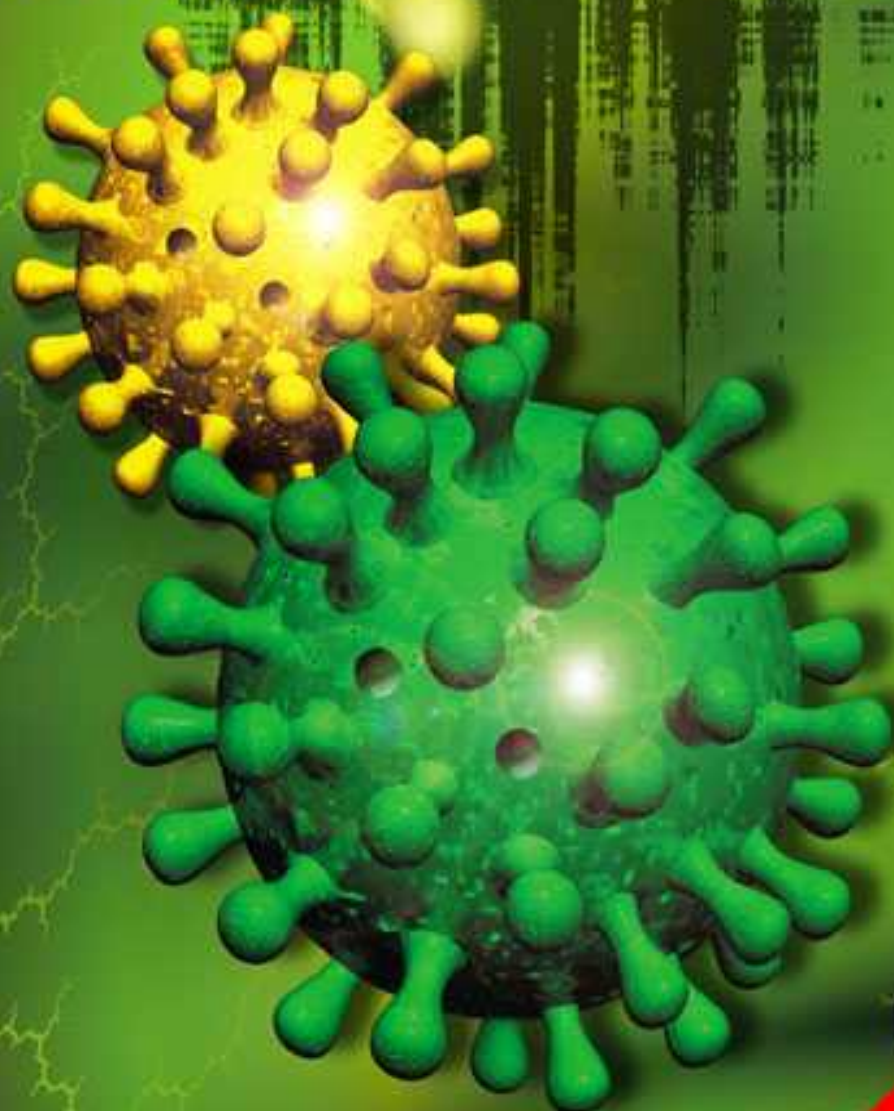


VIROVÉ HEPATITIDY

Prevence, diagnostika a léčba.

Laura Krekulová

Uratislav Řehák



TRITON

2. vydání



TRITON

Laura Krekulová
Vratislav Řehák

Virové hepatitidy
Prevence, diagnostika a léčba
2. vydání

Věnováno Ivanu Krekule

Laura Krekulová
Vratislav Řehák

Virové hepatitidy

Prevence, diagnostika a léčba

2. vydání

Laura Krekulová, Vratislav Řehák
Virové hepatitidy – 2. vydání
Prevence, diagnostika a léčba

Vyloučení odpovědnosti vydavatele

Autoři i vydavatel věnovali maximální možnou pozornost tomu, aby informace o léčivech odpovídaly aktuálnímu stavu znalostí v době přípravy díla k vydání. I když tyto informace byly pečlivě kontrolovány, nelze s naprostou jistotou zaručit jejich úplnou bezchybnost. Z těchto důvodů se vylučují jakékoli nároky na úhradu ať již přímých, či nepřímých škod. *Tato kniha, ani žádná její část, nesmí být kopírována, rozmnožována, ani jinak šířena bez písemného souhlasu vydavatele.*

MUDr. Laura Krekulová

2. interní oddělení, Ústřední vojenská nemocnice, Praha
Infectious Diseases Division, SPH, University of California, Berkeley

MUDr. Vratislav Řehák

NZZ Dr. Svobody, Praha
e-mail: rehak1@traveller.cz

Recenze:

Doc. MUDr. Jiří Vaništa, CSc.
Katedra infekčních nemocí IPVZ
Infekční klinika FN Bulovka

© Laura Krekulová, Vratislav Řehák, 2002

© TRITON, 2002

Cover © Jiří Peták, 2002

Vydalo Nakladatelství TRITON
Vykáňská 5, 100 00 Praha 10, www.triton-books.cz

ISBN 80-7254-218-4

Obsah

Seznam zkratk	11
Předmluva k 2. vydání	13
1 Úvod	15
A OBECNÁ ČÁST	
2 Původci virových hepatitid – rozdělení	19
3 Klinický průběh virových hepatitid – obecné rozdělení	21
4 Komplikace a následky virových hepatitid	24
4.1 Časné komplikace	24
4.2 Pozdní komplikace	24
5 Diagnostika virových hepatitid	26
5.1 Anamnéza	26
5.2 Klinický nálezn	28
5.3 Biochemické změny	28
5.4 Hematologické změny	31
5.5 Sérologické nálezy	31
5.6 Molekulárně biologické metody	32
5.7 Pomocná vyšetření	34
5.7.1 Jaterní biopsie	34
5.7.2 Histologický obraz chronických virových hepatitid	35
6 Léčba virových hepatitid	39
6.1 Obecné principy léčby akutních hepatitid	39
6.1.1 Obecná a protiepidemická opatření	39
6.1.2 Léčebná a režimová opatření	39
6.1.3 Specifická léčebná intervence u akutních hepatitid	40
6.1.4 Dietní opatření	40
6.1.5 Rekonvalescence a dispensární péče	41
6.2 Obecné principy léčby chronických hepatitid	42
6.2.1 Ovlivnění imunitní reakce hostitele	42
6.2.1.1 Interferony	43
6.2.1.1.1 Přirozené interferony	43
6.2.1.1.2 Rekombinantní interferony	43
6.2.1.1.3 Konsenzuální interferon	43
6.2.1.1.4 Pegylované interferony	45
6.2.1.1.5 Vyšetření doporučená před léčbou interferonem	45
6.2.1.1.6 Nežádoucí účinky a kontraindikace léčby interferonem	46
6.2.1.1.7 Průběh léčby interferonem	47
6.2.1.2 Interleukiny	48

6.2.1.3 Další imunomodulační přístupy.....	48
6.2.2 Preparáty s přímým protivirovým efektem	49
6.2.2.1 Nukleosidová analoga.....	49
6.2.2.1.1 Ribavirin	49
6.2.2.1.2 Lamivudin	49
6.2.2.2 Další virostatika.....	50
6.2.3 Možnosti experimentální léčby chronických hepatitid.....	50
B SPECIÁLNÍ ČÁST	
7 Virová hepatitida A.....	55
7.1 Charakteristika	55
7.2 Virový genom.....	55
7.3 Epidemiologie.....	56
7.4 Klinický průběh.....	59
7.5 Komplikace a prognóza.....	60
7.6 Diagnostika.....	61
7.7 Léčba	62
7.8 Profylaxe	63
8 Virová hepatitida B.....	64
8.1 Charakteristika	64
8.2 Virový genom	64
8.3 Epidemiologie.....	67
8.4 Klinický průběh.....	70
8.5 Komplikace a prognóza	73
8.5.1 Fulminantní průběh.....	73
8.5.2 Přejít do chronicity.....	73
8.5.2.1 Okultní infekce HBV.....	74
8.5.3 Cirhóza a hepatocelulární karcinom.....	75
8.6 Diagnostika.....	75
8.6.1 Biochemická diagnostika	75
8.6.2 Sérologická a virologická diagnostika	75
8.6.3 Mutanty HBV.....	77
8.7 Léčba	78
8.7.1 Léčba akutní VHB	78
8.7.2 Léčba chronické VHB.....	78
8.7.2.1 Léčba chronické VHB interferonem alfa.....	78
8.7.2.2 Léčba chronické VHB lamivudinem	80
8.8 Profylaxe	81
9 Virová hepatitida C.....	83
9.1 Charakteristika.....	83
9.2 Virový genom	83
9.3 Epidemiologie.....	86
9.3.1 Genotypy HCV.....	87
9.4 Klinický průběh.....	90
9.4.1 Mechanismus poškození hepatocytů.....	90
9.5 Komplikace a prognóza.....	91
9.5.1 Extrahepatální projevy VHC.....	93

9.6 Diagnostika	95
9.6.1 Biochemická diagnostika	95
9.6.2 Sérologická a virologická diagnostika	96
9.7 Léčba	97
9.7.1 Léčba akutní VHC	97
9.7.2 Léčba chronické VHC	98
9.7.2.1 Indikace k léčbě	98
9.7.2.1.1 Léčba pacientů s normálními hodnotami ALT	99
9.7.2.2 Cíle léčby	99
9.7.2.3 Parametry léčebné odpovědi	100
9.7.2.4 Charakteristiky související s úspěšnou léčbou VHC	100
9.7.2.5 Preparáty užívané k léčbě chronické VHC	101
9.7.2.6 Léčebná schémata u chronické VHC	103
9.7.2.6.1 Monoterapie interferonem alfa	103
9.7.2.6.2 Dvojkombinace interferon a ribavirin	103
9.7.2.6.3 Indukční léčba	105
9.7.2.6.4 Pegylované interferony (PEG-IFN)	105
9.7.2.6.5 Vysazování léčby při chybějící virologické odpovědi	106
9.7.2.7 Léčba relabujících pacientů	107
9.7.2.8 Léčba nonresponderů	108
9.7.2.9 Léčba chronické koinfekce HBV/HCV	108
9.7.2.10 Léčba chronické koinfekce HCV/HIV	108
9.8 Profylaxe	109
10 Virová hepatitida D	111
10.1 Charakteristika	111
10.2 Virový genom	111
10.3 Epidemiologie	112
10.4 Klinický průběh	113
10.5 Komplikace a prognóza	115
10.6 Diagnostika	116
10.7 Léčba	116
10.8 Profylaxe	117
11 Virová hepatitida E	118
11.1 Charakteristika	118
11.2 Virový genom	118
11.3 Epidemiologie	118
11.4 Klinický průběh	119
11.5 Komplikace a prognóza	120
11.6 Diagnostika	120
11.7 Léčba	120
11.8 Profylaxe	120
12 Ostatní viry s možným vztahem k hepatidě	121
12.1 Tzv. hepatitida typu F	121
12.2 Tzv. hepatitida typu G (HGV/GBV-C)	121
12.3 TT virus	123
12.4 Další členové čeledi Circoviridae	124

13 Algoritmus základních vyšetření virových hepatitid v klinické praxi	126
14 Diferenciální diagnostika	128
C PREVENCE A ZVLÁŠTNÍ SITUACE U VIROVÝCH HEPATITID	
15 Prevence a očkování	133
15.1 Preventivní opatření	133
15.2 Aktivní imunizace	133
15.2.1 Očkování proti VHA	135
15.2.1.1 Preexpoziční vakcinace proti VHA	135
15.2.1.2 Postexpoziční profylaxe a vakcinace u VHA	136
15.2.2 Očkování proti VHB	137
15.2.2.1 Preexpoziční vakcinace proti VHB	137
15.2.2.2 Postexpoziční profylaxe a vakcinace u VHB	138
15.2.2.3 Sledování účinnosti vakcinace	138
16 Nozokomiální přenos virových hepatitid	140
16.1 Přenos prostřednictvím krevních převodů a krevních derivátů	140
16.2 Rizika pracovníků ve zdravotnictví	141
16.3 Přenos na hemodialyzačních jednotkách	142
17 Virové hepatitidy a těhotenství	144
18 Virové hepatitidy u uživatelů psychoaktivních látek	147
18.1 Infekční komplikace syndromu závislosti	147
18.2 Riziko virových hepatitid	148
18.2.1 VHA	148
18.2.2 VHB	148
18.2.3 VHC	148
18.2.4 Epidemiologické charakteristiky	149
18.2.5 Klinické charakteristiky	149
18.2.6 Preventivní opatření	150
18.2.7 Léčba virových hepatitid u závislých osob	150
18.3 Rizika při poranění odhozenými jehlami	151
18.4 Přístup k závislému pacientovi	152
Poděkování	153
Použitá literatura	154
Seznam tabulek	161
Seznam obrázků	163
Rejstřík	165

Seznam zkratek

ADP	- adenosindifosfát
AFP	- alfafetoprotein
AIDS	- syndrom získaného selhání imunity
ALP	- alkalická fosfatáza
ALT	- alaninaminotransferáza
ANA	- antinukleární protilátky
antiHAV	- protilátka proti viru hepatitidy A
antiHBc	- protilátka proti antigenu c viru hepatitidy B
antiHBe	- protilátka proti antigenu e viru hepatitidy B
antiHBs	- protilátka proti antigenu s viru hepatitidy B
antiHCV	- protilátka proti viru hepatitidy C
antiHD	- protilátka proti viru hepatitidy D
antiLKM	- protilátky proti mikrosomům jater a ledvin (liver-kidney microsomes)
AST	- aspartátaminotransferáza
ATP	- adenosintrifosfát
CDC	- Centers for Disease Control and Prevention (Atlanta, Georgia, USA)
CMV	- cytomegalovirus
CIFN	- konsenzuální interferon
DNA	- deoxyribonukleová kyselina
dsRNA	- dvouvláknová RNA
EBV	- virus Epsteina Barrové
eIF2,3,4	- podjednotky translačního iniciačního faktoru eukaryotických buněk
ELISA	- enzymová imunoanalýza
ER	- časná (virologická) odpověď (early response)
ETR	- odpověď na konci léčby (end of treatment response)
GDP	- guanosindifosfát
GEF	- guanosin exchange factor
GMT	- gamaglutamyltransferáza
GTP	- guanosintrifosfát
HAART	- highly active antiretroviral therapy
HAV	- virus hepatitidy A
HBcAg	- antigen nukleokapsidy (core = jádro) viru hepatitidy typu B
HBeAg	- solubilní e antigen nukleokapsidy viru hepatitidy typu B
HBsAg	- povrchový antigen (surface = povrch) viru hepatitidy typu B
HBV	- virus hepatitidy B
HCV	- virus hepatitidy C

HDV	- virus hepatitidy D
HDAg	- antigen viru hepatitidy D
HCC	- hepatocelulární karcinom
HEV	- virus hepatitidy E
HEVAg	- antigen viru hepatitidy E
HGV/GBV-C	- virus tzv. hepatitidy G
HIV	- virus lidské imunodeficience
HVR	- hypervariabilní oblast genomu (hypervariable region)
CHS	- cholinesteráza
ICAM-1,2	- intracelulární adhezivní molekuly imunoglobulinové rodiny exprimované na aktivovaných endoteliích (intracellular adhesive molecules)
IFN	- interferon
Ig	- imunoglobulin (protilátka)
IgG	- protilátka třídy G (pozdní)
IgM	- protilátka třídy M (časná)
IL	- interleukin
IU	- mezinárodní jednotka (international unit)
i.v.	- intravenózní
LD	- laktátdehydrogenáza
Met	- methionin
mRNA	- mediátorová RNA
NC	- nekódující oblast genomu (non-coding region)
NK	- nukleová kyselina
NS	- oblast genomu kódující nestrukturální proteiny (non-structural)
ORF	- otevřený čtecí rámec (open reading frame)
PCR	- polymerázová řetězová reakce (polymerase chain reaction)
PCR HCV RNA	- stanovení přítomnosti ribonukleové kyseliny viru hepatitidy C pomocí polymerázové řetězové reakce
PEG-IFN	- pegylovaný interferon
PKR	- proteinkináza aktivovaná pomocí RNA (P68-kináza)
PL	- psychoaktivní (návykové) látky
RIBA	- recombinant immunoblot assay
RNA	- ribonukleová kyselina
RT-PCR	- polymerázová řetězová reakce s reverzní transkripcí v prvním kroku (reverse transcription polymerase chain reaction)
SVR	- setrvalá virologická odpověď (sustained virological response)
tRNA	- transferová RNA
TTV	- TT virus
VHA	- virová hepatitida typu A
VHB	- virová hepatitida typu B
VHC	- virová hepatitida typu C
VHD	- virová hepatitida typu D
VHE	- virová hepatitida typu E
WHO	- Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

Předmluva k 2. vydání

Druhé vydání Virových hepatitid je oproti prvnímu podstatně rozšířeno. Bylo doplněno originálními ilustracemi a schémata. Publikace je zaměřena především prakticky s cílem podat přehledný návod k časně a efektivní diagnostice virových hepatitid, podrobný popis aktuálních terapeutických možností a v neposlední řadě k účinným preventivním opatřením. Autoři se snaží poskytnout i podrobnější informace o patogenezi virových infekcí s důrazem na vysvětlení mechanismů inter-

akce makroorganismu a viru způsobujícího onemocnění.

Pro přehlednost je text členěn dvěma odlišnými typy sazby. Běžným písmem je vysázen základní text, *kurzívou a menším písmem* jsou rozšiřující informace k jednotlivým tématům. Čtenář může číst pouze základní text, který má vzájemnou souvislost a poskytuje nejdůležitější informace pro klinickou praxi. Použité literární zdroje jsou souhrnně uvedeny na konci publikace.

1 Úvod

Virové hepatitidy představují významnou skupinu přenosných chorob. Jsou rozšířeny ve všech částech světa a v řadě zemí jsou velmi závažným medicínským i ekonomickým problémem. Spektrum průběhu těchto onemocnění je značně variabilní od inaparentně probíhajících infekcí po fulminantní jaterní selhání. U některých typů hepatitid následuje po akutní fázi úplná úzdrava, jiné viry mohou způsobit chronické onemocnění s řadou závažných následků, které někdy mohou pacienta invalidizovat a výrazně tak ovlivnit kvalitu i délku jeho života.

Virové hepatitidy patří v posledním desetiletí k nejdynamičtějším podoborům hepatologie. Došlo k zásadnímu rozvoji diagnostických i terapeutických možností. Význam některých nově objevených virů je teprve zkoumán, na objev dalších pravděpodobně ještě čekáme. Zájem vědců o virové hepatitidy, zejména o hepatitidu C výrazně vzrostl. Úsilí je zaměřeno na vývoj účinnější léčby chronických forem těchto chorob. V případě hepatitidy C je pozornost zaměřena i na stále chybějící možnost aktivní imunizace.

V České republice počet nemocných hepatitidou A i B v posledních letech trvale mírně klesá, projevuje se pravděpodobně další zlepšení hygienických podmínek, efekt osvěty a prevence s dostupností účinné vakcinace. Situace v případě virové hepatitidy C je podstatně méně přehledná. Počet nově hlášených infekcí trvale narůstá a hepatitida C bude pravděpodobně v nejbližší budoucnosti virovou hepatitidou s největším medicínským významem.

S jistou licencí můžeme v ČR hovořit o dvou paralelních epidemiích hepatitidy C. Epidemie mezi osobami infikovanými před objevem viru a zavedením screeningových opatření před rokem 1992 dosáhla vrcholu a nové iatrogenní případy infekce jsou relativně vzácné. U této skupiny pacientů dochází v současnosti k rozvoji pozdních následků choroby jako jsou jaterní cirhóza a hepatocelulární karcinom. Původní epidemie je postupně nahrazována epidemií novou, mezi podstatně mladší populací osob s rizikovým chováním. Injekční aplikace nelegálních psychoaktivních látek je v současnosti jednoznačně nejčastější příčinou nových in-

fekcí HCV. Kořeny této epidemie, na rozdíl od původní, leží v nemedicínské sféře a na řešení jejích příčin teprve čekáme. Informovanost veřejnosti o virových hepatitidách není stále na odpovídající úrovni.

Zodpovědnost lékařů ještě vzrostla s rozvojem terapeutických možností, kdy úspěšnost léčby závisí mimo jiné

i na jejím včasném zahájení. Onemocnění jater je třeba odhalit co nejdříve, myslet na ně v diferenciální diagnostice a pacientovi s virovou hepatitidou doporučit adekvátní léčbu a režimová opatření. Každé prodlení a diagnostické váhání může snížit pravděpodobnost úzdravy se všemi z toho plynoucími důsledky.

A

Obecná část