

PERSPECTIVE ÎN TRATAMENTUL HIPERTENSIUNII PORTALE

Eugen TCACIUC,

Clinica medicală nr. 1, USMF Nicolae Testemitanu

Summary

Insights into the treatment of portal hypertension

Portal hypertension is associated with the most severe complications of cirrhosis, including ascites, hepatic encephalopathy, and bleeding from gastro-esophageal varices. In patients with chronic liver disease, portal hypertension is driven by progressive fibrosis and intrahepatic vasoconstriction. Chronic liver lesions caused by infections, toxins, cholestasis, metabolic or autoimmune diseases induce a cascade of inflammatory processes that lead to activation of hepatic stellate cells to hepatic myofibroblasts, the key cells in the process of fibrogenesis. These cells also have contractile properties; they proliferate and are involved in a complex crosstalk with immune cells. When activated, they express receptors which lead to an enhanced response to transforming growth factor-beta, platelet-derived growth factor, angiotensin II, or chemokines. These phenomena together with extracellular matrix proteins and integrins are involved in the modulation of the profibrotic activity of the myofibroblasts. Interrupting the mechanisms underlying the initiation and perpetuation of portal hypertension in chronic liver diseases is the ideal approach to counteracting the complications associated with portal hypertension. If chronic liver injury supporting fibrogenesis and portal hypertension cannot be interrupted, a wide variety of tools are available to modulate and reduce intrahepatic resistance and therewith portal hypertension. Also, some well-established drugs, which are used in humans for other indications (for example, statins or angiotensin II type I receptor blockers), are promising if applied early and concomitantly to standard therapy. A better understanding of the process of regression of cirrhotic process could be a key to developing future methods to treat portal hypertension.

Keywords: portal hypertension, liver fibrosis, liver cirrhosis, treatment

Резюме

Перспективы в лечении портальной гипертензии

Портальная гипертензия ассоциирована с наиболее тяжелыми осложнениями цирроза печени: асцитом, печеночной энцефалопатией, кровотечениями из варикозно-расширенных вен пищевода и желудка. У пациентов с хроническими заболеваниями печени, портальная гипертензия обусловлена прогрессирующим фиброзом и внутрипеченочной вазоконстрикцией. Хронические поражения печени, вызванные инфекциями, токсинами, холестазами, метаболическими или аутоиммунными заболеваниями, вызывают каскад воспалительных процессов, которые приводят к активации звездчатых клеток печени и миофибробластов печени, которые являются ключевыми клетками в процессе печеночного фиброгенеза. Эти клетки также имеют сократительные свойства; они пролиферируют и участвуют в сложных перекрестных процессах вместе с иммунными клетками. При их активации они действуют на рецепторы, которые приводят к усилению ответа на трансформирующий фактор роста бета, тромбоцитарный фактор роста, ангиотензин II или хемокинов. Эти явления вместе с белками внеклеточного матрикса и интегринов участвуют в модуляции профибротической активности миофибробластов. Прерывание механизмов, лежащих в основе инициации и прогрессирования портальной гипертензии при хронических заболеваниях печени, является идеальным подходом к противодействию осложнений, связанных с портальной гипертензией. Если хроническое повреждение печени, которое приводит к усилению фиброгенеза и прогрессированию портальной гипертензии, не может быть прервано, то в таком случае доступен широкий выбор инструментов для модуляции и снижения внутрипеченочного сопротивления и портальной гипертензии. Кроме того, некоторые препараты, которые используются в лечении других заболеваний (например, статины или блокаторы рецепторов АТ₁, ангиотензина II), являются перспективными при их применении как в начале стандартной терапии, так и одновременно с ней. Лучшее понимание процесса регрессии цирротического процесса может быть ключом к разработке будущих методов лечения портальной гипертензии.

Ключевые слова: портальная гипертензия, фиброз печени, цирроз печени, лечение

Introducere

Cele mai frecvente cauze ale sindromului de hipertensiune portală (HTP) sunt bolile cronice ale ficatului în stadiul avansat al maladiei. În marea majoritate a cazurilor, etiologia bolilor este reprezentată de hepatite virale, alcool și boli metabolice.

Hepatitele virale și HTP. Se presupune că, la nivel mondial, 350–400 milioane de oameni suferă de infecție cronică cu virusul hepatitei B (VHB) și 160 de milioane – de infecția cu virusul hepatitei C (VHC) [1, 2]. Implementarea vaccinării împotriva VHB, inclusiv în Republica Moldova, a scăzut radical rata hepatitei virale acute cu VHB. Tratamentul antiviral atât cu interferoane, cât și cu analogi nucleozidici/nucleotidici suprimă semnificativ replicarea VHB, dar este puțin eficient pentru pacienții cu fibroză avansată sau ciroză. În cazul hepatitei cronice cu VHC, tratamentul antiviral cu inhibitori ai proteazei HCV, analogi nucleozidici, inhibitori ai NS5A HCV este foarte promițător, cu rezultate înalte de eradicare și efecte adverse minime [3]. Au fost publicate rezultatele mai multor studii extrem de promițătoare, care arată că chiar și la pacienții cu ciroză hepatică replicarea virală poate fi întreruptă la 9 din 10 pacienți, cu efecte secundare neînsemnate și cu o rată de recurență sub 3% [4, 5, 6]. A fost demonstrat că eradi-

care VHC sau supresia VHB previne complicațiile cauzate de HTP, chiar și în cazurile de fibroză stadiul 3 sau 4 ($F_3 - F_4$) [7, 8, 9].

Nu este exclus că în viitor, odată cu progresele în terapia antivirală, cercetările nu vor mai trebui să se concentreze asupra HTP cauzate de bolile ficatului de etiologie virală, cel puțin pe termen lung. De exemplu, calcule bazate pe prevalența actuală a infecției cu VHC și prezumțiile bazate pe un tratament optim care va fi efectuat în viitor, permit de a concluziona că ciroza hepatică cauzată de VHC (actualmente fiind o cauză importantă a HTP), în anul 2030, va scădea în Germania de la aproximativ 35000 la 5500, de la 4500 la 500 în Suedia, de la 35000 la 1000 în Franța și de la 11000 la 2000 în Anglia [10].

Alcoolul și HTP. Consumul de alcool pe cap de locuitor este într-o corelație puternică cu prevalența cirozei hepatice [11, 12]. Este dificil de presupus dacă numărul absolut de pacienți cu boli hepatice alcoolice cronice va crește sau va scădea în următoarele decenii. O analiză recentă din Danemarca arată clar că mărirea impozitului pe băuturi alcoolice, creșterea vârstei minime legale pentru procurarea alcoolului și interzicerea publicității sunt măsurile cele mai rentabile de combatere a consumului excesiv de alcool [13, 14]. Evident că introducerea unor astfel de măsuri este o problemă economică și politică. Actualmente nu există argumente bazate pe dovezi precum că consumul cronic de alcool duce la o creștere a rezistenței intrahepatice.

A fost presupus că efectele toxice induse de acetaldehidă prin intermediul metaboliților săi sau în urma procesului inflamator stimulează direct sau indirect celulele hepatice stelate. De asemenea, în ultimii ani, o atenție deosebită este acordată schimbărilor microbiotei la pacienții cu abuz de alcool, care, în paralel cu prezența unei bariere intestinale neetanșe, pot servi ca inițiatori ai inflamației hepatice [15].

În lipsa unor modele de animale ideale pentru studierea bolii hepatice alcoolice este dificil de a îmbunătăți înțelegerea patogenezei hepatopatiei etanolice la om și rolul alcoolului în HTP [16, 17]. Pacientul care este în stare să se abțină de la abuzul de alcool are șanse reale de regresie a procesului patologic hepatic și, respectiv, a HTP. Însă, la pacienții incapabili să se abțină de la abuzul de alcool prevenirea primară a HTP este foarte dificilă, dacă nu chiar imposibilă.

Steatoza hepatică nealcoolică și HTP. Prevalența bolii de ficat gras nealcoolic, care este definită prin afectare cu infiltrare grasă a mai mult de 5% de hepatocite, variază în Europa de Vest între 10% și 20% [18, 19, 20]. Este considerat că ficatul gras nealcoolic are un risc de 5% pentru dezvoltarea cirozei în medie într-o perioadă de timp de 8 ani. În Statele Unite ale Americii, un sfert din pacienții cu

ficat gras nealcoolic prezintă semne de HTP cu varice esogastrice, encefalopatie, splenomegalie sau ascită [21], care ulterior pot face hemoragie variceală [22]. De rând cu steatoza hepatică, aproximativ 5–15% din pacienți au modificări inflamatoare (așa-numita steatohepatită nealcoolică), care sunt puternic legate de rezistența la insulină și diabetul zaharat de tip II. La acești pacienți, riscul de a dezvolta fibroză progresivă și ciroză poate crește până la 40% într-o perioadă de aproape cinci ani, iar în jur de 5% vor dezvolta complicații bine cunoscute ale stadiului final al hepatopatiei [23-26].

A fost constatat că, în următorii 10-15 ani, o treime din pacienții cu ciroză hepatică asociată cu steatohepatită nealcoolică pot dezvolta sângerare sau ascită (sau ambele) [23-26]. Cu toate acestea, la bolnavii cu ficat gras, morbiditatea și mortalitatea sunt mai mult determinate de complicațiile cardiovasculare și de malignizare, decât de decompensarea hepatică [27]. Astfel, este foarte important să se identifice pacienții la care este necesară efectuarea profilaxiei pre-primare sau primare pentru HTP.

Polimorfismul fosfolipazei palatin-like, care conține peptide din domeniul proteinei 3 (PNPLA3), poate fi utilizat ca un marker de fibrogeneză rapid progresivă [28] cu sau fără prezența concomitentă a unui proces necroinflamator al ficatului. Întreruperea sau modularea acestui proces reprezintă o abordare cu potențial înalt, care ar contracara progresarea HTP și a complicațiilor ei. Pacienții care prezintă obezitate centrală, rezistență la insulină [29], semne ecografice de conținut majorat de grăsime în ficat, scoruri înalte ce caracterizează ficatul gras nealcoolic și fibroza (Fibro test, NashTest, SteatoTest, Fibroscan și altele) sau semne histologice de steatoză hepatică au risc crescut de evoluție al ficatului gras nealcoolic în ciroză hepatică, cu dezvoltarea și progresarea HTP [30].

Respectarea recomandărilor dietetice, efectuarea activităților fizice, de rând cu modificarea modului de viață, pot scădea scorul de activitate al steatohepatitei nealcoolice în cazul în care pierderea în greutate depășește 10% [31]. Este de menționat faptul că acest lucru poate fi realizat numai la un număr limitat de pacienți, în timp ce chirurgia bariatrică este semnificativ mai eficientă în ceea ce privește pierderea în greutate și ameliorarea evoluției steatozei hepatice [32]. Este cert faptul că tratamentul chirurgical trebuie să fie efectuat înainte de evoluarea bolii în ciroză hepatică și apariția HTP, deoarece în caz contrar intervenția chirurgicală crește mortalitatea postoperatorie de până la 20 de ori [33]. În plus, afectarea hepatică în urma abuzului de alcool este mai pronunțată după o intervenție chirurgicală de by-pass gastric [34].

Mai multe cercetări recente arată că chirurgia bariatrică ar modifica considerabil statutul hormonal intestinal și al adipocitokinelor: ele trec din stare

proinflamatoare în stare antiinflamatoare [35, 36]. Aceste modificări au efecte benefice asupra activității necroinflamatoare hepatice și chiar ar reduce pofta de mâncare. Astfel, chirurgia bariatrică poate juca un rol important numai în profilaxia pre-primară și foarte timpurie a HTP, deoarece este mult prea periculoasă într-o etapă ulterioară. Deci, prevenirea unor hepatopatii și, respectiv, a complicațiilor lor, cum ar fi HTP, poate fi realizată prin modulare semiinvazivă a adipokinelor și a hormonilor intestinali. Deoarece mulți pacienți cu ficat gras nealcoolice prezintă hipertensiune arterială și/sau alte boli cardiovasculare, este necesar de a studia efectele concomitente ale blocării receptorilor AT₁ ai angiotensinei II (AT II) sau ale statinelor asupra ficatului, cu scopul de a preveni fibroza hepatică și complicațiile acesteia. În studii pe modele de animale, atât fibroza hepatică, cât și HTP s-au redus semnificativ, utilizându-se țintele terapeutice sus-numite [37–43]. Este necesar de a efectua studii pe oameni, pentru a confirma veridicitatea acestor teorii.

Modularea căilor patogenetice ale creșterii rezistenței intrahepatice. Leziunile cronice ale ficatului, cauzate de infecții, toxine, colestază, boli metabolice sau autoimune, induc o cascadă de procese inflamatoare ce duc la activarea celulelor hepatice stelate din spațiul Disse și a miofibroblastelor hepatice, care sunt celulele-cheie în procesul de fibrogeneză. Aceste celule au, de asemenea, proprietăți contractile, ele proliferază și sunt implicate în modularea rezistenței intrahepatice [44, 45, 46]. În cazul în care aceste celule sunt activate, receptorii lor devin mai sensibili față de factorul-β de transformare a creșterii (TGF-β), față de factorul de creștere derivat din plachete (PDGF), de AT II sau de citokine. Fenomenele descrise mai sus, împreună cu proteinele matricei extracelulare și integrinele, sunt implicate în modularea activității profibrotice a miofibroblastelor [47–54]. În procesul de activare a celulelor hepatice stelate sunt implicați diferiți receptori nucleari [55]. Un rol important în inițierea și perpetuarea fibrogenezei, în procesul de contracție a celulelor și în angiogeneză îl joacă macrofagele [56, 57].

Au fost propuse mai multe metode de tratament pentru a modula sau chiar a întrerupe aceste procese care au diferite mecanisme de acțiune. Prin blocarea receptorilor AT₁ ai AT II și implicarea în procesele patogenetice care au loc la nivel intracelular, în special în miofibroblaste, se poate obține reducerea rezistenței intrahepatice și a presiunii portale. Utilizarea inhibitorilor Rho-kinazei sau aplicarea altor abordări care vizează activitatea Rho-kinazei ameliorează hemodinamica portală [58]. Macrofagele sunt foarte importante pentru activarea celulelor hepatice stelate și reglarea activității vasoconstrictoarelor intrahepatice. Prin urmare, ele reprezintă o țintă adecvată

pentru a diminua progresarea fibrozei și a HTP. Mai mulți cercetători și-au pus scopul de a interveni prin intermediul acestor celule asupra hemodinamicii hepatice. Astfel, inhibitorii de leukotrienă (montelukastul), blocantele canalelor Na⁺/H⁺ (amiloridul) și ale receptorilor canabinoizilor, acționând asupra macrofagelor intrahepatice, micșorează presiunea portală prin reducerea rezistenței hepatice.

Este interesant faptul că activarea macrofagelor în ficat persistă chiar și după reducerea rezistenței intrahepatice și scăderea vădită a presiunii portale în urma instalării TIPS-ului. Acest fenomen sugerează faptul că componenta inflamatoare ar trebui să fie luată în considerare în tratamentul hipertensiunii portale la pacienții cu ciroză hepatică, chiar și după o descreștere importantă a presiunii portale.

Este bine cunoscută de mai mult timp existența unui dezechilibru intrahepatice între vasoconstrictoare și vasodilatatoare în favoarea vasoconstrictoarelor. Astfel, nivelurile crescute de endotelină, AT II, norepinefrină și ale altor vasoconstrictoare nu pot fi compensate pe deplin de vasodilatatori cum ar fi NO, sintetizarea căruia este redusă în ficatul cirotic. Creșterea sintezei intrahepatice de NO scade rezistența intrahepatice și, respectiv, HTP. Acest lucru poate fi realizat prin creșterea cantității de NO în ficat (care este dificil de obținut), prin modularea NO sintetizei și, interesant, prin creșterea disponibilității NO, folosind statine sau acidul obeticolic.

A fost dovedită eficacitatea administrării unor grupe de preparate, cum ar fi statinele, blocantele receptorilor AT₁ ai AT II, agoniștii receptorilor farnesoid-X. Aceste medicamente nu numai că reduc rezistența intrahepatice până la un anumit nivel acceptabil (aproximativ de la 10% până la 20%), dar, cel puțin în modelele pe animale, diminuează procesul de fibrogeneză. În plus, statinele reduc disfuncția endotelială și diminuează răspunsul inflamator general, ambele fiind prezente la pacienții cu ciroză hepatică. Prin urmare, administrarea timpurie a acestor substanțe este necesară în cazul în care avansarea leziunii hepatice nu poate fi întreruptă și, respectiv, are loc progresarea fibrozei hepatice și a HTP. Este oportun ca aceste metode de tratament să fie aplicate la pacienții cu boli hepatice cronice autoimune, care răspund incomplet la terapia de bază, de exemplu în ciroza biliară primară sau la pacienții cu colangită sclerozantă primară. De asemenea, aceste metode sunt utile bolnavilor care nu pot să se abțină de la consumul de alcool, celor cu stadiu avansat de ficat gras nealcoolice sau cu boli hepatice genetice.

Sistemul renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) și HTP. SRAA joacă un rol important în reglarea tensiunii arteriale și secreției de aldosteron, ambele fiind dereglate la pacienții cu ciroză hepatică și HTP. Nivelurile ridicate de renină în ser pot fi găsite la persoanele cu ciroză hepatică compensată și cresc

considerabil odată cu decompensarea acesteia. În plus, are loc activarea SRAA la nivel local în diferite țesuturi, mai ales în ficat și în rinichi. Activarea sistemică a SRAA și secreția altor vasoconstrictori are loc ca răspuns la o scădere intratoracică a volumului efectiv sangvin arterial, cauzată de vasodilatația splanhnică prezentă la pacienții cu ciroză hepatică. Prin retenția renală de sodiu, efectorii principali (AT II și aldosteronul) contribuie la dezvoltarea ascitei, iar prin creșterea rezistenței intrahepatice, datorită activării celulelor musculare netede vasculare, celulelor hepatice stelate și miofibroblastelor, se agravează sindromul de HTP.

S-a demonstrat în repetate rânduri că miofibroblastele au legătură cu receptorii AT₁ ai AT II. Acest fapt explică de ce blocarea receptorilor AT₁ ai AT II scade rezistența intrahepatică și diminuează fibrogeneza, în special pe modele de animale. Deși a fost demonstrată implicarea SRAA în hemodinamica intrahepatică și în cirozele umane, mai multe studii clinice au arătat doar o tendința spre reducerea presiunii portale și a fibrozei versus placebo, în comparație cu rezultatele cercetărilor anterioare, care erau foarte promițătoare.

În unele studii, utilizarea pe larg a blocantelor receptorilor AT₁ ai AT II a fost compromisă de efectele hemodinamice secundare. Acest lucru poate fi explicat prin efectele nedorite ale blocării receptorilor AT₁ la pacienții cu ciroză decompensată, deoarece în stadiul avansat al acestei patologii este necesară o activare mai mare a SRAA, pentru a menține o tensiune arterială adecvată. Astfel, blocarea SRAA cu scop de a modula fibroza și a micșora HTP trebuie să fie efectuată pe termen lung, cu doze reduse. Există dovezi că, cel puțin la pacienții cu nivel scăzut de renină, retenția de sodiu în rinichi poate fi, de asemenea, influențată pozitiv prin blocarea receptorilor AT₁. Administrarea de durată a blocantelor receptorilor AT₁ ai AT II pe viitor va fi rezonabilă doar la bolnavii la care a fost întreruptă terapia de bază ținută asupra cauzei bolii. Tratamentul poate fi combinat cu propranolol sau statine, așa ca în bolile cardiovasculare.

Blocarea receptorilor AT₁ conduce la o creștere compensatorie a reninei și AT II, care reprezintă un substrat pentru conversia angiotensinei I în AT II sub acțiunea enzimei de conversie a angiotensinei (ACE). Paralel, prin același proces, are loc formarea angiotensinei (1-7) prin ACE₂ și ACE. Așa-numitele „reactivare a AT II” și „scăpare a aldosteronului” în timpul tratamentului cu inhibitori ai enzimei de conversie sau cu blocante ale receptorilor AT₁ au loc datorită creșterii compensatorii a nivelului reninei plasmatic. Renina și angiotensina I se acumulează în timpul inhibiției ACE și pot depăși capacitatea unui inhibitor ACE de a inhiba enzima.

Există date care susțin că 30-40% din formarea AT II apare prin căi renino-dependente, dar ACE-

independente, polimorfismul genic pentru ACE contribuind la modularea răspunsului neurohormonal în timpul inhibiției ACE pe termen lung. A fost presupus că inhibitorii SRAA (atât inhibitorii ACE, cât și blocantele receptorilor AT₁ ai AT II) scad ca eficiență odată cu progresarea fibrozei și că sunt eficienți în terapia din stadiile timpurii ale fibrozei hepatice. Deci, momentul inițierii terapiei este de maximă importanță.

Identificarea enzimei 2 de conversie a angiotensinei (ACE2), care este un omolog al ACE, a deschis noi perspective asupra studiului SRAA. Aceasta determină conversia angiotensinei II în angiotensină (1-7) și, într-o mai mică măsură, a angiotensinei I în angiotensină (1-9), care ulterior este convertită de ACE în angiotensină (1-7). Angiotensina (1-7) determină acțiuni opuse angiotensinei II, producând vasodilatație, inhibiția proliferării celulare și a fibrozei tisulare prin intermediul receptorilor Mas. Angiotensina (1-7) este inactivată de ACE prin conversie în angiotensină (1-5), iar folosirea inhibitorilor ACE determină creșterea nivelului tisular și plasmatic al angiotensinei (1-7).

Complexitatea SRAA a fost descifrată în ultimul deceniu, odată cu descoperirea unor noi peptide, cum sunt angiotensina III, care reprezintă angiotensina (2-8) rezultată prin clivajul unui aminoacid de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II, cu multe acțiuni similare angiotensinei II (40% din activitatea presoare și 100% din activitatea stimuloare a aldosteronului). De asemenea, a fost descoperită angiotensina IV, ce reprezintă angiotensina (3-8) rezultată prin clivajul a doi aminoacizi de la nivelul capătului N-terminal al angiotensinei II, care acționează prin intermediul receptorilor controlați de insulină și angiotensina (1-7) rezultată prin clivajul unui singur aminoacid de la capătul C-terminal al angiotensinei II, care acționează prin receptorii Mas.

S-a constatat că în ciroza hepatică este crescută expresia ACE2 și a angiotensinei (1-7). Deci, axa hepatică **ACE2 – angiotensină (1-7) – receptor Mas** poate ameliora fibroza hepatică și prin efectul vasodilatator care a fost demonstrat – poate ameliora rezistența vasculară intrahepatică și reduce presiunea portală. Deși ACE2 este similară structural cu ACE, ea are substraturi diferite și rezistă la acțiunea inhibitorilor ACE. Au fost sintetizate substanțe noi care mimează efectele angiotensinei 1-7. O astfel de substanță este AVE0991, un analog nonpeptidic al angiotensinei 1-7.

Studiile efectuate în acest domeniu au demonstrat că SRAA acționează la nivel tisular local și chiar la nivel intracelular, exercitând prin diferiți receptori funcții paracrine, endocrine și intracrine, mediind o varietate de acțiuni fiziologice opuse, inclusiv vasoconstricție/vasodilatație, fibroză/antifibroză și inflamație/antiinflamație.

SRAA este văzut astăzi ca un sistem dual: o componentă vasoconstrictoare formată din **enzima de conversie a angiotensinei – AT II – receptorii AT₁**, și o componentă vasodilatatoare (descoperită în anul 2000 de două echipe de cercetători care au folosit metodologii diferite), formată din **enzima de conversie a AT II – angiotensina (1-7) – receptorii Mas**.

Conform studiilor recente, SRAA este implicat în ciroză prin ambele sale componente: prima componentă **ACE – AT II – AT₁**, induce fibroză hepatică și menține tonusul vascular bazal, și a doua componentă **ACE2 – AT (1-7) – Mas** are rol antifibrotic și participă, probabil, la vasodilatația care are loc în ciroza hepatică. În același timp, stimularea receptorilor Mas mărește vasodilatația extrahepatică splanhnică, ceea ce poate crește fluxul sangvin portal și presiunea portală.

Actualmente sunt necesare studii noi, care să urmărească efectele terapeutice ale inhibitorilor SRAA în bolile hepatice cronice și care trebuie să identifice, pe de o parte, cea mai eficientă clasă de inhibitori, iar pe de altă parte – subgrupele de pacienți pentru care folosirea acestei terapii aduce beneficii.

Inhibitorii ACE, antagoniștii receptorilor AT₁ ai AT II și antagoniștii de aldosteron pot reduce proliferarea celulelor stelate hepatice, cu scăderea sintezei de molecule profibrotice. Efectele inhibitorilor ACE și ale antagoniștilor receptorilor AT₁ ai AT II, probabil, implică nu doar inhibarea formării sau blocarea țintei de acțiune a angiotensinei II, ci și creșterea nivelului plasmatic al angiotensinei (1-7) și a efectelor ei. S-a ajuns la concluzia că pacienții cu ciroză hepatică Child-Pugh A sunt principalii beneficiari ai terapiei inhibitorii a SRAA, această terapie fiind sigură și bine tolerată de către aceștia. Terapia cu inhibitori ai ACE și cu blocante ale receptorilor AT₁ ai AT II este valoroasă, deoarece în unele cazuri poate fi superioară tratamentului cu β-blocante: poate fi indicată în caz de intoleranță și lipsa de răspuns la β-blocante sau în ciroză hepatică Child-Pugh A, când β-blocante sunt aproape ineficiente.

Intestinul și HTP. Atât la om, cât și la alte mamifere, există o interacțiune complexă între bacteriile care colonizează diferite organe cu celulele eucariote ale propriului organism. Tractul intestinal este compartimentul corpului uman cel mai puternic colonizat. În cazul în care compoziția microorganismelor intestinale este dereglată sau bariera intestinală este deteriorată, paralel cu o deficiență a sistemului imunitar, ficatul este primul organ care întâmpină produse microbiene în spațiul sinusoidal intrate prin vena portă. Ele contribuie la eliberarea citokinelor inflamatoare care pot provoca vasoconstricție intrahepatică, precum și activarea celulelor hepatice stelate. Se consideră că modificările microbiomului intestinal contribuie decisiv la generarea atât a pro-

cesului inflamator în ficat, cât și a fibrogenezei, în special la pacienții supraponderali și la cei cu abuz de alcool și steatoză hepatică. În prezent, datele despre corelația dintre microbiota intestinală și procesul patologic din ficat sunt mai degrabă statistice, decât funcționale. Înțelegerea mai bună a modificărilor microbiotei intestinale și depistarea moleculelor-cheie care declanșează activarea celulelor intrahepatice și procesul de vasoconstricție în ficat va permite ca prin intermediul axei intestin – ficat de a interveni pentru a modula procesul de fibroză și de creștere a presiunii portale.

Astfel, a fost constatat că administrarea rifaximinei, care este un antibiotic aproape iresorbabil cu spectru larg de activitate antimicrobiană, reduce nivelurile lipopolizaharidazei sistemice (lipopolizaharidaza sistemică duce la inducerea producției factorului de necroză tumorală prin intermediul TLR4), descrește presiunea portală și ameliorează hemodinamica sistemică. În contrar, se poate de menționat că efectuarea decompresiei portale utilizând TIPS-ul nu împiedică aflusul de substanțe proinflamatoare și nu diminuează influența lor asupra mortalității.

Circulația enterohepatică a acizilor biliari și influența lor asupra presiunii portale, importanța axei intestin–ficat și a sistemului imunitar a fost subestimată pentru mult timp. Cu toate acestea, rezultatele unor studii experimentale recent publicate au demonstrat rolul potențialului terapeutic al agoniștilor receptorilor farnesoid-X în diminuarea translocației.

Șunturile. Șunturile au fost introduse pentru prevenirea sângerărilor variceale în 1960 prin chirurgie deschisă, iar la începutul anilor '90 – prin efectuarea TIPS-ului, creând o punte directă între o ramură intrahepatică a venei porte și vena hepatică. În numeroase studii clinice controlate a fost demonstrat că șunturile scad HTP mai eficient decât orice altă metodă și că garantează cea mai bună profilaxie de sângerare variceală. În plus, studiile au arătat că TIPS-ul este abordarea optimă pentru diminuarea activității SRAA și tratarea ascitei refractare, prin ameliorarea excreției renale de sodiu. Totuși, în ciuda tuturor acestor efecte benefice, este încă pus la îndoială faptul dacă TIPS-ul, care este la ora actuală metoda invazivă de elecție pentru prevenirea hemoragiei variceale, prelungeste supraviețuirea pacienților. De fapt, reducerea perfuziei venoase portale a ficatului poate deteriora chiar funcția hepatică și poate scurta perioada de timp până la instalarea insuficienței hepatice în cazul pacienților cu funcție hepatică menținută la limita admisă.

Este interesant faptul că semnele de răspuns inflamator intrahepatic persistă și după efectuarea TIPS-ului, după cum s-a menționat anterior, ceea ce sugerează ideea că simpla normalizare a presiunii portale ameliorează modificările cardiovasculare ale

maladiei de bază, dar nu și răspunsul inflamator cronic prezent în ciroza hepatică. Deși șunturile elective sau de salvare în caz de sângerare variceală nu s-au dovedit a îmbunătăți convingător supraviețuirea, există noi dovezi ale studiilor mici controlate, care arată că early-TIPS-ul prelungește semnificativ supraviețuirea comparativ cu terapia standardizată nonșunt la pacienții cu risc sporit de hemoragie. Datele unui centru cu o experiență în domeniu de 53 de ani aduc dovezi în favoarea efectuării unui șunt *side-to-side*, care este superior hemostazei endoscopice și chiar TIPS-ului în ceea ce privește supraviețuirea și resângerarea pe termen lung. Sunt necesare studii suplimentare pentru a defini managementul terapeutic la această categorie de pacienți.

Infecția și HTP. Este bine cunoscut faptul că infecțiile acute agravează evoluția HTP la pacienții cu ciroza hepatică și chiar pot induce sângerare variceală. Pe când hemoragia variceală este o cauză mai rară pentru inducerea insuficienței hepatice acute pe fundalul insuficienței hepatice cronice (**acute-on-chronic liver failure**). Cu toate acestea, în cazul în care pacienții sângerează din cauza complicațiilor sindromului de HTP, terapia cu antibiotice este extrem de importantă și reprezintă una dintre cele mai eficiente măsuri terapeutice pentru prevenirea decesului.

În ceea ce privește profilaxia primară a complicațiilor datorate HTP, la ora actuală nu există date suficiente pentru a afirma că antibioterapia poate reduce presiunea portală și preveni hemoragiile variceale la pacienții cu ciroză hepatică. Sunt necesare cercetări suplimentare cu scop de a identifica substanțele care provin din intestin și de a aprecia rolul terapiei cu antibiotice în descreșterea presiunii portale cirogenice.

Sistemul adrenergic și NO. Mai sus am menționat despre paradoxul care constă în răspunsul vasoconstrictor intrahepatic sporit, iar extrahepatic – scăzut. Ambele aceste fenomene contribuie la patogeneza HTP și disfuncția vasculară generalizată la pacienții cu ciroză hepatică. Este evident că există o interconectare între receptorii β -adrenergici și NO, care este de o importanță deosebită pentru modificările extrahepatice. La nivel intrahepatic, progresarea bolii este suprareglată prin intermediul receptorilor β_3 -adrenergici, care mediază relaxarea celulelor contractile și, prin urmare, ar putea oferi o țintă potrivită pentru reducerea rezistenței intrahepatice, utilizându-se agoniști selectivi.

β -blocantele neselective, introduse cu mai mult de trei decenii în urmă cu scop de prevenire a hemoragiei variceale, joacă un rol primordial în profilaxia sângerărilor variceale. După cum s-a menționat deja, reducerea presiunii portale se obține prin limitarea fluxului sangvin portal. Mai multe cercetări sugerează faptul că carvedilolul, care este un β -blocant cu

activitate intrinsecă α_1 -adrenergică, poate înlocui propranolol în viitor.

Tratamentul personalizat al HTP. Tratamentul personalizat este o noțiune relativ nouă și la modă, la baza căruia stau performanțele medicinei moderne.

În ceea ce privește HTP și ciroza hepatică, trebuie să fie luate în considerare mai multe aspecte: etiologia bolii hepatice și diferiți factori predictivi, care determină timpul când va apărea insuficiența hepatică sau complicațiile cirozei (de exemplu, primul episod de sângerare variceală, ascita sau carcinomul hepatocelular). Astfel, pacienții care prezintă retenție renală importantă de sodiu, ascită și sângerări pot profita preferențial de efectuarea TIPS-ului, în comparație cu bolnavii care prezintă numai sângerare. Pacienții care nu prezintă reducerea necesară a gradientului presiunii venoase hepatice în urma tratamentului cu β -blocante nu intră în categoria de candidați pentru efectuarea profilaxiei primare a hemoragiei variceale cu propranolol.

Se presupune că în viitorul apropiat informațiile noi din domeniul geneticii sau metabolismului, precum și o integrare a acestor domenii, pot contribui la noi abordări terapeutice mult mai eficiente. În domeniul geneticii se vor utiliza descoperirile care țin de genele responsabile pentru predispunere la alcoolism, precum și genele implicate în metabolismul alcoolului, răspunsul imun natural, reacția steatozică a ficatului, fibrogeneză sau metabolismul medicamentelor.

Mai multe studii au arătat că sistemul endocannabinoid influențează procesul inflamator în ficat și fibroza hepatică. A fost dovedit că prin intermediul receptorilor endocannabinoidi CB_2 , sistemul endocannabinoid manifestă proprietăți protectoare, în timp ce experimentele efectuate pe modele de rozătoare au arătat că stimularea receptorilor endocannabinoidi CB_1 contribuie la sporirea procesului de fibroză și steatoză hepatică. Astfel, utilizarea liganzilor specifici respectivi ar putea fi potrivită în ceea ce vizează tratamentul HTP în bolile hepatice cronice, după cum se arată în mai multe studii pe modele de animale, cu condiția ca aceste medicamente să nu pătrundă bariera hematoencefalică, cu provocarea reacțiilor adverse psihotrope.

În ciroza hepatică HTP, și procesul inflamator care are loc în ficat duce la dezvoltarea și progresarea angiogenezei, care susține hiperemia splanhnică și formarea de colaterale. Terapia antiangiogenetică (de exemplu, cu inhibitori de multikinaze), deja aprobată pentru tratamentul carcinomului hepatocelular, a redus HTP în studii experimentale pe modele de animale. Rezultatele preliminare ale unui studiu-pilot, efectuat pe pacienți cu ciroză hepatică, sunt foarte promițătoare. Cu toate acestea, trebuie să fie luate în considerare efectele secundare ale acestei

terapii. Deși, în conformitate cu studiile efectuate pe modele de animale, administrarea unor doze mai mici decât cele utilizate în tratamentul cancerului poate diminua eficient HTP.

Odată cu avansarea cirozei hepatice, ficatul își pierde capacitatea sa enormă de regenerare. Pe modele experimentale de animale a fost arătat că aplicarea transplantului de celule stem mezenchimale sau epiteliale contribuie la ameliorarea regenerării hepatice. Iar *Zheng* împreună cu colegii săi au perfuzat în artera hepatică la pacienții cu ciroză hepatică celule stem din măduva osoasă și au obținut ameliorarea funcției hepatice la acești pacienți [59]. Aceste cercetări nu au studiat efectele hemodinamice ale tratamentului aplicat, care se poate complica cu zone de infarct în ficat ca urmare a celulelor infuzate și, respectiv, presiunea portală poate crește.

Fibrogeneza este un proces complex, determinat de modificări necroinflamatoare cauzate de diferiți factori nocivi. Progrese considerabile au fost făcute în domeniul cercetării și caracterizării celulelor care activează celulele hepatice stelate și stimulează formarea de miofibroblaste. Cauza principală a HTP este rezultatul depunerii colagenului. Cu toate acestea, fibroza hepatică, care poate fi perisinusoidală și septală, nu este sinonimă cu ciroza. După cum se știe, definiția cirozei hepatice cuprinde nu numai o creștere a țesutului colagenos, ci și formarea nodulilor anormali de regenerare, dezvoltarea neovascularizării și apariția șunturilor vasculare intrahepatice, ceea ce duce la modificări hemodinamice și, în special, la HTP.

Posibilitatea obținerii reversibilității procesului cirotic ar fi cel mai optim tratament al HTP. Pe parcursul ultimelor decenii au fost publicate mai multe rapoarte, în care se menționa despre dispariția varicelor la pacienții cu ciroză hepatică după perioade lungi de abținere în caz de ciroză de origine etanolică, după efectuarea flebotomiei continue la pacienții cu hemocromatoză sau după pierderea antigenului australian (HBsAg) în cazul hepatitei cronice virale B. Alți cercetători au prezentat date cu referire la reducerea fibrozei, apreciată prin puncție-biopsie la pacienții cu pancreatită cronică cărora li s-a corectat colestaza mecanică, la pacienții cu ficat gras nonalcoolic la care s-a aplicat chirurgie bariatrică sau la pacienții cu hepatită autoimună cărora li s-a administrat tratament imunosupresor. Cu toate acestea, în majoritatea dintre aceste studii nu a fost stabilită o descreștere sistematică a presiunii portale. Un studiu efectuat pe un număr limitat de pacienți cu ciroză hepatică compensată virală C, la care în urma tratamentului antiviral s-a obținut răspuns virusologic susținut, relatează că chiar la 12 luni de la obținerea eradicării VHC, presiunea portală reacționează destul de timpuriu după diminuarea inflamației intrahepatice, dar nu corelează neapărat cu regresarea gradului de fibroză.

Mai multe articole publicate în ultimii ani au prezentat date precum că suprimarea viremiei sau eradicarea virală completă la pacienții cu ciroză hepatică virală duce la inversarea modificărilor histologice la aproximativ 60% de pacienți. Tehnicile neinvazive, cum ar fi elastografia, au demonstrat rate de răspuns mai ridicate. Cu toate acestea, trebuie să se țină seama de faptul că marea majoritate a acestor pacienți au avut ciroză compensată și că inversarea modificărilor patologice poate fi observată peste mulți ani. Interesant este faptul că inflamația portală, precum și capilarizarea sinusoidală, persistă chiar și 5 ani după eradicarea VHC.

O mai bună înțelegere a procesului de regresare a procesului cirotic ar putea fi un element-cheie pentru dezvoltarea metodelor de perspectivă în tratamentul HTP. Până la ora actuală, cele mai multe cunoștințe provin din studiile efectuate pe modele de rozătoare. În procesul de regresare a cirozei este implicată regenerarea hepatocitelor, degradarea matricei împreună cu apoptoza, senescența celulelor hepatice stelate. Macrofagele par să dețină o funcție esențială în acest proces, deoarece ele secretă nu numai citokine proinflamatoare care duc la fibroză, ci, de asemenea, participă în restabilirea procesului de degradare a matricei extracelulare. La rozătoare, precum și la oameni, remodelarea și regresia fibrozei este însoțită de o schimbare a morfologiei cirozei de la forma micronodulară la forma macronodulară, care ulterior poate duce la degradarea septurilor fibroase.

Concluzii

Întreruperea mecanismelor care stau la baza inițierii și perpetuării HTP în bolile hepatice cronice reprezintă abordarea ideală pentru a contracara complicațiile asociate acestui sindrom. În cazul în care acest lucru nu este posibil, scăderea rezistenței intrahepatice prin alte mijloace este un obiectiv major. Astfel, este eficientă blocarea căilor patogenetice care duc la stimularea principalilor „actori” implicați în mecanismele dezvoltării HTP, adică a celulelor hepatice stelate și ale miofibroblastelor. Utilizarea acestor metode de tratament a dat dovadă de eficiență marcată în experimentele efectuate pe modele de animale, însă studii mari efectuate pe pacienți cu ciroză hepatică încă lipsesc.

Aplicarea șunturilor este cea mai rapidă și eficientă metodă de reducere a presiunii portale. Cu toate acestea, șuntările nu îmbunătățesc funcția hepatică și, respectiv, aplicarea lor nu ameliorează supraviețuirea pacienților, cel puțin pe termen lung. Este cert faptul că creșterea presiunii portale este rezultatul bolii de bază. Reducerea concomitentă a statutului proinflamator la pacienții cu ciroză hepatică ar putea oferi o cale suplimentară pentru

cercetările din viitor. Aplicarea tratamentului individualizat și personalizat va avea din ce în ce mai mare importanță.

Bibliografie

1. European Association For The Study Of The Liver. *EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection*. In: *J. Hepatol.*, 2012, nr. 57, p. 167–185.
2. European Association For The Study Of The Liver. *EASL clinical practice guidelines: Management of hepatitis C virus infection*. In: *J. Hepatol.*, 2014, nr. 60, p. 392–420.
3. Chung R.T., Baumert T.F. *Curing chronic hepatitis C – the arc of a medical triumph*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2014, nr. 370, p. 1576–1578.
4. Afdhal N., Zeuzem S., Kwo P., Chojkier M., Gitlin N., Puoti M. et al. *ION-1 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2014, nr. 370, p. 1889–1898.
5. Afdhal N., Reddy K.R., Nelson D.R., Lawitz E., Gordon S.C. et al. *ION-2 Investigators. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2014, nr. 370, p. 1483–1493.
6. Hoofnagle J.H., Sherker A.H. *Therapy for hepatitis C – the costs of success*. In: *N. Engl. J. Med.*, 2014, nr. 370, p. 1552–1553.
7. Marcellin P., Gane E., Buti M., Afdhal N., Sievert W. *Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study*. In: *Lancet*, 2013, nr. 381, p. 468–475.
8. Arthur M.J. *Reversibility of liver fibrosis and cirrhosis following treatment for hepatitis C*. In: *Gastroenterology*, 2002, nr. 122, p. 1525–1528.
9. Kweon Y.O., Goodman Z.D., Dienstag J.L., Schiff E.R., Brown N.A., Burchardt E., Schoonhoven R., Brenner D.A., Fried M.W. *Decreasing fibrogenesis: an immunohistochemical study of paired liver biopsies following lamivudine therapy for chronic hepatitis B*. In: *J. Hepatol.*, 2001, nr. 35, p. 749–755.
10. Wedemeyer H., Duberg A.S., Buti M., Rosenberg W.M., Frankova S. et al. *Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden*. In: *J. Viral Hepat.*, 2014, nr. 21(Suppl 1), p. 60–89.
11. European Association For The Study Of The Liver: *EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver disease*. In: *J. Hepatol.*, 2012, nr. 57, p. 399–420.
12. Zatonski W.A., Sulkowska U., Manczuk M., Rehm J., Boffetta P., Lowenfels A.B., La Vecchia C. *Liver cirrhosis mortality in Europe, with special attention to Central and Eastern Europe*. In: *Eur. Addict. Res.*, 2010, nr. 16, p. 193–201.
13. Holm A.L., Veerman L., Cobiac L., Ekholm O., Diderichsen F. *Cost-effectiveness of preventive interventions to reduce alcohol consumption in Denmark*. In: *PLoS One*, 2014, nr. 9, p. e88041.
14. Holm A.L., Veerman L., Cobiac L., Ekholm O., Diderichsen F. *Cost-effectiveness of changes in alcohol taxation in Denmark: a modelling study*. In: *Cost Eff. Resour. Alloc.*, 2014, nr. 12, p. 1.
15. Schnabl B., Brenner D.A. *Interactions between the intestinal microbiome and liver diseases*. In: *Gastroenterology*, 2014, nr. 146, p. 1513–1524.
16. Liedtke C., Luedde T., Sauerbruch T., Scholten D., Scholten D. et al. *Experimental liver fibrosis research: update on animal models, legal issues and translational aspects*. In: *Fibrog. Tissue Repair*, 2013, nr. 6, p. 19.
17. Mathews S., Xu M., Wang H., Bertola A., Gao B. *Animals Models of Gastrointestinal and Liver Diseases. Animal models of alcohol-induced liver disease: pathophysiology, translational relevance, and challenges*. In: *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 2014, nr. 306, p. G819–G823.
18. Nadalin S., Malago M., Valentin-Gamazo C., Testa G., Baba H.A., Liu C., Frühauf N.R., Schaffer R., Gerken G., Frilling A., Broelsch C.E. *Preoperative donor liver biopsy for adult living donor liver transplantation: risks and benefits*. In: *Liver Transpl.*, 2005, nr. 11, p. 980–986.
19. Minervini M.I., Ruppert K., Fontes P., Volpes R. et al. *Liver biopsy findings from healthy potential living liver donors: reasons for disqualification, silent diseases and correlation with liver injury tests*. In: *J. Hepatol.*, 2009, nr. 50, p. 501–510.
20. Anstee Q.M., Targher G., Day C.P. *Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis*. In: *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2013, nr. 10, p. 330–344.
21. Mendes F.D., Suzuki A., Sanderson S.O., Lindor K.D., Angulo P. *Prevalence and indicators of portal hypertension in patients with nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 2012, nr. 10, p. 1028–1033.
22. Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., Sanderson S.O., Lindor K.D., Feldstein A., Angulo P. *The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study*. In: *Gastroenterology*, 2005, nr. 129, p. 113–121.
23. Ekstedt M., Franzen L.E., Mathiesen U.L., Thorelius L., Holmqvist M., Bodemar G., Kechagias S. *Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes*. In: *Hepatology*, 2006, nr. 44, p. 865–873.
24. Argo C.K., Caldwell S.H. *Epidemiology and natural history of non-alcoholic steatohepatitis*. In: *Clin. Liver Dis.*, 2009, nr. 13, p. 511–531.
25. Argo C.K., Northup P.G., Al-Osaimi A.M., Caldwell S.H. *Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis*. In: *J. Hepatol.*, 2009, nr. 51, p. 371–379.
26. Ratziu V., Bellentani S., Cortez-Pinto H., Day C., Marchesini G. *A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference*. In: *J. Hepatol.*, 2010, nr. 53, p. 372–384.
27. Angulo P. *GI epidemiology: nonalcoholic fatty liver disease*. In: *Aliment Pharmacol. Ther.*, 2007, nr. 25, p. 883–889.
28. Dongiovanni P., Donati B., Fares R., Lombardi R., Mancina R.M., Romeo S., Valenti L. *PNPLA3 1148M polymorphism and progressive liver disease*. In: *World J. Gastroenterol.*, 2013, nr. 19, p. 6969–6978.
29. Anstee Q.M., McPherson S., Day C.P. *How big a problem is non-alcoholic fatty liver disease?* In: *BMJ*, 2011, nr. 343, p. d3897.
30. Lassailly G., Caiazzo R., Hollebecque A., Buob D., Le-teurtre E. et al. *Validation of noninvasive biomarkers (FibroTest, SteatoTest, and NashTest) for prediction of liver injury in patients with morbid obesity*. In: *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2011, nr. 23, p. 499–506.
31. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R., Fava J.L., Wing R.R. *Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on non-alcoholic steatohepatitis*. In: *Hepatology*, 2010, nr. 51, p. 121–129.
32. Chavez-Tapia N.C., Tellez-Avila F.I., Barrientos-Gutierrez T., Mendez-Sanchez N., Lizardi-Cervera J., Uribe M. *Bariatric surgery for non-alcoholic steatohepatitis in*

- obese patients. In: Cochrane Database Syst. Rev., 2010, nr. 1, p. CD007340.
33. Mosko J.D., Nguyen G.C. *Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis*. In: Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2011, nr. 9, p. 897–901.
 34. Ostlund M.P., Backman O., Marsk R., Stockeld D., Lagergren J., Rasmussen F., Naslund E. *Increased admission for alcohol dependence after gastric bypass surgery compared with restrictive bariatric surgery*. In: JAMA Surg., 2013, nr. 148, p. 374–377.
 35. Felipo V., Urios A., Garcia-Torres M.L., El Mlili N., del Olmo J.A. et al. *Alterations in adipocytokines and cGMP homeostasis in morbid obesity patients reverse after bariatric surgery*. In: Obesity (Silver Spring), 2013, nr. 21, p. 229–237.
 36. Lassailly G., Caiazzo R., Pattou F., Mathurin P. *Bariatric surgery for curing NASH in the morbidly obese?* In: J. Hepatol., 2013, nr. 58, p. 1249–1251.
 37. Trebicka J., Hennenberg M., Laleman W., Shelest N., Shelest N., Biecker E., Schepke M., Nevens F., Sauerbruch T., Heller J. *Atorvastatin lowers portal pressure in cirrhotic rats by inhibition of RhoA/Rho-kinase and activation of endothelial nitric oxide synthase*. In: Hepatology, 2007, nr. 46, p. 242–253.
 38. Trebicka J., Hennenberg M., Odenthal M., Shir K., Klein S. et al. *Atorvastatin attenuates hepatic fibrosis in rats after bile duct ligation via decreased turnover of hepatic stellate cells*. In: J. Hepatol., 2010, nr. 53, p. 702–712.
 39. Klein S., Klosel J., Schierwagen R., Körner C., Granzow M. et al. *Atorvastatin inhibits proliferation and apoptosis, but induces senescence in hepatic myofibroblasts and thereby attenuates hepatic fibrosis in rats*. In: Lab. Invest., 2012, nr. 92, p. 1440–1450.
 40. Shirai Y., Yoshiji H., Noguchi R., Kaji K., Aihara Y., Douhara A., Moriya K., Namisaki T., Kawaratani H., Fukui H. *Cross talk between toll-like receptor-4 signaling and angiotensin-II in liver fibrosis development in the rat model of non-alcoholic steatohepatitis*. In: J. Gastroenterol. Hepatol., 2013, nr. 28, p. 723–730.
 41. Toblli J.E., Munoz M.C., Cao G., Mella J., Pereyra L., Mastai R. *ACE inhibition and AT1 receptor blockade prevent fatty liver and fibrosis in obese Zucker rats*. In: Obesity (Silver Spring), 2008, nr. 16, p. 770–776.
 42. Kudo H., Yata Y., Takahara T., Kawai K., Nakayama Y., Kanayama M., Oya T., Morita S., Sasahara M., Mann D.A., Sugiyama T. *Telmisartan attenuates progression of steatohepatitis in mice: role of hepatic macrophage infiltration and effects on adipose tissue*. In: Liver Int., 2009, nr. 29, p. 988–996.
 43. Kato J., Koda M., Kishina M., Tokunaga S., Matono T., Sugihara T., Sugihara T., Ueki M., Murawaki Y. *Therapeutic effects of angiotensin II type 1 receptor blocker, irbesartan, on non-alcoholic steatohepatitis using FLS-ob/ob male mice*. In: Int. J. Mol. Med., 2012, nr. 30, p. 107–113.
 44. Friedman S.L. *Mechanisms of hepatic fibrogenesis*. In: Gastroenterology, 2008, nr. 134, p. 1655–1669.
 45. Schuppan D., Kim Y.O. *Evolving therapies for liver fibrosis*. In: J. Clin. Invest., 2013, nr. 123, p. 1887–1901.
 46. Pellicoro A., Ramachandran P., Iredale J.P., Fallowfield J.A. *Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ*. In: Nat. Rev. Immunol., 2014, nr. 14, p. 181–194.
 47. Patsenker E., Popov Y., Stickel F., Jonczyk A., Goodman S.L., Schuppan D. *Inhibition of integrin alphavbeta6 on cholangiocytes blocks transforming growth factor-beta activation and retards biliary fibrosis progression*. In: Gastroenterology, 2008, nr. 135, p. 660–670.
 48. Patsenker E., Popov Y., Stickel F., Schneider V., Ledermann M., Sägeser H., Niedobitek G., Goodman S.L., Schuppan D. *Pharmacological inhibition of integrin alphavbeta3 aggravates experimental liver fibrosis and suppresses hepatic angiogenesis*. In: Hepatology, 2009, nr. 50, p. 1501–1511.
 49. Henderson N.C., Arnold T.D., Katamura Y., Giacomini M.M., Rodriguez J.D. et al. *Targeting of alphav integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs*. In: Nat. Med., 2013, nr. 19, p. 1617–1624.
 50. Pinzani M., Milani S., De Franco R., Grappone C., Caligiuri A. et al. *Endothelin 1 is overexpressed in human cirrhotic liver and exerts multiple effects on activated hepatic stellate cells*. In: Gastroenterology, 1996, nr. 110, p. 534–548.
 51. Svegliati-Baroni G., Ridolfi F., Caradonna Z., Alvaro D., Marzioni M. et al. *Regulation of ERK/JNK/p70S6K in two rat models of liver injury and fibrosis*. In: J. Hepatol., 2003, nr. 39, p. 528–537.
 52. Sancho-Bru P., Bataller R., Colmenero J., Gasull X., Moreno M., Arroyo V., Brenner D.A., Ginès P. *Norepinephrine induces calcium spikes and proinflammatory actions in human hepatic stellate cells*. In: Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol., 2006, nr. 291, p. G877–G884.
 53. Granzow M., Schierwagen R., Klein S., Kowallick B., Huss S. et al. *Angiotensin-II type 1 receptor-mediated Janus kinase 2 activation induces liver fibrosis*. In: Hepatology, 2014, nr. 60, p. 334–348.
 54. Su T.H., Kao J.H., Liu C.J. *Molecular Mechanism and Treatment of Viral Hepatitis-Related Liver Fibrosis*. In: Int. J. Mol. Sci., 2014, nr. 15, p. 10578–10604.
 55. Li T., Eheim A.L., Klein S., Uschner F.E., Smith A.C. et al. *Novel role of nuclear receptor Rev-erbalpha in hepatic stellate cell activation: potential therapeutic target for liver injury*. In: Hepatology, 2014, nr. 59, p. 2383–2396.
 56. Ehling J., Bartneck M., Wei X., Gremse F., Fech V. et al. *CCL2-dependent infiltrating macrophages promote angiogenesis in progressive liver fibrosis*. In: Gut., 2014 [Epub ahead of print].
 57. Tacke F., Zimmermann H.W. *Macrophage heterogeneity in liver injury and fibrosis*. In: J. Hepatol., 2014, nr. 60, p. 1090–1096.
 58. Heller J., Shiozawa T., Trebicka J., Hennenberg M., Schepke M., Neef M., Sauerbruch T. *Acute haemodynamic effects of losartan in anaesthetized cirrhotic rats*. In: Eur. J. Clin. Invest., 2003, nr. 33, p. 1006–1012.
 59. Zheng L., Chu J., Shi Y., Zhou X., Tan L., Li Q., Cui L., Han Z., Han YL., Fan D. *Bone marrow-derived stem cells ameliorate hepatic fibrosis by down-regulating interleukin-17*. In: Cell. Biosci., 2013, nr. 3, p. 46.

Prezentat la 16.10.2015

Eugen Tcaciuc, dr. în șt. med, conferențiar universitar,
Clinica medicală nr. 1, USMF Nicolae Testemițanu
Tel.: 022205726; mob. 079440342
E-mail: eugentcaciuc@yahoo.com