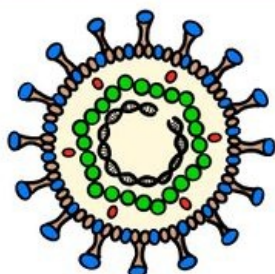
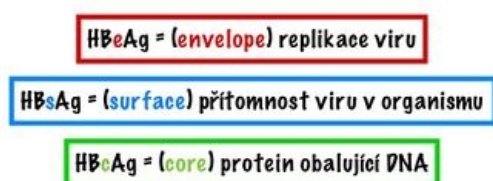


# Hepatitida B

Původcem je HBV, což je DNA virus (*Hepadnaviridae*). Hepatocyty se rozpadají cytotoxickým působením T a NK buněk (rozpoznají antigen viru navázaný na povrchu hepatocytu). Nositel viru je 5 % populace. Jedná se o **jedno z nejzávažnějších virových onemocnění člověka** – každý pátý nosič umírá na cirhózu, každý devátý na hepatocelulární karcinom. **Přenáší se krví a tělesnými tekutinami** (sexuální přenos). Inkubační doba je 30–180 (nejčastěji 60–90) dní<sup>[1]</sup>.

## Antigeny

- **HBsAg** (*surface*, Australský Ag) – 3 podtypy. Umožňuje průnik viru do hepatocytu. Jeho průkaz je známkou přítomnosti viru v organismu (v jakémkoli období infekce, u hepatitidy akutní i chronické – v replikační i integrační fázi).
- **HBcAg** (*core* antigen) – protein obaluje DNA viru. Prokazatelný na membráně hepatocytu (imunofluorescence v biopsii), kde je vystaven ve vazbě na MHC I a rozpoznáván TC a NK buňkami. Prokazatelný pouze v období replikace (akutní a chronická replikační fáze).
- **HBeAg** (*envelope* antigen) – část HBcAg, která je vylučována pouze během replikace viru (u tzv. wild type virů), jsou možné i mutanty, které HBeAg netvoří, ukazuje na aktivní replikaci viru v jaterní buňce (u akutní a chronické replikační hepatitidy), je známkou vysoké infekciozity nemocného.



## Protilátky

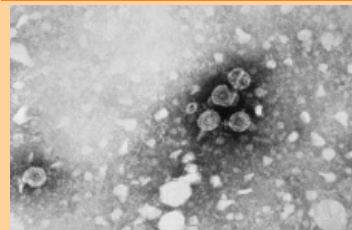
- **Anti-HBs** – neutralizační (vazbou na HBsAg na povrchu viru brání jeho vstupu do buňky), je v séru osob, které někdy v životě prodělaly HBV infekci (pak bývají přítomny i anti-HBc a anti-HBe), anebo u osob očkovaných (isolovaná anti-HBs pozitivita).
- **Anti-HBc** – nejspecifičtější a nejcitlivější protilátka u HBV infekce – je přítomna při jakékoli expozici viru (je stopou, kterou po sobě virus v organismu zanechá).
- **Anti-HBe** – bývá po prodělané infekci (nikoli v období aktivní replikace viru, kdy převažuje HBeAg).

V séru nakažených osob nebo osob po prodělané infekci se prokazuje buď příslušný antigen nebo protilátka, vždy ten, který je v nadbytku a ne vázaný v imunokomplexech.

	HBsAg	anti-HBs	HBeAg	anti-HBe	IgG anti-HBc	IgM anti-HBc	HBV DNA
Akutní VH B	+	-	+	-	+	+	+
Chronická VH B-aktivní replikace	+	-	+	-	+	+/-	+
Chronická VH B-inaktivní nosičství	+	-	-	+	+	-	-
Prodělaná infekce	-	+	-	+	+	-	-
Úspěšná vakcinace	-	+	-	-	-	-	-

## Virus hepatitidy B

Hepadnaviridae



VHB v elektronovém mikroskopu

<b>Typ NK</b>	dsDNA
<b>Zdroj</b>	člověk (s akutní i chronickou infekcí)
<b>Přenos</b>	parenterálně (krví a krevními deriváty, mezi intravenózními narkomany), pohlavní styk, vertikálně (během porodu nebo krátce po něm)
<b>Výskyt</b>	kosmopolitní
<b>Onemocnění</b>	virová hepatitida B (akutní a chronická)
<b>Diagnostika</b>	sérologie (HBsAg, anti-HBs, anti-HBc, HBeAg), PCR (HBV DNA)
<b>Terapie</b>	symptomatická u akutní VHB, lamivudin (těžce probíhající infekce), chronická VHB pegylovaný IFN- $\alpha$ -2a, IFN- $\alpha$ , lamivudin, telbivudin, adefovir dipivoxil
<b>Očkování</b>	rekombinantní podjednotková vakcína (v ČR součást hexavakcíny), kombinovaná vakcína proti VHB a VHA, pasivní imunizace specifickým Ig (u novorozenců HBsAg pozitivních matek, akutně dialyzovaných, při znásilnění, současně se

V období aktivního zánětu (akutní hepatitida B a chronická hepatitida v replikační fázi) jsou tedy prokazovány HBsAg a HBV DNA (PCR) jako známky přítomnosti viru a dále anti-HBc (s přítomností HBcAg v membráně hepatocytů) a HBeAg. Při inaktivním nosičství není prokazatelná HBV DNA, v membráně hepatocytů nejsou HBcAg, tudíž se ani neprokazují HBeAg (jsou však protilátky anti-HBc a anti-HBe) – serokonverze HBeAg – anti-HBe. Po prodělané infekci se prokazují jen protilátky, nikoliv antigeny (serokonverze HBsAg – anti-HBs, HBeAg – anti-HBe).

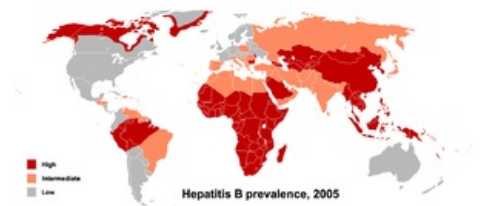
podává i vakcína  
proti VHB)

## Etiopatogeneze

Hepadnavirus, má reverzní transkriptázu. Jeho genom je částečná dvoušroubovice cirkulární DNA.

Genom je jedinečný, každá část DNA něco kóduje (i víc věcí než jednu).

- HBcAg („core“) – nukleokapsidový protein, má před sebou ještě část DNA tzv. pre-core, když se to přeloží celé (pre-core + core), vznikne HBeAg.
- HBsAg („surface“) – dává ho na membránu hepatocytů, je na obalu viru a mnoho tohoto antigenu produkují hepatocyty volně do oběhu.
- DNA polymeráza – reverzní transkriptáza, zabírá většinu genomu.
- HBX – protein z regionu X, je nezbytný pro virovou replikaci, funguje jako transkripční transaktivátor virových genů, ale i mnoha hostitelských promotorů. Předpokládá se, že hraje roli při vzniku hepatocelulárního ca.



Světová prevalence hepatitidy B

## Průběh infekce

Často probíhá inaparentně, hlavně u dětí a imunodeficientních pacientů.

### Akutní infekce

Eliminace imunitním systémem v 85–90 %. Virus se dostává krví do jater. Pomocí HBsAg vstupuje do buňky, kde se v jádrech hepatocytů replikuje. Do séra se uvolňuje HBsAg a HBeAg. Na povrchu buňky je vázán HBcAg, který je rozpoznán imunokompetentními buňkami, které navozují lýzu postižených hepatocytů. Uvolňování virionů do oběhu a napadání dalších hepatocytů, uvolňování enzymů (transaminasy – vzestup ALT a AST v séru), snížení schopnosti jater vylučovat bilirubin (hyperbilirubinémie až hepatocelulární ikterus). Při nadměrné imunitní odpovědi fulminantní hepatitida s akutním jaterním selháním.

#### Akutní virová hepatitida B

	HBsAg	HBeAg	anti-HBc IgM	anti-HBc IgG	anti-HBs	anti-HBe	DNA
Akutní fáze	+	+	+				+
Uzdravený				+	+	+	
Očkovaný					+		

#### Chronická virová hepatitida B

	HBsAg	HBeAg	anti-HBc IgM	anti-HBc IgG	anti-HBs	anti-HBe	DNA
Replikace	+	+		+			+
Neaktivní		+		+		+	
Reaktivace	+	+	+	+			+
Precore mutace		+		+		+	+

Laboratorní diagnostika HBV

### Chronické stadium

10–15 %. V závislosti na úspěšnosti imunitní odpovědi nastávají dvě situace. **Replikační** – stálá zánětlivá aktivita (množení viru s HBcAg na povrchu hepatocytů, které jsou lyzovány lymfocyty) – může přejít do jaterní cirhózy až karcinomu. V této fázi je nemocný vysoce infekční, jsou zvýšené hodnoty JT. Dále **integrační** – pokles zánětlivé aktivity (zastavení množení viru, HBcAg vymizí z membrány hepatocytů, virová DNA se integruje do genomu hepatocytů) – tzv. nosičství, infekciozita je menší, ale nikoli nulová, jaterní testy (transaminasy) se normalizují.

Při perinatálním přenosu probíhá u dítěte kvůli nezralému imunitnímu systému infekce vždy chronicky s rizikem vzniku karcinomu po dvacátém roce věku. Nutno jej očkovat pasivně po porodu (týká se všech novorozenců HBsAg pozitivních matek), po týdnu očkovat aktivně a pak teprve může matka dítě kojít.

### Akutní hepatitida B

Prodromální stádium trvá až několik týdnů, často se vyskytuje artralgie či vyrážky. Žloutenka trvá déle než u VHA. Mohou být přítomny **artralgie a svědivá vyrážka** způsobené cirkulujícími imunokomplexy. Nejhorší komplikací je **rozvoj jaterního selhání** – hlavně u starších a vyčerpaných.

Do chronicity vede 90 % novorozeneckých, 30–40 % dětských, 5–10 % dospělých. Fulminantní forma – asi u 1 z 1000, většinou ženy, pacient umírá během 10 dnů na jaterní kóma způsobené velice rychlou destrukcí hepatocytů cytotoxickými T lymfocyty.

### Chronická hepatitida B

Projeví se buď jako následek akutní nebo primárně – bez zjevné akutní fáze.

Dle histologie rozlišujeme:

- **benigní formu** – perzistující hepatitida (pacient má mírné klinické obtíže, lehce zvýšené jaterní testy, není

infekční);

- **progredující formu** – agresivní hepatitida (pacient má značné klinické obtíže, zhoršené jaterní funkce, v krvi má HBsAg a HBeAg, ale chybí mu protilátky, virus se množí a je i v krvi, průběh i prognóza jsou vážné, riziko cirhózy a hepatocelulárního karcinomu, je infekční).

Dle aktivity viru rozlišujeme:

- **replikační fázi** – množí se v hepatocytech;
- **integrovaná fázi** – latentní uložení v genomu.

Při replikaci vznikají různé mutanty viru:

- *precore mutanta* – netvoří HBe antigen – častěji jaterní selhání, rychlejší cirhóza, málo citlivá na interferon;
- pak při léčbě se vyselektuje jen ta defektní mutanta, s léčbou začít pokud možno dříve než se ta mutanta vytvoří.

## Asymptomatické nosičství VHB

**Nemá klinické, biochemické ani bioptické příznaky.** Projevuje se **jen přítomnost HBsAg v séru**. Může spontánně vymizet, ojediněle se z toho může vyvinout chronická VHB. Proto se takovýto objevivší se pacient dispenzarizuje. Zjistíme HBeAg a anti-HBe, abychom zjistili aktivní replikaci viru, zjišťujeme ALT.

Nebezpečí v těhotenství – 90% riziko, že během porodu nakazí dítě, proto se provádí vyšetření na HBsAg u všech těhotných. V případě positivity je novorozence nutné do 12 hodin pasivně imunizovat.

## Diagnostika

Před rozvojem ikteru jsou zvýšené transferázy. Provádí se **sérologie pomocí ELISA**. Jako první známka nákazy se v séru objevuje HBsAg (i několik týdnů před ostatním), který v průběhu uzdravování ze séra mizí. Když se nedá prokázat HBs (u malého množství VHB), zjistíme IgM proti HBc. Vyšetření replikační či integrované fáze chronické VHB je e antigen – HBe a IgM proti ní svědčí o replikační fázi.

Pokud dojde k vymizení HBeAg, klesá infekciozita pacienta. Dochází k vzestupu virové DNA polymerázy v séru. Anti-HBc zůstávají celý život a jsou markery prodělané infekce. Anti-HBs vznikají při akutní infekci, ale hlavně po vakcinaci. Nejcitlivější marker infekce je **PCR**.

## Léčba

- IFN- $\alpha$  (nutnost s.c. aplikace, u tzv. pegylovaných IFN stačí 1 x týdně);
- lamivudin (blokátor syntézy virové DNA, aplikace p.o.);
- adefovir dipivoxil (indikován při resistenci na lamivudin).

Léčba je indikována při chronické infekci (nad 6 měsíců) a viremii nad 100 000 kopií/ml.

## Imunizace

Principem je vazba protilátky na HBsAg, která má za úkol zabránit průniku viru do hepatocytu:

- **aktivní (profylaktická)** – podání imunogenního fragmentu HBsAg, který vede ke tvorbě anti-HBs;
- **pasivní (postexposiční)** – podání anti-HBs ze séra imunizovaných dárců.

## Odkazy

### Související články

- HBsAg pozitivní matka a novorozenec
- Virové hepatitidy
- Hepatitidy

### Externí odkazy

- HUSA, Petr, Stanislav PLÍŠEK a Jan ŠPERL, et al. *Diagnostika a léčba chronické hepatitidy B : Doporučený postup České hepatologické společnosti a Společnosti infekčního lékařství* [online]. Společnost infekčního lékařství ČLS JEP, ©2009. Poslední revize 2009-04-09, [cit. 2011-04-09]. <<https://www.infekce.cz/DoporVHB09.htm>>.
- Hepatitida B (česká wikipedie)
- Hepatitis B (anglická wikipedie)

## Zdroje

- PASTOR, Jan. *Langenbeck's medical web page* [online]. [cit. 2010]. <<http://langenbeck.webs.com>>.

- BENEŠ, Jiří. *Studijní materiály* [online]. [cit. 2010]. <<http://jirben.wz.cz>>.

## Reference

1. Doporučené postupy pro praktické lékaře. *Virové hepatitidy*. 2001. reg. č. o/020/016. Autoři: Stanislav PLÍŠEK a GALSKÝ Jan. Dostupné také z URL <<http://www.cls.cz/dokumenty2/postupy/r016.rtf>>.

## Použitá literatura

- HAVLÍK, Jiří, et al. *Infektologie*. 2. vydání. Praha : Avicenum, 1990. 393 s. ISBN 80-201-0062-8.
- LOBOVSKÁ, Alena. *Infekční nemoci*. 1. vydání. Praha : Karolinum, 2001. 263 s. ISBN 80-246-0116-8.