on a complex study, the applicative value of the stratified approach of the patient with chronic delta viral liver disease, and the identification of risk factors with a role of progression in delta viral liver disease was assessed.

The importance of this study: the scientific substantiation of the profiling evaluation of the patient with HDV was performed, which led to the elaboration of the noninvasive liver decompensation score and the detection of valid biological parameters with prognostic role in HDV evolution.

Theoretical significance and applicative value of the thesis: The research results demonstrated the usefulness and informativeness of the HDV noninvasive and individualized evaluation.

Implementation of scientific results: The methodological recommendations were implemented in the hepatology department of the ISMP of the Republican Clinical Hospital Timofei Moşneaga, in the didactic process of training medical staff at the gastroenterology discipline of SUMP N. Testemiţanu

ȚURCANU ADELA

**EVOLUȚIA INFECȚIEI CRONICE VIRALE DELTA – DE LA HEPATITĂ CRONICĂ LA
CARCINOM HEPATOCELULAR**

321.01. BOLI INTERNE (HEPATOLOGIE ȘI GASTROENTEROLOGIE)

Rezumatul tezei de doctor habilitat în științe medicale

Aprobat spre tipar: 11.03.2021
Hârtie ofset. Tipar digital
Coli de tipar.: 3,25

Formatul hârtiei A4
Tiraj 100 ex.
Comanda nr. 3819

Întreprinderea de Stat Firma Editorială Poligrafică

„Tipografia Centrală”

MD-2068, Chișinău, str. Florilor,1