

OBSAH

SEZNAM ZKRATEK	11
ÚVOD	13
PODĚKOVÁNÍ	15
I. ČÁST LITERÁRNÍ PŘEHLED PROBLEMATIKY	
1. EPIDEMIOLOGIE HCV	19
1.1. Prevalence HCV v populaci	19
1.2. Rizikové faktory přenosu HCV infekce	21
1.2.1. Krevní deriváty – potransfúzní hepatitida C	21
1.2.2. Iatrogenní přenos	21
1.2.3. Intravenózní toxikomanie	22
1.2.4. Profesionální riziko	22
1.2.5. Sexuální aktivita jako rizikový faktor	22
1.2.5.1. Incidence HCV u osob v riziku přenosu pohlavní cestou	24
1.2.5.2. Doporučení k prevenci přenosu HCV infekce pohlavní cestou	24
1.2.6. Intrafamiliární přenos infekce	24
1.2.7. Vertikální přenos infekce	24
1.2.7.1. Průběh infekce u novorozence	26
1.2.8. Hemodialýza jako rizikový faktor vzniku HCV infekce	26
1.3. Prevalence HCV infekce u chronických jaterních chorob	27
1.4. Incidence HCV infekce	28
1.5. Závěry	28
2. METODY DETEKCE HCV INFEKCE	29
2.1. Úvod	29
2.2. Sérologické detekční metody	29
2.2.1. Úvod	29
2.2.2. Enzymová imunoanalýza	30
2.2.2.1. Sérologická detekce jaderného (core) antigenu HCV	31
2.2.2.2. Sérologické určení genotypu HCV – sérotyp HCV	32
2.2.3. Rekombinantní imunoblotting	32
2.3. Molekulárně genetické metody	32
2.3.1. Polymerázová řetězová reakce	33
2.3.1.1. Kvantitativní PCR	34
2.3.1.2. Metoda genotypizace HCV	34
2.3.1.3. Průkaz HCV RNA v mononukleárních buňkách periferní krve	34
2.3.1.4. PCR in situ	35
2.3.2. Metoda větvené DNA	35
2.3.3. Reverzní hybridizace	35
2.3.4. Transcription mediated analysis	35
2.4. Závěr	36
3. GENETICKÁ CHARAKTERISTIKA VIRU HEPATITIDY C	37
3.1. Úvod	37
3.2. Genom HCV	37
3.2.1. Strukturální oblasti genomu HCV	37
3.2.2. Nestrukturální oblasti genomu HCV	37
3.2.3. Nekódující oblasti genomu HCV	39
3.3. Genetická heterogenita HCV	39
3.3.1. Úvod	39
3.3.2. Kvazidruhy HCV	39
3.3.3. Genotypy a subtypy HCV	39
3.4. Závěr	40
4. TERMINOLOGIE A HISTOLOGICKÁ KLASIFIKACE CHRONICKÝCH HEPATITID	41
4.1. Historie	41
4.2. Současná histologická klasifikace chronických hepatitid	42
5. JATERNÍ BIOPSIE U CHRONICKÉ HCV INFEKCE	45
5.1. Úvod	45
5.2. Význam jaterní biopsie pro zahájení terapie	45
5.3. Význam jaterní biopsie pro předpověď efektu terapie	47
5.4. Význam jaterní biopsie pro zjištění jiných příčin jaterního postižení	47
5.5. Jiné možnosti hodnocení histologické aktivity	47
5.6. Jaterní biopsie prováděná po terapii	48

5.7. Závěr	49	8.8.2. Histologická regrese	73
5.8. Vlastní názor	49	8.9. Předpovědní faktory efektu terapie	74
6. PŘIROZENÝ PRŮBĚH NELÉČENÉ HCV INFEKCE	51	8.10. Užívané preparáty	75
6.1. Úvod	51	8.10.1. Interferony a mechanismus jejich účinku	75
6.2. Sledované parametry	52	8.10.2. Konvenční interferon α	75
6.2.1. Jaterní cirhóza	52	8.10.3. Nežádoucí účinky konvenčního interferonu α	76
6.2.2. Kvalita života	52	8.10.4. Pegylované interferony	77
6.3. Metody používané ke studiu přirozeného průběhu HCV infekce	52	8.10.4.1. Biochemie pegylace	77
6.3.1. Retrospektivní studie	52	8.10.4.2. Peginterferon α -2a	79
6.3.2. Prospektivní studie	53	8.10.4.3. Peginterferon α -2b	79
6.3.3. Kombinované retrospektivně- prospektivní studie	53	8.10.4.4. Nežádoucí účinky pegylovaných interferonů	80
6.3.4. Interpretace výsledků zjišťování přirozeného průběhu HCV infekce	53	8.10.5. Interferon β	80
6.4. Faktory ovlivňující přirozený průběh HCV infekce	54	8.10.6. Konsenzuální interferon	81
6.4.1. Virologické faktory	54	8.10.7. Ribavirin	81
6.4.2. Hostitelské faktory	54	8.10.7.1. Nežádoucí účinky ribavirinu	82
6.4.2.1. Věk v okamžiku vzniku infekce	55	8.10.8. Amantadin	82
6.4.2.2. Pohlaví a rasa hostitele	55	8.11. Léčebná schémata	82
6.4.2.3. Koinfekce a další přidružená onemocnění	55	8.11.1. Historie	82
6.4.2.4. Genetická predispozice	56	8.11.2. Kombinovaná terapie IFN + ribavirin	83
6.4.2.5. Exprese infekce	56	8.11.3. Virová kinetika a indukční monoterapie interferonem α	84
6.4.3. Faktory zevního prostředí	56	8.11.4. Monoterapie pegylovanými interferony	86
6.4.3.1. Alkohol	56	8.11.5. Kombinace PEG-IFN + RBV	89
6.4.3.2. Kouření	57	8.11.6. Doporučený terapeutický postup – dosud neléčený pacient	93
6.4.3.3. Kontaminace zevního prostředí	57	9. JATERNÍ CIRHÓZA PŘI CHRONICKÉ HCV INFEKCI	95
6.5. Průběh HCV infekce v graviditě	57	9.1. Úvod	95
6.6. Závěr	58	9.2. Přirozený průběh jaterní cirhózy při chronické HCV infekci	95
7. AKUTNÍ HCV INFEKCE	59	9.3. Terapie pacientů s pokročilým jaterním poškozením	96
7.1. Úvod	59	9.4. Protivirová terapie kompenzované jaterní cirhózy	96
7.2. Terminologie	59	9.4.1. Nežádoucí účinky a snášenlivost léčby	98
7.3. Diagnostické metody	60	9.4.2. Efekt protivirové terapie na histologickou aktivitu	98
7.3.1. Biochemická vyšetření	60	9.5. Terapie dekompenzované jaterní cirhózy	99
7.3.2. Sérologické metody	61	9.6. Léčba HCV infekce po transplantaci jater	100
7.3.3. Molekulárně genetické metody	61	9.7. Závěr	101
7.3.4. Histologické metody	61	10. HCV INFEKCE A HEPATOCELULÁRNÍ KARCINOM	103
7.4. Klinický obraz	61	10.1. Úvod	103
7.5. Přirozený průběh akutní HCV infekce	62	10.2. Důkazy souvislosti HCV a HCC	103
7.6. Terapie	62	10.3. Mechanismus kancerogeneze	103
7.6.1. Úvod	62	10.4. Relativní riziko vzniku HCC u HCV infekce	103
7.6.2. Indikace akutní hepatitidy C k léčbě	63	10.5. Incidence HCC u pacientů s HCV infekcí	103
7.6.3. Výběr vhodného preparátu	63	10.6. HCC u pacientů s HCV infekcí bez jaterní cirhózy	104
7.6.4. Optimální doba k zahájení léčby	63	10.6.1. Přijem alkoholu	104
7.6.5. Terapeutické schéma	64	10.6.2. Koinfekce HBV/HCV	104
7.7. Závěr	64	10.6.3. Koinfekce HIV/HCV	104
8. CHRONICKÁ HCV INFEKCE	67		
8.1. Úvod	67		
8.2. Klinický obraz	67		
8.3. Diagnostické metody	68		
8.4. Indikace zahájení terapie	68		
8.5. Kontraindikace terapie	69		
8.6. Hodnocení odpovědi na protivirovou léčbu	71		
8.7. Sledování pacientů během léčby	73		
8.8. Terapeutické cíle	73		
8.8.1. Setrvalá virologická odpověď	73		

10.6.4. Diabetes mellitus a obezita	104	12.2.2. Epidemiologie	122
10.6.5. Virologické faktory	104	12.2.3. Diagnostika HCV infekce u koinfekce HCV/HIV	122
10.7. HCC u pacientů s rozvinutou jaterní cirhózou	105	12.2.4. Vztah HCV a HIV infekce	123
10.8. Protivirová terapie a HCC	105	12.2.5. Lékové interakce	123
10.9. Screening HCC u pacientů s HCV infekcí	105	12.2.6. Terapie HCV koinfekce u pacientů s HIV infekcí	124
10.10. Závěr	106	12.2.6.1. Cíle terapie u koinfekce HCV/HIV	124
10.11. Vlastní postup	107	12.2.6.2. Načasování terapie HCV infekce	124
11. EXTRAHEPATÁLNÍ MANIFESTACE HCV INFEKCE	109	12.2.6.3. Monoterapie interferonem α	124
11.1. Úvod	109	12.2.6.4. Kombinace IFN- α + ribavirin	124
11.2. Manifestace s dobře známou asociací s HCV	109	12.2.6.5. Kombinace pegylovaný IFN- α + ribavirin	125
11.2.1. Thyreopatie	109	12.2.6.6. Péče o pacienty s jaterní cirhózou při HCV/HIV koinfekcí	125
11.2.2. Nefropatie	110	12.2.7. Závěr	125
11.2.2.1. Úvod	110	12.3. Pacienti s HCV infekcí v pravidelném dialyzačním léčení	125
11.2.2.2. Membranoproliferativní glomerulonefritida při smíšené kryoglobulinémii	110	12.3.1. Úvod	125
■ Etiologie a patogenese	110	12.3.2. HCV infekce u osob bez perspektivy transplantace ledviny	126
■ Klinický obraz	112	12.3.3. HCV infekce u osob s perspektivou transplantace a po transplantaci ledviny	126
■ Terapie MC při infekci virem hepatitidy C	112	12.3.4. Indikační kritéria a terapeutická schémata u pacientů v PDL	126
11.2.3. Porphyria cutanea tarda	113	12.3.5. Závěr	127
11.2.3.1. Úvod	113	12.3.6. Vlastní názor	127
11.2.3.2. Prevalence HCV u porphyria cutanea tarda	114	12.4. Pacienti s hemofilií	128
11.2.3.3. Patofyziologické mechanismy	114	12.5. Thalasémie a další hemoglobinopatie	128
11.2.3.4. Terapie PCT asociované s HCV infekcí	114	12.6. Autoimunitní postižení	129
11.2.4. Vaskulitidy	114	12.7. Osoby s psychiatrickými a neurologickými onemocněními	129
11.3. Manifestace s pravděpodobnou asociací s HCV	115	13. HCV INFEKCE DĚTSKÉHO VĚKU	131
11.3.1. Lichen planus	115	13.1. Úvod	131
11.3.2. Sjögrenův syndrom	115	13.2. Epidemiologie HCV v dětském věku	131
11.4. Další autoimunitní manifestace HCV infekce	115	13.2.1. Prevalence HCV infekce a rizikové faktory vzniku infekce	131
11.4.1. Úvod	115	13.2.2. Klinický obraz a průběh HCV infekce v dětském věku	131
11.4.2. HCV infekce a LKM I protilátky	116	13.2.3. Terapie HCV infekce v dětském věku	132
11.4.3. HCV infekce a protilátky ANA a SMA	116	13.3. Závěr	133
12. TERAPIE ATYPICKÝCH PŘÍPADŮ CHRONICKÉ HCV INFEKCE	117	14. VAKCÍNA PROTI HCV INFEKCI	135
12.1. Chronická HCV infekce s normální aktivitou ALT	117	14.1. Rekombinantní vakcíny	135
12.1.1. Úvod	117	14.2. Virus-like vakcíny	136
12.1.2. Základní charakteristiky skupiny s normální aktivitou ALT	117	14.3. Syntetické vakcíny	136
12.1.3. Cíle terapie a faktory ovlivňující indikaci protivirové terapie	118	14.4. Živé vakcíny	136
12.1.4. Terapeutické možnosti	119	14.5. DNA vakcíny	136
12.1.4.1. Monoterapie interferonem α	119	14.6. Závěr	136
12.1.4.2. Kombinace IFN- α + ribavirin	120	15. DOPORUČENÉ POSTEXPOZIČNÍ POSTUPY	137
12.1.4.3. Pegylované interferony	121	15.1. Postexpoziční profylaxe	137
12.1.5. Závěr	121		
12.1.6. Vlastní názor	121		
12.2. Koinfekce HCV a HIV	121		
12.2.1. Úvod	121		

16. EKONOMICKÉ ASPEKTY LÉČBY	139
17. PRAVDĚPODOBNÉ SMĚRY BUDOUCÍHO VÝZKUMU	143
17.1. Směry bazálního virologicko- imunologického výzkumu	143
17.2. Směry epidemiologického výzkumu	143
17.3. Směry klinického výzkumu	144
17.3.1. Určení přirozeného průběhu infekce	144
17.3.2. Laboratorní diagnostika	145
17.3.3. Terapie HCV infekce	145
17.4. Závěr	146
23. LITERATURA	147
II. ČÁST VLASTNÍ VÝSLEDKY	
1. POUŽITÉ LABORATORNÍ METODY	163
1.1. Sérologické metody	163
1.2. Molekulárně genetické metody	163
1.2.1. Polymerázová řetězová reakce	163
1.2.2. Stanovení HCV RNA v periferních mononukleárních buňkách krve	163
1.2.2.1. Popis provedení metody	163
1.2.3. Genotypizace HCV	164
2. DEFINICE TYPŮ ODPOVĚDI NA LÉČBU	165
3. EPIDEMIOLOGICKÁ ANALÝZA SOUBORU	167
3.1. Soubor nemocných	167
3.2. Hodnocené rizikové faktory přenosu infekce	167
3.3. Výsledky hodnocení	167
3.4. Diskuse	169
3.5. Závěry	171
4. VZTAH LÉČBY A EPIDEMIOLOGICKÝCH PARAMETRŮ	173
4.1. Soubor nemocných	173
4.2. Sledované údaje	173
4.3. Výsledky hodnocení	173
4.3.1. Léčení a neléčení pacienti	173
4.3.2. Důvody nezahájení léčby	173
4.3.3. Nově zjištěné a poprvé léčené případy HCV infekce v jednotlivých letech	174
4.3.3.1. Úvod a definice pojmů	174
4.3.3.2. Výsledky	174
4.4. Shrnutí	175
5. FORMY HCV INFEKCE	177
5.1. Soubor nemocných	177
5.2. Definice forem HCV infekce	177
5.3. Výsledky	177
5.4. Shrnutí a závěry	178
6. HODNOCENÍ AKTIVITY JATEŘNÍHO POSTIŽENÍ	179
6.1. Úvod	179
6.2. Soubor nemocných	179
6.3. Technika jaterní biopsie	179
6.4. Metody histologického hodnocení	179
6.5. Predikce histologické aktivity pomocí diskriminačního skóre jaterní cirhózy	180
6.5.1. Cíle studie	180
6.5.2. Pacienti a metody	180
6.5.2.1. Soubor nemocných	180
6.5.2.2. Metoda sběru dat	180
6.5.3. Výsledky	181
6.5.4. Diskuse	182
6.5.5. Závěr	184
6.6. Shrnutí	184
7. GENOTYPY HCV U SLEDOVANÉHO SOUBORU	185
7.1. Soubor nemocných	185
7.2. Metoda genotypizace	185
7.3. Výsledky vyšetření	185
7.4. Diskuse	185
7.5. Shrnutí	185
8. PRŮKAZ HCV RNA V MONONUKLEÁRNÍCH BUŇKÁCH PERIFERNÍ KRVE	187
8.1. Úvod	187
8.2. Cíle studie	187
8.3. Metody	187
8.4. Soubor nemocných	187
8.5. Výsledky	188
8.5.1. Průkaz HCV RNA v PBMC před léčbou u různých forem HCV infekce	188
8.5.2. Statistické hodnocení získaných výsledků	188
8.5.2.1. Metodika statistického testování	188
8.5.2.2. Analýza rozdílu výskytu infikovaných PBMC u jednotlivých forem HCV infekce	189
8.5.2.3. Srovnání procenta pacientů s replikační formou HCV infekce PBMC	189
8.6. Diskuse	189
8.7. Shrnutí	190
8.8. Vlastní názor na význam metody	190
9. LÉČBA AKUTNÍ HCV INFEKCE INTERFERONEM α	191
9.1. Pacienti zařazení do pravidelného dialyzačního léčení	191
9.1.1. Úvod	191
9.1.2. Cíle studie	192
9.1.3. Vstupní kritéria	192
9.1.4. Použité metody	192
9.1.5. Vyšetřovací protokol	192
9.1.6. Soubor pacientů	192
9.1.7. Terapeutické schéma	192
9.1.8. Výsledky	193
9.1.8.1. Genotypy HCV	193

9.1.8.2. Stanovení HCV RNA v mononukleárních buňkách periferní krve.....	193	10.2.3.6. Vztah výsledků monoterapie IFN a dvojkombinační terapie.....	203
9.1.8.3. Změny aktivity ALT během léčby	193	10.2.3.7. Statistické zhodnocení vztahu efektu dvojkombinační léčby a monoterapie IFN	204
9.1.8.4. Změny v krevním obraze	194	10.2.3.8. Diskuse	204
9.1.8.5. Výsledky terapie	194	10.3. Shrnutí	205
9.1.9. Diskuse	195		
9.2. Nedialyzovaní pacienti	197		
9.2.1. Soubor nemocných.....	197		
9.3. Úspěšnost terapie – srovnání pacientů v PDL a mimo PDL	197		
9.3.1. Statistické hodnocení	197		
9.4. Shrnutí	198		
10. LÉČBA CHRONICKÉ VIROVÉ HEPATIDY C INTERFERONEM α	199		
10.1. Úvod	199		
10.2. Dvojkombinační léčba chronické virové hepatitidy C	199		
10.2.1. Úvod	199		
10.2.2. Dvojkombinační léčba konvenčním IFN a ribavirínem	199		
10.2.2.1. Soubor nemocných	199		
10.2.2.2. Použití léčebné schéma	200		
10.2.2.3. Výsledky léčby.....	200		
10.2.2.4. Diskuse	201		
10.2.2.5. Shrnutí	201		
10.2.3. Vztah efektu dvojkombinační terapie IFN + RBV	201		
10.2.3.1. Úvod.....	201		
10.2.3.2. Cíle práce	202		
10.2.3.3. Soubor nemocných a použité metody	202		
10.2.3.4. Terapeutické schéma	203		
10.2.3.5. Výsledky dvojkombinační léčby	203		
		11. PRVNÍ ZKUŠENOSTI S KOMBINACÍ PEG-IFN A RIBAVIRINU	207
		11.1. Úvod	207
		11.2. Soubor pacientů	207
		11.3. Terapeutické schéma.....	207
		11.4. Výchozí parametry souboru	207
		11.4.1. Histologická aktivita	207
		11.4.2. Virologické parametry souboru	208
		11.5. Výsledky léčby	208
		11.6. Závěr	209
		12. NEJDŮLEŽITĚJŠÍ POZNATKY PRO PRAXI	211
		12.1. Epidemiologie HCV infekce	211
		12.2. Formy HCV infekce a hodnocení jaterní léze při HCV infekci	211
		12.3. Virologické charakteristiky HCV infekce	211
		12.4. Léčba akutní HCV infekce	211
		12.5. Léčba chronické HCV infekce	211
		12.6. Problematika terapie HCV infekce dialyzovaných nemocných	212
		ZÁVĚREČNÉ SLOVO	213
		LITERATURA	215
		REJSTŘÍK	217