

DIPLOMOVÁ PRÁCE
PREVENCE CHRONICKÝCH HEPATITID
PREVENTION OF CHRONIC HEPATITIS

Eva Krkošková
3. Lékařská fakulta Univerzity Karlovy
6. ročník, 2005/2006

Abstrakt

Diplomová práce definuje pojem chronická hepatitida, rozčleňuje onemocnění na jednotlivé typy dle vyvolávajícího činitele a úzce se pak zabývá chronickou HBV a HCV infekcí, a to zejména z pohledu epidemiologie a prevence těchto chorob.

Abstract

In my project I have defined the term „chronic hepatitis“, I have divided each type of this diseases according to their causes and I've especially engaged in HBV and HCV infections, particularly from the point of view of epidemiology and prevention.

Obsah

Co je to hepatitida	3
Čím je onemocnění způsobeno	3
Virové hepatitidy	4
Virová hepatitida B	6
Virová hepatitida D	11
Virová hepatitida C	12
Závěr	16
Použitá literatura	17
Přílohy	

Co je to hepatitida

Hepatitida je difúzní zánětlivě-nekrotické jaterní onemocnění. Dochází ke kumulaci zánětlivých elementů - bílých krvinek v játrech a k destrukci hepatocytů s následným narušením jaterních funkcí. /obr. č. 1 v příloze/

Čím je onemocnění způsobeno

Hepatitidy můžeme dle vyvolávajícího činitele rozdělit do několika skupin. Jsou známy jaterní záněty virové, autoimunitní, toxické, metabolické a v neposlední řadě také formy kryptogenní.

Hepatitidy virové jsou vyvolány hepatotropními viry /=*mají afinitu k jaterním buňkám*/. Jedná se nejen o „klasické“ viry hep A, B, C, D, E, G /obr. č. 2 v příloze/, ale i o nově objevený virus TTV. Také celá řada dalších virů je schopna napadat jaterní buňky. Hepatotropismus je u nich ale nižší a intenzita jaterního postižení kolísá od mírných elevací aminotransferáz až po fulminantní hepatitidu, se kterou se však setkáme spíše u imunokompromitovaných jedinců. Typické je jaterní postižení v průběhu infekce HSV, VZV, CMV, EBV, HHV-6, může se také objevit i při adenoviróze, rubeole, spalničkách, příušnicích a jiných nákazách.

Autoimunitní hepatitid je chronická forma hepatitidy vyvolaná autoimunitní reakcí namířenou vůči periportálním hepatocytům. Vyskytuje se méně často než hepatitidy virové. Postiženy jsou nejčastěji mladé ženy.

Z hepatitid toxických se nejčastěji setkáváme s hepatitidou alkoholickou. Obviňují se také některé používané léky - oxyfenizatinová laxativa, metyldopa, furantoin, IHN, halotan, metotrexát a další.

Jako příklad metabolických hepatitid lze uvést jaterní formy porfyrií, Wilsonovu chorobu nebo deficit alfa1-antitrypsinu.

Jako kryptogenní formy hepatitid potom označujeme takové, u kterých se ani kompletním vyšetřením nepodaří najít etiologickou příčinu. S lepšími se diagnostickými možnostmi jich stále ubývá, setkat se s nimi ale můžeme i dnes.

Nejdůležitější z hlediska četnosti výskytu i možné prevence jsou hepatitidy virové, kterými bych se ve své práci chtěla zabývat především.

Virové hepatitidy

Virové hepatitidy pronásledují člověka od nepaměti. První zmínky o epidemických žloutenkách pochází z pátého století před naším letopočtem. Vyskytovaly se ve starověkém Řecku, Římě, Babylónu i Číně. Hovoří o nich i nejslavnější lékař antiky Hippokrates.

První zmínku o možném infekčním původu onemocnění a zároveň i první návrhy protiepidemických opatření nacházíme v dopise papeže Zachariáše z 8. století našeho letopočtu.

Poté proběhlo v Evropě, ale i jinde několik epidemií žloutenek, vesměs ve spojení s válečnými konflikty, druhou světovou válku nevyjímaje. Po ní nastává éra výzkumu etiologie hepatitid. Již roku 1947 vymezuje Mac-Callum dvě formy onemocnění - epidemickou hepatitidu A a sérovou hepatitidu B.

V roce 1965 následuje Blumbergův objev povrchového antigenu viru hep. B- HBsAg, který také nazýváme australský antigen- byl totiž objeven v séru původního obyvatele Austrálie. Blumberg obdržel za tento objev zcela právem Nobelovu cenu- otevřel jím totiž cestu k specifickému průkazu hepatitidy B.

V roce 1973 byl metodou elektronové mikroskopie vizualizován virus hepatitidy A a postupně byly do praxe zavedeny testy na průkaz protilátek proti tomuto viru. Pro jaterní záněty s předpokládanou virovou etiologií, ale s dosud neprokázaným agens se začalo užívat označení „hepatitida non-A, non-B“.

Z této skupiny se postupně s objevy nových virů začaly vyčleňovat nové typy hepatitid - v roce 1977 HDV, v roce 1989 HCV, v roce 1990 HEV, v roce 1995 HGV.

V roce 1997 publikoval kolektiv japonských autorů zprávu o objevu nového viru, který by mohl způsobovat hepatitidu - byl izolován ze séra muže, který během srdeční operace dostal velké množství krevních transfuzí. Za devět týdnů poté došlo u pacienta k elevaci jaterních testů. V následujících letech se vyskytl tento virus i u dalších pacientů v dalších geografických oblastech a to téměř výhradně u osob s opakovanými parenterálními zákroky v anamnéze. Začalo se proto předpokládat, že nový virus se šíří výhradně krví a jeho název TTV, původně odvozený z iniciálů prvního pacienta, se začal interpretovat jako „transfusion-transmitted virus“.

Roku 1999 se podařilo italským vědcům prokázat v krvi intravenózního narkomana další dosud neznámý virus- SENV. Také o něm byla vyslovena domněnka o možném vztahu k virové hepatitidě- kauzální souvislost však dosud prokázána nebyla, i když víme, že se virus vyskytuje u osob s jaterními chorobami a to jak akutními, tak i chronickými. Rovněž cesta přenosu viru zatím není jednoznačně prokázána, infekce je častá u příjemců krevních transfuzí, u pacientů po jaterních transplantacích a u i.v. narkomanů. Je zatím otevřenou otázkou, zda virus SENV přibude k řadě „klasických“ původců virových hepatitid.

Jedno je však pravděpodobné - viry A - G a TTV řada vyvolavatelů jaterních zánětů zdaleka nekončí - časem se jistě dočkáme jejího rozšíření o další objevená agens, ať už se bude jednat o již zmíněný SENV nebo o další dosud netušené viry. V souladu s tímto očekáváním se můžeme někdy setkat s označením „hepatitida non-A-G“, užívaným v případech, kdy u pacienta není prokázán žádný z těchto známých původců.

Zabývejme se nyní těmi nejrozšířenějšími „klasickými“ *hepatitidami*. Z hlediska kliniky je důležité jejich rozdělení do dvou skupin dle délky trvání onemocnění - tedy na hepatitidy akutní */=stádium jaterního poškození trvá dle typu vir. hep. 2 až 8 týdnů/* a chronické */zánět jater trvá déle než 6 měsíců/*. Při tom platí, že enterálně přenosné virové hepatitidy A a E do chronicity nepřecházejí, virové hepatitidy s možností parenterálního přenosu B, C, D, G ano */viz obr. č. 2 v příloze/*.

Zvláště častý je přechod do chronicity u hepatitid typu C a G - při tom je třeba podotknout, že v některých státech, např. v USA, se existence hepatitidy G vůbec neuznává a mluví se jen o řadě A - E. Ani v ČR, ač existenci viru HGV nepopíráme, se hepatitida G nesleduje jako samostatné onemocnění a hlásí se jako „jiné hepatitidy“.

Tím se nám vyčleňují ze skupiny *chronických hepatitid dvě - B a C*, které mají v ČR *největší význam*.

Je nutné zaměřit naši pozornost zejména na prevenci těchto onemocnění, a to nejen kvůli jejich obtížné léčitelnosti, ale také kvůli rostoucímu počtu případů zejména mezi mladými lidmi- zatímco u hepatitidy typu A byl v ČR zaznamenán v posledních deseti letech trvale klesající trend */související se zlepšujícími se hygienickými podmínkami i s očkováním proti HAV/*, počet případů hepatitidy B vykazuje v jednotlivých letech v podstatě jen minimální výkyvy */efekt plošné vakcinace obyvatel, zavedené v r. 2001, lze očekávat až za několik let/* a počet případů hepatitidy C dokonce nárůst */viz obr. č. 3 v příloze/*.

Dalším pádným důvodem, proč nezanedbávat prevenci těchto onemocnění, je dnes již jednoznačně prokázaná souvislost mezi chronickou virovou hepatitidou, jaterní cirhózou */=uzlovitá přestavba jaterní tkáně spojená s fibrózou - viz obr. č. 4 v příloze/* jako druhým stupněm a hepatocelulárním karcinomem */=hepatom, viz obr. č. 5 v příloze/* jako stupněm třetím. Následkem chronických forem hepatitid umírá ročně několik milionů osob na celém světě. Nesmíme opomínat také ekonomické ztráty spojené s pracovní neschopností, drahou léčbou takových pacientů i jejich eventuální invalidizací. Virové hepatitidy tedy i dnes představují závažný zdravotnický problém, který se dotýká všech států světa, ČR nevyjímaje. A přitom lze v řadě případů onemocnění účinně předcházet.

Virová hepatitida typu B

Charakteristika

Virová hepatitida typu B je infekční choroba přenášená převážně pohlavním stykem a parenterálně */krví/*. Původcem onemocnění je DNA virus HBV patřící k čeledi Hepadnaviridae.

Epidemiologie

Virová hepatitida B patří mezi onemocnění, která se vyskytují po celém světě. Její prevalence */=počet všech nemocných osob kurč. datu na 1000 obyvatel/* je ale v různých částech světa odlišná.

Odhaduje se, že během svého života se virovou hepatitidou typu B nakazí více než dvě miliardy osob. V současnosti je virem chronicky infikováno asi 350 až 400 miliónů lidí. Největší počet infikovaných jedinců je hlášen z rozvojových zemí - zejména těch s vysokým populačním přírůstkem - hlavně z Číny. Na druhém místě stojí Brazílie, následuje Korea. Vysoká prevalence je také v zemích Střední a Jižní Afriky. Mezi oblasti se střední prevalencí řadíme evropské středomořské státy, Střední Asii, Střední východ, Japonsko, Střední a Jižní Ameriku. Nízký výskyt hepatitidy typu B nacházíme naopak v zemích Západní Evropy, Severní Ameriky, ale také v Austrálii a na Novém Zélandu */viz obr. č. 6 v příloze/*.

Dle statistik žije ve výše zmíněných oblastech s vysokou či středně vysokou prevalencí onemocnění 88% světové populace. Většina z těchto obyvatel se virem infikuje už v dětství a to buď vertikálním způsobem přenosu, to znamená od nemocné matky, nebo horizontálně - v dětském kolektivu, v rodině atd. Naopak lidé, žijící v zemích s nízkou prevalencí hepatitidy B- to je zbývajících 12% světové populace, se s virem v dětství nesetkají a k nákaze dochází až v dospělosti a to sexuálním stykem, společným používáním injekčních jehel mezi i.v. narkomany, tetováním, piercingem */viz obr. č. 7 v příloze/*. Proto také uživatelé i.v. drog a promiskuitní osoby představují hlavní rizikovou skupinu nákazy hepatitidou typu B- toto platí i pro Českou republiku. Faktorem, který dále ovlivňuje pravděpodobnost nákazy je délka užívání těchto drog */viz obr. č. 8 v příloze/*.

Stejně tak, jak se liší prevalence hepatitidy B v jednotlivých světových oblastech, tak se také liší údaje počtu úmrtí v souvislosti s touto infekcí. Obecně ale můžeme říct, že hepatitida typu B je celosvětově devátou až desátou nejčastější příčinou smrti.

Chceme-li se soustředit na Českou republiku, zbývá dodat, že v posledních letech je u nás hlášeno 400 až 700 případů akutní hepatitidy B ročně */viz obr. č. 3 v příloze/*. Opakovaně jsou u nás také uskutečňovány sérologické přehledy za účelem odhalení positivity HBsAg u našich obyvatel - tato byla v posledním přehledu z roku 2001 prokázána u 0,56% populace - což je hodnota o trochu nižší oproti předchozímu přehledu uskutečněnému v roce 1996.

Průběh virové hepatitidy B

Po inkubační době 30 až 180 dní se onemocnění projeví nejdříve „chřipkovitými“ příznaky, poté pak ikterem */vzácný v dětském věku/*. Průběh může být zřídka fulminantní */asi 1% případů/* s rychlou progresí do jaterního selhání, častěji však protražovaný, benignější. V 95% případů nastane úzdrava, 2 až 6% dospělých pacientů přechází do chronicity. Pravděpodobnost přechodu do chronicity je vyšší u novorozenců infikovaných vertikálně od matky */až 90%/*, ale i v dětském věku */30 až 40%/*. Na následky chronické infekce, kterými jsou, jak jsem se zmínila výše, cirhóza a hepatom, umírá 15 až 25% těchto pacientů. */viz obr. č. 9 v příloze/*

Prevence a profylaxe virové hepatitidy typu B

Jak jsem se již zmínila výše, prevence je jedním z nejdůležitějších, ne-li úplně nejdůležitějším článkem boje proti virovým hepatitidám obecně. V případě hepatitidy typu B se v rámci prevence nabízí několik možností - spadají sem běžně doporučovaná preventivní opatření, preexpoziční i postexpoziční aktivní a postexpoziční pasivní imunizace.

Obecná preventivní opatření

Všechna preventivní opatření, která jsou obecně doporučována, vycházejí v podstatě ze znalosti způsobu přenosu viru hepatitidy B.

Jak již bylo řečeno výše, ve vyspělých zemích světa, a tedy i v České republice, hlavní roli hraje přenos infekce horizontální - sexuální cestou a parenterálně.

Z toho také vyplývá hlavní způsob primární */=zaměřena na cílovou skupinu osob, které se s nákazou dosud nepotkaly/* prevence. Riziko infekce roste při promiskuitním chování nebo při sexuálních aktivitách spojených s možností vzniku krvácení. Můžeme tedy doporučit vyvarovat se jich. Riziko lze naopak poměrně výrazně snížit používáním prezervativu při pohlavním styku.

Za rizikové se dále považuje, což je již mezi veřejností méně známo, také společné používání hygienických potřeb - to znamená žiletek, zubních kartáčků, nůžek, dvěma a více osobami.

Co je naopak snad až notoricky známo, je riziko společného používání stříkaček a jehel ve skupině i.v. narkomanů. Mezi závislými se setkáváme nejen s hepatitidou typu B, ale i s dalšími typy - C */ta je dokonce v těchto komunitách ještě častější/*, dále i A či G. Přitom hepatitida A se na rozdíl od ostatních nepřenáší krví, ale kontaktem - ať již přímým či jen nepřímým, s výkaly nemocného člověka, což souvisí s nízkým hygienickým standardem, mezi těmito lidmi dost běžným.

Drogově závislí tedy představují značně rizikovou skupinu z hlediska možné nákazy virovou hepatitidou. Uplatnit preventivní opatření proti jaternímu zánětu mezi lidmi s již plně vyvinutou drogovou závislostí je značně obtížné. Mohli

bychom proto obecně říci, že pojem „prevence virových hepatitid“ se zde překrývá s pojmem „prevence drogové závislosti“. V ČR, stejně jako v řadě jiných států, existuje celá řada protidrogových programů a center. Tato poskytují služby jak v rámci prevence primární, tak i prevence sekundární. Centra primární prevence /za všechny uvedme např. *Centrum primární prevence v rámci Občanského sdružení Podané ruce, založeného r. 1995*/ pracují ve školách s dětmi a mladými lidmi, kteří mají možnost se takto dovědět co nejvíce o drogách a jejich nástrahách. Prevenci sekundární představují centra poskytující poradenství nejen pro samotné uživatele drog, ale i jejich rodinné příslušníky či přátele. Často také poskytují pro závislé jedince určité sociální a hygienické zázemí, základní zdravotní servis a služby harm-reduction = snižování sociálních a zdravotních rizik užívání drog. V rámci prevence šíření rizika krevně přenosných chorob také vyměňují použité stříkačky a jehly za nové /např. *kontaktní centra KAPPA*/ a pořádají také substituční- např. metadonové programy /=*podávání perorálního opioidu metadonu místo intravenózního heroinu - např. Program metadonové substituce Apolinář*/. Výhodou metadonu je nejen jeho perorální podání, které odbourává riziko parenterálního přenosu virových hepatitid a HIV, ale i jeho delší poločas oproti naší nejrozšířenější opioidní droze - heroinu. Díky těmto farmakokinetickým vlastnostem látky se u pacienta nevyskytují abstinenční příznaky.

Podobný význam jako vzájemné půjčování jehel u i.v. narkomanů má pro šíření virové hepatitidy typu B /*ale i typu C, D a G*/ také používání nesterilních nástrojů při tetování a piercingu.

Hovoříme-li o prevenci virové hepatitidy typu B, nesmíme opomenout poměrně početnou, nákazou ohrožovanou, *skupinu pracovníků ve zdravotnictví*. Kromě plošné vakcinace zdravotnických pracovníků /*viz níže*/, je základem ochrany dodržování základních hygienických opatření při práci s potencionálně infekčním materiálem /*s krví, tělesnými tekutinami včetně sekretů a exkretů, se vzorky kůže a sliznic*/. Mezi tyto standardní hygienické přístupy patří např. umývání a desinfekce rukou po každém kontaktu s pacientem, používání rukavic, bezpečná likvidace použitých ostrých nástrojů.

Ke snížení možného rizika přenosu HBV z pacienta na zdravotníka je dále nutno pacienty s chronickou hepatitidou poučit, aby tuto skutečnost lékaři hlásili před každým výkonem, při kterém by zdravotník mohl být ohrožen- to znamená před operací, endoskopickými vyšetřeními, odběry krve, stomatologickými zákroky atd. Pacienti s chronickou HBV infekcí jsou také vyřazeni z dárcovství krve.

Ve zdravotnictví může ovšem nastat také případ opačný - infekce HBV může být přenesena i ve směru od zdravotníka na pacienta.

Situaci můžeme mapovat od 70. let 20. století, kdy byly do praxe zavedeny sérologické testy na odhalení HBV infekce. Od té doby bylo celosvětově popsáno několik set případů iatrogenní nákazy pacienta virem hepatitidy B od ošetřujícího lékaře. Mezník představuje rok 1991, kdy se ve většině vyspělých

států začaly v praxi uplatňovat výše uvedené hygienické zásady a kdy také začala být běžně dostupná vakcinace proti HBV. Případů rapidně ubylo, přesto ale musíme bohužel říci, že chronická infekce HBV mezi zdravotníky je dnes poměrně častá a proto i nebezpečí přenosu viru na pacienty dále přetrvává /viz obr. č. 10 v příloze/.

Existují tři základní přístupy, jak zabránit přenosu infekce virovou hepatitidou typu B ze zdravotníka na pacienta:

- *zábrana infikování zdravotníka* - viz výše
- *léčba již vzniklé infekce u zdravotníka* - dle běžných postupů
- *pracovní omezení zdravotníků s chronickou HBV infekcí* - v České republice zatím žádná pracovní omezení pro takto postižené zdravotníky uzákoněna nebyla - tyto mohou i nadále pracovat v chirurgických oborech, provádět invazivní zákroky. V řadě států Evropy i v USA naproti tomu od 90. let 20. století jsou v platnosti doporučení omezující práci takovýchto lékařů v chirurgických oborech. Až se podobná ustanovení objeví i u nás, bude to znamenat další snížení rizika přenosu virových hepatitid v nosokomiálním prostředí.

Aktivní a pasivní imunizace

Mnohem významnější ochranu proti HBV infekci než výše uvedená obecná preventivní opatření představuje aktivní imunizace. Vakcinace je v dnešní době jedinou spolehlivou ochranou proti nákaze. První vakcíny byly derivovány z plazmy jedinců infikovaných HBV. Ty jsou v současné době na trhu již zcela nahrazeny bezpečnějšími vakcínami druhé generace připravenými rekombinantní technologií /viz obr. č. 11 v příloze/.

Preexpoziční vakcinace

Preexpoziční vakcinace proti hepatitidě typu B se u nás již řadu let provádí u rizikových skupin obyvatelstva, jakými jsou osoby s profesionální expozicí-zdravotníci a laboratorní pracovníci, dále hemodialyzovaní pacienti, děti HBsAg pozitivních matek. Očkování se má dále provádět i u osob nově přijatých do ústavů sociální péče, cestovatelů do oblastí s vysokou prevalencí onemocnění. Od července 2001 byla v České republice zavedena plošná vakcinace novorozenců.

Postexpoziční vakcinace

Postexpoziční vakcinace přichází v úvahu zejména u osob žijících ve společné domácnosti s nemocným s hepatitidou nebo u těch, které měly s tímto jedincem intimní kontakt. Nesmíme opomenout nutnost postexpoziční vakcinace také u osob, které se poraní o kontaminovaný předmět - jehlu, skalpel. V rámci postexpoziční profylaxe u těchto jedinců s penetrujícím poraněním se kombinuje aktivní a pasivní imunizace, to je očkování a hyperimunní imunoglobulin /viz

obr. č. 12 v příloze/. Tento způsob kombinované imunizace se používá také k ochraně novorozenců narozených HBsAg pozitivním matkám.

V souvislosti s hepatitidou typu B je třeba se ještě krátce zmínit o její možné komplikaci v podobě doprovodné infekce virem HDV.

Virová hepatitida typu D

Charakteristika

Virovou hepatitidu typu D způsobuje satelitní RNA virus z čeledi Deltaviridae. Pro svůj přenos a množení potřebuje tzv. pomocný virus - a to virus hepatitidy B. Z toho vyplývá, že virus HDV není schopen se množit bez současné přítomnosti viru HBV v lidském organismu. Virus se tedy přenáší stejně jako HBV parenterální cestou.

Epidemiologie

HDV infekce se vyskytuje po celém světě. Endemická je v oblastech kolem Amazonky, v severních částech Jižní Ameriky, v Rumunsku a v některých oblastech jižní a střední Afriky */viz obr. č. 13 v příloze/*. Podle odhadů je v dnešní době virem HDV infikováno asi 5% nemocných chronickou hepatitidou B po celém světě. Výskyt HDV ve vyspělých zemích má sestupnou tendenci, což je způsobeno zvyšujícím se socioekonomickým standardem, zavedením jednorázových pomůcek ve zdravotnictví, harm-reduction programy uplatňovanými mezi uživateli drog a také zavedením vakcinace proti HBV.

V České republice se s infekcí virem hepatitidy D setkáváme jen výjimečně - za posledních deset let byla u nás HDV infekce prokázána jen u pěti pacientů */z toho 2 cizinci/*. Musíme na ni pomýšlet právě u cizinců a u osob pobývajících dlouhodobě v rizikových oblastech.

Průběh virové hepatitidy typu D

Jak již bylo řečeno výše, neexistuje samostatná hepatitida D. Onemocnění může postihnout jen ty osoby, které mají v organismu přítomen virus HBV. V praxi mohou nastat dvě situace - buď koinfekce HBV/HDV */=pacient se nakazí ve stejnou dobu oběma viry/*, a nebo dojde k superinfekci */pacient s chronickou hepatitidou B se nakazí HDV/*. V případě koinfekce je průběh onemocnění většinou příznivý - do chronicity přechází jen u 2 až 7% pacientů. Při superinfekci dochází u pacienta k akutní exacerbaci chronického jaterního zánětu až k fulminantní hepatitidě.

Prevence virové hepatitidy D

Díky bezpodmínečné závislosti viru hepatitidy D na HBV můžeme říci, že prevence hepatitidy D se zcela shoduje s prevencí hepatitidy typu B včetně vakcinace proti HBV, která je účinná i proti HDV.

Virová hepatitida typu C

Charakteristika

Virová hepatitida typu C je infekční jaterní zánět s možným akutním či chronickým průběhem, vyvolaný RNA virem z čeledi Flaviviridae. Přenos onemocnění se děje nejčastěji parenterální cestou.

Epidemiologie

Virová hepatitida C je rozšířena po celém světě. Dle WHO se její celosvětová prevalence odhaduje na 3,1%. Platí ale, že se počty nakažených významně liší nejen mezi jednotlivými světovými kontinenty, ale i mezi jednotlivými státy v nich /viz obr. č. 14 a 15 v příloze/. Infekce je nejčastější v Africe, zde je pak extrémním příkladem jejího rozšíření Egypt, kde se prevalence virové hepatitidy C odhaduje na 15 až 20%, v některých oblastech Egypta dokonce až na 30%. Tento obrovský výskyt hepatitidy C v egyptské populaci byl zapříčiněn iatrogenně- nákaza byla mezi obyvatelstvo zavlečena parenterální cestou při očkování proti schistosomiáze, která zde proběhla na počátku 80.let 20.století bez adekvátní sterilizace injekčních nástrojů. Vysoký výskyt onemocnění je hlášen také ze zemí Jižní Ameriky a jihovýchodní Asie. V Evropě prevalence onemocnění narůstá od severu k jihu - v severských zemích je kolem 0,5%, v jižních 2% a lokálně pak i více - např. prevalence nákazy na Sicílii činí až 10%.

Přesná prevalence HCV infekce v České republice není známa. Odhady se pohybují v rozmezí 0,5 až 10%. Obecně můžeme říci, že počet případů akutních a nově zjištěných chronických hepatitid typu C v našem státě rok od roku narůstá /viz obr. č. 16 v příloze/ a že skutečná čísla jsou zcela jistě oproti počtu hlášených případů několikanásobně vyšší a to proto, že naprostá většina onemocnění probíhá bezpříznakově a tudíž uniká pozornosti.

Před zavedením screeningového vyšetření dárců krve v roce 1992 se ve vyspělých státech /a tedy i v ČR/ většina osob infikovala virem hepatitidy C iatrogenně- prostřednictvím transfúzí krve či krevních derivátů- jednalo se tedy především o hemofiliky nebo nemocné léčené hemodialýzou. Díky vyšetřování dárců krve a kontrole krevních produktů ztratila tato cesta přenosu infekce HCV ve vyspělých zemích světa na významu - s nebezpečím ale musíme stále ještě počítat v zemích rozvojových.

Hlavní rizikovou skupinu přenosu infekce HCV u nás v současné době představují intravenózní narkomani /viz obr. č. 17 v příloze/, kteří jsou nepochybně hlavním zdrojem nových případů. Kdybychom se zaměřili na tuto cílovou populaci, zjistili bychom několikanásobně vyšší prevalenci infekce než je číslo udávané pro populaci ČR, o čemž svědčí mimo jiné také výsledky testů klientů pražského Programu metadonové substituce Apolinář /viz výše/, které ukazují prevalenci anti-HCV protilátek 68%.

Kromě vzájemné výměny injekčních stříkaček mezi i.v. narkomany považujeme za další rizikovou aktivitu z hlediska možného přenosu HCV infekce také piercing a tetováž, nejsou-li tyto prováděny za aseptických pravidel.

Hepatitida typu C může být přenesena také pohlavním stykem. Podle amerických statistik je séroprevalence HCV infekce mezi sexuálními partnery, žijícími dlouhodobě v monogamním svazku, 2 až 3%. Jedná-li se o osoby, které mají více sexuálních partnerů, narůstá tato prevalence na 4 až 6%. Při tom platí, že riziko přenosu infekce je asi třikrát vyšší ve směru z muže na ženu než naopak. Pro monogamní heterosexuální páry se odhaduje riziko přenosu HCV na partnera na 0,0 až 0,6% ročně - to znamená, že sexuální přenos HCV je relativně málo efektivní a u takovýchto párů ani nepovažujeme za nutné používat bariérovou antikoncepci, i když je pravda, že její užití brání přenosu infekce téměř absolutně.

Další možný způsob přenosu HCV představuje společné sdílení předmětů, které mohou být kontaminovány krví - např. zubních kartáčků, holicích strojků atd.

Někdy se můžeme setkat s hypotézou, že se virus přenáší také líbáním, objímáním, kašláním, vodou, potravinami, nádobím či jinými způsoby, které nejsou provázány kontaktem s krví. Zatím však neexistují žádné důkazy, které by pro tuto hypotézu potvrdily.

S jistotou naopak můžeme říct, že existuje možnost přenosu viru hepatitidy C vertikální cestou, tedy z matky na dítě. V porovnání s HBV je však tento způsob přenosu infekce mnohem méně častý. Narozdíl od hepatitidy B se proto neprovádí, a ani se neplánuje provádět, rutinní testování těhotných žen na přítomnost HCV infekce. Riziko přenosu HCV infekce vertikální, ale také i sexuální cestou, stoupá v případě pacientek se současnou HCV+HIV infekcí a to proto, že za této situace je díky imunodeficienci mnohem vyšší hladina HCV RNA než u žen bez současné HIV infekce.

I přes pečlivou epidemiologickou anamnézu se u řady pacientů s HCV */až u 10- 30%/* cesty přenosu nedopátráme. Jedná se převážně o starší pacienty, kteří se infikovali před řádkou let a byli diagnostikováni až v poslední době. Pravděpodobný je u nich přenos transfúzí krve, albuminu či krevní plazmy, na kterou si pacienti již ani nepamatují.

Průběh virové hepatitidy typu C

Akutní virová hepatitida typu C probíhá většinou velmi mírně či dokonce zcela symptomaticky */až v 75% případů/*, proto často uniká pozornosti. Klasický ikterický průběh akutní hepatitidy C se tedy vyskytuje asi jen u 20 až 25% pacientů. Extrémně vzácný je potom závažný až fulminantní průběh onemocnění - vyskytuje se spíše při současném výrazném abúzu alkoholu či koinfekci s HBV nebo HIV.

Infekce virem hepatitidy C přechází do chronicity asi v 85% případů */viz obr. č. 18 v příloze/*. Podle řady prací je pravděpodobné, že přechod HCV infekce do

chronicity je častější u osob bez klinicky manifestního akutního průběhu hepatitidy.

Ve vyspělých zemích je HCV příčinou přibližně 70% všech chronických hepatitid. Chronický zánět jater probíhá většinou mnoho let zcela asymptomaticky a přitom pozvolna progreduje do stádia jaterní cirhózy. Tato se během 10 až 20 let vyvine asi u 20% nemocných. Rychlejší progresi do jaterní cirhózy můžeme zaznamenat u pacientů infikovaných ve vyšším věku, s abúzem alkoholu, s koinfekcí HIV či HBV. U 1 až 4% těchto pacientů ročně pak cirhóza přechází v hepatocelulární karcinom.

V souvislosti s chronickou hepatitidou typu C je také nutno zmínit extrahepatální projevy, které jsou u tohoto onemocnění časté. Jedná se např. o kryoglobulinémii, vaskulitidy, membranoproliferativní glomerulonefritidu a řadu dalších */viz obr. č. 19 v příloze/*. Tyto mimojaterní projevy byly pozorovány a popsány již před objevem samotného viru HCV. V posledních letech se množí důkazy o etiopatogenetické souvislosti HCV infekce se systémovým autoimunitním postižením, s nímž tyto projevy souvisí.

Prevence a profylaxe virové hepatitidy typu C

Narozdíl od virové hepatitidy typu B se zatím nepodařilo v případě virové hepatitidy typu C vyrobit účinnou vakcínu. Přestože je v této oblasti stále vyvíjeno velké úsilí */vždyť hepatitida C je globálním problémem, o čemž svědčí více než 180 miliónový počet chronicky nemocných na celém světě!/,* nezdá se zatím, že by v dohledné době vakcína mohla být zavedena. Příčin tohoto nepříznivého stavu je několik - stále ještě není například znám imunologický korelát uzdravení z infekce HCV. Dále víme, že virus je geneticky vysoce heterogenní a uniká pozornosti imunitního systému hostitele tím, že se v průběhu onemocnění u jednoho jedince vyselektovávají rezistentní mutanty viru. V neposlední řadě je také nedostatek vhodných kultivačních systémů a chybí vhodné zvířecí modely, které by byly nutné k lepšímu poznání všech imunologických procesů vedoucích k neutralizaci infekce.

Vzhledem k nemožnosti očkování proti hepatitidě typu C hlavní těžiště prevence této choroby spočívá ve snaze zabránit parenterálnímu šíření infekce mezi obyvatelstvem, k čemuž směřuje několik preventivních opatření:

Jak již bylo řečeno, velký zlom v prevenci šíření parenterálně přenosných chorob ve vyspělých státech znamenal zavedení *screeningu krevních dárců a krevních produktů* v roce 1992. Bylo by ovšem potřeba postupně zavést toto důsledné testování také v rozvojových zemích, kde tato cesta přenosu stále představuje významný zdroj šíření infekce */viz výše/*.

V rámci České republiky je nutné zaměřit se především na *cílovou skupinu i.v. narkomanů*. Platí stejné zásady, které byly již zmíněny v kapitole „prevence virové hepatitidy typu B“, to znamená, je nutné poskytnout mladým lidem dostatek informací o nebezpečí drogové závislosti v rámci primární prevence, např. ve školách, a nezanedbat také prevenci sekundární, do které můžeme

zahrnout nejen psychologickou pomoc drogově závislým lidem a jejich přátelům či rodičům, ale především různé programy, které poskytují závislým výměnu stříkaček a jehel za nové, programy substituční terapie /např. již zmíněný *metadonový*/ a další. Je třeba říci, že kromě vlastních protidrogových center dnes existuje také celá řada dalších informačních zdrojů, které poskytují informace o drogové závislosti a parenterálně přenosných chorobách a kam se člověk může zcela anonymně obrátit o radu. Mám na mysli např. internetové stránky www.cecko.cz, kde závislí, obávající se nákazy, najdou např. i kontakty na lékaře, na které se mohou obrátit, objednat se na odběr krve se zjištěním přítomnosti anti-HCV protilátek atd.

Ani v případě hepatitidy C nemůžeme, stejně jako tomu bylo u HBV, pominout *rizikovou skupinu pracovníků ve zdravotnictví*. Přenos nákazy je zde opět možný oběma směry, tedy není ohrožen pouze zdravotník, ale také jeho pacient.

Nebezpečí přenosu HCV z pacienta na zdravotníka je mnohem nižší, než je tomu v případě hepatitidy typu B, a to z toho důvodu, že HCV je mnohem méně infekční. Z hlediska pravděpodobnosti přenosu infekce po jednorázové expozici virem přenosným krví /např. *po poranění jehlou*/ platí tzv. „pravidlo tří“ - tedy pravděpodobnost nákazy pro HBV je 30%, pro HCV je 3% a pro HIV je 0,3%.

Prevalence HCV infekce u zdravotníků se v rozvinutých zemích světa odhaduje na 0,2 až 3% /viz obr. č. 20 v příloze/. V České republice není prevalence infekce známa - u našich zdravotníků se standartně neprovádí preventivní vyšetření na průkaz protilátek anti-HCV. Prevalence se však odhaduje na 0,2% - je tedy pravděpodobně nízká.

Přenos infekce HCV ve směru ze zdravotníka na pacienta byl publikován celosvětově pouze u šesti případů, které vedly k nákaze 14 pacientů. Zdá se tedy, že HCV infikovaný zdravotník pro pacienta větší riziko nepředstavuje. Ani u nás, ani ve světě neexistuje obecný konsenzus, jak nakládat se zdravotníky chronicky infikovanými HCV. V ČR neplatí pro takového zdravotníka omezení žádná, v některých státech není povoleno vykonávat rizikové zákroky těm lékařům, od nichž již jednou k přenosu infekce HCV na pacienta došlo.

Jak jsem se již zmínila výše, existuje *možnost vertikálního přenosu HCV*. Tento je však poměrně vzácný, takže se ani u nás, ani v zahraničí neprovádí screening těhotných na chronickou HCV infekci. Protože neexistuje žádná vakcína ani hyperimunní globulin proti HCV, neexistuje ani žádná specifická ochrana novorozence před vertikálním přenosem HCV infekce od matky. Matce, pokud nekrvácí z prsních bradavek a pokud nemá současně HIV infekci, je povoleno dítě normálně kojit.

Závěr

Ve své práci jsem se zabývala chronickými virovými hepatitidami B a C, zcela záměrně jsem pominula notoricky známé informace o jejich klinickém průběhu a terapii a soustředila jsem se především na kapitoly o jejich epidemiologii a prevenci. Chtěla bych, aby si lékaři, střední zdravotnický personál a studenti, kteří si moji práci přečtou, uvědomili, že virové hepatitidy představují závažný globální problém, který nelze opomíjet, kterému se ale lze účinnou prevencí bránit a omezit tak počet infikovaných jedinců v naší populaci, jejichž léčba je velmi nákladná. Půlroční léčení chronické HBV infekce interferonem alfa stojí při běžném dávkování 5MU 3x týdně asi 100 000Kč, lamivudinem 25 000Kč, v případě HCV infekce pak standardní terapie kombinací pegylovaného interferonu a ribavirinu stojí pro jednoho pacienta asi 400 000Kč- při tom je v současné době takto v ČR léčeno několik set pacientů. Stejně tak je ekonomicky náročná dlouhodobá péče o nemocné trpící následky chronických virových hepatitid - jaterní cirhózou a hepatocelulárním karcinomem, kam zahrnujeme i možnou jaterní transplantaci, jejíž nejčastějším důvodem je dnes celosvětově právě chronická infekce hepatitidou typu C.

Abychom toto všechno omezili, je potřeba napnout naše síly právě směrem k prevenci a k časně diagnostice těchto chorob. A i když je zde ještě řada nedostatků, neváhám říci, že Česká republika je na dobré cestě k tomuto cíli.

Použitá literatura

Brodanová M., Hepatologie v praxi, onemocnění jater a žlučových cest, Galén, Praha, 1997

Havlík J., et al., Infekční nemoci, Galén, Praha, 2002

Horák J., Kment M., et al., Vnitřní lékařství IV., hepatologie, gastroenterologie, pankreatologie, nefrologie, revmatologie, Karolinum, Praha, 1995

Horák J., Stříteský J., Chronické hepatitidy, Grada Publishing, Praha, 1999

Husa P., Virové hepatitidy, Galén, Praha, 2005

Husa P., Husová L., Možnosti praktického lékaře při diagnostice a léčbě chronických virových hepatitid, Olga Čermáková grafické a reklamní studio, Hradec Králové, 2004

Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002

Vacek V., et al., Kapitoly z infekčního lékařství 1.díl, 3.Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha, 1995

Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004

Použité elektronické zdroje

www.prevcentrum.cz

www.kappa-help.cz

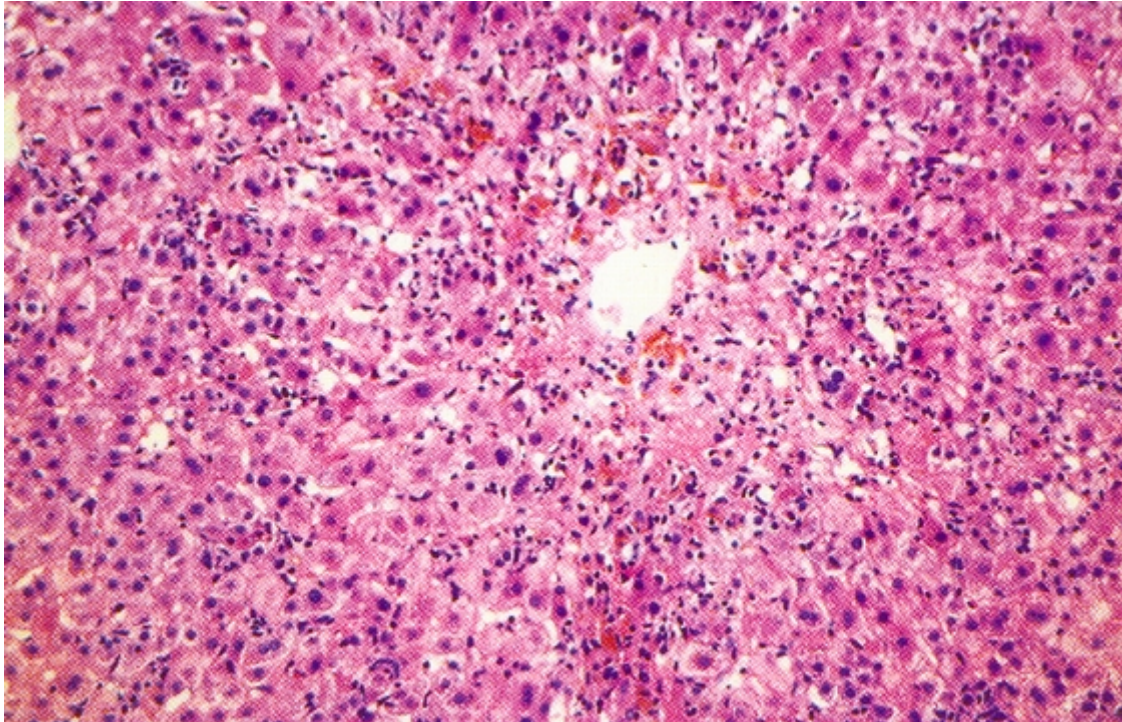
www.cecko.cz

Přílohy

Obrázek č. 1

Typický bioptický nález v jaterní tkáni svědčící pro virovou hepatitidu. Na obrázku můžeme vidět nekrózu hepatocytů a zánětlivou infiltraci polymorfonukleáry a mononukleáry. Preparát je barven hematoxylinem-eosinem.

(Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004)



Obrázek č. 2

Základní charakteristiky virových hepatitid.

(Husa P., Virové hepatitidy, Galén, Praha, 2005)

	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV	HGV
Genom	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA	RNA
Čeď	Picornaviridae	Hepadnaviridae	Flaviviridae	Deltaviridae	nezařazený	Flaviviridae
Rod	Hepatovirus		Hepacivirus	samostatný rod		
Inkubace (dny)	15–50	30–180	15–150	asi 30–50	15–60	asi jako HCV
Přenos						
- enterálně	ano	ne	ne	ne	ano	ne
- krví	vzácně	ano	ano	ano	ne	ano
- sexuální	vzácně	ano	vzácně	ano	vzácně	vzácně
- vertikálně	ne	ano	vzácně	ano	ano	vzácně
Chronicita	ne	ano	ano	ano	ne	ano
Vakcína	ano	ano	ne	proti HBV	ne	ne
Imunoglobulin	ano	ano	ne	proti HBV	ne	ne

Obrázek č. 3

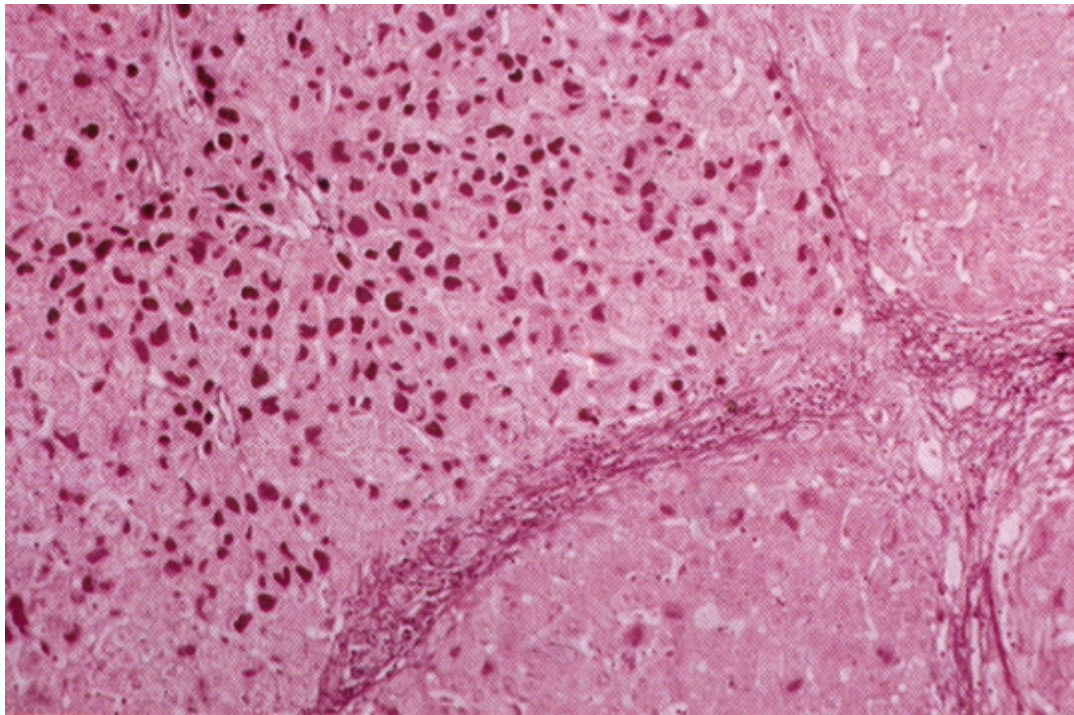
Počet hlášených případů virových hepatitid v České republice v letech 1994 až 2003.

(Husa P., Husová L., Možnosti praktického lékaře při diagnostice a léčbě chronických virových hepatitid, Olga Čermáková grafické a reklamní studio, Hradec Králové, 2004)

	1994	1995	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
VH A	945	1098	2083	1195	904	933	614	325	127	114
VH B	710	604	680	564	575	636	604	457	413	370
akutní VH C	116	209	262	225	319	329	319	276	213	182
chronická VH C	12	7	17	48	129	305	318	522	645	664

Obrázek č. 4

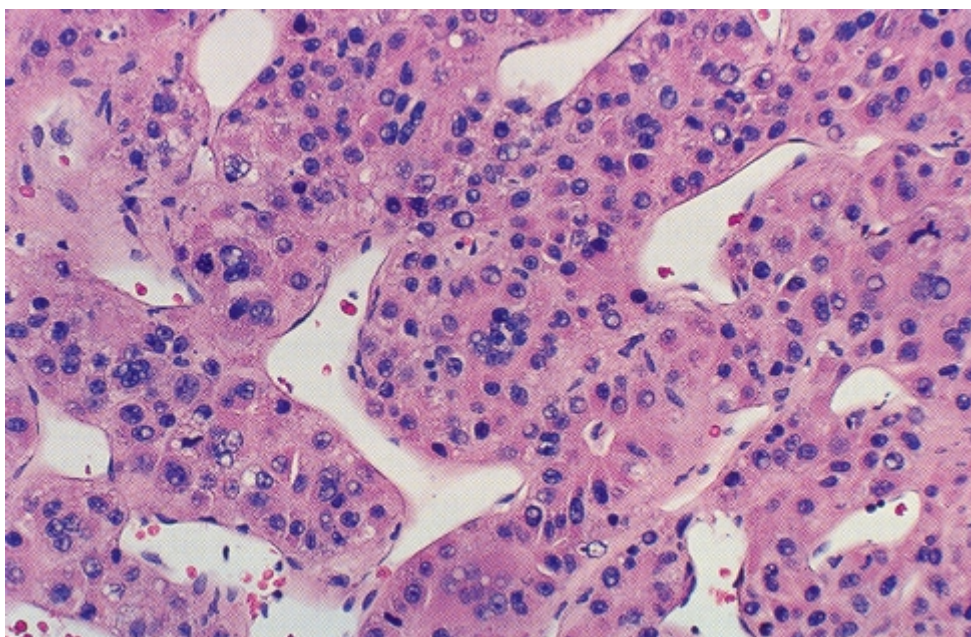
Chronická hepatitida B ve stádiu cirhózy. Preparát je barven orceinem.
(Horák J., Stříteský J., Chronické hepatitidy, Grada Publishing, Praha, 1999)



Obrázek č. 5

Histologický obraz vysoce diferencovaného hepatocelulárního karcinomu v terénu jaterní cirhózy.

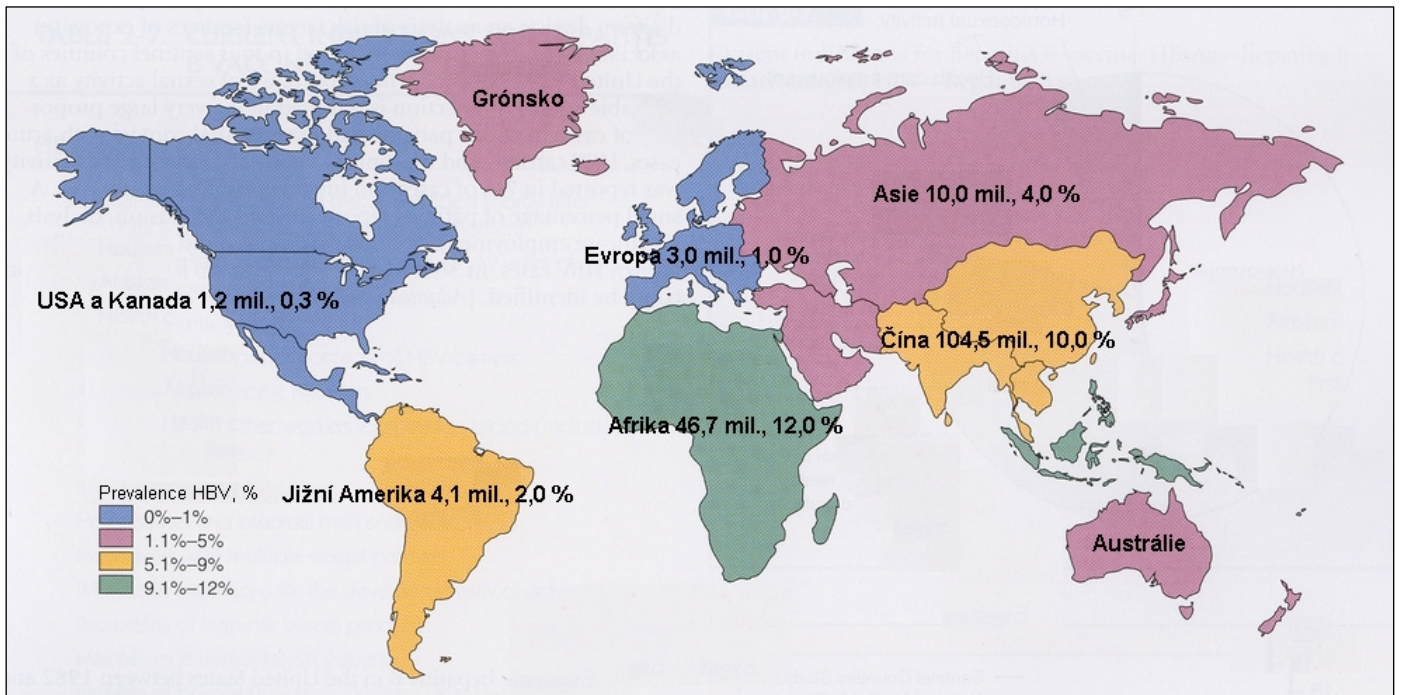
(Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004)



Obrázek č. 6

Celosvětové rozšíření viru hepatitidy typu B.

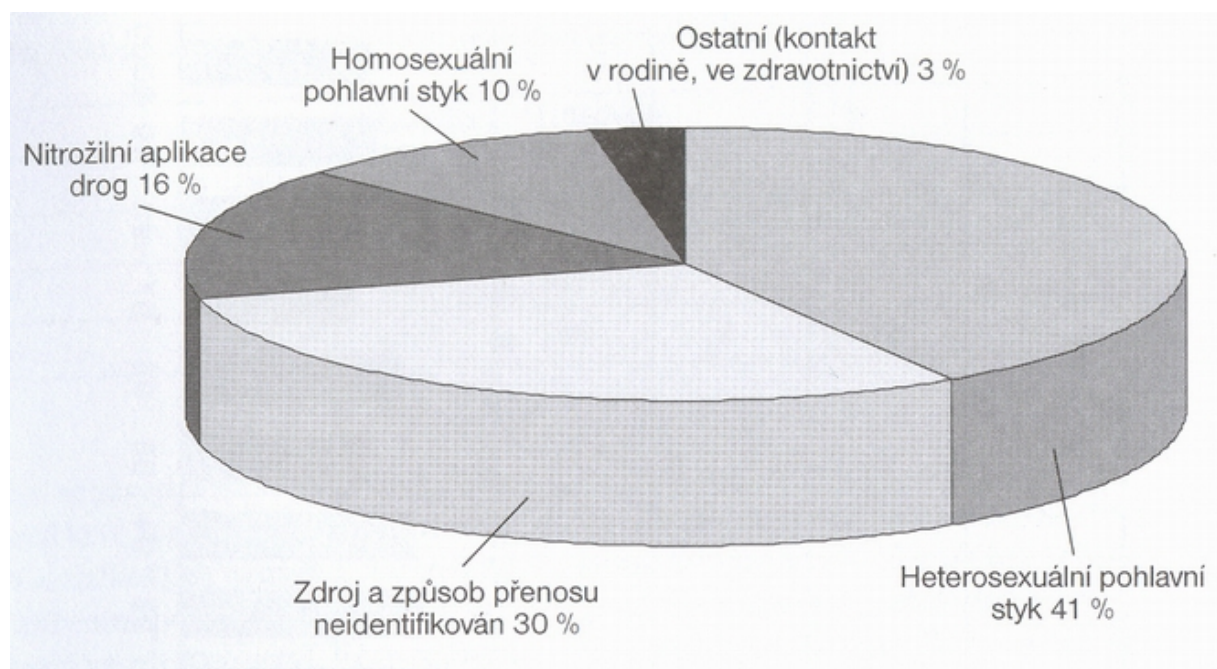
(Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004)



Obrázek č. 7

Způsoby přenosu HBV infekce v dospělé populaci.

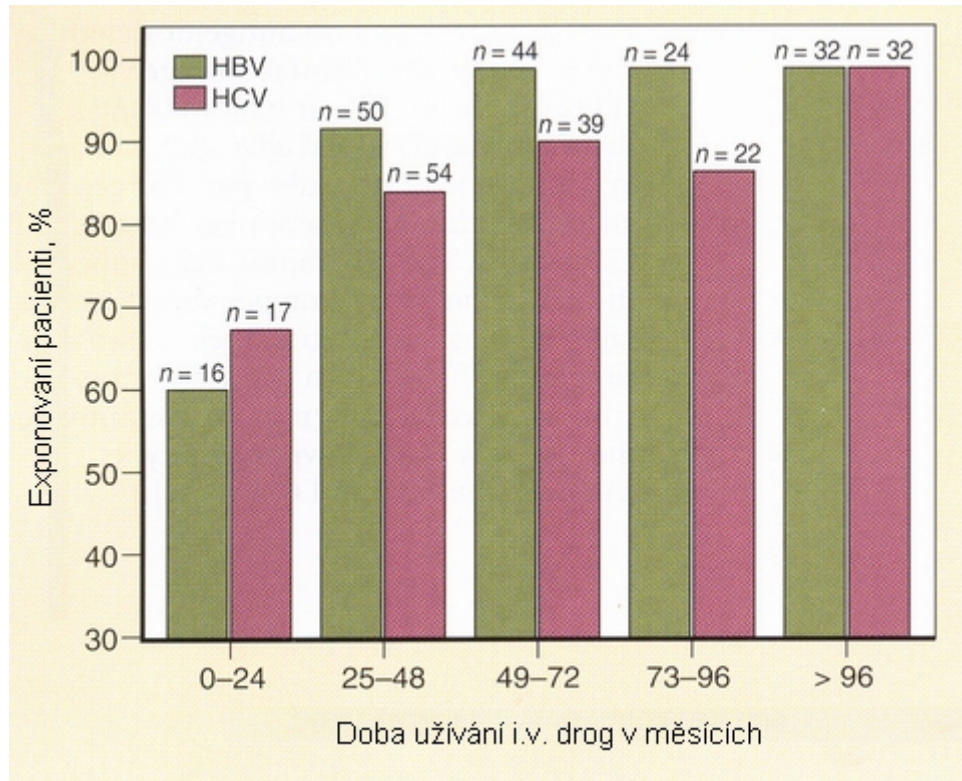
(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)



Obrázek č. 8

Intravenózní narkomani jsou důležitou rizikovou skupinou infekce hepatitidy B a C. Podle výsledků Australské studie roste séroprevalence markerů těchto onemocnění s délkou užívání psychoaktivní látky. Z grafu je patrné, že po osmi letech měli všichni testovaní v krvi přítomny markery obou hepatitid.

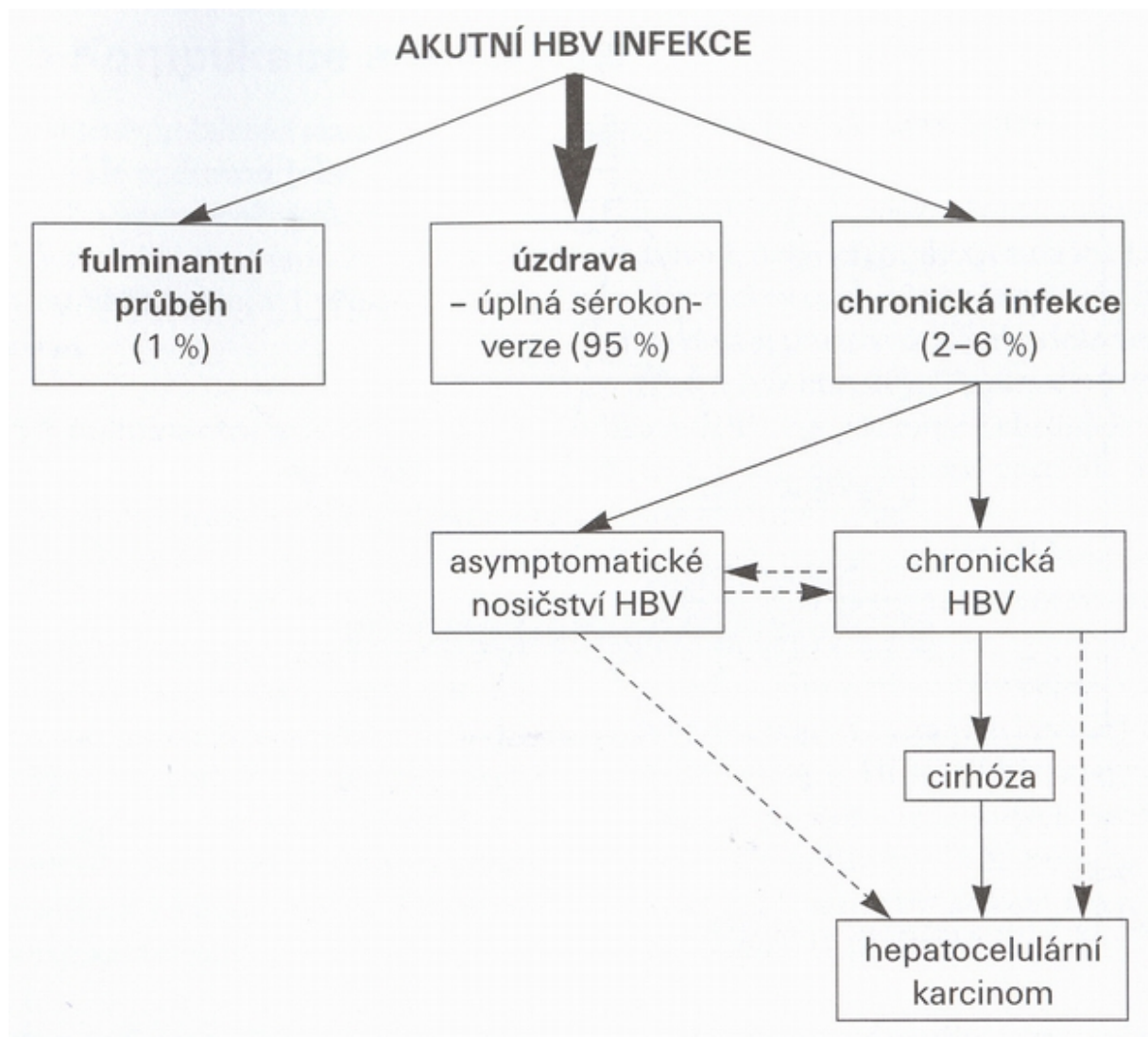
(Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004)



Obrázek č. 9

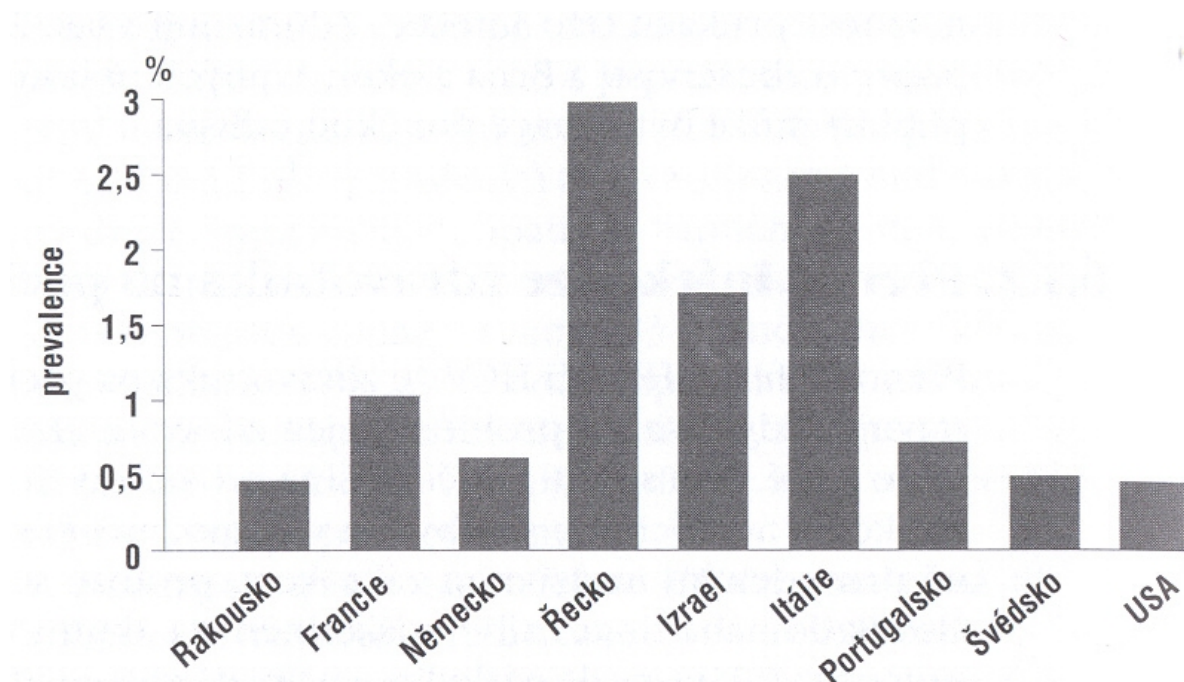
Průběh a následky infekce HBV u dospělých osob.

(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)



Obrázek č. 10

Prevalence HBsAg mezi zdravotníky v různých zemích světa v procentech.



ČR není v grafu uvedena z toho důvodu, že údaje o prevalenci infekce HBV mezi našimi zdravotníky nejsou známy.

(Husa P., Virové hepatitidy, Galén, Praha, 2005)

Obrázek č. 11

Přehled některých očkovacích látek proti hepatitidě typu B registrovaných v České republice.

(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)

ENGERIX B 10mg	SmithKline Beecham	3	0, 1, 6	Přeočkování po 5 letech nebo při poklesu titru protilátek.
ENGERIX B 20mg	SmithKline Beecham	3	0, 1, 6	Přeočkování po 5 letech nebo při poklesu titru protilátek.
H-B-VAX II a) forma dětská b) forma pro dospělé	Merck Sharp Dohme	3	0, 1, 6	
Heberbiovac a) forma dětská b) forma pro dospělé	Heber Biotec	2	0, 1	Přeočkování za 6 měsíců.

KOMBINOVANÉ VAKCÍNY PROTI HEPATITIDÁM A a B				
Twinrix Adult	SmithKline Beecham	3	0, 1, 6	Přeočkování po 5 letech Twinrixem nebo monovalentní vakcínou proti VHB
Twinrix Paediatric	SmithKline Beecham	3	0, 1, 6	Přeočkování po 5 letech Twinrixem nebo monovalentní vakcínou proti VHB

Obrázek č. 12

Specifické hyperimunní imunoglobuliny k pasivní profylaxi virové hepatitidy B dostupné v České republice.

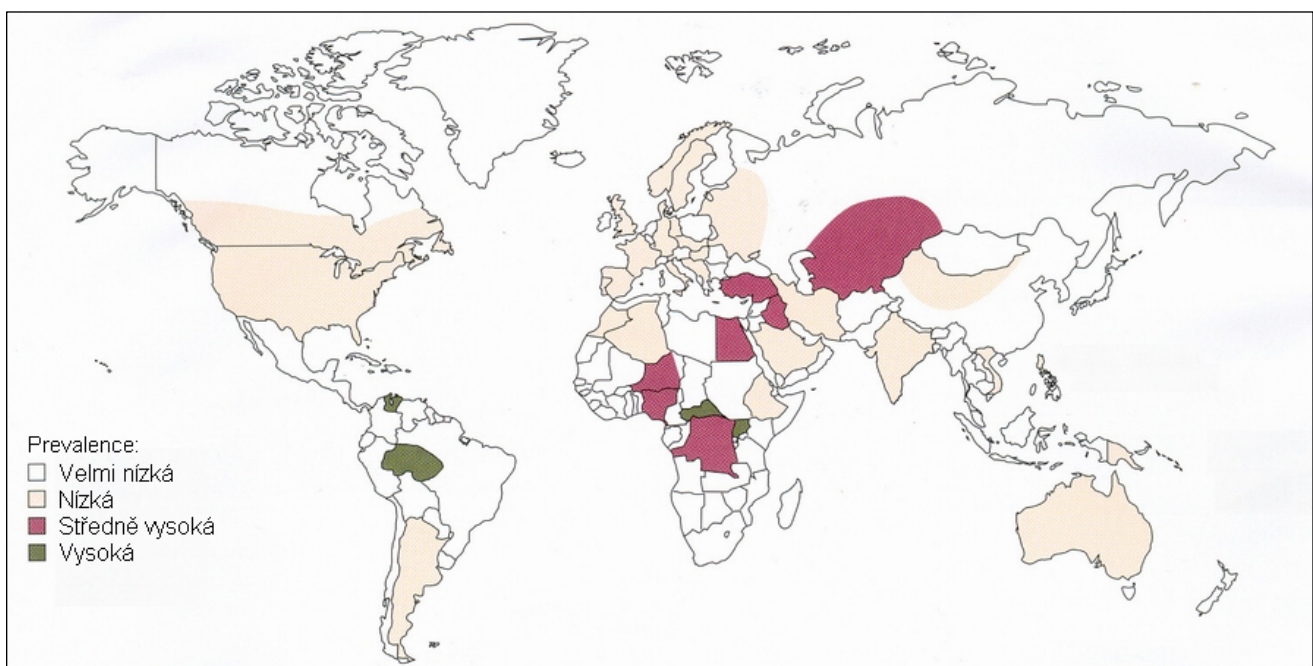
(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)

Název preparátu	Výrobce
Pasteurised hum. antihep. B GFO	Instituto Grifols S.A.
Hepatect	Biotest Pharma GMBH

Obrázek č. 13

Prevalence virové hepatitidy D ve světě.

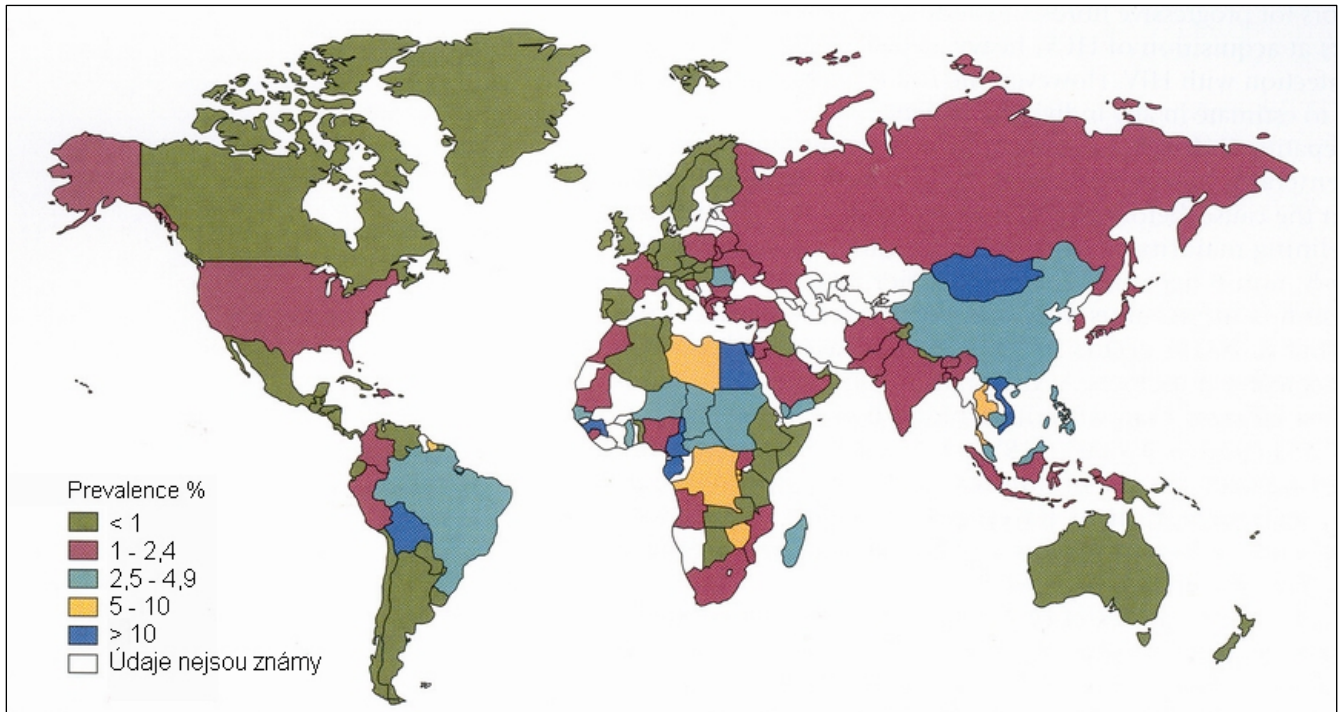
(Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004)



Obrázek č. 14

Globální prevalence hepatitidy C.

(Willis C. Maddrey, Feldman M., Atlas of the liver, Current medicine, Inc., Philadelphia, 2004)



Obrázek č. 15

Celosvětová prevalence HCV infekce - podle WHO.

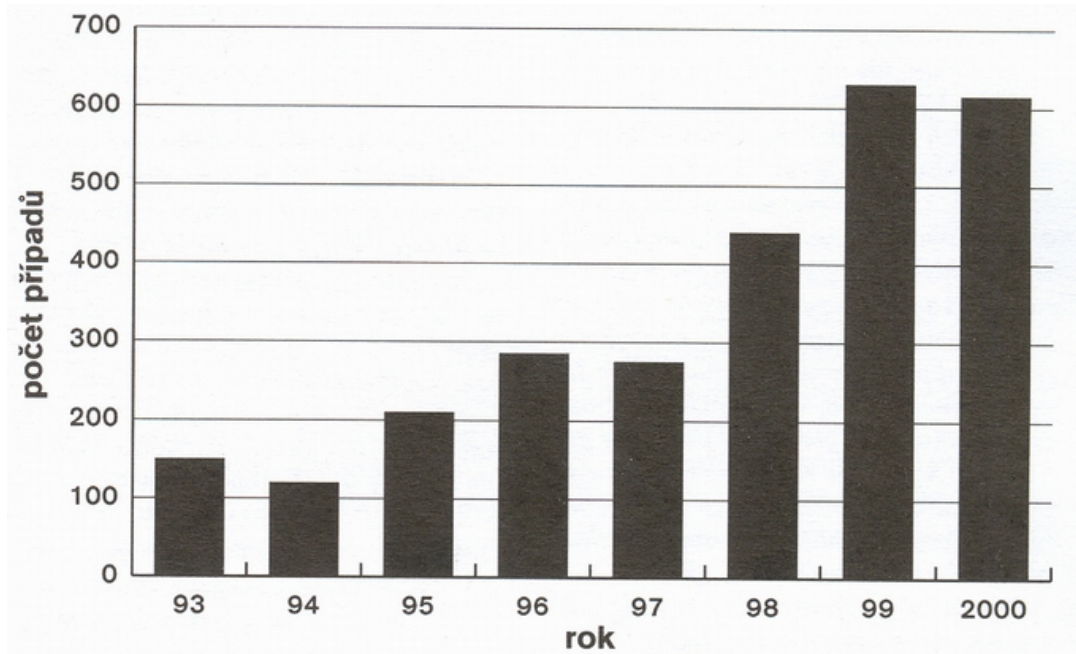
(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)

Region podle WHO	Počet infikovaných osob v mil.	Prevalence HCV infekce v %
Afrika	31,9	5,3
Blízký východ	21,3	4,6
Dálný východ	62,2	3,9
Jihovýchodní Asie	32,3	2,15
Severní a Jižní Amerika	13,1	1,7
Evropa	8,9	1,03
Celkem	169,7	3,1

Obrázek č. 16

Počet případů HCV infekce (akutní i chronické), hlášený v ČR v letech 1993 až 2000.

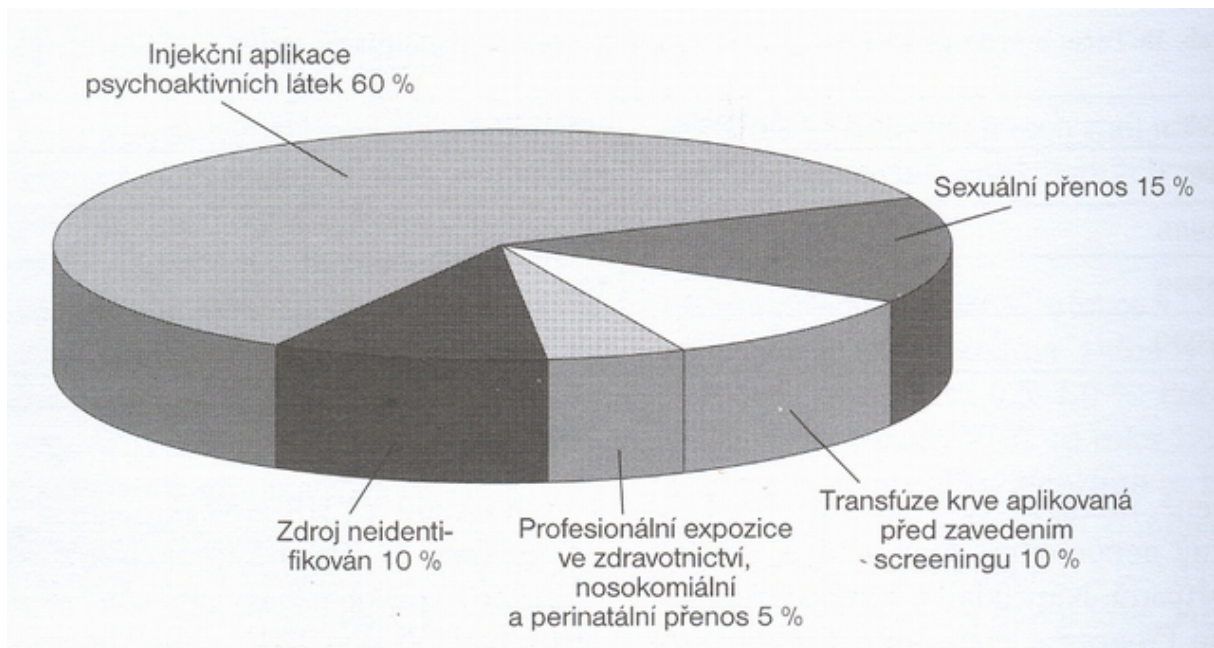
(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)



Obrázek č. 17

Možné způsoby přenosu HCV infekce.

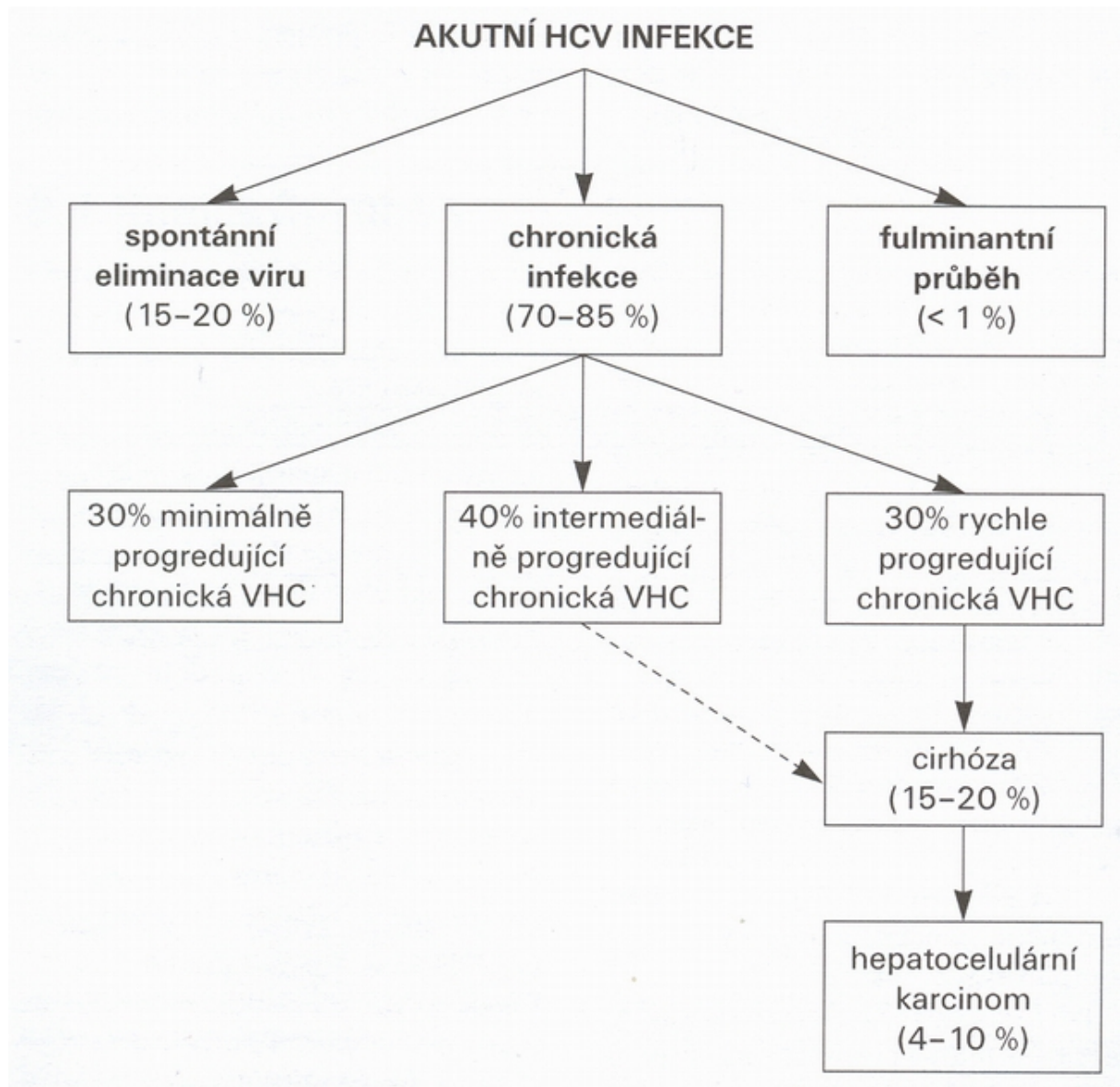
(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)



Obrázek č. 18

Průběh HCV infekce.

(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)



Obrázek č. 19

Možné extrahepatální projevy infekce virem hepatitidy C.

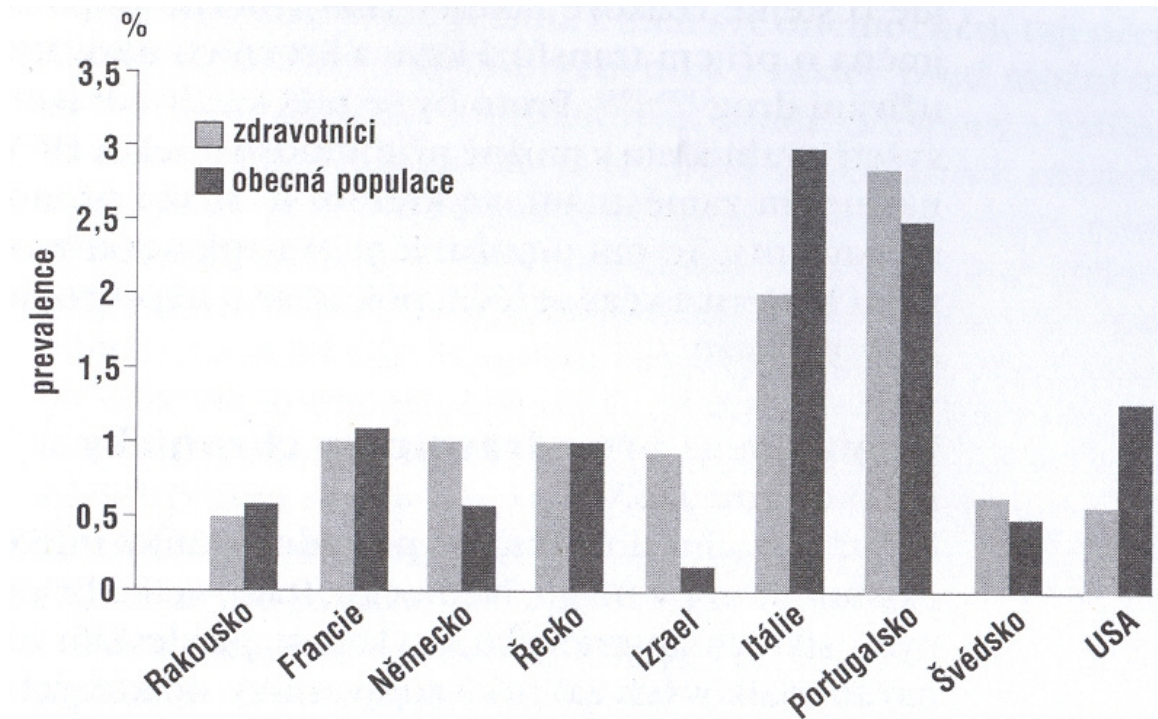
(Krekulová L., Řehák V., Virové hepatitidy, prevence, diagnostika a léčba, Triton, Praha, 2002)

Silná vazba, předpokládaná přímá patogenní role HCV
<ul style="list-style-type: none">- Kryoglobulinémie- Membranoproliferativní glomerulonefritida- B-lymfocytární non-Hodgkinské lymfomy- Vaskulitidy
Předpokládaná vazba, patogenní role HCV není plně objasněna
<ul style="list-style-type: none">- Sjögrenův syndrom- Autoimunitní onemocnění štítné žlázy
Možná vazba na VHC, patogenní role HCV infekce doposud neprokázána
<ul style="list-style-type: none">- Lichen planus- Porfyria cutanea tarda- Polyarteritis nodosa- Porucha glukozové tolerance – diabetes mellitus- Erythema nodosum- Idiopatická plicní fibróza- Aplastická anémie- Revmatoidní artritida- Ulcerace rohovky- Autoimunitní trombocytopenie

Obrázek č. 20

Odhadovaná prevalence infekce HCV mezi zdravotníky v různých zemích světa v procentech.

(Husa P., Virové hepatitidy, Galén, Praha, 2005)



Pro Českou republiku platí totéž, co bylo řečeno u hepatitidy typu B - ani prevalence infekce HCV není mezi našimi zdravotníky známa.