

# eSupplementum 1

## **Virové hepatitidy** **na začátku 21. století** – “State of the Art”

Hobstová J., Vitouš A.

# Virové hepatitidy na začátku 21. století – “State of the Art”

Hobstová J.<sup>1,3</sup>, Vitouš A.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Infekční oddělení, Fakultní nemocnice v Motole, Praha

<sup>2</sup> Infekční oddělení, Krajská nemocnice Liberec

<sup>3</sup> III. klinika infekčních a tropických nemocí, Univerzita Karlova v Praze,

1. lékařská fakulta a Fakultní nemocnice na Bulovce, Praha

## SOUHRN

Článek je věnován současným poznatkům, kterých bylo dosaženo v posledních desítkách let na poli virových hepatitid. Pokrok v infekční hepatologii je prezentován především rozvojem možností antivirové léčby chronických forem hepatitid. Standardní kombinací pro léčbu chronické hepatitidy C zůstává pegylovaný interferon v kombinaci s ribavirinem a v nejbližší době budou k dispozici nové inhibitory virových proteáz, boceprevir a telaprevir. Stanoveny byly i prediktory úspěšnosti protivirové léčby. Kromě genotypu, virové nálože, typu léčebné odpovědi ve 4. a 12. týdnu léčby, věku, pohlaví, rasy, obezity, inzulinové rezistence i nově objevený polymorfismus IL28B, který se řadí mezi hlavní faktory ovlivňující výsledek léčby. V současnosti lze léčbu individualizovat podle genotypu, virové nálože a rapidní nebo časně léčebné odpovědi. Pro léčbu chronické hepatitidy B je v ČR registrován pegylovaný interferon alfa 2a a nukleos(t)idová analoga: lamivudin, entecavir, adefovir dipivoxil a tenofovir.

**Klíčová slova:** virová hepatitida – léčba chronických hepatitid – fibróza jater – biopsie jater – elastografie

## Viral hepatitis at the beginning of the 21<sup>st</sup> century – State of the Art.

### SUMMARY

The article is devoted to knowledge reached in the field of viral hepatitis in recent decades. The progress of the infectious hepatology is mainly consistent with progress in the chronic hepatitis treatment. The standard therapy of chronic hepatitis C is still the combination of pegylated interferon and ribavirin. In the near future a new viral protease inhibitors boceprevir and telaprevir will be available for such therapy. Predictors of an antiviral response have been previously defined. Except for genotype, viral load, and virological response at the 4th week and 12th week of the therapy it is age, gender, race, weight, insulin resistance, steatosis and finally a newly recognized genetic polymorphism near the IL28B gene region which is closely linked to the INF response. Currently the antiviral therapy can be individualized according to the genotype, viral load and rapid and early virological response and probably soon also according to the genetic polymorphism. For the treatment of chronic hepatitis B pegylated interferon alfa 2a is registered in the Czech Republic, and nucleos(t)id analogs – lamivudin, entecavir, adefovir dipivoxil and tenofovir as well.

**Key words:** viral hepatitis – treatment of chronic hepatitis – liver fibrosis – liver biopsy – elastography

*Cesk Patol 2011; 47(Suppl 2): 1–7*

Tento článek je suplementárním textem k publikaci „Virové hepatitidy na začátku 21. století – význam jaterní biopsie v kontextu rozvoje neinvazivních diagnostických metod a ve vztahu k moderní léčbě chronických virových hepatitid“ (18) v časopise Česko-slovenská patologie.

Virové hepatitidy lze rozdělit podle etiologie, způsobu přenosu, klinického průběhu a histologického obrazu. Podle etiologie se hepatitidy rozlišují na A, B, C, D a E. Pro hepatitidu A a E je typický fekálně-orální přenos, zatímco zbývající hepatitidy se přenášejí parenterálním nebo sexuálním způsobem. Dle klinického průběhu se virové hepatitidy dělí na akutní a chronické. Enterálně přenosné hepatitidy A a E do chronicity nepřecházejí. Při klasifikaci chronických hepatitid je třeba vzít v úvahu etiologii, laboratorní markery a histologický obraz.

### ✉ Adresa pro korespondenci:

prim. MUDr. Jiřina Hobstová, CSc.

Infekční oddělení, Fakultní nemocnice v Motole,  
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5 Motol

Tel.: +420 224 436 901

jjirina.hobstova@lfmotol.cuni.cz

## Virová hepatitida A (VHA)

Původcem VHA je RNA virus ze skupiny Picornaviridae objevený v roce 1973 Feinstonem - HAV (hepatitis A virus).

**Epidemiologie.** VHA se vyskytuje celosvětově buď sporadicky, nebo v epidemiích. Incidence v ČR kolísá (graf č. 1), celosvětově se počet onemocnění za rok odhaduje na 1,7 miliónů, při čemž v rozvinutých zemích je incidence 1,5/100 000 obyvatel a v zemích rozvojových stoupá až k 150/100 000 obyvatel. Za endemické oblasti jsou považovány Afrika, Indie, Jižní Amerika, Arabský poloostrov, jihovýchodní Asie, ale i tam se začínají očkovat již děti a incidence v těchto zemích klesá. Cesta přenosu je nejčastěji fekálně-orální buď kontaktem s infekční osobou nebo pozřením kontaminované stravy či vody, přenos je možný i sexuální, a to análním stykem. Vysokých koncentrací v krvi i stolici dosahuje HAV 3–10 dní před objevením se klinických příznaků, po této době se objevují specifické protilátky a zároveň koncentrace viru v krvi i stolici prudce

klesá. Metodou PCR je HAV detekován ve stolici i několik týdnů a z experimentů na šimpanzech vyplývá, že HAV RNA je v jaterní tkáni detekovatelná několik měsíců. Kojení vylučují virus déle a imunodeficitní osoby jej mohou virus vylučovat 4–5 měsíců.

**Klinický průběh.** Inkubační doba je 30 dní (15–56 dní). Klinické příznaky mají široké spektrum, od asymptomatického průběhu, subklinické průběhy charakteristické většinou dyspeptickými obtížemi nebo zvýšenou teplotou až po cholestatické nebo dokonce zcela výjimečně fulminantní formy. Pouze 30% symptomatických nemocných vyvine ikterus, často je přítomna hepatomegalie. Ve srovnání s hepatitidou B a C se extrahepatální symptomatologie vyskytuje zřídka, popisována je vaskulitida, artritidy, nervové příznaky či trombocytopenie nebo aplastická anémie. Fulminantně probíhá VHA v necelém 0,5% všech případů. Do chronického stadia VHA nepřechází.

**Laboratorní diagnostika.** K laboratorní diagnostice patří vyšetření enzymů jaterní cytolýzy (ALT, AST), které jsou zpravidla výrazně zvýšené, u ikterických forem i vysoká hladina bilirubinu. K průkazu infekce se vyšetřují specifické protilátky proti HAV třídy IgM, které se objevují u 99% pacientů v akutní fázi, vrcholu dosahují ve 2. měsíci od nákazy a detekovat je lze zpravidla po dobu 6–12 měsíců, někdy i déle, takže jejich samotná detekce bez hepatocelulární léze odpovídá proběhlé symptomatické či oligosymptomatické formě. Protilátky třídy IgG se vytvářejí poměrně brzy a přetrvávají po celý život, čímž zaručují celoživotní imunitu. VHA není zpravidla těžké onemocnění, a laboratorní testy se upravují do několika týdnů, výjimečně měsíců.

**Léčba** je symptomatická.

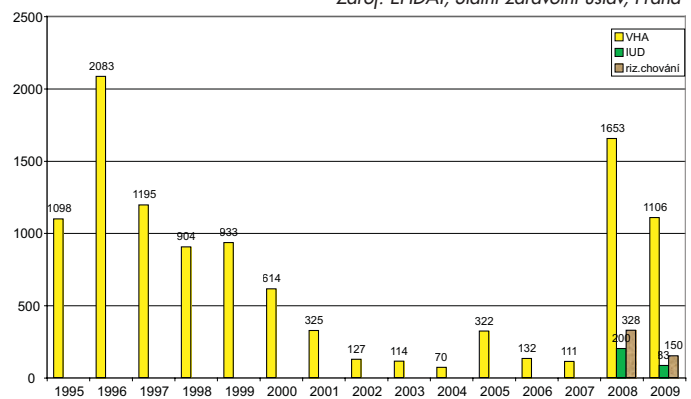
**Prevence** obnáší zvýšenou opatrnost při přípravě stravy, zejména v zemích s endemickým výskytem, kde platí známé pravidlo „*cook it, peel it, or leave it*“. Bezpečným opatřením je vakcinace. Po podání dvou dávek je zaručena ochrana nejméně na 10 let, ale možná i na celý život. Po vakcinaci se u pětiny vakcinovaných objevují krátkodobě i protilátky ve třídě IgM. Vakcíny proti VHA jsou inaktivované, v Číně používají několik typů živých atenuovaných vakcín. Všechny vakcíny jsou vysoce imunogenní a současně nízké reaktogenní. Vakcína je většinou aplikována preventivně, čili pre-expozičně, ale lze jí také využít k profylaxi. Postexpoziční podání vakcíny se doporučuje ve věkové kategorii od 1 roku věku do 40 let, od 40 let je preferováno postexpoziční podání gamaglobulinu v dávce 0,02–0,06 ml/kg t.h. Protektivní účinek gamaglobulinu trvá 12–20 týdnů (1). Bohužel hygienická služba v ČR je v posledních letech odkázána na sbírání hlášení prokázaných případů a doporučování zvýšeného hygienického dozoru, což obnáší vyšetření jaterních testů a anti-HAV protilátek v pravidelných intervalech většinou u dětského nebo praktického lékaře, a vakcínu ani gamaglobulin již neaplikují, i když tuto profylaxi mohou doporučit. Ze zákona vyplývající hospitalizace pacientů, kteří již mají obtíže či patologické hodnoty jaterních testů s přítomností protilátek anti-HAV třídy IgM, nemá zpravidla kýžený efekt ve smyslu šíření infekce do okolí, neboť pacienti v té době již virus téměř nevylučují.

## Virová hepatitida B (VHB)

**Původce VHB.** Původce hepatitidy B (hepatitis B virus - HBV) byl náhodně objeven Blumbergem v roce 1965, když se snažil detekovat genetické rozdíly v různých lidských populacích. U australských domorodců tehdy detekoval nový antigen, který byl původně nazván australský antigen. Krátce po té byl tento antigen dán do souvislosti s tzv. sérovou hepatitidou a později zařazen do hepadnavirů. (hepatitis, původně řecky *ηπαρ hepar*, DNA viry). HBV má povrchový antigen a nukleokapsidu. Virový genom obsahuje 4 otevřené čtecí rámce, které kódují HBsAg, HBcAg, virovou polymerázu a X-protein. Nukleokapsidu tvoří malá, cirkulární, částečně dvou-

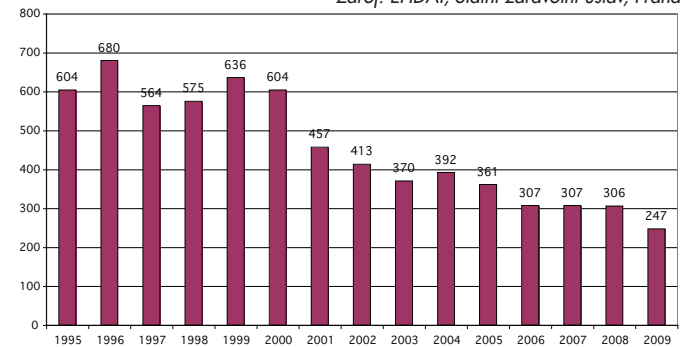
vláknová DNA, virová polymeráza, která je pevně na genom navázána, core antigen (HBcAg), který není v krvi detekovatelný, HBeAg, který je známkou replikace viru a do krve se uvolňuje. Jednou z funkcí povrchových antigenů je vazba viru na povrch hepatocytů na jejich dosud neznámý receptor. Po vstupu do hepatocytu je virová DNA okamžitě transformována do cccDNA (covalently closed circular DNA), která slouží jako matrice pro transkripci virových genů. Strukturou i chemicky působí jako extrachromozomální DNA čili něco jako plazmid. Za poškození jaterních buněk až jejich nekrózu i extrahepatální příznaky je zodpovědná imunitní reakce zprostředkovaná TH1 odpovědí v čele s CD8 CTL, NK buňkami, cytokiny TNF $\alpha$ , interferonem  $\gamma$  a cytokiny jako IL-12, IL-15 a mnoha dalšími molekulami. Právě tato prudká, přehnaná imunitní odpověď je příčinou fulminantní hepatitidy, která rezultuje v jaterní selhání, často již s negativním HBsAg. Protilátky proti HBsAg jsou virus neutralizační a tudíž protektivní, čehož se využívá ve výrobě vakcín. Sekvenční metody umožnily rozzeznat genotypy A–H. Genotypizace je nejjednodušší metodou sloužící k identifikaci rezistentních mutantů

Zdroj: EPIDAT, Státní zdravotní ústav, Praha



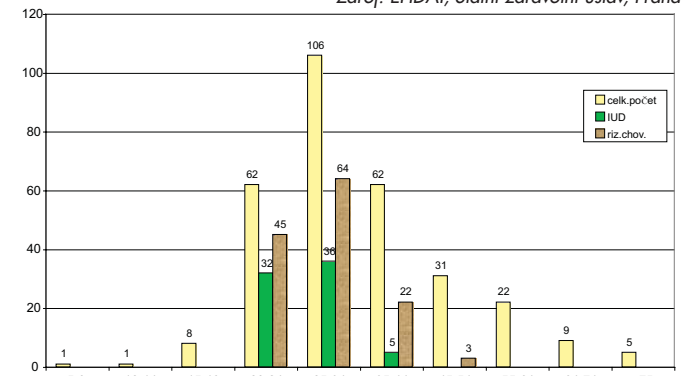
Graf č. 1 Incidence VHA v ČR 1995-2009

Zdroj: EPIDAT, Státní zdravotní ústav, Praha



Graf č. 2 Incidence VHB v ČR 1995-2009

Zdroj: EPIDAT, Státní zdravotní ústav, Praha



Graf č. 3 Incidence VHB v ČR v roce 2008 v závislosti na věku

a má velký význam epidemiologický, neboť existuje geografická distribuce jednotlivých genotypů. V ČR jsou dominantními genotypy HBV A (67,1%) a D (28,4%), vzácně jiné genotypy (2).

**Epidemiologie.** Přenos HBV se děje buď krví a krevními deriváty, transplantovaným orgánem, transfuzí, heterosexuálním i homosexuálním kontaktem a vertikálně z matky na dítě. V dnešní době, ve které jsou krevní deriváty přísně kontrolovány, je přenos HBV transfuzí velmi vzácný, ale malé epidemie VHB jako nemocniční infekce můžeme vidět i dnes, pokud jsou zdravotnickým personálem zanedbána základní protiepidemická a hygienická pravidla. Celosvětové odhady říkají, že 40% celé lidské populace se setkala s HBV a přibližně 350 milionů zůstává HBsAg pozitivních, to znamená, že trpí některou z forem chronické hepatitidy se všemi důsledky. Prevalence chronické VHB se výrazně liší podle lokality, nízká prevalence (0,1–2%) je zaznamenávána v západní Evropě, USA, Kanadě, Austrálii a Novém Zélandu, středně vysoká prevalence (3–5%) je hlášena ze Středozezemních států, Japonska, centrální Asie, středního východu a Jižní Ameriky, zatímco vysoká prevalence (10–20%) je zaznamenávána v jihovýchodní Asii, Číně a subsaharské Africe. Roční incidence v ČR, podobně jako v jiných Evropských státech, díky zavedení plošné vakcinace 12ti letých dětí v roce 2001 a v téměř roce i kojenců trvale klesá (graf č. 2). Vzhledem k tomu, že HBV se přenáší z poloviny krevní cestou a z poloviny heterosexuálním či homosexuálním kontaktem, nejohroženější skupinou se stávají jedinci ve věku od 20–44 let (graf č. 3). Tato věková kategorie také převažuje v komunitě uživatelů drog. Bohužel stále častěji je diagnostikována jaterní cirhóza, případně hepatocelulární karcinom asociované s chronickou VHB.

**Klinický průběh.** Dle klinického průběhu rozlišujeme VHB na akutní a chronickou. Inkubační doba kolísá od 1–6 měsíců.

**Akutní VHB** může mít prodromální stadium, charakteristické vyrážkou, artralgiemi či artritidami a horečkou. Tyto příznaky zpravidla mizí krátce po objevení se příznaků hepatitidy. Tyto klinické příznaky jsou v souladu s poznáním, že nikdy nebyl prokázán cytotoxický účinek HBV. Fulminantní průběh zpravidla s letálním zakončením je pozorován v necelém 1% akutních VHB. U akutní VHB laboratorně zjišťujeme mnohonásobné zvýšení enzymů jaterní cytolyzy, jejich hladiny se normalizují od 1–6 měsíců od začátku onemocnění, jejich zvýšení trvající déle než 6 měsíců již signalizuje přechod do chronické formy. V 30% akutních forem je zvýšený bilirubin.

**Léčba akutní VHB** je symptomatická, antivirová léčba je indikována ve zvláštních případech, např. u protrahovaných průběhů, u imunodeficitních pacientů, u koinfekcí s jinými hepatotropními viry či HIV. Pacient, u kterého probíhá fulminantní forma akutní VHB by měl být bez prodlení předán transplantacnímu centru.

**Chronická VHB** je charakterizována přítomností HBsAg po delší době než je 6 měsíců od začátku onemocnění, zpravidla zároveň s neustupující hepatocelulární aktivitou. Existuje *HBeAg pozitivní forma* a *HBeAg negativní forma* chronické VHB.

Příčinou HBeAg negativní formy VHB je bodová mutace v oblasti precore/core virového genomu, která rezultuje v zástavu syntézy HBeAg. HBeAg negativní chronická VHB je charakteristická nižší virovou náloží, ale méně příznivým průběhem, charakteristickým vyšší biochemickou aktivitou a horší odpovědí na antivirovou léčbu. Obě tyto hepatitidy mohou probíhat ve třech fázích.

- **Fáze imunoaktivní**, při které virus výrazně replikuje, zjišťujeme vysokou virémii a zároveň zvýšené hladiny aminotransferáz svědčící pro aktivní zánět.

- **Fáze imunotolerantní** je charakteristická vysokou virémií, ale bez hepatocelulární aktivity. Typicky se tento průběh objevuje po vertikálním přenosu HBV. Infekce získané v dětství se často časem mění na HBeAg negativní VHB, s nižší virovou náloží, ale aktivním zánětem se všemi důsledky.

- Poslední fáze je tzv. *asymptomatické nosičství*, při kterém jsou

enzymy jaterní cytolyzy v normě a virémie nedetekovatelná, příp. nízká. Cut-off virové nálože je  $1 \times 10^4$  kopií/ml (odpovídá  $2 \times 10^3$  IU/ml).

Dělení na tyto tři fáze onemocnění má praktický dopad, neboť imunoaktivní forma a někdy i imunotolerantní forma je indikací k protivirové léčbě. U imunoaktivní formy HBeAg pozitivní je indikací k léčbě virová nálož vyšší než  $2 \times 10^4$  IU/ml, u HBeAg negativních forem vyšší než  $2 \times 10^3$  IU/ml. Ostatní formy chronické hepatitidy je nutné pravidelně sledovat, neboť přechod mezi jednotlivými fázemi je možný.

Pokud je nemocný léčen agresivní *imunopresivní léčbou* či *chemoterapií*, s kterou se setkáváme v onkologii nebo transplantacní medicíně může i prostě asymptomatické nosičství HBsAg rychle rezultovat v relaps VHB, která ovšem tentokrát může probíhat pod obrazem fibrotizující cholestatické hepatitidy s vysokou úmrtností. K zabránění této komplikace je třeba před zahájením imunopresive zahájit léčbu virostatikem bez ohledu na výšku virové nálože. Doporučuje se zahájit podávání lamivudinu a pacienta bedlivě sledovat.

V posledních letech vzrůstá počet pacientů léčených *biologickou léčbou*; u všech je doporučen screening hepatitidy B. V případě, že HBsAg je negativní, anti-HBs negativní a anti-HBc pozitivní, je doporučena vakcinace proti HBV, alespoň jednou dávkou. V případě, že do 4 týdnů nevytvoří takový pacient anti-HBs, je třeba zkontrolovat virovou nálož. Při její pozitivitě zahájit antivirovou léčbu, při její negativitě dokončit vakcinaci proti VHB. Pokud se pacient neseťkal s HBV (HBsAg, anti-HBcIgG, anti-HBs negativní) a lze chemoterapii či imunopresii odložit, jak tomu zpravidla bývá před zařazením na čekací listinu, je doporučena kompletní vakcinace proti VHB. Vzhledem ke špatné imunologické odpovědi je doporučováno starým lidem a imunokompromitovaným jedincům vakcinační schéma s dvojnásobnou dávkou antigenu, ale ani potom není vytvoření dostatečné postvakcinační hladiny protilátek zaručené. Pokud je zahájena antivirová léčba, její ukončení má být zároveň s imunopresí či ukončením chemoterapie.

Chronická VHB, která ještě neprogredovala do vyššího stupně fibrózy, má zpravidla asymptomatický průběh, navíc řada pacientů neudává v anamnéze ani akutní hepatitidu. Přechod do chronicity je závislý na věku nemocného v době onemocnění. Pokud onemocní dospělý člověk má 5% pravděpodobnost, že akutní forma přejde do chronicity, pokud dojde k perinatálnímu přenosu, tak 90% dětí onemocní chronickou formou, a pokud infekce vznikne u dětí od 1–5 let, tak do chronicity přejde 20–50% onemocnění. Přirozený průběh chronické VHB je dán interakcí mezi imunologickou odpovědí a replikujícím virem. Vzhledem k imunopatogenezi VHB se setkáváme i s extrahepatálními projevy, které další průběh také ovlivňují. K nejčastějším patří polyarteritis nodosa a glomerulonefritida. Postižení se objevuje častěji u dětí a na rozdíl od polyarteritis nodosa není glomerulonefritida ovlivnitelná antivirovou léčbou. Chronická VHB progreduje do jaterní fibrózy, ale 15–30% nemocných s fibrózou nikdy nedospějí do stadia cirhózy, zatímco u 20–30% pacientů je progresse do cirhózy resp. hepatocelulárního karcinomu rychlá. Faktory, které ovlivňují progresi onemocnění, jsou např. konzumace alkoholu, koinfekce s HCV nebo HDV, HIV, případně další noxy, které játra poškozují, např. toxiny, včetně léků. Pro chronický průběh jsou charakteristické relapsy, které mohou probíhat jako akutní VHB, včetně anti-HBc IgM pozitivity a u předem nepoznaných chronických VHB může být relaps chronické HBV zaměněn za akutní VHB.

**Léčba chronické VHB.** Antivirová léčba je indikována u imunoaktivní formy, v případě imunotolerance rozhoduje o případném zahájení léčby histologický náleze.

Cílem antivirové léčby je utlumit virovou replikaci, udržet ji dlouhodobě na co nejnižší úrovni a tak zpomalit rozvoj fibrózy, potažmo cirhózy a jejích komplikací. Sérologickým korelátem úspěš-

nosti léčby je u HBeAg pozitivních forem HBeAg sérokonverze (vymizení HBeAg a produkce anti-HBe protilátek). Těchto markerů nelze použít u HBeAg negativních forem VHB a za cíl léčby je považováno dlouhodobé potlačení replikace viru monitorované virovou náloží. Po ukončení léčby v těchto případech ale mnohem častěji dochází k rekurenci infekce a k nutnosti léčbu znovu zahájit. Málokdy dosaženým, ale zato definitivním cílem antivirové léčby je vymizení HBsAg.

K léčbě chronické VHB se používá pegylovaný interferon (PEG-IFN)  $\alpha 2a$  v monoterapii, aplikovaný 1 x týdně subkutánně. Výhody této léčby jsou, že léčba je časově ohraničená, trvá při dobré terapeutické odpovědi rok a neindukuje vznik rezistentních mutantů. Úspěchu je ale dosahováno pouze v 25% takto léčených případů. Léčba interferonem je absolutně kontraindikována u některých autoimunitních onemocnění, psychiatrických onemocnění, která nejsou dobře kontrolována léčbou, a u pokročilých jaterních onemocnění. Nemocní, u kterých nebyla monoterapie pegylovaným interferonem úspěšná nebo nemohla být zahájena, jsou indikováni k léčbě nukleos(t)idovými analogy. Léčba perorálními virostatiky je časově neomezená. Mechanismus jejich účinku je založen na inhibici reverzní transkriptázy, čímž je zabráněno kompletní dostavbě viru a tím dosaženo snížení replikace HBV. V současné době je k léčbě VHB schváleno pět přípravků s výše uvedeným mechanismem účinku. Z nich jsou v ČR chváleny čtyři přípravky: lamivudin, adefovir dipivoxil, entecavir a tenofovir. Vývoj dalších virostatik běží dál, neboť podobně jako u HIV infekce používání současných virostatik vede k rozvoji rezistentních mutantů HBV a ke ztrátě účinnosti podávaného virostatika. Lamivudin vzhledem ke své nízké genetické bariéře k HBV rezistenci má omezené použití (prevence rekurence nebo relapsu VHB u pacientů na imunosupresivní léčbě, akutní protražovaná forma VHB).

Primární neodpovídavost k léčbě (*non-response*) je definována poklesem virémie o  $1 \log_{10}$  po 6 měsících antivirové léčby a je důvodem ke změně léčby. Během léčby je nutné pravidelně sledovat vývoj **rezistence**. Prvním laboratorním indikátorem je obvykle virologický průlom (breakthrough), který se projevívá vzestupem virové nálože o  $1 \log_{10}$  od nadiru (nejnižší dosažená virová nálož během léčby). Rezistentní mutanty mají obvykle nižší replikační potenciál než divoký virus, nicméně časem může převýšit virová nálož vstupní virémie (rebound fenomén). Biochemický průlom charakterizovaný rozvojem hepatocelulární aktivity obvykle následuje týdny až roky po vzniku virologické rezistence. Genotypová rezistence detekuje jednotlivé mutace a v některých případech jí můžeme detekovat hned na počátku léčby. V průběhu léčby jde většinou ruku v ruce s rozvojem virologické rezistence. Rizikovými faktory pro vznik rezistence jsou: použití virostatik s nízkou genetickou bariérou vůči rezistenci (lamivudin), obezita a vysoká vstupní virová nálož (3).

- **Děti s chronickou VHB** trpí zpravidla imunitolerantní formou a jejich léčba se až na výjimky nedoporučuje do 12 let věku. Pokud je léčba indikována před dosažením 12 let věku, pak je vhodný lamivudin, od 12 let adefovir dipivoxil. Od 3 let věku lze v indikovaných případech zvážit podání interferonu (3).
- **Těhotné ženy trpící chronickou VHB** jsou ve vyšším riziku rozvoje gestačního diabetu, předčasného porodu a hlavně vyšší úmrtnosti. Většinou nedochází ke vzplanutí aktivity VHB během prvních dvou trimestrů gravidity, ale může k němu dojít v třetím trimestru a v období 6 měsíců po porodu. Prevence lamivudinem je v těchto případech neúčinná a ve frekvenci výskytu není rozdíl mezi HBeAg pozitivními a HBeAg negativními pacientkami. Pečlivé sledování je důrazně doporučováno až půl roku po porodu. Dalším problémem VHB v těhotenství je možnost vertikálního přenosu HBV, který je pozorován až u 90% novorozenců HBeAg pozitivních matek a u 10–20% HBeAg negativních matek. Vertikálnímu přenosu zpravidla zabrání pasivní a aktivní imunizace novorozence podaná do 24 hodin po porodu. Takto imu-

nizované novorozence mohou ženy kojít. U žen, které mají vysokou virovou nálož ( $>8 \log_{10}$  cps/ml), nemusí mít tato profylaxe novorozenců efekt. V těchto případech se ke snížení virové nálože matky doporučuje buď opakované podání imunoglobulinu proti hepatitidě B (HBIG) ve třetím trimestru nebo levnější zahájení podávání lamivudinu po dobu posledního trimestru. V těhotenství je vakcinace proti VHB bezpečná a ženy by jí v indikovaných případech (profylaxe) měly i v těhotenství podstoupit.- Zvláštní skupinou jsou *pacienti v chronickém dialyzačním programu a pacienti po transplantaci ledviny*. Vakcinace proti VHB u nich bývá často bez vytvoření protektivní hladiny protilátek. Dávky nukleos(t)idových analog, které jsou indikovány k léčbě chronické VHB musí být příslušně redukovány. U nefropatií asociovaných s VHB dochází při antivirové léčbě, včetně kombinace s interferonem, k významnému zlepšení proteinurie, která významně koreluje s clearancí HBeAg. Po transplantaci ledviny je lékem volby entecavir, při léčbě adefovirem se pozorovalo častější selhání transplantované ledviny.

U všech virostatiky léčených pacientů pro chronickou VHB je doporučeno pravidelné sledování virové nálože, při čemž zvýšení o  $1 \log_{10}$  proti nadiru (nejnižší dosažená virová nálož) již svědčí o vznikající rezistenci na podávané virostatikum a je indikací ke změně antivirové léčby. Dále je třeba monitorovat hladiny  $\alpha 1$  fetoproteinu a ultrasonografii jater, aby byla případně zachycena raná stadia hepatocelulárního karcinomu v cirhóze, ale bohužel i v játrech bez cirhózy (3).

## Virová hepatitida D (VHD)

**Původce hepatitidy D (HDV)** je unikátní RNA virus v rámci čeledi Deltaviridae. HDV se skládá z genomu kódujícího pouze jeden protein, tzv. delta antigen (HDAg). Lipidový obal této nukleokapsidy tvoří HBsAg, který si HDV jako jediný vzal z viru HBV v rámci koinfekce. Replikace obou virů je na sobě nezávislá. Rozlišuje se nejméně 8 genotypů HDV s rozdílnou geografickou distribucí.

**Epidemiologie.** VHD se vyskytuje na celém světě, incidence kolísá mezi jednotlivými světadíly i státy a předpokládá se, že nejméně 5% nositelů HBsAg je infikováno HDV. Incidence v ČR je nízká, celosvětově poněkud vyšší v komunitě intravenózních uživatelů drog, ale i tam setrvává bez dramatických změn za posledních několik desítek let.

VHD je získána buď jako koinfekce (simultánní infekce HBV a HDV) nebo jako superinfekce. **Klinický průběh.** Koinfekce probíhá jako akutní hepatitida s těžším průběhem, do chronicity přechází zřídka, přibližně v 5% případů. Superinfekce se naopak klinicky manifestuje jako exacerbace chronické VHB nebo akutní hepatitida u (před tím symptomatického) nosiče a mívá zpravidla těžký průběh, který může mít až fulminantní charakter. Většinou přechází do chronicity a významným způsobem zhoršuje průběh jaterního onemocnění. Přejed do cirhózy je pozorován již během několika málo let u 85% těchto pacientů a chronická VHD s sebou nese také vyšší riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu (HCC). Naopak pacienti s VHD asociovanou cirhózou mají po transplantaci jater lepší prognózu než pacienti, kterým jsou transplantována játra pro cirhózu asociovanou s VHB.

**Diagnostika** spočívá v detekci protilátek třídy IgM a IgG, k monitorování průběhu i léčby je vhodné opakované vyšetření kvantitativní hladiny HDV RNA. V jaterní tkáni je možné detekovat delta antigen. V séru pacientů s vysokou virovou náloží HDV RNA není často možné detekovat HBsAg, neboť je spotřebován.

**Léčba** akutní VHD není známá. Jediným schváleným přípravkem pro léčbu chronické VHD je interferon. Žádné jiné z dosud užívaných virostatik na léčbu VHB nebylo v léčbě VHD účinné.

**Prevence** VHD spočívá ve vakcinaci proti VHB, postexpoziční profylaxe (vakcinace proti VHB, hyperimunní globulin) není účinná.

## Virová hepatitida C (VHC)

**Původce VHC.** Do roku 1989, kdy byl objeven virus VHC, byla tato hepatitida nazývána NANBH (non-A, non-B hepatitida). VHC vyvolává malý obalený virus HCV s jednovláknovou RNA, z rodu *Hepacivirus*, čeledi *Flaviviridae*. (HCV) má 6 genotypů (1–6, a nejméně 50 subtypů), při čemž na území ČR převažují infekce vyvolané genotypem 1. Stanovení genotypu má význam nejenom epidemiologický, ale i prognostický, u genotypu 1 a 4 se hůře dosahuje setrvalé léčebné odpovědi, zatímco u genotypu 2 a 3 je jí dosaženo v podstatně větší míře.

**Epidemiologie.** Celosvětově se počet jedinců, infikovaných HCV odhaduje na 170 miliónů. V ČR je každoročně hlášeno cca 850 nově diagnostikovaných onemocnění (graf č. 4). Infekce se přenáší krví, krevními deriváty, v malém měřítku vertikálně a sexuálním kontaktem. Vzhledem k faktu, že v ČR jsou od roku 1992 kontrolovány krevní deriváty metodami 3. generace, tak téměř zcela vymizel posttransfuzní přenos. Přibývá ale uživatelů drog, kteří si půjčováním pomůcek k žilní aplikaci drogy hepatitidu C předávají a tím se stávají nejpostiženější skupinou obyvatel (grafy č. 5–7).

**Diagnostika VHC** se provádí průkazem protilátek a přímým průkazem HCV RNA metodou PCR. HCV detekovatelný metodou PCR se objevuje v séru 3–7 dní po expozici, protilátky zpravidla později, někdy i za 12 týdnů. U imunodeficitních pacientů, např. u pacientů s AIDS nebo malých kojenců může probíhat infekce HCV bez produkce protilátek, pouze s detekovatelnou virémií.

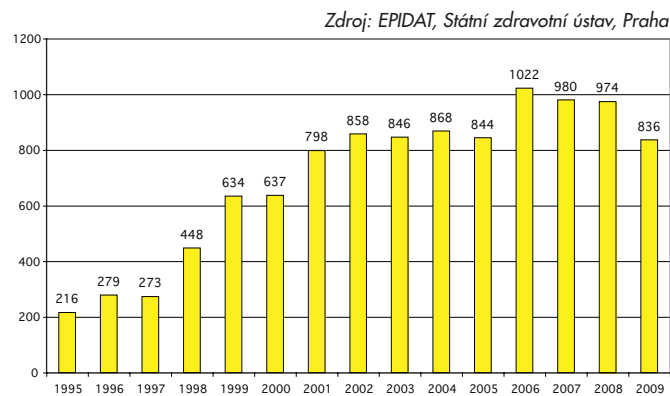
Na rozdíl od ostatních hepatitid přechází VHC téměř v 70–80% do chronického stadia, pouze 10–30% probíhá jen jako akutní he-

patitida. Neléčená chronická VHC má stejné konsekvence jako chronická VHB. U 20–30% pacientů dojde během 5–20 let ke vzniku cirhózy a u 5% z nich se vyvine hepatocelulární karcinom (HCC). Incidence VHC celosvětově klesá, ale kvalifikované odhady předpovídají výrazné zvýšení s VHC souvisejících cirhóz a HCC a tudíž výrazně zvýšenou potřebu transplantací jater. To vše s sebou přinese mnohonásobně vyšší náklady na léčbu a je proto nutné se snažit o vyléčení VHC u co nejvyššího počtu pacientů dříve než u nich dojde k progresi do cirhózy.

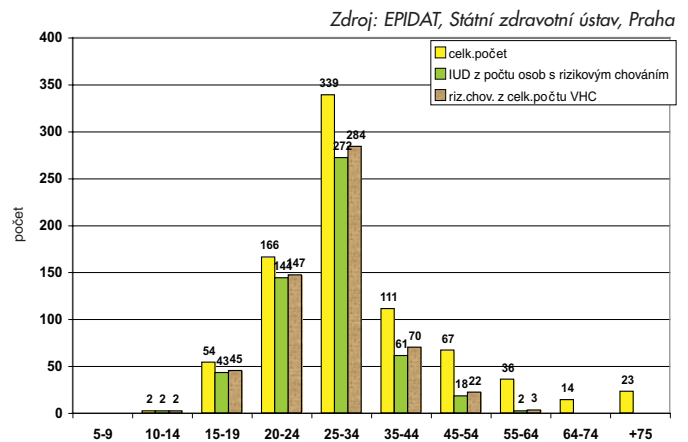
U všech chronických VHC je nutné před zahájením antivirové léčby zjistit genotyp, virovou nálož, laboratorní aktivitu zánětu a stupeň fibrózy. Zlatým standardem k zjištění aktivity zánětu (grade) a stupně pokročilosti fibrózy či cirhózy (stage) je pouze získání vzorku jaterní tkáně k histologickému vyšetření cestou jaterní biopsie. Opakovaná jaterní biopsie nám umožňuje sledovat dynamiku pokročilosti zánětu.

**Léčba VHC.** Indikací k antivirové léčbě je a) pozitivní HCV RNA v séru, b) histologicky ověřený zánět konzistentní s chronickou hepatitidou, ale v poslední době je nutnost histologického vyšetření jater před zahájením antivirové léčby zpochybňována, c) věk nad 18 let, v indikovaných případech je již doporučována i léčba dětí (4–6).

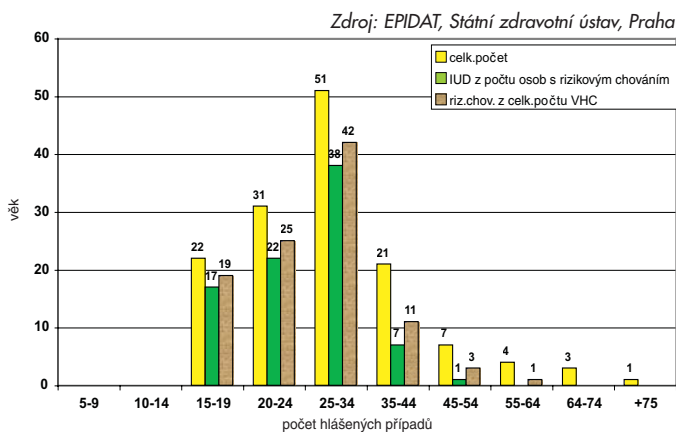
Standardní kombinací je interferon a ribavirin. Do konce 90. let byl k dispozici pouze konvenční interferon, který bylo nutno aplikovat s.c. 3x týdně. Navázáním molekuly interferonu na polyetylglykol vznikla tzv. pegylovaná forma s prodlouženým účinkem, kterou je možno aplikovat 1x týdně s.c. K dispozici je pegylovaný interferon  $\alpha 2a$ , který se podává v dávce 180  $\mu\text{g}/1\text{x}$  týdně s.c. a pegylovaný interferon  $\alpha 2b$ , který se podává 1x týdně v dávce 1,5  $\mu\text{g}/\text{kg}$  t.h. Oba dostupné pegylované interferony je třeba pro dosažení optimálního léčebného účinku kombinovat



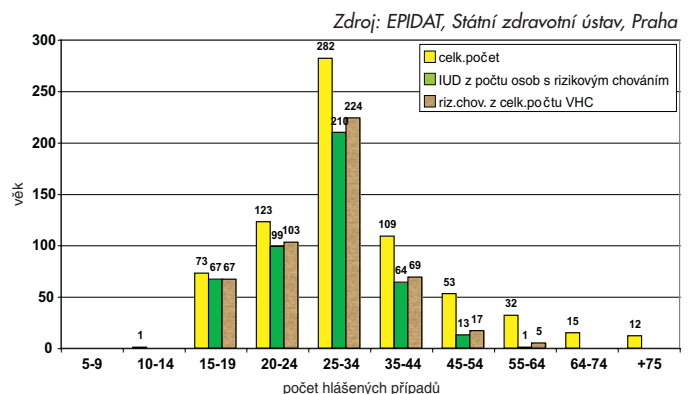
Graf č. 4 Incidence VHC v ČR 1995–2009



Graf č. 5 Incidence chronické VHC v ČR v roce 2008 v závislosti na věku



Graf č. 6 Incidence akutní VHC v roce 2009 v závislosti na věku



Graf č. 7 Incidence chronické VHC v ČR v roce 2009 v závislosti na věku

s perorálním ribavirinem v dávce  $\geq 10,6\text{mg/kg/den}$ , zpravidla  $1000\text{--}1200\text{mg/den}$  u genotypu 1 a 4, u genotypu 2 a 3 stačí  $800\text{mg/den}$ . Uvedenou kombinaci lze dosáhnout setrvalé léčebné odpovědi (nedetekovatelná virémie 6 měsíců po ukončení léčby, tzv. SVR) cca u 60% léčených nemocných, při čemž až v 90% se daří dosáhnout setrvalé léčebné odpovědi u genotypu 2 a 3, zatímco u genotypu 1 a 4 se úspěchu dosahuje v necelé polovině případů. Léčba VHC vyvolané genotypem 1 a 4 trvá 48 týdnů, léčba genotypů 2, 3 trvá 24 týdnů. Ribavirin je inhibitor virové polymerázy, umocňuje účinek interferonu indukci interferon stimulujících cytokinů i antisérového globulinu a je nepostradatelným antivirotikem nejenom v kombinaci s interferonem, ale i v kombinacích s některými novými molekulami. Hlavními prediktory selhání antivirové léčby jsou genotyp 1 a 4, vysoká virová nálož před zahájením léčby ( $>600\,000\text{ IU/ml}$ ) a v poslední době zjištěný genový polymorfismus v oblasti IL28B, který kóduje interferon  $\lambda$ . Zdá se, že do budoucna bude třeba k retreatmentu trojkombinací vytipovat pacienty právě s negativními předpovědními ukazateli, např. genovým polymorfismem IL28B (7). K ukazatelům s negativní předpovědní hodnotou patří kromě výše uvedených hlavních prediktorů i vyšší věk, ženské pohlaví, obezita, rasa, inzulinová rezistence, metabolická steatóza, jaterní fibróza. Dalším významným prognostickým ukazatelem již během zahájené léčby je typ léčebné odpovědi. Vymizení virémie ve 4. týdnu léčby je označováno za rychlou virologickou odpověď (RVR) a tento typ odpovědi je považován za nejpříznivější, co se týče dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR). U pacientů s genotypem 1, nízkou virémií ( $<600\,000\text{ IU/ml}$ ), rychlou léčebnou odpovědí a bez jiných negativních prediktivních ukazatelů je možno zkrátit léčbu z běžných 48 týdnů na 24 týdnů. Někteří autoři dokazují, že za stejných podmínek u genotypů 2 a 3 je možné zkrátit léčbu z běžných 24 týdnů na 16 týdnů. Druhým krokem v hodnocení účinnosti léčby je virémie ve 12. týdnu léčby. Její negativita je označována jako kompletní časná léčebná odpověď (cEVR) a pacienti s tímto typem léčebné odpovědi dosahují SVR v 60–72%. Pokles o 2log se označuje jako částečná časná odpověď (pEVR) a ti pacienti se označují jako pomalí responderi. U nich je milníkem v rozhodování o dalším pokračování v léčbě virémie ve 24. týdnu, pokud je negativní, v léčbě má být pokračováno, i když v pomalých responderích je setrvalé virologické odpovědi dosaženo pouze u 35–45% pacientů. Pokud je virémie ve 24. týdnu pozitivní, léčba má být ukončena, neboť šance na dosažení SVR je minimální. U pomalých responderů se zvažovalo prodloužení antivirové léčby na 72 týdnů, ale poslední studie neprokazují žádný efekt této volby a léčba i u nich by měla trvat 48 týdnů. Bezprostřední zahájení léčby u akutní symptomatické VHC vyvolané non-1 genotypem není doporučováno, neboť je poměrně velká šance, že dojde ke spontánní clearance viru. Pokud se tak nestane, je doporučeno zahájit léčbu za 3 měsíce od expozice. U genotypu 1 je doporučeno zahájit léčbu ihned. Pokud je možné monitorovat kvantitativní virémií od získání nákazy, tak je možné i u genotypu 1 posunout začátek léčby až do doby, kdy je jasné, že virová nálož neklesá, nejspíše 3 měsíce od expozice. Výsledky léčby jsou rozhodně lepší, když je léčba zahájena dříve než po 1 roce trvání infekce (8). Léčba má trvat 24 týdnů a doporučena je monoterapie PEG-IFN. U pacientů HIV pozitivních je doporučena kombinace PEG-IFN s ribavirinem i u akutní VHC a někteří autoři doporučují kombinovanou antivirovou léčbu i u HIV negativních pacientů.

**Budoucnost terapie VHC.** Vysoký počet pacientů, u kterých nebylo dosaženo setrvalé virologické odpovědi, motivoval vědecké týmy k vývoji nových molekul, které využívají inhibice virových enzymů, tzv. přímo působících virostatik (DAA-direct acting agents). DAA se vyvíjejí proti několika virovým enzymům včetně virové NS3/4S proteázy, NS5B polymerázy, NS5A a NS4B.

V současné době se ukončují studie ve fázi III s některými inhibitory proteázy, při čemž nejbližší ke schválení k širokému použití mají boceprevir a telaprevir. Z posledních zveřejněných studií vyplývá, že boceprevir bude pravděpodobně podáván do kombinace se standardní léčbou (pegdylovaný interferon s ribavirinem). K této nové léčbě budou nejspíše indikováni nemocní, kteří relabovali po standardní léčbě nebo kteří vůbec neodpověděli na standardní léčbu, při čemž relaps je definován jako znovuobjevení virémie po ukončení léčby poté, co byl pacient byl po celou dobu léčby virologicky negativní.

Nové molekuly jsou vyvíjeny nejenom proti virovým enzymům, ale nové poznatky o hostitelských proteinových koreceptorech (CD81, claudin-1, occludin), které umožňují vazbu a vstup do hostitelské buňky iniciovaly vývoj molekul, které působí na opačné, tedy hostitelské straně a zasahují do životního cyklu HCV inhibicí jeho vstupu do buňky (ITX 5061). Zdá se, že hlavní roli budou tyto molekuly mít při zabránění infekce *de novo* naivních buněk, což by mělo velký význam po alogenních transplantacích jater k zabránění reinfekce nebo jako postexpoziční profylaxe. Klinické studie v různých fázích probíhají i s inhibitory syntézy tuků (statiny), s antagonisty cyclophyllinu (9) či inhibitory mikroRNA, která hraje klíčovou úlohu v regulování translace hostitelské mRNA (10). Výhodou molekul, které zasahují do životního cyklu HCV je vysoká bariéra k virové rezistenci, ale nevýhodou toxicita k hostitelské buňce. Studie probíhají také s terapeutickými vakcínami v kombinaci se standardní antivirovou léčbou.

Standardní současně používaná antivirová léčba má řadu kontraindikací a **nežádoucích účinků** (NÚ). Až u 75% pacientů se vyskytne jeden nebo více NÚ, z nichž některé mohou výrazně ovlivnit adherenci k léčbě a ta potažmo výsledek léčby. S interferonem související nejčastější NÚ jsou: hematologické (neutropénie, trombopénie), neuropsychiatrické (poruchy paměti, koncentrace, vidění, bolesti hlavy, deprese, podrážděnost, agresivita, sebevražedné tendence), flu-like syndrom (horečka, artralgie, myalgie), metabolické (indukce autoimunitní thyreoiditidy s projevy hypofunkce i hyperfunkce), gastrointestinální (nauzea, zvracení, úbytek na váze), kožní (alopécie, zhoršení atopického ekzému), plicní (intersticiální fibróza). S podáváním ribavirinu nejčastěji souvisejí: hemolytická anémie, vyrážky, zvýšení kyseliny močové a triglyceridů. Ribavirin vyvolává obtěžující kašel a je teratogenní, takže gravidita není doporučena po celou dobu kombinované antivirové léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení. Léčba je kontraindikována u pacientů s dekompenzovanou cirhózou, závažnou depresí či jiným psychiatrickým onemocněním, které není kontrolováno léčbou a kardiopulmonálním onemocněním.

**Léčba dětí.** Děti mohou získat infekci posttransfúzně, vertikálně od infikované matky při porodu nebo později v rámci rizikového chování, většinou užíváním drog. Vertikální přenos je vzácný, vyskytuje se u 4–13% dětí (11,12). Vyšší riziko nesou novorozenci matek s vysokou virovou náloží a u matek HIV pozitivních. Profylaxe není známá, kojení není kontraindikováno, s výjimkou HIV pozitivních matek. Antivirová léčba je doporučována od 3 let, ale vzhledem k nežádoucím účinkům antivirové léčby je doporučováno vyčkat staršího věku. Sami léčíme děti od 7 let s prokázanou hepatocelulární aktivitou. Dávkování interferonu u dětí se liší dle jednotlivých autorů od  $1\text{--}1,5\mu\text{g/kg/týden}$  (4–6) nebo  $60\mu\text{g/m}^2/\text{týden}$  (13). Efekt léčby i nežádoucí účinky jsou podobné jako u dospělých pacientů, ale u dětí jsou častěji pozorovány změny chování, poruchy kognitivních funkcí a ireverzibilní poruchy růstu až o 1 percentil. Vzhledem k tomu je třeba léčbu indikovat uvážlivě a pouze u dětí, u kterých byly detekovány rizikové faktory pro rychlý přechod do fibrózy či u těch, které již mají fibrózu detekovanou (6,14). Děti s nízkou virémií mají vyšší šanci na spontánní clearance HCV než děti s vysokou virémií, nejčastěji do 3 let věku, ale i po 10 letech od získání infekce (15).

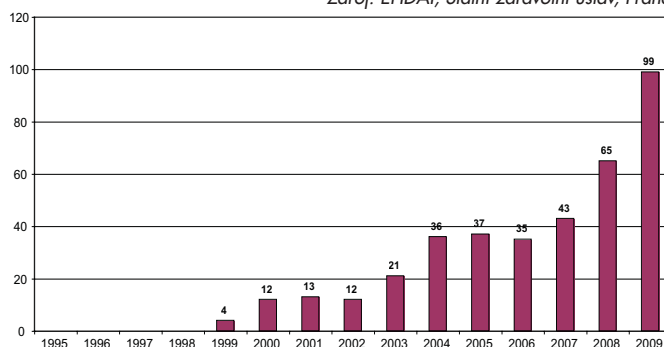
## Virová hepatitida E (VHE)

**Původce VHE (HEV)** byl objeven v roce 1990. Jde o neobalený RNA virus, zařazený do samostatného rodu *Hepevirus*, čeledi *Hepeviridae*. Fylogenetickou analýzou byl rod rozdělen do 4 savčích a 1 ptačích genotypu, s desítkami podskupin. Genotyp I je především izolován z velkých epidemií (Čína, Indie, Afrika), genotyp II z Mexika a ojediněle z Afriky, genotyp III je izolován od lidí především z míst sporadického výskytu, ale zároveň i od domácích a divokých prasat a jelení zvěře. Výskyt genotypu IV je omezen na Čínu, Indonésii, Indii a Japonsko a má podobně jako genotyp III zoonotický potenciál.

**Epidemiologie.** Epizootologické studie prokázaly HEV v domácích chovech prasat, především selat nejenom ve státech západní Evropy a USA, ale i v ČR (16). První epidemie byly popsány v padesátých letech v Dillí a v sedmdesátých letech v Kašmíru. Další epidemie vyvolané tímto virem jsou popisovány v zemích Asie, Afriky, Jižní a Střední Ameriky většinou v souvislosti s fekální kontaminací pitné nebo užitkové vody po velkých deštích. V současné době jsou hlášeny epidemie z Chadu a Súdánu. V průmyslových zemích jsou popisovány sporadické případy. V těchto případech se předpokládá alimentární přenos nedostatečně tepelně upraveným masem z prasat, např. játry nebo import ze zemí s endemickým výskytem. V ČR je hlášeno ročně několik desítek onemocnění.

**Klinický obraz.** VHE probíhá srovnatelně s VHA, u běžné populace má příznivý průběh a podobně jako u VHA většina přípa-

Zdroj: EPIDAT, Státní zdravotní ústav, Praha



Graf č. 8 Incidence VHE v ČR 1999-2009

du má subklinický průběh. V Indii u těhotných žen je pozorován častý fulminantní průběh VHE, s vysokou mortalitou až 20%, přičemž u těhotných žen v Egyptě je klinický průběh u těhotných žen srovnatelný s ostatní populací, u které je mortalita popsána v necelém 1% (17). Příčina tohoto jevu není známa. Přechod do chronicity není u HEV pozorován, nicméně akutní VHE výrazně zhoršuje průběh chronických jaterních onemocnění a popsán je i chronický průběh VHE u transplantovaných jater.

**Léčba** je symptomatická. Vyvíjeny jsou vakcíny i hyperimunní globuliny, ale dosud nejsou k dispozici.

## LITERATURA

1. Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2007; 56:1080
2. Němeček V, Strunecký O. Genotypy viru hepatitidy B (HBV) v České Republice. *Epidemiol Microbiol Immunol* 2004; 53(2): 55–61.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009; 50: 1–16.
4. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005; 41(5): 1013–1018.
5. Jara P, Sierro L, de la Vega A. et al. Efficacy and Safety of Peginterferon –  $\alpha$ 2b and Ribavirin Combination Therapy in Children With Chronic Hepatitis C Infection. *Ped Inf Dis J* 2008; 27(2): 142–148.
6. Henderson WA, Shankar R, Feld JJ et al. Symptomatic and Pathophysiologic Predictors of Hepatitis C Virus Progression in Pediatric Patients. *Ped Inf Dis J* 2009; 28(8): 724–727.
7. Ge D, Fellay J, Thompson AJ et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399–401.
8. Nomura H, Sou S, Tanimoto H et al. Short-term interferon- $\alpha$  therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2004; 39(5): 1213–1219.
9. Flisiak H, Horan A, Gallay P et al. The cyclophilin inhibitor Debio-025 shows potent anti-hepatitis C effect in patients coinfected with hepatitis C and human immunodeficiency virus. *Hepatology* 2008; 47: 817–826.
10. Lanford RE, Hildebrandt-Eriksen ES, Petri A et al. Therapeutic silencing of micro-RNA-122 in primates with chronic hepatitis C infection. *Science* 2010; 327: 198–201.
11. Hobstová J, Rožnovský L., Capovová I. et al. Vertical Transmission of Hepatitis C Virus in the Czech Republic. *Clinical Microbiology and Infection* 2004; 10(Suppl 3): 652.
12. Ceci O, Margiotta M, Marrelo F et al. Vertical transmission of VHC virus in a cohort of 2 447 HIV seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 33: 570–5.
13. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virological response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; 52: 501–507.
14. Alisi A, Comparcola D, Nobili V. Treatment of chronic hepatitis C in children: Is it necessary and if so, in whom? *J Hepatol* 2010; 52: 472–474.
15. Chen ST, Ni YH, Che PJ et al. Low viraemia at enrollment in children with chronic hepatitis C favours spontaneous viral clearance. *J Viral Hep* 2009; 16: 796–801.
16. Vašíčková P, Pavlík I. Zoonotický potenciál viru hepatitidy E. *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2010; 16(1): 18–21.
17. Jilani N, Das BC, Husain SA et al. Hepatitis E virus infection and fulminant hepatic failure during pregnancy. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22(5): 676–682.
18. Hobstová J, Vitouš A. Virové hepatitidy na začátku 21. století - význam jaterní biopsie v kontextu rozvoje neinvazivních diagnostických metod a ve vztahu k moderní léčbě chronických virových hepatitid. *Cesk Patol* 2011; 47(2): 44–49.

## SEZNAM ZKRATEK

VHA - virová hepatitida A  
VHB - virová hepatitida B  
VHC - virová hepatitida C  
VHD - virová hepatitida D  
VHE - virová hepatitida E  
HAV - hepatitida A virus

HBV - hepatitida A virus  
HCV - hepatitida A virus  
HDV - hepatitida A virus  
HEV - hepatitida A virus  
PCR - polymerase chain reaction  
RVR - rapid virological response

EVR - early virological response  
pEVR - parcial early virological response  
cEVR - complete virological response  
ETR - end treatment response  
SVR - sustained virological response  
ISG - interferon stimulated genes

HCC - hepatocellular cancer  
CTL - cytotoxické lymfocyty  
NK - natural killers  
TNF $\alpha$  - tumor necrosis factor alpha  
TGF - transforming growth factor  
CTGF - connective tissue growth factor