

UNIVERZITA PARDUBICE

FAKULTA CHEMICKO-TECHNOLOGICKÁ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

2023

Simona Hurníková

Univerzita Pardubice

Fakulta chemicko-technologická

Virové hepatitidy

Bakalářská práce

2023

Simona Hurníková

University of Pardubice

Faculty of Chemical Technology

Viral hepatitis

Bachelor thesis

2023

Simona Hurníková

Univerzita Pardubice
Fakulta chemicko-technologická
Akademický rok: 2021/2022

ZADÁNÍ BAKALÁŘSKÉ PRÁCE

(projektu, uměleckého díla, uměleckého výkonu)

Jméno a příjmení: **Simona Hurníková**
Osobní číslo: **C19229**
Studijní program: **B3912 Speciální chemicko-biologické obory**
Studijní obor: **Zdravotní laborant**
Téma práce: **Virové hepatitidy**
Téma práce anglicky: **Viral Hepatitis**
Zadávající katedra: **Katedra biologických a biochemických věd**

Zásady pro vypracování

1. Vypracovat teoretickou rešerši na téma virových hepatitid.
2. V úvodu zmínit laboratorní diagnostiku a klinický nález.
3. Rozdělit a charakterizovat jednotlivé typy onemocnění, uvést možnosti léčby.
4. V závěru zmínit chronické infekce.

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

Seznam doporučené literatury:

Podle pokynů vedoucího bakalářské práce.

Vedoucí bakalářské práce: **Mgr. Šárka Štěpánková, Ph.D.**
Katedra biologických a biochemických věd

Datum zadání bakalářské práce: **18. prosince 2021**
Termín odevzdání bakalářské práce: **1. července 2022**

prof. Ing. Petr Kalenda, CSc. v.r.
děkan

L.S.

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

V Pardubicích dne 28. února 2022

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 21.12.2022

Simona Hurníková

Poděkování:

Děkuji vedoucí této práce Mgr. Šárce Štěpánkové Ph.D., za věnovaný čas, velice milý přístup, ochotu, poskytnuté rady, pomoc, a především za korekturu a opravy mé práce.

ANOTACE

Virové hepatitidy představují nekrotická a zánětlivá onemocnění jater. Vyvolávají je různé viry a způsobují tak virovou hepatitidu typu A, B, C, D, E a málo probádanou hepatitidu typu G. Hepatitidy mohou probíhat akutně i chronicky a vykazují vysokou míru přidružených komplikací. Virové hepatitidy jsou nejčastějším onemocněním postihujícím játra a jsou tak závažným problémem veřejného zdraví.

KLÍČOVÁ SLOVA

Virové hepatitidy, jaterní onemocnění, viry hepatitid, jaterní fibróza, jaterní cirhóza, hepatocelulární karcinom, diagnostika, léčba, prevence, vakcinace, epidemiologie

TITLE

Viral hepatitis

ANNOTATION

Viral hepatitis is a necrotic and inflammatory disease of the liver. They are caused by various viruses and cause viral hepatitis types A, B, C, D, E and hepatitis type G. Hepatitis can occur acutely or chronically and show a high rate associated complications. Viral hepatitis is the most common disease affecting the liver and it is a serious public health problem.

KEYWORDS

Viral hepatitis, liver disease, hepatitis viruses, liver fibrosis, liver cirrhosis, hepatocellular carcinoma, diagnosis, therapy, prevention, vaccination, epidemiology

Obsah

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK.....	12
SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK	13
TERMINOLOGIE	14
ÚVOD.....	15
1 VIROVÉ HEPATITIDY	16
1.1 Definice	16
1.2 Etiologie	16
1.3 Patogeneze.....	16
1.4 Terapie.....	17
1.5 Epidemiologie	17
1.6 Prevence	18
2 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA A KLINICKÝ OBRAZ NÁLEZU VIROVÝCH HEPATITID.....	19
2.1 Sérologie	19
2.2 Molekulárně – diagnostické metody	20
2.3 Zobrazovací metody a jaterní biopsie	22
2.4 Biochemické metody.....	23
3 CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ VIROVÝCH HEPATITID.....	24
3.1 Virová hepatitida A.....	24
3.1.1 Etiologie.....	24
3.1.2 Historie objevu.....	24
3.1.3 Příznaky a komplikace nemoci	25
3.1.4 Laboratorní diagnostika	25
3.1.5 Prevence.....	25
3.1.6 Epidemiologie.....	26
3.2 Virová hepatitida B	27

3.2.1	Etiologie.....	27
3.2.2	Historie objevu.....	27
3.2.3	Laboratorní diagnostika	27
3.2.4	Léčba.....	28
3.2.5	Prevence.....	28
3.2.6	Epidemiologie.....	30
3.3	Virová hepatitida C	31
3.3.1	Etiologie.....	31
3.3.2	Historie objevu.....	32
3.3.3	Laboratorní diagnostika	32
3.3.4	Léčba.....	32
3.3.5	Prevence.....	34
3.3.6	Epidemiologie.....	35
3.4	Virová hepatitida D	36
3.4.1	Etiologie.....	36
3.4.2	Historie objevu.....	37
3.4.3	Laboratorní diagnostika	37
3.4.4	Léčba.....	38
3.4.5	Prevence.....	39
3.4.6	Epidemiologie.....	39
3.5	Virová hepatitida E	40
3.5.1	Etiologie.....	40
3.5.2	Historie objevu.....	41
3.5.3	Laboratorní diagnostika	41
3.5.4	Léčba.....	42
3.5.5	Prevence.....	42
3.5.6	Epidemiologie.....	43

4	CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY	44
4.1	Chronická virová hepatitida B	45
4.2	Chronická virová hepatitida C	45
5	VIROVÉ HEPATITIDY V TĚHOTENSTVÍ	46
	ZÁVĚR	47
	POUŽITÁ LITERATURA	48

SEZNAM ILUSTRACÍ A TABULEK

Obrázek 1: Virus hepatitidy A	24
Obrázek 2: Virus hepatitidy B	27
Obrázek 3: Mapa výskytu nákazy VHB ve světě	31
Obrázek 4: Virus hepatitidy C	31
Obrázek 5: Virus hepatitidy D	36
Obrázek 6: Virus hepatitidy E	40
Tabulka 1: Přehled sérologických nálezů v jednotlivých stádiích nákazy virovou hepatidou B	20

SEZNAM ZKRATEK A ZNAČEK

ALP	alkaline phosphatase	alkalická fosfatáza
ALT	alanine aminotransferase	alaninaminotransferáza
AST	aspartate aminotransferase	aspartátaminotransferáza
DAA	direct-acting antiviral agents	přímo-působící antivirotika
GMT	gamma glutamyl transferase	gama-glutamyltransferáza
HAV	hepatitis A virus	virus hepatitidy A
HBV	hepatitis B virus	virus hepatitidy B
HCV	hepatitis C virus	virus hepatitidy C
HDV	hepatitis D virus	virus hepatitidy D
HEV	hepatitis E virus	virus hepatitidy E
NA	nukleoside/nukleotide analogues	nukleosidové/nukleotidové analogy
PCR	polymerase chain reaction	polymerázová řetězová reakce
PEG-IFN	peginterferon alfa	pegylovaný interferon alfa
RT-PCR	real-time PCR	PCR v reálném čase
RT-qPCR	quantitative RT-PCR	kvantitativní RT-PCR
SOF	sofosbuvir	sofosbuvir
SWE	shear wave elastography	elastografie smykové vlny
TE	transient elastography	transientní elastografie
VHA	viral hepatitis A	virová hepatitida A
VHB	viral hepatitis B	virová hepatitida B
VHC	viral hepatitis C	virová hepatitida C
VHD	viral hepatitis D	virová hepatitida D
VHE	viral hepatitis E	virová hepatitida E
WHO	World Health Organization	Světová zdravotnická organizace

TERMINOLOGIE

anti-HBsAg	protilátky proti HBs antigenu
anti-HCV	protilátky proti viru hepatitidy C
anti-HDV	protilátky proti viru hepatitidy D
anti-HEV	protilátky proti viru hepatitidy E
HBeAg	antigen viru hepatitidy B, který je vylučován při replikaci viru
HBsAg	povrchový antigen HBV umožňující průnik viru do hepatocytu
HDAg	antigen viru hepatitidy D
IgG anti-HAV	imunoglobulin G, protilátka proti viru hepatitidy A
IgG anti-HBc	imunoglobulin G, protilátka proti viru hepatitidy B
IgG anti-HDV	imunoglobulin G, protilátka proti viru hepatitidy D
IgG anti-HEV	imunoglobulin G, protilátka proti viru hepatitidy E
IgM anti-HAV	imunoglobulin M, protilátka proti viru hepatitidy A
IgM anti-HBc	imunoglobulin M, protilátka proti viru hepatitidy B
IgM anti-HDV	imunoglobulin M, protilátka proti viru hepatitidy D
IgM anti-HEV	imunoglobulin M, protilátka proti viru hepatitidy E
sekvenování (genotypizace)	proces určující primární strukturu daného biopolymeru

ÚVOD

Virové hepatitidy představují nekrotická, zánětlivá onemocnění jater. Jsou vyvolávány různými viry s nezkříženou imunitou. Virové hepatitidy se vyskytují typu A, B, C, D a E. Jednotlivé hepatitidy se od sebe liší především typem vyvolávajícího viru, způsobem přenosu, místem výskytu postižené populace a také průběhem onemocnění. Známe několik možností léčby a prevence proti tomuto onemocnění (jako například dodržování hygieny, preventivní očkování) [1].

Akutně se projevuje pouze hepatitida typu A, typy B–E se mohou projevovat i v chronické formě. Především virové hepatitidy typu B a C mohou způsobovat velice závažné komplikace jako je jaterní cirhóza či karcinom jater [1].

Celosvětově je toto onemocnění nejčastěji se vyskytujícím jaterním onemocněním, z tohoto důvodu jsou virové hepatitidy velmi závažným zdravotním problémem. Ročně vedou k úmrtí několika milionů osob [1].

1 VIROVÉ HEPATITIDY

1.1 Definice

Hepar neboli játra jsou největším vnitřním orgánem těla a zároveň žlázou trávicího systému. Jsou uložena pod bránicí a rozdělují se na pravý a levý lalok. Váha jater se pohybuje okolo 1300–1700 gramů, což odpovídá asi jedné padesátině hmotnosti dospělého člověka [2].

Virové hepatitidy jsou velmi závažná onemocnění jater, jelikož způsobují nehnisavé záněty jater. Vyvolávají je specifické viry, které napadají jaterní buňky neboli hepatocyty. Známe dvě fáze tohoto onemocnění, akutní a chronickou, a to podle průběhu nemoci. V akutní fázi hepatitidy, v případě vyléčení, může dojít ke zhojení jaterní tkáně, v opačném případě může dojít až k selhávání jater. Z akutní fáze může nemoc přejít do chronické fáze a zde je největší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu či jaterní cirhózy [1].

1.2 Etiologie

Známe několik druhů virových hepatitid. Původcem virové hepatitidy typu A (VHA) je virus hepatitidy A (HAV) a infekce probíhá jen akutně. Virus hepatitidy B (HBV) způsobuje onemocnění virovou hepatitidou B, ta ve většině případů probíhá akutní formou, může ale přejít do chronické formy a zvýšit tím riziko vzniku komplikací. Virová hepatitida typu C (VHC) probíhá chronickou formou, což znamená, že pacient je ohrožen vznikem karcinomu jater. VHC je způsobena virem hepatitidy C (HCV). Onemocnění virovou hepatitidou typu D (VHD) je spojené s výskytem HBV v těle pacienta, což znamená že tato nemoc probíhá současně s hepatitidou typu B, nebo byl pacient již hepatitidou B nakažen. Virová hepatitida E (VHE) je dalším typem virových hepatitid a způsobuje ji virus hepatitidy E. Posledním typem je virová hepatitida typu G, je ale předmětem mnoha studií, nejspíše je způsobena virem podobným s HCV a onemocnění může probíhat akutní i chronickou formou [1].

1.3 Patogeneze

Klinické projevy akutně probíhajících hepatitid mohou být asymptomatické nebo symptomatické. Projevy takové hepatitidy se vyznačují rychlým nástupem horečky, malátností, nevolností, zvracením nebo jinými trávicími obtížemi. Objevit se může i svědění, kožní vyrážka nebo tlak pod pravým žeberním obloukem, tyto projevy jsou ale méně časté. Fyzikálním vyšetřením zjišťujeme hepatomegalii. Velice často se u pacientů vyskytuje ikterus, který vzniká zvýšením rozpadu erytrocytů, čímž se tvoří větší množství bilirubinu, než jsou játra schopna

vychytávat, konjugovat a bilirubin se začne hromadit v séru pacienta. Projevuje se okem patrným zežloutnutím sklér, pokožky, dále ztmavnutím moči a světlou stolicí [3].

Virové hepatitidy, které přecházejí po prodělání akutní fáze do fáze chronické, představují velké riziko imunitně zprostředkovaného poškození jater. Toto poškození se může objevit po několika letech až desetiletích po prodělání akutní formy nemoci. V biopsii jater se poté nachází nekroticky-zánětlivé změny a jaterní fibróza. Dalším stadiem onemocnění je jaterní cirhóza nebo hepatocelulární karcinom s rizikem jaterního selhání. V tomto stádiu onemocnění je nejčastěji indikovaná transplantace jater pacienta [4,5].

1.4 Terapie

Akutní formy hepatitid se léčí symptomaticky, negativní projevy se zmírňují podáváním podpůrných léčiv. Léky zabrání většímu poškození jater a podpoří jejich regeneraci. Doporučuje se dodržování diety, alkoholové abstinence a omezení pohybových aktivit. Antivirotika se používají pouze pokud hrozí akutní jaterní selhávání [1,6].

Cílem léčby hepatitidy B je zabránění progresu do jaterní cirhózy a vzniku hepatocelulárního karcinomu, a tím zlepšit kvalitu života pacienta. Léčba chronické hepatitidy typu C má za cíl vyléčení infekce, která má za následek vymizení nekroticky-zánětlivých změn a fibrózy jater. VHD nemá moc příznivé výsledky léčby, jelikož jde o současnou infekci virem hepatitidy B [1].

1.5 Epidemiologie

Nákaza VHA probíhá nejčastěji fekálně-orální cestou neboli požitím kontaminované vody či potravy, popřípadě kontaktem s infikovanou osobou. Celosvětově se průměrný věk nakažených pacientů hepatitidou typu A zvyšuje, ale výskyt této hepatitidy se snižuje. Situace v jednotlivých zemích může být rozdílná na základě socioekonomického profilu dané země. Zdrojem nákazy hepatitidy B a C může být infikovaná osoba s klinickými příznaky či nosič. Nákaza může proběhnout například použitím nesterilních zdravotnických pomůcek, stykem s infikovanou krví (nebo jinými tělními tekutinami) či přenosem z matky na plod. Incidence nákazy VHB se snižuje, a to především díky existenci očkovací strategie proti této nákaze. Zvyšují se ale komplikace a rizika spojená s chronickou fází, do které tato hepatitida často přechází. Počty nálezů virovou hepatitidou C se zvyšují. Stejně jako hepatitida B a C se i hepatitida typu D přenáší stykem s infikovanou krví či tělními tekutinami. Neexistují přesné analýzy vývoje nákazy hepatitidou D v jednotlivých zemích, nicméně odborníci předpokládají nárůst výskytu infekce. Virová hepatitida E se přenáší nejčastěji kontaminovanou vodou a její prevalence taktéž významně stoupá [7–9].

1.6 Prevence

Důležitou rolí v prevenci je dodržování hygienických opatření. Doporučuje se nekonzumovat syrové a neomyté potraviny, pít pouze pitnou a nezávadnou vodu, důsledně si mýt ruce. Dávat si pozor na styk s uživateli drog a na potenciálně infekční jehly, neprovozovat nechráněný pohlavní styk. Důležitá je zvýšená obezřetnost při cestování do zemí s vysokým výskytem hepatitid [7,8,10].

Nezbytný je screening proti hepatitidám u dárců, kteří darují jakýkoliv biologický materiál, předejde se tím vystavení rizika nákazy příjemce. Dále je velice nutná důkladná sterilizace všech pomůcek a nástrojů používaných ve zdravotnictví. Sterilizovat se musí i nástroje používané při tetování či piercingu. Zvláště zdravotničtí pracovníci vystavení zvýšenému riziku setkání s nakaženou osobou by měli používat jednorázové rukavice a další pomůcky k ochraně vlastního zdraví. Těhotným ženám se provádí screening proti hepatitidám ke zmenšení rizika možného přenosu infekce na plod. Velice významným preventivním opatřením je vakcinace proti některým typům hepatitid. Existují vakcíny proti hepatitidám typu A, B a E. Očkováním proti virové hepatitidě B je možné zabránit i nákaze virovou hepatitidou D. Na hepatitidu typu C zatím vakcína neexistuje [9,11].

2 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA A KLINICKÝ OBRAZ NÁLEZU VIROVÝCH HEPATITID

2.1 Sérologie

Sérologické metody jsou založeny na principu detekce virově specifických antigenů a protilátek, které se objevují před nebo po prodělání nákazy virové hepatitidy. Tyto testy odhalují, zda je pacient vnímavý k nákaze, nebo zda je imunní díky vakcinaci či prodělání nemoci. Ke stanovení se používají rychlé detekční testy či laboratorní imunotesty, jako například enzymový imunotest, chemiluminiscenční imunotest a elektrochemiluminiscenční imunotest. Všechny tyto testy poskytují vysokou analytickou citlivost, přesnost a specificitu. Jako vzorek používáme patientské sérum, plazmu, venózní (i kapilární) plnou krev nebo také sliny [12].

Diagnostika nákazy virem hepatitidy A se provádí nejčastěji průkazem sérových imunoglobulinů typu M (IgM anti-HAV). Test na IgM anti-HAV je pozitivní od prvních projevů příznaků a detekovatelnost může přetrvávat ještě minimálně další 3 měsíce od nákazy. Vysoké titry protilátek IgM anti-HAV s vyskytují mezi 5.–10. dnem nákazy, nižší hodnoty titru pak odpovídají rekonvalescenci ve 3.–12. měsíci od nákazy. U nízkých hladin IgM anti-HAV se doporučuje test opakovat cca za týden. Pokud se titr protilátek zvýší, jedná se o akutní formu hepatitidy, a pokud se titr sníží, tak se jedná o rekonvalescenci. Pozitivní výsledek také může být po proběhlé vakcinaci proti této hepatitidě. Vhodným doplňkovým vyšetřením proto může být stanovení celkových protilátek anti-HAV, tedy stanovení imunoglobulinů třídy G i M. Celkové anti-HAV jsou pozitivní po prodělání nemoci nebo po vakcinaci, a to po celý život [13].

Pro bezpříznakového nosiče viru hepatitidy B se vyznačuje pozitivita povrchového antigenu HBsAg. HBeAg ukazuje na vysokou infekčnost pacienta a replikaci viru. Pokud je přítomen více jak 6 měsíců, jedná se o chronickou fázi infekce. Přítomnost protilátky IgM anti-HBc ve vysokých titrech znamená akutní infekci. Protilátky IgG anti-HBc jsou znakem již prodělané nemoci v minulosti. Pokud se současně objeví i pozitivní anti-HBsAg, jedná se o prodělání nemoci, pokud je anti-HBsAg negativní, jedná se o chronický průběh [13,14].

Shrnutí stanovení již zmíněných analytů v rámci jednotlivých fází onemocnění virovou hepatitidou B se nachází v tabulce 1.

Tabulka 1: Přehled sérologických nálezů v jednotlivých stádiích nákazy virovou hepatitidou B [14].

	HBsAg	HBeAg	anti-HBs	anti-HBe	IgM anti-HBc	IgG anti-HBc
Akutní infekce	+	+	-	-	+	-
Chronická infekce – vysoká infekčnost	+	+	-	-	+/-	+
Chronická infekce-nosičství	+	-	-	+	-	-
Prodělání infekce	-	-	+	+	-	-
Vakcinace	-	-	+	-	-	-

Mezi základní vyšetření nákazy hepatitidou typu C patří protilátky anti-HCV. V časných fázích infekce jsou protilátky negativní, protilátky jsou totiž detekovatelné až několik týdnů po nakažení. Pozitivita testu na protilátky anti-HCV znamená, že pacient byl vystaven kontaktu s virem hepatitidy C, avšak nejedná se o promítnutí aktuálního stavu pacienta. Je potřeba provést další vyšetření molekulárními metodami. Diagnostika hepatitidy typu D je založena na zjištění nosičství HBsAg a zároveň průkazu protilátek anti-HDV. Nákaza virovou hepatitidou E se vyšetřuje pomocí stanovení protilátek anti-HEV. Protilátky třídy IgM se objevují již 1.–4. den od projevu příznaků. Následuje zvyšující se pozitiva IgG protilátek, které jsou v těle pacienta přítomny ještě několik let po prodělání nemoci, a zřejmě zajišťují ochranu před další nákazou [15–17].

2.2 Molekulárně – diagnostické metody

Kultivace virů je velmi nákladná a náročná metoda, proto se k jejich detekci a kvantifikaci používají molekulární metody. Nejčastěji využívanou metodou je polymerázová řetězová reakce (PCR), přesněji PCR v reálném čase, tedy real-time RT-PCR. Oproti tradiční PCR, kdy

se konečný produkt detekuje až po ukončení reakce, dokáže RT-PCR stanovit tvorbu produktu už v průběhu reakce, a to i v rané fázi [18,19].

Diagnostika hepatitidy A se molekulárními metodami neprovádí. Virová amplifikace a sekvenování je ale potřeba pro sbírání molekulárních a epidemiologických dat, při kterých je vhodné znát podobu kmenů VHA, které cirkulují v určitém místě nákazy. Často se tato data sbírají i v potravinářském průmyslu [20].

Replikační aktivitu viru hepatitidy B odhaluje přímé měření virové zátěže HBV-DNA. Je možné ho detekovat v rané fázi nákazy (1 měsíc po infekci VHB) a jeho nejvyšší hodnoty jsou měřitelné asi 3 měsíce po nákaze VHB. Při chronické fázi či po zotavení z infekce VHB se jeho hodnota pomalu snižuje. Vyšší titry HBV-DNA souvisí s vyšším rizikem vzniku hepatocelulárního karcinomu a celkově s rychlejší progresí onemocnění. Testování HBV-DNA je vhodné u pacientů při rozhodování o použití antivirové léčby a dále při sledování jejího účinku [21].

Reverzní transkriptáza, kterou se HBV reprodukuje, nemá dostatečnou schopnost korektury. To znamená, že HBV je vysoce geneticky heterogenní a na základě sekvenční divergence je možné jej rozdělit do 10 genotypů. Označují se písmeny A–J, mají rozdílnou geografickou distribuci a jsou významné pro predikci průběhu onemocnění. Vyšší riziko chronicity vykazují genotypy A a D. Pro perinatální infekci je rizikovým faktorem genotyp C, zároveň označuje vyšší riziko vzniku jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu [21].

Pro potvrzení nákazy VHC se používá testování HCV-RNA. Při pozitivním výsledku se jedná o aktivní nákazu VHC. Stejně jako u HBV, můžeme i u HCV rozeznat několik genotypů. Celkem jich známe 7 a označují se číslicemi 1–7. Taktéž mají rozdílnou geografickou distribuci, progresi onemocnění a odpověď na léčbu. Například genotyp 3 se nejčastěji vyskytuje u uživatelů drog, má rychlejší progresi onemocnění a představuje tak zvýšené riziko vzniku steatózy, cirhózy, či hepatocelulárního karcinomu [22].

Při diagnostice VHD se používá mimo jiné i detekce HDV-RNA. Slouží k potvrzení aktivní chronické hepatitidy a ke sledování léčby. Detekce HEV-RNA se používá v diagnostice VHE. Může být provedena ze vzorku séra nebo stolice, kam se viriony po delší době od nákazy vylučují. Virová genotypizace u této hepatitidy není rutinním vyšetřením, její stanovení je ale důležité ve sběru epidemiologických dat [20].

2.3 Zobrazovací metody a jaterní biopsie

Zobrazovací metody patří do neinvazivních metod sloužících k diagnostice jaterních onemocnění. V současnosti jsou hojně využívané metody založené na principu ultrazvuku – transientní elastografie (TE) a shear wave elastografie (SWE). Tyto metody zobrazují velice spolehlivě jaterní fibrózu a cirhózu způsobenou chronickým onemocněním virovou hepatitidou B nebo C. Včasné odhalení jaterní cirhózy je důležité pro snížení rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu [23].

Jaterní cirhóza je difuzní uzlovitá přestavba tkáně jater. Její vznik je definován jako rozsáhlý zánik hepatocytů, poté zjizvení a vytvoření uzlovité hyperplazie na tkáni jater. Jaterní cirhóza může omezit spojení mezi portálním a jaterním žilním řečištěm. Jako komplikace je nejčastěji uváděna portální hypertenze s možným krvácením do trávicího traktu, hydroperitoneum a zvětšení sleziny. Jak již bylo zmíněno, jaterní cirhóza je předstádiem hepatocelulárnímu karcinomu [24].

Hepatocelulární karcinom je definován jako maligní nádor jater. Způsobuje velké množství kruhových ložisek (někdy také s výskytem nekróz) vyskytujících se v obou lalocích jater. Ložiska mohou mít světlejší barvu než okolí, někdy mohou být i zelená [25].

Jaterní biopsie představuje malý, invazivní zákrok sloužící k odebrání kousku tkáně jater, který je určený k histologickému či cytologickému vyšetření. Může se odebrat i vzorek ložiska vzniklého ve tkáni jater. Biopsie jater většinou vyžaduje krátkou hospitalizaci, provádí se za lokální anestezie kůže a podkoží. Odběrová jehla se zavede pod ultrazvukem do tkáně jater a odebere se malý vzorek. Odběr je rychlý (1–2 min) a minimálně bolestivý (vpich do kůže). Bezprostředně po odběru musí pacient ležet alespoň 2 hodiny na boku, v klidu. Poté by měl odpočívat na lůžku další 4 hodiny. Zabráni se tak riziku možného krvácení po vpichu jehly do tkáně jater [26–28].

Ihned po odběru je vzorek nutné fixovat, aby nedošlo k autolýze buněk, nebo znehodnocení vzorku mikroorganismy. Vzorky tkání se fixují formolem, což je 40% roztok formaldehydu. V nádobě jeho objem musí být alespoň 20× větší, než je vzorek odebrané tkáně. Takto se spolu se žádankou odesílá do laboratoře k vyšetření [29].

Po 24hodinové fixaci tkáně ve formolu v laboratoři následuje zalévání vzorku do parafínu. Zalévání do parafínu probíhá v následujících krocích: nejprve je potřeba vzorek odvodnit ve vzestupné řadě ethanolů, poté se vzorek prosytí intermediem (xylenem) a následuje zalévání vzorku tkáně do komůrek parafínem. Vznikne parafínový bloček. Na mikrotomu se provede

krájení vzorku. Následuje barvení řezů. Používá se několik barvicích technik, podle struktury, kterou chceme barvením zvýraznit. Základním histologickým barvením je hematoxylin-eosin, které obarví buněčná jádra modře, erythrocyty a svalovinu červeně a růžově obarví vazivo a cytoplazmu. Mezi další používaná barvení patří například PAS reakce, která zvýrazní polysacharidy ve tkáni. Používá se také barvení modrým trichromem, který obarví jádra, vazivo i svaly. Po obarvení se vzorky odvodňují ethanolem a projasňují xylenem. Vzorek je po projasnění připraven k montování na podložní sklo a k mikroskopování [29].

2.4 Biochemické metody

V klinické laboratoři stanovujeme analyty nejčastěji ze séra pacienta. Odebíráme plnou žilní krev, vzorek zcentrifugujeme a tím získáme sérum vhodné k analýze. V rámci diagnostiky virových hepatitid se nejčastěji stanovuje bilirubin a jaterní enzymy – alaninaminotransferáza (ALT), aspartátaminotransferáza (AST), alkalická fosfatáza (ALP) a gama-glutamyltransferáza (GMT). Stanovení těchto transamináz se provádí pomocí fotometrického měření. Bilirubin se stanovuje na principu azokopulační diazoreakce s následným fotometrickým měřením vzniklé barevné intenzity reakce [9,30].

U pacientů s nákazou virovou hepatitidou laboratorní nález ukazuje výrazné zvýšení sérových transamináz ALT, AST. Typicky je hladina ALT vyšší než hladina AST. Hodnoty těchto transamináz se pohybují dle fáze infekce v jednotkách až desítkách $\mu\text{kat/l}$. U více než poloviny pacientů lze také sledovat zvýšenou hladinu bilirubinu a s ní spojený projev ikteru. U pacientů také bývá zvýšená hladina ALP a GMT. Hladina aktivity transamináz se postupně snižuje po dobu 4–6 týdnů od nákazy, nejdéle bývá pozorována zvýšená hladina GMT [9,13,17].

K hodnocení závažnosti jaterní fibrózy se používá nejčastěji stanovení ALT a AST a jejich poměru. Pokud tento poměr překračuje hodnotu 1, predikuje pokročilé stadium jaterní fibrózy. Existují ale i přesnější indexy, například APRI, využívající hodnotu AST a počet trombocytů. Nebo FIB4 index, který používá hodnotu ALT, AST, množství trombocytů a věk pacienta. Dále se doporučuje vyšetřit plný krevní obraz a protrombinový čas [13,31,32].

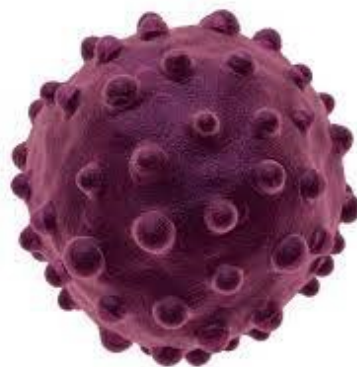
3 CHARAKTERISTIKA JEDNOTLIVÝCH TYPŮ VIROVÝCH HEPATITID

3.1 Virová hepatitida A

Virová hepatitida A je akutní onemocnění jater. Je hojně rozšířena v zemích s nízkým socioekonomickým profilem. U dětí do 5 let se většinou projevuje asymptomaticky a subklinicky. Příznaky se projevují u starších dětí a dospělých. Nákaza VHA probíhá fekálně-orální cestou, tento virus napadá hepatocyty a způsobuje tak nekrózu jaterní tkáně. Proti nákaze virovou hepatidou A je účinná vakcinace. Existuje i kombinovaná vakcína proti VHA a VHB [33].

3.1.1 Etiologie

Virová hepatitida typu A je způsobena virem hepatitidy A neboli hepatovirem A. Tento virus patří do rodu *Hepatovirus* v rámci čeledi *Picornaviridae*. Genomem HAV je jednovláknová RNA. Požitím částice viru začíná infekční cyklus. Virus je velice odolný v prostředí. Je detekovatelný ve vysokých titrech ve vyschlé půdě, a i ve vodě po vystavení teplem, je odolný ke kyselému pH v žaludku, kterým prochází do střev. Poté infikuje hepatocyty [33]. Virus hepatitidy A je vyobrazen na obrázku 1.



Obrázek 1: Virus hepatitidy A [34].

3.1.2 Historie objevu

Nemoc podobnou VHA zaznamenal již Hippokrates a pojmenoval ji jako benigní endemická žloutenka. V 17. století se díky častým vojenským tažením začaly objevovat přesnější popisy VHA. Poté následovalo velké množství pokusů na zvířatech a také sérologických zkoumání k identifikaci viru [35].

3.1.3 Příznaky a komplikace nemoci

Inkubační doba infekce VHA je 14–50 dní, průměrná doba inkubace je 30 dní. Pár týdnů před projevem a po propuknutí prvních příznaků je virus detekovatelný ve stolici. Od půlky inkubační doby po samotný začátek infekce je virus přítomný v krvi. Nejvíce infekční je pacient ke konci inkubační doby, a ještě několik dní po projevu klinických příznaků. Mezi příznaky se řadí horečka, malátnost, nauzea, nechut' k jídlu, trávicí potíže a ikterus [3,9,33].

V ojedinělých případech se setkáváme s komplikacemi představující atypické příznaky této hepatitidy. Můžeme se setkat s přetrvávající cholestázou nebo fulminantním jaterním selháním, které vyžaduje transplantaci jater. Prevalence těchto atypických komplikací je mezi méně než 1 % a 20 % případů. Důvody vzniku komplikací jsou zatím nejasné a probíhá mnoho studií zaměřujících se na tuto problematiku [36].

3.1.4 Laboratorní diagnostika

Krevní testy pacienta s nákazou VHA ukazují zvýšení hodnot transamináz, a to až 100násobně, než je udávaná horní fyziologická mez. Obvykle je hodnota ALT vyšší než hodnota AST. Dále se vyskytuje zvýšení celkového bilirubinu a mírné zvýšení ALP. Diagnostika nákazy VHA je podmíněná sérologickým vyšetřením protilátek IgM anti-HAV. Detekovat je můžeme asi 5 dní od propuknutí nákazy a vyšetřovatelné jsou ještě několik dní až týdnů po vyléčení. Pozitivní výsledek na vyšetření titru protilátek IgG anti-HAV značí prodělání virové hepatitidy A nebo vakcinaci v minulosti. Po prodělání nemoci a vakcinaci tyto protilátky zůstávají v těle skoro po celý život [37].

3.1.5 Prevence

Hepatitidě typu A se přezdívá jako nemoc špinavých rukou, proto je nejzákladnějším preventivním opatřením důkladné mytí rukou. Klíčové je učit malé děti správné hygieně rukou a dodržování hygienických pravidel. Umýt ruce bychom si měli hlavně po použití WC, kašlání, smrkání, kýchání, a i po manipulaci se syrovými potravinami. Dále je nutné hygienu dodržovat pokaždé po kontaktu s domácími mazlíčky a obecně se zvířaty, po práci na zahradě, kontaktu s nemocným atd. Hygiena rukou je důležitá před konzumací, přípravou a vařením pokrmů [7,9,10,34].

Důležitým krokem v prevenci je také vakcinace. Vakcína proti VHA byla licencována v roce 1992. V ČR je dostupná jak vakcína s inaktivovaným virem, tak i vakcína s živý atenuovaným virem. Oba typy vakcín jsou velice vysoce imunogenní a postvakcinační imunita u pacientů

může přetrvávat minimálně 20 let. Vakcína s inaktivovaným virem se podává intramuskulárně ve schématu 2 dávek, kdy je mezi podáním první a druhé dávky obvykle rozmezí 6–18 měsíců. Vakcína s oslabeným virem je pouze jednorázová a podává se subkutánně. Tento způsob vakcinace se používá hlavně v Indii a Číně. Vakcína s inaktivovaným virem se doporučuje podávat ve věku 1 roku a více, vakcína s živým oslabeným virem se podává od 18 měsíců. Vakcinace proti VHA navozuje buněčnou, i humorální cestu imunitní protekce. Po 14–30 dnech od aplikace první dávky vakcíny s inaktivovaným virem dosahují hladiny anti-HAV velmi vysokých titrů. Aplikace druhé dávky tyto hladiny ještě výrazně zvýší. Vakcíny proti VHA vykazují velmi vysokou bezpečnost pro děti i dospělé, míra nežádoucích účinků je nízká [38,39].

3.1.6 Epidemiologie

Nákazy VHA jsou sledovány po celém světě, nejvyšší prevalenci infekce mají rozvojové země. Silný nárůst epidemie je sledován v Jižní Asii a subsaharské Africe. Mezi nakaženými jsou hlavně děti a jde především o asymptomatické nákazy. V 10 letech má protilátky proti VHA na 90 % obyvatel. Střední epidemiologický nárůst je pozorován ve východní Evropě, severní Africe, středním východě a v Latinské Americe. V 15 letech má zde protilátky asi 50 % obyvatel. Země, které mají silný ekonomický profil mají epidemiologický nárůst menší, nicméně je zde mnohonásobně větší riziko nákazy u dospělých pacientů a tím i větší riziko komplikací nemoci. Ve 30 letech tu má protilátky méně než 50 % obyvatel [10,40].

V knihách ze staré Číny se můžeme dočíst o prvních epidemiích infekcí podobných VHA. V období Napoleonských válek byla epidemie touto hepatitidou spojena s častým válečným tažením a způsobovala vysokou úmrtnost vojáků. V roce 1978 proběhla epidemie VHA v Indii, nakaženo bylo 52 000 obyvatel a 1700 pacientů v důsledku nákazy zemřelo. Mezi největší epidemiologické události patří nákaza 310 746 osob v čínské Šanghaji, po požití sladkovodních syrových mušlí. 8000 pacientů muselo být pro závažný zdravotní stav hospitalizováno [38,41,42].

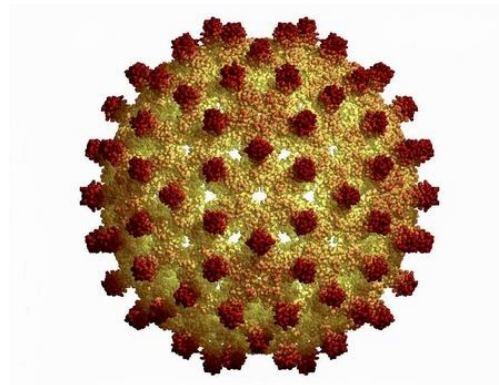
V Česku proběhla v roce 1965 epidemie způsobená neošetřenou vodou v Ústí nad Labem a infikováno bylo 238 obyvatel. V roce 1979 se 40 000 lidí (především dětí) nakazilo v Severních Čechách požitím zamražených jahod původem z Polska. V Brně proběhla epidemie v letech 2016–2017 s názvem Drogy. Nakaženo bylo více než 450 lidí ze sociálně vyloučených skupin (bezdomovci a narkomani) ve věku 25–44 let. Nahlášena byla 3 úmrtí pacientů na důsledky této nákazy [6,43].

3.2 Virová hepatitida B

Virová hepatitida B je způsobena virem hepatitidy B. Celosvětově je VHB nejčastější příčinou chronického onemocnění jater. Může způsobit jaterní fibrózu, která může přejít do cirhózy, popřípadě způsobí hepatocelulární karcinom. Díky četným studiím jsou objeveny nové pokroky v léčebné strategii a nové léčivé látky [44].

3.2.1 Etiologie

Virus hepatitidy B je malý obalený virus, začleňuje se do čeledi *Hepadnaviridae* a infikuje výhradně lidské hepatocyty. V ojedinělých případech je sledováno napadení i subhumánních primátů. Genomem HBV je dvouvláknová kruhová DNA a má průměr 42 nm. HBV infikuje hepatocyty, ustavuje replikační cyklus a perzistuje v jádře. HBV používá ke zvýšení své replikace několik cest vrozené imunity pacienta. U malých dětí využívá nevyvinuté střevní mikroflóry a imunitního systému ke svému přetrvávání. Většina přenašečů chronického onemocnění získala tento virus od svých matek již v těhotenství [44–46]. Virus hepatitidy B je ukázán na obrázku 2.



Obrázek 2: Virus hepatitidy B [47].

3.2.2 Historie objevu

V roce 1965 detekoval v USA vědec Baruch S. Blumberg s kolegy povrchový antigen viru hepatitidy B, tzv. australský antigen. V roce 1970 byl identifikován samotný virus hepatitidy B. O 3 roky později byl HBV poprvé detekován ve stolici. Blumbergovi byla za jeho objev udělena v roce 1976 Nobelova cena za medicínu [48,49].

3.2.3 Laboratorní diagnostika

Základním vyšetřením používaným k diagnostice nákazy virovou hepatitidou B je fyzikální a biochemické – tedy stanovení hodnoty AST, ALT, ALP, GMT, bilirubinu celkového, přímého a hodnoty sérového albuminu, dále vyšetření hematologické, hlavně tedy krevní obraz

a protrombinový čas. Doporučeno je i vyšetření jater ultrazvukem. Molekulárně se stanovuje HBV-DNA a je možné její sekvenování k identifikaci specifického genotypu. Pokud výsledky všech již zmiňovaných testů nejsou v rámci fyziologických mezí, je vhodné použít jaterní biopsii s následným histologickým a cytologickým vyšetřením či neinvazivní metody ke zjištění rozsáhlosti poškození jaterní tkáně, jako třeba elastografie smykovou vlnou či elastografie magnetickou rezonancí. Stanovuje se tak tuhost jaterní tkáně a biomarkery jaterní fibrózy [4,50].

3.2.4 Léčba

Prodloužení života pacienta a jeho zkvalitnění patří mezi nejdůležitější cíle léčby. Zabraňuje se tím progresi chronické fáze onemocnění do jaterní cirhózy nebo hepatocelulárního karcinomu. Dále se zabraňuje přenosu infekce z matky na plod. Eliminace replikace HBV a tím vrácení hodnot transamináz do fyziologických mezí a ustálení nekroticko-zánětlivých změn tkáně jater, jsou klíčovými body potřebnými ke splnění zmíněných cílů léčby [4,50].

Akutní hepatitida B ve většině případů nevyžaduje léčbu. Povrchový antigen viru HbsAg u 95–99 % pacientů vymizí do 6 měsíců od nakažení. U těžké a protahované, fulminantně probíhající akutní hepatitidy se doporučuje podávání antivirotik perorálně. Výskyt tak těžkého průběhu onemocnění je ale ojedinělý [1].

U chronické hepatitidy B je možné odlišit 2 způsoby používané léčby. Prvním způsobem je použití nukleosidových nebo nukleotidových analogů (NA). Touto cestou je léčena většina pacientů v Evropské unii. Hlavní výhodou použití tohoto léčiva je vysoká efektivnost v rámci vymizení HBV-DNA ze séra pacienta. Tato léčiva jsou velice bezpečná a jsou vhodná k použití u pacientů s jaterní cirhózou, akutní hepatitidou B, extrahepatálními manifestacemi, po transplantaci jater nebo s velmi závažnou progresí chronické hepatitidy. Délka léčby pomocí NA se nedá přesně stanovit, ve většině případů jde o mnoho let až celý život. Druhým způsobem léčebné strategie je použití pegylovaného interferonu alfa (PEG-IFN). Nevýhodou tohoto způsobu léčby je vysoká míra odpovědi na léčbu, vedlejších účinků a rizik léčiva. Z tohoto důvodu většina pacientů k použití léčby není vhodná, nebo ji nechtějí podstoupit. Délka léčby pomocí PEG-IFN je stanovená na 48 týdnů [1,4,50].

3.2.5 Prevence

HBV je vysoce infekční virus, přenáší se stykem infikované krve či jiné tělní tekutiny se sliznicí nebo porušenou kůží. V zemích s nízkým ekonomickým profilem se velmi často přenáší z matky na plod při porodu, což nazýváme jako perinatální/vertikální přenos, a také přenosem

viru z nakažených osob na nenakažené, hlavně v raném dětství, což nazýváme jako horizontální přenos. Infekce HBV se nejčastěji objevuje v rizikových skupinách jako například injekční uživatelé drog, osoby ohrožené sexuální expozicí, vězni, ale také dialyzovaní pacienti, zdravotníci, osoby cestující do zemí s vysokým výskytem nákazy, dlouhodobě hospitalizovaní postižení pacienti na odděleních dlouhodobé péče a v rámci sdílení domácnosti s nakaženým jedincem. Mezi účinnou prevencí patří tedy používání sterilních zdravotnických pomůcek, dávat pozor na styk s uživateli drog a osobami vystavenými vysoké sexuální expozici, obezřetnost v případě cestování do zemí s vysokou prevalencí a zdravotníci by měli používat jednorázové ochranné pomůcky. Je nutné veškerý biologický materiál určený k transfuzím a transplantacím podrobit screeningovému vyšetření, aby se zamezilo přenosu infekce z dárce na příjemce [51].

Rizikovým faktorem pro perinatální přenos infekce je styk plodu s krví či sekrety infikované matky. K nákaze může tedy dojít intrauterinně, což představuje méně než 15 % perinatálních přenosů infekce, nebo v průběhu porodu, a to i v případě porodu císařským řezem. Vysoké riziko možné nákazy plodu představuje i únik placenty při předčasném porodu, odběr choriových klků, amniocentéza a prodloužení děložní kontrakce. Pro snížení tohoto rizika nákazy se provádí screeningové vyšetření těhotných žen. Kromě testování na HbsAg se těhotná často vyšetřuje i na přítomnost viru HIV a *Treponema pallidum* [52].

Významným faktorem v prevenci proti nákaze VHB je účinná vakcinace. První vakcínu vyrobil americký mikrobiolog Maurice Hilleman v roce 1982. Jednalo se o vakcínu získanou z plazmy, ve které se nacházelo HbsAg. Infekční částice byly usmrcené kombinací pepsinu, tepla, formaldehydu a močoviny. Primárním použitím bylo očkování rizikových skupin osob a vakcíny nesly pojmenování Heptavax B a Hevac B. Náklady na výrobu těchto očkovacích látek byly ale vysoké. Proto došlo v roce 1986 k vyvinutí první geneticky upravené vakcíny s obsahem rekombinantního HbsAg, která nahradila vakcíny vyrobené z plazmy. Principem výroby rekombinantních vakcín proti HBV je exprese proteinu HbsAg v buňkách geneticky upravených kvasinek *Saccharomyces cerevisiae* s obsahem genu S. Tento typ vakcín je vysoce imunogenní. U kojenců, dětí a adolescentů je úroveň imunitní ochrany až na 95 %. Dospělí mají sníženou schopnost navození imunity po očkování, u starších dospělých (ve věku 60 let a výše) tato schopnost klesá až na cca 60–70 %. Ke snížení míry imunitní odezvy také přispívá kouření, obezita, genetické choroby, chronická onemocnění a HIV infekce. Existuje řada celosvětově schválených očkovacích schémat, a to podle věku pacienta a výrobce očkovací látky [52].

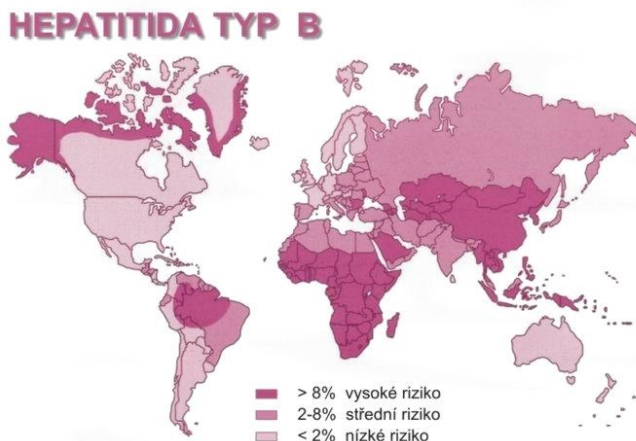
3.2.6 Epidemiologie

V zemích s nízkým sociálně – ekonomickým profilem se za posledních pět desetiletí objevovala střední až vysoká úroveň nákazy infekce virem hepatitidy B. Díky zavedení očkovací strategie v devadesátých letech se v některých zemích profil infekce výrazně snížil. Stále jsou ale země, které nejsou schopné zajistit řádné očkování a prevenci ve svých hyperendemických oblastech, nejčastěji na venkovech. Pro tyto země je také velkou zátěží léčba nakažených pacientů. V oblastech východní Evropy a Latinské Ameriky jsou informace o úrovni nákazy infekce velice omezené [53].

Na celém světě je nakažena asi jedna třetina osob infekcí HBV. Chroničtí přenašeči představují asi 6 % populace a ročně zemře cca 600 000 pacientů na akutní či chronické komplikace spojené s infekcí [53,54].

Za oblast s vysokou endemicitou (>8 % chronických přenašečů HBsAg) je považována Afrika. Její subsaharská část se dá považovat jako oblast se střední endemicitou (2–8 %) a severní země (například Egypt, Tunis, Maroko) jsou klasifikovány jako území s nízkým výskytem nákazy (<2 %). Asie je považována za kontinent se středním výskytem nákazy. V některých oblastech je ale zaznamenána vysoká endemická (hlavně v některých oblastech Arabského poloostrova, ve východní a jihovýchodní Asii) [53].

V rámci východní Evropy nelze vyhodnotit přesnou míru výskytu nákazy z důvodu omezeného počtu epidemiologických studií. Dostupné údaje ale vykazují vyšší výskyt infekce než v západní Evropě. Díky zavedení očkovacího programu v těchto oblastech ale tento výskyt výrazně klesá. Mezi země s největším výskytem infekce patří Srbsko a Albánie, v některých oblastech těchto zemí se dá endemická klasifikovat až na vysoký stupeň. Chorvatsko v některých svých oblastech zaznamenává jak nízkou prevalenci (v městech), tak i vysokou prevalenci (ve venkovských oblastech). Země Jižní Ameriky jako například Mexiko, Kostarika, Chile a Argentina jsou považovány za oblasti s nízkou endemicitou. Mezi země se střední endemicitou patří Haiti, Dominikánská republika a Portoriko. Oblasti s vysokou prevalencí jsou například Ekvádor, Brazílie, jižní Kolumbie a Bolívie [53]. Mapu výskytu nákazy virovou hepatitidou B ve světě ukazuje obrázek č. 3.



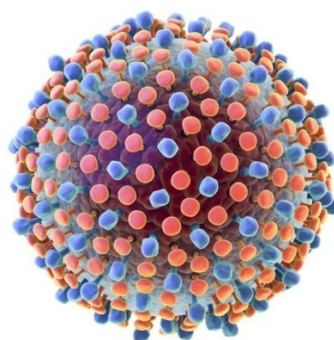
Obrázek 3: Mapa výskytu nákazy VHB ve světě [55].

3.3 Virová hepatitida C

Původcem virové hepatitidy typu C je virus hepatitidy C. VHC je závažné onemocnění, které s sebou nese vysoké riziko přechodu infekce do chronické fáze a přidružení komplikací jako je jaterní cirhóza či hepatocelulární karcinom. Virus se přenáší krví a tělními tekutinami, použitím nesterilních zdravotnických pomůcek nebo z matky na plod. Na tuto nemoc zatím neexistuje účinná vakcinace [1,9].

3.3.1 Etiologie

Virus hepatitidy C patří mezi malé, obalené RNA viry. Začleňuje se do čeledi *Flaviridae* a je zástupcem rodu *Hepacivirus*. Do těla se dostane perkutánně (např. poraněním infekční jehlou) i neperkutánně (např. transplantací orgánů, krevní transfuzí). Považuje se za necytopatologický virus, ale po vstupu do hepatocytu se replikuje a pomocí imunitně zprostředkované cytolyzy způsobuje nekrózu buněk a zánět [9,56]. Virus hepatitidy C je zobrazen na obrázku č. 4.



Obrázek 4: Virus hepatitidy C [57].

3.3.2 Historie objevu

V roce 1975 objevil vědec Lancet virus hepatitidy, který nebyl klasifikován typem A ani B. Navrhl tak termín non-A, non-B hepatitida. V roce 1989 vědec Choo spolu s kolegy potvrdili existenci viru hepatitidy C a povedlo se jim naklonovat klon cDNA tohoto viru. Tento objev odstartoval vlnu vývoje mnoha diagnostických testů určených nejenom k diagnostice virových hepatitid. Jednou z nich byla, v dnešní době hojně využívaná EIA neboli enzymatická immunoassay [58].

3.3.3 Laboratorní diagnostika

Diagnostika infekce hepatitidy C závisí na detekci anti-HCV protilátek. Protilátky anti-HCV můžou indikovat akutní fázi, chronickou fázi či prodělaní nemoci. Test je vysoce specifický, ale mohou se objevit falešně pozitivní výsledky především u těhotných žen nebo pacientů s imunologickým či hematologickým onemocněním. Proto musí být diagnóza HCV potvrzena ještě konfirmačním testem. Tím nejčastěji bývá molekulárně-diagnostické vyšetření HCV-RNA. V laboratořích, kde není možné zajistit molekulární vyšetření HCV-RNA je možné použít diagnostiku HCV antigenu pomocí různých imunotestů. Tyto imunotesty mají vysokou specifitu i citlivost, navíc vykazují určitou korelaci s hladinami HCV-RNA. Jejich použití je levnější a snadnější než již zmíněná molekulární diagnostika [58].

Lze také využít sekvenace genotypu tohoto viru. Je známo 7 hlavních genotypů a 67 podtypů HCV. Nejrozšířenějším genotypem, který představuje asi polovinu všech nákaz je genotyp 1. Genotyp 3 se vyskytuje nejvíce v severní Evropě a jihovýchodní Asii a je tak druhým nejčastěji se vyskytujícím genotypem HCV. Představuje asi jednu třetinu infekcí. Nejméně rozšířené genotypy jsou genotypy 5, 6 a 7, které se vyskytují v oblastech jižní Afriky, Demokratické republiky Kongo a v jihovýchodní Asii [9,58].

V rámci sérologických testů se stanovují hodnoty aminotransferáz, které jsou u akutní formy zvýšené. U jedné čtvrtiny pacientů s chronickou fází nákazy jsou hodnoty zvýšené, u zbytku pacientů zůstávají hodnoty těchto analytů stabilní [9].

3.3.4 Léčba

Na rozdíl od cíle léčby VHB, který spočívá v zabránění progresu chronické fáze a tím prodloužení a zkvalitnění pacientova života, je cílem léčby VHC vyléčení nemoci, tedy úplné vymizení HCV-RNA do 12–24 týdnů z periferní krve po dokončení antivirové léčby. Díky tomu dochází k normalizaci hladin aminotransferáz a potlačení či vymizení fibrózy a

zánětlivých změn na játrech. Nejčastěji využívanou léčbou je antivirová terapie (DAA). Tato terapie vykazuje účinnost přes 95 %. Navíc se tato antivirovika vyrábějí v bezinterferonových režimech, což snižuje míru nežádoucích účinků a nemají skoro žádné nežádoucí kontraindikace [1,59].

Prvním lékem schváleným v roce 1997 k léčbě VHC byl interferon alfacon-1. Tento lék však vykazoval mnoho nežádoucích účinků, a tak bylo v roce 2013 jeho použití vysazeno. V roce 1998 bylo schváleno použití léku ribavirin, v roce 2001 byl schválen pegylovaný interferon 2b alfa a pegylovaný interferon 2a sys alfa byl schválen v roce 2002. Významným přínosem byla výroba léku sofosbuvir (SOF), který je účinný na všechny genotypy a ve většině případů se na něj nevytváří rezistence. SOF je nukleotidový analog, který se hojně využívá v kombinaci s DAA, a tvoří tak vysoce účinnou formu léčby. Použít se dá i v kombinaci s pegylovaným interferonem 2a alfa, tato kombinace je vhodná zejména v léčbě proti genotypům 1 a 4. Použití kombinace SOF s ribavirinem byla schválena a je doporučována v léčbě proti genotypům 2 a 3. Pro obě tyto kombinace je ale nezbytné vyšetření genotypu, pro kombinaci SOF a DAA toto vyšetření potřebné není [59].

Mezi problematiku spojenou s léčbou HCV je i výživa pacientů. Je vhodné dodržovat danou dietu a režim. Vzhledem k narůstajícím nevolnostem přidruženým k akutní fázi nákazy je doporučeno vydatně snídat, někteří pacienti s tím ale mají problém, proto je vhodnější si na tento režim přivykat pomalu a postupně, všechny změny (i ty, které povedou ke zlepšení stavu) musí být pozvolné. V rámci nevolností pacienti špatně snášejí nepravidelnost v režimu, proto mezi další doporučení patří pravidelné stravování v klidu. Denní režim by měl obsahovat 5–7 menších, komplexně tvořených jídel, což znamená, že v každém jídle by se měly nalézat cukry, tuky a bílkoviny ve vhodném poměru. S postupem onemocnění se ubírá na obsahu tuků a cukrů, a naopak se přidává na obsahu bílkovin v jídle. Bílkoviny jsou totiž stavebním materiálem a také vhodným zdrojem energie. Mezi nevhodné potraviny pro pacienty se řadí tučná masa, vnitřnosti a uzeniny. Z důvodu vysokého obsahu tuku je nevhodné konzumovat škvarky, sádlo, slaninu, ořechy, mák, kakao a mléčné výrobky s vysokým obsahem tuků, jako například smetanu a smetanové produkty. Vaječný žloutek obsahuje vysokou hladinu cholesterolu, proto je taktéž nevhodný. Je doporučeno vyhnout se nezdravým úpravám pokrmů, hlavně smažení a grilování. Vzhledem k tomu, že alkohol je jedem pro játra, dodržuje se přísný zákaz konzumace veškerých alkoholických nápojů. Dle několika studií jsou káva a nápoje s obsahem kofeinu brána jako hepatoprotektivní, konzumace kofeinových nápojů může tedy pomoci k regeneraci jaterní tkáně [60].

3.3.5 Prevence

Z důvodu asymptomatického průběhu akutní fáze nákazy hepatitidou C pacienti opožděně vyhledávají lékařskou pomoc, a tak dochází k nevědomému šíření nákazy do okolí. Odhaduje se, že z celkového počtu nakažených, akutní fází nemoci trpí 20 % pacientů a 70 % nemocných je již v chronické fázi. V konečném stádiu nemoc přechází ze 40 % do jaterní cirhózy a z 60 % do hepatocelulárního karcinomu. Jediným východiskem v tomto stavu bývá pouze transplantace jater, operace ale patří k jednomu z nejsložitějších. Další komplikací je nízký počet vhodných dárců [60].

V minulosti až do roku 1992 k přenosu infekce docházelo nejčastěji přes krevní transfuze, infikovanou krví či opakovaným použitím infekčních nástrojů, jako například jehel, a to hlavně u narkomanů. Je potřeba mít na paměti, že k přenosu může docházet jakýmkoliv nesterilními pomůckami a nástroji, kterými lze porušit kůži a sliznice, a zprostředkovat tak přenos krve. Je tedy potřeba vhodně dezinfikovat jak lékařské pomůcky a nástroje, tak i instrumenty používané v zubním lékařství. Sterilizace je důležitá pro pomůcky používané ke stříhání, holení, k pedikúře a manikúře. Není vhodné sdílení zubních kartáčků. Zaznamenány jsou bohužel i přenosy při gastrokopických vyšetřeních, hlavně těch endoskopických a při piercingu. Při častém střídání sexuálních partnerů je přenos HCV velice pravděpodobný, navíc pokud jsou nakaženi virem HIV. Také při přenosu infekce z matky na plod existuje určitá korelace s přítomností viru HIV. Nízké riziko přenosu (0–18 %) viru hepatitidy C je v případě, že je matka sice HCV pozitivní, ale je HIV negativní, nedostala krevní transfuzi a neužívá injekčně drogy. Nejvyšší riziko přenosu infekce na plod je u žen, které mají velice vysoké hladiny HCV-RNA v krvi. Nebyl zaznamenán žádný případ přenosu infekce na plod, když těhotné neměly přítomnou HCV-RNA v krvi. Dále je nemožné nakazit se virem při podání ruky, sdílení jídelních příborů, objetím ani polibkem. HCV je vysoce termostabilní, přetrvává teploty až do 170 °C [60].

V této době probíhá mnoho studií na vývoj účinné a vhodné vakcinace. Doposud se ale nepodařilo vyvinout ani jednu vakcinační látku, která by splňovala vysokou účinnost a zároveň i nízkou míru nežádoucích účinků. K testování byl použit interferon alfa, ale účinnost byla kolem 17 %, což je prakticky bezvýznamná hodnota. Další testování proběhlo použitím kombinace s ribavirinem, úspěšnost byla až 27 %, ale docházelo k nežádoucím účinkům jako jsou deprese, horečky a hemolytické anémie. Současný výzkum se tak snaží využít i nové poznatky ohledně této nemoci na molekulární úrovni [60].

3.3.6 Epidemiologie

Odhaduje se, že celkově na světě je virem HCV nakaženo přes 100 milionů lidí. Největší míru prevalence vykazují Afrika a země Středního východu. Konkrétně se tato skutečnost týká zemí jako je Egypt, Kamerun, Saúdská Arábie, Irák a Sýrie. V těchto zemích se prevalence pohybuje kolem 2 až 15 %. Přibližně polovina infikovaných pacientů pochází z Číny, Indie, Egypta, Pákistánu a Indonésie. Severní Amerika, Austrálie, Japonsko a země západní Evropy mají míru prevalence nízkou, žádná země ale nevykazuje méně než 1–2 % šíření nákazy. V rozvojových zemích, kde dochází k největšímu šíření infekce, je sledování situace velice obtížné, jelikož chybí informace o infekci z některých afrických, asijských a jihoamerických zemí [58].

V Egyptě, kde se virus šíří nejvíce, existuje souvislost mezi mírou infekce s věkem infikovaných. Prevalence u dětí a dospívajících pod 18 let se pohybuje kolem 19 %. Ve věkové skupině nad 30 let se prevalence rovná více než 50 %. Tato skutečnost odráží fakt, že v této zemi jsou stále používané nebezpečné lékařské postupy a je zde nedostatečná izolace nemocných, díky čemuž dochází k šíření infekce na osoby v jedné domácnosti. Hlavním faktorem šíření infekce tu ale zůstává opakované používání zdravotnických jehel a nedostatečné testování krve určené ke krevní transfuzi. Díky těmto postupům došlo ve 20. století (konkrétně od 50. do 80. let), během eradikační kampaně schistosomiázy, k nekontrolovatelnému nárůstu počtu pacientů infikovaných VHC. Všichni pacienti se zúčastnili této kampaně. V Číně a Iránu dochází k šíření nákazy taktéž díky používání nesterilních zdravotnických pomůcek a nedostatečnému testování krevních transfuzí, ale roste tu i počet nakažených díky injekčnímu užívání drog [58].

Dle dostupných informací je ve Spojených Státech zhruba 5–7 milionů pacientů pozitivních na HCV. Jednu třetinu z nich tvoří narkomani a lidé bez domova. Prevalence je zde kolem 1,6–1,8 %. Vysoké procento nakažených tvoří osoby narozené v letech 1945 až 1965. V Austrálii je situace velmi podobná té ve Spojených Státech, s rozdílem věkové skupiny nakažených. Tu tvoří lidé ve věku 30–39 let a souvisí se vzrůstajícím trendem užívání injekčních drog. V Japonsku je nejvíce pacientů ve věku 40–69 let, v nižším věku je míra šíření nákazy velmi nízká. Je to způsobeno zlepšováním lékařské péče a eliminací používání nesterilních pomůcek. V Evropě je situace velice různorodá. V severní a západní části Evropy je prevalence nízká, zatímco v jižní oblasti a v některých zemích východní Evropy je prokázána střední až vysoká míra prevalence, zde situace souvisí mimo jiné i se zvyšující se imigrací osob z okolních zemí. [58].

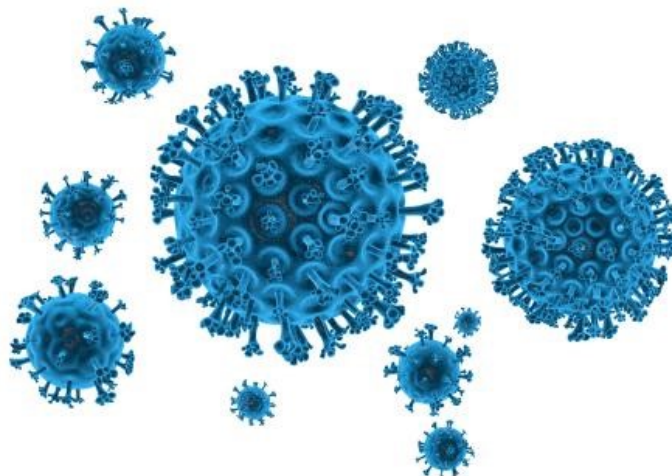
3.4 Virová hepatitida D

Virová hepatitida typu D je způsobena virem hepatitidy D. Jde o virus, který k infekci potřebuje povrchový antigen HBsAg. HDV se šíří parenterálně a je patogenní. Nejvíce vnímavou skupinou jsou tedy osoby s chronickou fází onemocnění virovou hepatitidou B. Virová hepatitida D je celosvětový zdravotní problém, který nejvíce postihuje injekční uživatele drog [61].

3.4.1 Etiologie

Virus hepatitidy D je jednovláknový RNA virus, patogenní povahy, který představuje jeden z nejmenších lidských virů. Vyžaduje existenci HBV pro vstup do hepatocytu, intrahepatální šíření a šíření mezi jeho hostiteli [9,16,61].

Rozlišujeme dva druhy lidské infekce VHD, a to koinfekci a superinfekci. Termín koinfekce označuje nákazu HDV u pacienta, který se v minulosti nikdy neseťkal s HBV ani s HDV. Existuje však mnoho pacientů, kteří se nejprve nakazili infekcí HBV a až po nějaké době i infekcí HDV. Takto je definován termín superinfekce. Tyto dva druhy infekcí mohou způsobit akutní formu nemoci (trvajících do šesti měsíců od nákazy), která, zvláště u superinfekcí, může vést k fulminující hepatitidě. Oba typy také mohou způsobit chronickou formu nemoci, trvajících od šesti měsíců po několik desetiletí. Vznik chronické formy je ale častější u superinfekcí než u koinfekcí, jelikož vznik chronické formy VHD je podmíněn i vznikem chronické formy VHB [62]. Na obrázku č.5 je ilustrován virus hepatitidy D.



Obrázek 5: Virus hepatitidy D [63].

V průběhu času se zjistilo, že některá zvířata mohou být infikována viry podobnými HBV i HDV. Studie potvrdily, že 20 % svišťů lesních v jedné geografické lokalitě na území USA je

chronicky infikováno virem HDV a po 1–2 letech tato nákaza vede k rozvinutí hepatocelulárního karcinomu. Pokud je toto chronicky nemocné zvíře experimentálně infikováno lidským HDV, dojde k akutní infekci, která často vede k fulminující hepatitidě. Dalším zvířetem, u kterého byl objeven virus podobný HBV a HDV, je netopýr. Zde bylo zjištěno, že obalové proteiny netopýřího hepadnaviru jsou schopny podporovat sestavení a uvolňování částic z buněk replikujících HDV. Tyto částice pak byly infekční na hepatocytech primátů [62].

3.4.2 Historie objevu

Virus hepatitidy D objevil v roce 1977 vědec Rizzetto. Stalo se tak u pozorování nového antigenu viru v játrech pacientů vykazujících nákazu hepatitidou B, u kterých infekce měla závažnější průběh. Původně byl HDV považován za agresivnější formu HBV. Později došlo k objevu samotného HDV, který využívá HBV jako pomocný virus. Po znovu otestování archivovaných vzorků séra bylo zjištěno, že v roce 1934 v povodí Amazonky byla část pacientů infikovaných HBV pozitivní i na přítomnost HDV [62].

3.4.3 Laboratorní diagnostika

Dříve se diagnostika virové hepatitidy D opírala hlavně o kulturační metody, které přímo detekovaly daný virus nebo jeho složky, popřípadě o serologické metody, kterými se nepřímo detekuje samotný antigen viru či protilátky proti viru. V dnešní době je ale nejhojněji využívána molekulárně-diagnostická metoda PCR, a to hlavně kvůli její vysoké citlivosti, specifitě a jednoduchosti [64].

Zanedlouho po objevení viru HDV byly uvedeny na trh první testy určené k detekci protilátek proti viru. I v současnosti se využívá screening protilátek anti-HDV jako jeden z nástrojů pro diagnostiku HDV infekce. Tímto screeningem by měl projít každý pacient s potvrzenou nákazou hepatitidou B. Protilátkové testy se provádějí serologickými metodami ELISA a RIA. Protilátka IgM anti-HDV je v krvi detekovatelná po dobu 2–3 týdnů od propuknutí infekce až po dobu 2 měsíců po prodělání akutní fáze onemocnění. Její hladina je zvýšená i v chronické fázi infekce, a to hned na začátku průběhu této fáze. To znamená, že pomocí detekce anti-HDV IgM nelze rozlišit akutní a chronickou fázi nemoci. Protilátka anti-HDV IgG je detekovatelná u pacientů s akutní remisí infekce HDV, i u pacientů s chronickou fází infekce. V těle přetrvává dlouho po vymizení viru, takže na základě tohoto vyšetření je obtížné rozlišit prodělanou infekci od aktuálně probíhající. V jádrech hepatocytů je exprimován antigen viru hepatitidy D (HDAg), který může být detekován imunochemickými metodami. Detekce je ale možná jen

v prvních 2 týdnech akutní fáze nemoci. HDAg lze také detekovat imunohistochemicky v jaterní biopsii, tato metoda se ale běžně nevyužívá [64].

Molekulární diagnostika HDV RNA lze použít jak k potvrzení nákazy, tak i k monitorování léčby. Genom HDV je tvořen RNA, nikoliv DNA, takže nelze použít rutinní PCR metodu. Real-time reverzní transkriptová PCR (RT-qPCR) přidává do tradiční PCR signální systém, který je potřebný pro kvantitativní analýzu vzorků v reálném čase. Pro kvantitativní stanovení HDV RNA existuje řada interních metod a komerčních kitů [64].

3.4.4 Léčba

Současné studie uvádějí, že léčba je vhodná pro pacienty s detekovatelnou HDV-RNA a zároveň biochemicky i histologicky prokázaným poškozením jater, zejména fibrózou. Naopak pro asymptomatické pacienty s normálními hladinami jaterních markerů není léčba potřebná [9].

Ideálním cílem léčby VHD by bylo vymizení HBsAg z těla pacienta, nicméně praktičtější cíl léčby představuje nedetekovatelnost HDV-RNA metodou PCR, během léčby a na alespoň 24 týdnů po ukončení léčby. Vzhledem k vysokému riziku relapsů, je vhodné, pokud vymizení HDV-RNA trvá delší dobu než jen 24 týdnů po ukončení léčby. V posledních 20–30 letech je nejčastěji používanou strategií léčba pomocí pegylovaného interferonu alfa, který představuje jedinou léčebnou látku schválenou a doporučovanou mezinárodními směrnicemi. Tato léčebná kúra trvá 48 týdnů a týdně se subkutánně podávají injekce s obsahem PEG-IFN, který potlačuje replikaci HDV. Tato kúra ale nese vysoké riziko vzniku vedlejších účinků a je kontraindikována u starších pacientů, u pacientů s autoimunitním onemocněním nebo s pokročilým a dekompenzovaným poškozením jater. Ani kombinace PEG-IFN s adefovirem nepřinesla výraznou pozitivní virologickou odpověď po ukončení léčby, u přibližně 50 % pacientů došlo později k relapsu. Tento relaps může být způsoben perzistencí HDV v játrech i při velmi nízkých hladinách HBsAg [16].

V současnosti probíhá mnoho studií na testování nových a účinných léčiv proti této hepatitidě. Pro léčbu infekce hepatitidou D byla v nedávné době objevena tři nová léčiva, ani jedno z nich ale není vhodné k uvedení na trh. Jedním z těchto léčiv je lonafarnib, který vykazoval slibné výsledky při použití v rámci monoterapie i v kombinaci s ritonavirem či s PEG-IFN. Zjistilo se, že toto léčivo vykazuje vysokou míru nežádoucích účinků jako je nevolnost, průjem, nadýmání, ztráta hmotnosti, a tak jej není možné schválit k podávání. Dalším lékem je bulevirtid, při jeho

testování ale bylo pozorováno zvýšení hladin ALT u pacientů. Pravděpodobně by tak byla nutná kombinace s jiným léčivem [9].

3.4.5 Prevence

Způsob přenosu viru HDV je stejný jako u HBV, největší míru infekce tvoří lidé, kteří injekčně užívají drogy. Dále jsou ohrožené osoby nakažené virem lidské imunodeficiencie a s HCV. Infekce a replikace viru HDV je zcela závislá na přítomnosti viru HBV, proto se úsilí o prevenci proti HDV opírá z velké části o prevenci proti HBV, a to například pomocí vakcinační strategie. Zavedení vakcinačních schémat proti HBV v rozvinutých zemích proto vedlo k významnému poklesu nálezů VHD. Probíhající studie na podporu úplného vyléčení chronické infekce hepatitidou B by také mohly mít za následek snížení zátěže virovou hepatitidou D ve světě [65].

3.4.6 Epidemiologie

Prozatím bylo identifikováno 8 genotypů HDV. Genotyp 1 se nachází po celém světě, ale hlavně v oblastech Severní Ameriky, Austrálie, Evropy, a na Středním východě. Genotyp 2 se vyskytuje hlavně v Asii, jihovýchodní Asii a v Rusku. Genotyp 3 převládá v Jižní Americe, genotyp 4 v Japonsku a na Tchaj-wanu. V Africe převládají genotypy 5 až 8 [66].

Odhaduje se, že celosvětově je infikováno 15–20 miliónů lidí. Celosvětová prevalence ale není známá. Mezi oblasti s vysokou prevalencí patří střední Afrika (prevalence 15–50 %), západní Afrika (17–30 %), oblast středomoří (až 27 %), Střední východ (především Írán, 7,8 %), Severní Asie (hlavně Mongolsko, 26–60 %), východní Evropa (Rumunsko, 20 %), oblasti jihovýchodní Asie (Vietnam, 15 %) a povodí Amazonky v Jižní Americe s prevalencí 13–29 %. V 90. letech byla míra prevalence v jižní Evropě, především v Itálii hlášena přes 20 %. Tato míra nákazy se ale postupně snižuje, a to především díky zavedení jednorázových injekčních stříkaček, vakcinačních programů proti HBV, zlepšení socioekonomického profilu a úmrtí pacientů s chronickou fází nemoci. I přes to se v některých oblastech objevují nové případy nákazy HDV, to je ale způsobeno především migrací z endemických oblastí. Ačkoliv je v Číně vysoká míra prevalence nákazy HBV, prevalence HDV je zde spíše nízká [65,66].

Stále nejsou k dispozici úplné informace o infekci z území USA. V severní Kalifornii byla díky studii zjištěna prevalence HDV mezi pacienty s HBV 8 %. Celkem ale bylo na přítomnost HDV testováno pouze 42 % z celkového počtu pacientů nakažených HBV. Na severozápadě území bylo otestováno pouze 12 % z celkového počtu nakažených, pozitivitu na anti-HDV vykazovalo jen 3,3 %. Mezi narkomany užívající drogy injekčně se ale prevalence výrazně zvyšuje. Ve státě Maryland bylo zjištěno, že 50 % narkomanů nakažených HBV vykazovalo pozitivitu i na

přítomnost HDV. V San Franciscu je infikováno virem HDV okolo 36 % narkomanů s HBV. To znamená, že i ve vyspělých zemích existuje vysoké riziko nákazy HDV pro jedince s HBV. Významným rizikovým faktorem je v těchto zemích i nadále imigrace z endemických oblastí [66].

3.5 Virová hepatitida E

Virová hepatitida je pátou známou hepatidou. Způsobuje ji virus hepatitidy E, probíhá většinou asymptomaticky a po vyléčení dochází k vymizení viru z těla pacienta. Známe několik genotypů tohoto viru a ty se od sebe nejčastěji liší zdrojem nákazy. Zdrojem nákazy může být kontaminovaná voda, k nákaze tedy dochází fekálně-orální cestou. Dalším zdrojem nákazy může být syrové či nedovařené kontaminované maso. Virová hepatitida E probíhá nejčastěji akutní formou, u imunokompromitovaných pacientů může dojít k chronické fázi nemoci [65,67].

3.5.1 Etiologie

Virus hepatitidy E je malý, neobalený RNA virus, a jako jediný patří do čeledi *Hepeviridae*. Nepředpokládá se, že by virus měl cytotoxické účinky, svojí hepatotoxicitu vyvolává imunitně zprostředkovanými mechanismy. HEV je odpovědný za těžké nákazy těhotných žen, s rizikem ohrožení plodu, a kojenců [65,67]. Virus hepatitidy E je ukázán na obrázku č.6.



Obrázek 6: *Virus hepatitidy E* [68].

Doposud bylo identifikováno 8 genotypů tohoto viru. Genotypy 1, 2, 3 a 4 nejčastěji způsobují nákazy u lidí. Především genotyp 1 a 2 způsobuje nákazy kontaminovanou vodou a je nejčastějším genotypem při infekci těhotných žen. Genotypy 3 a 4 také způsobují nákazy kontaminací vody, ale především je to požitím kontaminovaného masa infikovaných zvířat.

Nejčastěji jde o netopýry, velbloudy, slepice, jeleny, kance, prasata, králíky, mangusty, krysy a pstruhy [67].

3.5.2 Historie objevu

V roce 1978 objevil Dr. Mohammad S. Khuroo HEV při zkoumání epidemie žloutenky v indickém městě Kašmír. Touto nemocí se nakazilo 52 000 pacientů s ikterickými potížemi a zemřelo 1700 pacientů. Nejvíce byly nakaženy těhotné ženy a mnoho z nich na nákazu HEV zemřelo. Tento virus měl za následek vysokou fetální a perinatální mortalitu. Po čase onemocnění samo odeznělo a nevykazovalo známky přechodu do chronické formy ani vzniku přidružených komplikací, jako například jaterní cirhózu. Poté byla hlášena další epidemie podobného charakteru u ruských vojenských jednotek vyslaných do Afghánistánu. V roce 1983 Dr. Mikhail S. Balayan požil shromážděné extrakty ze stolice 9 nakažených vojáků. 36. den po požití se u něj rozvinula těžká akutní hepatitida. Zkoumal vzorky své stolice elektronovou mikroskopií a tím dokázal vizualizovat virus hepatitidy E [69].

3.5.3 Laboratorní diagnostika

K potvrzení nákazy a sledování průběhu léčby jsou nejvhodnějšími testy kombinace serologických metod s metodami molekulárními. Existuje několik metod, které se používají k detekci viru HEV. První serologickou metodou, která se používá k diagnostice onemocnění je vyšetření na přítomnost virových antigenů. Tyto testy se provádí pomocí metody ELISA. Virové antigeny jsou detekovatelné v krvi a játrech při začátku akutní fáze infekce a mohou přetrvávat i do případného rozvinutí chronické fáze. Ve studiích bylo zjištěno, že se virus může nacházet i ve stolici, a to týden po nakažení až po dobu 6 týdnů. Dalším používaným serologickým testem je nepřímá detekce protilátek anti-HEV. V rámci tohoto vyšetření se detekuje přítomnost protilátek typu IgM a IgG, díky těmto protilátkám a jejich přítomnosti v krvi se dá rozlišit průběh infekce na akutní fázi probíhajícího onemocnění a na již proběhlou infekci nebo chronickou fázi. Protilátky anti-HEV typu IgM se v krvi vyskytují již od propuknutí prvních příznaků a přetrvávat mohou po dobu několika měsíců, značí tedy akutní fázi probíhajícího onemocnění. Protilátky anti-HEV typu IgG se v krvi objevují až po produkci protilátky IgM a v krvi přetrvávají výrazněji déle, některé studie uvádějí až po dobu několika let. Protilátka typu IgG tedy značí minulou infekci nebo přechod infekce do chronické fáze, tento přechod se ale často nevyskytuje. Testy na detekci protilátek anti-HEV se taktéž provádějí metodou ELISA. Díky menší specifitě či citlivosti těchto serologických metod je vhodné potvrdit diagnózu nákazy HEV pomocí molekulárních metod. Proto se používá metoda

RT-PCR pro detekci virové HEV-RNA. Existuje několik komerčně dodávaných reagenčních kitů a souprav pro tuto metodu. Genotyp HEV se vyšetřuje pomocí sekvenace viru [70].

3.5.4 Léčba

Pro akutní fázi infekce dosud nebyla schválena žádná léčba. Obvykle dochází k samovymizení viru z těla pacienta a průběh nemoci většinou nevyžaduje žádnou specifickou léčbu. Akutní fáze infekce VHE však může mít i těžký průběh s rizikem jaterního selhání, a to hlavně u těhotných žen a imunokompromitovaných pacientů. Pro tyto pacienty je možnost využít lék ribavirin. Zatím ale neproběhla žádná rozsáhlá studie ani randomizovaná, kontrolní studie k potvrzení účinnosti této léčby, navíc u těhotných žen s těžkou akutní fází a rizikem selhání jater je ribavirin kontraindikován kvůli jeho teratogennímu potenciálu. Jako alternativu k takové léčbě je možné časté sledování jaterních markerů a použití podpůrné péče. U indikovaných pacientů s těžkým průběhem a rizikem jaterního selhání by měla být zvažena časná transplantace jater. PEG-IFN je možné použít u některých příjemců transplantace jater či u hemodialyzovaných pacientů. Interferon je však kontraindikován u pacientů s transplantací ledvin, slinivky, srdce a plic, a to z důvodu zvýšeného rizika akutní rejekce transplantátu. U některých příjemců transplantátů orgánů s chronickou fází VHE lze využít ribavirin, ačkoliv jeho účinnost nebyla dosud potvrzena vhodnými studiemi. Velkým problémem léčby ribavirinem je vysoká míra rozvoje hematologických vedlejších účinků. Optimální délka léčby ribavirinem zůstává nejasná, nejrozšířenější je 3měsíční kúra. Chronickou infekci VHE lze také léčit pomocí PEG-IFN, popřípadě jeho kombinací s ribavirinem, a to hlavně u pacientů s hematologickými poruchami nebo s virem HIV. V současnosti probíhá mnoho studií na zkoumání nových léčebných strategií, které by měli vyšší účinnost v rámci úplného vymizení viru z těla pacienta při těžkém průběhu nemoci [67,71].

3.5.5 Prevence

Hlavními rizikovými skupinami pro nákazu VHE a její těžký průběh jsou těhotné ženy, kojenci, starší lidé, imunokompromitovaní jedinci, pacienti s chronickým onemocněním jater, a pracovníci, kteří přichází do kontaktu s nakaženými zvířaty (a jejich masem). Prevence proti nákaze touto hepatitidou klade důraz na zlepšení zásobení obyvatel rozvojových zemí pitnou, nezávadnou vodou, aby se zamezilo nákaze fekálně-orální cestou. Dalším faktorem prevence je dostatečná tepelná úprava masa a masných produktů, a to hlavně vepřových. Kromě vodní a zoonické cesty přenosu se může přenos uskutečnit i v rámci krevní transfuze či transplantace

orgánů, tento přenos je ale méně častý než první dva již zmíněné způsoby. Je tedy vhodné provádět preventivní screeniny proti VHE v krvi dárců [67,72].

Dle odhadů Světové zdravotnické organizace (WHO) bylo v roce 2015 44 000 úmrtí spojených s nákazou VHE, což představuje 3,3 % úmrtnost na tuto hepatitidu. Dohled nad veřejným zdravím populace je tak extrémně důležitý pro kontrolu větších ohnisek nákazy, spolu se zlepšením hygieny v rozvojových zemích. Prozatím nebylo možné vyvinout účinné vakcíny proti HEV, ať už živé atenuované nebo inaktivované. Mnoho studií se nyní zaměřilo na vývoj rekombinantních vakcín, což by mohlo mít za následek výrazné snížení úmrtnosti pacientů na tuto nákazu. Jedinou vakcínou, která je komerčně dostupná, je vakcína s názvem HEV 239. Tato vakcína je od roku 2011 registrována a schválena v Číně. V jiných zemích použití této vakcíny není schváleno. Vakcína HEV 239 se podává ve třech dávkách intramuskulárně v 0,1 a 6 měsících. Účinnost této vakcíny se pohybuje kolem 90 % po dobu 1 roku po jedné dávce a po dobu 4,5 roku při podání všech tří dávek. Jsou ale potřeba další studie zaměřené na zlepšení a zavedení imunizace pro lidi po celém světě [72].

3.5.6 Epidemiologie

Genotypy 1 a 2 jsou vysoce endemické v tropických a subtropických oblastech, hlavně v Africe a Asii, nákaza je tam způsobena nejčastěji kontaminovanou vodou. Prevalence se v zemích Afriky pohybuje od 4,6 do 10,7 %, země Asie vykazují mnohem vyšší míru prevalence než země Afriky. Celková míra nákazy je nejvyšší u dětí a mladých lidí (10 až 40 let) a naopak nejnižší u malých dětí a starších lidí. Tyto genotypy jsou odpovědné za vysokou úmrtnost těhotných žen, plodů a kojenců, mechanismy patogeneze těchto genotypů nejsou známy [72].

Genotypy 3 a 4 se přenášejí nejčastěji zoonózou. Tyto genotypy se nejvíce šíří v Číně, Japonsku, Tchaj-wanu, Hongkongu a Jižní Koreji. V rámci Evropy je genotyp 3 endemický v jihozápadní a severní Francii, ale také v Belgii, Nizozemsku a Německu. Míra prevalence v těchto zemích může dosáhnout až 30 %. Studie genotypů 5 a 6 prokázaly, že nejsou spojeny s infekcí lidí a vyskytují se u divokých prasat. Genotyp 7 a 8 byl prokázán u velbloudů a zároveň již došlo k incidentu nákazy pacienta ze Spojených arabských emirátů, který pravidelně konzumoval velbloudí maso [67,72].

4 CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATITIDY

Chronické virové hepatitidy B a C jsou i přes nově zavedené léčebné strategie velkým zdravotním problémem. Jsou jednou z nejčastějších příčin onemocnění a poškození jater, které postihují téměř 397 miliónů lidí na celém světě. Vzácně způsobuje chronickou fázi nemoci i virus hepatitidy E. U hepatitidy D je nutná koinfekce s hepatitidou B, aby mohlo dojít k přechodu do chronické fáze onemocnění. Viry hepatitidy infikují především hepatocyty, i když některé studie uvádějí, že se viry hepatitidy C váží na buňky jako jsou mononukleární buňky periferní krve, což by mohlo znamenat, že některé viry hrají významnější roli v patogenezi virových hepatitid [73,74].

Mezi komplikace chronických hepatitid patří vznik jaterní fibrózy. Velice důležitá je tak charakterizace zánětu a staging jaterní fibrózy. K tomu se do nedávna využívala invazivní metoda jaterní biopsie, ta má ale značná rizika a vysoké náklady na provedení. Nyní se k posouzení závažnosti jaterní fibrózy používají biologické a fyzikální testy. Mezi biologické neinvazivní testy se řadí stanovení přímých a nepřímých serologických biomarkerů a mezi neinvazivní fyzikální testy se řadí přechodná a ultrazvuková elastografie, popřípadě magnetická rezonance. Jaterní fibróza je prekurzorem jaterní cirhózy [73].

Jaterní cirhóza je konečným patologickým důsledkem chronického onemocnění jater a jaterní fibrózy. V minulosti byla jaterní cirhóza klasifikována jako nevratný jev, mnoho studií však potvrdilo schopnost reverzibility jaterní fibrózy. Základní mechanismy tohoto onemocnění ale nejsou přesně známy. Na iniciaci a progresi cirhózy se podílí mnoho buněčných a molekulárních faktorů. Základním faktorem ve vývoji jaterní cirhózy je aktivace jaterních hvězdicových buněk. V současnosti stále neexistuje účinná léčba proti tomuto onemocnění, a to zejména kvůli špatnému pochopení některých mechanismů vedoucích k cirhóze. Ukázalo se, že léčiva používaná k léčbě chronických virových hepatitid mají mimo jiné i antifibrotické účinky a výrazně tedy napomáhají léčbě jaterní cirhózy [24,75].

Vznik hepatocelulárního karcinomu úzce souvisí s jaterní cirhózou a je hlavní příčinou úmrtí souvisejících s rakovinou. Patogeneze tohoto onemocnění je velice složitá a heterogenní. Pro nádory diagnostikované v časném stadiu je dostupná účinná léčba, proto je velice důležité pravidelně sledovat pacienty s jaterní cirhózou a nádor odhalit včas. U některých pacientů je vhodné provést ablaci, resekci či transplantaci jater. Celosvětový přístup k problému resekce a transplantace se liší na základě místních zdrojů, odbornosti a dostupnosti dárce [76].

Mezi extrahepatální projevy chronických fází hepatitid se mohou řadit neurologické projevy jako například Guillain-Barre syndrom, neuralgické amyotrofie a Bellova obrna. Mezi hematologické potíže spojené s chronickou hepatitidou patří trombocytopenie a hemolytická anemie. Další komplikací může být akutní pankreatitida, myokarditida, popřípadě glomerulonefritida [67].

4.1 Chronická virová hepatitida B

Dle odhadů WHO v roce 2015 trpělo chronickou virovou hepatitidou B 257 miliónů lidí po celém světě. Většina nových infekcí se objevuje v endemických oblastech jako je Čína, jihovýchodní Asie a subsaharská Afrika. Chronická fáze VHB je nejčastější příčinou vzniku hepatocelulárního karcinomu a je odpovědná za více než 50 % případů na celém světě. Riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu se s nákazou VHB zvyšuje 15–20krát. Nukleosidové analogy či interferon používané k léčbě VHB nepředstavují kurativní léčbu. Diagnostika a sledování rozvoje hepatocelulárního karcinomu jsou založeny na detekci nádorových markerů a zobrazovacích technikách. Současné doporučované techniky zahrnují 6měsíční abdominální ultrazvukové sledování pacientů s jaterní fibrózou či cirhózou, díky tomu dochází k časnému odhalení hepatocelulárního karcinomu [77].

4.2 Chronická virová hepatitida C

Chronická hepatitida C je dalším problémem postihující veřejné zdraví, přibližně 200 miliónů lidí po celém světě se nakazí touto nemocí. Je příčinou vzniku hepatocelulárního karcinomu a je hlavní příčinou pro indikaci transplantace jater. Některé studie uvádějí, že chronická fáze VHC nezvyšuje mortalitu, jiné studie uvádějí, že by mohla zkrátit odhadovanou délku života o 8–12 let. Akutní fáze VHC většinou sama nevymizí a přibližně 80 % pacientů se stanou chroničtí přenašeči s vysokým rizikem vzniku komplikací. Odhaduje se že u 10–20 % pacientů se rozvine jaterní cirhóza a u přibližně 1–5 % pacientů se během 20–30 let rozvine hepatocelulární karcinom. Jakmile se u pacienta prokáže jaterní cirhóza, do roka se rozvine hepatocelulární karcinom u 5–7 % pacientů. Studie prokázaly, že širší screening na VHC by byl pravděpodobně nákladově efektivní, nicméně výrazné snížení nemocnosti a úmrtnosti související s VHC by vyžadovalo lepší preventivní programy, účinnou léčbu a pravidelné sledování [78].

5 VIROVÉ HEPATITIDY V TĚHOTENSTVÍ

Infekce virovými hepatitidami může postihnout i těhotné ženy a způsobit tím významnou mateřskou a perinatální morbiditu a mortalitu. Virová hepatitida A v těhotenství způsobuje pouze akutní formu nemoci, nepřechází do chronicity a obvykle sama odezní. Perinatální přenos HAV je spíše vzácný. Těhotenství nemá žádný negativní vliv na průběh této hepatitidy. Infekce však může být spojena s řadou mateřských komplikací a může být díky tomu indikován předčasný porod. Předčasný porod se vyskytuje u více než 60 % pacientek a častěji se vyskytuje u žen s horečkami a nízkou hladinou sérového albuminu. Mezi možné komplikace v těhotenství patří předčasné předporodní protržení blan, abrupce placenty a předporodní krvácení. Vertikální přenos infekce je velmi vzácný. Intrauterinní přenos by mohl vést k novorozenecké mekoniové peritonitidě. Kojení žen s HAV je vcelku bezpečné a je doporučováno [79].

U těhotných žen se provádí screeningové vyšetření, které by mělo obsahovat vyšetření na přítomnost HBV a také na přítomnost HIV a *Treponema pallidum*. Perinatální přenos z matky na plod je nejběžnějším způsobem přenosu. Vzhledem k tomu, že HBV nemůže procházet placentou, k intrauterinnímu přenosu musí dojít při porušení bariéry matky nebo plodu, jak je tomu například při aminocentéze. K vertikálnímu přenosu dochází hlavně při porodu a je zde vysoké riziko rozvinutí chronické fáze hepatitidy u novorozence. Případný vliv těhotenství na průběh nemoci je minimální. Těhotné pacientky mohou ale vykazovat více typických příznaků nemoci než ty netěhotné. Vzácně může dojít k jaternímu selhávání s nutností provést transplantaci jater, to je ale spojeno s vysokou perinatální úmrtností [79,80].

V některých zemích neexistuje univerzální screening těhotných na přítomnost HCV, je tedy obtížné odhadnout prevalenci nákazy v populaci těhotných žen. Nákaza VHC je spojena s gestačním diabetem, hypertenzí, předčasným porodem (<37 týdnů), nízkou porodní hmotností a vrozenými malformacemi. Nezdá se, že by kojení zvyšovalo rizika spojená s nákazou, tudíž se doporučuje. Infekce VHD je spojená s přítomností viru HBV v těle pacienta. Zdá se, že výsledky těhotenství nejsou ovlivněny společnou infekcí virů HDV a HBV. Vertikální přenos HBV v těhotenství je ale vyšší u těhotných s vysokou hladinou HDV-RNA. Projevy VHE v těhotenství se velmi liší a mohou probíhat od mírného subklinického onemocnění po spontánně odeznívající infekci až po fulminantní jaterní selhávání s vysokou mortalitou. Míra úmrtí nakažených těhotných pacientek virem HEV představuje až 26 %. Mezi komplikace přidružené k tomuto onemocnění patří předčasný porod, předporodní ruptura blan a předporodní krvácení. U žen s akutní infekcí VHE je vhodné zvážit přerušování kojení [79].

ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá virovými hepatitidami. V úvodní části práce definuje, co jsou virové hepatitidy, jak a čím se od sebe rozlišují jednotlivé typy. Také se zabývá rozdělením hepatitid na základě průběhu nemoci a zdůrazňuje důsledky a komplikace spojené s těmito nákazami.

V první kapitole práce definuje pojem virová hepatitida, věnuje se etiologii nemoci neboli rozdělením typů hepatitid na základě viru způsobujícího onemocnění, dále zmiňuje některé typické příznaky, klinický obraz a komplikace spojené s touto infekcí. V této části je také zmíněná léčba akutních fází a některé cíle v léčbě chronických fází nemoci, rozebrána je tu i epidemiologie jednotlivých typů s důrazem na míru incidence. Nakonec je v této části zmíněná prevence a vakcinace v rámci jednotlivých typů hepatitid.

Druhá kapitola této práce je věnována laboratorní diagnostice a klinickému nálezu virových hepatitid. Kapitola je rozčleněna na jednotlivé podkapitoly definující směry a metody laboratorní diagnostiky. Popsány jsou zde metody používané v rámci sérologie, která se zabývá především vyšetřením jednotlivých antigenů a protilátek. Definovány jsou zde také molekulárně-diagnostické metody, fyzikálně zobrazovací metody a provedení jaterní biopsie s následným histologicko-cytologickým zpracováním. Jako posledními metodami jsou zmíněny biochemické testy, a to především stanovení jaterních transamináz.

Třetí kapitola představuje charakteristiku jednotlivých typů virových hepatitid. Definuje hepatitidy typu A, B, C, D a E. Jednotlivé charakteristiky obsahují obecné definice nemoci a etiologii s ilustrací jednotlivých virů způsobujících hepatitidy. Dále tato kapitola zahrnuje historii objevu, laboratorní diagnostiku, léčbu, prevenci, vakcinaci a epidemiologii jednotlivých typů virových hepatitid.

Čtvrtá kapitola práce je věnována chronickým hepatitidám B a C, a především jejich komplikacím a léčbě. Je zde definována jaterní fibróza, jaterní cirhóza a hepatocelulární karcinom a jsou zde popsány některé diagnostické postupy. Zmíněné jsou i některé extrahepatální projevy, které se mohou při nákaze objevovat.

Pátá kapitola popisuje rizikovost nákazy virovými hepatitidami v období těhotenství. V tomto období může být infekce hepatitidami nebezpečná jak pro těhotnou pacientku, tak i pro plod, popř. kojence. Popisují se zde komplikace spojené s nákazou a způsoby přenosu z matky na plod.

POUŽITÁ LITERATURA

- [1] Husa P. Aktuální farmakoterapie virových hepatitid. *Klin Farmakol Farm* [online]. 2019, 6 [cit. 2022-09-22]. Dostupné z: <https://www.klinickafarmakologie.cz/pdfs/far/2019/01/07.pdf>.
- [2] Čihák R. Anatomie. Třetí, upravené a doplněné vydání. Ilustroval Helekal I, Kacvinský J, a Macháček S. Praha: Grada, 2016. ISBN 978-80-247-3817-8.
- [3] Shin EC, Jeong SH. Natural History, Clinical Manifestations, and Pathogenesis of Hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Sep 4;8(9):a031708. doi: 10.1101/cshperspect.a031708. PMID: 29440324; PMCID: PMC6120688.
- [4] Husa P, Šperl J, Urbánek P, Plíšek S, Kümpel P a Rožnovský L. Recommended procedure for diagnosis and treatment of chronic hepatitis B. *Gastroenterol a hep* [online]. 2014, 68(6), 514-526 [cit. 2022-09-22]. ISSN 18047874. Dostupné z: doi:10.14735/amgh2014514.
- [5] Husa P. Trojkombinační léčba chronické hepatitidy C. *Vnitř Lék* [online]. 2012(58), 3 [cit. 2022-09-22]. Dostupné z: <https://www.casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2012/07/36.pdf>.
- [6] Husa P jr, Husa P sr. Virová hepatitida A – možný diferenciálně diagnostický a terapeutický problém. *Vnitř Lék* [online]. 2017(63), 4 [cit. 2022-09-22]. Dostupné z: <https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2017/07/07.pdf>.
- [7] Jacobsen KH. Globalization and the Changing Epidemiology of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Oct 1;8(10):a031716. doi: 10.1101/cshperspect.a031716. PMID: 29500305; PMCID: PMC6169986.
- [8] Slámová A, Schejbalová M. Epidemiologie virové hepatitidy B se zřetelem na zvláštní očkování. *Avenier* [online]. [cit. 2023-01-16]. Dostupné z: <https://odbornost.avenier.cz/cz/epidemiologie-virove-hepatitidy-b-se-zretelem-na-zvlastni-ockovani>.
- [9] Castaneda D, Gonzalez AJ, Alomari M, Tandon K, Zervos XB. From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2021 Apr 28;27(16):1691-1715. doi: 10.3748/wjg.v27.i16.1691. PMID: 33967551; PMCID: PMC8072198.
- [10] Abutaleb A, Kottlilil S. Hepatitis A: Epidemiology, Natural History, Unusual Clinical Manifestations, and Prevention. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020 Jun;49(2):191-199. doi: 10.1016/j.gtc.2020.01.002. Epub 2020 Mar 29. PMID: 32389358; PMCID: PMC7883407.
- [11] Hepatitida B. *Virova-hepatitida* [online]. [cit. 2022-11-20]. Dostupné z: <https://www.virova-hepatitida.cz/hepatitida-b>.

- [12] Guvenir M, Arikan A. Hepatitis B Virus: From Diagnosis to Treatment. *Pol J Microbiol.* 2020 Dec;69(4):391-399. doi: 10.33073/pjm-2020-044. Epub 2020 Dec 27. PMID: 33574867; PMCID: PMC7812357.
- [13] Matheny SC, Kingery JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician.* 2012 Dec 1;86(11):1027-34; quiz 1010-2. PMID: 23198670.
- [14] Wilkins T, Sams R, Carpenter M. Hepatitis B: Screening, Prevention, Diagnosis, and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019 Mar 1;99(5):314-323. PMID: 30811163.
- [15] Krekulová L. Aktuality v diagnostice a léčbě chronické virové hepatitidy C v klinické praxi. *Adiktol. Prevent. Léčeb. Praxi.* 2021; 4 (2), 78–85; doi: 10.35198/APLP/2021-002-0003.
- [16] Urban S, Neumann-Haefelin C, Lampertico P. Hepatitis D virus in 2021: virology, 49munology and new treatment approaches for a difficult-to-treat disease. *Gut.* 2021 Sep;70(9):1782-1794. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323888. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34103404; PMCID: PMC8355886.
- [17] Mihalčín M, Husa P. Vývoj poznatků o nemoci způsobené virem hepatitidy E. *Vnitř Lék,* 2019, 65.9: 564-569.
- [18] Freiburger T. PCR diagnostika infekcí. *Vnitř Lék,* 2017, 63.7-8: 472-474.
- [19] Hrstka R, Kolářová T, Michalová E, Vojtěšek B. Vývoj metod založených na PCR a jejich aplikace v onkologickém výzkumu a praxi. *Klin Onkol,* 2014, 27.1: 69-74.
- [20] Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado MV, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4018-4044. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4018. PMID: 34326611; PMCID: PMC8311538.
- [21] Song JE, Kim DY. Diagnosis of hepatitis B. *Ann Transl Med.* 2016 Sep;4(18):338. doi: 10.21037/atm.2016.09.11. PMID: 27761442; PMCID: PMC5066055.
- [22] Guss D, Sherigar J, Rosen P, Mohanty SRov. Diagnosis and Management of Hepatitis C Infection in Primary Care Settings. *J Gen Intern Med.* 2018 Apr;33(4):551-557. doi: 10.1007/s11606-017-4280-y. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29352420; PMCID: PMC5880771.
- [23] Dvořák K. Neinvazivní diagnostika jaterních chorob–zobrazovací metody. *Vnitř Lék,* 2019, 65.9: 539-545.
- [24] Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Jun 21;20(23):7312-24. doi: 10.3748/wjg.v20.i23.7312. PMID: 24966602; PMCID: PMC4064077.
- [25] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *J Gastroenterol.* 2019 Jan;156(2):477-491.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30367835; PMCID: PMC6340716.

- [26] Navrátil L. Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory. Vyd. 2. Praha: Grada, 2017 ISBN – 978-80-247-4402-5.
- [27] Nalbantoglu IL, Brunt EM. Role of liver biopsy in nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Jul 21;20(27):9026-37. doi: 10.3748/wjg.v20.i27.9026. PMID: 25083076; PMCID: PMC4112884.
- [28] Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitz JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. *Adv Anat Pathol*. 2012 Jul;19(4):250-62. doi: 10.1097/PAP.0b013e31825c6a20. PMID: 22692288; PMCID: PMC3404724.
- [29] Čížková, K. Základy histochemických metod. Univerzita Palackého v Olomouci, 2018.
- [30] Procházka J, Bořecká K, Lánská V. Vliv hemolýzy na stanovení celkového a přímého bilirubinu. *Klin. Biochem. Metab*, 2013, 21.42: 215-219.
- [31] Šmíd V. Jaterní fibróza. *Vnitř Lék*, 2020, 66.4: e36-e41.
- [32] Hejda V. Jaterní cirhóza a HCV. *Vnitř Lék*, 2015, 61.Supplementum 4: 13-23.
- [33] Pintó RM, Pérez-Rodríguez FJ, Costafreda MI, Chavarria-Miró G, Guix S, Ribes E, Bosch A. Pathogenicity and virulence of hepatitis A virus. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):1174-1185. doi: 10.1080/21505594.2021.1910442. PMID: 33843464; PMCID: PMC8043188.
- [34] Hepatitis Awareness Month 2018. *GNR Health* [online]. 2018 Apr 30 [cit. 2023-01-16]. Dostupné z: <https://www.gnrhealth.com/hepatitis-awareness-month-2018/>.
- [35] Feinstone SM. History of the Discovery of Hepatitis A Virus. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2019 May 1;9(5):a031740. doi: 10.1101/cshperspect.a031740. PMID: 29712682; PMCID: PMC6496330.
- [36] Muñoz-Martínez SG, Díaz-Hernández HA, Suárez-Flores D, Sánchez-Ávila JF, Gamboa-Domínguez A, García-Juárez I, Torre A. Atypical manifestations of hepatitis A virus infection. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2018 Apr-Jun;83(2):134-143. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgmx.2017.10.004. Epub 2018 Apr 21. PMID: 29685743.
- [37] Torre P, Aglitti A, Masarone M, Persico M. Viral hepatitis: Milestones, unresolved issues, and future goals. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 28;27(28):4603-4638. doi: 10.3748/wjg.v27.i28.4603. PMID: 34366625; PMCID: PMC8326259.
- [38] Zhang L. Hepatitis A vaccination. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Jul 2;16(7):1565-1573. doi: 10.1080/21645515.2020.1769389. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32649265; PMCID: PMC7482852.

- [39] Herzog C, Van Herck K, Van Damme P. Hepatitis A vaccination and its immunological and epidemiological long-term effects - a review of the evidence. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 May 4;17(5):1496-1519. doi: 10.1080/21645515.2020.1819742. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33325760; PMCID: PMC8078665.
- [40] Gossner CM, Severi E, Danielsson N, Hutin Y, Coulobrier D. Changing hepatitis A epidemiology in the European Union: new challenges and opportunities. *Euro Surveill*. 2015 Apr 23;20(16):21101. doi: 10.2807/1560-7917.es2015.20.16.21101. Erratum in: *Euro Surveill*. 2015;20(27). pii: 21180. PMID: 25953274.
- [41] Xu ZY, Li ZH, Wang JX, Xiao ZP, Dong DX. Ecology and prevention of a shellfish-associated hepatitis A epidemic in Shanghai, China. *Vaccine J*. 1992;10 Suppl 1:S67-8. doi: 10.1016/0264-410x(92)90547-w. PMID: 1335663.
- [42] Webb GW, Kelly S, Dalton HR. Hepatitis A and Hepatitis E: Clinical and Epidemiological Features, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Clin Microbiol Newsl*. 2020 Nov 1;42(21):171-179. doi: 10.1016/j.clinmicnews.2020.10.001. Epub 2020 Oct 22. PMID: 33110280; PMCID: PMC7581387.
- [43] Helcl J, Novák K, Janout V, Verhun V, Klimes A, Vrabcová J, Vítková V. Water-borne epidemic of infectious hepatitis at Ustí nad Labem in 1965. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*. 1969;13(2):201-13. PMID: 4185250.
- [44] Lee HW, Lee JS, Ahn SH. Hepatitis B Virus Cure: Targets and Future Therapies. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 28;22(1):213. doi: 10.3390/ijms22010213. PMID: 33379331; PMCID: PMC7795643.
- [45] Herrscher C, Roingeard P, Blanchard E. Hepatitis B Virus Entry into Cells. *Cell J*. 2020 Jun 18;9(6):1486. doi: 10.3390/cells9061486. PMID: 32570893; PMCID: PMC7349259.
- [46] Tsai KN, Kuo CF, Ou JJ. Mechanisms of Hepatitis B Virus Persistence. *Trends Microbiol*. 2018 Jan;26(1):33-42. doi: 10.1016/j.tim.2017.07.006. Epub 2017 Aug 16. PMID: 28823759; PMCID: PMC5741523.
- [47] Dražan D. Hepatitida B. *danieldrazan* [online]. 2022 [cit. 2022-11-06]. Dostupné z: <https://www.danieldrazan.cz/infekcni-nemoci-a-ockovani/hepatitida-b/>.
- [48] Al-Mahtab M, Roy PP, Khan MSI, Akbar SM. Nobel Prize for the Discovery of Hepatitis B and C: A Brief History in Time. *Euroasian J Hepatogastroenterol*. 2020 Jul-Dec;10(2):98-100. doi: 10.5005/jp-journals-10018-1328. PMID: 33511072; PMCID: PMC7801893.
- [49] Gerlich WH. Medical virology of hepatitis B: how it began and where we are now. *Virology J*. 2013 Jul 20;10:239. doi: 10.1186/1743-422X-10-239. PMID: 23870415; PMCID: PMC3729363.

- [50] Nguyen MH, Wong G, Gane E, Kao JH, Dusheiko G. Hepatitis B Virus: Advances in Prevention, Diagnosis, and Therapy. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Feb 26;33(2):e00046-19. doi: 10.1128/CMR.00046-19. PMID: 32102898; PMCID: PMC7048015.
- [51] Pattyn J, Hendrickx G, Vorsters A, Van Damme P. Hepatitis B Vaccines. *J Infect Dis.* 2021 Sep 30;224(12 Suppl 2):S343-S351. doi: 10.1093/infdis/jiaa668. PMID: 34590138; PMCID: PMC8482019.
- [52] Veronese P, Dodi I, Esposito S, Indolfi G. Prevention of vertical transmission of hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol.* 2021 Jul 14;27(26):4182-4193. doi: 10.3748/wjg.v27.i26.4182. PMID: 34326618; PMCID: PMC8311536.
- [53] Zampino R, Boemio A, Sagnelli C, Alessio L, Adinolfi LE, Sagnelli E, Coppola N. Hepatitis B virus burden in developing countries. *World J Gastroenterol.* 2015 Nov 14;21(42):11941-53. doi: 10.3748/wjg.v21.i42.11941. PMID: 26576083; PMCID: PMC4641116.
- [54] Franco E, Bagnato B, Marino MG, Meleleo C, Serino L, Zaratti L. Hepatitis B: Epidemiology and prevention in developing countries. *World J Hepatol.* 2012 Mar 27;4(3):74-80. doi: 10.4254/wjh.v4.i3.74. PMID: 22489259; PMCID: PMC3321493.
- [55] Mapky výskytu vybraných infekčních onemocnění. *CCM Praha* [online]. [cit. 2022-12-01]. Dostupné z: <https://centrumcestovnimediciny.cz/mapky-vyskytu-vybranych-infekcnich-onemocneni/>.
- [56] Tsukiyama-Kohara K, Kohara M. Hepatitis C Virus: Viral Quasispecies and Genotypes. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 22;19(1):23. doi: 10.3390/ijms19010023. PMID: 29271914; PMCID: PMC5795974.
- [57] Hepatitis C Virus. *Africa Union* [online]. [cit. 2022-12-02]. Dostupné z: <https://africacdc.org/disease/hepatitis-c-virus/>.
- [58] Ansaldi F, Orsi A, Sticchi L, Bruzzone B, Icardi G. Hepatitis C virus in the new era: perspectives in epidemiology, prevention, diagnostics and predictors of response to therapy. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 7;20(29):9633-52. doi: 10.3748/wjg.v20.i29.9633. PMID: 25110404; PMCID: PMC4123355.
- [59] Martinez MA, Franco S. Therapy Implications of Hepatitis C Virus Genetic Diversity. *Viruses J.* 2020 Dec 29;13(1):41. doi: 10.3390/v13010041. PMID: 33383891; PMCID: PMC7824680.
- [60] Beneš L, Skladaný Ľ. Hepatitida C, výživa a současné možnosti léčby. *Prakt Lékařem*, 2012, 8.6: 269-274.
- [61] Rizzetto M. Hepatitis D Virus: Introduction and Epidemiology. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015 Jul 1;5(7):a021576. doi: 10.1101/cshperspect.a021576. PMID: 26134842; PMCID: PMC4484953.
- [62] Taylor JM. Infection by Hepatitis Delta Virus. *Viruses J.* 2020 Jun 16;12(6):648. doi: 10.3390/v12060648. PMID: 32560053; PMCID: PMC7354607.
- [63] Viral Hepatitis Infection. *Wisconsin DHS* [online]. 2023 Jan 3 [cit. 2023-01-16]. Dostupné z: <https://www.dhs.wisconsin.gov/viral-hepatitis/index.htm>.

- [64] Chen LY, Pang XY, Goyal H, Yang RX, Xu HG. Hepatitis D: challenges in the estimation of true prevalence and laboratory diagnosis. *Gut Pathog.* 2021 Oct 30;13(1):66. doi: 10.1186/s13099-021-00462-0. PMID: 34717740; PMCID: PMC8557527.
- [65] Odenwald MA, Paul S. Viral hepatitis: Past, present, and future. *World J Gastroenterol.* 2022 Apr 14;28(14):1405-1429. doi: 10.3748/wjg.v28.i14.1405. PMID: 35582678; PMCID: PMC9048475.
- [66] Koh C, Heller T, Glenn JS. Pathogenesis of and New Therapies for Hepatitis D. *J Gastroenterol.* 2019 Jan;156(2):461-476.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.09.058. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30342879; PMCID: PMC6340762.
- [67] Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol.* 2020 Oct 7;26(37):5543-5560. doi: 10.3748/wjg.v26.i37.5543. PMID: 33071523; PMCID: PMC7545399.
- [68] Hepatitis E virus particle, illustration. *SciencePhotoLibrary* [online]. [cit. 2022-12-16]. Dostupné z: <https://www.sciencephoto.com/media/934727/view/hepatitis-e-virus-particle-illustration>.
- [69] Khuroo MS, Khuroo MS, Khuroo NS. Hepatitis E: Discovery, global impact, control and cure. *World J Gastroenterol.* 2016 Aug 21;22(31):7030-45. doi: 10.3748/wjg.v22.i31.7030. PMID: 27610014; PMCID: PMC4988308.
- [70] Al-Sadeq DW, Majdalawieh AF, Mesleh AG, Abdalla OM, Nasrallah GK. Laboratory challenges in the diagnosis of hepatitis E virus. *J Med Microbiol.* 2018 Apr;67(4):466-480. doi: 10.1099/jmm.0.000706. Epub 2018 Feb 27. PMID: 29485390.
- [71] Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med.* 2020 Jan 24;9(2):331. doi: 10.3390/jcm9020331. PMID: 31991629; PMCID: PMC7073673.
- [72] Melgaço JG, Gardinali NR, de Mello VDM, Leal M, Lewis-Ximenez LL, Pinto MA. Hepatitis E: Update on Prevention and Control. *Biomed Res Int.* 2018 Jan 9;2018:5769201. doi: 10.1155/2018/5769201. PMID: 29546064; PMCID: PMC5818934.
- [73] Cardoso AC, Figueiredo-Mendes C, Villela-Nogueira CA, Marcellin P. Staging Fibrosis in Chronic Viral Hepatitis. *Viruses J.* 2022 Mar 23;14(4):660. doi: 10.3390/v14040660. PMID: 35458391; PMCID: PMC9025777.
- [74] Lim HK, Jeffrey GP, Ramm GA, Soekmadji C. Pathogenesis of Viral Hepatitis-Induced Chronic Liver Disease: Role of Extracellular Vesicles. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020 Nov 10;10:587628. doi: 10.3389/fcimb.2020.587628. PMID: 33240824; PMCID: PMC7683521.

- [75] Jung YK, Yim HJ. Reversal of liver cirrhosis: current evidence and expectations. *Korean J Intern Med.* 2017 Mar;32(2):213-228. doi: 10.3904/kjim.2016.268. Epub 2017 Feb 8. PMID: 28171717; PMCID: PMC5339475.
- [76] Bruix J, Gores GJ, Mazzaferro V. Hepatocellular carcinoma: clinical frontiers and perspectives. *Gut.* 2014 May;63(5):844-55. doi: 10.1136/gutjnl-2013-306627. Epub 2014 Feb 14. PMID: 24531850; PMCID: PMC4337888.
- [77] Inoue T, Tanaka Y. Novel biomarkers for the management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol.* 2020 Jul;26(3):261-279. doi: 10.3350/cmh.2020.0032. Epub 2020 Jun 15. PMID: 32536045; PMCID: PMC7364351.
- [78] Sebastiani G, Gkouvatso K, Pantopoulos K. Chronic hepatitis C and liver fibrosis. *World J Gastroenterol.* 2014 Aug 28;20(32):11033-53. doi: 10.3748/wjg.v20.i32.11033. PMID: 25170193; PMCID: PMC4145747.
- [79] Chilaka VN, Konje JC. Viral Hepatitis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021 Jan;256:287-296. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.052. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33259998.
- [80] Belopolskaya M, Avrutin V, Kalinina O, Dmitriev A, Gusev D. Chronic hepatitis B in pregnant women: Current trends and approaches. *World J Gastroenterol.* 2021 Jun 21;27(23):3279-3289. doi: 10.3748/wjg.v27.i23.3279. PMID: 34163111; PMCID: PMC8218362.