

HAV

HBV

HCV

HDV

HEV

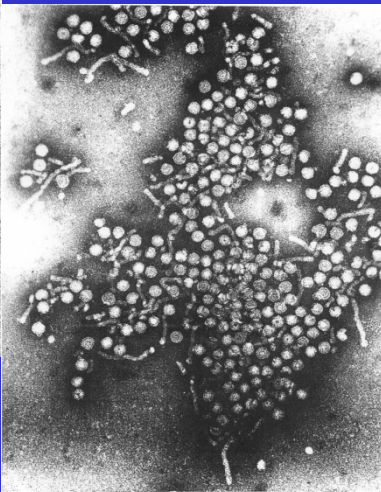
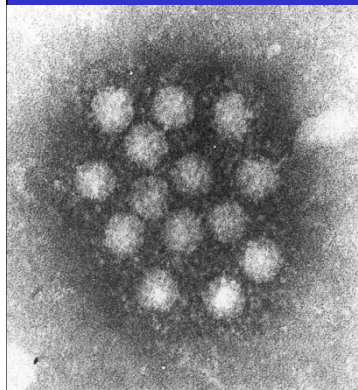
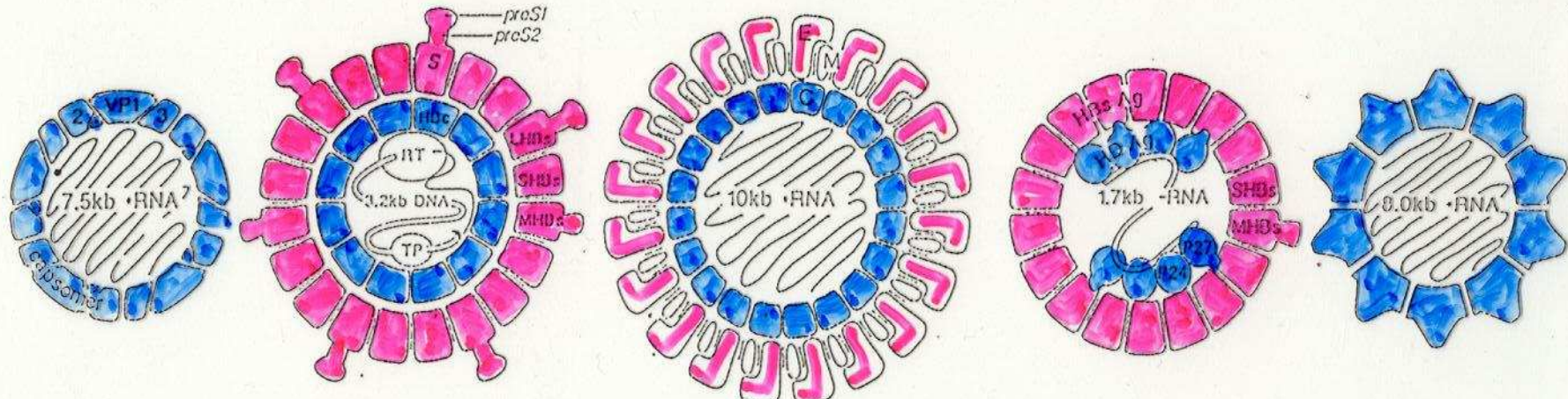
27 nm

42 nm

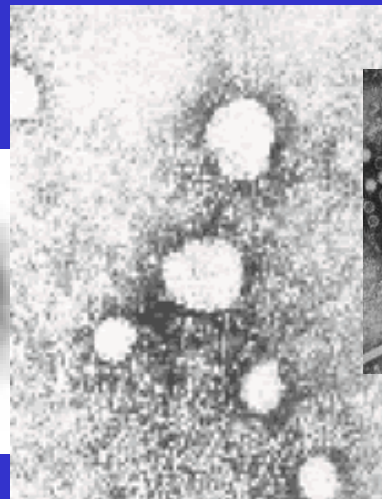
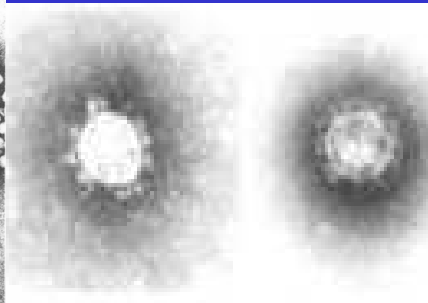
45 nm

36 nm

34 nm



Virus hepatitis B (HBV)



Základní vlastnosti virů hepatitid

HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
Picornaviridea	Hepadnaviridae	Flaviviridae		Hepatitis E-like
Hepatovirus	Orthohepadnavirus	Hepacivirus	Deltavirus	Hepevirus?
ssRNA	ds DNA	ssRNA	ssRNA	ssRNA
27 nm	42 nm	45 nm	36 nm	34 nm
neobalený	obalený	obalený	obalený	neobalený
množení in vitro				
ano	ne	ano (hepatocyty šimpanzů)	ne	ne
nepersistuje	persistuje	persistuje	persistuje	nepersistuje
HCC ne	HCC ano	HCC ano	HCC ne	HCC ne
	zvířecí WHV, GSHV Avihepadnavirus DHBV, HHBV			HEVsw

HAV

Přenos HAV

fekálně kontaminovaná voda a potraviny
(tepelně nezpracované)

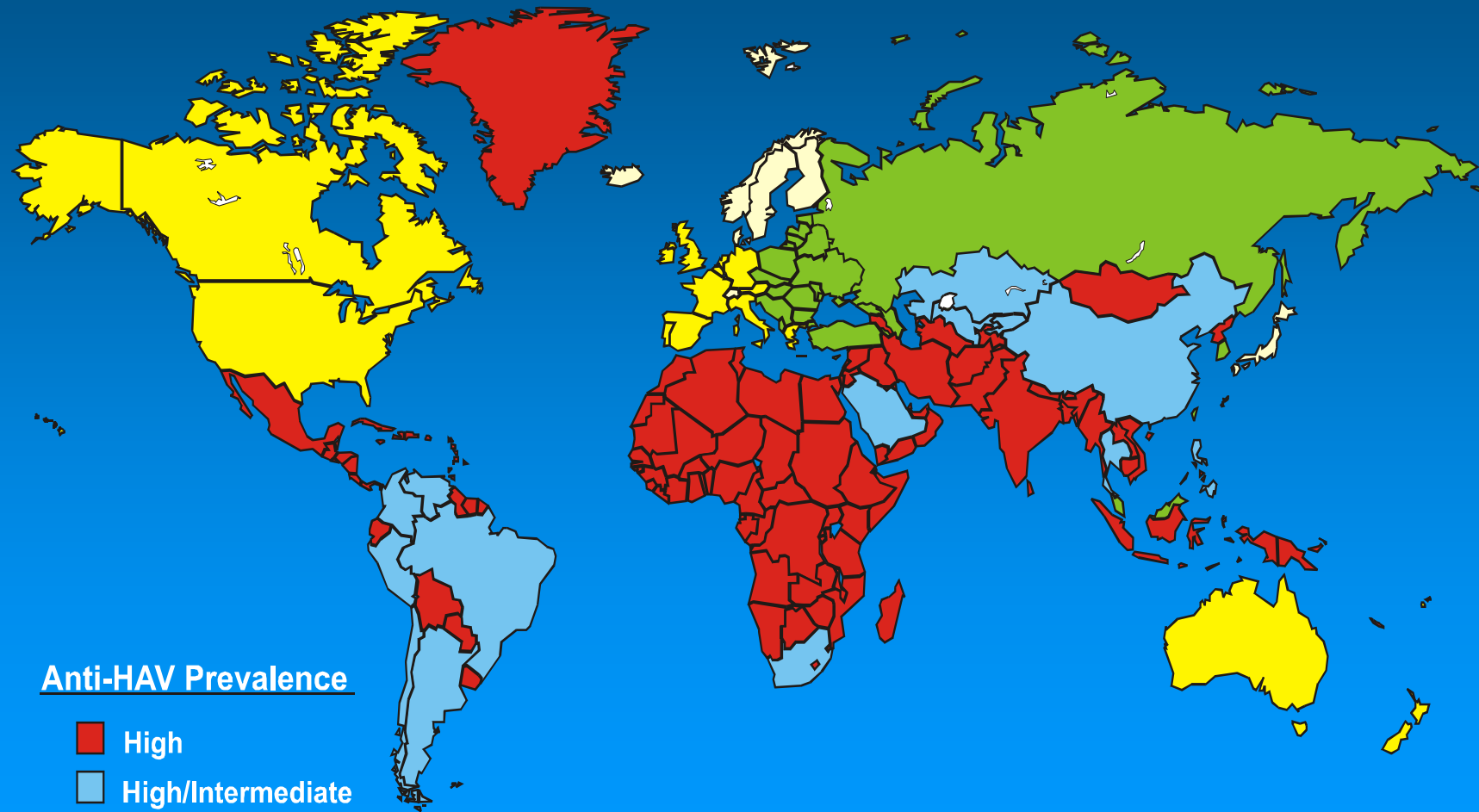
osobní kontakt (hygienu)

rodinný, sexuální (oro-fekální, MSM), dětská zařízení,
rizikové chování, riziková povolání

vzácně krevní přenos

(injekční užití drog, transfuze)

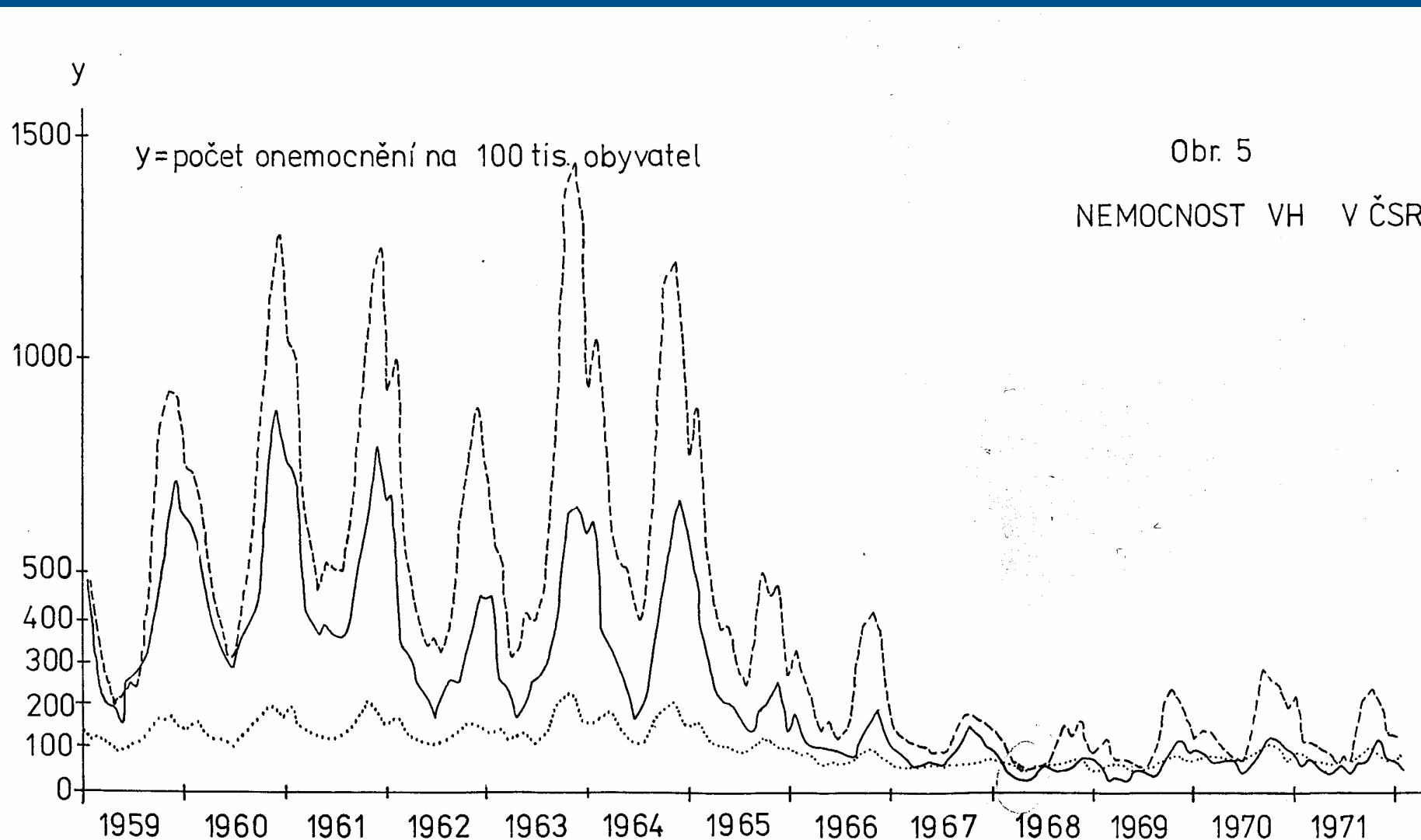
GEOGRAPHIC DISTRIBUTION OF HEPATITIS A VIRUS INFECTION



Anti-HAV Prevalence

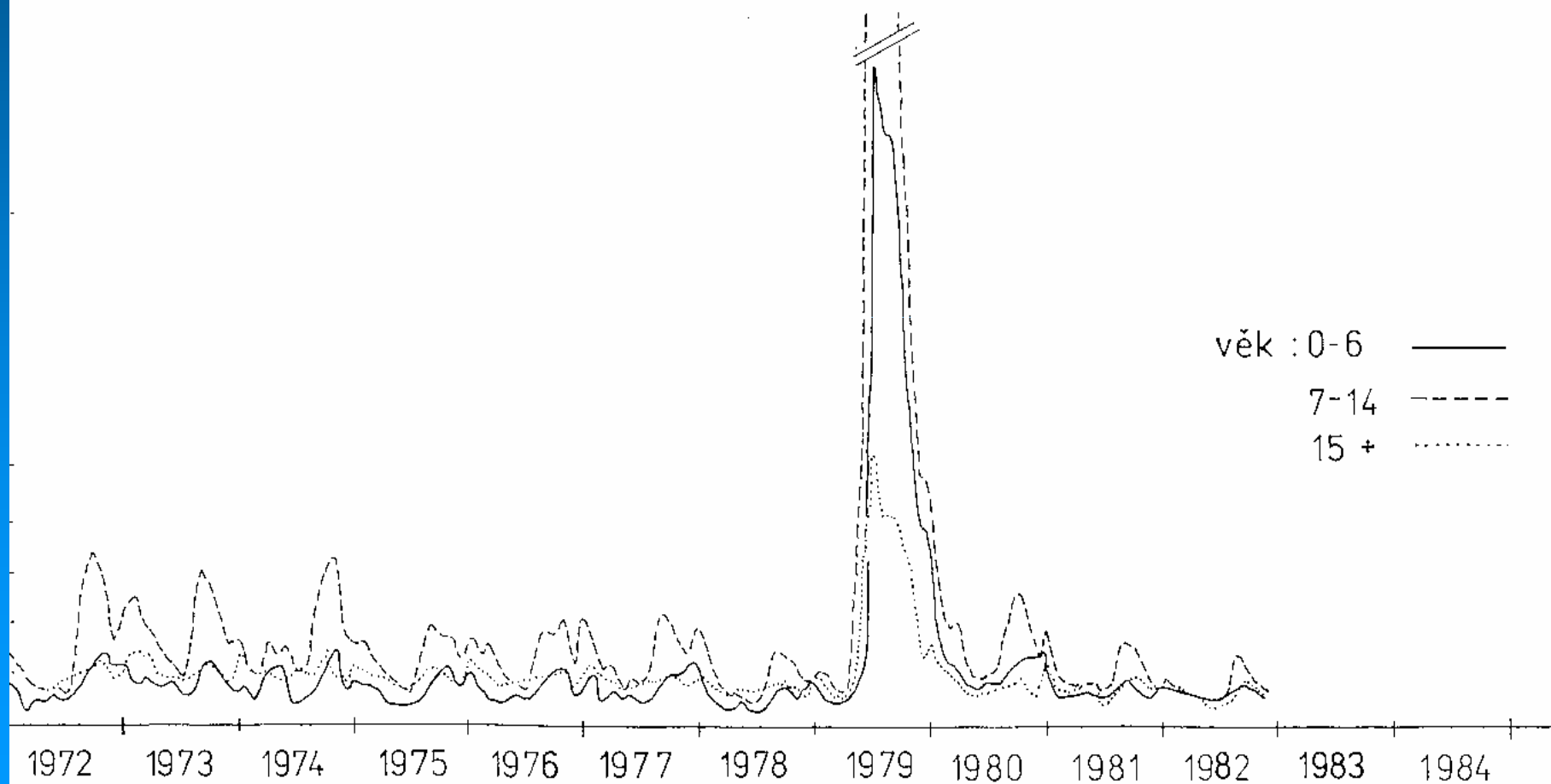
- High
- High/Intermediate
- Intermediate
- Low
- Very Low

INCIDENCE VIROVÉ HEPATITIDY V LÉTECH 1959 - 1982

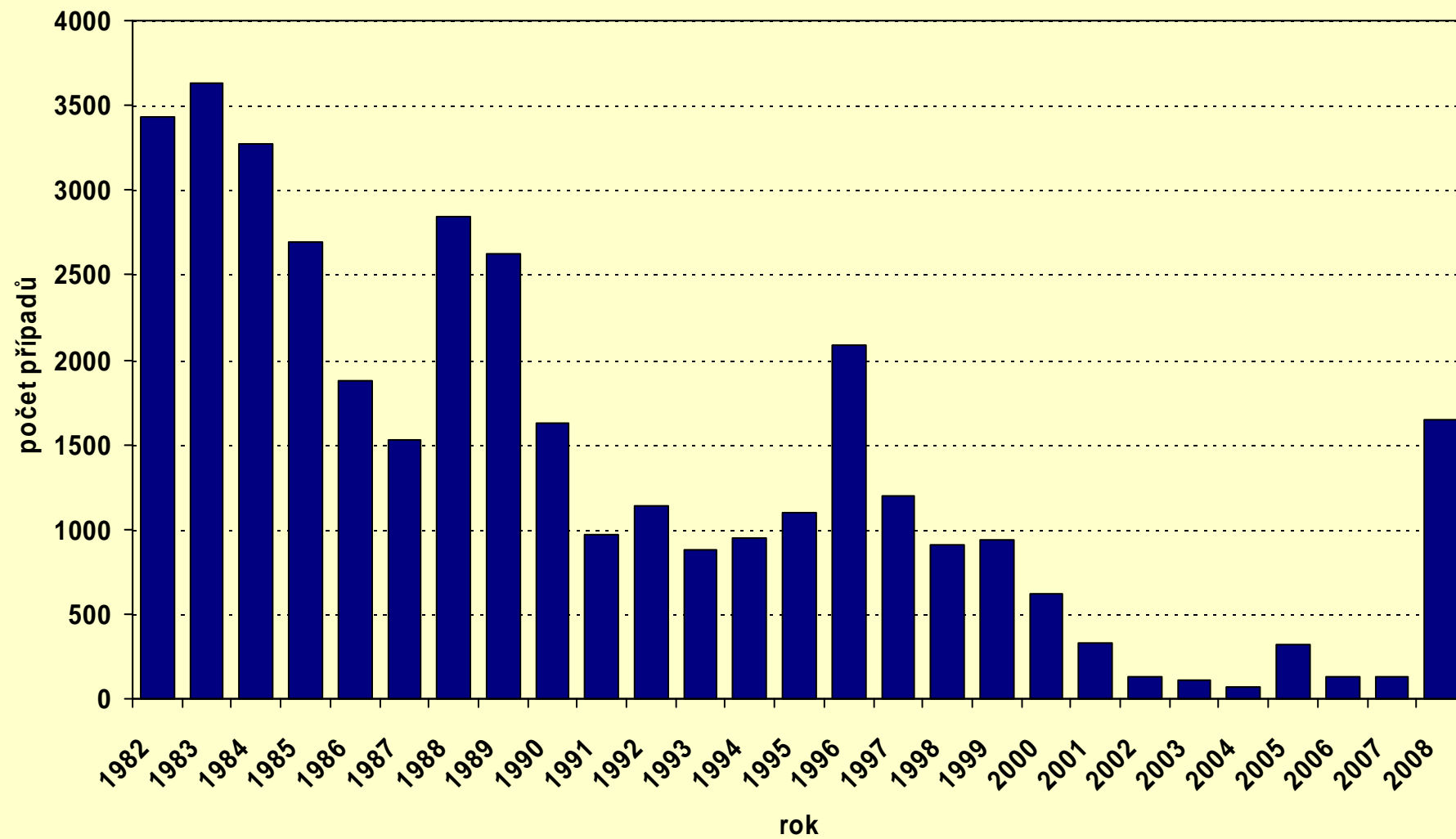


INCIDENCE VIROVÝCH HEPATITID V LÉTECH 1959-1982 (pokračování)

Obr. 5. pokrač.



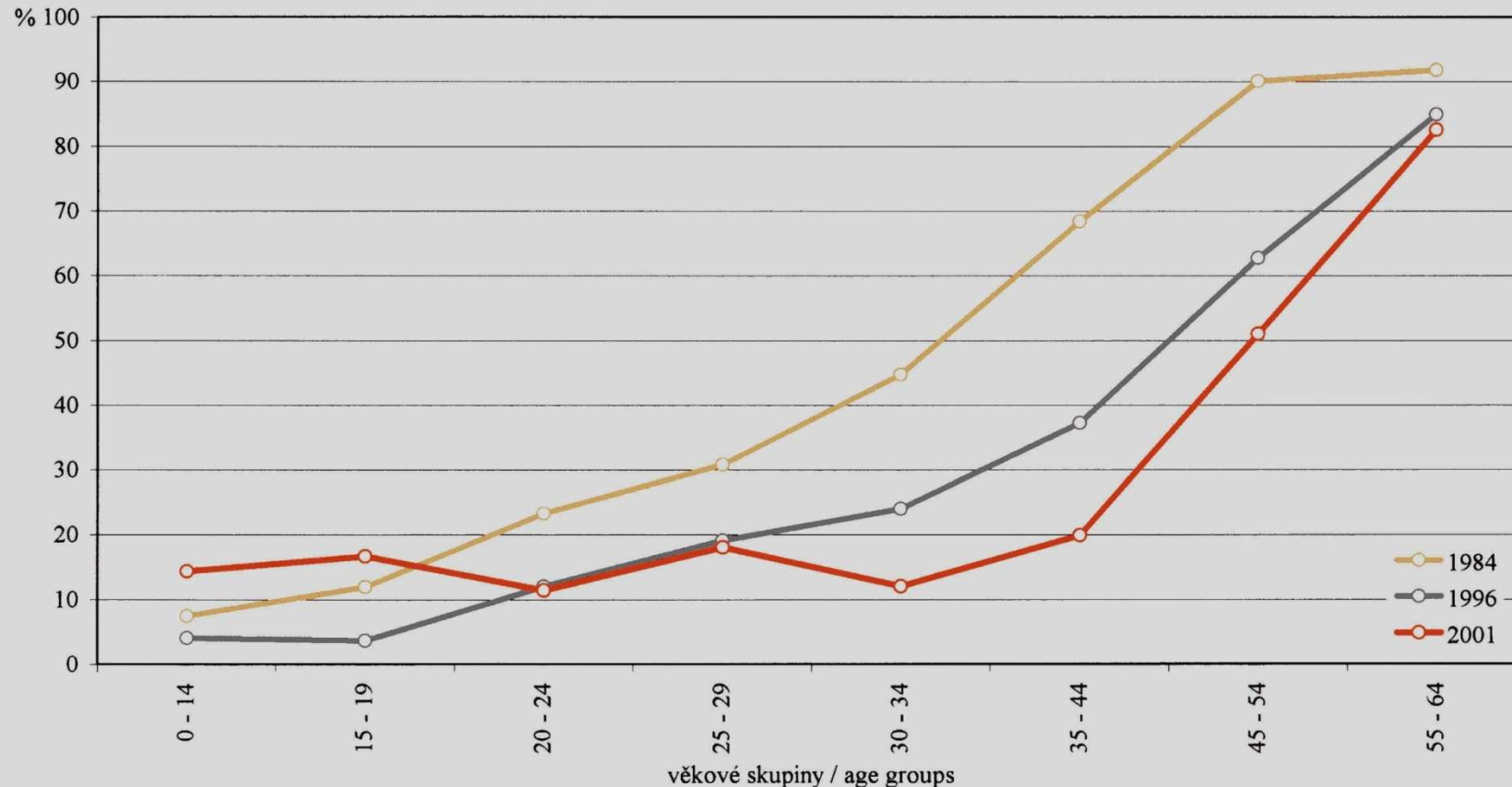
Hepatitis A, ČR, 1982-2008



Prevalence anti-HAV v populaci ČR

Sérologický přehled ČR v roce 2001 - Virová hepatitida A (*Viral hepatitis A*)

Graf 2: Anti-HAV v letech 1984, 1996 a 2001 ve věkových skupinách populace
(*Anti-HAV according to age groups, 1984, 1996, 2001*)



Patogeneze a imunita

virus není cytopatický

onemocnění je výsledkem imunitní reakce proti virem napadeným buňkám (NK buňky, HAV specifické CTL)

relaps (< 20%), přetrvávání IgM anti-HAV (6-12 měs.)

chronicita infekce není

imunita doživotní

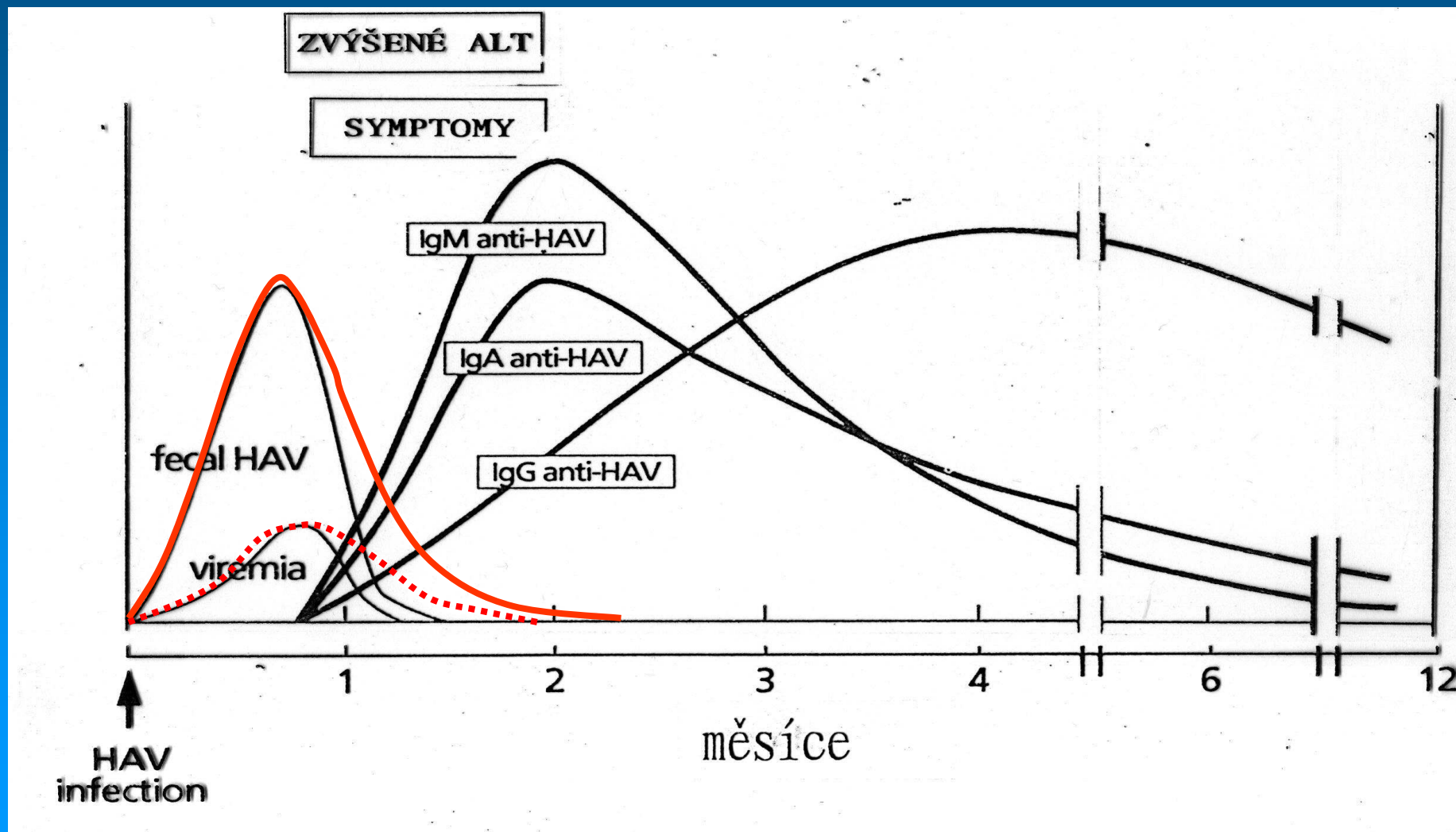
pasivní imunoprolaxe (gamaglobulin)

aktivní imunoprolaxe (vakcíny, celovirionové inaktivované,

indikace, 1 dávka protiepidemické opatření/ 2 dávky
kompletní očkování)

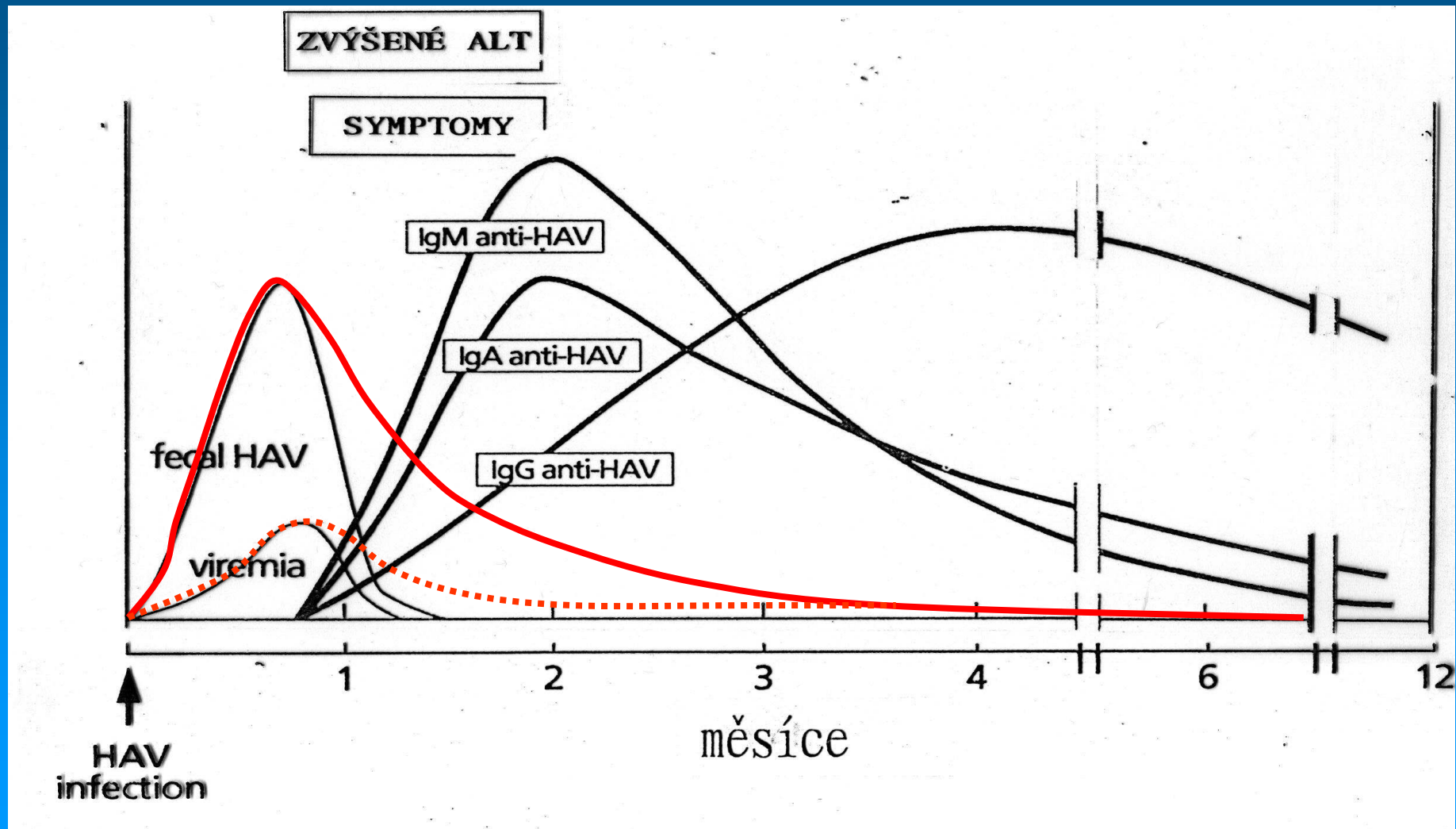
Dynamika markerů infekce HAV

Průkaz HAV v séru a ve stolici



Dynamika markerů infekce HAV

Průkaz HAV v séru a ve stolici u novorozenců a také HIV infikovaných



Záchytnost HAV RNA v krvi v čase od začátku onemocnění

HAV Detection and Quantitation in Blood

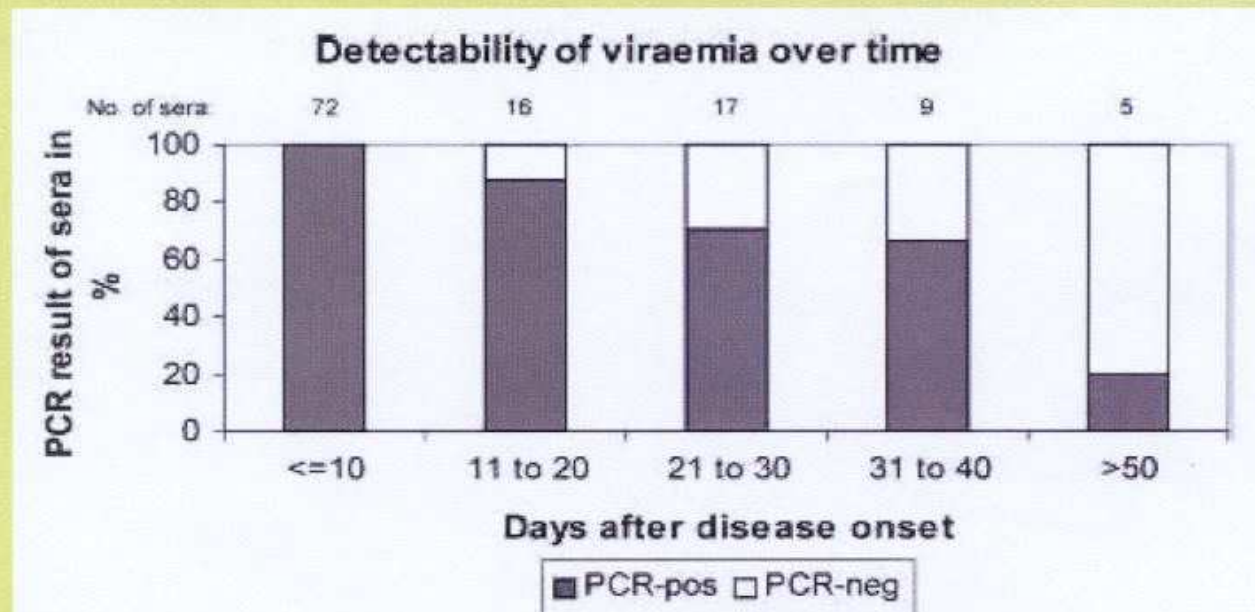
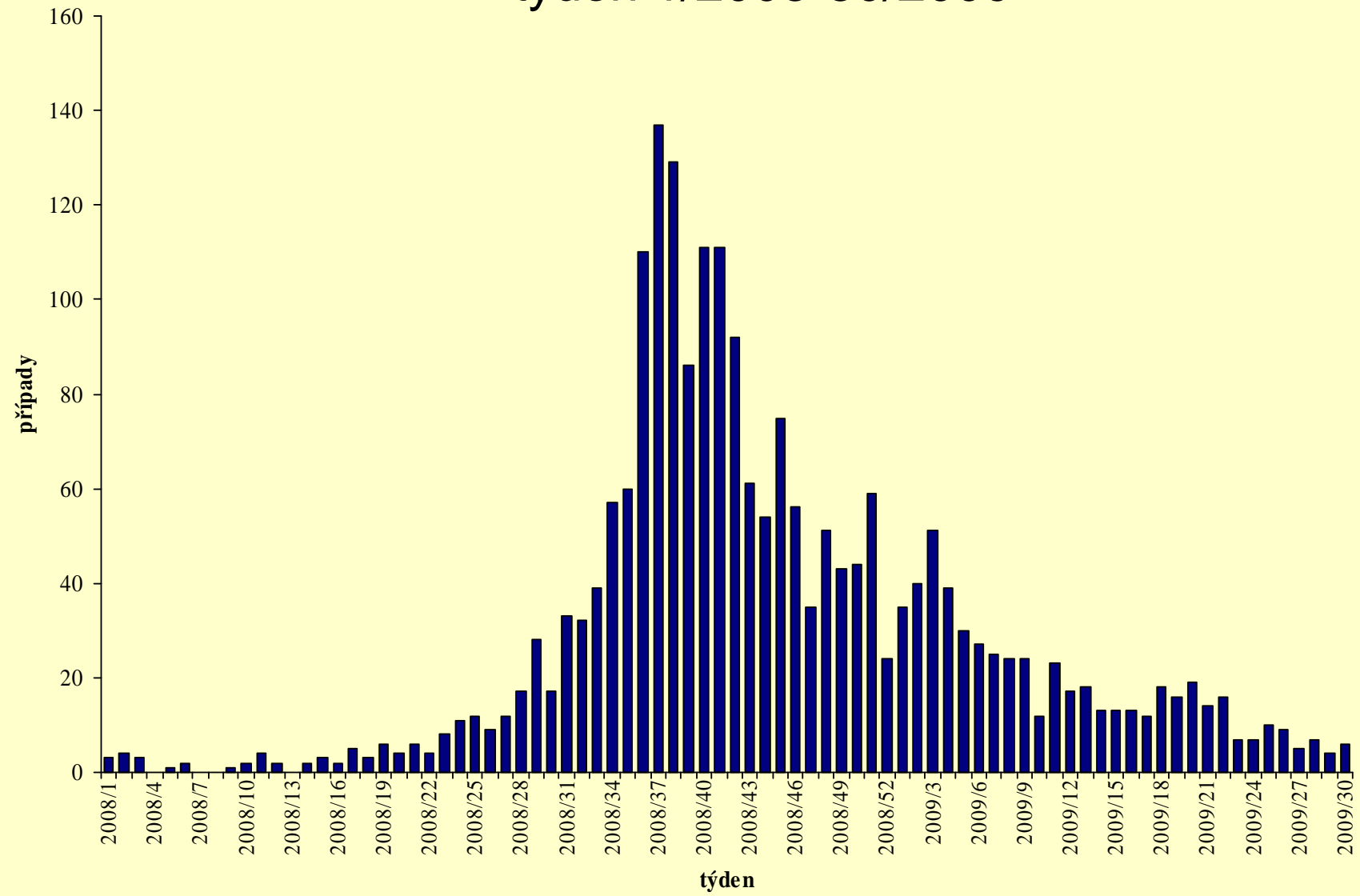


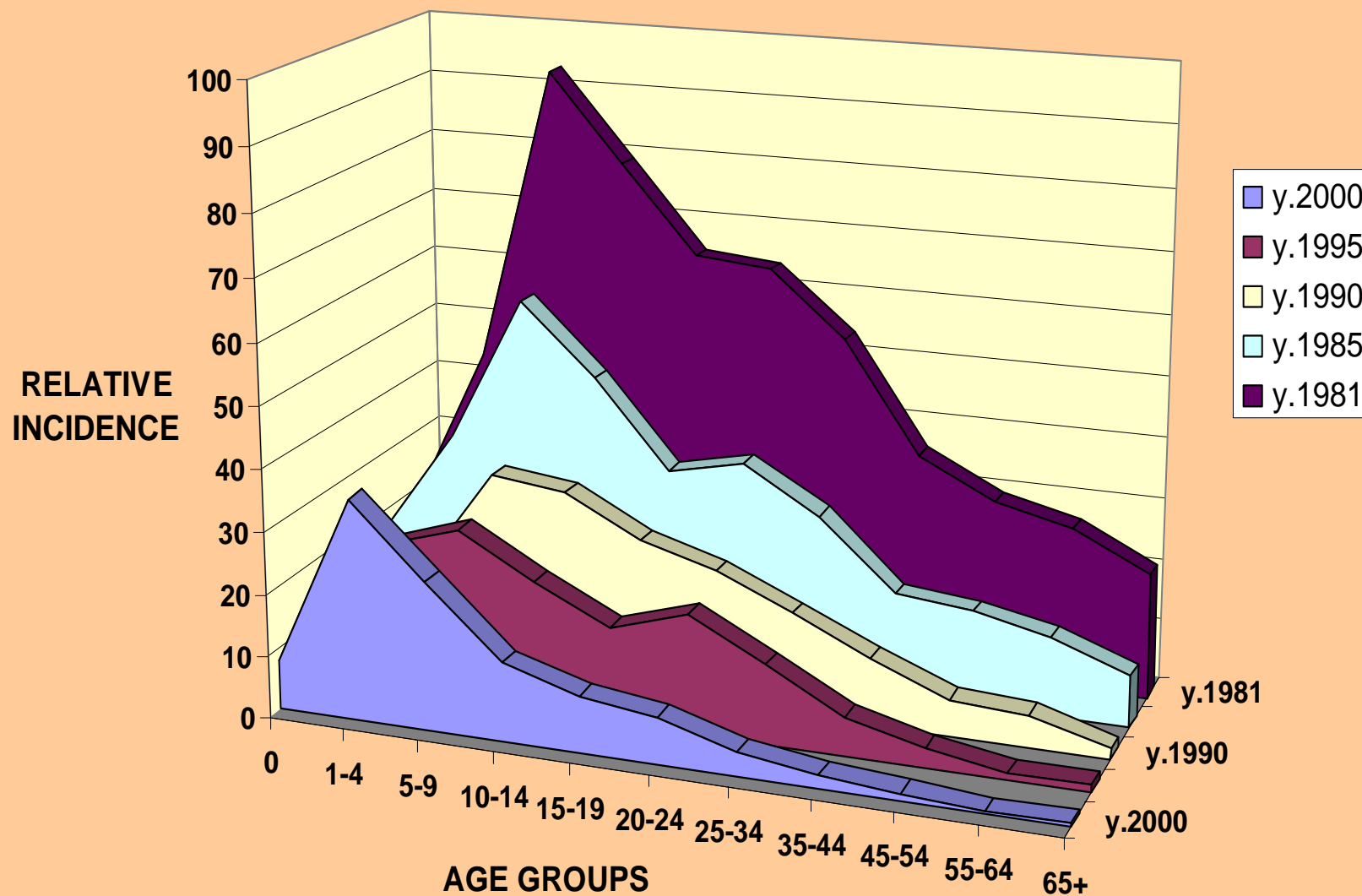
Fig. 3. Detectability of HAV viraemia according to days after onset of illness. The Y-axis shows the percentage of PCR-positive (grey) blood samples donated by participants of the follow-up and the HAV-typing study. All 72 sera (100%) donated within the first 10 days of illness were PCR-positive, whereas 80% of the sera donated more than 40 days after onset were PCR-negative.

High and Persistent Excretion of Hepatitis A virus in Immunocompetent Patients. Tjon et al., *Journal of Medical Virology* 78:1398–1405 (2006)

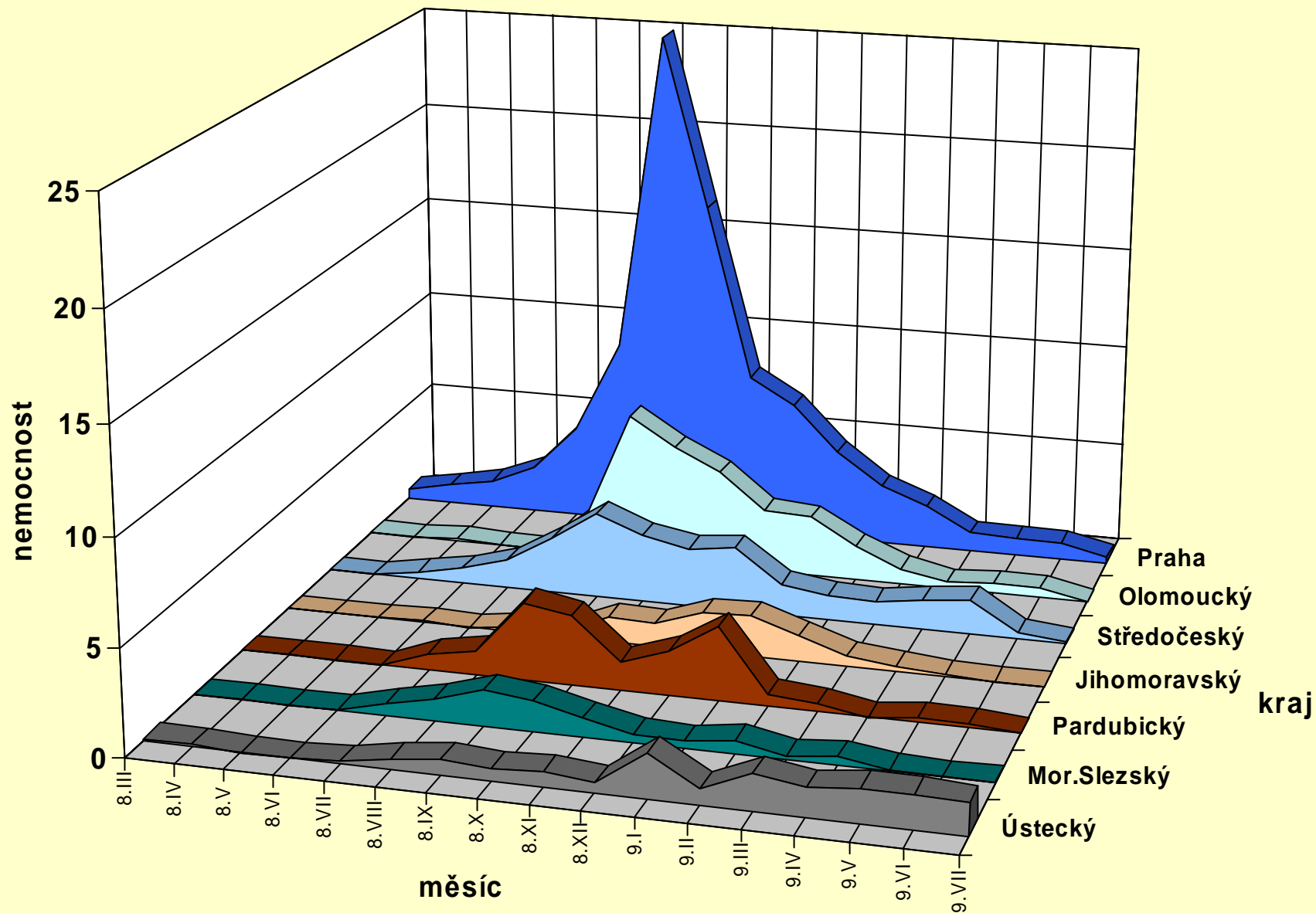
Hepatitida A, ČR, podle týdne onemocnění, týden 1/2008-30/2009



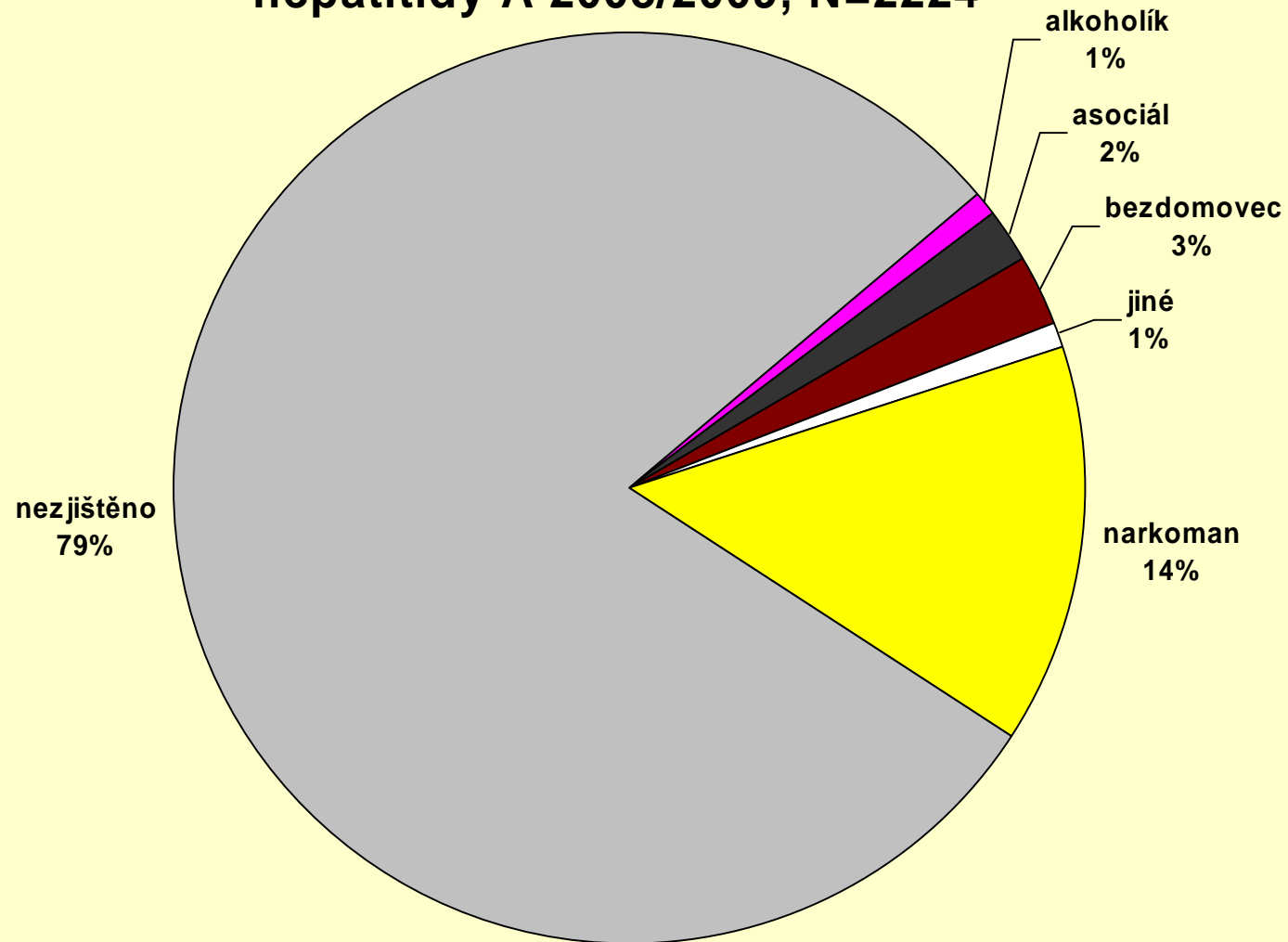
AGE DISTRIBUTION OF ACUTE VHA IN CZECH REPUBLIC (between years 1981 and 2000)



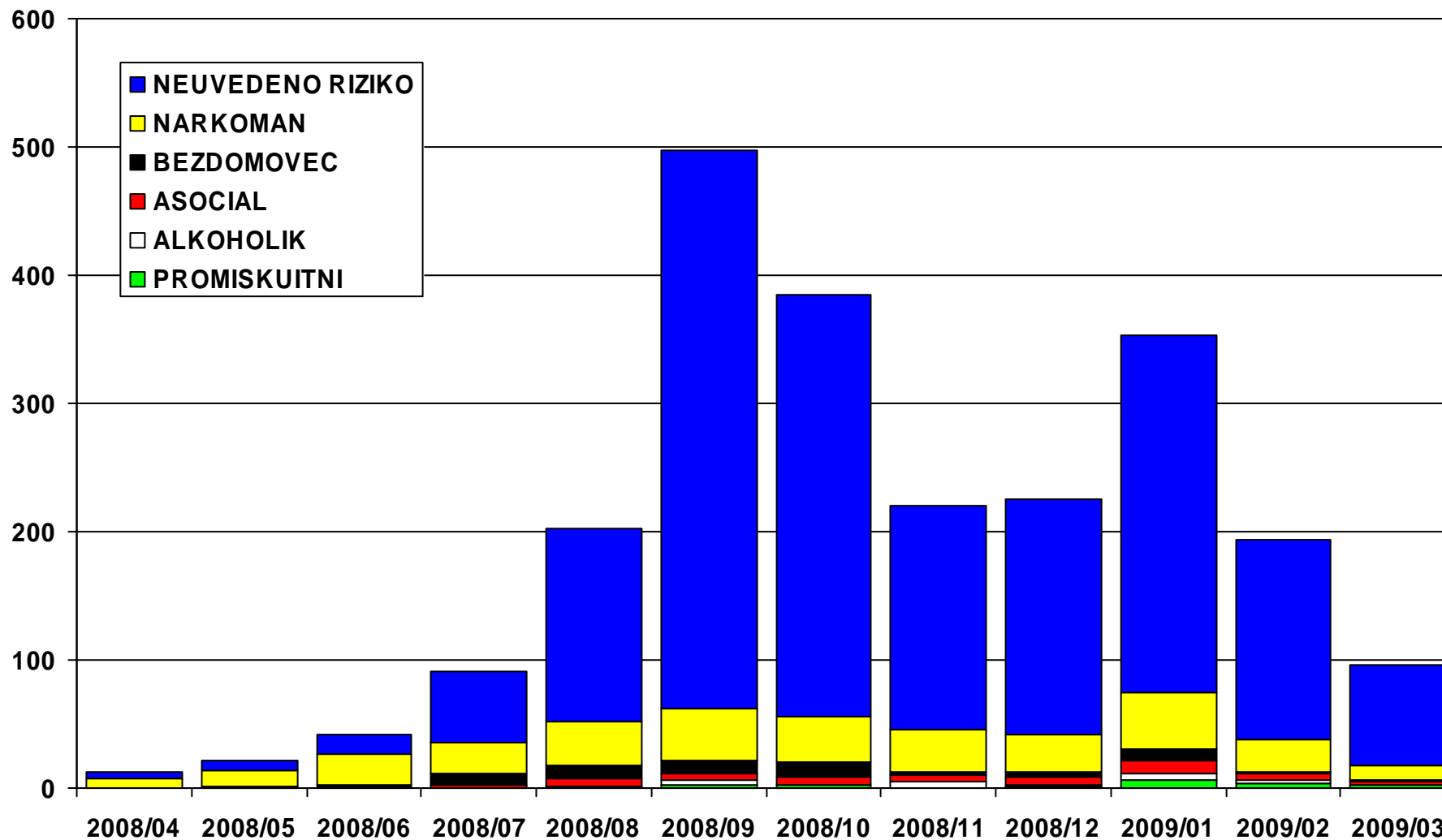
VHA 2008/2009, podle krajů a měsíce onemocnění (vybrané kraje, nemocnost na 100 000 obyvatel)



Podíl osob s rizikovým chováním na epidemii hepatitidy A 2008/2009, N=2224

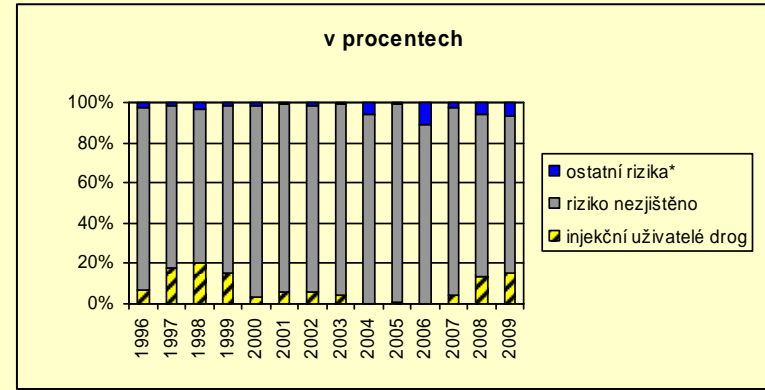
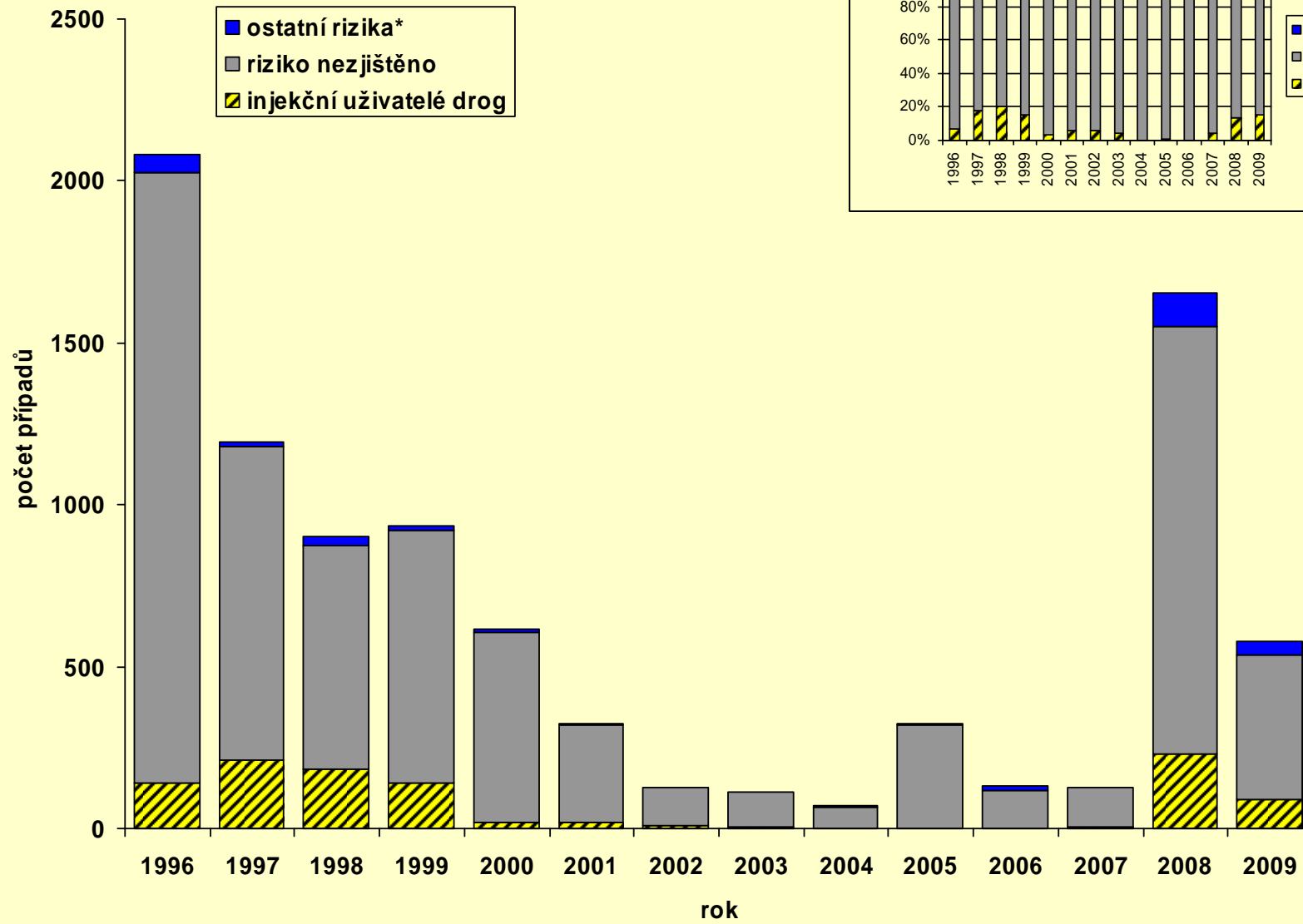


VHA, ČR, 2008/2009, podle měsíce onemocnění a rizikového chování



VHA - Rizikové chování podle Epidatu 1996-2009

(* v Epidatu rizikové chování = A" and <> *IV")

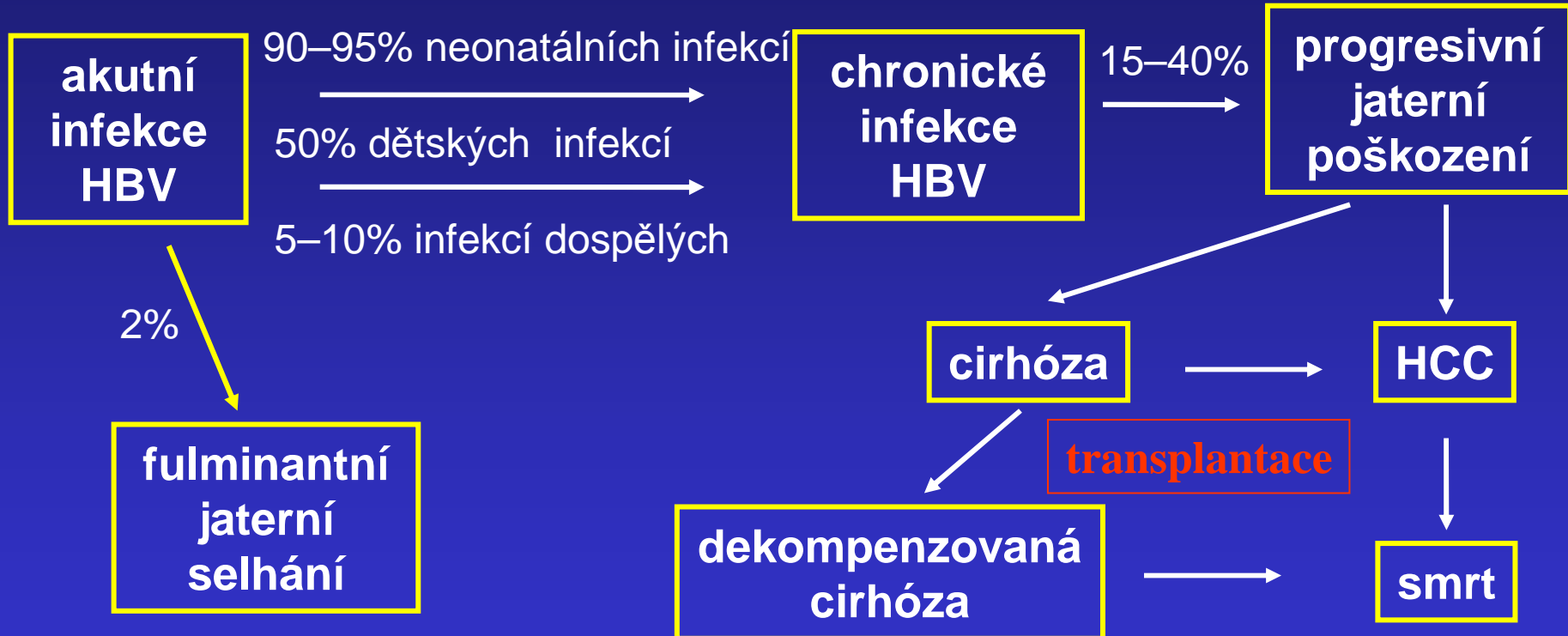


HBV

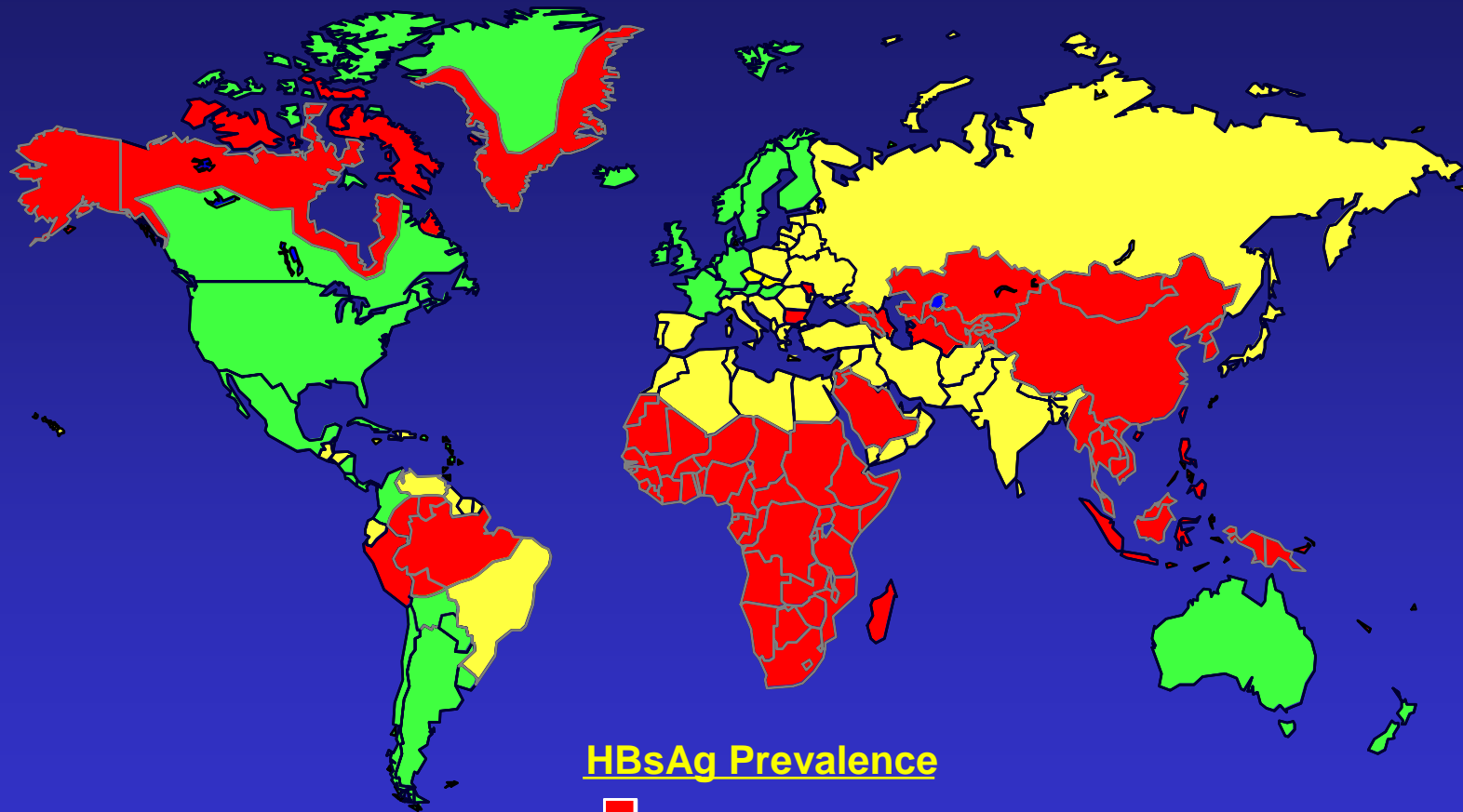
Spektrum vývoje infekce HBV

vakcinace

léčba



Geographic Distribution of Chronic HBV Infection

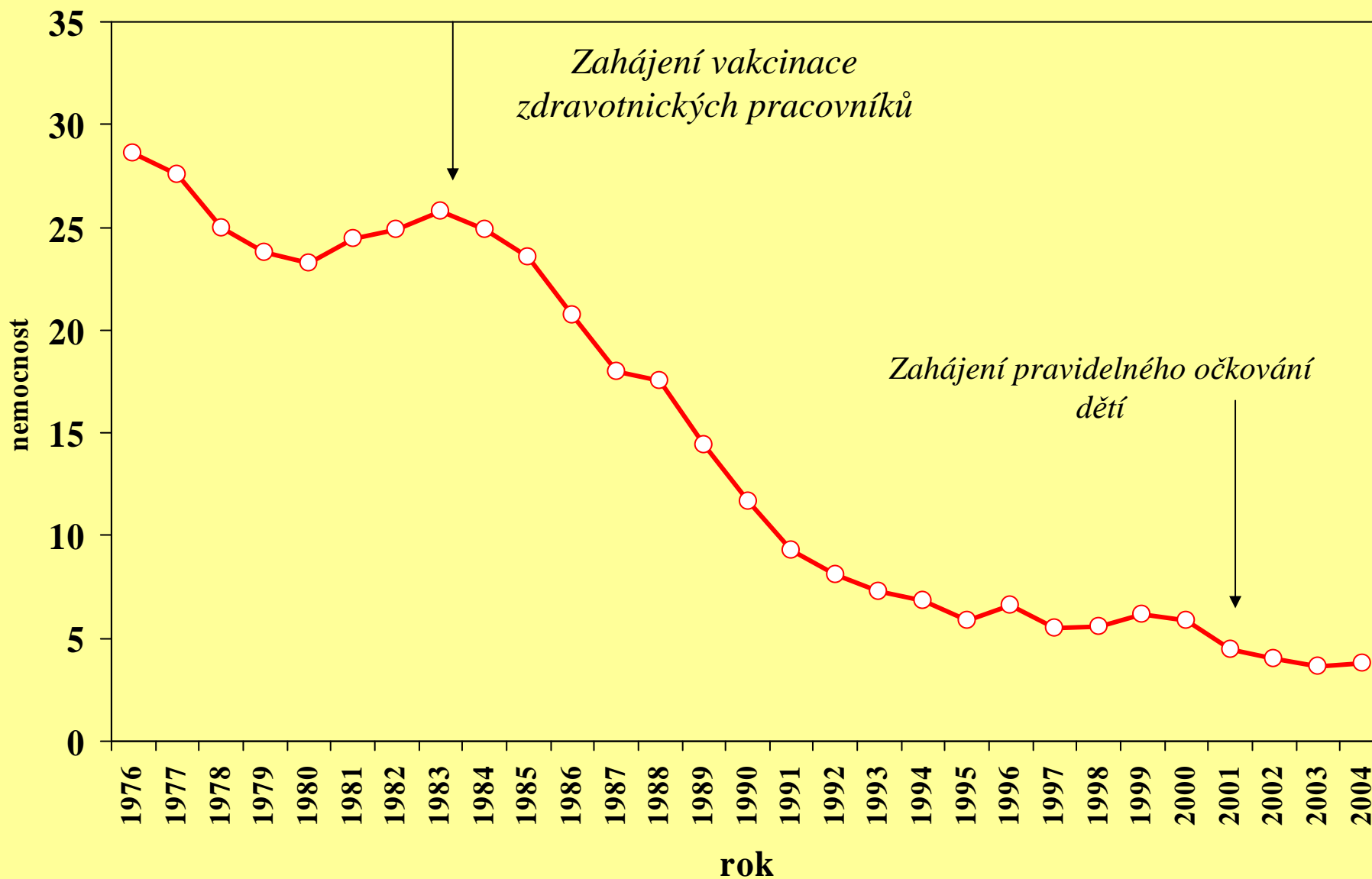


HBsAg Prevalence

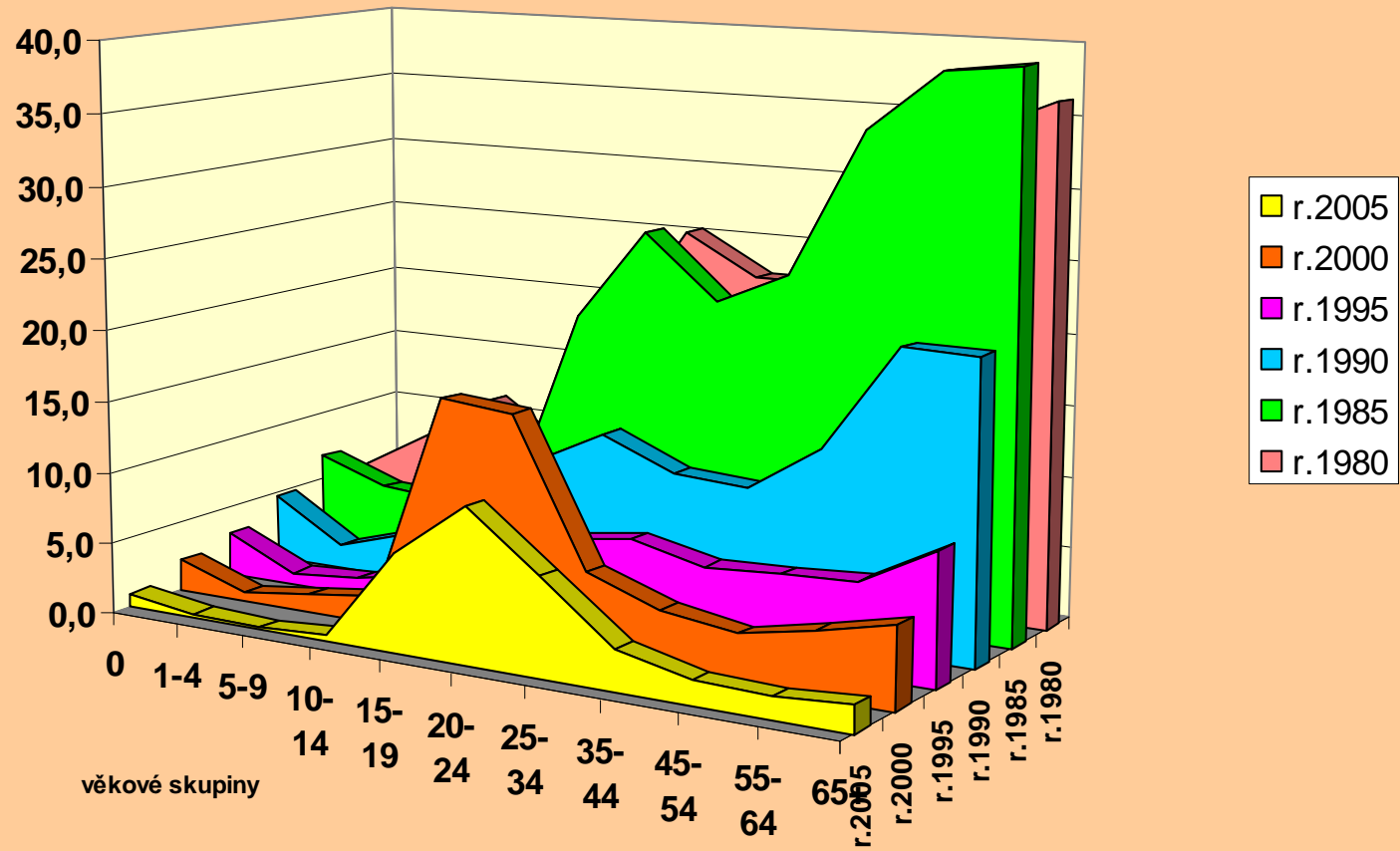
- ≥8% - High
- 2-7% - Intermediate
- <2% - Low



Virová hepatitida B, ČR, 1976-2004, nemocnost na 100 000 obyvatel



Akutní hepatitida B v ČR: věková distribuce v letech 1980-2005



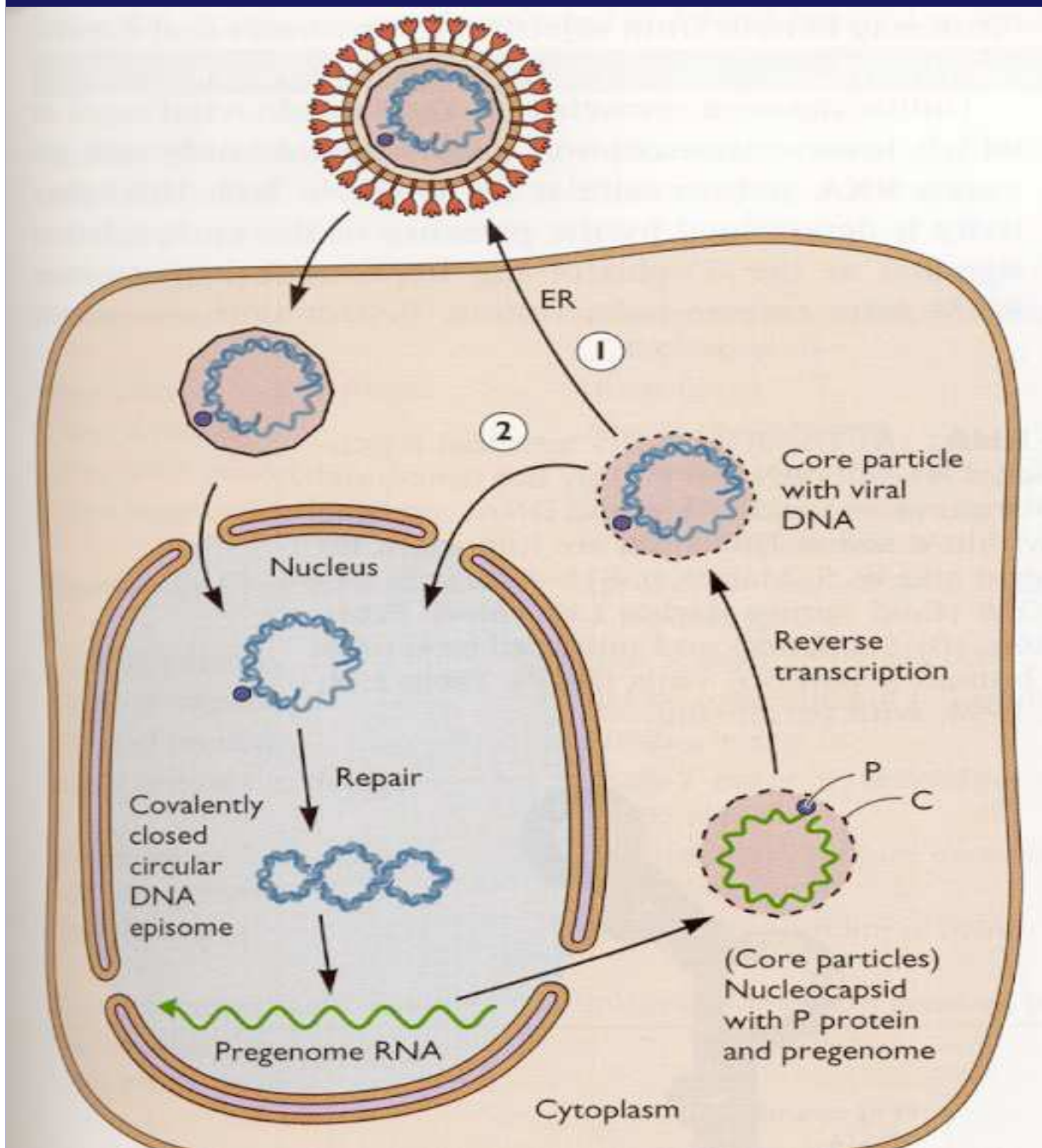
Prevalence HBV markerů v obecné populaci ČR

Serologické přehledy

	r. 1975	r.1996	r.2001
Počet vyš. sér	(1000)	(1489)	(2658)
HBsAg	1.73 %	0.66 %	0.56 %
anti-HBs	14.4 %	6.63 %	NT
anti-HBc	NT	6.95 %	5.59 %

Replikační cyklus HBV

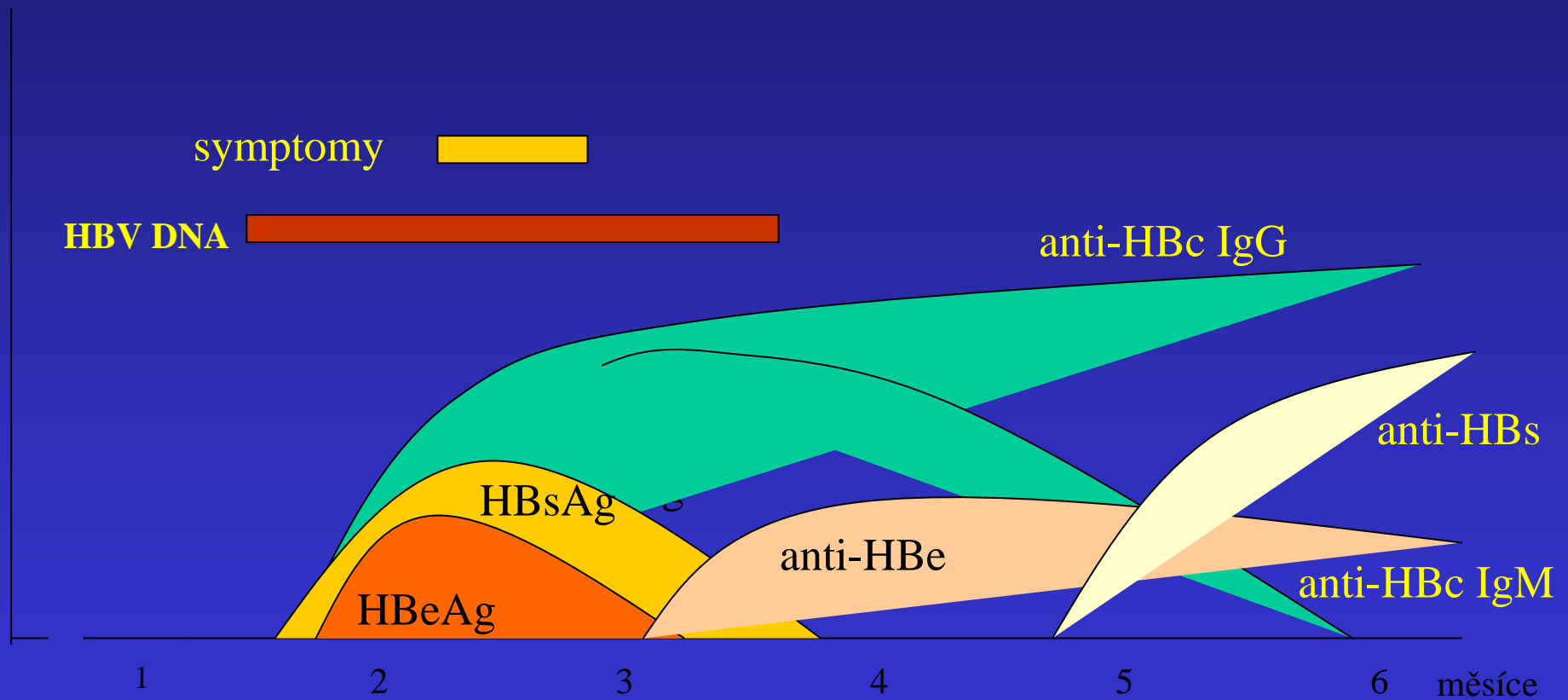
DNA-RNA-DNA



Novější pohledy na imunitní odpověď při akutní VHB

- **přímý cytotoxický efekt** na infikované hepatocyty
- **indukce vnitrobuněčných dějů** přerušujících infekci HBV tím, že TB, NK, Ag prezentující b. produkují cytokiny (IFN γ , IFN α/β , TNF), které navozují
 1. inhibici vytváření kapsid nebo akceleraci jejich degradace
 2. destabilizaci virové RNA a tím zabraňují produkci virionů

Dynamika serologických markerů u akutní VHB



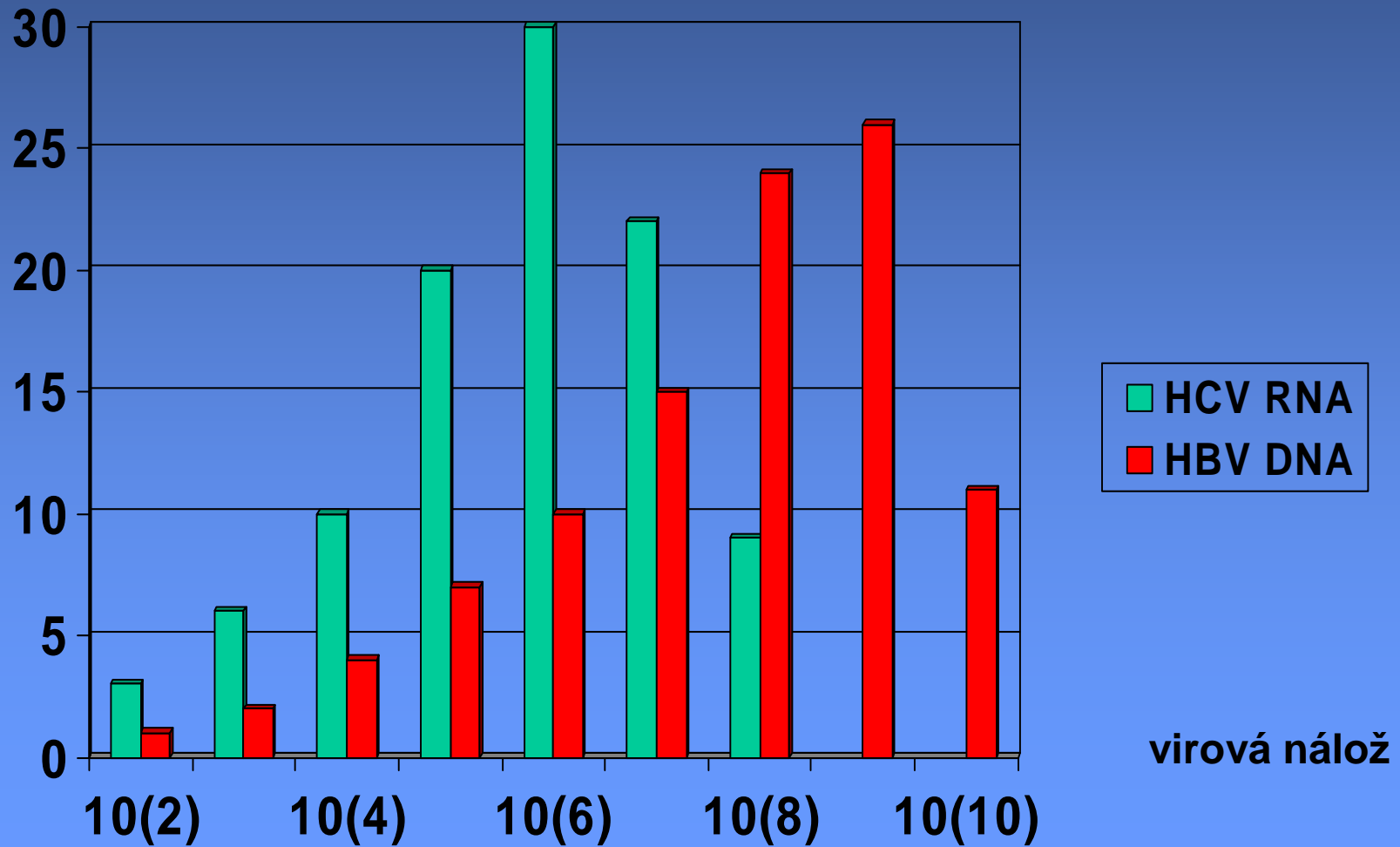
Skrínink HBV

- dárci krve
- dárci buněk a tkání
- těhotné ženy
- (IDU ?)

vysoké nároky na skríninkové testy

Distribuce virové nálože u chronických HCV infekcí

%



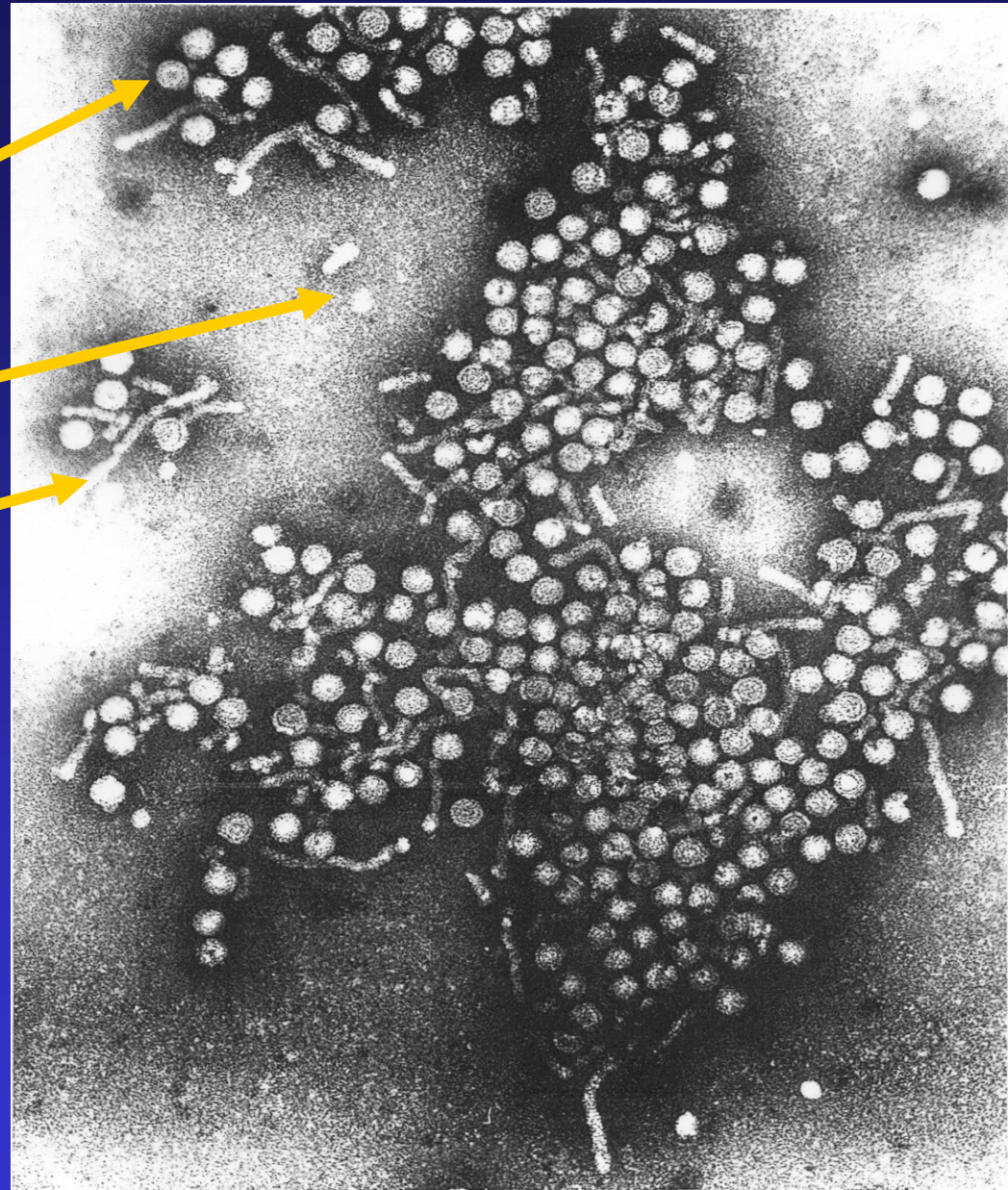
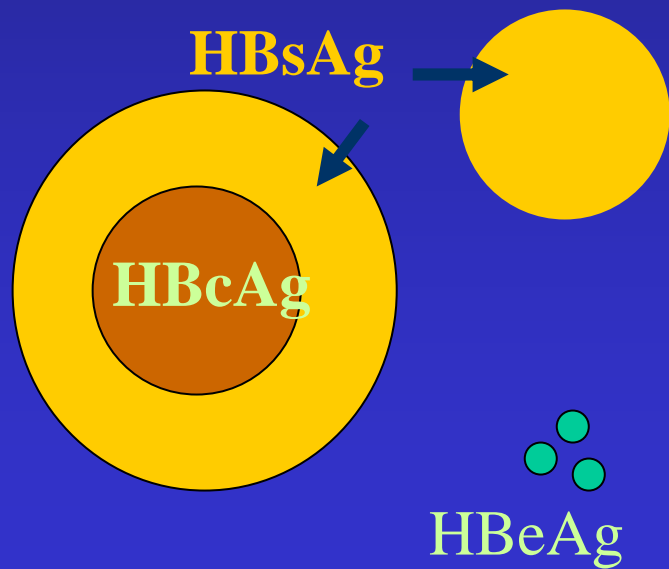
kompletní virion HBV

42 nm (Dane-ova částice)

22 nm kulovité částice

HBsAg

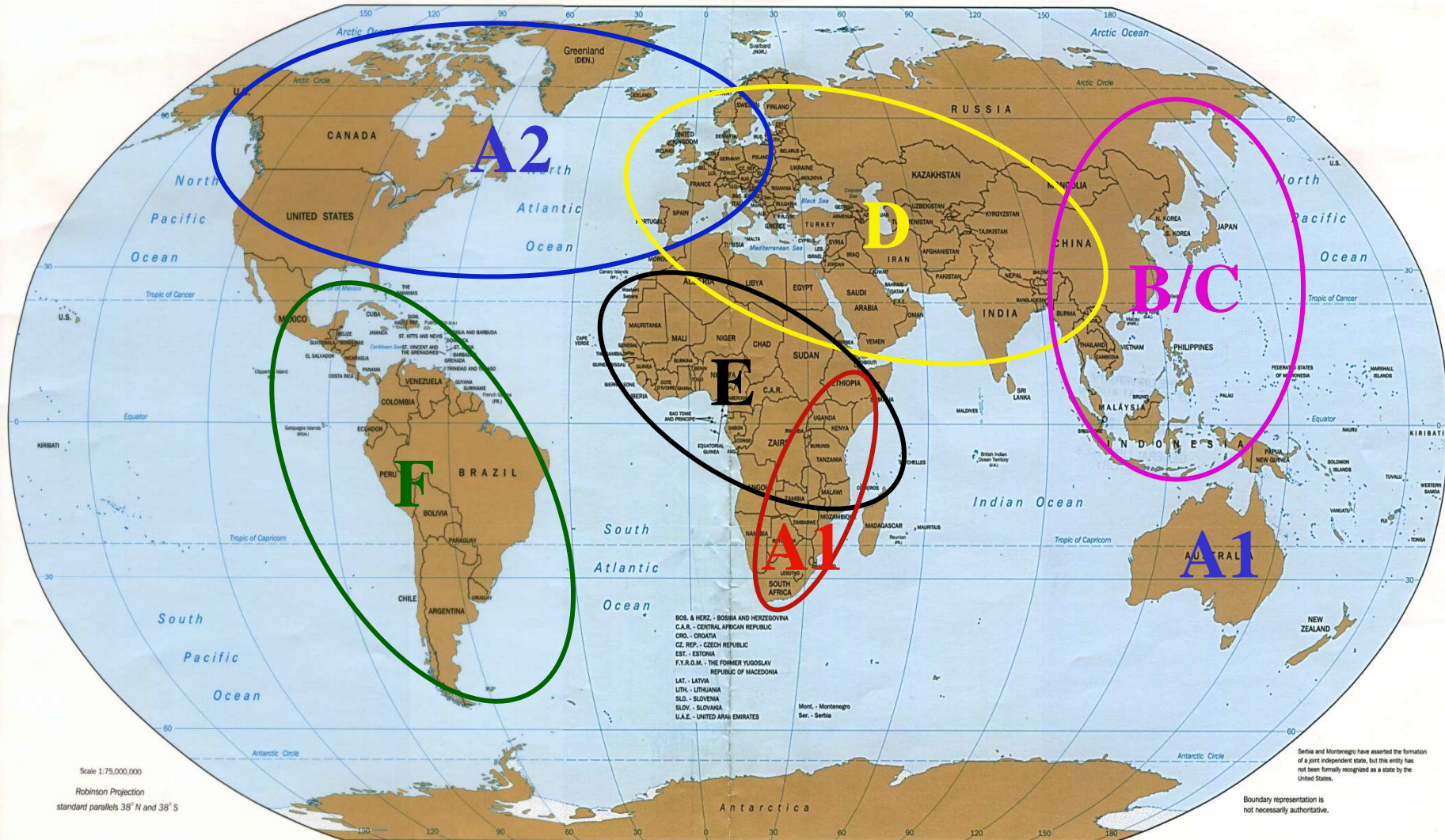
filamentózní HBsAg



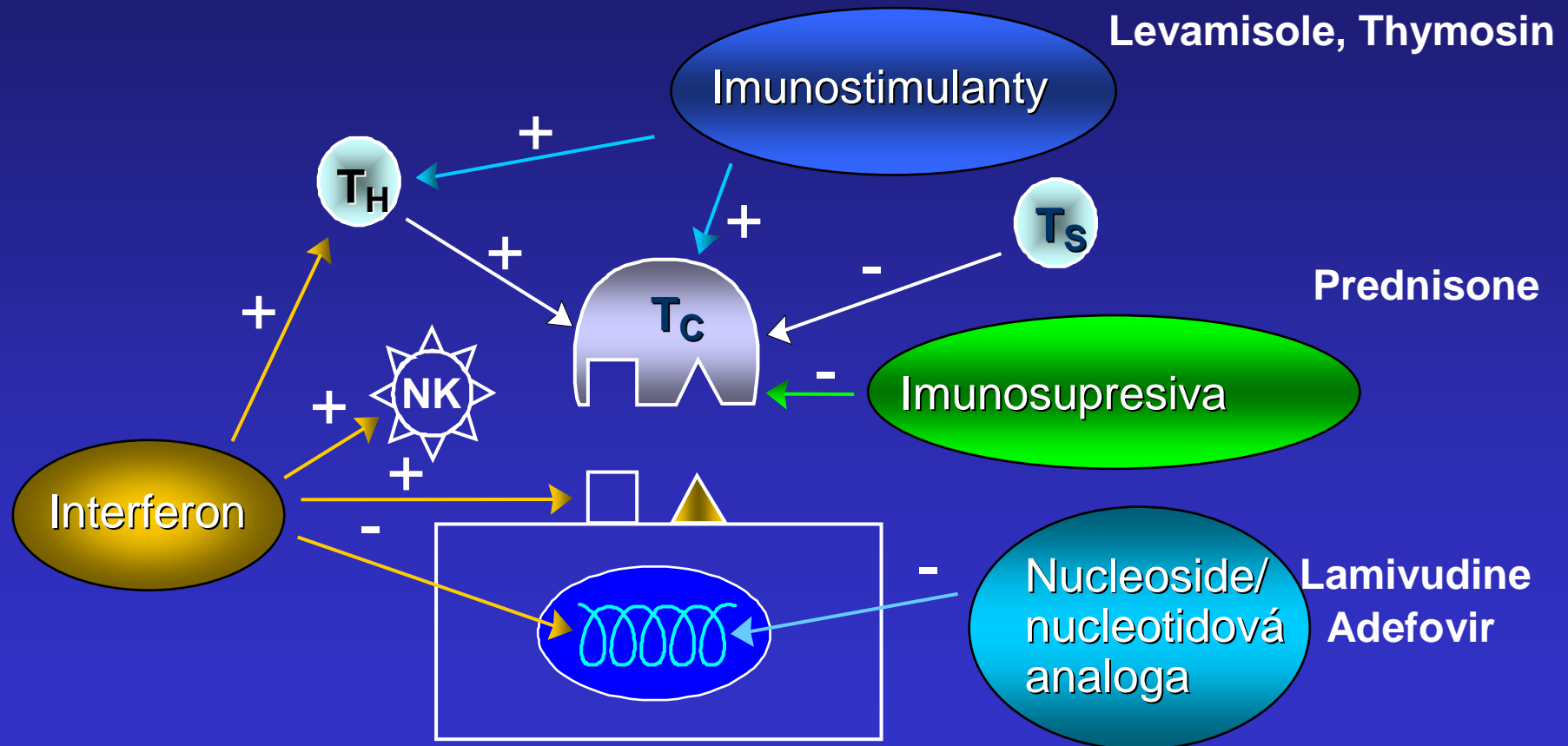
Virus hepatitidy B (HBV)

Distribution of dominant HBV genotypes

Political Map of the World



Léčebné možnosti u chronických VHB



Specifická prevence HBV infekce

- vakcíny (rekombinantní, jiné)
- hyperimunní gamaglobulin

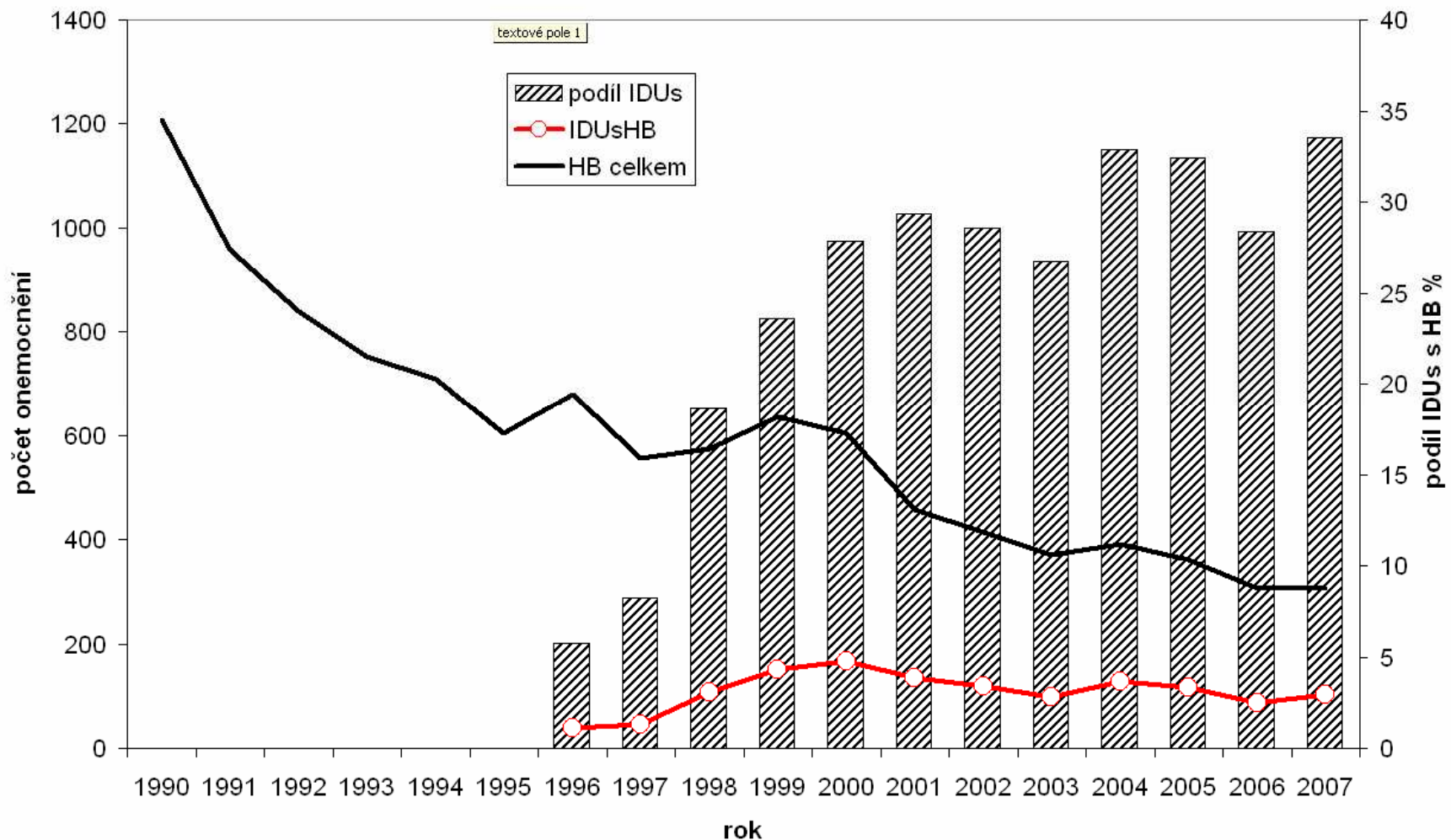
- plošná vakcinace dětí v 80% států
- 95-98% odpovědávost
- „escape“ únikové mutace v imunodominantních epitopech
- prevence chronizace, prevence HCC

Vliv vakcinace proti VHB na výskyt HCC na Taiwanu

- zahájení vakcinačního programu v r.1984
- imunizace novorozenců vedla k 85% poklesu výskytu chronické VHB u dětí
- pokles incidence HCC u 6-15 letých nar.<1984 z $0.51/10^5$ na $0.15/10^5$ u nar.>1984
- z 23 HCC případů u dětí 22 bylo HBsAg+ tzn.hlavní etiologická role HBV u HCC
- nemocní HCC unikli z očkovacího programu



Hepatitis B, hlášená akutní onemocnění a počet uživatelů drog, ČR 1990-2007, Epidat

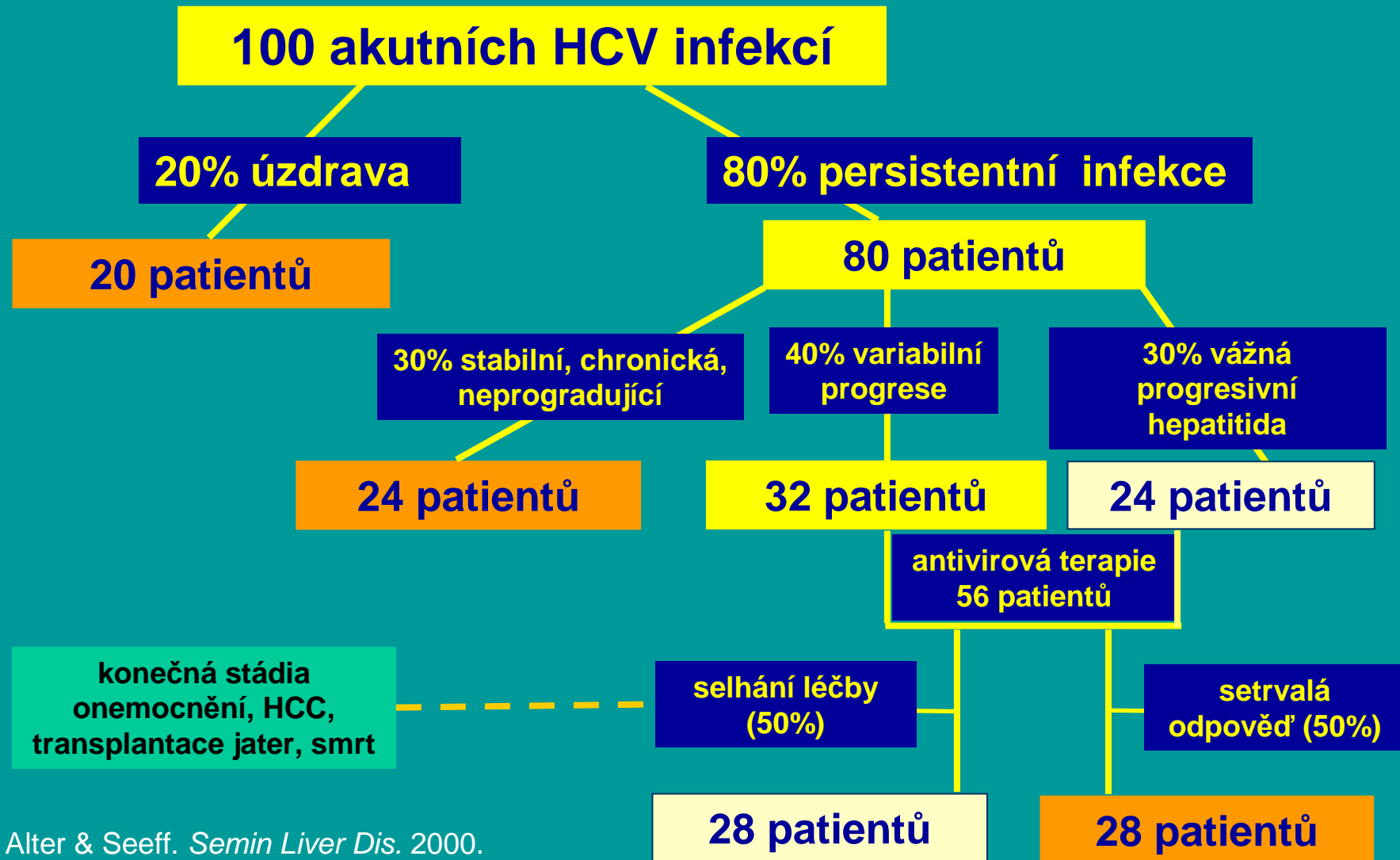


HCV

HCV infekce: obecná fakta

- odhad. prevalence ve světě — $\approx 3\%$ (170 million osob)¹
- riziko chronicity (variabilní) — 75%–85%²
- rychlost progresu do fibrózy — nízká²
- riziko cirhózy — až 10% do 20 let;
20% do 30 let²
- smrtnost souv. s cirhózou — 1%–5%/rok³
- incidence HCC u pacientů s cirhózou — 1%–4%/rok²

Schéma vývoje HCV infekce

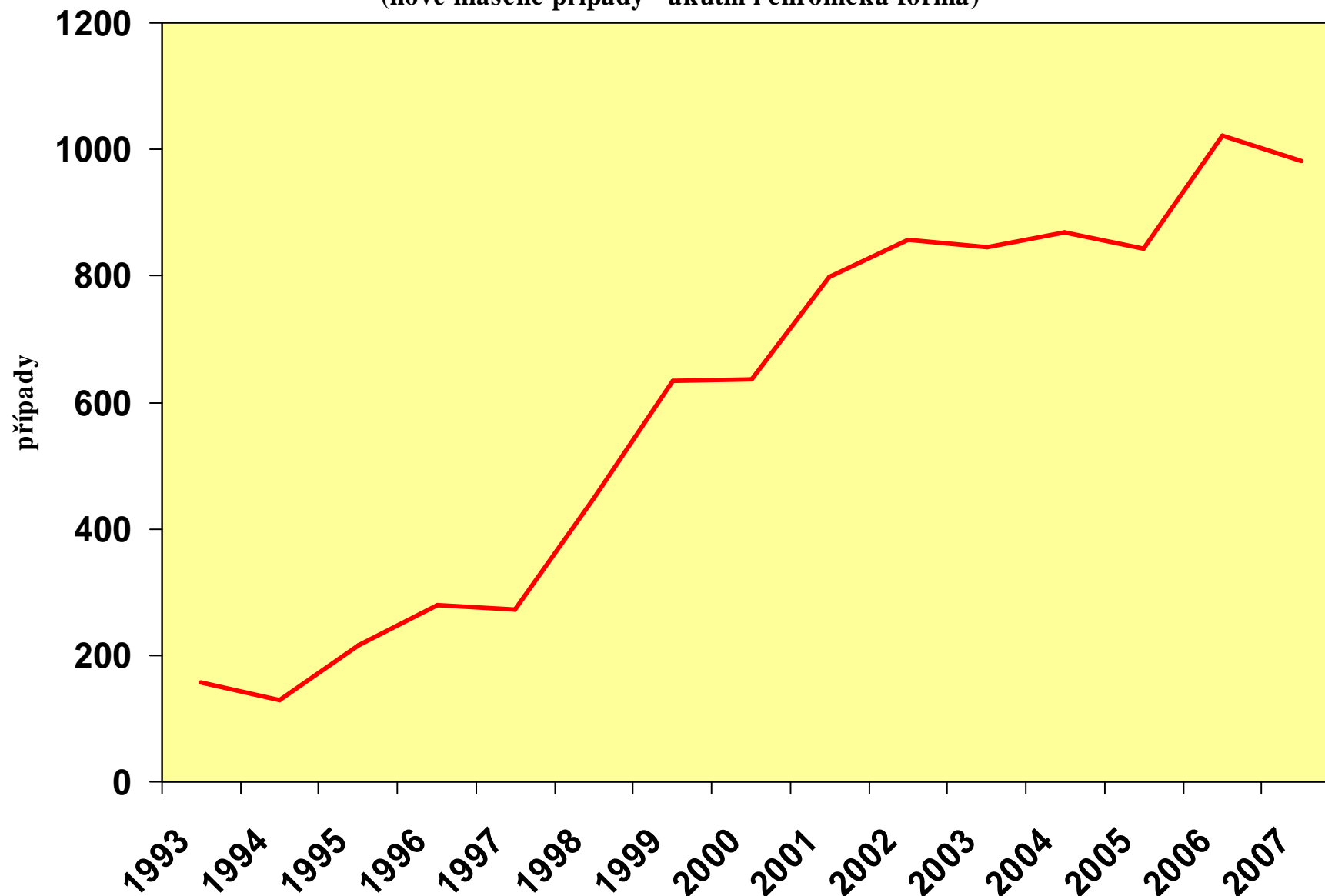


podle Alter & Seeff. *Semin Liver Dis.* 2000.

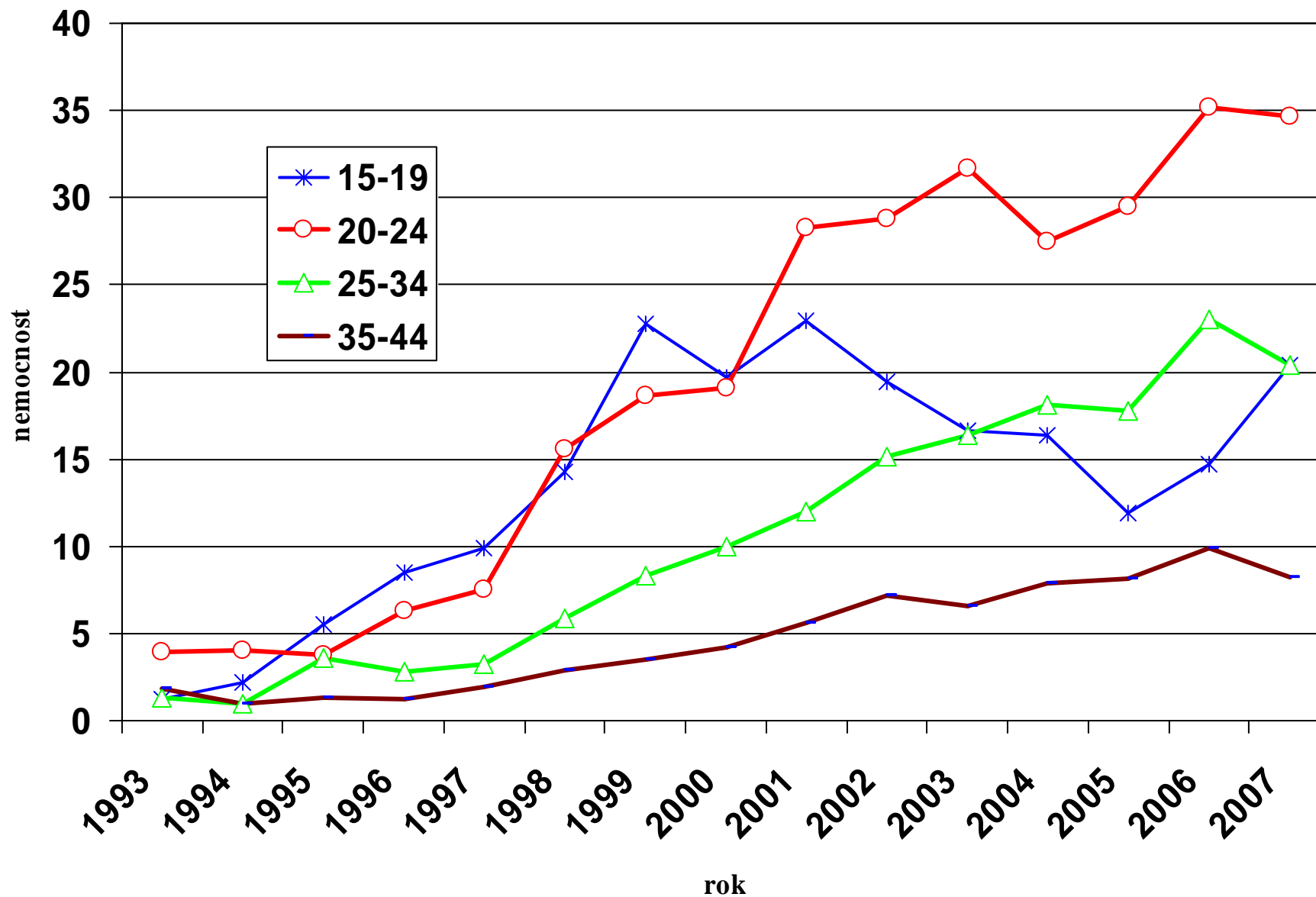


Hepatitida C

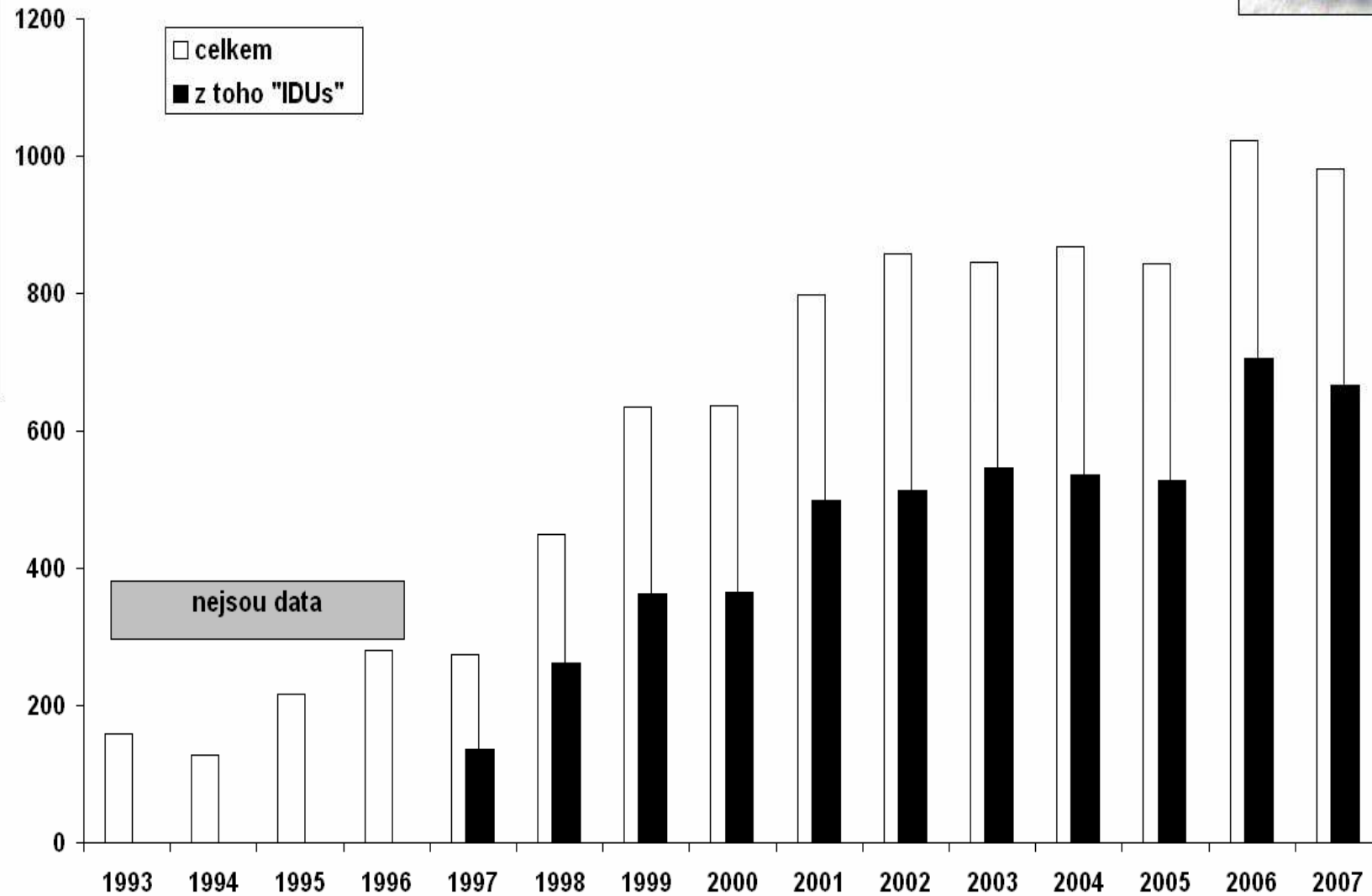
(nově hlášené případy - akutní i chronická forma)



Hepatitis C podle věkových skupin, ČR, 1993-2007,
Epidat, na 100 000 obyvatel
(rok 2007 předběžná data)

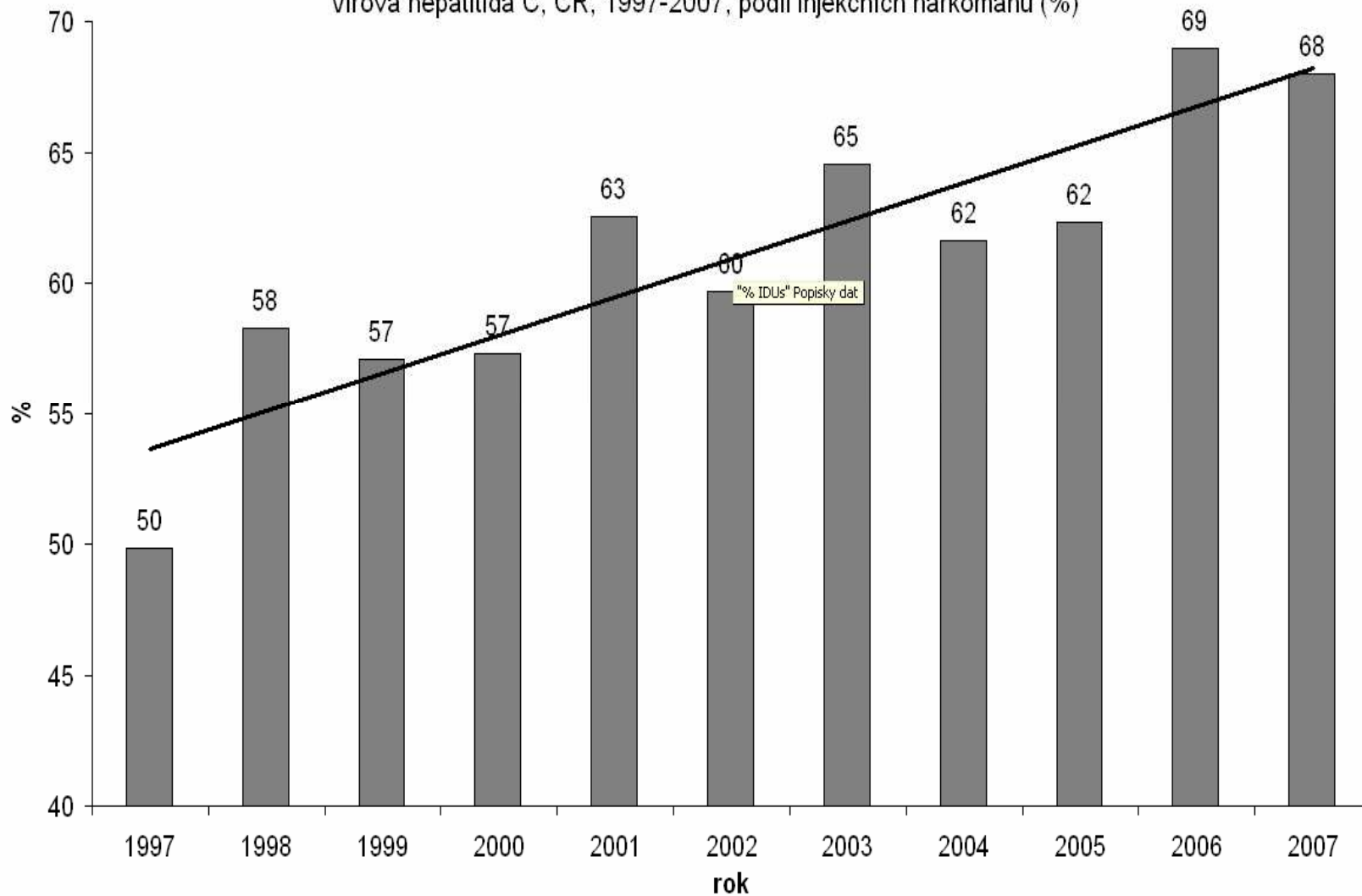


Virová hepatitida C, Epidat





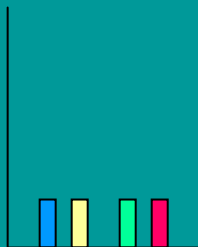
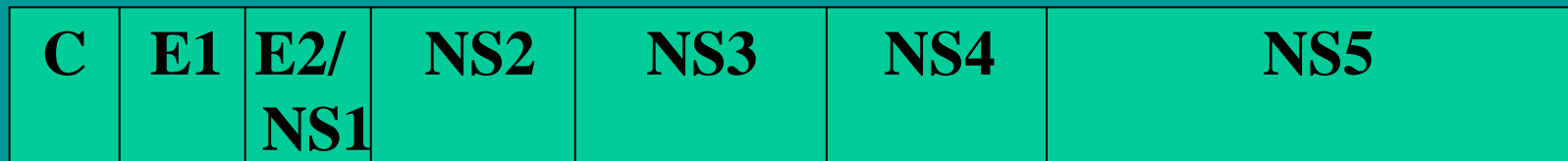
Virová hepatitida C, ČR, 1997-2007, podíl injekčních narkomanů (%)



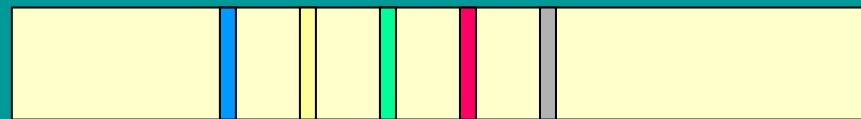
Serologický přehled HCV

- r. 2001 sběr sér
- r. 2002 vyšetření 2952 sér na anti-HCV
- 16 reaktivních potvrzeno 3 EIA testy, RIBA 3.0 konfirmační SIA test a HCV RNA PCR
- výsledek: 6 anti-HCV pozitivních sér
- **celková prevalence anti-HCV 0,2%**
- 10 (0,3%) falešně pozitivních nálezů

HCV: schéma genomu a antigeny v serologických testech

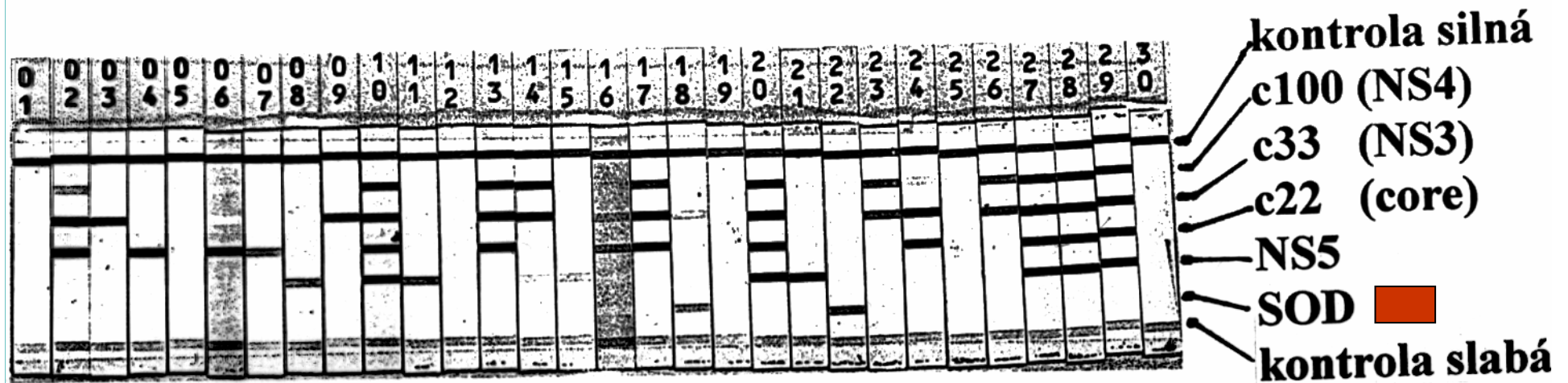


EIA



konfirmační test imunoblot (RIBA)

Konfirmace anti-HCV imunoblot RIBA 3.0 SIA



↑
↑
↑
indeterminate

↑
↑
nespecificity

Dynamika markerů akutní HCV

10-15 den



symptomy



HCV RNA

ALT

anti-HCV

HCV Ag

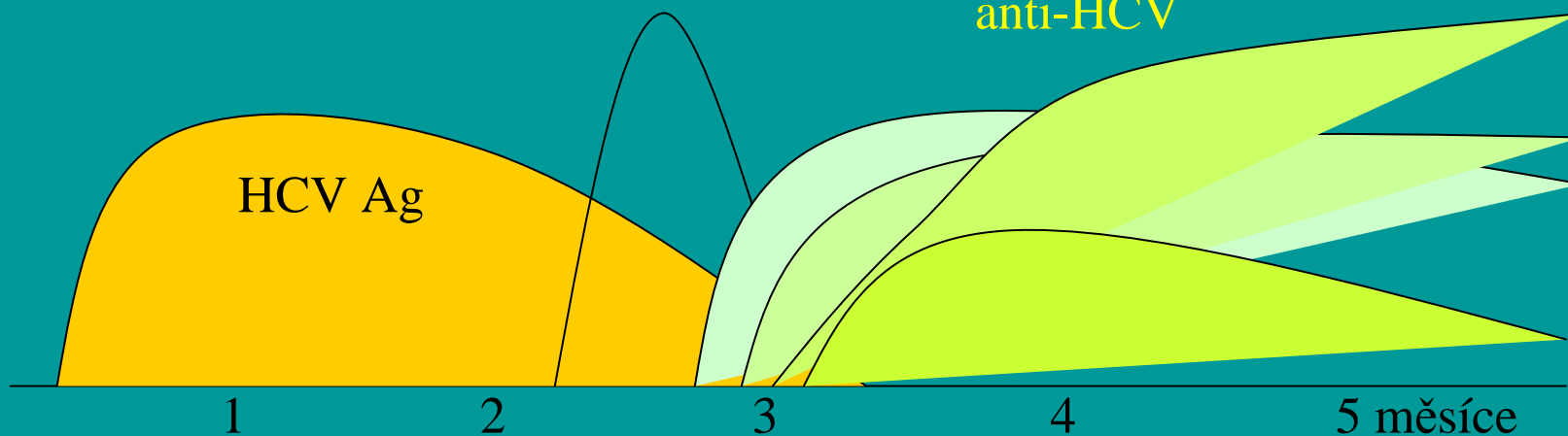
1

2

3

4

5 měsíce

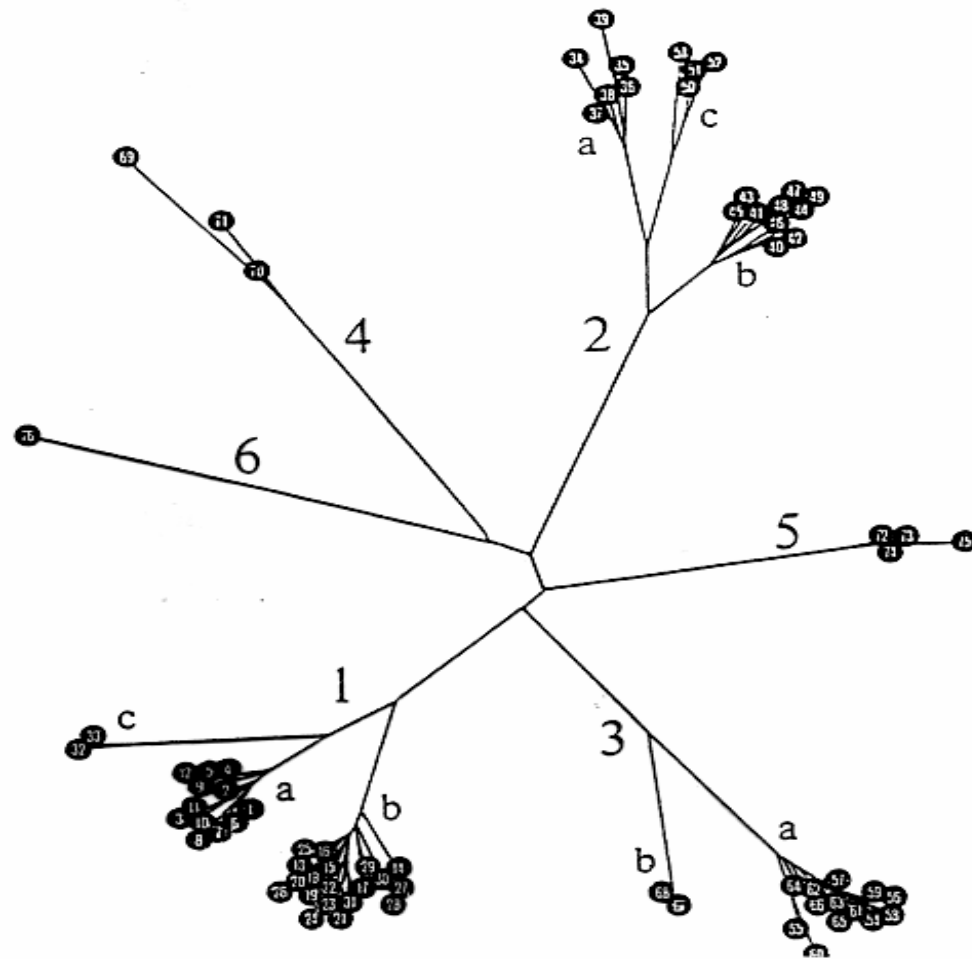


Variabilita HCV

- hypervariabilita jako strategie úniku před imunitní kontrolou hostitele (obalové proteiny)
- poločas virionu 2,7 h v séru, denně 10^{12} virionů, rychlá diversita, kvasidruhy
- rozdílná diversita u akutní progradující infekce v. infekce končící úzdravou
- rozdílná diversita po terapii u pacientů s přetrvávající virologickou odpovědí na léčbu IFN v. neodpovídačů
- typová a subtypová diversita (6 typů, >12 subtypů)

Typová a subtypová variabilita HCV

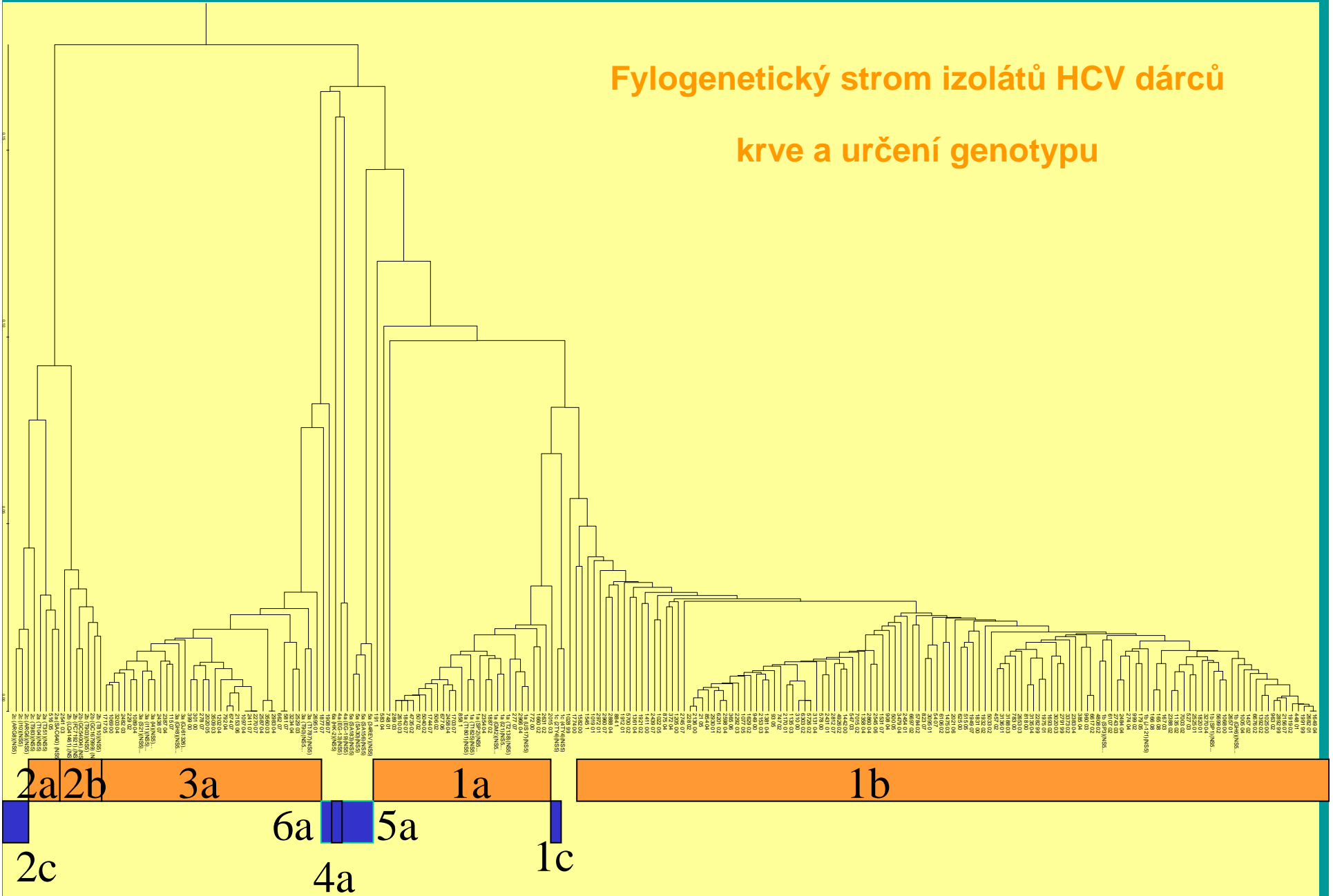
572 SIMMONDS



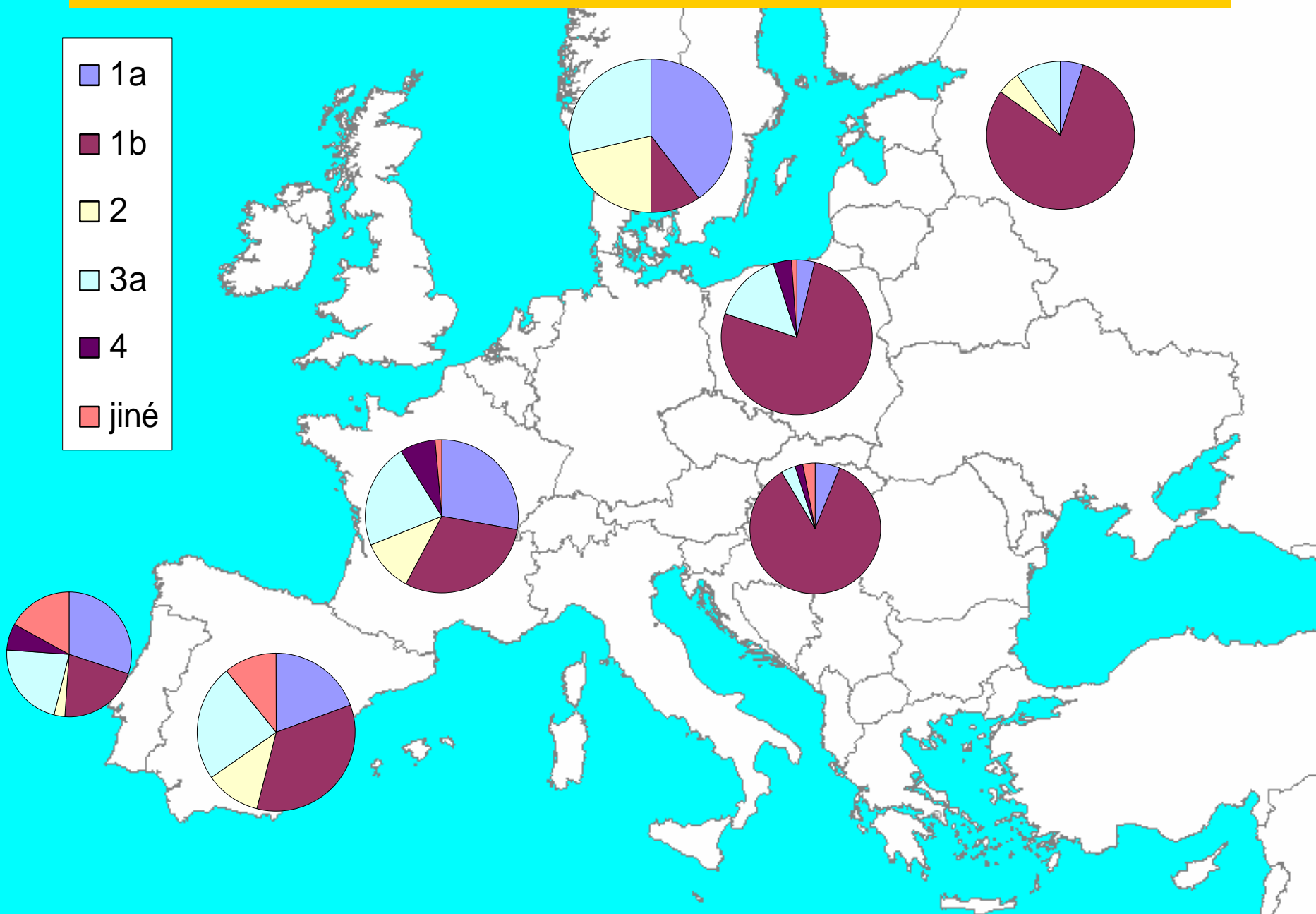
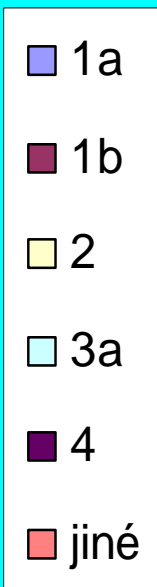
Genetická vzdálenost jednotlivých izolátů HCV a typů a subtypů HCV

Fylogenetický strom izolátů HCV dárců

krve a určení genotypu



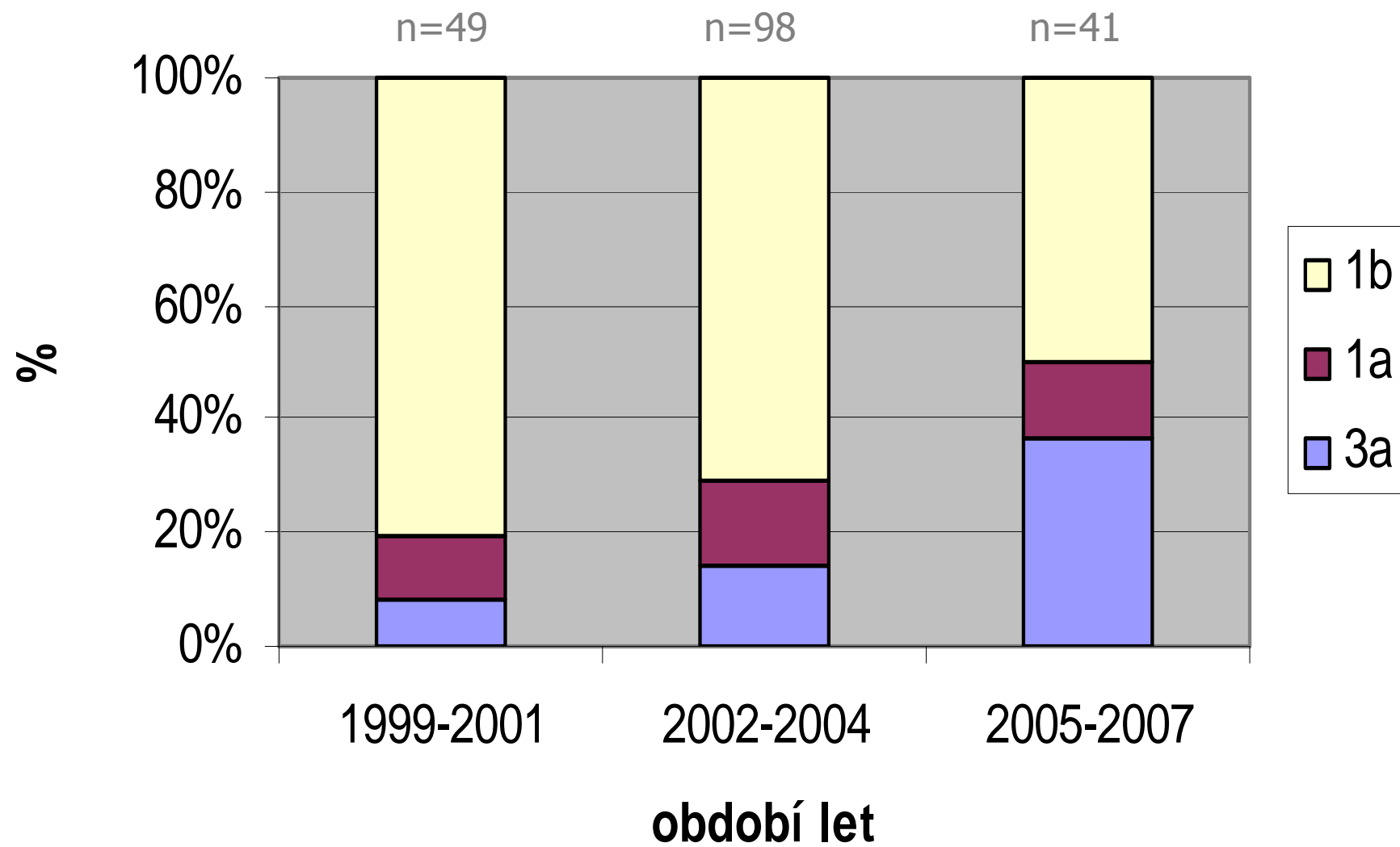
Zastoupení genotypů HCV v některých evropských zemích



Výskyt genotypů HCV v populaci dárců krve v ČR

genotyp	počet	relativní počet
1b	129	69,0 %
1a	24	12,8 %
2a	1	0,5 %
2b	1	0,5 %
3a	32	17,2 %
	186	100,0 %

Zastoupení genotypů HCV u dárců krve



Zastoupení genotypů HCV u IDU: srovnání s historickou kontrolou

Genotypy	1998-2000	2005-2007	tendence
1a	14 (27,0 %)	90 (40,5 %)	nárůst 1a
1b	34 (65,0 %)	78 (35,0 %)	pokles 1b
2	1 (2,0 %)	0	
2a	0	1 (0,5 %)	
2b	0	1 (0,5 %)	
3	3 (6,0 %)	0	
3a	0	52 (23,5 %)	nárůst 3a
Celkem	52 (100 %)	222 (100 %)	