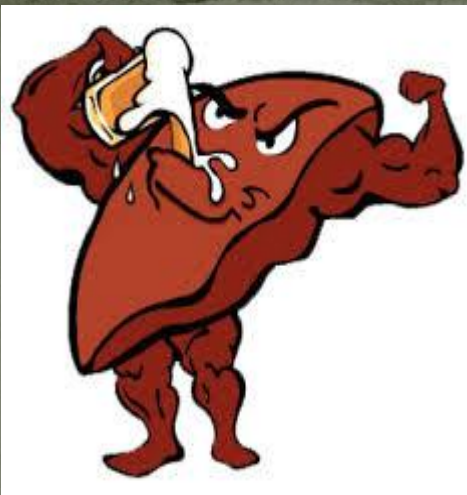




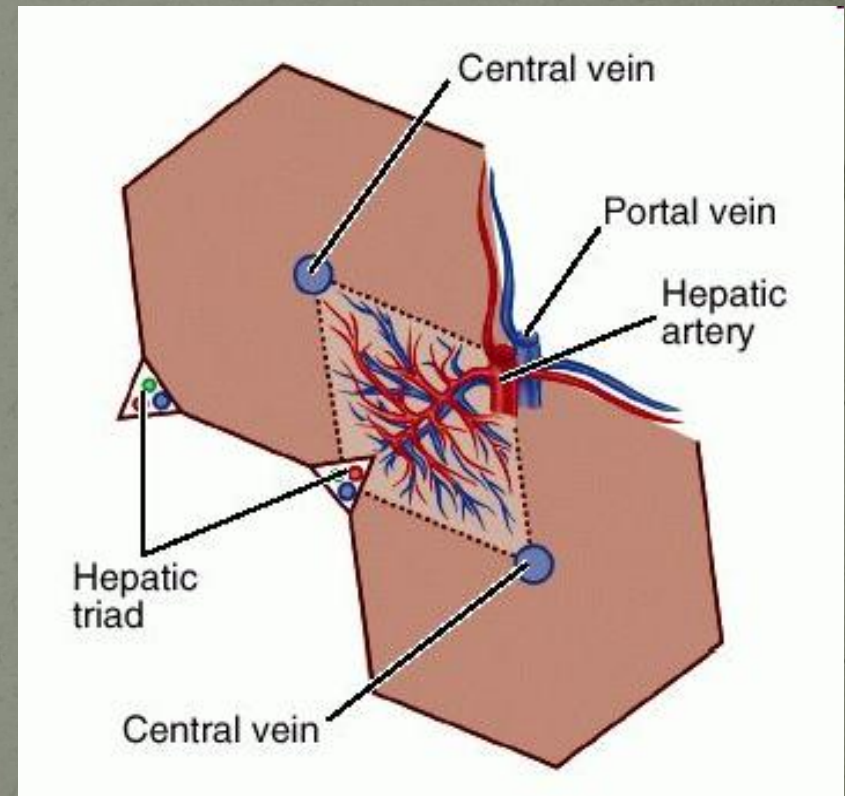
FIZIOPATOLOGIA FICATULUI

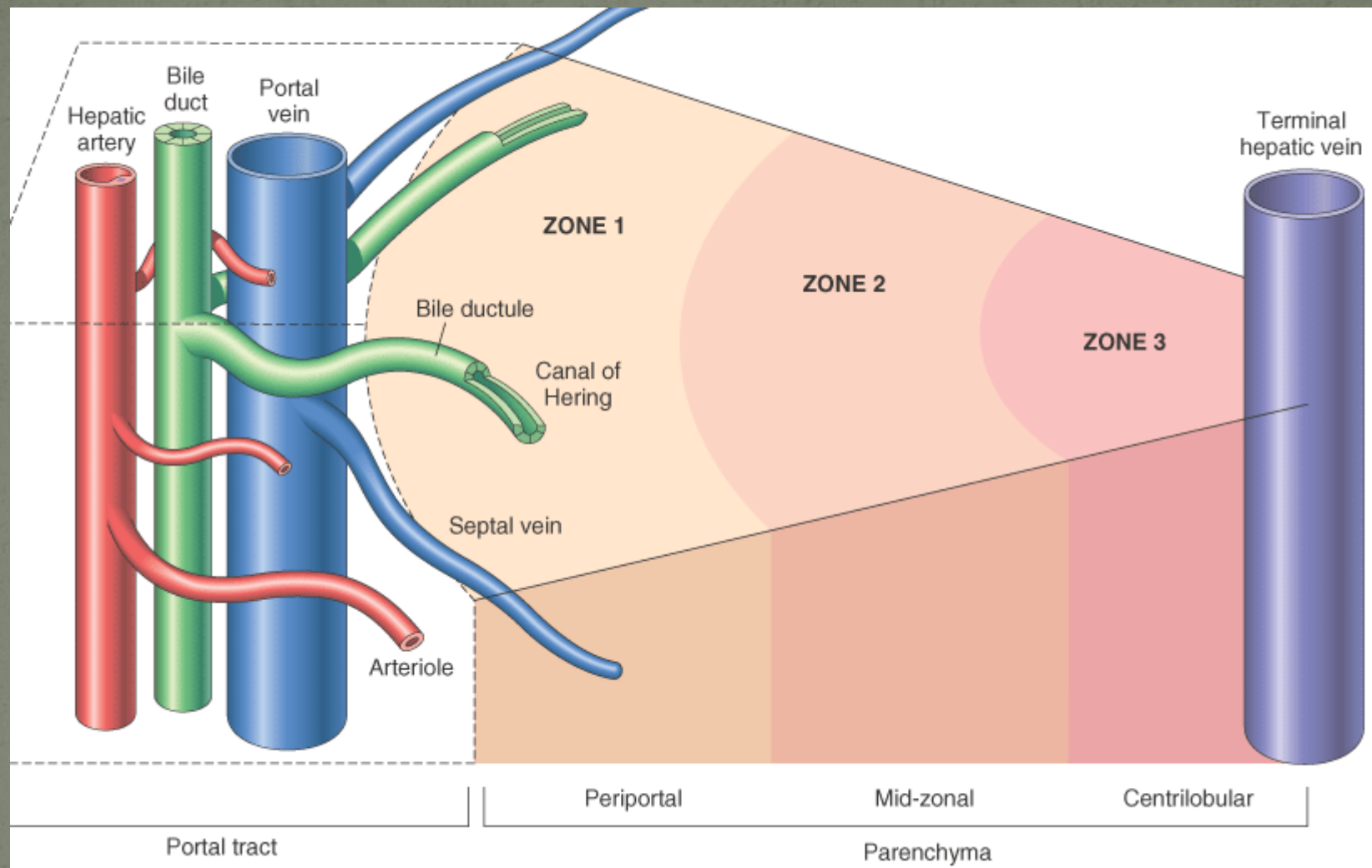
FUNCTIILE HEPATICE

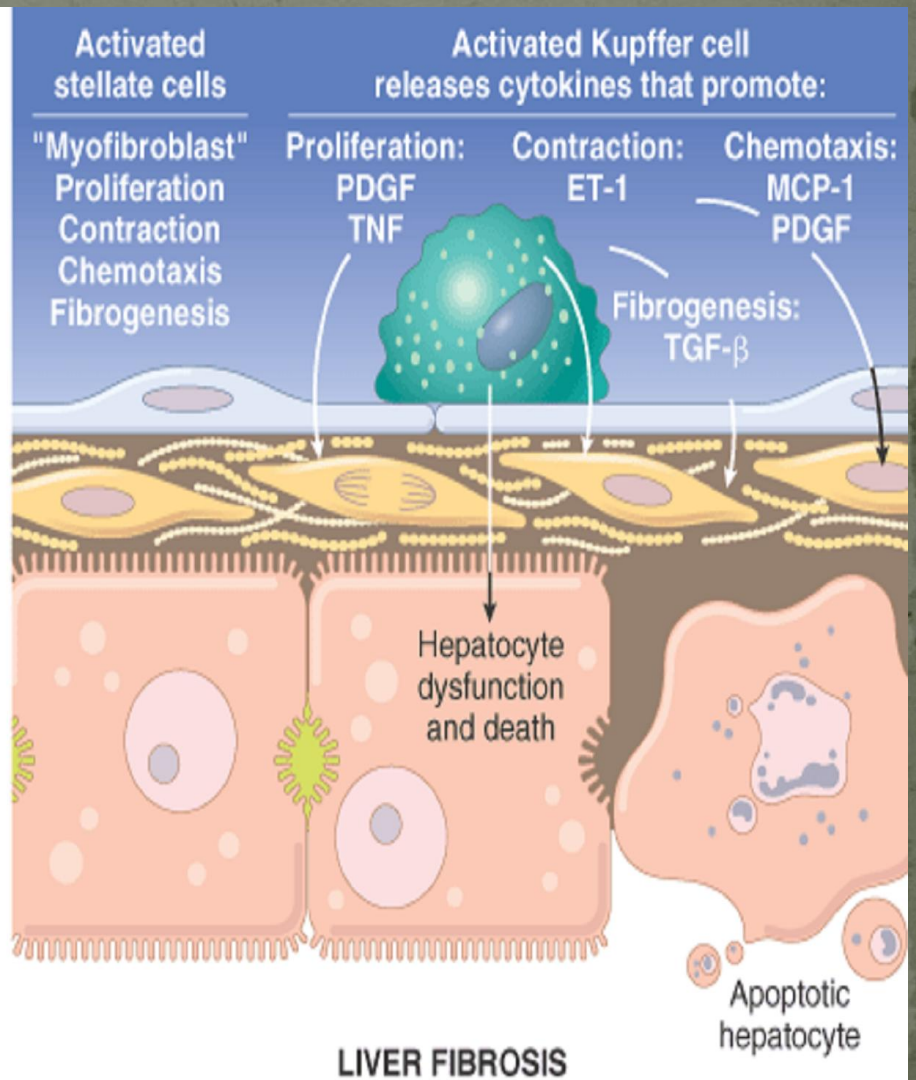
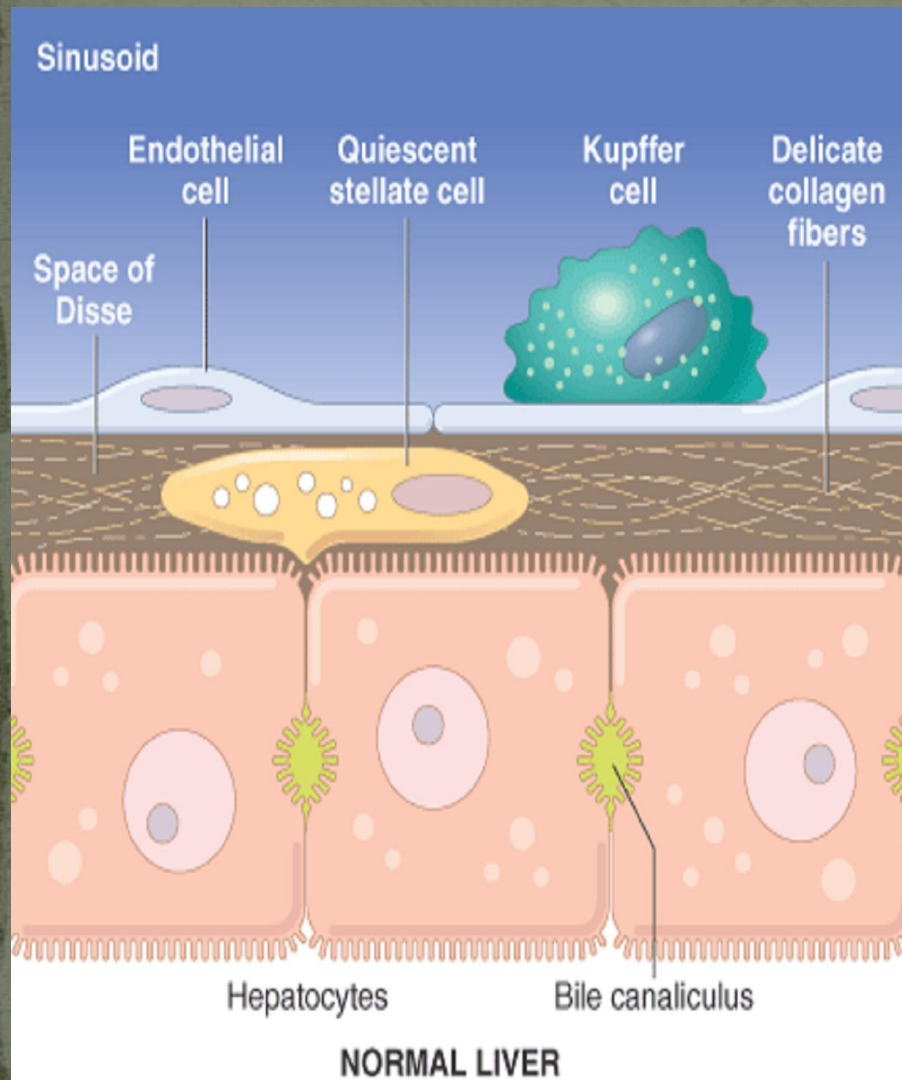
1. FUNCTIA HEMATOPOIETICA
2. FUNCTIA TERMOGENETICA
3. FUNCTIA DE MENTINERE A ECHILIBRULUI HIDROELECTROLITIC
 - Rezervor de sange
 - Formarea limfei
 - Mentinerea presiunii oncotice a plasmei
4. FUNCTIA DE DEPOZIT
 - Depozit de fier
 - Depozit de vitamine
 - Depozit sanguin
5. FUNCTIA BILIOGENETICĂ- EXCRETOARE
6. FUNCTIA DE CLEARANCE, APARARE SI DETOXIFIERE
 - Aparare antimicrobiana
 - Clearance si detoxifiere substante endogene (hormoni,)
 - Clearance si detoxifiere substante exogene
7. FUNCTIA METABOLICA
 - ROL IN METABOLISMUL GLUCIDIC
 - ROL IN METABOLISMUL LIPIDIC
 - ROL IN METABOLISMUL PROTEIC

Structura ficatului – tesutul hepatic

- Unitatea functionala = ACINUL HEPATIC = aria de parenchim tributara aceleiasi vascularizatii si aceluiasi canalicul biliar.
- forma de romb, din doua triunghiuri adiacente, unite prin marginile lor
 - Axul lung - 2 vene centrolobulare
 - Axul scurt - 2 spatii portale.
- se descriu trei zone functionale cu dispozitie concentrica:
 - Zona 1- in apropierea axului scurt
 - Zona 2 - spre a. hepatica
 - Zona 3 - spre vena centrolobulara







Insuficienta hepatica

Insuficienta hepatica este un concept fiziopatologic care defineste deficitul uneia sau mai multor functii hepatice, si poate evolua spre prabusirea acuta sau cronica a intregului complex morfofunctional hepatic.

In evolutia clinica a insuficientei hepatice se deosebesc doua aspecte.

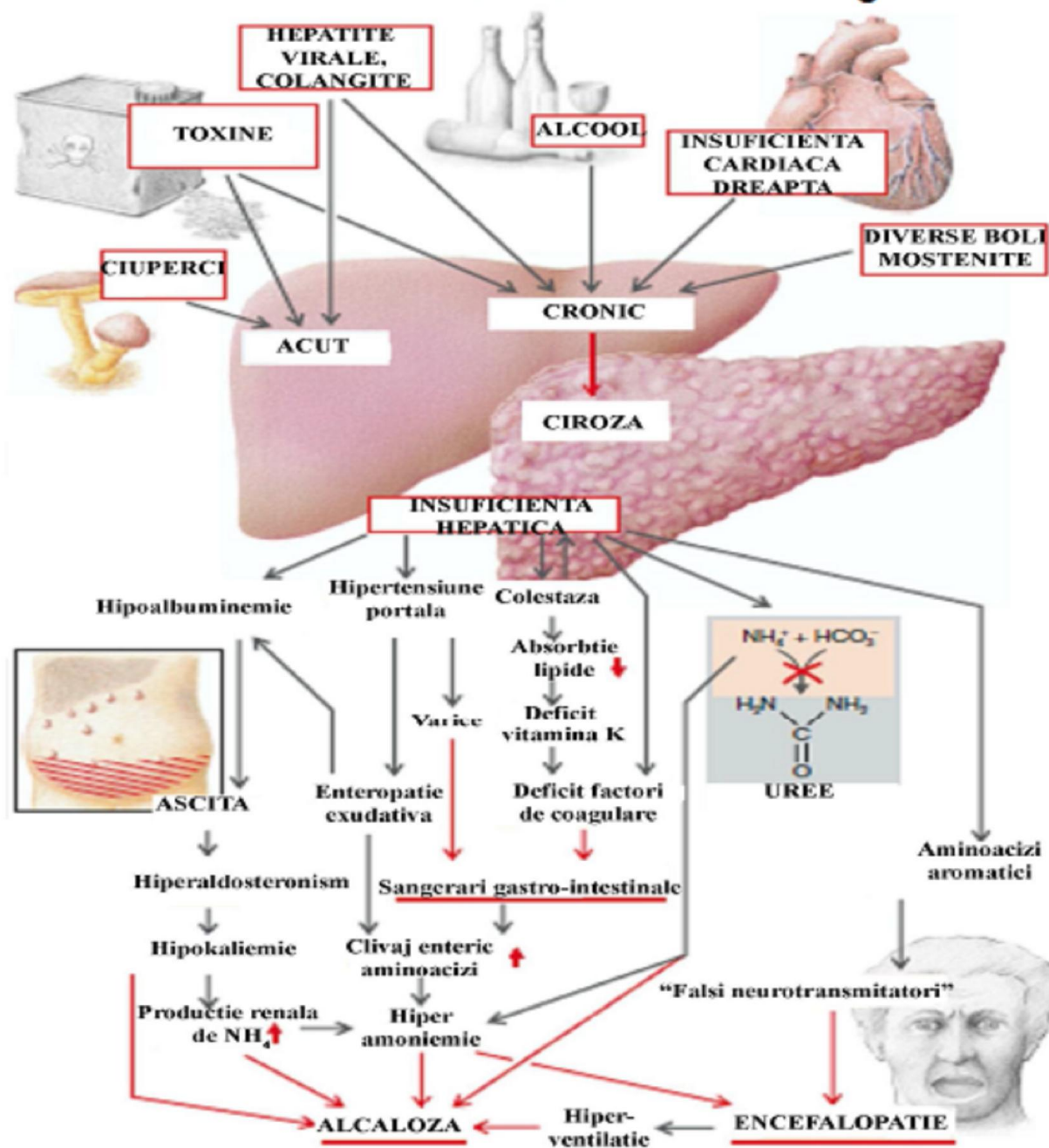
-mica insuficienta hepatica, caracterizata prin leziuni usoare si reversibile, cu mentinerea unor functii in limite normale, cu semnele clinice mascate de fenomenul de asimetrie lezionala;

- marea insuficienta hepatica, caracterizata prin leziuni grave, cu manifestari clinice evidente si grave. Marea insuficienta hepatica apare atunci cand s-a deteriorat 80-90% din capacitatea functionala a ficatului.

Etiologia IH

- Hepatitele virale – A,B,C,D,E; alți vir.
- Hepatitele medicamentoase (antibiotice, neuroleptice, anxiolitice, diuretice, antiaritmice, AINS,
- Cancer a ficatului (primar sau metastatic)
- Hepatita autoimună,
- Intoxicații (CCL4 și al)
- Hepatita și ciroza alcoolică
- Congestia hepatică (IC, tromboza venelor)

Fig. 2. Insuficiența hepatică



- **CIROZA HEPATICĂ**
- **Definiție:** alterarea *irreversibilă* a citoarhitecturii hepatice, caracterizată prin:
 - 1. Lezarea hepatocitelor cu necroză hepatocitară și disfuncție hepatocelulară progresivă
 - 2. Fibroză și regenerare nodulară
 - 3. Alterarea vascularizării hepatice și hipertensiune portală

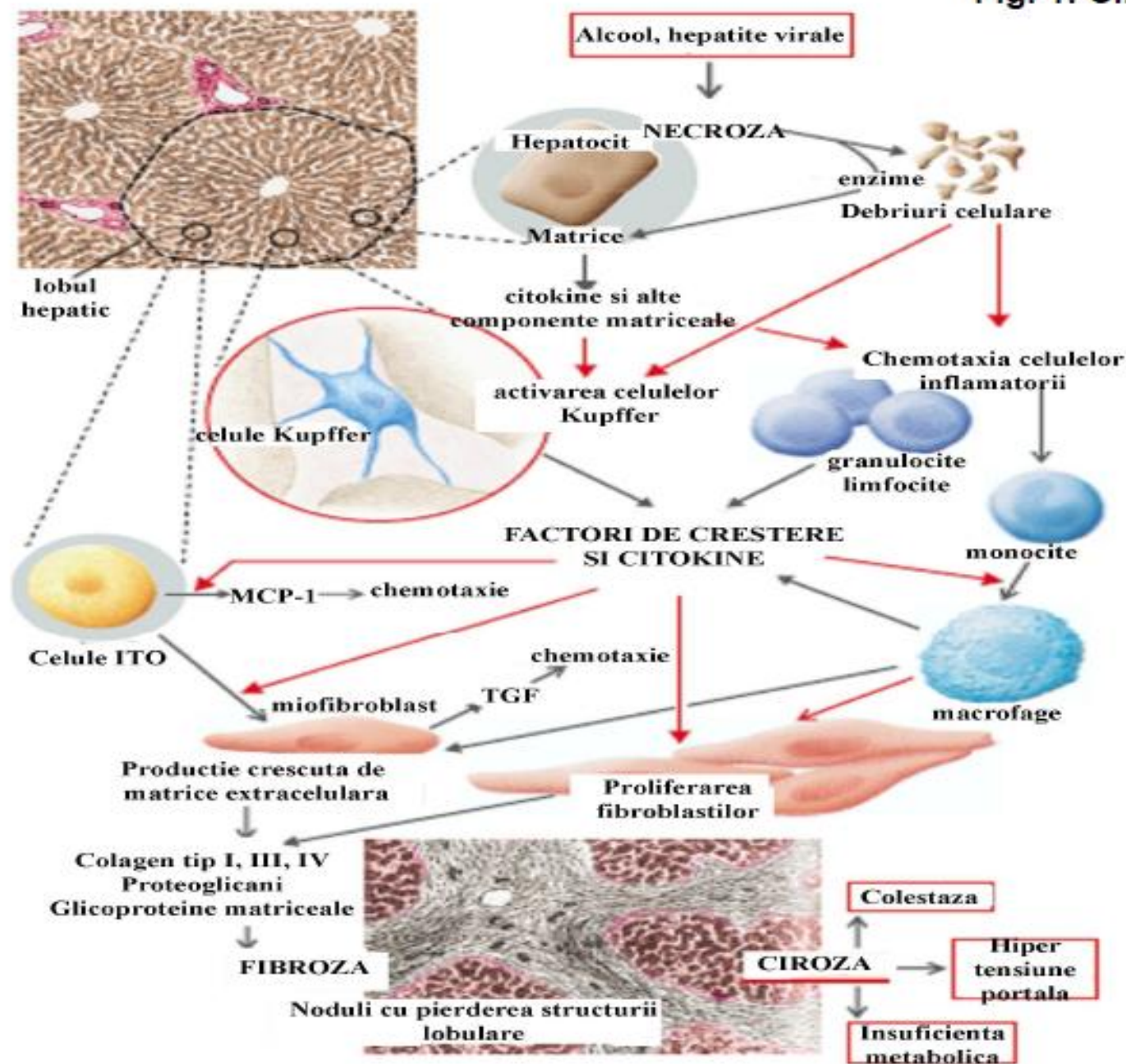
Patogenie generală a IH

F etiologic dereglarea structurii membranei hepatocitului;

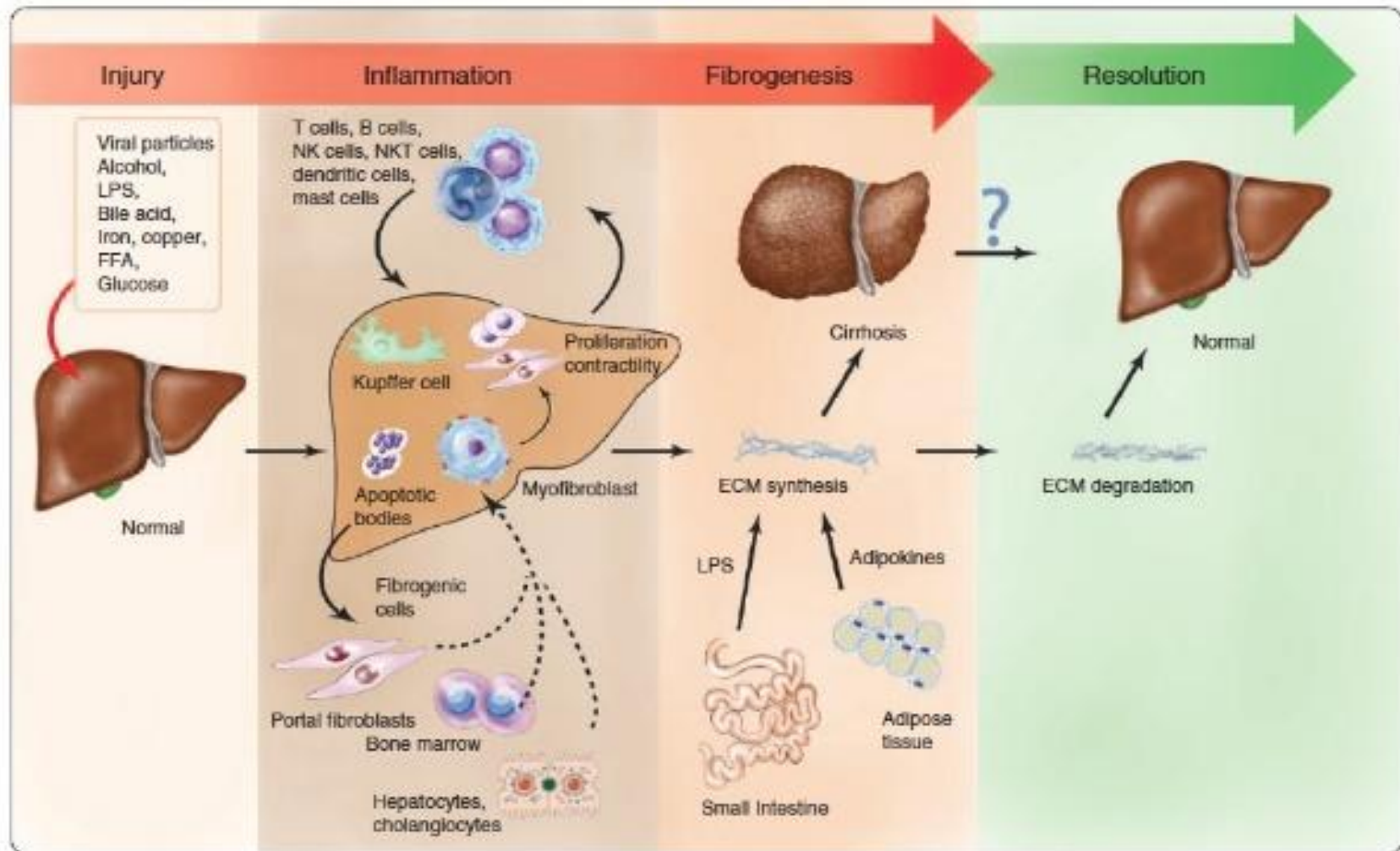
- autoagresie imună,
- activarea enzimelor lizozomale,
- intensificarea peroxidării lipidelor,
- sinteza citokinelor, inclusiv factori de creștere
- distrugerea parenchimului regenerarea și hiperplazia compensatorie, neoformarea țesutului conjunctiv.....

CIROZA

Fig. 1. Ciroza hepatică



Fibrosis progression



- - metabolism energetic celular anormal cu deficit de ATP
- - stres oxidativ crescut cu peroxidare lipidică a structurilor celulare

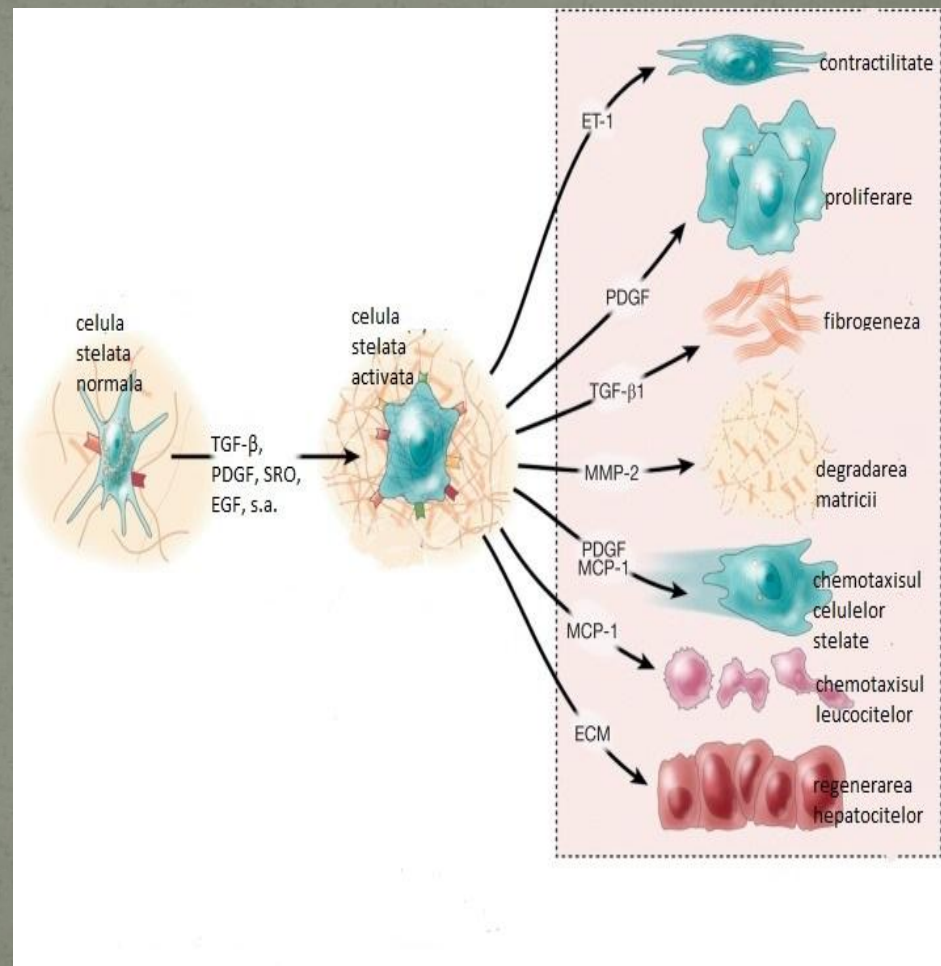
• 2. *Fibroza hepatică cu regenerare nodulară*; constă în:

- Producția crescută și depunere în spațiile Disse de collagen (collagen tip IV, III și I), proteoglicani (decorină, biglican, lumican, agrecan) și glicoproteine (fibronectină, laminină, tenascină, undulină)
 - Proliferarea componentelor matricii extracelulare
- este declanșată de 3 situații distincte:
în cadrul răspunsului imun (v. hep. B)
în cadrul procesului de vindecare/cicatrizare
(intoxicații cu CCl₄, solvenți organici)

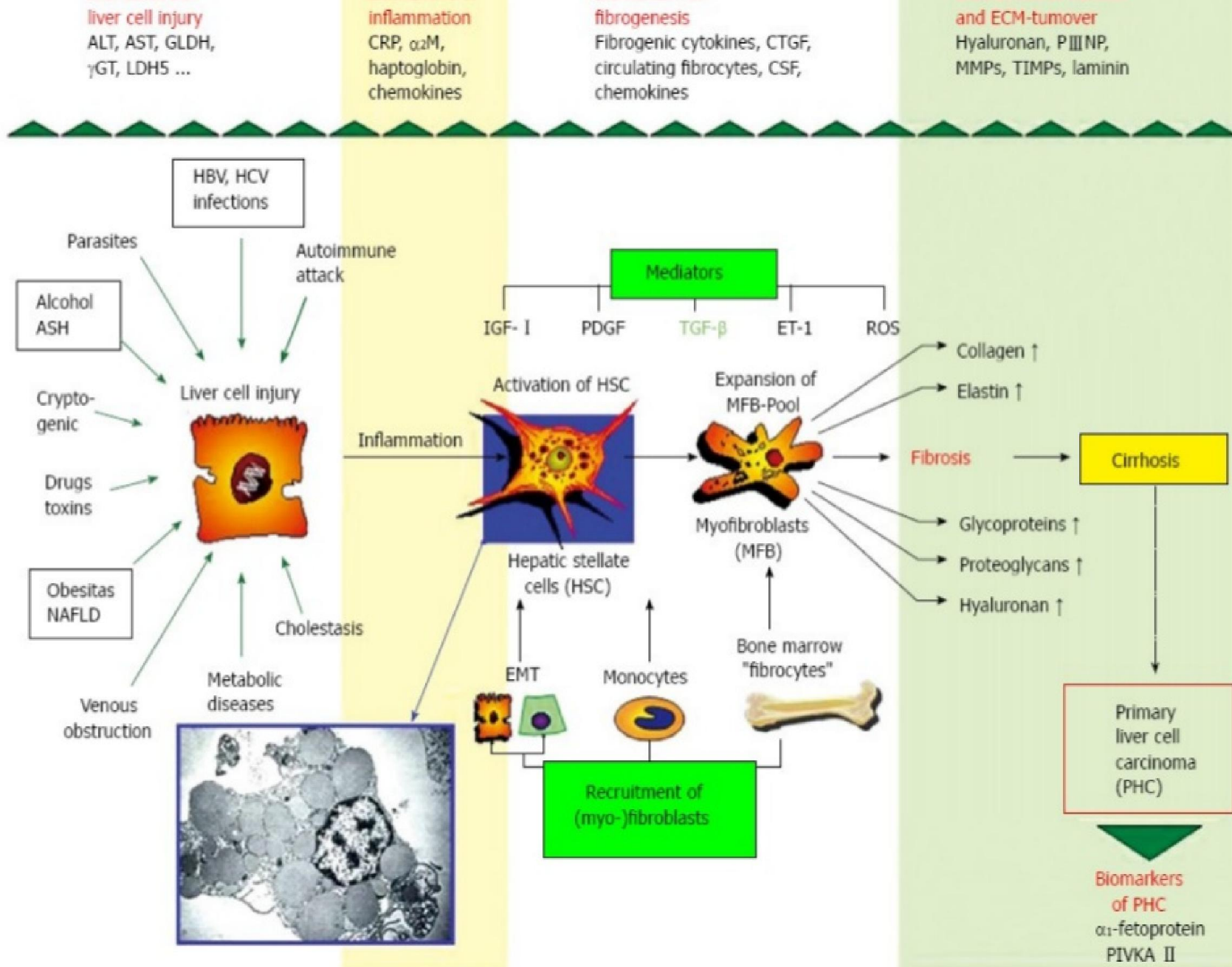
- fibroză **PRIMARĂ**, sub acțiunea unor agenți care activează direct transcripția genică a colagenului (etanolul, Fe^{2+})
- fibroză **SECUNDARĂ** via citokinele proinflamatorii și acțiunea enzimelor lizozomale eliberate prin lezarea hepatocitelor

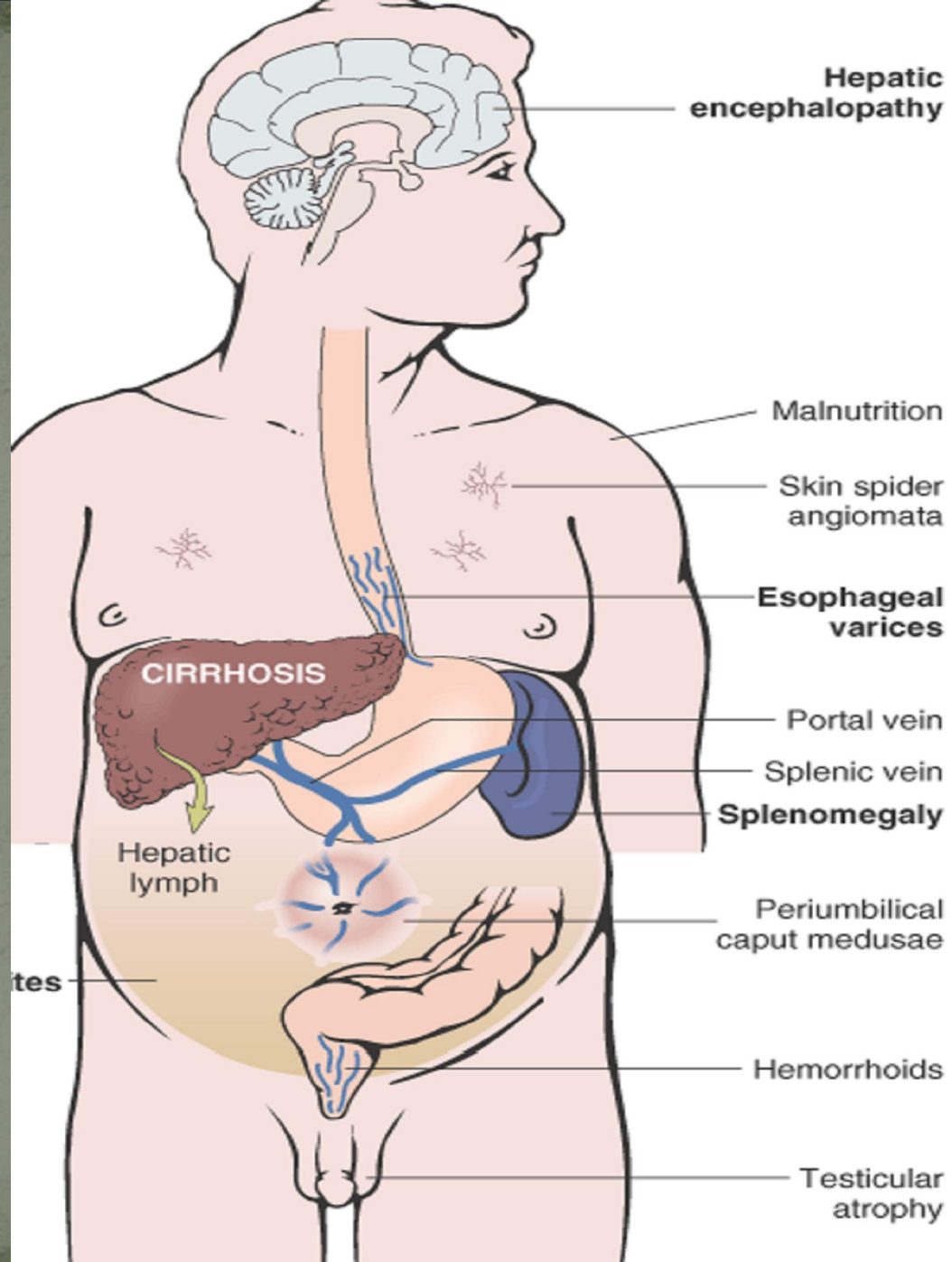
- un rol important îl au alături de **fibroblastele locale** și lipocitele din SRE hepatic (celule ITO), care sub acțiunea unor citokine și factori de creștere eliberate (PDGF, TGF β ₁) de celulele Kupffer activate și celulele inflamatorii atrase local, se transforma în **miofibroblaști** (celule *active*, cu rol în secreția de matrice extracelulară).

TGF- β este cel mai cunoscut inductor al fibrozei. TGF- β este în principal sintetizat de HSCs / miofibroblaste, KCs, LSEC și de către hepatocite. TGF- β 1 induce exprimarea genelor producătoare de matrice și inhibă degradarea ECM prin scăderea expresiei MMP și promovarea TIMP, conducând la depunerea excesivă a fibrelor de collagen și la promovarea fibrozei hepatice .



- **Etapele fibrozei hepatice:**
- Modificarea compoziției matricei extracelulare (faza reversibilă)
- apariția colagenului dens, ce poate forma legături încrucișate
- Formarea legăturilor încrucișate în colagenul subendotelial+proliferarea cel. mioepiteliale (fază ireversibilă) cu apariția nodulilor de regenerare și alterarea arhitectonicii





- **Dereglarea metabolismului glucidic.**
- In insuficienta hepatica se tulbura caile metabolice care asigura **sinteza glicogenului si neogluconeza**, precum si a cele prin care se asigura **glicogenoliza si utilizarea glucozei**.

In urma eforturilor de mentinere glicemiei, in fazele primare ale insuficientei se poate constata **hiperglicemie** prin exces de glicogenoliza. Odata cu avansarea bolii, debitul hepatic al glucozei devine insuficient pentru asigurarea necesarului de glucoza la periferie,

hipoglicemia este constant observata in stadiile finale ale insuficientei hepatice. Cresterea necesitatilor de glucoza la nivel hepatic accentueaza deficitul de energie, ceea ce conduce la hepatonecroza, cu reducerea numarului de hepatocite functionale.

- **Dereglarea metabolismul protidic.**

Afectarea metabolismului protidic se manifesta prin reducerea sintezei de proteine, relevata prin scaderea **albuminelor serice** si a **factorilor de coagulare**.

Ca urmare a efortului compensator al hepatocitului de a regenera structurile distruse, in sange vor creste –

aminoacizii, polipeptidele si amoniacul (prin degradare avansata a proteinelor),

fenomen ce reflecta reducerea capacitatii ficatului de a sintetiza proteine si de a utiliza NH_3 in ciclul ureogenetic (**tulburarea sintezei ureei**).

- Cresterea amoniemiei determina tulburari nervoase grave (apare frecvent sindromul hepato-encefalic)
- scaderea factorilor de coagulare (sintetizati in prezenta vitaminei K) genereaza sindrom hemoragic (coagulopatii)
- hipoalbuminemia favorizeaza aparitia ascitei sau edemelor, prin modificarea presiunii oncotice a sangelui.
- Dereglarea functiei uricolitice se manifesta prin cresterea uricemiei, cu depunerea acidului uric la nivelul seroaselor si articulatiilor (gutA).

- Tulburarea metabolismul lipidic
- Cresterea concentratiei plasmatice a **acizilor grasi liberi** si a **trigliceridelor** se datoreaza reducerii captarii acestora de catre ficat,
- iar **scaderea colesterolului esterificat** si a lipoproteinelor este urmare a reducerii sintezelor pe baza de colesterol.
- incapacitatea hepatocitului de a efectua **sinteza de fosfolipide**, duc la incarcarea sa cu grasimi („ficatul gras”).

- **Scaderea sintezei acizilor biliari** este consecinta perturbarii sintezei din **colesterol**, dar si a activitatii membranare deficitare a polului biliar al hepatocitului.
- Afectarea metabolismului intermediar (mai ales protidic si lipidiC) determina aparitia sindromului de denutritie, care este manifestat prin scaderea in greutate, dominat de distrofia musculara si de deficitul de transportori vitaminici (mai ales pentru vitaminele A, D, E).

- Prin afectarea ficatului se altereaza metabolismul unor hormoni, indeosebi prin deficitul de hidroxilare si conjugare, prin care se realizeaza inactivarea si eliminarea acestora pe cale urinara sau biliara.
- Categoriile de hormoni afectati sunt hormonii steroizi (glucocorticoizi, estrogeni, progesteron, testosteron, aldosteron), a caror concentratie va creste in sange ducand la aparitia disfunctiilor sexuale si a retentiei apei in organism (hiperaldosteronism) cu aparitia edemelor sau a ascitei.

Deficitul funcțional hepatocelular este responsabil de

- Icter (hiperbilirubinemie)
- Sindrom hemoragic (def.fact.de coagulare și componentelor proteinelor structurilor capilare)
- Hipoproteinemie, disproteinemie
- Endocrinopatii
- Hipertensiune portală (cap de meduză, splenomegalie, ascită)
- Encefalopatie portală

- **Ascita** este rezultatul hipertensiunii portale si al hipoproteinemiei, asociate cu hiperaldosteronism si tulburari de circulatie a limfei .
- Ascita apare cu precadere in faza finala a cirozei.

Tulburarile nervoase din **boala hepatocerebrala** se datoreaza in cea mai mare masura excesului de **amoniac** din circulatie. Efectele neurotoxice ale acestuia se vor simti atunci cand in hepatocit este tulburata sinteza **ureei**.

In conditii normale, amoniacul ajunge odata cu sangele la creier, unde este cuplat cu acidul glutamic formand glutamina.

- Encefalopatia hepatica

Este un sindrom neuropsihic secundar insuficientei hepatice grave, cu manifestari ce pot varia de la simple modificari de comportament la letargie, crize convulsive sau coma hepatica.

Encefalopatia hepatică

- este un **sindrom neuropsihic** determinat de:

1. *alterări grave ale funcției hepatocitului*
(hepatite fulminante cu insuficiență hepatică)
2. *prezența șunturilor porto-cave* (ciroză hepatică)

substanțele toxice produse în intestin trec în circulația sistemică și se acumulează la nivelul SNC unde exercită efecte toxice

- **toxinele implicate în patogenia encefalopatiei hepatice** sunt:

- **1. amoniacul**
- - provine din:
 - *descompunerea intestinală a ureei* sub acțiunea unei ureaze bacteriene
 - *dezaminarea bacteriană a aminoacizilor* din proteinele alimentare sau sanguine
- în mod normal *detoxifierea amoniacului* se realizează în:
 - *ficat*: prin transformarea amoniacului în uree (ciclul ureogenetic)
 - *musculatura scheletică*,
 - *SNC*: prin fixarea lui pe acidul alfa-cetoglutamic cu formarea de glutamină
- *rinichi*: NH_3 este eliminat prin procesul de amoniogeneză urinară
- în cazul encefalopatiei hepatice nu se mai realizează detoxifierea amoniacului în ficat

- sarcina de detoxifiere

revine în exclusivitate SNC

mecanismul de detoxifiere exercită efecte nefavorabile asupra metabolismului celulei nervoase

Scade **nivelului energetic celular** (ATP) în **celula nervoasă**:

Apar devieri din calea metabolică normală a acidului alfa cetoglutaric

Scade energogeneza

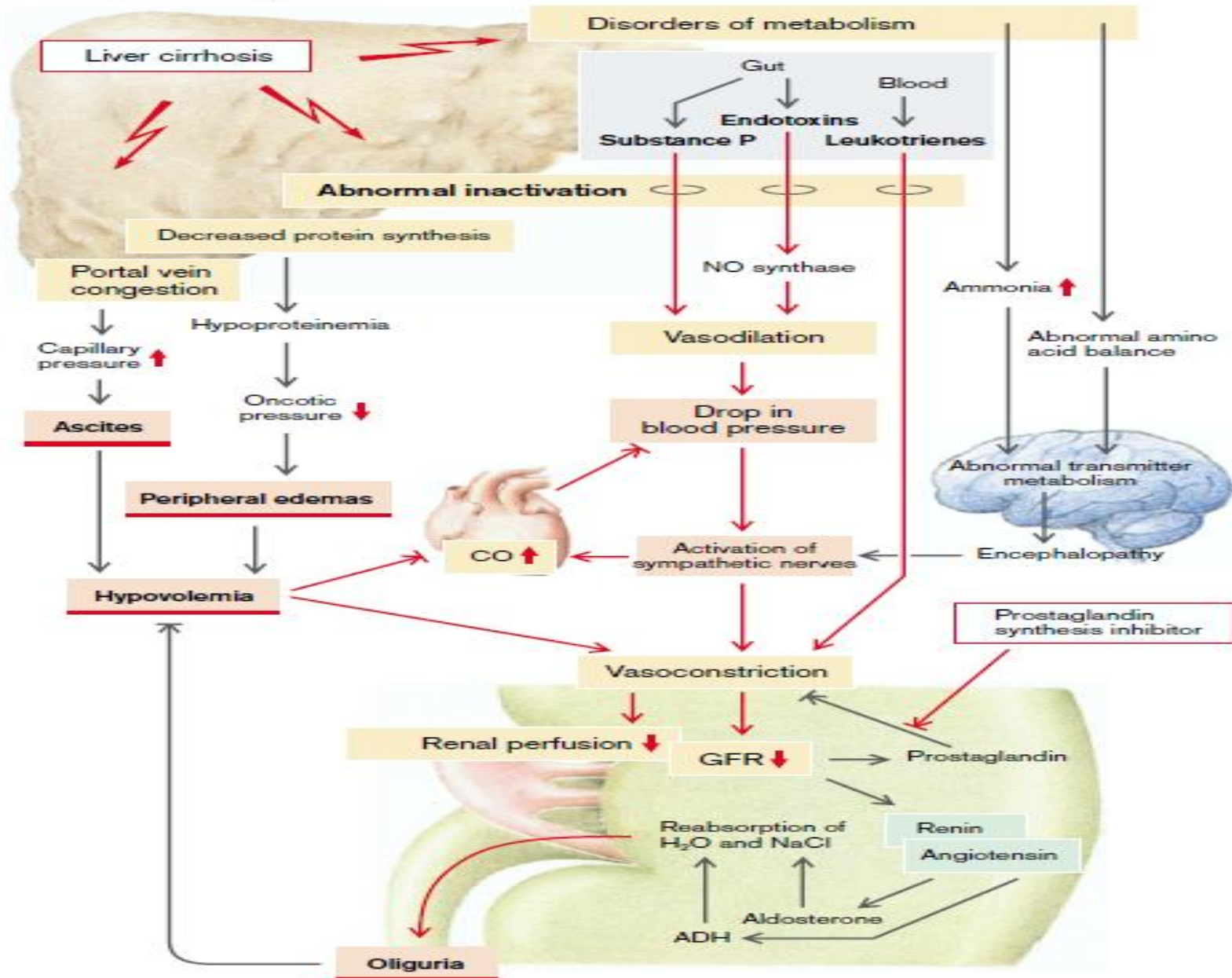
Creste consumul de energie pentru fixarea amoniacului pe acidul alfa-cetoglutaric (fixarea a 2 molecule de NH_3 consumă 8 moli de ATP)

- 2. *acizii grași cu lanț scurt* (butirat, valerat)
- 3. *mercaptanii*; prezența lor în respirația pacienților cu EH este răspunzătoare de "fetorul hepatic"
- 4. *falșii mediatori* (tiramină, octopamină)
 - se formează prin *degradarea bacteriană la nivel intestinal a aminoacizilor aromatici*
 - mecanisme de acțiune = *alterează transmiterea impulsului nervos la nivelul sinapselor centrale* deoarece:
 - se substituie mediatorilor normali
 - blochează sinteza de meditori normali în celula nervoasă
- 5. *alte toxine*: metionina, indolul, fenolii, GABA (la nivel intestinal, este principalul inhibitor al neurotransmiterii cerebrale), benzodiazepinele endogene

- la patogenia EH contribuie și:
- tulburările metabolice care însoțesc decompensarea hepatică:
- *hipopotasemie*
- *alcaloza metabolică*
- *azotemie*
- *Hipoglicemia*
- creșterea permeabilității barierei hematoencefalice cu creșterea *susceptibilității SNC*

- **SINDROMUL HEPATO-RENAL**
- **Definiție:** formă severă de IRA cu debut acut și prognostic infast care apare frecvent la pacienții cu ciroza hepatică
- **Mecanisme:**
 - tulburare funcțională caracterizată prin **vasoconstricție renală severă**
 - reducerea perfuziei renale , scăderea ratei filtrării glomerulare și creșterea reabsorbției tubulare de Na^+ și H_2O ;

A. Hepatorenal Syndrome



- vasodilatația periferică- mediatorii vasodilatației (ex. substanța P) sintetizați în intestin și endotoxinele bacteriene datorită șunturilor porto-cave și distrugerii parenchimului hepatic ajung în circulația sistemică unde exercită un efect vasodilatator intens direct, sau indirect (situația endotoxinelor bacteriene, care stimulează expresia sintezei oxidului nitric -iNOS)
- scăderea volumului arterial efectiv datorită formării ascitei și a edemelor

- la alterarea hemodinamicii renale mai contribuie și:
- - *inactivarea hepatică incompletă a mediatorilor cu efect vasoconstrictor* direct pe rinichi (ex. leucotrienele);
- - *scăderea sintezei hepatice de kininogen* și implicit a disponibilității de kinină vasodilatatoare;
- - *scăderea sintezei renale de prostaglandine vasodilatatoare* (administrarea de inhibitori de ciclooxygenază pe fondul unei capacități scăzute de sinteză a PG datorită absenței precursorilor);
- - un *reflex hepatorenal* declanșat de tumefierea hepatocitelor;
- - tulburările de metabolism lipidic induse de *deficitul de lecitin-colesterolaciltransferază*
(LCAT = enzimă produsă de ficat cu rol important în scindarea sau transformarea lipoproteinelor, a cărei deficiență familială determină leziuni glomerulare și insuficiență renală).

- **Coma hepatica**

Este stadiul final al hepatopatiilor foarte grave și este rezultatul alterării profunde a funcțiilor metabolice hepatocitare.

Mecanismele patogenetice inductoare ale comei hepatice cuprind:

- alterarea transmisiei sinaptice,
- modificarea funcțiilor membranei neuronale
- dereglarea parțială sau totală a metabolismului energetic cerebral.

Hipertensiunea portală

Apare ca rezultat al creșterii rezistenței vasculare la scurgerea sîngelui din sistemul *port* spre cel *cav*.

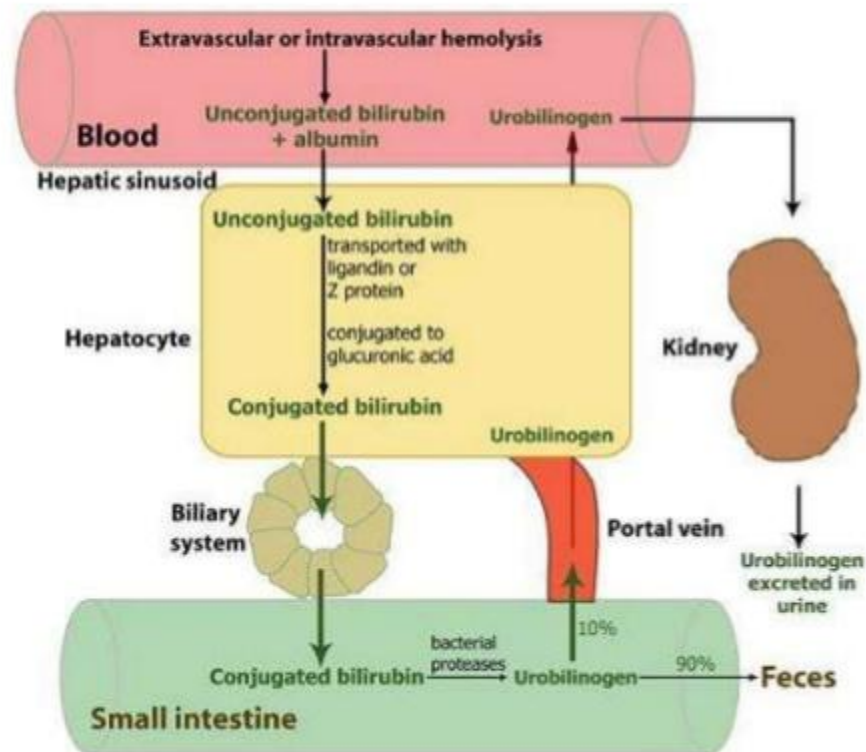
HP din ciroză se instalează datorită obstacolului postsinusoidal și sau sinusoidal realizat de nodulii regenerativi și fibroză.

Presiunea din sistemul port $> 25-30$ cm H₂O (norma 5-10).

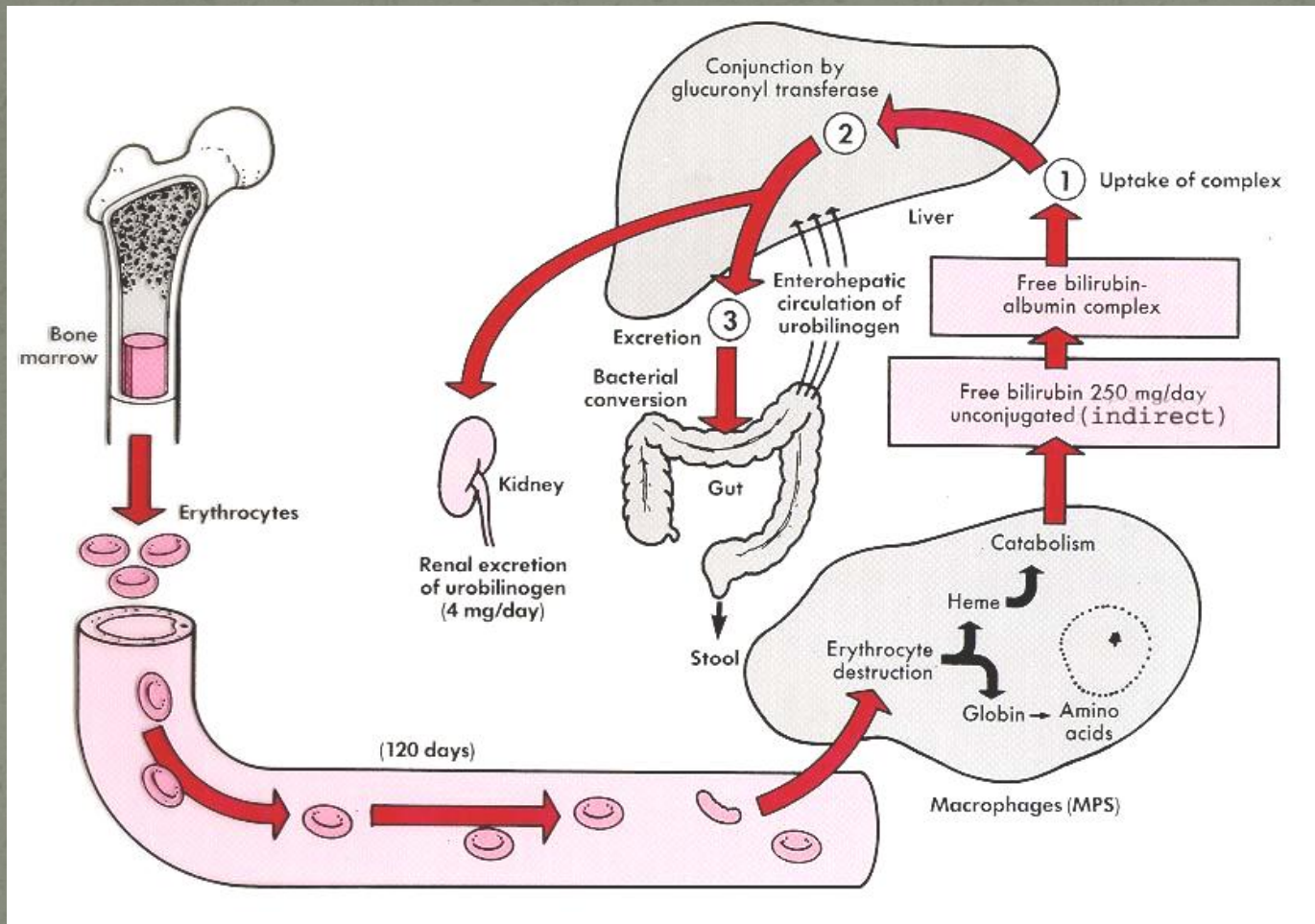
Consecințele hipertensiunii portale

- Dezvoltarea anastomozelor portocavale esofagiene, hemoroidale, paraombelicale (cap de meduză)
- Splenomegalia de stază
- Ascita
- Encefalopatia portală

Bile formation



Pigmenții biliari



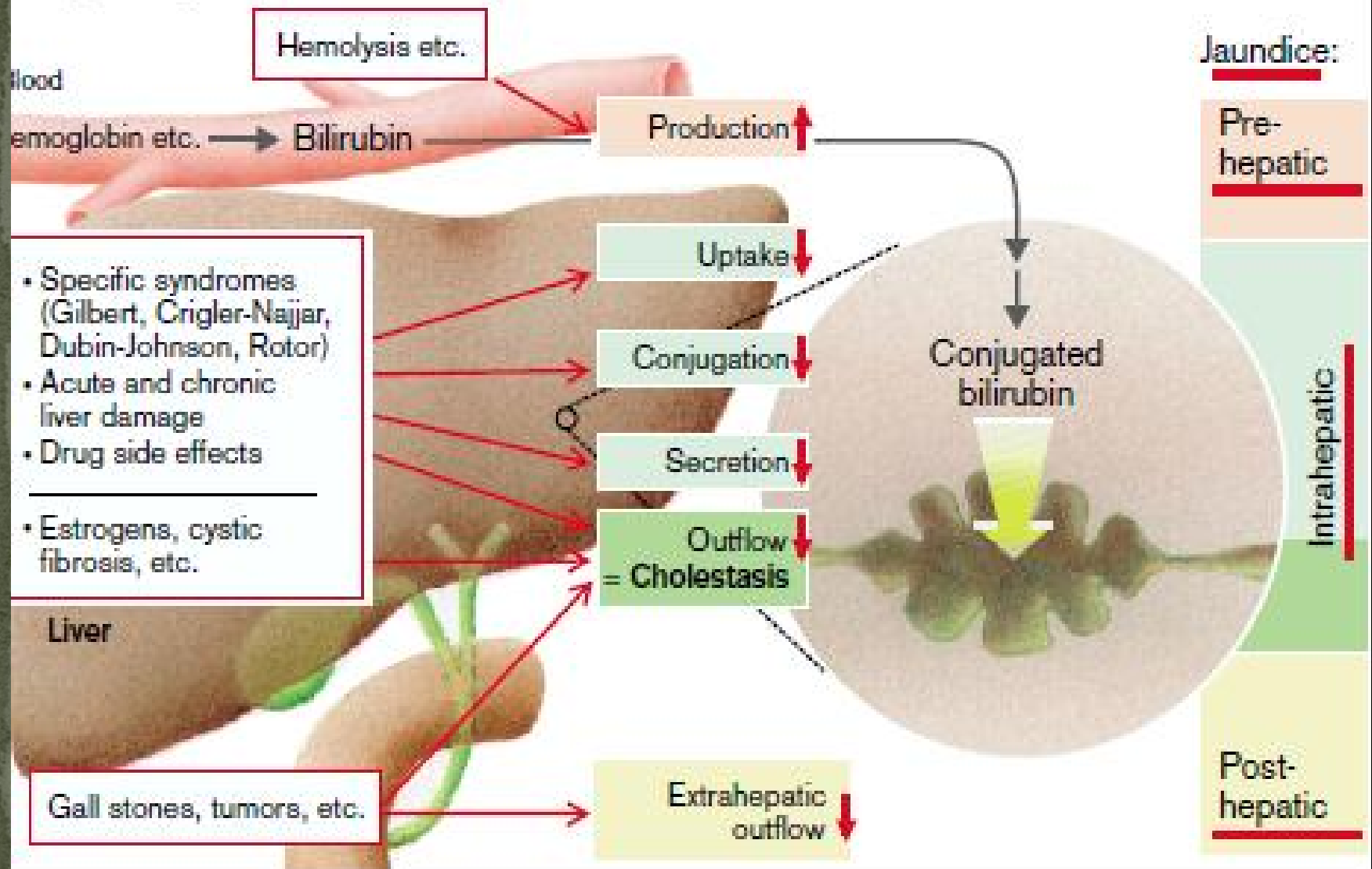
- **Bilirubina** care se formeaza din catabolizarea hemului este insolubila in apa si este cunoscuta sub numele de bilirubina indirecta, libera sau neconjugata. Bilirubina libera este transportata in ser legata de **albumina**.
- Urmatoarele etape ale metabolismului bilirubinei au loc la nivelul ficatului:
 - - bilirubina neconjugata este preluata de catre *hepatocite*
 - Bilirubina este conjugata in celula hepatica cu **acidul glucuronic** si devine hidrosolubila. Aceasta se numeste bilirubina directa sau conjugata. Conjugarea este mediata in prezenta unei enzime care se numeste *glucuronil transferaza*.
 - - excretia in bila a bilirubinei conjugate

- **Funcțiile bilei** sunt importante și se referă la fenomenele de digestie și metabolism:
- 1. Bila contribuie la neutralizarea reacției acide a amestecului alimentar sosit din stomac în intestin.
- 2. Intervine decisiv în digestia grăsimilor, favorizând emulsionarea lor. Stimulează fermenții specifici (lipazele); ajută la absorbția acizilor grași și a unor substanțe solubile în grăsimi (vitaminele AEDK).
- 3. Contribuie la întreținerea peristaltismului intestinal.
- 4. Contribuie la menținerea echilibrului dintre diferiți ioni în cursul digestiei.
- 5. Contribuie la eliminarea unor produși de excreție (pigmenți biliari, medicamente, metale).
- 6. Acționează ca agent bacteriostatic, inhibând creșterea unor germeni patogeni.

- **Icterul** este starea patologica caracterizata prin colorarea in galben a pielii si mucoaselor, a diverselor organe si mai ales a tesutului elastic, datorita cresterii bilirubinemiei. N-17-20 mmol/l
- Icter- bilirubina mai mult de 35mmol/l

- După nivelul la care este perturbat metabolismul bilirubinei, icterele se împart în: **prehepatic (hemolitic)**, **hepatic (hepatocelular)** și **posthepatic (mecanic)**.
- **Icterul prehepatic (hemolitic)** este consecința aportului, la polul sanguin al hepatocitului, a unor cantități crescute de bilirubina neconjugată, care depășesc capacitatea de conjugare a hepatocitului. Acest fenomen apare în hiperhemolize, ca urmare a afectării eritrocitelor (sferocitoză, deficitul de glucozo-6-fosfat dehidrogenază, prezența de hemoglobine patologice), a acțiunii unor substanțe toxice (toluen, H_2S , cloroform, benzol) sau a unor agenți biologici (virusuri paraziti, toxine bacteriene), a bolilor autoimune etc. Nu apare coleemie

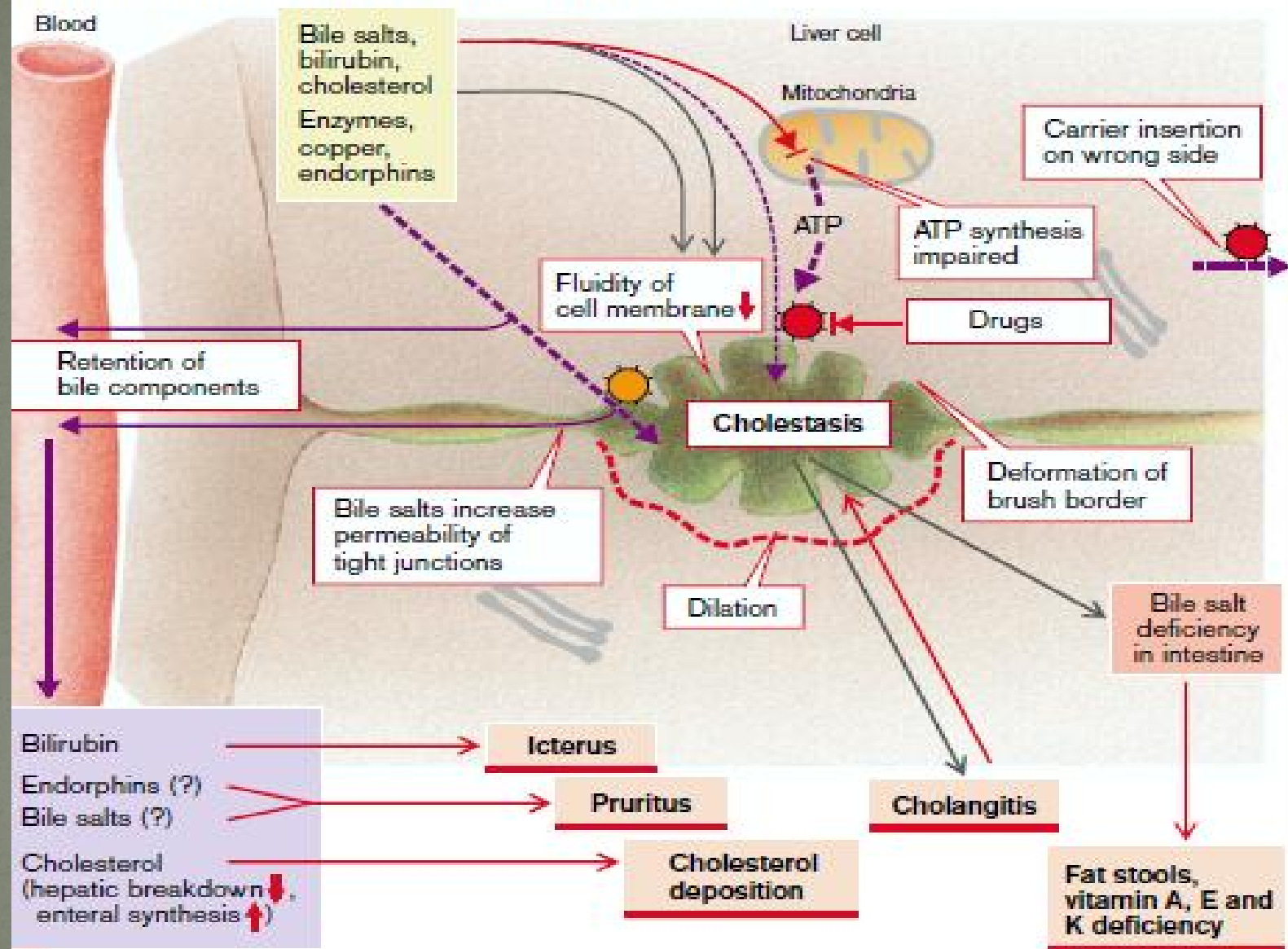
A. Types of Jaundice

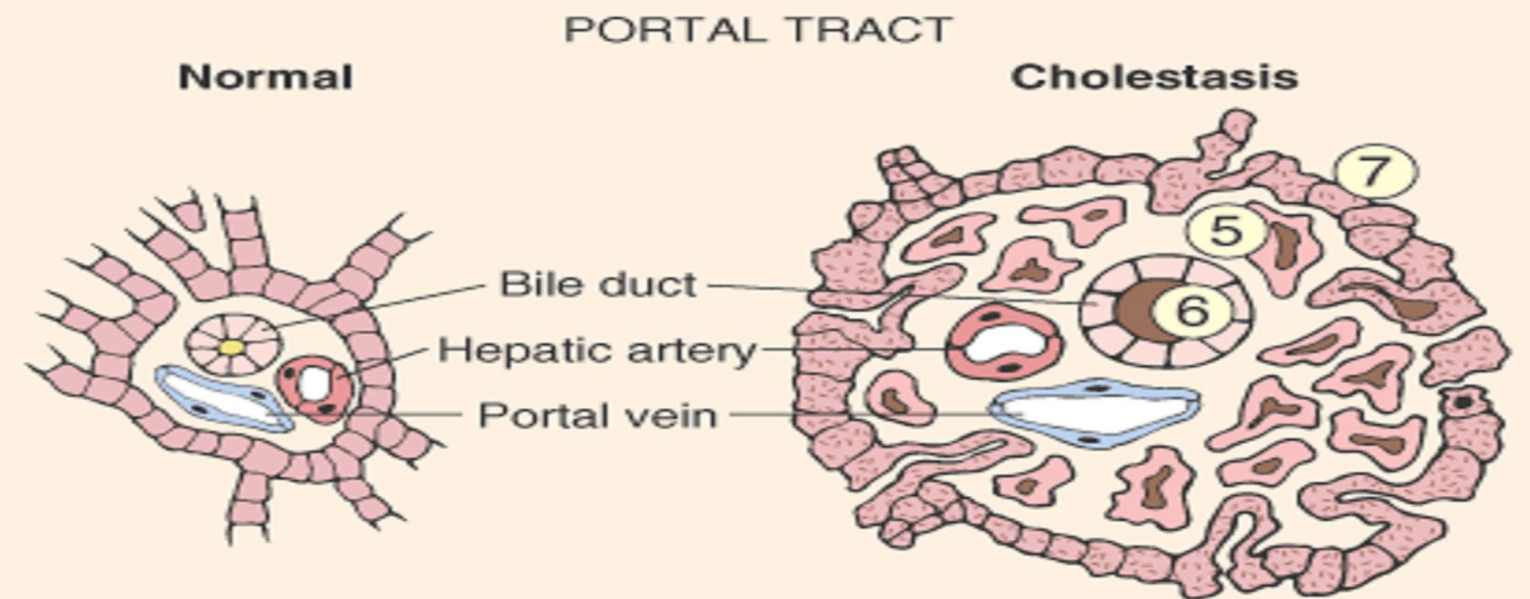
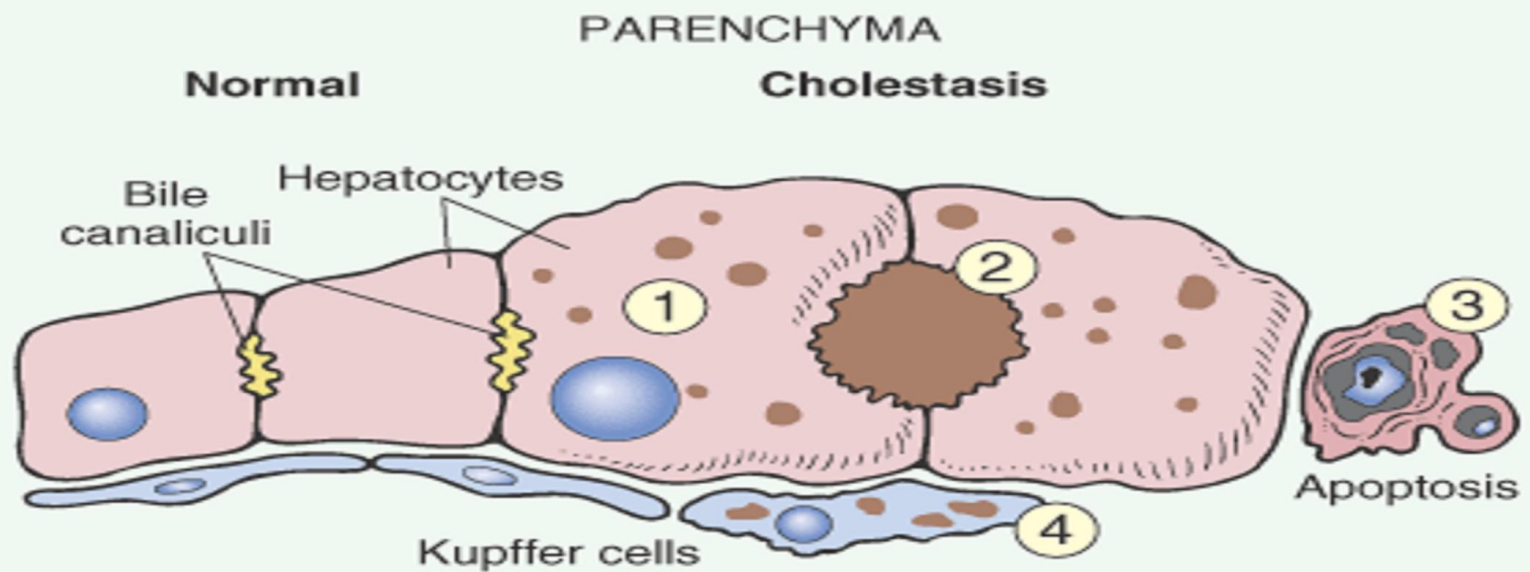


- **Icterul hepatic** (hepatocelular) este consecinta alterarii etapelor de captare, conjugare si excretie a bilirubinei.
- Acest tip de icter apare in: ciroza, hepatite acute si cronice, colestaza intrahepatica, sunt porto-cav, insuficienta cardiaca congestiva, in intoxicatii (tetracolorura de carbon, ciuperci, barbiturice, sulfamide, steroizi, inhibitori ai ovulatiei etc.).
- Ca mecanisme patogenetice sunt incriminate: inhibitia excretiei bilirubinei (in functie de gravitatea leziunilor hepaticE), regurgitarea biliara spre sistemul sangvin prin ruperea structurilor care le separa in mod normal

- **Icterul posthepatic**
- (mecanic) este consecinta obstructiei partiale sau totale a cailor biliare extrahepatice, mai ales a canalului coledoc.
- **Cauzele** care pot induce icter mecanic sunt: litiaza biliara, duodenita, colecistita, compresiunile tumorale, angajarea parazitilor pe canalul coledoc, spasmul sfincterului Oddi etc.
- Manifestarile clinice cuprind: icterul intens, materii fecale unsuroase (steatoreE),
- absenta stercobilinei din fecale si a urobilinogenului din urina (decolorarE),
- prezenta bilirubinei conjugate in sange si urina.

5. Mechanisms and consequences of cholestasis





- Acestora li se asociaza accentuarea proceselor de fermentatie si putrefactie intestinala,
- deficitul de absorbtie a lipidelor si vitaminelor liposolubile,
- tulburari de coagulabilitate
- acumularea acizilor si sarurilor biliare in sange, fenomen care se soldeaza cu tulburarea activitatii sistemului nervos, a aparatului cardiovascular, a organelor hematopoetice