



GLANDELE ANEXE ALE TUBULUI DIGESTIV

Glandele anexe ale tubului digestiv sunt organe parenchimatoase localizate în afara peretelui tubului digestiv, care își trimit secreția exocrină în lumenul tubului digestiv. Secreția acestor organe are un rol deosebit în procesele de digestie și absorbție care au loc în tubul digestiv.

Sunt reprezentate de:

- glandele salivare;**
 - pancreasul exocrin,**
 - ficatul și căile biliare extrahepatice.**
- 

I. GLANDELE SALIVARE

Saliva reprezintă un amestec apos de diverse substanțe organice și anorganice secretate de numeroase glande de mici dimensiuni, numite **glande intramurale** sau **intrinseci**, situate în corionul mucoasei bucale (glandele labiale, jugale, palatine) sau în mucoasa și scheletul muscular al limbii și de trei perechi de glande, numite **glande extrinseci**, organe anatomice distincte, situate în apropierea cavității orale. Aceste ultime glande sunt reprezentate de **glandele parotide**, **glandele submandibulare** și **glandele sublinguale**.

Toate glandele salivare mari prezintă aceleași elemente structurale și au același tip de organizare morfologică. Ele sunt formate dintr-o componentă epitelială, **parenchimul** și o componentă conjunctivă, **stroma**. Interrelațiile dintre stromă și parenchim au determinat împărțirea glandelor salivare în lobi și lobuli, unități structurale și funcționale relativ independente, deoarece glandele salivare mari sunt glande compuse.



Parenchimul glandular este constituit, la rândul său, din:

- componenta secretorie;
- componenta excretorie.

Componenta secretorie este formată din acini seroși, acini mucoși sau acini micști.

Acinii seroși au o formă sferică sau ovalară, sunt formați din celule piramidale care delimitează un lumen îngust și stelat. Nucleul celulelor este rotund, normocrom, nucleolat, dispus în treimea inferioară a celulei. Citoplama este neuniform bazofilă: la polul bazal este intens bazofilă datorită faptului că aici se găsesc cantități mari de reticul endoplasmic rugos, ribozomi liberi și poliribozomi, în timp ce polul apical este slab bazofil sau conține granule acidofile de **zimogen**. Organitele citoplasmaticе sunt bine reprezentate: ARG, dispus supranuclear, este format din saci aplatizați și cisterne care participă la formarea granulelor de secreție; mitocondriile sunt, de asemenea, bine reprezentate dispuse preponderent la polul bazal, lizozomii și peroxizomii sunt răspândiți neuniform în citoplasmă.

Acinii seroși sunt înconjurați de celule stelate, **celulele mioepiteliale**, care se jonctiunează între ele prin desmozomi și posedă proprietăți contactile datorită faptului că au în citoplasmă miofilamente de proteine contractile cu diametrul de 4-8 nm.





Acinii mucoși au o formă ovalară sau sferică, sunt de dimensiuni mai mari decât acinii seroși și sunt formați din celule trapezoidale sau piramidale care delimitează un lumen mai larg decât al acinilor seroși. Celulele prezintă un nucleu turtit, hipercrom dispus la polul bazal. Tot la polul bazal se găsesc și organitele citoplasmice (mitocondriile, reticulul endoplasmic, ARG, etc). Cea mai mare parte a celulei este ocupată de vacuole de mucus PAS-pozitiv, format din mucine neutre și acide care, în colorațiile uzuale (hematoxină-eozină, tricromice) dau un aspect vacuolar citoplasmei. Mucusul se colorează specific cu Acidul Periodic Schiff, cu mucicarmin sau cu albastru alcian.





Acinii micsti sunt de formă ovalară și au cele mai mari dimensiuni. Sunt formați din celule secretoare de mucus dispuse în apropierea canalului de excreție și celule seroase dispuse la periferie. În secțiune transversală componenta seroasă formează o structură semicirculară numită ***semiluna lui Gianuzzi***.





Componenta excretorie este formată din:

- canale intralobulare;
 - canale interlobulare (extralobulare);
 - canalul colector.
- 



Căile de excreție intralobulare au două segmente:

- **segmentul excretor pur**, numit și **canalul intercalar Boll**, format din celule cubice care realizează un canal lung și îngust, ce pornește chiar din lumenul acinului;

- **segmentul excreto-secretor** sau **canalul Pflüger** care continuă canalul intercalar Boll. Canalul Pflüger are peretele format din celule înalte, cilindrice, al căror pol bazal prezintă numeroase pliuri ale membranei plasmatică. Polul apical prezintă diferențieri microvilozitare, iar fețele laterale sunt jonctionate între ele prin zonule ocludens, interdigitații și desmozomi. Nucleul este ovalar, cu axul lung perpendicular pe membrana bazală, normocrom, dispus în 1/2 inferioară a celulei. Citoplasma este bogată în organite: mitocondriile sunt dispuse preponderent spre polul bazal, ARG supranuclear, reticulul endoplasmic rugos apare mai abundent spre polul bazal. La polul apical s-au identificat numeroase granule de secreție.

Celulele prezintă o intensă activitate metabolică atestată de numeroasele sisteme enzimatice prezente în special la polul apical: esteraze, fosfataze acide, succin-dehidrogenaze, etc.

La nivelul canalului Pflüger saliva suferă modificări cantitative și calitative. O parte din apa și electroliții excretați de acini sunt absorbiți și trecuți în sânge, rezultând un proces de concentrare a salivei (proces care poate sta la baza apariției litiazei salivare), în timp ce alte componente biochimice ale salivei sunt sintetizate de către celulele canalului Pflüger și secretate în salivă.





Canalele extralobulare se găsesc în țesutul conjunctiv interlobular. Ele primesc saliva de la mai mulți lobuli. Sunt canale excretoare pure, cu lumenul mult mai larg, tapetate de un epiteliu bistratificat cubic sau bistratificat cilindric.

Canalele extralobulare confluează în canale din ce în ce mai mari pentru ca acestea să formeze canalul colector ce se deschide în cavitatea bucală. Canalul colector prezintă un epiteliu bistratificat cilindric sau pseudostratificat cilindric în care se pot găsi și rare celule caliciforme. Ultima porțiune a canalului colector poate prezenta un epiteliu stratificat, similar cu cel din cavitatea bucală.





Stroma glandelor salivare este formată din:

- capsula glandei;
- septurile conjunctive;
- țesutul interstițial.

Capsula glandei este o structură conjunctivă formată din țesut conjunctiv dens ordonat, bogat în fibre de collagen și fibrocite, care delimitează glanda la exterior și o ancorează mecanic de țesuturile din jur. Fiecare glandă este localizată într-o "lojă glandulară". Din capsulă se desprind septuri conjunctive fine care pătrund în interiorul glandei și împart parenchimul glandular în lobi și lobuli. Pe calea acestor septuri conjunctive pătrund în glandă vasele sanguine și nervii. Glandele salivare sunt bine vascularizate și inervate. Ele primesc atât inervație somatică, dar și vegetativă (simpatică și parasimpatică).

Din septurile conjunctive se desprind elemente conjunctivo-vasculare care se ramifică printre elementele parenchimului glandular (printre acinii și canalele intralobulare), formând țesutul interstițial.

Țesutul conjunctiv interstițial este format din țesut conjunctiv lax în care se găsesc capilare sanguine, capilare limfatice, terminații nervoase libere, microganglioni nervoși, infiltrații limfoide și grupări de adipocite. Pe măsură ce organismul înaintează în vârstă componenta parenchimotoasă se atrofiază, în timp ce componenta stromală se extinde, în special pe dezvoltarea fibrelor de collagen și apariția unui țesut scleros sau prin creșterea cantității de țesut adipos.



Particularități structurale ale glandelor salivare

1. **Glandele parotide** sunt glande pereche situate în loja parotidiană, înapoia ramurii verticale a mandibulei. Sunt **glande seroase pure** formate din acini dispuși în lobi și lobuli; acinii totalizează o suprafață de secreție de circa 7 m². Celulele secretorii prezintă la polul apical granule de secreție PAS-pozitive. Secreția celulelor acinoase este eliberată din celule intermitent, prin merocrinie.

Componenta excretorie este bine reprezentată: canalele intercalare Boll sunt cele mai numeroase, în timp ce canalele Pflüger sunt mai puțin numeroase. Canalele interlobulare confluează și formează **canalul Stenon** care își varsă produsul de secreție în vestibulul bucal, în dreptul celui de-al II-lea molar superior. Secreția glandelor parotide este discontinuă. Ea este un lichid seros, bogat în proteine și săruri de calciu.



2. Glandele submaxilare sunt situate între maxilarul inferior și mușchii planșeului bucal. Sunt glande mixte sero-mucoase formate din acini seroși, acini mucoși și acini mici (domină acinii seroși și sero-mucoși). Suprafața totală de secreție este apreciată la 2 m². Canalele excretoare prezintă următoarele particularități: canalele Boll sunt mai scurte, canalele excreto-secretoare Pflüger sunt mai reduse numeric, iar canalele extralobulare se unesc și formează **canalul colector Warthon** care se deschide în cavitatea bucală la extremitatea inferioară a frâului limbii.

Secreția glandelor submaxilare este continuă. Ea este bogată în glicozaminoglicani.





3. Glandele sublinguale sunt glande salivare mixte, muco-seroase, formate din acini mucoși, acini seroși și acini micsti (domină acinii mucoși și muco-seroși). Suprafața secretorie este apreciată la circa 0,75 m². Componenta excretorie se caracterizează prin lipsa aproape în totalitate a canalelor Boll, iar canalele excreto-secretoare Pflüger sunt foarte scurte. Canalele extralobulare confluează și formează **canalul colector Rivinius**.

Secreția glandelor sublinguale este continuă, alcalină, vâscoasă, bogată în mucină.





Histofiziologia glandelor salivare

Saliva este un lichid incolor, vâscos, conținând apă (98%), și reziduu uscat (circa 1-2%) reprezentat de ioni, săruri minerale, enzime (lizozim, amilază), numeroase polipeptide, mucopolizaharide neutre, imunoglobuline, celule descumate și chiar limfocite provenite din infiltrațiile limfoide. Glandele salivare produc în 24 de ore circa 1000-1500 ml salivă, cu pH ușor acid: 6,35 - 6,85. Salivă are acțiune mecanică, digestivă și antiseptică.

Acțiunea mecanică se exercită asupra alimentelor introduse în gură. Saliva înmoaie sau diluează alimentele, participă la formarea bolului alimentar, iar prin mucusul conținut favorizează deglutiția.

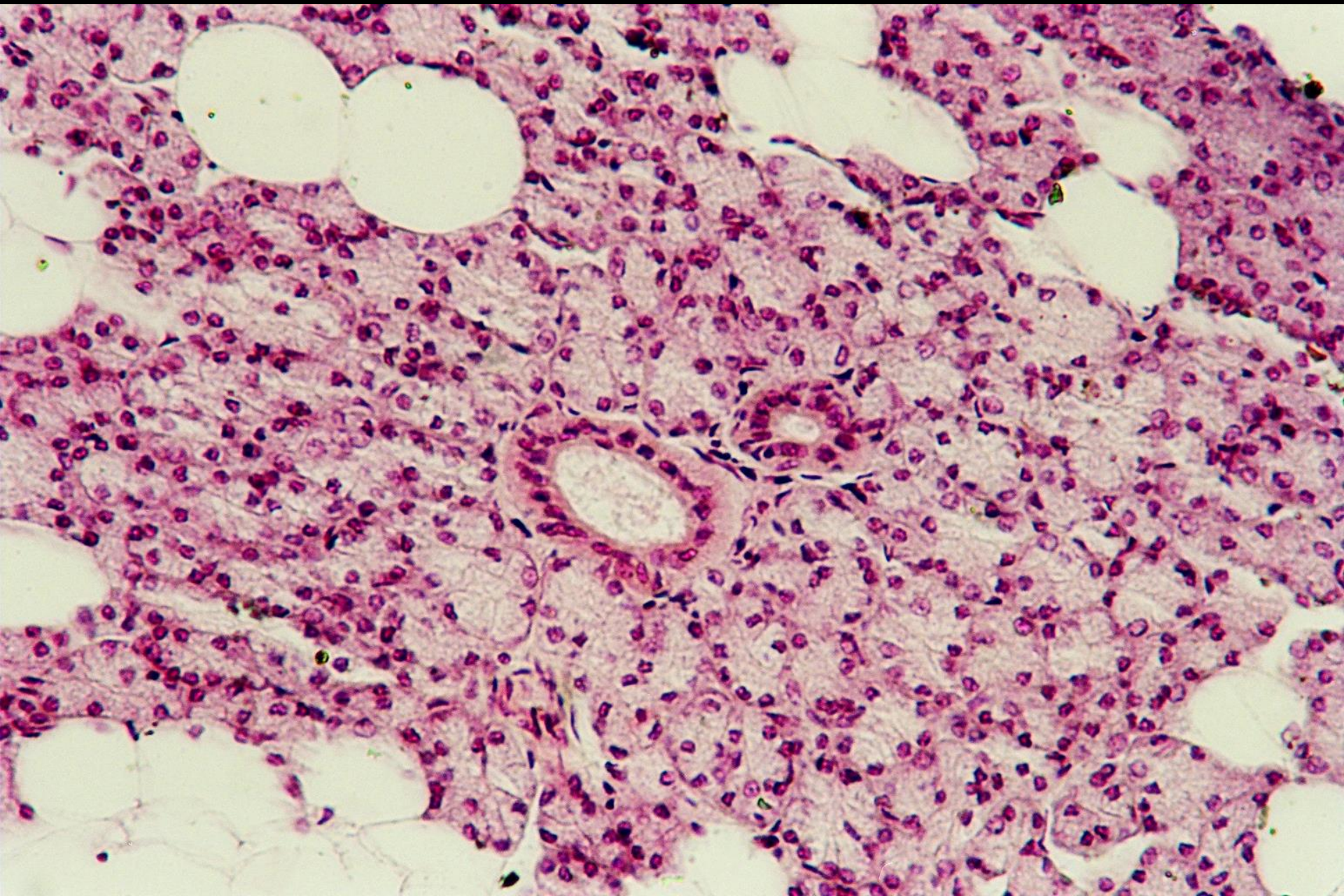
Acțiunea digestivă a salivei este redusă. Totuși, amilaza salivară începe digestia amidonului.

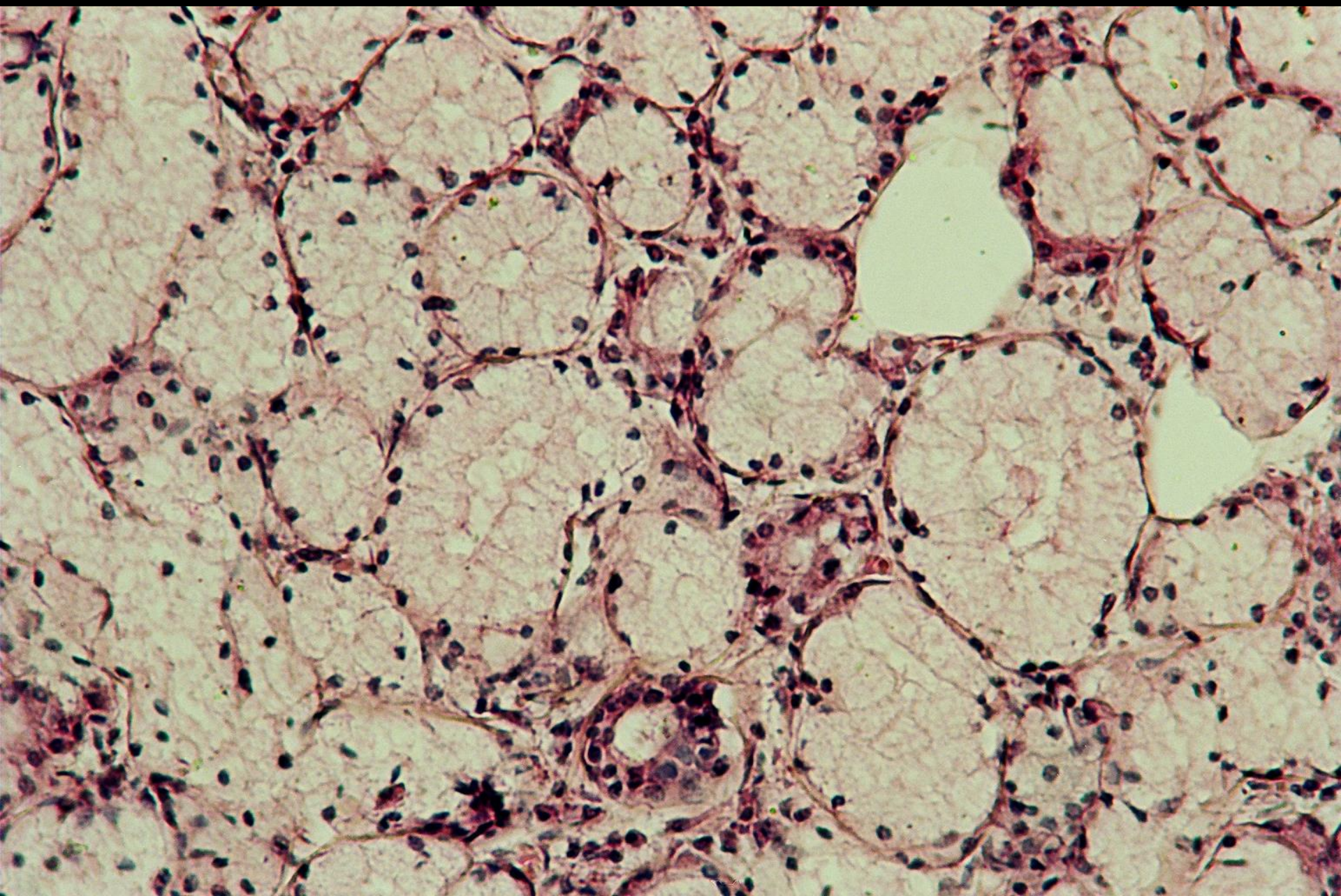
Acțiunea antiseptică se realizează prin lizozim și imunoglobulinele A secretorii prezente în salivă.

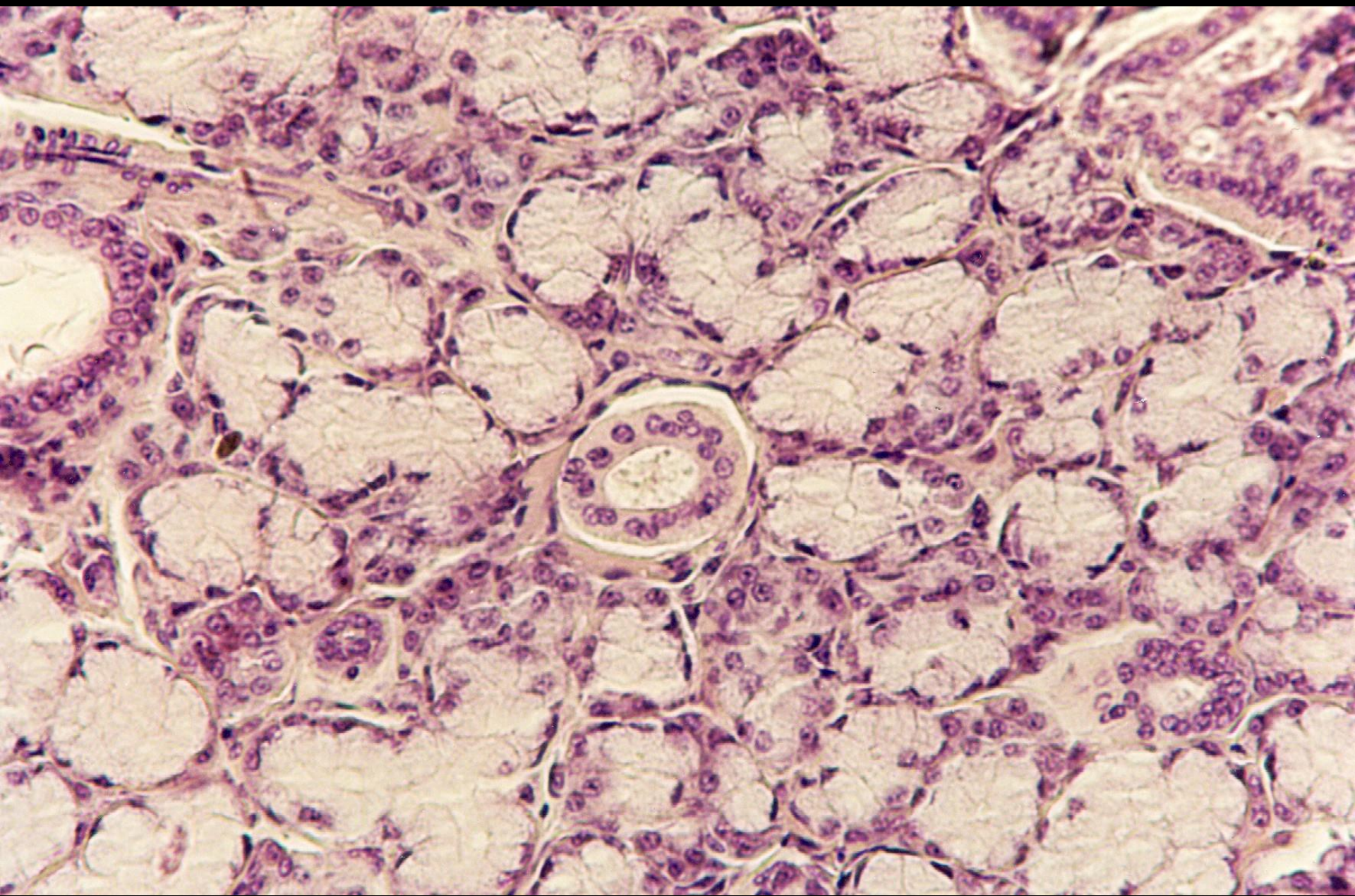
Saliva reprezintă și o **cale de eliminare a unor substanțe**, ajutând rinichiul în funcția de excreție. Prin salivă se elimină ureea, sărurile de amoniu, iodurile, bromurile, plumbul etc.

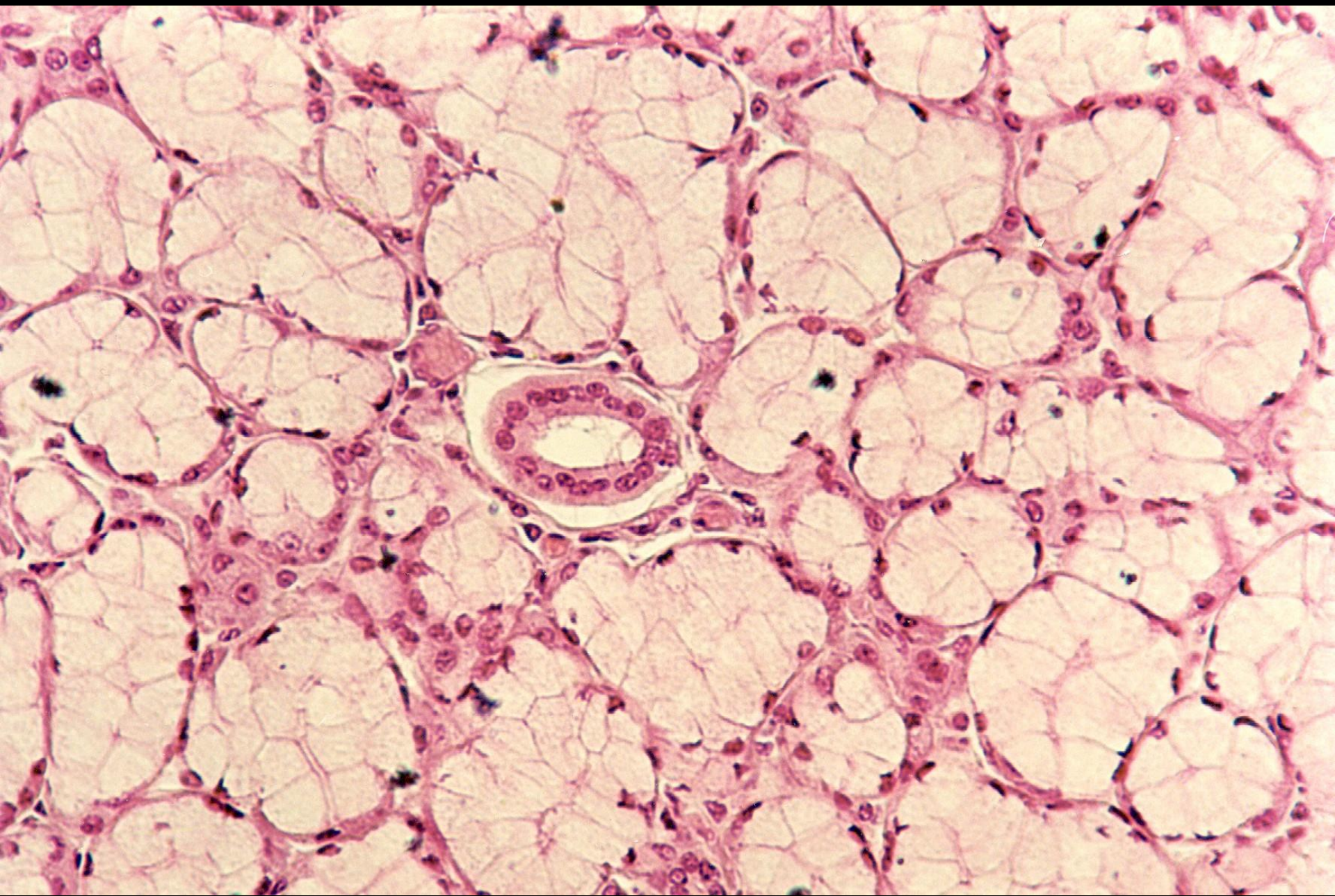
Reglarea activității glandelor salivare este dublă: nervoasă și umorală. Reglarea nervoasă are la bază unele reflexe condiționate declanșate de stimuli vizuali, gustativi sau olfactivi. Aceste reflexe utilizează circuitele vegetative parasimpatice (aparținând nervilor glosfaringian și facial) și simpatice (aparținând ganglionului cervical superior). Reglarea umorală este mult mai slabă și are la bază acțiunea unor hormoni (tiroidieni, corticosuprarenalieni și androgeni).

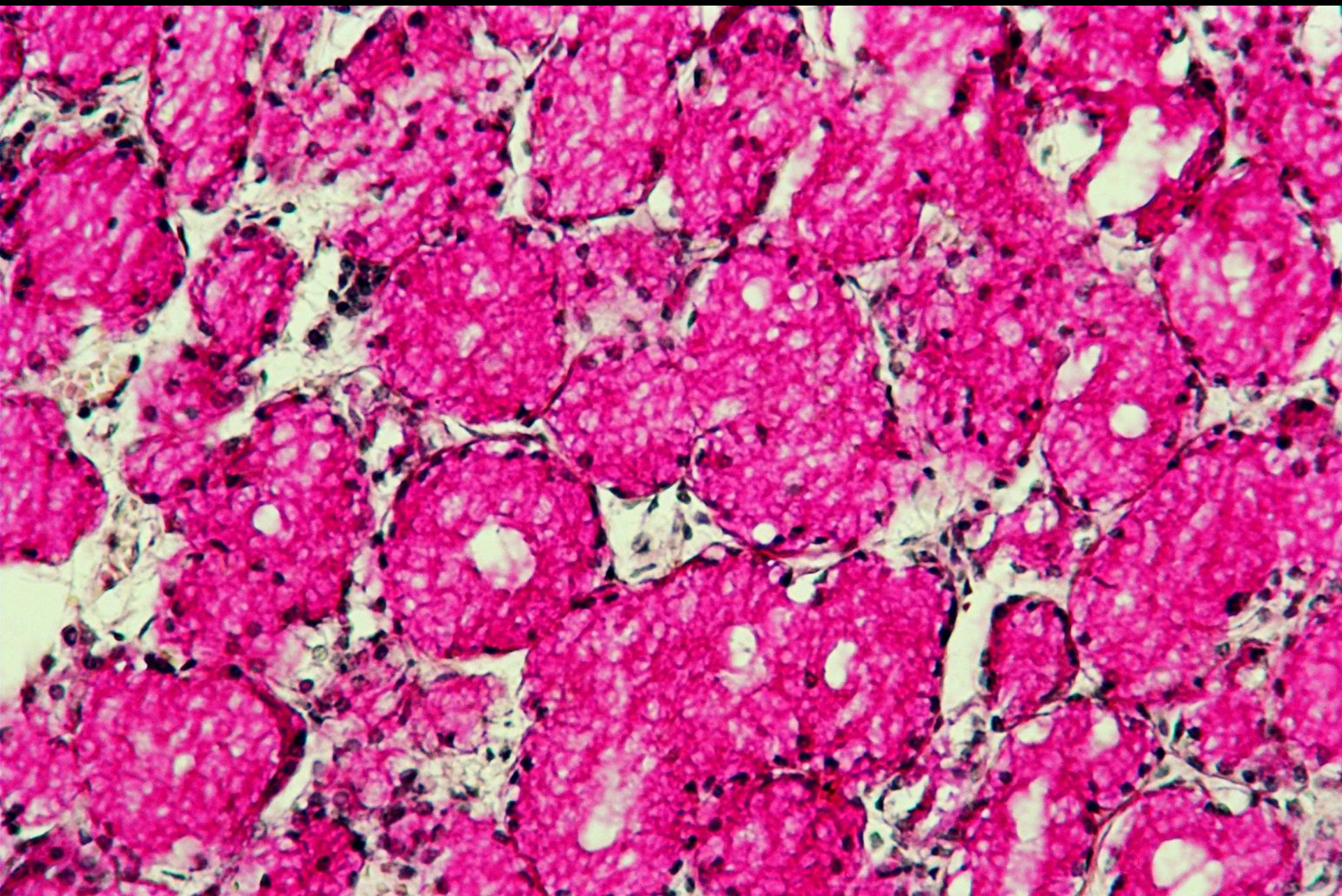


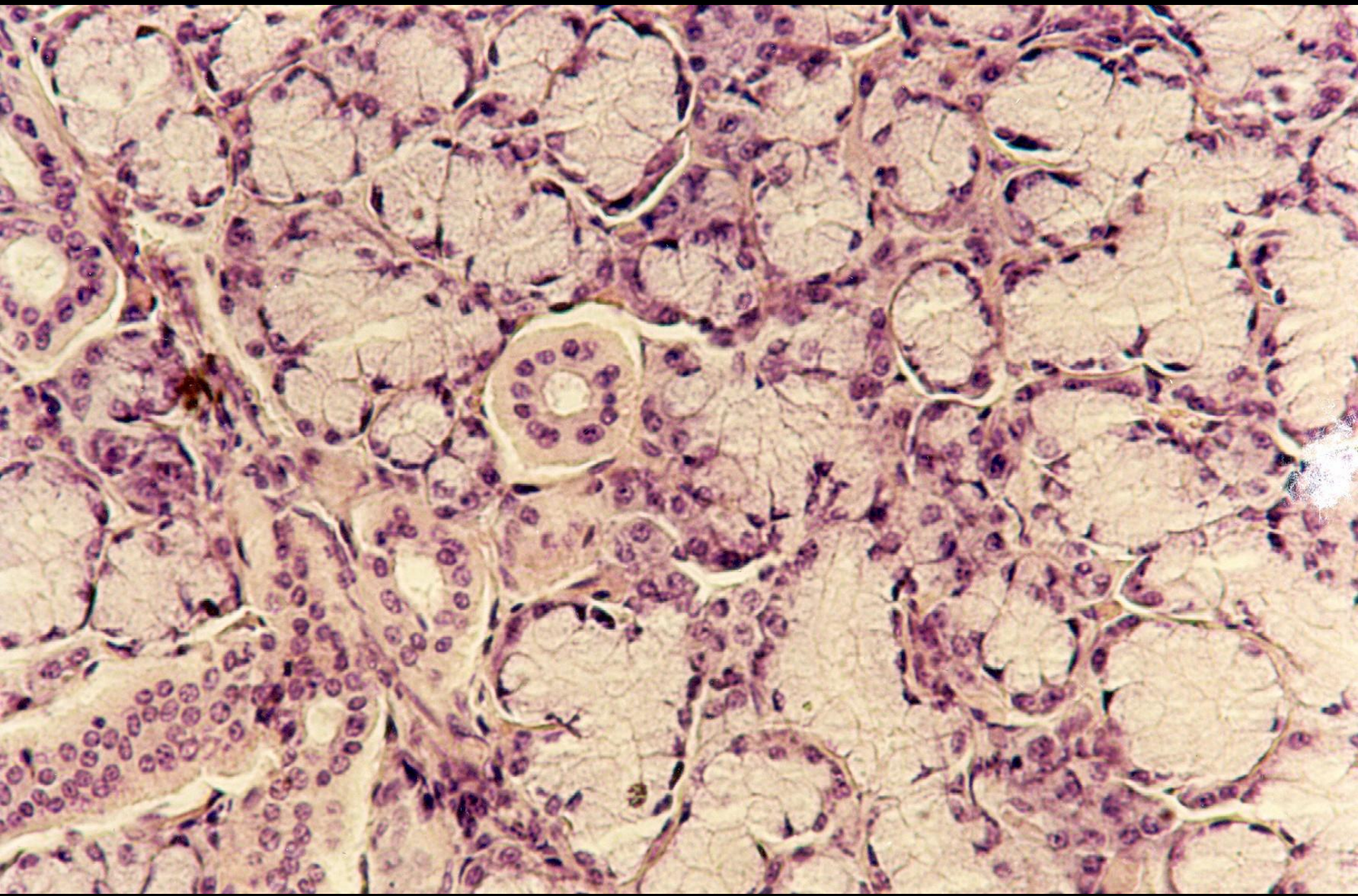














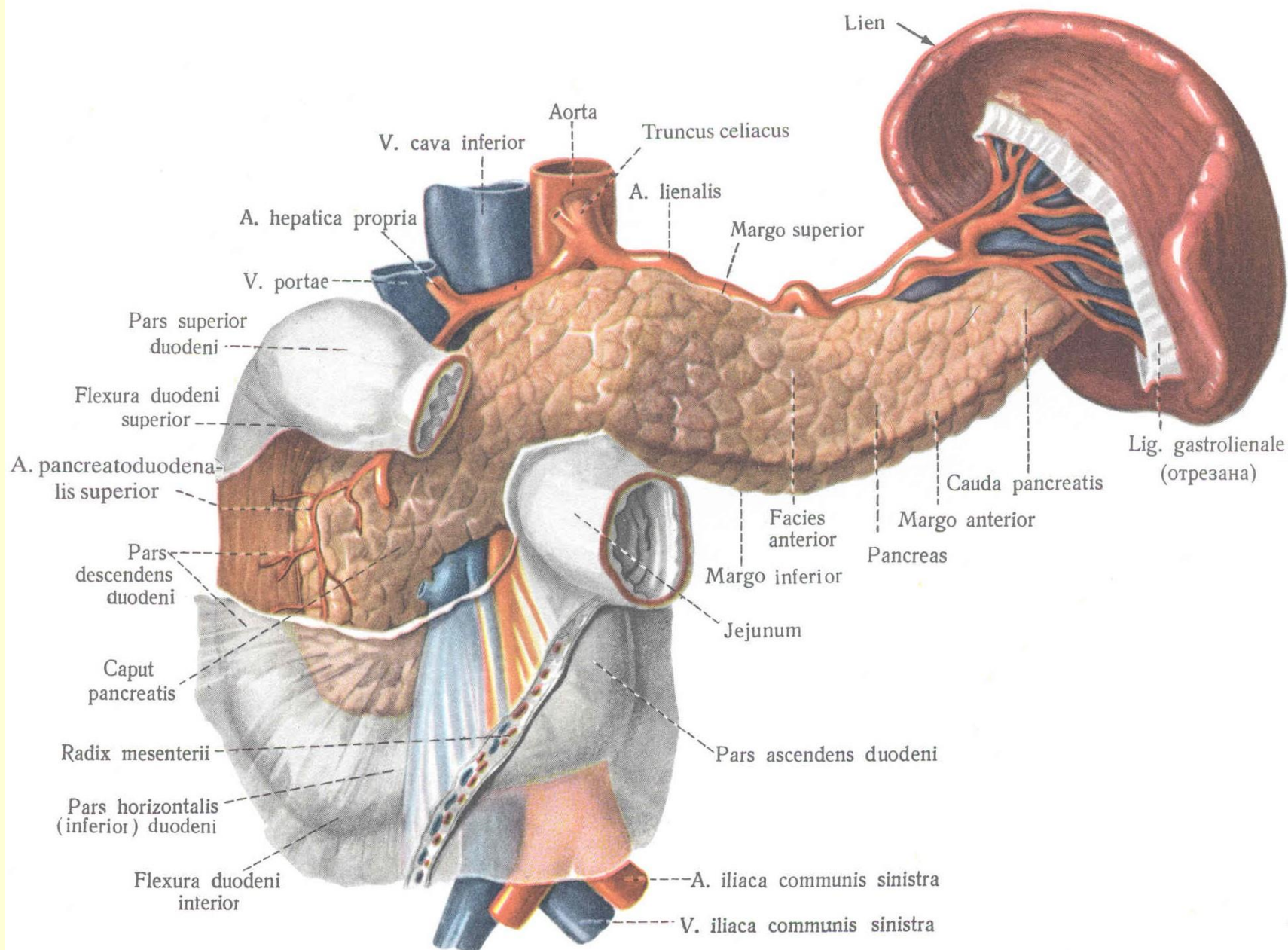
II. PANCREASUL EXOCRIN

Pancreasul este o glandă abdominală situată retroperitoneal, dispusă între cadrul duodenal și splină, având lungimea de circa 20-25 cm și cu o greutate de variabilă de la 65 g la 160 g.

Macroscopic, pancreasul prezintă mai multe zone: capul, gâtul, corpul și coada.

Glanda este învelită la exterior de o capsulă fină din care pornesc septuri conjunctive care împart glanda în lobuli. Pe calea acestor septuri pătrund în glandă elementele vasculare și nervoase. În septurile conjunctive interlobulare se găsesc și canalele de excreție extralobulare ale glandei. Din septurile conjunctive perilobulare se desprinde un țesut conjunctiv interstițial ce se distribuie printre elementele parenchimului glandular.







Pancreasul exocrin este o glandă **acinoasă seroasă pură**, având o suprafață totală de secreție de circa 11 m².

Similar glandelor salivare, parenchimul glandular este format din două componente:

- **componenta secretorie**, cea mai dezvoltată, reprezentată de acinii glandulari;
- **componenta excretorie** reprezentată de canalele de excreție.

Acinii pancreasului sunt formați din celule piramidale așezate pe o membrană bazală fină. Celulele acinoase prezintă o polaritate morfofuncțională evidentă și posedă toate caracterele celulelor secretoare de proteine. Nucleul este sferic, normocrom, situat central sau în treimea bazală. Citoplasma este bazofilă, dar bazofilia scade progresiv dinspre polul bazal spre cel apical. Citoplasma conține cantități mari de reticul endoplasmic rugos, dispus mai ales spre polul bazal, mitocondrii, ribozomi și poliribozomi. Aparatul reticular Golgi, foarte bine dezvoltat, este dispus supranuclear. Polul apical al celulei prezintă o ușoară tentă acidofilă datorită faptului că aici se acumulează numeroase granule de secreție (**granule de zimogen**).

Granulele de zimogen au un diametru de 0,5-2 μm, sunt delimitate de o membrană proprie și au o densitate medie la fluxul de electroni. În microscopia optică granulele de zimogen se evidențiază electiv prin **colorația Bensley**. Prin tehnici de imunohistochimie s-a demonstrat că aceste granule conțin enzime digestive și hidrolaze acide. Ele sunt eliberate intermitent în lumenul acinului prin exocitoză.

Celulele acinoase delimitează un lumen îngust și stelat. Ele se jonctionează între ele prin interdigitații, zonule ocludens, zonule adherens și desmozomi.





Componenta excretorie începe chiar din lumenul acinului cu celulele "centro-acinoase". Sunt celule aplatizate, cu citoplasma palidă datorită conținutului redus de organite citoplasmatică, cu nucleul turtit și normocrom. Aceste celule formează un canal de calibru mic și neregulat care se continuă cu **canalul intercalar Boll** al cărui lumen este format din celule cubice. Acestea drenează secreția pancreatică în canalele interlobulare deoarece **lipsește canalele excreto-secretoare Pflüger**.

Canalele interlobulare au un lumen mai larg și sunt delimitate de un strat de celule cilindrice. Din loc în loc pot să apară celule caliciforme și celule cu funcție endocrină (enterocromafine). Canalele interlobulare sunt înconjurate la periferie de un strat de țesut conjunctiv bogat în fibre elastice și de collagen, care le separă de parenchimul pancreatic. În final secreția pancreatică este drenată spre **canalul Wirsung** care străbate glanda în lung prin centrul ei și **canalul accesoriu Santorini**. Prin intermediul acestora secreția pancreatică ajunge în lumenul duodenului.





Vascularizarea pancreasului este foarte dezvoltată.

Pancreasul primește sânge arterial din artera splenică și din artera mezenterică superioară. Arterele pătrund în organ pe calea septurilor conjunctive care se desprind din capsulă și se ramifică perilobular. Din aceste ultime ramificații arteriolare se desprind capilare care pătrund în lobul prin intermediul țesutului conjunctiv interstițial periacinar sau pătrund în structura insulelor Langerhans. Venele au un traiect invers; vasele limfatice încep cu capilare limfatice în țesutul conjunctiv perilobular. Ele drenează limfa către ganglionii sateliți.

Inervatia pancreasului este vegetativă, simpatică și parasimpatică, respectiv ramuri din plexul celiac și din nervul vag.





Histofiziologia pancreasului

Sucul pancreatic este un lichid vâscos, incolor, cu pH alcalin (7-9), format din apă, electroliți, săruri minerale (în special **bicarbonați**) și proteine. 80% din proteinele prezente în suc pancreatic sunt enzime.

Dintre acestea cele mai importante sunt:

- **enzimele proteolitice** - tripsină, chemotripsină, leucinamino-peptidazele, elastaza, collagenazele, carboxipeptidaze, nucleotidazele, etc;
- **enzimele lipolitice** - lipaza, fosfolipazele, colesterol-esteraze;
- **enzimele glicolitice** - amilaza.

Toate enzimele sucului pancreatic sunt sintetizate de către reticulul endoplasmic rugos și depozitate temporar sub formă de granule de zimogen la apexul celulelor acinare. Fiecare granulă conține toate enzimele care, în general, sunt sintetizate în paralel și eliminate în căile excretorii în timpul fazei intestinale a digestiei. Majoritatea enzimelor proteolitice ale sucului pancreatic sunt eliberate în duoden sub formă inactivă. La nivelul duodenului acestea devin active și completează digestia alimentelor începută în cavitatea bucală și stomac.

În 24 de ore, la un individ adult, pancreasul produce circa 2-2,5 l de suc.





Controlul secreției pancreatice este dublu: **nervos** și **umoral**. **Nervul vag**, prin terminațiile sale colinergice, stimulează elaborarea unui suc bogat în enzime, în timp ce **simpaticul** stimulează formarea unui suc bogat în apă și bicarbonați.

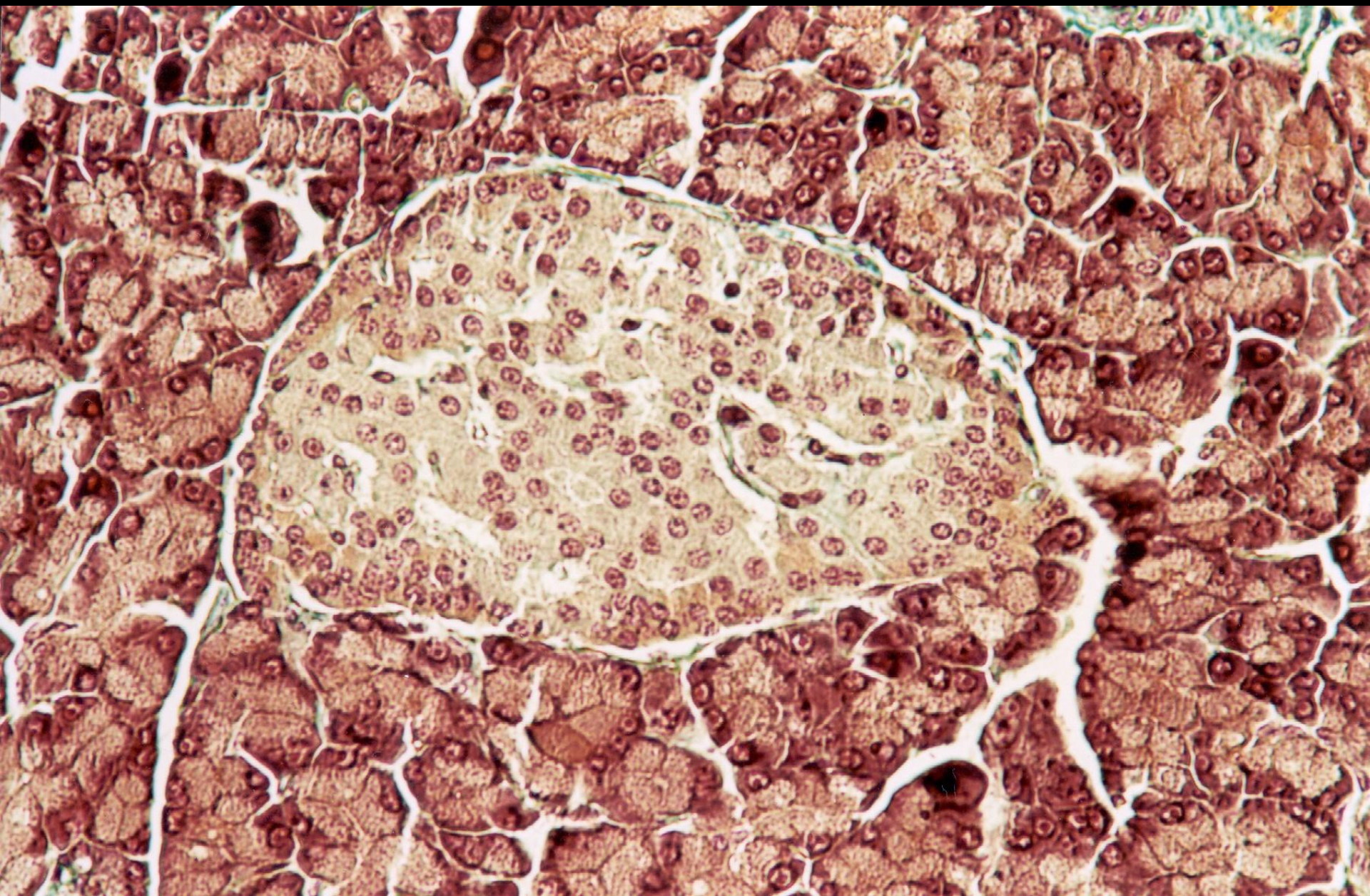
Principalele mecanisme de stimulare a secreției pancreatice sunt **mecanismele umorale**. Chimul gastric ajuns în duoden determină eliberarea a doi hormoni de către mucoasa duodenală: **secretina** și **colecistokinina - pancreozimina**. Secretina determină elaborarea unui suc pancreatic bogat în apă și bicarbonați care să neutralizeze pH-ul acid al chimului gastric, în timp ce pancreozimina determină elaborarea unui suc bogat în enzime. Secreția de apă și bicarbonați este asigurată de celulele sistemului canicular, inclusiv de celulele centroacinoase, în timp ce secreția de enzime este asigurată de celulele acinose.

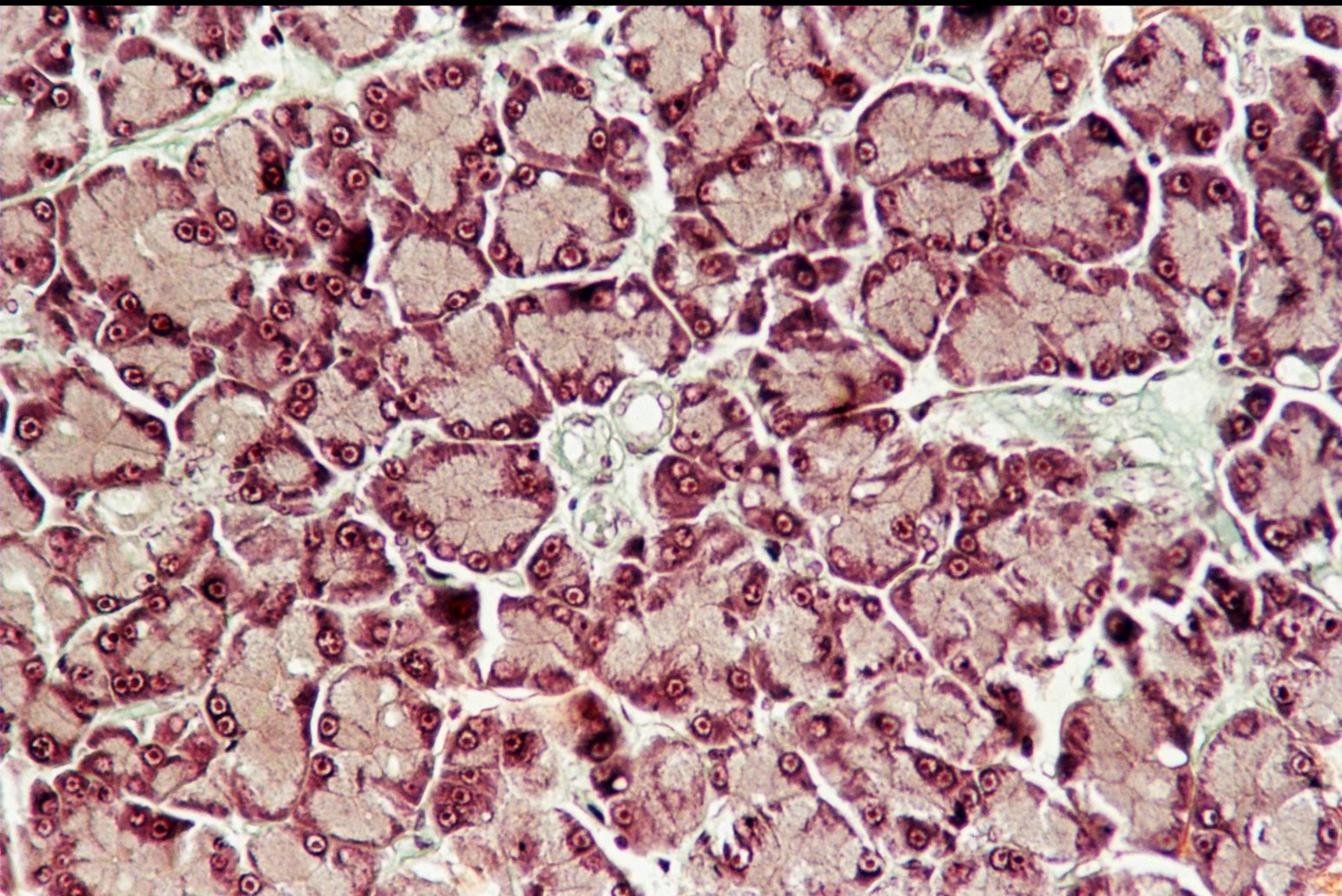
Alți hormoni digestivi implicați în secreția pancreatică sunt:

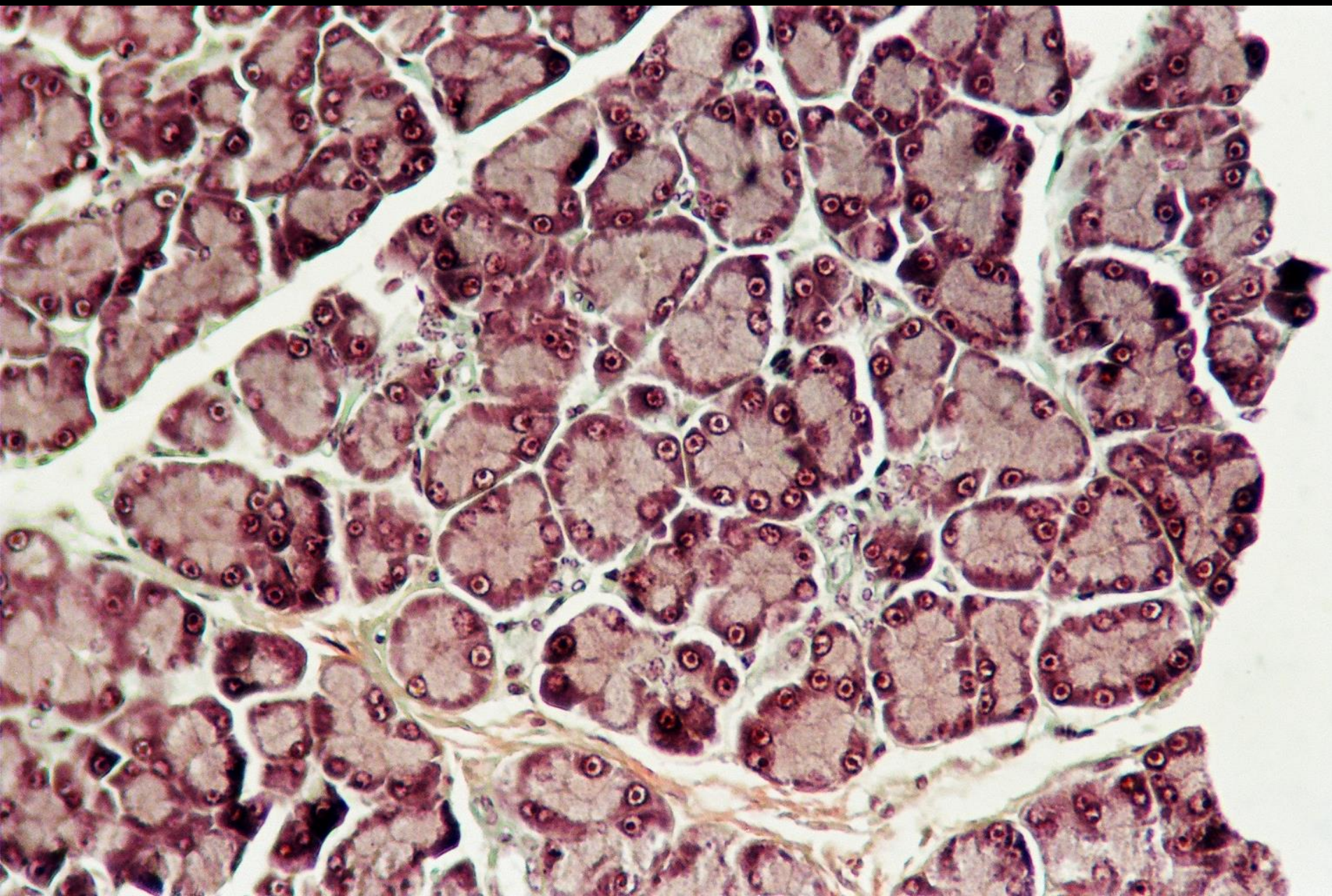
- **gastrina** - stimulează secreția pancreatică, determinând creșterea conținutului de bicarbonat și lipază.;
- **glucagonul** - are acțiuni inhibitoare asupra volumului și secreției enzimatică a pancreasului;
- **somatostatina** - reduce secreția pancreatică prin blocarea acțiunii colecistokininei;

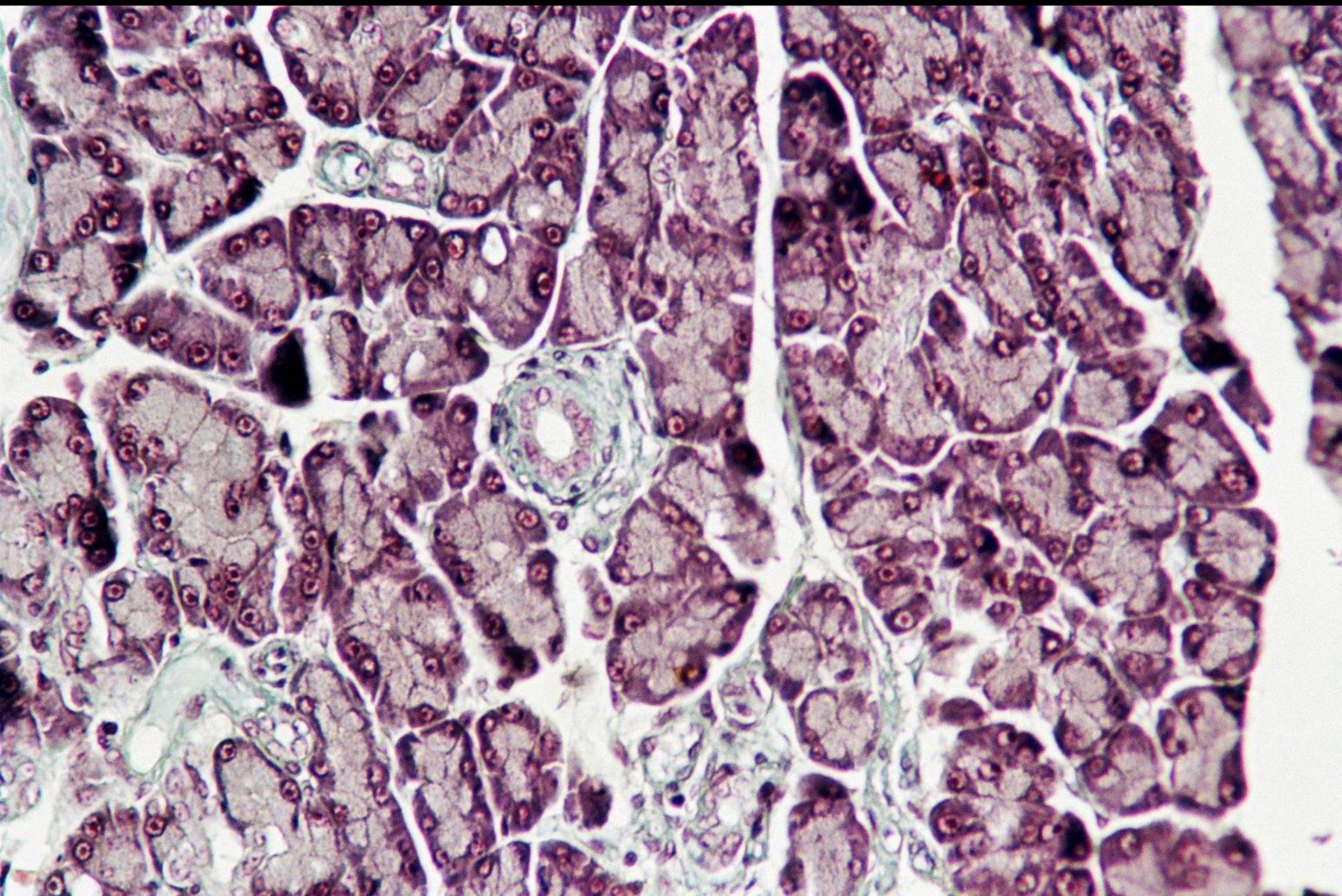
Secreția pancreatică bazală este foarte redusă la om (2-10 ml/oră). În timpul alimentației secreția pancreatică crește progresiv atingând maximum când alimentele ajung în duoden.

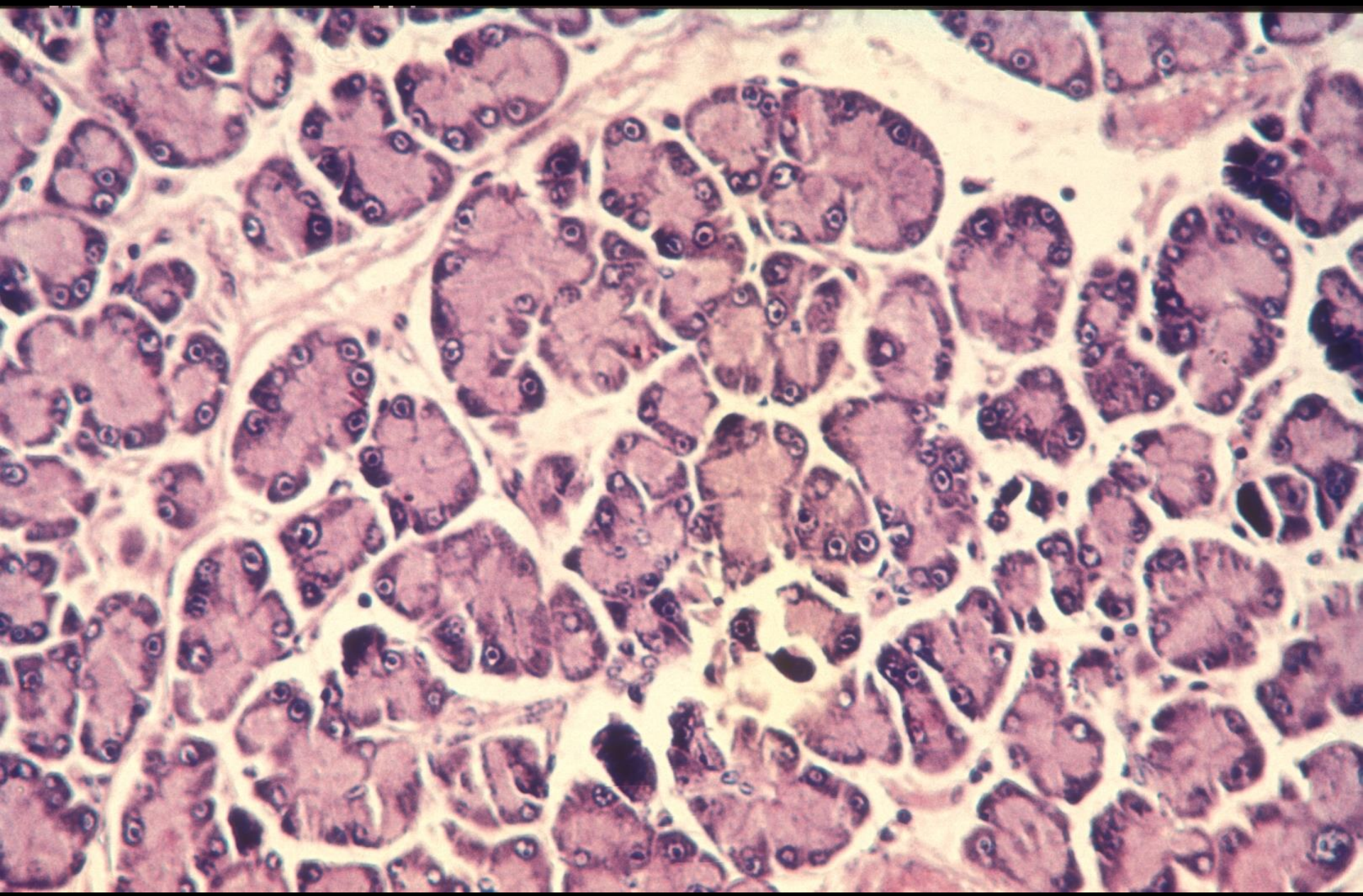


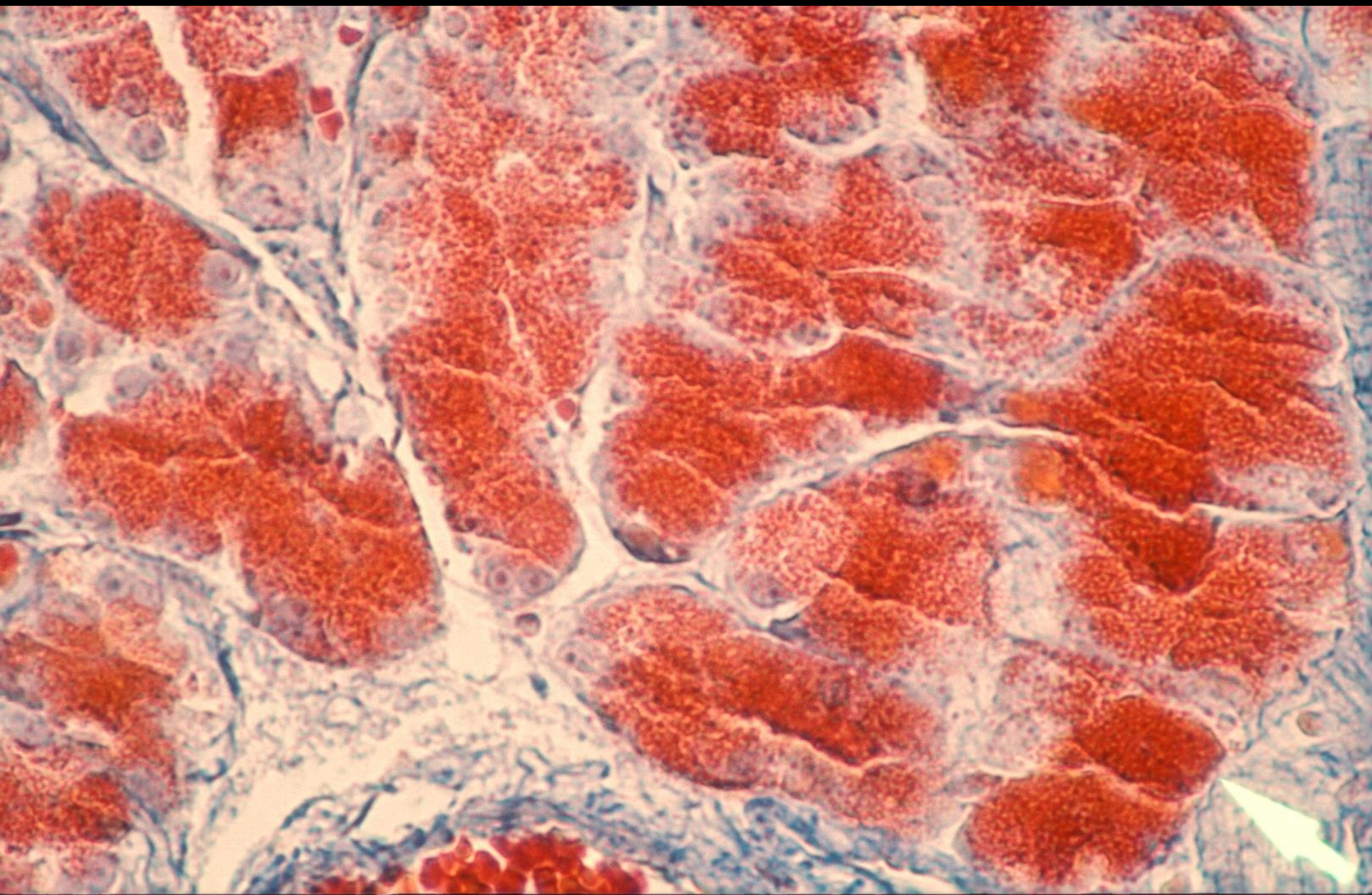


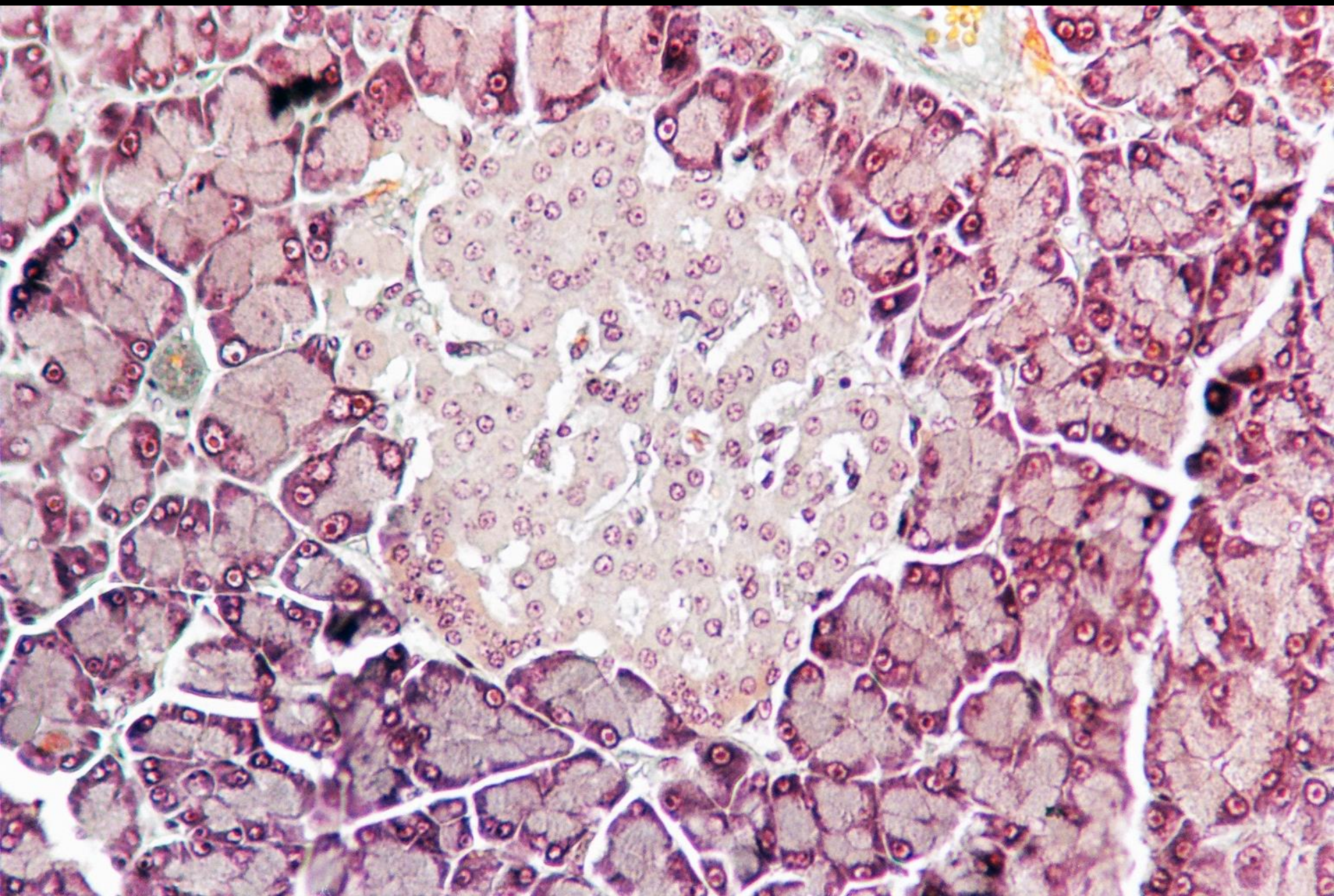














III. Ficatul și căile biliare

Ficatul este cea mai mare glandă cu funcție exocrină și endocrină din organism. Secreția exocrină este reprezentată de suc biliar, iar secreția endocrină este formată din numeroase substanțe biochimice sintetizate la nivelul ficatului și eliberate în mediul intern. O particularitate a ficatului este faptul că atât secreția exocrină cât și secreția endocrină este produsă de aceeași celulă: hepatocitul. Celulele parenchimului hepatic, hepatocitele prezintă o dublă polaritate: printr-un pol (cel biliar) secretă în mediul extern, iar prin polul opus (polul vascular) secretă în mediul intern. Deci ficatul este o glandă amfocrină.

Situat în partea superioară a abdomenului, imediat sub hemidiafragmul drept, în "loja hepatică", ficatul are o consistență moale și cântărește circa 1500 g. Culoare sa este roșie închis datorită vascularizației abundente (poate conține între 700 și 900 ml de sânge).





Ficatul este învelit la exterior de o capsulă conjunctivă, **capsula Glisson**, formată dintr-un țesut conjunctiv dens, fibros, bogat în fibre de collagen și fibroците. Din capsulă se desprind septuri conjunctive care pătrund în interiorul glandei. Pe fața inferioară septurile conjunctive sunt mai groase și, împreună cu șanțurile prezente la acest nivel, împart glanda în **patru lobi**. La rândul lor, lobii sunt împărțiți în **segmente** (8 segmente), imprecis delimitate, de dispozitivul vascular al ficatului. Segmentele sunt împărțite în **lobuli**, **structuri morfologice care reprezintă de fapt unitățile structurale și funcționale ale ficatului**. Tot pe fața inferioară se află și hilul organului prin care pătrund în glandă vena portă, artera hepatică, terminațiile nervoase vegetative (simpatice și parasimpatice) și ies canalele biliare (canalul hepatic stâng și drept) și vasele limfatice.





Lobulul hepatic

Parenchimul hepatic este dispus sub forma unor "manșoane" cu înălțimea de circa 2 mm și lărgimea de 1 mm, piramidale, penta- sau hexagonale, în jurul unei structuri vasculare, numită vena centrolobulară. La porc fiecare lobul hepatic este delimitat de un țesut conjunctiv perilobular, astfel că parenchimul dintr-un lobul este complet separat de lobulii vecini. La alte animale (șoarece, șobolan) și la om, lobulația hepatică este ștearsă, deoarece anumite zone din parenchimul unui lobul se continuă cu parenchimul lobulilor învecinați. Dispunerea convergentă spre vena centrolobulară a capilarelor hepatice permite delimitarea relativ exactă a lobulației hepatice la om.





Lobulul hepatic este format din cordoane de hepatocite, cunoscute sub numele de **cordoanele Remack**, dispuse convergent spre venă centrolobulară. Cordoanele Remack sunt formate din cel puțin două rânduri de hepatocite. Printre cordoanele de hepatocite se găsesc capilarele sanguine care converg și ele spre vena centrolobulară, iar la polul opus polului vascular se găsește un spațiu interhepatocitar care formează **traiectul biliar**, zona în care se elimină bila (secreția exocrină a hepatocitelor). Întreaga structură vasculară și epitelială este sprijinită pe o rețea stromală formată din fibre de reticulină. Se poate spune că în structura lobulului hepatic există patru componente:

- epitelială,
 - vasculară;
 - biliară;
 - stromală.
- 



Componenta epitelială este cea mai dezvoltată. Este reprezentată de hepatocite aranjate sub forma unor cordoane, cordoanele Remack.

Hepatocitele sunt celule polarizate: prezintă un **pol vascular**, îndreptat spre capilarul sinusoid și un pol opus, **polul biliar**, îndreptat spre hepatocitul vecin, prin care elimină bila. Hepatocitele sunt celule poliedrice mari, cu diametrul de circa 20-30 μm , cu citoplasma abundentă, acidofilă, cu un nucleu sferic, normocrom, nucleolat, dispus central. Circa 4-8% din hepatocite sunt, în mod normal, binucleate.

Citoplasma conține numeroase mitocondrii răspândite neuniform; hepatocitele de la periferia lobulului, acolo unde procesele oxidative sunt mai intense, conțin cantități mai mari de mitocondrii. Reticulul endoplasmic este format din numeroase sisteme canaliculare și cisterne, care traversează toată citoplasma de la nucleu la plasmalemă. Dintre cele două forme de reticul endoplasmic domină reticulul endoplasmic rugos, implicat în numeroasele sinteze proteice, care poate da o tentă bazofilă citoplasmei și poate forma mase bazofile, vizibile la microscopul optic, cunoscute sub numele de "**corpui Berg**", similari corpusculilor Nissl din neuroni. Aparatul reticular Golgi este, de asemenea, bine dezvoltat; el se află în cea mai mare parte dispus perinuclear și este format din microvezicule și saci aplatizați. Lizozomii sunt răspândiți în toată citoplasma, sunt mai abundenți la polul biliar și au un conținut enzimatic foarte variat. Ei conțin în special fosfataze și hidrolaze acide. Peroxizomii apar ca formațiuni sferice cu diametrul de 0,2-1 μm delimitate de o membrană proprie; ei conțin enzime care sunt implicate în neoglucogeneză.





Hepatocitele conțin numeroase **sisteme enzimatic** implicate în metabolismul proteic, glucidic sau lipidic. Se găsesc cantități mari de **citocromoxidaze**, **succindehidrogenază**, **fosfatază alcalină și acidă**, **hidrolaze** etc. De asemenea, în citoplasmă se găsesc numeroase **granule de glicogen** cu diametrul de la 20 nm la 0,1 μm, vacuole de **lipide**, granule de pigment.

Citoscheletul este format din microtubuli și microfilamente de actină răspândite în toată citoplasma și filamente intermediare, mai abundente la periferia celulei.

Plasmalema hepatocitului prezintă la polul vascular numeroase **prelungiri microvilozitare**, neregulate prin care măresc suprafața de schimb dintre celulă și componenta vasculară. Unele prelungiri microvilozitare proemină în spațiul Disse, iar altele pot ajunge printre discontinuitățile peretelui capilar în contact cu plasma sanguină.

La polul biliar plasmalema hepatocitului prezintă, de asemenea **microvilizități**, scurte și neregulate. Aceste prelungiri plasmalemale proemină într-un spațiu larg de circa 1 μm delimitat de polul biliar al două celule vecine, spațiu care formează traiecul biliar în care se elimină bila.

Fetele laterale ale hepatocitelor se angrenează între ele prin numeroase interdigitații și complexe joncționale: zonule ocludens, zonule adherens și desmozomi astfel că, din capilarul sanguin nu poate trece nici o substanță în traiecul biliar decât prin citoplasma hepatocitului.





Componenta vasculară a lobulului hepatic este reprezentată de o rețea de **capilare sanguine sinusoidale** cu dispoziție centripetă de la periferia lobulului spre vena centrolobulară. Capilarele sinusoidale iau naștere din venulele spațiului Kiernann, ultimele ramificații ale venei porte; ele realizează o **rețea admirabilă de tip venos** (venulă - capilare - venă centrolobulară). Capilarele sinusoidale conțin sânge funcțional adus de vena portă, dar și sânge nutritiv adus de artera hepatică. Ele realizează o suprafață imensă de schimb (circa 400 m²).

Capilarele hepatice prezintă un lumen larg de circa 10μm și un perete discontinuu. Peretele lor este format dintr-un endoteliu discontinuu așezat pe o membrană bazală, de asemenea, discontinuă.

Endoteliul capilarului sinusoid este format din două tipuri de celule: **celulele endoteliale** și **celulele Kupffer**.

Celulele endoteliale constituie componenta majoritară a endoteliului capilar. Sunt celule aplatizate, cu citoplasma subțire, întinsă, în care bombează un nucleu hipercrom, lentiform. Ele prezintă **pori** (sunt celule fenestrate) cu diametrul de circa 80-100 nm, obturați de o diafragmă subțiri. Celulele lasă între ele spații largi ceea ce face ca plasma sanguină să ia contact nemijlocit cu polul vascular al hepatocitelor. În citoplasmă, în jurul nucleului, celulele prezintă organite comune și vezicule de pinocitoză ceea ce denotă implicarea celulelor endoteliale în transportul activ transcapilar. Studii de imunohistochimie au arătat că pe această cale sunt transportate selectiv macromolecule de glicoproteine, lipoproteine etc, din sânge spre hepatocite.





Celulele Kupffer reprezintă circa 15% din numărul total de celule din structura lobulului hepatic. Sunt celule cu o capacitate de fagocitoză deosebită și au fost puse în evidență selectiv prin injectarea în sistemul culator la animalele de experiență de tus de China sau coloranți coloidal. Caracterelor lor structurale și ultrastructurale au demonstrat că aparțin **sistemului mrofagic**. Sunt celule mai mari, de formă stelată sau neregulată, cu multiple prelungiri, care ajung în lumenul capilarului. Nucleul este ovalar, normocrom, iar în citoplasmă prezintă un număr important de lizozomi și vacuole de endocitoză.

Celulele Kupffer captează din lumenul capilarului agenții patogeni și toxinele microbiene pe care le degradează cu ajutorul enzimelor lizozomale împiedicându-le să ajungă în hepatocite. De asemenea captează din sângele circulant bilirubina, selectează și captează hematiile îmbătrânite și unele reziduri de dezintegrare celulară pe care le degradează sau alți metaboliți toxici. Prin reticulul endoplasmic intervine în sintezele proteice. Celulele Kupffer se pot mobiliza din structura capilarului sinusoid, pot trece în sânge, devenind monocite, iar monocitele sanguine se pot transforma în celule Kupffer. Deci celulele Kupffer au originea în măduva osoasă roșie. În stări inflamatorii infecțioase, stări toxice sau după hepatectomie parțială, unele celule Kupffer încep să se dividă regenerând populația celulară din structura peretelui capilar.





Celulele endoteliale, ca și celulele Kupffer, se sprijină pe o membrană bazală discontinuă, formată din fibre de reticulină cu dispunere preponderent circulară în jurul capilarului (fibre grilajate).

Între peretele capilarului sanguin și hepatocite există un spațiu fin, numit **spațiul pericapilar Disse**. În acest spațiu există fibre de reticulină, celule mezenchimale, substanță fundamentală bogată în glicozaminoglicani și celule de stocaj lipidic, **celulele Ito**. Celulele Ito sunt celule de formă stelată care vin în contact, pe de-o parte cu celula endotelială, iar pe de altă parte cu hepatocitul. Aceste celule prezintă un citoschelet foarte dezvoltat (format din microtubuli, actină, vimentină, desmină) și incluzii lipidice înconjurate sau nu de membrane proprii. Celulele Ito sunt implicate în metabolizarea retinolului, în sinteza unor interleukine (IL6, HGF Hepatocyte Growth Factor), în sinteza a numeroase componente prezente în matricea extracelulară a spațiului Disse (colagen I, II și IV, fibronectină, laminină, proteoglicani).

Spațiul Disse reprezintă începutul circulației limfatice intralobular.





Componenta biliară începe în grosimea cordoanelor de hepatocite. Între polul biliar al hepatocitelor adiacente se delimitează un spațiu de circa 1 μm în care este eliminată bila, secretată de hepatocite. Acest spațiu, fără perete propriu, delimitat numai de plasmalema hepatocitelor, se numește **traiect biliar**. Spre periferia lobulului, acest traiect se continuă cu un canalicul cu perete propriu format dintr-un epiteliu pavimentos simplu, numit **pasajul Herring**. Pasajul Hering se deschide în **canaliculul biliar** din spațiul Kiernann.





Componenta stromală este formată de o rețea de fibre de reticulină pe care se sprijină cordoanele de hepatocite și capilarele sinusoide. La periferia lobulului hepatic stroma fibrilară intralobulară se continuă cu țesutul conjunctiv al spațiului Kiernann.

Spațiul Kiernann sau **spațiul portobiliar** se găsește la periferia lobulilor hepatici. La delimitarea lui participă mai mulți lobuli. Este un spațiu ocupat de un țesut conjunctiv lax în care se găsesc 1-2 arteriole (ramuri terminale ale arterei hepatice), 1-2 venule (ramuri terminale ale venei porte) și 1-2 canalicule biliare delimitate de un epiteliu cubic simplu (sau cilindric simplu în spațiile Kiernan mai largi), un vas limfatic și fibre nervoase amielinice.





Organizarea lobulară a parenchimului hepatic

Există mai multe concepții privind organizarea parenchimului hepatic.

- **lobulul hepatic clasic** reprezintă o porțiune de parenchim hepatic de formă piramidală, penta- sau hexagonală, centrat de vena centrolobulară spre care converg atât cordoanele de hepatocite cât și capilarele sinusoide. Periferia lobulului hepatic este marcată de prezența a spațiului Kiernann considerat a se afla dispus la colțurile piramidei. Fiecare "latură" a lobulului este formată de câte o ramură terminală a arterei hepatice și a venei porte, alcătuind "**cadrul vascular**" perilobular din care pornesc capilarele sinusoide cu dispunere convergentă spre vena centrolobulară. Capilarele sinusoide prezintă în interiorul lobulului numeroase anastomoze, realizând o rețea tridimensională similară unui "burete".

Lobulul clasic hepatic este o noțiune morfologică mai mult teoretică, deoarece la om (spre deosebire de porc unde fiecare lobul este net delimitat de un spațiu de țesut conjunctiv), limitele lobulare sunt greu de recunoscut pe o secțiune histologică. De asemenea, la periferia unui lobul găsim două, trei sau cel mult patru spații portobiliare.





- ***lobulul portal (Sabourin)*** reprezintă o zonă de parenchim hepatic din care bila este drenată spre același canalicul biliar din spațiul Kiernann. Acest lobul este o "unitate secretorie biliară" în sensul că toate canaliculele biliare din lobulii clasici drenează în același canalicul biliar din spațiul port. Elementul central al acestui lobul nu este vena centrolobulară ci canaliculul biliar din spațiul Kiernann. Acest teritoriu de parenchim hepatic are o formă aproximativ triunghiulară, vârfurile triunghiului fiind reprezentate de venele centrolobulare a trei lobuli adiacenți.





- ***acinul hepatic (Rappaport)*** reprezintă o zonă de parenchim hepatic situată de-o parte și de alta a axei sale nutritive. Acinul are o formă romboidală, este centrat tot pe spațiul Kiernann și este irigat de un singur ram terminal al arterei hepatice și un ram terminal al venei porte. Axul lung al acinului unește două vene centrolobulare situate de-o parte și de alta a axei vasculare, în timp ce axul scurt unește două spații porto-biliare vecine.

Cele trei concepții nu se exclud ci se completează reciproc, mai ales în unele stări patologice.





Vascularizația ficatului este dublă, nutritivă și funcțională.

Vascularizația nutritivă este asigurată de vena hepatică, ramură a trunchiului celiac, care pătrunde în ficat prin hilul organului și ramifică progresiv dând ramuri din ce în ce mai mici până la nivelul spațiului Kiernann unde se termină prin una sau mai multe arteriole intrelobulare. Din acestea se desprind ramuri arteriolare perilobulare care se continuă cu capilarele sinusoide ale lobulului hepatic.

Vascularizația funcțională este asigurată de vena portă. Tot sângele din cavitatea abdominală este colectat de vena portă și trimis la ficat, organ care joacă rolul unui veritabil filtru biologic. Similar arterei hepatice, și vena portă se ramifică abundent, ultimele ramificații reprezentate de venulele interlobulare din spațiul Kiernann continuându-se cu capilarele sinusoide.

Capilarele sinusoide conțin atât sânge venos colectat din organele cavității abdominale cât și sânge arterial. Ele converg spre vena centrolobulară. Din venele centrolobulare sângele este drenat spre vene de calibru mai mari și în final, prin cele 2-3 vene hepatice, în vena cavă inferioară.





Relațiile dintre capilarele sinusoide și cordoanenele de hepatocite explică unele diferențe structurale și ultrastructurale ale acestora din urmă, evidențiate net în stări patologice. Indiferent de concepția acceptată privind organizarea parenchimului hepatic (lobulară sau acinară), trebuie reținut ca în structura lobulului sau acinului hepatic există trei zone:

- zona I-a sau zona periferică situată în imediata vecinătate a spațiului Kiernann;
- zona a II-a sau zona intermediară;
- zona a III-a sau zona centrală, situată în jurul venei centrolobulare

Vascularizația limfatică începe în spațiile intralobulare Disse. Ficatul produce cantități mari de limfă bogată în proteine. Din spațiile Disse limfa este drenată în capilarele limfatice din spațiile porto-biliare, iar de aici în vase limfatice din ce în ce mai mari spre hilul hepatic. La nivelul hilului există mai mulți ganglioni limfatici care filtrează limfa hepatică. De aici limfa este drenată spre vasele colectoarele limfatice ale cavității abdominale.





Histofiziologia ficatului

Ficatul este un organ vital, fiind considerat cea mai mare glandă cu funcție exocrină și endocrină. Datorită poziției sale "strategice" față de circulația sanguină și bogăției sistemelor enzimatică pe care le posedă celulele parenchimului hepatic, el îndeplinește multiple funcții metabolice .

Debitul sanguin hepatic este de 1,5 litri/min. 75% din sângele hepatic este adus pe calea venei porte de la organele abdominale, iar 25% este sânge oxigenat adus de artera hepatică.

Funcția secretorie. Secreția exocrină a ficatului este reprezentată de bilă. Bila este o secreție apoasă produsă de hepatocite care conține pigmenți biliari, săruri biliare, acizi biliari, colesterol, fosfolipide, lecitine, ioni, săruri de metale grele etc. Prin sarurile biliare bila, deși nu conține nici o enzimă, deține roluri fundamentale în digestia și absorbția lipidelor din intestin.





Principalele funcții metabolice sunt:

- **asupra metabolismului glucidic** ficatul intervine în menținerea glicemiei în limite normale prin formarea de glicogen și depunerea lui sub formă de granule în hepatocite în timpul hiperglicemiei postprandiale (ficatul este cel mai mare rezervor de glicogen) sau prin glicogenoliză în timpul stărilor de hipoglicemie. De asemenea hepatocitele au capacitatea de a sintetiza glucoză din lipide sau aminoacizi, prin procese de neoglucogeneză;

- **asupra metabolismului proteic** ficatul intervine în degradarea unor peptide și aminoacizi de origine alimentară și în sinteza unor constituenți proteici importanți. Celulele hepatice sintetizează multiple proteine structurale și enzime pentru necesitățile proprii dar și proteine plasmatice specifice: albumină, fibrinogen, globuline, factori ai coagulării, proteine transportoare etc;

- **asupra metabolismului lipidic** ficatul intervine prin captarea și metabolizarea lipidelor circulante cu producere de energie în ciclul Krebs sau prin sinteza de lipoproteine;





Alte funcții:

- **Funcția de stocaj.** Ficatul este locul de stocaj al glicogenului, vitaminelor hidrosolubile (B12, C), vitaminelor liposolubile (A și K), fierului, cuprului, altor oligoelemente.

- **Rol detoxifiant.** La nivelul ficatului au loc principalele reacții de transformare sau metabolizare a diverșilor compuși toxici care ajung în organism. Unii compuși toxici sunt captați, modificați structural prin conjugare cu alți metaboliți (cu acidul glicuronic-glicuronoconjugare, cu ioni de sulf- sulfoconjugare), prin acetilare, metilare, etc și eliminați, fie pe cale biliară, fie sunt drenați în sânge și eliminați pe cale renală.

- **Funcție hematopoietică.** Până în luna a VII-a de viață embrionară, ficatul este principalul loc al hematopoiezei. Celulele sușe ale hematopoiezei sunt localizate în spațiul Disse. În ficat se produc elemente ale seriei eritrocitare dar și elemente ale seriei granulocitare și chiar ale seriei megalocitare. Funcția hematopoietică a ficatului poate persista până la naștere și poate reapare, atât la copii cât și la adulți, în cazuri patologice (leucemii).

- **Celulele Kupffer** prezintă proprietăți similare cu alte celule ale sistemului macrofagic. Ele captează din sângele circulant hemati îmbătrânite, resturi celulare, complexe imune, etc pe care le degradează cu ajutorul enzimelor lizozomale. De asemenea captează și degradează unele grăsimi, acizi grași, hemoglobina, imunoglobuline etc. Celulele Kupffer au și capacitate de sinteză. Ele participă la sinteza a numeroase proteine plamatice.





Regenerarea hepatocitelor

Celulele hepatice prezintă o durată de viață foarte lungă, de aceea, în stări fiziologice ele sunt rar surprinse în diviziune. În stări patologice, după hepatectomii parțiale sau după agresiuni virale hepatocitele prezintă un ritm mitotic foarte ridicat. Refacerea parenchimului hepatic conservă structura lobulară și este însoțită și de refacerea structurilor canaliculare ale sistemului biliar. În intoxicații cronice refacerea hepatică este însoțită de creșterea țesutului conjunctiv, inițial interlobular și apoi intralobular, regenerarea unor structuri parenchimotoase nodulare, nefuncționale, asociată cu apariția unei fibroze colagene caracteristică cirozei hepatice





Căile biliare reprezintă căile excretorii ale ficatului. Ele conțin bila, produsul de secreție exocrină a ficatului. Similar altor glande exocrine digestive, căile biliare confluează între ele realizând structuri morfologice bine definite.

Căile biliare sunt împărțite didactic în:

- căile biliare intrahepatice reprezentate de: traiectul biliar, pasajul Hering și canaliculele biliare;
- căile biliare extrahepatice reprezentate de: canalul hepatic, cistic, vezicula biliară și coledocul.

Traiectul biliar (numit de unii autori și canalicul biliar intralobular) nu prezintă perete propriu; el este reprezentat de un spațiu delimitat între polul biliar al două hepatocite adiacente, dispus paralel cu capilarul sinusoid. În microscopia optică traiectul biliar este greu de evidențiat datorită faptului că lumenul lor variază de la 0,5 la 2 microni. În acest lumen hepatocitele adiacente prezintă numeroase prelungiri microvilozitare scurte și neregulate.





Pasajul Hering continuă traiectul biliar în 1/3 externă a lobulului hepatic. Este un canalicul cu perete propriu, delimitat de un rând de celule pavimentoase așezate pe o membrană bazală continuă. Se deschide în canaliculul biliar din spațiul Kiernann.

Canaliculul biliar (numit și canalicul interlobular) prezintă un lumen de circa 10-20 microni. El este format dintr-un epiteliu simplu cubic, așezat pe o membrană bazală continuă. În afara membranei bazale țesutul conjunctiv pericanalicular este mai condensat și mai bogat în fibre de collagen. Canaliculele biliare sunt anastomozate între ele și realizează o vastă rețea canaliculară care colectează bilă din lobulii hepatici adiacenți. Canaliculele biliare drenează bilă în canale biliare din ce în ce mai mari, tapetate de un epiteliu simplu cilindric. În final canalele biliare intrahepatice se confluează și realizează două canale hepatice (stîng și drept) care se continuă cu primul segment al cailor biliare extrahepatice- canalul hepatic comun.





Căile biliare extrahepatice (canalul hepatic, cistic, coledocul) au o structură histologică apropiată. Peretele lor este format din trei tunici:

- tunica internă (mucoasa);
- tunica mijlocie (fibromusculoelastica) ;
- tunica externă (adventicea sau seroasa peritoneală).

Tunica mucoasă prezintă numeroase pliuri longitudinale și transversale. Ea este formată dintr-un epiteliu simplu cilindric așezat pe o membrană bazală continuă sub care se găsește un corion bine reprezentat. În corion pot exista înfundături ale epiteliului care pot mima aspectul histologic al unor glande tubulare. **Tunică mijlocie** este formată din fibre musculare netede, cu dispoziție longitudinală și oblică, dispersate într-un țesut conjunctiv puțin dens. În unele locuri fibrele musculare se densifică, au o dispoziția circulară și formează sfinctere (sfincterul Oddi). **Tunica externă** este formată de adventice care leagă aceste structuri canalare de organele din jur.





Vezicula biliară reprezintă o dilatație saciformă dispusă la capătul canalului cistic, având lungimea de aproximativ 6-10 cm, diametrul transversal de 3-4 cm și o capacitate de circa 40-50 ml. Anatomic, veziculei biliare i se descriu două zone: corpul și colul. Colul se continuă cu canalul cistic.

Peretele colecistului are, din punct de vedere histologic, o structură similară cu a căilor biliare extrahepatice, dar cu anumite particularități:

- **tunică internă (mucoasa)** prezintă numeroase pliuri bine vizibile când organul este gol; acestea se șterg progresiv pe măsură ce vezicula biliară se umple cu bilă. De asemenea epiteliiu trimite prelungiri epiteliale sub formă de infundibule în corionul subiacent, fiind confundate uneori cu glandele tubulare (**sinusurile Aschoff-Rokitansky**). În realitate, vezicula biliară prezintă un corion aglandular, cu excepția unei zone de la nivelul coletului unde se găsesc câteva insule de glande mucoase tubulo-alveolare.

Epiteliul veziculei biliare este un epiteliiu cilindric simplu, având aceeași origine ca epiteliul intestinal. La polul apical celulele epiteliale prezintă "**un platou striat**", puțin vizibil în microscopia optică, format din microvili mai scurți. Prezența acestor diferențieri ale polului apical denotă capacitatea de absorbție a epiteliului. Fețele laterale prezintă complexe joncționale strânse ceea ce face ca epiteliul veziculei biliare să se comporte ca o membrană impermeabilă. Celulele epiteliale prezintă un nucleu ovalar situat central sau în 1/3 inferioară, normocrom, nucleolat. Citoplasma este ușor acidofila și neomogenă. Dintre organele citoplasmice cele mai bine dezvoltate sunt mitocondriile.

Corionul este format dintr-un țesut conjunctiv lax bine vascularizat și bogat în celule de tip limfocitar și macrofagic.





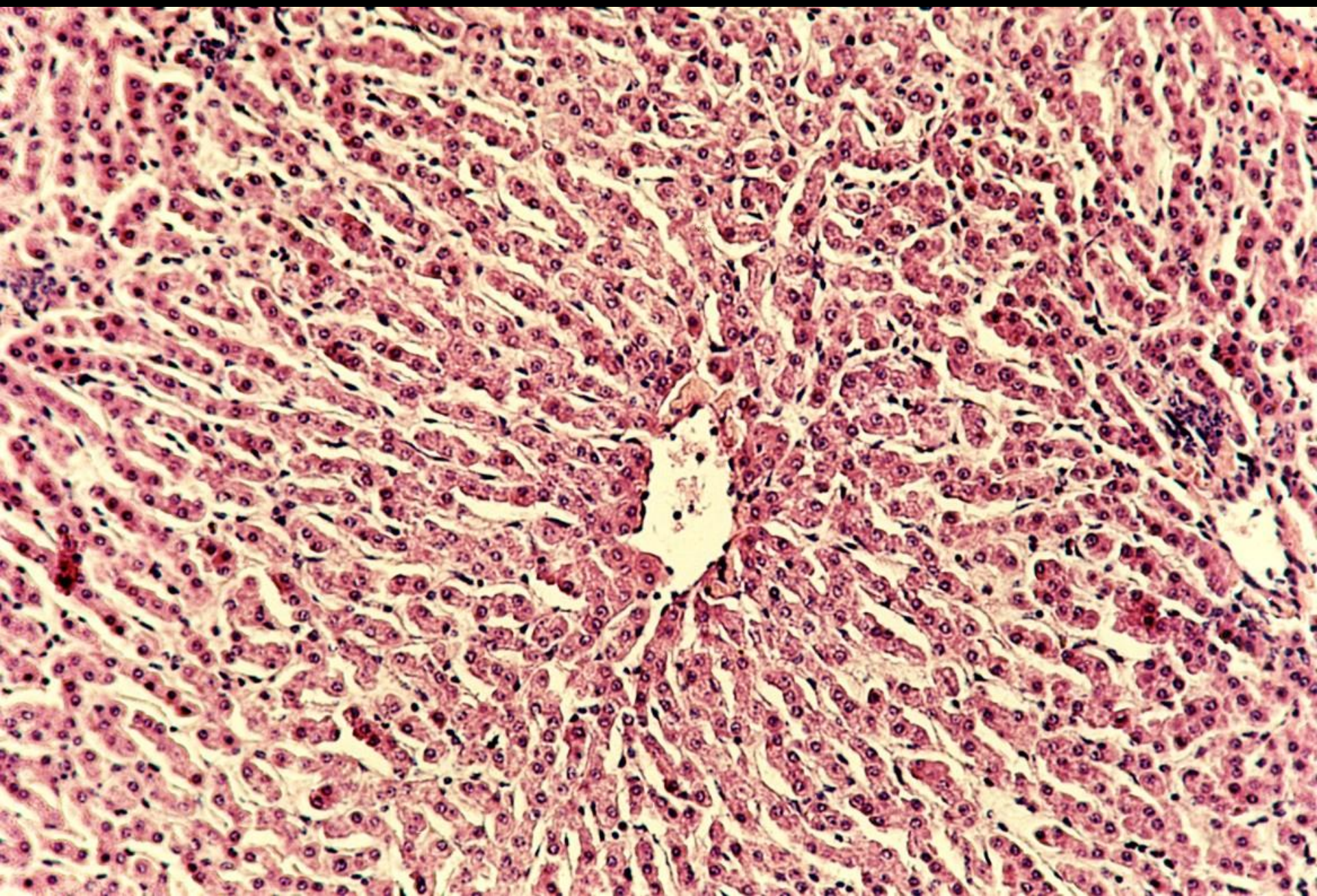
- **tunica musculară** este formată din fibre musculare netede, mult mai numeroase decât la canalele hepatic cistic sau coledoc, organizate în fascicule, dispuse longitudinal și oblic, uneori plexiform, separate de un țesut conjunctiv lax bogat în fibre elastice. Sub influența colecistokininei tunică musculară se contractă și vezicula biliară își evacuează conținutul în duoden.

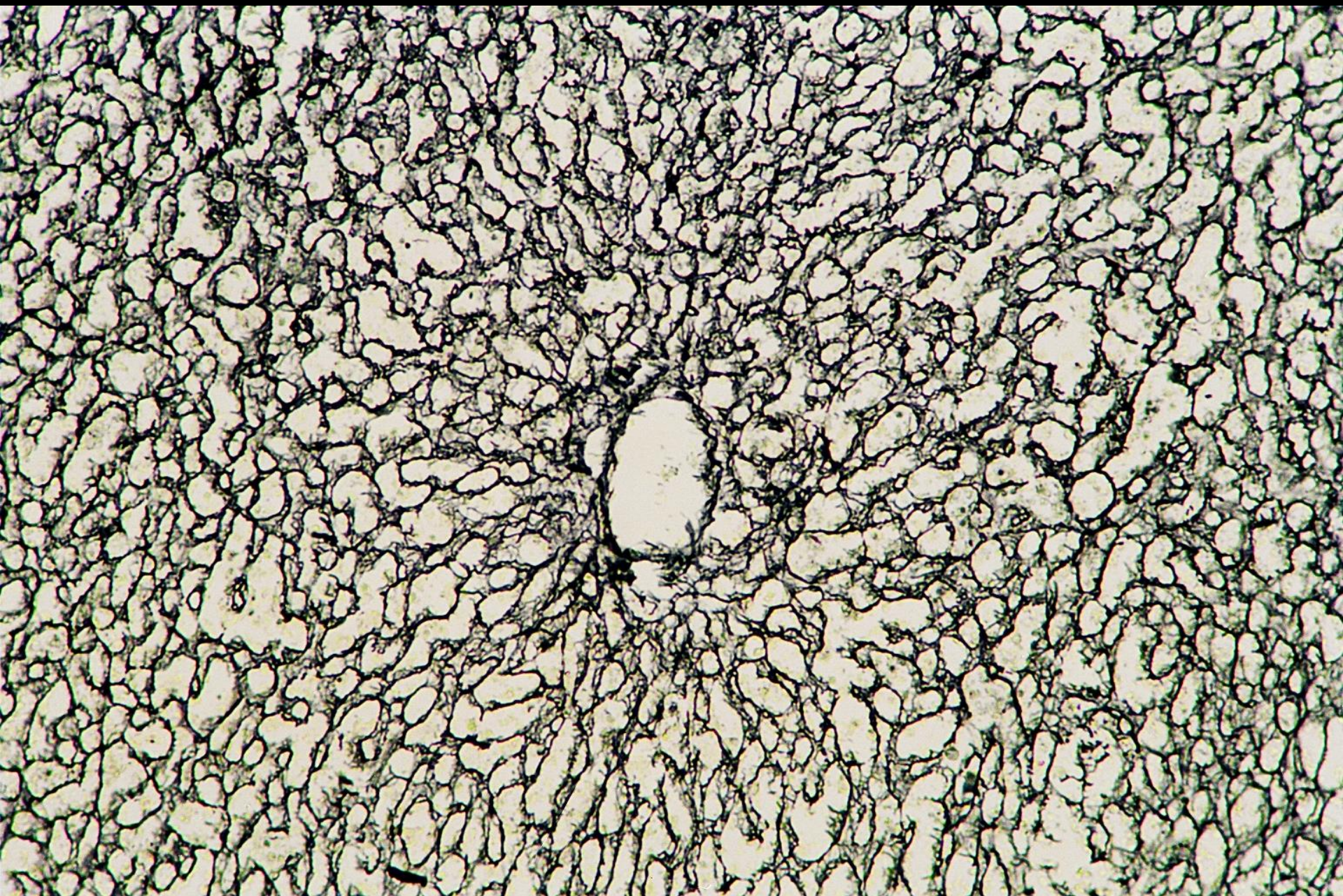
- **adventicea** este formată dintr-o lamă de țesut conjunctiv care "ancorează" vezicula biliară la fața inferioară a ficatului. În adventice există fibre de collagen fine, fibre elastice, limfocite, macrofage, vase sanguine și limfatice, fibre nervoase senzitive și vegetative (simpatice - din plexul celiac și parasimpatice - din nervul vag). Pe fața inferioară a veziculei bilare, adventicea este înlocuită cu seroasa peritoneală.

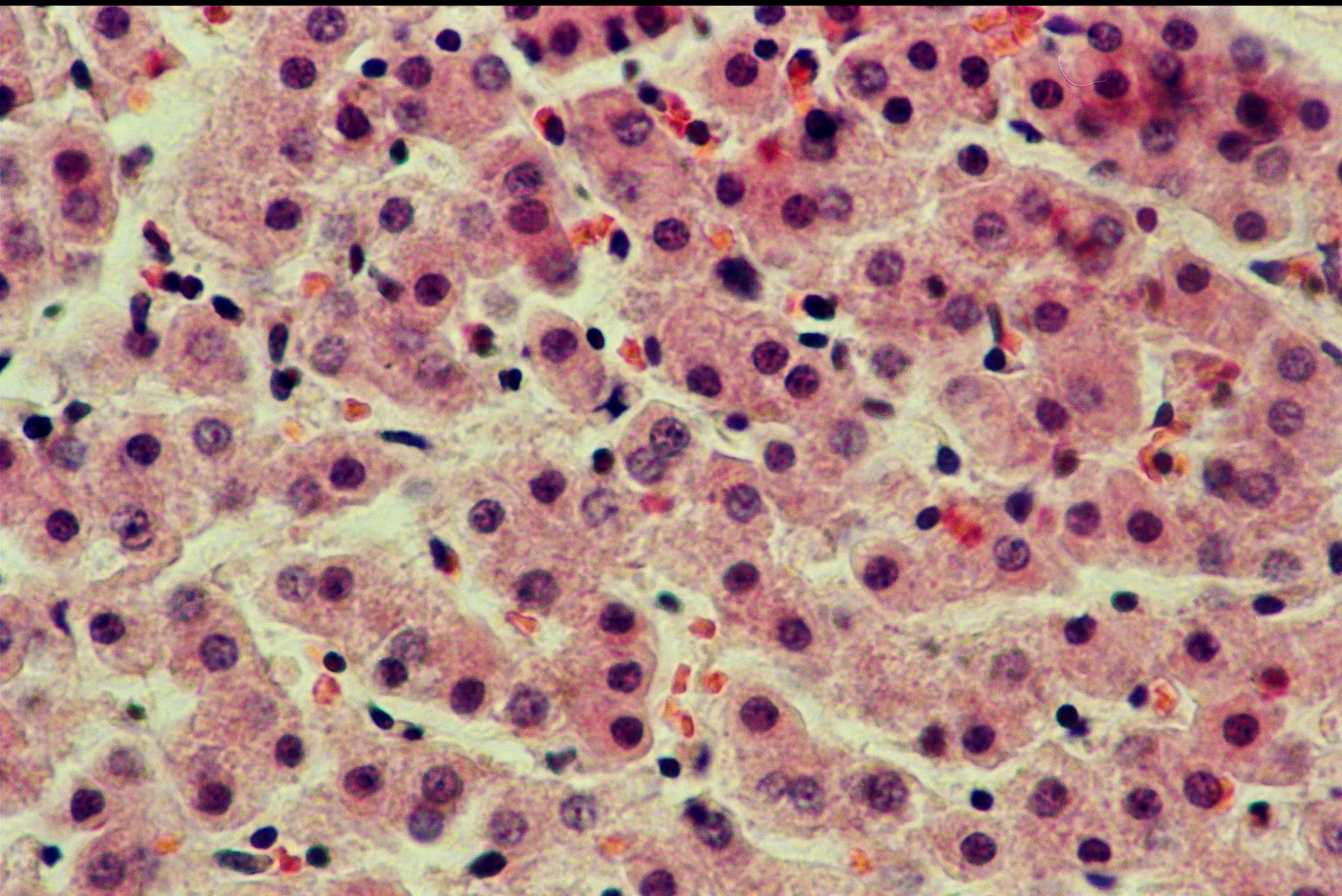
Vezicula biliară constituie un rezervor temporar, în perioadele interdigestive, pentru bilă. La nivelul veziculei biliare bila este concentrată (de circa 5 ori) prin absorbția apei și a unor săruri minerale.

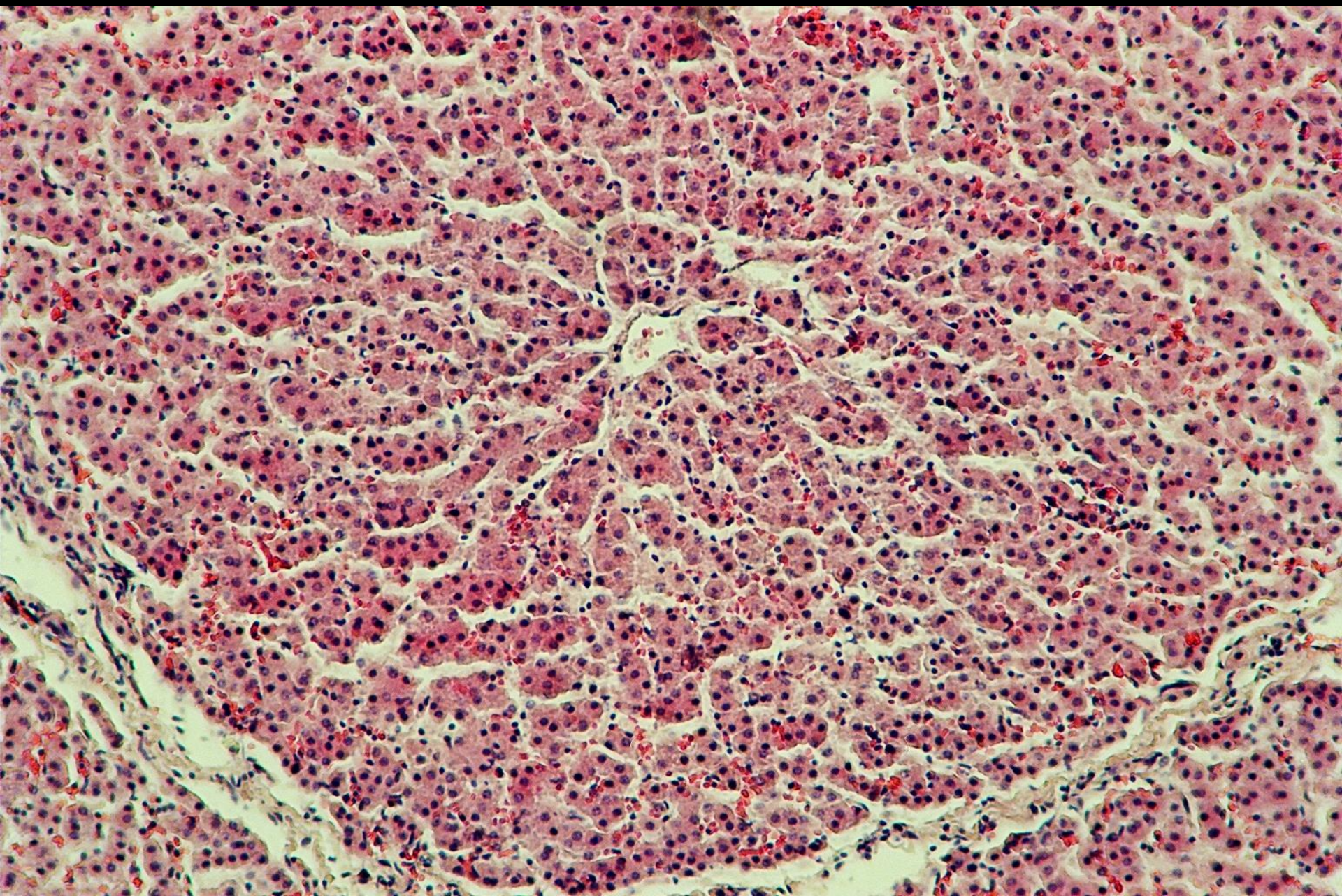
Obstrucția căilor biliare prin calculi sau tumori duce la apariția icterului, caracterizat prin creșterea bilirubinei în sânge, colorarea sclerelor și pielii în galben.

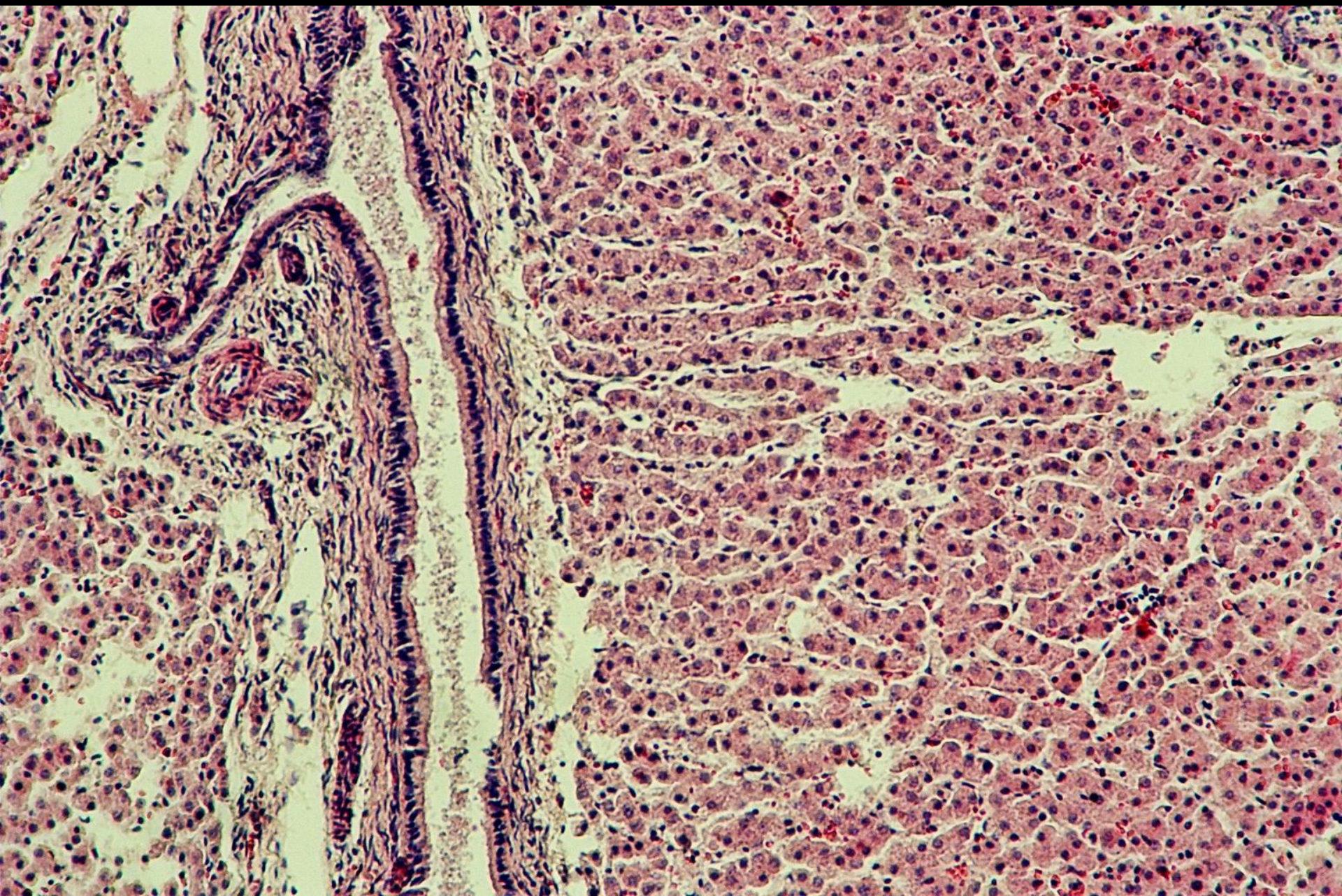


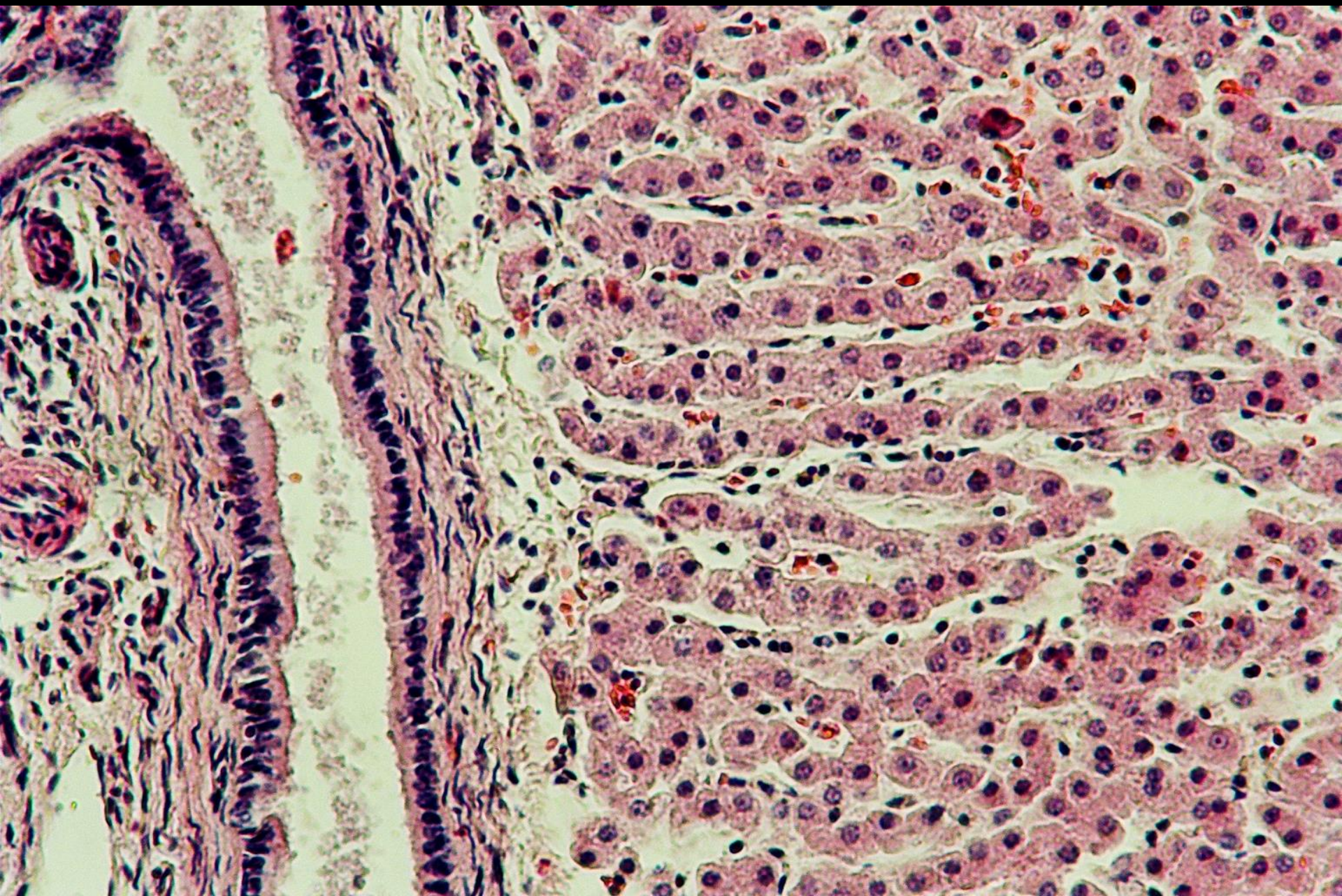


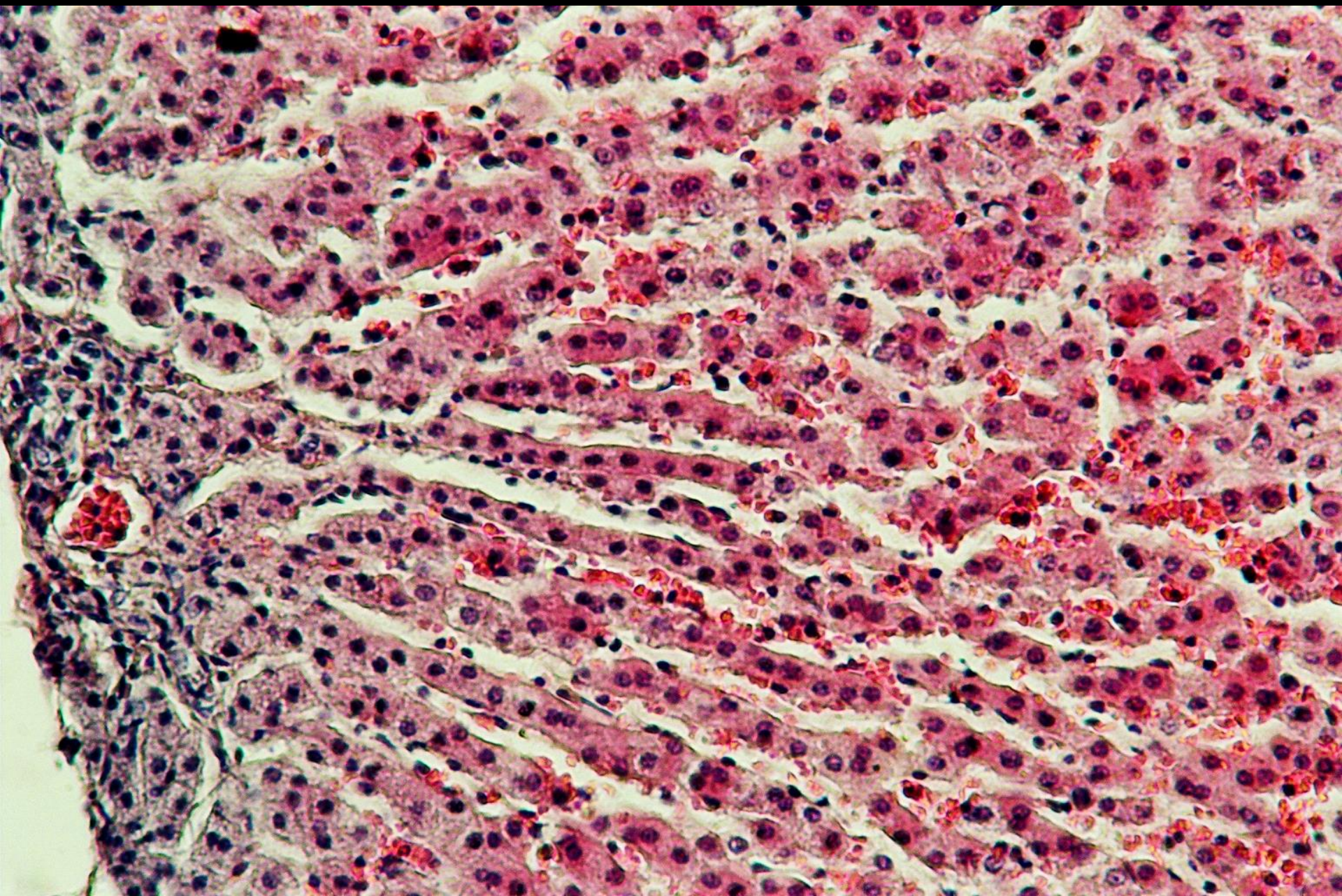


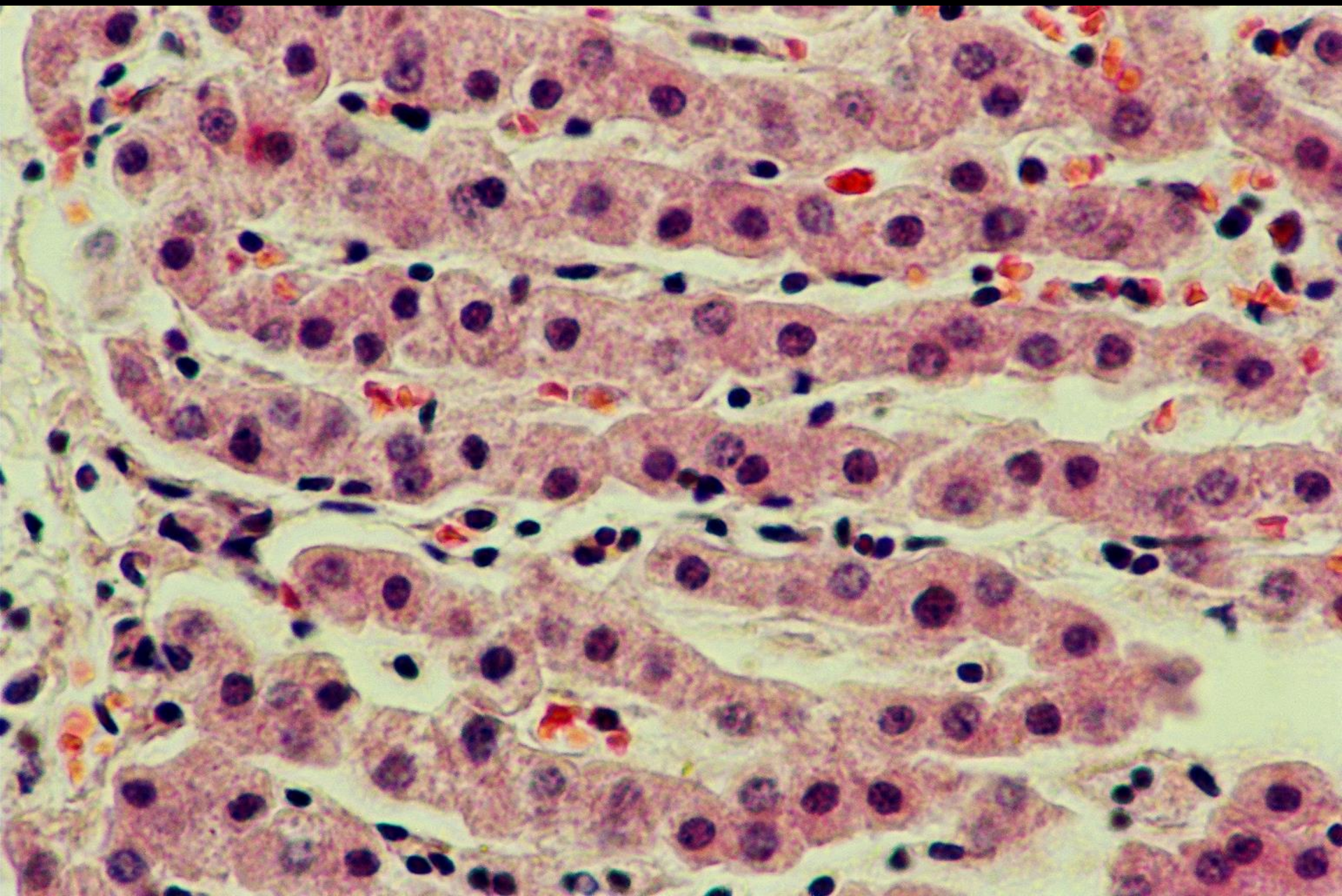


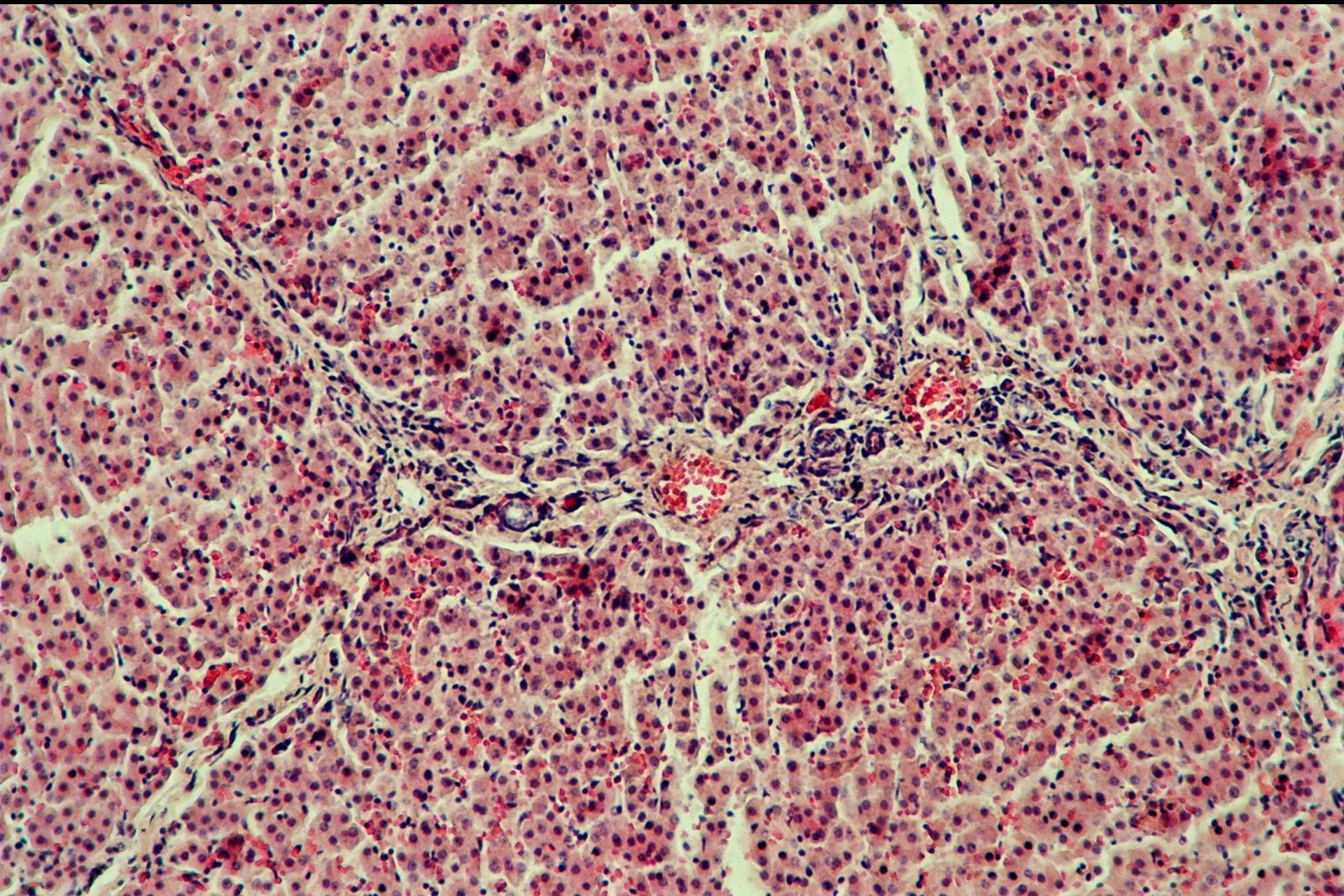


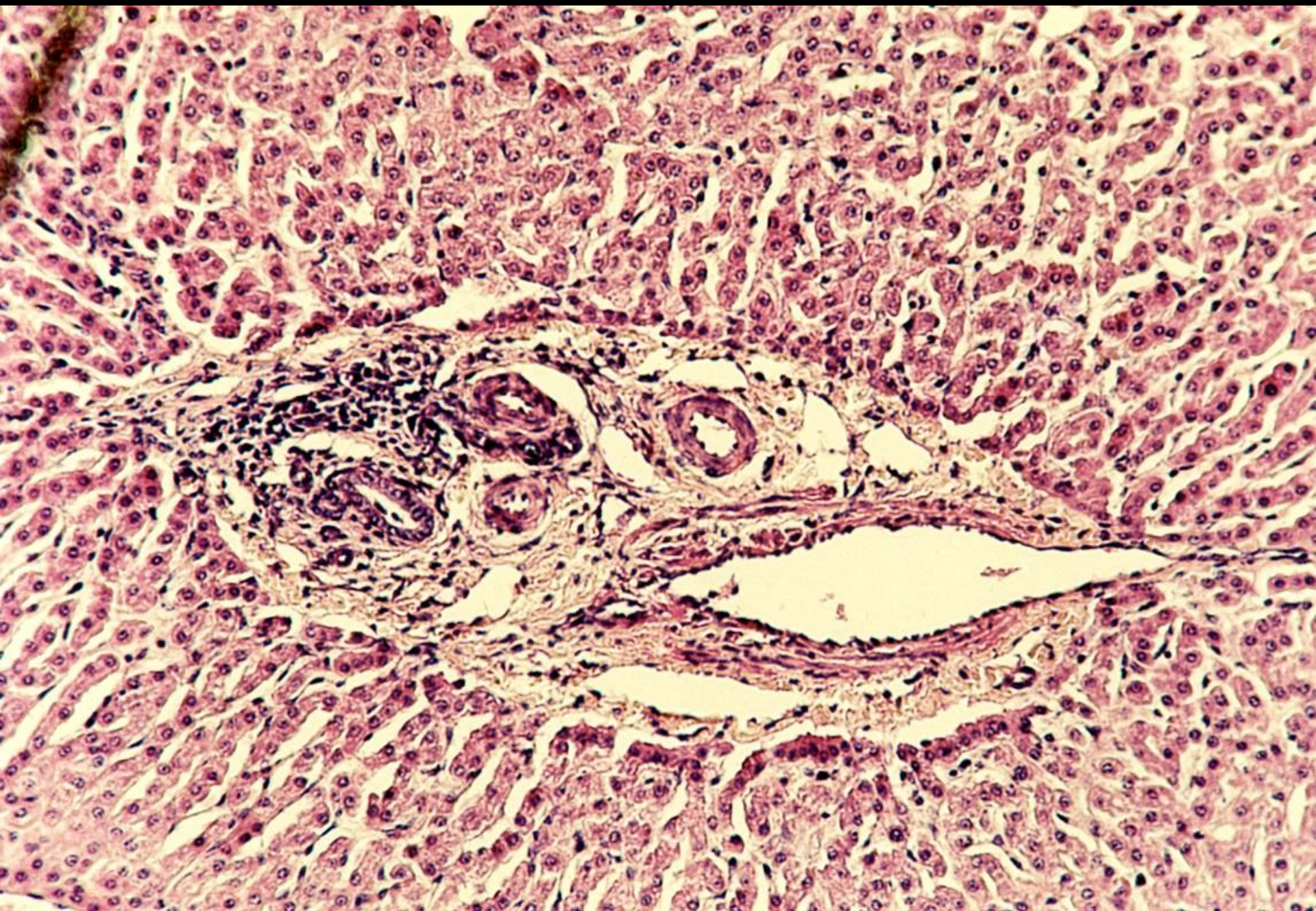


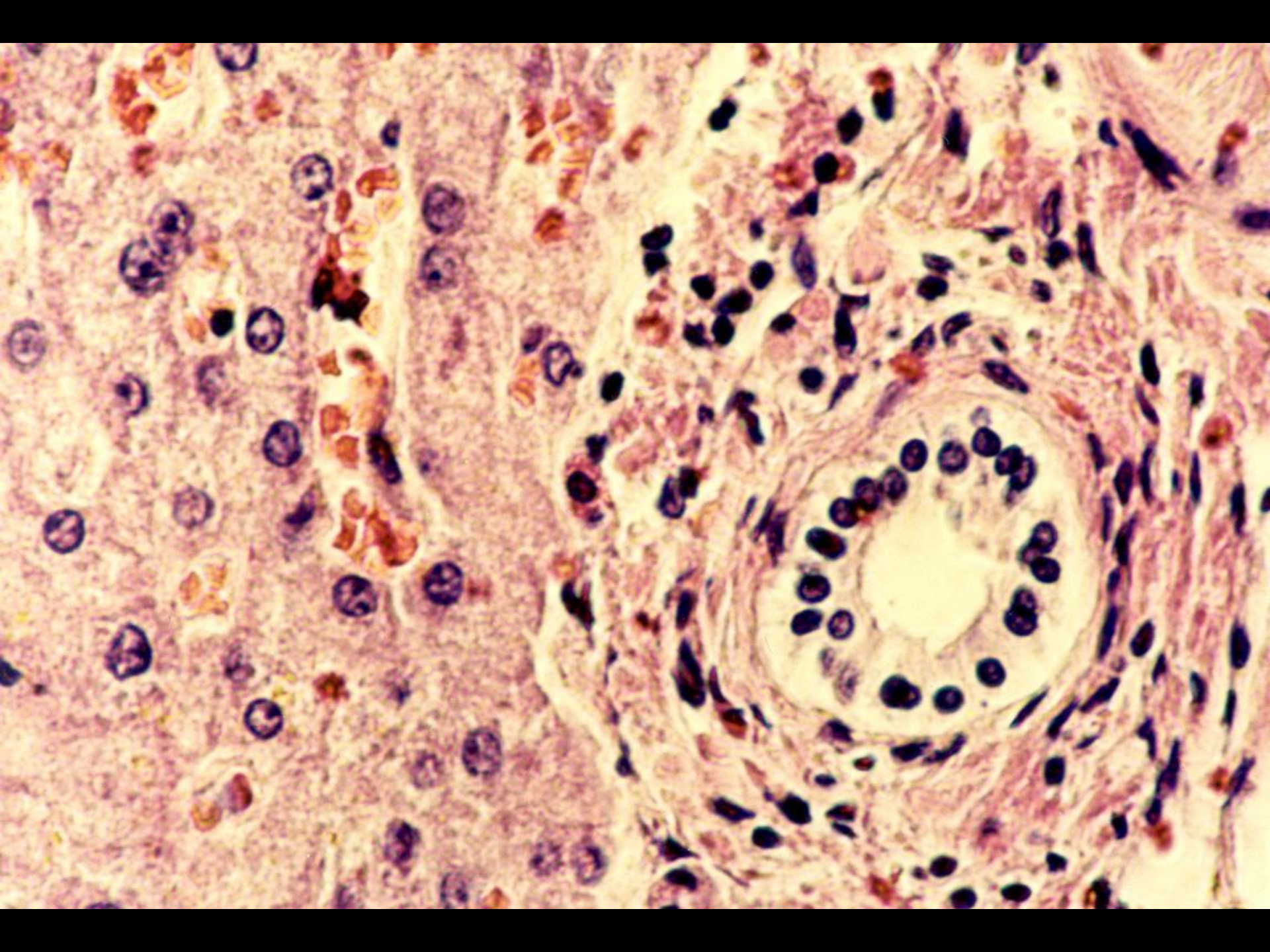


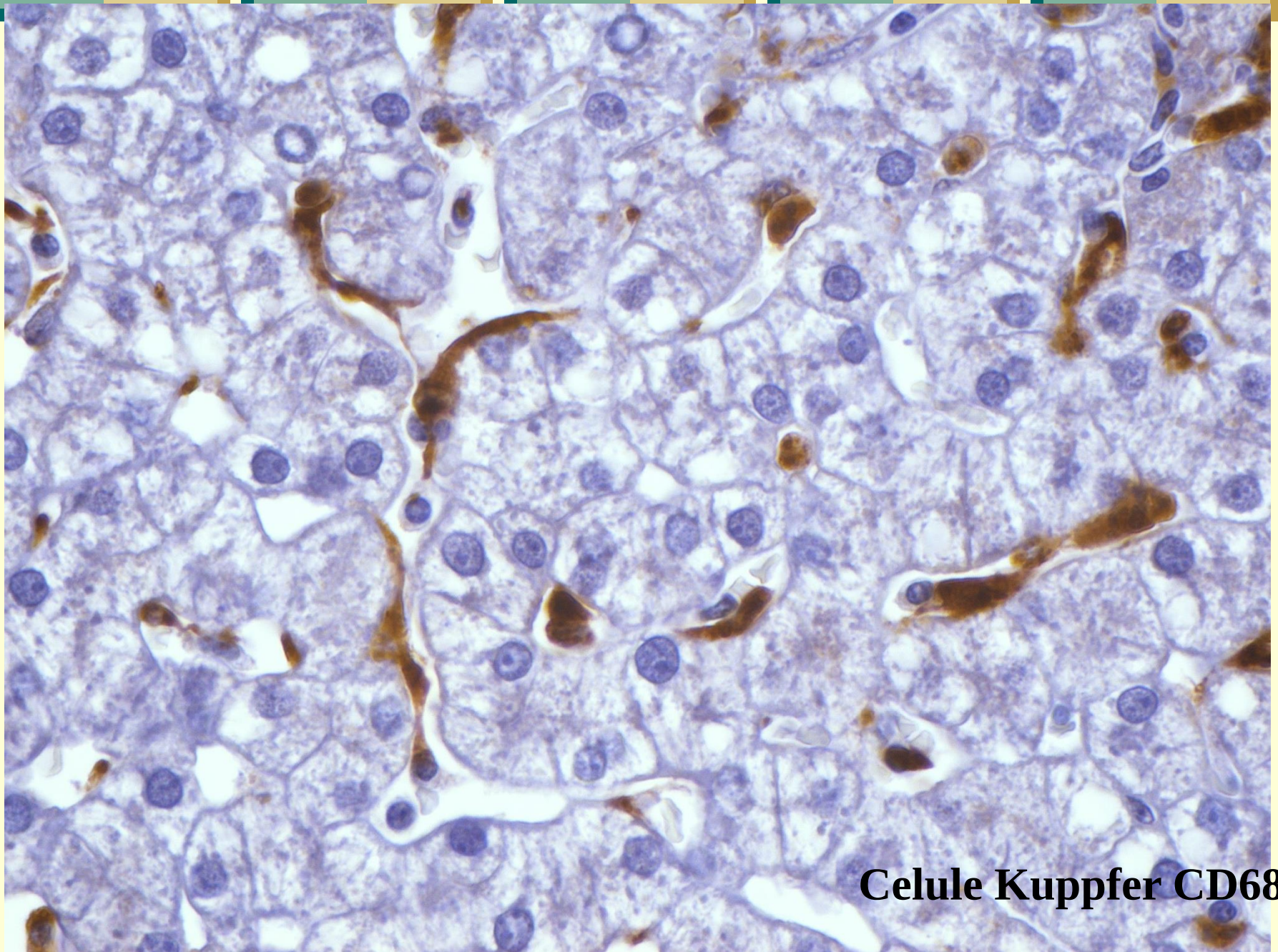




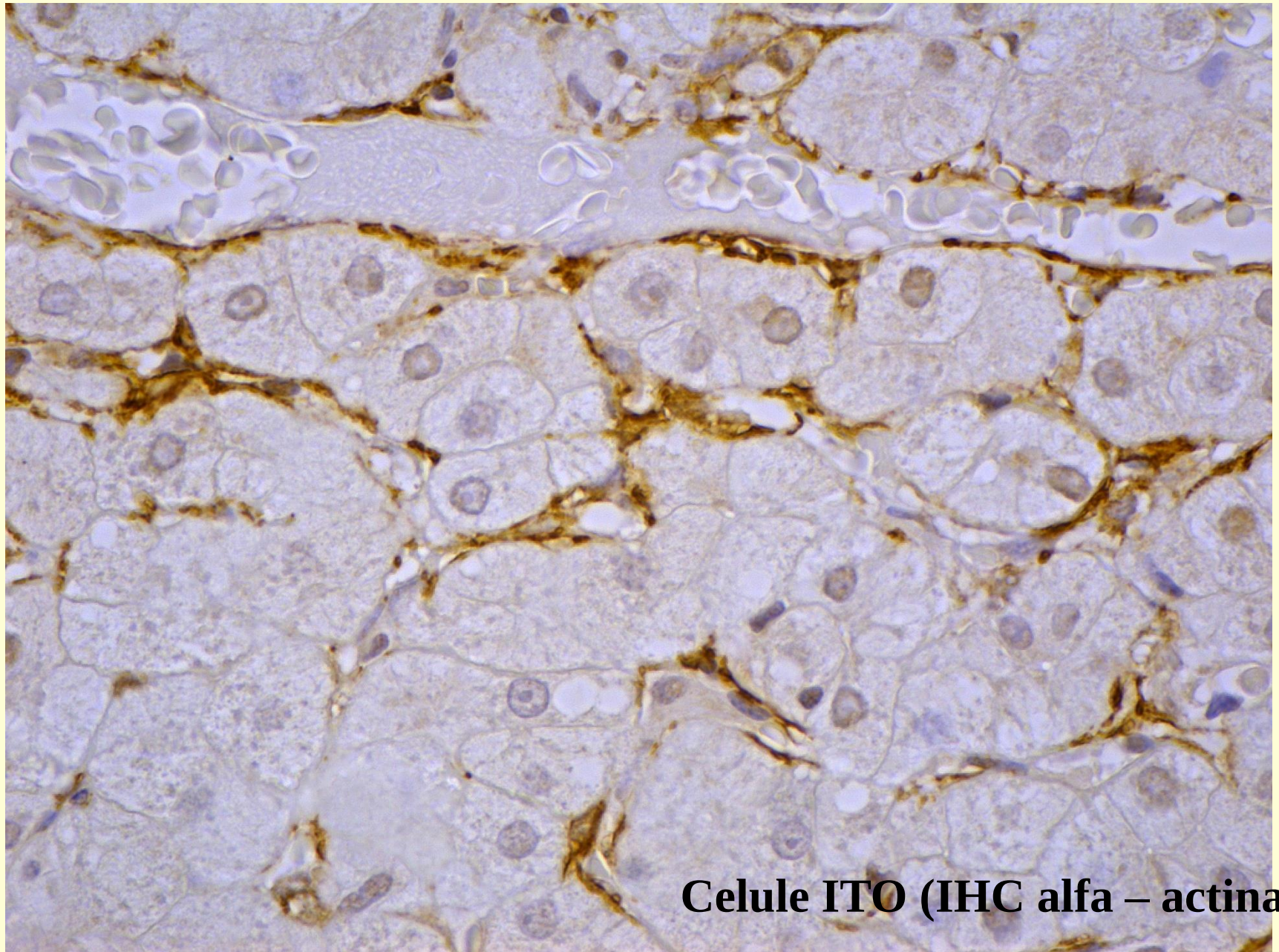




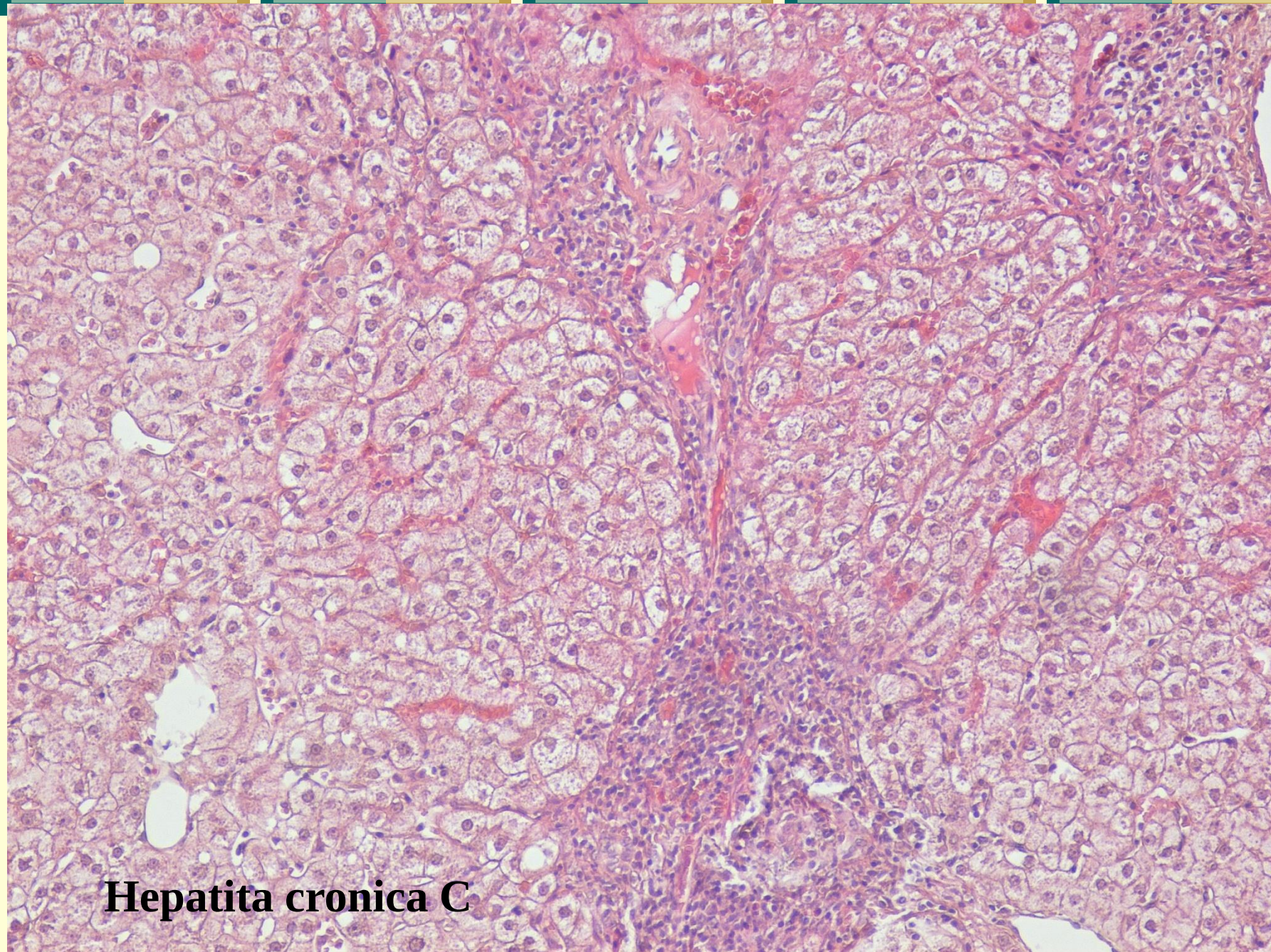




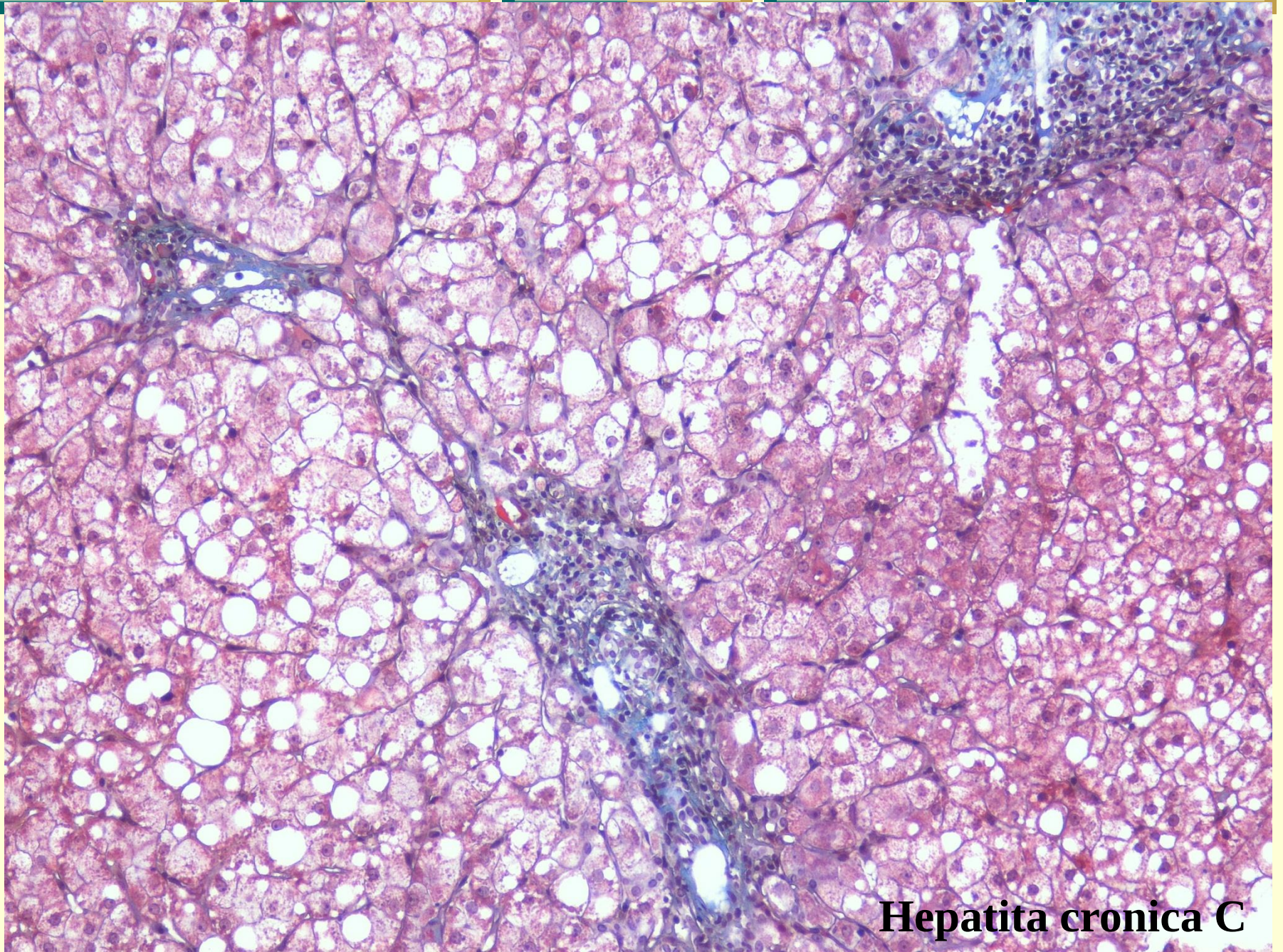
Celule Kuppfer CD68



Celule ITO (IHC alfa – actina)



Hepatita cronica C



Hepatita cronica C

