



Univerzita Karlova v Praze
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Klinika dětí a dorostu 3. LF a FNKV

Petra Šabrňáková

Virové hepatitidy u dětí a jejich prevence
Viral hepatitis in children and their prevention

Diplomová práce

Praha, září 2010

Autor práce: Petra Šabrňáková

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **MUDr. Vladimír Volf, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Klinika dětí a dorostu ve FNKV**

Datum a rok obhajoby: 30.9. 2010

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému (SIS 3.LF UK) jsou totožné. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 25.září 2010

Petra Šabrňáková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli panu MUDr.Vladimíru Volfovi za jeho laskavý přístup a vstřícnost při konzultaci moji diplomové práci.

ÚVOD.....	6
1.VIROVÉ HEPATITIDY	7
1.1 Definice.....	7
1.2 Etiologie.....	7
1.3 Epidemiologie virových hepatitid.....	7
1.4 Patogeneze	8
1.5 Způsoby šíření.....	9
1.6 Průběh virových hepatitid	11
1.7 Klinický obraz virových hepatitid	11
1.8 Laboratorní nálezy při postižení jaterní tkáně	12
1.9 Diferenciální diagnostika	12
1.10 Terapie akutních virových hepatitid	13
1.11 Prevence	13
2. CHARAKTERISTIKA NĚKTERÝCH VIROVÝCH HEPATITID	14
2.1 Virová hepatitida A.....	14
2.1.1 Etiologie	14
2.1.2 Klinický obraz.....	14
2.2 Virová hepatitida B	16
2.2.1 Etiologie	17
2.2.2 Patogeneze	17
2.2.3 Klinický obraz.....	17
2.2.4 Komplikace	18
2.2.5 Diagnostika	18
2.2.6 Terapie	19
2.2.7 Prognóza	19
2.2.8 Prevence.....	20
2.3 Virová hepatitida C	21
2.3.1 Etiologie	21
2.3.2 Klinický obraz.....	21
2.3.3 Komplikace	21
2.3.4 Diagnostika	22
2.3.5 Terapie	22
2.3.6 Prognóza	22
2.3.7 Prevence	22
2.4 Virová hepatitida D.....	22
2.4.1 Etiologie	23
2.4.2 Klinický obraz.....	23
2.4.3 Diagnostika	23
2.4.4 Prevence	23
2.5 Hepatitida E	23
2.5.1 Etiologie	24
2.5.2 Klinický obraz.....	24
2.5.3 Diagnostika	24
2.5.4 Prevence	24
3. CHRONICKÉ HEPATITIDY	25

3.1. Diagnostika chronické hepatitidy	25
3.2 Chronická infekce virem hepatitidy B	25
3.2.1 Fáze přirozeného vývoje chronické HBV infekce	26
3.3 Chronická infekce virem hepatitidy C	27
3.3.1 Průběh chronické HCV	28
3.3.2 Faktory asociované s progresí jaterního postižení při chronické HCV infekci	28
3.3.3 Indikace k vyšetření protilátek anti-HCV	28
4. TERAPIE CHRONICKÝCH VIROVÝCH HEPATITID.....	29
4.1 Terapie chronické HVB	29
4.1.1 Indikace k léčbě chronické hepatitidy B	29
4.1.2 Léky	29
4.1.3 Kontraindikace léčby <i>interferonem alfa</i> (konvenčním i pegylovaným)	30
4.1.4 Nežádoucí účinky léčby <i>interferonem alfa</i>	30
4.1.5 Kontraindikace léčby <i>lamivudinem</i>	30
4.2 Terapie koinfekce HBV a HDV	30
4.3 Terapie infekce HBV a HCV	31
4.4 Terapie chronické HCV	31
4.4.1 Možnosti léčby chronické HCV u dětí ve věku 3 až 14 let	31
4.4.2 Léčba adolescentů ve věku 15-17 let	32
5. HEPATITIDA B U GRAVIDNÍCH ŽEN.....	32
5.1 Screening těhotných.....	33
5.2 Diagnóza	33
5.3 Profylaxe novorozenců matek HBsAg pozitivních.....	33
5.3.1 Postup podle Vyhlášky MZd ČR č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem.....	33
6. HEPATITIDA C U GRAVIDNÍCH ŽEN.....	34
ZÁVĚR.....	36
SOUHRN	37
SUMMARY	38
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY A ZDROJE CITACÍ.....	39
SEZNAM OBRÁZKŮ, TABULEK A GRAFŮ.....	46
SEZNAM PŘÍLOH.....	47

Úvod

Za téma své diplomové práce jsem zvolila Virové hepatitidy u dětí a jejich prevence. Vybrala jsem si ho z důvodu možnosti poukázat na důležitost preventivních opatření, která jsou v této problematice zásadní. Jedná se o aktuální problém, v dnešní době rostoucího počtu narkomanů mezi mladistvými, sexuální promiskuity a nevázaného života s vyhýbáním se zodpovědnosti, jsou infekční nemoci snadno přenosné a dále šířitelné. Proto jsem věnovala obsah práce stručnému shrnutí nejčastějších virových hepatitid u nás, jejich způsobu přenosu, klinické manifestaci, léčbě a hlavně preventivním postupům.

1.Virové hepatitidy

1.1 Definice

Jedná se o infekční zánětlivá onemocnění jater způsobená hepatotropními viry. Mají podobný klinický obraz, ale rozdílný způsob šíření v populaci i prognózu.

1.2 Etiologie

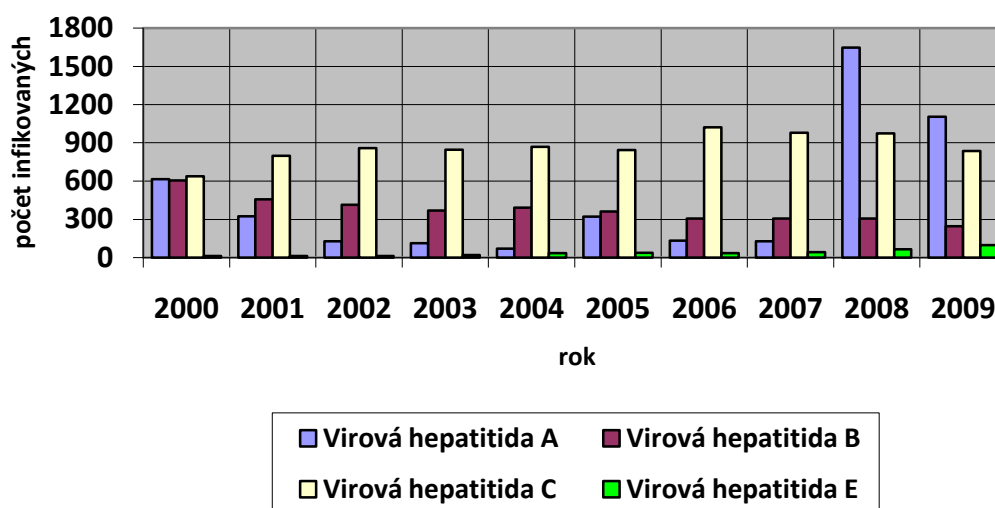
Nejčastějšími původci virových hepatitid jsou: virus hepatitidy A, virus hepatitidy B, virus hepatitidy C, virus hepatitidy D, virus hepatitidy E . Mezi další možná agens se řadí původci non – A, non – B, non – C, non – E hepatitidy (CMV, EBV, HSV, virus varicely, rubeoly, coxsackie virus, echoviry, adenoviry ...).

1.3 Epidemiologie virových hepatitid

Virové hepatitidy A, B, C jsou celosvětově rozšířeny, v ČR s přibližnou incidencí u VHA a VHB 7 případů na 100000 obyvatel, u VHC se stoupající incidencí, která v posledních letech přesahuje výskyt VHB. (1) Přejít do chronicity se u VHC udává mezi 60-80%, u VHB 5-10% (s vysokým podílem rizikových skupin – novorozenci, děti, staří dospělí a imunokompromitovaní jedinci). (2) Pravděpodobnost chronicity u novorozenců infikovaných HBV vertikálně od matky je vyšší než 90%, při infikování dětí mladších 5 let je pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV 25-50 %. Infekce novorozenců a malých dětí jsou v současné době v České republice naprosto výjimečné díky screeningu všech těhotných žen na přítomnost HBsAg a následné pasivní a aktivní imunizaci novorozenců HBsAg pozitivních matek. (3) Virus hepatitidy D je v Evropě především v oblasti Středozemního moře. Infekce VHE se u nás vyskytuje jako

importovaná nákaza, která má převážný výskyt na Blízkém a Dálném Východě, Africe, Střední a Jižní Americe. (1) K poklesu incidence akutní virové hepatitidy B dochází díky preventivním programům ve zdravotnictví: používání jednorázových pomůcek, zvýšení úrovně dezinfekce a sterilizace, vyšetřování dárců krve a hlavně celoplošné očkování od roku 2001 proti VHB.

Grag č.1: Počet infikovaných osob virovými hepatitidami v ČR v letech 2000 – 2009 (zdroj Epidat)



1.4 Patogeneze

Předpokládá se, že žádný z pěti virů není přímo cytopatogenní. K poškození hepatocytů dochází na základě imunitní odpovědi. Cytotoxické T-lymfocyty, které reagují na expresi virových antigenů na povrchu membrány jaterních buněk, hrají v tomto procesu hlavní roli. Během akutní virové hepatitidy se na poškození hepatocytů a zánětu podílí také prozánětlivé cytokiny, přirození zabíječi – NK buňky (natural killers) a na protilátkách dependentní

cytotoxické buňky. Uzdravení z akutní virové hepatitidy je provázeno zvyšujícími se titry protilátek proti povrchovým virovým antigenům, jako anti-HAV, anti-HBs. Tyto protilátky mohou organismus chránit před reinfekcemi. (2)

1.5 Způsoby šíření

VHA

Zdrojem onemocnění je infikovaný člověk, virus je přítomen v jeho stolici již ve druhé polovině inkubační doby (cca 30 dnů) (4) a 1 - 3 týdny po začátku klinického onemocnění. V krvi je virus přítomen krátce, jen několik dní před začátkem a vzácně několik dní po začátku klinického onemocnění. Z toho vyplývají i nejčastější cesty přenosu virové hepatitidy typu A. Patří mezi ně přenos stolicí infikovaného člověka, ať už se jedná o přenos přímý od osoby k osobě, např. špinavými rukama, ale i nepřímý, kontaminovanou vodou nebo potravinami a znečištěnými předměty. Přenos krví je vzácný. (5)

VHB

Zdrojem onemocnění je infikovaný člověk již několik týdnů před objevením se prvních příznaků onemocnění a po dobu akutního onemocnění. Chronicky nemocní mohou být nakažliví po celý život. Virus byl nalezen téměř ve všech tělních tekutinách, ale pro přenos infekce má největší význam krev (k přenosu stačí minimální množství – 10^{-7} ml infikované krve), (4) dále sperma a poševní sekret (přenos pohlavním stykem). Častá jsou profesionální onemocnění u zdravotníků, nozokomiální nákazy pacientů a také onemocnění intravenózních narkomanů, (vpravujících si drogy injekčně do žíly), kteří používají společné jehly, stříkačky a roztoky. Nebezpečím jsou i krví kontaminované nástroje při manikúře, pedikúře, akupunktúře, tetování. (6) K nákaze dítěte dochází buď vertikálním přenosem od matky na novorozence, nebo v pozdějším věku horizontálním přenosem – transfúzí kontaminované krve, či krevních derivátů

(hemofilici), těsným stykem s blízkou osobou. Nebezpečí horizontální nákazy je v ústavech pro děti trpícími poruchami chování (vzájemné kousání,škrábání...). „Vertikální přenos se uskutečňuje ve více než 90 % během porodu kontaminací novorozence mateřskou krví a sekrety. V méně než 5 % dojde k nákaze plodu již před porodem transplacentární cestou a až v 5 % se novorozenec nakazí po porodu těsným stykem s matkou“. (7)

VHC

Onemocnění se přenáší nejčastěji krví, sexuálním stykem. Z matky na dítě je přenos možný, ale daleko vzácnější. „Před objevením příslušného viru v roce 1989 a následným zavedením speciálních vyšetření dárců krve byl tento virus nejčastější příčinou potransfuzních hepatitid“. (7) Riziko vertikálního přenosu z matky na dítě je menší než u VHB, závisí na množství viru v krvi matky. K vertikálnímu přenosu dochází často u rodiček – narkomanek infikovaných HIV(vir lidské imunodeficiency). Souvislost mezi přenosem viru a kojením nebyla neprokázána. (7)

VHD

K nákaze virem hepatitidy D může dojít pouze u osob infikovaných virem hepatitidy B. Přenáší se parenterální cestou.

VHE

Virus je přítomen ve stolici, šíří se fekálně – orální cestou podobně jako hepatitida A. Vyskytuje se nejvíce v oblastech s nízkou hygienickou úrovní. Epidemie byly hlášeny např. z Asie a Afriky. U nás jsou hlášeny ojedinělé případy, a to převážně zavlečené z cizích zemí. (6)

1.6 Průběh virových hepatitid

- inaparentní (asymptomatický)
- abortivní (= lehká elevace transamináz)
- anikterický
- ikterický
- cholestatický
- fulminantní (maligní)

1.7 Klinický obraz virových hepatitid

Stádium prodromálních příznaků

Objevují se nespecifické příznaky

- chřipkové (únava, slabost, zvýšená teplota, bolesti svalů, kloubů)
- gastrointestinální (nauzea a zvracení, tlak v epigastriu a pod pravým žeberním obloukem).

Prodromální příznaky přetrvávají zhruba jeden týden, někdy nemusí být vůbec vyjádřeny a nemocný přichází až s viditelným žlutým zbarvením sklér a pokožky. (9)

Stádium vlastního onemocnění

Dochází ke zhoršení potíží a objevuje se ikterus v různé intenzitě. Současně má pacient tmavší moč, světlou stolicí a pruritus. Pravidelně bývají zvětšená játra, citlivá na pohmat, někdy i splenomegalie. Děti mívají často inaparentní průběh (bez subjektivních a klinických změn) a anikterický průběh (pod obrazem chřipkových gastrointestinálních příznaků se zvýšenou hodnotou jaterních enzymů). (9)

Stádium rekonvalescence

Probíhá různě dlouhou dobu - týdny i měsíce. U dětí se projevují funkční poruchy trávicího ústrojí. Dominuje nechutenství, pocit plnosti po jídle, sklon

k zácpě a průjmů, tlak v pravém podžebří. V dorostovém věku si rekonvalescenti stěžují na únavu, malátnost a sníženou psychickou výkonnost. Častým steskem bývají bolesti v oblasti jater, objevující se při sehnutí, otřesech, námaze. Jde o pohepatické heparalgie v důsledku srůstů vzniklých mezi jaterním pouzdrém a peritoneem. Bolesti většinou vymizí během několika měsíců. (4) Při fyzikálním vyšetření nacházíme fyziologický nález a normální fyzikální parametry.

1.8 Laboratorní nálezy při postižení jaterní tkáně

Většina hepatitid probíhá aniktericky, tedy bez zvýšených hladin bilirubinu. Pokud je hyperbilirubinémie přítomna, bývá smíšeného typu. Vzestup aktivity aminotransferáz odpovídá poškození hepatocytů. Hodnota ALT je úměrná množství postizených jaterních buněk a poměr AST/ALT roste s tíží jaterní léze. Při delším průběhu hepatitidy se může objevit cholestáza se zvýšenou hladinou konjugovaného bilirubinu, vyšší aktivitou ALP a GMT. (13) U protražovaných a chronických průběhů klesá koncentrace sérových bílkovin – hypoproteinémie, hypoalbuminémie, snižuje se koncentrace koagulačních faktorů a prodlužuje protrombinový čas (PT). (8)

1.9 Diferenciální diagnostika

V prodromálním stadiu a u anikterických forem virových hepatitid je nutné vyloučit chřipku a jiné virové infekce, gastroenteritidy. U ikterických forem vyloučit obstrukční ikterus, hemolytický ikterus, benigní nekonjugovanou hyperbilirubinémii (Gilbertův syndrom), toxické poškození jater – chronické alkoholické hepatopatie: steatóza, fibróza, steatofibróza, cirhóza, méně častá je akutní alkoholická hepatitida, otrava houbami (především *Amanita phalloides*) a průmyslovými jedy (tetrachlórmetan), poškození jater léky (ATB, antimykotika, antituberkulotika, statiny, psychofarmaka, hormonální preparáty atd.), Reyeův syndrom (hepatocerebrální syndrom) – akutní steatóza

jater + nezáňtlivá encefalopatie s edémem mozku. Akutní exacerbace chronického onemocnění jater – autoimunitní hepatitidy, primární biliární cirhóza, primární sklerotizující cholangitida, M. Wilson, hemochromatóza, deficit alfa-1-antitrypsinu atd., jiné infekce hepatotropními agens – leptospiróza, infekční mononukleóza a další. (3) (31)

1.10 Terapie akutních virových hepatitid

Léčba akutních virových hepatitid probíhá za hospitalizace na infekčních odděleních a neliší se podle typů virových hepatitid. Spočívá ve fyzickém a psychickém zklidnění pacienta, dítěte a podávání podpůrných léků, které mají zmírňovat nepříznivé projevy onemocnění, zabránit dalšímu poškozování jaterních buněk a přispět k jejich regeneraci. (27) Je doporučena absolutní alkoholová abstinence a zamezení expozici látkám hepatotoxickým, upravení medikace a vyloučení případných bylinných přípravků. V případě dlouhodobější anorexie je nutné podávat energetické infúze k zabránění katabolismu. Při nauzeu mohou být podávána antiemetika. U hepatoprotektiv a vitaminoterapie nebyla prokázána účinnost. U cholestatických forem akutních hepatitid byl v menších studiích prokázán efekt ursodeoxycholové kyseliny, zvláště na rychlejší regresi cholestázy a hladiny cholestatických enzymů. (3) U novorozenců HBsAg pozitivních matek je důležité rychlé podání hyperimunního imunoglobulinu a aktivní imunizace proti hepatitidě B do 24 h po porodu. U fulminantních forem je nutné včas vyhodnotit indikaci k transplantaci jater.

1.11 Prevence

Preventivní opatření jsou založena na znalostech o způsobech přenosu původců virových hepatitid, o jejich přežívání v zevním prostředí a na stavu imunity jedince a populace. Budou zmíněna u každé hepatitidy zvláště, viz dále.

2. Charakteristika některých virových hepatitid

2.1 Virová hepatitida A

Virová hepatitida typu A je celosvětově rozšířena, více v zemích s nízkým hygienickým standardem. Postihuje především děti a mladé dospělé. Virus hepatitidy A je přenosný fekálně – orální cestou. Napadá jaterní tkáň, která propadá nekróze. Ta je nejvíce naznačena centrilobulárně. Zároveň se zvyšuje buněčnost v portální oblasti, mohou se zvětšit regionální lymfatické uzliny a slezina.

2.1.1 Etiologie

Virus patří do čeledi Picornaviridae a rodu Hepatovirus. Vyznačuje se výraznou afinitou k hepatocytům a pomalou replikací bez cytopatického účinku na hostitelskou buňku. HAV je rezistentní ke kyselému pH a k účinkům tepla, snáší teplotu až 60°C.

2.1.2 Klinický obraz

U dětí do 5 let až v 90 % případů proběhne nákaza asymptomaticky, naopak u dospělých se v 90 % klinicky projeví, nejčastější je ikterická forma. (4) Nekomplikovaná hepatitida typu A trvá přibližně 2 - 4 týdny, rekonvalescence několik týdnů. Onemocnění dětí probíhá lehčeji než onemocnění dospělých. Virová hepatitida typu A nepřechází do chronicity (nemá trvalé následky). Výjimečně dojde k tzv. fulminantnímu průběhu, velmi prudce probíhajícímu, vedoucímu k jaternímu selhání a smrti. (5)

2.1.3 Komplikace

Fulminantní jaterní selhání, myokarditida, encefalopatie, kryoglobulinémie, ruptura sleziny, pankreatitida ... (18)

2.1.4 Laboratorní diagnostika

K průkazu akutní VHA se stanovují protilátky anti-HAV třídy IgM v séru, jsou detekovatelné v době prvních příznaků a přetrvávají až tři měsíce. Vysoké titry odpovídají akutní fázi onemocnění, nízké hodnoty pak rekonvalescenci ve 3. – 12. měsíci. „Nízké titry se mohou vyskytnout i u kontaktů s VHA, v jejich inkubační době, kdy je u nich vylučování HAV stolicí největší, a to ještě před klinickými příznaky např. v ohnisku epidemie VHA“. (10) U nízkých hladin IgM anti-HAV je doporučeno vyšetřit opakovaný odběr za 7-14 dní. Pokud se hladina zvýší, jedná se o akutní VHA, pokud je stejná nebo nižší, pak se jedná o rekonvalescenci. Doplnkovým vyšetřením pro potvrzení anamnézy proběhlé VHA nebo kontrolu úspěšnosti vakcinace jsou celkové anti-HAV protilátky (třídy IgM + IgG). Pro dobrou protektivitu svědčí negativní nález IgM anti-HAV a pozitivita celkových protilátek. V rekonvalescenci je jejich hladina vysoká a zajišťuje celoživotní imunitu. (10)

2.1.5 Terapie

Léčba probíhá za hospitalizace na infekčním oddělení, jejím základem je klid na lůžku, šetrná dieta a podpurná léčba (hepatoprotektiva, vitamíny). (32)

2.1.6 Prognóza

Prognóza je dobrá. Ojedinelý může dojít k protrahovanému průběhu se zvýšenými hladinami jaterních enzymů po dobu jednoho roku. Úmrtnost u fulminantních forem činí až 40%. (18)

2.1.7 Prevence

Vzhledem k neexistující specifické léčbě jsou preventivní opatření obzvláště důležitá. Patří mezi ně dodržování základní osobní hygieny, zásobování nezávadnou pitnou vodou a potravinami, kontrola dárců krve a vytváření odolnosti organismu proti nákaze (tj. imunizaci). V ČR je dostupná aktivní i

pasivní imunizace. Očkování je na vyžádání a není hrazeno státem. Pouze v mimořádných epidemiologických situacích je státem hrazené.

Aktivní imunizace

Očkování je doporučováno osobám cestujícím do oblastí s vysokým výskytem této infekce, pracovníkům, kteří přicházejí do styku s lidským biologickým materiálem, zvl. fekáliemi (např. zaměstnanci kanalizací, zdravotníci), osobám s chronickým onemocněním jater, s vrozenou poruchou krevní srážlivosti (hemofilikům), narkomanům, homosexuálům, osobám v kontaktu s nakaženým jedincem aj. Pro základní očkování stačí aplikace jedné dávky, přeočkování jednou dávkou se provádí za 6 - 18 měsíců. Jde o vakcíny obsahující inaktivovaný virus, jsou vysoce imunogenní, 97–100 % dětí a adolescentů dosáhne séroprotektivní hladiny protilátek do jednoho měsíce od první dávky vakcíny. (30) Běžně užívané vakcíny proti VHA jsou u nás např. Havrix 720 Junior Monodose (1–15 let), Havrix 1440 (od 16 let), Avaxim (od 2 let).

Pasivní imunizace

Jestliže ošetřující lékař zjistí nebo má podezření na onemocnění virovým zánětem jater, nařizuje izolaci pacienta na infekčním oddělení a podává hlášení epidemiologickému oddělení, se kterým pak spolupracuje. Osoby podezřelé z nákazy se podrobují karanténním opatřením, jsou vyšetřeny do 3 dnů po izolaci pacienta, dále minimálně za 30 a 50 dnů po posledním styku s nemocným. Určeným osobám je aplikován normální lidský imunoglobulin (Pasteurised Human Immunoglobulin Grifols 16% Solution), případně očkovací látka (aktivní imunizace). (5)

2.2 Virová hepatitida B

VHB je velmi závažným onemocněním s rizikem přechodu do chronicity. Je vyvolána virovým původcem z čeledi Hepadnaviridae. Zdrojem nákazy je nemocný člověk či bezpříznakový nosič antigenu HBs. Infekčnost je velmi vysoká, převyšuje riziko přenosu HIV až stonásobně. Přenáší se parenterálně

již stopovými koncentracemi pozitivní (i zaschlé) krve porušenou kůží, sliznicemi a intravenózní aplikací kontaminovaných přípravků a pomůcek. Častý je též sexuální a vertikální přenos z matky na dítě. (10)

2.2.1 Etiologie

VHB je malý DNA virus řazen do čeledi Hepadnaviridae, rodu Orthohepadnavirus. Má charakteristické vlastnosti jako např. tropizmus k jaterním buňkám, tendence persistovat v organismu a navozovat vznik chronické hepatitidy, jaterní cirhózy a HCC.

2.2.2 Patogeneze

Virus HVB nemá přímo cytopatický účinek na hepatocyty. Poškození jater je způsobeno lýzou infikovaných hepatocytů, zprostředkovanou imunitními pochody.

2.2.3 Klinický obraz

U HVB je klinický obraz velmi variabilní. Od asymptomatického nosičství viru, anikterických forem až po fulminantní, rychle probíhající onemocnění. Celkově je průběh těžší než u hepatitidy A. Ikterické formy jsou u dětí zastoupeny asi v 10%, u dospělých se zvyšuje jejich četnost s rostoucím věkem. (11) U kojenců a malých dětí probíhá hepatitida B většinou subklinicky, v malém procentu se může objevit fulminantní forma. (12) Prodromální stádium trvá 2-3 týdny, provázené teplotami, zvracením, průjmy. Následuje symptomatické stádium s ikterem, hepatosplenomegalií, pruritem, acholickou stolicí a tmavou močí. Mohou se přidružit i extrahepatální projevy, papilózní akrodermatitida, artralgie, myalgie, vaskulitida, kryoglobulinemie, glomerulonefritida, myokarditida, perikarditida. (18) Vertikální nákaza se projevuje ve 2. - 4. měsíci života HBs antigenémií a mírným vzestupem aminotransferáz. U 90% nakažených dětí přechází hepatitida do chronického stádia trvajících celý život. Nákaza dětí ve věku 2-3 let probíhá chronicky až v 70%, ve věku 4-6 let v 40%, u starších dětí pak v méně jak 10%. (9)

2.2.4 Komplikace

Akutní fulminantní hepatitida B je provázena krvácením, edémy, ascitem. Objevují se svalové záškuby, hyperreflexie, později areflexie, stupor, koma, encefalopatie. Bývá přítomna těžká cholestáza s vysokou koncentrací bilirubinu v krvi. Mortalita dosahuje 70 až 90% .

Chronická perzistující hepatitida B je charakteristická zvýšenými hladinami aminotransferáz po dobu několika měsíců.

Chronická agresivní hepatitida B se projevuje trvale zvýšenými hodnotami aminotransferáz, přetrvávajícími teplotami a hepatosplenomegalií. V 50% případů přechází do jaterní cirhózy. (18)

Jaterní cirhóza je charakterizována nekrózou hepatocytů, jejich uzlovitou regenerací a zmnožením vaziva. Dochází tak k přestavbě lobulární a vaskulární architektury jater v uzly, které jsou obklopeny fibrózními septy. Výsledkem je *jaterní insuficience* projevující se především nedostatečnou proteosyntézou a *portální hypertenzí*. (28)

Hepatocelulární karcinom

2.2.5 Diagnostika

Opírá se o sérologické a molekulárně genetické vyšetření. HBsAg je povrchový antigen, přítomen ještě před klinickou manifestací, přetrvává-li dlouhodobě, může se jednat o bezpříznakového nosiče. HbeAg prokazuje replikaci viru a vysokou infekčnost pacienta. Je-li přítomen více než 6 měsíců signalizuje chronicitu. Protilátky Anti-HBc IgM ve vysokých titrech značí akutní infekci, mohou být jediným znakem v období tzv. "okna", kdy vymizí HBsAg, ale ještě nejsou anti-HBsAg protilátky. Anti-HBc IgG jsou znakem prodělané infekce HBV v minulosti. Jestliže je zároveň přítomna pozitivita anti-HbsAg, jedná se o překonanou nemoc, není-li přítomna, pak jsou znakem chronického průběhu. Anti-HBsAg se objevují po vymizení HBsAg z krve a prokazují prodělané infekce HBV nebo jsou známkou úspěšné

aktivní imunizace, zajišťují ochranu proti HBV. HBV DNA je sensitivní indikátor virové replikace, stanovuje se metodou PCR.

Tab.č.3: Typické sérologické a molekulárně genetické nálezy jednotlivých stádií přirozeného vývoje infekce HBV

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
Akutní VHB	+	-	+	-	+	+	+
Chronická VHB-aktivní replikace	+	-	+	-	+	+/-	+
Chronická VHB-inaktivní nosičství	+	-	-	+	+	-	-
Prodělaná infekce	-	+	-	+	+	-	-
Úspěšná vakcinace	-	+	-	-	-	-	-

Zdroj: <http://kmil.trios.cz/gdhvb05.htm>

2.2.6 Terapie

Léčba je symptomatická.

2.2.7 Prognóza

Riziko přechodu do chronicity závisí na věku při primoinfekci. U novorozenců je až 95 %, u předškolních dětí 25 – 40 %, u starších dětí a dospělých 5 %. Úmrtnost při fulminantní formě je až 80 %. (18)

2.2.8 Prevence

Prevence onemocnění záleží především na ochraně před kontaktem s krví a tělesnými sekrety nemocných. Rizikem je nejen intimní kontakt s nakaženou osobou, nechráněný pohlavní styk, společné používání jehel, stříkaček a roztoků u drogově závislých, ale i společné používání hygienických potřeb. Stejně jako u hepatitidy A existuje i zde možnost *imunizace*, a to jak *pasivní*, tak *aktivní*.

Pasivní imunizace

se v dětském věku používá pouze u novorozenců HBsAg pozitivních matek. Dostupný je intravenózní preparát neoHepatect a intramuskulární přípravek Pasteurised Human Antihepatitis B Immunoglobulin Grifols.

Při aktivní imunizaci

se používají rekombinantní vakcíny. K dispozici je i kombinovaná vakcína proti HAV a HVB. Od roku 2001 je zavedeno očkování dětí v rámci pravidelného očkovacího kalendáře. Začíná se od 13. týdne, aplikují se tři injekce v intervalu 0, 1, 6 měsíců. K sérokonverzi dochází u 97 % očkovaných, séroprotektivita postupně narůstá během očkování, kdy v prvním měsíci po první dávce se pohybuje pouze kolem 34 %, ale v šestém měsíci je 95%. Dostatečný titr anti-HBs protilátky přetrvává poměrně dlouhou dobu, kolem 7–10 let. Při poklesu titru pod výše uvedenou hranici je indikováno přeočkování jedinou booster dávkou. (30) Dále se očkují rizikové skupiny (zdravotníci, pacienti s „umělou ledvinou“, tj. hemodialyzovaní pacienti, novorozenci matek infikovaných virem hepatitidy B, osoby v úzkém kontaktu s infikovanými, chovanci ústavů sociální péče, osoby poraněné neznámou kontaminovanou injekční jehlou). Tato očkování jsou bezplatná. Očkování je zvláště doporučováno osobám cestujícím do oblastí s vysokým výskytem této infekce, osobám s rizikovým chováním (osobám střídajícím sexuální partnery, intravenózním narkomanům), hemofilikům, diabetikům, rodinným příslušníkům infikovaných. Také v případě onemocnění virovou hepatitidou B je pacient hospitalizován na infekčním oddělení. (5)

2.3 Virová hepatitida C

VHC má většinou mírný průběh, proto její diagnostika často bývá náhodná, např. při preventivních prohlídkách. Inkubační doba je v rozmezí 2 týdnů až 6 měsíců, nejčastěji 5 – 12 týdnů. Přenos se děje převážně cestou parenterální a sexuálním stykem. Oproti infekci virem hepatitidy B je přenos z matky na dítě velmi ojedinělý. Riziko je však vyšší u matek, které jsou koinfikované virem HIV. (15) Před rokem 1989 byl tento virus nejčastější příčinou potransfuzních hepatitid. Hepatitida C je nejrozšířenějším typem hepatitidy u intravenózních uživatelů drog. (6)

2.3.1 Etiologie

HCV je obalený RNA virus, řazen do čeledi Flaviviridae. Jedná se o heterogenní skupinu virů, složenou ze 6 typů a 40 subtypů.

2.3.2 Klinický obraz

Prodromální příznaky bývají nespecifické, chřipkovité, dyspeptické. Akutní symptomatická hepatitida je velmi ojedinělá. Většinou se jedná o anikterické formy s lehkou hepatomegalií a splenomegalií. Pravděpodobnost přechodu infekce HCV do chronicity kolísá v rozmezí od 40–50 % až po 90–100 % v závislosti na věku, způsobu přenosu infekce, velikosti infekční dávky, koinfekci s HBV nebo HIV a řadě dalších faktorů. (14) Chronicky nemocný jedinec má velké riziko vzniku jaterní cirhózy a je zdrojem infekce pro své okolí.

2.3.3 Komplikace

Chronická hepatitida, hepatocelulární karcinom, jaterní cirhóza.

2.3.4 Diagnostika

Mezi základní vyšetřením patří průkaz protilátek anti-HCV (protilátky jsou markerem expozice viru hepatitidy C, anti-HCV nemají neutralizační efekt, nejsou nositelem imunity organismu) (17) a stanovení přítomnosti HCV RNA v séru. Při pozitivitě anti-HCV i HCV RNA může jít o nemocného s chronickou infekcí, ale i o akutní hepatitidu. K odlišení je třeba zhodnotit anamnézu, dynamiku biochemických parametrů a aktivitu alaninaminotransferázy (ALT), ale i přesto nelze výsledky přesně zhodnotit. Pozitivitu anti-HCV a negativitu HCV RNA lze hodnotit jako stav po akutní hepatitidě C, která nepřešla do chronicity, nebo stav po vyléčené chronické VHC. (14)

2.3.5 Terapie

Podle některých názorů je akutní hepatitida C indikací k zahájení léčby, aby se tak předešlo přechodu do chronického stádia. Doporučuje se kombinace pegylovaného interferonu s ribavirinem po dobu 3-6 měsíců. (32)

2.3.6 Prognóza

Vysoké riziko přechodu do chronicity - až 80 %. Zhruba u 20 % pacientů se rozvine během 20 let jaterní cirhóza. (18)

2.3.7 Prevence

V současné době není dostupná ani aktivní, ani pasivní imunizace proti VHC, o to více je třeba dbát na ostatní preventivní opatření, zejména na ochraně před kontaktem s krví a tělesnými sekrety nemocných.

2.4 Virová hepatitida D

VHD probíhá jako koinfekce nebo superinfekce virové hepatitidy B. Díky očkování proti VHB incidence VHD klesá. Stejně jako HBV i HDV se

přenáší krví a tělními sekrety. Superinfekce je více závažná než koinfekce, u které je fulminantní průběh 10krát méně častý a přechod do chronicity se všemi následky je 1-3 %. Superinfekce urychluje progresi onemocnění, cirhóza se objevuje v 60-80 % a riziko hepatocelulárního karcinomu se zvyšuje 3krát. (3)

2.4.1 Etiologie

Virus tvoří jednovláknová RNA. Jedná se o satelitní virus, který ke svému množení a přenosu potřebuje jiný virus. Dřeň virionů obsahuje antigen delta. Obal tvoří antigen HBs. HDV má přímý cytopatický účinek na hostitelskou buňku. Vstup viru do hepatocytu zprostředkovává antigen HBs. (33)

2.4.2 Klinický obraz

K nákaze dochází buď současně s HBV nebo dodatečně, v průběhu akutní nebo chronické hepatitidy B. Při infekci HDV a HBV má hepatitida mírný začátek a akutní hepatitida bývá většinou bez následků překonána.

2.4.3 Diagnostika

Opírá se o zjištění HBsAg nosičství a současně o protilátky anti-HDV a detekci HDV RNA. (3)

2.4.4 Prevence

Očkováním proti VHB je zajištěna současně ochrana proti VHD.

2.5 **Hepatitida E**

V Evropě se VHE vyskytuje sporadicky, jedná se převážně o případy cestovatelů do rizikových oblastí. Inkubační doba se pohybuje okolo 15-45 dní. Častější je výskyt cholestatických forem. (3) Během epidemií jsou rizikovou skupinou gravidní ženy, u kterých dochází často k úmrtí. Virová

hepatitida E nepřechází do chronického onemocnění, dochází ke spontánnímu uzdravení, ale může mít i fulminantní průběh.

2.5.1 Etiologie

HEV se vyskytuje v 5 genotypech. Genetická heterogenita se zdá být geograficky podmíněná, i když genotypická distribuce je dnes modifikována masovým pohybem lidí i zvířat. Ve srovnání s ostatními viry je virus hepatitidy E labilní, je destruován v prostředí s vysokou koncentrací solí nebo mražením.

2.5.2 Klinický obraz

Průběh infekce HEV může být různorodý, od inaparentního průběhu až po fulminantní. Je závislý na infekční dávce a genotypu. Nejčastěji se projeví tyto symptomy podobné VHA: bolest břicha, nevolnost, zvracení, teplota, ikterus. U těhotných žen je signifikantně vyšší riziko fulminantního průběhu, a tím i letality (20 %). Infekce HEV v těhotenství je riziková pro plod, a to od mírné elevace jaterních enzymů v poporodním období až po masivní jaterní nekrózu, která vede k úmrtí nebo potratu. (34)

2.5.3 Diagnostika

Důležité je podrobné zjištění cestovatelské anamnézy, dále klinických a laboratorních známek virové hepatitidy a vyšetření protilátek proti HEV.

2.5.4 Prevence

Vakcinace možná není, prevencí je zachovávání běžných hygienických opatření a konzumace nezávadné pitné vody a potravin v zemích se zvýšeným rizikem hepatitidy E.

3. Chronické hepatitidy

Jsou zánětlivá onemocnění jater trvající déle než 6 měsíců od začátku akutního onemocnění. Přejít do chronicity je prokázáno u virové hepatitidy B, C a D. Infekce získaná perinatálně se stává téměř vždy chronickou, protože dětský imunitní systém není zralý a není schopen na infekci reagovat. Klinický obraz probíhá většinou bez příznaků až do pozdních stádií onemocnění. Nejčastěji jsou udávány tyto obtíže – únavový syndrom, tlakové bolesti v oblasti pravého hypochondria a epigastria, nechutenství, nevolnost, bolesti svalů, z mimojaterních projevů zvláště u chronické virové hepatitidy B artralgie. (2) Ireverzibilní poškození jater může vést ke vzniku jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu.

3.1. Diagnostika chronické hepatitidy

U většiny případů nebývá znám začátek akutního onemocnění, a tak odlišit akutně probíhající hepatitidu od chronické může být problém. Důležité je pečlivé zhodnocení fyzikálního a laboratorního nálezu. Pozitivita protilátek anti-HVB IgM a anti-HVC IgM ukazuje spíše na akutní průběh hepatitidy, ale může se objevit i při vysoce aktivní chronické hepatitidě. Rozhodující informaci přinese jaterní biopsie. (21) Na rozdíl od akutní hepatitidy jsou zánětlivé změny lokalizovány v oblasti portobiliárních prostorů a na perifériích lalůček. Typický je nález tzv. „piece-meal“ nekrózy (na okraji lalůček) a fibróza vzniklá jejich hojením. (20)

3.2 Chronická infekce virem hepatitidy B

Celosvětově je chronicky infikováno HBV asi 350 milionů lidí. Podle posledních sérologických přehledů z roku 2001 je v ČR chronicky infikováno virem hepatitidy B 0,56 % občanů. V roce 2009 bylo hlášeno 247 případů

akutních virových hepatitid (viz. Tab.č.1). Do chronického stadia přejde méně než 5 % akutních hepatitid B u dospělých imunokompetentních pacientů. U Imunokompromitovaných nemocných, (pacienti v chronickém hemodialyzačním programu, pacienti podstupující protinádorovou či imunosupresivní léčbu, koinfikovaní virem lidského imunodeficitu – HIV) se sníženou schopností rozeznávat a/nebo eliminovat infekci HBV, přechází infekce HBV do chronicity ve více než 50 %. Pravděpodobnost chronicity u novorozenců infikovaných HBV vertikálně od matky je vyšší než 90 %, při infikování dětí mladších 5 let je pravděpodobnost vzniku chronické infekce HBV 25-50 %. (19)

3.2.1 Fáze přirozeného vývoje chronické HBV infekce

□ *Fáze imunitolerance HBV*

Přechodná fáze, trvající i roky. Imunitolerance je typická pro nemocné hepatitidou vertikálně přenesenou z matky na dítě, trvá kolem 15 – 25 let. Pacienti ve fázi imunitolerance mají pozitivní HBeAg, vysokou hladinu HBV DNA v séru odpovídající virové replikaci a velké infekčnosti pacienta. Pravděpodobnost sérokonverze HBeAg/antiHBe je velmi nízká. Z dalších laboratorních hodnot lze zjistit normální či nízkou aktivitu jaterního enzymu ALT. Biopsie odhalí pomalou/žádnou progresi jaterní fibrózy.

□ *Fáze replikační (imunoreaktivní)*

Vzniká po několika letech imunitolerance, častěji u osob infikovaných v dospělosti a může trvat od několika týdnů do několika let. Pacienti jsou HBsAg, HBeAg pozitivní, s vysokou virémií, se zvýšenou/normální aktivitou ALT. Možnost vzniku spontánní sérokonverze je vyšší než ve fázi imunitolerance. Jaterní biopsií lze zjistit zánětlivě nekrotické změny, progresi fibrózy.

□ *Fáze HBeAg negativní*

Může navazovat na sérokonverzi HBeAg/anti-HBe, ke které došlo ve fázi imunoreaktivní. Pacienti jsou HBsAg pozitivní, ale HBeAg negativní, s vysokou virémií (pozitivita HBV DNA). Typické je kolísání aktivity ALT a hladiny HBV DNA. Jaterní biopsií jsou prokazatelné středně až vysoce závažné zánětlivě-nekrotické změny. Pacientům hrozí vysoké riziko progresu jaterního procesu do pokročilé fibrózy, jaterní cirhózy a hepatocelulárního karcinomu.

□ *Fáze inaktivního nosičství HBsAg*

Fáze je charakterizovaná pozitivitou HBsAg, negativitou HBeAg, velmi nízkou až zanedbatelnou hladinou HBV DNA v séru a normální aktivitou ALT. V biopsii nelze prokázat zánětlivé změny. Riziko jaterní cirhózy/HCC je velmi nízké, tento stav má dobrou prognózu.

□ *Fáze HBsAg negativní*

Replikace HBV na nízké úrovni může přetrvávat, i přes negativitu HBsAg a pozitivitu protilátek anti-HBc. Perzistence HBV v organizmu je trvalá a imunosuprese může vést k reaktivaci infekce HBV. (19)

3.3 Chronická infekce virem hepatitidy C

Většina onemocnění probíhá bezpříznakově a jsou odhalena převážně náhodně při preventivních či jiných vyšetřeních. Klinicky se manifestují až dekompenzovaná cirhóza a hepatocelulární karcinom, ty jsou ale velmi málo ovlivnitelné léčbou. Cirhóza vznikne během 10-20 let u zhruba 20% nemocných chronickou HVC. Rychlost progresu je ovlivněna věkem (vyšší věk-rychlejší přechod), abusem alkoholu a při infekci s HIV či HBV. U nemocných s cirhózou ročně vzniká hepatocelulární karcinom u 1-4% . (25)

3.3.1 Průběh chronické HCV

Studie o přirozeném průběhu HCV infekce ukazují, že 55-85% pacientů infikovaných virem hepatitidy C není schopno přirozeným způsobem virus eliminovat a infekce u nich přejde do chronického stadia. U 5-20% osob z tohoto počtu dojde během 20-25 let k rozvoji jaterní cirhózy. Osoby s jaterní cirhózou při chronické HCV infekci mají riziko rozvoje end-stage-liver disease (cca 30% během 10let) a riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC, 1-2% ročně). (26)

3.3.2 Faktory asociované s progresí jaterního postižení při chronické HCV infekci

- ❑ přenos infekce ve vyšším věku (riziko narůstá po 40.-45. roce věku)
- ❑ konzumace alkoholu ≥ 50 g denně
- ❑ obezita a jaterní steatóza
- ❑ koinfekce HCV/HBV a HCV/HIV
- ❑ vyšší jaterní staging nežli portální fibróza v iniciální jaterní biopsii (METAVIR ≥ 2 a Ishak ≥ 3) (26)

3.3.3 Indikace k vyšetření protilátek anti-HCV

Vyšetření anti-HCV protilátek lze chápat jako vyšetření screeningové u všech osob, u kterých je podezření, že byly někdy v průběhu života virem exponovány. (26)

Testování HCV infekce je doporučováno zejména u těchto skupin osob:

- ❑ osoby s anamnézou injekční aplikace drog, a to i v případě jediné aplikace před více lety
- ❑ osoby ve skupinách s vysokou prevalencí HCV infekce příjemci krevních derivátů či příjemci orgánových transplantátů před rokem 1992
- ❑ HIV pozitivní osoby
- ❑ hemofilici léčení před rokem 1987
- ❑ osoby s anamnézou hemodialýzy (i akutní a krátkodobou)
- ❑ osoby s nevysvětlitelnou elevací aminotransferáz
- ❑ děti narozené HCV pozitivním matkám (testování až po 18. měsíci)

- zdravotničtí pracovníci a další osoby s anamnézou poranění injekční jehlou nebo osoby s mukosální expozicí krvi HCV pozitivní osoby
- sexuální partneři HCV pozitivní osoby

4. Terapie chronických virových hepatitid

Obecně se doporučuje léčit děti ve věku ≥ 2 roky. Strategií léčby je zabránění progresi chronické hepatitidy v jaterní cirhózu a vzniku HCC. Proto je potřeba trvalé suprese virové replikace. „Ideální výsledek léčby představuje dosažení setrvalého vymizení HBsAg s/bez sérokonverze do anti-HBs. U HBeAg pozitivních pacientů se za uspokojivý výsledek léčby považuje dosažení trvalé sérokonverze HBeAg/anti-HBe.“ (19)

4.1 Terapie chronické HVB

4.1.1 Indikace k léčbě chronické hepatitidy B

- hladina HBV DNA v séru $> 2\ 000$ IU/ml a/nebo ALT $>$ horní hranice normy
- výsledek jaterní biopsie ukazuje na střední až těžký zánětlivě-nekrotický proces a/nebo fibrózu při použití standardního skórovacího systému (např. aktivita $\geq A2$ nebo fibróza $\geq F2$ dle systému METAVIR).

4.1.2 Léky

- *Pegylovaný interferon alfa-2a (PEG-IFN)*

Podává se subkutánně jednou týdně. Doba léčby je 48 týdnů. Je nejúčinnějším při dosahování sérokonverzí HBeAg/anti-HBe, HBsAg/anti-HBs.

- *Interferon alfa (IFN) tzv. konvenční, klasický nebo standardní*

Doporučuje se maximálně 10 MU, třikrát týdně podkožně po dobu 4-6 měsíců, nebo denně po dobu 4 měsíců u HBeAg pozitivních nemocných.

- *Lamivudin*

Na lamivudin je častá rezistence, objevuje se u třetiny pacientů po roce léčby a u necelé poloviny léčených pacientů po dvou letech léčby. Podává se 3 mg/kg/den, maximálně však 100 mg denně. Po vzniku rezistence na lamivudin je dostupným řešením přidání adefoviru. Léčba kombinací je vysoce účinná, ale je zatížena vyšším rizikem nežádoucích účinků, u dětí je indikována nejdříve v 16 letech.

4.1.3 Kontraindikace léčby *interferonem alfa* (konvenčním i pegylovaným)

- ❑ dekompenzovaná jaterní cirhóza Child-Pugh B
- ❑ neurologické a psychiatrické onemocnění
- ❑ klinicky významná periferní neutropenie ($< 1,2 \times 10^9/l$)
- ❑ trombocytopenie ($< 50 \times 10^9/l$)
- ❑ autoimunitní onemocnění (relativní kontraindikace)
- ❑ aktivní toxikomanie, alkoholismus
- ❑ gravidita a laktace
- ❑ dekompenzovaný nebo nestabilní diabetes mellitus
- ❑ závažná kardiovaskulární onemocnění (infarkt myokardu, městnavé srdeční selhání, klinicky závažné arytmie, těžká hypertenze, chlopenní vady)

4.1.4 Nežádoucí účinky léčby *interferonem alfa*

- ❑ příznaky chřipky, křeče, neutropenie

4.1.5 Kontraindikace léčby *lamivudinem*

Léčba LAM nemá kontraindikace. Při jeho podání pacientům s renální insuficiencí (kreatininová clearance < 50 ml/min) se musí redukovat dávky.

4.2 **Terapie koinfekce HBV a HDV**

Mezi jediné účinné léky patří PEG-IFN nebo konvenční IFN alfa. Úkolem léčby je útlum replikace HDV (HBV DNA bývá většinou negativní i metodou

PCR v reálném čase díky supresivnímu vlivu HDV na replikaci HBV), který je většinou spojen s normalizací ALT a histologickým zlepšením. Délka léčby je odhadovaná na více než jeden rok. (19)

4.3 Terapie konfekce HBV a HCV

Lékem volby je kombinace PEG-IFN+RBV. Existuje potencionální riziko reaktivace HBV po útlumu replikace HCV. V tomto případě je na místě zahájení léčby NA (nukleosidová analoga) podle obecně platných pravidel. (19)

4.4 Terapie chronické HCV

Léčba je indikována zejména u dětí a mladistvých se zvýšenými hodnotami aminotransferáz, jež jsou korelátém zánětlivého a fibrotického procesu. Ale léčbu je možno aplikovat i u osob s trvale normálními hodnotami aminotransferáz. Jaterní biopsie není podmínkou pro zahájení protivirové terapie u dětí a mladistvých.

4.4.1 Možnosti léčby chronické HCV u dětí ve věku 3 až 14 let

Dětem je doporučeno podávat konvenční *interferon alfa* v dávce 1,75 miliónů jednotek/m² třikrát týdně (maximálně 3 milióny jednotek) s *ribavirinem* v dávce 15 mg/kg/den. U dětí s hmotností < 47 kg je možno použít ribavirin v sirupu (Rebetol 40 mg/ml). Virologická odpověď se sleduje za 1 měsíc (RVR – rychlá virologická odpověď) a za 3 měsíce (EVR – časná virologická odpověď) po zahájení léčby (kvantitativní vyšetření HCV RNA). Pokud po 3 měsících léčby nedojde k poklesu virémie či pokud přetrvává jakákoliv virémie ve 24. týdnu léčby, je to indikací k ukončení léčby. Pegylovaný interferon se podává jednou týdně, *pegylovaný interferon alfa-2a* (Pegasys) v dávce 180 µg/1,73 m², *pegylovaný interferon alfa-2b* (PegIntron) v dávce 1,5 µg/kg. K léčbě pegylovanými interferony by měl být podepsán informovaný

souhlas zákonným zástupcem. Dávky ribavirinu se shodují s dávkami interferonu. (29)

4.4.2 Léčba adolescentů ve věku 15-17 let

U této skupiny pacientů je možno použít jako u dospělých pacientů kombinaci *pegylovaného interferonu alfa s ribavirinem*. Nutné je opakované poučení mladistvých a jejich rodičů (zákonných zástupců) o nutnosti antikoncepce u mladistvých s aktivním sexuálním životem ,a to před léčbou a zvláště během léčby a až do 6 měsíců po ukončení léčby. (29)

5. Hepatitida B u gravidních žen

Onemocnění gravidních žen virovou hepatitidou je závažné jak pro ně samotné, tak i pro zdraví dítěte. Z celkového počtu 90000 porodů za rok má v ČR přibližně 500 dětí ročně HBsAg pozitivní matku. (22) Hlavní nebezpečí virové hepatitidy B spočívá v riziku infekce dítěte nejspíše pod obrazem asymptomatické chronické hepatitidy, která svým k plíživým postupem vede k rozvoji cirhózy s nebezpečím hepatocelulárního karcinomu. K nákaze dítěte dochází jen vzácně in utero (asi 1–5 %), nejčastěji se uskuteční v perinatálním období. Riziko přenosu hrozí i postnatálně kojením a dalším kontaktem s matkou. Nejvyšší riziko přenosu viru z matky na dítě bylo před zavedením vakcinace kolem porodu. K faktorům rozhodujícím o riziku infekce dítěte patří zejména sérologický stav matky a výše virémie. Ženy s pozitivitou HBsAg a HBeAg, mající současně i vysokou virémii, infikují své děti v 65–95 %. Riziko vertikálního přenosu u žen s protilátkami anti-HBe je nižší – asi 10–20 % u nevakcinovaných dětí, což souvisí s nízkou či intermitentní virémií těchto žen.

5.1 Screening těhotných

V graviditě je povinný screening HBsAg a vyšetření na HIV, vyšetření anti-HCV není povinné, je proto vhodné provést vyšetření anti-HCV u žen s rizikovým chováním, zejména s předchozí anamnézou intravenózní aplikace drog. Screening HBsAg se provádí v I. trimestru těhotenství. U HBsAg negativních žen se provádí opakovaný odběr ve III. trimestru v případě vysokého rizika infekce v průběhu těhotenství (i.v. užívání drog, rizikové sexuální chování). (23) Díky screeningu je možné včasné zasáhnout a zahájit vakcinaci novorozence, zjistit chronickou infekci u ženy a navrhnout terapii a také zajistit ochranu blízkého okolí před možnou nákazou, je-li žena HBsAg pozitivní.

5.2 Diagnóza

K detekci virové hepatitidy B slouží přímý průkaz povrchového antigenu HBsAg – nazývaného dříve „australský antigen“. Vysoká reaktivita HBsAg v laboratorním testu vyžaduje potvrzení konfirmačním testem a rozšířením vyšetření o další sérologické markery. Doplnkový sérologický marker HbeAg svědčí o vysoké infekčnosti. S poklesem virové replikace se objevují protilátky anti-HBe.

5.3 Profylaxe novorozenců matek HBsAg pozitivních

Profylaxe spočívá v pasivní a aktivní imunizaci novorozenců proti hepatitidě B. Očkuje se obvykle do 24 h po narození. Zároveň se podá imunoglobulin proti VHB.

5.3.1 Postup podle Vyhlášky MZd ČR č. 537/2006 Sb. o očkování proti infekčním nemocem.

Imunizační schéma novorozenců HBsAg pozitivních matek:

0-12 hod. (24 hod) Imunoglobulin proti hepatitidě B (HBIG)

0-24 hod. 1. dávka vakcíny proti HBV

6 týdnů 1. dávka hexavakcíny

10 týdnů 2. dávka hexavakcíny

14 týdnů 3. dávka hexavakcíny

(nejpozději do 1 roku)

7-10 měsíců Mantoux 2 TU i.d.

BCG vakcinace při negativním tuberkulinovém testu

nejdříve za 6 měsíců 4. dávka hexavakcíny

(před dovršením 18.měsíce)

Při kontraindikacích aktivní imunizace, při raritním riziku tuberkulózy u novorozence se opakuje podání hyperimunního imunoglobulinu ve stejné dávce a stejným způsobem i v 6. a 13. týdnu života. První dávka Hexavakcíny se aplikuje ve 13. týdnu života a další očkování u něj probíhá podle běžného vakcinačního kalendáře (17.týden Hexavakcína 2.dávka, 21.týden Hexavakcína 3.dávka, do konce 18. měsíce Hexavakcína 4.dávka).

6. Hepatitida C u gravidních žen

Vertikální přenos viru hepatitidy C (HCV) je odhadován na 5–10 %, zejména u žen s vyšší virémií (tj. pozitivitou HCV RNA). Specifická profylaktická opatření k zábraně vertikálního přenosu HCV nejsou známa. Způsob porodu ani kojení četnost infekcí neovlivňují. Všeobecný screening není zaveden a vakcína proti viru hepatitidy C není dosud dostupná, příčinou je genetická variabilita genomu HCV. Pouze u žen, které jsou současně infikovány HCV a HIV, je indikován porod císařským řezem a vyloučeno kojení dítěte. Tato opatření snižují riziko přenosu HIV na dítě. U dětí je sledováno, zda byly

infikovány virem hepatitidy C. Pozitivita anti-HCV může přetrvávat v prvním roce dítěte. Infekci vyloučí vymizení anti-HCV a negativní výsledek nukleové kyseliny viru hepatitidy C (HCV RNA). Infekci u dítěte staršího 1 roku potvrdí přítomnost HCV RNA a dlouhodobé přetrvávání positivity anti-HCV protilátek. (24)

Závěr

Mezi nejčastěji se vyskytující hepatitidy u nás patří virová hepatitida A, B a C (VHA, VHB, VHC). U dětí a adolescentů je nejvíce zastoupena virová hepatitida A v souvislosti s nedodržováním základních hygienických standardů. Naopak velmi vzácně se u dětí do 15 let vyskytuje akutní i chronická hepatitida B a C. U adolescentů je vyšší incidence VHB spojena se zahájením sexuálního života a vyšší četnost VHC s intravenózní aplikací drog. Důležitá jsou proto preventivní opatření, díky kterým lze dosáhnout snížení incidence těchto infekcí a zároveň tak zabránit vzniku závažných jaterních onemocnění. V současnosti je dostupná pasivní i aktivní imunizace proti VHA a VHB. Očkování proti VHC zatím dostupné není. Vakcinace proti VHA je zcela dobrovolná, doporučuje se pro všechny děti, obzvláště před cestou do zahraničí. V roce 2001 byla zahájena plošná vakcinace dětí proti VHB, očkují se kojenci od 13. týdne a dvanáctileté děti. Infekce novorozenců a malých dětí jsou v současné době v České republice zcela výjimečné díky screeningu všech těhotných žen na přítomnost HBsAg a následné pasivní a aktivní imunizaci novorozenců HBsAg pozitivních matek.

Souhrn

V diplomové práci s názvem Virové hepatitidy u dětí a jejich prevence jsem se zaměřila na nejčastěji se vyskytující virové hepatitidy v České republice. Text je členěný do 4 hlavních kapitol. První kapitola je věnována virovým hepatitidám všeobecně, jejich etiologii, epidemiologii, klinickému obrazu a léčbě. 2. a 3. kapitola je zaměřena na akutní a chronické hepatitidy, s objasněním jejich způsobu přenosu a klinické manifestace, diagnostiky, léčby a preventivních opatření. V poslední kapitole jsem se zmínila o hepatitidách u gravidních žen se zaměřením na novorozence matek HbsAg pozitivních a jejich profylaxi. Cílem práce je podat přehled o rizicích spojených s nákazou virovými hepatitidami a zdůraznění důležitosti preventivních opatření bránících přenosu viru.

Summary

In my graduation theses “Viral hepatitis in children and their prevention” I put mind to the most frequent viral hepatitis in the Czech Republic. The text is divided into the four chapters. The first chapter is devoted to viral hepatitis in general, their etiology, epidemiology, clinical manifestation and their therapy. The second and the third chapters are concentrated on acute and chronic hepatitis with explanations of hepatitis’ transmission and clinic manifestation, diagnostics, treatment and preventive measures. At last chapter I mentioned about hepatitis at pregnant women and newborn babies of mothers HbsAg positive and their prophylaxis. The main aim of work is review about risk associated with viral infection and accentuation of importance preventive measures, which protect transmission of virus.

Seznam použité literatury a zdroje citací

Monografie

Bartošová, D. et al.: Dětské infekční nemoci. 1. vydání, Praha: Galén, 2003.
ISBN 80-7262-206-4

Bednář, M., Fraňková, V. et al.: Lékařská mikrobiologie. 1. vydání. Praha:
Marvil 1996, 558s. ISBN – 8023802976

Hermann, J., Hůlek, P. et al.: Hematologie. 1. vydání; Praha: Grada 2010, 569s. ISBN
978-80-247-3118-6

Hrodek, O., Vavřínek J. et al.:Pediatrie. 1.vydání. Praha: Galén 2002. 637s. ISBN 80–
7262-178-5

Klener, P.et al.: Vnitřní lékařství. 3.vydání, Praha: Galén, 2006.662s. ISBN
80-7262-430-X

Muntau, A., C. et al.: Pediatrie. 1.vydání, Praha : Grada 2009 558s. ISBN
978-80-247-2525-3

Povýšil, C. et al.: Speciální patologie II.díl. 1.vydání, Praha: Karolinum 2006,
151s. ISBN 80-7184-848-5

Racek, J. et al.: Klinická biochemie. 1.vydání, Praha: Galén 1999. 317s. ISBN
80-7262-023-1

Článek v on-line časopisu

Tovo, A., Lazier L., Versace, A., Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children .Current Opinion in Infectious Diseases: June 2005, vol.18 , no. 3, s.261-266 Dostupné z:

<http://journals.lww.com/co-infectiousdiseases/toc/2005/06000>

Husa, P., Virová hepatitida C. Klinická farmakologie a farmacie [online]. 2009, vol.23, no.1 [cit. 2010-08-28].Dostupné z :
<http://www.klinickafarmakologie.cz> . ISSN 1803-5353.

Rozsypal, H., Rozsypalová B., Screeningová sérologická vyšetření v graviditě. Moderní babictví 2006, no.11, [online] [cit. 2010 – 08 - 30] Dostupné z:
<http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2006-11/clanek.php?c=2> ISSN 1214-5572

Husa, P., Virová hepatitida C. Klinická farmakologie a farmacie. [online] 2009; roč. 23, č. 1 [cit. 2010 – 08 - 31] Dostupné z :
<http://www.klinickafarmakologie.cz/magno/far/2009/mn1.php> ISSN-1803-5353

Urbánek., P., Očkování proti virovým hepatitidám - aktuální problém. Interní medicína pro praktické lékaře 2003 č.9; Dostupné z :
<http://www.solen.cz/pdfs/int/2003/09/08.pdf> ISSN - 1803-5256

Masopust, J., Vyšetření funkce jater v pediatri. Pediatrie pro praxi 2003; č. 4; [online] [cit. 2010 – 09 - 03] Dostupné z:
<http://www.solen.cz/pdfs/ped/2003/05/04.pdf> ISSN - 1803-5264

Zdroje citací

- (1) Plíšek S., Galský, J., Virové hepatitidy. Doporučené postupy [online] ČLS JEP 2001 Dostupný z : <http://www.cls.cz/dokumenty2/os/r016.rtf>
- (2) Plíšek S., Galský, J., Chronické virové hepatitidy. Doporučené postupy [online] ČLS JEP 2002 Dostupný z: <http://www.virova-hepatitida.cz/dokumenty/gp-doporuceny-postup.pdf>
- (3) Galský J., Akutní virové hepatitidy Infektologie – ZDN [online] [cit. 2010 – 08 - 03] Dostupný z : <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/virove-hepatitidy-450132>
- (4) Hrodek, O., Vavřínek J. et. al. Pediatrie. 1.vydání. Praha: Galén 2002. s.631 - 635 ISBN 80–7262-178-5
- (5) Částková, J., Chraňte se před virovou hepatitidou A , SZÚ [online], [cit. 2010 - 08 - 06] Dostupný z : <http://www.szu.cz/tema/prevence/prejdetevirove-hepatitide-a>
- (6) Částková, J., Hepatitidy "žloutenky" SZÚ [online],[cit. 2010 - 08 - 05] Dostupný z : <http://www.szu.cz/tema/prevence/hepatitidy-zloutenky>
- (7) Hrodek, O., Vavřínek J. et al.: Pediatrie. 1.vydání. Praha: Galén 2002. s.637 ISB 80–7262-178-5
- (8) Bennett, N., J., Hepatitis A, eMedicine Pediatrics: General Medicine [online] [cit. 2010 - 08 - 05] Dostupný z : <http://emedicine.medscape.com/article/964575-overview>
- (9) Bartošová, D. et. al., Dětské infekční nemoci. 1. vydání, Praha: Galén, 2003. ISBN 80-7262-206-4

- (10) König, J. (1999). Virové hepatitidy a jejich laboratorní průkaz. [online]. Sedium. [cit. 2010-08-09]. Dostupný z: http://www.sedium.cz/index.php?_site=islab_sedium&_file=/sedium/others/w_ebpage
- (11) Klener, P. et al., Vnitřní lékařství. 3.vydání, Praha: Galén, 2006. s. 662 ISBN 80-7262-430-X
- (12) Tovo, A., Lazier L., Versace, A., Hepatitis B virus and hepatitis C virus infections in children .Current Opinion in Infectious Diseases: June 2005, vol.18 , no. 3, s.261-266
- (13) Racek, J. et al., Klinická biochemie. 1.vydání, Praha:Galén 1999.s. 317 ISBN 80-7262-023-1
- (14) Husa, P., Virová hepatitida C. Klinická farmakologie a farmacie [online]. 2009, vol.23, no.1 [cit. 2010-08-28].Dostupné z : <http://www.klinickafarmakologie.cz> . ISSN 1803-5353.
- (15) Bennet, N.,J., Hepatitis C. Pediatrics: General Medicine [online] 2010 [cit. 2010 - 08 - 28] Dostupný z: <http://emedicine.medscape.com/article/964761-overview>
- (16) Galský,J., Hůlek, P. et al., Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. [online] 2009 [cit. 2010 - 08 - 30] Dostupný z: <http://www.infekce.cz/DoporVHB09.htm>
- (17) Galský, J., Husa, P. et al., Standardní diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C [online] 2008 [cit. 2010 - 08 -

30] Dostupný z: <http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=129>

(18) Muntau, A., C. et al., Pediatrie. 1.vydání, Praha : Grada 2009 s.558
ISBN 978-80-247-2525-3

(19) Husa P. et. al., Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B. Česká hepatologická společnost. [online] 2009 [cit. 2010 – 08 – 30] Dostupný z :
<http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=37>

(20) Povýšil, C. et al., Speciální patologie II.díl. 1.vydání, Praha: Karolinum 2006, s. 151 ISBN 80-7184-848-5

(21) Horák, J., Akutní a chronická hepatitida. ZDN [online] [cit. 2010 – 08 - 30] Dostupný z : <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/akutni-a-chronicka-hepatitida-133833>

(22) Rozsypal, H., Rozsypalová B., Screeningová sérologická vyšetření v graviditě. Moderní babictví 2006, no.11, [online] [cit. 2010 – 08 - 30]
Dostupné z: <http://www.levret.cz/publikace/casopisy/mb/2006-11/clanek.php?c=2> ISSN 1214-5572

(23) Unzeitig, V., Zásady dispenzární péče ve fyziologickém těhotenství. Doporučené postupy v perinatologii. [online] [cit. 2010 – 08 - 31] Dostupné z: <http://www.lubusky.com/doporucene-postupy-v-perinatologii/01-zasady-dispenzarni-pece-ve-fyz-tehotenstvi.pdf>

(24) Podešvová , H., Postup péče o novorozence HBsAg pozitivních a anti-HCV pozitivních matek. Doporučené postupy České neontologické společnosti. [online] [cit. 2010 – 08 - 31] Dostupné z :
<http://www.perinatologie.cz/dokumenty/doc/doporucene-postupy/Doporucene-postupy-CNS-05.pdf>

- (25) Husa, P., Virová hepatitida C. Klinická farmakologie a farmacie. [online] 2009; roč. 23, č. 1 [cit. 2010 – 08 - 31] Dostupné z :
<http://www.klinikafarmakologie.cz/magno/far/2009/mn1.php> ISSN-1803-5353
- (26) Husa, P., Urbánek, P. et al., Standardní a diagnostický a terapeutický postup chronické infekce virem hepatitidy C (HCV). Česká hepatologická společnost. [online] [cit. 2010 – 08 - 31] Dostupné z:
<http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=129>
- (27) Husa, P., Novinky v léčbě chronických virových hepatitid. Interní Med. 2007; 5: 217–220 [online] [cit. 2010 – 09 - 01] Dostupné z:
<http://www.solen.cz/pdfs/int/2007/05/04.pdf> ISSN – 1803-5256
- (28) Doporučený postup ČHS pro ambulantní péči o pacienty s jaterní cirhózou. Česká hepatologická společnost. [online] [cit. 2010 – 09 - 02] Dostupné z: <http://www.ceska-hepatologie.cz/guidelines-cz>
- (29) Volf, V., Rožnovský, L. et al. Dodatek k protivirové léčbě chronické infekce virem hepatitidy C u dětí a adolescentů. Česká hepatologická společnost. 2009 [online] [cit. 2010 – 09 - 02] Dostupné z :
<http://www.ceska-hepatologie.cz/index.php?node=39>
- (30) Urbánek, P., Očkování proti virovým hepatitidám - aktuální problém. Interní medicína pro praktické lékaře 2003 č.9; Dostupné z :
<http://www.solen.cz/pdfs/int/2003/09/08.pdf>
- (31) Masopust, J., Vyšetření funkce jater v pediatri. Pediatrie pro praxi 2003; č. 4; [online] [cit. 2010 – 09 - 03] Dostupné z:
<http://www.solen.cz/pdfs/ped/2003/05/04.pdf>

(32) Hermann, J., Hůlek, P. et al., Hematologie. 1. vydání; Praha: Grada 2010, s. 569 ISBN 978-80-247-3118-6

(33) Bednář, M., Fraňková, V. et al., Lékařská mikrobiologie. 1. vydání. Praha: Marvil 1996, s.558 ISBN - 8023802976

(34) Virová hepatitida E. Zdravotnické noviny. 2008; [online] [cit. 2010 – 09 - 04] Dostupné z: <http://www.zdn.cz/clanek/priloha-lekarske-listy/virova-hepatitida-e-342464>

Seznam obrázků, tabulek a grafů

Graf č.1 : Počet infikovaných osob virovými hepatitidami v ČR v letech 2000 – 2009	8
Tab.č.1: Hlášený výskyt virových hepatitid v České republice v Epidatu v letech 2000 – 2009	47
Tab.č.2: Charakteristika virových hepatitid A, B, C, D a E	47
Tab.č.3: Typické sérologické a molekulárně genetické nálezy jednotlivých stádií přirozeného vývoje infekce HBV	19

Seznam příloh

Příloha č.1

Tab.č.1: Hlášený výskyt virových hepatitid v České republice v Epidatu v letech 2000-2009

	<u>2000</u>	<u>2001</u>	<u>2002</u>	<u>2003</u>	<u>2004</u>	<u>2005</u>	<u>2006</u>	<u>2007</u>	<u>2008</u>	<u>2009</u>
<u>Virová</u> <u>hepatitida</u> <u>A</u>	614	325	127	114	70	322	132	128	1648	1104
<u>Virová</u> <u>hepatitida</u> <u>B</u>	604	457	413	370	392	361	307	307	306	247
<u>Virová</u> <u>hepatitida</u> <u>C</u>	637	798	858	846	868	844	1022	980	974	836
<u>Virová</u> <u>hepatitida</u> <u>E</u>	12	13	12	21	36	37	35	43	65	99

Zdroj: <http://www.szu.cz/publikace/data/vybrane-infekcni-nemoci-v-cr-v-letech-1998-2007-absolutne>

Příloha č.2

Tab. č.2 Charakteristika virových hepatitid A, B, C, D a E

Virová hepatitida	A	B	C	D	E
<u>Nukleová</u> <u>kyselina</u>	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
<u>Inkubační</u> <u>doba ve dnech</u>	15 - 60	28 – 160	14 - 160	variabilní	15 – 45
<u>Přenos :</u> fekálně –orální	Ano	Možný	Ne	Ne	Ano

krví	Vzácně	Ano	Ano	Ano	Ne
sexuální	Ano	Ano	Vzácně	Ano	Ne
vertikální	Ne	Ano	Vzácně	Ano	Ne
<u>Fulminantní průběh (%)</u>	0,1	0,1 – 1,0	Vzácně	5 - 20	1- 2
<u>Přechod do chronicity (%)</u>	0	1 – 10	50	Běžně	0
<u>Asociace s cirhózou a HCC</u>	Ne	Ano	Ano	s VHB	Ne

HCC – hepatocelulární karcinom

Zdroj: <http://www.zdn.cz/clanek/postgradualni-medicina/virove-hepatitidy-450132>