

prof. MUDr. Jaroslav Masopust, DrSc.

Ústav klinické biochemie a patobiochemie, 2. lékařská fakulta, Univerzita Karlova v Praze

Postižení funkce jater v dětském věku má podobné důsledky jako u dospělých jedinců; rovněž základní laboratorní testy jsou shodné. Existují však rozdíly ve výskytu některých syndromů, v jejich klinických i laboratorních projevech stejně jako v průběhu, zejména v časném období života. Je to dáno postupným rozvojem řady metabolických funkcí, ve kterých mají játra klíčovou úlohu. V článku je referováno o základních, doplňkových a speciálních testech pro vyšetření funkce jater a o jejich významu pro diagnostiku.

Klíčová slova: játra, funkční vývoj, jaterní testy, děti.

LIVER FUNCTION EXAMINATION IN PAEDIATRICS (Part 1)

Liver function disorder in a childhood has similar consequences as in adults, also basic laboratory tests are the same. But, there are differences in the incidence of some syndromes, their clinical and laboratory manifestations and during the course too, especially in early life period. It is based on gradual development of many metabolic functions, where the liver plays a key role. Article refers of basic, additional and special tests for hepatic function assessment and their importance for diagnostic.

Key words: liver, functional development, liver tests, children.

1. Úvod

Základ jater a biliárního systému je možno rozpoznat už u čtyřtýdenního lidského embrya jako duodenální divertikulum; jaterní lalůčky se objevují v 6. týdnu gestace. Fetální játra v 9. týdnu těhotenství tvoří dokonce až 10% hmotnosti celého plodu (při narození je to 5% a v dospělosti pouze 2%). Žlučový a žlučník jsou plně rekanalizovány v 7. až 8. týdnu, sekrece žluči byla rozpoznána ve 12. týdnu. V časných fázích vývoje mají játra především funkci krvetvornou; hematopoetické buňky převažují ve svém počtu fetální hepatocyty (hepatoblasty), prakticky vymizí v 2. měsíci života zdravého kojence. Mnohočetná metabolická funkce jater není před narozením plně rozvinuta; fetální játra jsou zaměřena především na tvorbu proteinů nutných pro vývoj plodu, řadu funkcí zajišťují játra matky. V době kolem porodu je činnost jater zaměřena hlavně na produkci a ukládání nezbytných nutrientů, na přípravu exkrece žluči a hned po narození na adaptaci metabolických pochodů v extrauterinním prostředí syntézou a aktivací potřebných enzymových systémů.

Játra mají centrální úlohu v energetickém a intermediárním metabolismu. Kromě toho vykonávají významnou činnost inaktivizační exkreční a detoxikační (biotransformace). Významná je proteosyntéza plazmatických bílkovin. Částečně se podílejí též na trávení a dále na homeostáze vnitřního prostředí. Jaterní retikuloendotelový systém plní svou funkci v imunitních mechanismech a v zachytávání cizorodých antigenů. Úplné vyřazení jater z funkce vede nejprve k nevyváženému kolísání hladin krevního cukru (stavy hypoglykemické a hyperglykemické se střídají podle momentálního přísunu glukózy); při trvalém nedodávání glukózy vzniká progresivní hypoglykemie (nemožnost jaterní glykogenolýzy a glukoneogeneze), která je první příčinou smrti organismu. Neschopnost tvorby močovin v játrech (ureageneze) zahubí organismus nadměrným zvýšením hladiny toxického amoniaku (hyperamonemie). Chybění detoxikačních mechanismů (oxidace, redukce, konjugace) vede k nahromadění řady endogenních i exogenních toxických produktů. Na druhé straně je však funkční kapacita jater v základních funkcích zajištěna až desateronásobně, takže např. defekt v ureagenezi se projeví až po vyřazení 90% jaterního parenchymu. Snížení proteosyntézy (především krátkodobých koagulačních faktorů) nebo poruchy exkrece se mohou projevit mnohem dříve.

2. Úloha jater v metabolismu

2.1. Metabolismus sacharidů

Bezprostředně po narození je metabolická energie získávána ze zásob jaterního glykogenu glykogenolýzou a následnou glykolýzou; tvorba fetálního glykogenu začíná už v 9. týdnu, ale nejvíce se ho tvoří krátce před porodem, kdy játra plodu obsahují dva až třikrát více glykogenu než játra dospělých jedinců; reakumulace nastává až za dva týdny po narození a kapacity dospělých za tři týdny. Kolísání glykemie u předčasně narozených novorozenců je způsobeno především nedostatečnou syntézou, ukládáním a degradací glykogenu. Přívod laktózy mlékem vyžaduje aktivitu laktázy v kartáčovém lemu enterocytů a přeměnu vzniklé galaktózy na glukózu v játrech. Hlavním zdrojem glukózy je u novorozenců glukoneogeneze.

2.2. Metabolismus proteinů

Syntéza albuminu se objevuje od 7.–8. týdne gestace a zvyšuje se recipročně s tvorbou α_1 -fetoproteinu, který je hlavní plazmatickou bílkovinou v časném fetálním období. Od 3.–4. měsíce jsou fetální játra schopna produkovat fibrinogen, transferin a LDL částice. Po narození se spektrum dále rozšiřuje a koncentrace i podíl jednotlivých proteinů v plazmě se mění. Koncentrace albuminu u novorozenců (~ 25 g/l) se zvyšuje na hodnoty 35 g/l za několik měsíců. Hladiny ceruloplazminu a faktorů komplementu se pomalu zvyšují; dolní hranice hodnot v dospělosti dosáhnou koncem prvního roku života. Naproti tomu koncentrace transferinu je při narození blízká hodnotám dospělých, v průběhu dalších 3–5 měsíců klesá, aby se opět zvyšovala. Odlišná aktivita některých enzymů v játrech má význam pro potřebu určitých aminokyselin v dietě. Kupř. snížená aktivita cystationázy narušuje průběh přeměny metioninu na cystin metabolickou transsulfurační cestou; cystin je proto nutno dodávat. Podobně je tomu u taurinu.

2.3. Metabolismus lipidů

V prvních dnech po narození se mění podíl lipoproteinových částic: převažující frakce HDL v pupečnickové krvi se mění prudkým nárůstem LDL, které jsou hlavní frakcí podobně jako v dospělosti. Přívodem tuku se objevuje i frakce obsa-

hující chylomikra. Hlavním zdrojem energie v časném období po narození je jaterní β -oxidace mastných kyselin, která je doplňována případnou glykogenolýzou a nutnou glukoneogenezí. Novorozenec není ještě plně adaptován na protrahované hladovění, z části pro omezenou ketogenezi v játrech.

2.4. Biotransformace

Novorozenec má sníženou kapacitu metabolizovat a detoxikovat některé léky pro ještě ne dostatečně rozvinutý mechanismus biotransformace v játrech; je to především mikrozomální systém umožňující oxidaci, redukci a hydrolyzu, a dále konjugací reakce v hladkém endoplazmatickém retikulu. Krátce po narození není ještě dostatečně aktivní uridinbisfosfát-glukuronosyltransferáza, která vytváří konjugáty s kyselinou glukuronovou (jako bilirubinmono- a diglukuronid). Pro novorozence je velmi nebezpečná toxická odpověď na aplikaci chloramfenikolu nebo derivátů benzoylalkoholů. Snížená aktivita superoxidodismutázy a glutathionperoxidázy spolu s nedostatkem vitamínu E zvyšuje náchylnost k poškození reaktivními formami kyslíku a dusíku.

2.5. Exkreční funkce

Exkreční funkce jater a tvorba žluči spolu úzce souvisí, stejně jako entero-hepatální recirkulace. Žlučové kyseliny jsou hlavním produktem degradace cholesterolu. Jejich inkorporace do smíšených micel s cholesterolem a fosfolipidy vytváří solubilní prostředí, které umožňuje ve střevě vstřebávání lipofilních součástí potravy jako tuků a v tucích rozpustných vitamínů. U novorozenců je nedostatečná zpětná resorpce žlučových kyselin v ileu a nízká jaterní clearance z portální krve. To má za následek zvýšenou koncentraci žlučových kyselin v plazmě. Je snížena pohotovostní zásoba (pool) žlučových kyselin ve srovnání s dospělými jedinci, což může způsobit pokles žlučových kyselin v tenkém střevě pod kritickou hranici (2 mmol/l), která je nutná pro tvorbu micel. U předčasně narozených dětí bývá proto častější nálezy malabsorpce tuků a lipofilních vitamínů, objevuje se přechodná cholestáza a steatorea.

3. Projevy hepatopatií

Na prvním místě je nutno rozlišit, zda se jedná o poškození *akutní* nebo *chronické*. Jaterní buňka má relativně dobrou regenerační schopnost, a pokud poškození nevede k nekróze, návrat k úplnému uzdravení je možný. Ve fázi hojení se však může uplatnit reakce nonhepatocytů, která se projevuje větší nebo menší aktivitou pojivové tkáně jater (vznik fibrózy).

3.1. Zánět a nekróza

Oba procesy mohou probíhat současně, jindy převažuje jeden z nich. Škodlivinou je buď infekce (virová, bakteriální, jiná), chemická sloučenina (lék, toxická látka) nebo autoimunitní reakce, hypoxie. V laboratorním nálezu najdeme zvýšení enzymů vyplavených z jaterní buňky do krevní cirkulace: při poruše energetických pochodů na cytoplazmatické membráně jsou to především cytosolové enzymy (ALT, cAST, LD), při narušení mitochondriální membrány se zvyšují též enzymy lokalizované v mitochondriích (mAST, GMD, enzymy Krebsova cyklu). Pro určení vzájemného podílu nekrózy/

zvýšená permeabilita je velmi užitečný index AST/ALT; převyšuje-li hodnotu 0,7 – respektive 1,0 – přidružuje se a začíná převažovat nekróza. Při těžkém a rozsáhlém poškození dochází k masivnímu vyplavení všech enzymů; je vysoká též LD, GMT i ALP.

3.2. Cholestáza

Cholestáza je alternativní odpovědí na poškození. Je definována akumulací látek normálně vylučovaných žlučí (bilirubin, žlučové kyseliny, cholesterol, Cu) nebo resorpcí enzymů lokalizovaných v kanikulární membráně (hepatobiliární izoenzym ALP, GMT, 5-NTS). Cholestáza může být navozena překážkou v odtoku žluči (obstrukční ikterus), ale i bez ní poškozením ultrastruktury a funkce hepatocytu nebo kanikulárního systému.

3.3. Steatóza

Je způsobena nahromaděním triacylglycerolů ve formě velkých nebo malých tukových kapének v cytoplasmě. Makrovezikulární forma je u alkoholového poškození jater, u diabetes mellitus, obezity, protein-kalorické malnutrice, totální parenterální výživy, po aplikaci metotrexátu, salicylátů, vitamínu A, glukokortikoidů; mikrovezikulární forma je součástí Reyeova syndromu (tuková játra s encefalopatií), akutní hepatosteatózy v těhotenství, též po aplikaci valproátu, tetracyklinů. Charakteristickou laboratorní známkou je zvýšení GMT bez odpovídajícího zvýšení markerů cholestázy.

3.4. Fibróza - cirhóza

Vzniká v průběhu reparační fáze po proběhlém zánětu (posthepatická cirhóza), nebo toxickém (postnekrotická cirhóza), ev. jiném (biliární cirhóza) poškození jaterního parenchymu aktivací a proliferací fibroblastů (ev. myofibroblastů). Rozšíření vmezeřeného pojiva způsobuje přestavbu jaterní tkáně, změnu v krevním průtoku (portální hypertenze) provázenou rozšířením portokaválních zkratků. Laboratorním markerem postupující fibrózy je zvýšení kyseliny hyaluronové a lamininu v séru.

4. Testy pro diagnostiku, diferenciální diagnostiku a monitorování hepatopatií

Výšetření funkční zdatnosti jater bylo označováno jako „jaterní testy“. Před „enzymovou érou“ to byla řada vložkových a zákalových reakcí, které zachycovaly změny v plazmatických bílkovinách navozené hepatopatiemi. Využití nitrobenzických enzymů pro diagnostiku jaterních poruch znamenalo převrat v biochemickém vyšetření. Přesto při výběru zkoušek, kterými chceme rozpoznat a hodnotit patologické změny odehrávající se v játrech, musíme si uvědomit, že žádný z testů nemůže zachytit funkce jater v celé jejich mnohostrannosti a že žádný test není pro játra přísně specifický.

Biochemické vyšetření jater zaměřujeme na testy odrážející:

- *prostupnost a integritu membrán hepatocytu*
- *produkci a vylučování žluči* (ev. látek vylučovaných žlučí)
- *změny v proteosyntéze hepatocytu*
- *detoxikační funkce*

Tabulka 1. Diagnosticky významné enzymy a jejich topografie v hepatocytu

Enzym	Symbol	Lokalizace	Diagnostický význam	Poznámka
Alaninaminotransferáza	ALT	cytosol	porucha permeability	relativně specifický
Aspartátaminotransferáza	AST	cytosol (70 %) cAST mitochondrie (30 %) mAST	nekróza	málo specifický
Glutamátdehydrogenáza	GMD	mitochondrie	nekróza	málo citlivý
Alkalická fosfatáza	ALP	kanalikulární membrána (primární žlučovody)	cholestáza, útlak zdravé tkáně (nádor, absces)	též další izoenzymy (kostní)
γ -glutamyltransferáza	GMT	kanalikulární membrána	cholestáza, indukce syntézy (alkohol, léky)	nemá kostní izoenzym
5'-nukleotidáza	5-NTS	primární žlučovody	cholestáza, nádory	relativně specifická
β -glukuronidáza	GRS	lyzomy	ukládání v lyzosomech	M. Gaucher
Pseudocholinesteráza	CHS	drsné endoplazmatické retikulum	porucha proteosyntézy (otrava organofosfáty)	patologické je snížení (též genetické varianty)
Laktátdehydrogenáza	LD	cytosol	poškození metastázy	nespecifický (specifický izoenzym LD5)
Aspartátaminotransferáza, mitochondriální izoenzym jako protein	mASTmass	mitochondrie	specifický marker nekrózy, monitorování po transplantaci	stanovení proteinu mAST

- **poruchy v intermediárním metabolismu:**
 - dusíkatých látek
 - sacharidů
 - lipidů
- **poruchy v energetickém metabolismu** (mitochondriální redox potenciál)
 - poměr arteriálních ketolátů
- **změny v non-hepatocytech:**
 - produkce imunoglobulinů
 - testy na autoimunitu
- **specifické jaterní změny provázející dědičné poruchy metabolismu**
- **průkaz infekčních agens a markerů odpovědi.**

4.1. Základní biochemické testy

4.1.1. Vyšetření enzymů

Viz tabulka 1.

4.1.2. Vyšetření žlučových pigmentů

S-bilirubin: cholestáza, porucha konjugace a vylučování

S-bilirubin - frakce: poměr: celkový/konjugovaný: diferenciální diagnostika ikteru, delta-bilirubin: trvání obstrukčního ikteru.

4.1.3. Vyšetření moči – urobilinogen, bilirubin

Diferenciální diagnostika ikteru, **glukóza:** hepatogenní glykosurie.

4.2. Doplnkové testy

- B-glukóza: porucha jaterní glukoneogeneze
- P-protrombin (Quickův test): prognostický marker

Literatura

1. Balistreri WF. The liver and biliary system, in: Nelson Textbook of Pediatrics (ed. Behrman, Kliegman Jensen), 16. vyd., W.B. Saunders comp., Philadelphia 2000: 1194–1203.
2. Dufour DM, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. Clin. Chem 2000; 46, 2027–2049.

- S-elektroforéza proteinů: jaterní cirhóza (zvýšení β - γ -frakce, snížení albuminu)
- S-albumin; S-parathyrin (prealbumin): indikátory poruchy jaterní proteosyntézy
- S-imunoglobuliny (IgG, IgA, IgM): přechod do chronicity (IgG), primární biliární cirhóza (IgM), progresivní cirhózy – portokavální zkraty (IgA)
- protilátky a antigeny virových hepatitid: průkaz a diferenciální diagnostika virových hepatitid
- autoprotilátky (AMA, ANA, SMA, LKM): autoimunitní hepatopatie.

4.3. Speciální testy

B-NH₃: jaterní kóma, defekty enzymů ureageneze; **α _f-fetoprotein:** hepatocelulární karcinom, hepatitida u kojenců, regenerace jater; **α _i-antitrypsin:** hepatopatie u deficeince; **ceruloplazmin:** m. Wilson; **ferritin:** hemochromatóza; **haptoglobin:** hemolytický ikterus; **bezсахaridový transferin:** chronický etylizmus; **hyaluronát, laminin:** fibróza; **laktát:** porucha glukoneogeneze; **Fe, Cu:** obstrukční ikterus; **koagulační faktory:** porucha proteosyntézy, intravaskulární diseminovaná koagulopatie.

4.4. Funkční testy

Lidokain (MEGX), postprandiální žlučové kyseliny, AKBR (arterial blood ketone bodies ratio), **PABA** (konjugace p-aminobenzoátu s glycinem).

4.5. Dechové testy (s ¹³C)

Aminopyrin, fenacetin, metacetin, kofein, diazepam, erythromycin (na mikrozomální komplex cytochromu P450), fenylalanin, galaktóza (cytozolová hydroxyláza a galaktokináza), 2-ketio-sokaproát (mitochondriální dehydrogenáza 2-ketokyselin).

3. Laker MF. Liver function tests. British Med. J. 1990; 301: 250.
4. Lebel S, Nakamachi Y, Hemming A, Verjee Z, Phillips MJ, Furuya KN. Glycine conjugation of para-aminobenzoic acid (PABA). J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2003; 36: 62–71.
5. Masopust J. Klinická biochemie – požadování a hodnocení biochemických vyšetření, část I. Karolinum – nakl. Univerzity Karlovy, Praha 1998.