



DOI: 10.5281/zenodo.11106874
UDC: 616.36-004:616.36-003.93

ESTE OARE POSIBILĂ RECOMPENSAREA ÎN CIROZA HEPATICĂ VIRALĂ?

CAN WE SPEAK ABOUT RECOMPENSATION IN VIRAL LIVER CIRRHOSIS?

Ecaterina Cebanu, student doctorand

Departamentul Medicină Internă, Disciplina de Gastroenterologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova

Rezumat

Obiective. Scopul lucrării prezente constă în studierea mecanismelor de dezvoltare a fibrinogenezei și posibilitățile actuale de reversibilitate ale cirozei hepatice determinată de etiologie virală.

Material și metode. A fost efectuată o căutare în baza de date electronice PubMed, fiind luate în considerare articolele relevante, publicate în ultimii 13 ani. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „recompensation of cirrhosis”, „reversal of fibrosis”, „fibrinogenesis”.

Rezultate. Hepatopatiile virale cu leziuni persistente în timp pot conduce la dezvoltarea fibrozei hepatice care, ulterior, poate culmina cu ciroza. Mecanismele fiziopatologice ale acestor procese posedă căi de semnalizare comune prin stimularea celulelor stelate hepatice în formele lor active, cu acumularea de colagen și alte componente ale matricei extracelulare. Ca proces final al acumulării are loc distrugerea structurilor hepatice cu scăderea funcției hepatice. Avalanșa de informații noi furnizează dovezi ale reversibilității fibrozei hepatice. Actualmente, conceptul de recompensare a cirozei hepatice implică un vădit interes pentru mecanismele care stau la baza fibrozei hepatice și a reversiei acesteia, care pot fi utilizate ca potențiale ținte de tratament pentru inhibarea fibrozei, dar datele de cercetare continuă să fie limitate. Controverse încă există în ceea ce privește timpul de evaluare, indicatorii de evaluare, factorii de influență și prognosticul pe termen lung al recompensării.

Concluzii. Recompensarea cirozei hepatice virale reprezintă o realitate. Multitudinea de date indică faptul că fibroza hepatică este un proces dinamic cu capacitate de recuperare și remodelare.

Cuvinte cheie: recompensarea cirozei, reversibilitatea fibrozei, fibrinogeneza

Summary

Objectives. The purpose of the present paper is to study the mechanisms of development of fibrinogenesis and the current possibilities of reversibility of liver cirrhosis determined by viral causes.

Materials and methods. A structured search was performed in the PubMed electronic database, taking into account relevant articles, published in the last 13 years. The English terms used in search were: “recompensation of cirrhosis”, “reversal”, “fibrinogenesis”.

Results. Viral hepatopathies with persistent lesions over time can lead to the development of liver fibrosis which can later culminate in cirrhosis. The pathophysiological mechanisms of these processes possess common signaling pathways by stimulating hepatic stellate cells in their active forms, with the accumulation of collagen and other components of the extracellular matrix. As the final process of accumulation occurs, the liver structures are destroyed with a decrease in liver function. The avalanche of information provides evidence of the reversibility of liver fibrosis. Currently, the reward concept of liver cirrhosis implies a clear interest in the mechanisms underlying liver fibrosis and its reversal, which can be used as potential treatment targets to inhibit fibrosis, but research data continue to be limited. Controversy still exists regarding the timing of evaluation, evaluation indicators, influencing factors, and long-term prognosis of reward.

Conclusions. Reversal of viral liver cirrhosis is a reality. The multitude of data indicates that liver fibrosis is a dynamic process with a capacity for recovery and remodeling.

Keywords: recompensation of cirrhosis, reversibility of fibrosis, fibrinogenesis

Introducere

Ciroza hepatică este consecința afectării cronice a ficatului prin inflamație, necroză parenchimatooasă, fibro/angiogeneză și modificări vasculare progresive. Odată stabilită, ciroza se caracterizează inițial prin absența simptomelor clinice și calitate acceptabilă a vieții până la apariția uneia sau mai multor manifestări clinice ale acesteia. Din descrierile foarte timpurii ale evoluției naturale a cirozei, boala a fost numită compensată în absența simptomelor și decom-

pensată în prezența acestora [1, 2]. Din punct de vedere clinic, unii pacienți cu ciroză decompensată demonstrează îmbunătățiri semnificative ale funcției hepatice și o reducere a complicațiilor legate de hipertensiunea portală ca rezultat al terapiilor etiologice eficiente. Pacienții fiind stabili pentru o lungă perioadă de timp, fără a dezvolta sindroame clinice, cum ar fi ascită, sângerări din varice esofagiene și gastrice, cât și encefalopatie hepatică, stare considerată – o „compensare” a cirozei decompensate [3].

Materiale și Metode

A fost efectuată o căutare a lucrărilor științifice publicate începând cu anul 2011 în baza electronică de date MEDLINE folosind motorul de căutare PubMed și HINARI (*Health Internet Work Acces to Research Initiative*) – program Research4Life, fiind selectate articole în text integral, oferite de aceste platforme. Termenii de căutare utilizați (în limba engleză) au fost: „cirrhosis”, „recompensation of decompensated cirrhosis”, „virus suppression”, „reversal of fibrosis”. Au fost selectate articole originale, meta-analize, reviuiri sistematice, precum și capitole din cărți. Nu au fost stabilite limite de limbă, dar au fost prioritizate articolele în limba engleză. Adicional, a fost studiată bibliografia articolelor selectate, cu scopul de a găsi alte articole relevante la această temă. Au fost incluse lucrări științifice care se adresează mecanismului de dezvoltare a fibrozei, modalitatea posibilă de a o influența, caracterul bidirecțional al fibrozei și noul termen-concept în medicină – recompensarea cirozei.

Rezultate și Discuții

După procesarea informației din bazele de date PubMed și HINARI, conform criteriilor de căutare, au fost selectate 45 de surse relevante, care au fost considerate reprezentative pentru materialul publicat la tema acestui articol de sinteză. Publicațiile, conținutul cărora nu reflectau subiectul abordat în articolul dat, deși au fost alese de programul de căutare, precum și articolele care nu au fost accesibile pentru vizionarea liberă, inclusiv în cadrul bibliotecii Universității de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu" și prin baza de date HINARI, au fost excluse din listă.

Annual, până la 4% din pacienții determinați cu ciroză hepatică pot dezvolta în continuare decompensare, cu prezență de ascită, encefalopatie hepatică sau hemoragie variceală, ducând la rate crescute de admiteri în spital, scăderea severă a calității vieții, rate mai mari de transplant hepatic, carcinom hepatocelular (HCC), mortalitate, și un prognostic mult rezervat [1]. Terapia antivirală existentă la moment poate suprima replicarea virusului hepatitei B (VHB) și D (VHD), poate rezolva infecția cu virusul hepatic C (VHC), astfel îmbunătățind funcția hepatică la pacienții cu ciroză decompensată și, ca rezultat, poate induce recompensare la unii pacienți, implicând și o schimbare în calitatea vieții acestora, prelungind timpul de supraviețuire, reducând povara bolilor legate de VHB, VHD și VHC [4, 5, 6].

Definiția recompensării cirozei hepatice. Decompensarea cirozei marchează punctul în care ficatul nu mai este capabil să funcționeze normal (simptomele devin evidente). Ultimii ani s-a propus ideea recompensării pentru persoanele care pot experimenta o îmbunătățire a funcției hepatice dacă este abordată cauza de bază a bolii hepatice (de exemplu, antivirale pentru ciroza virală, imunosupresoare în bolile autoimune etc.) [3, 6, 7]. Cu toate acestea, definițiile și criteriile explicite pentru recompensare nu au fost validate decât la cea mai recentă publicare a consensului BAVENO VII, care a susținut o definiție consensuală a recompensării: regresia, cel puțin parțială, a modificărilor structurale și funcționale ale cirozei după îndepărtarea etiologiei cirozei.

Tabelul 1

	Criterii de recompensare a cirozei hepatice BAVENO VII
1	Îndepărtarea/suprimarea/vindecarea etiologiei primare
2	Rezoluția ascitei (fără diuretice) Rezoluția encefalopatie (fără Lactuloză/Rifaximină) Absența hemoragiei variceale recurente (timp de cel puțin 12 luni)
3	Îmbunătățirea stabilă a testelor funcției hepatice - albumină - raportul internațional normalizat (INR) - bilirubină

Criteriile Baveno VII prezentate mai sus, în tabelul nr. 1, necesită îndeplinirea tuturor celor trei elemente pentru stabilirea stării de recompensare [6, 7].

Prin prisma articolelor publicate recent, procesul de recompensare a cirozei decompensate are la bază o capacitate hepatică prezervată cu posibilități de a îndeplini activitățile zilnice ca rezultat a unui tratament activ, etiologic, în absența complicațiilor legate de decompensare. Astfel că boala hepatică nu manifestă evoluție progresivă, conform indicilor clinici și de laborator, dar nu este bine definit criteriul temporal, respectiv durata de timp în menținerea stării de recompensare [3].

Pentru a înțelege posibila evoluție a cirozei, anterior numită proces pasiv, ireversibil, trebuie să privim fibrogenza prin prisma fiziopatologiei și mecanismelor moleculare de dezvoltare, ulterior interpretând și posibili factori implicați în procesul de regresie și aspectul dinamic al acestuia.

În interiorul mecanismelor celulare și moleculare de la baza fibrozei hepatice și regresiei acesteia. Interesul marcat al științei medicale în stoparea progresiei fibrozei hepatice în contextul creșterii morbidității și mortalității prin hepatopatii virale, a condus la acumularea de dovezi care semnificativ subliniază capacitatea ficatului de regenerare – legendar efectul Prometeu, gradul de regresie și restabilire al fibrozei către arhitectură normală, fenomen demonstrativ mai evident decât în alte țesuturi, chiar și în curs de boală hepatică avansată. Anterior procesul de fibrogenză era considerat un fenomen doar cu potențial strict progresiv, dar, în studiile clinice din ultimele decenii, la îndepărtarea agentului etiologic sau suprimarea acestuia, marcăm era bidirecționalității [7, 8]. Înțelegerea mecanică a procesului de elastozare, oferă informații despre mecanismele moleculare care stau la baza regresiei fibrozei hepatice. Postulatele rezoluției fibrozei pot fi recapitulate în: suprimarea sau rezolvarea agentului cauzal ce a indus leziuni hepatice cronice; eliminarea sau inactivarea miofibroblastelor; inactivarea răspunsului inflamator și inducerea căilor antiinflamatorii; degradarea matricei extracelulare (ECM) [8-11].

Hepatopatiile cu evoluție cronică impun existența unei leziuni celulare continue în prezența unei reacții inflamatorii, ca consecință cu activarea celulelor stelate hepatice (HSC) și depunerea crescută a ECM, fenomen cunoscut ca fibroză hepatică, în continuare explicat ca fibrogenză sau elastozare. Elastozarea hepatică (depunerea de colagen nedegradabil), de obicei apare în stadiul final al bolii, în evoluția spre ciroză cu alterări ale arhitecturii parenchimatose și vasculare în prezența nodulilor regenerativi. Eliminarea sau blocarea

HSC activate și degradarea ECM, în prezența metamorfozei mediului inflamator poate marca reversibilitatea fibrozei, chiar și într-un stadiu tardiv. Ultimii ani intens se aplică tratamentele etiologice antivirale, încurajate de ghidurile Internaționale EASL – Asociația Europeană de studiu a ficatului, APASL – Asociația Pacifico-Atlantică de studiu a ficatului, AASLD – Asociația Americană de studiu a ficatului, chiar și în faze avansate ale bolii, acest fapt a permis o perspectivă mai bună privind studiul procesului de elastozare, cu implicarea unui număr mare de studii clinice care vizează mecanismele formatoare ale fibrozei, capacitățile de remodelare hepatică și posibilitățile de reducere a gradului de fibroză (exemplu de la F4 la F3 sau chiar F2). În ultimele decenii de cercetare experimentală intensivă a devenit evident faptul că fibrogeneza este un proces care necesită interacțiunea mai multor tipuri de celule care sunt declanșate de un spectru larg de citokine, chemokine și mediatori nonpeptidici incluzând specii reactive de oxigen (ROS), lipide mediatorii și hormoni. Hepatocitele, HSC activate, celulele endoteliale și imune, în special macrofagele, cooperează atât la stabilirea cât și la rezolvarea fibrozei hepatice [8, 13, 14]. Astfel, știința ne bucură cu progresele, și dezbate mitul existent anterior că ciroza hepatică nu se tratează, iar reversibilitatea fibrozei hepatice se transformă de la ficțiune la realitate [11, 12].

Fibroza hepatică este definită de un grup de experți ai Organizației Mondiale a Sănătății începând cu 1978 ca prezența excesului de colagen în țesutul hepatic, datorită formării excesive ale fibrelor noi. Caracterul său progresiv este legat de modificările arhitecturale ale ficatului, prin creșterea rigidității favorizând hipertensiunea portală, avansând spre ciroza hepatică și oferă un micromediu care predispune la cancer hepatic. Acest proces este calea finală comună a leziunilor hepatice cronice, odată avansată induce insuficiență funcțională asociată și dezvoltarea complicațiilor care pun viața în pericol [8]. Cu toate acestea, fibroza hepatică a fost subestimată și puțin cercetată până în anii 1980, când celulele stelate hepatice, anterior privite ca lipocite, au fost identificate ca celule principale producătoare de colagen în ficat. Odată cu trecerea timpului, mai multe poziții interesate în domeniu oferă o claritate în întreaga complexitate a procesului. Fibrogeneza este inițiată de activarea HSC, care este celula efectoră primară care orchestrează depunerea ECM în structura ficatului. HSC sunt localizate în spațiul perisinusoidal dintre sinusoid și hepatocite, cunoscut sub numele de spațiul Disse [14, 15]. HSC-urile activează răspunsul imun prin secreția de citokine, chemokine și prin interacțiuni cu celulele imune. Activarea HSC poate fi provocată de o serie de factori inflamatori cronici ai ficatului, specii reactive de oxigen și citokine. HSC-urile activate sunt transformate în miofibroblaste, care au proprietăți profibrogene; ele secretă factor de creștere transformator β , α actină musculară netedă și colagen de tip I [13, 15]. Mecanismele fiziopatologice care contribuie la instalarea, progresia fibrozei hepatice sunt determinate de prezența inflamației hepatice, producerea și activarea ROS, activitatea citokinetică, implicarea reacțiilor imune hepatice, efectul disbiozei intestinale.

Inflamația Hepatică. Inflamația cronică este difuzorul central al fibrogenezei hepatice, prezentă în majoritatea bolilor hepatice cronice, inclusiv și cele virale [14]. Inflamația hepatică are ca rezultat activarea HSC prin mai mulți mediatori și căi, indiferent de etiologia sa. Stimularea paracrină inițială, inclusiv expunerea la corpurile apoptotice ale hepatocitelor deteriorate, poate, la rândul său, activa HSC-urile și le transformă în miofibroblaste. Peroxizii lipidici din celulele Kupffer conduc la activarea precoce și la modificări în ECM din jur [13, 15, 16]. Lipopolizaharidul activează semnalizarea receptorului Toll-like 4 în celulele Kupffer, ceea ce induce activarea factorului nuclear κ -amplificator al lanțului ușor al celulelor B activate - căii factorului de reglare a interferonului 3 și la activarea transcripțională ulterioară a citokinelor proinflamatorii, cum ar fi factorul de necroză tumorală α și interferonul γ [15]. Această cale duce la disfuncția celulelor endoteliale, dereglarea schimbului de substanțe dizolvate între celulele învecinate, modificarea funcției hepatocitelor și deteriorarea ulterioară a celulelor non-parenchimotoase. Într-un studiu experimental, HSC-urile au arătat un fenotip mai activ, rate mai mari de proliferare și sinteza crescută de colagen atunci când au fost co-cultivate cu celule Kupffer sau hepatocite, în comparație cu cultura singulară [14, 17, 18].

Producerea ROS. Speciile de oxigen reactiv eliberate de celulele Kupffer și hepatocite pot crește stresul oxidativ în hepatocite, promovează apoptoza acestora și stimulează în continuare activarea HSC [15, 16]. ROS sunt generate în principal prin intermediul lanțului de transport de electroni mitocondriali sau prin activarea citocromului P450, nicotinamidă adeninucleotid fosfat oxidază (NADPH), xantin oxidază sau prin lezarea mitocondrială. Sinteza de ROS este influențată de activitatea NADPH oxidazei în HSC, macrofage și hepatocite, și de producția de oxid nitric în celulele Kupffer [14-16, 19]. Din punct de vedere clinic, există o inducție puternică a citocromului P450, care duce la creșterea ROS și leziuni pericentrale. NADPH oxidaza mediază leziunile hepatice și fibroza prin generarea de stres oxidativ [19].

Citokinele. Citokinele, factorul de creștere derivat din trombocite și factorul de creștere endotelial, induc transformarea HSC-urilor în miofibroblaste [10]. Angiotensina II, care este secretată de HSC, îmbunătățește proliferarea HSC și, la rândul său, contribuie la producerea de ECM [16]. Receptorul Canabinoid 1 este suprareglat în miofibroblaste sau HSC activate și crește fibroza hepatică. În schimb, receptorul Canabinoid 2 de pe aceste celule demonstrează un efect antifibrotic. Fenomen în continuare puternic sugestiv pentru regresia fibrozei. Leptina, care este un hormon adipogen circulant, promovează fibrogeneza celulelor stelate, îmbunătățește expresia inhibitorului tisular al metaloproteinazei 1, își exercită acțiunea prin transducția semnalului Janus kinazei și suprimă receptorul γ activat de proliferatorul peroxizom. În plus, adipokinele contribuie și la manifestările hepatice ale obezității și fibrogenezei [14, 20]. Citokinele proinflamatorii funcționează ca celule prezentatoare de antigen, în cadrul procesului imun, producerea acestora fiind asigurată de HSC-urile activate,

modulând astfel sistemul imun adaptativ. Modularea activității celulelor inflamatorii și fibrogenice are loc printr-un randament de stimulare reciprocă pentru a amplifica fibroza. Mecanismul fiziopatologic dovedit științific ce reglează progresia și regresia fibrozei implică direct și indirect celulele endoteliale sinusoidale hepatice (LSEC), celulele Kupffer, hepatocitele, celulele natural killer (NK), celulele T, monocitele, colangiocitele, celulele ductale, fibroblastele portale [21]. În cadrul fibrozei perisinusoidale se asociază o activare intensă și implicit o proliferare LSEC cu direcție de producere ECM, inclusiv sinteza componentelor membranei bazale, fibronectina și colagenul interstițial de tip I. Proces final ce activează HSC cu producere de substanțe biologice active care induc vasoconstricția intrahepatică și promovează hipertensiunea portală în ciroză [20]. Deteriorarea hepatocitelor, care apare predominant în bolile hepatice, pur mecanic ca consecință a stresului oxidativ și endoplasmatic crescut, activarea lizozomală și deteriorarea mitocondrială, sunt un declanșator puternic pentru elastozare. Celulele NK induc apoptoza HSC prin producerea de interferon- γ , deși această cale nu poate fi activată în stadiile avansate ale fibrozei hepatice [13, 14, 17].

Reacția imună în timpul inflamației sistemice și influența disbiozei intestinale. În timpul inflamației sistemice, răspunsul imun este inițiat atunci când bacteriile sunt introduse prin fluxul portal din lumenul intestinal. Modelele moleculare asociate patogenului (PAMP) de la organismele bacteriene enterice și modelele moleculare asociate leziunilor (DAMP) care provin din țesutul gazdă la leziune stimulează celulele imune înnăscute. Recunoașterea imună a bacteriilor, a PAMP-urilor și ADN-ului bacterian are loc atât local în țesutul ganglionilor limfatici asociat intestinului cât și în ganglionii limfatici mezenterici precum și sistemic. Mai mult, celulele imune deja activate în ganglionii limfatici asociați intestinului și mezenterici pot intra în sângele periferic și pot răspândi răspunsul inflamator sistemic. DAMP-urile și particulele sterile, de asemenea eliberate din hepatocitele necrotice, ar putea contribui, și la declanșarea unui răspuns inflamator și a fibrozei [22, 23].

Remodelarea vasculară. Bazele remodelării patologice vasculare în contextul dezvoltării fibrozei hepatice sunt bine cunoscute și acceptate. Fenomenul de reorganizare structurală și geometrică a ficatului după formare de țesut fibros poate căpăta un caracter reversibil, explicat prin biomarkerii comuni activați și implicați inclusiv și în degradarea țesutului cicatriceal. Dacă procesul hepatic avansat la un moment prezintă reversibilitate, ar fi clinic util să recunoaștem acest moment sau măcar să identificăm determinanții acestui proces, iar datele histologice arhitecturale de remodelare ne-ar putea dirija [17, 23, 24].

Consecințele activării HSC. Într-un mediu patologic hepatic se inițiază un proces de remodelare a ECM, care, în continuare, capătă un caracter necontrolabil. HSC-urile, neutrofilele și macrofagele sunt direct implicate în degradare. Un alt set de enzime responsabile de degradarea ECM sunt metaloproteinazele matriceale. Consecința este evidentă – depunerea fibrelor mature de colagen în spațiul Disse, cu generare de țesut conjunctiv [17, 24]. Evoluția și posibilitățile

actuale ale studiilor experimentale se axează tot mai mult pe încercările de neutralizare sau eliminare a HSC-urilor deja activate prin apoptoză, argument forte pentru activarea căilor fibrinolitice, fenomen ce implică inactivarea, inclusiv a miofibroblastelor. La un răspuns viral susținut în cadrul hepatopatiilor virale se remarcă dispariția completă a acestor miofibroblaste. Dar există încă provocări la această etapă, înregistrate fiind un set de miofibroblaste ce pot evada din activarea apoptozei. Implicații semnificative la etapa dată posedă și activitatea genelor antiapoptotice [8, 14, 17].

Reversia leziunilor hepatice fibrotice este o realitate actuală dar dependentă de timp. Cu cât mai timpuriu se intervine cu un tratament etiologic, în absența rețelei matricei reticulare și angiogenezei marcate, se poate înregistra o arhitectură hepatică în aspect structural și geometric aproape normală. Aceasta este considerată cea mai bună formă de terapie antifibrotică și facilitează reglarea ulterioară endogenă a vindecării rănilor. Remodelarea ECM este crucială în determinarea reversiei fibrozei și restabilirea, cel puțin parțială, către o arhitectură normală, modificări observate chiar și în fibroza hepatică avansată sau ciroză [8-10, 24].

Fibroza regresivă? Recompensarea cirozei reprezintă o entitate de interes vădit medical, cu potențial de termen aplicat și în practica clinică. Bedossa și colab. [25] consideră că țesutul fibros hepatic poate manifesta posibilități de degradare. Hepatocitele pot înlocui țesutul conjunctiv fibrotic, iar arhitectura lobulară a ficatului poate valorifica calificativ de celulă normală. Factorii ce influențează reversibilitatea leziunilor hepatice avansate sunt determinați de durata injuriei hepatice și fibrozei hepatice (debutul recent al fibrozei prezintă o probabilitate mai mare de regresie), extensia și tipul celularității țesutului cicatrizant, determinanții genetici, factorii etiologici, vârsta pacientului [14, 25]. Actualmente ne confruntăm cu lipsa unor metode fiabile de măsurare a modificărilor pe termen lung ale fibrozei hepatice, fenomen cu aplicabilitate clinică, care ar putea influența mult tactica de abordare clinică a pacientului. Dinamismul marcat al modificărilor de elastozare hepatică ridică o dificultate în aprecierea minuțioasă, iar stadiul fibrozei Ishak și sistemul de notare al cirozei Laennec existente fiind considerate insuficient informative și depășite ca caracter informațional dinamic [2]. Standardul de aur pentru evaluarea fibrozei hepatice este/era biopsia hepatică, însă este o procedură invazivă cu un risc semnificativ, deși mic, de complicații care amenință viața. Și totuși, biopsiile reprezintă doar părți mici ale ficatului și nu ar putea fi o reprezentare totală. Dar, lungimea și calibrul sunt importante pentru un examen histopatologic adecvat. Variabilitatea interobserverului este o altă limitare potențială. Adițional la riscurile implicite nu poate fi procedura ideală pentru evaluarea succesivă a evoluției bolii. Ultimele decenii, se dă tribut mai mult metodelor non-invazive de apreciere elastografică în infecțiile virale hepatice cronice, iar necesitatea biopsiilor de rutină pre- și post-tratament este adesea doar adițională, la cerință individuală. În necesitate de a poseda un sistem de descriere histologic mai exhaustiv cu posibilități de reflectare a dinamismului, se dezvoltă un nou sistem de stadializare, Clasificarea Beijing, pentru evaluarea probelor

de biopsie de la pacienții cu hepatită virală cronică. Cea mai importantă noutate a clasificării Beijing este că include nu numai extinderea fibrozei, ci și calitatea, cu mențiuni de caracteristici predominant regresive versus progresive (sau echilibrat nedeterminat) – Scorul P-I-R. Acest scor reflectă echilibrul morfologic între caracterul progresiv și regresiv al fibrozei/cicatricilor. Gradarea activității necroinflamatorii și stadializarea fibrozei sunt simplificate în trei scale de puncte, predominant progresiv (a), nedeterminat (b) și predominant regresiv (c), cu reflectarea dinamicii evoluției. Modificările propuse sunt promovate pentru a simplifica activitatea anatomo-patologică de diagnostic general, de variabilă interobservațională, propunând criterii pentru distincție ca fiind mai precise, cu „zonele gri” semnificativ reduse ale sistemelor de stadializare anterioare [27, 38]. Medicina modernă asiatică tot mai mult penetrează spațiul hepatopatiilor virale, cu numeroase studii clinice, ghiduri recent aprobate, care reflectă primar asupra aspectului de compensare hepatică. Anul 2022 vine cu aprobarea Ghidului Clinic China pentru Diagnosticul și Tratamentul Cirozei, în care se regăsește o clasificare a bolii hepatice avansate, clinic divizată în patru perioade critice – perioadele compensatorii, decompensatorii, recompensatorii și inversarea cirozei. Criteriile pentru inversarea cirozei fibrotice includ o diminuare a stadiului fibrozei Ishak cu ≥ 1 sau un declin conform clasificării P-I-R după tratament cu satisfacerea ambelor criterii [3, 26].

Dovezi clinice de recompensare a cirozei hepatice conform etiologiei

Astăzi savanții privesc „dincolo de ciroza hepatică” și mizează nu pe abordarea pe termen scurt, dar reflectă la consecințele pe termen lung .

VHB. Infecția cronică cu virusul hepatic B (VHB) este o entitate frecvent întâlnită în practica clinică hepatologică, cazurile mondiale raportate de către Organizația Mondială a Sănătății fiind de peste 240 de milioane de persoane. Din aceste cazuri, o mică parte dezvoltă ciroză compensată în fiecare an, în lipsa tratamentului eficient [1]. Activitatea fibrogenică a VHB se argumentează prin activitatea sa virală, cu inducere de leziuni hepatice constante imun-induse, oferind ca răspuns regenerarea continuă a țesutului hepatic, dar dezorganizată. Mai mulți factori de risc pentru progresia fibrozei hepatice la pacienții cu VHB au fost cercetați, cum ar fi sexul masculin, vârsta înaintată, consumul de alcool, nivelurile ridicate de alaninaminotransferază, nivelul ADN VHB, asocierea cu VHC sau VHD. De asemenea, prezența HBeAg este cunoscută ca potențial de avansare a fibrozei hepatice. În prezent, există date clinice puține privind recompensarea cirozei decompensate indusă de VHB. Tratamentul antiviral existent de moment demonstrează ameliorare clinică și a indicilor de laborator, ca consecință cu îmbunătățirea funcției hepatice [3, 4, 28]. Eficacitatea terapiei antivirale, cât și dezvoltarea unor molecule noi de terapie, este un punct fierbinte în hepatologia actuală, drept dovadă servesc miile de studii științifice care se implică în ciroza hepatică virală. Pentru a vorbi într-o limbă comună, severitatea cirozei hepatice, continuă să se aprecieze con-

form scorurilor MELD și Child-Pugh-Turcotte (CPT) [4, 28-30] sau a incidenței HCC, transplantului hepatic și mortalității asociate complicațiilor acestora. Unii pacienți pot fi recompensați pentru ciroză, drept dovadă scorurile MELD și CPT sunt în descreștere după o terapie antivirală eficientă [3].

În pofida controlului replicării VHB pacienții cu ciroză continuă prezintă un risc variabil de a dezvolta HCC. În studiul publicat de Zhao și colab. se identifică faptul că 30-70% dintre pacienți au scoruri CPT semnificativ în regresie ca valoare, argument în favoarea recompensării în supresia virală continuă. Dar, în lipsa dovezilor histopatologice anterioare, cât și după terapie antivirală, nu se identifică mecanisme clare [4].

Cunoștințe primare despre terapia antivirală în hepatita indusă de VHB datează din anii 1980 prin înregistrarea și utilizarea interferonului (IFN). În studiile clinice prezentate următoarele decade, se demonstrează că terapia cu Peg-Interferon reduce progresia fibrozei la pacienții cu VHB forma HBeAg pozitivă, în special pentru cei care susțin seroconversia antiHBe, precum și la pacienții antiHBe pozitivi cu un răspuns virusologic/biochimic susținut [31, 32]. În baza celor menționate mai sus, s-a inițiat un studiu experimental *in vitro*, ce argumentează că terapia cu IFN- α posedă activitate fibrinolitice prin inhibarea producției de TGF- β , reducerea activării HSC și stimularea apoptozei HSC-urilor [32, 33]. Efectul de remodelare în fibroza hepatică cercetat în studiul Friedman și colab., evidențiază că IFN- γ exercită funcția fibrinolitice în hepatocite prin fosforilarea STAT-1, cu afectarea semnalizării TGF- β [33]. Și nu doar terapia antivirală în format injectabil prezintă interes, dar și administrarea de analogi nucleozidici orali tot mai frecvent utilizată în hepatologie ne oferă dovezi de ameliorare a fibrozei hepatice și încetinire a ritmului de progresie a bolii. Utilizarea Lamivudinei în același studiu inițiat de Friedman, cu o durată de 3 ani, cu evaluare ulterioară în dinamică a lamelelor histologice obținute prin biopsie hepatică, indică clar inversarea cirozei la opt din unsprezece pacienți (73%) [33, 34]. Studiile publicate nu s-au limitat doar la terapiile cu IFN, Lamivudină. O alta moleculă de interes a fost Entecavirul, pe larg utilizat actual atât în hepatite, cât și în cadrul cirozei hepatice compensate, ca inhibitor mai potent al replicării virale. Ca argument al potenței, în utilizarea pe termen lung, acesta atestă îmbunătățiri semnificative histologice [3, 4, 28, 30, 34]. În hepatologia americană încă din anul 2017 se insistă pe terapia antivirală de durată, anual de la inițiere fiind apreciată dinamica clinică, de laborator, histologică prin teste non-invasive, evidențiind scoruri mai mici cu ≥ 2 puncte ale pacienților cu ciroză decompensată (scor CPT inițial de ≥ 7 puncte) [3, 4]. Ideal ar fi existența unui parametru standard, cuprinzător de evaluare a funcționalității hepatice, care ar servi la identificarea timpurie a pacienților cu „avantaj de compensare”. În așteptarea unor indici noi, de utilitate actuală rămâne scorul CPT, cu potențial de integrare a aspectelor de funcție și complicații, iar aplicarea poate servi și în scop de monitorizare. Pe lângă terapia antivirală, transplantul de celule, terapia anti-fibroză hepatică și terapia imunomodulatoare, sunt subiecte fierbinți de cercetare în tratamentul cirozei decompensate [33, 35].

Unul din cele mai mari studii clinice cu accent pe recompensare hepatică a cuprins mai mult de 3950 pacienți cu ciroză decompensată, conform Xiaomei Xu și colab. [27] cca 14% din pacienți au prezentat recompensare și 96% cu decompensare acută (1158 hemoragie variceală, 1715 infecție bacteriană, 104 encefalopatie hepatică, 423 ascită). Concordant cu analizele statistice prezentate în studiu, un relevant indicator de recompensare a fost nivelul de albumină serică (valoare normală considerată > 40 g/L). Din indicii ulteriori incluși care au prezentat semnificație clinică au fost selectați proteinele totale serice, nivelul hemoglobinei, procentul de bazofile, alanin aminotransferaza, raportul neutrofile-limfocite (NLR) și prezența diabetului zaharat ca potențial factor metabolic existent care poate influența evoluția bolii de bază. În dinamică, acești indici au fost evaluați prin curba ROC, cu rata de specificitate (86,9%) și sensibilitate semnificativ statistică (92,6%). Acuratețea modelului a fost de 0,92 (0,91–0,93). Cercetătorii propun acești indicatori drept variabile simple ce pot facilita procesul complex terapeutic, ca un supliment pentru clinicieni în a încuraja pacienții cu ciroză decompensată să recompenseze. Nivelul hemoglobinei poate servi drept predictor al evoluției cirozei hepatice. Astfel că un pacient cirotic anemic, cu o valoare sub 108 g/l, poate prezenta un prognostic mult rezervat în ciroza ambulatorie, cu risc de dezvoltare a posibilelor complicații ca ACLF (insuficiența hepatică acută pe fundal de cronică), HCC, mortalitate. Mecanismul poate fi explicat prin influența anemiei asupra disfuncției discirculatorii, ca consecință a stării hipotensive și tahicardice. Astfel că se insistă pe corijarea anemiei la un pacient cirotic, obiectiv care servește ca țarghet. O complicație frecvent întâlnită la pacienții respectivi sunt infecțiile, care implică în continuare risc de decompensare acută, deces. Fiziopatologic explicat prin alterarea răspunsului inflamator sistemic. Un obiectiv important și imperativ în terapie ar fi prevenirea infecțiilor fie de novo, fie recurente. Raportul neutrofile-limfocite regăsit în hemoleucograma de rutină utilizată ambulator, este componentă variabilă a inflamației sistemice, și ar reprezenta un factor predictiv pentru decompensare. Un NLR egal sau mai mare de cinci, este mai probabil să fie clasificat ca ciroză hepatică acută decompensată [27, 39]. În altă ordine de idei, ca țintă terapeutică, celulele stem au fost propuse ca o alternativă la transplantul de celule hepatice. Ideea în sine fiind atractivă pentru comunitatea științifică, datorită disponibilității lor ridicate, calității celulare bune și posibilității de a le utiliza în transplantul de celule autologe. Tratamentul de inhibare a fibrozei hepatice este, de asemenea, un punct central al tratamentului cirozei. Celulele stela hepatice rămân veriga centrală a fibrozei hepatice, urmărită în posibilitățile terapeutice progresive [35].

VHC. Eliminarea virusului hepatic C (VHC) este un obiectiv major care poate fi atins cu terapia antivirală orală (DAA) – antivirale cu acțiune directă, indiferent de stadiul bolii hepatice. Pacienții care obțin vindecare virusologică cu răspuns virusologic susținut (RVS) au rezultate mai bune și evoluție clinică mai satisfăcătoare decât cei care nu au RVS, indiferent de evoluție. Beneficiul hepatic suprem al *clearance*-ului viral este proporțional cu clasa funcțională a

bolii hepatice atinsă de pacient în momentul tratamentului. Eliminarea virală va avea, în cele din urmă, un impact general mai mare, atât în ceea ce privește supraviețuirea, cât și calitatea generală a vieții, dacă este obținută în stadiile incipiente ale bolii hepatice înainte de apariția unei fibroze semnificative. Cura virusologică va reduce, dar nu va elimina, riscul apariției evenimentelor bolii la pacienții cu boală hepatică fibrotică, în special în stadiul de ciroza avansată compensată (cACLD) și cu atât mai mult după decompensare [36]. Barbosa și colab. [37] a efectuat un studiu la pacienții cu ciroză cu RVS după tratament. Pacienții (n=104) au fost evaluați folosind scoruri ale funcției hepatice, metode indirecte de fibroză, alfa-fetoproteină (AFP) și feritină la baza t și sfârșitul tratamentului cu succes virusologic (t-SVR). Au fost observate rezultate pozitive semnificative din punct de vedere statistic la toți parametrii: s-a observat o scădere semnificativă a scorului MELD, AFP, feritinei, APRI, FIB-4 și rigidității hepatice în elastografia hepatică [36-38].

VHD. Infecția cu virusul hepatic Delta (VHD) este considerată cea mai gravă formă de infecție cu hepatită virală umană, asociată cu o progresie rapidă spre ciroză și un risc crescut de HCC. Unii cercetători recunosc despre implicarea virală dublă în progresia procesului hepatic, atribuind acest rol atât VHB, cât și VHD. Totuși, sunt cercetări care sugerează despre contribuția VHD separat în progresia fibrozei hepatice. Deși, în prezent, sunt investigate mai multe ținte terapeutice pentru VHD, există încă opțiuni limitate de tratament disponibile, iar transplantul hepatic (LT) rămâne o considerație importantă în rândul acestor pacienți [40-42]. Este de preferat o abordare agresivă a utilizării LT la pacienții infectați cu VHD. Profilaxia standard cu acizi nucleici (NA) cu barieră înaltă și Imunoglobulina VHB (HBVIg), oferă un control virologic optim în HDV cu LT. Cu toate acestea, HBVIg sunt costisitoare și este încurajată anularea lor și folosirea doar NA profilactic. Această strategie pare fezabilă și la fel de reușită, meritând o evaluare suplimentară în domeniu [45]. Chirurgii transplantologi și hepatologii sunt în continuare preocupați de reinfectia cu VHD post LT, dar există reticențe în a schimba tactica de profilaxie, noile terapii împotriva VHD câștigă amploare și sperăm că ne vor proteja de o recidivă clinică improbabilă a VHD [42, 43]. Astfel, în contextul pacienților posttransplant, există șanse de recompensare probabilă, dat fiind evoluția clinică bună și improbabilitatea reactivării [43].

Strategii potențiale pentru a accelera inversarea fibrozei în studiile preclinice și clinice. Hepatopatiile virale, care sunt în continuă ascensiune ca frecvență, cu un potențial semnificativ de progresie către boli hepatice cronice avansate, impun științei medicale actuale un imperativ de studiere a mecanismelor fiziopatologice în fibrogeneză, ca țintă servind posibilitatea implementării conceptului nou de medicație antielastozare – fibrinoliză. Literatura de specialitate scoate în evidență și detaliază noțiunile cunoscute, cu speranța accelerării progresului în domeniu [8, 39, 44]. Capacitatea remarcabilă hepatică de remodelare, de degradare a țesutului conjunctiv cicatricial format, cu dovezi argumentate ca rezultat al eficacității terapiei antivirale în cadrul hepatopatiilor virale, vine cu

o nevoie imperioasă de propunere, studiere, și, evident, ulterior aplicare de terapii capabile să mimeze capacitatea endogenă regeneratoare a ficatului. După cum bine se știe, calea de studiere a unui medicament parcurge diferite etape, de la descoperirea și conceptul medicamentului, cercetare preclinică ca idee de prototip, calea spre aprobare, cu inițiere de studii clinice, neapărat urmează revizuirea, iar ca etapă finală este monitorizarea siguranței post-piață. Deși drumul de la concept la realizare finală este unul lung, suntem dedicați obținerii unor rezultate semnificative și promițătoare. Ca imperativ ar fi selecția mai minuțioasă a modelelor predictive *in vitro* și *in vivo*. Cu o implicare minim posibilă a metodelor invazive care stabilesc dinamica fibrozei, substituție posibilă, marcată de modele de patologie digitală automată și inteligența artificială, în curs de validare pentru a capta mai multe informații de prognostic din biopsiile hepatice și pentru a cuantifica mai bine răspunsul la terapii. Consolidarea legăturii dintre evoluția clinică și aspectul histologic vor conduce către progres în aspectul practic. Sumar, acestea și alte progrese vor consolida și eficientiza studiile clinice și vor lega mai bine răspunsurile histologice la rezultatele clinice [45].

Sensibilizarea medicilor practicieni către posibilitățile de reversibilitate a cirozei hepatice impune și o atenție deosebită față de evoluția bolii. O stare de regresie este mai

probabilă la pacienții cu antecedente de boală de scurtă durată și funcție hepatică bine preservată. Îmbunătățirea sau dispariția leziunii hepatice cronice subiacente s-ar prezenta ca o condiție imperativă pentru reversia cirozei, de aceea, în continuare, mizăm pe molecule noi de terapie antivirală, care să dovedească eficiență în rezolvare și nu doar în supresie. Recompensarea este probabil un proces lent, care începe la scurt timp după ce leziunea hepatică a fost depășită și poate dura câțiva ani, cazuistic s-ar prezenta ca un eveniment spontan [44].

Concluzii

Recompensarea cirozei reprezintă o realitate în studiile clinice, iar în medicina actuală nu prezintă un concept nou. Progresul medical științific din ultimul deceniu explică mecanismele de dezvoltarea a fibrozei hepatice. Terapiile etiologice în contextul hepatopatiilor virale duc la suprimarea sau vindecarea infecției virale, susținând astfel ipoteza reversibilității fibrozei hepatice, ca proces dinamic bidirecțional care are o capacitate inerentă de recuperare și remodelare. Deși reversia fibrozei pare o abordare încurajatoare pentru tratamentul bolilor hepatice cronice, sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mai bine mecanismele care stau la baza acestui proces și pentru a identifica noi ținte terapeutice.

Bibliografie

1. European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu; European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis [published correction appears in J Hepatol. 2018 Nov;69(5):1207]. J Hepatol. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
2. D'Amico G, Morabito A, D'Amico M, et al. New concepts on the clinical course and stratification of compensated and decompensated cirrhosis. Hepatol Int. 2018;12(Suppl 1):34-43. doi:10.1007/s12072-017-9808-z
3. Zhao H, Wang Q, Luo C, Liu L, Xie W. Recompensation of Decompensated Hepatitis B Cirrhosis: Current Status and Challenges. Biomed Res Int. 2020;2020:9609731. Published 2020 Sep 21. doi:10.1155/2020/9609731
4. Young K, Liu B, Bhuket T, et al. Long-term trends in chronic hepatitis B virus infection associated liver transplantation outcomes in the United States. J Viral Hepat. 2017;24(9):789-796. doi:10.1111/jvh.12703
5. Nagaoki Y, Aikata H, Daijyo K, et al. Risk factors for exacerbation of gastroesophageal varices and portosystemic encephalopathy during treatment with nucleos(t)ide analogs for hepatitis B virus-related cirrhosis. Hepatol Res. 2018;48(4):264-274. doi:10.1111/hepr.12996
6. Wang Q, Zhao H, Deng Y, et al. Validation of Baveno VII criteria for recompensation in entecavir-treated patients with hepatitis B-related decompensated cirrhosis. J Hepatol. 2022;77(6):1564-1572. doi:10.1016/j.jhep.2022.07.037
7. de Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C; Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension [published correction appears in J Hepatol. 2022 Apr 14;:]. J Hepatol. 2022;76(4):959-974. doi:10.1016/j.jhep.2021.12.022
8. Caligiuri A, Gentilini A, Pastore M, Gitto S, Marra F. Cellular and Molecular Mechanisms Underlying Liver Fibrosis Regression. Cells. 2021;10(10):2759. Published 2021 Oct 15. doi:10.3390/cells10102759
9. Cordero-Espinoza L, Huch M. The balancing act of the liver: tissue regeneration versus fibrosis. J Clin Invest. 2018;128(1):85-96. doi:10.1172/JCI93562
10. Jun JI, Lau LF. Resolution of organ fibrosis. J Clin Invest. 2018;128(1):97-107. doi:10.1172/JCI93563
11. Karsdal MA, Nielsen SH, Leeming DJ, et al. The good and the bad collagens of fibrosis - Their role in signaling and organ function. Adv Drug Deliv Rev. 2017;121:43-56. doi:10.1016/j.addr.2017.07.014
12. Zoubek ME, Trautwein C, Strnad P. Reversal of liver fibrosis: From fiction to reality. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2017;31(2):129-141. doi:10.1016/j.bpg.2017.04.005
13. Campana L, Iredale JP. Regression of Liver Fibrosis. Semin Liver Dis. 2017;37(1):1-10. doi:10.1055/s-0036-1597816
14. Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. Korean J Intern Med. 2017;32(2):213-228. doi:10.3904/kjim.2016.268
15. Mormone E, George J, Nieto N. Molecular pathogenesis of hepatic fibrosis and current therapeutic approaches. Chem Biol Interact. 2011;193(3):225-231. doi:10.1016/j.cbi.2011.07.001
16. Kisseleva T, Brenner DA. Role of hepatic stellate cells in fibrogenesis and the reversal of fibrosis [published correction appears in J Gastroenterol Hepatol. 2008 Mar;23(3):501-2]. J Gastroenterol Hepatol. 2007;22 Suppl 1:S73-S78. doi:10.1111/j.1440-1746.2006.04658.x

17. Mallat A, Lotersztajn S. Reversion of hepatic stellate cell to a quiescent phenotype: From myth to reality?. *J Hepatol.* 2013;59(2):383-386. doi:10.1016/j.jhep.2013.03.031
18. Iwakiri Y. Nitric oxide in liver fibrosis: The role of inducible nitric oxide synthase. *Clin Mol Hepatol.* 2015;21(4):319-325. doi:10.3350/cmh.2015.21.4.319
19. Thabut D, Shah V. Intrahepatic angiogenesis and sinusoidal remodeling in chronic liver disease: new targets for the treatment of portal hypertension?. *J Hepatol.* 2010;53(5):976-980. doi:10.1016/j.jhep.2010.07.004
20. Schuppan D, Kim YO. Evolving therapies for liver fibrosis. *J Clin Invest.* 2013;123(5):1887-1901. doi:10.1172/JCI66028
21. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. *J Hepatol.* 2014;61(6):1385-1396. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.010
22. Song Y, Zhao Y, Wang F, Tao L, Xiao J, Yang C. Autophagy in hepatic fibrosis. *Biomed Res Int.* 2014;2014:436242. doi:10.1155/2014/436242
23. Lakner AM, Steuerwald NM, Walling TL, et al. Inhibitory effects of microRNA 19b in hepatic stellate cell-mediated fibrogenesis. *Hepatology.* 2012;56(1):300-310. doi:10.1002/hep.25613
24. Michalopoulos GK, Bhushan B. Liver regeneration: biological and pathological mechanisms and implications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):40-55. doi:10.1038/s41575-020-0342-4
25. Bedossa P. Reversibility of hepatitis B virus cirrhosis after therapy: who and why?. *Liver Int.* 2015;35 Suppl 1:78-81. doi:10.1111/liv.12710
26. Sun Y, Zhou J, Wang L, et al. New classification of liver biopsy assessment for fibrosis in chronic hepatitis B patients before and after treatment. *Hepatology.* 2017;65(5):1438-1450. doi:10.1002/hep.29009
27. Xu X, Wang H, Zhao W, Wang Y, Wang J, Qin B. Recompensation factors for patients with decompensated cirrhosis: a multicentre retrospective case-control study. *BMJ Open.* 2021;11(6):e043083. Published 2021 Jun 23. doi:10.1136/bmjopen-2020-043083
28. Jang JW, Choi JY, Kim YS, et al. Effects of Virologic Response to Treatment on Short- and Long-term Outcomes of Patients With Chronic Hepatitis B Virus Infection and Decompensated Cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16(12):1954-1963.e3. doi:10.1016/j.cgh.2018.04.063
29. Lee SK, Song MJ, Kim SH, et al. Safety and efficacy of tenofovir in chronic hepatitis B-related decompensated cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2017;23(13):2396-2403. doi:10.3748/wjg.v23.i13.2396
30. Li M, Zong Z, Xiong X, et al. Ascites re-compensation in HBV-related first decompensated cirrhosis after anti-viral therapy. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023;12:1053608. Published 2023 Jan 12. doi:10.3389/fcimb.2022.1053608
31. Liaw YF. Reversal of cirrhosis: an achievable goal of hepatitis B antiviral therapy. *J Hepatol.* 2013;59(4):880-881. doi:10.1016/j.jhep.2013.05.007
32. Papatheodoridis GV, Petraki K, Cholongitas E, Kanta E, Ketikoglou I, Manesis EK. Impact of interferon-alpha therapy on liver fibrosis progression in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B [published correction appears in *J Viral Hepat.* 2005 Jul;12(4):443]. *J Viral Hepat.* 2005;12(2):199-206. doi:10.1111/j.1365-2893.2005.00582.x
33. Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis. *Adv Drug Deliv Rev.* 2017;121:27-42. doi:10.1016/j.addr.2017.05.007
34. Schiff ER, Lee SS, Chao YC, et al. Long-term treatment with entecavir induces reversal of advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9(3):274-276. doi:10.1016/j.cgh.2010.11.040
35. Iansante V, Chandrashekrana A, Dhawan A. Cell-based liver therapies: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2018;373(1750):20170229. doi:10.1098/rstb.2017.0229
36. Calvaruso V, Craxi A. Hepatic benefits of HCV cure. *J Hepatol.* 2020;73(6):1548-1556. doi:10.1016/j.jhep.2020.08.006
37. Barbosa WF, Andrade VG, Braz AMM, et al. Cirrhosis regression after SVR with indirect methods of fibrosis analysis: How far is it real?. *Clin Exp Med.* 2022;22(2):269-275. doi:10.1007/s10238-021-00749-1
38. Theise ND, Jia J, Sun Y, Wee A, You H. Progression and regression of fibrosis in viral hepatitis in the treatment era: the Beijing classification. *Mod Pathol.* 2018;31(8):1191-1200. doi:10.1038/s41379-018-0048-0
39. Zhang H, Sun Q, Mao W, Fan J, Ye B. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio Predicts Early Mortality in Patients with HBV-Related Decompensated Cirrhosis. *Gastroenterol Res Pract.* 2016;2016:4394650. doi:10.1155/2016/4394650
40. Țurcanu A. Evoluția infecției cronice virale delta – de la hepatită cronică la carcinom hepatocelular. 2021. (Romanian)
41. Țurcanu A. Hepatopatia Cronică Virală Delta: De La Hepatită Cronică La Carcinom Hepatocelular. Chisinau; 2018. (Romanian)
42. Kushner T, Da BL, Chan A, Dieterich D, Sigel K, Saberi B. Liver Transplantation for Hepatitis D Virus in the United States: A UNOS Study on Outcomes in the MELD Era. *Transplant Direct.* 2021;8(1):e1253. Published 2021 Dec 17. doi:10.1097/TXD.0000000000001253
43. Martini S, Tandoi F, Romagnoli R, Rizzetto M. Liver Transplantation in Hepatitis B/Hepatitis D (Delta) Virus Coinfected Recipients. *Transplantation.* 2022;106(10):1935-1939. doi:10.1097/TP.0000000000004138
44. Friedman SL, Pinzani M. Hepatic fibrosis 2022: Unmet needs and a blueprint for the future. *Hepatology.* 2022;75(2):473-488. doi:10.1002/hep.32285
45. Roehlen N, Crouchet E, Baumert TF. Liver Fibrosis: Mechanistic Concepts and Therapeutic Perspectives. *Cells.* 2020;9(4):875. Published 2020 Apr 3. doi:10.3390/cells9040875

Recepționat – 28.08.2023, acceptat pentru publicare – 14.04.2024

Autor corespondent: Ecaterina Cebanu, e-mail: ecaterinacebanu@yahoo.com

Declarația de conflict de interes: Autorul declară lipsa conflictului de interese.

Declarația de finanțare: Autorul declară lipsa de finanțare.

Citare: Cebanu E. Este oare posibilă recompensarea în ciroza hepatică virală? [Can we speak about recompensation in viral liver cirrhosis?]. *Arta Medica.* 2024;90(1):31-38.