

36. Fiziopatologia ficatului

Prof. univ. P. Cazacu

- 36.1. Insuficiența hepatică**
 - 36.1.1. Etiologia insuficienței hepatice*
 - 36.1.2. Clasificarea insuficienței hepatice*
 - 36.1.3. Patogenia insuficienței hepatice*
 - 36.1.4. Studiul experimental al insuficienței hepatice*
 - 36.1.5. Tulburările funcțiilor metabolice în insuficiența hepatică*
- 36.2. Tulburările biliogenezei și biliosecreției**
- 36.3. Colestaza**
- 36.4. Colemia**
- 36.5. Acolia**
- 36.6. Icterele și hiperbilirubinemiile**
- 36.7. Litiiza biliară**
- 36.8. Dereglarea funcției antitoxice a ficatului**
- 36.9. Coma hepatică**

Ficatul reprezintă un important organ glandular al tubului digestiv cu structură și funcții foarte complexe. Prin complexitatea de funcții, pe care le efectuează, acest viscer, pe dreptate, este denumit și „laboratorul central al organismului”, ocupând un loc indispensabil în menținerea homeostaziei metabolice a organismului.

Substanțele nutritive, ingerate cu hrana în tractul digestiv, sunt supuse proceselor de scindare și absorbție, iar în ficat – supuse proceselor metabolice intermediare cu prelucrarea definitivă a proteinelor, glucidelor, lipidelor și a altor nutrienți necesari organismului. Majoritatea proceselor biochimice desfășurate în ficat sunt orientate spre menținerea constanței mediului intern al organismului. Ficatul este dotat cu multiple funcții. Convențional, aceste funcții pot fi clasificate în câteva grupe.

Funcțiile digestive. Prin intermediul sărurilor acizilor biliari, sintetizați în ficat și eliminați împreună cu bila în intestinul subțire, se produce activarea lipazei, emulsionarea, scindarea și absorbția lipidelor și vitaminelor liposolubile (A,D,E,K). Rezultă că ficatul este un organ cu funcții indispensabile în realizarea digestiei.

Funcțiile metabolice. În ficat are loc sinteza proteinelor pentru export și celor specifice (enzimelor, factorilor principali ai procesului de coagulare și fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetoni, sinteza ureei și creatinei. În ficat are loc metabolismul electrolitic, hidric, hormonilor, acizilor și pigmentilor biliari, vitaminelor etc. Prin urmare, ficatul este organul cu funcții destinate menținerii constanței mediului intern.

Funcțiile excretorii. Ficatul secretă bila, iar împreună cu bila pătrund în intestinul subțire componentele acesteia: vitaminele liposolubile, colesterolul, fosfataza alcalină, acizii biliari, necesari în digestia intestinală. Concomitent cu bila se excretă și unii metaboliți, de exemplu, bilirubina conjugată. Deci, ficatul este un organ secretor și excretor.

Funcțiile de depozit. În ficat este depozitată plasma și elementele figurate ale sângelui, vitaminele liposolubile (A,D,E,K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale, cum ar fi ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc., ceea ce denotă că ficatul exercită și funcția de depozit.

Funcția antitoxică. Ficatul efectuează biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, formați pe parcursul proceselor metabolice. Funcția antitoxică este denumită și funcție de dezintoxicare, de neutralizare, de apărare, de barieră a ficatului. Prin urmare, ficatul este organul de protecție chimică a organismului. În perioada embrionară ficatul este și organul hematopoietic al fătului.

Noțiuni terminologice. În condiții patologice, sub acțiunea factorilor nocivi (chimici, mecanici, infecțioși, metaboliți toxici etc.), funcțiile ficatului pot fi dereglate. Dacă în afecțiunea ficatului predomină procesul inflamator, atunci entitatea este denumită *hepatită*. În cazul în care predomină procesul distrofic, entitatea poartă denumirea de *distrofie hepatică* (*hepatoză – termen învechit*).

În funcție de faptul care țesut este lezat preponderent (parenchimos sau conjunctiv), respectiv, deosebim *hepatite și hepatoze parenchimotoase* și *hepatite și hepatoze interstițiale*.

Hipoxia persistentă în ficat conduce la substituirea celulelor hepatice cu țesut conjunctiv, instalându-se *scleroza și ciroza hepatică*.

În sfârșit, alterarea în ficat poate fi extinsă și însoțită de multiple schimbări structurale și tulburări funcționale. În asemenea condiții, ficatul nu-și exercită funcțiile sale; se instalează sindromul complex, denumit *insuficiența hepatică*.

36.1. Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică reprezintă perturbarea uneia sau a mai multor funcții ale ficatului, apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor; stare patologică caracterizată prin necorespunderea posibilităților de funcționare a ficatului comparativ cu cerințele organelor și sistemelor organismului.

36.1.1. Etiologia insuficienței hepatice

Factorii etiologici, care pot conduce la apariția insuficienței hepatice, sunt de diferită origine:

a) *infecțioasă* – virușii și bacteriile (pneumocicii, streptococii, spirochetele), care provoacă leziuni ale ficatului (hepatita infecțioasă);

b) *toxică* – acțiunea hepatotoxică a diferitelor *substanțe chimice neorganice* (a fosforului, mercurului, benzolului, plumbului etc.), a *substanțelor chimice organice* (a derivaților alcanilor halogeni și a compușilor aromatici, a alcoolului etc.);

c) *toxico-alergică* – *acțiunea hepatotoxică a diferitelor substanțe medicamentoase*. De menționat că un număr foarte mic de medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă o acțiune hepatotropă directă asupra hepatocitelor, alte preparate medicamentoase nu posedă acțiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat printr-un mecanism toxico-alergic (acțiunea sulfanilamidelor, barbituratelor, antibioticelor, ftorotanului, alfa-metildofa etc.);

d) *autoimună* – hepatita autoimună apărută în urma introducerii parenterale a serurilor, vaccinei; uneori hipersensibilizarea organismului față

de unele medicamente sau față de unele produse alimentare creează condiții de leziuni celulare ale țesutului hepatic prin mecanismul imun;

e) *fizică sau mecanică* – acțiunea radiației ionizante asupra hepatocitelor sau obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la instalarea sindromului colestatic cu consecințe și dereglări secundare ale hepatocitelor.

g) *alimentară* – de exemplu, rația alimentară ce conține mai puțin de 8% proteine și e asociată cu un deficit de cisteină sau vitamina E poate favoriza apariția procesului de infiltrație grasă a ficatului cu instalarea ulterioară a distrofiei grase a acestuia;

f) *hemodinamică* – de ex., tulburările circulației sanguine fie cu caracter local (ischemia, hiperemia venoasă), fie cu caracter general (insuficiența cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, la substituirea acestora cu țesut conjunctiv și dezvoltarea ulterioară a cirozei hepatice;

h) *endocrină* – dereglările endocrine apărute în diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc. pot perturba funcțiile hepatocitelor.

36.1.2. Clasificarea insuficienței hepatice

Agenții patogeni, care conduc la lezarea ficatului, pot exercita inițial acțiunea lor patogenă asupra hepatocitelor unui anumit sector morfologic, determinând astfel dereglarea funcției hepatice respective (metabolice, excretorii, antitoxice, circulatorii etc.). Mai mult decât atât, aceste funcții au o rezistență diferită la acțiunea agenților patogeni și, fiind dereglate diferit, conduc la insuficiențe disociate ale funcțiilor hepatice.

Prin urmare, în condiții patologice apare un asinergism între diferitele funcții ale ficatului: unele funcții sunt insuficiente, altele normale, iar altele ușor alterate. Aceasta ne impune să deosebim:

a) *insuficiența hepatică compensată*, în care funcțiile ficatului nu sunt modificate, întrucât are loc includerea mecanismelor compensatorii ale ficatului determinate de rezervele morfologice și funcționale ale acestuia;

b) *insuficiența hepatică parțial compensată*, în care funcțiile ficatului sunt slab perturbate. Această perturbare depășește mecanismele compensatorii ale ficatului;

c) *insuficiența hepatică decompensată (coma hepatică)*, în care se constată o prăbușire totală a funcțiilor ficatului, însoțită de dereglări ale homeostaziei și de manifestări clinice foarte grave.

Insuficiența hepatică, apărută ca rezultat al acțiunii directe a agenților nocivi, poartă denumirea de *insuficiența hepatică primară* (boala Botkin).

În cazul în care insuficiența hepatică apare ca rezultat al altor dereglări, apărute la distanță de ficat (staza sanguină în insuficiența cardiacă, tulburări endocrine, tulburări apărute în helmintiaze etc.), e vorba de *insuficiența hepatică secundară*.

36.1.3. Patogenia insuficienței hepatice

Patogenia insuficienței hepatice poate fi reprezentată schematic prin verigile patogenetice principale, determinate de acțiunea nocivă a factorilor hepatotoxici. Vezi *fig. 36.1*.

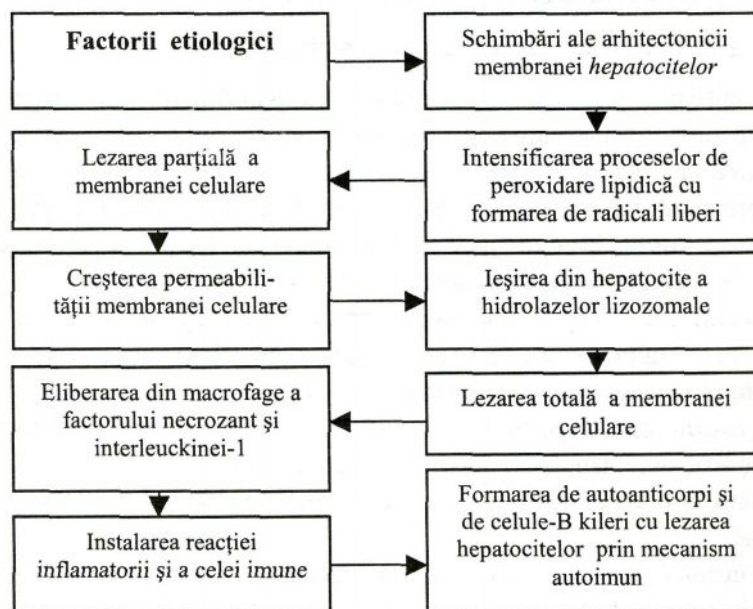


Fig. 36.1. Verigile patogenetice ale insuficienței hepatice.

Fiecare din aceste verigi patogenetice poate deveni dominantă la un anumit stadiu de dezvoltare a insuficienței hepatice. Această axiomă fiziopatologică trebuie să fie cunoscută și luată în considerare, mai cu seamă în alegerea tratamentului patogenetic.

36.1.4. Studiul experimental al insuficienței hepatice

Mecanismele patogenetice ale insuficienței hepatice au fost parțial elucidate datorită diverselor metode experimentale.

Fistula Eck directă constă în efectuarea unei anastomoze între vena portă și vena cavă inferioară, ligaturând vena portă deasupra anastomozei. Afluxul de sânge din vena portă spre ficat este întrerupt, sângele din vasele tubului digestiv patrunde în vena cavă inferioară, ocolind ficatul.

La animalele operate și hrănite cu carne, după 3–4 zile, se instalează o intoxicație gravă, manifestată prin ataxie, somnolență, convulsii tonice și clonice, comă cu sfârșit letal. Toate acestea sunt consecințe ale perturbărilor apărute în metabolismul proteic, caracterizat printr-un conținut sporit în sânge de amoniac toxic venit din intestinul subțire și care în aceste condiții nu este supus procesului de sinteză a ureei, ceea ce conduce la intoxicație gravă și modificări apărute în sângele periferic: cantitatea majorată de amoniac și diminuată de uree în sânge, dereglări în sinteza proteinelor, în metabolismul colesterolului, dereglări în formarea bilei etc. Dacă animalele sunt supuse unei rații alimentare lipsite de proteine, atunci simptomele enumerate vor apărea doar la a 10-a – a 12-a zi după operație.

Așadar, instalarea fistulei Eck a permis cercetătorilor în mod experimental să studieze nu numai funcția antitoxică și de ureosinteză a ficatului, dar și să stabilească o serie de fapte care demonstrează importanța acestui organ în procesele digestiei și ale metabolismului intermediar.

Fistula Eck retrogradă propusă de I.P.Pavlov. Se face anastomoză între vena cavă inferioară și vena portă cu ligaturarea ulterioară a venei cave mai sus de anastomoză. Aceasta oferă posibilitatea de a studia funcțiile ficatului în diferite condiții de alimentație. Mai mult decât atât, această fistulă a constituit baza pentru elaborarea operației de *extirpare totală a ficatului*.

Hepatectomia totală se execută în 2 etape. La început se efectuează fistula Eck retrogradă. În rezultatul acestei operații, are loc dezvoltarea și consolidarea unor colaterale viguroase, prin care o parte din sângele venos din partea posterioară a corpului, ocolind ficatul, nimereste în vena cavă superioară (prin v. *thoracica* și v. *mammaria interna*). După 4 săptămâni se efectuează a doua operație, care constă în ligaturarea venei porte cu extirparea ficatului.

În primele ore după extirparea ficatului la câini, apare adinamia, se reduce cantitatea de glucoză în sânge – apare *hipoglicemia*, iar în cazul în care această scădere a glucozei e mai joasă de 2,5 mmol/l, poate să se instaleze *coma hipoglicemică* cu sfârșit letal.

Dacă acestor animale li se injectează după fiecare oră glucoză, ele vor mai trăi încă 20–40 ore. Pe acest fond, în sânge și urină se reduce conținutul de uree, sporește cantitatea de amoniac și acizi aminați. Crește cantitatea de acid uric în sânge, în schimb, alantonina (produs final al metabolismului purinic) în urină se reduce. În serul sanguin scade concentrația albuminelor, protrombinei și fibrinogenului, în schimb, se mărește conținutul de bilirubină liberă.

Așadar, prin intermediul acestei metode experimentale s-a dovedit participarea ficatului la metabolismul glucidic, proteic, pigmentilor biliari, precum și la coagularea sângelui. Hepatectomia totală reprezintă un model experimental al comei hepatice.

Hepatectomia parțială permite a determina particularitățile regenerative ale ficatului. Este dovedit că extirparea a 75% din masa ficatului nu va produce insuficiența lui funcțională, mai mult decât atât, în timp de 28–30 zile, masa ficatului va fi restabilită pe seama proceselor hiperplastice compensatorii.

Metoda angiostomiei (E. S. London) reprezintă un experiment cronic prin intermediul căruia se poate recolta sânge aferent și eferent al ficatului. Aceasta permite a studia funcția de detoxificare a ficatului și participarea acestuia la diferite procese metabolice. Metoda angiostomiei din punct de vedere tehnic se efectuează în felul următor: în v. portă și v. hepatică se fixează canule metalice, capătul liber al acestora este tras în afară prin peretele abdominal anterior. Mai simplu este cateterismul venei

hepatice, prin care se va compara sângele hepatic eferent cu cel arterial.

Metoda angiostomiei a dat posibilitatea de a colecta sânge din diferite vase ale ficatului, de a introduce unele substanțe în aceste vase și de a studia biotransformarea acestora etc. Această metodă a permis de a determina în diferite condiții rolul ficatului în procesul bilirubinosintezei, în metabolismul glucidelor, lipidelor, proteinelor etc.

Devascularizarea ficatului conduce la pieirea animalelor după 25–30 ore, determinată de intoxicația cu substanțe toxice din ficatul ischemiat, pătrunse în circulația mare. Metoda permite de a studia evoluția și patogenia comei hepatice.

Fistulizarea veziculei biliare și ligaturarea căilor biliare se efectuează în scopul de a studia procesul de formare a bilei și de excreție a acesteia, iar ligaturarea canalului coledoc este folosită ca model experimental de icter mecanic. Metoda are scopul de a studia în hepatocite modificările metabolice apărute la acțiunea hepatotropă a diverselor substanțe xenobiotice. Actualmente în experiment este folosit ficatul bovinelor, porcilor, câinilor. Metoda de perfuzie a ficatului izolat este binevenită nu numai pentru studierea rolului ficatului în metabolismul intermediar, dar și pentru elucidarea unor aspecte referitoare la transplantarea de organe.

M. Saragea (1982) a afirmat că gradul de afectare a diferitelor funcții ale ficatului variază în timp, ceea ce permite a conchide că în dinamica desfășurării insuficienței hepatice apar așa-numitele „unde evolutive”, care corespund remanierii (modificării) parenchimului hepatic, manifestate prin alternarea perioadelor de regenerare și recuperare a potențialului funcțional al ficatului, cu perioadele de alterare celulară și deficit funcțional.

Rezultă că numeroasele teste utilizate pentru investigarea funcțiilor hepatice nu au valoare decât în momentul efectuării lor, întrucât ele investighează doar modificările funcționale de o scurtă durată (instantaneul funcțional) ale organului. Deci, din punct de vedere patogenetic, este necesar de a efectua explorări periodice ale ficatului bolnav. Numai pe această cale este posibilă sesizarea particularităților „undelor evolutive” și dirijarea tratamentului adecvat.

**36.1.5. Dereglările funcțiilor metabolice
în insuficiența hepatică**

Insuficiența hepatică poate fi considerată ca o diversitate de procese patologice tipice integrale. În această categorie de procese patologice sunt incluse dereglările metabolismului intermediar: a) proteic, b) glucidic, c) lipidic, d)hidroelectrolitic, e) vitaminic, f) hormonal, g) dereglările circulației limfatice etc.

a) Dereglarea metabolismului proteic (vezi și *Dishomeostaziile metabolice*. Vol. I. p. 307). În insuficiența hepatică metabolismul protidic suferă multiple tulburări (fig. 31.2.):

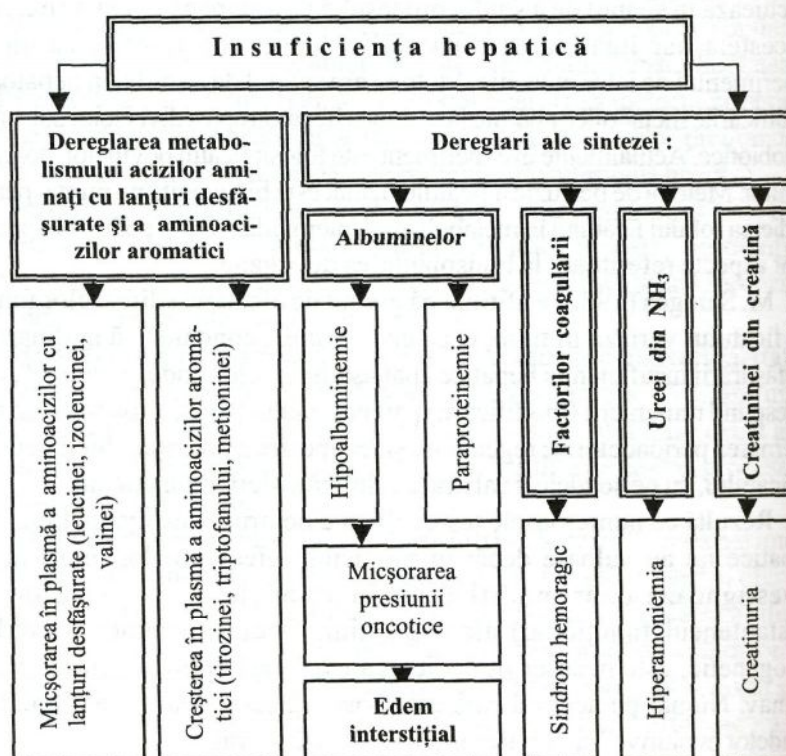


Fig. 36.2. Dereglarea metabolismului proteic în insuficiența hepatică.

- *tulburări ale metabolismului acizilor aminați*, care se caracterizează, pe de o parte, prin dereglarea procesului de transaminare în hepatocitele alterate cu sinteza dificilă a acizilor aminați neesențiali cu blocarea proteinsintezei, iar pe de altă parte, în asemenea condiții se produce o acumulare de aminoacizi în sânge, nesolicitați, în sinteza proteinelor; apare *hiperaminoacidemia și aminaciduria*.

De menționat că în insuficiența hepatică are loc diminuarea în plasmă a conținutului de acizi aminați cu lanțuri desfășurate (*leucina, izoleucina, valina*), determinată de descompunerea acestora la periferie (în țesutul muscular și cel adipos). În schimb, conținutul de aminoacizi aromatici (*tirozina, fenilalanina, metionina*) sporește, din cauza sintezei diminuate a triptofanpirolazei în hepatocitele alterate.

- *tulburări ale sintezei albuminelor* sunt primele modificări constatate în insuficiența hepatică și caracterizate prin diminuarea concentrației de albumine în sânge (*hipoalbuminemie*). În faza incipientă a insuficienței hepatice cantitatea totală de proteine este neschimbată, datorită faptului că ficatul sintetizează în mod compensator globulinele. Aceasta din urmă conduce la diminuarea coeficientului de albumine/globuline.

Sinteza diminuată de albumine poate fi explicată prin deficitul de ATP-hepatic și tulburări ale ribozomilor. Mai mult decât atât, în sângele bolnavilor se depistează globuline cu proprietăți fizico-chimice modificate, procesul fiind denumit *paraproteinemie*.

Reducerea cantității de albumine conduce la diminuarea presiunii oncotice a sângelui (*hipoonchie*), ceea ce contribuie la extravazarea lichidului și instalarea *edemului interstițial*. În insuficiența hepatică are loc și diminuarea sintezei proteinelor specifice (protrombinei, proconvertinei, fibrinogenului etc.). De menționat faptul că în sinteza factorilor coagulării II, V, VII, X un rol important are vitamina K, care în afecțiunile ficatului, la fel, poate fi diminuată ca rezultat al malabsorbției acesteia. Toate acestea explică apariția *sindromului hemoragic*.

În insuficiența hepatică se constată, de asemenea, și tulburarea procesului de transformare a *creatinei* în *creatinină*, ceea ce explică creșterea concentrației de creatinină în sânge (*hipercreatinemie*) și urină (*creatinuria*), în timp ce cantitatea de creatinină eliminată cu urina se reduce.

- *tulburări ale sintezei ureei*, manifestate prin diminuarea sintezei acesteia, ca rezultat al micșorării sintezei de enzime ale ciclului ornitin. În sânge se atestă creșterea concentrației de amoniac (*hiperamoniemia*), fapt ce conduce la instalarea alcalozei metabolice, iar în fazele tardive – la instalarea encefalopatiei amoniacale.

S-a constatat că în insuficiența hepatică procesul de ureosinteză poate fi dereglat doar în cazul în care procesul alterativ cuprinde circa 80–85% din masa totală a țesutului parinchimatos. Rezultă că tulburările ureosintezei sunt caracteristice pentru fazele tardive ale insuficienței hepatice.

Deci hiperamoniemia în insuficiența hepatică se datorează perturbărilor de epurare a amoniacului în ciclul glutamic. Are loc eliminarea insuficientă a NH_3 cu urina, din cauza hipokaliemiei și hipernatriemiei persistente în insuficiența hepatică.

b) Dereglarea metabolismului glucidic se referă la procesele de *glicogenogeneză, glicogenoliză, gluconeogeneză și glicoliză* (Vezi fig. 36.3. și *Dismetabolismele glucidice* Vol. 1. p. 309).

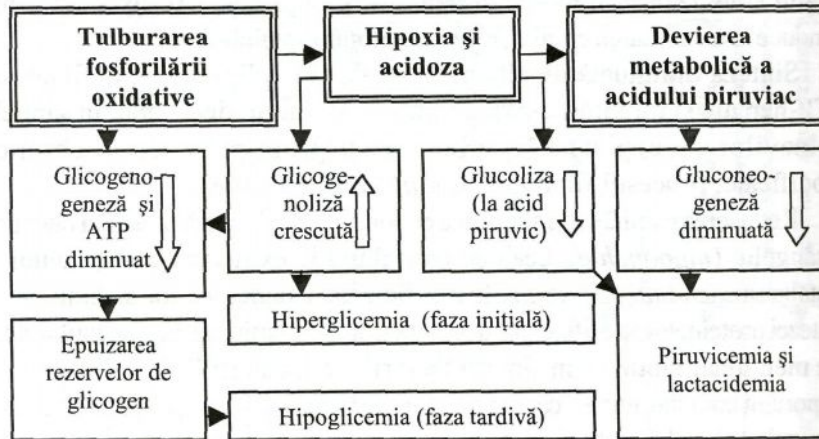


Fig. 36.3. Dereglarea metabolismului glucidic în insuficiența hepatică

Glicogenogeneza în insuficiența hepatică este primul proces energetic diminuat. Este dovedit că orice leziune a celulei hepatice este însoțită de destabilizarea membranelor celulare și de lezarea acestora, care conduce la

sporirea permeabilității membranei mitocondriale. Aceasta din urmă conduce la intrarea ionului de Ca^{++} în mitocondri cu inhibiția fosforilării oxidative, ceea ce conduce la micșorarea de ATP și la sinteza diminuată a glicogenului din ficat.

Glicogenoliza în insuficiența hepatică este majorată din cauza hipoxiei și acidozei. Glicogenoliza intensificată conduce la scăderea rezervelor de glicogen ale ficatului și totodată explică mărirea concentrației de glucoză în sânge în faza inițială a bolii (*hiperglicemia din faza inițială*). *Gluconeogeneza* în insuficiența hepatică scade din cauza hipoxiei. Este dovedit faptul că hipoxia conduce la devierea metabolică a acidului piruvic de la ciclul Krebs spre acidul lactic. Hepatocitul alterat nu e apt să transforme acidul lactic în glicogen. Crește concentrația de acid lactic în sânge (*lactacidemia*).

Glicoliza în insuficiența hepatică din cauza hipoxiei se oprește la stadiul de acid piruvic. Are loc acumularea de acid piruvic în sânge (*piruvicemia*). Ficatul nu poate folosi acidul piruvic în ciclul Krebs. Astfel, concentrația crescută de acid lactic și piruvic explică instalarea acidozei metabolice ce apare în fazele terminale ale insuficienței hepatice.

De menționat că în faza incipientă a insuficienței hepatice *glicemia* este menținută prin gluconeogeneză din substanțe proteice (uree, albumină, nucleoproteine etc.). Procesul de gluconeogeneză explică și *hiperglicemia*, care apare uneori în această fază.

În schimb, *hipoglicemia* apare numai în fazele tardive ale insuficienței hepatice.

c) Dereglarea metabolismului lipidic (vezi fig. 36.4 și *Dismetabolismele lipidice* Vol. 1. p. 329)

Dereglarea metabolismului lipidic în mare măsură depinde de dereglările metabolismului glucidic și mai puțin de dereglările celui proteic. "Lipidele ard în flacăra glucidelor".

Biosinteza acizilor grași saturați se produce direct din malonil-KoA cu participarea enzimelor citoplasmatică, iar malonil-KoA se formează din acetil-KoA plasmatic și oxidul de carbon sub acțiunea enzimei acetil-KoA-cocarboxilazei. Acetil-KoA reprezintă produsul intermediar al scindării lipidelor, glucidelor și proteinelor. Prin urmare, acizii grași pot fi sintetizați din

glucide și proteine, traversând faza de formare a acetyl-CoA. Înlăturarea lanțului din acidul gras necesită o cantitate mare de ioni de hidrogen. În condiții fiziologice, hidrogenul este furnizat de către enzimă – dehidrogenaza redusă (NADPH₂), formată în ciclul pentozofosfat. Rezultă că intensitatea sintezei acizilor grași va depinde de intensitatea acestui ciclu. De exemplu, în țesuturile adipoase coraportul dintre ciclul pentozofosfat și cel glicolitic este de 1:1, în ficat – 1:12, iar în țesutul muscular metabolismul pe calea ciclului pentozofosfat aproape că nu are loc.

Prin urmare, atât sinteza, cât și oxidarea acizilor grași sunt în relații de reciprocitate cu utilizarea și oxidarea glucozei. În insuficiența hepatică se constată dereglări persistente ale metabolismului glucidic, fapt ce conduce la dereglări ale anabolismului și ale catabolismului lipidelor.

În insuficiența hepatică se constată:

- *manifestări de avitaminoze* cu tulburări în digestia și absorbția lipidelor alimentare și a vitaminelor liposolubile, iar ca urmare apare sindromul de malabsorbție a lipidelor cu instalarea manifestărilor de avitaminoze;

- *diminuarea sintezei de fosfolipide* cu diminuarea conținutului de substanțe lipotrope și diminuarea sintezei de lipoproteine cu acumularea de trigliceride. În aceste condiții, lipidele neutre se depun în ficat, realizându-se *infiltrația grasă* a acestuia; vezi și „Dereglările metabolismului lipidic în organe” Vol. 1, p. 345;

- *tulburarea oxidării lipidelor* este caracterizată prin arderea insuficientă a lipidelor până la CO₂ și H₂O, întrucât în insuficiența hepatică există o utilizare insuficientă a glucozei;

- *formarea de corpi cetonici* este determinată de lipoliza intensă, fapt ce conduce la formarea în exces a acizilor grași, oxidarea acestora și acumularea excesivă de acetyl CoA (acetat). Surplusul de acetyl CoA este transformat în corpi cetonici – *acidul β-oxibutiric, acetylacetic și acetona*. Acumularea de corpi cetonici conduce la derivarea pH-ului sanguin spre *acidoză*. Se instalează *cetoacidoza* (fig. 36.4).

Corpii cetonici, impregnând celulele cerebrale, conduc la blocarea enzimelor (hexochinazelor), iar această blocare, la rândul ei, împiedică pătrunderea glucozei în celula nervoasă.

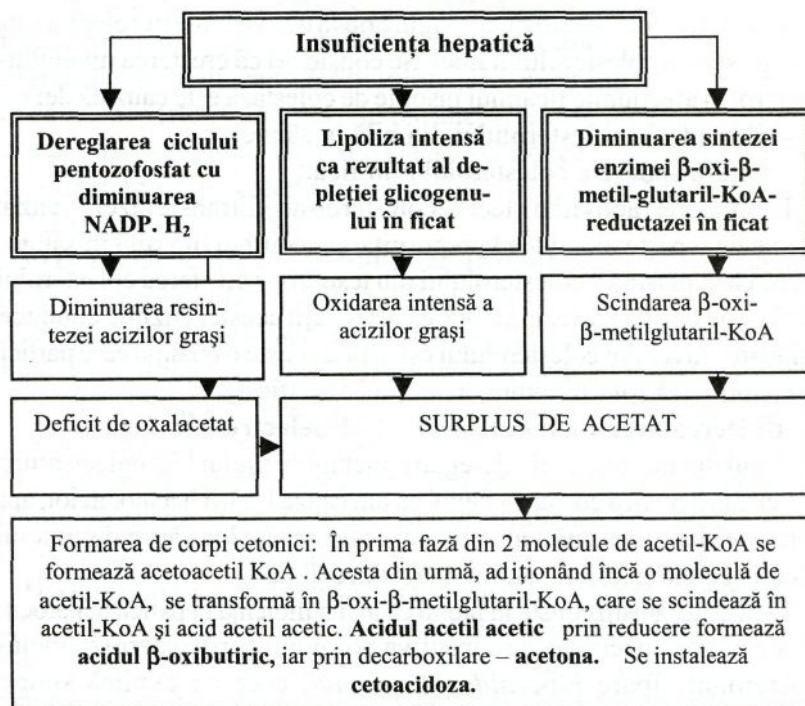


Fig. 36.4. Mecanismele cetogenezei în insuficiența hepatică.

Ca urmare, se instalează *sindromul insuficienței hepatocerebrale*, însoțit de o gamă variată de manifestări nervoase.

În modificarea pH-ului pot influența și alți factori, cum ar fi: incapacitatea ficatului de a elimina valențe alcaline prin bilă, incapacitatea ficatului de a folosi acidul lactic, acidul piruvic, acidul acetic, corpii cetonici etc. pentru sinteza glucozei;

- *sinteza și esterificarea colesterolului* în insuficiența hepatică sunt derulate. Frațiunea esterificată a colesterolului este diminuată (până la 10% de la normalul de 60–70%) sau poate fi complet absentă, în timp ce colesterolul liber sporește. În formele avansate ale insuficienței hepatice scade și colesterolul total prin diminuarea capacității celulei hepatice de a-l sintetiza.

În insuficiența hepatică de origine obstructivă, colesterolemia totală crește pe seama colesterolului liber. Se consideră că creșterea nivelului de colesterol în afecțiunile ficatului însoțite de colestază este cauzată de:

- pătrunderea colesterolului din bilă în sânge;
- sinteza sporită a colesterolului în ficat;

Diminuarea activității lecitincolesterol-acetiltransferazei – enzimă care, pe de o parte, conduce la regurgitarea lecitinei din bilă în sânge cu eliberarea în plasmă a colesterolului din țesuturi și creșterea colesterolului liber, iar, pe de altă parte, diminuarea activității acestei enzime conduce la diminuarea nivelului colesterolului esterificat. (Este o enzimă care participă la transformarea colesterolului liber în cel esterificat).

d) Dereglarea metabolismului hidroelectrolitic

Unul din mecanismele dereglării metabolismului hidroelectrolitic în insuficiența hepatică constă în faptul că din cauza lezării hepatocitelor, apare o permeabilitate crescută a membranei acestora; are loc pătrunderea ionilor de Na^+ în celulă și ieșirea ionilor de K^+ din celulă.

Un alt mecanism constă în faptul că în insuficiența hepatică hepatocitele alterate pierd capacitatea de a inactiva hormonii corticosteroizi, inclusiv aldosteronul; apare *hiperaldosteronismul*, ceea ce explică sporirea reabsorbției ionilor de Na^+ din tubii contorți distali ai nefronului și din sistemul tubilor colectori, fapt ce conduce la instalarea hiperosmolarității interstițiale și intravasculare. Aceasta din urmă conduce la excitarea osmoreceptorilor cu eliberarea hormonului antidiuretic, antrenarea concomitentă a reabsorbției sporite de apă, ceea ce explică instalarea *edemului interstițial și oliguriei*. Totodată, sporește eliminarea prin urină a ionilor de K^+ , conducând la *hiperkaliurie și hipokaliemie*.

În fazele tardive ale insuficienței hepatice se poate instala și hipertensiunea portală cu bifurcarea volumului sângelui circulant ($\frac{1}{3}$ din sângele circulant este depozitat în sistemul venei porte), ceea ce conduce la apariția hipovolemiei.

Pentru a compensa restabilirea volumului sângelui circulant, în mod reflector, se include mecanismul renin-angiotenzin-aldosteron caracterizat prin creșterea în sânge a concentrației de aldosteron.

Apare o situație când procesul compensator de restabilire a volumului sângelui circulant prin intermediul mecanismului renin-angiotenzin-aldosteron poartă un caracter patologic, întrucât în asemenea condiții (din cauza hipertensiunii portale intrahepatice) se produce o bifurcare mai marcată a sângelui circulant, ceea ce conduce la formarea de ascită și la instalarea hipovolemiei persistente. (Vezi și *Dishomeostaziile electrolitice* Vol.1 p. 368.).

e) Dereglările circulației limfaticе. În insuficiența hepatică drenajul limfatic este obturat la nivelul suprafeței peritoneale (de pe diafragmă). Această obturare se produce, de regulă, prin precipitarea fibrinei și altor componente proteice din lichidul de ascită. Drenajul limfatic defectuos conduce la acumularea masivă de lichid în cavitatea abdominală (*ascita*).

Pe de altă parte, acumularea de lichid în cavitatea abdominală se explică și prin cantitatea sporită de limfă, care se pierde de pe suprafața ficatului în cavitatea abdominală. Mecanismele de producere a ascitei sunt reprezentate în *fig. 36.5*.

f) Dereglările echilibrului acido-bazic. În fazele incipiente ale insuficienței hepatice se poate instala *alcaloza metabolică*. Aceasta din urmă se poate explica prin tulburările ionice: pătrunderea ionilor de H^+ și de Na^+ în celulă asociată cu excreția crescută a ionilor de H^+ , K^+ , Cl^- la nivelul nefronului.

În fazele avansate se instalează *acidoza metabolică*, datorită alterării metabolismelor intermediare cu acumularea intensă de acid lactic, piruvic, corpi cetonici etc. (Vezi și *Dishomeostaziile acido-bazice* Vol.1. p. 410).

g) Dereglarea metabolismului vitaminic

În insuficiența hepatică, ce constituie un rezultat al alterărilor apărute la nivelul organitelor celulare ale hepatocitelor, se produc diverse dereglări ale metabolismului vitaminic.

În rezultatul lezării hepatocitelor, are loc dereglarea sintezei și eliminării acizilor biliari, ceea ce declanșează o absorbție dificilă a grăsimelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile.

E știut faptul că în celulele Kupffer, sub formă de esteri sau sub formă de caroteni, există 95% din totalul de vitamină A.

Prin urmare, hepatocitul alterat pierde capacitatea de a transforma carotenii în vitamina A, precum și capacitatea de a depozita vitamina A.

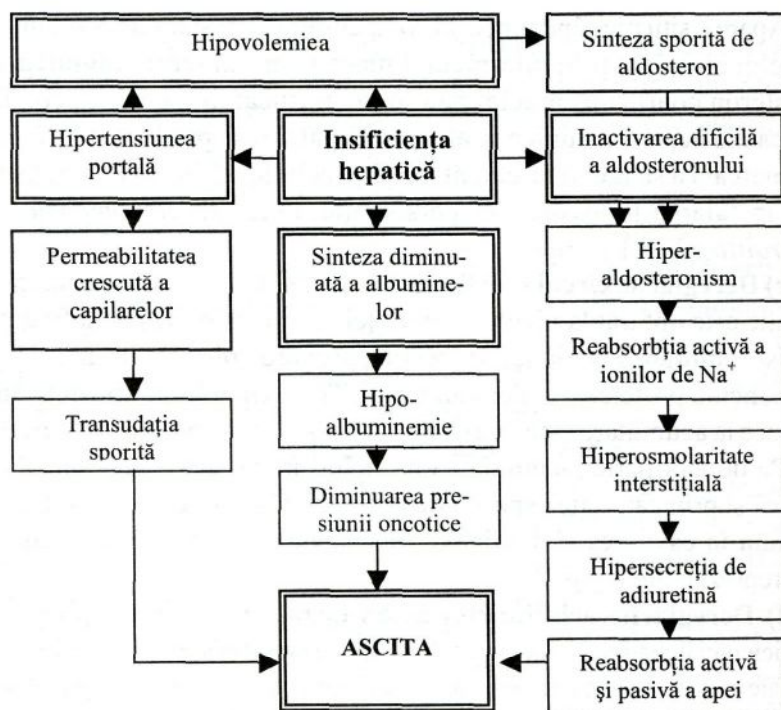


Fig. 36.5. Verigile patogenetice ale ascitei.

Un rol important în sinteza factorilor coagulării II, VII, IX, X și V are vitamina K. Această vitamină reprezintă cofactorul microzomal al enzimei hepatice – γ -carboxilazei. Proteinele supuse procesului γ -carboxilării sunt factorii coagulării mai sus enumerați.

Prin urmare, în insuficiența hepatică deficitul în vitamina K, apărut ca rezultat al malabsorbției intestinale, va conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X și V, ceea ce explică micșorarea coagulabilității sângelui, iar aceasta din urmă conduce la instalarea *sindromului hemoragic*.

De menționat că în ficatul alterat va fi dereglată și sinteza *cocarboxilazei* din tiamină (vitamina B₁), ceea ce determină creșterea concentrației acidului piruvic în sânge. Totodată și metabolismul este lipsit de o importantă sursă energetică.

Diminuarea depozitării vitaminei B₆ în insuficiența hepatică conduce la dereglări în sinteza citocromei C (enzimă oxidativă), ceea ce va contribui la apariția diverselor dereglări metabolice în lanțul respirator.

Deficitul de vitamină B₁₂, apărut mai cu seamă în ciroza hepatică, conduce la dereglări în structura normală a ADN-lui, deci la dereglarea eritropoiezei normoblastice și apariția de megalocite în sângele periferic.

36.2. Dereglările biliogenezei și biliosecreției

S-a constatat faptul că hepatocitele elaborează permanent bilă, care este depozitată în vezicula biliară, iar în perioadele digestive este evacuată în duoden. Formarea și eliberarea bilei reprezintă o funcție metabolică integrală a ficatului, având o deosebită importanță în digestia intestinală, inclusiv în realizarea metabolismului lipidic.

Bila reprezintă, pe de o parte, un produs secretat de către hepatocite, adică este *secret* constituit din substanțe absolut necesare pentru organism (fosfolipide, colesterol, acizi biliari etc.), iar, pe de altă parte, bila reprezintă un *excret* – produs cu care din organism sunt eliminate substanțele metabolice balaste sau chiar toxice (pigmenții biliari, eliminați în totalitate cu materiile fecale, agenții patogeni, fragmentele celulare necrotizate etc.).

Procesul de biliosinteză este stimulat de nervul vag, de sărurile acizilor biliari, de norsecretină și de proteinele din intestin. Zilnic se elaborează 500–700 ml bilă hepatică.

Dereglările biliogenezei se caracterizează prin modificări cantitative ale bilei, concomitent cu diverse schimbări în compoziția sa. Elaborarea de bilă în exces practic nu se constată. Se depistează doar hipersecreția ca rezultat al acțiunii unor factori stimulatori ce determină relaxarea sfincterului Oddi și contracția veziculei biliare, fapt ce explică eliminarea unei cantități mai mari de bilă în duoden (acțiunea colecistochininei).

De reținut faptul că bila ajunsă în vezicula biliară prin absorbția apei și electroliților este mai concentrată (de 10–12 ori) în comparație cu cea din ductele hepatice. Sub influența colicistochininei și stimulilor vagali se evacuează în duoden bila cu o concentrație mai mare de constituenți ai acesteia (pigmenții biliari, sărurile acizilor biliari etc.), ceea ce în mare măsură va determina și acțiunea fiziologică a acestora.

Dereglarea evacuării bilei poate surveni ca rezultat al leziunilor organice ale căilor biliare, al obstrucției căilor biliare extrahepatice, proceselor inflamatorii ale căilor biliare, precum și în urma compresiunii mecanice a căilor biliare printr-un calcul sau printr-o tumoare.

Rolul fiziologic al bilei pentru organism constă nu atât în cantitatea ei, cât în calitatea și importanța fiziologică a constituenților bilei, mai cu seamă, a sărurilor acizilor biliari.

Fiziopatologia metabolismului sărurilor biliare

Sărurile biliare (85–90%) sunt resorbite în segmentul inferior al intestinului subțire și, pe calea venei portă, reajung la ficat, iar 10–20% se elimină cu materiile fecale. Din precursori sterolici, sub influența norsecretinei și a unor proteine din intestin, în ficat are loc sinteza acizilor biliari „primari” – *acidul colic* și *chenodezoxicolic*. Ei provin din colesterol și sunt convertiți de către o enzima microzomală în bilacil-S-CoA.

Sub acțiunea enzimei bilaciltransferazei lizozomale, acizii biliari sunt conjugați cu glicina sau cu taurina, formând așa-numitele săruri ale acizilor biliari (*glicocolatul* și *taurocolatul*), eliminate din ficat prin bilă.

Cea mai mare parte din acizii biliari este reabsorbită în ilion, prin difuziune pasivă, iar o parte mai mică este reabsorbită în jejun, prin transport activ și numai 1,5% din acizii biliari conjugați ajung în colon, unde, sub acțiunea enzimelor bacteriene, se formează acizi biliari „secundari”. De exemplu, din acidul chenodezoxicolic rezultă *acidul litocolic*, eliminat aproape integral. *Acidul dezoxicolic* difuzează parțial în circulație și, ajungând în ficat, este supus procesului de conjugare și eliminat din nou alături de acizii biliari primari.

De menționat că resorbția intestinală eficientă reglează prin efect feedback sinteza necesară de acizi biliari. Totodată, pentru a menține cantitatea necesară de acizi biliari, este nevoie de o integritate morfofuncțională a hepatocitelor, de o dublă polaritate, de care depinde metabolismul normal al acizilor biliari și circulația lor enterohepatică.

Mai mult decât atât, acizii biliari inhibă sinteza intestinală a colesterolului, iar reîntorși în ficat, influențează și asupra neosintezei lor din colesterol. Rezultă că eliminarea excesivă a acizilor biliari cu materiile fecale conduce la reducerea rezervelor de colesterol în vederea sintezei acizilor biliari. Și invers, în cazul în care are loc o reîntoarcere sporită de acizi biliari în ficat,

rezervele de colesterol sunt sporite, întrucât el nu este solicitat pentru sinteza acizilor biliari.

Rezultă că patologia metabolismului acizilor biliari depinde, pe de o parte, de patologia intestinului și, pe de altă parte, de patologia ficatului. În asemenea circumstanțe, perturbarea proceselor de formare și de evacuare a bilei va fi însoțită și de o deficiență a acizilor biliari manifestată prin:

- dereglarea activării lipazei pancreatice;
- dereglarea activării chimotripsinogenului;
- dereglarea emulsionării lipidelor;
- dereglarea absorbției lipidelor;
- dereglarea absorbției vitaminelor liposolubile;
- activarea proceselor de putrefacție,
- reprimarea digestiei proteinelor;
- diminuarea motilității intestinului;
- sporirea secreției gastrice;
- sporirea sintezei intestinale a colesterolului etc.

De reținut că excluderea chirurgicală (de exemplu, segmentară) a ileonului se soldează cu reducerea considerabilă a sintezei acizilor biliari, întrucât anume în ilion este reabsorbită cea mai mare parte de acizii biliari, mai cu seamă a taurocolului. Glicocolatul este resorbit în jejun.

În unele condiții, flora intestinală poate conduce la degradarea sărurilor biliare, concomitent cu apariția sărurilor biliare deconjugate, care au o solubilitate redusă, ceea ce determină și influența redusă asupra procesului de formare a miceliilor, asupra digestiei și absorbției grăsimilor. Mai mult decât atât, sărurile biliare deconjugate posedă și efecte citotoxice asupra epiteliului intestinal (în concentrații mari distrug enterocitul), ceea ce determină dereglarea respirației oxidative, a transportului transcelular, a resintezei de trigliceride și colesterol etc.

Dereglarea evacuării bilei conduce și la dereglări ale metabolismului pigmentilor biliari.

Mecanismul formării și eliminării pigmentilor biliari

În sistemul macrofagal, mai cu seamă în splină și macrofagii măduvei osoase, hemoglobina, ieșită din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare prin formarea în cascadă a *verdoglobinei*, *biliverdinei* și

bilirubinei. În sânge, bilirubina se combină cu albumina, formând un complex denumit *albumin-bilirubină* sau *fracția neconjugată a bilirubinei*, denumită și *bilirubina indirectă* (*termen învechit*). Fracția liberă este solubilă în lipide și foarte toxică, trece ușor filtrul hematoencefalic și, interacționând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor, ușor pătrunde în celulele nervoase, fapt ce conduce la instalarea *encefalopatiei bilirubinice*.

De menționat că fracția conjugată cu albumina nu trece filtrul renal, nu dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, nu trece bariera hematoencefalică și, deci, nu provoacă encefalopatia bilirubică.

La nivelul polului vascular al hepatocitului, astfel complexul *albumin-bilirubină* este captat din sânge și lipsit de albumină. Numai astfel bilirubina liberă este transportată în membrana reticulului endoplasmatic cu ajutorul *ligandinei* (proteina Y) și *glutation-transferazei*.

În membrana reticulului endoplasmatic al hepatocitului bilirubina, sub acțiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei, este conjugată cu acidul uridindifosfoglucuronic, formând *monoglucuronid bilirubină* (MGB), care la nivelul polului biliar traversează membrana hepatocaniculară, nimerind în bilă. În canaliculele biliare din 2 molecule de MGB sub acțiunea enzimei bilirubinglucuronidtransferazei se formează *diglucuronid bilirubina*, denumită și *fracția conjugată a bilirubinei* sau *bilirubina directă*.

Această fracție este solubilă în apă, ușor trece filtrul renal, dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlih, este mai puțin toxică și nu trece bariera hematoencefalică.

Fracția conjugată a bilirubinei pătrunde cu bila în duoden, unde este supusă procesului de reducere (se cuplează cu două molecule de hidrogen), transformându-se în *mezobilinogen* (*urobilinogen*).

Cea mai mare parte a urobilinogenului este supusă din nou procesului de reducere (+2H₂) cu formarea *stercobilinogenului*.

O parte mai mică de mezobilinogen (*urobilinogen*) este absorbită în sânge și prin sistemul venei portă, nimereste din nou în ficat, unde este supusă procesului de dezintegrare cu formarea de *pentdiopent* și *diglucuronid bilirubină* (circuitul hepatoenteral).

De menținut faptul că urobilinogenul la oamenii sănătoși nimereste în circulația sanguină, doar în cantități infime. Rezultă că *urobilinuria* se poate

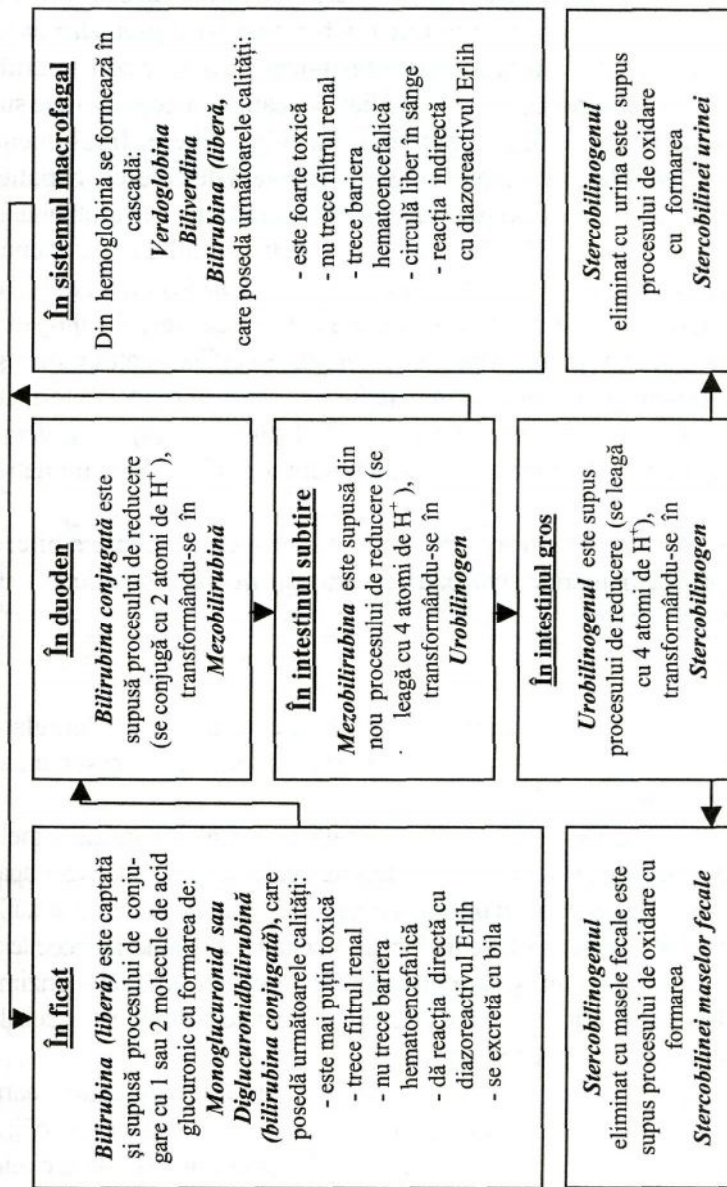


Fig. 36.6. Schema formării și eliminării pigmentilor biliari.

constata doar în patologie, de exemplu, în icterul hepatocelular, când procesul de dezintegrare a urobilinogenului cu formarea de *pentdiopent* și *diglucuronid bilirubină* totalmente este blocat, sau în cazul icterului hemolitic, când acest proces este îngreuiat din cauza că hepatocitele sunt suprasolicitate în procesul de captare a bilirubinei libere. În asemenea circumstanțe, cantitatea de urobilinogen, necaptată de celulele hepatice, nimereste în circulația sanguină și rinichi, fiind eliminată cu urina (urobilinuria).

Cea mai mare parte a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă procesului de oxidare (+O₂) cu formarea de *stercobilină*, care în totalitate este eliminată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în sânge prin sistemul venelor hemoroidale, ocolind ficatul, nimereste în circulația sanguină, rinichi și, eliminându-se cu urina, se oxidează formând *stercobilina urinei* sau (actualmente în clinică) denumiți și *corpi urobilinoizi* (denumire generică a fracției sumare a metaboliților bilirubinei eliminați cu urina).

Așadar, perturbarea proceselor de formare și de evacuare a bilei se manifestă prin următoarele sindroame: *colestaza*, *acolia*, *colemia*, *icterul*, *hiperbilirubinemia* etc.

36.3. Colestaza

Colestaza reprezintă o stare patologică caracterizată prin dereglarea secreției bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) și secundară (*colestaza extrahepatică*).

Colestaza intrahepatică este determinată de dereglarea mecanismelor biliosecretorii ale hepatocitelor. Ca o consecință a colestazei intrahepatice apare creșterea concentrației de acizi biliari în hepatocite, mai cu seamă, a acidului chenodezoxicolic, ce conduce la schimbări în structura membranei hepatocitelor, alterarea acestora, precum și la inhibiția colesterolhidroxilazei – enzimei responsabile de sinteza acizilor biliari. Rezultă o biosinteză diminuată a acizilor biliari, cu toate consecințele respective.

Colestaza extrahepatică este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice, fapt ce conduce la staza bilei în aceste căi; se instalează colestaza extrahepatică care, la rândul ei, conduce la staza bilei în căile intrahepatice cu pătrunderea ulterioară a bilei în vasele limfatice,

circulația sanguină, ceea ce determină apariția *colemiei*. Tulburările apărute în colestază sunt reprezentate în *fig. 36.7*.

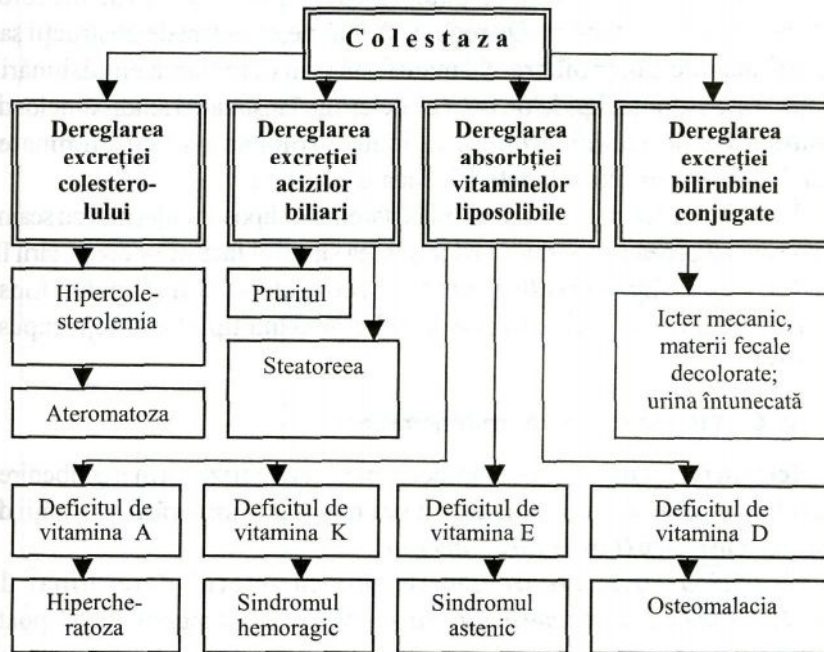


Fig. 36.7. Tulburările apărute în colestază.

36.4. Colemia

Colemia reprezintă un sindrom complex, determinat de pătruderea bilei în sânge. Se caracterizează prin creșterea în sânge a concentrației tuturor constituenților bilei: acizilor biliari, bilirubinei conjugate, colesterolului, fosfolipidelor etc.

Acizii biliari, acționând asupra centrului nervului vag, precum și asupra nodului sinuzal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodulul sinuzal și la apariția bradicardiei sinuzale, la diminuarea debitului cardiac, ceea ce determină instalarea stării colaptoide (micșorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari, excitând terminațiunile nervoase ale pielii, provoacă *pruritul*. Mai mult decât atât, ei leagă ușor ionii de Ca^{++} , ceea ce conduce la tulburarea coagulabilității sângelui.

36.5. Acolia

Acolia reprezintă o stare patologică caracterizată prin blocarea pătrunderii bilei în duoden. De regulă, se întâlnește în caz de obstrucții sau comprimări ale căilor biliare. Se manifestă prin dereglarea emulsionării, scindării și absorbției lipidelor, ceea ce determină instalarea sindroamelor de *maldigestie*, de *malabsorbție* a lipidelor, soldându-se cu eliminarea abundentă a grăsimilor cu materiile fecale (*steatoree*).

În acolie este dereglată și absorbția vitaminelor liposolubile, mai cu seamă a vitaminei K, ceea ce conduce la dereglarea sintezei factorilor coagulării II, VII, IX, X și V, fapt ce explică dereglarea coagulabilității sângelui. Lipsa sărurilor biliare în intestin conduce la tulburarea multiplelor funcții expuse mai sus.

36.6. Icterele și hiperbilirubinemiile

Icterul reprezintă un simptomocomplex caracterizat prin îngălbenirea sclerelor, mucoaselor și pielii, apărută ca rezultat al majorării cantității de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemia*).

Clasificarea icterelor. De reținut că icterul determinat de hiperbilirubinemie este *icterul adevărat*. Îngălbenirea tegumentelor poate apărea și în urma consumului exagerat de morcovi, dovlecei, după administrarea unor substanțe medicamentoase, de exemplu, a acrihinei etc. În asemenea circumstanțe e vorba de *icterul fals*.

Așadar, hiperbilirubinemia este principalul simptom biochimic pentru toate tipurile de icter, fiind instalată prin diverse mecanisme (vezi fig. 36.8):

- a) *prin hiperhemoliză* cu o supraproducție de bilirubină liberă;
- b) *prin captarea insuficientă a bilirubinei libere*, cauzată de alterări ale endoteliului sinusoidal și ale microvililor polului sanguin al hepatocitelor;
- c) *prin conjugarea insuficientă a bilirubinei libere*, ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale de conjugare și al mitocondriilor furnizoare de energie necesară conjugării;
- d) *prin excreția suprimată a bilirubinei conjugate*, apărută ca rezultat al alterării aparatului Golgi, a lizozomilor și a microvililor polului biliar al hepatocitelor;

Bilirubina liberă	Icter hemolitic	1. Hiperhemoliza se constată în: (anemia hemolitică, hematome, infarct miocardic)	
	Icter hepatocelular	Icter pre-microzomal	2. Captarea defectuoasă a) alterarea endoteliului sinusoidal b) alterarea microvilelor polului sanguin se constată în: sindr. Gilbert, hepatite acute hepatite cronice, ciroză
		Icter microzomal	3. Tulburarea capacității de conjugare a) deficitul enzimelor microzomale de conjugare b) deficit de mitocondri – furnizatori de energie pentru procesul de conjugare (sindr. Crigler-Najjar, icter fiziologic)
Bilirubina conjugată	Icter post-microzomal	4. Insuficiența de excreție a hepatocitelor a) alterarea aparatului Golji b) alterarea lizozomilor c) alterarea microvilelor polului biliar (sindr. Dubin-Johnson, Rotor)	
		5. Regurgitarea în sânge a bilirubinei conjugate a) alterarea hepatocitelor se constată în: ciroza biliară, hepatoză holestatică, insuficiența hepatocelulară	
	Icter mecanic	b) imposibilitatea evacuării bilei în duoden se constată în: colestază, calculi în căile biliare	

Fig.36.8. Clasificarea icterelor.

e) prin regurgitarea bilirubinei conjugate în sânge, ca urmare a alterărilor hepatocelulare sau a dereglării procesului de evacuare a bilei în duoden. În sânge poate fi sporită cantitatea de bilirubină liberă sau/și de bilirubină conjugată.

Hiperbilirubinemia (fracția neconjugată) este cauzată de următorii factori:

- hiperhemoliză;
- leziuni ale endoteliului sinusoidal;
- leziuni ale microvililor polului sinusoidal;
- deficit al enzimelor microzomale de conjugare;
- reprimarea funcției mitocondriilor – organite, responsabile de furnizarea de energie.

Toți acești factori vor contribui la apariția așa-numitului *icter acolic*, întrucât bilirubina liberă este impermeabilă pentru filtrul renal.

În schimb, alterarea aparatului Golgi, a lizozomilor și a microvililor polului biliar al hepatocitelor, precum și obstrucția sau comprimarea căilor biliare extrahepatice, vor determina apariția *hiperbilirubinemiei (fracției conjugate)*; se instalează așa-numitul *icter colic*; bilirubina conjugată, fiind solubilă în apă, trece ușor filtrul renal și se elimină cu urina.

După patogenie deosebim:

- a) icter prehepatic (hemolitic);
- b) icter hepatic (hepatocelular), sau parenchimos și
- c) icter posthepatic (mecanic).

ICTERUL PREHEPATIC (HEMOLITIC) apare ca rezultat al hemolizei sau eritropoiezei, fapt ce explică formarea în cantități mari de bilirubină liberă.

Etiologia. Factorii etiologici sunt identici cu cei ce provoacă hemoliza fie intracelulară sau intravasculară (vezi și “Anemiile hemolitice”).

Patogenia. Hiperhemoliza este veriga patogenetică principală a icterului prehepatic (hemolitic) caracterizat prin hiperbilirubinemie (*fracție liberă*), deși aceasta din urmă în icterul hemolitic se poate explica și prin alte mecanisme.

Unul din aceste mecanisme rezultă din faptul că în acest icter supraproducția de bilirubină liberă depășește cu mult capacitatea funcțională a hepatocitelor (apare o insuficiență relativă a hepatocitelor de a capta și a conjuga bilirubina liberă).

Un alt mecanism constă în faptul că factorii hemolizanți pot poseda și o acțiune hepatotoxică o dată cu dereglarea proceselor de transport și metabolism al bilirubinei libere. Întrucât aceste mecanisme ale hiperbilirubinemiei sunt determinate de alterări intrahepatice (la nivelul premicrozomal și microzomal al ficatului), ele nu pot fi considerate ca mecanisme principale ale icterului prehepatic (hemolitic).

Manifestările. Cantitatea mare de bilirubină liberă captată în ficat conduce la o intensificare marcată a procesului de conjugare a bilirubinei libere. Se produce o creștere considerabilă și a cantității de bilirubină conjugată (fig. 36.9). Aceasta din urmă, eliminată împreună cu bila în intestin, conduce

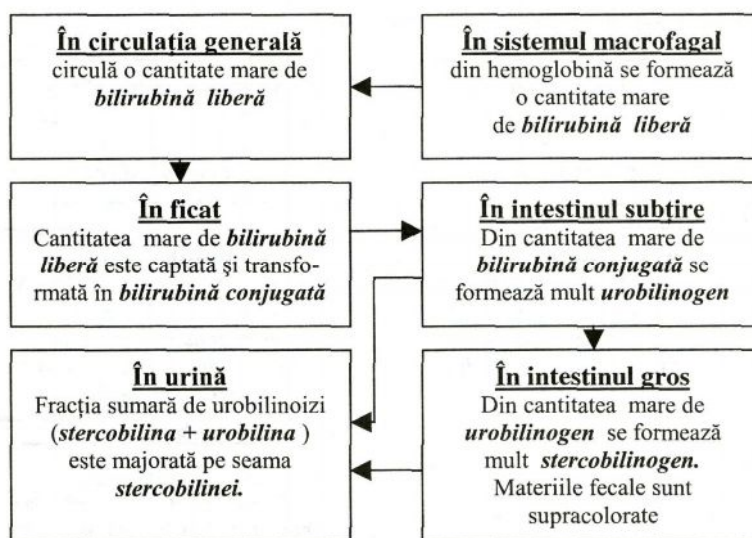


Fig. 36.9. Metabolismul pigmentilor biliari în icterul hemolitic.

la formarea unui surplus de urobilinogen, stercobilinogen și stercobilină, ceea ce determină supracolorarea materiilor fecale, icterul fiind acoluric (în urină nu se vor depista acizii biliari), întrucât bilirubina liberă, conjugată cu albumina, este impermeabilă pentru filtrul renal. În schimb, în urină se va constata o cantitate mare de *urobilinoizi* (fracția sumară de stercobilina+urobilina) cu predominarea fracției de stercobilină.

Mecanismul apariției urobilinei în componența urobilinoizilor se explică prin faptul că hepatocitele, fiind suprasolicitate de conjugarea bilirubinei libere, nu sunt apte de a transforma întreaga cantitate de urobilinogen (circuitul hepatoenteral) în diglucuronidbilirubină și pentdiopend, ceea ce cauzează pătrunderea urobilinogenului (necaptat) în circulația sanguină, rinichi și eliminarea acestuia cu urina.

Icterul hepatic (parenchimatous) este determinat de alterări complexe ale parenchimului ficatului, manifestate prin dereglarea proceselor de captare, transport, metabolism și excreție a pigmentilor biliari (fig. 36.10), precum și printr-o diversitate de simptome biochimice și clinice determinate de dereglarea funcțiilor hepatocitelor alterate.

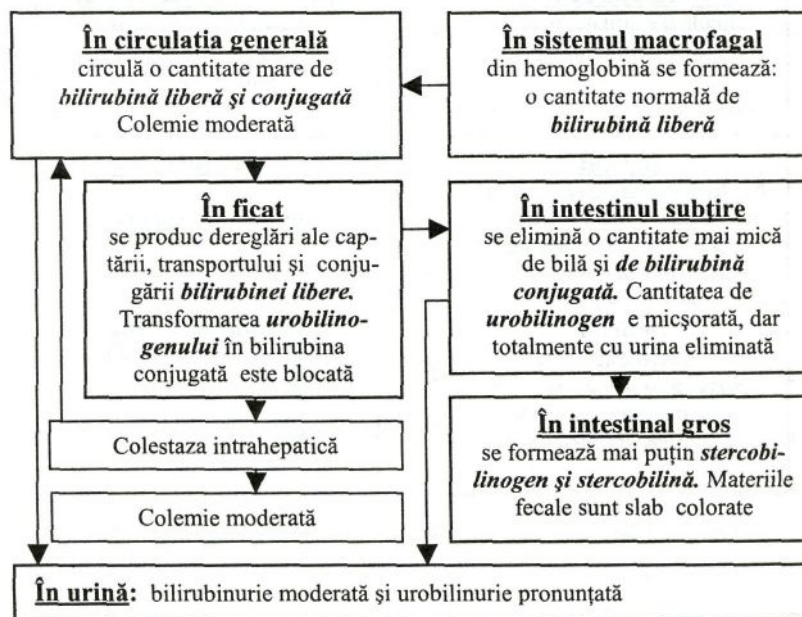


Fig. 36.10. Metabolismul pigmentilor biliari în icterul hepatic.

Etiologia. Factorii etiologici pot fi de origine infecțioasă (bacteriile, virusii) și neinfecțioasă (substanțe organice și neorganice cu acțiune hepatotoxică, de exemplu, tetraclorura de carbon, arseniu, fosforul, toxinele ciupercilor

otrăvitoare, unele substanțe medicamentoase – clorpromazina, steroizii, tetraciclina, dozele mari de alcool, anticorpii, limfocitele sensibilizate etc.).

Patogenia. De menționat că caracterul și manifestările apărute în icterul hepatic vor depinde atât de locul unde acționează factorul nociv, de gradul leziunii, cât și de masa hepatocitelor alterate.

De regulă, leziunea poate începe cu schimbări în structura membranelor celulare, cu modificări ale activității enzimelor microzomale, fiind soldată cu distrofia celulelor hepatice (*sindromul citolitic*).

În funcție de locul alterării și de originea modificărilor fiziopatologice, icterul hepatic poate fi:

- a) *premicrozomal*,
- b) *microzomal* și
- c) *postmicrozomal*.

a) *Icterul hepatic premicrozomal* apare în caz de leziuni ale endoteliului sinusoidal al hepatocitelor, fapt ce explică micșorarea suprafeței de absorbție a acestora, ceea ce, la rândul ei, conduce la scăderea capacității de captare și transportare a bilirubinei libere în hepatocit. Aceasta se explică prin sinteza diminuată a *ligandinei* - proteina Y responsabilă de captarea și transportul bilirubinei libere. Leziunea endoteliului sinusoidal și a microvililor polului vascular al hepatocitelor reprezintă o „disfuncție hepatică genetic determinată” (*sindromul Gilbert*) caracterizată prin schimbarea permeabilității membranei hepatocitelor. În acest sindrom, din cauza diminuării activității enzimei UDP-glicuronidtransferazei, este parțial împiedicată pătrunderea bilirubinei libere în hepatocit. Apare o *hiperbilirubinemie moderată (fracția liberă)*, urina și materiile fecale fiind normal colorate.

b) *Icterul hepatic microzomal* se caracterizează prin tulburarea capacității de conjugare a bilirubinei libere, apărută ca rezultat al deficitului enzimelor microzomale și al mitocondriilor furnizătoare de energie necesară pentru procesul de conjugare cu instalarea așa-numitului sindrom *Crigler-Najjar*. În acest sindrom, concentrația bilirubinei libere din plasmă atinge valori foarte mari. În cazul în care cantitatea de bilirubină liberă în sânge atinge cifrele 200–300 mmol/l, ea fiind solubilă în lipide, trece ușor filtrul hematoencefalic și, interacționând cu fosfolipidele membranare ale neuronilor, ușor pătrunde în celulele nervoase, fapt ce conduce la instalarea *encefalopatiei bilirubinice*.

Este vorba de apariția *icterului nuclear*, întâlnit la nou-născuții, cu deficit ereditar al glicuroniltransferazei și caracterizat printr-o intoxicație foarte gravă incompatibilă cu viața. De menționat că la nou-născuți, în prima săptămână de viață, se poate constata o micșorare temporară a activității glicuroniltransferazei, ceea ce determină apariția *icterului fiziologic tranzitoriu*.

c) *Icterul hepatic postmicrozomal* apare ca rezultat al alterării sistemului Golgi, al lizozomilor și a microvililor polului biliar al hepatocitelor și se caracterizează prin deficit de excreție a bilirubinei conjugate.

Tulburările excreției bilirubinei conjugate spre capilarele biliare conduc la pătrunderea parțială a acestei fracții în sânge (de exemplu, în *sindromul Dubin-Johnson și Rotor*). În aceste sindroame se constată *hiperbilirubinemia* (fracția conjugată) și *bilirubinuria*. Concomitent, se reduce cantitatea de stercobilină eliminată cu materiile fecale și cu urina.

Prin urmare, în patogenia icterului hepatic deosebim 3 mecanisme principale:

a) *mecanismul hepatocelular*, determinat de leziunea structurii cu tulburarea funcției hepatocitelor și instalarea sindromului citolitic, care, în sfârșit, poate conduce la insuficiența hepatică;

b) *mecanismul colestatic*, apărut ca rezultat al colestazei intrahepatice la nivelul hepatocitelor cu dereglarea metabolismului componentilor bilei, ceea ce poate complica sindromul citolitic. În această situație se constată bilirubinemie, în scimb, este redusă eliminarea de urobilinoizi cu materiile fecale și cu urina;

c) *mecanismul enzimatic*, determinat de defecte ereditare cu tulburarea activității sau sintezei enzimelor responsabile de metabolismul intrahepatic al bilirubinei. În aceste condiții, funcțiile ficatului, care nu depind de metabolismul pigmentilor biliari, sunt doar parțial lezate.

Manifestările. De menționat că în icterul hepatic orice lezare a hepatocitelor va conduce la absorbția inversă a bilei (din căile biliare intrahepatice – în sânge) concomitent cu creșterea *bilirubinei conjugate în sânge*, mai cu seamă, a monoglicuronidbilirubinei, formată în hepatocite și prezentă în bila hepatică. Rezultă că *colemia* și *hiperbilirubinemia* în icterul hepatic apar primar în sângele venei centrale a lobulului hepatic.

Concomitent, se constată și creșterea concentrației de bilirubină liberă *bilirubinemia* (fracția liberă), datorită activității reduse a glicuronil-transferazei din hepatocitele lezate.

Colemia va condiționa evoluția sindromului colemic, caracterizat prin creșterea concentrației în sânge a tuturor constituenților bilei: *hipercolesterolemia*, *colalemia* (prezența acizilor biliari în sânge) etc. De menționat faptul că în icterul hepatic sindromul colemic este moderat în comparație cu cel pronunțat, apărut în icterul mecanic.

Apariția pruritului în icterul hepatic se explică nu numai prin acțiunea acizilor biliari, pătrunși în sânge, dar și prin acțiunea substanțelor biologice active (histaminei, serotoninei, bradikininei etc.), care sunt insuficient metabolizate și eliminate în sânge din hepatocitele alterate.

Mai complicat este mecanismul *tulburării coagulabilității sângelui* în icterul perenchimatos, deoarece în afara acțiunii acizilor biliari de a lega ionii de Ca^{++} , intervine și sinteza diminuată de proteine specifice (a protrombinei, proconvertinei, accelerinei, fibrinogenului etc.), necesare în procesul hemostazei, determinându-se astfel apariția *sindromului hemoragic*.

Un indiciu specific în fazele incipiente ale icterului hepatic, determinat de lezarea hepatocitelor, e creșterea în sânge a nivelului transaminazelor hepatice – *alaninaminotransferazei* și *aspartataminotransferazei* ieșite din hepatocite prin membrana celulară alterată.

Culoarea brună a urinei în icterul hepatic se explică prin *bilirubinurie* (bilirubina conjugată permeabilă pentru filtrul renal) și cantitatea mare de *urobilinoizi* (stercobilină+urobilină) în urină cu predominarea fracției de *urobilină*, în timp ce *stercobilina* în urină se va constata în cantități infime.

Urobilinuria exagerată în icterul hepatic apare în rezultatul perturbării procesului de transformare a urobilinogenului (circuitului hepatoenteral). Această perturbare se constată chiar în faza inițială a hepatitei acute virotice. Urina supracolorată în primele ore de boală reprezintă un simptom specific esențial în diagnosticul precoce al hepatitei acute.

De menționat că în icterul hepatic cantitatea de bilă excretată în duoden e diminuată; apare *hipocolia* (micșorarea cantității de bilă evacuată în duoden), tulburările digestive fiind mai puțin exprimate decât în *acolie* (lipsa evacuării bilei în duoden), apărută în icterul mecanic.

În schimb, modificările inflamator-degenerative în această formă de icter sunt mai pronunțate, ceea ce determină dereglarea tuturor funcțiilor hepatice, mai cu seamă, a metabolismului intermediar lipidic, proteic, glucidic etc.

Icterul posthepatic (mecanic) este determinat de creșterea nivelului de bilirubină conjugată în sânge în rezultatul obstrucției, comprimării sau obturării căilor biliare, cu instalarea sindroamelor de colestază și colemie. Obstrucția, comprimarea sau obturarea căilor biliare pot fi condiționate fie de formarea de calculi în vezicula și căile biliare, de exemplu, în colelitiază, fie de tumori ale glandei pancreatice, sau de procese inflamatoare ale căilor biliare.

În aceste circumstanțe este împiedicată pătrunderea bilei în duoden, iar lipsa bilei din intestin (*acolia*), mai cu seamă, a sărurilor acizilor biliari, conduce la dereglarea activității lipazei pancreatice, la diminuarea procesului de scindare, emulsionare și absorbție a lipidelor, cu instalarea sindroamelor de *maldigestie*, *malabsorbție a grăsimilor*, cu apariția *steatoreei* etc. Mai mult decât atât, evacuarea insuficientă a bilei în icterul mecanic va conduce la acumularea bilei în căile biliare, fapt ce explică instalarea *colestazei*. În rezultatul colestazei, are loc dilatația ductililor și capilarelor biliare, fapt ce explică reîntoarcerea și pătrunderea inversată a bilei concentrate din vezicula biliară și căile biliare extrahepatice în căile biliare intrahepatice, spațiul Disse, în căile limfatice și apoi în torentul circulator, determinând astfel apariția *sindromului colemic*.

În rezultatul colemiei, în sânge pătrund împreună cu bila toți constituenții acesteia. Se constată creșterea conținutului de bilirubină conjugată, colesterol, acizi biliari conjugați, fosfataza acidă etc. Acizii biliari provoacă bradicardia și starea colaptoidă, iar prin excitația terminațiilor nervoase ale pielii se explică apariția pruritului (*fig. 31.11*).

Acizii biliari acționează toxic și asupra sistemului nervos central, diminuând activitatea neuronilor inhibitori ai creierului, ceea ce determină excitația exagerată ce alternează cu depresiunea, somnolența, ziua, și insomnia – noaptea etc. Deoarece acizii biliari leagă ușor ionii de Ca^{++} , ei vor interveni și în mecanismul *dereglării coagulabilității* sângelui.

De reținut, de asemenea, că din cauza deficitului de absorbție a vitaminei K, apar tulburări de coagulabilitate prin deficit de protrombină (*hipoprotrombinemie*)

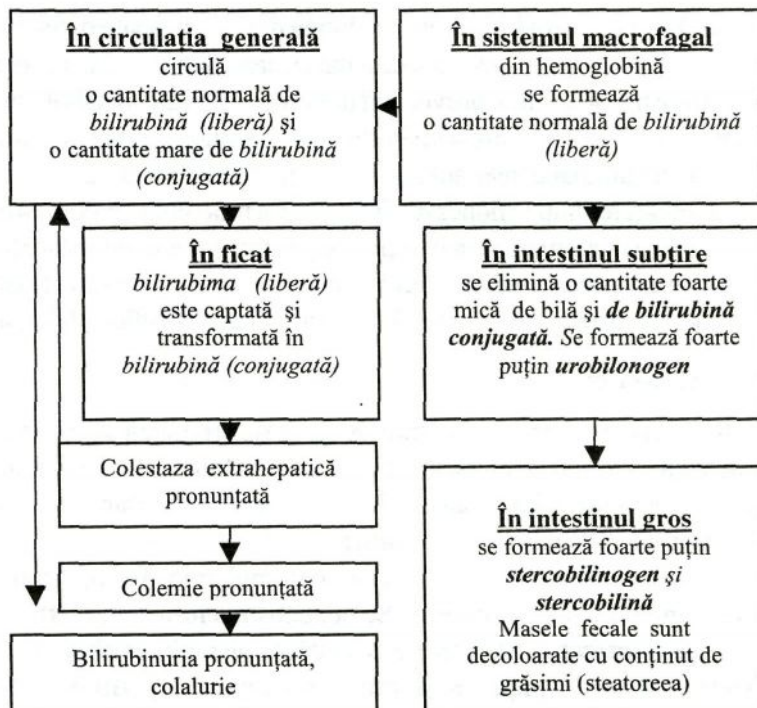


Fig. 36.11. Metabolismul pigmentilor biliari în icterul mecanic.

cu instalarea *sindromului hemoragic*. Creșterea nivelului de colesterol în sânge (*hipercolesterolemia*) conduce la depozitarea acestuia în epidermis, fapt ce explică apariția așa-numitelor *xantoame*.

Pe fundalul acoliei, are loc reducerea activității lipazei, tripsinei, amilazei cu dereglarea digerației protidice și celei glucidice, decolorarea materiilor fecale (lipsește stercobilina).

În lipsa acizilor biliari poate să apară și disbacterioza, care contribuie la intensificarea proceselor fermentative, iar ca rezultat apare meteorismul, slăbește peristaltismul intestinal, conducând la instalarea *constipației*. Uneori constipația poate fi alternată cu *diareea* din cauza slăbirii proprietăților bactericide ale bilei. În urină se constată (*bilirubinurie*) și cantități mari de acizi biliari (*hipercolalurie*).

În cazul în care staza biliară este de lungă durată, ea poate determina și apariția colestazei intrahepatice concomitent cu creșterea constituenților bilei în hialoplasma hepatocitului, provocând unele dereglări ale metabolismului. De exemplu, pot fi inhibate procesele oxidative și sinteza de ATP hepatic, iar paralel poate fi stimulat consumul legăturilor fosfatmacroergice.

Acizii biliari reținuți acționează direct asupra reticulului endoplasmatic. Pigmenții biliari, acționând prin competiție pentru energie, inhibă sintezele enzimatic. În asemenea condiții, icterul mecanic se poate asocia cu cel hepatic, cu o evoluție mai gravă, uneori cu tendința de a evolua în insuficiența hepatică.

36.7. Litiaza biliară

Colelitiaza reprezintă formarea de calculi în căile biliare cu preponderență în vezicula biliară. De regulă, calculii biliari sunt constituiți din colesterol, pigmenți biliari, săruri de calciu etc. Deosebim: a) *calculi colesterinici*, b) *bilirubinici* și c) *micști*.

a) *calculii colesterinici radiari* au volumul mic, forma ovală, cu suprafață regulată sau ușor rugoasă. Se pot constata în absența inflamației și sunt radiotransparenți. La tăierea transversală a calculului se observă centrul cristalizat constituit din pigmenți și săruri de calciu, iar la periferie, calculul este hașurat cu linii radiare.

b) *calculii bilirubinici* apar în staza biliară, au culoarea întunecată, volumul mai mic decât la cei colesterinici, cu suprafața neregulată. Se pot constata în prezența inflamației, sunt multipli și radioopaci. De menționat că calculii bilirubinici fără conținut de colesterol se întâlnesc foarte rar, ceea ce explică rolul primordial al colesterolului în formarea de calculi biliari.

c) *calculi micști* sunt constituiți din colesterol, bilirubinat de calciu și bicarbonat de calciu. Se constată mai frecvent în vezicula biliară, sunt multipli, neregulați, având o suprafață riguroasă, uneori șlefuită. Apar în rezultatul inflamației veziculei și căilor biliare și sunt radioopaci. Foarte rar se întâlnesc calculii biliari de culoare albă, foarte duri, formați din masele proteice, rămășițe celulare îmbibate cu săruri de calciu. De regulă, sunt rezultatul modificărilor inflamatorii în căile biliare.

Etiologia și patogenia. E știut faptul că în bilă acizii biliari mențin colesterolul în starea lichidă. Micșorarea concentrației acizilor biliari în bilă

este elementul litogen principal, care conduce la înstabilitatea colesterolului în soluția coloidală a bilei și la sedimentarea acestuia.

Diminuarea acizilor biliari în bilă se constată în caz de inflamații, datorită exsudatului inflamator, bogat în albumine cu sarcină electronegativă, în caz de infecții care pot produce modificări ale pH-ului și ale încărcăturii electrice a coloizilor din bilă, în rezultatul stazei biliare, hipercolesterolemiei etc.

În asemenea circumstanțe se reduce solubilitatea acizilor grași, bilirubinatului de calciu și bicarbonaților de calciu, ceea ce favorizează sedimentarea colesterolului și formarea de calculi biliari.

36.8. Dereglarea funcției antitoxice a ficatului

Biotransformarea reprezintă funcția de protecție chimică a ficatului (denumită și *funcția antitoxică*), efectuată în hepatocite prin intermediul sistemului enzimatic al reticulului endoplasmatic agranulocitar și mitocondriilor. Funcția antitoxică este destinată detoxificării substanțelor toxice de origine endo- și exogenă.

Reacțiile biochimice ce stau la baza biotransformării sunt foarte variate.

Prin intermediul proceselor de glicurono- și sulfoconjugare, acetilare, metilare, decarboxilare, dezaminare, oxidare, reducere ș. a., hepatocitele transformă metaboliții toxici, substanțele hepatotoxice în produși netoxici sau mai puțin toxici, eliminați din organism cu materiile fecale și cu urina.

De exemplu, amoniacul – metabolit foarte toxic – este detoxificat în ficat prin intermediul așa-numitei sinteze protectoare a ureei.

Metaboliții toxici de tipul indol, fenol, scatol sunt supuși procesului de sulfoconjugare. Bilirubina liberă, prin procesul de glicuronoconjugare, este transformată în bilirubină conjugată. Compușii conjugați sunt inofensivi și se elimină cu urina.

În ficat sunt metabolizați hormonii corticoizi (până la 17-cetosteroizi), hormonii tiroidieni, hormonii androgeni și estrogeni, aldosteronul și hormonul antidiuretic, pigmentii și acizii biliari, o serie de substanțe presoare și depresoare, histamina și acetilcolina, substanțele provenite din putrefacția intestinală, unele medicamente – sulfanilamidele, analgeticele, antibioticele etc.

De menționat că în procesul de biotransformare unii compuși netoxici sau puțin toxici pot deveni mai toxici. De exemplu, sulfanilamidele supuse în

ficat procesului de acetilare devin mai puțin solubile și ușor sunt sedimentate în căile urinare, ceea ce conduce la dereglarea funcțiilor rinichilor. Mai toxic pentru bolnavii cu boli hepatice e consumul de alcool etilic, întrucât oxidarea acestuia în ficatul alterat se soldează cu formarea în cantități mari a unui metabolit foarte toxic – *aldehida acetică*, care, din cauza blocării procesului de oxidare a grupelor aminice, nu se transformă în acid acetic.

De reținut că celulele hepatice posedă și capacitatea de a capta selectiv din sânge și de a elimina prin bilă unele substanțe străine ce nu sunt supuse transformărilor biochimice. De exemplu, celulele *Kupffer* captează din sânge diferiți coloranți, substanțe coloidale, fiind apoi eliminate prin bilă, deoarece ele sunt impermeabile pentru filtrul renal.

Mai mult decât atât, celulele Kupffer, prin intermediul fagocitozei active, înlătură din sânge diferiți agenți infecțioși, substanțe corpusculare, complexe antigen-anticorp, fragmentele celulare necrotizate etc., fapt ce explică rolul funcției imune protectoare a acestor celule (denumite și macrofage fixate ale ficatului, celule stelate ale ficatului, reticulo-endoteliocite).

Prin urmare, în insuficiența hepatică în afara invadării organismului cu metaboliți toxici, cu substanțe hepatotoxice, se mai constată o biotransformare insuficientă în ficat, caracterizată prin:

- dereglarea catabolismului hormonilor steroizi (diminuarea nivelului de 17-cetosteroidii în urină, în schimb, în sânge va crește nivelul de corticosteroidii cu manifestări clinice asemănătoare celor din sindromul Kushing – striuri ale pielii, fața mongoloidă, hirsutism etc.);

- acumularea în sânge a metaboliților toxici (amoniacului, neuromediatorilor falși, aldehidei acetice, fenolului, scatolului, indolului etc.), fapt ce conduce la apariția comei hepatice;

- dereglarea metabolizării ADH-lui și aldosteronului cu retenția de apă și tendință spre edem interstițial generalizat;

- dereglarea detoxificării hormonilor estrogeni, ceea ce provoacă la bărbați atrofie testiculară, sterilitate, ginecomastie, depilare etc.;

- blocarea metilazelor, urmată de diminuarea sintezei creatinei, adrenalinei, metilnicotinamidei, acetilcolinei și soldată cu tulburări în transmiterea sinaptică neuromusculară;

- reducerea sintezei acidului hipuric din acid benzoic și glicocol;

- incapacitatea ficatului de a neutraliza excesul de histamină, fapt ce explică apariția hipotensiunii, vasodilatației capilare, exsudației, precum și pruritului.

Așadar, tulburările funcției antitoxice, apărute în insuficiența hepatică, vor determina o acumulare a produșilor de degradare metabolică și o incapacitate parțială sau totală a ficatului de a-i neutraliza, generând modificări la diferite niveluri: molecular, celular, tisular, la nivel de organ, ceea ce determină variata expresie clinică a insuficienței hepatice, inclusiv a comei hepatice cu prăbușirea tuturor funcțiilor ficatului.

36.9. Coma hepatică

Din punct de vedere patogenetic, se disting trei tipuri de come hepatice:

- *coma hepatocelulară*, în care manifestările clinice sunt rezultatul tulburărilor profunde ale funcției hepatocitelor, datorită unor leziuni grave ale acestora;

- *coma amoniacală* din encefalopatia portocavă și

- *coma prin tulburări hidroelectrolitice*.

Patogenia. Manifestările clinice ale comei hepatice sunt o consecință a produșilor toxici, care acționează la nivelul celulelor organismului, în general, și al celulelor nervoase, în special. Un rol deosebit se acordă NH_3 și produșilor toxici din intestin. Datorită anastomozelor portocave, frecvent întâlnite în insuficiențele hepatice (în special cele cirotice), NH_3 și ceilalți produși toxici din intestin ocolesc ficatul, pătrunzând direct în circulația generală și de aici în structurile celulare.

Toxicitatea amoniacului este în funcție de concentrația lui celulară și mai puțin de cea sanguină, existând o toleranță individuală pentru acest neurotoxic ce depinde, printre altele, de starea funcțională anterioară a SNC.

Tubul digestiv este sediul principal de formare a NH_3 , care rezultă din hidroliza bacteriană a ureei.

O parte din NH_3 este absorbită la nivelul mucoasei intestinale și transportată prin intermediul sângelui port la ficat, unde este extras și stocat cu glutamina, până când este utilizat în sinteza ureei sau a proteinelor.

Ficatul are și capacitatea de a elibera amoniac în cursul degradării compușilor azotați și a dezaminării aminoacizilor.

Organismul poate neutraliza NH_3 prin două căi metabolice:

- ciclul ornitin, care neutralizează amoniacul formând uree;

- ciclul glutamic, care neutralizează NH_3 , formând glutamină; vezi și

fig. 36.12.

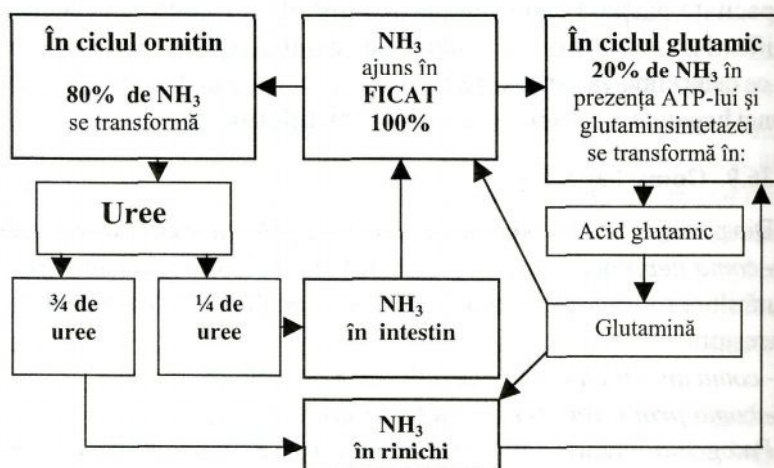


Fig. 36.12. Circuitul schematic al NH_3 în organism.

În insuficiența hepatică o parte din NH_3 intestinal, ocolind ficatul, ocolește și aceste două căi metabolice, care neutralizează amoniacul. Se realizează astfel o hiperamoniemie cu acțiune toxică asupra sistemului nervos central.

În mod normal, la nivelul celulei nervoase NH_3 este transportat prin intermediul acidului glutamic, care, captându-l reversibil, îl transformă în glutamină.

Cantitatea mărită de NH_3 din insuficiența hepatică solicită la un moment dat întreaga rezervă de acid glutamic. Apare necesitatea de a sintetiza cantități sporite de acid glutamic, proces care poate fi realizat pe seama acidului alfacetoglutaric. Astfel, acidul alfacetoglutaric este sustras din ciclul Krebs.

Devierea acidului alfacetoglutaric conduce la:

- scăderea acizilor tricarboxilici din ciclul acidului citric;
- acumularea de piruvat și lactat;

- reducerea consecutivă a consumului de oxigen;
- scăderea ATP-lui din cauza creșterii sintezei de glutamină.

În final, sustragerea acidului alfacetoglutaric în afara ciclului acidului citric conduce la dereglarea echilibrului ciclului Krebs, concomitent cu diminuarea fosforilării oxidative și metabolismul lui în scoarța cerebrală.

Pe lângă NH_3 , mai sunt și alți factori, care participă la lezarea neuronului și care explică astfel patogenia comei hepatice. În aceste condiții, la intoxicația amoniacală se adaugă aminele biogene, acizii grași cu lanțuri scurte, dereglările metabolismului proteic (hipoalbuminemia), dereglările coagulabilității, cetoacidoza, modificările echilibrului acidobazic, modificările electrolitice, hiperlactacidemia, hiperpiruvicemia, hipertensiunea portală, precum și perturbarea tuturor celorlalte verigi ale metabolismului intermediar, realizându-se în ansamblu tabloul dinamic al comei hepatice (v. și "Coma" v. I. p. 471).