

22. Patologia ficatului

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

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 serice și celor specifice (enzimelor, factorilor procesului de coagulare și fibrinoliză), sinteza glicogenului, colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetonic, gluconeogeneza, sinteza ureei și creatinei. Ficatul participă în menținerea echilibrului hidro-electrolitic, în metabolizarea hormonilor, acizilor și pigmentilor biliari, vitaminelor etc.

Funcțiile excretorii. Ficatul secretă bila, iar împreună cu bila se excretă și unii metaboliți, de exemplu, bilirubina conjugată.

Funcțiile de depozit. În ficat este depozitată plasma și elementele figurate ale sângelui, vitaminele (A, B, K), glucidele sub formă de glicogen, unele minerale, de exemplu, ionii de fier, zinc, cupru, mangan etc.

Funcția antitoxică. Ficatul efectuează biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, formați pe parcursul proceselor metabolice.

Mecanismul formării și eliminării pigmentilor biliari

În sistemul reticulo- histiocitar hemoglobina, ieșită din hematiile distruse, este supusă procesului de metabolizare cu formarea în cascadă a *verdoglobinei- biliverdinei- bilirubinei*. În sânge bilirubina se combină cu albumina formând un complex *albumin-bilirubină sau fracția neconjugată a bilirubinei*, denumită și *bilirubina liberă*. Fracția liberă este solubilă în lipide și insolubilă în apă, este toxică, ușor trece bariera hematoencefalică, nu trece filtrul renal. La nivelul hepatocitului bilirubina liberă sub acțiunea enzimei UDP-glucuroniltransferazei este conjugată cu 2 molecule de acid glucuronic formând *diglucuronid bilirubină (bilirubina conjugată)*. Această fracție este solubilă în apă, ușor trece filtrul renal, dă reacția pozitivă cu diazoreactivul Erlich, 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 *urobilinogen*. Cea mai mare parte a urobilinogenului din nou este supusă procesului de reducere (+2H₂) cu formarea *stercobilinogenului*. O parte de *urobilinogen* este absorbită în sânge și prin sistemul venei portă din nou pătrunde în ficat unde este supusă procesului de metabolizare cu formarea de *diglucuronid bilirubină* (circuitul entero-hepatic).

Cea mai mare parte a stercobilinogenului în intestinul gros este supusă procesului de oxidare (O₂) cu formarea de *stercobilină* care este eliminată cu materiile fecale. O parte mai mică de stercobilinogen se absoarbe în sânge prin venele hemoroidale și este eliminată cu urină sub formă de *corpi urobilinoizi*.

Insuficiența hepatică reprezintă sistarea unei sau mai multor funcții ale ficatului, apărută ca rezultat al lezării hepatocitelor.

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

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

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

c) *toxico-alergică* – acțiunea hepatotoxică a diferitor substanțe medicamentoase. De menționat că unele medicamente (tetraciclina, grizeofulvina etc.) posedă o acțiune hepatotropă directă, alte preparate medicamentoase nu posedă acțiune lezantă directă asupra hepatocitelor, efectul patogen fiind exprimat printr-un mecanism toxico-alergic, (de exemplu, acțiunea sulfamidelor, barbituratelor, diazepamului, oxacilinei, rifampicinei, tetracilinei, furosemidei, spironolactonei, amidaronei, diclofenacului, indometacinei, piroxicamului, alfa-metildopa etc.);

d) *autoimună* – hepatita autoimună apărută în urma administrării parenterale a serurilor, vaccinurilor; 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 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 (de exemplu, insuficiența cardiovasculară) conduc la instalarea hipoxiei hepatocitelor, 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.

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). *Dereglările metabolismului proteic* – este redusă sinteza albuminelor consecutiv scade presiunea oncotică a plasmiei cu extravazarea lichidului și tulburări hidro- electrolitice. Aminoacidemia crescută indică afectarea celulelor hepatice cu tulburarea procesului de utilizare a aminoacizilor în procesul de sinteză a proteinelor. Tulburarea procesului de sinteză a factorilor de coagulare (protrombina, proaccelerina, proconvertina și a) contribuie la instalarea sindromului hemoragic. Un rol deosebit în patogenia insuficienței hepatice este atribuit amoniacului care nu poate fi detoxificat și utilizat în procesul de ureogeneză. Ca rezultat crește nivelul amoniacului în sânge, care are influențe toxice asupra sistemului nervos central.

b). *Dereglările metabolismului glucidic*- se caracterizează prin tulburarea fosforilării oxidative, activarea glicolizei cu depleția hepatocitelor de glicogen. În aceste condiții acidul piruvic sub acțiunea lactatdehidrogenazei se transformă în acid lactic cu instalarea ulterioară a lactatidozei.

c). *Dereglările metabolismului lipidic* – decuplarea fosforilării oxidative și consumul crescut de oxigen datorită ciclului Krebs accelerat, duc la vicierea beta- oxidării acizilor grași. Urmare acestor fenomene este acumularea corpiilor cetonică care nu pot fi oxidați până la CO₂ și H₂O și astfel se instalează hiperketonemia. Se tulbură sinteza fosfolipidelor, lipoproteidelor ca rezultat se dezvoltă infiltrația și distrofia grasă a ficatului.

d). Dereglarea metabolismului vitaminic

În rezultatul lezării hepatocitelor, are loc dereglarea sintezei și eliminării acizilor biliari, ceea ce face dificilă absorbția lipidelor, inclusiv a vitaminelor liposolubile (A, D, E, K).

e). *Tulburări endocrine*- se dezvoltă hiperinsulinismul ca rezultat al tulburării metabolizării insulinei în ficat. Se tulbură și metabolismul hormonilor sexuali ce se manifestă la femei prin amenoree și infertilitate, la bărbați (pe fondal de alcoolism)- atrofie testiculară, scăderea concentrației de testosteron, impotență, ginecomastie cu semne de feminizare.

f). *Tulburări hematologice*- frecvent se manifestă prin anemie datorită hemoragiilor (hipocoagulare) și carenței foliaților în rația alimentară (anorexie).

Icterele

Icterul reprezintă un complex de simptome caracterizat prin colorarea în galben a tegumentelor și mucoaselor ca rezultat al majorării cantității de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemie*; N- 5,1- 17,1 mmol/l).

Clasificarea icterelor

a) *icter prehepatic (hemolitic)*;

b) *icter hepatic*;

c) *icter posthepatic (mecanic)*.

Icterul prehepatic apare ca rezultat al hiperhemolizei, în toate situațiile care afectează structura eritrocitelor (forma, mărimea), la reducerea activității glutatationului (posedă proprietăți antioxidante), în hemoglobinopatii, în anemiile hemolitice extrinseci. Deseori hiperhemolizele sunt consecința hipersplenismului.

Metabolismul pigmentilor biliari în icterul prehepatic

În toate aceste condiții creșterea fluxului de bilirubină liberă spre ficat depășește capacitatea excretorie a acestuia și ca urmare, bilirubina liberă se acumulează în sânge. La nivelul intestinului subțire se formează mult urobilinogen, în intestinul gros din cantitatea mare de urobilinogen se formează stercobilinogen, materiile fecale fiind intens colorate. În urină fracția sumară de urobilinoizi (stercobilină și urobilină), este majorată pe seama stercobilinei și conferă urinei culoare întunecată.

Icterul hepatic (parenchimos) este determinat de alterări ale parenchimului ficatului și se întâlnește în hepatite, ciroze, neoplasme hepatice, leziuni toxice hepatice, sarcină, după administrarea unor medicamente (cloropromazină, steroizi, tetraciline etc).

Metabolismul pigmentilor biliari în icterul hepatic (parenchimos)

În cadrul icterelor hepatice are loc scăderea capacității hepatocitelor de a conjuga bilirubina liberă datorită leziunilor hepatocelulare. Bila, prin defectul structurilor ce separă sistemul biliar și cel sanguin, pătrunde în vena centrală a hepatocitului determinând colemlia. Astfel în circulația generală se determină hiperbilirubinemie (bilirubina liberă și conjugată). În intestinul subțire se elimină o cantitate mică de bilă, bilirubină conjugată și respectiv se formează mai puțin urobilinogen care este eliminat cu urina. În intestinul gros se determină mai puțin stercobilinogen, materiile fecale fiind slab colorate, hipocolice, apare steatoreea (eliminarea grăsimilor neasimilate cu masele fecale). În fracția sumară de urobilinoizi a urinei (stercobilină și urobilină), predomină cantitatea de urobilină dar este prezentă și o cantitate bilirubină conjugată (trece filtrul renal). Culoarea urinei este întunecată, brună.

Icterul posthepatic (mecanic) este determinat de obstrucția căilor biliare intra- sau extrahepatice în cadrul coleditiazei, bolilor parazitare (lamblioza), tumorilor, compresia căilor biliare de tumori ale pancreasului, prin bride postinflamatorii etc.

Metabolismul pigmentilor biliari în icterul posthepatic

Acumularea bilei în căile biliare este urmată de creșterea presiunii intrahepatice, dilatarea capilarelor biliare, ruperea și refluarea bilei în sistemul limfatic apoi în hemocirculator- colemlie. Colemlia este însoțită de hiperbilirubinemie (pe seama fracției de bilirubină conjugată). În intestinul subțire se elimină o cantitate mică de bilă, se formează puțin urobilinogen. În intestinul gros se formează puțin stercobilinogen, materiile fecale sunt decolorate cu conținut sporit de grăsimi (steatoreea). În urină se determină bilirubină conjugată și acizi biliari, culoarea urinei fiind întunecată.

Colestaza reprezintă o stare patologică caracterizată prin acumularea bilei în căile biliare ca rezultat al dereglării secreției bilei. Ea poate fi primară (*colestaza intrahepatică*) și secundară (*colestaza extrahepatică*).

Colestaza intrahepatică este determinată de dereglarea mecanismelor biliosecretorii ale hepatocitelor.

Colestaza extrahepatică este cauzată de obturarea sau comprimarea căilor biliare extrahepatice.

Colemia reprezintă un sindrom complex determinat de pătrunderea 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 sinusal, conduc la diminuarea numărului de impulsuri în nodului sinusal și la apariția bradicardiei sinusale, diminuarea debitului cardiac cu instalarea stării colaptoide (micșorarea presiunii arteriale).

Acizii biliari excită terminațiunile nervoase ale pielii ceea ce provoacă *prurita*. Ei leagă ionii de Ca^{++} ceea ce conduce la tulburarea coagulabilității sângelui.

Coma hepatică – reprezintă un sindrom caracterizat prin tulburări hepato-cerebrale ca rezultat al necrozei masive a parenchimului hepatic.

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 porto-cavale, frecvent întâlnite în insuficiența hepatică (în special în ciroză), produșii toxici din intestin ocolesc ficatul pătrunzând direct în circulația generală și de aici în structurile celulare, inclusiv în neuroni.

Principiile farmacoterapiei afecțiunilor hepatice

Tratamentul afecțiunilor hepatice se bazează pe următoarele principii:

- tratamentul etiotrop- direcționat spre înlăturarea sau diminuarea acțiunii factorului nociv;
- tratamentul patogenetic- are ca scop înlăturarea lanțurilor patogenetice a afecțiunilor hepatice și include: dietoterapia, administrarea polivitaminelor, tratament de dezintoxicare, corecția echilibrului hidro-electrolitic, administrarea hepatoprotectoarelor, antioxidanțelor, preparatelor lipotrope;
- în cadrul hepatitelor virale administrarea interferonului pentru inhibarea acțiunii citopatogene a virușilor;
- în scopul micșorării agresiei imune sunt utilizate imunodepresantele, glucocorticoizii.