

PŘEHLEDOVÝ ČLÁNEK**VIROVÁ HEPATITIDA E – STÁLE MNOHO NEZNÁMÝCH
VIRAL HEPATITIS E - STILL A LOT OF UNKNOWNNS****Hana Střítecká¹, Vanda Boštíková² ✉**¹ katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzita obrany v Brně, Česká republika² katedra epidemiologie, Fakulta vojenského zdravotnictví v Hradci Králové, Univerzita obrany v Brně, Česká republika

Přijato 22. července 2017.

Zrevidováno 13. září 2017.

On-line 18. září 2017.

Souhrn

Virus hepatitidy E (VHE) je odpovědný jak za epidemický, tak i za endemický výskyt hepatitidy E v lidské populaci. Přenos probíhá třemi způsoby – kontaminovanou vodou, kontaminovanými potravinami nebo zoonotickou transmisí. Mnoho aspektů týkajících se patogeneze, replikace, stejně jako imunitní odpovědi napadeného organismu vůči tomuto viru zůstává neznámých. Lze shrnout, že VHE je dosud extrémně málo studovaným, ale přitom velmi významným lidským patogenem.

Klíčová slova: Hepatitida E; transmise; epidemie; endemický výskyt; genotypy

Summary

Hepatitis E virus is responsible for epidemics and also endemics of this kind of diseases in humans, through waterborne, foodborne and zoonotic transmissions. A lot of aspects of VHE pathogenesis, replication, and immunological responses remain unknown up to this time. The virus is an extremely understudied but on other hand important human pathogen.

Key words: Hepatitis E; transmission; epidemics; endemics; genotypes

Úvod

Každoročně je celosvětově hlášeno okolo dvaceti miliónů infekcí hepatitidou E, z toho přibližně tři milióny patří mezi symptomatická onemocnění a takřka šedesát tisíc úmrtí nemocných je s diagnózou hepatitida E spojováno.

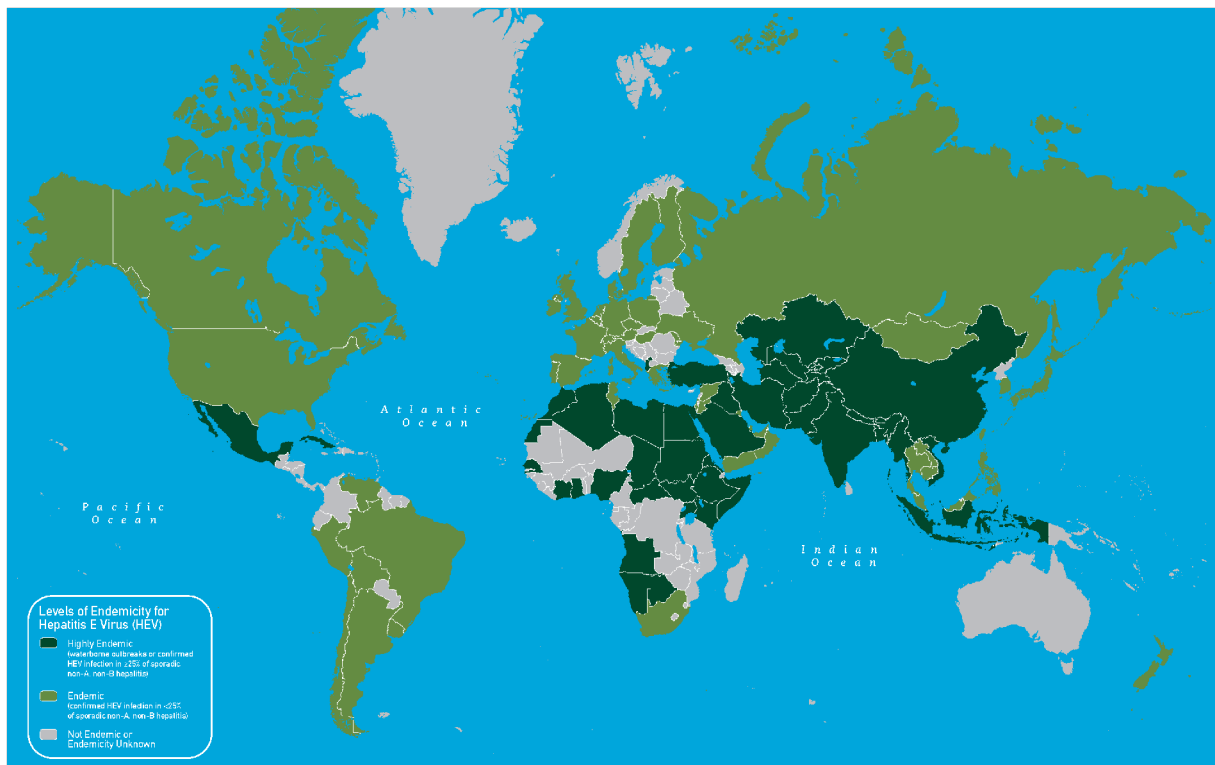
První podchycená velká epidemie proběhla v roce 1953, a to v Novém Dillí, kdy došlo k nákaze přibližně 30 000 lidí z fekálně kontaminovaného vodního zdroje. Další významná epidemie se udála v Číně, v letech 1986-1988, kdy bylo nakaženo více než 120 000 osob [1, 12].

✉ Univerzita Obrany, Fakulta vojenského zdravotnictví, Katedra epidemiologie, Třebešská 1575, 500 01 Hradec Králové, Česká republika

Výskyt a způsoby přenosu viru hepatitidy E ve světě a u nás v České republice

Hepatitida E je závažným virovým onemocněním, které se vyskytuje celosvětově (Obr. č. 1). Hyperendemický charakter má v Indii, Bangladéši, Egyptě, Mexiku, stejně jako v Číně. Americké CDC (Centers for Disease Control and Prevention) považuje za hyperendemický výskyt prevalenci daného agens vyšší nebo rovnu 25%, endemický výskyt pak nižší než 25 % zastoupení. V případě hepatitidy E hovoříme o endemickém výskytu v západní Evropě, USA, na Novém Zélandu, stejně jako v mnoha zemích Jižní Ameriky, většině Asie a Středního Východu [12].

V obzvláště obtížné situaci se ocitají imunokompromitovaní pacienti, tj. lidé po transplantaci, pacienti s leukémií, pacienti s HIV infekcí a těhotné ženy. V prvním případě umírá v důsledku virové infekce hepatitidou E mezi 0,5 – 4 % nemocných. Ve druhém případě dosahuje mortalita až 20 % (v rozvojových zemích). Smrt postihuje v těchto případech obvykle jak matku, tak plod. Infekce může také vést k abortu, eventuálně k předčasnému porodu, nebo k úmrtí dítěte v časném období po narození [13].



Obrázek 1. Výskyt VHE ve světě [2]

Nejčastějším obdobím výskytu viru v tropických zeměpisných šířkách je období dešťů (díky kontaminaci vody fekáliemi).

Problém se nevyhýbá se ani Evropě [3]. V posledních letech se v České republice začalo objevovat mnoho případů VHE, které nelze přičíst importům z endemických oblastí, naopak velmi pravděpodobně pocházejí z domácích zdrojů. V České republice bylo diagnostikováno např. v roce 2014 celkem 299 případů akutní hepatitidy, to představuje 2,8 případů na 100 000 obyvatel [4]. V královéhradeckém kraji pak bylo ve zmiňovaném roce zjištěno 29 pacientů, v roce 2015 bylo v tomto kraji zachyceno případů 26. V České republice je v poslední době nákaza přičítána hlavně konzumaci špatně tepelně upraveného masa (jde převážně o vepřové z domácích zabijaček, v obchodní síti pak nejčastěji metský salám nebo čajová paštika, stejně jako nedostatečně zpracovaná zvěřina typu kančího, jeleního masa). Promořenost VHE v chovech prasat se u nás

pohybuje okolo 37%. U postižených zvířat nevyvolává virus hepatitidy E klinické onemocnění. Přitom stačí tepelná úprava potravin po dobu dvaceti minut a teplotě minimálně 70° C k tomu, aby byl konzument dostatečně před nákazou ochráněn. Co se týče importovaných nálezů do České republiky, pohybují se každoročně v jednotkách případů (8 – 10) [4, 5].

Bez zajímavosti nejsou data serologických studií provedené ve Španělsku a Švédsku. Vyšetření provedená mezi pracovníky vepřinů ve španělské Valencii ukázala 5,4 x vyšší množství lidí s IgG protilátkami proti hepatitidě E v porovnání s kontrolní skupinou lidí, kteří nikdy nepracovali v daném typu zaměstnání. Obdobně, farmáři pečující o vepře ve Švédsku vykázali 13 až 19% seropozitivitu v porovnání s běžnou evropskou populací, u které byla hladina séropozitivity vůči viru hepatitidy E mezi 1 až 9 % [14, 15].

Fekálně orální cesta je tedy klasickou cestou přenosu viru. Podobně se lze nakazit kontaminovanými produkty z infikovaných zvířat, transfúzí infikovaných krevních produktů, je znám vertikální přenos z těhotné ženy na plod, a to již intrauterinně při virémii u matky, možný je i přenos ascendentní (ze stolice, přes porodní cesty na plod) [6, 7].

Epidemiologie výskytu VHE ve vyspělých zemích není dosud zcela objasněna. Protilátky proti VHE byly nalezeny například u kuřat, koček, psů, ovcí, koz, makaků, koní, myši, fretek, zajíců, domácích i divokých prasat, vysoké zvěře, netopýřů nebo ryb a škeblí. V chovech prasat v rozvojových i vyspělých zemích byla prokázána vysoká séroprevalence anti-HEV. Virus se našel také v odpadních vodách, v kejďě, která se používá jako hnojivo na pole, v čistírnách odpadních vod, na jatkách [18]. Z Japonska, Nizozemska a USA byly hlášeny případy nákazy po konzumaci nedostatečně tepelně upravených vepřových jater. Ve vyspělých zemích jsou zaznamenány i případy, kdy se prokázala VHE jako nemoc z povolání - ve Španělsku byl nakažen VHE dělník na jatkách zřejmě prostřednictvím jateční odpadní vody.

Z hlediska Středoevropanů je raritní fakt, že virem hepatitidy E mohou být kontaminovány dokonce pobřežní mořské vody, což může vést ke kumulaci viru v trávicím traktu mušlí či ústřic a sekundárně tak umožnit infekci člověka-konzumenta. Obzvláště ústřice jsou často konzumovány bez tepelného zpracování - virus hepatitidy E je velmi stabilní v alkalickém i kyselém prostředí a je schopen zmrazený přežít až deset let, stejně jako přežívá a je schopen infekce i po setrvání v teplotách do 60 °C [16]. To znamená, že konzumenti raw stravy (syrová nebo-li tzv. živá strava), stravy připravované při nižších teplotách se opět mohou velmi snadno infikovat. Virus hepatitidy E byl opakovaně detekován v mušlích (slávkách) pocházejících z Finska, Řecka a Španělska. Ve Skotsku bylo 92 % shromážděných škeblí testováno s pozitivním výsledkem na přítomnost RNA viru hepatitidy E – virová sekvence odpovídala genotypu 3 lidského a prasečího viru hepatitidy E. Obdobně byl tento genotyp nalezen v mořských měkkýších v Jižní Korei a Japonsku [17].

Obecně lze říci, že onemocnění převažuje u mužské populace. Tento fakt je přičítán jejich stravovacím návykům. Nemoc může přejít do chronicity, která bývá často komplikována např. cirhózou jater [8].

Charakteristika viru hepatitidy E

Hepatitidu E vyvolává jednořetězcový (ss) RNA virus z čeledi *Hepeviridae*, rod *Hepevirus*, který dlouhodobě přežívá a úspěšně kontaminuje v zevním prostředí především vodu. Jedná se o nebalený virus, jehož genom má velikost přibližně 7.2 kb. Genom obsahuje celkem tři open reading frames (ORFs) a dvě nekódující oblasti 5' NCR a 3' NCR. ORF1 kóduje nestrukturální proteiny s konzervativními doménami fungujícími jako metyltransferáza, helikáza, RNA dependentní RNA polymeráza a proteáza. ORF2 kóduje imunogenní kapsidový protein, který interaguje s 3' virovou genomovou RNA pro enkapsidaci a obsahuje signální peptid endoplazmatického retikula. ORF3 kóduje malý fosfoprotein, jehož funkce nejsou dosud plně objasněny. Nicméně je známo, že asociuje s cytoskeletem a je nezbytný pro *in vivo* infekci (ověřeno experimentálně u opic makak rhesus). ORF3 hraje zřejmě nezastupitelnou roli v rámci procesů virové replikace [20].

Virus se vyskytuje v pěti genotypech. Pátý genotyp je ptačí a dosud nebyl prokázán jeho přenos na člověka. Genotypy 1 a 2 jsou výhradně lidské, silně virulentní a přenos infekce je fekálně orální (často kontaminovanou pitnou vodou). Oba dva nacházíme hlavně v rozvojových zemích Asie, Afriky a Jižní Ameriky. Genotypy 3, 4 jsou lidské i zvířecí a jejich přenos se děje prostřednictvím požití nedostatečně tepelně upraveného vepřového masa nebo zvěřiny.

Genotyp 3 je rozšířen naopak ve vyspělých zemích amerického i evropského kontinentu, stejně jako v Japonsku nebo na Novém Zélandu. Genotyp 4 byl izolován v industrializovaných oblastech Číny, Japonska a Tchajwanu [9].

Rezervoáry viru hepatitidy E

Rezervoárem viru hepatitidy E je nemocný člověk, za další rezervoáry jsou považovány některé druhy opic, včetně šimpanzů, stejně jako vepří. Byly provedeny serologické studie, které zaznamenaly titry protilátek jak u šimpanzů, tak u dalších živočišných druhů [1, 7, 19].

Klinické příznaky onemocnění

Incubační doba VHE je 30 - 40 dnů. Doba nakažlivosti není známa. Klinický průběh akutní virové hepatitidy E bývá většinou těžší a vleklejší než je tomu při infekci virové hepatitidy A. Není známo, zda dochází po prodělané infekci VHE k získání celoživotní imunity, ale vyskytují se názory, že opakované infekce jsou možné a mají těžší průběh, než primoinfekce. K typickým projevům onemocnění patří ikterus, který je popisován až u 85 % případů [2]. Mezi další charakteristické příznaky patří tmavá moč, světlá stolice, nechutenství, nevolnost, případně zvracení nebo horečka.

Možné způsoby prevence onemocnění

Jednou z hlavních zásad prevence by měl být přísun nezávadné nekontaminované pitné vody a správné nakládání s odpadní vodou. Vzhledem k tomu, že je virová hepatitida E původcem značné nemocnosti v rozvojovém světě, klíčovým preventivním opatřením by bylo zahájení vakcinace účinnou vakcínou [10].

Zhang a spol. publikovali v roce 2002 [11] výsledky testování vakcíny založené na rekombinantním proteinu z ORF2 exprimovaném v bakulovirovém systému. Takto připravený protein se samovolně uspořádal do VLP částic. Vakcínou byla imunizována skupina primátů experimentálně infikovaných různými kmeny VHE. V jejich séru byly prokázány HEV specifické protilátky IgG, IgA a IgM. Bohužel vakcína nezabránila infekci HEV u experimentálních zvířat, pouze omezila vznik klinických příznaků HEV infekce.

Rekombinantní vakcíny jsou vysoce imunogenní - očkované opice byly odolné vůči HEV i po šesti měsících, v některých případech i po roce [11]. R. H. Purcell konstruoval vakcínu proti HEV obsahující zkrácenou formu rekombinantního kapsidového proteinu o velikosti 56 kDa [7]. Tato vakcína zabránila manifestaci klinických příznaků HEV u rizikové skupiny 1794 nepálských vojáků. Účinnost vakcíny dosahovala 95,5 % po aplikaci třetí dávky. Po podání pouze jedné dávky onemocněli 4 testovaní vojáci. Testování, u kterých byla aplikována víc než jedna dávka vakcíny, si vytvořili specifické HEV protilátky. Pro některé nejasnosti příslušná farmaceutická firma, další vývoj této vakcíny pozastavila a výsledky studií byly publikovány až tři roky po jejich ukončení.

Zhang a spol., 2015 popsali výsledky cca pětileté studie, která proběhla na skupině zdravých dospělých ve věku od 16 do 65 let. Obdrželi celkem tři dávky vakcíny proti hepatitidě E - Hecolin nebo vakcíně proti hepatitidě B (kontrolní skupina). V obou skupinách bylo po 56 302 jedincích. Vakcíny byly podány v čase 0, 1 a 6 měsíců a 19 měsíců byli sledováni z hlediska účinnosti, imunogenicity a bezpečnosti vakcín. Tato vakcína je v pořadí třetí vyvíjenou látkou proti HVE v laboratořích GSK a Xiamen Inovax Biotech. Všechny zmiňované vakcíny byly konstruovány jako rekombinantní, první dvě byly vyvíjeny jen proti prvnímu genotypu VHE. Výsledky obvykle sledovaných parametrů jsou více než povzbudivé.

Závěr

Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí několik základních preventivních úkonů, které v důsledku stále neexistující světově aplikované vakcíny, neztrácejí na důležitosti. V první řadě díky transmissi je nutné mít zajištěny zdroje pitné vody na příslušné hygienické úrovni, obdobně jako systém sanitárního odpadu. Individuální opatření se pak týkají hygienické praxe jako je mytí rukou bezpečnou vodou, specificky před přípravou a podáváním jídla, v rizikových oblastech vynechat přidávání ledu vytvořeného z neznámé vody do pití a aplikovat detailně pravidla bezpečného zacházení s potravinami dle WHO. V České republice je nejdůležitější prevencí kromě dodržování běžných hygienických návyků dokonalá tepelná úprava vepřového masa.

Velmi alarmující je otázka péče o imunokompromitované pacienty s chronickým průběhem virové hepatitidy E. Je důležité realizovat nové studie, které se budou zabývat identifikací imunologických korelací a faktorů, které vedou k vytvoření chronického stádia a pokusit se jim předejít. V poslední době se výzkum zaměřuje také na vývoj vhodných laboratorních metod pro rychlou detekci hepatitidy E v potravinách.

Spojené státy ústy CDC opakovaně upozorňují na fakt velkých až drastických rozdílů seroprevalenčních dat v rámci jednotlivých studií a zemí a nutnost synchronizovat nové studie, prováděné pod jedním laboratorním protokolem s jednotným způsobem vyhodnocení výsledků.

Konflikt zájmů

Prohlašuji, že v souvislosti s výše uvedeným příspěvkem, jehož jsem autorem/spoluautorem, nemám žádný střet zájmů.

Disclosure statement

The authors proclaim that they have no competing interests.

Literatura

1. Kasorndorkbua, C., Guenette, D.K., Huang, F.F., Thomas, P.J., Meng, X.J. and Halbur, P.G. Routes of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. *Journal of Clinical Microbiology*. **2004**, 42, 5047-5052.
2. <http://www.mvtbio.com/index.php/hepatitis-menu/hepatitis-e>
3. Lu, L., Li, C., Hagedorn, C.H. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Reviews in Medical Virology*. **2006**, 16, 5-36.
4. <http://www.szu.cz/tema/prevence/virova-hepatitida-e-v-cr?highlightWords=hepatitida>
5. Vašíčková, P., Psikal, I., Widen, F., Smítalová, R., Bendová, J., Pavlík, I. and Králík, P. 2009. Detection and genetic characterisation of Hepatitis E virus in Czech pig production herds. *Research of Veterinary Science*. **2009**, 87, 143-148.
6. Okamoto, H. Genetic variability and evolution of hepatitis E virus. *Virus Research*, **2007**, 127, 216-228.
7. Mushahwar, I.K. Hepatitis E virus: molecular virology, clinical features, diagnosis, transmission, epidemiology, and prevention. *Journal of Medical Virology*. **2008**, 80, 646-658.
8. Patra, S., Kumar, A., Trivedi, S.S., Puri, M. and Sarin, S.K. Maternal and fetal outcomes in pregnant women with acute hepatitis E virus infection. *Annals of Internal Medicine*. **2007**, 147, 28-33.
9. Emerson, S.U., Nguyen, H., Graff, J., Stephany, D.A., Brockington, A. and Purcell, R.H. In vitro replication of hepatitis E virus (HEV) genomes and of an HEV replicon expressing green fluorescent protein. *Journal of Virology*. **2004**, 78, 4838-4846.
10. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs280/en/>
11. Zhang, M., Emerson, S.U., Nguyen, H., Engle, R., Govindarajan, S., Blackwelder, W.C., Gerin, J. and Purcell, R.H. Recombinant vaccine against hepatitis E: duration of protective immunity in rhesus macaques. *Vaccine*. **2002**, 20, 3285-3291.
12. Purcell, R.E., Emerson, S.U. Hepatitis E Virus. In *Fields Virology*, 4th ed., Philadelphia, PA, USA, **2001**, 3051-3061.
13. Teshale, E.H., Hu, D.J. The two faces of hepatitis E virus. *Clin Infect Dis*, **2010**, 51, 328-334.
14. Seminati, C., Mateu, E., Peralta, B., de Desu, N., Martin, M. Distribution of hepatitis E virus infection and its prevalence in pigs on commercial farms in Spain. *Vet J*. **2008**; 175, 130-132.
15. Olsen, B., Axelsson-Olsson, D., Thelin, A., Weiland, O. Unexpected high prevalence of IgG antibodies to hepatitis E virus in Swedish pig farmers and controls. *Scand J Infect Dis*, **2006**, 38, 55-58.
16. Emerson S., Arankalle V., Purcell R. Thermal stability of hepatitis E virus. *J Infect Dis*. **2005**, 192, 930-933.
17. Diez-Valcarw M., Kokkinos P., Soderberg K., Bouwknecht M., Willems K. Occurrence of human enteric viruses in commercial mussels at retail level in three European countries. *Food Environ Virol*. **2012**, 4, 73-80.
18. Tyrrel S.F., Quinton J.N. Overland flow transport of pathogens from agricultural land receiving faecal waters. *J Appl Microbiol*. **2003**, 94, 87S-93S.
19. Pavio N., Meng X.J., Renou C. Zoonotic hepatitis E: Animal reservoirs and emerging risks. *Vet Res*. **2010**, 41, 46-48.