**METABOLICKÉ A NUTRIČNÍ ASPEKTY NEMOCÍ JATER**

Prof. MUDr. Libor Vítek, PhD, MBA

Tento text je součástí kapitoly Onemocnění jater v učebnici Interní medicína, ed. R. Češka a kol.

**Úvod**

Jaterní choroby představují významnou zdravotní zátěž současné populace. Předpokládá se, že v současnosti jen v Evropě trpí kolem 30 milionů jedinců některou z chronických jaterních chorob. Většina chronických jaterních chorob souvisí s nadměrným příjmem alkoholu, nealkoholovým ztukovatěním jater – NAFLD (v souvislosti s nadváhou, diabetem a metabolickým syndromem), nebo virovými hepatitidami B a C. Pomyslnou „špičkou ledovce“ ve vývoji jaterních chorob je jaterní cirhóza - většina úmrtí, které se vztahují k jaterním chorobám, je dána právě přítomností jaterní cirhózy a jejích komplikací.

**Klinické projevy** jaterních chorob se mohou pohybovat od zcela bezpříznakových stavů, přes nespecifické symptomy jako je únava, nausea, nechutenství, pruritus, až k projevům pokročilé jaterní choroby, jako je ascites, ikterus, krvácení do GIT apod. Zásadním rozhodnutím u pacientů s nově zjištěnou jaterní lézí je určení, zda se jedná a akutní (a přechodné) zvýšení jaterních testů, či zda se jedná o chronické onemocnění. Přechodné zvýšení jaterních testů může mít po různých inzultech v průběhu života téměř každý jedinec, naproti tomu chronická jaterní choroba znamená trvalou a dlouhodobou přítomnost vyvolávajícího faktoru a tím riziko tvorby a ukládání vaziva (fibrotizace). Akutní jaterní léze se u naprosté většiny pacientů upraví do plné normy, chronická jaterní léze může vést k jaterní cirhóze. Z pohledu chronických jaterních chorob je jednou z nejpodstatnější informací týkající se prognózy pokročilost jaterní fibrózy.

Anatomické a fyziologické poznámky

Játra se z anatomického hlediska skládají ze čtyř laloků, levého, pravého, lobus quadratus a lobus caudatus. Z funkčního hlediska se rozdělují na pravý a levý lalok. Jsou uložena v pravém podžebří, obvyklá váha jater je 1 200 - 1 500 g.

Asi 75 % krevního objemu přichází do jater cestou vena portae, jedná se o krev částečně odkysličenou, bohatou na živiny resorbované z lumen trávicího traktu. Zhruba 25 % krve je dopravováno do jater jaterní tepnou, tato krev představuje okolo 50 % z celkového zásobení jater kyslíkem. Vena portae vzniká spojením horní mezenterické žíly se slezinnou žílou, ke krátkému kmenu se připojuje ještě levá gastrická žíla. V porta hepatis se dělí na pravou a levou větev pro každý lalok. Nejedná se o pravou žílu, neboť neodvádí krev k srdci, ale přivádí ji do jaterních sinusoid. Ve svém nitrojaterním průběhu je sledována větví arteria hepatica a příslušným žlučovodem (lobární, segmentárním atd.).

Základní jednotkou jaterního parenchymu je tzv. funkční jaterní acinus, který je v centru tvořen portální triádou, obsahující terminální venulu portálního řečiště, terminální arteriolu a žlučový kanalikulus, a na periferii acinu centrální žílou, která drénuje krev z jaterních sinusů. Mezi portální triádou a centrální žílou jsou paprskovitě uspořádány jaterní sinusy, jež jsou tvořeny dvěma řadami hepatocytů, které jsou vystavěné endoteliálními (sinusoidálními) buňkami s velkými mezibuněčnými póry. Sinusoidální buňky představují jedinou bariéru mezi smíšenou krví z portálního a arteriálního řečiště a hepatocyty. Mezi sinusoidálními buňkami jsou roztroušené makrofágy označované jako Kupferovy buňky, které jsou nadány schopností fagocytovat cizorodý materiál. Mezi sinusoidálními buňkami a vaskulárním pólem hepatocytů existují malé Disseho prostory. Podle této charakteristiky jaterního parenchymu je možné odlišit tři zóny: periportální zónu (Z1), která je zásobována krví s vysokým obsahem kyslíku, intermediální zónu (Z2) a perivenózní zónu (Z3), které je zásobována krví s relativně velmi nízkým obsahem kyslíku. Toto rozdělení má i svůj funkční význam, v periportální zóně probíhají oxidační děje intermediárního metabolismu, tvorba glukózy či močoviny, v pervenózní zóně syntéza glykogenu, glutaminu, lipogeneze, či tvorba ketolátek, hovoříme o zonální heterogenitě jaterního parenchymu.

Hepatocyty jsou velice metabolicky aktivní a představují většinovou buněčnou populaci jater – tvoří 60 až 80 % všech buněk jaterní tkáně. Neparenchymové buňky (zbývajících 20 – 40 %) jsou tvořeny endoteliálními buňkami jaterních sinusoid, Kuferovými buňkami, lymfocyty, cholangiocyty a perisinusoidálními buňkami (Itovy buňky). Hepatocyty jsou nadány velkou schopností regenerace, do 48 hodin po poškození dochází k masivní indukci mitózy u většiny nepostižených hepatocytů, která je prokazatelná až u 80–90 % buněk.

Metabolická aktivita jater je zcela mimořádná, 90 % všech sérových proteinů v těle je syntetizováno v játrech. To je podmíněno vysokou expresí genů zajištujících syntézu a sekreci sérových proteinů, glukoneogenezi, tvorbu a uložení glykogenu, metabolismus glukózy, syntézu a metabolismus cholesterolu, syntézu žlučových kyselin a detoxikační procesy u řady endogenních a exogenních substancí. Metabolické funkce jater jsou velmi složitě a komplexně regulovány hormony produkovaných v pankreatu, tenkém střevě, nadledvinách, štítné žláze a v tukové tkáni. Kromě klasických hormonů jako jsou např. inzulin a glukagon, se v těchto procesech uplatňují i další nově poznané působky hormonální povahy, jako jsou např. fibroblastový růstový faktor 19 a 21 (FGF19/21). V řízení metabolismu se uplatňují také neurogenní impulzy (cestou nervus vagus).

V regulaci získávání energie se uplatňují různé osy řízení. Osa játra–tuková tkáň–mozek–pankreas má klíčový význam v regulaci získávání energie v postprandiální době a při lačnění, osa tenké střevo–mozek–játra se podílí na regulaci tvorby glukózy v játrech a brání velkým výkyvům glykemie. Tyto mechanismy zajišťují získání excesivního množství energie z volných mastných kyselin, které se uvolňují z tukové tkáně a dostávají se do jater portální krví. Naproti tomu po jídle ovlivňují játra množství energeticky bohatého zdroje, který je vstřebáván, a podílí se také na distribuci a uložení substrátu (mastné kyseliny) do zásob.

Játra se uplatňují i v regulaci acidobazické rovnováhy, a to metabolizací amonného iontu buďto v procesu ureageneze (proton produktivní reakce), nebo glutaminogeneze (proton neutrální reakce).

Laboratorní vyšetření

Játra hrají důležitou roli v řadě metabolických pochodů, čehož je využíváno v laboratorní diagnostice jaterních chorob. Pro rutinní vyšetření poškození jaterního parenchymu se používá soubor analýz souhrnně označovaných jako panel jaterních testů. Ty zahrnují jaterní enzymy odrážející integritu jaterní buňky (ALT, AST), enzymy odrážející poruchu biliární sekrece (ALP, GGT), a dále vyšetření bilirubinu v krevním séru.

Indikátory poškození integrity jaterní buňky

Tato vyšetření nejsou zcela specifická, jsou známkou poškození jaterní buňky, ale neposkytují informaci o etiologii či jaterní funkci. Patří sem enzymy, které jsou důležitou součástí buněčných struktur, a při poškození buňky se jejich aktivita v séru zvyšuje.

Alaninaminotransferáza (ALT) je cytoplazmatický enzym, uvolňuje se při poškození buněčné membrány hepatocytu a je pro jaterní onemocnění vysoce specifický. Přesto se s elevací aktivit ALT (přirozeně spolu s elevací aktivit dalších svalových enzymů) můžeme setkat i u myopatií rozličné etiologie.

Aspartátaminotransferáza (AST) se vyskytuje nejen v cytoplazmě, ale především v mitochondriích a signalizuje nekrotické změny jaterní buňky. Jejich zvýšení (více nežli na desetinásobek normálních hodnot) svědčí pro závažnou jaterní lézi. Důležitý je také poměr obou enzymů AST/ALT (tzv. deRitisův index), jeho hodnoty nad 1 jsou prognosticky závažnější, hodnota vyšší než 2 je pokládána za specifický test pro alkoholové jaterní choroby.

Zatímco ALT je primárně lokalizovaná v játrech, AST je přítomna i v řadě dalších orgánů a tkání, jako jsou srdce, kosterní svaly, ledviny, mozek, játra, pankreas či erytrocyty.

Sérové hodnoty aktivit AST a ALT jsou zvýšeny u většiny jaterních chorob, s výjimkou alkoholového jaterního poškození a Reyova syndromu je aktivita ALT většinou vyšší než AST. S nejvyššími hodnotami se setkáváme u virových hepatitid, polékového a toxického poškození jater, u akutní ischemie a cirkulačního šoku vedoucí až k akutní nekróze jater. Velikost zvýšení odráží rozsah jaterního poškození, ale není odhadem prognózy. Pokles hodnot může odrážet jak ústup onemocnění, tak velmi masivní nekrózu.

Existuje korelace mezi tělesnou hmotností a aktivitou AST a ALT – u silně obézních jsou hodnoty obou enzymů až o 40 % vyšší, nejčastěji v důsledku rozvoje NASH. Aktivita AST je výrazně ovlivněna pohybovou aktivitou, po intenzivním cvičení mohou hodnoty stoupnout až trojnásobně. Podobný efekt má poškození kosterního svalstva i myokardu (typicky elevace AST při infarktu myokardu). Asymptomatická elevace aktivit aminotransferáz koreluje také s celkovou mortalitou, podobně jako je tomu u zvýšené aktivity GGT (viz dále). Tato asymptomatická elevace aktivit aminotransferáz má vysokou prevalenci, uvádí se, že postiženo je 10–20 % celkové populace, nejčastěji v důsledku alkoholového poškození a/nebo nealkoholového ztukovatění jater.

Laktátdehydrogenáza (LD) je cytoplazmatický enzym, jehož aktivita se zvyšuje i u řady mimojaterních onemocnění; výrazněji zvýšené aktivity mohou svědčit i pro tumorózní proces, zvláště jsou-li poškozena i játra. Diagnostická hodnota LD však není u jaterních nemocí příliš vysoká.

Indikátory cholestázy

Jako indikátory cholestatické jaterní léze je v rutinní diagnostice běžně využíváno stanovení aktivit jaterních enzymů alkalické fosfatázy (ALP) a -glutamyltransferázy (GGT), cholestatickými markery jsou ale i konjugovaný bilirubin či žlučové kyseliny v krevním séru, stejně tak jako další látky, které jsou primárně vylučovány z organismu biliární sekrecí (typicky celkový cholesterol, ale třeba i koncentrace mědi v krevním séru). Ačkoli běžně dochází u cholestatických jaterních lézí k elevaci všech markerů cholestázy, existují i cholestázy anikterické (typicky např. intrahepatální cholestáza těhotných (ICP)), či cholestázy s nízkou aktivitou GGT, což může dělat diferenciálně diagnostické problémy.

ALP je hydroláza, která je distribuována prakticky v celém těle, její největší množství se nachází v játrech a v kostech, navíc je enzymem vybavena střevní sliznice, placenta (ale i další tkáně). Při zvýšení tlaku žluče ve vývodných žlučových cestách nebo při jejich destrukci zánětlivým nebo neoplastickým procesem dochází ke zvýšenému paracelulárnímu prostupu alkalické fosfatázy do krve. Při těchto procesech je vzestup aktivity ALP doprovázen také zvýšením enzymu -glutamyltransferázy (GGT, EC 2.3.2.2, nikoli stále ještě často chybně užívaná zkratka GMT označující enzym glycin-sarkosin N-metyltransferázu, EC2.1.1.156). Oba enzymy jsou odmývány z biologických membrán hepatocytů i cholangiocytů detergentním působením žlučových kyselin akumulovaných během cholestázy.

K elevaci aktivit ALP tak dochází při extrahepatální i intrahepatální cholestáze, zvýšení u pacientů s nádorovými onemocněními může být způsobeno jaterními i kostními metastázami. Někteří nemocní se zhoubnými nádory mají v séru elevovaný placentární izoenzym ALP, který je výsledkem ektopické produkce ALP (tzv. Reganův izoenzym). Mezi další mimojaterní příčiny elevace aktivity ALP patří většina kostních chorob, některá revmatologická onemocnění, vaskulitidy, hyperparatyreóza, hypertyreóza či akromegalie.

Poločas ALP v séru je 3–5 dnů. Za určitých patologických stavů (např. nádorová onemocnění) však může ALP vytvářet komplexy s IgG či IgA a hovoříme o tzv. makrofosfatázemii.

K odlišení původu jednotlivých izoenzymů ALP se používá elektroforetické stanovení ALP, které nám umožní odlišit zejména kostní původ elevace od jaterního. V této souvislosti je nutné zmínit, že existuje i dysproporcionální elevace jaterní izoformy ALP při normálních aktivitách GGT. Tyto stavy se v anglické literatuře označují termínem ¨Low-GGT cholestasis¨, a jsou typické pro některé poruchy metabolismu žlučových kyselin nebo syndromy benigní rekurentní intrahepatální cholestázy (BRIC) či progresivní familiární intrahepatální cholestázy (PFIC) typ 1 a 2..

**GGT** je přítomna kromě jater mnoha orgánech s exkretorickou nebo absorpční funkcí, především ledvin, pankreatu, ale také sleziny, srdce a mozku. Vyskytuje se též v prostatě a seminálních váčcích, což vysvětluje vyšší aktivitu GGT u mužů. GGT je přítomna také v placentě, což je příčinou vyšších aktivit GGT u novorozenců.

V játrech je přítomna ve výstelce žlučových cest, na kanalikulární membráně hepatocytů i v pankreatických vývodech. V hepatocytech existuje také ve fyziologicky nevýznamné mikrozomální izoformě, která je však induktibilní například etanolem a je pro nás markerem abúzu alkoholu.

Diagnostická cena GGT je limitována nízkou orgánovou specificitou. Mikrozomální izoenzym je snadno indukovatelný řadou exogenních látek, kromě alkoholu i fenobarbitalem, estrogeny, fenytoinem, cimetidinem, heparinem, karbamazepinem, furosemidem. Vyšší aktivita GGT je asociovaná s vyšší kardiovaskulární morbiditou a mortalitou (podobně jako elevace ALT), izolovanou mírnou elevaci GGT nacházíme u jedinců s obezitou a s nealkoholovou tukovou chorobou jater (NAFLD). GGT může (podobně jako ALP nebo amylázy) tvořit komplexy s imunoglobuliny či apolipoproteiny, což může být další příčinou izolované elevace aktivit GGT.

Stanovení aktivity GGT je obecně doporučováno jako test chronické konzumace alkoholu. Využití citlivosti tohoto vyšetření je však limitováno individuální variabilitou a nespecifičností (jiné příčiny elevace viz výše). K potvrzení abúzu alkoholu velmi vhodná kombinace stanovení aktivity GGT a sérové koncentrace CDT (karbohydrát deficientního transferinu) (také viz níže).

**Bilirubin** je konečným produktem rozpadu hemu (feroprotoporfyrin IX). Denní tvorba je cca 4 mg/kg (přibližně 7 mol/kg, což představuje u 70 kg člověka denní produkci okolo 500 mol bilirubinu), většina (80 %) pochází ze zanikajících přestárlých červených krvinek (poločas cca 120 dnů), zbytek pochází z myoglobinu a jiných hemoproteinů. Iniciální fáze tvorby bilirubinu probíhá v retikuloendotelovém systému, zejména ve slezině, hem je zde konvertován na biliverdin účinkem mikrosomálního enzymu hemoxygenázy. Biliverdin je poté enzymem biliverdinreduktázou redukován na nekonjugovaný bilirubin. Ten jako látka nerozpustná ve vodě je navázán na albumin a v tomto komplexu se dostává krví do jater. V jaterních sinusoidech prostupuje skrze fenestrované sinusoidální buňky do Disseho prostor, kde se uvolňuje z vazby na albumin a vstupuje do hepatocytu. V endoplazmatickém retikulu je enzymem bilirubin UDP-glukuronosyltransferázou (UGT1A1) konjugován s kyselinou glukuronovou za vzniku mono- a diglukuronosidů. V této podobě je konjugovaný bilirubin aktivním transportem pomocí kanalikulárního proteinu MRP-2 (multidrug resistence-associated protein) vylučován do intrahepatálních žlučovodů**.** Konjugovaný bilirubinse dostává se žlučí do tenkého a následně tlustého střeva, kde je dekonjugován a redukován na řadu metabolitů souborně nazývaných urobilinoidy, z nichž nejznámějšími jsou bezbarvé urobilinogen a sterkobilinogen, respektive jejich barevné oxidační produkty urobilin a sterkobilin propůjčující stolici charakteristickou barvu. Urobilinogen může být resorbován do portálního oběhu a v játrech znovu sekretován do žluči. Za určitých okolností (jaterní léze doprovázené portální hypertenzí a otevřenými portokaválními zkraty) může urobilinogen unikat do systémového řečiště a být vyloučen do moči. Nekonjugovaný bilirubin nemůže být nikdy přítomný v moči, v plazmě je vázán na albumin a tento komplex se nevylučuje glomerulární filtrací do moči.

Přítomnost bilirubinu v moči nutně indikuje přítomnost konjugované hyperbilirubinémie v důsledku hepatobiliárních chorob.

Hyperbilirubinémie může být projevem excesivního zániku červených krvinek (nejčastěji v důsledku hemolytických anémií), porušeného vychytávání bilirubinu v játrech, poruchy konjugace nebo sekrece bilirubinu v hepatocytu, důsledkem regurgitace nekonjugovaného bilirubinu z poškozeného hepatocytu zpět do krve při těžkém poškození jater, nebo vzniká následkem porušeného transportu žluče v různých etážích žlučového stromu (také viz dále). Přítomnost subikteru nebo ikteru sklér ukazuje na koncentraci bilirubinu v séru vyšší než 30 mol/l, nicméně nemůže říci nic o povaze poruchy, zda se jedná o konjugovanou nebo nekonjugovanou hyperbilirubinémii. Naproti tomu tmavé zbarvení moče je jasnou známkou konjugované hyperbilirubinémie.

Pro cholestázu tedy svědčí konjugovaná hyperbilirubinémie a přítomnost bilirubin v moči. Při déletrvající konjugované hyperbilirubinemii vzniká v cirkulaci tzv. **delta bilirubin**, a toreakcí mezi bilirubindiglukosiduronátem a albuminem za vzniku pevné amidické vazby. Komplex se odbourává s poločasem albuminu (18–21 dnů). V diazo reakci se chová podobně jako bilirubin konjugovaný s kyselinou glukuronovou, tedy dává přímou reakci. Na rozdíl od bilirubinu se však nedostává do moči. Vzniká poměrně často u nemocných s cholestázou. Na jeho přítomnost usuzujeme z diskrepantních výsledků konjugovaného (přímého) bilirubinu v séru a moči, lze jej však přímo stanovit pomocí vysokoúčinné kapalinové chromatografie (HPLC), tato metoda je však dostupná jen výjimečně.

**Urobilinogen**

Přítomnost urobilinogenu v moči je markerem cholestázy vazivové přestavby jaterního parenchymu doprovázené závažnější portální hypertenzi. Za těchto podmínek se dostává významná část urobilinogenu i do systémové cirkulace a urobilinogen jako látka relativně polární je vylučován ledvinami do moči. Výpovědní hodnota urobilinogenu v moči je však výrazně ovlivněna celou řadou faktorů, jako jsou například stav střevního mikrobiomu, pH moči či přítomnost interferujících látek v moči.

Žlučové kyseliny jsou v hepatocytech syntetizovány z cholesterolu a konjugovány taurinem nebo glycinem a následně secernovány do žluče. V tenkém střevě jsou aktivně reabsorbovány.

Stanovení žlučových kyselin v krevním séru je velmi senzitivním testem cholestatické jaterní léze. Pacienti s cholestatickými jaterními lézemi jsou často léčeni kyselinou ursodeoxycholovou, tato léčba musí být vysazena minimálně týden před plánovaným odběrem krve na stanovení žlučových kyselin. S nejvyššími hodnotami se setkáváme u primární biliární cholangitidy (PBC), primární sklerotizující cholangitidy (PSC) a u vrozených defektů v biosyntetické dráze žlučových kyselin nebo transportu žlučových pigmentů jaterní buňkou. Stanovení celkových žlučových kyselin v krevním séru je klíčovým diagnostickým a prognostickým markerem u intrahepatální cholestázy těhotných (ICP).

**Celkový cholesterol.** Vzhledem k tomu, že biliární sekrece je hlavním mechanismem vylučování cholesterolu z lidského organismu, stoupá při chronických cholestatických lézích jeho koncentrace v krevním séru. Např. u nemocných s PBC běžně nacházíme koncentrace celkového cholesterolu 10 mmol/l a vyšší, takto vyskoký cholesterol však překvapivě není aterogenní a většinou nevyžaduje specifickou léčbu.

**Měď.** Jelikož hlavní vylučovací cestou pro měď je opět biliární sekrece, dochází při cholestatických onemocněních k její akumulaci v organismu, což může dělat diferenciálně diagnostické problémy např. při suspekci na Wilsonovu chorobu.

Testy měřící syntetickou činnost jater

Játra syntetizují většinu sérových proteinů (výjimkou jsou imunoglobuliny, iproto často u nemocných s chronickými hepatopatiemi pozorujeme hypergamaglobulinémii). Měření koncentrací sérových proteinů tedy umožňuje hrubý odhad proteosyntetické funkce jater

**Albumin**

Sledování sérové koncentrace albuminu je jednoduchým vyšetřením umožňujícím odhad syntetické činnosti jater. Albumin je kvantitativně nejvýznamnějším sérovým proteinem syntetizovaným v játrech. U dospělých je celkové množství albuminu přibližně 500 g, jeho denní syntéza v játrech představuje 12–15 g. Poločas albuminu je 19–21 dnů, a proto albumin není vhodným parametrem pro posouzení proteinové syntézy u akutních jaterních chorob.

Sérový albumin je typicky snížený u nemocných s dekompenzovanou jaterní cirhózou a ascitem. Dalšími možnými příčinami hypoalbuminémie může být u nemocných s jaterní cirhózou a portální hypertenzí jeho distribuce do ascitické tekutiny, k dalšímu snížení sérových koncentrací albuminu může u těchto pacientů dojít iatrogenně při evakuační punkci ascitu, po které většinou albumin nebývá terapeuticky doplňován. K poklesu sérových koncentrací albuminu vede i nefrotický syndrom, protein ztrácející enteropatie, popáleniny, či katabolické stavy. Sérová hladina albuminu koreluje s prognózou nemocných s jaterní cirhózou, a proto je i jedním z kritérií Childova-Pughova skóre. Vzestup hladiny albuminu je typický pro hemokoncentraci při dehydrataci a terapii diuretiky.

**Prealbumin**

Prealbumin má poločas pouze 1,9 dne, proto se jeho koncentrace používá pro hodnocení stavu proteosyntézy jaterním parenchymem u akutních jaterních lézí.

**Cholinesteráza**

Cholinesteráza je enzym hydrolyzující různé cholinové estery. Je obsažen v játrech, pankreatu, srdci i mozku. Jeho stanovení v krvi má dvojí význam: hodnocení proteosyntetické kapacity jater a predikci reakce na myorelaxancia při celkové anestezii. U jaterních chorob jeho aktivita klesá a odráží stupeň jaterní nedostatečnosti, a to jak při akutním, tak i chronickém jaterním onemocnění. Pokles může být o 50 % i více, není však zcela specifický. Může se také vyskytnout u nemocných s akutním infarktem myokardu, s plicní embolií, selháním ledvin i u jiných patologických stavů. Naopak zvýšená koncentrace cholinesterázy může být u Gilbertova syndromu.

**Koagulační faktory**

Protrombinový čas je dalším důležitým parametrem vhodným k posouzení syntetické funkce jater, udává dobu, ve které je protrombin konvertován na trombin. Posuzuje integritu zevního koagulačního systému, který je výsledkem enzymatických reakcí řady faktorů, které jsou produkovány v játrech (kromě faktoru VIII). Faktory, které jsou odpovědné za syntézu protrombinu, jsou faktory II, V, VII, IX a X. Prodloužení protrombinového času je vhodné k posouzení syntetické funkce jater při akutním poškození, protože na rozdíl od albuminu je biologických poločas některých koagulačních faktorů pouze několik hodin (např. faktor VII). Výsledek vyšetření je udáván nejčastěji jako INR (international normalized ratio), což je poměr vyšetřovaného protrombinového času ku kontrolnímu. Za normální hodnoty je považováno rozmezí 0,75–1,25, hodnoty INR nad 1,5 jsou provázeny zvýšeným rizikem krvácení.

Hodnota INR, a koncentrace bilirubinu jsou důležité součásti **Childova-Pughova** i MELD skóre (viz dále)*,* které jsou v klinické hepatologii využíváno k určení funkční zdatnosti jaterní tkáně. Prodloužení protrombinového času není specifické pouze pro jaterní poruchy, může být přítomno rovněž u kongenitální deficience koagulačních faktorů, konzumpční koagulopatie, deficitu vitaminu K či při interakci s některými léky (kumarinové preparáty).

Testy měřící schopnost a kapacitu jater metabolizovat endogenní i xenogenní látky

Amoniak (NH3) je produktem metabolismu aminokyselin a odráží úroveň syntézy urey v játrech. Stanovení amoniaku má řadu preanalytických omezení. U jaterních chorob se setkáváme se vzestupem hodnot především ve fázi jaterní insuficience, bývá brán jako marker jaterní encefalopatie. Vysoké hodnoty jsou přítomny rovněž při deficitu enzymů ureázového cyklu, při Reyeově syndromu a při akutní i chronické jaterní encefalopatii.

**Karbohydrát deficientní transferin (CDT)**

CDT je transferin, který nemá v postranním řetězci obvyklou sacharidovou komponentu. Glykosylace transferinu probíhá posttranslačně a je inhibována etanolem, CDT je tak komplementárním markerem chronického abúzu alkoholu ke stanovení aktivity GGT.

**Dynamické testy**

Tyto testy byly vyvinuty s cílem kvantifikovat exkreční a detoxikační funkce jater. Dynamické testy měří kapacitu jater metabolizovat cizorodé látky. Využívá se netoxických látek, které jsou metabolizovány pouze játry. Patří sem zejména dechové testy, ke stanovení jaterních funkcí se využívá xenobiotik značených stabilním izotopem 13C (např. aminopyrin), která jsou mikrozomálním systémem cytochromu P450 metabolizována na oxid uhličitý. Vydýchaný 13CO2 koreluje s množstvím funkční jaterní tkáně, ale je ovlivněn i bazálním metabolismem a některými léky. Tyto testy jsou však nákladné a náročné na vybavení, proto nejsou v klinické praxi příliš využívány.

Další testy

V hepatologii se uplatňuje řada dalších laboratorních testů určených k diagnostice specifických jaterních onemocnění (virové hepatitidy, autoimunitní onemocnění jater, metabolické nemoci), které jsou diskutovány u těchto konkrétních onemocnění níže.

Skórovací systémy

Soubory laboratorních markerů jsou využívány v řadě skórovacích systémů k určení funkční zdatnosti jater, pokročilosti jaterního onemocnění či neivazivního stanovení jaterní fibrózy.

Nejznámější systémy zahrnují Childovo-Pughovo a MELD klasifikační skóre (viz dále), k neivazivnímu určení jaterní steatózy se využívá např. Fatty liver index ((váha, výška, obvod pasu, GGT, triglyceridy), pro detekci jaterní fibrózy **je** k dispozici řada testů využívajících stanovení aktivit ALT, AST, GGT, krevních destiček, cholesterolu, albuminu feritinu, 2-makroglobulinu, či dalších rutinně nestanovovaných markerů. Tyto testy jsou v současnosti validovány, a jejich význam pro rutinní klinické využití bude narůstat.

***Literatura***

HŮLEK, P., URBÁNEK, P., a kol. (Eds). Hepatologie. 3. vydání. GRADA 2018.

KAPLOWITZ, N., DELEVE, L.D. (Eds). Drug-induced liver disease. 3. vydání. Elsevier 2013.

SANYAL, A.J., BOYER, T.D., LINDOR, K.D., TERRAULT, N.A. (Eds.). Zakim and Boyer´s Hepatology. A textbook of liver disease. 7. vydání. Elsevier 2018.

BURT, A., PORTMANN, B., FERRELL, L. (Eds.) MacSween´s Pathology of the liver. 6. vydání. Elsevier 2012.

ARIAS, I.M., ALTER, A.J., BOYER, J.L., COHEN, D.E., FAUSTO, N., SHAFRITZ, D.A., WOLKOFF, A.W. (Eds.). The Liver. Biology and pathobiology. 5. vydání. Wiley-Blackwell 2009.

RIFAI, N., HORVATH, A.R., WITTWER, C.T. (Eds.). Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6. vydání. Elsevier 2018.

Webové stránky České hepatologické společnosti (ČHS, https://ces-hep.cz), Evropské (EASL, https://easl.eu) a Americké (AASLD, https://aasld.org) společnosti pro studium jater s průběžně aktualizovanými doporučeními pro diagnostiku a léčbu nemocí jater