

mărește conținutul ionilor de Na și K, se micșorează conținutul ionilor de H și de calecreină ; în ulcerul gastric apare hipersalivația, se mărește de 1,5 ori Ig A, la 50% de bolnavi în salivă apare *Candida* ; în hepatita virală în salivă sunt prezente Ig specifice virusului hepatic de tip "A" ; în diabetul zaharat are loc creșterea activității amilazelor, mărirea concentrației glucozei și a ionilor de K, și, de asemenea apare *Candida*.

Așadar, schimbările evidente în compoziția salivei în majoritatea cazurilor corelează cu disfuncția diferitor segmente ale tractului gastrointestinal.

## 21. FIZIOPATOLOGIA FICATULUI

Ficatul efectuează mai mult de 500 funcții diferite, fiecare fiind esențială pentru viață. Majoritatea proceselor biochimice desfășurate în ficat sunt orientate spre menținerea constanței mediului intern al organismului.

Funcțiile esențiale ale ficatului sunt următoarele:

1 funcția de glicostat: atunci când nivelul glucozei în sânge este crescut, ficatul sintetizează glicogenul și-l depozitează în hepatocit, iar când nivelul glucozei în sânge scade transformă glicogenul în glucoză;

2 funcția digestivă exercitată de acizii biliari – activarea lipazei pancreatice, emulsionarea grăsimilor, scindarea și absorbția lipidelor și a vitaminelor liposolubile (A,D,E,K);

3 funcția excretorie – împreună cu bila în intestinul subțire se excretă și unii metaboliți, de ex., bilirubina conjugată ;

4 funcția de depozitare și vitaminelor A, D, E și K și a vitaminelor grupei B, ionilor de fier, zinc, cupru, mangan ;

5 funcția metabolică – sinteza proteinelor pentru export și a celor specifice (enzimelor, factorilor principali ai procesului de coagulare și fibrinoliză), colesterolului, lipoproteidelor, oxidarea acizilor grași și formarea de corpi cetonici, sinteza ureei și creatinei;

6 funcția de dezintoxicare – biotransformarea substanțelor xenobiotice și detoxificarea diferiților metaboliți toxici, rezultați din procesele metabolice;

### 21.1. Insuficiența hepatică

Insuficiența hepatică reprezintă incapacitatea organului de a efectua una sau a mai multe funcții ca rezultat al lezării hepatocitelor.

Insuficiența hepatică poate fi generată de:

a) factori infecțioși – virusuri și bacterii (virusurile hepatitelor, streptococii, spirochetele ș. a.);

b) factori toxici – substanțe chimice neorganice (compuși fosforului, mercurului, plumbului etc.) și organice (alcoolul etc);

c) factori toxico-alergici – substanțe medicamentoase (sulfanilamide, barbiturice, antibiotice etc., care pot induce stări de hipersensibilizare – hepatite alergice);

d) alergene – serurile, vaccinurile; medicamentele, care pot provoca leziunea hepatocitelor;

e) factori fizici sau mecanici – radiația ionizantă, obturarea mecanică a căilor biliare cu calculi pot conduce la sindromul colestatic cu dereglări secundare ale hepatocitelor;

f) factori alimentari – deficitul de proteine în rația alimentară;

g) factori hemodinamici – tulburările circulației sanguine locale (ischemia, hiperemia venoasă) sau generale (insuficiența cardiovasculară) conduc la hipoxia hepatocitelor, ciroza ficatului;

h) factori endocrini – diabetul zaharat, hipertireoză, obezitate etc.

#### **Manifestările insuficienței hepatice.**

*Dereglarea metabolismului proteic.* În leziunile hepatocitelor se dereglează reacția de transaminare soldată cu sinteza insuficientă de acizi aminași neesențiali (leucină, valină, izoleucină), creșterea conținutului de aminoacizi aromatici (*tirozina, fenilalanina, metionina*). Ca rezultat se blochează sinteza proteinelor, concomitent apare hiperaminoacidemia și aminaciduria.

Una din primele modificări constatate în insuficiența hepatică este tulburarea sintezei albuminelor, ceea ce conduce la diminuarea concentrației de albumine în sânge (*hipoalbuminemie*). Micșorarea cantității de albumine reduce presiunea oncotică a sângelui (*hipoonchie*), favorizând astfel extravazarea lichidului cu instalarea *edemului și hidropiziei*. Are loc și diminuarea sintezei proteinelor specifice (protrombinei, proconvertinei, fibrinogenului etc.), care, în ansamblu cu hipovitaminoza K, conduce la apariția *sindromului hemoragic*. Se constată și tulburarea sintezei ureei, manifestată prin micșorarea cantității de uree în sânge concomitent cu creșterea concentrației de amoniac (*hiperamoniemia*) – survine alcaloza metabolică, iar în fazele tardive – encefalopatia amoniacală.

*Dereglarea metabolismului glucidic* se manifestă prin tulburarea proceselor de *glicogenogeneză, glicogenoliză, gluconeogeneză și glicoliză*. În insuficiența hepatică, glicogenogeneza este diminuată ca rezultat al dereglării funcției mitocondriilor și insuficienței de ATP. Glicogenoliza în insuficiența hepatică este crescută din cauza hipoxiei și acidozei, ceea ce conduce la micșorarea rezervelor de glicogen ale ficatului. Gluconeogeneza în insuficiența hepatică scade din cauza hipoxiei. Hepatocitul alterat nu e capabil să transforme acidul lactic în glicogen, astfel concentrația de acid lactic în sânge crește (lactacidemia). În același timp din cauza hipoxiei predomină glicoliza și degradarea glucozei se oprește la etapa acidului piruvic.

*Dereglarea metabolismului lipidic* în mare măsură depinde de dereglările metabolismului glucidic și mai puțin de cele ale metabolismului proteic. În insuficiența hepatică se constată dereglarea oxidării lipidelor, caracterizată prin oxidarea incompletă a acizilor grași cu formarea de corpi cetonici – *acidul  $\beta$ -hidroxibutiric, acetilacetic și acetona*. Acumularea de corpi cetonici conduce la *acidoză, cetoacidoză*.

În insuficiența hepatică are loc diminuarea sintezei de fosfolipide, lipoproteine cu acumularea în hepatocit a surplusului – apare infiltrația grasă a acestuia.

*Dereglarea metabolismului hidroelectrolitic* este determinată în faptul că în insuficiența hepatică hepatocitele alterate pierd capacitatea de a inactiva aldosteronul – apare *hiperaldosteronismul*, ceea ce explică creșterea reabsorbției ionilor de  $\text{Na}^+$  din tubii nefronului cu instalarea hiperosmolarității interstițiale și intravasculare. Aceasta conduce la excitarea osmoreceptorilor cu eliberarea hormonului antidiuretic, antrenarea concomitentă a reabsorbției crescute de apă cu instalarea *edemului interstițial și oliguriei*. Totodată crește eliminarea prin urină a ionilor de  $\text{K}^+$ , ceea ce conduce la *hiperkaliurie și hipokaliemie*.

*Dereglarea funcției antitoxice* a ficatului conduce la acumularea în organism a diferitor substanțe toxice de origine endogenă și exogenă: amoniac, metaboliți toxici (indol, fenol, scatol, bilirubină), surplus de hormoni (corticosteroidi, hormoni tiroidieni, androgeni, estrogeni, aldosteron, hormonul antidiuretic), substanțe biologice active (histamină, acetilcolină), unele medicamente (sulfamidele, analgezicele, antibioticele) etc.

Starea finală a incompetenței complete a ficatului este *coma hepatocelulară*. Manifestările clinice din cursul 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  $\text{NH}_3$  și produșilor toxici din intestin, care rezultă din hidroliza bacteriană a ureei. La lezarea neuronului participă și alți factori precum ar fi: acțiunea aminelor biogene și a acizilor grași cu catena scurtă, dereglarea metabolismului proteic (hipoalbuminemia), tulburările coagulării sângelui, cetoacidoza, dezechilibrul acidobazic, modificările electrolitice, hiperlactacidemia, hipertensiunea portală. Coma hepatică netratată conduce la moarte.

## 21.2. Tulburările biliogenezei și biliosecreției

*Dereglările biliogenezei* (formarea bilei) se caracterizează prin modificări cantitative ale bilei concomitent cu diverse schimbări în compoziția acesteia.

*Dereglarea biliosecreției* (evacuării bilei) poate surveni ca rezultat al leziunilor organice ale căilor biliare, al obstrucției, inflamației, compresiunii căilor biliare.

Perturbarea proceselor de formare și de evacuare a bilei se manifestă prin câteva sindroame: icter, colestază, acolie, coleemie etc.

### **Icterele**

*Icterul* reprezintă un simptomocomplex caracterizat prin îngălbenirea sclerelor, mucoaselor și pielii, apărută ca rezultat al creșterii cantității de bilirubină în sânge (*hiperbilirubinemia*). Icterul determinat de hiperbilirubinemie este *icterul adevărat*. Îngălbenirea tegumentelor poate apărea și în urma consumului exagerat de morcovi, bostan, administrarea unor substanțe medicamentoase (acrihinei etc.). În asemenea circumstanțe e vorba de *icterul fals*.

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 exagerate cu formarea în cantități mari de bilirubină liberă.

**Etologia.** Factorii etiologici sunt identici cu cei ce provoacă hemoliza (vezi și "Anemiile hemolitice").

**Patogenia.** Hiperhemoliza este veriga patogenică principală a icterului prehepatic (hemolitic) cu instalarea hiperbilirubinemiei (fracției libere).

Cantitatea mare de bilirubină liberă captată în ficat conduce la o intensificare marcată a procesului de conjugare a bilirubinei libere cu creșterea considerabilă și a cantității de bilirubină conjugată. Aceasta din urmă, eliminată împreună cu bila în intestin, conduce la formarea unui surplus de urobilinogen, stercobilinogen și stercobilină, ceea ce determină supracolorarea materiilor fecale, iar în urina colorată intens se depistează o cantitate mare de *urobilinoizi*.

Este cunoscut că bilirubina indirectă este toxică pentru organism, de aceea acumularea ei în sânge poate leza hepatocitele și, respectiv, diminua funcțiile ficatului, inclusiv biliogeneza.

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

**Etiologia.** Factorii etiologici pot fi de origine infecțioasă (bacteriile, virusurile) și neinfecțioasă, printre care: substanțe organice și neorganice cu acțiune hepatotoxică – tetraclorura de carbon, arseniu, fosforul, toxinele ciupercilor otrăvitoare, unele substanțe medicamentoase (clorpromazina, steroizii, tetraciclina), dozele mari de alcool, anticorpii, limfocitele sensibilizate etc..

**Patogenia.** În patogenia icterului hepatic deosebim 3 mecanisme principale:

a) *mecanismul hepatocelular*, determinat de leziunea structurii cu tulburarea funcției hepatocitelor și instalarea sindromului citolitic și a insuficienței hepatice;

b) *mecanismul colestatic*, apărut ca rezultat al stagnării bilei la nivelul hepatocitelor, ceea ce poate complica sindromul citolitic;

c) *mecanismul enzimatic*, generat de defecte ereditare cu tulburarea activității sau sintezei enzimelor responsabile de metabolismul intrahepatic al bilirubinei – deficitul enzimelor microzomale și al mitocondriilor furnizătoare de energie necesară pentru procesul de conjugare.

**Manifestările.** În icterul hepatic, lezarea hepatocitelor va conduce la absorbția retrogradă a bilei (din căile biliare în sânge) cu creșterea bilirubinei conjugate în sânge. Concomitent se constată și creșterea concentrației de bilirubină liberă, ca urmare a activității reduse a glicuroniltransferazei din hepatocitele lezate.

**Colemia** (sindrom complex determinat de pătruderea bilei în sânge) se caracterizează prin mărirea concentrației în sânge a tutu-

ror constituenților bilei: hiperbilirubinemie, hipercolesterolemie, colalemie (prezența acizilor biliari în sânge). 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, bradichininei etc.) insuficient metabolizate și eliminate în sânge din hepatocitele alterate.

Tulburările coagulabilității sângelui în icterul parenchimos sunt consecința hipocalcemiei și sintezei diminuate de proteine specifice (protrombină, proconvertină, accelerină, fibrinogen etc.), necesare în procesul hemostazei, determinând astfel apariția *sindromului hemoragic*.

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

Modificările inflamator-degenerative în această formă de icter sunt mai pronunțate decât în celelalte forme, ceea ce determină dereglarea tuturor funcțiilor hepatice, mai cu seamă a metabolismului intermediar lipidic, proteic, glucidic etc. 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* este prezentă în cantități infime.

În icterul hepatic, cantitatea de bilă excretată în duoden e diminuată - apare hipocolia (micșorarea cantității de bilă evacuată în duoden), iar tulburările digestive sunt mai puțin exprimate decât în *acolie* (lipsa evacuării bilei în duoden), apărută în icterul mecanic.

*Icterul posthepatic* (mecanic) reprezintă creșterea nivelului de bilirubină conjugată în sânge în urma obstrucției, compresiunii sau obturării căilor biliare, cu instalarea sindroamelor de colestază și coleemie.

Factorii etiologici, care conduc la obstrucția, compresiunea sau obturarea căilor biliare sunt calculii în căile biliare (colecistita-

ză), tumorile glandei pancreatice, procesele inflamatoare din căile biliare. Factorii etiologici împiedică pătrunderea bilei în duoden cu lipsa bilei în intestin (acolia), acumularea ei în căile biliare (colestaza). În urma colestazei are loc dilatarea ducturilor și capilarelor biliare, cu reîntoarcerea bilei în căile limfatice și apoi în torrentul sanguin, și apariția sindromului colemic.

Sindromul acolic (mai cu seamă lipsa sărurilor acizilor biliari) conduce la diminuarea procesului de scindare, emulsionare și absorbție a lipidelor – maldigestia, malabsorbția grăsimilor cu apariția steatoreei etc. Decolorarea materiilor fecale se explică prin lipsa stercobilinei.

În lipsa acizilor biliari se poate dezvolta și disbacterioza, care contribuie la intensificarea proceselor fermentative, iar ca rezultat apare meteorismul, slăbește peristaltismul intestinal, cu instalarca constipației. În urină se constată bilirubinurie și cantități mari de acizi biliari (hipercolalurie).

În sânge pătrunde bila (colemia) cu toți constituenții acesteia. Are loc creșterea conținutului de bilirubină conjugată, colesterol, acizi biliari, fosfatază acidă etc. Acizii biliari pot provoca bradicardie și stare colaptoidă, iar prin excitația terminațiilor nervoase ale pielii prurit.

Acizii biliari acționează toxic și asupra sistemul nervos central, atenuând activitatea neuronilor inhibitori ai creierului, ceea ce determină excitație exagerată însoțită de depresie, somnolență ziua și insomnie noaptea etc. Deoarece acizii biliari leagă ușor ioni de  $Ca^{++}$ , ei vor tulbura și coagulabilitatea sângelui.

Din cauza deficitului de vitamina K apar tulburări de coagulabilitate – sindromul hemoragic. Creșterea nivelului de colesterol în sânge (hipercolesterolemia) conduce la depozitarea acestuia în epidermis cu apariția așa-numitelor xantoame.



### 21.3. Manifestările dereglărilor funcției ficatului în organele cavității bucale

Leziunea hepatocitelor și dereglarea funcțiilor lor induce o nuanță icterică a mucoasei cavității bucale, iar localizarea predominantă a icterului la marginea palatului moale este un semn al afecțiunii veziculi biliare și a colestazei. Apare un gust amar în gură, scade sensibilitatea analizatorului gustativ. Foarte des afecțiunile ficatului sunt însoțite de eliminarea compușilor volatili din sânge cu acru expirat – apare halena respiratorie (eliminarea metilmercaptanului), însoțită de un miros neplăcut, fetid.

Mucoasa cavității bucale este de asemenea implicată în procese patologice cauzate de acțiunea factorilor infecțioși, toxici ș. a. În perioada prodromală a hepatitei virale se atestă xerostomie, edemul mucoasei bucale, apariția focarelor de hiperemie în partea vestibulară a suprafeței buzelor. În perioada manifestării maladiei icterul este localizat predominant în regiunea palatului dur și moale. Foarte des apar dereglări microcirculatorii, manifestate prin teleangioectazii, hemoragii, descuamarea epitelului de pe partea dorsală a limbii, însoțită de atrofia papilelor filiforme. Micșorarea persistentă a troficității mucoasei bucale, dereglările microcirculatorii, hipoxia celulară, acumularea metaboliților, diminuarea rezistenței specifice și nespecifice au ca final lezarea ei și apariția croziunilor cu tendință de confluență.

Un semn important al hepatitei infecțioase este îngălbenirea ducturilor excretorii ale glandelor salivare (parotide, sublinguale și submandibulare). Apare hiperplazia epitelului adiacent ducturilor salivare și macerația lui.

Dereglările metabolismului lipidic se pot solda cu apariția de incluziuni de grăsimi (colesterol ș. a.) în mucoasa cavității bucale (granulele Fourdis), pe partea vestibulară a acesteia, în spațiile retromolare și pe mucoasa vestibulară a buzelor. Acumulările sunt bine conturate, de o nuanță icterică.

Unul din semnele caracteristice ale afecțiunii ficatului este apariția microhemoragiilor gingivale ca rezultat al dereglării sinte-

zei factorilor de coagulare și a troficității vaselor, ceea ce poate conduce la gingivite.

În ciroză, pe lângă manifestările menționate ale insuficienței ficatului apare senzația de arsură în regiunea palatului moale și dur în urma excitării terminațiilor nervoase de către acizii biliari, precum și de substanțele biologice active, necrotoxine, fermenți celulari, care nimeresc în sânge în urma lizei hepatocitelor.

Pe fundalul dereglărilor caracteristice evoluției cirozei venulele și venele linguale apar dilatate ca rezultat al măririi presiunii hidrostatice în bazinul venei porta și în vasele anastomozelor porto-cavale.

Unul din factorii, care alterează celulele epiteliale, este deficitul vitaminei A, care poate fi o consecință a dereglărilor absorbției vitaminelor liposolubile (A, D, E, K). Aceasta conduce la hipercheratoză în regiunile supuse mai des proceselor de cheratinizare fiziologică (gingii, palatul moale). Mucoasa bucală se poate atrofia până la descuamarea epitelului. Limba devine netedă, hiperemiată, cu aprofundarea plicelor linguale fiziologice. Pot apărea fisuri laterale și mediane cu încetinirea proceselor de epitelizare și cu predispunere la infecții.

Există o corelație între funcția ficatului și țesutul osos, inclusiv cel alveolar. În cazul hepatitelor și cirozei ficatului se atestă osteoporoza sistemică, denumită „rahit hepatic” (mai des întâlnită la copii), sau osteomalacie „hepatică” (la adulți). La copii această patologie este însoțită de dereglări în creștere (nanism). La pacienți cu afecțiune cronică a ficatului se depistează atrofia țesutului alveolar osos, dereglarea metabolismului proteic și glucidic.

În mecanismele patogenice ale osteoporozei „hepatice” un rol important revine insuficienței endogene a vitaminei D, ca rezultat al dereglării adsorbției intestinale, determinată de insuficiența acizilor biliari.