



Názov:

Akútne vírusové hepatitídy

Autori:

doc. MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.

prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Špecializovaný odbor:

Infektológia

Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky podľa § 45 ods. 1 písm. c) zákona 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov v znení neskorších predpisov vydáva štandardný postup:

Akútne vírusové hepatitídy

Číslo ŠP	Dátum predloženia na Komisiu MZ SR pre ŠDTP	Status	Dátum účinnosti schválenia ministrom zdravotníctva SR
0138	11. marec 2021	Schválené	15. máj 2021

Autori štandardného postupu

Autorský kolektív:

doc. MUDr. Zuzana Paraličová, PhD.; prof. MUDr. Ivan Schréter, CSc.

Odborná podpora tvorby a hodnotenia štandardného postupu

Prispievatelia a hodnotitelia: členovia odborných pracovných skupín pre tvorbu štandardných diagnostických a terapeutických postupov MZ SR; hlavní odborníci MZ SR príslušných špecializačných odborov; hodnotitelia AGREE II; členovia multidisciplinárnych odborných spoločností; odborný projektový tím MZ SR pre ŠDTP a patientske organizácie zastrešené AOPP v Slovenskej republike; Inštitút zdravotníckej politiky; NCZI; Sekcia zdravia MZ SR, Kancelária WHO na Slovensku.

Odborní koordinátori: MUDr. Peter Bartoň; MPH; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH

Recenzenti

členovia Komisie MZ SR pre ŠDTP: MUDr. Peter Bartoň; PharmDr. Zuzana Baťová, PhD.; PharmDr. Tatiana Foltánová; prof. MUDr. Jozef Holomán, CSc.; doc. MUDr. Martin Hrubisko, PhD., mim.prof.; MUDr. Jana Kelemenová; MUDr. Branislav Koreň; prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc.; PhDr. Mária Lévyová; doc. MUDr. Jozef Kalužay, PhD. ; Mgr. Katarína Mažárová; prof. MUDr. Mariana Mrázová, PhD., MHA; MUDr. Mária Murgašová; Ing. Jana Netriová, PhD. MPH; Mgr. Renáta Popundová; MUDr. Ladislav Šinkovič, PhD., MBA; prof. MUDr. Mária Šustrová, CSc.; MUDr. Martin Vochyan; MUDr. Andrej Zlatoš; prof. MUDr. Jozef Šuvada, PhD., MPH, MBA;

Technická a administratívna podpora

Podpora vývoja a administrácia: Ing. Peter Čvapek, Mgr. Barbora Vallová, Mgr. Ľudmila Eisnerová; Mgr. Mário Fraňo, JUDr. Marcela Virágová, MBA, Ing. Marek Matto, prof. PaedDr. PhDr. Pavol Tománek, PhD., MHA, JUDr. Ing. Zsolt Mánya, PhD., MHA, Ing. Mgr. Liliana Húsková, Ing. Zuzana Poláková, Mgr. Tomáš Horváth, Ing. Martin Malina, Ing. Katarína Krkošková, Mgr. Miroslav Hečko, Mgr. Anton Moises, PhDr. Dominik Procházka, Ing. Andrej Bóka

Podporené grantom z OP Ľudské zdroje MPSVR SR NFP s názvom: "Tvorba nových a inovovaných postupov štandardných klinických postupov a ich zavedenie do medicínskej praxe" (kód NFP312041J193)

Kľúčové slová

akútna vírusová hepatitída, hepatitída A, hepatitída B, hepatitída C, hepatitída D, hepatitída E

Zoznam skratiek a vymedzenie základných pojmov

Skratky vybraných hepatotropných vírusov

HAV	vírus hepatitídy A
HBV	vírus hepatitídy B
HCV	vírus hepatitídy C
HDV	vírus hepatitídy D
HEV	vírus hepatitídy E

Označenia chorôb

AVH	akútna vírusová hepatitída
HA	hepatitída A
HB	hepatitída B
HC	hepatitída C
HD	hepatitída D
HE	hepatitída E

Diagnostika – vybrané biochemické vyšetrenia, sérologické a virologické markery

ALP	alkalická fosfatáza
ALT	alanínaminotransferáza
Anti-HAV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy A triedy IgG
Anti-HAV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy A triedy IgM
Anti-HBc IgG	protilátky proti c antigénu vírusu HB triedy IgG
Anti-HBc IgM	protilátky proti c antigénu vírusu HB triedy IgM
Anti-HBe	protilátky proti e antigénu vírusu hepatitídy B
Anti-HBs	protilátky proti s antigénu vírusu hepatitídy B
Anti-HCV	protilátky proti vírusu hepatitídy C
Anti-HEV IgG	protilátky proti vírusu hepatitídy E triedy IgG
Anti-HEV IgM	protilátky proti vírusu hepatitídy E triedy IgM
AST	aspartátaminotransferáza
CRP	C-reaktívny proteín
GMT	glutamínaminotransferáza
HBeAg	antigén e vírusu hepatitídy B
HBsAg	povrchový antigén vírusu hepatitídy B
HBV DNA	deoxyribonukleová kyselina vírusu hepatitídy B
HCV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy C
HDV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy D
HEV RNA	ribonukleová kyselina vírusu hepatitídy E
INR	medzinárodný normalizovaný pomer
PCR	reťazová polymerázová reakcia

Antivírusová liečba

ETV	entekavir
LAM	Lamivudin
NA	nukleotidové/ nukleozidové analógy
TAF	tenofovir alafenamide
TDF	tenofovir disoproxil fumarát
INÉ	
EASL	Európska asociácia pre štúdium pečene EASLEASL

Kompetencie

Odborná starostlivosť o pacientov s akútnymi vírusovými hepatitídami spadá do kompetencie lekárov so špecializáciou v špecializačnom odbore infektológia, ktorí sa podieľajú na diferenciálno-diagnostickom postupe a liečbe pacienta. Dôležitú úlohu majú aj lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo pre dospelých, všeobecné lekárstvo pre deti a dorast, tropická medicína a pediatria, ktorí sa podieľajú na záchyťte pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou. Sestra vykonáva a koordinuje ošetrovateľskú starostlivosť poskytovanú metódou ošetrovateľského procesu v súčinnosti s ostatnými členmi multidisciplinárneho tímu poskytujúceho starostlivosť pacientovi. Terénny pracovník odboru epidemiológia vyhľadáva kontakty.

Úvod


Akútna vírusová hepatitída je akútne ochorenie vyvolané primárne hepatotropnými vírusmi. Nateraz je známych 5 typov vírusových hepatitíd, ktoré sa označujú veľkými písmenami abecedy: hepatitída A, B, C, D, E. Všetky typy môžu prebiehať pod klinickým obrazom akútnej hepatitídy, ktorý sa medzi jednotlivými typmi výraznejšie nelíši. Asymptomatické infekcie sú častejšie ako symptomatické.

Hepatitídy B, C a D môžu po akútnej infekcii prejsť do chronickej hepatitídy. Pri hepatitíde E bola chronická hepatitída pozorovaná ojedinele u imunokompromitovaných pacientov. Hepatitída A do chronickej infekcie neprechádza. Akútna vírusová hepatitída je zvyčajne samolimitujúce ochorenie, ktoré aj bez špecifickej liečby spontánne odznie.

K zápalovým zmenám v pečeni môže dôjsť aj pri infekcii spôsobenej vírusmi EBV, CMV, HSV, rubeoly, mumpsu, varicella-zoster, žltej zimnici, coxackie vírusmi typu B či adenovírusmi. Tieto nákazy však nepatria do skupiny vírusových hepatitíd. Účelom štandardného diagnostického postupu je usmernenie lekárov, ktorí sa podieľajú na záchyťte pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou. Sú nimi hlavne lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo a lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore pediatria. Zároveň je určený aj pre lekárov so špecializáciou v špecializačnom odbore infektológia, ktorí sa podieľajú na diferenciálno-diagnostickom postupe a liečbe pacienta.


Tento štandardný postup vznikol metodologicky, adaptáciou odporúčaní klinického postupu Európskej asociácie pre štúdium pečene pre uvedené typy hepatitíd (zoznam v literatúre).

Tabuľka č. 1

Stupeň dôkazov a odporúčanií uvedených pri liečbe HB	
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY	
Stupeň dôkazu	
I	Randomizované, kontrolované štúdie
II-1	Kontrolované štúdie bez randomizácie Kohortné alebo prípadové analytické štúdie
II-3	Viacnásobné časové rady, dramatické nekontrolované experimenty
III	Stanoviská rešpektovaných autorít, opisná epidemiológia
Stupeň odporúčania	
1	Silné odporúčanie: Predpokladané faktory, ktoré ovplyvnili silu odporúčania, zahŕňali kvalitu dôkazov, predpokladaný prínos pre pacienta a náklady
2	Slabšie odporúčanie: Variabilita v preferenciách a hodnote alebo väčšia neistota: pravdepodobnejšie je slabé odporúčanie zaručené. Odporúčanie sa navrhuje s menšou istotou: vyššie náklady alebo spotreba zdrojov

Zdroj: EASL Guideline 2017

Tabuľka č. 2

Používaná klasifikácia dôkazov používaných pri liečbe HC a HE	
 ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY	
Stupeň dôkazu	
A - Vysoký	Ďalší výskum pravdepodobne nezmení našu dôveru v odhad účinku
B - Stredný	Ďalší výskum pravdepodobne bude mať významný vplyv na našu dôveru v odhad účinku a môže zmeniť odhad
C - nízky	Je pravdepodobné, že ďalší výskum bude mať významný vplyv na našu dôveru v odhad účinku a pravdepodobne sa zmení odhad. Akákoľvek zmena odhadu je neistá
Stupeň odporúčania	
1 - Silné odporúčanie	Faktory, ktoré ovplyvnili silu odporúčania, zahŕňali kvalitu dôkazov, predpokladaný prínos pre pacienta a náklady
2 - Slabé odporúčanie	Variabilita v preferenciách a hodnote alebo väčšia neistota. Odporúčanie sa navrhuje s menšou istotou: vyššie náklady alebo spotreba zdrojov

Zdroj: EASL Guidelines, 2018

Prevenčia

V prevencii vírusových hepatitíd je potrebné dodržiavať hygienicko-epidemické opatrenia na zabránenie prenosu ochorenia. Pri enterálne prenosných hepatitídach A a E je to hlavne dodržiavanie osobnej hygieny, zabezpečenie zdravotne nezávadnej pitnej vody a potravín a bezpečné odstraňovanie fekálií. Dôležitá je aj izolácia chorých a vyhľadávanie kontaktov, u ktorých sa zabezpečí lekársky dohľad. V prevencii hepatitídy E je dôležité nekonzumovať tepelne neupravené mäso.

Na prevenciu parenterálne prenosných hepatitíd B, C, D boli zavedené hygienické opatrenia v zdravotníckych zariadeniach na zabránenie parenterálneho prenosu, skriningové testovanie darcov krvi a tehotných žien, skriningové programy v rizikových skupinách a imunizácia. Potrebná je však aj edukácia obyvateľstva s cieľom znížiť rizikové správanie ako je užívanie intravenózných drog, tetovanie a piercing v nesterilných podmienkach a rizikové sexuálne správanie.

Aktívna imunizácia

Na aktívnu imunizáciu sú nateraz dostupné očkovacie látky proti hepatitíde A a proti hepatitíde B.

HA: Preventívne očkovanie proti hepatitíde A je na Slovensku odporúčané pre osoby so zvýšeným rizikom nákazy, ako sú zamestnanci infekčných oddelení, laboratórií, čističiek vôd a pred vycestovaním do endemických oblastí. Odporúčané je aj očkovanie dvojročných detí žijúcich v prostredí s nízkym hygienickým štandardom. Odporúča sa postexpozičné očkovanie neimúnnych kontaktov. K dispozícii je inaktivovaná vakcína, ktorá sa podáva intramuskulárne v dvoch dávkach s odstupom 6 - 12 mesiacov. Účinnosť vakcíny je minimálne 10 rokov.

HB: Očkovanie proti hepatitíde B je možné pre - aj postexpozične. V súčasnej dobe sa používa rekombinantná vakcína, ktorá sa podáva intramuskulárne v 3 dávkach, druhá dávka sa podáva 1 - 2 mesiace po prvej, tretia 6 mesiacov po druhej dávke. Povinné očkovanie bolo zavedené najprv v rizikových skupinách, ako sú napr. zdravotnícki pracovníci, deti HBsAg pozitívnych matiek, hemodialyzovaní pacienti, osoby zamestnané vo verejných domoch a podobne. V roku 1998 bolo na Slovensku zavedené celoplošné očkovanie novorodencov proti hepatitíde B, postupne sa doočkovávali 11 ročné deti narodené v rokoch 1994 - 1997. V súčasnej dobe máme teda preočkovanú populáciu mladých ľudí narodených od roku 1994. Očkovacia látka je súčasťou hexavakcíny.

K dispozícii je aj kombinovaná vakcína proti hepatitíde A aj B.

Epidemiológia

Akútne hepatitídy A a E sa prenášajú fekálne-orálnym spôsobom, vyskytujú sa sporadicky ale aj vo veľkých epidémiách, hlavne v oblastiach s nižšou životnou úrovňou a hygienickým štandardom. Hepatitídy B a C sa prenášajú parenterálne, vyskytujú sa celosvetovo a napriek významnému pokroku v ich liečbe a prevencii stále ohrozujú najmä, ale nie len, rizikové skupiny obyvateľstva. Hepatitída D sa vyskytuje len v koinfekcii s hepatitídou B, prenáša sa rovnakým spôsobom.

Hepatitída A: vírus hepatitídy A (HAV) sa vylučuje stolicou, a to už 2 - 3 týždne pred a až do 8 dní po objavení žltacky. Ochorenie sa prenáša fekálne-orálnou cestou, je to typická „choroba špinavých rúk“^{002E} Prenáša sa aj požitím kontaminovanej vody alebo potravín. Ochorenie je vysoko kontagiózne.

Hepatitída B: Vírus hepatitídy B (HBV) sa nachádza vo vysokých koncentráciách v krvi, hlavne v akútnej fáze ochorenia, ale aj pri chronickej hepatitíde B. Pre prenos vírusu je rizikový parenterálny a slizničný kontakt s infikovanou krvou. Hepatitída B sa prenáša krvou a krvnými derivátmi, riziková je intravenózna narkomania, používanie nesterilných ihliel pri tetovaní, lekárske zákroky, pri ktorých sa používajú nesterilné nástroje. Nákaza sa prenáša aj sexuálnou cestou a vertikálne z matky na dieťa. Vertikálne sa prenáša hlavne perinatálne, ale aj dojčením.

Hepatitída C: Hepatitída C (HC) sa podobne ako hepatitída B prenáša krvou. V minulosti bola HC najčastejšou potransfúznou vírusovou hepatitídou. Po zavedení skriningového vyšetovania darcov krvi počet potransfúzných HC klesol. V súčasnej dobe je najčastejšou cestou prenosu hepatitídy C intravenózne užívanie drog. U intravenózných narkomanov sa vyskytuje až 60 % nových prípadov hepatitídy C vo svete. Sexuálnou cestou sa HC prenáša len výnimočne. Riziko prenosu hepatitídy C pri heterosexuálnom styku je veľmi nízke, ale zvyšuje sa pri koinfekcii s HIV, obzvlášť u homosexuálnych mužov. Vyššie je aj pri inej pridruženej pohlavnej chorobe. Možný je aj vertikálny prenos hepatitídy C z matky na dieťa. Pripúšťa sa aj riziko prenosu HC úzkym kontaktom v rodine.

Hepatitída D: Vírus hepatitídy D (HDV) nie je schopný existencie bez prítomnosti vírusu hepatitídy B. Vnímavú skupinu pre hepatitídu D predstavujú iba osoby nakazené vírusom hepatitídy B. K prenosu ochorenia dochádza parenterálnou cestou, alebo úzkym telesným kontaktom. Prenos hepatitídy D sexuálnou cestou, alebo vertikálne je pomerne vzácny. Na Slovensku doteraz nebol diagnostikovaný ani jeden prípad hepatitídy D.

Hepatitída E: Vírus hepatitídy E (HEV) má 4 doteraz známe genotypy (1 - 4), pričom jednotlivé genotypy majú rozdielnu geografickú distribúciu aj odlišné cesty šírenia. Genotypy 1 a 2 sa vyskytujú hlavne v subtropických a tropických krajinách s nižším hygienickým štandardom, najmä v Ázii a Afrike. Infikujú výlučne človeka a nákaza sa šíri fekálne - orálnou cestou. Spôsobuje sporadické ochorenia i rozsiahle epidémie, ku ktorým dochádza po kontaminácii pitnej vody. V Európe sa genotypy 1 a 2 vyskytujú len ako importovaná nákaza. Na druhej strane genotyp 3 má celosvetové rozšírenie a je pôvodcom rastúceho počtu autochtónnych ochorení v Európe. Genotyp 4 je pomerne zriedkavý. Genotypy 3 a 4 sú typické zoonózy a predpokladá sa, že k humánnym nákazám dochádza po kontakte s infikovanými zvieratami, ale hlavne konzumáciou surového bravčového mäsa, pečene a klobás.

Ďalšie vírusové hepatitídy: Napriek značnému pokroku v diagnostike sa stále vyskytujú prípady hepatitíd, pri ktorých sa nezistila žiadna známa vírusová, autoimúnna či toxická príčina ochorenia, tzv. hepatitídy non A - E. V posledných desaťročiach bolo objavených niekoľko ďalších vírusov, ktoré sa prechodne pokladali za možných vyvolávateľov akútnej či chronickej hepatitídy, napr. vírusy hepatitídy F a G, TT a SEN vírusy. Ich potenciál pre vznik hepatitídy sa však neskôr nepotvrdil.

Patofyziológia

Vírusy hepatitíd A - E predstavujú rôznorodú skupinu vírusov, ktoré majú spoločnú schopnosť vyvolať zápalové až nekrotické zmeny v pečeni. K týmto zmenám môže dôjsť buď priamym cytotoxickým pôsobením vírusu, alebo častejšie vplyvom aktivácie imunitného systému.

Vírus hepatitídy A sa replikuje v hepatocytoch. Nie je priamo cytopatický a za pečeňové poškodenie je zodpovedná imunitná reakcia na infekciu. Uvádza sa, že za poškodenie hepatocytov je zodpovedná bunková imunita, zatiaľ čo cirkulujúce protilátky zabráňujú ďalšiemu šíreniu nákazy na neinfikované hepatocyty a iné orgány. Ochorenie zanecháva doživotnú imunitu.

Podobne aj HBV je hepatotropný vírus a nie je priamo cytopatický. Poškodenie pečene a vzostup transamináz nekoreluje s vírusovou náložou ale s intenzitou imunitnej reakcie. Zjednodušene sa dá povedať, že pokiaľ imunitná reakcia prebieha primerane energicky, infekcia prebieha ako mierne až stredne závažná akútna hepatitída so spontánnym zastavením replikácie vírusu a uzdravením. Až 95 % dospelých s akútnou hepatitídou B sa spontánne uzdraví. Pri zlyhaní vrodenej a adaptívnej imunitnej odpovedi, čo býva hlavne u infikovaných novorodencov, poškodenie hepatocytov je minimálne, ale vírus prežíva v napadnutých bunkách a pokračuje v replikácii, čo vedie k rozvoju chronickej infekcie.

V patogenéze hepatitídy C sa pravdepodobne uplatňuje kombinácia vplyvu priameho cytopatického účinku vírusu a imunitnej reakcie hostiteľa. Vírus po preniknutí do bunky uvoľňuje genóm do cytoplazmy a jadra a vedie infikovanú bunku k produkcii nových viriónov. Na rozdiel od HBV DNA sa HCV RNA nedokáže integrovať do genómu hostiteľskej bunky.


Klasifikácia

Podľa toho, aký vírus ochorenie spôsobil rozlišujeme:

- Akútnu vírusovú hepatitídu typu A,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu B,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu C,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu D,
- Akútnu vírusovú hepatitídu typu E.

Podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH 10 (revízia k 1.1.2018), sú vírusové hepatitídy označované kódmi B15 - B19 nasledovne:

Tabuľka č. 3

Vírusové hepatitídy označované kódmi B15-B19 (podľa medzinárodnej klasifikácie chorôb MKCH 10)	
	ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY
B15.-	Akútna hepatitída A
B15.0	Akútna hepatitída A s pečeňovou kómou
B15.9	Akútna hepatitída A bez pečeňovej kómy
B16.-	Akútna hepatitída B
B16.0	Akútna hepatitída B s Delta vírusom (koinfekcia), s pečeňovou kómou
B16.1	Akútna hepatitída B s Delta vírusom (koinfekcia), bez pečeňovej kómy
B16.2	Akútna hepatitída B bez Delta vírusu, s pečeňovou kómou
B16.9	Akútna hepatitída B bez Delta vírusu, bez pečeňovej kómy
B17.-	Iná akútna vírusová hepatitída
B17.0	Akútna Delta-vírusová (super) infekcia nosiča vírusu hepatitídy B
B17.1	Akútna hepatitída C
B17.2	Akútna hepatitída E
B17.8	Iná akútna vírusová hepatitída, bližšie určená
B17.9	Akútna vírusová hepatitída, bližšie neurčená
B18.-	Chronická vírusová hepatitída
B18.0	Chronická hepatitída B s Delta vírusom
B18.1	Chronická hepatitída B bez Delta vírusu
B18.2	Chronická hepatitída C
B18.8	Iná chronická vírusová hepatitída
B18.9	Chronická vírusová hepatitída, bližšie neurčená
B19.-	Vírusová hepatitída, bližšie neurčená
B19.0	Vírusová hepatitída s pečeňovou kómou, bližšie neurčená
B19.9	Vírusová hepatitída bez pečeňovej kómy, bližšie neurčená

Klinický obraz

Klinický priebeh je pri všetkých typoch akútnych vírusových hepatitíd podobný a na základe klinických príznakov nie je možné odlíšiť jednotlivé typy VH. Priebeh akútnej hepatitídy môže variovať od asymptomatickej nákazy až po fulminantnú hepatitídu so zlyhaním pečene. Udáva sa, že počet asymptomatických AH viacnásobne prevyšuje počet symptomatických infekcií.

Akútna hepatitída zvyčajne začína prodromálnymi príznakmi, ktoré predchádzajú nástup žltacky o 1 - 7 dní. V tomto prodromálnom štádiu býva horúčka, únava, malátnosť, bolesti hlavy, výrazné nechutenstvo, nauzea a zvracanie. Niekedy môžu byť bolesti kĺbov, hnačka i kašeľ. Po niekoľkých dňoch sa rozvíja ikterické štádium. Vzostup bilirubinémie sa najprv prejaví ako tmavý moč, následne sa do žltá sfarbia skléry a koža. Stolica býva svetlá. Po rozvoji žltacky zvyčajne dochádza k zmierneniu prodromálnych symptómov. Svrbenie ako príznak

cholestaty sa vyskytuje u menej ako 50 % chorých. Výnimočne sa môže vyskytnúť prechodný ascites.

V objektívnom náleze býva pravidelne prítomná zväčšená, bolestivá pečeň, zvyčajne elastickej, niekedy aj tuhej konzistencie. Laboratórne nachádzame zvýšenú aktivitu aminotransferáz, hlavne ALT, ktorej hladina zvyčajne dosahuje desiatky $\mu\text{kat/l}$. Pri ikterickej forme stúpa aj hladina bilirubínu. V ťažších formách dochádza k poruche tvorby koagulačných faktorov, čo sa prejaví predĺžením protrombínového času a INR. Pri cholestatickej forme bývajú zvýšené aj cholestatické enzýmy ALP a GMT. Dĺžka ochorenia je rôzna, ale zvyčajne po 2 - 3 týždňoch sa pacienti cítia lepšie, ustupuje žltacka, pečeň sa znižuje. K úplnej úprave laboratórných nálezov dochádza u väčšiny pacientov s HA za 2 mesiace a pri HB za 4 mesiace. Pretrvávajúca zvýšená hladina transamináz v rekonvalescencii viac ako 6 mesiacoch svedčí pre prechod do chronickej hepatitídy B resp. C.

Fulminantná hepatitída

Je závažná, našťastie zriedkavá forma, pri ktorej ochorenie rýchlo progreduje a vedie k pečeňovému zlyhaniu, čo sa prejaví koagulopatiou, encefalopatiou a edémom mozgu. Mortalita sa pohybuje okolo 70 %. Pri HA sa udáva výskyt fulminantnej hepatitídy na približne 0,3 %, pri HB v 0,1 - 0,6 %.

Diagnostika / Postup určenia diagnózy

V diagnostickom procese je potrebné postupovať v 3 krokoch:

1. Podozrenie na akútnu hepatitídu

Na akútnu hepatitídu myslíme pri typickom klinickom obraze (horúčka, celková slabosť, nechutenstvo, nauzea, +/- zvracanie, +/-tmavý moč, +/-ikterus). Dôležité je pátrať po epidemiologických súvislostiach. U pacientov so žltackou, u ktorých chýbajú typické subjektívne príznaky je potrebné zvážiť obštrukčnú príčinu žltacky, exogénne poškodenie pečene a dekompenzáciu chronického pečeňového ochorenia.

2. Laboratórne potvrdenie akútnej hepatitídy

Pre diagnózu akútnej hepatitídy je kľúčové vyšetrenie aminotransferáz (AST a ALT), ktoré bývajú výrazne zvýšené, aj na viac ako 10 násobok. Pomer AST a ALT (tzv. de Ritisov koeficient) vypovedá o závažnosti priebehu. Pri akútnych vírusových hepatitídach je zvyčajne < 1 , čo svedčí pre ľahší a nekomplikovaný priebeh, ak je > 1 , ide spravidla o ťažší priebeh s rozsiahlejšou nekrózou hepatocytov. Postupný pokles koeficientu informuje o ústupe ochorenia (AST má kratší biologický polčas ako ALT - 18 vs. 36 hodín). Z hodnoty koeficientu možno posúdiť aj prognózu ochorenia - hodnota nad 1,6 je pre pacienta nepriaznivá.

Hladina ALP (alkalickej fosfatázy) a GMT býva zvyčajne v norme, alebo len mierne zvýšená, jej pretrvávajúci vzostup svedčí pre cholestatický priebeh hepatitídy. Pri ikterickej a cholestatickej forme je zvýšený celkový aj konjugovaný bilirubín. Nakoľko pri akútnej hepatitíde často dochádza k poruche tvorby koagulačných faktorov vonkajšieho systému, je potrebné vyšetriť protrombínový čas (PT), ktorý býva často predĺžený. U pacientov na warfarínovej liečbe, alebo so závažným priebehom ochorenia je potrebné vyšetriť aj INR. V

krvnom obraze býva relatívna lymfocytóza, eventuálne monocytóza. Z ďalších vyšetrení môžu byť znížené hladiny albumínu, alfa-2-globulínu a celkového cholesterolu. Zvýšené bývajú hodnoty gama-globulínu, plazmatického železa a feritínu. Tieto vyšetrenia slúžia len ako doplnkové, pričom ako sme spomínali vyššie, kľúčové je vyšetrenie aminotransferáz.

Pri ťažkom fulminantnom priebehu príznaky ochorenia progredujú a dochádza k zlyhávaniu pečeneových funkcií, stúpa hladina amoniaku a rozvíja sa hepatálna encefalopatia. Okrem amoniaku je potrebné vyšetriť aj hladiny koagulačných faktorov, sledovať hladiny glukózy, albumínu a celkových bielkovín, ktoré bývajú výrazne znížené.

3. Určenie typu akútnej vírusovej hepatitídy

Etiologická diagnóza je možná na základe sérologických vyšetrení, alebo za jasných epidemiologických súvislostí. Vzhľadom k tomu, že čoraz častejšie sa aj na Slovensku vyskytuje autochtónna hepatitída E, je potrebné do diagnostického procesu zaradiť aj vyšetrovanie protilátok anti-HEV. Na druhej strane hepatitída D zatiaľ na Slovensku diagnostikovaná nebola, protilátky anti-HDV bežne nevyšetrujeme.


V prvom slede vyšetrujeme: anti-HAV IgM, HBsAg, anti-HCV, anti-HEV IgM.

HA: Pre akútnu hepatitídu A svedčí pozitivita anti-HAV IgM protilátok, IgG protilátky môžu byť pozitívne alebo v začiatočnom štádiu aj negatívne.

HE: Pre akútnu hepatitídu E svedčí pozitivita anti-HEV IgM protilátok.

HB: Pozitivita HBsAg svedčí pre infekciu vírusom hepatitídy B. Následne je potrebné doplniť ďalšie vyšetrenia na odlíšenie akútnej HB od reaktivácie chronickej HB. Pre akútnu hepatitídu B svedčí prítomnosť protilátok anti-HBc IgM. V replikačnej fáze infekcie býva prítomný aj HBeAg a pozitívna HBV DNA. V tabuľke sú uvedené jednotlivé markery HB a ich interpretácia:

Tabuľka č. 4

Markery HB a ich interpretácia					
		ŠTANDARDNÝ DIAGNOSTICKÝ A TERAPEUTICKÝ POSTUP AKÚTNE VÍRUSOVÉ HEPATITÍDY			
test	Akútna HB	Imunita po prekonaní	Imunita po očkovaní	Chronická hepatitída B	Bezpríznakový nosič HBsAg*
HBsAg	+	-	-	+	+
Anti-HBs	-	+	+	-	-
HBeAg	+	-	-	+/-	-
Anti-HBe	-	+/-	-	+/-	+
Anti-HBc IgM	+	-	-	-	-
Anti+HBc total	+	+	-	+	+
HBV DNA	+	-	-	+	nízka
ALT	vysoká	norma	norma	zvýšená	norma

Poznámka : *Podľa najnovšej klasifikácie EASL (2017) je toto štádium označované ako Chronická infekcia HBeAg negatívna

HC: Pozitivita anti-HCV svedčí o imunitnej reakcii na infekciu vírusom HC. Na jednoznačné posúdenie situácie je potrebné doplniť vyšetrenie HCV RNA. Pri negatívnej HCV RNA ide o imunitu po prekonaní ochorenia, pri pozitívnom náleze môže ísť o akútnu aj chronickú HC. Odlíšenie akútnej HC od chronickej je problematické. Na akútnu HC môžeme usudzovať na základe prítomných klinických príznakov, epidemiologických súvislostí a vysokej hladiny aminotransferáz.

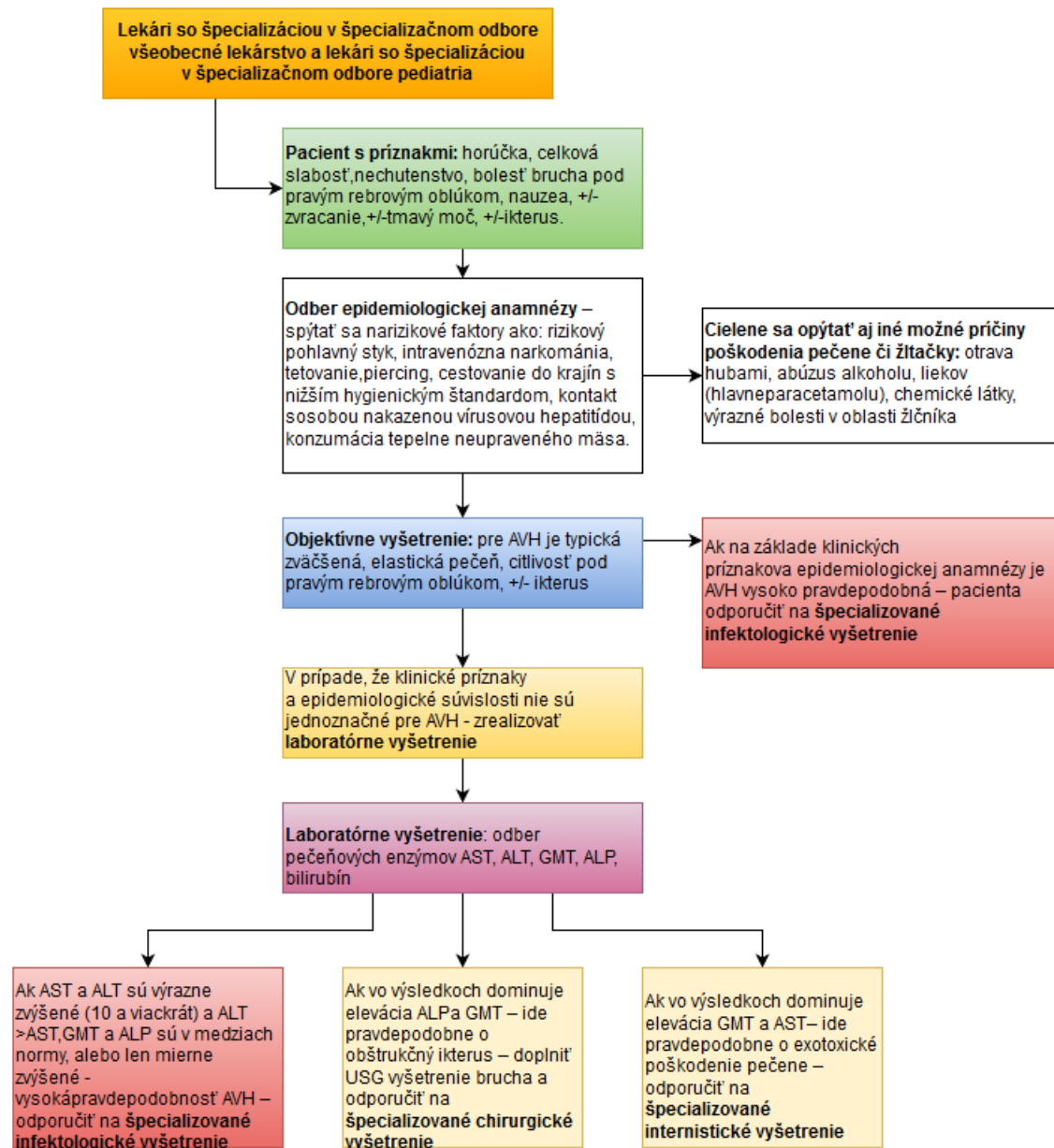
Diferenciálna diagnostika

V prodromálnom štádiu môže febrilný priebeh ochorenia imitovať chrípku, či gastrointestinálne infekcie. Z iných infekcií ku poškodeniu pečene môže dôjsť pri infekčnej mononukleóze (CMV, EBV etiologie), leptospiróze, Q horúčke, hantavírusovej infekcii, toxoplazmóze, toxokaróze, zriedkavejšie pri sepe. U pacientov s pozitívnou cestovateľskou anamnézou treba zvážiť aj žltú zimnicu, brušný týfus, či maláriu. V praxi sa však častejšie stretávame s potrebou odlíšiť ikterus neinfekčného pôvodu. Diferenciálna diagnostika ikteru zohráva dôležitú úlohu v diagnostickom procese akútnych hepatitíd.

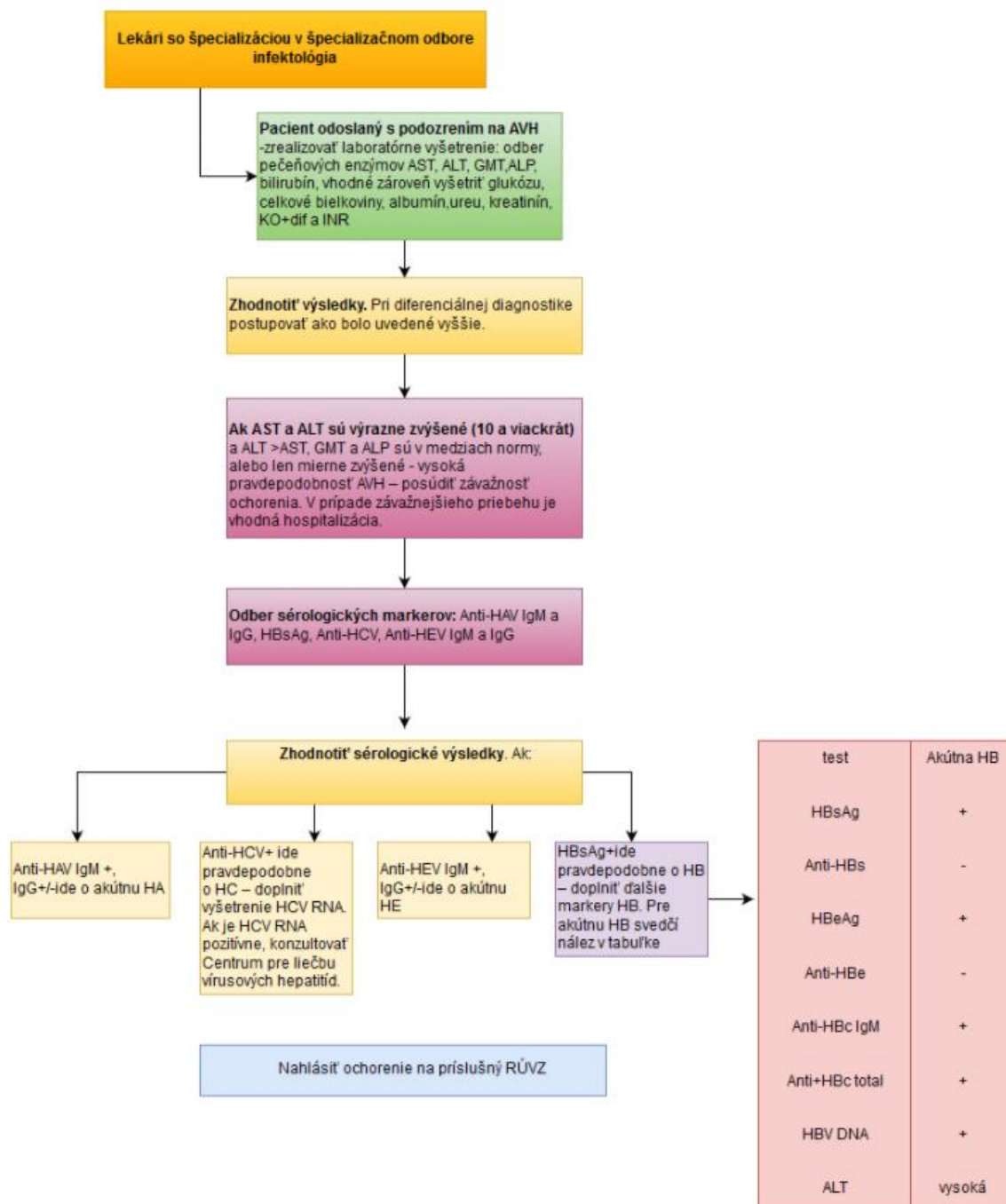
Pri obštrukčnom iktere zvyčajne chýbajú subjektívne príznaky ako horúčka, únava, nechutenstvo, nauzea, môžu byť prítomné bolesti pod pravým rebrovým oblúkom, vyžarujúce do chrbta. V laboratórnom náleze bývajú zvýšené hlavne cholestatické enzýmy: ALP a GMT, aktivita AST a ALT býva menej zvýšená, prítomná je konjugovaná hyperbilirubinémia. Veľmi dôležitú úlohu pri diagnostike obštrukčného ikteru zohrávajú zobrazovacie vyšetrenia, hlavne USG vyšetrenie brucha, kde nachádzame dilatáciu žlčových ciest.

Pri hemolytickom iktere býva prítomná anémia, nekonjugovaná hyperbilirubinémia, zvýšené sú hladiny LDH. Hodnoty transamináz bývajú v norme.

Algoritmus č. 1



Algoritmus č. 1 – pokračovanie



Liečba

Vo všeobecnosti je liečba akútnych vírusových hepatitíd len podporná a symptomatická. Napriek tomu, že priaznivý efekt nebol jednoznačne dokázaný, odporúča sa obmedzenie fyzickej aktivity a vysokokalorická diéta. (Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition). Nebol dokázaný ani jednoznačný priaznivý efekt podávania hepatoprotektív, infúzie s glukózou, či vitamínov, ich podávanie má skôr psychologický efekt. Odporúča sa abstinencia od alkoholu. Lieky, ktoré môžu spôsobiť poškodenie pečene alebo sú metabolizované v pečeni (napr. Paracetamol), by sa mali používať opatrne. Hospitalizácia u väčšiny pacientov s akútnou vírusovou hepatitídou indikovaná nie je. Ťažké

prípady sa hospitalizujú v zariadeniach ústavnej zdravotnej starostlivosti na infekčných oddeleniach, resp. klinikách. Pacienti s enterálne prenosnými hepatitídami A a E vyžadujú oddelenú izbu a toaletu. V ťažkých prípadoch s hroziacim pečeňovým zlyhaním je v závislosti od typu hepatitídy indikované podanie antivirov. Pacienti s fulminantným zlyhaním pečene vyžadujú agresívnu podpornú terapiu a mali by byť premiestnení do centra schopného vykonávať transplantáciu pečene.

HA: Väčšina akútnych hepatitíd typu A odznie spontánne a vyžaduje len podpornú liečbu. Fulminantná hepatitída A je veľmi zriedkavá, vyskytuje sa u menej ako 1 % nakazených, liečba je tiež len podporná. Pacient má byť umiestnený na jednotke intenzívnej starostlivosti. Indikácia transplantácie pečene nie je jednoznačná, nakoľko až 60 % takýchto pacientov ochorenie prežilo aj bez transplantácie a boli popísané reinfekcie v transplantovanej pečeni.

HB: Viac ako 95 % dospelých s akútnou hepatitídou B sa spontánne uzdraví a nevyžaduje špecifickú liečbu. (Úroveň dôkazu II - 2, stupeň odporúčania 1.) Antivírusová liečba nukleot/zidovými analógmi (NA) je podľa odporúčaní EASL (Európskej asociácie pre štúdium pečene) indikovaná u pacientov s ťažkým priebehom, s rozvinutou koagulopatiou alebo s proťahovaným priebehom. (Úroveň dôkazu II - 2, stupeň odporúčania 1.) Cieľom liečby je prevencia rizika pečeňového zlyhania a zabránenie prechodu do chronickej infekcie.

Ťažký priebeh je podľa odporúčaní EASL charakterizovaný koagulopatiou s hodnotou INR > 1,5 alebo proťahovaným priebehom, ktorý je charakterizovaný pretrvávajúcimi príznakmi a / alebo žltackou viac ako 4 týždne, alebo známkami akútneho pečeňového zlyhávania. Odporúčaný je TDF (tenofovir disoproxil fumarate) 245 mg denne, ETV (entecavir) 0,5 mg denne alebo LAM (lamivudin) 100 mg denne. Bol dokázaný ich efekt na prevenciu vzniku hepatálneho zlyhania. Tento efekt však žiaľ nebol zistený pokiaľ boli podané neskoro, u pacientov s manifestnými prejavmi akútneho pečeňového zlyhania a hepatálnej encefalopatie. Včasné podanie NA nevedie k zvýšeniu rizika chronickej hepatitídy, naopak výsledky multicentrických štúdií poukazujú na jeho redukciu. Liečba fulminantnej akútnej hepatitídy B je dlhodobá, má pokračovať ešte aspoň 3 mesiace po HBsAg sérokonverzii na anti-HBs. Pokiaľ HBsAg sérokonverzia nie je dosiahnutá, tak aspoň 12 mesiacov po HBeAg sérokonverzii.

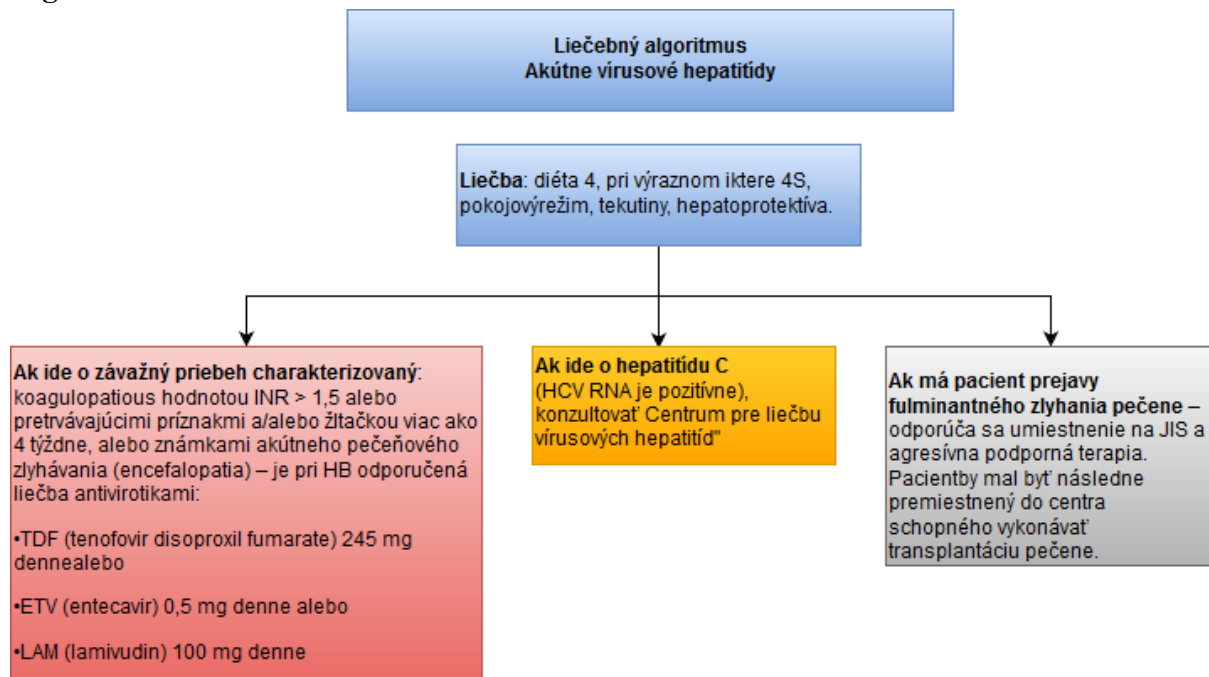
HC: Väčšina akútnych hepatitíd C je asymptomatických, ale v 50 - 90 % prechádza ochorenie do chronickej hepatitídy. Liečba akútnej hepatitídy C sa ukazuje ako nákladovo zisková v porovnaní s liečbou chronickej hepatitídy C a je podľa EASL u väčšiny pacientov indikovaná. Cieľom liečby akútnej hepatitídy C je zabránenie prechodu do chronickej hepatitídy. Na liečbu akútnej hepatitídy C sú v súčasnej dobe používané tzv. interferon free režimy. Pacienti s akútnou hepatitídou C by mali byť podľa odporúčaní EASL z roku 2018 liečení niektorou s nasledovných kombinácií:

- sofosbuvir + ledipasvir (pri genotypoch 1, 4, 5 a 6) alebo ritonaviro-m-bustovaný paritaprevir + ombitasvir + dasabuvir (genotyp 1b) po dobu 8 týždňov (kvalita dôkazu B1),

- sofosbuvir + velpatasvir (pri všetkých genotypoch), glecaprevir + pibrentasvir (pri všetkých genotypoch), grazoprevir + elbasvir (genotypy 1b a 4) po dobu 8 týždňov (kvalita dôkazu C2).

HE: Väčšina akútnych hepatítid E je „self-limiting“ a nevyžaduje antivírusovú liečbu (kvalita dôkazu A). V ťažkých prípadoch ochorenia sa môže zväžiť liečba ribavirinom v monoterapii (kvalita dôkazu C2). Údaje o dávke ribavirínu sú len obmedzené, v odporúčaní EASL nie je dávka uvedená, ale v jednotlivých štúdiách sa používala dávka 600 – 1200 mg/deň. Adekvátne liečba gravidných žien s ťažkou hepatítidou E nateraz dostupná nie je, ribavirin je v gravidite absolútne kontraindikovaný.

Algoritmus č. 2



Prognóza

Prognóza akútnych vírusových hepatítid je vo všeobecnosti dobrá. Väčšina chorých sa spontánne uzdraví ad integrum. Uvádzame niektoré špecifiká jednotlivých typov VH.

HA: Fulminantná HA je mimoriadne zriedkavá. Ochorenie neprechádza do chronickej hepatitídy, môže však dôjsť k relapsu ochorenia, ku ktorému dochádza u 3 - 20 % pacientov. Prejaví sa opätovným vzplanutím ochorenia po predchádzajúcom zmiernení prvotných príznakov. K úplnej klinickej a biochemickej úprave dochádza do troch mesiacov u 85 % pacientov a do šiestich mesiacov takmer u všetkých pacientov.

HB: Fulminantná hepatitída B sa rozvinie približne v 0,1 - 0,6 % akútnych hepatítid B. U časti pacientov s akútnou HB nedochádza k eliminácii vírusu a ochorenie môže pokračovať ako chronická hepatitída. Riziko chronickej hepatitídy závisí nepriamo úmerne od veku. Rozvinie sa približne u 5 - 10 % dospelých, u 30 % detí nakazených vo veku do 5 rokov a až u 90 % novorodencov. Pravdepodobnosť rozvoja chronickej hepatitídy nezávisí od toho, či bol priebeh akútnej hepatitídy symptomatický alebo nie.

HC: Akútna hepatitída C býva zvyčajne asymptomatická, fatálny priebeh je zriedkavý, ale veľmi často prechádza do chronickej infekcie s dlhotrvajúcou virémiou, a to až u približne 50 - 90 % infikovaných.

HE: Hepatitída E môže mať závažný priebeh v niektorých rizikových skupinách, ktoré sú rôzne v závislosti od genotypu vírusu. HE spôsobená genotypom 1 alebo 2 má veľmi závažný, fulminantný priebeh u gravidných žien, hlavne v 3. trimestri. Ochorenie u nich často vedie k zlyhaniu pečene a vo viac ako 20 % končí smrťou. HE spôsobená genotypom 3 prebieha ťažšie u imunokompromitovaných osôb a u pacientov s preexistujúcim ochorením pečene.

Stanovisko expertov (posudková činnosť, revízia činnosť, PZS a pod.)

Z posudkového hľadiska akútne vírusové hepatitídy podmieňujú dočasnú pracovnú neschopnosť v dĺžke trvania podľa závažnosti klinického obrazu. Podľa Prílohy č. 4 k zákonu č. 461/2003 Z. z. o sociálnom poistení v znení neskorších predpisov, chronické formy vírusovej hepatitídy môžu podmieňovať invaliditu s mierou poklesu schopnosti vykonávať zárobkovú činnosť nad 40 % podľa závažnosti klinického obrazu s vplyvom na celkovú výkonnosť organizmu.

Zabezpečenie a organizácia starostlivosti

Starostlivosť o pacientov s akútnymi vírusovými hepatitídami spadá do kompetencie odboru Infektológia a tropická medicína.

Na záchyť pacientov sa podieľajú hlavne lekári prvého kontaktu - pediatri a všeobecní lekári, ktorí zrealizujú prvotné vyšetrenie pacienta, odber anamnézy a fyzikálne vyšetrenie. Pri diferenciálnej diagnostike typických príznakov, ktorými sú dyspeptické ťažkosti, zvýšená teplota, únava, niekedy aj s ikterom, je zvyčajne potrebné aspoň základné laboratórne vyšetrenie (bilirubín, AST, ALT, GMT ALP, CRP). Pacientov s podozrením na vírusovú hepatitídu následne odosielajú na príslušnú Kliniku infektológie, resp. Oddelenie pre infekčné choroby, kde prebieha ďalšia diferenciálna diagnostika a liečba.

Lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore všeobecné lekárstvo a lekári so špecializáciou v špecializačnom odbore pediatria sa podieľajú aj na preventívnom očkovaní proti vírusovým hepatitídám.

Terénni pracovníci odboru epidemiológia vyhľadávajú kontakty pacientov.

Ďalšie odporúčania

Akútne vírusové hepatitídy patria medzi povinne hlásené ochorenia. Hlásia sa na príslušný Regionálny úrad verejného zdravotníctva (RÚVZ). Epidemiológovia RÚVZ následne zabezpečia príslušné protiepidemické opatrenia na zabránenie šírenia nákazy. Pri akútnej hepatitíde A a B sa pre blízke kontaktné osoby odporúča aj postexpozičné očkovanie.

Odporúčania pre ďalší audit a revíziu štandardu

Prvý audit a revízia tohto štandardného postupu po roku a následne každých 5 rokov, resp. pri známom novom vedeckom dôkaze o efektívnejšom manažmente diagnostiky, alebo liečby a tak skoro ako je možnosť zavedenia tohto postupu do zdravotného systému v Slovenskej republike. Klinický audit a nástroje bezpečnosti pacienta budú doplnené pri manažmente jednotlivých nozologických jednotiek.

Literatúra

1. European Association for the Study of the Liver: EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection, J Hepatol 2017, Volume 67, Issue 2, Pages 370-398. Dostupné online: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepB-English-report.pdf>
2. European Association for the Study of the Liver: EASL 2018 Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. J Hepatol 2018, Volume 68, Issue 6, Pages 1256-1271. Dostupné online: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/EASL-CPG-hepatitis-E-virus-infection.pdf>
3. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. J Hepatol 2018, Volume 69, Issue 2, Pages 461-511. Dostupné online: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HepC-English-report.pdf>
4. European Association for the Study of the Liver: EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2016. J Hepatol 2016, Volume 66, Issue 1, Pages 153–194. Dostupné online: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/HCV-English-report.pdf>
5. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases / [edited by] John E. Bennett, Raphael Dolin, Martin J. Blaser. – Eighth edition. 2015 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. ISBN: 978-1-4557-4801-3
6. WHO: Guidelines for the screening, care and treatment of persons with chronic hepatitis C infection. Updated version, April 2016, p. 140. Dostupné online: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/205035/1/9789241549615_eng.pdf?ua=1

Poznámka:

Ak klinický stav a osobitné okolnosti vyžadujú iný prístup k prevencii, diagnostike alebo liečbe ako uvádza tento štandardný postup, je možný aj alternatívny postup, ak sa vezmú do úvahy ďalšie vyšetrenia, komorbidity alebo liečba, teda prístup založený na dôkazoch alebo na základe klinickej konzultácie alebo klinického konzília.

Takýto klinický postup má byť jasne zaznamenaný v zdravotnej dokumentácii pacienta.

Účinnosť

Tento štandardný postup nadobúda účinnosť od 15. mája 2021.

Vladimír Lengvarský
minister