

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Hepatitida A a její výskyt v České republice

Bakalářská práce

2020

Šárka Ulmová

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2019/2020

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE (projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Šárka Ulmová**
Osobní číslo: **C17229**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Hepatitida A a její výskyt v České republice**
Zadávací katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

Literární rešerše na téma charakteristika a výskyt původce hepatitidy A v České republice:

1. Taxonomické zařazení viru hepatitidy A (HAV) a jeho biochemická a biologická charakteristika (struktura, rozmnožování, atd.).
2. Klinický význam původce hepatitidy A (onemocnění, přenos, diagnostika, léčba a prevence).
3. Historie a současnost výskytu hepatitidy A ve světě a v České republice.

Rozsah pracovní zprávy: **25 s.**
Rozsah grafických prací: **dle potřeby**
Forma zpracování bakalářské práce: **tištěná**

Seznam doporučené literatury:

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Vladimír Beran, PhD.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **20. prosince 2019**
Termín odevzdání bakalářské práce: **3. července 2020**

-

L.S.

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc.
děkan

prof. Mgr. Roman Kandár, Ph.D.
vedoucí katedry

V Pardubicích dne 28. února 2020

Prohlašuji:

Tuto práci jsem vypracovala samostatně. Veškeré literární prameny a informace, které jsem v práci využila, jsou uvedeny v seznamu použité literatury.

Byla jsem seznámena s tím, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, zejména se skutečností, že Univerzita Pardubice má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle § 60 odst. 1 autorského zákona, a s tím, že pokud dojde k užití této práce mnou nebo bude poskytnuta licence o užití jinému subjektu, je Univerzita Pardubice oprávněna ode mne požadovat přiměřený příspěvek na úhradu nákladů, které na vytvoření díla vynaložila, a to podle okolností až do jejich skutečné výše.

Beru na vědomí, že v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů, a směrnicí Univerzity Pardubice č. 7/2019 Pravidla pro odevzdávání, zveřejňování a formální úpravu závěrečných prací, ve znění pozdějších dodatků, bude práce zveřejněna prostřednictvím Digitální knihovny Univerzity Pardubice.

V Pardubicích dne 29. 6. 2020

Šárka Ulmová

PODĚKOVÁNÍ

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu Mgr. Vladimíru Beranovi, Ph.D. za jeho čas, odbornou pomoc a cenné rady, které mi poskytl během vypracování mé bakalářské práce.

ANOTACE

Tato bakalářská práce se zabývá hepatitidou A. Protože se jedná o onemocnění virového původu, první část je věnována obecné charakteristice virů, a hlavně viru hepatitidy A, jakožto původci. Dále se věnuji samotnému onemocnění a způsobům diagnostiky, léčby a prevence této choroby, která se v populaci objevuje od nepaměti. Vyskytuje se napříč celým světem a Česká republika není výjimkou. Další část se tedy zabývá porovnáváním počtů nakažených osob v různých zemích, čím je to zapříčiněno a jak tomu bylo dříve.

KLÍČOVÁ SLOVA

hepatitida A, virus hepatitidy A, ikterus, ohniska nákazy, epidemie, cestování

TITLE

Hepatitis A and its occurrence in the Czech Republic

ANNOTATION

This bachelor thesis is focused on hepatitis A. The disease is caused by viruses, so that is why the first part is dedicated to the general characteristics of viruses, especially to the hepatitis A virus. There is also information about the disease itself and diagnostics, treatment and prevention of the disease that has been present in the population for a very long time. It occurs all over the world and the Czech Republic is no exception. In the last part there is a comparison of the number of infected people in different countries, what is the cause and what was the situation in the past.

KEY WORDS

hepatitis A, hepatitis A virus, jaundice, outbreaks, epidemic, traveling

OBSAH

ÚVOD	12
1 VIRY A PŮVODCE HEPATITIDY A	14
1.1 Historie virologie	14
1.2 Charakteristika virů	15
1.2.1 Původ virů	15
1.2.2 Struktura virů.....	16
1.3 Charakteristika viru hepatitidy A	17
1.3.1 Životní cyklus HAV v hostiteli	20
1.3.2 Životní cyklus HAV v buňkách.....	21
2 HEPATITIDA A.....	23
2.1 Přenos	23
2.2 Klinické projevy	24
2.2.1 Vznik ikteru	25
2.3 Komplikace onemocnění.....	26
2.4 Diagnostika	28
2.4.1 Biochemické vyšetření	28
2.4.2 Sérologické vyšetření	28
2.4.3 Molekulární diagnostika.....	30
2.4.4 Alternativy vzorků pro diagnostiku.....	30
2.5 Prevence	31
2.6 Léčba	33
2.7 Riziko vakcinace	34
3 VÝSKYT HEPATITIDY A V ČESKÉ REPUBLICE A VE SVĚTĚ.....	36
3.1 HAV v populaci a porovnání s ostatními virovými hepatitidami	36
3.2 Výskyt hepatitidy A ve světě	39
3.3 Výskyt hepatitidy A v Evropě a Evropské unii.....	41

3.3.1	Ohniska nákazy	44
3.4	Výskyt hepatitidy A v České republice.....	45
3.4.1	Počet případů nákazy HAV	45
3.4.2	Výskyt hepatitidy A v České republice dle krajů v roce 2019	49
	ZÁVĚR	51
	POUŽITÁ LITERATURA:	53

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1 HAV částice v elektronovém mikroskopu	18
Obrázek 2 Struktura viru hepatitidy A	19
Obrázek 3 Šíření viru hepatitidy A tělem.....	20
Obrázek 4 Mapa mortality virových hepatitid.....	37
Obrázek 5 Počty úmrtí na virové hepatitidy	38
Obrázek 6 Prevalence protilátek proti hepatitidě A ve světě	39
Obrázek 7 Počet případů hepatitidy A v letech 2007-2018, EU/EHP.....	43
Obrázek 8 Počet osob nakažených hepatitidou A v jednotlivých letech v ČR	47
Obrázek 9 Výskyt hepatitidy A v ČR dle krajů v roce 2019.....	50
Tabulka 1 Množství případů hepatitidy A v ČR, 1979-2019	46
Tabulka 2 Počet případů hepatitidy A v jednotlivých krajích v roce 2019	49

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alaninaminotransferáza
anti-HAV	protilátky proti HAV
AST	aspartátaminotransferáza
DBS	dried blood spot (suchá krevní skvrna)
DNA	deoxyribonucleic acid (deoxyribonukleová kyselina)
dsDNA	double-stranded DNA (dvouřetězcová DNA)
DSS	dried serum spot (suchá sérová skvrna)
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control (Evropské centrum pro kontrolu a prevenci nemocí)
eHAV	enveloped HAV (obalený HAV)
EHP	Evropský hospodářský prostor
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay (enzymová imunoanalýza)
HAV	hepatitis A virus (virus hepatitidy A)
HAVCR1	HAV cell receptor 1 (receptor pro HAV)
HBV	hepatitis B virus (virus hepatitidy B)
HCV	hepatitis C virus (virus hepatitidy C)
HEV	hepatitis E virus (virus hepatitidy E)
HIV	human immunodeficiency virus (virus lidské imunitní nedostatečnosti)
IgA	imunoglobulin A
IgG	imunoglobulin G
IgM	imunoglobulin M
INR	international normalized ratio (mezinárodní normalizovaný poměr)

mRNA	messenger RNA (mediátorová RNA)
OOVZ	Orgán ochrany veřejného zdraví
ORF	open reading frame (otevřený čtecí rámeček)
PCR	polymerase chain reaction (polymerázová řetězová reakce)
RNA	ribonucleic acid (ribonukleová kyselina)
ssDNA	single-stranded DNA (jednořetězcová DNA)
ssRNA	single-stranded RNA (jednořetězcová RNA)
SZÚ	Státní zdravotní ústav
TESSy	The European Surveillance System (Evropský informační systém)
TIM1	T-cell immunoglobulin and mucin domain 1 (T buněčný imunoglobulin a mucin obsahující doména)
UTR	untranslated region (nepřekládaná oblast)
VPg	viral protein genome-linked (virový protein)
WHO	World Health Organization (Světová zdravotnická organizace)
(+) ssRNA	ssRNA s pozitivní polaritou
(-) ssRNA	ssRNA s negativní polaritou

ÚVOD

Různé chorobné a patologické stavy byly a jsou každodenní součástí lidstva, a tedy i našich životů. Dnes se již nemusíme obávat některých onemocnění, která v dobách minulých znamenala život ohrožující stav, často dokonce smrt. Některé nemoci se podařilo eradikovat, typickým příkladem jsou pravé neštovice, jiné dokážeme dobře léčit, ale některá vyléčit stále dost dobře nelze. Mezi nejčastější původce infekčních onemocnění zcela jistě patří bakterie a viry, kterých je v dnešní době známo nepřeberné množství. Virus hepatitidy A je původcem, jak z názvu vyplývá, hepatitidy A, která postihuje lidi od nepaměti, zejména v dobách válečných konfliktů či přírodních katastrof.

V této bakalářské práci se věnuji virové hepatitidě A, která je též lidově nazývána jako žloutenka typu A. Jak již samotný název napovídá, jedná se o virové onemocnění postihující játra (z řeckého hepar). Ta jsou velkým orgánem umístěným v pravém podžebří a mají mnoho funkcí. Patří mezi ně například udržování homeostázy, detoxikace organismu, tvorba žluči, produkce bílkovin krevní plazmy, zpracování glukózy a spousta dalších. Právě pro jejich širokou škálu funkcí jsou pro nás tak důležitá.

Cílem této práce je co nejlépe charakterizovat virus hepatitidy A, onemocnění včetně související diagnostiky, léčby, komplikací i prevence a v neposlední řadě zjistit a porovnat výskyt u nás a v zahraničí. Práce je rozdělena do 3 hlavních částí. V první části se věnuji virům, jejich charakteristice, zejména viru hepatitidy A a jeho taxonomickému zařazení a také tomu, jak se tento virus chová v organismu hostitele.

Druhá část je věnována průběhu onemocnění u člověka, které virus hepatitidy A způsobuje. Pojednává o tom, jak dochází k přenosu viru, jaké jsou klinické příznaky choroby, o vzniku ikteru, komplikacích, laboratorní diagnostice a případné následné léčbě. Své místo zde věnuji i možné prevenci, která je důležitou součástí tohoto tématu. Prevence jako taková bývá někdy lidmi opomíjena, i přesto, že díky ní můžeme předejít nepříjemným stavům, chorobám a mnohdy zdlouhavé léčbě. Bohužel mohou nastat i komplikace ať už samotného onemocnění nebo léčby, proto je i v tomto případě vhodné je zmínit.

Výskyt virové hepatitidy A ve světě není zanedbatelný. Její původce, virus hepatitidy A, se šíří hlavně fekálně-orální cestou, proto bývá někdy tato nemoc označována i jako nemoc

špinavých rukou. Dalo by se tedy předpokládat, že nejmarkantnější množství nakažených můžeme očekávat hlavně tam, kde je špatná úroveň hygieny často související s nízkou ekonomickou vyspělostí dané oblasti. Právě tomu se věnuji ve třetí a poslední části této práce. Cílem je zjistit rozdíly ve výskytu tohoto onemocnění v České republice a jinde ve světě. Hepatitidě A v České republice se věnuji více podrobně se zaměřením na jednotlivé kraje. Také srovnávám výskyt hepatitidy A s ostatními virovými hepatitidami.

1 VIRY A PŮVODCE HEPATITIDY A

Mezi hlavní globální zdravotní problémy patří mimo jiné i onemocnění nazývané hepatitida A. Toto jaterní onemocnění způsobuje virus hepatitidy A (HAV, z anglického hepatitis A virus) patřící do čeledi *Picornaviridae* a rodu *Hepatitisvirus*. Rozhodně se nejedná o novodobé onemocnění, naopak lidstvo postihovalo již v dávné minulosti, pravděpodobně od dob, kdy lidé začali žít v dostatečně velkých skupinách a předávali si ho tak mezi sebou. HAV je přenášen z člověka na člověka, fekálně-orální cestou, prostřednictvím kontaminované vody a potravin (Lemon et al., 2018), nechráněným pohlavním stykem nebo krevní transfuzí (Alazawi et al., 2011). Vyskytuje se zejména v oblastech s nízkou úrovní hygieny a má významnou morbiditu a občasnou mortalitu (Vine a Dalton, 2019).

1.1 Historie virologie

Historie virologie nesahá daleko do minulosti. Myšlenka, že viry jsou optickým mikroskopem neviditelné infekční agens, se začala vyvíjet ve druhé polovině 19. století. Tehdy vznikaly Kochovy postuláty, které říkají, zda je konkrétní mikroorganismus příčinou onemocnění. Vyžadují, aby byl daný mikrob vždy prokázán v místech poškození a z nich izolován do čisté kultury. Naočkování této kultury do nového hostitele vyvolalo onemocnění a z poškození u tohoto hostitele byl mikrob opět izolovatelný. Postuláty se osvědčily hlavně v bakteriologii a jejich narušení vedlo ke vzniku pojetí virů jako odlišných infekčních agens.

V letech 1879-1882 německý chemik Adolf Mayer dokázal jako první přenést virové onemocnění, konkrétně se jednalo o mozaikovou chorobu tabáku. Nevyhověl však Kochovým postulátům, protože se mu nepodařilo izolovat v té době ještě neznámý virus. Jeho výsledky potvrdil i Dmitrij Ivanovskij. Za původce ale považovali bakteriální toxin a později malou bakterii, kterou nelze kultivovat. K objevům přispěl i Martinus Willem Beijerinck. Prokázal, že se nejedná o toxin, protože se agens dokáže pomnožit. Původce tabákové mozaiky byl podle něho úplně odlišný od dosud známých mikrobů a označil ho jako virus, který definoval jako tekutého činitele množícího se jen v živé rostlině. Tvrzení vyvrátily až první elektronoptické snímky viru tabákové mozaiky roku 1939, kdy se jevíly jako tyčinkovité útvary. Rozvoj virologie nastal ve čtyřicátých letech minulého století, kdy se ke kultivaci začaly používat

buněčné kultury. Právě tyto nové poznatky vedly k rozvoji genetiky, molekulární biologie a jejich vědeckého poznání obecně (Votava et al., 2003).

1.2 Charakteristika virů

Viry můžeme považovat za mikroorganismy, které se v mnoha vlastnostech liší od bakterií. Jedná se o striktně intracelulární potencionálně patogenní mikroorganismy nevlastnící své funkční organely, které jsou zcela závislé na hostitelské buňce. Odlišují se také zejména svými malými rozměry od 18 do 300 nm.

Dalším rozdílem je, že obsahují pouze jediný typ nukleové kyseliny, tedy DNA (deoxyribonukleová kyselina, z anglického deoxyribonucleic acid), nebo RNA (ribonukleová kyselina, z anglického ribonucleic acid), nikdy ne obojí. Nukleová kyselina se řadí mezi nejdůležitější součásti virů, obsahuje genetické informace nepostradatelné pro realizaci reprodukce virů a označuje se jako genom.

Hostitelská buňka zpracovává po infekci genetickou informací viru jako svoji vlastní (Celer a Celer ml., 2010). Viry se množí syntézou svých složek a ne dělením. Nejsou organizovány jako buňky, nýbrž jako částice, můžeme je tedy považovat za nebuněčné organismy (Votava et al., 2003).

Od ostatních mikroorganismů se odlišují i další vlastností a tou jsou dvě jasně definované etapy životního cyklu. Viry mimo hostitelskou buňku jsou metabolicky inertní a v této fázi jsou přenášeny do hostitele. Uvnitř hostitelské buňky se stávají metabolicky aktivními a nastává jejich replikační fáze.

Můžeme se setkat i s definicí viru jako elementárního biosystému, který má některé vlastnosti živého systému, a to přítomnost genomu a schopnost adaptace na změněné prostředí. Přesto nejsou schopny zabezpečit své energetické nároky a být funkčně aktivní mimo živou hostitelskou buňku (Celer a Celer ml., 2010).

1.2.1 Původ virů

Existuje hned několik teorií vzniku a vývoje virů. Mezi nejdiskutovanější teorie patří ta, podle níž jsou viry degenerované bakterie, které postupem času ztratily většinu buněčných funkcí. Další možná varianta pracuje s předpokladem, že se jedná o uniklé eukaryotické geny,

nukleové kyseliny, které se naučily přežívat mimo prostředí buňky (Celer a Celer ml., 2010). Třetí hypotéza pojednává o tom, že viry vznikaly ještě před zrozením buněčného života, což bylo vyvráceno hlavně z důvodu, že viry využívají buněčných hostitelů (Abrescia et al., 2012). Pravděpodobně různé viry vznikaly nezávisle z různých předchůdců a různě se adaptovaly na přežívání v prostředí. Některé viry dokonce spojily svůj vývoj s dlouhodobou koexistencí s hostitelem. K tomu si viry vyvinuly různé mechanismy, jako je například navození latentní infekce, celoživotní perzistentní infekce nebo se naopak některé viry udržují v populaci hostitele rychlou replikací následně s masivním vylučováním viru, což jim usnadní infikovat další hostitele (Celer a Celer ml., 2010).

1.2.2 Struktura virů

Jak jsem již zmiňovala, jedná se o částice velikosti několika desítek až stovek nanometrů. Obsahují nukleovou kyselinu obklopenou bílkovinami nebo jinými makromolekulami. Jak je známo, viry mohou existovat extracelulárně i intracelulárně. Virové částice v extracelulární podobě se nazývají viriony a jsou kompletně infekční, tedy schopné infikovat hostitele.

Viry jsou tvořeny virovým genomem obklopeným kapsidou, některé i virovým obalem (Tachaboonyakiat, 2017).

Genom se nazývá nukleoid a obsahuje nukleovou kyselinu, která je nositelem genetické informace pro tvorbu sebe samé, ale i infekčnosti. Genom se skládá z DNA, nebo RNA, které mohou být stejného typu jako v buněčných organismech, tedy dvouřetězcové (double-stranded, ds) nebo jednořetězcové (single-stranded, ss). U různých virů se množství nukleové kyseliny liší (Votava et al., 2003). Mezi nejjednodušší viriony patří prasečí cirkoviry mající pouze 2 geny, kdy jeden je potřebný pro replikaci virového genomu a další kóduje proteiny tvořící kapsidy ikosaedrální symetrie. Naopak mimiviry, patřící mezi nesložitější viry, mají více než 900 genů a mohou být dokonce větší než nejmenší buňky v těle (Abrescia et al., 2012). U DNA virů se nejvíce vyskytují dvě komplementární vlákna v genomu, tedy dsDNA. Genom RNA virů bývá tvořen nejčastěji jedním vláknem, tedy ssRNA. Vyskytují se ale i výjimky. U RNA a ssDNA virů je potřeba rozlišovat polaritu genomu na pozitivní a negativní. Ribonukleová kyselina s pozitivní polaritou ((+) ssRNA) je povahově stejná jako mRNA. Může být tak přímo překládána na ribozomech do určitých polypeptidů. Sama o sobě je infekční, takže při experimentálním umístění do buňky bude iniciovat tvorbu nových virových částic. Na druhé straně ribonukleová kyselina s negativní polaritou ((-) ssRNA) má polaritu přesně opačnou než

příslušná mRNA, musí proto být nejprve přepsána pomocí virové RNA transkriptázy do podoby mRNA. Jako další, co můžeme u nukleové kyseliny viru rozlišovat je její uspořádání, a to buď lineární, nebo cirkulární, kdy převažuje lineární konfigurace. Ovšem většina lineární virové DNA je schopna na čas převzít cirkulární uspořádání, které potřebují pro jejich replikaci. Genom virů nemusí být vždy souvislý, ale může být i segmentovaný, kdy každý jeho segment kóduje jeden protein. Takový virus je rekombinovatelný, kdy mohou vznikat antigeně i biologicky rozdílné variace (Celer a Celer ml., 2010).

Nukleoid je obklopován kapsidou, tedy bílkovinnou slupkou, která má za úkol chránit virový genom. Celek nukleové kyseliny s kapsidou se označuje jako nukleokapsida. Viriony nejjednodušších virů tvoří pouze holé nukleokapsidy. Kapsida je tvořena z opakujících se stejných bílkovinných podjednotek neboli kapsomer, které se navzájem samy symetricky spojují ve vyšší útvary. Dle typu symetrie se rozeznávají kapsidy s kubickou (též ikosaedrální), spirální (též helikální) a komplexní symetrií (Votava et al., 2003; Tachaboonyakiat 2017). Kapsida kubické symetrie má tvar pravidelného dvacetistěnu, těleso s 20 stěnami ve tvaru rovnostranného trojúhelníku a 12 vrcholy. Ne vždy musí vypadat jako dvacetistěn, i když je tak uspořádán, často má téměř kulovitý tvar. Dalším typem je kapsida se spirální symetrií, u které nejde dobře rozeznat kapsida a nukleoid, takže mluvíme jen o nukleokapsidě. Má tvar dutého válce připomínající hadici od vysavače tvořenou závitnicí vlákna příslušné nukleové kyseliny, kolem které jsou v těsné blízkosti bílkovinné protomery. A nakonec viry s komplexní symetrií, ke kterým patří bičíkaté fágy. Hlavička je tvořena na základě kubické a bičík binální symetrie (Votava et al., 2003).

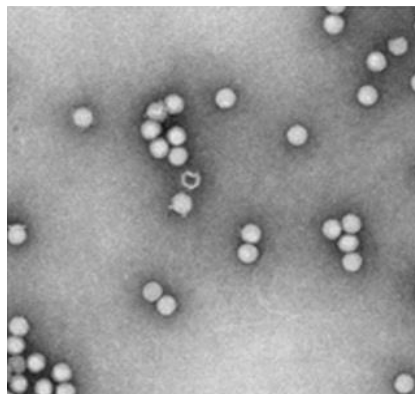
Virový obal je tvořen vnitřním proteinem označovaným jako M-protein a zevním lipoproteinovým komplexem, který je tvořen lipidovou dvojvrstvou z buněčných membrán hostitelských buněk a virovými glykoproteiny. Tyto glykoproteiny jsou obvykle uspořádány v peplomery tvořící výběžky a jsou hlavními antigeny obalených virů (Votava et al., 2003; Tachaboonyakiat, 2017).

1.3 Charakteristika viru hepatitidy A

Virus hepatitidy A se řadí do čeledi *Picornaviridae* a rodu *Hepatovirus*, jak jsem již zmiňovala dříve.

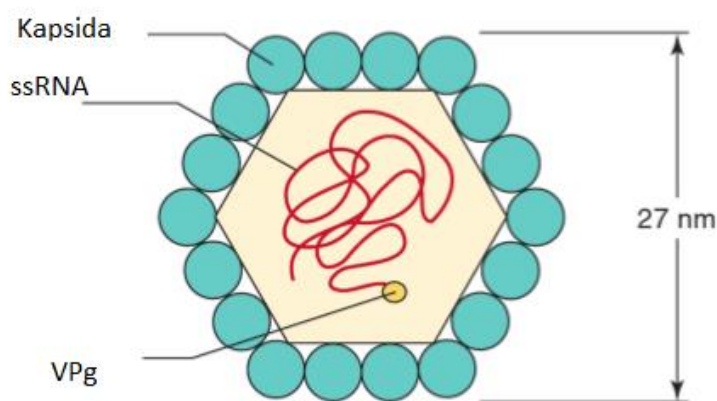
Pikornaviry jsou různorodá a obsáhlá čeleď jednovláknitých RNA virů s pozitivní polaritou zahrnující lékařsky i veterinárně významné patogeny (McKnight et al., 2017). Kromě viru hepatitidy A sem spadá i dobře známý rod *Enterovirus* (Norder et al., 2011). Obecně se jedná o velmi malé, neobalené viry s ikosaedrální symetrií kapsidy. Ne všichni zástupci jsou pro nás nebezpeční, převážná většina infekcí způsobených těmito viry zůstává asymptomatická. Existují přesto pikornaviry významně patogenní pro člověka i zvířata. Způsobují onemocnění spojené s centrálním nervovým systémem, gastrointestinálním traktem a respiračním systémem, játry, slinivkou, srdcem a taky kůží. Počet nově identifikovaných pikornavirů se neustále zvyšuje, což ukazuje, že jsou celosvětově rozšířeny a mohou infikovat obratlovce všech tříd. Mimo to vykazují rozdílnost v genomových sekvencích a genomovém rozvržení. Jedná se o velice rozmanitou čeleď, je známo nejméně 35 rodů a 80 druhů. Kvůli jejich všudypřítomnosti a značnému množství různých typů se každoročně vyskytují stovky milionů infikovaných, což způsobuje vysoké náklady systémům zdravotní péče a následné ekonomické ztráty (Zell, 2018).

Průměr zralého virionu má zhruba 27-32 nm, takže ho lze pozorovat pouze elektronovým mikroskopem. Kapsida je ikosaedrální symetrie a je složena z 32 kapsomer. Jedná se o neobalené viry, nemají tedy virový obal a díky tomu jsou více termostabilní a acidostabilní. Odolávají tak inaktivaci teplem, změnou pH nebo různými desinfekčními prostředky, které by na obalené viry měly vliv. HAV je schopný odolávat velmi nízkému pH, dokonce až pH 1, a také hodinovému zahřívání na 60 °C. Při teplotě 25 °C a vlhkosti 42 % je schopen si zachovat infekčnost nejméně jeden měsíc a při teplotě -20 °C dokonce roky. Čím déle je virus schopen přežít mimo hostitelskou buňku, tím má větší šanci přenosu na hostitele. Pikornaviry včetně HAV, mohou přežít v přírodních vodách, půdě, potravinách, ale i na površích neživých látek (Rzesutka a Cook, 2014).



Obrázek 1 HAV částice v elektronovém mikroskopu (Wang et al., 2015)

Genom viru hepatitidy A má velikost 7,5 kilobází. Má jediný otevřený čtecí rámec (open reading frame, ORF) kódující polyprotein. Před ORF se nachází 5' nepřekládaná oblast (untranslated region, UTR) a za ORF se nachází 3'-UTR s krátkým poly(A) koncem. Exprese genu pikornaviru a sestavení proteinu vyžaduje zrání jednotlivých proteinů kotranslační a posttranslační proteolýzou z polyproteinu, který je složen ze 3 oblastí, a to P1, P2 a P3. Segment P1 je zpracován do strukturálních proteinů virové kapsidy VP1, VP2, VP3 a také VP4, které jsou důležité pro tvorbu virionu. Nestrukturální proteiny jsou tvořeny z P2 a P3 segmentů a jsou nepostradatelné pro syntézu RNA a utvoření virionu (Vaughan et al., 2014). Celkem se jedná o 11 proteinů, 5 strukturálních a 6 nestrukturálních (Cagliani et al., 2019).



Obrázek 2 Struktura viru hepatitidy A (Murray et al., 2016)

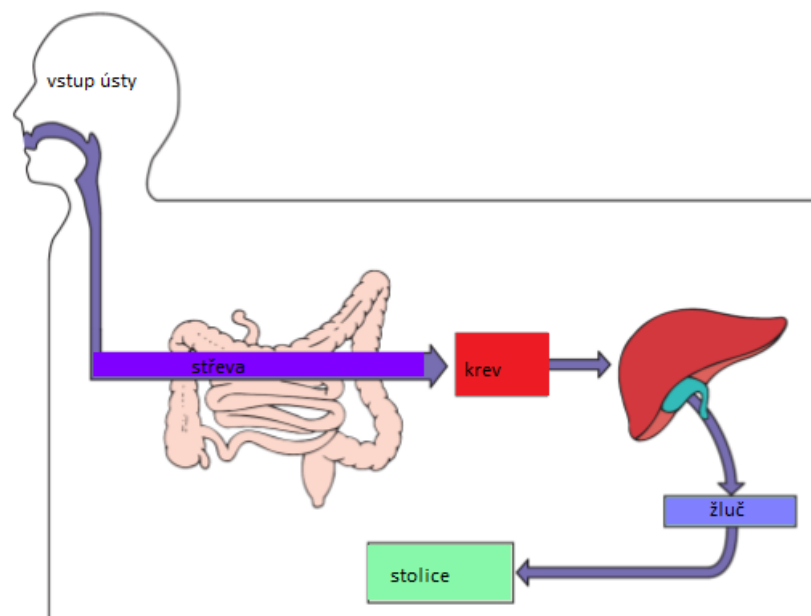
Na obrázku 2 je znázorněna struktura viru hepatitidy A. Můžeme vidět kapsidu ikosaedrální symetrie a uvnitř ní jednovláknovou ribonukleovou kyselinu, která má na 5' konci VPg (viral protein genome-linked, virový protein). Celková velikost viru je zhruba 27 nm (Murray et al., 2016).

Po mnoho let se předpokládalo, že jsou hepatoviry geneticky omezeny pouze na člověka a primáty a byly rozděleny na 6 hlavních rozdílných genotypů. Lidské genotypy I, II, III jsou dále klasifikovány do 6 subgenotypů IA, IB, IIA, IIB, IIIA, IIIB. Genotypy IV, V, VI jsou opičí. I přes genetickou heterogenitu se řadí do jednoho společného sérotypu. V posledních letech došlo k nárůstu identifikovaných virových druhů. Zejména u placentálních savců bylo zjištěno několik virů podobných HAV, konkrétně se jedná zejména o netopýry a hlodavce, ale i tuleně

nebo ježky (Cagliani et al., 2019). Ve světě je nejrozšířenější genotyp I. Zatím není zcela zjištěno, jestli mají různé varianty vliv na klinický průběh onemocnění (Fraňková et al., 2018).

1.3.1 Životní cyklus HAV v hostiteli

Pro replikaci HAV a navození onemocnění existují zvířecí modely s využitím opic. U experimentální orální infekce byly antigeny HAV detekovány v buňkách žaludku, tenkého a tlustého střeva a jater, dále ve žluči a také ve stolici. S tím je úzce spjat enterohepatální cyklus, který zahrnuje počáteční vstup virů ústy, jeho následující průchod žaludkem, tenkým a tlustým střevem do krevního oběhu a konečně do jater. K primární replikaci virů dochází už ve střevech, dále hlavně v játrech a následně projdou skrz žlučový kanál do střeva a stolice, kterou se buď vyloučí ven z těla, nebo se znovu vstřebají a opakuje se stejná situace pomocí enterohepatálního cyklu. Pro vývoj infekčního cyklu virus musí čelit nástrahám kyselého pH žaludku, působení proteáz a žlučových solí (Pintó et al., 2012). Velmi důležitým poznatkem je, že virus hepatitidy A cirkulující v krvi po uvolnění z infikovaných hepatocytů je obalený (quasi-enveloped HAV, eHAV), chráněný hostitelskou membránou před protilátkami. Tyto membránou obalené viriony mají klíčové vlastnosti obalených virů. Ve stolici se ale nacházejí neobalené, a to z toho důvodu, že z jater procházejí skrz žlučové cesty, kde je membrána eHAV rozrušena vysokou koncentrací žlučových kyselin. Tyto dvě různé formy, kdy je virus uvnitř hostitele chráněn před protilátkami, a naopak mimo hostitelské prostředí je velice odolný a stabilní, poskytují ideální podmínky pro šíření uvnitř i mezi hostiteli (Walker et al., 2015; Das et al., 2017).



Obrázek 3 Šíření viru hepatitidy A tělem (Murray et al., 2016)

Na obrázku 3 je názorně vyobrazeno, jak se virus hepatitidy A postupně šíří lidským tělem. Vstoupí do těla orální cestou, pokračuje přes trávicí trakt až do krve, jater, žluči až do stolice.

1.3.2 Životní cyklus HAV v buňkách

Hepatocyty jsou hlavními cílovými buňkami pro replikaci viru hepatitidy A, což vede k jejich degeneraci, zánětlivé difúzní infiltraci jater a hyperplázii Kupferových buněk (Navrátil et al., 2017).

Pro vstup hepatovirů do buňky je potřeba přítomnost receptoru pro virus hepatitidy A (hepatitis A virus cell receptor 1, HAVCR1, také znám jako TIM1; Das et al., 2017). Klasifikován byl jako CD365 (Costafreda a Kaplan, 2018). Poté se ale zjistilo, že hepatoviry podléhají nelytickému uvolňování z napadených buněk jako quasi-obalené viriony, které se liší cestou vstupu do buněk od neobalených virionů. Později se ukázalo, že přítomnost HAVCR1 není vyloženě nezbytná pro vstup virů do buněk, ačkoliv to může usnadnit raná stádia infekce (Das et al., 2017), takže buněčný receptor pro HAV je stále nezjištěn (Rasche et al., 2019). Tato studie ale obsahovala podle Costafredy a Kaplana nedostatky. Podle jimi zjištěných poznatků je HAVCR1 funkčním receptorem vyžadovaným pro HAV infekci (Costafreda a Kaplan, 2018). Načež Das, Maury a Lemon znovu toto tvrzení vyvrátili. TIM1 tedy není nezbytným vstupním faktorem pro HAV ani eHAV a jejich receptor zůstává nadále neznámý (Das et al., 2019).

Vlastní replikace virů se skládá z několika postupně navazujících fází. Jedná se o adsorpci virionu na povrch vnímavé buňky, průnik virionu do buňky, obnažení genomu, replikaci virového genomu, transkripci a translaci virových strukturálních proteinů, a nakonec maturaci a uvolnění virových partikul z buňky (Celer a Celer ml., 2010). Replikační cyklus probíhá velmi podobně u všech pikornavirů. Po interakci viru s receptorem dochází v buňce k obnažení virového genomu, který se nacházel v kapsidě. Tento proces je u HAV velice pomalý. V cytoplasmě dochází k translaci virového genomu, polyprotein je kotranslačně a posttranslačně upraven virovou proteázou a zahájí se syntéza negativního vlákna jako kopie virového genomu. Ten se pak použije jako šablona pro syntézu dalších nových kopií pozitivních vláken RNA. Po shromáždění strukturálních proteinů do kapsidy jsou molekuly pozitivního

vlákna RNA obaleny a nově syntetizované viriony jsou přes membránu hepatocytů uvolňovány (Pintó et al., 2012).

2 HEPATITIDA A

Hepatitida A je virové onemocnění jater způsobené virem hepatitidy A (Nelson a Murphy, 2013). Je nejčastější formou akutní virové hepatitidy na světě, a to hlavně v endemických oblastech se špatnou hygienickou infrastrukturou. Jedná se o onemocnění, které celosvětově postihuje přibližně 1,4 milionů osob ročně. Virus hepatitidy A má typickou schopnost způsobovat velká ohniska nákazy v rozvojových, ale i ve vyspělých zemích (Baalawi et al., 2020). Ve společnosti se můžeme setkat s laickým označením nemoci, jako je žloutenka nebo nemoc špinavých rukou (Částková et al., 2010).

2.1 Přenos

Šíření původce hepatitidy A mezi lidmi je velice rychlé díky nízké infekční dávce (Aggarwal a Goel, 2010). Nejčastější forma přenosu HAV je fekálně-orální cestou, přičemž jsou zdrojem nákazy výkaly infikovaných osob, zejména pak v oblastech s horší úrovní hygieny (Vine a Dalton, 2019). Exkrece viru stolicí má maximum již 2 týdny před projevem nemoci a několik dní bezprostředně po nástupu příznaků, může ale pokračovat ještě několik týdnů poté. Inkubační doba je 15-50 dní.

Primárním způsobem získání HAV je blízký kontakt s infikovanou osobou, a proto často dochází k přenosu v rodině nebo mezi dětmi ve školách, a to dokonce i ve vyspělých zemích s dobrou úrovní hygieny.

Další významnou možností přenosu je skrz kontaminovanou vodu a potravu. S ohnisky nákazy hepatitidou A už souvisely různé potraviny včetně salátů, zemědělských produktů, mořských plodů, hamburgerů, ledových nápojů a mléka. Taková ohniska mohou být poměrně rozsáhlá, například v roce 1988 bylo v Číně v důsledku požití syrových mušlí nakaženo téměř 300 000 osob (Aggarwal a Goel, 2010).

HAV se může přenést i krevní cestou, a to transfuzí krve nebo krevními produkty získanými od infikovaných osob. Ve skutečnosti se to ale děje velice vzácně (Vaughan et al., 2014).

Ohniska se vyskytují také u intravenózních uživatelů drog nebo u mužů majících pohlavní styk s muži.

Může ale nastat situace, že zdroj nákazy není znám. S největší pravděpodobností je to způsobeno kontaktem s osobami, které prodělávají onemocnění asymptomaticky (Aggarwal a Goel, 2010).

2.2 Klinické projevy

Člověk infikovaný HAV nemusí vykazovat žádné příznaky, potom mluvíme o asymptomatické infekci. Na druhé straně ale může onemocnění postupovat velice prudce, pak hovoříme o fulminantní hepatitidě. To, jaké projevy konkrétní pacient má, souvisí s jeho věkem. Až ze 70 % probíhá infekce asymptomaticky u dětí mladších 6 let. Naopak, více než 70 % dospělých pacientů má typické příznaky. Mezi klasické příznaky patří malátnost, teplota, nevolnost, bolesti břicha, zvracení, tmavá moč (Jeong a Lee, 2010) a žloutenka (ikterus) pozorovatelná na kůži, sliznicích a spojivkách (de Paula, 2012). Méně častými příznaky mohou být bolesti svalů a kloubů, průjem, svědění kůže a vyrážka. Byly zaznamenány i vzácné extrahepatální projevy, jako jsou hemolytická anémie, aplastická anémie, čistá aplazie červené krevní řady, pleurální výpotek nebo perikardiální výpotek (Jeong a Lee, 2010).

Klinický průběh hepatitidy se konkrétně dělí do 3 fází. První se nazývá inkubační nebo také preklinická a jedná se o dobu mezi expozicí viru a počátkem nástupu příznaků. Tato fáze trvá průměrně 30 dní, dochází při ní k významnému vylučování virů stolicí, a tudíž k snadnému přenosu. Druhou fází je prodromální stádium, které začíná nástupem nespecifických příznaků a trvá od několika málo dní po více než týden před samotným nástupem ikteru (žluté zbarvení kůže a sliznic). V tomto období se u více než poloviny pacientů vyskytuje únava, malátnost, horečka, bolest svalů, nechutenství a dokonce i zvracení. Rýma, kašel, bolest hlavy a bolest v krku, tedy příznaky podobné chřipce, se také mohou zaznamenat. S nástupem zežloutnutí kůže, sliznic a spojivek tyto symptomy většinou vymizí, ale nevolnosti až anorexie mohou přetrvávat. Třetí a poslední fází je ikterická fáze akutní virové hepatitidy. Dochází k bilirubinurii a výskytu tmavé moči, naopak stolice je světlá, dále zežloutne kůže a sliznice. Ve většině případů ikterická fáze nastává po 10 dnech od výskytu prvních příznaků. Žloutenka jako symptom nemusí být přítomna u všech případů. Pacient je vyléčen zhruba do dvou měsíců.

Úmrtí v důsledku hepatitidy A je poměrně vzácné, připadá na méně než 1 člověka z 1 000 nemocných. Recidiva nastává maximálně u 3 - 20 % pacientů (de Paula, 2012).

Hepatitida A se vyskytuje pouze ve formě akutního onemocnění, neexistují žádné důkazy o přechodu do chronicity nebo o přetrvávající infekci po akutní hepatitidě. Nicméně některé pacienty postihují relapsy s prodlouženým vylučováním HAV, ale většinou dochází k zotavení během 2 měsíců od nástupu nemoci (Jeong a Lee, 2010).

2.2.1 Vznik ikteru

Příčiny vzniku dělíme do 3 základních typů podle toho, kde dochází k poruše metabolismu bilirubinu, a to prehepatální, hepatální a posthepatální (Kvasnicová, 2004).

Prehepatální ikterus je způsoben zvýšenou produkcí bilirubinu spolu s větším rozpadem hemoglobinu. Játra bilirubin nestačí zpracovat a transportovat ho do žluče. Převažuje tedy nekonjugovaný bilirubin, bilirubinurie v tomto případě není a v moči je zvýšená koncentrace urobilinogenu. Tento typ je také nazýván hemolytický a vzniká u hemolytických anémií, některých infekcí (např. malárie) nebo u novorozenecké žloutenky (Kvasnicová, 2004). Protože je ve většině případů přítomna hemolýza, je zde snaha zjistit její příčinu (Zadák et al., 2017)

Hepatální ikterus je způsoben poškozením jater. Dochází ke snížené schopnosti vychytávat bilirubin z krve, ten se tedy nemůže dostatečně konjugovat. Již konjugovaný bilirubin se špatně vylučuje do žluče. V séru je zvýšen konjugovaný i nekonjugovaný bilirubin. V moči se nalézá bilirubin i urobilinogen. Může se jednat o hepatocelulární ikterus, kdy nastává porucha metabolismu bilirubinu v jaterních buňkách, a vzniká právě u akutní virové hepatitidy, chronické virové hepatitidy, toxického poškození jater, cirhózy a selhání jater, steatózy jater nebo u hepatocelulárního karcinomu. Další možností je porušená konjugace bilirubinu a porucha vylučování žlučovody (Kvasnicová, 2004). Jedná se o metabolickou nedostatečnost s různorodými klinickými i laboratorními nálezy. (Zadák et al., 2017)

Posthepatální ikterus je poslední formou. Též se nazývá obstrukční. Vzniká v důsledku cholestázy, kdy může dojít k uzavěru žlučových cest nebo poruše tvorby žluči. Konjugovaný bilirubin prochází do jaterních sinusoidů, v séru je zvýšená koncentrace konjugovaného bilirubinu. V moči se nalézá bilirubin, nikoli urobilinogen. Vzniká při obstrukčním uzavěru

žlučových cest, žlučníku a pankreatu kamenem či nádorem, také u pankreatitidy a zánětů žlučových cest a žaludku. Stolice je acholická, šedavě zbarvená.

Hodnota celkového bilirubinu nad 43 $\mu\text{mol/l}$ způsobuje ikterus. Vzorky je potřeba chránit před slunečním zářením, mohlo by dojít ke zkreslení výsledků (Kvasnicová, 2004).

2.3 Komplikace onemocnění

Jako téměř u každého onemocnění může dojít ke zkomplikování jeho průběhu a léčby. Nejčastěji k tomu dochází u lidí starších 50 let. Až 15 % infikovaných osob se setká s relapsem, který nastupuje dokonce až po 6 měsících po akutním onemocnění. Důležité je vědět, že během této doby jedinec vylučuje virus a může se od něho nakazit někdo další. K vývoji chronické fáze ale u hepatitidy A nedochází (Matheny a Kingery, 2012).

Mezi nepříjemné komplikace patří cholestatická forma hepatitidy se svěděním kůže a ikterem trvajícím až 18 týdnů. V takové situaci může pomoci urychlit léčbu krátkodobé podávání kortikosteroidů (Naoumov, 2007).

Závažným stavem je akutní selhání ledvin, které komplikuje nonfulminantní hepatitidu. Zjištěno bylo u 1,5 - 4,7 % pacientů. Mechanismus jejich poškození zahrnuje prerenální faktory spojené s anorexií, nevolností, zvracením, průjmem a horečkou. Také hyperbilirubinémie má nefrotoxické účinky, rovněž nefritida způsobená imunitními komplexy a zřídka se objevuje i masivní intravaskulární hemolýza.

Občasně se vyskytují extrahepatální projevy hepatitidy typu autoimunitní hemolytické anémie, aplastické anémie, čisté aplázie červené krevní řady, pleurálního nebo perikardiálního výpotku, reaktivní artritidy a akutní pankreatitidy. Také mohou nastat neurologické komplikace jako mononeuritida, tedy zánět nervu nebo Guillain-Barré syndrom, což je zánětlivé postižení nervové soustavy.

Vzácnou komplikací je fulminantní hepatitida, která se vyskytuje u 0,015 - 0,5 % případů hepatitidy A (Jeong a Lee, 2010). Jedná se o nejtěžší formu virové hepatitidy, při které může rychle dojít k selhání jater. Vzniká v důsledku přehnané imunitní reakce organismu na infekci. Nastává těžké poškození funkce jater, dochází k rozvratu metabolismu, zejména aminokyselin a bílkovin, což vede ke vzniku encefalopatie, zvýšené krvácivosti a následně

k selhání ledvin. Tyto stavy jsou život ohrožující a vyžadují hospitalizaci na jednotce intenzivní péče. Mezi metabolické projevy patří zejména porucha poměru aminokyselin, kdy stoupají hlavně aromatické aminokyseliny, hyperamonémie, vzniklá kvůli poruše detoxikace amoniaku, hypoglykémie, protože se dostatečně neuvolňuje glukóza z glykogenu, poruchy elektrolytové rovnováhy (hypokalcémie, hyponatrémie, hypokalémie a hypofosfatémie), může vzniknout metabolická acidóza a dochází k prodloužení protrombinového času. Mezi další příznaky patří sytý ikterus, trávicí potíže, neuropsychické příznaky (únava, postupně může dojít až k upadnutí do kómatu), mávavý třes rukou, zapáchající dech z úst, zvracení a krvácivé projevy. I přes léčbu, zahrnující úpravu metabolických poruch, prevenci a léčbu krvácení, hemodialýzu, léčbu encefalopatie, úpravu střevní mikroflóry, podávání virostatik a další, není prognóza příliš příznivá. Nemoc často vygraduje v kóma, selhání ledvin, oběhovou nedostatečnost a časté krvácení. Jedinou nadějnou možností je transplantace jater (Rozsypal et al., 2013). V jedné provedené studii byly s fulminantní hepatitidou spojovány nízké hodnoty HAV RNA v séru spolu s vysokými hodnotami bilirubinu. To poukazuje na to, že jaterní selhání nenastává v důsledku působení virů, nýbrž jako důsledek silné imunitní odpovědi jedince s výrazným poklesem virové zátěže. Větší riziko pro akutní selhání jater mají starší dospělí s chronickým onemocněním jater (Jeong a Lee, 2010).

Další komplikace spojené s HAV infekcí se mohou týkat nervového systému, jak jsem již zmiňovala, i když se objevují vzácně. U sérologicky potvrzené hepatitidy A byly hlášeny různé neurologické problémy. Mezi ně patří encefalitida, meningoencefalitida, meningitida nebo akutní příčná myelitida. Příčina jejich vzniku ve vztahu k HAV nebyla zjištěna. Guillain-Barré syndrom je běžně spouštěn virovými infekcemi, ale jeho mechanismus také není dost dobře znám. Pravděpodobně je těmito infekcemi vyvolána imunitní reakce proti antigenům periferních nervů. Pacienti trpí poruchou hybnosti končetin, jednostrannou obrnou obličeje a může nastat i dušnost, která vyžaduje ventilační podporu. Uvádí se, že mozkomíšní mok byl u těchto jedinců pozitivně testován na anti-HAV IgM protilátky a jejich množství se postupně snižovalo společně s neurologickým zlepšením. Ovšem přítomnost těchto protilátek nebyla zaznamenána u lidí infikovaných HAV, kteří neměli Guillain-Barré syndrom. Dále existují zprávy o souvislosti hepatitidy A s mononeuropatií, tedy postižením jednoho periferního nervu (Stübgen, 2011).

2.4 Diagnostika

Pro zjištění přítomnosti hepatitidy A se využívá stanovení hladin jaterních enzymů, bilirubinu a sérologických reakcí (Tahaei et al., 2012).

2.4.1 Biochemické vyšetření

Biochemické vyšetření funkce jater zahrnuje stanovení celkového bilirubinu a aktivity jaterních enzymů v séru. Jedná se o alkalickou fosfatázu (ALP), aspartátaminotransferázu (AST) a alaninaminotransferázu (ALT). Pouze stanovení aktivity ALT je specifický test pro zjištění hepatitid. U pacientů s vyskytujícími se symptomy je zvýšení hodnot všech těchto analytů běžné. Dále by laboratorní diagnostika měla zahrnovat celkový krevní obraz a protrombinový čas. Hladina celkového bilirubinu v séru při hepatitidě většinou bývá do 10 mg/dl (odpovídá 171 $\mu\text{mol/l}$), ale může dosahovat až 20 mg/dl (odpovídá 342 $\mu\text{mol/l}$). Aktivita ALT a AST nám poskytuje informaci o míře poškození jater během akutní infekce. ALT je lokalizováno především v cytosolu hepatocytů, kdežto AST se z převážné většiny (až z 80 %) nachází v mitochondriích a z části v cytosolu. To vysvětluje, proč je hodnota ALT vyšší než AST (de Paula, 2012), a proto je také zvýšení aktivity AST závažnější než ALT. U hepatitid a toxického poškození jater je typický nárůst hodnot těchto aminotransferáz 3-20x. Důležitý je i tzv. de Ritisův index, který tvoří poměr AST/ALT. Při virové hepatitidě je tento poměr typicky menší než 1. Při progresi do jaterní cirhózy stoupá jeho hodnota na více než 1. Fyziologické hodnoty celkového bilirubinu v séru jsou 3-17 $\mu\text{mol/l}$. Protrombinový čas (též Quickův test) je pro akutní jaterní stavy významným vyšetřením. Zachycuje se jím aktivita zevního koagulačního systému. Poločas protrombinu je krátký, takže test odráží změny rychle a citlivě. Výsledek se udává jako INR (international normalized ratio) a jeho referenční hodnoty jsou 0,75-1,25. Při jaterních poruchách se protrombinový čas může prodlužovat a při INR > 1,5 je vyšší riziko krvácení (Ehrmann et al., 2010). Za 2 měsíce má 60 % pacientů biochemické testy v normě, po 6 měsících téměř 100 % (de Paula, 2012). Biochemickými testy ale nejsme schopni rozlišit hepatitidu A od jiných akutních hepatitid, proto je potřeba provést ještě sérologické vyšetření (de Paula, 2012).

2.4.2 Sérologické vyšetření

Sérologické vyšetření je ve své podstatě způsob průkazu infekčního agens a slouží buď k průkazu protilátek, nebo k průkazu antigenů. Při vyšetření pacienta z důvodu podezření na nějakou infekci se neptáme, zda má protilátky či nikoli, ale zda infekcí právě prochází. Musíme však počítat se skutečností, že po prvotním setkáním s antigenem se vytvoří dostatečné

množství protilátek, které jsme schopni prokázat, nejdříve po 10 dnech. Proto jsou na počátku onemocnění sérologické reakce často negativní. Jako první se začnou vyskytovat protilátky patřící do třídy IgM (imunoglobulin M), o něco později se objeví protilátky třídy IgA a nakonec protilátky IgG, které mohou v nižší míře přetrvávat i celý život, takže podle jejich nálezu nelze stanovit, kdy k infekci došlo (Votava et al., 2010).

Diagnostika akutní virové hepatitidy A je založena na přítomnosti anti-HAV IgM protilátek. Díky sérologickému vyšetření můžeme rozlišit hepatitidu A od ostatních virových hepatitid. Anti-HAV IgM protilátky nastupují během časně fáze onemocnění a mohou se vyskytovat ještě 3-6 měsíců po nástupu příznaků. K jejich detekci se používá metoda zvaná ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay). U pacientů s klinickými příznaky odpovídajícími akutní virové hepatitidě A je specifická a senzitivita testu téměř 100 %. Naopak testováním anti-HAV IgM u pacientů bez příznaků hepatitidy můžeme zaznamenat pozitivní výsledky bez podstatného významu. Tyto protilátky mohou být výjimečně nalezeny i po očkování.

HAV-specifické IgM protilátky se mohou vyskytovat i u jiných onemocnění, proto se provádí ještě stanovení avidity anti-HAV IgG (Roque-Afonso et al., 2010). Avidita protilátek IgG nám říká, jak pevně se váží s antigeny. Na počátku imunitní reakce jsou protilátky IgG málo avidní, to znamená, že se s antigenem nevážou dost pevně a jedná se tak o poměrně čerstvou infekci (Votava et al., 2010). Pro hepatitidu A platí, že pokud se jedná o nedávnou infekci, index avidity bude do 50 %. Naopak, pokud je avidita více než 70 %, primární infekce proběhla před více než 2 měsíci (Roque-Afonso et al., 2010). Protilátky anti-HAV třídy IgG se detekují pomocí celkového anti-HAV, kterým se detekují společně IgG i IgM protilátky. Díky přetrvávání IgG po mnoho let nám je poskytnuta ochrana proti reinfekci. Protože tyto protilátky prokazují imunitu proti konkrétní nemoci, lze jejich detekci využít v epidemiologii ke studiu prevalence hepatitidy A v populaci. Stejně tak může sloužit k posouzení odpovědi na očkování.

Pro shrnutí, hlavním markerem akutní hepatitidy A jsou tedy protilátky třídy IgM a jejich detekce se provádí enzymovou imunoanalýzou s různými komerčními soupravami (de Paula, 2012).

Spodní hranice množství protilátky k prevenci proti hepatitidě A stanovena nebyla, ale obecně se po očkování používá ochranná anti-HAV hodnota 20 mIU/ml nebo vyšší (Roque-Afonso et al., 2010).

Dále můžeme pro detekci viru hepatitidy A použít imunohistochemické metody. Detekují se antigeny HAV, které mohou být přítomny ve stolici, slinách, séru, buněčných kulturách a vzorcích ze životního prostředí. Využívá se přímá nebo nepřímá fluorescence a používají se většinou vzorky získané z jater, střeva, mandlí nebo ledvin (de Paula, 2012).

2.4.3 Molekulární diagnostika

Molekulární technika využívající PCR (polymerase chain reaction, polymerázová řetězová reakce) je nejcitlivější metodou pro screening klinických vzorků. Dokazuje, že RNA viru hepatitidy A může být v krvi přítomna dříve než protilátky a že virémie trvá v rekonvalescenční fázi delší dobu, než se předpokládalo. Nested PCR, někdy nazývána též zahrnížděná, je konkrétní variace PCR. Amplifikace virové RNA s využitím této metodiky je nejcitlivější a nejrozšířenější metoda k detekci HAV RNA. Využití ji můžeme u vzorků séra, plazmy, slin, stolice, dokonce i u vzorků z životního prostředí (de Paula, 2012). Tato metoda detekce RNA viru hepatitidy A je omezena na několik specializovaných laboratoří, proto bývá stále většina diagnóz určena především detekcí protilátek. Molekulární diagnostika je většinou indikována až v případě nesrovnalostí (Roque-Afonso et al., 2010). Také může být nápomocna u případů akutní hepatitidy neznámé etiologie. Dále se používá ve výzkumech. Detekce, kvantifikace a genotypizace HAV RNA se nejčastěji provádí ve vzorcích sér. Vhodným materiálem by byl i vzorek stolice, alespoň co se množství HAV týče. Upřednostňuje se ale sérum z důvodu přítomnosti inhibitorů ve stolici, které by mohly rušit stanovení. Těmito inhibitory mohou být produkty degradace hemoglobinu nebo žlučové soli. Pro detekci a kvantifikaci viru hepatitidy A se hojně využívá i techniky real-time PCR (PCR v reálném čase), která dokáže rychle analyzovat velké množství různých typů vzorků (de Paula, 2012).

2.4.4 Alternativy vzorků pro diagnostiku

Kromě běžně používaného séra můžeme pro diagnostiku hepatitidy A využít i jiné alternativní vzorky. Těmi mohou být sliny, moč, ale i suchá krevní skvrna (dried blood spot, DBS; de Paula, 2012).

Suchá krevní skvrna, nebo také kapka, se může použít pro stanovení protilátkové odpovědi vůči HAV po infekci nebo očkování. Neslouží pouze pro diagnostiku hepatitidy A

prodělané v minulosti, ale také pro zhodnocení humorální reakce po očkování. Existuje i suchá sérová skvrna (dried serum spot, DSS), se kterou můžeme provést sérologickou i molekulární diagnostiku (de Paula, 2012). Použití suché sérové i krevní skvrny je velmi spolehlivé. Neusnadní samotný odběr vzorku, ale může usnadnit jejich skladování a transport z rutinních laboratoří do referenčních center pro další testování. Výhodná je také u malých objemů vzorků (Desbois et al., 2009).

Sliny lze využít k detekci specifických protilátek. Jelikož se diagnostika hepatitidy A většinou provádí ze séra pacienta, potřebujeme odebrat jeho krev. To je ovšem invazivní metoda, která může být někdy bolestivá a je zde riziko přenosu onemocnění. To vedlo k vývoji nových metod. Jejich výhodou je jednoduchost a rychlost odběru takového vzorku. Je ale vyžadován extrémně citlivý test, neboť koncentrace protilátek ve slinách je až 1000x menší než v séru. Je zde vysoká senzitivita i specifita testu, což potvrzuje možnost použití vzorků slin pro diagnostiku nemoci. Z toho vyplývá, že také použití PCR k detekci HAV RNA ve vzorcích slin může usnadnit diagnostiku, a to především u dětí, ale i dospělých (de Paula, 2012).

Moč je některými autory doporučována k rychlému testování hepatitidy A v ohniscích nákaz a během epidemií. Nicméně senzitivita testu může být snížena z různých důvodů. Močí se vyplavují toxické a chemické látky a léky, které mohou stanovení rušit. Také je rozdíl v množství přijatých tekutin a následně v množství vyloučené moči a poté se v ní může lišit koncentrace imunoglobulinů. Falešně pozitivní výsledky mohou být způsobeny vlivem pH nebo bakteriální kontaminací moči pacienta. Imunochemická reakce v ELISA by těmito všemi důvody mohla být rušena (de Paula, 2012).

2.5 Prevence

Dostupná je aktivní a také pasivní imunoprevence. Použití imunoglobulinu, jako pasivní formy, je účinné u preexpoziční i postexpoziční prevence, tzn. u neinfikovaných ohrožených lidí, ale také u jedinců, kteří již byli infekci vystaveni. Existují i vakcíny, což je aktivní forma imunizace.

Obě varianty jsou stejně dobře účinné, vakcíny ale působí dlouhodobě, a navíc jsou ekonomicky výhodnější. Proto ve většině případů očkování nahrazuje pasivní prevenci, kromě jedinců, u kterých se předpokládá, že by reakce na očkování nemusela být optimální, jako jsou

imunosuprimované osoby (Aggarwal a Goel, 2015). Naopak je vakcinace vhodná pro osoby s větším rizikem vystavení se infekci, jako jsou cestovatelé, a to zejména při návštěvě endemických oblastí, dále pro muže mající pohlavní styk s muži nebo injekční uživatele drog. Podle matematických modelů u více než 90 % osob přetrvávají anti-HAV protilátky po dobu 40 let nebo dokonce více. Podmínkou je pouze fakt, že se jedná o zdravého jedince, který dodržel schéma očkovacích dávek (Lin et al., 2017).

Povinné očkování v České republice nezahrnuje hepatitidu A, nýbrž jen hepatitidu B. Celoplošné očkování proti hepatitidě B je u nás povinné od roku 2001. Od té doby se počet nakažených snižuje. Podle dat Státního zdravotního ústavu (SZÚ) kleslo množství hlášených případů hepatitidy B z 307 v roce 2007 na 73 případů v roce 2016. Nejvíce nemocných se nachází v Praze a týká se spíše mužského pohlaví (Lexová et al., 2017).

Na mezinárodním trhu jsou k dispozici 2 druhy vakcín proti hepatitidě A, a to živé oslabené vakcíny a inaktivované vakcíny (Lin et al., 2017). Ve většině zemí Evropské unie se používá vakcína s inaktivovanými viry hepatitidy A. S živými oslabenými vakcínami se můžeme setkat převážně v Číně, kde se také vyrábí, a v Indii (Lavanchy, 2012). Dle provedených studií si jsou v účinnosti oba druhy vakcín velmi podobné (Rao et al., 2016). Dostupné jsou vakcíny s jedním typem antigenu (např. Havrix) nebo existují i kombinované, které obsahují více druhů antigenů. Příkladem je Twinrix, který obsahuje antigeny viru hepatitidy A i viru hepatitidy B.

Samotné očkování se podává intramuskulárně do deltového svalu. Imunita se předpokládá celoživotní a nastupuje přibližně 2 týdny po aplikaci první dávky. U imunokompetentních osob nejsou k dispozici žádná data o tom, že by byla potřeba revakcinace, ani není nijak doporučováno provádět v průběhu života kontrolní testování. Snížený efekt by mohl nastat u jedinců s HIV, chronickým onemocněním jater nebo uživatelů drog. Vedlejší účinky se projevují vzácně. Patří mezi ně bolest hlavy, malátnost a citlivost v místě vpichu.

Podání imunoglobulinu zajišťuje pasivní přenos protilátek proti viru hepatitidy A. Může se použít jako profylaxe ještě před vystavením infekci, ale i po expozici viru. Období ochrany trvá různě dlouho v závislosti na podané dávce, ale ve většině případů až 5 měsíců. Často slouží jako preexpoziční profylaxe u cestovatelů, i když vakcína se doporučuje nejčastěji.

Nejlepší prevencí pro ohrožené skupiny osob je aktivní nebo pasivní imunizace. Samozřejmostí je dodržování základních hygienických návyků, pravidelné mytí rukou, příprava převařených pokrmů a vyhýbání se syrovým potravinám. Tím vším můžeme eliminovat riziko přenosu hepatitidy A (Matheny a Kingery, 2012).

V USA bylo roku 1966 doporučeno očkovat všechny děti žijící v komunitách s vysokým výskytem hepatitidy A. Roku 1999 bylo doporučení rozšířeno na další oblasti, kde se konstantně toto onemocnění vyskytuje. Později se opatření začalo týkat i dalších zemí s cílem zamezit šíření onemocnění. Od roku 1995, kdy začala být vakcína dostupná, se incidence hepatitidy A snížila o 95 %. Ukázalo se tedy, že rozsáhlé očkování dětí v USA mělo velmi pozitivní dopad na výskyt onemocnění v celé populaci s dramatickým poklesem počtu infekcí. V dnešní době je ale potřeba prevenci stále rozšiřovat, protože hepatitida A zůstává hrozbou i pro veřejnost evropských států. I přes opakovaný výskyt ohnisek je v některých zemích Evropské unie omezené množství vakcín. Jejich nedostatek hlásilo Švédsko, Rakousko, Dánsko, Španělsko, Itálie nebo Portugalsko (Tavoschi et al., 2018).

2.6 Léčba

Pro hepatitidu A neexistuje žádná specifická léčba. Provádí se podpůrná péče, díky které se pacient může cítit lépe. Důležitá je dostatečná hydratace a výživa. Na zvýšenou teplotu se mohou užívat antipyretika a proti zvracení a nevolnosti antiemetika (Jeong a Lee, 2010).

Pokud je jedinec ve věku 1 rok až 40 let, který nebyl doposud imunizován a byl nedávno vystaven HAV, podává se mu 1 dávka vakcíny s jedním typem antigenu. Další varianta, kterou lze použít, je podání imunoglobulinu. To se může využít u imunokompromitovaných jedinců, u pacientů s chronickým onemocněním jater a také u lidí starších 40 let nebo naopak mladších než 1 rok. Preferované a více využívané je aplikování vakcíny. V obou případech je nutné zareagovat nejpozději do 2 týdnů. Účinnost po překročení 2 týdnů není známa. Postexpoziční profylaxe by měla být nabídnuta i osobám v blízkém kontaktu s nakaženou osobou, kteří nebyli očkovaní (Matheny a Kingery, 2012). Ve výjimečném případě, kterým může být fulminantní hepatitida s jaterním selháním, je možné indikovat transplantaci jater (Seto et al., 2020). Hospitalizace se provádí zejména z epidemiologických důvodů kvůli rychlému šíření infekce.

Existuje množství potravinových doplňků, které lze užívat pro rychlejší úpravu aktivit jaterních enzymů. Jedná se hlavně o výrobky, ve kterých se nachází flavonoidy ostropestřce mariánského. Účinek je založen na antioxidačních vlastnostech, ale jeho vliv na léčbu je sporný (Mihalčin et al., 2017).

2.7 Riziko vakcinace

Bezpečnost a rizika vakcín jsou v posledních letech hojně diskutovaným tématem, a to hlavně na internetu. Sociální sítě nabízí rychlé šíření informací, ať už pravdivých nebo nepravdivých. Vakcinace je proces vpravení antigenu do organismu. Poté dochází k navození postvakcinační imunity. Využívá se hlavně k preventivnímu opatření proti infekcím určitým mikroorganismem, se kterým se jedinec doposud nesešel. U některých onemocnění, zvláště těch, které mají dlouhou inkubační dobu, je možné provést i postexpoziční očkování. To se týká právě hepatitidy A. Na očkování je potřeba nahlížet individuálně a respektovat kontraindikace. Je pravda, že každá léčba nebo zákrok představuje možné riziko nežádoucích reakcí. Tedy i podání očkovací látky může dát vzniku vedlejším nežádoucím účinkům. Mezi takové obtíže patří bolestivost a zarudnutí v místě vpichu, případně svědění a zatvrdnutí místa, dále únava a bolest hlavy. Někdy se mohou objevit chřipkové příznaky v důsledku přechodné bakteriémie nebo virémie. Mezi závažné nežádoucí účinky patří vysoká horečka, přechodné obrny, křeče, neurologické účinky nebo krátkodobé stavy bezvědomí. Možný je i výskyt alergické reakce. Přesto má očkování nenahraditelnou úlohu v prevenci nemocí a fungování společnosti (SÚKL, 2017).

Ochranné vlastnosti dostupných vakcín proti hepatidě A, včetně jejich vedlejších účinků, jsou si velice podobné. Na celém světě jsou imunizovány miliony lidí bez vážnějších nepříznivých dopadů. Výskyt autoimunitních poruch spojených s podáním těchto vakcín je sporný. Patogeneze autoimunitních jevů po očkování může být stejná jako po prodělané infekci. Avšak o autoimunitě v souladu se zmiňovanými vakcínami neexistují téměř žádné zprávy a vakcíny zůstávají v tomto ohledu bezpečné (Stübgen, 2011).

Avšak existuje vzácné onemocnění zvané makrofágová myofascitida, která je způsobena lokální imunitní reakcí na hydroxid hlinitý, jenž bývá přidáván do vakcín jako adjuvans. Projevuje se bolestmi svalů a únavou. Ve svalech jsou nalézány makrofágy s krystalky hydroxidu hlinitého v cytoplazmě. Podle navržené pracovní hypotézy se může

vyskytnout u jedinců s predispozicí k nižší míře schopnosti odstraňování hliníku ze svalů. Přesto, že se část veřejnosti obává bezpečnosti používané látky, je nepravděpodobné, že dojde k jejímu vyřazení. Hledání náhrady by bylo časově náročné a finančně nákladné (Stübgen, 2011).

3 VÝSKYT HEPATITIDY A V ČESKÉ REPUBLICĚ A VE SVĚTĚ

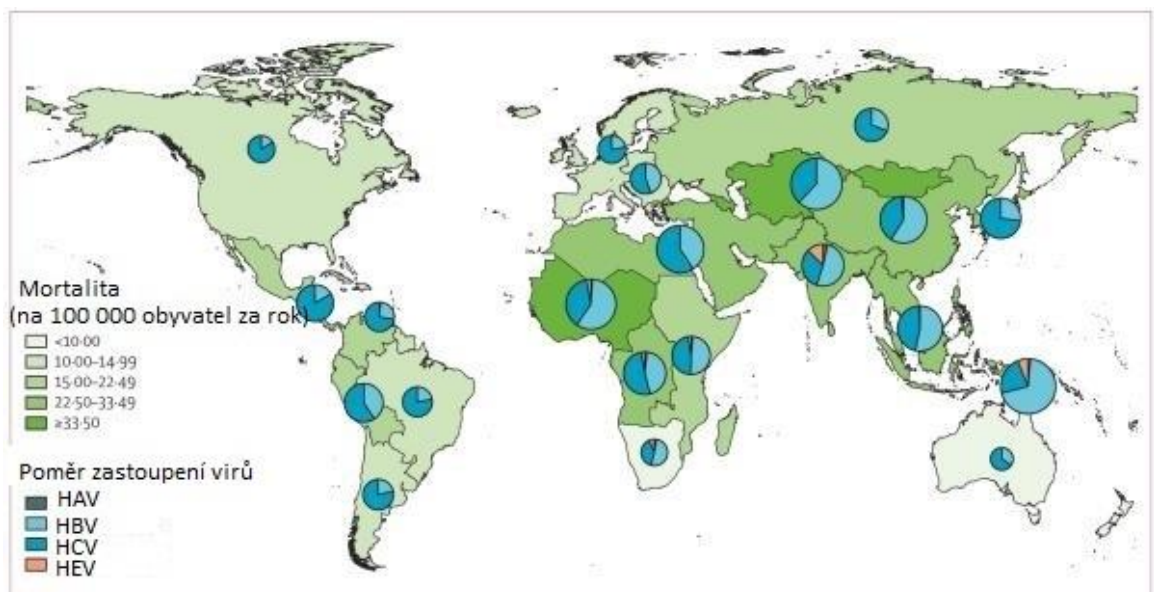
Jak je známo, hepatitida A je onemocnění jater. To postihuje mnoho lidí v celé populaci a celosvětově způsobuje až 2 miliony úmrtí ročně. Asi k jedné polovině úmrtí dochází v důsledku jaterní cirhózy a k druhé polovině kvůli virové hepatitidě a hepatocelulárnímu karcinomu. Cirhóza jater se dokonce pohybuje okolo 11. místa v žebříčku nejčastějších příčin úmrtí, karcinom jater je na 16. příčce. Celkově představují celosvětově až 3,5 % veškerých úmrtí. Mnoho lidí konzumuje alkohol, jsou obézní či trpí nadváhou, mají diabetes, a to vše jsou rizikové faktory pro onemocnění jater. Játra jsou druhým nejčastěji transplantovaným orgánem, avšak na všechny pacienty se bohužel nedostává (Asrani et al., 2019).

Hepatitida byla dříve jednotně nazývána žloutenkou. Vyskytuje se již tisíce let a během historie způsobovala pandemie. Zejména v období válek docházelo k šíření epidemické žloutenky mezi vojáky i civilisty. Během druhé světové války se počty osob nakažených hepatitidou pohybovaly v řádu milionů. Roku 1973 došlo k významnému objevu. Pomocí elektronové mikroskopie Feinstone s kolegy objevili virové částice o velikosti 27 nm ve stolici pacientů, které označili jako původce hepatitidy A a během následujících let došlo k značnému pokroku v diagnostice onemocnění (Wong et al., 2015). Dle průzkumu ve Spojených státech amerických počátkem 90. let 20. století byla až třetina lidí séropozitivní na anti-HAV IgG protilátky (Chakravarti a Bharara, 2019). Incidence poklesla koncem 90. let minulého století po vývoji vakcíny a zajisté i vlivem zlepšování hygieny (Wong et al., 2015).

3.1 HAV v populaci a porovnání s ostatními virovými hepatitidami

Virová hepatitida postihuje jednotlivce napříč všemi světadíly, ale chudší oblasti jsou zasaženy více (Asrani et al., 2019). Absolutní počet úmrtí na virové hepatitidy se postupně zvýšil, od roku 1990 do roku 2013 z 0,89 milionu úmrtí na 1,45 milionu ročně. V porovnání s počtem obyvatel tehdy a nyní se ale zdá, že počet nemocných a počet úmrtí je zvýšen hlavně z důvodu růstu populace (Stanaway et al., 2016). Jedná se o podobný počet úmrtí jako u tuberkulózy, ale vyšší než u HIV nebo malárie. Nejčastější úmrtnost na virovou hepatitidu způsobují viry hepatitidy B a C.

Každoročně přibude asi 1,5 milionu případů hepatitidy A. Skutečné číslo bude ale pravděpodobně mnohem vyšší, protože infekce může probíhat asymptomaticky. Infekce HAV je úzce spjata se sociálně ekonomickou úrovní, hygienickými podmínkami, které často bývají velice slabé, a také s dostupností a kvalitou pitné vody. Naopak ve vyspělejších a bohatších oblastech se infekce vyskytuje méně, samozřejmě díky vyšším hygienickým standardům, ale i kvůli imunizaci vakcinací. Další důležitou roli hraje věk. Zatímco u dětí infekce často proběhne asymptomaticky, u lidí starší věkové skupiny hrozí závažnější průběh, případně s výskytem komplikací. Jak jsem již zmiňovala, nejohroženějšími skupinami jsou cestovatelé, zejména mířící do endemických oblastí výskytu hepatitidy, uživatelé drog, a to hlavně nitrožilní formou, lidé bez domova, pacienti s chronickým onemocněním jater, muži mající pohlavní styk s muži a také lidé, kteří se vyskytují v blízkém kontaktu s nakaženými (Asrani et al., 2019). Zdroj nákazy HAV zůstává u více než 50 % nezjištěn (Trujillo-Ochoa et al., 2019). Zajímavé je porovnat mortalitu u virových hepatitid ve světě, k čemuž nám pomůže následující obrázek.



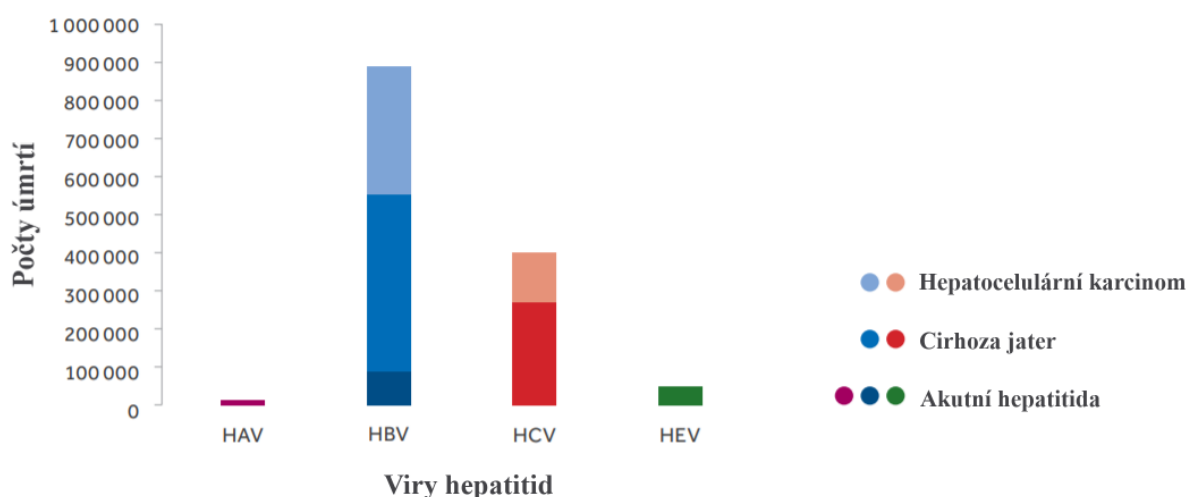
Obrázek 4 Mapa mortality virových hepatitid (Stanaway et al., 2016)

Na obrázku 4, publikovaném v článku odborného časopisu The Lancet, můžeme vidět mortalitu virových hepatitid A, B, C a E v různých částech světa. Odstupňovanou škálou zelené barvy je vyznačen počet úmrtí na virové hepatitidy na 100 000 obyvatel za 1 rok. Nejsvětější zelená, téměř bílá barva, značí méně než 10 úmrtí. Nejtmavší zelená barva značí počet, který je vyšší nebo roven 33,50 případům. Výšečový graf zase vypovídá o konkrétním typu virové hepatitidy, jako příčiny smrti. Velikost grafů je přímo úměrná úmrtnosti v dané oblasti. Jak

je z obrázku patrné, nejmenší počet zemřelých na hepatitidy je v Austrálii a na samém jihu Afriky. Dále se poměrně nízký počet nachází v Evropě, Severní Americe a na jihu Jižní Ameriky. Nejvíce zasažené oblasti jsou hlavně ve střední a severní Africe a Asii. Je patrné, že v Americe je největší úmrtnost způsobena virem hepatitidy C, stejně tak i v Evropě a Austrálii. Na druhé straně v Asii se jedná spíše o virus hepatitidy B. V Africe jsou si oba tyto typy poměrně vyrovnány. Většinu úmrtí tedy způsobuje hepatitida B a C. Úmrtí na hepatitidu E můžeme zaznamenat na jihu Asie a o něco méně i v Africe. A konečně hepatitida A, která způsobuje nejvíce úmrtí v Indii, Africe a na jihu Asie, ale přesto má ze všech zmiňovaných hepatitid nejmenší podíl na celkové mortalitě. Hepatitida D se nevyskytuje samostatně, ale potřebuje ke vzniku onemocnění přítomnost viru hepatitidy B, jedná se o tzv. defektní viry.

Dle WHO (2017) zemřelo v roce 2015 v důsledku virových hepatitid 1,34 milionu lidí, z toho na hepatitidu A jen 11 000, což je pouhých 0,8 % z celkového počtu. V důsledku cirhózy jater zemřelo 720 000 lidí, což bylo více než na hepatocelulární karcinom, kdy se jednalo o 470 000 lidí. Mortalita od roku 2000 vzrostla o 22 % a nadále se zvyšuje.

Důležitým rozdílem je také fakt, že pouze hepatitidy B, C a D mohou způsobovat chronické onemocnění, zatímco hepatitida A a E nikoliv. To je také problémem u přenosu HBV z matky na dítě. Chronicita může dát vzniku cirhóze nebo karcinomu, a proto dochází k daleko většímu počtu úmrtí (WHO, 2017).

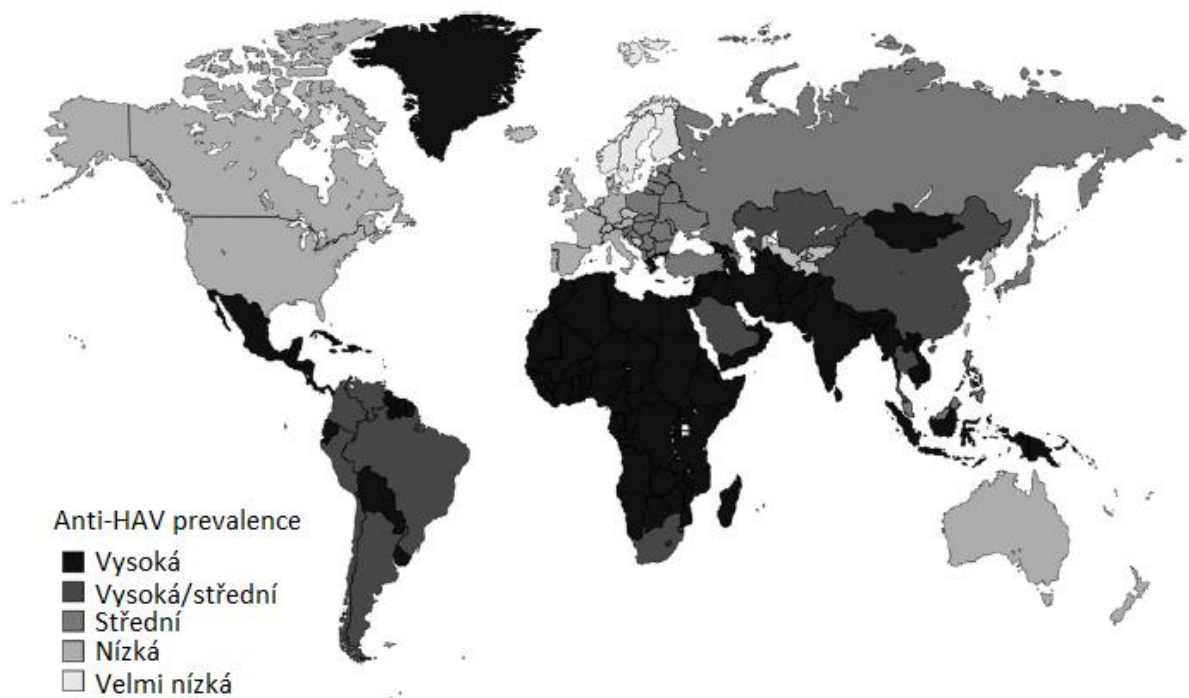


Obrázek 5 Počty úmrtí na virové hepatitidy (WHO, 2017)

Výše popisované skutečnosti lze porovnat i na obrázku 5 zveřejněném Světovou zdravotnickou organizací. Jedná se o znázornění počtů úmrtí připadajících na jednotlivé virové hepatitidy. Největší podíl na úmrtí v důsledku virových hepatitid má virus hepatitidy B (HBV, modré značení), o něco méně virus hepatitidy C (HCV, červené značení), poté virus hepatitidy E (HEV, zelené značení) a nejméně virus hepatitidy A (HAV, fialové značení). Můžeme vidět i rozdělení na akutní hepatitidy (HAV, HBV, HEV), cirhózy (HBV, HCV) a hepatocelulární karcinomy (HBV, HCV).

3.2 Výskyt hepatitidy A ve světě

Každý rok se jen hepatitidou A nově nakazí asi 1,5 milionu lidí po celém světě (Asrani et al., 2019). Vysoce endemický je HAV ve Střední a Jižní Americe, Mexiku, Grónsku, Africe, Středním východě, Asii a v oblasti západního Pacifiku, ale nikoli v Japonsku či Korei. Naopak USA, Kanada, Evropa a Austrálie jsou oblasti s nízkým endemickým výskytem (Keystone a Hershey, 2008).



Obrázek 6 Prevalence protilátek proti hepatitidě A ve světě (Keystone a Hershey, 2008)

Na obrázku 6 jsou vyobrazeny zmiňované zasažené oblasti. Černá barva značí místa s vysokou prevalencí. Jedná se o výše vyjmenované státy a oblasti. Čím světlejší barva, tím se prevalence snižuje. Můžeme si povšimnout, že Česká republika patří do oblasti o nízké prevalenci, ale naši východní sousedé, Polsko a Slovensko, už jsou region se střední prevalencí. Do zemí s velmi nízkou prevalencí se řadí severské státy Evropy.

Séroprevalence, tedy prevalence séropozitivity na HAV, se v různých zemích světa velmi liší. V subsaharské Africe a některých částech jihovýchodní Asie jsou dokonce až u 90 % populace přítomny protilátky proti HAV, a to dokonce nejčastěji již do 10 let věku. Z takových oblastí jsou pak ohniska nákazy hlášena opravdu pomálu, protože většina dětí prodělá infekci asymptomaticky v brzkém věku a dospělí již jsou imunní, tedy alespoň valná většina.

Oblasti se středním výskytem jsou východní oblast Evropy, Čína, Latinská Amerika (všechny americké státy jižně od USA), severní Afrika, Blízký a Střední východ a Rusko. V těchto oblastech je větší část dospělých bez prodělané infekce HAV. Dochází pak k většímu ohrožení starších lidí symptomatickým onemocněním a vznikají opakující se ohniska (Gossner et al., 2015). V Číně, zejména v Šanghaji, proběhla v roce 1988 největší epidemie hepatitidy A v novodobé historii. Onemocnělo během ní přes 310 tisíc osob po konzumaci infikovaných měkkýšů (Husa, 2013).

Nakonec existují oblasti s nízkou a velmi nízkou mírou výskytu hepatitidy A. Patří sem severní a západní část Evropy, Austrálie, Kanada, Japonsko a také Spojené státy americké. Je zde vysoký podíl vnímavých osob různého věku, které jsou v ohrožení (Gossner et al., 2015).

Například v USA v roce 2003 byly nejčastější příčiny přenosu HAV spojovány s kontaminovanými potravinami. Nicméně konzumace kontaminovaných potravin či vody je častější při cestách do zemí se špatnou hygienickou úrovní, a to i přesto, že pobýváte v luxusním hotelu. To ale samozřejmě závisí i na délce pobytu a konkrétní navštívené oblasti. Mnoho nálezů HAV je zaznamenáno u lidí, kteří jedou do rozvojových zemí, i když využijí běžné turistické trasy, ubytování a dávají si pozor při konzumaci potravin. Rizikem v takových zemích může být i neplánovaný chirurgický nebo stomatologický zákrok. Průzkum v USA ukázal, že ze 784 navracených cestovatelů vyhledalo v zahraničí 8 % lékařskou pomoc a 17 % z nich byla aplikována injekce. Jejich opětovné použití bez sterilizace je hlavním rizikovým faktorem. Případné zranění a potřeba lékařského zákroku v zahraničí nelze předvídat. I když existuje očkování, některé služební cesty nebo i soukromé dovolené mohou být naplánované

v krátkém předstihu a není proto dostatek času ho kompletně uskutečnit. Letištní průzkumy zjistily, že přibližně 50 % cestujících z Evropy, USA a Jihoafrické republiky do rozvojových zemí plánovali jejich cestu méně než 4 týdny před odjezdem. Navíc jen pár z nich využilo péče cestovní medicíny. Po jejich návratu se HAV, i další nemoci, mohou šířit mezi lidmi (Keystone a Hershey, 2008).

Naopak v roce 2004 v USA převažoval přenos hepatitidy A blízkým osobním kontaktem. Hlavní 2 rizikové faktory byly sexuální styk s infikovanou osobou a použití injekčních drog. Hlášeny byly i případy v zařízeních pro péči o dítě, kde byla horší hygiena, a zaměstnanci si neumývali ruce po výměně plenek. Zvýšené riziko infekce se týkalo i vězňů v nápravných zařízeních, zejména mužů (Keystone a Hershey, 2008).

Samostatným rizikovým faktorem pro přenos HAV je nechráněný pohlavní styk muže s mužem. Během posledních 2 desetiletí vznikala ohniska hepatitidy A mezi těmito muži ve velké části světa, například v Evropě, Severní Americe nebo Austrálii. V takových případech je nemocný často nakažený i HIV, což může zhoršovat průběh onemocnění a prodloužit čas, kdy je HAV vylučován stolicí. Dle průzkumu z roku 2010 až 26 % mužů (Evropanů) mělo pohlavní styk s mužem v zahraničí, často například ve Španělsku. Toto číslo se pravděpodobně zvyšuje a dochází tak k mezinárodnímu přenosu HAV. Může tak docházet k šíření viru v populaci. WHO doporučuje této skupině mužů nechat se očkovat, nicméně není známo, kolik jedinců tak učinilo (Ndumbi et al., 2018).

3.3 Výskyt hepatitidy A v Evropě a Evropské unii

V posledních desetiletích došlo ve většině evropských zemích k poklesu incidence hepatitidy A. Na tom má do značné míry zásluhu zlepšení v oblasti hygieny, což také souvisí s ekonomickým a sociálním pokrokem. Všechny země na tom ale nejsou samozřejmě stejně dobře. Pro hepatitidu A se míra hospitalizace liší stát od státu, například v roce 2013 v Nizozemsku činila 0,2 na 100 000 obyvatel, ale v Rumunsku 94 na 100 000 obyvatel. V důsledku klesajícího výskytu HAV je menší část populace imunní a zvyšuje se věk, ve kterém jsou lidé infikováni, až do dospělosti. Poté je mnohem vyšší pravděpodobnost rozvoje symptomatického onemocnění, případně komplikací. Snížená ochrana populace způsobuje závažnější průběh infekce s větším zatížením a vznikem ohnisek. To pro nás znamená, že i přes klesající výskyt hepatitidy A je i pro Evropu hrozbou veřejného zdraví.

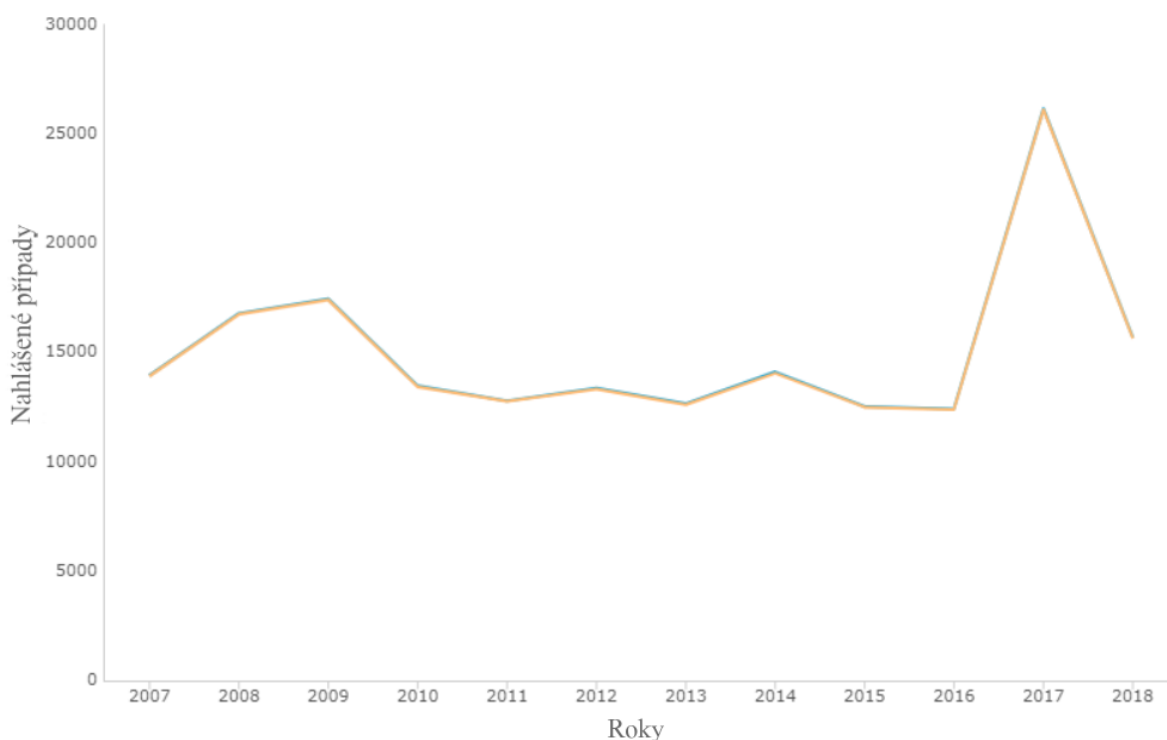
Infekce se může rozšířit v populaci například i od nitrožilních uživatelů drog a může nastat epidemie. Ekonomický dopad by byl také značný (Blachier et al., 2013). Také cestování zvyšuje riziko zavlečení infekce a sekundárního přenosu mezi vnímavou populací. I jídlo může být prostředkem přenosu, protože HAV přežívá v prostředí a odolává metodám konzervace potravin včetně sušení a mražení. Pokud se potraviny kontaminují už na počátku výroby, může dojít ke vzniku velkých, geograficky rozsáhlých ohnisek.

Množství oznámených případů nakažených jedinců od roku 1997 do roku 2011 v Evropské unii klesla průměrně z 10 na 2,5 případů na 100 000 obyvatel. V roce 2011 bylo hlášeno z většiny členských států do 1 případu na 100 000 obyvatel, ale v některých východních státech i více než 3 případy na 100 000 obyvatel. Více nakažených HAV připadalo na mužské pohlaví, a to konkrétně 56 %. Nejvíce případů připadalo na září a říjen, kdy se lidé vraceli z dovolené z endemických oblastí. V období 2005-2012 bylo až 65 % případů nakažených hepatitidou A ve Švédsku v důsledku cesty do zahraničí, v Německu to bylo asi 37 % a ve Francii 36 %. Z toho, například ve Francii, 50 % případů vzniklo v důsledku sekundárního přenosu, nejčastěji blízkým kontaktem s osobou v jedné domácnosti. Z toho vyplývá, že mnoho případů je způsobeno cestováním do oblastí s vyšším výskytem hepatitidy A. Lidé se mohou vydat na dovolenou téměř kam chtějí a kdy chtějí. Bohužel ne všichni, kdo by měli, navštěvují centra cestovní medicíny a využívají jejich služeb, ať už minimálně ke konzultaci (Gossner et al., 2015). I přesto studie prokázala, že v Německu v období 2007-2008, 60 % infikovaných nikdy nenavštívilo žádnou endemickou oblast (Wu a Guo, 2013).

Dle WHO je doporučováno očkovat děti v zemích se středním výskytem infekce HAV rutinně. To se týká jižních a východních států EU. Naopak v severní a západní oblasti EU, kde se objevuje pouze nízká nebo velmi nízká míra výskytu, WHO doporučuje očkovat jen vysoce rizikové skupiny osob. Některé země EU se středním výskytem HAV doporučují očkování na celostátní úrovni, takovým státem je Řecko, nebo alespoň na regionální úrovni, jako je Katalánsko ve Španělsku nebo některé oblasti v Itálii. Mnoho zemí EU, možná většina, vydala doporučení očkovat alespoň pro rizikové skupiny osob. Lidé si často vakcíny musí zaplatit. V Dánsku a Norsku je poskytováno očkování zdarma pro lidi s chronickým onemocněním jater (Gossner et al., 2015).

Existuje Evropské centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC), kam se hlásí potvrzená infekční onemocnění včetně hepatitidy A. Data se prezentují prostřednictvím informačního systému TESSy (The European

Surveillance System). V roce 2015 bylo do tohoto systému hlášeno 12 527 potvrzených případů hepatitidy A z 30 států Evropské unie nebo Evropského hospodářského prostoru (EHP). Z toho 41 % případů pocházelo z Rumunska a 9 % z Bulharska. Jednalo se o všechny věkové kategorie, ale nejvíce, 39 % nakažených, bylo ve věku 5-14 let. Častěji se jednalo o muže než ženy, zejména ve věku 15-24 a 25-44 let. Většina lidí se nakazila v zemi svého bydliště. Obyvatelé severní části EU patří mezi nejvíce náchylné k infekci, zejména dospělá populace. Naopak nejméně náchylní jsou obyvatelé východních zemí EU (ECDC, 2017).



Obrázek 7 Počet případů hepatitidy A v letech 2007-2018, EU/EHP (ECDC, 2018a)

Na obrázku 7 můžeme vidět postupně klesající křivku, která značí množství hlášených případů nakažení hepatitidou A v letech 2007-2018. Jedná se pouze o hodnoty hlášené v zemích EU nebo EHP. Je patrné, že dochází k poklesu séroprevalence, až na výjimky. K občasným zvýšením počtu nakažených může docházet v důsledku vzniku ohnisek, která se mohou rozšiřovat dále do populace a zvýšit tak počet nakažených virem hepatitidy A.

Mezi roky 2016-2018 je vidět markantní nárůst hlášených případů hepatitidy A v EU a EHP. Největší množství nakažených přibýlo začátkem roku 2017, poté se již hodnoty

snižovaly. To se týkalo i České republiky. Jednalo se o vznik velkého ohniska, které se šířilo hlavně mezi muži majícími pohlavní styk s muži. Počet případů mohl být ve skutečnosti i vyšší, protože se v různých zemích liší strategie testování (ECDC, 2018b).

3.3.1 Ohniska nákazy

Ohniska hepatitidy A se objevují v různých oblastech EU. V důsledku klesajícího výskytu hepatitidy A se zvyšuje množství vnímavé populace vůči HAV.

Ohniska v souvislosti s cestováním

Hepatitidou A se nemusíme nakazit pouze v dalekých exotických zemích, které nemají rozvinutý turismus. Ohniska související s cestováním osob do zahraničí vznikají například i po návratu z Egypta, což je oblíbená turistická destinace, kam každoročně jezdí i mnoho Čechů. Většinou dochází k přenosu HAV skrz potravu nebo vodu. Nákaza se pak rozšíří rychle do populace (Gossner et al., 2015). Existují i případy nakažení při výletní plavbě po řece Nil. Dále skrze čerstvou pomerančovou šťávu, kdy se nákaza zavlekla do 9 evropských zemí. Proto je potřeba informovat turisty o možných rizicích (Wu a Guo, 2013). Cestovní kanceláře by měly upozorňovat, že ani pobyt v zahraničí s all-inclusive v luxusním resortu je nechrání před všemi nákazami, protože může být kontaminováno jídlo či voda. Lidé si často žádná rizika při svých turistických cestách do zahraničí nepřipouští a mohou poté vystavit své blízké sekundárnímu přenosu importované nákazy a následnému onemocnění (Gossner et al., 2015).

Ohniska vyvolaná potravinami

K nákaze HAV může dojít prostřednictvím konzumace kontaminovaných potravin. Ve Francii, Nizozemsku a Anglii byla nákaza mezi lety 2009-2011 spojena s kontaminovanými sušenými rajčaty dovezenými z Turecka (Gossner et al., 2015). Dále, v roce 2013 byly hlášeny případy v Dánsku, Finsku, Norsku a Švédsku, také v Itálii a Irsku, po konzumaci zmrazeného ovoce. K nákaze může dojít i z čerstvých potravin, zejména ovoce a zeleniny. To bývá nejčastěji kontaminováno při sklizni nebo při zpracování dané potraviny. Kontrolováním dovážených potravin nejde dost dobře předejít dovozu kontaminovaných potravin. Infekční dávka je poměrně malá a bylo by to technicky náročné. Protože virus odolává různým úpravám a konzervacím dané potraviny, může zůstat v oběhu a pomalu se rozšiřovat mezi další jedince. Zjištění původu ohniska nákazy spojeného s potravinami není snadné. Lidé si často nezpomenou, co jedli několik týdnů před nástupem příznaků (Gossner et al., 2015).

Ohniska v komunitách

Tím se rozumí takové nákazy, kde byl primárním způsobem přenosu osobní kontakt, včetně nitrožilních uživatelů drog. Nejprve se nákaza projeví v rizikových skupinách (například skupiny žijící ve špatných hygienických podmínkách nebo muži mající pohlavní styk s muži) a poté se rozšíří do populace. Nákaza HAV může být spojena i s migranty (Gossner et al., 2015).

3.4 Výskyt hepatitidy A v České republice

Česká republika se řadí mezi státy s poměrně nízkým výskytem hepatitidy A. V posledních několika letech je zde v průměru hlášeno přibližně 600 případů ročně. Tím, že klesá nemocnost, přibývá množství osob, které nemají ochranné protilátky a je potom vyšší procento vnímavé populace k nákaze hepatitidou A. Proto je potřeba obzvláště dodržovat preventivní hygienická opatření. Po prodělání onemocnění je již však celoživotní imunita. Dochází i k dovozu infekce ze zahraničních dovolených či pracovních cest.

V České republice jsou také dostupné účinné a bezpečné očkovací látky. Jsou vhodné dokonce již pro děti od 1 roku života. Doba ochrany je teoreticky celoživotní. V ČR patří očkování proti hepatitidě A mezi očkování na vyžádání, platí si ho tedy žadatel sám. Nepatří mezi očkování hrazená státem. Existuje i kombinovaná vakcína, která působí zároveň i proti hepatitidě B (SZÚ, 2019a). Za mimořádných epidemiologických situací může být očkování hrazeno státem. Veškeré informace o očkování jsou k dostání u svého praktického lékaře, na úřadech Orgánu ochrany veřejného zdraví (OOVZ) a jiných specializovaných pracovištích.

Pokud má lékař podezření na zmiňovanou nákazu, je povinen tuto skutečnost nahlásit na epidemiologickém oddělení příslušného OOVZ, se kterým nadále spolupracuje (Částková et al., 2008). V případě akutního onemocnění je třeba pacienta izolovat na infekčním oddělení příslušné nemocnice. Lékař z infekčního oddělení většinou rozhodne o klasifikaci onemocnění. Krajská hygienická stanice má pak na starost opatření v ohnisku nákazy. Opět je potřeba spolupráce s konkrétními praktickými lékaři (Chmelík et al., 2017).

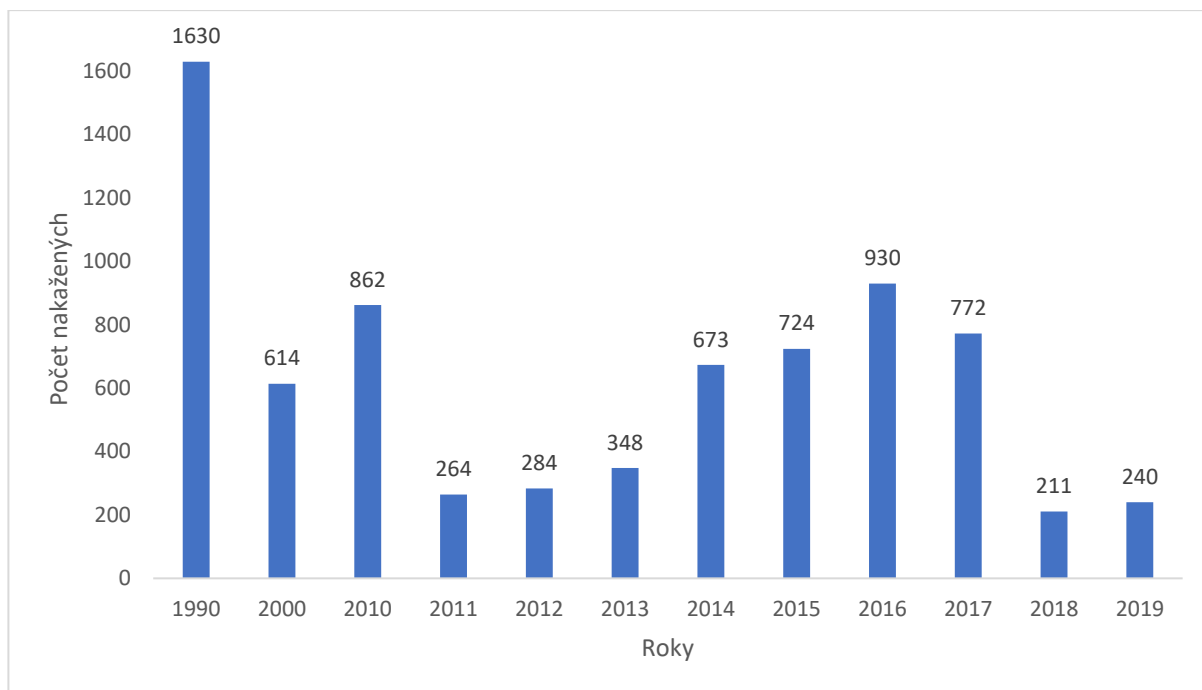
3.4.1 Počet případů nákazy HAV

Tím, že onemocnění hepatitidou A podléhá hlášení, známe přesná množství lidí, kteří se nakazili.

Tabulka 1 Množství případů hepatitidy A v ČR, 1979-2019 (upraveno z MZČR, 2016; ECDC, 2018a; SZÚ, 2020)

ROK	MNOŽSTVÍ PŘÍPADŮ
1979	32065
1980	8687
1990	1630
2000	614
2010	862
2011	264
2012	284
2013	348
2014	673
2015	724
2016	930
2017	772
2018	211
2019	240

Dle dat dostupných na stránkách Evropského centra pro kontrolu a prevenci nemocí (ECDC), Ministerstva zdravotnictví České republiky a Státního zdravotního ústavu jsem vytvořila jednoduchou a přehlednou tabulku s počtem případů nákazy HAV za jednotlivé roky v České republice (tabulka 1). Od roku 1980 do roku 2010 jsem volila časová období každých 10 let. Od roku 2010 jsem již zaznamenávala každý rok zvlášť, a to až do současné doby, kdy jsou k dispozici informace za celý rok, tedy do roku 2019. Zvolila jsem data o počtech nakažených již od roku 1979 z toho důvodu, aby bylo možné dobře pozorovat trend ve vývoji infekcí. Roku 1979 byla v České republice epidemie. Z těchto získaných dat jsem vytvořila graf, kam jsem vynesla příslušné hodnoty (obrázek 8). Pouze roky 1979 a 1980 jsem v grafu vynechala z toho důvodu, aby lépe vynikla data v dalších letech.



Obrázek 8 Počet osob nakažených hepatitidou A v jednotlivých letech v ČR
(upraveno z MZČR, 2016; ECDC, 2018a; SZÚ, 2020)

V grafu vytvořeném z hodnot předchozí tabulky (tabulka 1) vidíme přehled počtu nakažených osob virovou hepatitidou A v letech 1990-2019 v České republice (obrázek 8). V dřívějších letech zde byla hepatitida A více rozšířená, ať už z důvodu horšího hygienického standardu, nižší informovanosti, či horší lékařské péče. Roku 1990 hodnota klesla na 1630 případů a v roce 2000 už bylo infikovaných HAV pouze 614. V posledních 10 letech je už výskyt hepatitidy A nižší než 1000 nakažených osob ročně.

Výjimky tvořily roky 1979 a 1980. V roce 1979 byla v České republice rozsáhlá epidemie hepatitidy A, kdy bylo celkem 32065 nakažených. Způsobeno to bylo požitím zmrzlin, ve kterých byly použity kontaminované jahody původem z Polska (Husa, 2013). V roce 1980 se jednalo o více než 8000 nově nakažených, což je stále mnohonásobně více než v následujících letech, proto jsem tyto hodnoty do grafu nezařadila.

V letech 2008-2009 se počet infikovaných osob zvýšil v důsledku epidemie v Praze a Středočeském kraji. Bylo hlášeno dokonce více než 1000 případů, což je výjimka oproti jiným rokům v tomto století, kdy se počet případů pohybuje v řádu stovek. Zvýšený počet je až do roku 2010 (Lexová et al., 2016). Od 1. ledna 2008 do 31. prosince 2008 bylo dokonce hlášeno

1616 potvrzených případů nákazy jen v ČR. Nemocnost se vyšplhala na 15,7 nakažených na 100 000 obyvatel. Šlo tedy až o desetinásobný vzestup oproti několika letem dopředu. Výskyt začal hojně stoupat od konce května tohoto roku. Od ledna do května se nakazilo 61 jedinců, od června do prosince pak 1555. Nejvíce nových případů se objevilo v září. Z celkového počtu se jednalo o 57,6 % mužů a 42,4 % žen. Co se věku týče, nejvíce zasaženi byli lidé ve věku 20-34 let. Původ rozsáhlého šíření na počátku pocházel od injekčních uživatelů drog, a to nejvýznamněji v Praze a Středočeském kraji. K epidemiologickému šíření došlo i v důsledku nižšího hygienického standardu této skupiny. Poté se virus hepatitidy A rozšířil do běžné dospělé populace v důsledku vnímavosti. Celkem bylo 421 případů zaznamenáno u skupin osob s rizikovým chováním (vězni, narkomani, bezdomovci, promiskuitní lidé a alkoholici). V 68 případech se jednalo o importovanou nákazu, především z Egypta. Opatření spočívala v cíleném očkování v ohnisku nákazy, dále v provádění dezinfekce, izolaci nemocných a v lékařském dohledu nad osobami v blízkém kontaktu s infikovanými. Bylo provedeno očkování u 7519 osob jako postexpoziční profylaxe. Tato očkování byla hrazena státem. Největší výskyt byl v již zmiňované Praze, Středočeském kraji a Olomouckém kraji. V ostatních krajích šlo spíše o sporadický výskyt. Nakonec došlo ke 2 úmrtím v důsledku onemocnění virovou hepatitidou A. Jednalo se o neočkovaného mladého narkomana a muže ve věku 75 let, který byl v rodinném kontaktu s nakaženým (Částková a Beneš, 2008).

V roce 2011 došlo k výraznému poklesu nakažených, ale další roky množství hlášených onemocnění postupně přibývalo, a to až do roku 2016. V tomto roce probíhala v Brně a Jihomoravském kraji epidemie virové hepatitidy A. Nejvíce nemocných bylo v samotném Brně. Celkem se jednalo o 449 případů v tomto kraji, z toho 359 bylo přímo v Brně. Nejvíce nakažených bylo opět osob s rizikovým chováním a nepracujících. Poté docházelo k postupnému šíření nákazy v populaci. Opět zde byla prováděna preventivní vakcinace, mnoho lidí pracujících v potravinářství muselo být z profese dočasně vyřazeno (Ciupek et al., 2017). Na obrázku 8 můžeme vidět, že epidemie zasáhla i do roku 2017. V dalších letech se ovšem počet nakažených snížil, kdy v roce 2018 i 2019 to bylo pouze něco přes 200 případů ročně.

Můžeme tedy říct, že od minulého století došlo ke značnému snížení množství případů hepatitidy A v České republice a v 21. století se kromě jedné výjimky pohybujeme v řádu stovek případů. Poslední 2 roky byly dokonce s velmi nízkým počtem nemocných.

3.4.2 Výskyt hepatitidy A v České republice dle krajů v roce 2019

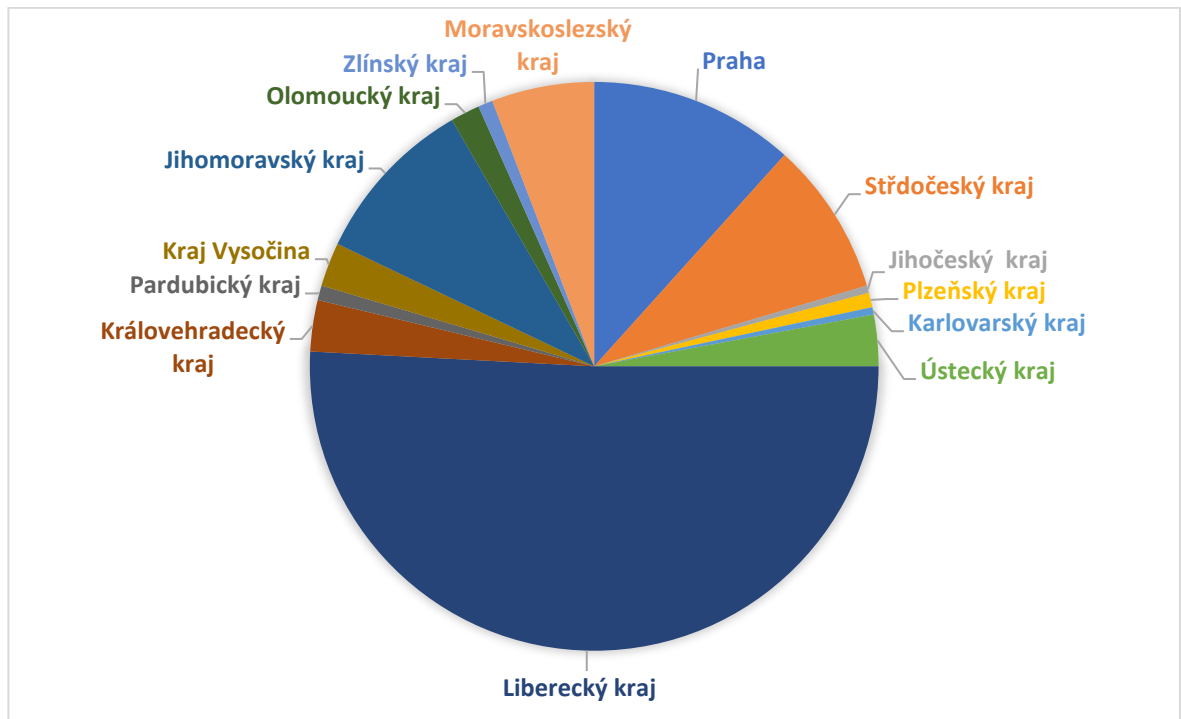
Protože se toto onemocnění nenachází po celém území České republiky ve stejné míře, je zajímavé porovnat jeho výskyt napříč všemi kraji. Zvolila jsem data za celý jeden rok, a aby byla co nejaktuálnější, vybrala jsem rok 2019. Použité informace jsem vyhledala a zpracovala ze stránek Státního zdravotního ústavu. Vytvořila jsem přehlednou tabulku, kde jsou konkrétní, přesné počty prokázaných případů ve všech krajích České republiky za minulý rok (tabulka 2). Celkový počet nakažených virem hepatitidy A v loňském roce byl poměrně nízký, a to 240 osob, což na počet obyvatel více než 10 milionů není mnoho. S pomocí tabulky jsem vytvořila i graf.

Tabulka 2 Počet případů hepatitidy A v jednotlivých krajích v roce 2019 (upraveno dle SZÚ, 2019b)

KRAJE	POČET PŘÍPADŮ
Praha	28
Středočeský kraj	21
Jihočeský kraj	1
Plzeňský kraj	2
Karlovarský kraj	1
Ústecký kraj	7
Liberecký kraj	122
Královehradecký kraj	7
Pardubický kraj	2
Kraj Vysočina	6
Jihomoravský kraj	23
Olomoucký kraj	4
Zlínský kraj	2
Moravskoslezský kraj	14
Celkem	240

V tabulce 2 si můžeme povšimnout, že ve většině krajů se počet osob nakažených HAV vyskytuje v řádu jednotek. V Praze, Středočeském kraji, Jihomoravském kraji a Moravskoslezském kraji pak v řádu desítek a pouze v jednom, Libereckém kraji, je hodnota více než 100, tedy přesněji 122 případů. Například v Pardubickém kraji v roce 2019 byly hlášeny pouze 2 případy. Podobně je na tom i Zlínský kraj a Plzeňský kraj. Pouze jeden hlášený případ byl v Jihočeském a Karlovarském kraji.

Pro lepší přehlednost jsem zpracovala graf, ve kterém lze názorně vidět poměr nakažených mezi všemi kraji v České republice v roce 2019 (obrázek 9). Jednotlivé kraje jsou barevně odlišeny a opatřeny popisky.



Obrázek 9 Výskyt hepatitidy A v ČR dle krajů v roce 2019 (upraveno dle SZÚ, 2019b)

Největší počet infikovaných lidí byl zaznamenán v Libereckém kraji, kde probíhala epidemie. Ta započala v 16. kalendářním týdnu roku 2019. Nejvíce nakažených pocházelo z Turnova. Pravděpodobnou cestou nákazy bylo používání užitkové vody v zahrádkářské kolonii v Turnově (Balašová, 2019). Z obrázku 9 vyplývá, že počet infikovaných HAV v Libereckém kraji byl více než polovina případů. V ostatních krajích nedošlo k žádným významným výkyvům v počtu nakažených osob.

ZÁVĚR

Mým cílem v bakalářské práci bylo charakterizovat virus hepatitidy A, onemocnění hepatitidu A a zjistit, jaký je její výskyt v České republice, v Evropě a ve světě.

Virus hepatitidy A se nejčastěji přenáší fekálně-orální cestou. Jelikož se jedná o virus s nízkou infekční dávkou, a navíc velmi odolný vůči vnějším vlivům, snadno se přenáší a šíří v populaci. Navíc inkubační doba onemocnění hepatitidy A může trvat až 50 dní a za tu dobu může být nakaženo i více lidí. Předpoklad, že proto je častější výskyt hepatitidy A v rozvojových zemích a obecně v oblastech s nižší úrovní hygieny, byl tedy správný. S největším počtem nakažených se můžeme setkat například v Africe, Střední a Jižní Americe nebo Asii. Naopak nízká prevalence je v Severní Americe a Evropě, zejména od České republiky na západ. To ale rozhodně neznamená, že pro nás, jakožto obyvatele střední Evropy, hepatitida A není hrozbou a nemusíme se jí obávat. V dnešní době díky velké oblíbenosti cestování téměř kamkoliv po světě se můžeme snadno nakazit i něčím, co se v našich krajinách zcela běžně nevyskytuje. Každý rok přibude celkem asi 1,5 milionu nových případů nákazy virem hepatitidy A, nejedná se tedy o zanedbatelné číslo. K úmrtí v důsledku hepatitidy A ale dochází poměrně vzácně.

Pro diagnostiku se nejčastěji využívá biochemických a sérologických vyšetření. Protože neexistuje žádná specifická léčba hepatitidy A, velice důležitá je v tomto ohledu samotná prevence. Dostupná je pasivní i aktivní profylaxe. I přes dostupnost účinných vakcín se ne každý, kdo by měl, nechá očkovat. To může být zapříčiněno různými důvody, od nevědomosti až po cenu vakcíny, kterou si povětšinou každý hradí sám. Samozřejmě je dbát na hygienická opatření, a to zejména při cestování do endemických oblastí. Ne nadarmo bývá hepatitida A označována jako nemoc špinavých rukou.

Jak bylo zjištěno, většina dětí mladších 6 let prodělá infekci asymptomaticky, kdežto více než 70 % dospělých má typické příznaky, kterými může být nevolnost, bolesti břicha a průjem nebo zvracení, teplota, ikterus, tmavá moč a další. Navíc, čím starší pacient je, tím větší mu hrozí riziko vzniku komplikací. Po prodělání této nemoci však přetrvává celoživotní imunita. Proto jsou z endemických oblastí ohniska hlášena pomálu, kdežto v oblastech s nižším výskytem hepatitidy A hrozí větší riziko nakažení starších lidí, a tedy i těžší průběh v důsledku větší vnímavosti. Tím spíše bychom na zmiňovanou prevenci měli dbát.

Pro splnění cíle práce, v tomto případě zejména pro zjištění výskytu hepatitidy A v České republice a ve světě, jsem ze zjištěných dat vytvořila tabulky a následně i grafy a obrázky. Česká republika se řadí mezi oblasti s nízkým výskytem hepatitidy A, ale i zde dochází k výjimkám, kdy se počty infikovaných zvyšují v důsledku epidemií. Mezi takové zcela jistě patří rok 1979, kdy bylo nakaženo více než 32 tisíc lidí v důsledku konzumace jahodové zmrzliny vyrobené z kontaminovaných jahod. Dále bych zmínila rok 2008, kdy se nakazilo přes 1000 osob. Nejprve docházelo k šíření mezi injekčními uživateli drog a rizikovými skupinami hlavně v Praze, a poté se onemocnění rozšířilo v populaci. V roce 2017 nastala podobná situace, tentokrát na Moravě, s počtem nakažených méně než 1000 osob. V posledních letech se již průměrný roční výskyt u nás pohybuje v řádu stovek, minulý 2 roky bylo dokonce pouze přes 200 nakažených. Na závěr tedy mohu říci, že trend výskytu hepatitidy A v České republice se postupem času snižuje.

POUŽITÁ LITERATURA:

1. ABRESCIA, Nicola G. A., Dennis H. BAMFORD, Jonathan M. GRIMES a David I. STUART. Structure Unifies the Viral Universe. *Annual Review of Biochemistry* [online]. 2012, **81**, 795-822 [cit. 2020-02-21]. DOI: 10.1146/annurev-biochem-060910-095130. ISSN 1545-4509. Dostupné z: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-biochem-060910-095130>
2. AGGARWAL, Rakesh a Amit GOEL. Hepatitis A: epidemiology in resource-poor countries. *Current Opinion in Infectious Diseases* [online]. India, 2015, **28**(5), 488-496 [cit. 2020-03-19]. DOI: 10.1097/QCO.000000000000188. ISSN 0951-7375. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26203853>
3. ALAZAWI, William, Heather LEWIS a Graham R. FOSTER. Other liver viruses. *Medicine* [online]. 2011, **39**(9), 561-563 [cit. 2020-03-05]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2011.06.005>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303911001575>
4. ASRANI, Sumeet K., Harshad DEVARBHAVI, John EATON a Patric S. KAMATH. Burden of liver diseases in the world. *Journal of Hepatology* [online]. 2019, **70**(1), 151-171 [cit. 2020-04-16]. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.09.014. ISSN 0168-8278. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827818323882>
5. BAALAWI, Fatma, Kowthar HASSAN, Khuloud AL MAAMARI a Abdullah BALKHAIR. Fatal Hepatitis A Virus Infection in an Adolescent. *IDCases* [online]. Oman, 2020 [cit. 2020-03-18]. DOI: 10.1016/j.idcr.2020.e00721. ISSN 22142509. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214250920300299>
6. BALAŠOVÁ, Zuzana. *Aktuální situace ve výskytu virové hepatitidy A* [online]. Liberec: Krajská hygienická stanice Libereckého kraje, 2019 [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: https://www.khslbc.cz/wp-content/uploads/TZ_VHA_8-11.pdf
7. BLACHIER, Martin, Henri LELEU, Markus PECK-RADOSAVLJEVIC, Dominique-Charles VALLA a Françoise ROUDOT-THORAVAL. The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology* [online]. 2013, **58**(3), 593-608 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.12.005. ISSN 0168-8278. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827812009245>
8. CAGLIANI, Rachele, Diego FORNI a Manuela SIRONI. Mode and tempo of human hepatitis virus evolution. *Computational and Structural Biotechnology Journal* [online]. Italy, 2019, **17**, 1384-1395 [cit. 2020-03-06]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.09.007>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2001037019303095>
9. CELER, Vladimír a Vladimír CELER ml. *Obecná virologie*. Hradec Králové: Nucleus HK, 2010. ISBN 978-80-87009-70-3.
10. CIUPEK, Renata a Radka BOHÁČOVÁ et al. Virová hepatitida A: Epidemie Brno 2016. *Úrazová nemocnice v Brně* [online]. Brno: ÚNBR, 2017 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: <https://www.unbr.cz/Data/files/Konf%20MEKA%202017/13%20Ciupek%20Epidemie.pdf>

11. COSTAFREDA, Maria Isabel a Gerardo KAPLAN. HAVCR1 (CD365) and Its Mouse Ortholog Are Functional Hepatitis A Virus (HAV) Cellular Receptors That Mediate HAV Infection. *Journal of Virology* [online]. 2018, **92**(9), 1-13 [cit. 2020-03-13]. DOI: 10.1128/JVI.02065-17. ISSN 0022-538X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29437974>
12. ČÁSTKOVÁ, Jitka a Čestmír BENEŠ. Zvýšený výskyt virové hepatitidy A v České republice v roce 2008 – aktualizovaná informace. *Zprávy epidemiologie a mikrobiologie* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2008, **18**(1), 19-21 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/CeM/Zpravy_EM/18_2009/1_leden/19_hepatitida_A.pdf
13. ČÁSTKOVÁ, J., P. CHALUPA a R. PRYMULA. *Virová hepatitida typu A* [online]. Praha: Ministerstvo zdravotnictví České republiky, 2008 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/verejne/dokumenty/virova-hepatitida-typu-a_2585_5.html
14. ČÁSTKOVÁ, Jitka, Čestmír BENEŠ a Kateřina FABIÁNOVÁ. *K virové žloutence typu A* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2010 [cit. 2020-03-18]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/aktualne-k-virove-zloutence-typu-a>
15. DAS, Anshuman, Asuka HIRAI-YUKI, Olga GONZÁLEZ-LÓPEZ, Bethany RHEIN, Sven MOLLER-TANK, Rachel BROUILLETTE, Lucinda HENSLEY, Ichiro MISUMI, William LOVELL, et al. TIM1 (HAVCR1) Is Not Essential for Cellular Entry of Either Quasi-enveloped or Naked Hepatitis A Virions. *MBio* [online]. 2017, **8**(5), 1-14 [cit. 2020-03-12]. DOI: 10.1128/mBio.00969-17. ISSN 2150-7511. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28874468>
16. DAS, Anshuman, Wendy MAURY a Stanley M. LEMON. TIM1 (HAVCR1): an Essential “Receptor” or an “Accessory Attachment Factor” for Hepatitis A Virus? *Journal of Virology* [online]. 2019, **93**(11), 1-3 [cit. 2020-03-16]. DOI: 10.1128/JVI.01793-18. ISSN 0022-538X. Dostupné z: <https://jvi.asm.org/content/93/11/e01793-18>
17. DE PAULA, Vanessa Salete. Laboratory diagnosis of hepatitis A. *Future Virology* [online]. Brazil, 2012, **7**(5), 461-472 [cit. 2020-03-23]. DOI: 10.2217/fvl.12.35. ISSN 1746-0794. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/1014128310/3CFD8C7C85564733PQ/1?accountid=17239>
18. DESBOIS, Delphine, Anne-Marie ROQUE-AFONSO, Patricia LEBRAUD a Elisabeth DUSSAIX. Use of Dried Serum Spots for Serological and Molecular Detection of Hepatitis A Virus. *Journal of Clinical Microbiology* [online]. 2009, **47**(5), 1536-1542 [cit. 2020-04-01]. DOI: 10.1128/JCM.02191-08. ISSN 0095-1137. Dostupné z: <https://jcm.asm.org/content/47/5/1536>
19. EHRMANN, Jiří a Petr HŮLEK et al. *Hepatologie*. Praha: Grada, 2010. ISBN 978-80-247-3118-6.
20. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). *Rapid risk assessment: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men, 3rd update, 28 June 2017* [online]. Stockholm: ECDC, 2017, 1-14 [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex#no-link>

21. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). *Surveillance Atlas of Infectious Diseases* [online]. Stockholm: ECDC, 2018a [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/surveillance-atlas-infectious-diseases>
22. EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL (ECDC). *Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men* [online]. Stockholm: ECDC, 2018b [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2>
23. FRAŇKOVÁ, Soňa, Petr HUSA, Pavel CHALUPA, Stanislav PLÍŠEK, Luděk ROŽNOVSKÝ, Jan ŠPERL a Petr URBÁNEK. Infekční choroby jater. In: HŮLEK, Petr a Petr URBÁNEK et al. *Hepatologie*. 3. vydání. Praha: Grada Publishing, 2018, 257-259. ISBN 978-80-271-0394-2.
24. GOSSNER, C. M., E. SEVERI, N. DANIELSSON, Y. HUTIN a D. COULOMBIER. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Eurosurveillance* [online]. 2015, **20**(16), 1-6 [cit. 2020-04-24]. DOI: 10.2807/1560-7917.ES2015.20.16.21101. ISSN 1560-7917. Dostupné z: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=21101>
25. HUSA, Petr. Virové hepatitidy A a E. *Medicína pro praxi* [online]. Solen, 2013, **10**(2), 78-79 [cit. 2020-06-15]. ISSN 1214-8687. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/med/2013/02/08.pdf>
26. CHAKRAVARTI, Anita a Tanisha BHARARA. Epidemiology of Hepatitis A: Past and Current Trends. *Hepatitis A and Other Associated Hepatobiliary Diseases* [online]. IntechOpen, 2019 [cit. 2020-06-29]. DOI: 10.5772/intechopen.89248. ISBN 978-1-83880-672-9. Dostupné z: <https://www.intechopen.com/books/hepatitis-a-and-other-associated-hepatobiliary-diseases/epidemiology-of-hepatitis-a-past-and-current-trends>
27. CHMELÍK, Václav, Iva ŠÍPOVÁ a Dana TEISLEROVÁ. *Hepatitida typu A: Základní informace pro odbornou veřejnost* [online]. České Budějovice: Nemocnice České Budějovice, a.s., 2017 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: <https://www.nemcb.cz/aktuality/hepatitida-typu-a-zakladni-informace-pro-odbornou-verejnost/>
28. JEONG, Sook-Hyang a Hyo-Suk LEE. Hepatitis A: Clinical Manifestations and Management. *Intervirology* [online]. 2010, **53**(1), 15-19 [cit. 2020-03-19]. DOI: 10.1159/000252779. ISSN 1423-0100. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068336>
29. KEYSTONE, Jay S. a Jody H. HERSHEY. The underestimated risk of hepatitis A and hepatitis B: benefits of an accelerated vaccination schedule. *International Journal of Infectious Diseases* [online]. 2008, **12**(1), 3-11 [cit. 2020-04-21]. DOI: 10.1016/j.ijid.2007.04.012. ISSN 1201-9712. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1201971207001051>
30. KVASNICOVÁ, Vladimíra. Bilirubin celkový v séru. *Datový standard MZ ČR* [online]. 2004 [cit. 2020-04-15]. Dostupné z: http://ciselniky.dasta.mzcr.cz/cd_ds4/hypertext/KVACJ.htm
31. LAVANCHY, Daniel. Viral hepatitis: Global goals for vaccination. *Journal of Clinical Virology* [online]. 2012, **55**(4), 296-302 [cit. 2020-04-07]. DOI: 10.1016/j.jcv.2012.08.022. ISSN 1386-6532. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1386653212003265>

32. LEMON, Stanley M., Jördis J. OTT, Pierre VAN DAMME a Daniel SHOUVAL. Type A viral hepatitis: A summary and update on the molecular virology, epidemiology, pathogenesis and prevention. *Journal of Hepatology* [online]. 2018, **68**(1), 167-184 [cit. 2020-02-22]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.08.034>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016882781732278X>
33. LEXOVÁ, Pavla, Jitka ČÁSTKOVÁ, Jan KYNČL, Zdenka MANĎÁKOVÁ a Vratislav NĚMEČEK. Výskyt virových hepatitid v České republice – rok 2015 a trendy v posledních deseti letech. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2016, **25**(6-7), 225-229 [cit. 2020-04-29]. ISSN 1804–8676. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/Epidemiologie/Hepatitidy/2015_trendy_vir_hep_v_CR.pdf
34. LEXOVÁ, Pavla, Jitka ČÁSTKOVÁ a Jan KYNČL. Výskyt infekčních onemocnění preventabilních očkováním v České republice v letech 2012–2016. *Zprávy Centra epidemiologie a mikrobiologie* [online]. Praha: Státní zdravotní ústav, 2017, **26**(8), 283-287 [cit. 2020-04-22]. ISSN 1804–8676. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/vakciny/vyskyt-infekcnich-onemocneni-preventabilnich-ockovanim-v>
35. LIN, Kuan-Yin, Guan-Jhou CHEN, Yu-Lin LEE, Yi-Chia HUANG, Aristine CHENG, Hsin-Yun SUN, Sui-Yuan CHANG, Chun-Eng LIU a Chien-Ching HUNG. Hepatitis A virus infection and hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-positive patients: A review. *World Journal of Gastroenterology* [online]. 2017, **23**(20), 3589-3606 [cit. 2020-04-02]. DOI: 10.3748/wjg.v23.i20.3589. ISSN 2219-2840. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28611512>
36. MATHENY, Samuel C. a Joe E. KINGERY. Hepatitis A. *American Family Physician* [online]. Kentucky, 2012, **86**(11), 1027-1034 [cit. 2020-04-03]. ISSN 1532-0650. PMID: 23198670. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23198670>
37. MCKNIGHT, Kevin L., Ling XIE, Olga GONZÁLEZ-LÓPEZ, Efraín E. RIVERA-SERRANO, Xian CHEN a Stanley M. LEMON. Protein composition of the hepatitis A virus quasi-envelope. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [online]. 2017, **114**(25), 6587-6592 [cit. 2020-03-04]. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1619519114>. Dostupné z: <https://www.jstor.org/stable/26484932>
38. MIHALČIN, Matúš, Lenka FAŠANEKOVÁ, Petr HUSA ml. a Petr HUSA. Aktuální pohled na epidemiologii a přístupy k léčbě virových hepatitid A a E. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. Brno, 2017, **31**(1), 15-18 [cit. 2020-04-06]. ISSN 1803-5353. Dostupné z: https://www.klinickafarmakologie.cz/artkey/far-201701-0003_Aktualni_pohled_na_epidemiologii_a_pristupyk_lecbe_virovych_hepatitid_A_a_E.php
39. MURRAY, Patric, Ken ROSENTHAL a Michael PFALLER. *Medical Microbiology*. 8th edition. Canada: Elsevier, 2016. ISBN 978-0-323-29956-5.
40. MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY (MZČR). Počet hlášených případů onemocnění Hepatitidou A (VHA) v ČR za období 1976–2016. *Ministerstvo zdravotnictví České republiky* [online]. Praha: MZČR, 2016 [cit. 2020-04-29]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/dokumenty/hlavni-hygienicka-crsituaci-kolem-vyskytu-zloutenky-typu-a-na-jizni-morave-mam_12626_3438_1.html

41. NAOUMOV, Nikolai V. Hepatitis A and E. *Medicine* [online]. 2007, **35**(1), 35-38 [cit. 2020-04-07]. DOI: 10.1053/j.mpmed.2006.10.004. ISSN 1357-3039. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303906006712>
42. NAVRÁTIL, Leoš et al. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory*. 2., zcela přepracované a doplněné vydání. Praha: Grada Publishing, 2017, 478 s. ISBN 978-80-271-0210-5.
43. NDUMBI, Patricia, Gudrun S. FREIDL, Christopher J. WILLIAMS, Otilia MÁRDH, Carmen VARELA, Ana AVELLÓN, Ingrid FRIESEMA, Harry VENNEMA, Kazim BEEBEEJAUN, et al. Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017. *Eurosurveillance* [online]. 2018, **23**(33), 1-12 [cit. 2020-04-28]. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641. ISSN 1560-7917. Dostupné z: <https://www.eurosurveillance.org/content/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641>
44. NELSON, Noele P. a Trudy V. MURPHY. Hepatitis A: The changing epidemiology of hepatitis A. *Clinical Liver Disease* [online]. 2013, **2**(6), 227-230 [cit. 2020-03-18]. DOI: 10.1002/cld.230. ISSN 20462484. Dostupné z: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cld.230>
45. NORDER, Heléne, Armando M. DE PALMA, Barbara SELISKO, Lionel COSTENARO, Nicolas PAPAGEORGIOU, Carme ARNAN, Bruno COUTARD, Violaine LANTEZ, Xavier DE LAMBALLERIE, et al. Picornavirus non-structural proteins as targets for new anti-virals with broad activity. *Antiviral Research* [online]. 2011, **89**(3), 204-218 [cit. 2020-03-04]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.12.007>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0166354211000027>
46. PINTÓ, Rosa M., Lucía D'ANDREA, Francisco J. PÉREZ-RODRIGUEZ, M. Isabel COSTAFREDA, Enric RIBES, Susana GUIX a Albert BOSCH. Hepatitis A virus evolution and the potential emergence of new variants escaping the presently available vaccines. *Future Microbiology* [online]. 2012, **7**(3), 331-346 [cit. 2020-03-11]. DOI: 10.2217/fmb.12.5. ISSN 1746-0913. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393888>
47. RAO, Sameer, J. S. MAO, Salman MOTLEKAR, Zhuang FANGCHENG a Ganesh KADHE. A review of immunogenicity and tolerability of live attenuated Hepatitis A vaccine in children. *Human vaccines & immunotherapeutics* [online]. India, 2016, **12**(12), 3160-3165 [cit. 2020-04-06]. DOI: 10.1080/21645515.2016.1216286. ISSN 2164-554X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27532370>
48. RASCHE, Andrea, Anna-Lena SANDER, Victor Max CORMAN a Jan Felix DREXLER. Evolutionary biology of human hepatitis viruses. *Journal of Hepatology* [online]. 2019, **70**(3), 501-520 [cit. 2020-03-13]. DOI: 10.1016/j.jhep.2018.11.010. ISSN 0168-8278. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016882781832542X>
49. ROQUE-AFONSO, Anne Marie, Delphine DESBOIS a Elisabeth DUSSAIX. Hepatitis A virus: serology and molecular diagnostics. *Future Virology* [online]. 2010, **5**(2), 233-242 [cit. 2020-03-26]. DOI: 10.2217/fvl.10.9. ISSN 1746-0794. Dostupné z: <https://search.proquest.com/docview/225142117/5AA227B5AC44C80PQ/1?accountid=17239>

50. ROZSYPAL, Hanuš, Michal HOLUB a Monika KOSÁKOVÁ. Infekce jater, žlučových cest a jiné nitrobršňní infekce. *Infekční nemoci ve standardní a intenzivní péči* [online]. Praha: Karolinum, 2013, 199 s. [cit. 2020-04-08]. ISBN 978-80-246-2757-1. Dostupné z: <https://ebookcentral.proquest.com/lib/upce-ebooks/detail.action?docID=2039901&query=%C5%BEIoutenka+hepatitida+A>
51. RZEZUTKA, A. a N. COOK. Viruses. *Encyclopedia of food safety* [online]. Volume 2. 2014, 198-204 [cit. 2020-02-27]. DOI: 10.1016/B978-0-12-378612-8.00126-8. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt00C6CQKN/encyclopedia-food-safety/characteristics-hepatitis>
52. SETO, Mimi Tin-yan, Ka Wang CHEUNG a Ivan FN HUNG. Management of Viral Hepatitis A, C, D and E in pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* [online]. China, 2020 [cit. 2020-04-06]. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.03.009. ISSN 1521-6934. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S152169342030050X>
53. STANAWAY, Jeffrey D., Abraham D. FLAXMAN, Mohsen NAGHAVI, Christina FITZMAURICE, Theo VOS, Ibrahim ABUBAKAR, Laith J. ABU-RADDAD, Reza ASSADI, Neeraj BHALA, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet* [online]. 2016, **388**(10049), 1081-1088 [cit. 2020-04-16]. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)30579-7. ISSN 1474-547X. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5100695/>
54. STÁTNÍ ÚSTAV PRO KONTROLU LÉČIV (SÚKL). Očkování a jeho rizika. *Farmakoterapeutické informace: měsíčník pro lékaře a farmaceuty* [online]. Praha: SÚKL, 2017, 7-8 [cit. 2020-04-22]. ISSN 1211-0647. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/sukl/fi-cervenec-srpen-2017>
55. STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV (SZÚ). *Virová hepatitida A* [online]. Praha: SZÚ, 2019a [cit. 2020-04-28]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/tema/prevence/virova-hepatitida-a-zakladni-informace>
56. STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV (SZÚ). *Infekce v ČR - ISIN* [online]. Praha: SZÚ, 2019b [cit. 2020-05-04]. Dostupné z: <http://www.szu.cz/publikace/data/2019>
57. STÁTNÍ ZDRAVOTNÍ ÚSTAV (SZÚ). *Výskyt vybraných hlášených infekcí v České republice, leden - prosinec 2019* [online]. Praha: SZÚ, 2020 [cit. 2020-04-30]. Dostupné z: http://www.szu.cz/uploads/documents/szu/infekce/tabulka_leden_prosinec_2019.pdf
58. STÜBGEN, Joerg-Patrick. Neuromuscular complications of hepatitis A virus infection and vaccines. *Journal of the Neurological Sciences* [online]. 2011, **300**(1-2), 2-8 [cit. 2020-04-14]. DOI: 10.1016/j.jns.2010.09.015. ISSN 0022-510X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X1000451X>
59. TAHAEI, Seyed Mohammad, Seyed Reza MOHEBBI a Mohammad Reza ZALI. Enteric hepatitis viruses. *Gastroenterology and hepatology from bed to bench* [online]. Iran, 2012, **5**(1), 7-15 [cit. 2020-03-23]. PMID: 24834192. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24834192>
60. TACHABOONYAKIAT, Wanpen. Antimicrobial applications of chitosan. *Chitosan Based Biomaterials: Volume 2* [online]. Bangkok, 2017, 260-262 [cit. 2020-02-21]. DOI: 10.1016/B978-0-08-100228-5.00009-2. ISBN 978-0-08-100228-5. Dostupné z: <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt01145JK3/chitosan-based-biomaterials/viral-capsids-envelopes>

61. TAVOSCHI, Lara, Ettore SEVERI, Paloma CARRILLO SANTISTEVE a Pierluigi LOPALCO. Hepatitis A in the EU/EEA: The case for scaling up prevention. *Vaccine* [online]. 2018, **36**(19), 2501-2503 [cit. 2020-04-03]. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.02.100. ISSN 0264-410X. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X18302998>
62. TRUJILLO-OCHOA, Jorge L., Oliver VIERA-SEGURA a Nora A. FIERRO. Challenges in Management of Hepatitis A Virus Epidemiological Transition in Mexico. *Annals of Hepatology* [online]. 2019, **18**(1), 14-22 [cit. 2020-04-20]. DOI: 10.5604/01.3001.0012.7857. ISSN 1665-2681. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665268119303023>
63. VAUGHAN, Gilberto, Livia Maria GONCALVES ROSSI, Joseph C. FORBI, Vanessa S. DE PAULA, Michael A. PURDY, Guoliang XIA a Yury E. KHUDYAKOV. Hepatitis A virus: Host interactions, molecular epidemiology and evolution. *Infection, Genetics and Evolution* [online]. 2014, **21**, 227-243 [cit. 2020-03-05]. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2013.10.023>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S156713481300395X>
64. VINE, Louisa J. a Harry R. DALTON. Hepatitis E, A and other hepatotropic viruses. *Medicine* [online]. 2019, **47**(11), 740-745 [cit. 2020-02-28]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2019.08.014>. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1357303919302130>
65. VOTAVA, Miroslav et al. *Lékařská mikrobiologie speciální*. Brno: Neptun, 2003. ISBN 80-902896-6-5.
66. VOTAVA, Miroslav et al. *Lékařská mikrobiologie - vyšetřovací metody*. Brno: Neptun, 2010. ISBN 978-80-86850-04-8.
67. WALKER, Christopher M., Zongdi FENG a Stanley M. LEMON. Reassessing immune control of hepatitis A virus. *Current Opinion in Virology* [online]. 2015, **11**, 7-13 [cit. 2020-03-12]. DOI: 10.1016/j.coviro.2015.01.003. ISSN 18796257. Dostupné z: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1879625715000048>
68. WANG, Xiangxi, Jingshan REN, Qiang GAO, Zhongyu HU, Yao SUN, Xuemei LI, David J. ROWLANDS, Weidong YIN, Junzhi WANG, et al. Hepatitis A virus and the origins of picornaviruses. *Nature* [online]. 2015, **517**(7532), 85-88 [cit. 2020-06-13]. DOI: 10.1038/nature13806. ISSN 1476-4687. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773894/>
69. WONG, David T., Martin C. MIHM, James L. BOYER a Dhanpat JAIN. Historical Path of Discovery of Viral Hepatitis. *Harvard Medical Student Review* [online]. 2015, 18-36 [cit. 2020-06-29]. Dostupné z: <https://www.hmsreview.org/issue-3/2016/9/historical-path-viral-hepatitis>
70. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global hepatitis report 2017* [online]. Geneva: WHO, 2017 [cit. 2020-04-20]. ISBN 978-92-4-156545-5. Dostupné z: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/>
71. WU, Dong a Chuan-Yong GUO. Epidemiology and Prevention of Hepatitis A in Travelers. *Journal of Travel Medicine* [online]. 2013, **20**(6), 394-399 [cit. 2020-04-27]. DOI: 10.1111/jtm.12058. ISSN 1195-1982. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24165384>

72. ZADÁK, Zdeněk a Eduard HAVEL et al. *Intenzivní medicína na principech vnitřního lékařství*. 2. doplněné a přepracované vydání. Praha: Grada, 2017. ISBN 978-80-271-0922-7.
73. ZELL, Roland. Picornaviridae - the ever-growing virus family. *Archives of virology* [online]. 2018, **163**(2), 299-317 [cit. 2020-02-27]. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00705-017-3614-8>. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29058149>