

UDC 616 (082)

YU ISSN 0350-0071

AKADEMIJA NAUKA I UMJETNOSTI BOSNE I HERCEGOVINE

R A D O V I

KNJIGA LXXXVI

ODJELJENJE MEDICINSKIH NAUKA

Knjiga 24

Redakcioni odbor

Seid Huković, Aleksandar Nikulin i Džemal Rezaković



Urednik

Džemal Rezaković,

redovni član Akademije nauka i umjetnosti Bosne i Hercegovine

SARAJEVO 1990.

SAVREMENI PRISTUP U DIJAGNOSTICI HEPATOBILIJARNIH BOLESTI

HASAN HADŽIJAHIĆ

Gastroenterološka interna klinika, Sarajevo

UDC 616.36

Apstrakt. Autor je dao presjek savremene dijagnostike bolesti jetre i žučnih puteva u odnosu na funkciju ovog organa. Iznesena su i neka vlastita iskustva u odnosu na primjenu takve dijagnostike. Kao rezultat takvih dostignuća u dijagnostici znatno su se povećale mogućnosti utvrđivanja različitih oboljenja jetre, određivanja njihovog oblika i stepena oštećenja ovog organa.

Ključne riječi: hepatobilijarne bolesti, biopsija — histopatološka dijagnostika, biohumoralna dijagnostika, ehosonografija.

Jetra je značajan metabolički organ, koji sadrži 300 biliona hepatocita koji funkcionišu na širokom planu metaboličkih procesa u organizmu. Specifične jetrene kapilare, tzv. sinusoidi su u bliskom kontaktu sa cirkulirajućom arterijskom krvlju, ne posjeduju bazalnu epiteloidnu membranu koja bi ih prekrivala. Zadatak hepatocita je da vrše izmjenu proizvoda metabolizma između krvi, limfe i žuči. Njihove ekstremne mogućnosti su sadržane u mikrovilima. Hepatociti su prekriveni endotelom i Kupferovim ćelijama, koje predstavljaju ogroman porozni prekrivač — filter sinusoida. Supstancije resorbovane u crijevima portalnim venskim sistemom najvećom brzinom od 1200 ml/min. dopijevaju u hepatocite. Mada portalna krv sadrži manje oksigenizirane krvi, dodatak ove krvi u slučajevima potrebe znatno popravlja nivo oksigenizirane krvi u hepatocitima koja dolazi iz arterijskog bazena [10].

Hepatična limfa se stvara u plazmi na osnovu difuzije kroz endotelsku zonu portalnog sistema krvotoka. Hepatociti aktivno luče žučni sekret suprotno koncentraciji gradijenata u primarnim žučnim kanalikulima. Nivo žučne sekrecije je između 250—1100 ml/24 sata. Nervna regulacija rada jetre je pod uticajem vegetativnog nervnog sistema i ori-

jentisana je pretežno na kontrolu jetrenog krvotoka. Ljudska jetra nema dominirajuću hemodinamsku funkciju ali dominacija njenih mogućnosti jeste da se brine o većini različitih metaboličkih funkcija organizma. Metabolizam ugljikohidrata je njena najvažnija funkcija. Hepatična glikoneogeneza sadrži ugljikohidrate i proteinske metabolite. To je odgovor za direktnu i hormonalnu regulaciju i za održavanje glikemije [1, 10].

Druge specijalne funkcije jetre u održavanju proteinskog metabolizma su sinteza uree (od koje se 90% odigrava u jetri), sinteza i sekrecija specifičnih jetrenih enzima, faktora koagulacije II, V, VII, X, XI, XII i XIII, pseudoholinesteraze, celuloplazmina, sinteza i sekrecija albumina, alfa- i betaglobulina, transferina, fibrinogena, inaktivacija i destrukcija aktivatora i inhibitora sistema koagulacije i peptidnih hormona. Metabolizam lipida jeste sinteza proteina u jetri i njihovog transporta u vidu jetrenih lipida u druge organe i depoe masti, druge funkcije lipidnog metabolizma, kao što su proizvodnja steroida i sinteza holesterola i njegova konverzija u žučne kiseline i sekrecija u žučne puteve, kao i aktivacija i degradacija steroidnih hormona [1, 8].

Bilirubin može biti proizveden bilo gdje u organizmu, ali samo jetra može da ga proizvede u njegovoj ekskretornoj formi. To je odgovor zašto je žutica dijagnostički signal oboljenja jetre. Isto tako, metaboliziranje lijekova i otrova u organizmu se vrši tim sistemom ekskrecije, odn. fermentne detoksikacije.

Smetnje hepatocita, ond. jetrene mase da vrši svoje funkcije može izazvati oštećenje bilo koje ove pojedinačne specifične funkcije. Ove razlike u toku i težini slabljenja parcijalnih funkcija mogu biti upotrijebljene u diferencijalnoj dijagnostici jetrenih bolesti. Dobro uzeta anamneza i detaljan fizikalni pregled često nam je potreban za dijagnozu bolesti jetre. Osim toga, to je potrebno za dalje kliničko ispitivanje, kako bismo eliminisali sve dileme u diferencijalnoj dijagnostici i ustanovili tip i stepen određene bolesti. Od svih metoda koje su najmanje agresivne za bolesnika mi biramo one koje nam pružaju najveće dijagnostičke mogućnosti. Tu se, u prvom redu, sužimo indirektnim metodama pretrage: biohemijskim, imunološkim i fizikalnim. Kasnije, ali ne suviše kasno, prelazimo i na direktne metode inspekcije jetre (laparoskopija) i mikroskopske i ultramikroskopske pretrage jetrene biopsije. Svaka od ovih metoda je posebna specijalnost, kojom se bavi manji broj specijalista. Svaka za sebe je opisana u posebnim brojnim monografijama. U većini slučajeva biće indicirane i ove i indirektne metode da bi se donijela ispravna dijagnoza jetrene bolesti. Za svaku bolest postoji prikaz tipičnih nalaza ovih pretraga, koji su opisani u priručnim udžbenicima i atlasima [1, 8, 9, 10, 11].

Sve do Kalkova vremena biohemijske metode su bile jedine metode u tumačenju specifičnosti »hepatograma«. Tipičan primjer takve zablude bili su flokulacioni testovi, koji su u kliničkom radu potpuno napušteni. Samo su se neki od njih održali u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao orijentacioni testovi. Postoji i ekonomska i medicinska opravdanost da se općenito broj ovih testova smanji na neophodan broj u rutinskoj upotrebi.

Mogućnosti sadašnje direktne dijagnostike prikazane su velikim rasponom jetrenih entiteta na našem kliničkom materijalu uzetom od 320 biopsiranih pacijenata (tab. 1).

TABELA 1. KLINIČKE DIJAGNOZE I UČESTALOST POJEDINIH BOLESTI
KOD 320 BIOPSIRANIH PACIJENATA

Steatosis hepatis	33
Hepatitis chronica persistens	92
Hepatitis chronica activa	43
Cirrhosis hepatis	42
Hepatitis acuta	19
Carcinoma hepatis primarium	20
Carcinoma hepatis secundarium	25
Hepatitis granularis	12
Hepatitis lobularis	17
Haemochromatosis	2
Teža parenhimna oštećenja	15

Indirektni pokazatelji jetrenih oštećenja su manje osjetljivi kao odgovor na leziju parcijalnih funkcija jetre. Kao što jetra imade veliku funkcionalnu rezervu, neznatno oštećenje se počinje manifestovati samo pod opterećenjem, kada su zahtjevi koji se stavljaju pred organom uvećani. U testove visoke osjetljivosti općenito se ubrajaju mnogo upotrebljavani BSP, indocijan i galaktoza tolerans test.

Glavne principe funkcionalne dijagnostike jetrenih bolesti čine:

— direktni znaci oštećenja hepatocita, prelaz intracelularnih supstanci u ekstracelularne prostore, npr., porast plazmatskog nivoa ćelijskih enzima, željeza, cinka, volframa, vitamina B-12;

— indirektni znaci lezije hepatocita i smanjenje funkcionalnog kapaciteta jetre. Tu spadaju:

- oštećenje ekskretorne funkcije i metabolizma supstanci, npr., BSP, indocijan-green, rose-bengal, bilirubin ili testovi tolerancije supstanci koje se normalno metaboliziraju ili modificiraju u jetri, kao što su GGT, test sinteze hipurne kiseline, p-oxyp-henyl piruvična kiselina, amonijeve soli;
- smanjenje izmjene ili ekskrecije metabolita, kao što je bilirubin ili žučne kiseline;
- smanjenje obima sinteze, tj. redukcija stvaranja albumina, faktora koagulacije, cholinesteraze, holesterola, lipoproteina, produžena sinteza i degradacija glikogena;

— znaci reaktivnih jetrenih izmjena, kao što su AP, LAP i gama-GT;

— znaci imunih reakcija drugih organa i nalaz cirkulirajućih imunih antitijela u serumu i promjene imunoglobulina: IgG, IgM, IgA. Ovdje još treba istaći testove nalaza markera virusa HB i HA, delta, rubeole, citomegalovirusa, Epstein-Barr, herpesa i Coxackie; alfafetoproteina, alfa-1-antitripsina itd. (tab. 2).

Autoimuni hepatitis su još značajniji, jer sadrže imune autoantigene lipidne stanične membrane hepatocita HLA, genetske markere, te druga autoantitijela, kao što su antinuklearna, antimitohondrijalna, protiv glatke muskulature, koja nisu specifična za jetru [7, 8, 10, 11].

TABELA 2. NORMALNE GRANIČNE VRIJEDNOSTI NAJVAŽNIJIH FUNKCIONALNIH TESTOVA U SERUMU ČOVJEKA

AspAT	E. C. 2. 6. 1. 1	168—416	nkat/l	(30°C)
AlaAT	E. C. 2. 6. 1. 2	100—618	"	"
GLDH	E. C. 1. 4. 1. 3	do 67	"	"
LDH-I.	E. C. 1. 1. 1. 27	0,66—1,33	"	"
AP	E. C. 3. 1. 3. 1	0,18—0,70	"	"
LAP	E. C. 3. 4. 1. 1	183—583	"	(25°C)
gamma-GT	E. C. 2. 3. 2. 2	muški do 500 žene do 416	nkat/l	(30°C)
ChE	E. C. 3. 1. 3. 8	31,6—63,3	"	(2°C/5C)
željezo muški 16,1—25,1 žene 14,4—21,6 nkat/l				
bilirubin ukupno 6,8—20,5 milimol/l				
BSP tolerans test 5% retencije poslije 45 min.				
ICG tolerans test ispod 5 minuta				
Galactose tolerans test ispod 12 minuta (poluživot)				
Ukupni proteini 62,0—82,0 g/l				
Albumini	35,0—50,0	g/l		
IgM	0,5—2,6	rmol/l		
IgA	5,60—28,0	nmol/l		
IgG	50,0—112	nmol/l		

Colombi index 225—360 % (Zbir faktora II, V, VII u procentima njihove normalne vrijednosti)

Radioizotopska scintigrafija je metoda detekcije radioaktivnog koloida koji prolazi kroz jetru, u intrahepatičnom RES, i tamo se deponuje. Supstancije koje se upotrebljuju u scintigrafiji jetre su radioaktivno zlato (Au^{198}), tehnecium-sulfur koloid (Tc^{99m}), koji ima poluživot od 6 sati, koloidalni indium (In^{113}) i jod Rose-Bengal (J^{131}) i markirani BSP. Kontraindikacija za njihovu upotrebu je trudnoća [5].

Uvođenjem radiofarmaka u praksu (kao HIDA- Tc^{99m}) omogućeno je kinetičko praćenje a sekvencijski uzorci scintigrami daju sliku bližarne prohodnosti i imaju značaja u određivanju ekstrahepatične cholostaze [5].

Sonograf djeluje na principu refleksije zraka visoke frekvencije (od 1—10 MHz), koji perpendikularno prodiru kroz organe, tkiva i njihove međuprostore, dajući različite vrijednosti eho-odgovora na skeneru. Ultrazvukom je moguće izvesti usmjerenu perkutanu biopsiju jetre i pankreasa, kao i tumora tih organa pomoću tankih sigurnosnih igala tipa sure-cut, angiomed ili Shiba. Sve te igle su izrađene prema Menghini-evoj tehnici, koja je zbog svoje podobnosti i atraumatičnosti danas jedina u upotrebi.

Od endoskopskih metoda u funkciji jetrene dijagnostike, a danas i terapije (interventna endoskopija), primjenjuje se endoskopije jednjaka želuca i duodenuma, tzv. proksimalna fibroskopijska, pomoću koje je moguće jasno i redovito vizuelizirati varikozitete jednjaka i želuca u slučaju portalne hipertenzije [3, 4].

Sem toga, u rutinsku praksu je široko uvedena metoda ERCP i TRP (endoskopska retrogradna cholangio-pankreatografija i transduodenalna retrogradna papilotomija) u patologiji ductus choledochus-a. Laparosko-

pija je stara metoda, koja je također usavršena zahvaljujući uvođenju novih aparatura (4 — milimetarski laparoscopi i automatsko doziranje pritiska intraperitonealno, po Semmu, hladno svjetlo sa fiber-glasom). Zahvaljujući tome, metoda je postala kratkotrajna, komforna i omogućava direktnu inspekciju abdominalnih organa i jetre in vivo [9].

Biopsija jetre se vrši perkutanom metodom aspiracije cilindrička tkiva tehnikom po Menghiniju, na slijepo ili pod kontrolom oka u toku laparoskopije ili ehosonografije. Rizik slijepe i navodne biopsije jetre, prema Lindneru, iznosi za morbiditet 0,35% kod obje metode a za mortalitet 0,029%. U nekim zemljama vrši se i transkavalna biopsija jetre [8, 10].

Klasične radiološke metode dijagnostike u bilijarnoj patologiji (holografije), zahvaljujući novim tehnikama ultrazvuka, kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonanse, gotovo su potpuno napuštene. Međutim, mnoge bolesti jetre, bilo difuzno ili lokalizovane, često uzrokuju smetnje jetrene vaskularizacije. On radioloških metoda mogu se predložiti različite angiološke metode, selektivne i neselektivne, kao i lienoportografija, koja se može provoditi perkutano, intraoperativno, laparoskopski i ekspozicijom filma u toku venske faze selektivne celijačne arteriografije

Za ispitivanje portalnog krvotoka moguće je obaviti i manometrijsko mjerenje pritiska u veni porti, za dokaz portalne hipertenzije, što se u rutinskoj praksi rjeđe vrši. Ovo ispitivanje je uvedeno 1944. godine. Metoda je agresivna i vrši se na različite načine. Na našoj klinici Bratović je uveo metodu transduodenalnog davanja radiotrasera za radioscintigrafsko mjerenje brzine protoka kroz portnu venu. Metoda nije agresivna i predstavlja dosada najkraći put davanja izotopa do hepatocita, preko duodenalne vene kao ogranka v. porte pomoću fiberskopa. Ovdje se kao radioaktivni traser aplicira koloidalni Tc^{99m} a zatim se gama-kamerom mjeri brzina njegove eliminacije. Metoda je dosta osjetljiva i njome je moguće diferencirati zdravu jetru od početnih i teških oštećenja jetre [2, 6, 8].

Značajna karakteristika elektronske mikroskopije i njena prednost nad konvencionalnom svjetlosnom mikroskopijom je visoki stepen rezolucije kombinovane sa velikom mogućnošću uvećanja. Vidno polje kod elektronske mikroskopije, jasnije rečeno, sasvim je malo u poređenju sa svjetlosnim mikroskopom. Elektronskim mikroskopom se ne mogu gledati žive ćelije, nego samo fiksirane, tako da, na veliko zadovoljstvo, ove fiksativne materije štite finu strukturu ćelije prilikom manipulacija.

Mnogobrojni metabolički procesi u jetri su glavni zadatak parenhimnih ćelija koje sadržavaju karakteristične organele. Većina njih ima tubularnu strukturu sa inkluzijama glikogena i lipida u njoj. Nukleoli sadrže RNA, koja zajedno sa DNA, imade jasnu funkciju sinteze proteina. Nukleus hepatocita sadrži genetski materijal, posebno DNA, koja određuje specifični ćelularni karakter. I sve ostale strukture jetre detaljno su izučene u svojoj funkciji.

Na kraju, moramo naglasiti da savremeni gastroenterohepatološki centar, pored endoskopije i biopsija, koje čine kičmu savremenog ispitivanja jetre, u svom organizacionom sastavu mora imati dobro uvedenu ultrazvučnu dijagnostiku sa interventnom ehotomografijom, jer samo takva savremena klinika može odgovoriti svojoj namjeni.

MODERN APPROACH TO THE DIAGNOSIS OF HEPATOBILIARY DISEASES

S u m m a r y

An overview of modern diagnostic procedures in diseases of liver and biliary tract in relation to the function of the organs is presented. Some personal experiences with the procedures are described, as well. The use of the diagnostic methods has contributed a great deal to establishing the form and degree of liver damages.

L I T E R A T U R A

- [1] Blüger, A., Nowicky, I. (1984): *Practical Hepatology*. Riga Zweigzne
- [2] Bratović, I. (1987): *Ispitivanje portalne cirkulacije kod difuznih hepatopatija metodom transendoskopske aplikacije radiotrasera*. Doktorska teza, Sarajevo.
- [3] Davčev, P. (1983): *Interventna ultrasonografija u diferencijalnoj dijagnostici žutica*. Gastroenterohepatol. Arh. 2 (49—52).
- [4] Davčev, P. (1984): *Interventna »real time« sonografija u gastroenterologiji*. II. Jugosl. nauč. simpoz. o klinič. ehotomograf., Skopje.
- [5] Kostić, K., Obradović, V. (1982): *Značaj sekvencijalne hloedohoscintigrafije i dinamskog ispitivanja bilijarnog sistema u otkrivanju poremećaja protoka žuči*. Gastroenterohepat. Arhiv 1,1 (14—19).
- [6] Olson, O. (1971): *Abdominale Angiographie*, Mediz. Prisme I.
- [7] Robinson, W.S., Lutwick, L. E. (19796): *The Virus Hepatitis Type B*. New Engl. J. Med. 295 (1168—75).
- [8] Sherlock, Sh. (1985): *Diseases of the Liver and Biliary System*. 7th Edit., Blackwell Sci Publ. Oxford.
- [9] Stajić, M. (1983): *Dijagnostikaolestaze sa posebnim osvrtom na perkutanu transhepatičnu holangiografiju PTC i endoskopsku retrogradnu holeangiopankreatografiju ERCP*. Gastroenterohep Arch. 2 (116—22).
- [10] Walnöfer, H., Schmidt, E., Schmidt, F. W. (1977): *Diagnosis of Liver Diseases*. Georg Thieme Publ. Stuttgart.
- [11] Wolf, W. (1980): *HLA and Diseases: Current Concepts*. Human Pathology 11 (332—36).