

6. Hepatitidy

Václav Chmelík

Definice

Zánětlivá onemocnění jater (*hepar = játra, -itis = zánět*)

vyvolávaná viry

baktériemi

prvky

kvasinkami

červy

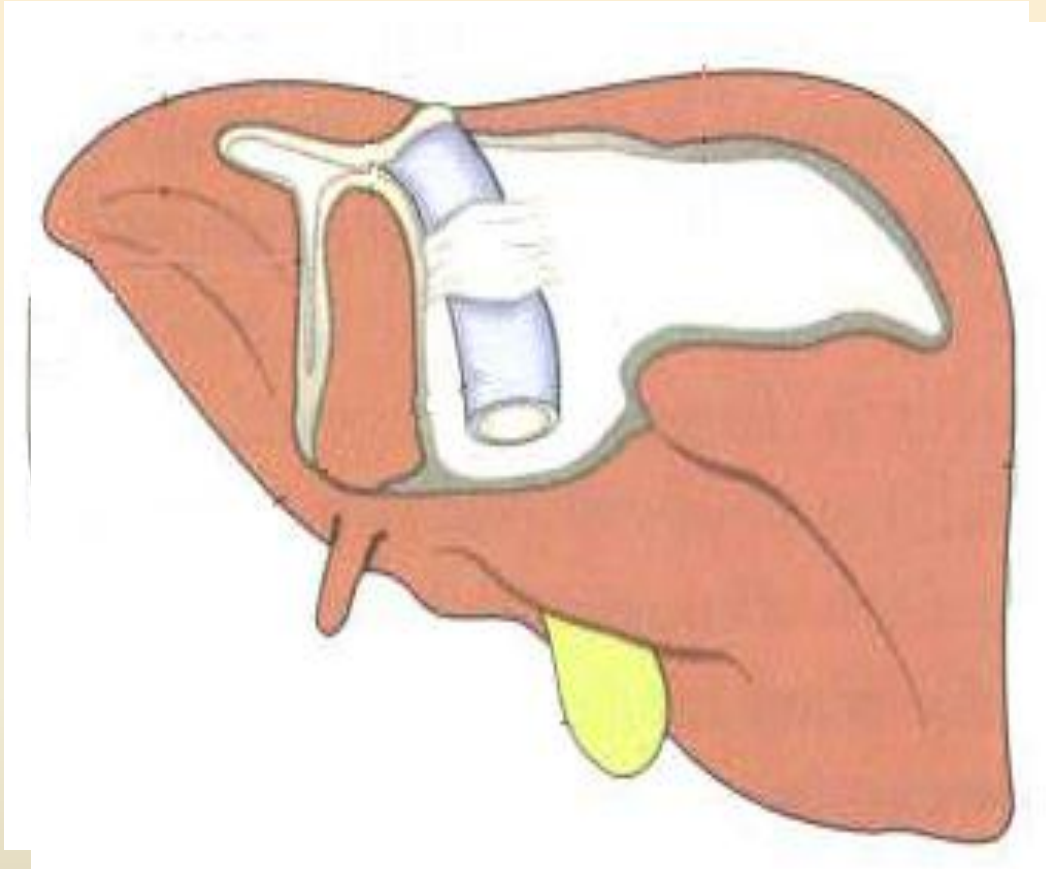
Nejčastějšími a nejdůležitějšími vyvolavateli jsou viry hepatitid

jde o nehomogénní skupina virů- liší se: biologicky
způsobem přenosu

Stejný virus vyvolává širokou škálu průběhů

Různé příčiny zánětu se mohou manifestovat nápadně podobnými projevy

Játra



arteria hepatica, vena portae (vrátnice)
jaterní žíly, v. cava inferior (dolní dutá žíla)

Největší žláza organismu
váha 1300 - 1500g

Metabolismus:
močovinový cyklus
cyklus kys. citronové
metabolické chodníky

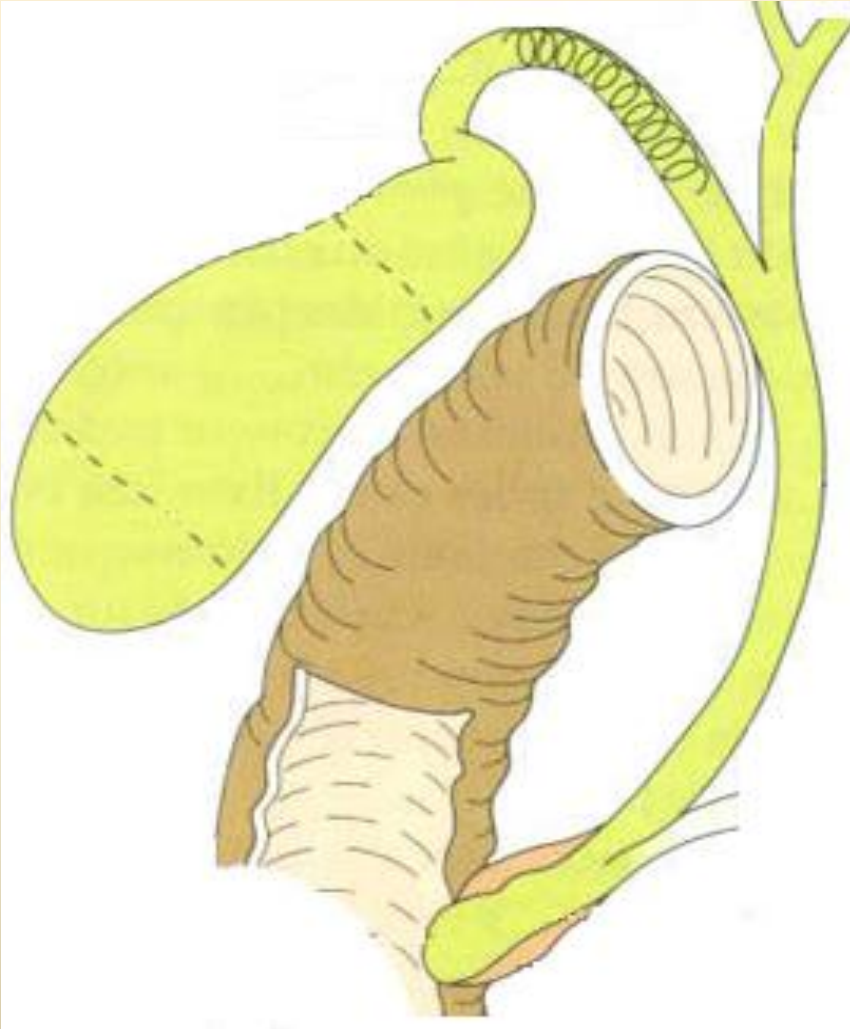
Proteosyntéza
plasmatické bílkoviny
energetika (glykogen)

Detoxikace metabolických
zplodin a látek z potravy

Orgán imunity

Osa střevo - játra

Žlučový strom



Žlučové kyseliny, bilirubin,
zplodiny vyloučeny jaterními
buňkami

Žlučové kapiláry

Žlučovody

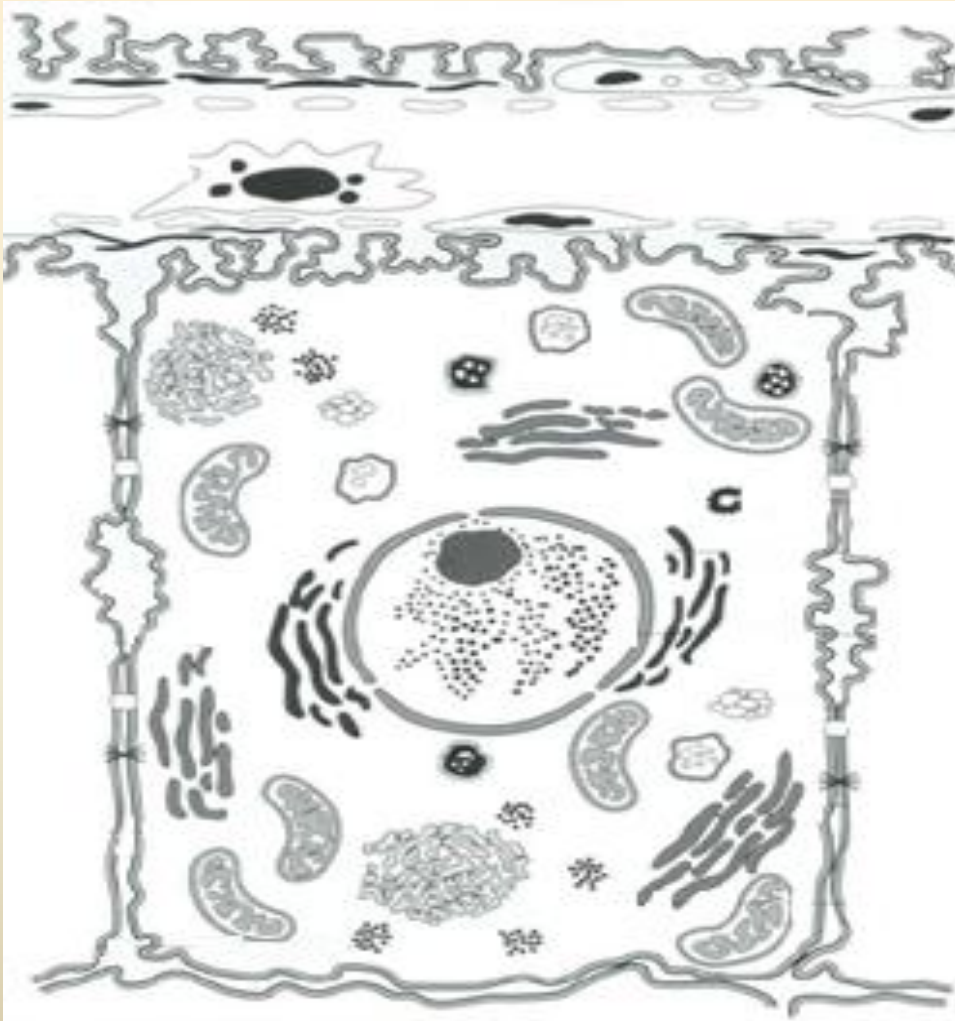
Žlučník

Společný žlučovod

Vaterská papila

Dvanáctník

Jaterní buňka- hepatocyt



Jaterní buňka

dva póly: krevní
 žlučový

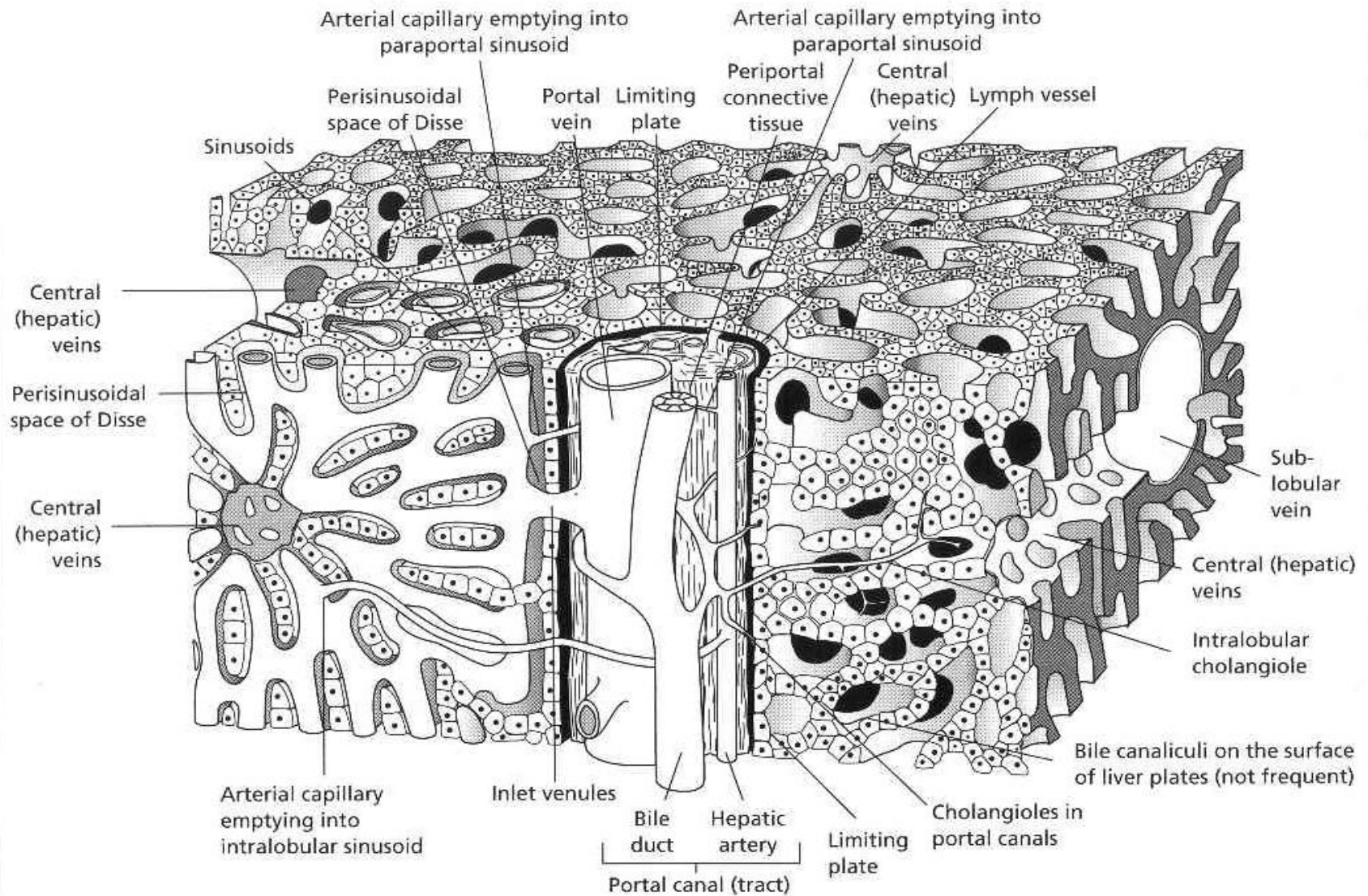
Trámec

Jaterní acinus

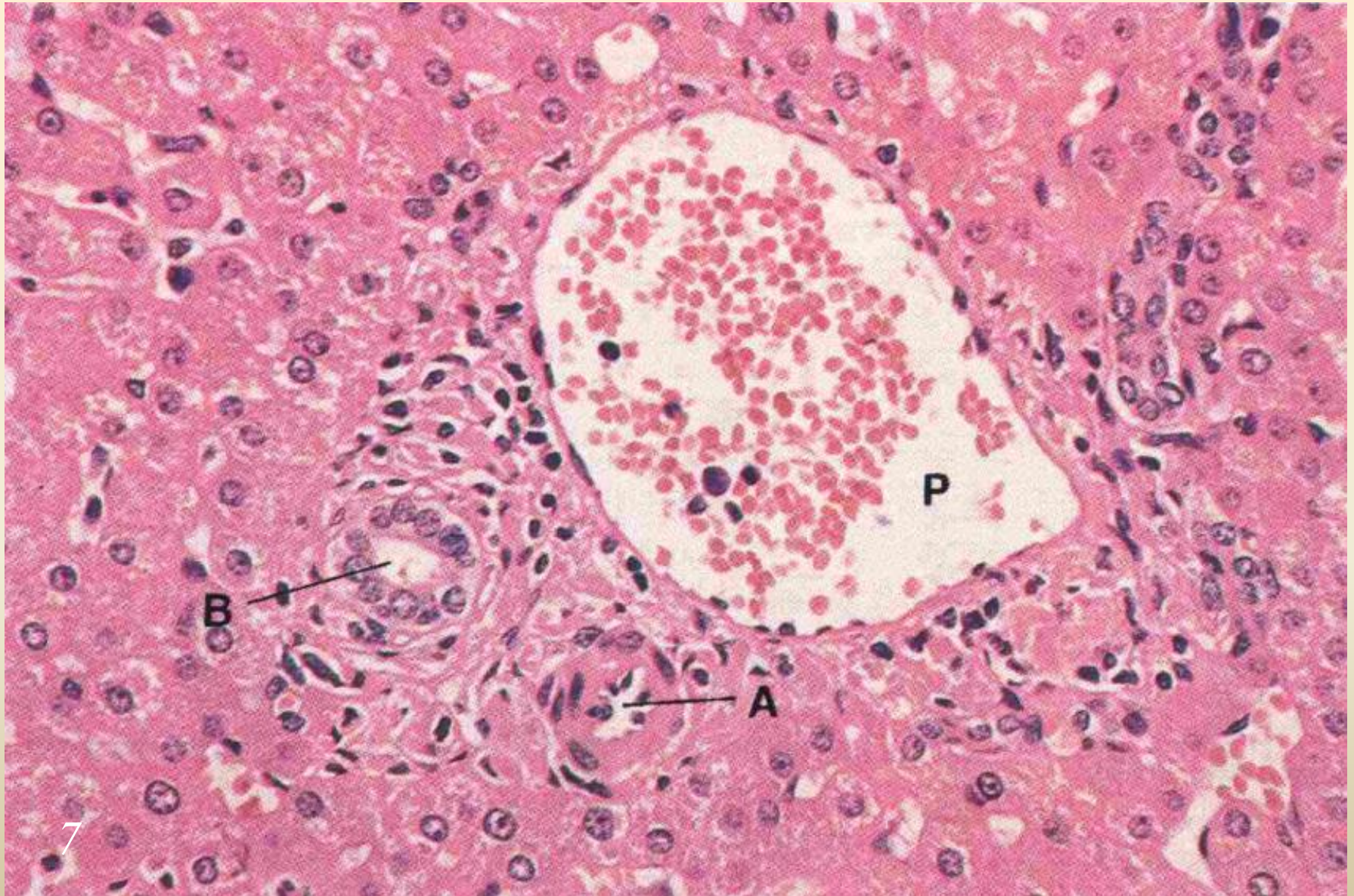
portální prostor
v. portae
jaterní tepna
žlučovod

centrální žíla

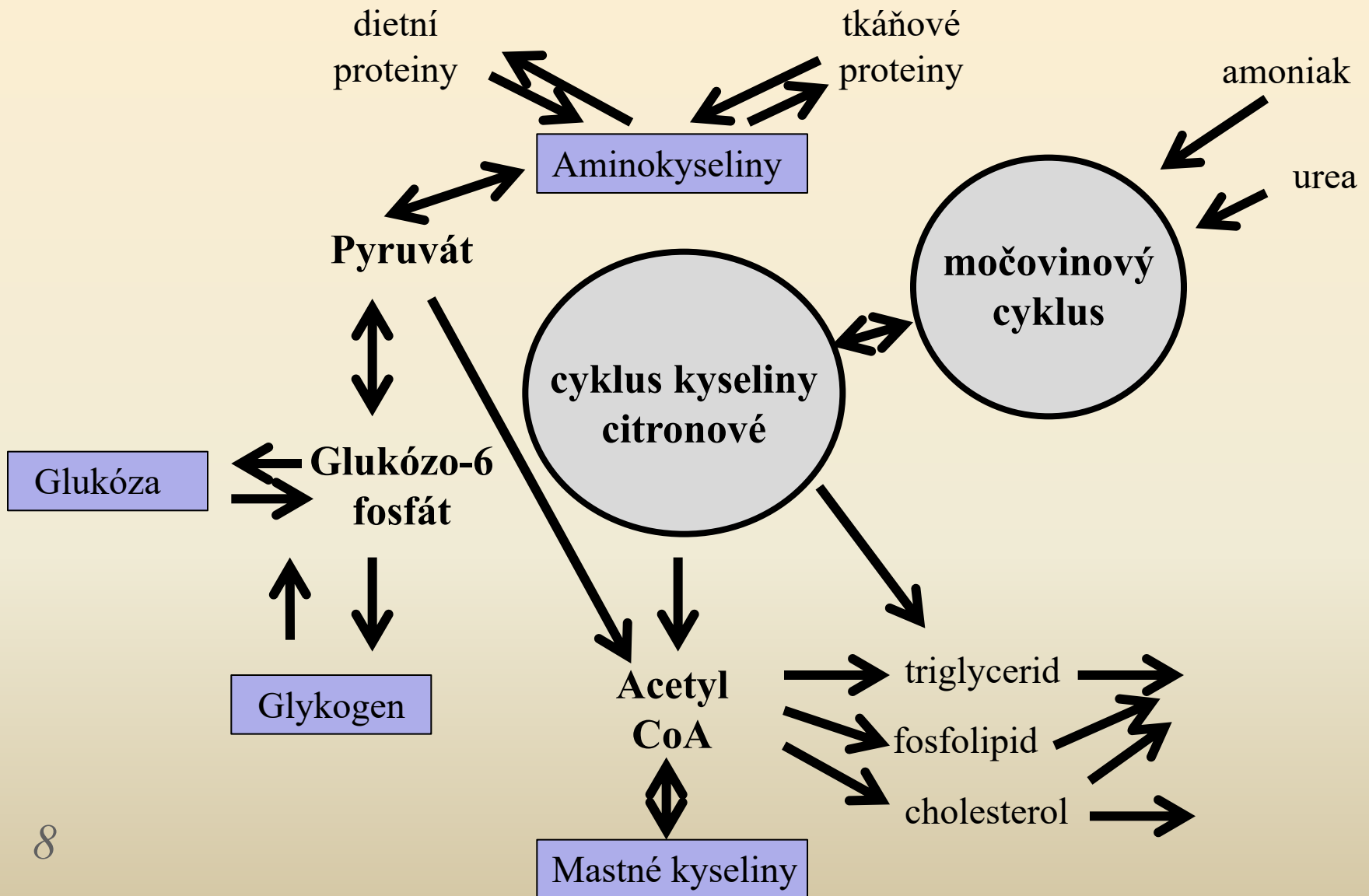
Jaterní acinus



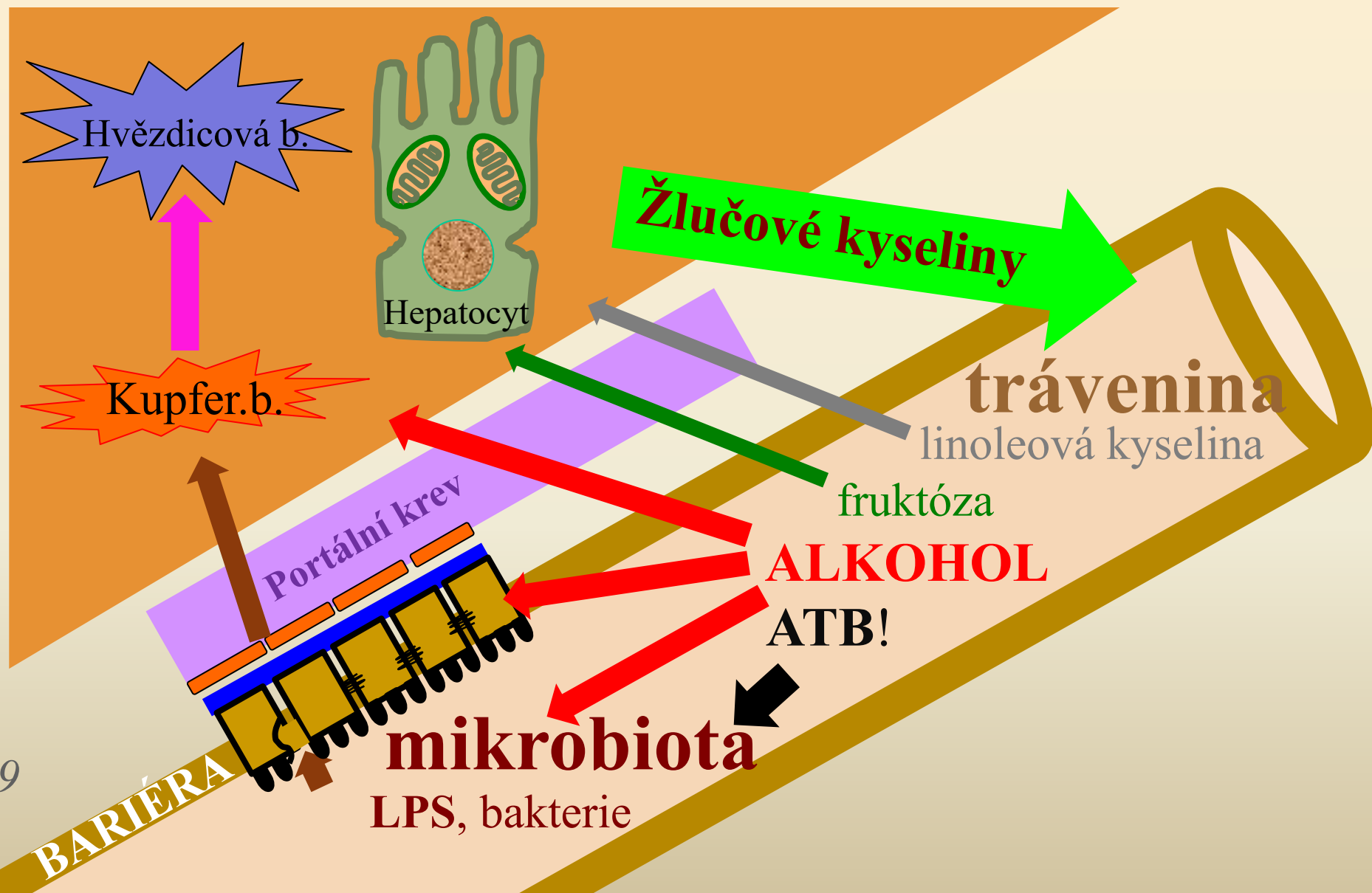
Portální prostor



Metabolické chodníky jater:



Osa střevo – játra



Imunitní buňky v normálních játrech

Iniciální obrana jater

proti patogenům ze střeva

Imunitní buňky se vyskytují ve zdravé jaterní tkáni

Tvoří cca **10%** ze všech jaterních buněk:

Kupferovy buňky cca 50% - lumina sinů

Lymfocyty: NK buňky 31%

NKT buňky 26% - Dissův prostor

T lymfocyty: receptor gamma – delta - cca 20%

CD8+ buňky jednotlivě v sinusech

Dendritické buňky nečetné v portální oblasti

Hvězdicovité bb v perisinusoidálním prostoru



Heroes of Liverland



Fresser von Kupffer



M^{lle} Stella de Tissu



Jeshita Hepato

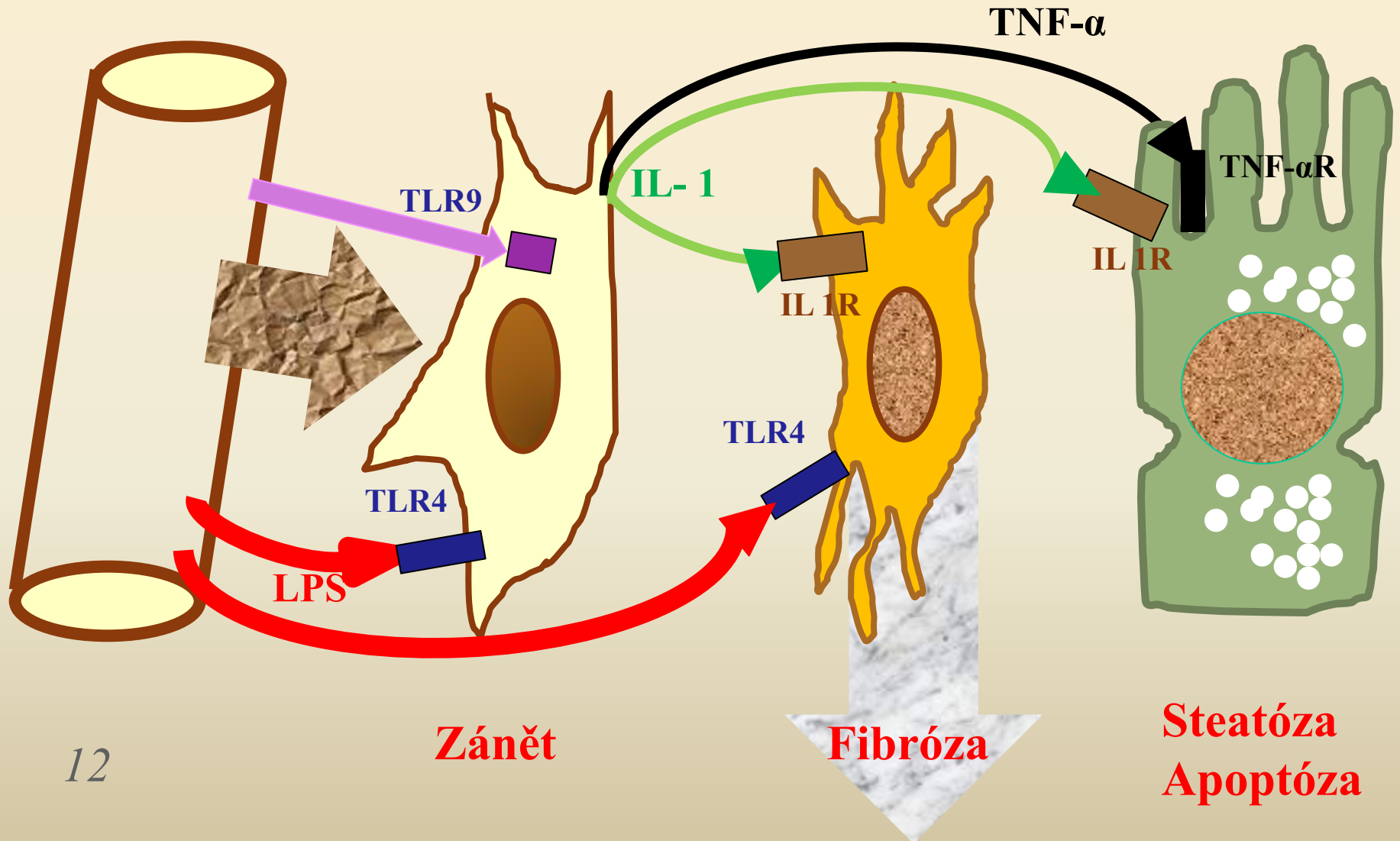
Střevo - játra- steatohepatitis

Střevo

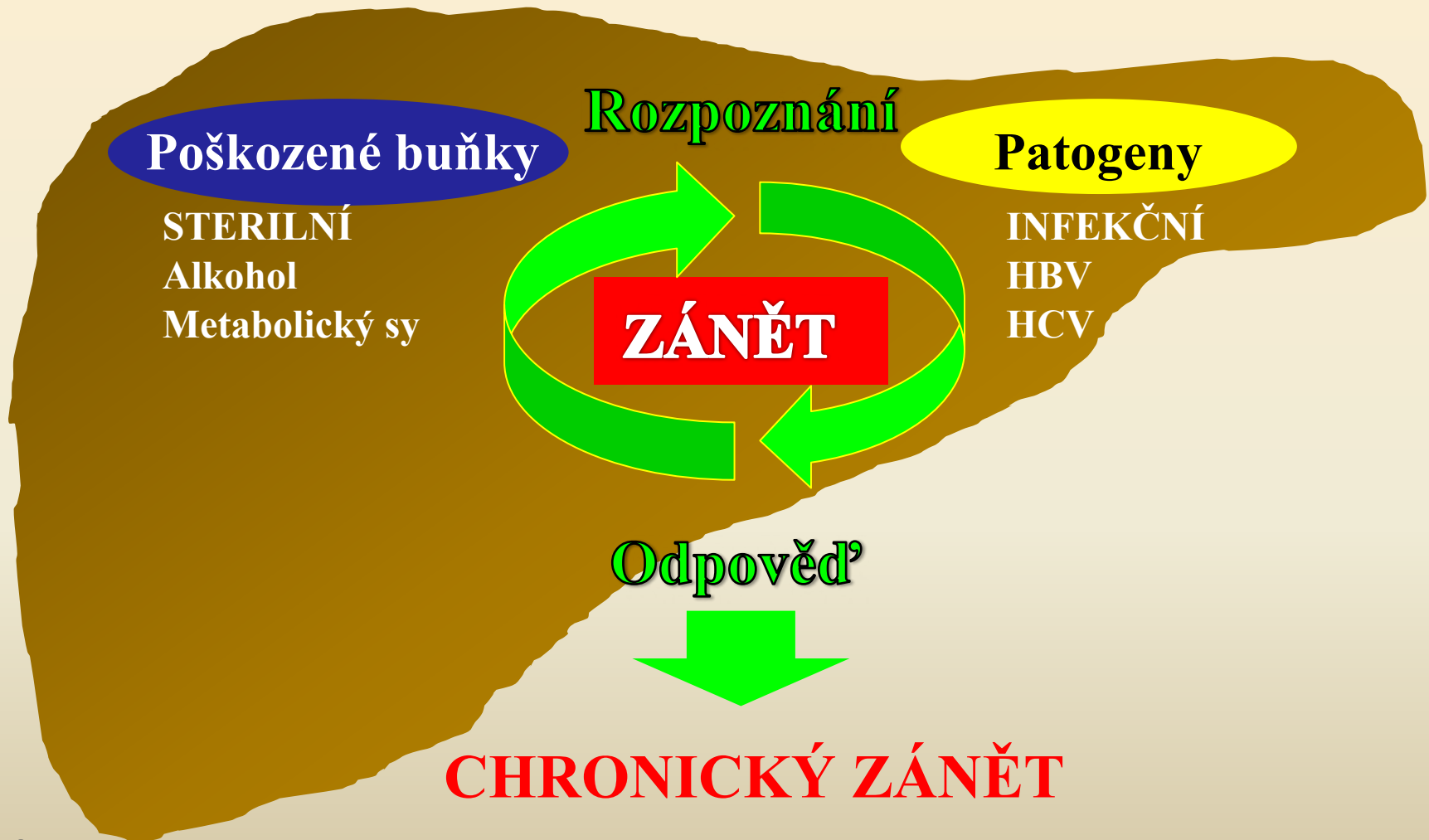
Kupfferova b.

Hvězdicová bb.

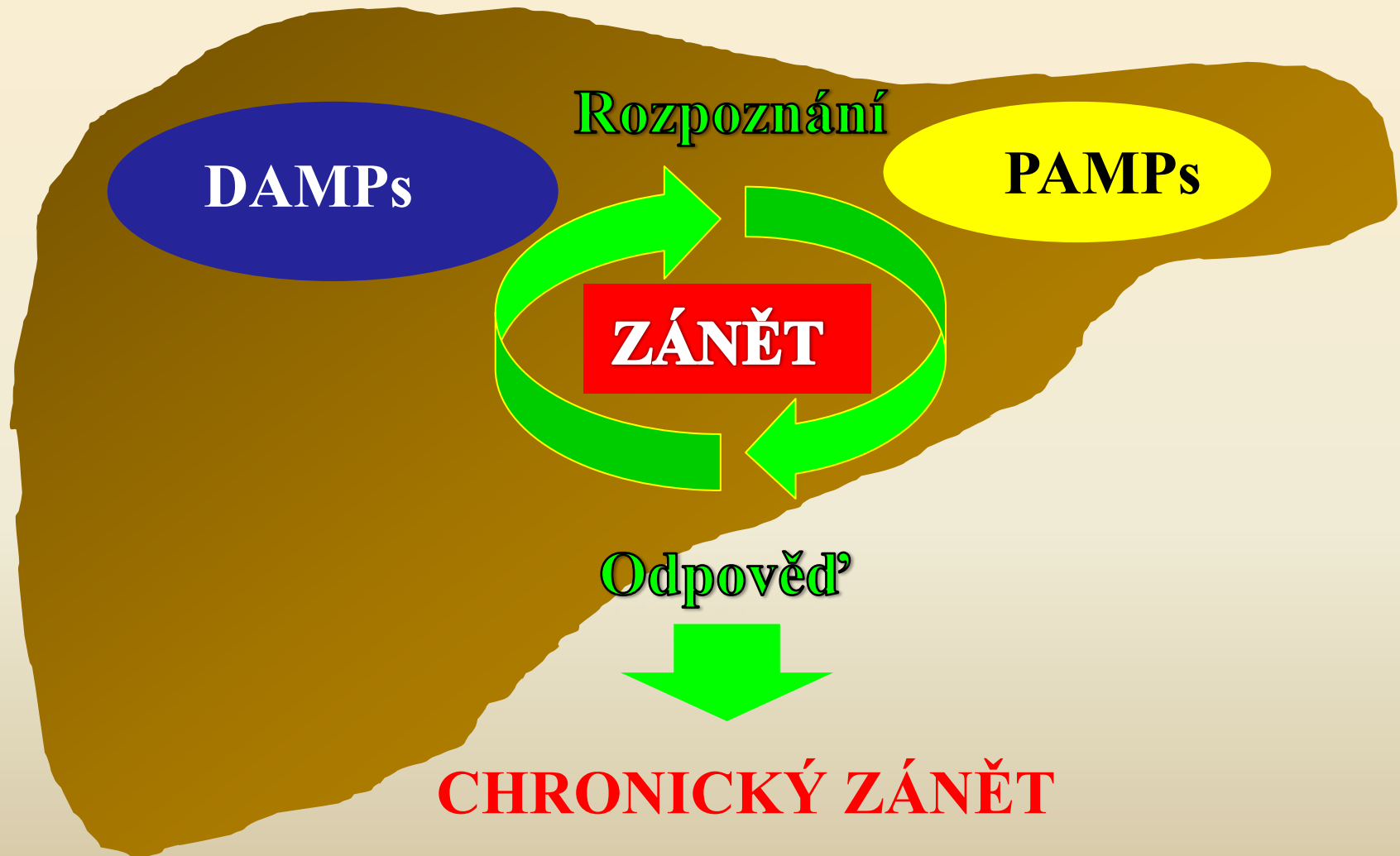
Hepatocyt



Zánět je univerzální odpověď jater na patogeny i na signály nebezpečí z vlastního poškození



Zánět je univerzální odpověď jater na patogeny i na signály nebezpečí z vlastního poškození



Smrt hepatocytu a fibróza jater

Virová indukce apoptózy:

Smrt infikované buňky je nutná k udržení normálního vývoje buněk, cyklu zrání a normální funkce.

Spuštění apoptózy virem:

Vazba na receptor

Aktivace proteinové kinázy R

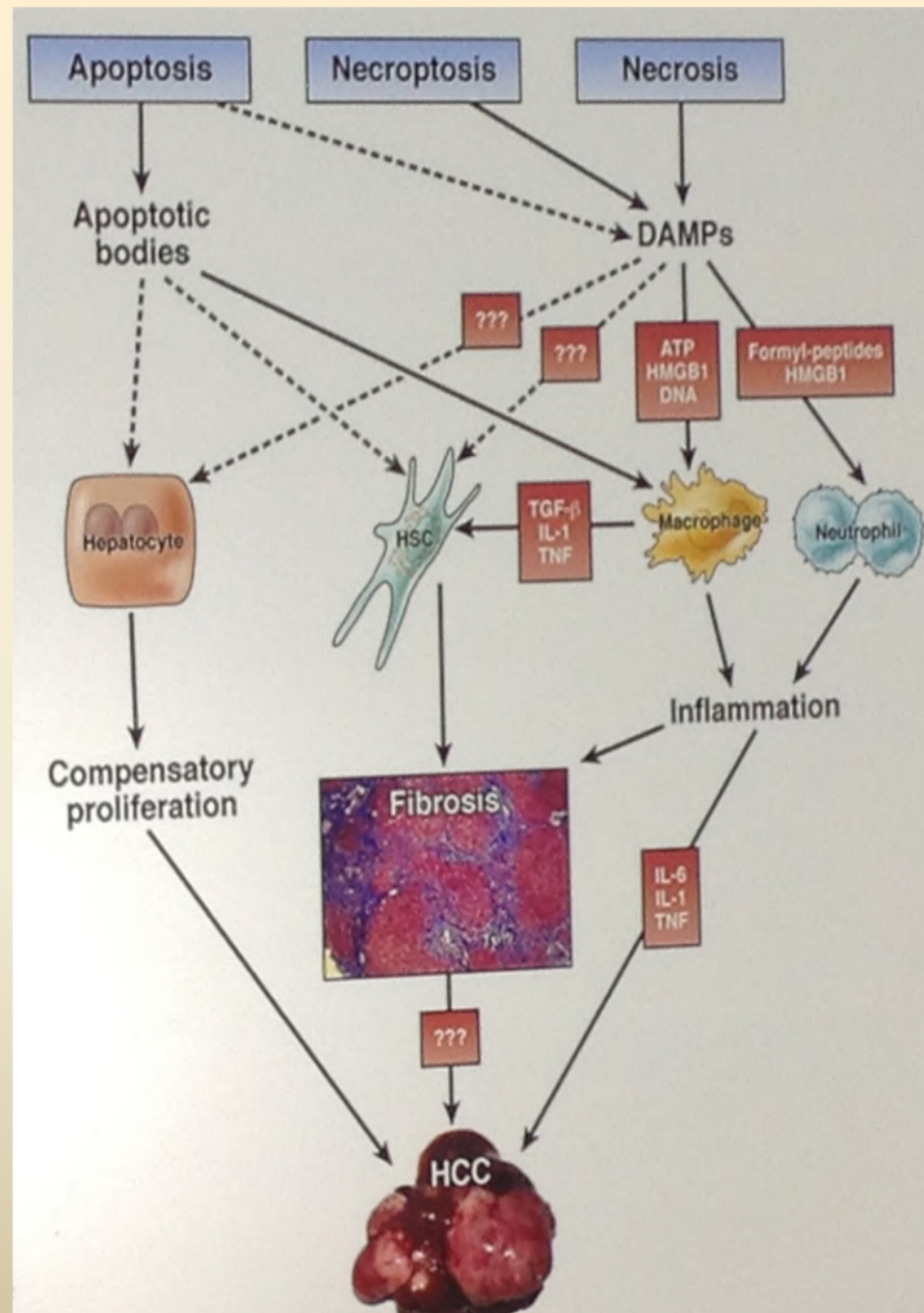
Interakce s p53- HBx Ag (VHB)

Exprese virových proteinů s MHC I a rozpoznání „cizího“: NK a Tc

Aktivace zevního chodníku apoptózy

Kaspáza: proteolýza, scvrknutí s zaokrouhlení bb, fragmentace játra,

Odstranění zbytků buněk: fagocytóza, Councilmanova tělíska



Vyšetření jater:

Vyšetření - poměrně složitá záležitost (omezený počet základních příznaků)

Diagnóza jaterního onemocnění :

příčina – etiologie poškození/zánětu:

infekční - viry a další původci

autoimunita

metabolické onem. (m. Wilson)

toxické (paracetamol, alkohol, jiné)

projevy poškození:

rozpad buněk

ztukovatění

fibróza

městnání žluči

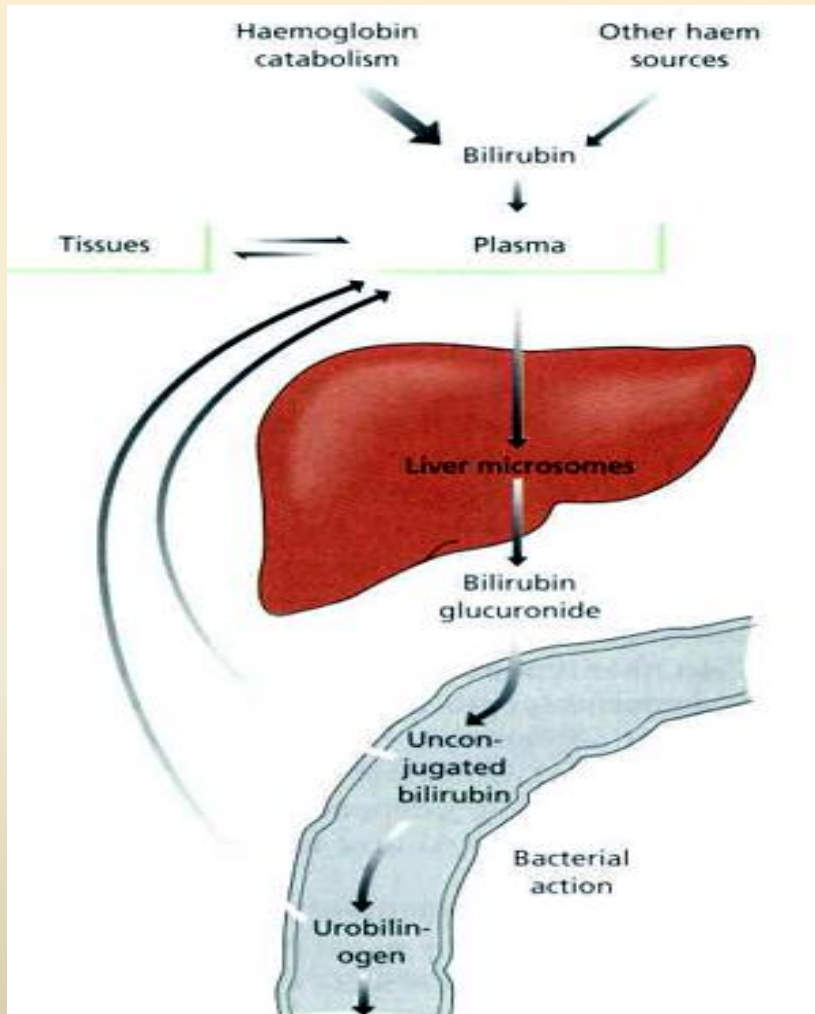
rozsah

vývoj poškození v čase

Celkový obraz se skládá z množství informací a jejich vývoje v čase

„skládání mozaiky“

Biochemické vyšetření séra



Bilirubin - degradace hemu

Ikterus: nadměrná nabídka
porucha hepatocytu
obstrukce žl.cest

Enzymy cytolýzy

transamináza ALT a AST
(enzymy cytolýzy)

Enzymy cholestatické

ALP, GGT

Proteosyntéza:

bílkoviny plasmy, koagulace
CHE (cholinesteráza)

Ultrazvukové vyšetření



Odraz UZ vln

Velikost jater

Změna echogenity

přestavba

absces

metastáza

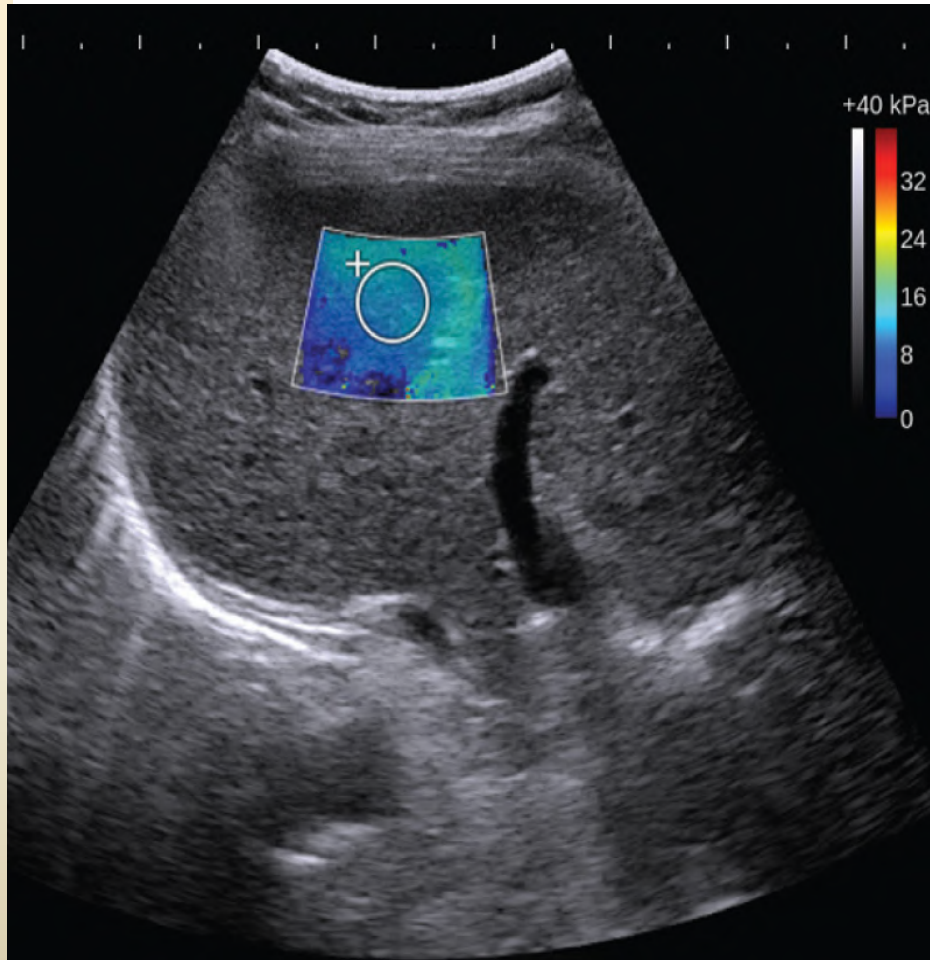
ztukovatění

Rozšíření žlučovodů

Kaménky

Moderní ultrazvukové přístroje jsou vybaveny i možností elastografie

Elastografie:



Elastografie

Přístroj vydává svou sondou mechanický ne ultrazvukový impuls, který vyvolá ve tkáni vlnu, jež se šíří určitou rychlostí do okolní tkáně.

Rychlost tohoto šíření odpovídá kvalitě tkáně, hlavně množství vaziva.

Měření rychlosti této vlny měří sonda (ultrazvuk).

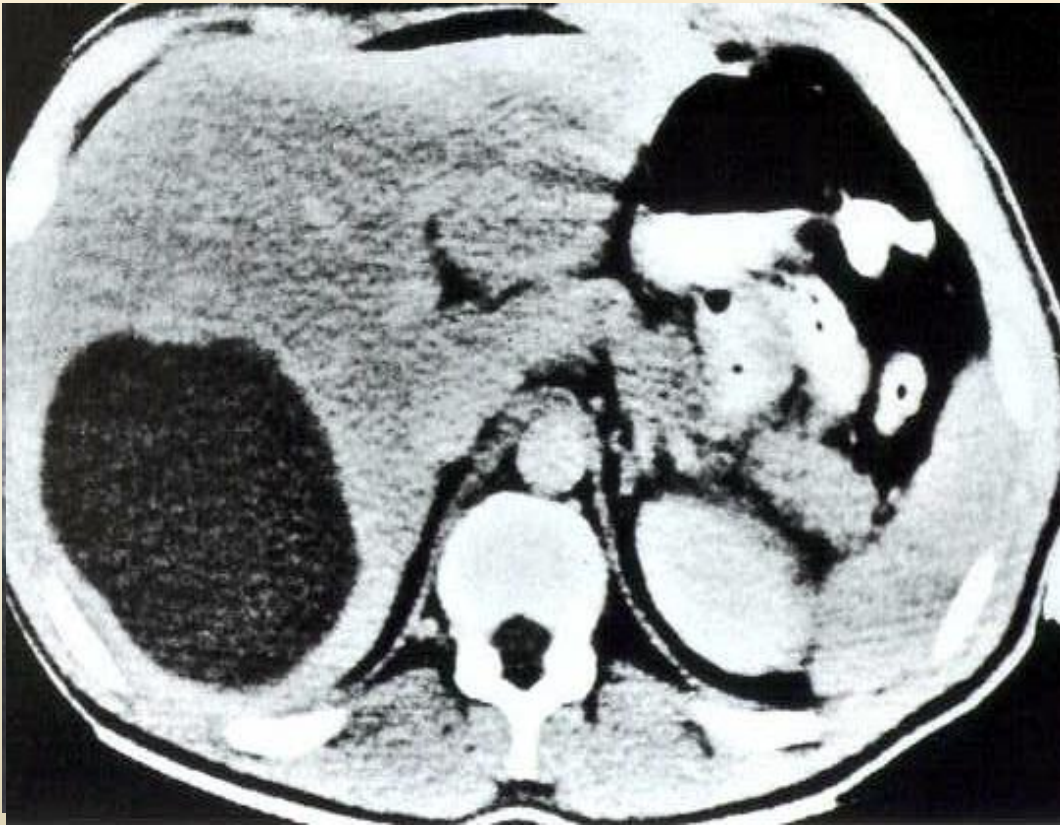
Číslo v kPa tak koreluje s množstvím vaziva v jaterní tkáni

METAVIR stupnice **F0-F4**

F0- normální jaterní tkáň až

F4-cirhóza

CT jater



Výpočet obrazu z řezu rtg paprskem

Rozlišení a užití jsou odlišné od UZ

Cholangiografie

Kontrastní zobrazení žlučových cest pod rtg: kaménky, ucpání, rozšíření, zúžení

Klasická cholangiografie kontrastní látkou podanou do žíly- starší vyšetření

ERCP kontrastní látka je podána při fibroskopii dvanáctníku, nasondování ústí žlučovodu na Vaterské papile cévkou přímo do společného žlučovodu.

na rtg vidíme:

nitkovité zúžení při vnějším tlaku na žlučovod (nádor?)



náplň žlučovodu náhle končí (kamének?)



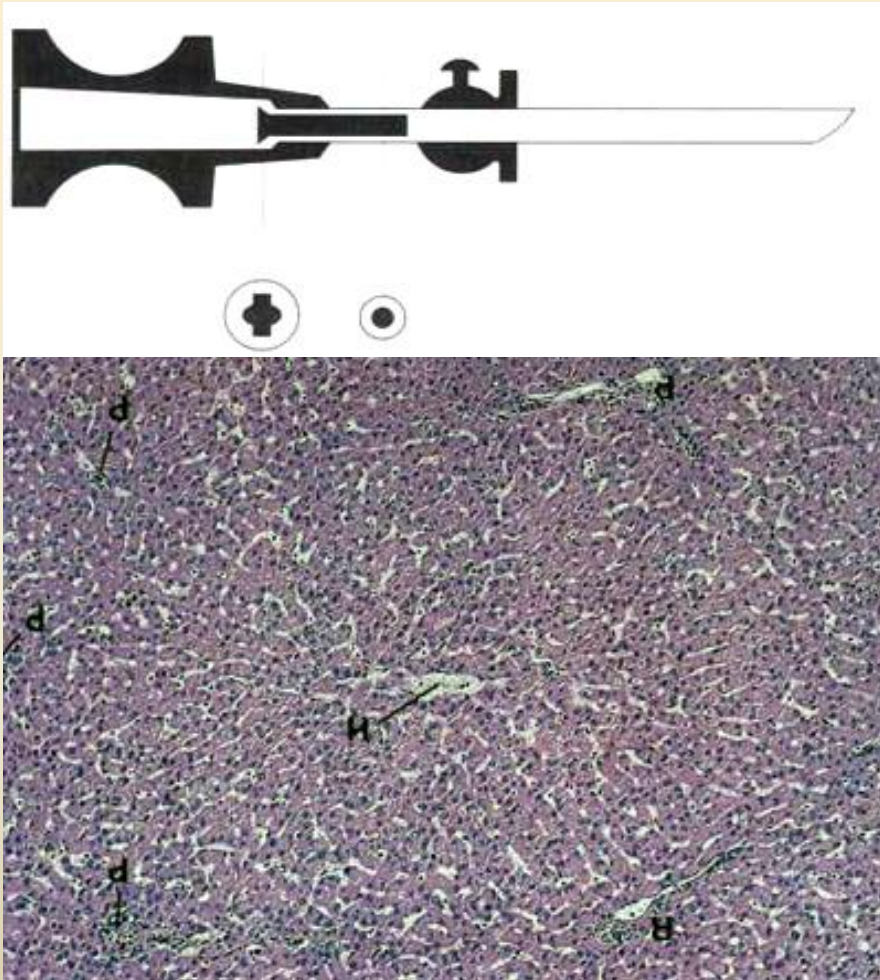
Izotopová vyšetření jater

Schopnost vychytávat izotop jaterní tkání

Statické zobrazení

Funkce jater a žlučových cest

Jaterní biopsie:



Punkce po zaměření ultrazvukem
lokální znecitlivění
váleček tkáně cca 2-4 cm

Zpracování časově náročnější
fixace
zalití do vosku
krájení
barvení (imunohistochemie)

Odečtení patologem:

uspořádání, vzhled, ztukovatění,
rozpad buněk, zánětlivé buňky,
vazivo, nádorové buňky

Průkaz původce:

V séru prokazujeme:

Antigeny (přímý průkaz původce)

Protilátky proti původci (nepřímý průkaz)

Rychlé testy: cena x spolehlivost - je to jen screening!

Průkaz nukleové kyseliny viru:

umožňuje stanovit virovou nálož

závažnost množení viru v organismu

hepatitida B, C, E. EBV, CMV ...

Hybridizace

Multiplikační metody (PCR)

Detekce

Etiologie hepatitid

Viry hepatitid - nehomogénní skupina
A, B, C, D, E

Viry další: *CMV, EBV*
Virus žluté zimnice

Baktérie : *Leptospiry* (Weilova nemoc)

Houby

Prvoci : *Toxoplasma, Amoeby*

Červi: *Schistosoma, Motolice jaterní*



Virové hepatitidy- přenos:

Enterální přenos : *virus hepatitidy A (HAV)*
 virus hepatitidy E (HEV)

Parenterální přenos : *virus hepatitidy B (HBV)*
 virus hepatitidy C (HCV)
 virus hepatitidy D (HDV)

Sexuální přenos : *virus hepatitidy B (HBV)*
 virus hepatitidy C (HCV)
 virus hepatitidy D (HDV)

Vertikální přenos : *virus hepatitidy B (HBV)*
 virus hepatitidy C (HCV)
 virus hepatitidy D (HDV)

Dělení dle průběhu

Inaparentní: chybí subj., obj. i laboratorní známky nemoci, virus se replikuje, vylučuje.

Abortivní : neurčité příznaky, “chřipka”

Anikterická : únava, nechutenství, „chřipka”, zvýšení transamináz

Ikterická : klin. i labor. zn. postižení fce, transaminázy, bilirubin

Fulminantní: rychlá progrese, selhání jater

Chronická: „perzistující“ x „aktivní“

Možný následek chronického zánětu: hepatocelulární karcinom

VHA

Virus hepatitidy A

malý RNA virus dříve Enterovirus 21

nyní HepaRNAvirus

Zdroj: infikovaný člověk

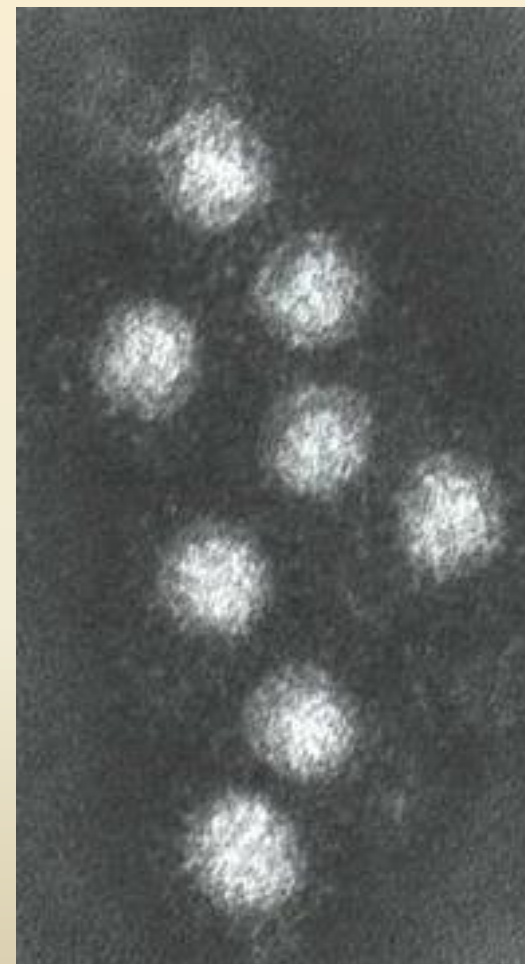
vyučování stolicí a močí

bezpříznakové batole

Období nakažlivosti:

ve stolicí je 1-2 týdny před začátkem příznaků, po
vzestupu protilátek rychle klesá

Celosvětově odhad WHO: 1,4 mil.případů/rok



VHA - epidemiologie

Výskyt: celosvětový
sporadicky a v epidemiích

Rozvojové země: špatná sanitace, vysoký přenos
90% dětí (do 10 let) - asymptomatická
infekce
epidemie a klinická onemocnění zřídka

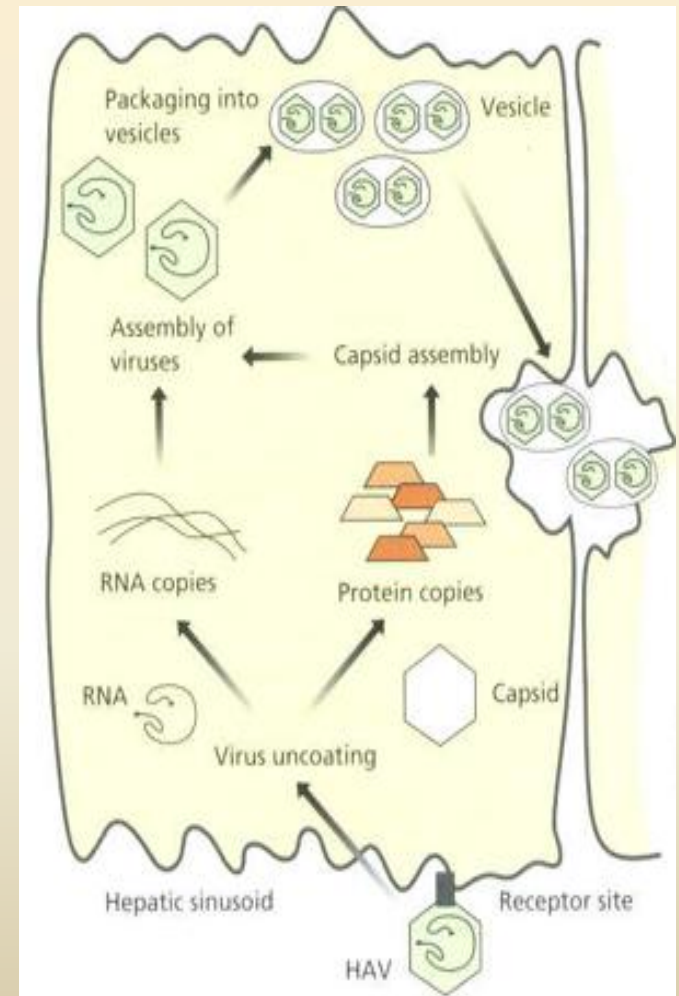
Rozvinuté země: nízká promořenost
vnímaví jedinci ve vyšším věku
herd immunity nízká- možnost epidemie
cestovatelé a rizikové skupiny

Vnímovost: všeobecná
v ČR vysoká v mladším věku

Po prodělaném onemocnění

28

celoživotní imunita



VHA - epidemiologie

Jak vypadá bioterorista ? (*podle Rona Dagana*)

! Wanted !



**SWEET LITTLE
BIOTERRORIST**



\$ 10 000 \$



VHA - klinika:

ID: 14 – 28 (50) dnů

Dg : Klinika, transaminázy
průkaz časných protilátek IgM anti HAV

Průběh: Příznaky kolísají od lehkých po velmi těžké
teplota, únava, nechutenství, průjem, nevolnost, zvracení, tmavá moč,
žloutenka.

asymptomatická – anikterická – ikterická – fulminantní
trvání symptomů 2 týdny až měsíce

Děti pod 6 let: obvykle bezpříznakové, jen 10% ikterus

Dospělí příznakové onemocnění častěji, ikterus u 70% vyšší mortalita

Riziko VHA při cestování

- 1 případ / 1000 / týden
 - Turistické trasy
 - Rekreační střediska, prvotřídní hotel
- 1 případ / 200 / týden
 - Mimo turistické trasy
 - Pěší turisté “baťůžkáři”

Steffan, R.: JAMA, 1994, 272, 885-9

Očkování proti VHA

Téměř 100% lidí vytvoří protilátky měsíc po očkování

Vakcíny dobře snášené

Očkování: *jako součást očkovacího kalendáře pro děti?*

v epidemické situaci

pro cestovatele

chronicky nemocné s VHC, VHB

Monovalentní vakcíny

Havrix, Vaqta, Avaxim,

Kombinované vakcíny

(VHA + VHB, VHA + břišní tyfus) *Twinrix*

Současné podání dvou vakcín

(VHA + VHB, VHA + břišní tyfu)s

Hepatitis E - HEV

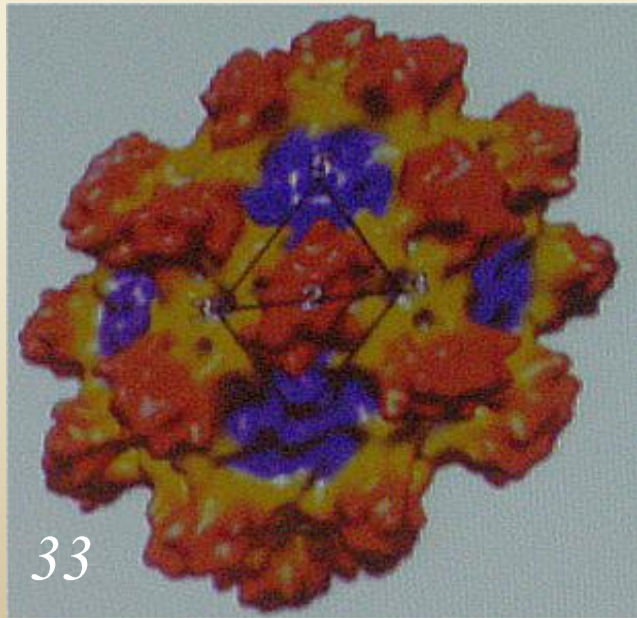
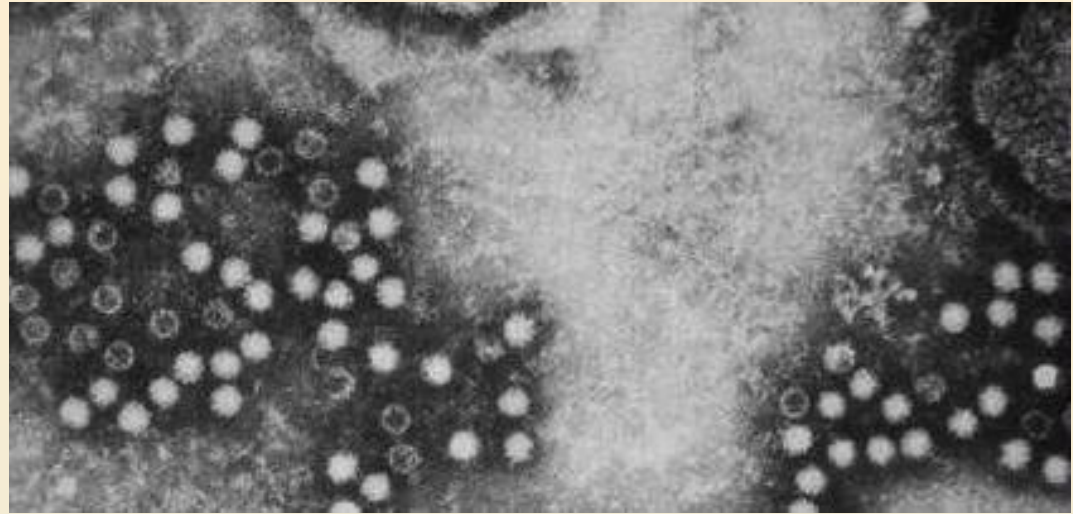
RNA virus *Hepevirus*, SS-RNA+
Objeven počátkem 80. let

Genotyp 1 a 2:

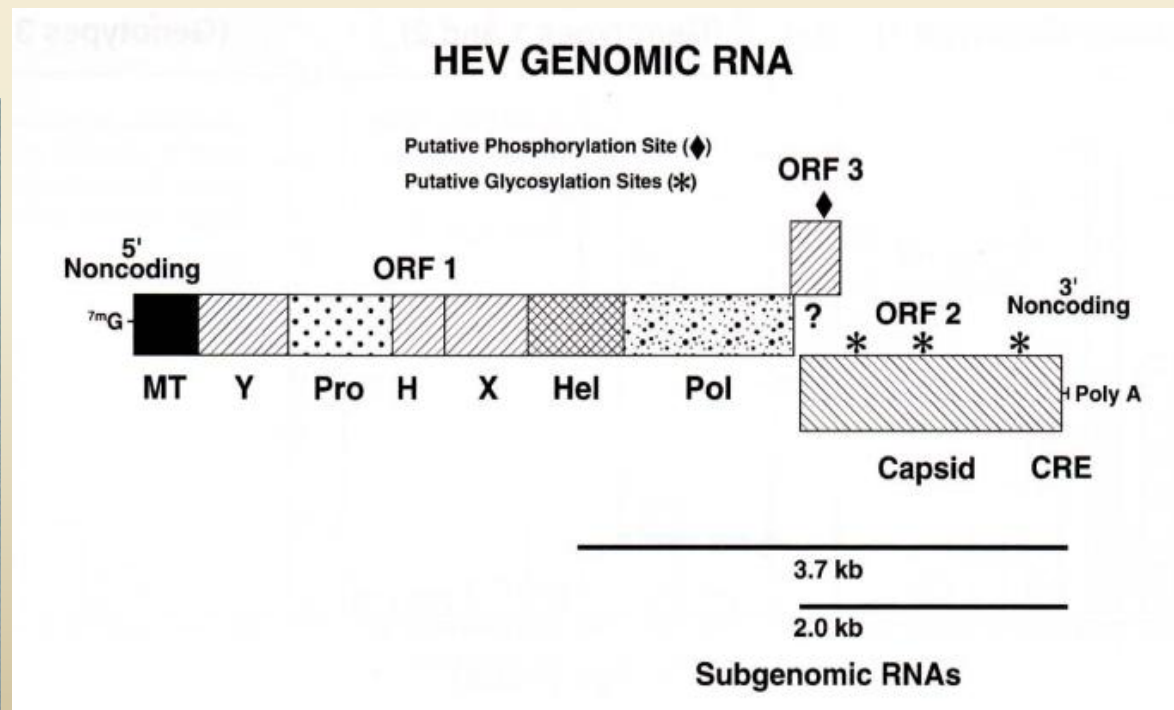
jen lidská onemocnění

Genotyp 3 (a 4):

lidská onemocnění
a nálezy u zvířat



33



VHE historie a výskyt v rozvojovém světě

Je to prastará lidská nemoc:

vznik 4 genotypů již v 18. století
v 19. stol. byl HEV 1 v Evropě běžný

V dalším období se výskyt HEV 1 posunul: na východ do Asie
na jih do Afriky

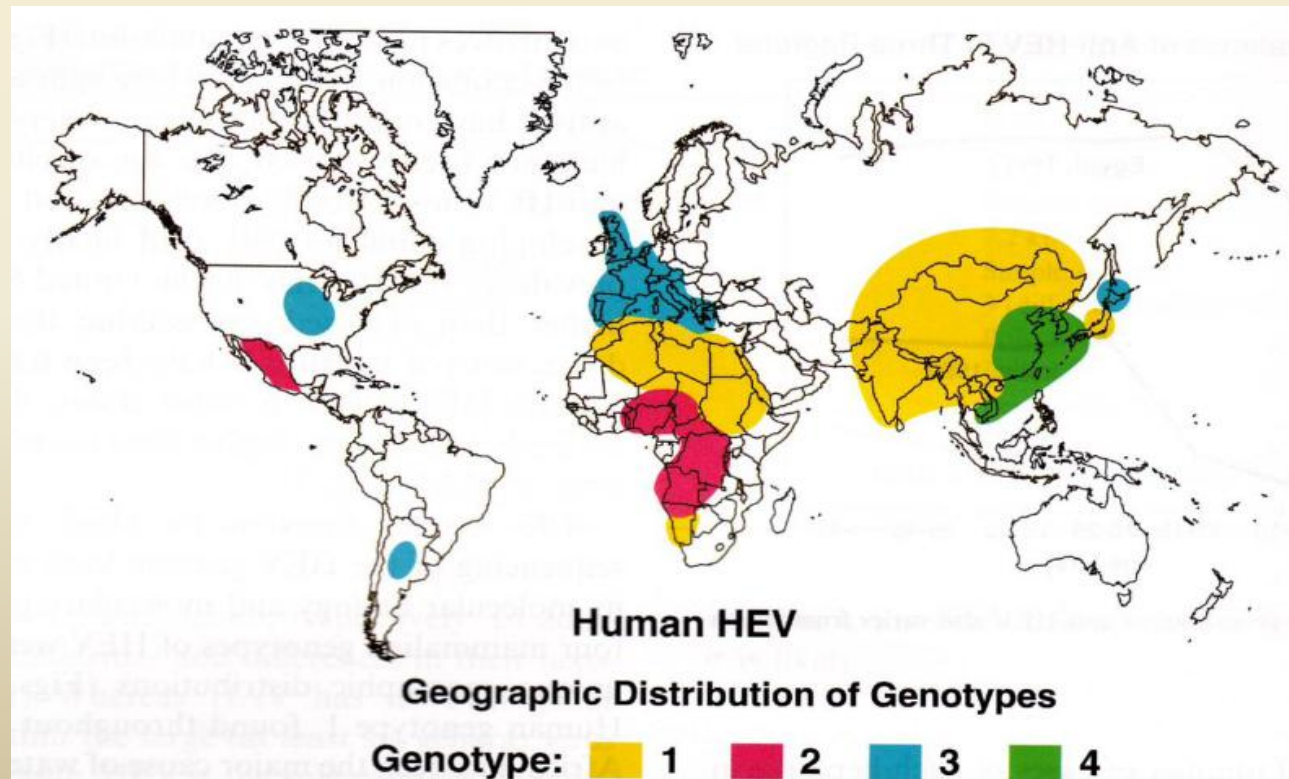
HEV 3 nově je rozpoznán výskyt u prasat a význam u lidí

Rozvojový svět:

Zásadní problém
– velké epidemie

Fekalorální přenos,
infikovaná voda

Postižení mladí lidé
Těhotné 25% +



HEV v prostředí

Nálezy: na hnojištích vepřového dobytka
ve vodotečích
v odpadních vodách z lidských sídlišť

Potravinový řetězec: UK, Japonsko, Holandsko, Francie, USA
vysoká virová nálož

Genotyp 3 a 4: lidská onemocnění
asymptomatická infekce zvířat: prase, kanec, jelen,
králík, divoká husa
prase: výskyt celosvětově
UK: 85% IgG+, 20% vylučuje

Zoonóza: těsná homologie u člověka a prasete
vysoká seroprevalence u veterinářů

Jaký steak si dáte, paní a pane?

Hovězí nebo vepřový



Medium rare

Medium

Medium well cooked

Well done



Jaký steak si dáte, pane ?

Termostabilita: virus (HEV) přežívá 56 ° C po dobu 1 hodiny
grilování, měkké klobásy, uzení, teplota při smažení

Teplota	Úprava masa	HEV
56 ° C	medium rare	aktivní
60 ° C	medium	reziduální živý
66 ° C	medium well-cooked	inaktivace
70-71 ° C	well done	inaktivace

Feagins AR et al. *Int J Food Microbiol* 2008;123:32-37

Klinický obraz

Asymptomatické infekce jsou pravděpodobně velmi časté
Imunitně normální jedinci mohou mít i ikterickou hepatitidu

Rizikové faktory hostitele jsou popisovány jako: mužské pohlaví, vysoká spotřeby alkoholu (> 22 j /týden), vyšší věk, diabetes?

Komplikace: Trombocytopenie, akutní pankreatitida, nefropatie, neurologické

Lékové poškození jater - DILI (drug induced liver injury) má podobný průběh :
původně vysoké hladiny transamináz nápadně rychle klesají
Proto tato diagnóza není jistá, když jsme nevyšetřili HEV!!

Chronická HEV infekce u transplantovaných: do chronicity 60-70 %
rychlá progresse do cirhózy, vysoká incidence ve Francii
Špatná prognóza u nemocných s chronickým onemocněním jater

Incidence: nejasná, asi častější než HAV, velké rozdíly seroprevalence
UK 0,2% (130 000 /rok) *Dalton Int. J.Clin.Virol*
USA: 0,7% *Faramwi Epid Infect 2011*

38 Toulouse: 3,2% *Legrand-Abravanel Emerg Inf Dis.2011*

Terapie HEV

Symptomatická

Zlepšení imunitního stavu jedince

Virostatická léčba není běžně prováděna

V kritické situace byl zkoušen pegylovaný interferon a Ribavirin?

Nadějné výsledky kandidátních vakcín

GSK (na hmyzích bb.): 95% serokonverze po 3 dávkách

(0-1-6 měs)

Čínská (HEV 239 na E.coli) 100% serokonverze po 3 dávkách

(0-1-6 měs)

HBV - virus hepatitidy B

DNA virus z rodu *Hepadnaviridae*

Daneho částice 42 nm (*ale i pleiomorfní částice*)

obálka – z *membrány hostitele a antigenů viru*

nukleokapsida *dvacetistěn*

core 27 nm: DNA

DNA polymeráza *reverzní transkriptáza*

DNA se složitou stavbou (není plně dvouřetězový)

dlouhý 3020-3320 krátký 1700-2800

10 genotypů *A-J – geografická distribuce (epidemiol.)*

4 sérotypy dle epitopů obalu: *adr, adw, ayr, ayw*

HbsAg - tubulární 22 nm i sférický

HBcAg – Hbe *varianty*

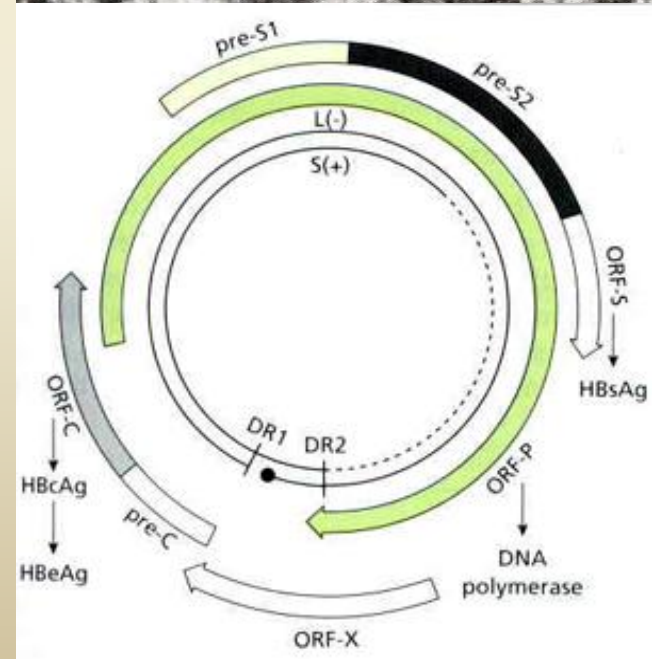
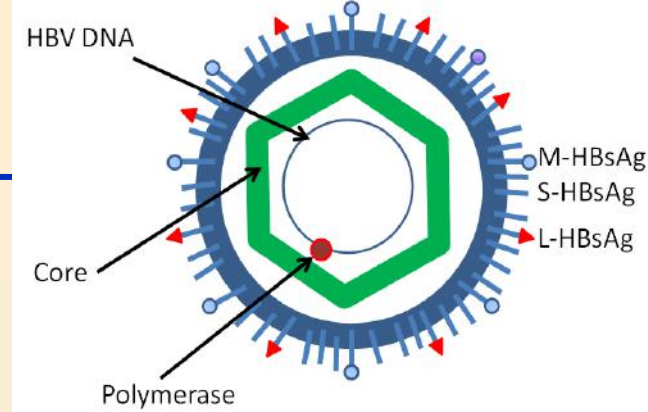
HBx

Anti Hbs - *vyhojení nemoci, po očkování*

Anti HBe

Anti HBc - *prodělaná infekce (přítomna ccc DNA)*

40



VHB - epidemiologie

Zdroj infikovaný člověk

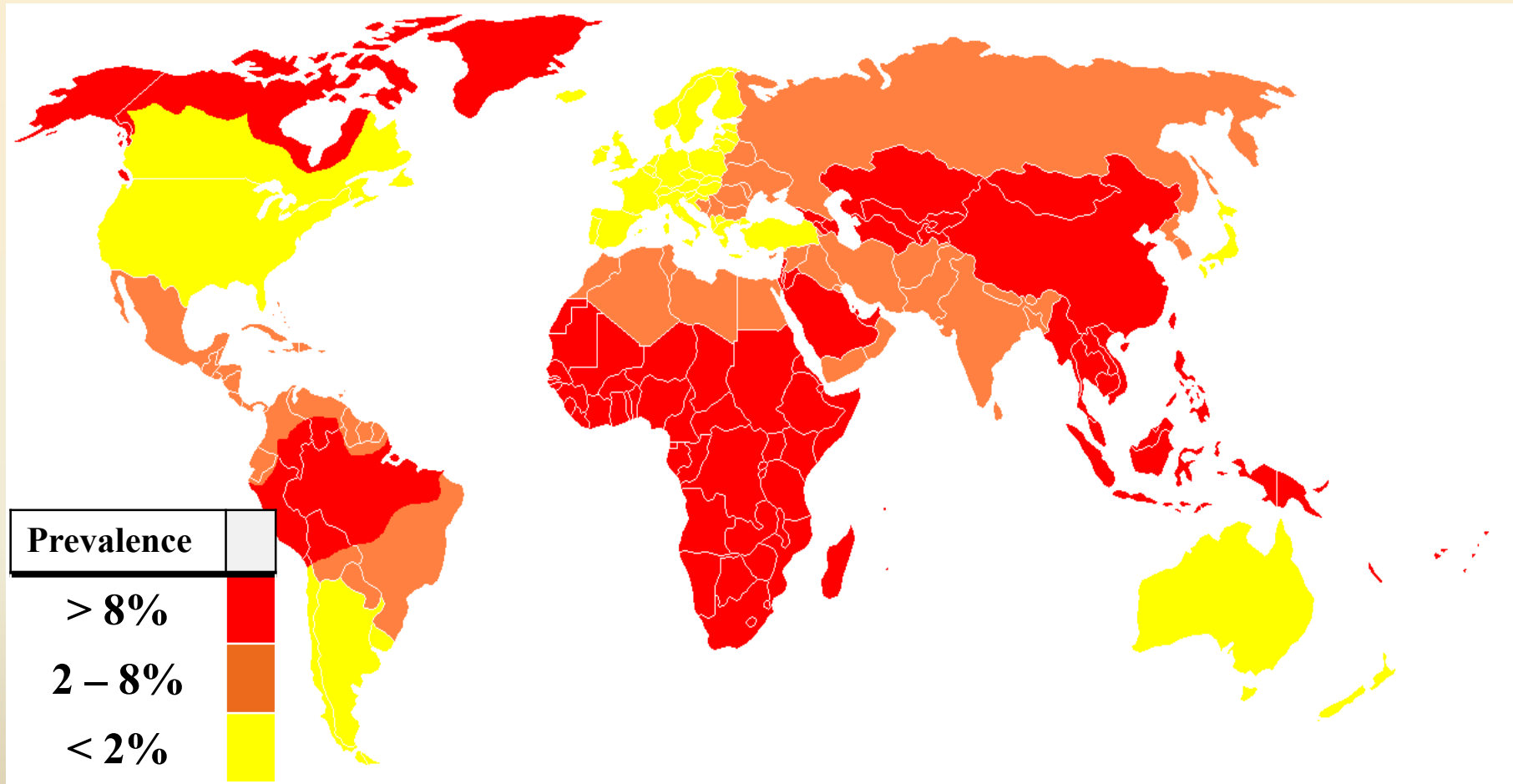
Výskyt: celosvětový
parenterální cesta
sex a jiný těsný kontakt s nosičem (sexuální turistika),
PWID - i.v. toxikomani (sdílení stříkaček a jehel)
tetování a piercing
lékařské procedury v rozvojových zemích, kde není
zajištěna sterilita
zdravotničtí pracovníci – poranění
vertikální přenos

Infikovaní celosvětově - 5% lidí

ID: 50-180 dnů

VHB - epidemiologie

Celosvětový odhad : 240 milionů chronicky infikovaných



VHB – epidemiologie v ČR

Nízká prevalence

Sérologické přehledy		
Celá ČR	2001	0,56 %
jen 2 kraje ČR	2013	0,064 %

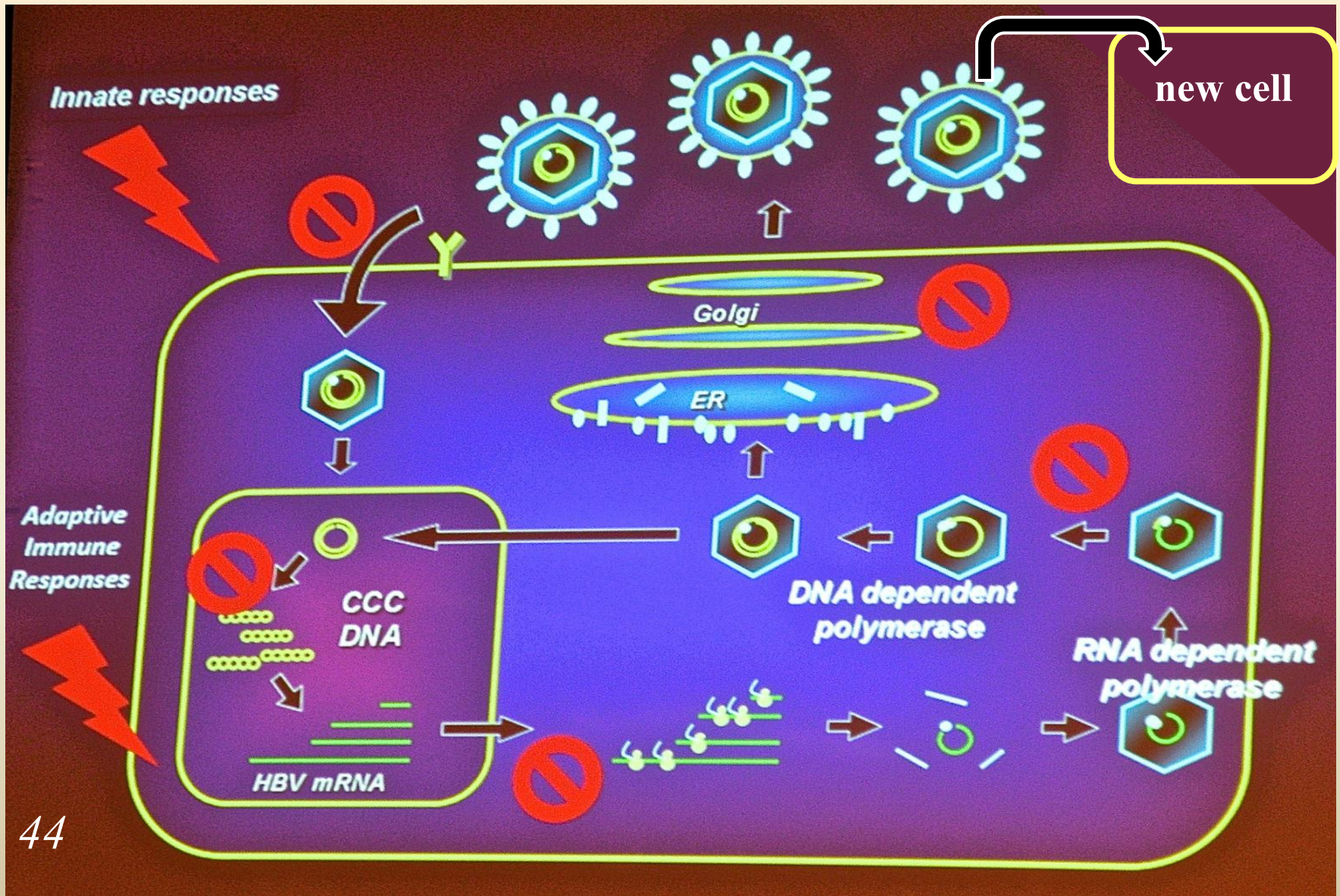
Akutní hepatitidy: hlášeno < 100 / rok

Trend k poklesu je výsledkem vakcinace významné části populace

Vakcinace: vybraných skupin 1986 infekce a hemodialýza
1987-88 další zdravotníci a studenti
všeobecná 2001 děti 12 let a kojenci od 9 týdnů

Možný nárůst budoucího výskytu následkem migrace ? (Německo, Itálie)

Replikace viru hepatitidy B



Průběh a klinický obraz

ID: 50-180 dnů

Inaparentní

Akutní : anikterická
ikterická
fulminantní

Chronický jaterní zánět:

imunokompetentní < 5%

imunokompromitovaní > 50%

pravidelný dialyzační program

protinádorová léčba

imunosupresivní léčba

koinfekce HIV

novorozenci infikovaní vertikálně > 90 %

infikce dětí mladších 5 let 25–50 %

Průběh a klinický obraz

Akutní hepatitida B - převážně benigní - v 0,1–1 % fulminantní (mortalita)

Chronická infekce HBV - trvá déle než 6 měsíců

Jde o dynamický proces: virová replikace x imunita

Vývoj chronické infekce HBV se dělí podle HBeAg, HBV DNA, aktivity ALT

- 1 HBeAg pozitivní chronická HBV infekce. (dříve imunotolerantní fáze).*
- 2 HBeAg pozitivní chronická hepatitida B (imunoreaktivní HBeAg + fáze)*
- 3 HBeAg negativní chronická infekce HBV (dříve inaktivní nosič HBV)*
- 4 HBeAg negativní chronická hepatitida B. HBsAg +, HBeAg – (mutace pre-core) ,*
- 5 HBsAg negativní fáze (okultní infekce HBV). cccDNA +/- Imunosuprese může vést k reaktivaci infekce HBV.*

Odlišení těchto možností je úkolem pro hepatologa/infektologa,
který dle toho určuje potřebnost podávání virostatika

VHB akutní

Inaparentní

Akutní :

anikterická

ikterická

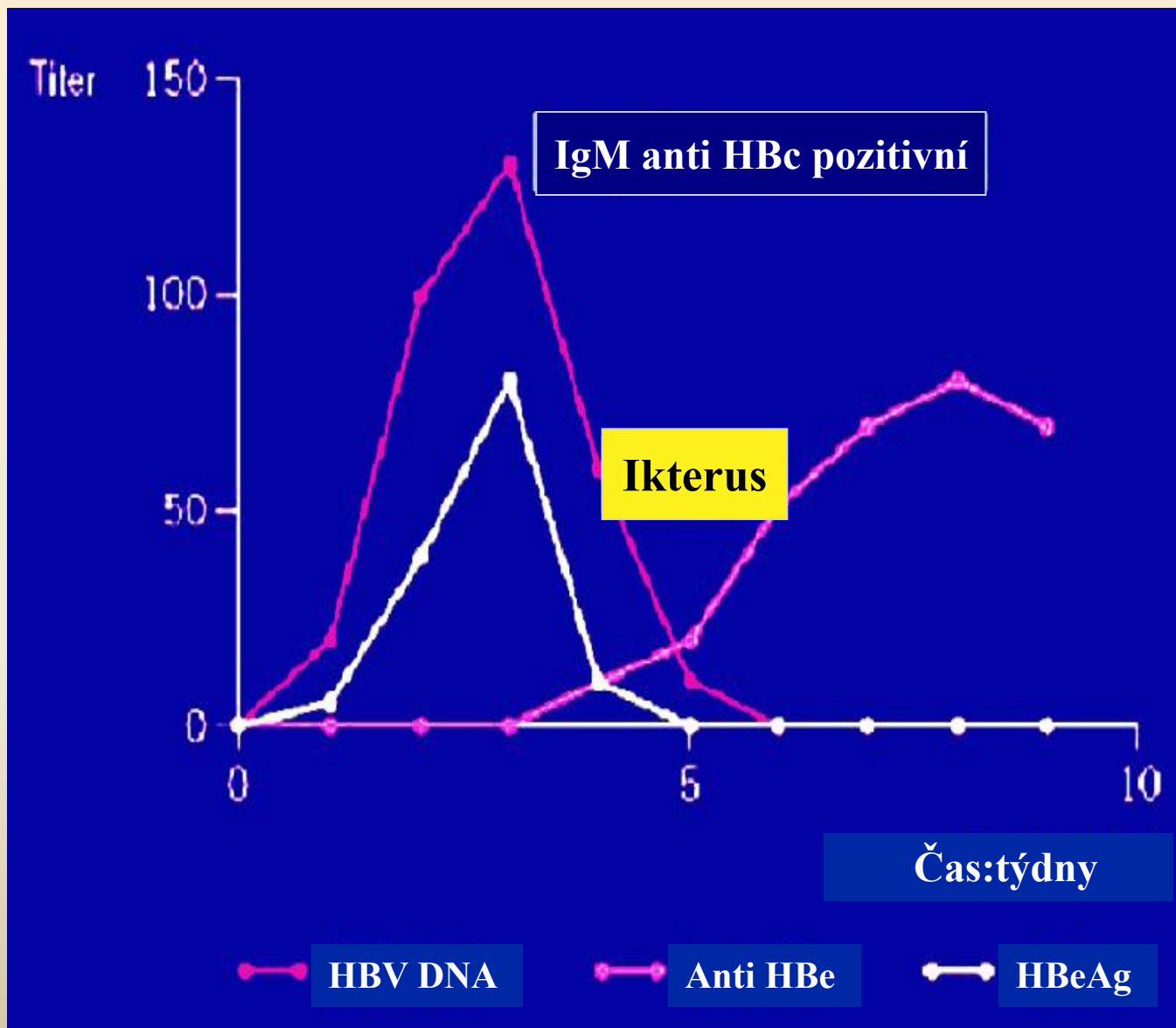
„těžká“

jaterní selhání

Úzdrava

Nosičství HBsAg

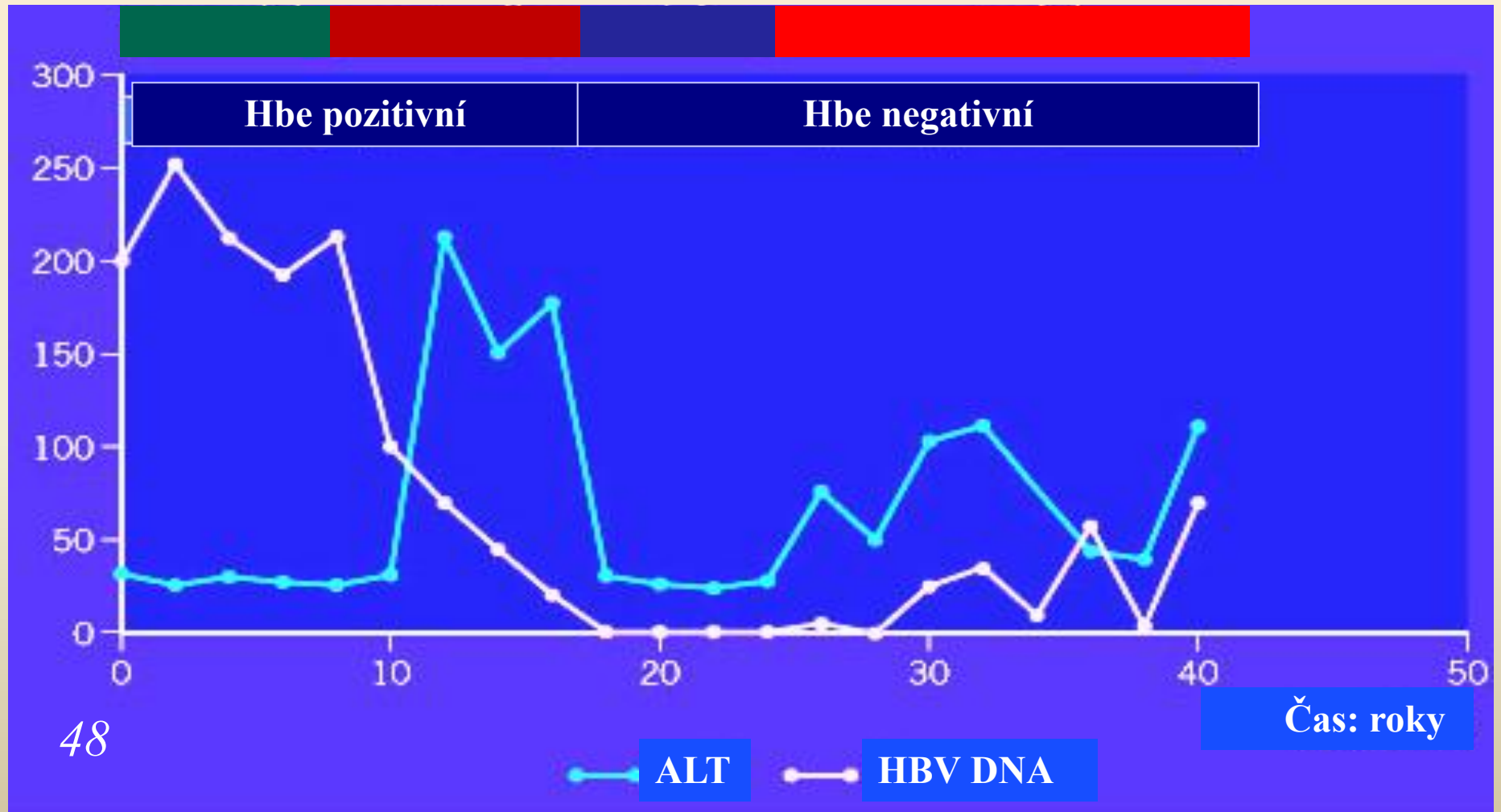
1/10 chronicita



VHB chronická

Fáze: Tolerance replikace poškození 0 Imunoaktivní replikace ↓ poškození ↑ Nízká replikace replikace 0 poškození 0 Reaktivace replikace poškození

ccc DNA!!!



48

Čas: roky

ALT HBV DNA

VHB – další souvislosti

Obecně uznávané indikace pro transplantaci jater (5-10%):

Selhání jater při VHB

Cirrhóza jaterní (Ci) následkem chronické VHB

Hepatocelulární karcinom (HCCv příčinné souvislosti s VHB

Celosvětově nárůst úmrtí na Ci a HCC 1990-2013 o 33%

1993 - 686 tis. osob celosvětový odhad

Morbidita a mortalita závisí na:

- výši virové replikace
- vývoji cirrhózy
- vývoji HCC

VHB – strategie léčby

1. Léčba pegylovaným interferonem alfa
2. Léčba nukleosidovými nebo nukleotidovými analogy (NA)

V EU nyní registrovány:

lamivudin (LAM)

adefovir dipivoxil (ADV) *

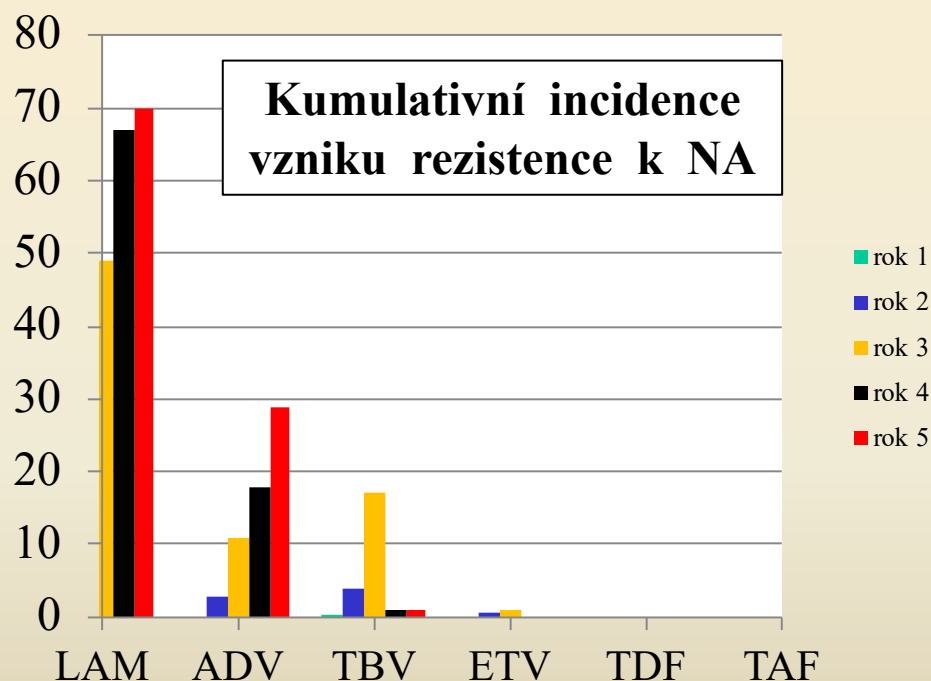
entecavir (ETV)

tenofovir disoproxil fumarát (TDF)

tenofovir alafenamidem (TAF) *

telbivudin (TBV) *

**v ČR nyní nedostupné*



Entecavir a tenofovir - minimální pravděpodobnost vzniku rezistence

Léčba a fibróza/cirhóza

Produkce a resorbce vaziva je dynamický proces

Prokazatelné zlepšení fibrózy po léčbě

Dokonce i při nedosažení SVR

Histologie

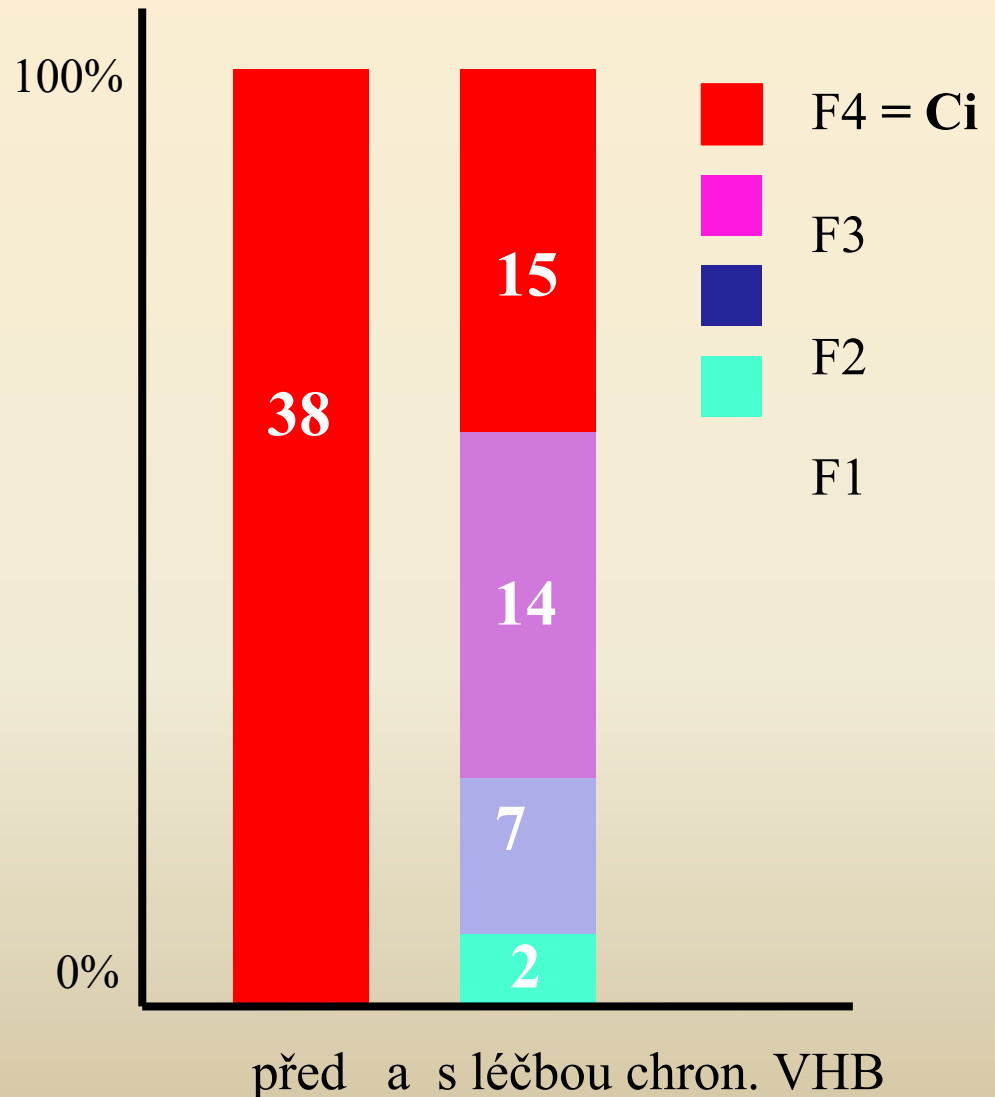
Elastogram

Obrázek:

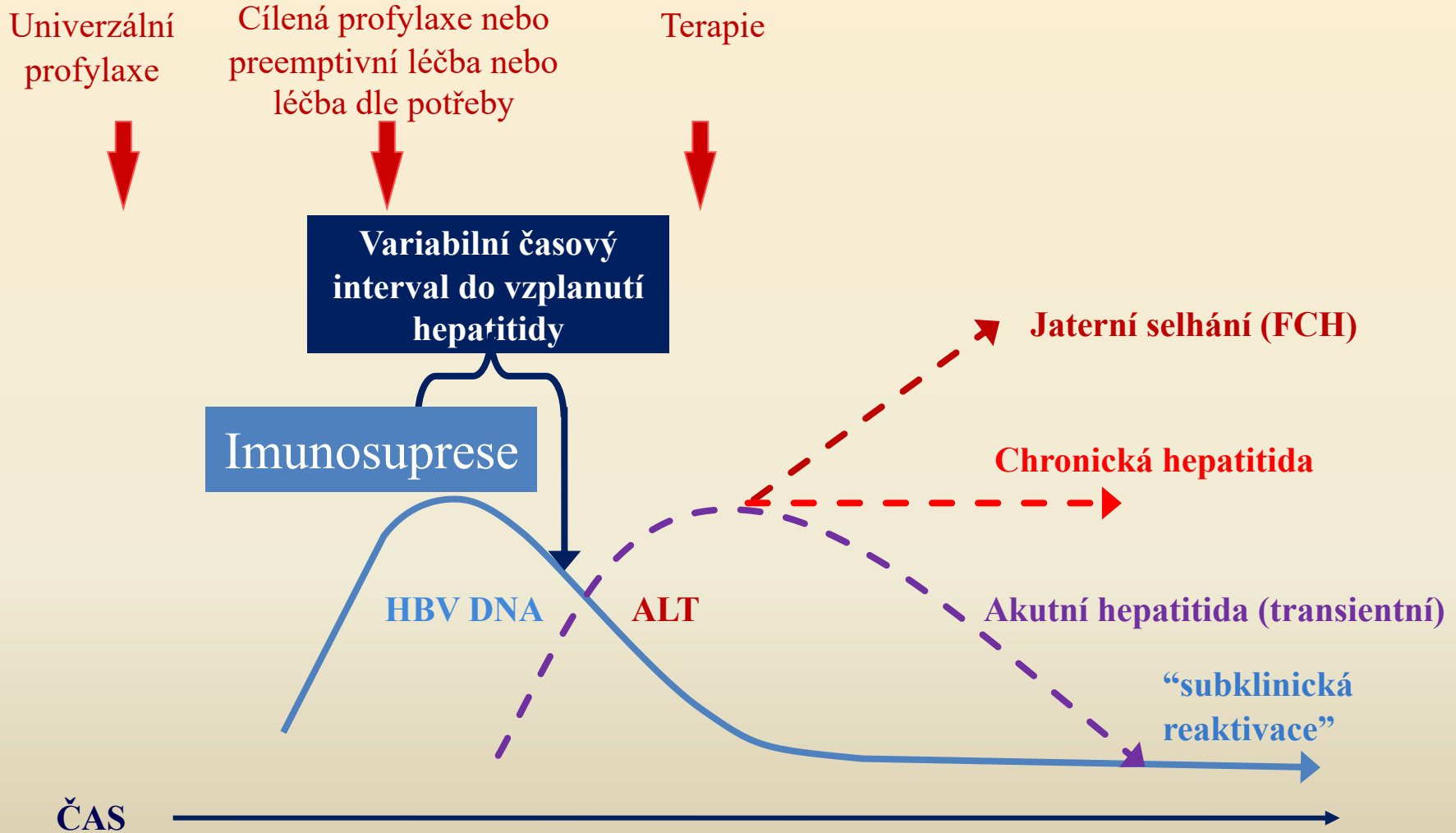
posun stupně fibrózy po léčbě

cirrhodiků

(F4 odpovídá cirhóze)



Reaktivace replikace viru hepatitidy B



FCH = fibrotizující cholestatická hepatitida

Riziko VHB při cestování

EMIGRANTI

Všechny formy: 1 případ / 1000 / měsíc

Pouze symptomatictí: 1 případ / 2000 / měsíc

Na krátkou dobu:

1 / 2000 - 1 / 10 000 / měsíc

Steffan, R.: Vaccine 1993, 11, 518-20

Vakcíny proti VHB

ENGERIX™

H-B-VAX II®

BIMMUGEN™

Původně očkování rizikových skupin: zdravotníci, dialyzovaní,
rodinní příslušníci. Nyní plošné očkování dětí

Virová hepatitis D (VHD, delta)

Přenos stejný jako HBV hlavně: IVDU (aplikace drog i.v.)
transfuze

a/ současná **koinfekce** s HBV

b/ **superinfekce** u osoby již infikované VHB

Celosvětově koinfikovaných 15 - 20 milionů osob

Poměrně vzácná v rozvinutých zemích – tam možnost u IVDU

Rozšíření : Středomoří (okolí Neapole, MSM, ale i Rumunsko)
Subsaharská Afrika
Střední východ
sever Jižní Ameriky

ID: 2-7 týdnů

Virus hepatitidy D (HDV)

1977 delta agens - nukleární Ag u pacientů s těžkou VHB

Sférický virus 36 nm nejmenší virus infikující živočichy

Obaly: zevní obal ze 3 druhů povrchových antigenů VHB
vnitřní kapsida z hostitelových lipidů

Cirkulární ssRNA 1679 nukleotidů vázaná na centrum HDAG
8 popsaných genotypů, 3 formy

HDAG - 2 formy: krátká - časná fáze, vstup do jádra, podpora replikace
dlouhá - pozdní fáze, inhibice replikace, sestavení viru

Virová hepatitis D (VHD, delta)

Onemocnění: akutní nebo chronické
pacienta s chronickou VHB superinfekce ohrozí:
fulminantní hepatitidou
rychlou progresí cirrhózy
vyšší riziko rozvoje HCC (karcinomu)
Nejvyšší **fatalita** mezi hepatitidami **20%**

Prevence:

Vakcinace: proti HDV není vakcína
ochranou je vakcinace proti HBV!!

HBV již infikovaní: zvýšená opatrnost, safer sex!!
MSM (men having sex with men)!!!

Léčba peg IFN α – snižuje replikaci viru po dobu podávání
zatím jen experimentální lék

VHC – virová hepatitida C

Virus hepatitidy C RNA virus

7 genotypů: liší se vnímavostí k léčbě

G 1 b běžná populace

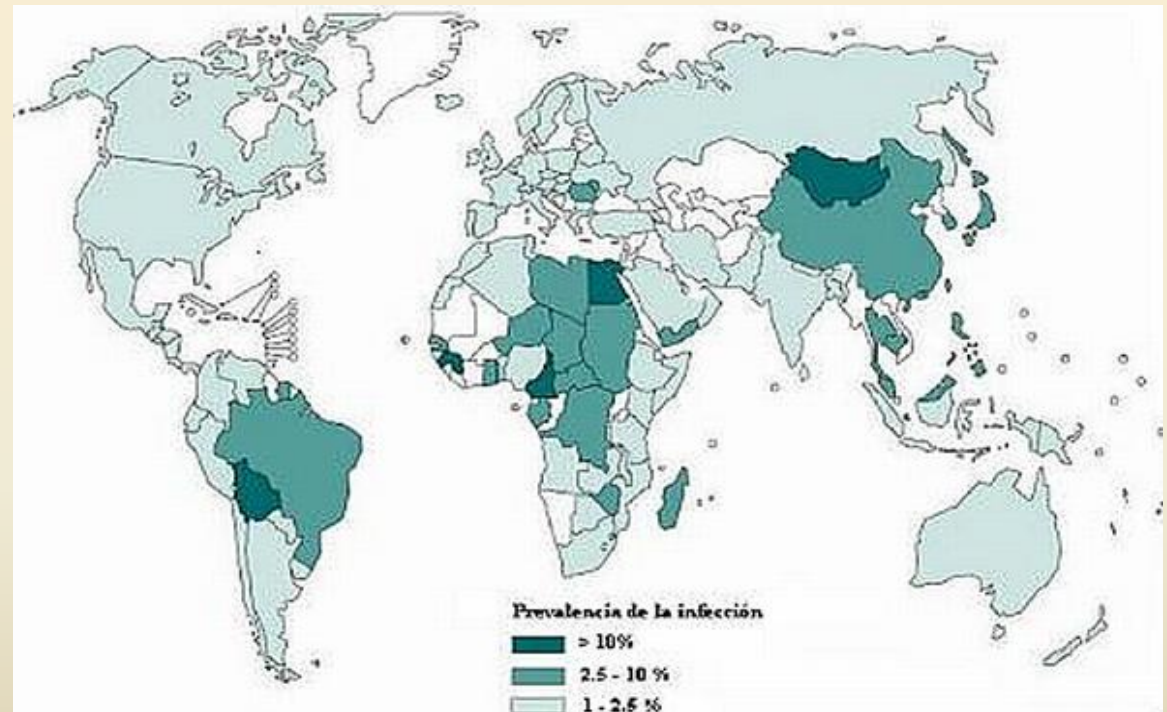
G 2 Středomoří

G 3a PWID v Evropě

G 4 PWID - nárůst

G 5,6 vzácně v Evropě

G 7 Střední Afrika



PWID (*People Who Inject Drugs*) = i.v. narkomani (dříve IVDU)

VHC - epidemiologie

Zdroj: infikovaný člověk
krev a orgány, nástroje
i.v.drogy (75%), **PWID** (*people who inject drugs*)
piercing, tetováž
sexuální: jen 5% dlouhodobých partnerů
vertikální (cca 4 – 7 %)
Staré infekce a rozvojový svět – iatrogenní původ
Nové infekce v rozvinutém světě: PWID

Výskyt: celosvětový

Vnímavost: všeobecná

Imunizace: není zatím možná (aktivní, ani pasivní)

ID: 14-180 dnů (průměr 45 dnů)

VHC v Egyptě

Největší výskyt VHC na světě

Antischistosomová kampaň: opakované užití jehel a stříkaček při parenterální aplikaci antiparazitárního léku

15% populace je infikováno = cca 12 mil.osob!

150 000 nových infekcí/rok

2020-2030: očekáváno 20 000 **+** / rok

Přenos v rodině:

HCV+ člen rodiny - 2,09 x pravděpodobnost

každý další HCV + riziko stoupá o 48%

Pozitivita otce zvyšuje riziko o 98%!



VHC v USA

„Baby boomers“ tvoří 75% všech infikovaných v USA !!

cca 2,1 mil. lidí

>1,5 mil. z nich neví o své infekci !!

Ročníky 1945 až 1965: všichni by měli být testováni

jsou v riziku: pokročilé infekce
cirhózy
HCC

Trojstupňový model diagnostiky:

1. anti HCV – historie infekce
2. PCR RNA – diagnóza aktuální infekce
3. Diagnóza stavu pacienta a typu viru
a z toho plynoucí rozhodnutí o léčbě

VHC: 10-20% infikovaných + na dekompenzaci CIH či HCC

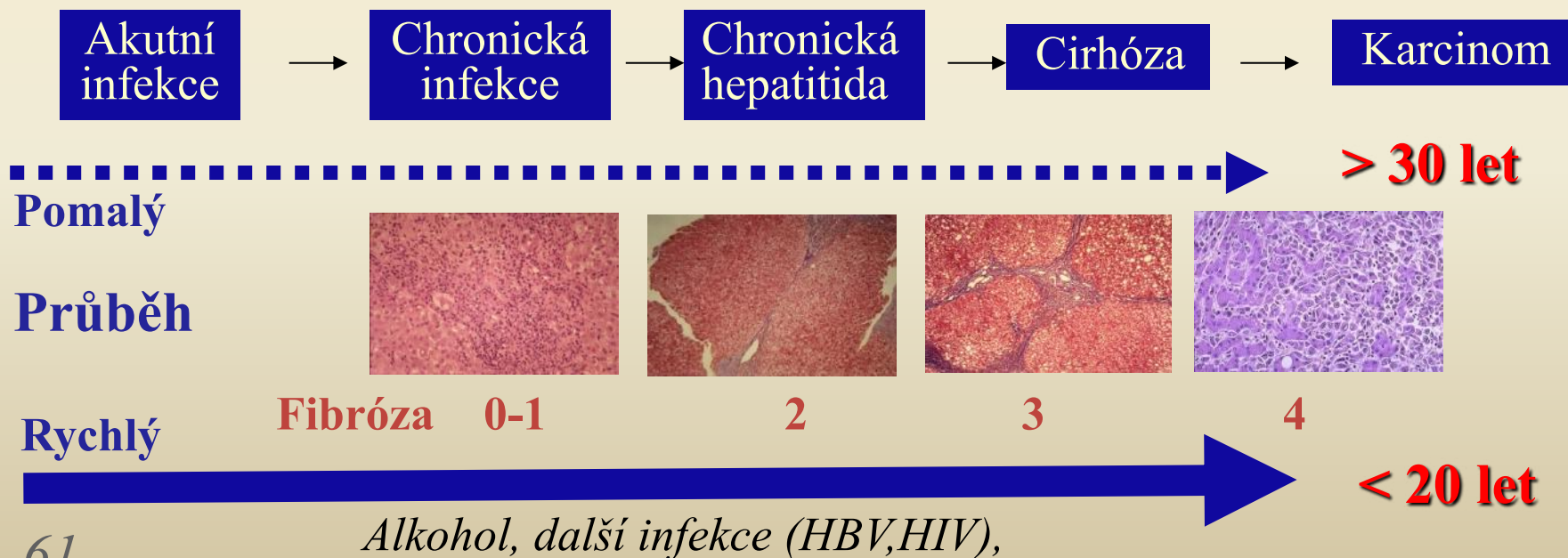
Akutní hepatitida symptomatická jen v 10-50%

Chronická infekce je dlouho bezpříznaková přechází do ní asi 3/4
(40-50% *dle populace* až 90-100%)

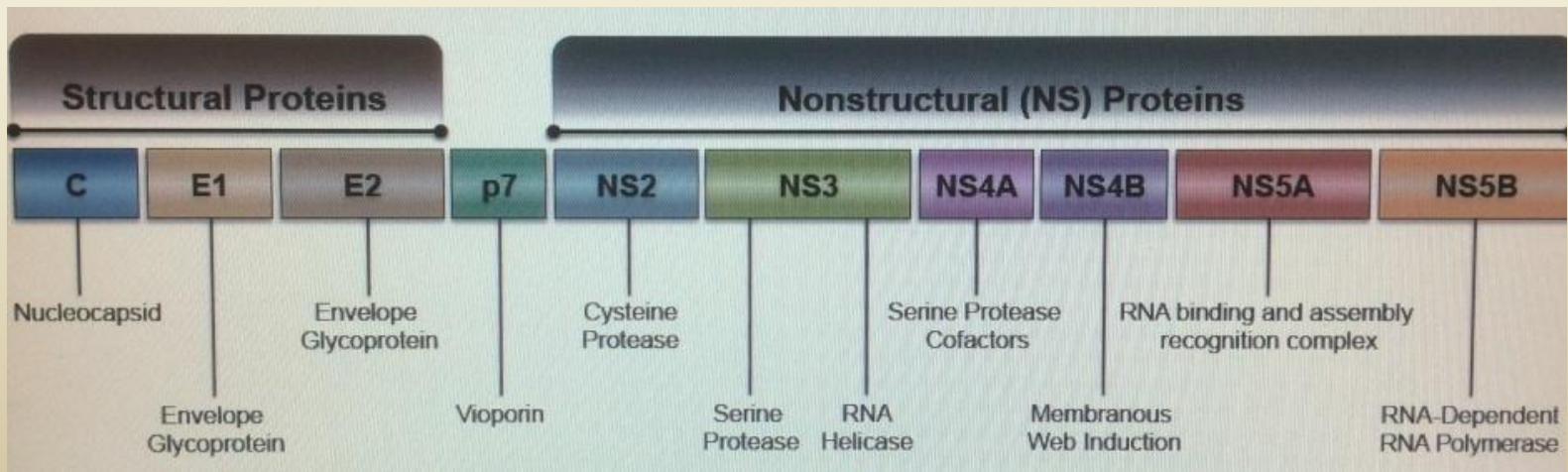
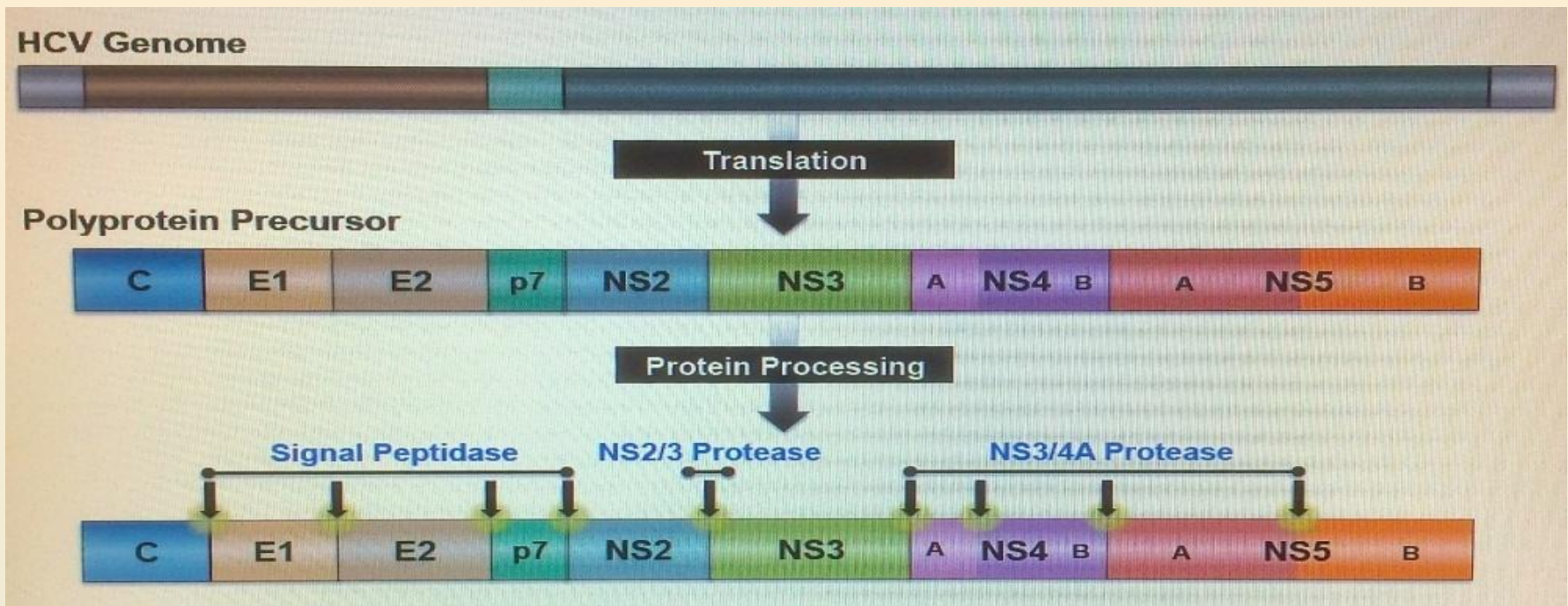
Cirhóza jaterní (CIH) se vyvine během 20-30 let

u 20-40% pacientů s chronickou hepatitidou C

Hepatocelulární karcinom (HCC) ročně u 1-4 % cirhotiků



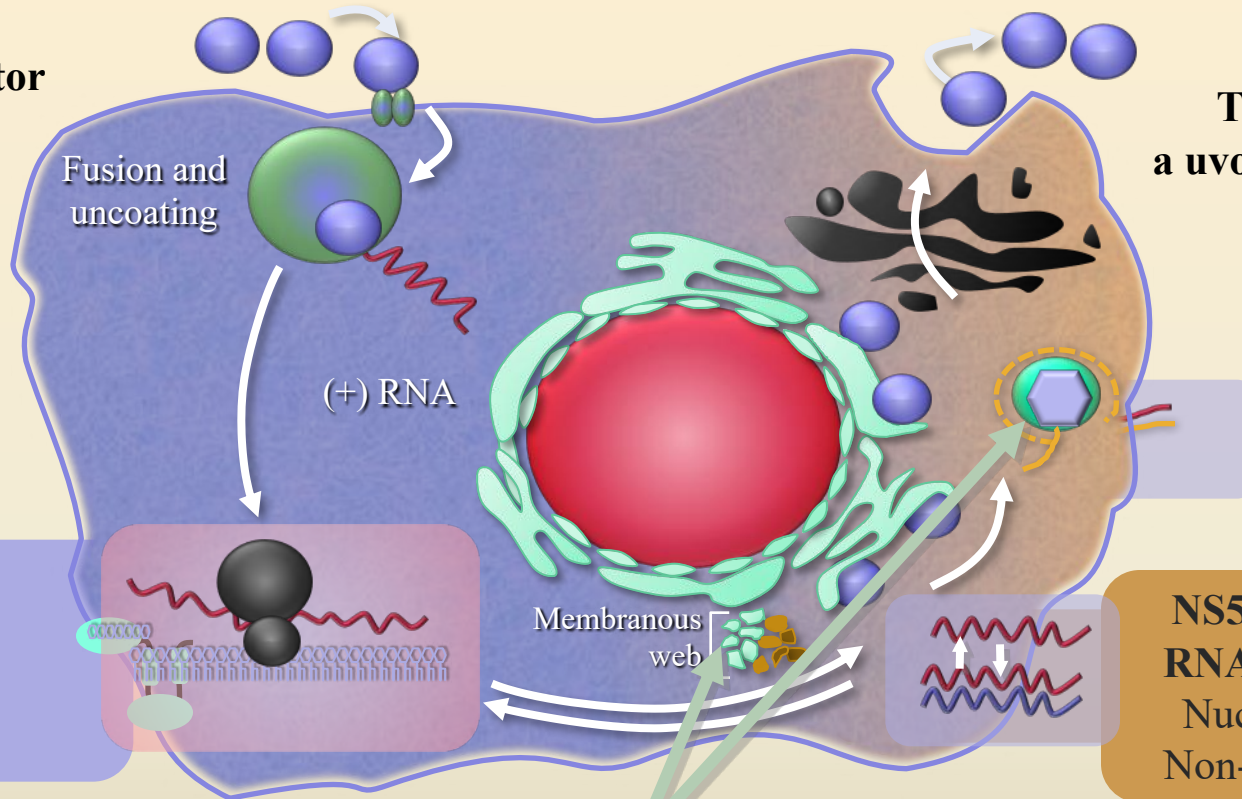
HCV: genom \Rightarrow polyprotein \Rightarrow proteiny



Cyklus VHC a nová terapeutika

Vazba na receptor
a endocytóza

Transport
a uvolnění virové
částice



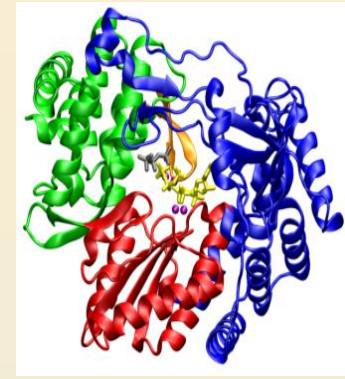
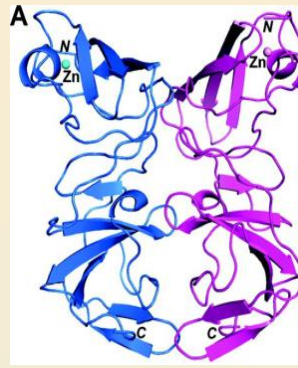
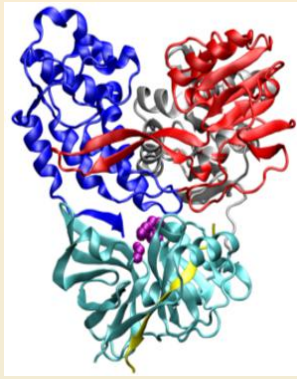
NS3/4
Proteázové
inhibitory

NS5B inhibitory
RNA polymerázy
Nucleos(t)idové
Non-nucleosidové

NS5A inhibitory

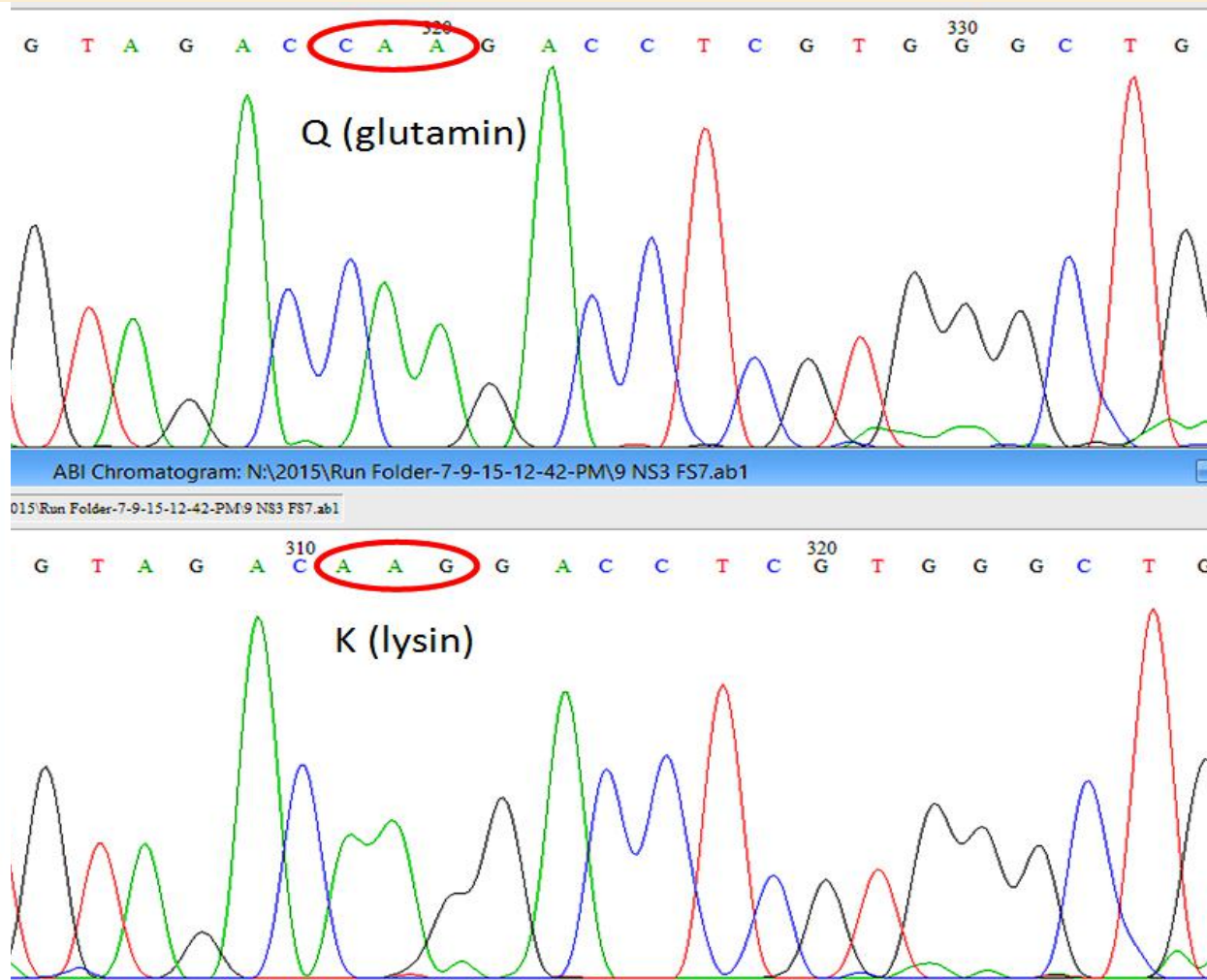
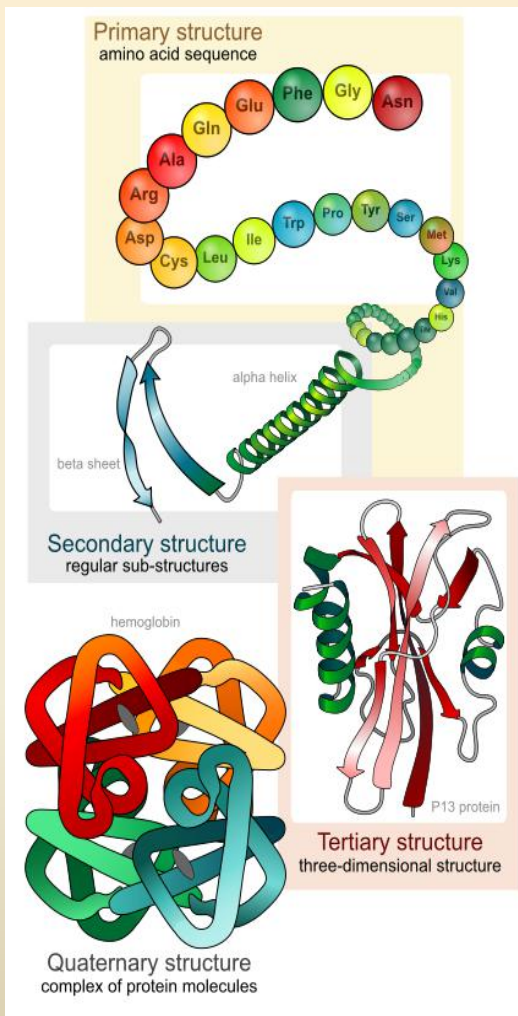
Replikace a kompletace virionu

Přímo působící antivirotika proti HCV



NS3/4A	NS5A	NS5B	
Serinová proteáza, nezbytná pro potranslanční úpravu HCV polyproteinů	Membránový fosfoprotein základní komponenta HCV replikačního komplexu	RNA-dependentní RNA polymeráza	
		Nukleotidová analoga	Nenukleotidová analoga
<i>Telaprevir, Boceprevir, Simeprevir</i> <i>Asunaprevir</i> Paritaprevir <i>Grazoprevir</i> Glecaprevir	<i>Daclatasvir</i> Ledipasvir Ombitasvir <i>Elbasvir</i> Velpatasvir Pibrentasvir	Sofosbuvir	Dasabuvir

RAV - rezistence na „DAA“



struktura enzymu

sekvenace a elektroferogram

V současnosti dostupná léčba „DAA“

„3 D“ **Abbvie:** **Viekirax:** Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir 50 mg
+ **Exviera:** Dasabuvir +/- Ribavirin

Harvoni Gilead : Sofosbuvir + Ledipasvir

Sovaldi Gilead - Sofosbuvir (ke kombinaci např. s interferonem, RBV)

Daklinza + Sunvepra BMS: Daclatasvir + Asunaprevir

Zepatier MSD: Grazoprevir + Elbasvir

Epclusa Gilead : Sofosbuvir + Velpatasvir

Maviret Abbvie: Glecaprevir + pibrentasvir (pangenotypová th)

Chronická hepatitis C je vyléčitelné onemocnění