

SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ V EPIDEMIOLOGII VIROVÉ HEPATITIDY

Pplk. MUDr. R. KAHLICH, CSc., MUDr. A. PALEČEK, VÚHEM, Praha

Virová hepatitida představuje v současnosti vážný celosvětový problém. Zatímco na poli virologicko-imunologické diagnostiky byly v posledních letech učiněny závažné pokroky, spektrum terapeutických možností zůstává stále úzké. Klinický průběh, zejména typu B, je většinou protrahovaný a nezřídka končí trvalou invaliditou nebo smrtí. Stále více vystupují do popředí otázky nozokomiálního a profesionálního postižení.

Ve svém sdělení chceme shrnout epidemiologické aspekty s důrazem na nejnovější poznatky, které mají význam pro epidemiologickou analýzu a volbu racionálních opatření.

Inkubační doba a vylučování viru

Inkubační dobu je třeba uvažovat v poměrně širokých mezích. Pro **virovou hepatitidu A (dále**

le VHĀ) jsou udávány hranice od 12 do 52 dní (23, 28), průměrně 28 dní. Pro odhad období observace a volbu racionálních opatření při výskytu prvního případu onemocnění mají význam novější pozorování na dobrovolnících (6), že se virus (graf 1) hepatitidy A vylučuje stolicí již několik dnů před prodromy a s nástupem transamináz a ikteru mizí. Tato doba se v podstatě kryje s obdobím virémie a potvrzuje dosavadní zkušenosti, že brzy po odeznění akutní fáze nemoci nakažlivost této infekce rychle klesá.

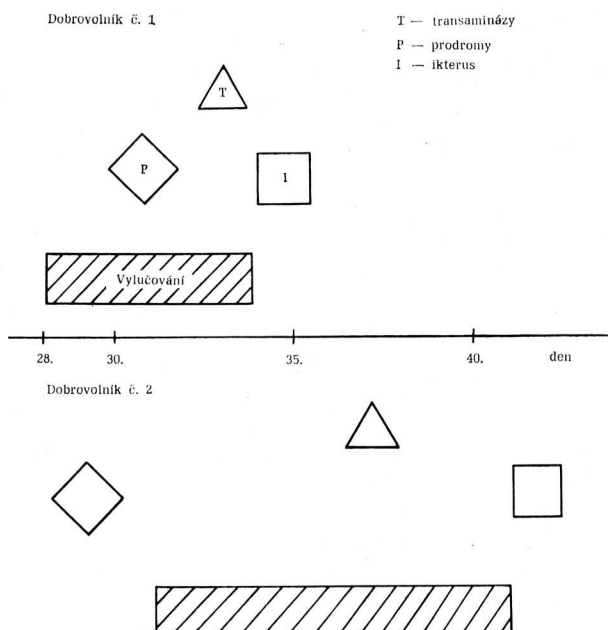
Pro virovou hepatitidu B (dále VHB) se udává průměrná inkubační doba okolo 90 dní, s krajními hranicemi od 30 do 180 dní (39). Tuto maximální dobu je nutno bezpodmínečně dodržovat při observaci kontaktů. Virus může být v krvi (stejně jako u VHA) přítomen již od druhé poloviny inkubace (35). Na rozdíl od

Tab. I

Hepatitis	A	B
Původce	hepatitis A virus	hepatitis B virus
Zdroj	člověk	člověk
Infekční materiál	stolice	krev (i menstruální), sliny, stolice, žluč, moč
Inkubace	12—45 dní ($\bar{x}$ 28)	30—180 dní ($\bar{x}$ 90)
Vylučování viru	pouze v prodromech a v akutním stadiu, žádné nosičství	od druhé poloviny inkubace a v akutní fázi onemocnění. Časté přetrvávání u chronických nosičů.
Přenos	perorální, parenterální	parenterální (včetně drobných inokulací), perorální, inhalační, sexuální, transmisivní, transplacentární
Klinické příznaky	začátek nemoci obvykle náhlý, teplota, průběh mírný	začátek nemoci obvykle plíživý, často bez teplot, artralgie, vyrážka. Tendence k chronickému průběhu. Vyšší smrtnost.
Laboratorní diagnóza	HB _s Ag – negativní, SGOT (1—3 týdny), thymol	HB _s Ag – pozitivní, SGOT (1—8 měsíců), thymol jen u ikterických forem
Výskyt	i v epidemiích. V posledních letech snížená incidence	sporadické případy, hlavně u dospělých. Nozokomiální výskyt (transfúze, dialýzy). Časté profesionální postižení zdravotnického personálu. Problematika chronických nosičů mezi krevními dárci
Pasivní imunizace	normální Gamma – Globulin má efekt, je-li podán v prvních 3—6 dnech inkubace. Klinické projevy potlačuje po dobu 2—3 měsíců	normální Gamma – Globulin bez účinku. Hepatitis B imunní globulin (HBIG) účinkuje po dobu 4 měsíců
Aktivní imunizace	neprovádí se	prvé úspěšné pokusy s imunizací dětí tepelně inaktivovaným sérem, obsahujícím HB _s Ag. Purifikovaným HB-Ag byli též úspěšně imunizováni šimpanzi

Graf 1

Vylučování HAAg stolicí — časový vztah ke klinické diagnóze (Dienstag et al., 1975)



VHA zůstává však nemocný infekční po celou dobu klinických příznaků (4–6 týdnů), popř. až do období rekonvalescence. Nezřídka přechází tento stav do chronicity s dlouhodobým vylučováním viru.

Infekční materiál

VHA:

Nejnovější nálezy potvrdily přítomnost viru hepatitidy A ve stolici (6, 12). O tom, že krev v období virémie se může též uplatnit jako infekční materiál, svědčí pokusy Mascoliho, který inokuloval krev nemocných v akutní fázi marmosetům a přenesl na ně onemocnění.

V současné době zatím nebyly publikovány zprávy o detekci viru hepatitidy A v dalších sekretech a exkretech, což je dáno zřejmě nesnáze při časovém postižení viru a také tím, že tyto metodiky jsou zatím v počátcích.

VHB:

Pro průkaz onemocnění má rozhodující význam stanovení Hepatitis B_s antigenu (dále HB_sAg) v krvi. Různí autoři během posledních 5–8 let detekovali HB_sAg nejen v krvi, ale i v dalších sekretech a exkretech. V současné době byla již část tohoto antigenu (Daneho tělíka) v podstatě ztotožněna s virem hepatitidy B, takže tyto nálezy lze interpretovat jako průkaz infekčního agens ve zkoumaném materiálu. Následuje stručný přehled nejčastějších nálezů, bez nároků na úplnost:

a) Krev — přítomnost antigenu většinou signalizuje infekci. Podle klinického průběhu onemocnění zde zřejmě kolísá jeho množství; z praktického hlediska profesionálního ohro-

žení zdravotnického a laboratorního personálu je třeba považovat za infekční jakoukoli krev.

b) Sliny — Ward (45) popsal antigen ve slinách mentálně postižených. Tanno (43) jej našel u 11 pacientů s VHB. Feinman (7) upozornil na intermitentní vylučování u HB_sAg nosičů. Totéž potvrdil Villarejos (44), navíc zjistil HB_sAg u 76 % pacientů v akutní fázi onemocnění a u 35 % vzorků po kýchnutí. Irwin a spol. (19) prokázali HB_sAg u 34 % nosičů a 30 % nemocných.

c) Moč — Irwin a spol. prokázali HB_sAg u 16 % nosičů a Tanno u 11 nemocných (19, 43).

d) Stolice — nález publikoval Grob, zatím není známa doba vylučování (13).

e) Žluč — podle Sherlockové i zde různí autoři izolovali antigen (39).

Mechanismus přenosu

U VHA je všeobecně uznáván alimentární přenos nákazy — (fekálně — orální). Možnosti parenterálního přenosu jsou též možné (inokulace viremické krve, či střevního materiálu). Jsou pravděpodobné i další možnosti, jako např. inhalace, či sexuální přenos, ale chybí prozatím exaktní průkaz, frekvence těchto mechanismů bude snad v porovnání s alimentární formou zanedbatelná.

Problematika přenosu VHB je složitější a je neustále obohacována novými poznatky i spekulacemi v souvislosti se zprávami o detekci HB_sAg v různých tělních tekutinách. Klasický a obecně uznávaný je **parenterální** přenos infekce — není však jediný. Jako vehikulum pro infekční agens se uplatňuje převážně krev. Jak vyplývá ze statí o pasivní imunizaci, je vhodné prognosticky uvažovat dvě základní skupiny mechanismů, při uplatnění kvantitativního hlediska. Do první skupiny, při které dochází k masivní inokulaci infekce do organismu, lze zařadit především pacienty na hemodialyzačních jednotkách (ruptury dialyzačních cívek s kontaminací dialyzačních roztoků) — (30) a pacienty s mnohačetnými transfúzemi. Jde zde o jasné nozokomiální postižení. Do druhé skupiny můžeme zařadit všechny další možné způsoby inokulace, které jsou však většinou mnohem menšího rozsahu. Sem patří všechny případy nedostatečné sterilizace operačních a zubarských nástrojů a injekčních jehel, drobné vpichy, nehody, pořezání atd. (Možnost inokulace slin — kousnutí.) Mimo nozokomiální poškození pacientů zde vystupuje do popředí velký problém profesionálního poškození zdravotnického personálu.

Neparenterální přenos představuje dnes velmi závažný problém. Během několika posledních let jsme byli nuceni na základě nových objevů přehodnotit naše dosavadní znalosti v této oblasti. Ukazuje se však i dnes, že jeho exaktní stanovení je dosud problematické, i když o jeho existenci už není pochyb. Zdá

se dokonce, že i jeho frekvence bude podstatně větší, než si myslíme.

Četná pozorování z poslední doby se opírají o tři základní fakta:

a) chybění parenterálních zásahů v anamnéze,

b) prokázaný kontakt s nemocným (v odpovídající inkubační době),

c) pozitivní nález HB_sAg.

Na základě těchto fakt a dalších epidemiologických souvislostí někteří autoři dedukují různé formy neparenterálního přenosu. Zmíníme se jen o nejdůležitějších.

Jedním z nejčastějších mechanismů přenosu je zřejmě **inhalační způsob** ve formě kapénkové infekce. Je zprostředkován slinami při kýchní a kašlání.

Jinou možnost představuje inhalace infekčního aerosolu z krve v nemocničním a laboratorním prostředí. Almeida (1) a Garibaldi (9) popisují případy onemocnění u osob v kontaktu, které vdechly takový aerosol během krvácení uremiků (ruptura spoje dialyzační cívky a přírodní rourky, nebo permanentní kanyly). Naše nedávné zkušenosti (21) nevylučují možnost infekce při rutinním proplachování injekčních jehel.

Dalším velmi často popisovaným mechanismem je přenos mezi **sexuálními** partnery. Uplatňuje se zde zřejmě více faktorů — např. těsný kontakt, sliny, drobné inokulace, menstruální krev atd. Heathcote (15) udává rodinný výskyt především u sexuálních partnerů v kontaktu, na rozdíl od ostatních rodinných příslušníků. Hersh (16) např. popsal onemocnění žen, v jejichž anamnéze byl pohlavní styk s nemocnými muži. Papavangelou (29) uvádí zvýšený výskyt mezi prostitutkami atd.

Jako častý je uvažován **perorální přenos a těsný kontakt s nemocným**. V různých epidemiologických situacích se zde mohou uplatnit sliny, krev, moč a fekálie (kontaminace potravin, tekutin, líbání, pohlavní styk, nemyté ruce, potřísněné předměty aj.).

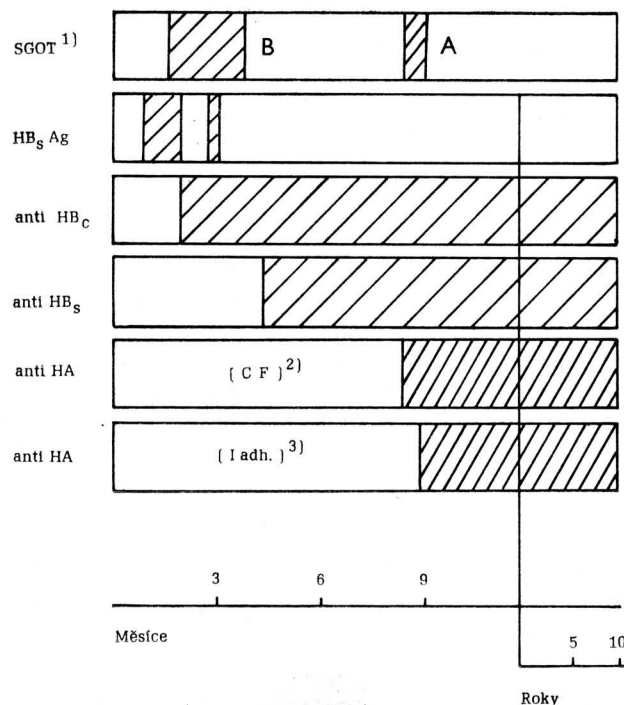
Další možné způsoby přenosu jsou už v našich podmínkách méně pravděpodobné. V literatuře se například upozorňuje na **transmisivní mechanismus**, který se ve velké míře vyskytuje zejména v tropických oblastech (8). Dále je popisován tzv. „vertikální“ **transplacentární přenos**. Stevens (42) udává postižení až 1/3 novorozenců od matek, nosiček HB_sAg. Schweitzer (40) popisuje velké rozšíření tohoto mechanismu zejména na Tajvanu.

Vnímavost

Zatím nejsou ujasněné názory na imunitu po prodělaném onemocnění. Z Krugmanovy práce však vyplývá perspektiva sledování sérologické odezvy (27). Pro VHA padají v úvahu protilátky komplement — fixační a hlavně imunoadherenční, které pro svou specifitu a citlivost

Graf 2

Odezva vůči VHB a po superinjekci VHA u těhož pacienta (Krugman 1975)



1. období diagnózy virové hepatitidy
2. protilátky komplement — fixační
3. protilátky imuno — aderenční

detekce slibují perspektivu sérologických přehledů pro epidemiologické účely. Tyto protilátky lze v séru detekovat ještě po letech.

Pro VHB padají v úvahu protilátky anti HB_c, které přetrvávají relativně kratší dobu a signalizují aktivitu procesu a protilátky anti HB_s, které přetrvávají několik let a mají protektivní charakter (viz dále stať o pasivní imunizaci). Možnosti reinfekce budou pravděpodobně závislé na momentálním titru protektivních protilátek v séru a na velikosti infekční dávky.

Pasivní imunizace

Vzhledem ke klesající incidenci VHA vznikají oprávněné obavy o obsah odpovídajících protilátek v běžně užívaných preparátech normálního gama-globulinu a vznikají rozpaky nad účinnou protektivní dávkou. Recentní zprávy (31, 2) však svědčí o jeho uspokojivém efektu (84 % podle Pollocka a 80 % podle Brachotta, pokud je aplikován do 7 dnů po expozici). Sovětští autoři (41) se obávají zvýšeného rizika nosičství po pasivní profylaxi. V poslední reprezentativní Landriganově práci (28) se uvádí incidence u profylaktivovaných 2,7 %, u kontrol 20,5 % (tab. 2).

Pokud jde o pasivní imunizaci u VHB, nejsou novější práce (10, 25, 36, 37) v souladu s dřív-

Tab. 2

VHA
Profylaxe globulinem u rodinných kontaktů nemocných školáků
(Landrigan 1973)

	Počet kontaktů	Počet nemocných	Incidence
Profylaktovaní	221	6	2,7%
Kontroly	78	16	20,5%

vějším hrubým odhadem z materiálů americké armády v Koreji (3), že může být účinný i normální gama-globulin. Později uvádí Grady (11) stoupající titr protilátek anti-HBs v normálním gama-globulinu během 25 let, postupně od hodnot okolo 1 : 8 (1967) do 1 : 256 (1973). Testování hyperimunních gama-globulinových přípravků (HBIG) svědčilo pro profylaktický účinek titrů řádově kolem 1 : 10.

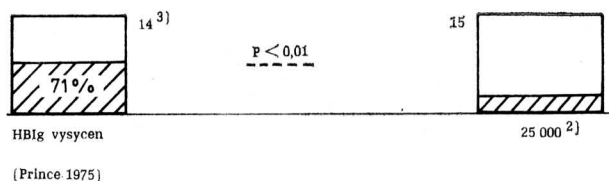
Novější práce zkoumající účinnost globulinových preparátů u VHB jsme rozdělili podle předpokládané masivnosti infekce na 3 skupiny (graf 3). Nesporný se zdá být efekt preparátu s titry anti-HBs alespoň 1 : 10⁴ u pacientů vystavených vysokému riziku infekce v masivních dávkách při dialýze a transfúzi (4), stej-

Graf 3

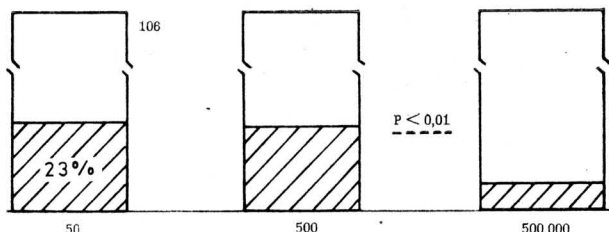
VHB
Parenterální expozice a profylaxe globulinem
(nemocní z počtu sledovaných)

DIALÝZA

(Desmyter 1975)



(Prince 1975)



TRANSFÚZE

(Couroucé — Pauty 1975)



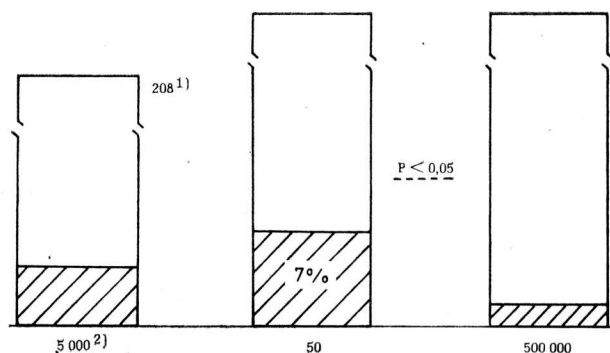
1. kontrolní skupina
2. titry anti HBs v použitých globulinových preparátech
3. počet sledovaných ve skupině

Graf 4

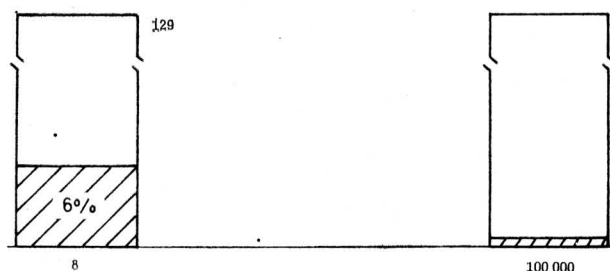
VHB
Parenterální expozice a profylaxe globulinem
(nemocní z počtu sledovaných)

INFEKČNÍ VPICHY U PERSONÁLU

(Grady 1975)



(See, 1975) předběžná za 6 měsíců



1. počet sledovaných ve skupině
2. titry anti HBs v použitých globulinových preparátech

ně tak jako u nemocničního personálu (graf 4) po drobných nehodách — např. vpichy a jiná drobná poranění (5, 10, 37). V obou těchto skupinách byla též potvrzena naprostá neúčinnost normálního GG, o čemž svědčí i další práce (14, 18, 22, 32, 38). Otázka efektu profylaxe u nemocničního personálu v kontaktu s VHB bez prokázané inokulace (graf 5) zůstává naproti tomu otevřena (20, 33), což se zdá ve srovnání s předchozími údaji poněkud paradoxní. Některé z uvedených prací jsou bohužel zatíženy nedostatkem řádné kontrolní skupiny.

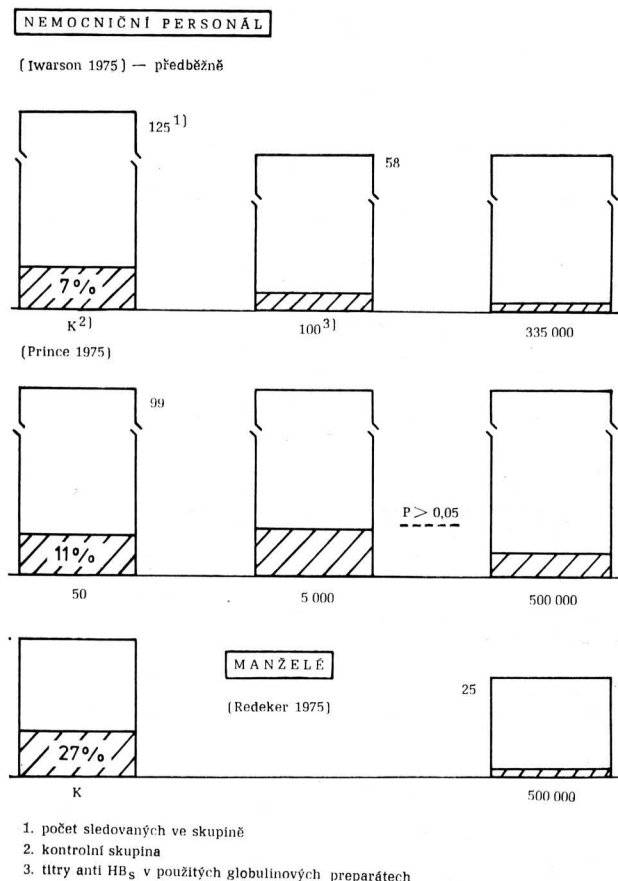
Aktivní imunizace

Zatímco o aktivní imunizaci proti VHA nejsou zatím zprávy, jsou u VHB k dispozici Krugmanovy (24, 25, 26) údajně příznivé výsledky po vakcinaci tepelně inaktivovaným sérem nemocných VHB v sestavě čelenžovaných „dobrovolníků“ z ústavu pro duševně choré děti (graf 6). Při náročnější kritice však tato práce nezůstává bez námitek. Nejde o randomizovanou studii, chybí kritéria subjektivního i objektivního klinického hodnocení, jakož i kvantitativní aspekty prezentovaných laboratorních výsledků. Rozdíly mezi pokusnou a

Graf 5

Literatura

VHB
 Profylaxe globulinem u kontaktů
 (nemocní z počtu sledovaných)



kontrolní skupinou nejsou statisticky významné.

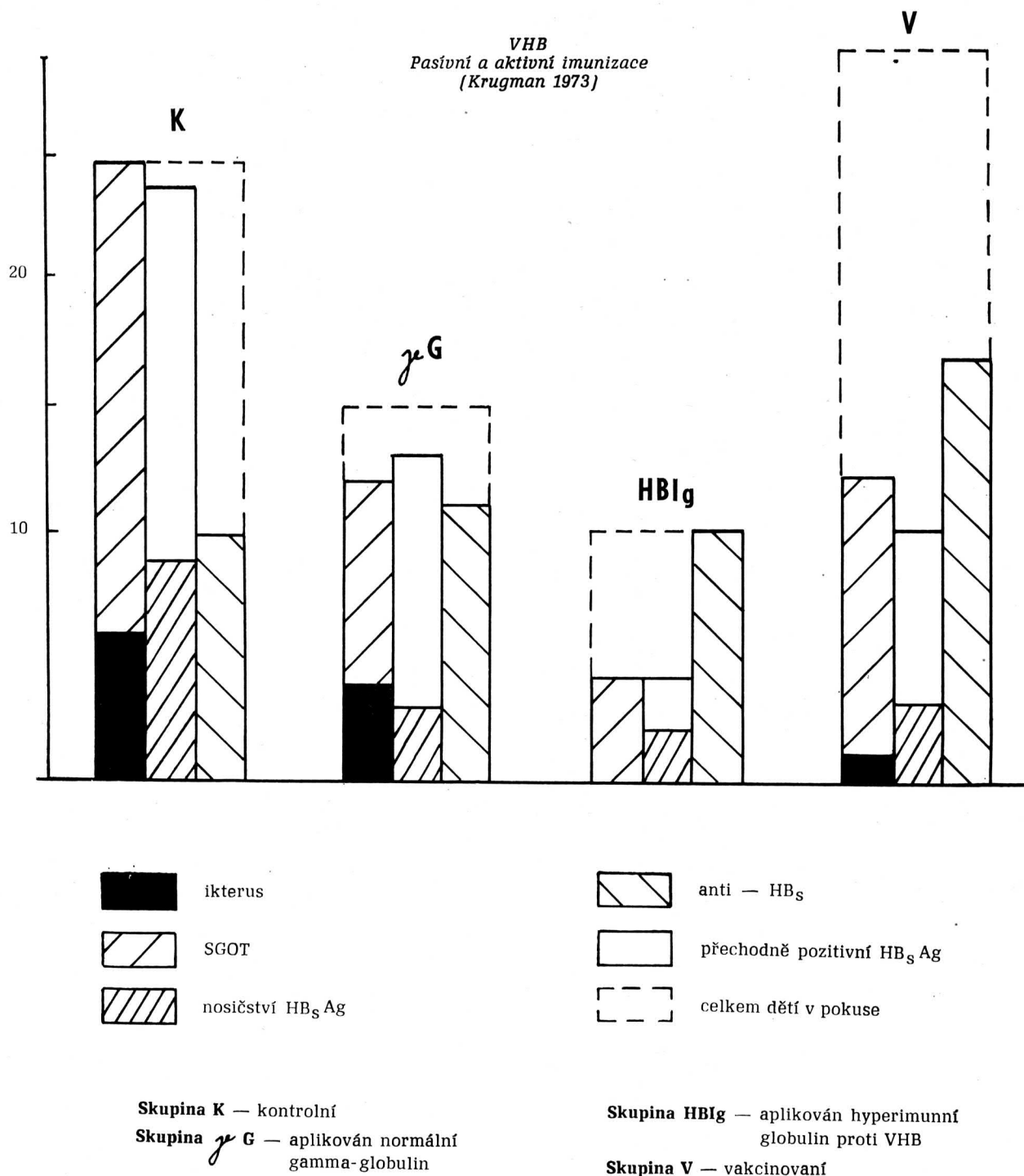
Purcell [34] úspěšně imunizoval šimpanze subjednotkovou vakcínou, perspektivní se zdá vakcína obsahující polypeptid, HB_sAg vázané na nosiče — tzv. syntetická vakcína [17, 46]. Širší využití vakcíny je však zatím limitováno možnostmi produkce antigenu (prozatím ve směs neúspěšná kultivace viru hepatitidy B).

Závěr

Incidence virové hepatitidy má celosvětově stoupající trend. Jsou prezentovány některé novější poznatky týkající se epidemiologie onemocnění, se záměrným vypuštěním charakteristiky infekčních agens a klinických projevů. Úspěšný boj proti onemocnění virovou hepatitidou spatřujeme především v účinné prevenci, která bude zahrnovat plné využití nejnovějších citlivých diagnostických metodik, soustavné dodržování základních hygienických návyků, kvalitně prováděnou sterilizaci a dezinfekci a racionální profylaktickou aplikaci globulinových preparátů. Vývoj dále směřuje ke komplexní surveillanci virové hepatitidy s využitím imunologických přehledů a účinné vakcíny.

- Almeida, June D. - Chisholm, G. D. - Kulatilake, E. A., Lancet, 2, 1971, s. 849.
- Brachott, D. - Mosley, D. - Lipschitz, J. W. et al., Transfusion, 12, 1972, s. 389.
- A Cooperative study., Arch. Intern. Med., 128, 1971, s. 723.
- Couroucé - Pauty, Anne M. - Delons, Simone - Soulier, J. P., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 375.
- Desmyter, J. - Breadburne, A. F. - Vermynen, C., et al., Lancet, 2, 1975, s. 377.
- Dienstag, J. L. - Feinstein, S. M. - Kapikian, A. Z., et al., Lancet, 1, 1975, s. 765.
- Feinman, S. V. - Krasnitzki, O. - Sinclair, J. C., et al., J. Lab. Clin. Med., 85, 1975, s. 1042.
- Francis, T. I. - Bull, N. Y. Acad. Med., 51, 1975, s. 501.
- Garibaldi, R. A. - Hatch, F. E. - Bisno, A. L., J.A.M.A., 220, 1972, s. 963.
- Grady, G. F. - Lee, Virginia A., N. Engl. J. Med., 293, 1975, s. 1067.
- Grady, G. F., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 369.
- Gravelle, et al., J. Inf. Dis., 131, 1975, s. 167.
- Grob, P. J. - Jemelka Helen, Lancet, 1, 1971, s. 206.
- Grossman, E. B. - Stewart, S. C. - Stokes, J., J.A.M.A., 129, 1945, s. 991.
- Heathcote, J. - Gotean, P. et al., Lancet, 2, 1974, s. 370.
- Hersh, T., N. Engl. J. Med., 285, 1971, s. 1363.
- Hilleman, M. R. - Buynack, E. B. - Roehm, R. R., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 401.
- Holland, P. - Robinson, R. M. - Schmidt, P. J., et al., J.A.M.A., 196, 1966, s. 471.
- Irwin, G. R. - Allen, A. M. - Bancroft, W. M., Infect. Immun., 11, 1975, s. 142.
- Iwarson, S. - Kjehlman, H. - Ahlmén, J. et al., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 385.
- Kahlich, R. - Paleček, A. - Caha, J. et al., Čs. Epidem., v tisku.
- Katz, M. - Rodriguez, J. - Ward, R., N. Engl. J. Med., 285, 1971, s. 925.
- Krugman, S. - Giles, Joan P. - Hammond, J., J.A.M.A., 200, 1967, s. 365.
- Krugman, S. - Giles, Joan P. - Hammond, J., J.A.M.A., 217, 1971, s. 41.
- Krugman, S. - Giles, Joan P., N. Engl. J. Med., 288, 1973, s. 755.
- Krugman, S., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 331.
- Krugman, S. - Friedman, A. - Lattimer, G., N. Engl. J. Med., 292, 1975, s. 1141.
- Landrigan, P. J. - Haber, D. H. - Murphy, G. D. et al., J.A.M.A., 223, 1973, s. 74.
- Papavangelou, G. - Trichopoulos, D. - Kremastinou, T., Brit. Med. J., 2, 1974, s. 256.
- Polánecký, V. - Schön, E. - Válek, A. et al., Ref. na celostátním sjezdu čs. mikrobiologů, Nový Smokovec, 1973.
- Pollock, T. M. - Reid, D., Brit. Med. J., 3, 1968, s. 45.
- Prince, A. M. - Brotman, B. - Grady, G. F. et al., Lancet, 2, 1974, s. 241.
- Prince, A. M. - Szumness, W. - Mann, Margaret K., N. Engl. J. Med., 293, 1975, s. 1063.
- Purcell, R. H. - Gerin, J. L., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 395.
- Raška, K., Bull. Čs. Spol. Mikrobiol., XII, 1972, 5, s. 14.
- Redeker, A. G. - Mosley, J. W. - David, M. D. et al., N. Engl. J. Med., 293, 1975, s. 1055.
- Seef, L. B. - Wright, E. C. - Finkelstein, J. L. et al., Lancet, 2, 1975, s. 949.

Graf 6



38. Seef, L. B. - Zimmerman, H. J. - Wright, E. C. et al., Gastroenterol., 64, 1973, s. 64.
 39. Sherlock, Sheila, Brit. Med. Bull., 28, 1972, 2, s. 109.
 40. Schweitzer, J. L., Amer. J. Med. Sci., 270, 1975, s. 287.
 41. Skobulovič, G. V., Žurn. Mikrobiol. Epidem. Imunol., 1972, 2, s. 65.
 42. Stevens, C. E. - Palmer Beasley, R. - Tsui, Julia et al., N. Engl. J. Med., 292, 1975, s. 771.

43. Tanno, H. - Fay, O. - Ronconi, M., Lancet, 2, 1972, s. 726.
 44. Villarejos, V. M., N. Engl. J. Med., 291, 1974, s. 1357.
 45. Ward, R. - Brochet, P. - Wright, A. et al., Lancet, 2, 1972, s. 726.
 46. Zuckerman, A. J. - Howard, C. R., Bull. N. Y. Acad. Med., 51, 1975, s. 491.