

616.988.52.E

SOUČASNÉ POZNATKY K VIROVÉ HEPATITIDĚ TYPU E

Plk. prof. MUDr. Miroslav ŠPLIŇO, DrSc., ¹plk. doc. MUDr. Ludvík KOSTRHUN, CSc., kpt. MUDr. Roman PRYMULA, mjr. MUDr. Jiří BERAN, CSc.

Vojenská lékařská akademie J. E. Purkyně, Hradec Králové
(rektor: plk. prof. MUDr. Josef Fusek, DrSc.)

¹Infekční oddělení Ústřední vojenské nemocnice Praha
(náčelník: plk. doc. MUDr. Ludvík Kostrhun, CSc.)

Virové hepatitidy jsou kosmopolitně rozšířená virová onemocnění závažná svým průběhem i svými následky. Kauzální etiologická léčba není zatím známa a i dosavadní protiepidemická a profylaktická opatření neovlivní jejich incidenci významným způsobem. Celá problematika zůstává předmětem intenzivního studia.

Virovou hepatitidou rozumíme v současné době akutní (event. chronické) zánětlivé poškození jaterního parenchymu vyvolané infekcí specifickými viry s primárním hepatotropismem. Zavedení přesné etiologické diagnostiky virové hepatitidy A i B vedlo ke zjištění, že existuje ještě další typ virové hepatitidy, která není působena žádným z dosud známých hepatotropních virů. V současné době se již vžila klasifikace a označování hepatitid jednotlivých typů velkými písmeny (virová hepatitida A (VHA), virová

hepatitida B (VHB), virová hepatitida non-A, non-B (VH NAB), virová hepatitida delta (VHD) (8).

Ostatní virové hepatitidy s různě vyjádřenou klinickou manifestací vznikají v souvislosti s infekcí herpetickými viry (EB virus, cytomegalovirus) nebo jsou tzv. "reaktivními hepatitidami" v průběhu nejrozličnějších infekčních chorob.

Jedním z podstatných článků kontroly virových hepatitid je spolehlivá, přesná a včasná diagnostika. Ta podmiňuje účinnost a efektivnost protiepidemických opatření a stále více i terapeutické postupy.

Rozpoznání akutního jaterního zánětu při typické anamnéze s využitím screeningového biochemického vyšetření moči a krevního séra se nepovažuje za příliš obtížné.

Nejdůležitějším zdravotnicko-vědeckým problémem současné doby je však otázka hepatitidy NANB. Původci tohoto syndromu byly již částečně identifikovány, vlastní diagnóza se však opírá o předpokládaný způsob přenosu. Tzv. parenterální typ VH NANB se přenáší transfúzí krve nebo krevních derivátů a parenterálními výkony - označuje se jako virová hepatitida typu C (VHC). Epidemický typ VH NANB se přenáší širokými možnostmi mechanismu alimentárního přenosu, zvláště fekálně-orálním způsobem, a je označován jako hepatitida typu E (VHE).

Problematika virové hepatitidy E se zdála do nedávné doby ne příliš aktuální pro evropské podmínky. Epidemie VHE byly totiž až dosud popisovány z oblastí indického subkontinentu (Indie, Barma, Thajsko, Nepál), z jižních oblastí bývalého SSSR (Turkmenie), z východní Afriky (Somálsko, Súdán) a nejnověji i z Jižní Ameriky (Mexiko). Všem epidemiím byly společné některé charakteristické rysy (5, 10, 11, 13, 16, 17, 18, 19):

- výrazná explozivnost nákazy
- nejvyšší nemocnost v kategorii 15-29 let
- nerovnoměrnost teritoriálního postižení obyvatelstva
- klinická závažnost průběhu s nápadně vysokou letalitou gravidních žen na fulminantní selhání jater (v průměru až 16 %)
- pravidelný nález fekální kontaminace pitné vody
- hrubé nedostatky v zásobování vodou a odstraňování splaškových vod na začátku období dešťů.

V Evropě byly až dosud popsány jen sporadické případy v souvislosti s požitím korýšů (14).

Problematika VHE může být aktuální v současné době i v budoucnu i pro naše občany. V období politické destabilizace a lokálních etnických konfliktů dochází k stále větší migraci obyvatel, jejich soustředování v uprchlických táborech a rozsáhlé devastaci sídlišť a jejich hygienického vybavení.

Příslušníci české armády se podílejí a zřejmě budou dále podílet na akcích mírových sborů OSN a budou působit (nebo již působí) v oblastech, kde se VHE endemicky vyskytuje.

Výmluvným příkladem je následující kazuistika:

V době od října 1988 do března 1989 probíhala epidemie ve vojenském táboře v severní Etiopii. Cestou přenosu byla voda. Úhmem se jednalo o 423 hospitalizovaných nemocných. Klinický průběh byl poměrně lehký, bez výskytu fulminantních forem či smrti. Nejprve byla všechna séra testována na anti-HAV-IgM s negativním výsledkem a na HBsAg s pozitivitou v 13 %, 2 % byla následně pozitivní na IgM anti-HBc. U 93 % pacientů však byla zjištěna pozitivita anti-HEV v kontrastu s 3 % u kontrolního asymptomatického souboru (3).

Proto považujeme za vhodné předložit některá základní klinicko-epidemiologická fakta tohoto onemocnění.

Původcem nákazy je virus o velikosti 27-34 nm (15) obsahující vláknitý RNA. Virová partikule nemá obal a řadí se do skupiny calicivirusů. Sérologicky je tento virus odlišný od ostatních hepatálních virů (2, 4). Výzkumy na molekulární úrovni prokazují existenci nejméně dvou odlišných kmenů (HEV Barma neboli "Starý svět" a HEV Mexiko neboli "Nový svět"). Porovnání těchto dvou kmenů přineslo identifikaci a lokalizaci oblastí s odlišnými nukleovými a aminokyselinovými sekvencemi, které

byly již dříve avizovány v oblasti nestrukturovaného genu(ů) ORF1 (12).

Zdrojem nákazy je člověk, ať již ke konci inkubační doby (2-9 týdnů, nejčastěji 6 týdnů), manifestně, či inaparentně nemocný.

VHE se šíří fekálně-orální cestou. Časté jsou vodní epidemie. Vnímavost je všeobecná. Attack rate je nejvyšší u mladých dospělých, nižší u dětí a starých lidí.

Klinická diagnóza vychází z klinického obrazu VHE, který se obecně neliší od průběhu a kliniky VHA. Všeobecně se udává však intenzivnější výskyt některých subjektivních i objektivních projevů.

Klinicky manifestní onemocnění VHE probíhá stejně jako u VHA ve formě anikterické (v některých epidemiích převažuje), ikterické a cholestatické a fulminantní.

U VHE jsou všeobecně výrazné prodromy (horečnaté "chřipkové", gastrointestinální, kloubní, kožní a nervové). U VHE podle dosavadních referencí převažují prodromy gastrointestinální, event. obecné projevy virové infekce (teplota, bolesti svalů, katarální slizniční projevy).

Ikterická forma VHE je pak subjektivní fyzikální a laboratorní projev zánětlivého postižení jater. Patří sem změny barvy moči a stolice, zvětšení a bolestivost jater a sleziny. Ikterus se rozvíjí u VHE rychle a může dosahovat i vyšších hodnot nepřímé bilirubinémie. Akutní fáze trvá různě dlouho, u VHE zpravidla 4-8 týdnů pozvolným ústupem ikteru. Bilirubinémie může klesat rychleji než aktivita indikátorových transferáz (AST, ALT).

Fulminantní hepatitida je výrazem náhlého masivního zániku hepatocytů. Etiopatogenetický výklad je u VHE nejednotný, předpokládá se generalizovaná autoimunní reakce, u gravidních žen pak zvýšené metabolické nároky a sklon k poruchám acidobazické rovnováhy (5).

V úvodní fázi fulminantního zvratu převládají neuro-psychické projevy jaterní encefalopatie, rostoucí ikterus a zvýšená krvácivost sliznic a podkoží. V laboratorním nálezu přistupují znaky retence dusíkatých látek, nedostatečné detoxikace produktů bakteriálního štěpení bílkovin v gastrointestinálním traktu a zvyšuje se odpad aminokyselin v moči. Postupně se rozvíjí hepatorenální syndrom (5, 18).

Celková letalita infekce je 1-2 %, ale výrazně vyšší je právě u těhotných žen - 10-20 % (hlavně v třetím trimestru). Vysoký je i podíl fetálních komplikací (16, 19).

Laboratorní vyšetřování má obvykle dvě fáze. V první vylučujeme etiologii VHA, VHB, VHC. V druhé fázi musíme vyloučit ostatní možné hepatotropní agens (EBV, CMV, původce exotických virových onemocnění), která způsobují hepatitidu jako komplikaci celosystémového onemocnění (Marburg, Ebola, Lassa, Rift Valley, žlutá zimnice), ale i možné původce bakteriálního původu (např. leptospira) a v neposlední řadě činitele neinfekčního rázu (1). V současné době však dochází k zásadnímu obratu ve smyslu možné kauzální diagnostiky. Přestože komerční sety dosud k dispozici nejsou, řada studií předkládá již poměrně pestrý škálu diagnostických možností. Např. imunoelektronická mikroskopie HEV ve stolici (15), detekce IgM a IgG anti-HEV metodou ELISA (3, 7), případně zjišťování IgM a IgG anti-HEV metodou Western blotting (6).

Posledně uvedený test má dostatečnou senzitivitu i specifitu. Na souboru pacientů z celého světa s diagnó-

zou akutní virové hepatitidy typu non-A, non-B, non-C byly IgG protilátky detekovány v 93 % a u 89 až 100 % pacientů přetrvávala pozitivita 1-24 měsíců po začátku onemocnění. IgM protilátky byly detekovány u 73 % pacientů 26 dní po počátku onemocnění, u 50 % v rozmezí 1-4 měsíců, v 6 % po dobu 6-7 měsíců a u žádného pacienta 8 měsíců po začátku onemocnění (6).

Epidemiologická diagnostika

VHE se u nás nevyskytuje. Jedná se o ekologicky determinovanou nákazu spojenou s fekálním znečištěním vody. Velká epidemie byla například v Dillí od prosince 1955 do ledna 1956, kdy onemocnělo asi 30 000 obyvatel za 6-7 týdnů po proběhlých velkých záplavách. Endemicky se vyskytuje v jihovýchodní Asii, kde většina běžných sporadických virových hepatitid je VHE. Nejvyšší výskyt je v Nepálu, Barmě, Indonésii, Thajsku, Pákistánu, severní a východní Africe a v Mexiku (4, 7, 12, 15).

Terapie u VHE vychází z dosud známých režimových a medikamentózních postupů dobře známých i u ostatních typů hepatitid. Epidemický výskyt VHE by ovlivňoval i možné reálné způsoby terapie, která by se omezovala na klidový režim a základní dietní opatření, event. s podáváním různých hepatoprotektivních léků.

Užití kortikoidů by podle dosavadních zkušeností přineslo spíše prodloužení replikace viru, oddálení jeho eliminace z organismu. Dochází jen ke zkrácení ikterického období a snížení jaterní enzymatické aktivity, při vysazení léčby jsou relapsy i recidivy pravidelným náletem.

Léčení jaterního selhání při fulminantní hepatitidě by sledovalo zachování vodní elektrolytové acidobazické a energetické rovnováhy. Léčba by musela být komplexní a při vyšším počtu nemocných je organizačním i technickým problémem. V současné době by se omezovala na masivní podání kortikoidů (např. 10-15 mg Hydrocortizonu na kg hmotnosti a den) již při prvních známkách hrozícího jaterního selhání. Tato terapie by byla doplněna podáváním tzv. "větvených" aminokyselin (valin, leucin, isoleucin) - infuze NUTRAMIN-VLI. Krvácivé komplikace by bylo možno zvládnout transfuzemi čerstvé krve nebo podáním prokoagulačních faktorů. Aplikace ostatních, zvláště tzv. auxiliárních postupů (hemadsorbce na aktivní uhlí nebo pryskyřice, ev. použití plazmaferézy), by byla možná zřejmě jen u jednotlivých případů.

Klíčovými faktory ve vztahu k úspěšnému boji s VHE se jeví potřeba jednoduchého, nepřiliš nákladného sérologického testu, ochrana systému zásobování vodou před fekální kontaminací, odpovídající chlorace a/nebo převařování pitné vody, zdravotní výchova a dodržování hygienických zásad, zejména v oblastech s vysokým rizikem (17).

Souhrn

Virové hepatitidy jsou závažná onemocnění s těžkým průběhem i následky, které mají srovnatelný klinický

obraz při různých původcích. V posledních letech se podařilo částečně identifikovat původce virové hepatitidy typu E. Tato hepatitida se svými základními charakteristikami podobá virové hepatitidě typu A, avšak má svá specifika (častý výskyt vodních epidemií, výrazná explozivnost, nejvyšší nemocnost v kategorii 15-29 let, endemický výskyt v oblastech Indie, Barma, Thajsko, Nepál, Turkmenie, Somálsko, Súdán, Egypt, Mexiko, klinická závažnost průběhu s vysokou letalitou u gravidních žen, vysoké procento fetálních následků).

Literatura

1. BENDA et al.: Laboratorní diagnostika virových hepatitid. Praha, Avicenum 1989. 128 s.
2. BRADLEY, D. W. et al.: Hepatitis-E Virus Genome - Molecular Features, Expression of Immunoreactive Proteins and Sequence Divergence. *J. of Hepatol.*, 13, 1991, s. 152-154.
3. DIALLO, A. et al.: Hepatitis-E-Virus-Associated Antigen - Improved Detection in Stools by Protein Fv Removal. *Res. in Virol.*, 142, 1991, s. 449-459.
4. DONEADEBROISE, B.: Non-A-Hepatitis Non-B-Hepatitis Viruses - Serologic Diagnosis. *Acta gastroenterol. belg.*, 54, 1991, s. 242-247.
5. Enterálně přenosná NANB hepatitida ve Východní Africe. *Morbidity and Mortality*, 36, 1987, č. 16, s. 241-244.
6. FAVOROV, M. O. et al.: Serologic Identification of Hepatitis-E Virus Infections in Epidemic and Endemic Settings. *J. med. Virol.*, 36, 1992, s. 246-250.
7. GOLDSMITH, R.: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for Diagnosis of acute Sporadic Hepatitis-E in Egyptian Children. *Lancet*, 339, 1992, s. 328-331.
8. HAVLÍK, J. et al.: Infektologie, Praha, Avicenum 1990. 377 s.
9. HELCL, J. - HAZUKA, V. - PEČENKOVÁ, I.: Virové hepatitidy. Praha, Avicenum 1986. 136 s.
10. MICHALJOV, M. et al.: Virusnyj gepatitid ni A ni B - problemy izučeniya. *Vop. Virus*, 1984, č. 4, s. 389-399.
11. RAMALINGASWAMI, V., PURCELL, R.: Waterborne non A non B hepatitis *Lancet*, 1, 1988, č. 8585, s. 571-573.
12. REYES, G.R. et al.: Hepatitis-E Virus - Comparison of New and Old-World Isolates. *J. Hepatol.*, 13, 1991, s. 155-161.
13. ŠACHGTIĐJAN, I. V. et al.: Epidemiologičeskije osobennosti virusnovo gepatita ni A ni B s fekaloralnym mechanizmom perezdači. *Vop. Virus*, 1986, č. 2, s. 175-179.
14. TABOR, E.: The three viruses of non A non B hepatitis. *Lancet*, 1, 1985, s. 743-745.
15. TICEHURST, J.: Association of Hepatitis-E Virus with an Outbreak of Hepatitis in Pakistan - Serologic Responses and Pattern of Virus Excretion. *J. med. Virol.*, 36, 1992, s. 84-92.
16. TSEGA, E. et al.: Acute sporadic viral hepatitis in Ethiopia: causes, risk factors, and effects on pregnancy. *Clin. Infect. Dis.*, 14, 1992, s. 961-965.
17. TSEGA, E. et al.: Outbreak of acute hepatitis E virus infection among military personnel in northern Ethiopia. *J. med. Virol.*, 34, 1991, s. 232-6.
18. VELASQUEZ, O. et al.: Epidemic transission of enterically transmitted non A non B hepatitis in Mexico, 1986-1987. *JAMA*, 263, 1990, č. 24, s. 3281-3285.
19. XIA, X.: An epidemiologic survey on a type E hepatitis outbreak. *Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih*, 12, 1991, s. 257-260.

Klíčová slova: Virová hepatitida typu E; Hepatitida nonA-nonB.

Do redakce došlo 27. 11. 1993