



Bakalářská práce

Nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí

Studijní program:

Autor práce:

Vedoucí práce:

B0913P360030 Všeobecné ošetřovatelství

Kristýna Perglová

Mgr. Andrea Vávrová, Ph.D.

Fakulta zdravotnických studií

Liberec 2023



Zadání bakalářské práce

Nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí

<i>Jméno a příjmení:</i>	Kristýna Perglová
<i>Osobní číslo:</i>	D20000169
<i>Studijní program:</i>	B0913P360030 Všeobecné ošetřovatelství
<i>Zadávací katedra:</i>	Fakulta zdravotnických studií
<i>Akademický rok:</i>	2022/2023

Zásady pro vypracování:

Bakalářská práce bude rešerší, tedy obsahovou analýzou, dostupné odborné literatury, doporučení ECDC a WHO k tematice celosvětového masivního nárůstu případů hepatitid neznámé etiologie u dětí. Cílem bakalářské práce bude pomocí odborné literatury popsat výsledky proběhlých epidemiologických šetření a laboratorní vyšetření případů, příznaky onemocnění, jmenovat předpokládané kofaktory onemocnění a potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí.

Teoretická východiska:

V dubnu roku 2022 byl do hlásícího systému podle Mezinárodních zdravotnických předpisů (IHR) Světové zdravotnické organizace hlášen nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dříve zdravých dětí. Následné testy vyloučily virovou hepatitidu typu A, B, C, D a E a další známé příčiny akutní hepatitidy. Mezi státy, kde se onemocnění jater neznámé etiologie vyžadující hospitalizaci v desítkách případů vyskytlo, patří Velká Británie, Spojené státy americké (USA) a několik zemí Evropské unie, Evropského hospodářského prostoru (EU/EHP), Izrael a další země. Při hledání etiologie onemocnění se nejčastěji narazilo na infekční agens adenovirů a SARS-CoV-2.

Výzkumné předpoklady:

Rešerše posoudí několik aktuálních hypotéz:

1. Přítomnost kofaktoru postihujícího malé děti, který činí normální mírné adenovirové infekce závažnějšími, popř. způsobí, že spustí imunopatologii. Kofaktorem může být: vnímavost, například kvůli nedostatku předchozí expozice adenovirům během pandemie; předchozí infekce SARS-CoV-2 nebo jiná infekce, včetně varianty omicron; koinfekce s virem SARS-CoV-2 nebo s jinou infekcí; expozice toxinu, léku nebo environmentální expozice
2. Nová varianta adenoviru, s nebo bez přispění výše zmíněného kofaktoru.
3. Lék, toxin nebo environmentální expozice.
4. Nový patogen působící buď samostatně, nebo jako koinfekce.
5. Nová varianta SARS-CoV-2.

Metoda: sekundární výzkum

Technika práce: rešerše odborné literatury (obsahová analýza)

Místo a čas realizace výzkumu:

Místo: Česká Republika

Čas: září 2022 – březen 2023

Rozsah grafických prací: 5
Rozsah pracovní zprávy: 40 – 70 stran
Forma zpracování práce: tištěná/elektronická
Jazyk práce: čeština

Seznam odborné literatury:

UK HEALTH SECURITY AGENCY. 2022. Increase in hepatitis (liver inflammation) cases in children under investigation [online]. [London]: UKHSA, 2022-04-06, aktualiz. 2022-07-28 [cit 2022-08-31]. Dostupné z: <https://www.gov.uk/government/news/hepatitis-liver-inflammation-cases-in-children-latest-updates>

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). 2022. Acute hepatitis of unknown aetiology – the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland [online]. [Geneva]: WHO, 2022-04-15 [cit 22-08-31]. Dostupné z: <https://www.who.int/emergencies/disease-outbreak-news/item/2022-DON368>

MARSH, Kimberly et al. 2022. Investigation into cases of hepatitis of unknown aetiology among young children, Scotland, 1 January 2022 to 12 April 2022. Euro Surveill. 27(15), 1-7. DOI 10.2807/1560-7917.ES.2022.2715.2200318. Dostupné také z: <https://www.eurosurveillance.org/docserver/fulltext/eurosurveillance/27/15/eurosurv-27-15-2.pdf>

UK HEALTH SECURITY AGENCY. 2022. Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England [online]. [London]: UKHSA, 2022-05-19 [cit 2022-08-31]. Dostupné také z: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1077027/acute-hepatitis-technical-briefing_3.pdf

UK HEALTH SECURITY AGENCY. 2022. Increase in acute hepatitis cases of unknown aetiology in children [online]. [London]: UKHSA, 2022-04-08 [cit 2022-08-31]. Dostupné z: <https://www.gov.uk/government/publications/hepatitis-increase-in-acute-cases-of-unknown-aetiology-in-children/increase-in-acute-hepatitis-cases-of-unknown-aetiology-in-children>

SCHAEFER, T.J. a John SAVIO. 2022. Acute Hepatitis. StatPearls Publishing [online]. [cit 2022-08-31]. Dostupné z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551570>

RYDER, S. D. a I. J. BECKINGHAM. 2001. ABC of diseases of liver, pancreas, and biliary system: Acute hepatitis. BMJ (Clinical research ed.). 151-253. DOI 10.1136/bmj.322.7279.151. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1119417/pdf/151.pdf>

LYNCH, Joseph P. III et Adriana E. KAJON. 2016. Adenovirus: Epidemiology, Global Spread of Novel Serotypes, and Advances in Treatment and Prevention. Seminars in respiratory and critical care medicine. 37(4), 586-602. DOI 10.1055/s-0036-1584923. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7171713/pdf/10-1055-s-0036-1584923.pdf>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). 2019. Adenoviruses – Prevention & Treatment. Atlanta: CDC [online]. Dostupné z: <https://www.cdc.gov/adenovirus/hcp/prevention-treatment.html>

MATOQ Amr a Asma SALAHUDDIN. 2016. Acute Hepatitis and Pancytopenia in Healthy Infant with Adenovirus. [Florida]. Hindawi Publishing Corporation, 2016-06-01. Zveřejnil Case reports in pediatrics. DOI 10.1155/2016/8648190. Dostupné také z: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4908240/>

CANAN, Oğuz et al. 2008. Adenovirus infection as possible cause of acute liver failure in a healthy child: a case report. The Turkish Journal of Gastroenterology. 19(4), 281-283. Dostupné také z: <https://turkjgastroenterol.org/en/adenovirus-infection-as-possible-cause-of-acute-liver-failure-in-a-healthy-child-a-case-report-1621420>

Vedoucí práce: Mgr. Andrea Vávrová, Ph.D.
Fakulta zdravotnických studií

Datum zadání práce: 25. října 2022
Předpokládaný termín odevzdání: 5. května 2023

L.S.

prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc.,
MBA
děkan

V Liberci dne 30. listopadu 2022

Rozhodnutí o žádosti studenta
Jiný typ žádosti, uveďte se cílem žádosti ručně

Jméno a příjmení: **Kristýna Perglová**
Osobní číslo: **D20000169**
Datum podání žádosti **27.04.2023**

Rozhodnutí děkana ze dne 28.04.2023 :

VYHOVĚL

Odůvodnění

Poučení

Rozhodnutí nemá odvolání.

Rozhodnutí rektora ze dne

NEUVEDENO

Odůvodnění:

Prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci jsem vypracovala samostatně jako původní dílo s použitím uvedené literatury a na základě konzultací s vedoucím mé bakalářské práce a konzultantem.

Jsem si vědoma toho, že na mou bakalářskou práci se plně vztahuje zákon č. 121/2000 Sb., o právu autorském, zejména § 60 – školní dílo.

Beru na vědomí, že Technická univerzita v Liberci nezasahuje do mých autorských práv užitím mé bakalářské práce pro vnitřní potřebu Technické univerzity v Liberci.

Užiji-li bakalářskou práci nebo poskytnu-li licenci k jejímu využití, jsem si vědoma povinnosti informovat o této skutečnosti Technickou univerzitu v Liberci; v tomto případě má Technická univerzita v Liberci právo ode mne požadovat úhradu nákladů, které vynaložila na vytvoření díla, až do jejich skutečné výše.

Současně čestně prohlašuji, že text elektronické podoby práce vložený do IS/STAG se shoduje s textem tištěné podoby práce.

Beru na vědomí, že má bakalářská práce bude zveřejněna Technickou univerzitou v Liberci v souladu s § 47b zákona č. 111/1998 Sb., o vysokých školách a o změně a doplnění dalších zákonů (zákon o vysokých školách), ve znění pozdějších předpisů.

Jsem si vědoma následků, které podle zákona o vysokých školách mohou vyplývat z porušení tohoto prohlášení.

20. listopadu 2023

Kristýna Perglová

Poděkování

Ráda bych zde poděkovala především vedoucí mé bakalářské práce, Mgr. Andree Vávrové, Ph.D. za veškerou pomoc při psaní práce, její trpělivost, ochotu a cenné rady. Poděkování náleží také přátelům a lidem v okolí, kteří mě podpořili při studiu i tvorbě práce a bez nich by to šlo jen stěží.

Anotace v českém jazyce

Jméno a příjmení autora:	Kristýna Perglová
Instituce:	Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita v Liberci
Název práce:	Nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí
Vedoucí práce:	Mgr. Andrea Vávrová, Ph.D.
Počet stran:	67
Počet příloh:	0
Rok obhajoby:	2024

Anotace:

Bakalářská práce je zaměřena na nárůst případů akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí, který byl pozorován od dubna roku 2022. Jde o rešeršní práci, tedy obsahovou analýzu, z dostupné literatury, proběhlých studií a epidemiologických šetření. Zahrnuje poznatky o dosavadních zjištění. Obsahem se zaměřuje na incidenci v některých zemích, hypotézy o možné etiologii, symptomatologii, léčbu a další důležité aspekty týkající se onemocnění.

Klíčová slova: Hepatitida neznámé etiologie, jaterní selhání, adenoviry, definice případu

Annotation

Name and surname: Kristýna Perglová
Institution: Faculty of Nursing Studies, Technical University of Liberec
Title: Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children
Supervisor: Mgr. Andrea Vávrová, Ph.D.
Pages: 67
Appendix: 0
Year: 2024

Annotation:

The bachelor thesis is focused on the increase in cases of acute hepatitis of unknown etiology in children, which has been observed since April 2022. It is a research paper, involving content analysis of available literature, conducted studies, and epidemiological investigations. It includes findings from existing research and focuses on the incidence in certain countries, hypotheses about possible etiology, symptoms, treatment, and other important aspects related to the disease.

Keywords: Hepatitis unknown aetiology, liver failure, adenoviruses, case definition

Obsah

SEZNAM SYMBOLŮ A ZKRATEK	12
1 ÚVOD	14
2 CÍLE PRÁCE A METODIKA VÝZKUMU	15
2.1 Cíle práce	15
2.2 Metodika výzkumu	15
3 VLASTNÍ TEXT	16
3.1 Přehled virových hepatitid	16
3.1.1 Virová hepatitida A	16
3.1.2 Virová hepatitida B	17
3.1.3 Virová hepatitida C	19
3.1.4 Virová hepatitida D	21
3.1.5 Virová hepatitida E	22
3.2 Historie akutních hepatitid neznámé etiologie u dětí	22
3.3 Definice případu	24
3.4 Situace v jednotlivých zemích EU/EHP a UK k 28. 4. 2022	25
3.4.1 Rakousko	25
3.4.2 Belgie	26
3.4.3 Dánsko	26
3.4.4 Francie	26
3.4.5 Irsko	26
3.4.6 Itálie	27
3.4.7 Německo	27
3.4.8 Nizozemsko	27
3.4.9 Norsko	27
3.4.10 Polsko	27
3.4.11 Rumunsko	28

3.4.12	Španělsko	28
3.4.13	Velká Británie	28
3.5	Přehled nonhepatotropních virů s potenciálem způsobit jaterní dysfunkci	32
3.5.1	Lidský enterovirus (HEV)	32
3.5.2	Herpesvirus	32
3.5.3	Lidský adenovirus (HadV)	34
3.5.4	Virus spalniček	35
3.5.5	Hantavirus (HV)	35
3.5.6	Rotavirus	36
3.5.7	Flavivirus	36
3.6	Hypotézy o možné etiologii onemocnění	37
3.6.1	Adenovirus	37
3.6.2	SARS-CoV-2	38
3.6.3	Očkování	40
3.6.4	Toxiny/ enviromentální činitelé	40
3.6.5	Neznámé infekční agens	41
3.7	Symptomatologie onemocnění a laboratorní změny	42
3.7.1	Symptomatologie	42
3.7.2	Laboratorní změny	42
3.8	Testování případů	43
3.9	Patologické změny v játrech	45
3.10	Léčba	46
3.10.1	Symptomatická a podpůrná terapie	47
3.10.2	Specifická/ cílená terapie	47
3.10.3	Managment komplikací	49
3.11	Prevence	50
3.12	Hlášení případů dle WHO	51

4	DISKUSE	55
5	NÁVRH DOPORUČENÍ PRO PRAXI	60
6	ZÁVĚR	61
	SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	63
	SEZNAM TABULEK	66
	SEZNAM GRAFŮ	67

Seznam symbolů a zkratek

+ssRNA	Viry s pozitivním vláknem RNA
AAV	Adenoasociovaný virus
ACE2	Angiotenzin konvertující enzym 2
AFP	Alfa-fetoprotein
ALT	Alaninaminotransferáza
Anti-HAV	Protilátky proti hepatitidě A
Anti-HBc	Protilátky proti core antigenu viru hepatitidy B
Anti-HBs	Protilátky proti povrchovému antigenu viru hepatitidy B
Anti-HCV	Protilátky proti hepatitidě C
Anti-HDV	Protilátky proti hepatitidě D
Anti-HEV	Protilátky proti hepatitidě E
aPTT	Aktivovaný parciální tromboplastinový čas
AST	Aspartátaminotransferáza
atd.	A tak dále
CDC	Centrum pro prevenci a kontrolu nemocí
CRP	C-reaktivní protein
CVA	Coxsackie virus skupiny A
CVB	Coxsackie virus skupiny B
ČR	Česká republika
dl	Decilitr
DNA	Deoxyribonukleová kyselina
dsDNA	Dvouvláknová DNA
DSS	Šokový syndrom dengue
EBV	Virus Epstein – Barrové
ECDC	Evropské centrum pro prevenci a kontrolu nemocí
EHP	Evropský hospodářský prostor
EPA	Agentura pro ochranu životního prostředí
ESCMID	Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční choroby
ESR	Rychlost sedimentace erytrocytů
EU	Evropská unie
FDA	Úřad pro kontrolu potravin a léčiv
g	Gram
GIT	Gastrointestinální trakt
h	Hodina
HadV	Lidský adenovirus
HbcAg	Kapsidový antigen viru HBV
HBeAg	Antigen viru HBV
HBIG	Hyperimunní gamaglobulin

HBsAg	Povrchový antigen viru hepatitidy B
HBV	Virus hepatitidy B
HCMV	Lidský cytomegalovirus
HCV	Virus hepatitidy C
HDV	Virus hepatitidy D
HEV	Lidský enterovirus
HHV	Lidský herpesvirus
HIV	Virus lidské imunodeficience
HLA	Hlavní leukocytární antigen
HSV	Virus herpes simplex
HV	Hantavirus
ID	Imunodeficience
IgG	Imunoglobulin G
IgM	Imunoglobulin M
IHR	Mezinárodní zdravotnické předpisy
INR	Mezinárodní normalizovaný poměr
IU	Mezinárodní jednotka
JIP	Jednotka intenzivní péče
l	Litr
mEq	Miliekvivalent
mg	Miligram
mm	Milimetr
mm ³	Milimetr krychlový
mmol	Milimol
např.	Například
NK buňka	Natural killer/ přirozený zabiják
PCR	Polymerázová řetězová reakce
PT	Protrombinový čas
RNA	Ribonukleová kyselina
SIRS	Syndrom systémové zánětlivé reakce
Tab.	Tabulka
TBC	Tuberkulóza
TMPRSS2	Transmembránová serinová proteáza 2
U	Jednotka
ug	Mikrogram
UK	Spojené království
UKHSA	Britská agentura pro zdravotní bezpečnost
ul	Mikrolitr
umol	Mikromol
USA	Spojené státy americké
VZV	Virus varicella zoster
WBC	Leukocyty
WHO	Světová zdravotnická organizace

1 Úvod

Bakalářská práce Nárůst případů těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí pojednává o celosvětovém masivním nárůstu hepatitid u dříve zdravých dětí, jejichž etiologie nebyla dosud s jistotou určena. Tento nárůst byl poprvé hlášen v dubnu roku 2022 do hlásícího systému podle Mezinárodních zdravotnických předpisů (IHR) Světové zdravotnické organizace. Vyloučeny byly všechny známé virové hepatitidy, tedy hepatitida A, B, C, D a E a taktéž všechny další známé příčiny akutních hepatitid.

Bakalářská práce bude obsahovou analýzou, tedy rešerší, dostupné odborné literatury, doporučení ECDC a WHO. Cílem práce bude pomocí odborné literatury popsat výsledky proběhlých epidemiologických šetření a laboratorních vyšetření případů, příznaky onemocnění, jmenovat předpokládané kofaktory onemocnění a potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí. Nedílnou součástí práce je poskytnout ucelený pohled na onemocnění dle dosavadních zjištění.

Primárními cíli práce je posoudit několik aktuálních hypotéz:

1. Přítomnost kofaktoru postihujícího malé děti, který činí normální mírné adenovirové infekce závažnějšími, popř. způsobí, že spustí imunopatologii. Kofaktorem může být: vnímavost, například kvůli nedostatku předchozí expozice adenovirům během pandemie; předchozí infekce SARS-CoV-2 nebo jiná infekce, včetně varianty omicron; koinfekce s virem SARS-CoV-2 nebo s jinou infekcí; expozice toxinu, léku nebo environmentální expozice.

2. Nová varianta adenoviru, s nebo bez přispění výše zmíněného kofaktoru.

3. Lék, toxin nebo environmentální expozice.

4. Nový patogen působící buď samostatně, nebo jako koinfekce.

5. Nová varianta SARS-CoV-2.

Sestra zastává významnou roli v oblasti prevence a edukace. Proto je třeba, aby byla dostatečně informována nejen o již probádaných onemocněních, ale také o těch, které se objevily nedávno. Je důležité ve své praxi vycházet z nejnovějších vědeckých poznatků založených na důkazech, aby byla poskytovaná péče co nejkvalitnější a nejefektivnější.

2 Cíle práce a metodika výzkumu

2.1 Cíle práce

Cílem bakalářské práce je pomocí odborné literatury popsat výsledky proběhlých epidemiologických šetření a laboratorní vyšetření případů, příznaky onemocnění, jmenovat předpokládané kofaktory onemocnění a potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí.

Kapitola 3.1 pojednává o virových hepatitidách typu A, B, C, D a E, jelikož s hepatitidami neznámé etiologie mají mnoho společného, jako například příznaky, laboratorní nálezy a potenciální komplikace. V následující kapitole (3.2) jsou popsány okolnosti o zjištění onemocnění a jeho počáteční vývoj. Kapitola 3.3 vymezuje definici případu a k ní vztahující se tabulka (č. 1) dále obsahuje různé formy definic dle organizace, která ji vydala. Další kapitola (3.4) poukazuje na situaci v některých zemích k 28.4. 2022. Následuje kapitola 3.5, jejíž cílem je vyzdvihnout nonhepatotropní viry, které ale mohou vést k jaterní dysfunkci. Kapitola 3.6 se zaměřuje na možné etiologické hypotézy, které byly, nebo stále jsou, zkoumanou oblastí onemocnění. Následující kapitola 3.7 popisuje příznaky onemocnění a s ním spojené laboratorní změny. Kapitola 3.8 obsahuje informace o způsobu vyšetřování potenciálních případů. Dále je zde kapitola 3.9, která popíše patologické změny v játrech, ke kterým u některých případů dětských hepatitid neznámé etiologie došlo. Kapitola 3.10 pojednává o možnostech léčby onemocnění a případných komplikacích. Následující kapitola (3.11) shrne informace o možnostech prevence a poslední důležitou kapitolou (3.12) bude přiblížena otázka hlášení případů dle Světové zdravotnické organizace.

2.2 Metodika výzkumu

K dosažení uvedených cílů byly použity metody analýzy, syntézy a review dostupných relevantních zdrojů. Tyto zdroje byly vyhledávány především pomocí rozhraní „PubMed“, dále byly využity informace zveřejněné důležitými organizacemi jako WHO, ECDC, CDC či UKHSA. Vzhledem k výraznému poklesu publikací v roce 2023 a ne zcela jasnému vývoji situace, byl kontaktován Státní zdravotní ústav s cílem objasnit situaci a aktuální postoj k onemocnění.

3 Vlastní text

3.1 Přehled virových hepatitid

3.1.1 Virová hepatitida A

Virová hepatitida A je způsobena malým, neobaleným a relativně odolným RNA virem. Přežívání v kyselém prostředí a rezistence vůči trávicím enzymům ho determinuje k fekálně-orálnímu přenosu. K nákaze dochází prostřednictvím kontaminovaných předmětů či rukou, také vodou nebo potravinami. Je též nazývána „nemocí špinavých rukou“ (Navrátil, 2017).

Inkubační doba je zhruba 25 dní. Časté bývají lokální epidemie v kolektivech dětí, někdy však může dojít i k epidemiím velkého rozsahu, ke které u nás došlo roku 1979 (Navrátil, 2017).

Nejprve dochází ke krátkému období prodromálních příznaků (cefalea, artralgie, myalgie, nauzea). V typických případech následně dochází k výskytu ikteru, slabosti a anorexii. Ikterus odezní po 2–3 týdnech a pacient se bez trvalých následků uzdravuje. Onemocnění neprechází do chronicity. Především u dospělých osob může výjimečně dojít k akutnímu jaternímu selhání při fulminantní hepatitidě A (Navrátil, 2017).

Stanovení diagnózy je založeno na průkazu protilátek anti-HAV v IgM třídě. V jaterních testech pozorujeme vzestup aminotransferáz a bilirubinu. Onemocnění však může probíhat zcela asymptomaticky nebo s mírnými symptomy. U těchto nemocných poté nacházíme protilátky anti-HAV IgG třídy, aniž by byli očkovaní. Pokud je indikována léčba, je symptomatická a zahrnuje klid na lůžku, šetřící dietu, popřípadě se mohou podávat hepatoprotektiva (Navrátil, 2017). Prevence zahrnuje aktivní imunizaci prostřednictvím očkovací látky (Horák a Ehrmann, 2014).

3.1.2 Virová hepatitida B

Virus hepatitidy B je obalený, a tak i citlivější k vnějšímu prostředí, než virus hepatitidy A. Jeho inkubační doba je 40–180 dní. Přenáší se především krví a sexuálním stykem (Navrátil, 2017).

Rizikovou skupinu tvoří pacienti s mnohočetnými transfuzními terapiemi, intravenózní narkomané, osoby hemodialyzované, vězni, pacienti psychiatrických ústavů a zdravotníci. V důsledku proočkovánosti populace a používání jednorázových pomůcek incidence i prevalence hepatitidy B má u nás dlouhodobě klesající trend a prevalence činí méně než 0,5 % (Horák a Ehrmann, 2014). Dle Světové zdravotnické organizace bylo v roce 2017 na celém světě infikováno 250 milionů osob a nejčastější výskyt je zaznamenán v Asii, Africe, Jižní Americe a východní Evropě (Hurych a Štícha, 2021).

V hostiteli dochází k integraci viru do hepatocytů, kde není přímo cytopatogenní, ale spouští imunitní reakci hostitele. Virus má schopnost vzájemného přepisu nukleových kyselin DNA a RNA, díky enzymu polymeráze, a to napomáhá celé replikaci a integraci do genomu hostitele. V rámci diagnostiky a imunitní odpovědi rozlišujeme tři základní typy virového antigenu, a to HBsAg, HBeAg, HBcAg. Nejordinárnějším je HBsAg, také zvaný australský antigen, jež je povrchovým antigenem obalu viru, a umožňuje navázání na buněčnou membránu hepatocytů. Vyskytuje se také na povrchu jaterních buněk a odtud je uvolňován do krve. V případě, že imunitní systém prudce likviduje napadené hepatocyty, může dojít k akutnímu jaternímu selhání (Navrátil, 2017).

Akutní hepatitida se klinicky projevuje obvykle jako hepatitidy vyvolané jinými původci, a to únavou, anorexií, artralgiemi, myalgiemi, ikterem a subfebriliemi. Obávanou je hepatitida fulminantní, ke které dochází u méně než 1 % případů a vede k akutnímu jaternímu selhání s vysokou letalitou. Odhaduje se, že minimálně v 50 % probíhá akutní infekce subklinicky. Naprostá většina dospělých pacientů se z onemocnění spontánně uzdraví, do chronicity přechází asi 5 % případů. Opačná situace nastává u novorozenců, zhruba 90 % perinatálně získaných onemocnění přechází do chronicity. S rostoucím věkem dětského pacienta se toto číslo snižuje a přibližně od 5 let je na 5 % rizika přechodu do chronicity jako u dospělých jedinců. Za hepatitidu chronickou se považuje trvání nemoci delší než 6 měsíců. U případů, kdy se nerozvine chronická hepatitida, HBsAg obvykle do 12 týdnů vymizí, to je provázeno normalizací aktivity aminotransferáz (Horák a Ehrmann, 2014).

Diagnostika hepatitidy B spočívá hlavně ve správné interpretaci sérologických nálezů. Základním vyšetřením je stanovení povrchového (surface) antigenu hepatitidy B (HBsAg). Dá se říct, že negativita HBsAg spolehlivě vylučuje akutní i chronickou hepatitidu B. Opačně však platí, že pozitivita HBsAg sama o sobě ještě neznamená přítomnost hepatitidy. Může se jednat pouze o tzv. nosičství HBsAg, kdy je nemocný sice virem hepatitidy B infikován, ale histologický nález na játrech pro hepatitidu nesvědčí a aktivita aminotransferáz může být naprosto normální. U akutní i chronické aktivní hepatitidy B je v séru přítomen i tzv. HBe antigen, pokud je pacient infikován divokým typem viru. HBeAg se testuje pouze tehdy, pokud je pozitivní HBsAg, jelikož izolovaná pozitivita neexistuje. Pozitivita HBeAg koreluje s virémií, při její pozitivitě můžeme očekávat přítomnost klinicky významné virémie. V západní Evropě je však dosti rozšířená HBeAg negativní nebo minus varianta hepatitidy B, která nezpůsobuje tvorbu HBeAg, a přesto může mít pacient závažnou chronickou hepatitidu s významnou virémií. U každého pacienta s nálezem aktivní hepatitidy B při negativním HBeAg je proto nutné vyšetřit viremii. Pokud bude klinicky významná (vyšší než 2000 IU/ml), jedná se pravděpodobně o infekci HBeAg negativní variantou viru (Horák a Ehrmann, 2014).

V diagnostice má také velký význam protilátka proti povrchovému antigenu hepatitidy B (anti-HBs). Pokud je přítomna, znamená to, že pacient překonal infekci virem hepatitidy B. Analogický význam má protilátka anti-HBc. Ta může být jediným pozitivním sérologickým nálezem u pacientů, kteří prodělali v minulosti infekci virem hepatitidy B, ale v průběhu času se u nich ostatní sérologické markery staly negativními. V současnosti panuje názor, že pokud se osoba jednou virem infikovala, bude v jejím organismu přítomen trvale, i přes to, že sérologické nálezy infekci HBV nepotvrzují. Je proto možnost znovu vyskytnutí se hepatitidy při potlačení imunity, například v důsledku užívání imunosupresiv nebo při infekci HIV (Horák a Ehrmann, 2014).

Léčba je odlišná u akutního a chronického průběhu onemocnění. Akutní hepatitida B se, jako jiné případy akutních hepatitid, léčí symptomaticky. Pokud však dojde k akutnímu jaternímu selhání, je nutné zvážit urgentní transplantaci jater. V rámci léčby chronické hepatitidy B je nutné posoudit celkový zdravotní stav nemocného, pokročilost a aktivitu jaterní léze a výši virémie a z toho vycházet při rozhodnutí o zahájení protivirové terapie. Při nízké virémii není k protivirové léčbě přistupováno. Jako hranice se většinou uvádí 2000 IU/ml. Taktéž nelze od protivirové léčby očekávat

významnější přínos u pokročilejších případů jaterní cirhózy odpovídajících Childově-Pughově funkční třídě B a C. Především při podávání interferonu alfa je riziko velmi závažných nežádoucích účinků, že je považováno za kontraindikované. V současné době jsou pro léčbu chronické hepatitidy B používány dva typy léků, a tím je pegylovaný intrferon alfa a perorálně podávaná nukleosidová analoga. Pegylovaný interferon alfa se podává v monoterapii nejčastěji po dobu 48 týdnů. Dnes používanými nukleosidovými analogy jsou entekavir (Baraclude) a tenofovir (Viread). Nukleosidová analoga mají obecně dobrou toleranci a oproti interferonu alfa mají jen malé množství nežádoucích účinků. Doba užívání by měla být dlouhodobá, alespoň tři roky (Horák a Ehrmann, 2014).

V rámci prevence je dostupná bezpečná a velmi účinná rekombinantní vakcína. V České republice se používá Engerix-B. Vakcinace vyvolává tvorbu anti-HBs protilátek a poskytují ochranu nejčastěji více než 10 let. Další možností prevence je také postexpoziční profylaxe. Pokud dojde k rizikové expozici biologickému materiálu od infikované osoby (například u zdravotníku po poranění použitou injekční jehlou nebo nechráněným pohlavním stykem), je na místě následující postup:

1. Jde-li o osobu již imunizovanou proti HBV, postačí aplikovat jednu dávku očkovací látky, což zvýší tvorbu anti-HBs.
2. U jedince, který nebyl očkovaný, je třeba ihned zahájit standardní imunizační program a současně podat hyperimunní gamaglobulin (HBIG) (Horák a Ehrmann, 2014).

3.1.3 Virová hepatitida C

Virus hepatitidy C má 170 milionů chronických nosičů. Vyskytuje se se vzrůstajícím gradientem ze severu na jih a nejvyšší výskyt je ve Středomoří, Africe a Asii. Prevalence v ČR je minimálně 0,2 %. Onemocnění vyvolává obalený RNA virus, který patří do čeledi flavivirů (HCV) (Hurych a Štícha, 2021).

Inkubační doba je dlouhá 30 až 180 dní. Přenos je parenterální a nejvíce ohroženou skupinou jsou intravenózní narkomané, polytransfundovaní pacienti (např. hemofilici nebo nemocní dlouhodobě hemodialyzovaní). Po 10 letech dosahuje prevalence infekce HCV u intravenózních narkomanů asi 90 % a je úměrná trvání narkomanie. Přenos infekce HCV sexuálním stykem je možný, avšak málo pravděpodobný, dochází k němu především u promiskuitních jedinců (Horák a Ehrmann, 2014).

Akutní hepatitida C probíhá obvykle subiktericky a klinicky natolik mírně, že není diagnostikována. Průběhy s ikterem jsou vzácné. Ve zcela výjimečných případech se vyskytuje i fulminantní hepatitida C s akutním jaterním selháním. U většiny infikovaných (70–80 %) přechází akutní infekce do chronicity. Jelikož akutní hepatitida obvykle diagnostice uniká, je naprostá většina případů hepatitidy C diagnostikována až v chronické fázi. Průběh chronické hepatitidy C je, zejména u mladých osob, většinou mírný a k rozvoji vyšších stupňů fibrózy dochází až po 20 a více letech trvání onemocnění. Jiné je to u osob, které byly infikovány ve vyšším věku. Osoby, které se infikovaly ve více než 50 letech, mají progresi do jaterní cirhózy obvykle dříve, a to během deseti let. Chronická hepatitida C bývá nejčastěji zcela asymptomatická a diagnostikována je obvykle náhodně při preventivních prohlídkách, darování krve atd. (Horák a Ehrmann, 2014).

Asi u 75 % nemocných s chronickou hepatidou C dochází k extrahepatální manifestaci se známkami postižení řady jiných orgánů, což je pro hepatitidu C význačné. K rizikovým faktorům, které zvyšují riziko extrahepatálního postižení jsou věk, ženské pohlaví a pokročilá jaterní fibróza. Více než 10 % nemocných se potýká také s artralgiemi, paresteziemi, myalgiemi, pruritem a sicca syndromem. Více než 5 % nemocných má kryoglobulinemii, protilátky proti jádrům a svalům a hypotyreózu (Horák a Ehrmann, 2014).

Laboratorní diagnostika hepatitidy C zahrnuje stanovení protilátek anti-HCV. Tyto protilátky nejsou neutralizačními, proto jejich přítomnost neznamena imunitu proti infekci, naopak vzbuzuje podezření na probíhající infekci. V praxi nedochází k situacím, kdy by pacient s viremii HCV měl negativní vyšetření anti-HCV. Často se však stává, že výsledek vyšetření anti-HCV je hodnocen jen jako relativní a nemocný má současně viremii HCV. Při akutní infekci HCV se mohou nalézt protilátky anti-HCV až s tříměsíčním zpožděním, což může ztížit určení správné diagnózy. V případech, kdy je nález anti-HCV pozitivní či sporný, je nutné stanovit HCV RNA v séru, to platí také u akutní hepatitidy nejasné etiologie, kde ostatní standardní vyšetření jsou negativní. U pacientů, u kterých zvažujeme protivirovou léčbu, je třeba stanovit kvantitativně výši viremie. Dále se stanoví genotyp viru, jelikož délka léčby i její výsledky se u jednotlivých genotypů liší. Aktivita aminotransferáz u hepatitidy C je obvykle mírná, nejčastěji kolem dvojnásobku horní hranice fyziologických hodnot. Nevzácně se však vyskytují i případy, kdy je aktivita aminotransferáz zcela v normě při současném histologickém nálezu, který

svědčí pro chronickou hepatitidu. Jaterní biopsie je indikována u každého pacienta, kde zvažujeme zahájení protivirové terapie (Horák a Ehrmann, 2014).

Oproti léčbě hepatitidy B by měla být hepatitida C léčena již ve fázi akutní, což s vysokou pravděpodobností zabrání přechodu onemocnění do chronicity. Avšak jak je uvedeno výše, akutní hepatitidu C se podaří zachytit málokdy. Jestliže takový případ nastane, je indikována léčba pegylovaným interferonem alfa, v obvyklých dávkách po dobu 6 měsíců. Při ikterickém průběhu je vyšší pravděpodobnost spontánní eliminace viru, z toho důvodu se léčba odkládá zhruba o 3 měsíce. U chronické hepatitidy C je v ČR standardem protivirové léčby dvojkombinace – pegylovaný interferon alfa s ribavirinem. Délka terapie se odvíjí od genotypu HCV, u genotypu 1, kterým je v ČR infikováno asi 90 %, trvá rok, u ostatních 6 měsíců. Účinek terapie sledujeme dle kvantitativně stanovené virémie a po 12 týdnech od počátku terapie by měla zcela vymizet nebo alespoň poklesnout na méně než 1 % výchozí hodnoty. Jestliže k takovému poklesu nedojde, další podávání pozbývá smyslu, jelikož od něho nelze očekávat žádný efekt. Konečný efekt léčby je známý až po 6 měsících terapie, po jejím ukončení – pokud viremie vymizela nebo se snížila o více jak dva řády, považujeme pacienta za vyléčeného. Protilátky anti-HCV přetrvávají i po léčbě, která je úspěšná, řadu let, tudíž jediným rozhodným ukazatelem je zde stanovení HCV RNA. U poprvé léčených nemocných lze očekávat úzdravu v 50–60 % případů. U pacientů, kde léčba účinnost neměla, je na místě při infekci genotypem 1 zvážit terapii opakovanou trojkombinací léků, kdy se k interferonu alfa a ribavirinu přidává také boceprevir nebo telaprevir, inhibitor HCV proteázy (Horák a Ehrmann, 2014).

Chronická hepatitida C zvyšuje riziko vzniku hepatocelulárního karcinomu, jako je tomu také u HBV. Léčba chronické hepatitidy C je tedy nejen prevencí rozvoje jaterní cirhózy, ale také hepatocelulárního karcinomu (Horák a Ehrmann, 2014). V současnosti není proti hepatitidě C dostupná žádná účinná vakcína (Yue, 2023).

3.1.4 Virová hepatitida D

Virus hepatitidy D (HDV) nemůže způsobit poškození jater samostatně, ale pouze v případech, že játra byla v minulosti (superinfekce) nebo v současnosti (koinfekce) infikována virem hepatitidy B (Horák a Ehrmann, 2014). Onemocnění je v České republice vzácné, nutné je na něj myslet u lidí s pobytem v rizikových oblastech, kterými jsou Středomoří, Jižní Amerika a Afrika (Hurych a Štícha, 2021).

Klinický obraz hepatitidy D se skrývá za klinickým obrazem hepatitidy B (Horák a Ehrmann, 2014). Diagnostika spočívá ve stanovení protilátek anti-HDV. Toto vyšetření má smysl ale jen tehdy, je-li pozitivní HBsAg (Horák a Ehrmann, 2014).

Dosud jedinou dostupnou léčbou je pegylovaný interferon alfa podávaný subkutánně. Tato terapie je však možná pouze v chronickém stadiu, v akutním stadiu je kontraindikována, jelikož je zde riziko jaterního selhání (Husa, 2019). Prevencí je očkování proti hepatitidě B, která chrání také před hepatitidou D (Horák a Ehrmann, 2014).

3.1.5 Virová hepatitida E

Virová hepatitida E je vyvolána virem hepatitidy E (HEV), což je neobalený +ssRNA virus z čeledi Hepeviridae. Vyskytuje se ve 4 genotypech, přičemž genotyp 1 a 2 je čistě lidský virus a přenáší se fekálně – orální cestou. Genotyp 3 a 4 infikuje lidi i zvířata a jedná se tedy o zoonózu, ke které dochází v rozvojových i rozvinutých zemích včetně ČR, kde k nákaze dochází především konzumací nedostatečně tepelně upraveného vepřového masa (Hurych a Štícha, 2021).

Inkubační doba onemocnění činí 15 až 60 dní (Horák a Ehrmann, 2014). Klinicky se projevuje jako akutní hepatitida, podobná hepatitidě A. Obvykle nepřechází do chronicity, výjimku tvoří pacienti s imunodeficitem. (Horák a Ehrmann, 2014)

Určení diagnózy probíhá na základě stanovení protilátek anti-HEV IgM třídy, suverénní je stanovení HEV RNA (Horák a Ehrmann, 2014). Terapie je pouze symptomatická a prognóza u pacientů léčených v České republice velmi příznivá (Horák a Ehrmann, 2014).

3.2 Historie akutních hepatitid neznámé etiologie u dětí

Národní zdravotnické úřady Spojeného království (UK) upozornily dne 5. dubna 2022 Světovou zdravotnickou organizaci (WHO) na nárůst případů těžké hepatitidy neznámé etiologie u skotských dětí. Hepatitida s výrazným vzestupem transamináz byla hlášena u malých dětí, které byly dříve zdravé. V některých případech byl vyžadován převoz na pediatrická oddělení a byla potřeba transplantace jater u několika dětí. Tyto případy byly zpočátku identifikovány především ve Spojeném království, ale následně také v několika dalších zemích v Evropě i mimo ni. V důsledku probíhající pandemie

COVID-19 vyvolal mezinárodně výskyt fulminantní hepatitidy neznámé etiologie u malých dětí obavy (Ilic a Ilic, 2023).

Jelikož se onemocnění objevilo v několika zemích světa, zahájila Světová zdravotnická organizace celosvětový průzkum s cílem zmapovat výskyt těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie v roce 2022 ve srovnání s předešlými pěti lety. Retrospektivně byly první případy onemocnění v USA identifikovány v Alabamě v říjnu 2021. Zde se jednalo o pět případů choroby u dříve zdravých dětí s významným jaterním poškozením, včetně tří s akutním jaterním selháním. Kromě toho byly do února 2022 v totožné nemocnici zaznamenány další čtyři případy. Hepatitida non-A-E propukla u dětí od jednoho do šesti let, bez probíhající infekce SARS-CoV-2 a onemocnění hepatitidou A, B a C bylo vyloučeno. Případy byly pozitivně testovány na adenovirus (některé z nich měly adenovirus typu 41). Při šetření nebyla zjištěna žádná epidemiologická souvislost ani společné běžné expozice (Ilic a Ilic, 2023).

Ve Spojeném království se vyskytne přibližně 20 takových případů ročně. K 23. 5. 2022 to bylo celkem 258 případů, z nichž 12 vyžadovalo transplantaci jater, k žádnému úmrtí nedošlo. V Evropě byl proveden rychlý online průzkum s cílem posoudit rozsah a geografickou distribuci očekávaného ohniska od 1. 1. 2022 do 18. 4. 2022 ve srovnání s výskytem v minulých 5 letech. Zdá se, že počet případů s akutní hepatitidou neznámé etiologie je zvýšený v pěti ze sedmnácti zkoumaných evropských zemí (Itálie, Španělsko, Polsko, Švédsko a Spojené království) a jedné ze sedmi zkoumaným mimoevropských zemí (Izrael) ve srovnání s předchozími pěti lety, přičemž nejvyšší počty hlášených případů byly ve Spojeném království. Tato zjištění jsou však neúplná a omezená na malé počty osob, a tak by měla být interpretována opatrně. Kromě toho nedostatek dat o incidenci akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí a akutního jaterního selhání neznámé etiologie z období pandemie a před pandemií onemocněním COVID-19 znemožňuje přesnější posouzení výskytu a trendů u dětí po celém světě (Ilic a Ilic, 2023).

Došlo ke spekulacím u některých výzkumníků, že navzdory četným zprávám o případech akutní hepatitidy neznámé etiologie ve světě není dosud jasné, zda došlo ke skutečnému nárůstu nebo lze tento nárůst připsat zvýšenému sledování, které by mohlo vést k většímu podávání zpráv o výskytu podporované činností WHO. K lednu 2023 je známo, že v posledních týdnech stálý počet případů klesá. Přesto, že jsou případy

v Evropě sporadické se zjevným klesajícím trendem, nelze riziko dalšího výskytu přesně posoudit (Ilic a Ilic, 2023).

Světová zdravotnická organizace informovala, že do 8. července 2022 bylo ohlášeno onemocnění u 1010 případů ve 35 zemích (z toho ve 48 % v evropských) a došlo k 22 úmrtím (Leiskau et al., 2023).

3.3 Definice případu

Zpočátku byly různými organizacemi veřejného zdraví používány různé definice případů, což mohlo mít vliv na identifikaci případů a jejich počtu. Dříve některé organizace zahrnovaly pouze případy s potvrzenou infekcí adenovirem, definice případů se mezi organizacemi od té doby více sjednotily, aby zahrnovaly všechny případy těžké akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí. I nadále však nejsou zcela jednotné a přetrvávají rozdíly, jako ve věkové hranici a časovém rámci pro zařazení případu. Jedinou organizací, která definuje potvrzený případ je UKHSA. Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (CDC), Světová zdravotnická organizace (WHO) a Evropské centrum pro kontrolu a prevenci nemocí (ECDC) definovaly případy jako ty, které se vyskytly od 1. října 2021, na rozdíl od UKHSA, která zahrnovala případy, které se identifikovaly až později, a to od 1. ledna 2022. UKHSA a CDC definují případy jako děti mladší 10 let, oproti definicím WHO a ECDC, které zahrnují děti do 16 let. Definice případů dle jednotlivých organizací je přiblížena v Tabulce č. 1 na straně 25. Jak již bylo zmíněno výše, tyto rozdíly mohou ovlivnit počet identifikovaných případů na národní i světové úrovni. Doporučuje se sjednocení definic případů, nevyjímaje standardizované definice pro zahrnutí do výzkumných studií na mezinárodní úrovni (Khader et al., 2022).

Tab. 1 Definice případu

Organizace	Definice případu	Časový rámec pro retrospektivní definici případu
UKHSA (Anglie, Wales, Severní Irsko)	<p>Potvrzený: osoba s akutní hepatitidou, která není způsobena virem hepatitidy A-E a není očekávána metabolická, dědičná, kongenitální nebo mechanická se sérovou transaminázou vyšší než 500 IU/l, stará 10 let a méně.</p> <p>Možný: osoba s akutní hepatitidou, která není způsobena virem hepatitidy A-E a není očekávána metabolická, dědičná, kongenitální nebo mechanická se sérovou transaminázou vyšší než 500 IU/l, která je ve věku 11–15 let.</p> <p>V epidemiologické souvislosti: osoba s akutní hepatitidou, která není způsobena virem hepatitidy A-E, kde je znám kontakt s potvrzeným případem.</p>	1. ledna 2022
UKHSA (Skotsko) Poznámka: Skotsko pracuje na sjednocení se zbytkem Spojeného království.	<p>Potvrzeno: Osoba vykazující sérové transaminázy vyšší než 500 IU/l (AST či ALT) bez prokázané jakékoli známé příčiny (s výjimkou hepatitidy A-E, cytomegaloviru, a viru Epstein-Barrové), která je mladší 10 let nebo jakéhokoli věku, kde je znám kontakt s potvrzeným případem.</p>	1. ledna 2022
CDC	<p>Vyšetřovaná osoba: osoba ve věku 10 let a mladší se zvýšenou AST nebo ALT nad 500 IU/l u které není známa etiologie hepatitidy.</p>	1. října 2021
WHO	<p>Potvrzeno: v současnosti nelze použít.</p> <p>Pravděpodobný: osoba s akutní hepatitidou, která není způsobena virem hepatitidy A-E se sérovými transaminázami nad 500 IU/l (AST či ALT) a která je mladší 16 let.</p> <p>V epidemiologické souvislosti: osoba s akutní hepatitidou, která není způsobena virem hepatitidy A-E jakéhokoli věku, kde je znám blízký kontakt s pravděpodobným případem.</p>	1. října 2021

Zdroj: Khader et al., 2022

3.4 Situace v jednotlivých zemích EU/EHP a UK k 28. 4. 2022

3.4.1 Rakousko

V Rakousku byly hlášeny dva případy onemocnění u dětí ve věku do 10 let. V jednom případě byl detekován ze vzorku stolice adenovirus, výsledky druhého nejsou známy. U obou případů předcházela onemocnění infekce SARS-CoV-2 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.2 Belgie

Belgie zaznamenala dva případy onemocnění u dětí do věku 10 let a jeden případ u dítěte staršího deseti let. U žádného z případů nebyl detekován SARS-CoV-2 a adenovirus. Jeden z případů prodělal onemocnění covid-19 dva měsíce před onemocněním hepatitidou. Jeden případ byl pozitivně testován na chřipku a žádný z případů nevyžadoval transplantaci jater a nevedl k úmrtí (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.3 Dánsko

Dánsko eviduje od ledna 2022 celkem šest případů onemocnění. Z toho jeden případ byl starší deseti let, zbylé případy u dětí do deseti let. Všechny případy byly negativně testovány na SARS-CoV-2 a adenovirus. Jeden případ prodělal COVID-19 dva měsíce před onemocněním hepatitidou a jeden případ byl pozitivně testován na virus chřipky typu A. K žádnému úmrtí v důsledku onemocnění nedošlo a žádný případ nevyžadoval transplantaci jater. (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.4 Francie

Ve Francii byly hlášeny 2 případy onemocnění u osob do deseti let. Oba případy se manifestovaly jako těžká akutní hepatitida, nebyla však nutná transplantace jater. Jeden z případů byl pozitivně testován na adenovirus a u obou případů je suspekce na metabolickou poruchu a na základní genetické onemocnění jater. Ve Francii nebyl v současné době pozorován zvýšený výskyt hepatitid neznámé etiologie a ani data transplantační agentury neprokázala nárůst případů vyžadující transplantaci jater ani již transplantovaných případů (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.5 Irsko

Irsko hlásilo méně než 5 případů, z nichž jeden byl pozitivně testován na adenovirus a žádný nebyl pozitivně testován na SARS-CoV-2. Mezi případy nebyly zjištěny žádné epidemiologické souvislosti (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.6 Itálie

V Itálii bylo hlášeno celkem 17 případů onemocnění. Osm případů je klasifikováno jako pravděpodobné, devět případů na klasifikaci čeká. Všechny postižené osoby byly mladší 16 let. Dva případy byly pozitivní na adenovirus, další dva byly negativní a údaje pro čtyři pacienty nebyly k dispozici. U jednoho pacienta bylo zjištěno onemocnění covid-19, čtyři případy byly testovány negativně a u tří pacientů nebyly údaje k dispozici (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.7 Německo

Německo oznámilo jeden případ, a to pětileté dítě, u kterého se rozvinuly příznaky akutní hepatitidy a následně bylo hospitalizováno v lednu 2022. U dítěte se před propuknutím onemocnění vyskytovaly gastrointestinální příznaky. Bylo pozitivně testováno na adenovirus, negativně na SARS-CoV-2 (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.8 Nizozemsko

V Nizozemí byly hlášeny čtyři případy onemocnění u dětí od 11 měsíců do osmi let. Všechny čtyři případy se manifestovaly jako akutní hepatální selhání. U tří dětí byla nutná transplantace jater. Dva případy byly pozitivně testovány na adenovirus, z nichž byl jeden případ dále pozitivně testován na rotavirus a SARS-CoV-2. Mezi případy neexistuje jasná epidemiologická souvislost (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.9 Norsko

Norsko oznámilo dva případy onemocnění u dětí ve věku jednoho roku a pěti let. U jednoho dítěte předcházela infekce SARS-CoV-2 a při přijetí k hospitalizaci bylo dále pozitivně testováno na adenovirus. Obě děti měly těžkou hepatitidu bez akutního jaterního selhání (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.10 Polsko

Polsko oznámilo jeden případ onemocnění, a to u sedmiletého dítěte, u kterého byly zaznamenány příznaky akutní hepatitidy a následně bylo hospitalizováno. V předchozích dnech se vyskytla únava a vomitus. Dítě prodělalo v minulosti

onemocnění covid-19, při příjmu k hospitalizaci však bylo testováno negativně (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.11 Rumunsko

V Rumunsku byl zaznamenán jeden případ onemocnění u čtyřletého dítěte. Testy na SARS-CoV-2, adenovirus a více než 15 dalších patogenů byly negativní. Pozitivní mělo výsledek na anti-SARS-CoV-2 IgG protilátky (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.12 Španělsko

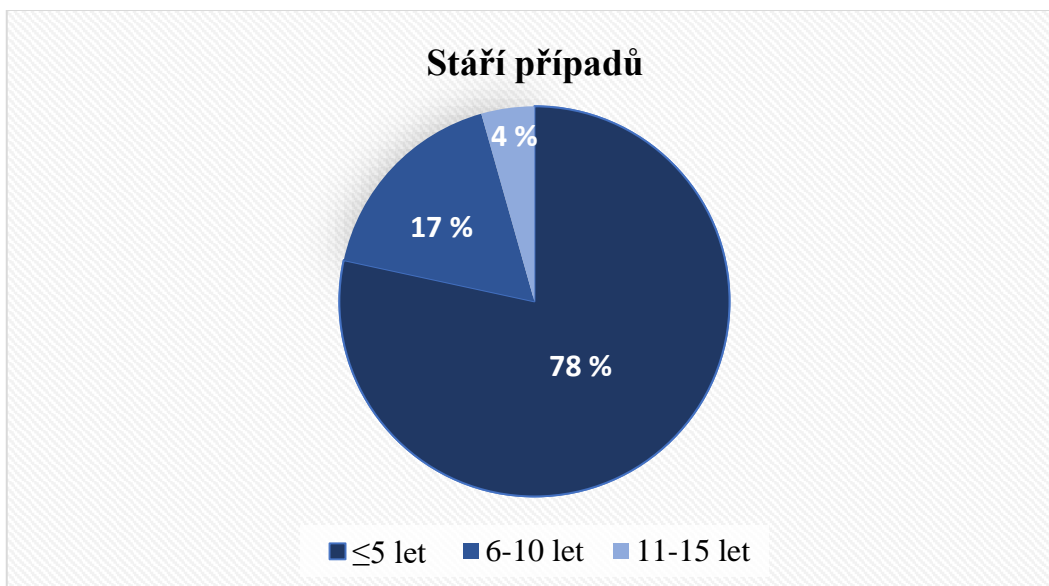
Ve Španělsku bylo od 1. ledna 2022 hlášeno celkem 12 případů onemocnění, další a vůbec první případ byl detekován již koncem prosince 2021. Potvrzené případy byly ve věku 18 měsíců až sedm let, a to tři chlapci a pět dívek. Nástup příznaků byl mezi 2. lednem 2022 a 24. březnem 2022. Pravděpodobnými případy byly dvě dívky, dva chlapci a u jednoho dítěte pohlaví neznáme. Děti byly ve věku 12 až 16 let, nástup příznaků měly mezi 30. prosincem 2021 a 1. dubnem 2022. Ze všech případů byla provedena transplantace jater u jedné osoby. Jedna osoba měla v anamnéze infekci SARS-CoV-2 a jedna měla pozitivní vzorek na adenovirus. Dále měl jeden případ v anamnéze předchozí chemoterapii a jeden případ předchozí cestu do Velké Británie (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

3.4.13 Velká Británie

Ve Velké Británii bylo od ledna 2022 do 20. dubna 2022 identifikováno celkem 111 případů onemocnění u dětí do 16 let. Z nichž náleží 81 Anglii, 14 Skotsku, 11 Walesu a 5 Severnímu Irsku. Transplantaci jater podstoupilo celkem 10 dětí, přičemž 53 % případů se uzdravilo. U 81 případů z Anglie se jedná převážně o děti ve věku od tří do pěti let (medián 3 roky) (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

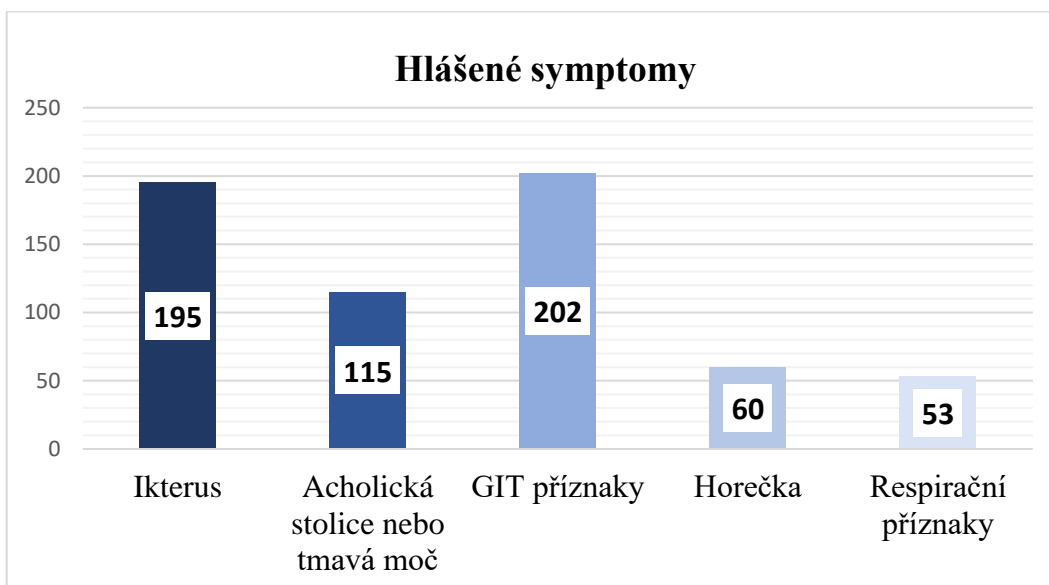
Ke 4. červenci definici případu splňovalo již 274 dětí do 16 let. Stáří 261 (95 %) dětí bylo 10 let a méně, u jednoho dítěte není informace o věku uvedena. Tato data lze vidět v grafu č. 1. na straně 29. 195 (71 %) dětí bydlelo v Anglii, Ve Skotsku 36 (13 %), 19 (7 %) mělo bydliště ve Walesu a 24 (9 %) v Severním Irsku. Žen bylo 52 % (142) a mužů 48 % (131), údaje o pohlaví jedné osoby nejsou známy. Co se týče etnické příslušnosti, 224 (91 %) z 246 bylo bílé populace, zbytek byl jiné příslušnosti nebo etnicita nebyla hlášena. Nejčastějšími pozorovanými příznaky byl ikterus, který bylo

možné pozorovat u 83 % případů (195 z 235) a gastrointestinální příznaky jako abdominalgie, vomitus a průjem, které byly přítomny u 91 % (202 z 222) případů. Dále jsou příznaky pozorované v tomto období znázorněny v grafu č. 2 na straně 29. Tak jak zobrazuje graf č. 3 na straně 30, je známo, že do nemocnice bylo přijato 246 (97 %) dětí z 253, o kterých jsou dostupné informace. Na dětskou jednotku intenzivní péče se přijalo 68 dětí. Transplantaci ze všech 274 případů vyžadovalo 15 (5 %) případů (Mandal et al., 2023).



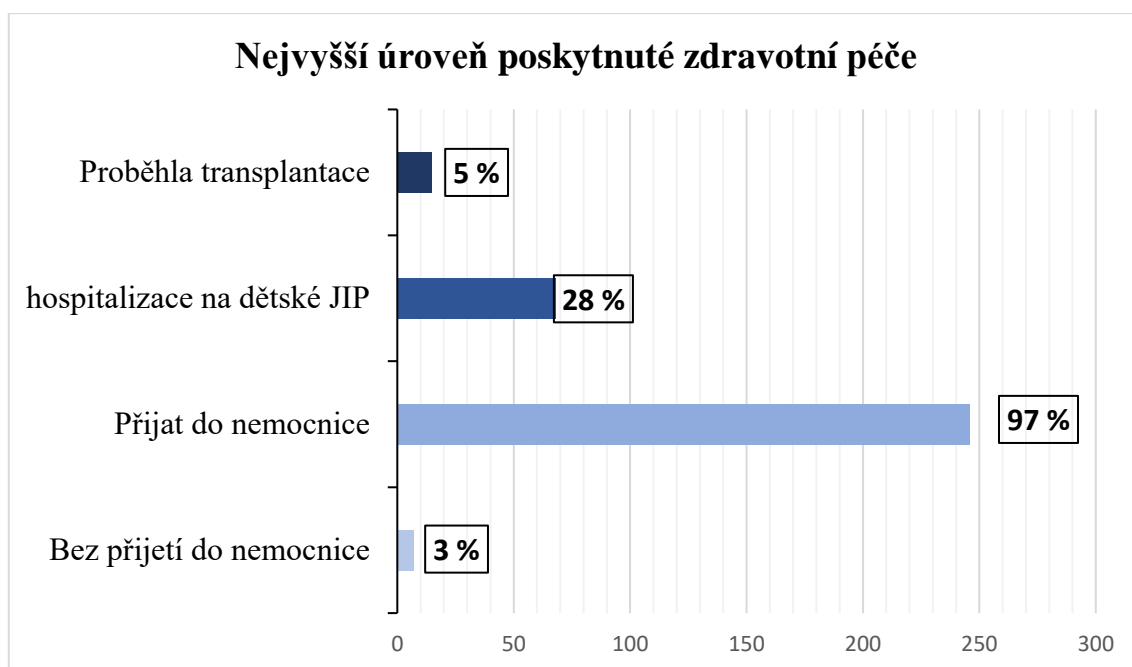
Graf 1 Věk případů ve Spojeném království, leden-červen 2022

Zdroj: Graf na základě dat (Mandal et al., 2023) zhotovil autor



Graf 2 Hlášené symptomy s počtem dětí ve Spojeném království, leden-červen 2022

Zdroj: Graf na základě dat (Mandal et al., 2023) zhotovil autor



Graf 3 Nejvyšší úroveň dosažené zdravotní péče u případů ve Spojeném království, leden–červen 2022

Zdroj: Graf na základě dat (Mandal et al., 2023) zhotovil autor

Skotsko 14. dubna 2022 informovalo o skutečnosti, že dva páry ze 13 zkoumaných případů byly v epidemiologické souvislosti (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022b).

Ve Spojeném království se případy klinicky manifestovaly jako akutní těžká hepatitida doprovázená zvýšením hodnot jaterních enzymů. U mnoha případů byl přítomen ikterus a většina byla prosta horečky (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022b).

Počáteční hypotézy o etiologii ve Spojeném království zahrnovaly infekční agens nebo expozice toxickým látkám. Nebyla prokázána žádná spojitost s vakcínou proti onemocnění covid-19. Ani prostřednictvím dotazníkového šetření, které se týkalo jídla, pití a osobních zvyků, se nepodařilo identifikovat žádnou společnou expozici (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022b).

Po úvodním průzkumném dotazníku byl s rodiči a opatrovníky proveden cílený dotazník a strukturovaný rozhovor. Jeho cílem bylo získat podrobnější informace o průběhu nemoci, anamnéze, předchozích onemocnění v domácnosti a docházce do zařízení péče o děti. S ohledem na klinické rysy případů a epidemiologický obraz je

považována za pravděpodobnější infekční etiologie (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022a).

Vyšetřovatelé z Centra pro výzkum virů z Medical Research Council z Glasgowské univerzity provedli vyšetřování případů 9 skotských dětí hospitalizovaných s akutní hepatitidou neznámé etiologie, které byly zařazeny do studie DIAMONDS. Většina případů měla v anamnéze gastrointestinální symptomy až 11 týdnů před nástupem akutní hepatitidy. Pomocí metagenomického a cílového sekvenování a PCR v reálném čase byl AAV2 detekován v plasmě u 9 z 9 dětí a v játrech u 4 ze 4 případů. Téměř úplné genomy byly detekovány ve všech 9 případech (UK Health Security Agency, 2022).

AAV2 potřebuje k replikaci typicky koinfikující pomocný virus, nejčastěji adenovirus nebo herpesvirus. Adenovirus (podskupiny C nebo F) byl nalezen v 6 z 9 vzorků případů, včetně 3 ze 4 jaterních biopsií, zatímco lidský herpesvirus 6B (HHV-6B) byl detekován ve 2 z 9 vzorků, včetně 2 ze 4 jaterních biopsií. Úplný genom adenoviru F41 byl získán ze vzorku stolice a bylo zjištěno, že je nejbližší 2 genomům hlášeným z Německa v letech 2019 a 2022 (UK Health Security Agency, 2022).

SARS-CoV-2 nebyl detekován pomocí PCR a sekvenování v žádných klinických vzorcích, včetně vzorků jater. 6 z 9 případů (67 %) mělo spike nebo nukleokapsidové IgG protilátky, což je srovnatelné se séroprevalencí SARS-CoV-2 u dětí ve Skotsku během sledovaného období, která byla 59-67 % (UK Health Security Agency, 2022).

Analýza pozitivivity alely HLA u 9 skotských případů ukazuje, že 8 z 9 případů (88,9 %) neslo alelu HLA-DRB1*04:01. Pro srovnání, výskyt HLA-DRB1*04:01 v kontrolní skotské populaci je 8,9 % (UK Health Security Agency, 2022).

Z Technické instruktaže, kterou vydala UKHSA 26. července 2022 vyplývá, že nárůst případů byl ke 4. červenci 2022 na 274 případů. Z nich bylo 251 testováno na adenovirus, který byl detekován u 170 (67,7 %), nezjištěn v 81 případech (32,3 %) a pro zbytek případů nejsou informace o pozitivitě na adenovirus známy. Po přezkoumání dětí, kterým vyšel negativní test na adenovirus, bylo zjištěno, že necelá čtvrtina neměla testovaný preferovaný typ vzorku, tedy z krve. Adenovirus zůstává nejběžnějším detekovaným patogenem u postižených dětí (UK Health Security Agency, 2022).

3.5 Přehled nonhepatotropních virů s potenciálem způsobit jaterní dysfunkci

Jaterní dysfunkci může kromě virů hepatitidy způsobovat i mnoho nonhepatotropních virů. Nonhepatotropními viry rozumíme viry nenapadající primárně jaterní tkáň. Těmito viry způsobená akutní hepatitida se může, ale nemusí, projevit ikterem a bývá přítomno zvýšení hladin sérových transamináz. Je výsledkem imunitně zprostředkovaného poškození, nebo je přímo způsobena virovou infekcí (Wang a Xie, 2022).

3.5.1 Lidský enterovirus (HEV)

Je známo 12 skupin (A–L) lidského enteroviru (HEV), z nichž skupiny A–D mohou infikovat lidi. Infekce HEV je vzácnou, ale významnou příčinou akutního jaterního selhání u novorozenců. Coxsackie virus skupiny A (CVA) a B (CVB) patří do rodu Enterovirů, stejně jako echoviry, a infekce jimi způsobená se projevuje jako multisystémová onemocnění včetně myokarditidy, meningoencefalitidy a vzácně fulminantního akutního jaterního selhání. CVA4, CVA9, CVB5 s některé typy echovirů jsou nejčastějšími HEV spojenými s hepatitidou. Příznaky hepatitidy způsobené infekcí HEV jsou mírné, vzácně se mohou vyskytnout případy těžkého ikteru nebo zvýšené hladiny ALT, AST a bilirubinu. Postižení pacienti mají obecně dobrou prognózu. Průběh onemocnění může být prodloužen u imunokompromitovaných hostitelů (Wang a Xie, 2022).

3.5.2 Herpesvirus

Celkem je známo osm lidských herpesvirů, z nichž téměř všechny mohou způsobit jaterní poškození. Tyto herpes viry i se stavy, které způsobují jsou uvedeny v Tabulce č. 2 na str. 34. Níže je zmíněno pět hlavních herpesvirů s potenciálem způsobit jaterní dysfunkci.

Lidský cytomegalovirus (HCMV)

Lidský cytomegalovirus je považován za slabý patogen postihující 40–100 % celosvětové populace. U imunokompetentních jedinců není silně patogenní a mnoho z nich zůstává asymptomatických. HCMV indukovaná hepatitida se většinou vyskytuje u kojenců a malých dětí. Manifestuje se jako subklinické onemocnění s mírným až

závažným zvýšením sérových jaterních enzymů a u lehkých případů samo vymizí. Dále se může vyskytnout u pacientů s vrozenou diseminovanou HCMV infekcí nebo u osob s posttransfuzní reakcí. U imunokompromitovaných pacientů, zejména po transplantaci jater, se vyskytuje syndrom podobný infekční mononukleóze s postižením jater (Wang a Xie, 2022).

Virus Epstein-Barrové (EBV)

Poškození jater způsobené EBV je, na rozdíl od HCMV indukované hepatitidy, spíše výsledkem imunitně zprostředkovaného poškození způsobeného lymfocytární infiltrací. Poškození jater mohou způsobit primární i perzistující infekce EBV. Primární infekce se může projevit jako infekční mononukleóza či být asymptomatická. Středně zvýšené hladiny AST/ ALT je možno nalézt u 80–90 % pacientů s infekční mononukleózou. Přibližně 80 % pacientů s chronickou EBV infekcí má jaterní dysfunkci a biopsií je prokázána chronická aktivní hepatitida. Proliferace T – lymfocyty a NK buňkami při EBV infekci vede k uvolnění vysokých hladin cytokinů prostřednictvím zesílení signálu, který aktivuje makrofágy k fagocytóze krevních buněk. Následná infiltrace lymfocyty způsobuje jaterní dysfunkci (Wang a Xie, 2022).

Lidský herpesvirus 6 (HHV-6A a HHV-6B)

Lidský herpesvirus 6 (HHV-6) spadá do skupiny dsDNA virů s lineárním genomem. Je to relativně nový virus, poprvé byl identifikován v roce 1986 (Salahuddin et al., 1986). K infekci dochází ve většině případů do pěti let věku, promořenost populace je odhadována (spolu s HHV-7) na 95 %. Nejběžnější klinickou manifestací je febrilní onemocnění s následným exantémem – roseola subitum. Byly popsány spíše ojedinělé případy postižení CNS ve formě meningitidy a encefalitidy u dětí a zejména imunokompromitovaných jedinců. (Opavský et al., 2008)

U dětí po primární infekci nebo transplantaci jater bylo hlášeno fulminantní jaterní selhání a akutní dekompenzace chronického jaterního onemocnění spojeného s infekcí HHV-6B. Chromozomální integrace HHV-6B byla vyloučena na základě detekce DNA HHV-6B v plazmě a jaterní tkáni (Wang a Xie, 2022).

Virus herpes simplex (HSV)

Klinické projevy infekce HSV jsou většinou mírné a samy odezní. V některých případech u novorozenců a pacientů s oslabenou imunitou může dojít k život ohrožující

systemové diseminované infekci HSV, která postihuje mozek, játra a plíce. HSV hepatitida je vzácná, ale závažná. Tvoří méně než 1 % virových hepatitid. (Wang a Xie,

Virus varicella zoster

Infekce virem varicella zoster se může projevit jako dvě různá onemocnění, a to pásový opar a plané neštovice. K hepatidě po infekci VZV dochází především u imunokompromitovaných pacientů, například po transplantaci, u pacientů se syndromem získané imunodeficience a při užívání kortikosteroidů. Průběh je většinou mírný. Naproti tomu diseminovaná infekce VZV vede k fulminantní hepatidě a jaternímu selhání (Wang a Xie, 2022).

Tab. 2 Přehled herpesvirů

Původce	Primární infekce	Reaktivace latentní infekce
HHV- 1 (HSV-1)	Akutní gingivostomatitida , faryngitida, kožní léze, ekzema herpeticum, keratitis encefalitida. U ID: pneumonie, hepatitida.	Herpes labialis, encefalitida, u imunosuprimovaných: herpetická stomatitida, oesophagitida, diseminace až generalizace procesu.
HHV-2 (HSV- 2)	Herpes genitalis , paronychium, novorozenecká encefalitida, SAM.	Recidivující herpes genitalis, diseminované infekce u ID.
HHV-3 (VZV)	Varicella , pneumonie, myokarditida, cerebelitida, encefalitida, kongenitální syndrom U ID: progresivní varicella.	Herpes zoster, encefalitida, generalizace u ID.
HHV- 4 (EBV)	Faryngitida, infekční mononukleóza s hepatopatií, encefalitida, SAM, myokarditida, letální průběh při lymfoproliferativním syndromu vázaném na chromozom X (Duncanův syndrom).	Burkittův lymfom, NPC, invazivní CA prsu, Guillain – Barré syndrom.
HHV-5 (CMV)	Kongenitální infekce , hepatitida, syndrom infekční mononukleózy, pneumonie, encefalitida, postperfuční syndrom.	Rejekce transplantátu, u ID: generalizovaná infekce, encefalitida, pneumonie.
HHV- 6	Exanthema subitum , febrilní křeče, vzácně encefalitida, hepatitida, mononukleóza.	
HHV- 7	Exantém jako HHV-6.	Hepatitida, encefalitida.
HHV- 8	Horečka s exantémem.	U ID: Kaposiho sarkom, B-lymfomy tělesných dutin.

Zdroj: (Sedláček et al., 2005)

3.5.3 Lidský adenovirus (HadV)

Adenoviry jsou neobalené DsDNA viry střední velikosti, velmi odolné vůči chlóru a kyselému prostředí trávicího traktu. Nejčastěji je přenášen kapénkami sekretu dýchacích cest, méně často fekálně-orální cestou. Napadá epitel dýchacích cest, střeva,

spojivky a hepatocyty. Způsobuje běžné infekce dýchacích cest, gastroenteritidy, konjunktivitidy, ale i závažná onemocnění ohrožující život u imunokompromitovaných jedinců. Je schopen perzistence v lymfatické tkáni organismu. Rozeznáváme zhruba 60 sérotypů rozdělených do 7 skupin (A–G):

- Sérotyp 1–7 vyvolává infekce horních cest dýchacích.
- Sérotyp 8, 19 a 37 (adenoviry skupiny F) způsobují epidemickou keratokonjunktivitu.
- Sérotyp 40 a 41 způsobují gastroenteritidy u dětí (Hurych a Štícha, 2021).

HAdV u malých dětí obvykle způsobuje mírné, spontánně odeznívající infekce dýchacích cest nebo trávicího traktu. Jaterní dysfunkce se může objevit během těžkých respiračních infekcí HAdV, dokonce i u zdravých dětí. U imunokompromitovaných hostitelů (např. pacientů po transplantaci a pacientů s maligními nádory) však může infekce HAdV vyvolat další závažné symptomy, jako fulminantní hepatitidu HAdV (Wang a Xie, 2022).

Histopatologie jater prováděná u případů ve Spojeném království prokázala závažnou nekrotizující hepatitidu s mnohočetnými kulatými nekrotickými ložisky obklopenými buňkami se zvětšenými jádry a intranukleárními inkluzemi (Ilic a Ilic, 2023).

3.5.4 Virus spalniček

Hepatitida je vzácnou a přechodnou komplikací spalniček v dětství. Postižení jater u dětí se spalničkami je subklinické a rychle odezní. Závažné může být postižení u dětí, které dostávají hepatotoxické léky. Diagnóza poškození jater virem spalniček je založena na klinických symptomech a čtyřnásobném zvýšení titru protilátek inhibujících hemaglutinaci a také na zvýšení jaterních enzymů. (Wang a Xie, 2022).

3.5.5 Hantavirus (HV)

V některých částech Číny a Japonska byly detekovány protilátky proti hantaviru ve vzorcích séra od některých pacientů s hepatitidou neznámé etiologie, což naznačuje, že HV může být kauzálním patogenem v mnoha případech akutní hepatitidy bez souběžné infekce virem hepatitidy A–E, alespoň v těchto lokalitách. Nicméně vztah mezi HV a hepatitidou neznámé etiologie nebyl potvrzen (Wang a Xie, 2022).

3.5.6 Rotavirus

Rotavirová infekce je hlavní příčinou gastroenteritidy. Ve vzácných případech byla u postižených jedinců hlášena mírná přechodná jaterní dysfunkce. Symptomy mohou zahrnovat hypoglykémii, hepatomegalii a zvýšení sérových transamináz a kreatinkináz. Tyto nálezy značí přítomnost steatózy vedoucí k jaterní dysfunkci (Wang a Xie, 2022).

3.5.7 Flavivirus

Virus žluté zimnice

Žlutá zimnice (febris flava) je akutní hořčnaté onemocnění s endemickým výskytem ve Střední Americe, v rovníkových oblastech Jižní Ameriky a Afriky. Nevyskytuje se v tropických oblastech Asie ani v Evropě (Horáková a Vlčková, 2010).

Popisují se dvě formy onemocnění, a to džunglová a městská. Džunglová forma onemocnění je častější, nakazí se lidé v endemických oblastech typicky v období dešťů (leden až březen). Výskyt městské formy není vázaný na období dešťů a je dnes vzácný v důsledku vysoké proočkovanosti populace žijící ve městech. K přenosu infekce na člověka dochází sáním krve infikovanou samičkou komára (Horáková a Vlčková, 2010).

Rozlišují se dvě klinická stadia nemoci. První stadium (tzv. červené), které trvá 2 až 3 dny, je charakterizováno vysokou horečkou, únavností, cefaleou, myalgiemi, artralgiemi, vomitem a hepatomegalií. Druhé stadium (tzv. žluté) nastává po krátké úlevě, přechodnému poklesu vysoké tělesné teploty a bradykardii. Je pro něj charakteristické krvácení do GIT, dutiny ústní, kůže, s rozvojem symptomatiky jaterního poškození a ikterem. Příčinou úmrtí na žlutou zimnici bývá jaterní/ renální selhání nebo hemoragická diatéza (Horáková a Vlčková, 2010).

Virus dengue

Akutní infekční onemocnění vyvolané arboviry skupiny B, přenášené dvěma druhy komárů – *Aedes aegypti* a *Aedes albopictus*. Existují tři, resp. čtyři klinické formy:

1. inaparentní (nepoznaná) horečka dengue;
2. klasická horečka dengue;
3. hemoragická forma horečky dengue;
4. závažná forma hemoragické horečky – šokový syndrom dengue, zkratkou DSS (Poláková, 2016).

Riziko závažnějšího průběhu mají děti. Postižení jater, ke kterému může dojít, je charakterizováno četnými klinickými projevy, od asymptomatického zvýšení sérových transamináz až po akutní jaterní selhání. Patogeneze poškození jater v důsledku infekce virem dengue je nejasná, avšak potenciální mechanismy zahrnují apoptózu v hepatocytech a Kupfferových buňkách, imunitně zprostředkované poškození hepatocytů a šokem indukovanou ischemickou hepatitidu (Wang a Xie, 2022).

3.6 Hypotézy o možné etiologii onemocnění

3.6.1 Adenovirus

Adenovirus byl nejčastějším detekovaným potenciální patogenem. Z informací zveřejněných britskou agenturou pro zdravotní bezpečnost (UKHSA), která čerpala z dat platných ke 4. červenci 2022 vyplývá, že bylo ve Spojeném království testováno na adenovirus 258 dětí z celkového počtu 274 případů. Adenovirus byl prokázán u 170 z nich, což činí 65,9 %.

V Anglii bylo ze 195 případů testováno na adenovirus 183 a detekován byl u 122 z nich (69 %). U 52 ze 106 případů, u kterých byl adenovirus detekován ze vzorku krve, se určil úspěšně podtyp. U nejvíce případů, a to u 48 (92,3 %), byl typu 41 F, další podtypy zahrnovaly adenoviry typu 1,2 a 5. Transplantaci jater v Anglii vyžadovalo 11 pacientů, vzorky od 6 případů vyžadující transplantaci byly podtypovány jako 41 F (UK Health Security Agency, 2022).

Vzhledem k množství nemocných s detekovaným adenovirem, včetně těžkých případů, byla navržena případová studie v celém Spojeném království, aby ověřila hypotézu, že má adenovirus souvislost s akutní hepatitidou neznámé etiologie u malých dětí. Předběžné výsledky se 74 osobami v experimentální skupině a 225 v kontrolní skupině naznačují, že osoby infikované adenovirem mají statisticky významně vyšší riziko akutní hepatitidy (non A–E). Definitivní zjištění nebyla dosud zveřejněna (UK Health Security Agency, 2022).

Výzkum na myších naznačuje, že adenovirová infekce může vést k jejich vyšší náchylnosti k toxickému šoku zprostředkovanému stafylokokovým enterotoxinem – B, který má za následek jaterní selhání, které může vést až ke smrti. Jednou z hypotéz je, že případy těžké akutní hepatitidy u dětí mohly být zapříčiněné adenovirovou infekcí

střevním tropismem u dětí, které byly v minulosti infikovány virem SARS-CoV-2 a měly virové rezervoáry (Namakin et al., 2023).

Studie prováděná v Irsku ukázala významnou korelaci s virovou zátěží HAdV-F detekovaných ve vzorcích z odpadních vod odebraných mezi 13. říjnem 2021 a 14. srpnem 2022. Podobně byla pozorována významná korelace mezi případy hepatitid neznámé etiologie a detekcí genu AAV2 (adenoasociovaný virus) v odpadních vodách. To je v souladu s hypotézou, že by mohly být tyto dva viry přímo nebo nepřímo zapojeny do etiopatogeneze onemocnění hepatitidou neznámé etiologie. Naproti tomu případy hepatitid neznámé etiologie nevykazovaly žádnou korelaci s detekcí SARS-CoV-2 ve vzorcích odpadních vod. Kromě toho výsledky ukázaly, že HAdV-F41 byl dominantním druhem adenoviru cirkulujícím v komunitě během období studie. Ačkoli nejsou takové korelace přímým důkazem příčinné souvislosti, tyto výsledky poskytují přesvědčivé argumenty pro další klinickou charakterizaci (Martin et al., 2023).

Na základě dosud zjištěných informací je nejpravděpodobnější příčinou rozvoje hepatitidy neznámé etiologie infekce HAdV zatížena dalším kofaktorem, jako jsou sekundární imunodeficience způsobené jinými patogeny nebo léky či toxiny. Předpokládá se, že mezi možnými faktory přispívající k rozvoji akutního jaterního selhání u dětí je abnormální vrozená imunita (Martin et al., 2023). Také (Wang et al., 2022) uvedli, že nejnovější důkazy vypovídají ve prospěch adenovirové hypotézy a pomocného viru, kterým může být např. HAdV, ale dokud nebude příčina potvrzena, doporučují i nadále provádět další ověřování prostřednictvím epidemiologických a laboratorních metod. Tyto informace potvrzuje i vyjádření ECDC (2022) z aktualizace situace z 24.11. 2022 a dodává, že jiné etiologie, ať už toxické nebo infekční, jsou stále předmětem zkoumání a vyloučeny nebyly, ale jsou méně pravděpodobné. ECDC (2022) též sdělila, že vzhledem k vzácnosti onemocnění, nejasným důkazům o přenosu onemocnění z člověka na člověka a sporadickému výskytu v EU/EHP nelze posoudit riziko pro dětskou populaci v Evropě.

3.6.2 SARS-CoV-2

Ke 4. červenci 2022 bylo 16 osob s bydlištěm v Anglii pozitivně testováno na SARS-CoV-2 ze 162 případů s dostupnými výsledky testů (9,7 %). Další 3 případy byly pozitivně testovány 8 týdnů před přijetím a v den přijetí již byly negativní, což znamenalo celkovou prevalenci za období 19 ze 164 (11,6 %). Koinfekce SARS-CoV-2 a adenoviru byla zjištěna u 8 osob (UK Health Security Agency, 2022).

K nárůstu akutních hepatitid neznámé etiologie docházelo v okamžiku, kdy se varianta Delta střídala s Omikronem (Rodriguez-Frias et al., 2023). Přetrvávání SARS-CoV-2 v GIT může mít za následek opakované uvolňování virového proteinu přes epitel střeva, což vede k aktivaci imunitního systému. Struktura superantigenů spike proteinu SARS-CoV-2, jež je podobný stafylokokovému enterotoxinu B6, může způsobit nespecifickou a širokou aktivaci T-buněk, což vede k rekurentní imunologické aktivaci. Aktivace imunitních buněk zprostředkovaná superantigeny může být možnou příčinou rozvoje multisystémového zánětlivého syndromu, který se může rozvinout v akutní hepatitidu (Namakin et al., 2023).

V souvislosti s primární infekcí SARS-CoV-2 je známa jaterní dysfunkce, která je zprostředkována následujícími cestami:

- 1) Přímou cytotoxicitou z replikace viru v jaterní tkáni.
- 2) Imunitně zprostředkované poškození jater způsobené těžkou zánětlivou reakcí nebo syndromem systémové zánětlivé reakce (SIRS) se „syndromem cytokinové bouře“.
- 3) Sekundární hypoxické poškození jater k respiračnímu selhání nebo hepatické jaterní kongesci z pravostranného srdečního selhání.
- 4) Cévní poškození s koagulopatií, endoteliálním zánětem a protrombotickým stavem a také přímým vaskulárním poškozením s viriony v cévních lumenech a endoteliálních buňkách portálního oběhu.
- 5) Úprava receptorů buněčného povrchu, jež jsou potřeba ke vstupu viru, kterými jsou angiotenzin konvertující enzym (ACE2) a transmembránová serinová proteáza 2 (TMPRSS2).
- 6) Poškození žlučových a hepatocelulární cholestáza spojená s hypoxií, virovou infekcí cholangiocyty a SIRS.
- 7) Změna střevní mikroflóry a poškození střevní cévní bariéry.
- 8) Léky způsobené poškození jater (Matthews et al., 2022).

Kromě nejběžnějších klinických příznaků COVID-19, které zahrnují respirační obtíže, může SARS-CoV-2 ovlivnit srdce, ledviny, gastrointestinální trakt, nervový systém a může vést k multiorgánové dysfunkci. Těžká hepatitida je vzácnou komplikací infekcí SARS-CoV-2. V Číně v roce 2020 mělo 64 ze 156 (41,0 %) osob s COVID-19 zvýšené aminotransferázy, které korelovalo se závažností onemocnění. Postižení jater popsané u dětí s COVID-19 se typicky projevuje mírnou hepatitidou a zachovalou jaterní

funkcí. Případy těžké hepatitidy jsou vzácné a mohou se objevit jako součást COVID-19 nebo multisystémového zánětlivého syndromu (Ilic a Ilic, 2023).

Někteří autoři spekovali o možnosti, že akutní hepatitida neznámé etiologie u dětí by mohla být důsledkem adenovirové infekce se střevním tropismem u dětí v minulosti infikovaných SARS-CoV-2 (s perzistencí viru v gastrointestinálním traktu), což vedlo k pokračujícímu uvolňování virových proteinů napříč střevním epitelem, vedoucí následně k opakované nebo trvalé aktivaci imunitních buněk. Ta může být zprostředkována superantigenem ve spike proteinu SARS-CoV-2, což zahájí širokou aktivaci T-buněk (Ilic a Ilic, 2023). Nelze však zcela vyloučit, že může být infekce SARS-CoV-2 v rámci probíhající pandemie jen shodou okolností (Ilic a Ilic, 2023).

3.6.3 Očkování

V současnosti lze předběžně vyloučit teorii o souvislosti mezi akutní těžkou hepatitidou neznámé etiologie u dětí a nežádoucími účinky vakcín proti COVID-19. Ve Spojeném království nebyla s vakcínou nalezena žádná souvislost, jelikož žádný z potvrzených případů mladších pěti let nebyl očkovan. Dětem do pěti let očkování umožněno nebylo, což téměř vylučuje možnost, že by hrálo roli v etiologii tohoto onemocnění. U méně než pěti dětí starších 5 let bylo očkování proti COVID-19 hlášeno před propuknutím hepatitidy. Případy hlášené v Evropě zahrnovaly děti staré od jednoho měsíce do šestnácti let, z nichž nebylo očkováno proti COVID-19 celkem 85,9 % (Ilic a Ilic, 2023).

3.6.4 Toxiny/ enviromentální činitelé

Není vyloučena možnost původu onemocnění v toxinu pocházejícího z potravin nebo životního prostředí. Britská agentura pro zdravotní bezpečnost (UKHSA) provádí epidemiologická šetření, kde retrospektivně hodnotí prostředí dětí, demografii a příjem potravy (Namakin et al., 2023).

Profesor Will Irving z UKHSA připouští možnost, že došlo ke kontaminaci některých potravin, nejsou o tom dosud však žádné důkazy (Siva, 2022).

Evropská společnost pro klinickou mikrobiologii a infekční choroby (ESCMID) publikovala výzkum, ve kterém uvádí potravinové toxiny jako pravděpodobnou základní příčinu onemocnění (Namakin et al., 2023).

Hepatotoxicitu způsobuje značné množství léků, těžkých kovů a toxinů. Z léků jsou to například amoxicilin-klavulanát, sulfamethoxazol-trimethoprim, ciprofloxacín, isoniazid, nesteroidní antirevmatika a paracetamol. K těžkým kovům působícím hepatotoxicky patří olovo, chrom, arsen, rtuť, nikl a kadmium. Z toxinů jsou to mykotoxiny a *Garcinia Cambogia*. Předběžná šetření, kde byla zkoumána souvislost toxinů a akutních hepatitid neznámé etiologie u dětí však neodhalila korelaci (Patel et al., 2022).

Evropská společnost klinické mikrobiologie a infekčních chorob (ESCMID) uvedla, že se na patogenezi podílí aflatoxin, což je mykotoxin známý schopností poškodit játra a způsobující hepatocelulární karcinom (Patel et al., 2022).

Podrobnějšímu zkoumání se z léků dostalo flukonazolu a paracetamolu, jelikož v závislosti na dávce a individuální citlivosti mají známý vztah k poškození jater, ale dosavadní zjištění naznačují, že byly použity terapeuticky a pravděpodobně nejsou příčinou (UK Health Security Agency, 2022).

V USA a Kanadě bylo pozorováno zvýšení hladin některých kovů. Proto byly tyto výsledky porovnány se vzorky, které byly získány pro studie biomonitoringu ve Spojeném království a došlo se k závěru, že hladiny kovů zjištěné analýzou krve a moči nejsou pravděpodobně příčinou (UK Health Security Agency, 2022).

3.6.5 Neznámé infekční agens

Je nutné zvážit možný podíl neznámého infekčního agens, především virového původu, jelikož RNA viry se zdají být nejpravděpodobnějšími původci vzhledem k jejich rychlé evoluci, schopnosti se šířit mezi druhy, adaptovat se na nová prostředí a rychle měnit virulenci (UK Health Security Agency, 2022).

V mnoha zemích bylo během současné epidemie prokázáno, že děti s akutní těžkou hepatitidou (non A–E), jsou infikovány širokým spektrem dalších běžných gastrointestinálních i respiračních virů (virus Epstein – Barrové, cytomegalovirus, respirační syncytiální virus a lidské herpesviry 6 a 7) (Ilic a Ilic, 2023).

Metagenomické analýzy krve a jaterní tkáň detekovaly adeno-asociovaný virus 2 (AAV-2) ve vysokých množstvích ve vzorcích z Anglie a Skotska. Toto zjištění má však nejistý význam. AAV-2 je dependoparvovirus, který se může množit typicky pouze v přítomnosti jiných virů (včetně adenovirů). V tomto důsledku lze předpokládat, že

AAV-2, který byl detekován ve značném množství v krvi a jaterní tkáni v případech ve Spojeném království, se množil v důsledku infekce HAdV 41. Obecně jsou AAV považovány za nepatogenní a používají se jako vektor pro genovou terapii. Některé zprávy však naznačují progresivní jaterní dysfunkci po intravenózním podání vysokých dávek AAV-2, což lze vysvětlit nedostatečnou imunitou vůči AAV-2, aktivací komplementu či velkým množstvím podaného AAV-2. Panuje názor, že genetická vnímavost hostitele může hrát roli v etiologii akutní hepatitidy (non A-E). V Anglii a Skotsku bylo zjištěno, že většina dětí s akutní hepatitidou neznámé etiologie a známkami koinfekce HAdV a AAV-2 v játrech, byla nositeli alely DRB1*04:01 HLA. Alely HLA DRB1 byly detekovány u některých autoimunitních onemocnění a jejich přítomnost by mohla podpořit hypotézu imunologické predispozice, která způsobí dysfunkční a nepřiměřenou zánětlivou reakci vedoucí k poškození jaterní tkáně (Ilic a Ilic, 2023).

3.7 Symptomatologie onemocnění a laboratorní změny

3.7.1 Symptomatologie

Príznaky jsou nejčastěji gastrointestinální doprovázené systémovými nebo respirační, které se vyskytly v předchozích týdnech před hospitalizací. Většina pacientů vyhledala lékaře ve chvíli, kdy se objevil ikterus. Z případů hlášených ze Spojeného království k 28.6. 2022, kde byl výskyt onemocnění nejvyšší, vyplývá, že až u 68,8 % pacientů se objevil ikterus a u 42,7 % acholická stolice. Dále zvracení (57,6 %), bolesti břicha (36,1 %), nauzea (25,7 %). Z dalších nespecifických symptomů byla hlášena letargie (48,6 %), průjem (43,1 %), horečka (28,5 %). Respirační příznaky byly přítomny u 18,1 % osob. Z 9 případů hlášených z Alabamy (USA) k 28.6. 2022 byla u 7 případů přítomna hepatomegalie, u 1 případu splenomegalie a u 1 jaterní encefalopatie (Zhang et al., 2022).

3.7.2 Laboratorní změny

Testy u většiny dětí odhalily abnormální jaterní testy s převládajícím vzorem hepatocelulárního poškození a s vzestupem sérové alaninaminotransferázy (ALT) či aspartátaminotransferázy (AST) nad 500 IU/l. Tento vzorec je shodný s virově zprostředkovaným poškozením hepatocytů vyskytujícím se u hepatotropní a nonhepatotropní virové etiologie u dětí a bez náležitých markerů pro imunitně

zprostředkované, genetické nebo metabolické postižení jater. V Alabamě se sérová ALT u devíti dětí pohybovala v rozmezí 603 až 4696 IU/l (medián: 1724 IU/l), sérová AST v rozmezí 447 až 4000 IU/l (medián: 1963 IU/l) a celkový bilirubin od 0,23 do 13,5 mg/dl). To signalizuje, že hepatocyty postižených dětí mohou být vážně poškozeny. Další testy, které by mohly pomoci určit etiologii onemocnění byly hlášeny, kromě TBC, zřídka. Jedná se například o albumin, který indikuje syntézu jater, mezinárodní normalizovaný poměr (INR) indikující koagulační funkci, hodnota amoniaku v krvi, který varuje před jaterní encefalopatií, alfa – fetoprotein (AFP) indikující schopnost regenerace a další. Rutinní testy, jako základní krevní testy a C-reaktivní protein (CRP), další zánětlivé markery, imunoglobulin G a další byly v literatuře taktéž zpočátku málokdy uváděny. Absence těchto údajů bude mít jistý dopad na naši schopnost identifikovat etiologii. WHO proto doporučila, že by tyto testy měly být provedené a jejich výsledky dostupné u všech dětí, které splňují kritéria definice případu (Zhang et al., 2022).

3.8 Testování případů

Dle ECDC (2022) by měly všechny případy hepatitidy neznámé etiologie podstoupit standardizovaný soubor diagnostických testů, aby byly identifikovány možné infekční i neinfekční příčiny. Diagnostické procesy navržené v dokumentu ECDC by neměly způsobit prodlevu v poskytnutí specializované péče, která by měla být poskytnuta okamžitě v souladu s osvědčenými klinickými postupy (ECDC, 2022).

ECDC doporučuje členským státům, aby mimo běžného diagnostického procesu u dětí s akutní hepatitidou zavedly následující:

- Odebrat více typů vzorků co nejdříve od počátku příznaků (stolice, moč, krev atd.), preferovaný typ vzorku pro detekci adenoviru je plná krev.
- Každý typ vzorku odebrat v dostatečném množství k provedení testů.
- Zvolit možnost odběru většího množství vzorků k budoucímu testování a zajistit vhodné podmínky ke skladování.
- Uchovávat rezidua jaterní tkáně z biopsií a explantací pro účely pozdějšího testování, jestliže je toto součástí diagnostického a klinického řešení případů.
- Sekvence by měla být prováděna za účelem detekce, kvantifikace a pro účely metagenomické v určených a zdokumentovaných časech. A to při přijetí do

nemocnice/ první návštěvě zdravotnického zařízení, dále v době, kdy se zdravotní stav začne zhoršovat/ před a po jakýchkoli intervencích a při zotavení pacienta.

- Kromě detekce jiných infekčních agens zajistit testy na SARS-CoV-2 a adenovirus.
- Vyšetření infekčních příčin hepatitidy by mělo být provedeno souběžně s vyšetřením příčin neinfekčních (ECDC, 2022).

K vyloučení neinfekčních příčin hepatitidy jsou doporučována screeningová laboratorní vyšetření autoimunitních a metabolických chorob. Žádoucí je konzultace s dětským hepatologem, který by stanovil diagnostický postup na základě věku, biochemických a klinických znaků pacienta. Nejčastější neinfekční příčiny hepatitidy jsou uvedeny v Tabulce č. 3 (ECDC, 2022).

Tab. 3 Neinfekční příčiny hepatitid

Skupina neinfekčních příčin hepatitidy	Nemoc či syndrom
Autoimunitní poruchy	Autoimunitní hepatitida Autoimunitní sklerotizující cholangitida Celiakie
Dědičné poruchy	Dědičné poruchy metabolismu sacharidů Dědičné poruchy metabolismu bílkovin Dědičné poruchy metabolismu lipidů Lyzozomální stárádává onemocnění Mitochondriální poruchy
Toxické příčiny	Přímé poškození jater (např. rozpouštědla, nitrosaminy) Nepřímé poškození jater imunitním mechanismem (např. těžké kovy) Lékové poškození jater Poškození jater vyvolané bylinnými doplňky
Jiné příčiny	Metabolická steatóza jater Hemofagocytární lymfocytóza Budd-Chiariho syndrom Gestační aloimunní onemocnění jater

Zdroj: (ECDC, 2022)

S ohledem na neidentifikovanou příčinu by měla být stále brána v potaz možnost expozice toxinům nebo lékům. ECDC doporučuje získávat podrobnou historii expozic, včetně léků a doplňků stravy, i těch bylinných. Pokud má pacient v nedávné době

v anamnéze užívání paracetamolu, měly by být změřeny jeho hladiny (ECDC, 2022). Výčet patogenů s typem testovaného vzorku je obsažen blíže v Tabulce č. 4.

Tab. 4 Doporučený přístup k testování případů

Typ vzorku	Typ testu	Patogen
Krev	Sérologie	Hepatitida A, B, C, D a E, CMV, EBV, Varicella, HIV, SARS-CoV-2, Adenovirus
	Sérologie	<i>Brucella spp.</i> , <i>Bartonella henselae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> (pokud je to epidemiologicky patřičné)
	Kultura	Pokud je indikováno na základě klinického obrazu (horečka)
	Kultura	Adenovirus, CMV, EBV, HSV, chřipka
	PCR	Adenovirus, enteroviry, CMV, EBV, HSV, HHV6 a 7, parechovirus, hepatitida A,C,E
	Toxikologie	Kapalinová chromatografie/ hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením, plynová chromatografie, hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem
Výtěr z krku	PCR	Multiplexní test respiračních virů (včetně viru chřipky, adenoviru, parainfluenzy, rhinoviru, respiračního sincitiálního viru atd.), SARS-CoV-2, enteroviry, lidský metapneumovirus
	Kultura	Streptococcus skupiny A
Stolice nebo výtěr z rektu	PCR	Screening střevních virů multiplexním testem (včetně norovirů, enterovirů, rotavirů, astrovirů, sapovirů)
	PCR	Enterické bakteriální patogeny
	Kultura	Campylobacter, Salmonella, Shigella, E. Coli
	Kultura	Adenovirus, Enteroviry, Rotavirus
Moč	PCR	Leptospira
	Kultura	Pokud je indikováno na základě klinických příznaků
	Toxikologie	Hmotnostní spektrometrie s indukčně vázaným plazmatem

Zdroj: (European Centre for Disease Prevention and Control, 2022)

3.9 Patologické změny v játrech

Biopsie jater byly provedeny v omezeném počtu. Histopatologické změny akutní virové hepatitidy jsou obecně rozsáhlá degenerace hepatocytů, nekróza, infiltrace zánětlivými buňkami v oblasti jaterních lalůček, portálního jaterního systému, cholestáza a žlučová embolie. U šesti pacientů v Alabamě, u kterých byl provedeno histopatologické vyšetření, byly prokázány různé stupně hepatitidy, bez virových inkluzí,

imunohistochemického průkazu lidského adenoviru a také bez virových částic identifikovaných elektronovou mikroskopií. Doposud nebylo prokázáno přímé poškození hepatotropním virem nebo SARS-CoV-2. Existuje několik zpráv o hepatitidě způsobené lidským adenovirem (HadV), ale infekci bylo obtížné potvrdit histopatologickým vyšetřením. Jaterní poškození bylo mnohokrát pozorováno u pacientů s infekcí covid-19, kde převládal hepatocelulární typ poškození, ale při absenci již existujícího jaterního onemocnění jsou selhání jater a patrná intrahepatální cholestáza vzácná. Patologické nálezy a nálezy elektronovým mikroskopem odhalily typické koronavirové částice v cytoplasmě hepatocytů u dvou případů covid-19. Při infekci SARS-CoV-2 byly dominantními histologickými rysy jater masivní apoptóza a binukleární hepatocyty, což je v rozporu s popsanou patologií u nedávno propuknuté akutní hepatitidy neznámé etiologie (Zhang et al., 2022).

Převážná část jaterní tkáně byla získána několik týdnů po nástupu symptomů a pravděpodobně nepředstavuje rané projevy poškození. Kromě toho destrukce enterohepatálního oběhu po funkčních abnormalitách jater může vést k translokaci bakterií a virů z kolonizovaného trávicího traktu do jater, takže onemocnění nemusí být nutně způsobeno přítomným virem. Vzorky z biopsie jater z případů hlášených Schneider Children's Medical Center v Izraeli vykazovaly zánětlivé buňky v portální oblasti jater, což ukazuje na rozhraní hepatitidy podobné autoimunitní hepatitidě, bez charakteristiky autoimunitní choroby v krevních testech. Fulminantní jaterní selhání u dětí způsobené autoimunitní hepatitidou typu 2 bylo hlášeno v souvislosti s infekcí SARS-CoV-2. Ve skutečnosti může velké množství hepatotropních virů způsobit poškození hepatocytů prostřednictvím imunitně zprostředkovaných zánětlivých reakcí. Patologické změny způsobené imunitní odpovědí při infekci SARS-CoV-2 nelze vyloučit jako kofaktor nebo jako nezávislý faktor vzniku akutní hepatitidy nejasné etiologie u dětí, kterou běžně sledujeme u infekcí hepatotropním virem. Základní mechanismy vzniku hepatitid neznámé etiologie zůstávají nejasné, proto histopatologické nálezy na játrech vyžadují podrobnou interpretaci (Zhang et al., 2022).

3.10 Léčba

Léčba akutní hepatitidy neznámé etiologie závisí z velké části na zjištění etiologie a zaměření se na patologii, což činí léčbu tohoto onemocnění poměrně složitou, jelikož poznatky o její etiopatogenezi jsou omezené. Proto by měla být terapie založena na

pokrytí teoretických etiologií. Základem by měla být podpůrná terapie a zvládnutí všech projevů a komplikací jaterní insuficience (Patel et al., 2022).

3.10.1 Symptomatická a podpůrná terapie

Základem léčby akutní hepatitidy neznámé etiologie je podpůrná terapie. Obecná opatření zahrnují dostatečný odpočinek, zajištění optimální hydratace a rovnováhy elektrolytů a pravidelné sledování jaterních testů a protrombinového času. Kromě předcházení progresi do akutního jaterního selhání, je cílem podpůrné terapie prevence závažných komplikací spojených s hepatocelulární dysfunkcí včetně koagulopatií, hepatorenálního syndromu, hyperbilirubinemie a jaterní encefalopatie (Patel et al., 2022).

U pacientů s akutním jaterním selháním je vhodná tekutinová resuscitace spolu s řešením komplikací. U hemodynamicky nestabilních pacientů s hypoalbuminemickým prostředím by měla být tekutinová resuscitace prováděna s maximální opatrností, aby se zabránilo objemovému přetížení a precipitaci pleurálního výpotku, ascitu nebo edému mozku. K prevenci šoku a hepatorenálnímu syndromu by měla být udržována optimální hydratace (Patel et al., 2022).

3.10.2 Specifická/ cílená terapie

Přesná léčba se liší podle předpokládaného původce a závažnosti onemocnění. Lékaři se musí snažit individualizovat léčbu dle pacienta (Patel et al., 2022).

Antivirotika

Léky proti adenovirům – Obecně se předpokládá, že se na vzniku akutní hepatitidy neznámé etiologie podílí adenovirus. Ačkoli neexistuje žádná schválená terapie infekce adenovirem, cidofovir a ribavirin prokázaly pozitivní efekt u pacientů po transplantaci. Cidofovir je cytosinový analog, který potlačuje replikaci virové DNA inzercí do rostoucí DNA a inhibuje ji. Bývá dobře tolerován, a proto je lékem volby u diseminovaných adenovirových infekcí. Důkazy o účinnosti ribavirinu proti adenoviru jsou ojedinělé a je zapotřebí více informací. Ribavirin je analog guaninového nukleotidu, který působí na různé DNA/RNA viry zastavením jejich replikace a indukci mutace ve virovém genomu. Předpokládá se jeho teratogenita a může způsobit hemolytickou anémii (Patel et al., 2022).

Léky proti covid-19 – Úřad pro kontrolu potravin a léčiv (FDA) schválil řadu léků k použití při infekci SARS-CoV-2, ale žádný dosud nebyl, ani nouzově, schválen pro případy dětských hepatitid nejasné etiologie. Bezpečnostní profil těchto nových nebo upravených antivirotik zůstává otázkou. Kromě toho, s ohledem na pochybnosti o SARS-CoV-2 jako o původci onemocnění, nemusí být lék určený pro terapii covid-19 tím pravým, pokud není indikován pro silnou infekci potvrzenou PCR (Patel et al., 2022).

Glukokortikoidy

V případě, že by etiologie hepatitid byla neinfekčního autoimunitního původu, mohlo by být podání glukokortikoidů prospěšné. Lze je vyzkoušet v těžkých případech, je nutné však zohlednit rizika zhoršení při infekční etiologii (Patel et al., 2022).

Plazmaferéza

U dospělých s akutním jaterním selháním bylo prokázáno, že vysokoobjemová výměna plazmy má pozitivní dopad na dobu přežití bez transplantace. Přínosem je odstranění hepatotoxicky působících látek z krve a zároveň posílení regenerace jater. Důkazy o její užitečnosti u dětí jsou však omezené. Studie v pediatrii nanejvýš prokázaly, že plazmaferéza, někdy v kombinaci s jinými mimotělními terapiemi, může sloužit jako most k transplantaci (Squires et al., 2022).

Hepatoprotektivní léky a fytochemikálie

Bylo zkoumáno doplnění podpůrné a cílené terapie rostlinnými léčivy a fytochemikáliemi s antioxidačními a hepatoprotektivními vlastnostmi. Předpokládá se, že četné fotochemikálie, které se nachází v brusinkách, červené řepě, artyčocích, spirulině a kurkumě, mají hepatoprotektivní a antioxidační vlastnosti, které by mohly zlepšit výsledky u akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí a zabránit progresi do jaterního selhání (Patel et al., 2022).

Transplantace jater

Někteří pacienti mají špatnou prognózu a z nich zhruba 6–10 % vyžaduje transplantaci jater. Urgentní transplantace jater je nezbytná u dětí s akutním jaterním selháním, u kterých komplexní léčba nevedla ke zlepšení, nebo i přes ni došlo k další progresi (Chen et al., 2022).

3.10.3 Management komplikací

Poruchy koagulace

Jednou z hlavních komplikací hepatitid neznámé etiologie u dětí je progresse do jaterního selhání. To má za následek selhání endogenních syntetických, metabolických a vylučovacích funkcí hepatocytů, což vede k mnoha komplikacím. Jednou z primárních syntetických funkcí jater je syntéza koagulačních faktorů. Bez nich následuje prodloužení protrombinového času a zvýšené hodnoty INR, což je charakteristický znak jaterního selhání. Ačkoli zvýšení PT-INR ukazuje na zvýšenou tendenci ke krvácení u těchto pacientů, existuje dostatek důkazů, že dochází také k hyperkoagulabilitě. Ve chvíli, kdy se koagulopatie rozvine, je nutné pravidelné sledování PT-INR, aby bylo možné ji náležitě zvládnout. Jelikož se jedná o složitý, závažný stav a přínos krevní transfuze pro úmrtnost není jasný, je nutné léčit základní příčinu dříve, než se rozvine. Plazmatická infuze může zlepšit PT, ale vždy s sebou nese riziko objemového přetížení. Zpočátku by měla být aplikována vhodná dávka vitamínu K ke korekci koagulopatie (Patel et al., 2022).

Jaterní encefalopatie a intrakraniální hypertenze

Vysoké hladiny amoniaku v séru jsou zásadní v patogenezi jaterní encefalopatie. Amoniak prostupuje hematoencefalickou bariérou, kde je následně metabolizován na glutamin. Vysoké hladiny glutaminu v mozku dále způsobují mozkový edém, zvyšují objem mozku a amoniak snižuje excitační neurotransmisi (Wang et al., 2023).

V léčbě je doporučována poloha na zádech s hlavou zvednutou o 20–30 °C. Pravidelně by mělo být prováděno hodnocení stupně jaterní encefalopatie a u dětí s jaterní encefalopatií III. a IV. stupně se doporučuje endotracheální intubace a řízená ventilace. K udržení optimálního středního arteriálního tlaku bývají používány vazomotorické léky. Mírná hypotermie a profylaktická antiepileptická terapie se používá u dospělých ke kontrole mozkového edému, studie u dětí však chybí. (Chen et al., 2022)

Dále se aplikují látky snižující hladinu amoniaku v séru. Lze podávat laktulózu či laktiol k podpoře střevní peristaltiky a k poklesu vstřebávání amoniaku a toxinu ve střevech. Dle stavu vnitřního prostředí pacienta lze podat amoniak snižující arginin (Chen et al., 2022).

Hlavními terapeutickými léky používanými pro snížení intrakraniálního tlaku jsou hypertonický fyziologický roztok, mannitol a furosemid (Chen et al., 2022).

Akutní jaterní selhání

Systémy umělé podpory jater vhodné pro děti zahrnují kontinuální čištění krve, výměnu plasmy a recyklační systémy molekulární adsorpce. Jako přechodná léčebná modalita před transplantací jater jsou systémy umělé podpory jater vhodné pro pacienty s INR >3 a jedním z následujících stavů: jaterní encefalopatie II. Nebo vyššího stupně, hodnota kreatininu >3,5 mg/ dl a anurie (Chen et al., 2022).

3.11 Prevence

Vzhledem k tomu, že etiologie těchto hepatitid nebyla s jistotou objasněna, definitivní preventivní pokyny se stanovují stěží. Vědci se však neustále o vytvoření těchto pokynů snaží na základě informací získaných od proběhlých případů. Dopady tohoto onemocnění na děti nelze přehlédnout, jelikož několik jich vyžadovalo transplantaci jater, navíc mnoho dětí, u kterých se hepatitida neznámé etiologie vyvinula, bylo do té doby imunokompetentních a zdravých (Patel et al., 2022).

Za kauzativní agens jsou považovány některé nonhepatotropní viry, a to adenovirus (53 %), lidský herpesvirus 7 (33 %), Enterovirus (22 %), lidský herpesvirus 6 (16,6 %), virus Epstein – Barrové (15 %) nebo SARS-CoV-2 (10,3 %). V prevenci dětských hepatitid neznámé etiologie tedy lze využít poznatky o způsobu přenosu těchto virů. Adenovirus se přenáší fekálně-orální a respirační cestou. Aby bylo zabráněno fekálně-orálnímu přenosu, je nutné dodržovat správné hygienické postupy, jako mytí rukou vodou a mýdlem alespoň po dobu 20 sekund a děti by se neměly dotýkat obličeje, než tak učiní. Pro minimalizaci kontaktu a k ochraně ostatních, by měly nemocné děti zůstat doma. Pokud dojde na kýchání nebo kašláni, je vhodné si ústa zakrývat kapesníkem či látkou. K odstranění virových částic se doporučuje často dezinfikovat povrchy. V případě adenoviru CDC doporučuje používat ty, které jsou registrované EPA, jelikož adenovirus je odolný vůči některým běžným dezinfekčním prostředkům. Jestliže jsou aerosolové částice ≥ 5 mikronů, nezůstávají ve vzduchu příliš dlouho a jejich přenos je jen 3–6 stop, proto je možné v dosahu použít např. chirurgickou roušku (Patel et al., 2022).

Patel et al. (2022) dále tvrdí, že v důsledku nezjištěné příčiny není vakcinace ani její vývoj nyní možný. Také sděluje, že proti adenovirové infekci existují živé orální vakcíny, avšak v současné době jsou dostupné pouze pro vojenské použití. Tabulka č. 5 níže shrnuje preventivní strategie pro hepatitidu neznámé etiologie.

Jestliže chceme předejít situaci, kdy se z epidemie stane pandemie, je nezbytné společné úsilí národních a globálních orgánů. Taktéž je nutné hlásit a sdílet správné informace založené na důkazech. To může výzkumníkům usnadnit zkoumání příčin, souvislostí a rizikových faktorů onemocnění, což je klíčové k léčbě a prevenci (Patel et al., 2022).

Tab. 5 Preventivní strategie pro hepatitidu neznámé etiologie

Pořadové číslo	Preventivní strategie
1.	Myjte si ruce vodou a mýdlem po dobu alespoň 20 sekund.
2.	Nedotýkejte se obličeje, úst a nosu neumytýma rukama.
3.	V případě nemoci zůstaňte doma nebo minimalizujte kontakt.
4.	Při kašli nebo kýchání si zakryjte ústa látkou.
5.	Držte si společenský odstup.
6.	Zásoby vody by měly být udržovány čisté (lze použít volný chlór).
7.	Dezinfikujte povrchy.
8.	Zdravotnický personál by měl být poučen o důležitosti kontrolovat zdroje nákazy.
9.	Dobře plánované použití a přeměna dostupných vakcín.
10.	Včasná a efektivní systémy podávání zpráv na místní, národní a mezinárodní úrovni.

Zdroj: (Patel et al., 2022)

3.12 Hlášení případů dle WHO

Světová zdravotnická organizace vyvinula platformu CRF (Case Report Form), aby motivovala a usnadnila hlášení anonymizovaných údajů o výskytu akutní hepatitidy neznámé etiologie u dětí. Jedno se o formulář, který má podpořit následující cíle:

1. Porozumět klinické charakteristice onemocnění, jeho závažnosti.
2. Porozumět rizikovým faktorům a umožnit identifikovat děti s vyšším mírem rizika onemocnění a vážných následků.
3. Vytvořit hypotézy o etiologii onemocnění.

4. Určit rozsah hrozby pro veřejné zdraví, vytvořit pokyny pro vládní činitele zemí (WHO, 2022).

Formulář byl navržen tak, aby shromažďoval data, která byla získána prostřednictvím vyšetření, rozhovorů s pečovateli a posouzení nemocničních klinických záznamů. CRF obsahuje dva moduly, které jsou určeny pro různá období průběhu nemoci a pobytu v nemocnici. Příklad prvního modulu ukazuje na straně 53 Tabulka č. 6, Tabulka č. 7 uvedena na straně 54 zobrazuje příklad druhého modulu. Obsah modulů je následující:

1. Modul: Období od prvních příznaků po přijetí do nemocnice

- 1a Kritéria klinického zařazení.
- 1b Demografie.
- 1c Datum počátku příznaků.
- 1d Příznaky při přijetí.
- 1e Vitální funkce.
- 1f Aktuální zdravotní stav.
- 1g Stav infekce COVID-19.
- 1h Stav očkování proti COVID-19.
- 1i Stav očkování dětí proti vybraným nemocem.
- 1j Expozice lékům.
- 1k Další expozice.

2. Modul: Vyplňuje se při propuštění z nemocnice nebo úmrtí

- 2a Běžné laboratorní testy.
- 2b Diagnostické testy.
- 2c Patologické nálezy jaterní tkáně.
- 2d Léky.
- 2e Přijatá podpůrná opatření.
- 2f Výsledky (WHO, 2022).

Použití modulu je doporučováno každému členskému státu či instituci k nahlášení anonymizovaných klinických údajů o pacientech splňující definici případu. Data lze sdílet a nahrávat na globální klinickou platformu WHO. Doporučuje se použít CRF i v případě, že nelze vyplnit formulář kompletně celý. Případy lze členskými státy také

hlásit například prostřednictvím IHR nebo platformy TESSy v evropském regionu (WHO, 2022).

Tab. 6 Příznaky při přijetí, Modul 1d

Příznak	Hodnocení
Snížená chuť k jídlu/ anorexie	Ano/ Ne/ Neznámé
Horečka/ zimnice v anamnéze	Ano/ Ne/ Neznámé
Neutížitelný pláč	Ano/ Ne/ Neznámé
Únava	Ano/ Ne/ Neznámé
Neschopnost chodit	Ano/ Ne/ Neznámé
Rinorea	Ano/ Ne/ Neznámé
Bolest v krku	Ano/ Ne/ Neznámé
Konjunktivitida	Ano/ Ne/ Neznámé
Dyspnoe	Ano/ Ne/ Neznámé
Sípání	Ano/ Ne/ Neznámé
Kašel	Ano/ Ne/ Neznámé
Myalgie	Ano/ Ne/ Neznámé
Artralgie	Ano/ Ne/ Neznámé
Lymfadenopatie	Ano/ Ne/ Neznámé
Vyrážka (pokud ano, popište)	Ano/ Ne/ Neznámé
Záchvaty	Ano/ Ne/ Neznámé
Sklerální ikterus	Ano/ Ne/ Neznámé
Kožní ikterus	Ano/ Ne/ Neznámé
Nauzea	Ano/ Ne/ Neznámé
Zvracení	Ano/ Ne/ Neznámé
Průjem	Ano/ Ne/ Neznámé
Abdominalgie	Ano/ Ne/ Neznámé
Periferní edém	Ano/ Ne/ Neznámé
Hepatomegalie	Ano/ Ne/ Neznámé
Splenomegalie	Ano/ Ne/ Neznámé
Ascites	Ano/ Ne/ Neznámé
Petechie/ hematomy	Ano/ Ne/ Neznámé
Palmární erytém	Ano/ Ne/ Neznámé
Caput medusae	Ano/ Ne/ Neznámé
Acholická stolice	Ano/ Ne/ Neznámé
Tmavá moč	Ano/ Ne/ Neznámé
Asterixis	Ano/ Ne/ Neznámé

Zdroj: (WHO, 2022)

Tab. 7 Běžné laboratorní testy, Modul 2a

Test	Hodnota při příjmu	Datum	Nejabnormálnějši hodnota	Datum
HEMATOLOGIE				
WBC (buňky x 10 ³ /l)				
Celkový počet lymfocytů (10 ³ /μl)				
Absolutní počet neutrofilů (počet buněk na mm ³)				
Hematokrit (%)				
Trombocyty (x 10 ⁹ /l)				
ESR (mm/h)				
CRP (mg/dl)				
Feritin (ug/l)				
D-dimery (U/l)				
BIOCHEMIE A ELEKTROLYTY				
AST (U/l)				
Celkový bilirubin (mg/dl)				
Alkalická fosfatáza (U/l)				
Sodík (mEq/l)				
Draslík (mmol/l)				
Vápník (mg/dl)				
Glukóza (mg/dl)				
Kreatinin (mg/dl)				
Dusík močovinový v krvi (mg/dl)				
Albumin (g/dl)				
Kyselina močová (mg/dl)				
Amoniak (umol/l)				
Laktát (mmol/l)				
KREVNÍ PLYNY				
Oxid uhličitý (mmol/l)				
Bikarbonát (mmol/l)				
pH				
KOAGULACE				
INR				
Protrombinový čas				
aPTT				
Fibrinogen (mg/dl)				

Zdroj: (WHO, 2022)

4 Diskuse

Bakalářská práce se zabývá případy akutních hepatitid neznámé etiologie u dětí, které byly poprvé hlášeny 5. dubna 2022 do hlásícího systému podle Mezinárodních zdravotnických předpisů (IHR) Světové zdravotnické organizace. Vyloučeny byly všechny známé virové hepatitidy (A-E) a též všechny další známé příčiny akutních hepatitid.

Primárním cílem bakalářské práce je posoudit pět aktuálních hypotéz o vzniku onemocnění. Dále popsat příznaky onemocnění a potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí.

První posuzovanou hypotézou je **přítomnost kofaktoru, který by z mírné adenovirové infekce učinil infekci závažnější, popř. způsobil, že spustí imunopatologickou reakci**. Takovým kofaktorem může být předchozí infekce SARS-CoV-2 nebo jiná infekce, expozice toxinu, léku nebo enviromentální expozice. Vzhledem k probíhající pandemii covid-19, byl virus SARS-CoV-2 předmětem zkoumání. Dle UK Health Security Agency (2022) bylo v Anglii ke 4. červenci 2022 pozitivně testováno na SARS-CoV-2 16 případů ze 162 s dostupnými výsledky, což je 9,7 %. Další 3 případy měly pozitivní test 8 týdnů před přijetím do nemocnice a v den přijetí již byl negativní. Koinfekce adenoviru a SARS-CoV-2 byla zjištěna u 8 dětí (UK Health Security Agency, 2022). Matthews et al. (2022) zmiňuje, že v souvislosti s primární infekcí SARS-CoV-2 je známa jaterní dysfunkce, zprostředkovaná např. přímou cytotoxicitou z replikace viru v jaterní tkáni, imunitně zprostředkované poškození jater způsobené těžkou zánětlivou reakcí nebo syndromem systémové zánětlivé reakce (SIRS). Dle Ilic a Ilic (2023) onemocnění covid-19 kromě respiračního systému ovlivňuje srdce, ledviny, gastrointestinální trakt, nervový systém a může vést k multiorgánové dysfunkci. Těžká hepatitida je vzácnou komplikací SARS-CoV-2. Dále uvádí, že v roce 2020 mělo v Číně 41 % osob zvýšené aminotransferázy, jejichž výše korelovala se závažností onemocnění. U dětí s onemocněním covid-19 bývá popisováno postižení jater typicky se projevující mírnou hepatitidou a zachovanou jaterní funkcí (Ilic a Ilic, 2023). Případy těžkých hepatitid jsou vzácné a mohou se objevit jako součást covid-19 nebo multisystémového zánětlivého syndromu. Někteří autoři spekulovali o možnosti, že akutní hepatitida neznámé etiologie by mohla být důsledkem adenovirové infekce se střevním tropismem u dětí, které byly v minulosti infikované SARS-CoV-2. To by vedlo k pokračujícímu

uvolňování virových proteinů a k opakované nebo trvalé aktivaci imunitních buněk. Ilic a Ilic (2023) dále dodává, že nelze vyloučit možnost, že infekce SARS-CoV-2 může být v rámci probíhající pandemie jen pouhou shodou okolností. Ho et al. (2023) provedli sérologickou analýzu, na základě které tvrdí, že neexistuje žádná přímá souvislost mezi hepatitidou neznámé etiologie u dětí a onemocněním covid-19. Dle Ilic a Ilic (2023) teorie o souvislosti mezi akutní hepatitidou neznámé etiologie a nežádoucími účinky vakcín proti covid-19 byla předběžně vyloučena. Ve Spojeném království nebyl žádný případ proti covid-19 očkovan a dětem do pěti let ani očkování umožněno nebylo. To téměř vylučuje možnost, že toto očkování v etiologii hrálo roli. Z případů hlášených v Evropě nebylo očkováno 85,9 % (Ilic a Ilic, 2023).

Druhou posuzovanou hypotézou je nová **varianta adenoviru, s přispěním nebo bez přispění výše zmíněného kofaktoru**. Adenovirus byl nejčastěji detekovaným patogenem. Dle dat platných ke 4. červenci 2022 vyplývá, že bylo ve Spojeném království na adenovirus testováno 258 dětí z 274. Prokázán byl u 170 z nich, což je 65,9 %. V Anglii bylo testováno na adenovirus 183 případů z celkového počtu 195, detekován byl u 122 z nich (69 %). U 52 ze 106 případů byl úspěšně určen podtyp. Nejčastěji byl zjištěn typ 41 F, další zahrnovaly typ 1,2 a 5. V Anglii vyžadovalo ke 4. červenci 2022 transplantaci jater celkem 11 dětí. Vzorky 6 pozitivních případů byly podtypovány jako 41 F (UK Health Security Agency, 2022). Namakin et al. (2023) uvádí, že výzkum na myších naznačuje, že adenovirová infekce může vést k jejich zvýšené náchylnosti k toxickému šoku zprostředkovanému stafylokokovým enterotoxinem-B, který má za následek jaterní selhání, jehož konečným důsledkem může být i smrt. Jak již bylo zmíněno u první hypotézy výše, je určitá možnost, že by případy akutní hepatitidy neznámé etiologie mohly být zapříčiněné střevním tropismem u dětí v minulosti infikovaných SARS-CoV-2, které mají virové rezervoáry (Namakin et al., 2023). Na druhou stranu roli SARS-CoV-2 v onemocnění akutními hepatitidami neznámé etiologie u dětí vyloučil Ho et al. (2023). Martin et al. (2023) zmiňuje, že v Irsku byla provedena studie, která poukázala na významnou korelaci s virovou zátěží HadV-F detekované ve vzorcích odpadních vod, které byly odebrané mezi 13. říjnem 2021 a 14. srpnem 2022. Podobně byla pozorována korelace hepatitidy neznámé etiologie s detekcí adenoasociovaného viru v odpadních vodách. To je v souladu s hypotézou, že by tyto dva viry mohly být přímo nebo nepřímo zapojeny do etiopatogeneze onemocnění akutními hepatitidami neznámé etiologie. Naproti tomu případy hepatitid neznámé etiologie

nevykazovaly žádnou korelaci s detekcí SARS-CoV-2 ve vzorcích odpadních vod. Přestože nejsou takové korelace přímým důkazem příčinné souvislosti, poskytují tyto výsledky přesvědčivé argumenty pro další zkoumání (Martin et al., 2023). Dle dosud zjištěných informací je nejpravděpodobnější příčinou hepatitid neznámé etiologie u dětí infekce HadV, zatížena dalším kofaktorem, jako jsou sekundární imunodeficiencie způsobené vlivem jiného patogenu, léku nebo toxinu (Martin et al., 2023). Předpokládá se, že faktorem, který zvyšuje šanci rozvoje akutního jaterního selhání je abnormální vrozená imunita (Martin et al., 2023). Také Wang et al. (2022) a ECDC (2022) aktuálně považují tuto hypotézu za nejpravděpodobnější.

Třetí posuzovanou hypotézou je **lék, toxin nebo environmentální expozice**. Co se týče potravin, tak profesor Will Irving z UKHSA připouští možnost, že došlo ke kontaminaci některých potravin, nejsou o tom však dosud známy žádné důkazy (Siva, 2022). ESCMID publikovala výzkum, ve kterém uvádí potravinové toxiny jako pravděpodobnou základní příčinu onemocnění (Namakin et al., 2023). Dále ESCMID tvrdí, že se na patogenezi podílí aflatoxin, který je schopný poškodit játra a způsobit hepatocelulární karcinom (Patel et al., 2022). Z léků se zkoumání podrobil především flukonazol a paracetamol, které mají v závislosti na dávce a individuální citlivosti známý vztah k poškození jater. Dosavadní zjištění však naznačují, že pravděpodobně nejsou příčinou, jelikož měly být použity v terapeutické dávce (UK Health Security Agency, 2022). Zvýšení hladin některých kovů bylo pozorováno u případů v Kanadě a USA. Proto byly tyto výsledky porovnány se vzorky, které byly získány pro studie biomonitoringu ve Spojeném království a došlo se k závěru, že hladiny kovů zjištěné analýzou krve a moči nejsou pravděpodobnou příčinou (UK Health Security Agency, 2022). Tato hypotéza, tak jako ostatní, nebyla vyvrácena, ale ani potvrzena a nejeví se aktuálně jako příliš pravděpodobná. Nejvíce otázek zůstává v oblasti potravin, na základě tvrzení Willa Irvinga z UKHSA a tvrzení ESCMID.

Čtvrtou posuzovanou hypotézou je **nový patogen působící buď samostatně, nebo jako koinfekce**. V rámci hepatitidy neznámé etiologie nebyl zjištěn žádný nový patogen. UK Health Security Agency (2022) však uvádí, že je nutné zvážit možný podíl neznámého infekčního agens, hlavně virového původu, jelikož RNA viry se zdají být nejpravděpodobnějšími původci vzhledem k jejich rychlé evoluci, schopnosti se šířit mezi druhy, adaptovat se na nová prostředí a rychle měnit virulenci. Dle Ilic a Ilic (2023) bylo v mnoha zemích prokázáno, že jsou děti s hepatitidou neznámé etiologie současně

infikovány širokým spektrem dalších běžných respiračních a gastrointestinálních virů (EBV, CMV, RSV a lidskými herpesviry 6 a 7). Ve vysokých množstvích byl metagenomickými analýzami krve a jaterní tkáně detekován AAV-2 v Anglii a Skotsku. Toto zjištění má však nejistý význam, jelikož je AAV dependoparvovirus, který se může množit pouze v přítomnosti jiných virů, včetně adenoviru. Proto lze předpokládat, že jeho detekce ve značném množství byla v důsledku infekce HadV. Dále Ilic a Ilic (2023) uvádí, že jsou AAV obecně považovány za nepatogenní a používají se jako vektor pro genovou terapii, ale některé zprávy naznačují, že došlo k progresivní jaterní disfunkci po intravenózním podání vysokých dávek AAV-2, což lze vysvětlit nedostatečnou imunitou vůči AAV-2, podáním velkého množství AAV-2 či aktivací komplementu (Ilic a Ilic, 2023). Panuje názor, že genetická vnímavost hostitele může hrát roli v etiologii akutní hepatitidy neznámé etiologie. Ukázalo se, že většina dětí s hepatitidou neznámé etiologie a známkami koinfekce HadV a AAV-2 v Anglii a Skotsku, byla nositeli alely DRB1*04:01 HLA. Alely HLA DRB1 byly detekovány u některých autoimunitních onemocnění a jejich přítomnost by mohla podpořit hypotézu imunologické predispozice, která způsobí dysfunkční a nepřiměřenou zánětlivou reakci vedoucí k poškození jaterní tkáně (Ilic a Ilic, 2023).

Pátou a poslední z posuzovaných hypotéz je **nová varianta SARS-CoV-2**. K nárůstu akutních hepatitid neznámé etiologie docházelo v okamžiku, kdy se varianta Delta střídala s Omikronem (Rodriguez-Frias et al., 2023). Není známo, že by onemocnění způsobovala nová varianta SARS-CoV-2.

Jedním z cílů bylo také **popsat potenciální dopad na zranitelnou populaci dětí**. Jak zmínila ECDC (2022), riziko pro dětskou populaci v Evropě nelze posoudit, vzhledem k vzácnosti onemocnění, nejasným důkazům o přenosu onemocnění z člověka na člověka a sporadickému výskytu v EU/EHP. Zdravotní stav mnoha dětí si však vyžádal transplantaci jater a Leiskau et al. (2023) ve svém textu uvedl, že WHO k 8. červenci 2022 ohlásila 22 úmrtí. S ohledem na tyto skutečnosti by onemocnění a jeho potenciální dopad na dětskou populaci, jehož míra je prozatím nejasná, nemělo být bráno na lehkou váhu. Alarmující je také to, že dle Patel et al. (2022) bylo mnoho dětí před onemocněním akutní hepatitidou neznámé etiologie do té doby naprosto zdravých a imunokompetentních.

Jestliže chceme předejít situaci, kdy se z epidemie stane pandemie, je nezbytné společné úsilí národních a globálních orgánů. Taktéž je nutné hlásit a sdílet správné informace založené na důkazech. To může výzkumníkům usnadnit zkoumání příčin, souvislostí a rizikových faktorů onemocnění, což je klíčové k léčbě a prevenci (Patel et al., 2022).

Účinná prevence je vzhledem k nejasnostem v etiologii onemocnění obtížná, budeme-li ale vycházet z dosavadních zjištění, kdy je považován adenovirus za nejpravděpodobnější příčinu, je možná. Adenovirus se přenáší fekálně-orální a respirační cestou. Dle Patel et al. (2022) prevence proti infekci zahrnuje především hygienické postupy, jako je časté a důkladné mytí rukou. Dále by měly nemocné děti zůstat doma a omezit kontakt s ostatními. Při kašli či kýchání je vhodné si zakrývat ústa a nos tkaninou a k odstranění virových částic se doporučuje často dezinfikovat povrchy, nejlépe virucidními prostředky schválenými EPA, jelikož adenovirus je odolný proti řadě běžných dezinfekčních prostředků (Patel et al., 2022). S ohledem na aerosolovou cestu nákazy lze také použít ochranu dýchacích cest, jako je chirurgická rouška nebo respirátor. Nyní není vakcinace ani její vývoj možný vzhledem k již zmíněným přetrvávajícím pochybnostem o etiologii onemocnění. Pokud by se však potvrdil adenovirus jako primární původce, vakcína již existuje, avšak jak uvádí Patel et al. (2022), je v současnosti dostupná pouze pro vojenské použití.

5 Návrh doporučení pro praxi

Na základě zjištěných dat shledávám důležitost primárně v informovanosti odborné veřejnosti o tomto onemocnění. Pro správný postup a co nejefektivnější řešení je nutné mít o akutních hepatitidách neznámé etiologie povědomí. Je důležité potenciální případy identifikovat, hlásit a v testování postupovat dle aktuálních doporučení.

I každá sestra by měla být informována o nově se objevujících chorobách, aby k onemocnění pacientů přistupovala informovaně na základě nejaktuálnějších zjištění a dokázala pro svou praxi vyhodnotit riziko a diskutovat jej s odborníky zdravotnické praxe. Tato vyhodnocení případných rizik a postupů ve své praxi by měla učinit na základě důkazů a vědeckých poznatků, nikoliv na domněnkách. Sestra hraje významnou roli v prevenci a edukaci. Informovaná sestra tak bude například vědět, že předpokládaným patogenem je adenovirus, bude tedy moci ve své praxi využít poznatků o šíření adenovirové infekce a předcházet mu.

Preventivní opatření, jak již bylo mnohokrát zmíněno, se zaměřují primárně na adenovirovou infekci. Ta má dvě cesty přenosu, a to fekálně-orální a respirační. Proto je důležité si důkladně mýt ruce a nedotýkat se obličeje neumytýma rukama. Nezbytné je dezinfikovat povrchy prostředky schválenými EPA, které jsou účinné proti adenovirům. Jelikož jsou adenoviry proti mnoha dostupným dezinfekčním přípravkům rezistentní, jejich výběru by se měla věnovat dostatečná pozornost. K zabránění přenosu aerosolem by měla být používána ochrana dýchacích cest, jako je respirátor nebo chirurgická rouška.

6 Závěr

Hlavním cílem bakalářské práce bylo posoudit 5 nejaktuálnějších hypotéz. Tento cíl byl splněn prostřednictvím poskytnutí nejdůležitějších poznatků k daným hypotézám. I když nepřinesl jasná stanoviska, co se etiologie, léčby a prevence týče, poskytuje s ohledem na aktuální vědecká zjištění a teorie, relativně ucelený pohled na toto onemocnění, které se datuje teprve od dubna roku 2022.

Prvním okruhem zájmu bakalářské práce je přehled virových hepatitid A-E, jelikož tyto hepatitidy mají s těmi neznámé etiologie u dětí mnoho společného. Nejvíce podobností shledávám v projevech onemocnění a laboratorních nálezech, které zahrnují např. zvýšení ALT a AST. U známých virových hepatitid nám umožňuje znalost původce léčit primární příčinu, což u dětských hepatitid (non A-E) nelze, nicméně případná léčba komplikací a přidružených stavů je shodná.

Uvedená definice případu je velmi důležitá pro identifikaci a další postup v řešení zjištěného, ať už potvrzeného nebo pravděpodobného případu. To, zda je případ potvrzený nebo pravděpodobný, jak je uvedeno v kapitole 3.3, určuje oblast nálezu. Potvrzený případ může být vyhodnocen pouze ve Skotsku. Další úskalí definování případu shledávám v tom, že už zpočátku nebyla používána jednotná definice případu a jako případy se, dle vydávající organizace, definovaly buď od 1. října 2021 (ECDC) nebo od 1. ledna 2022 (UKHSA). Také věk dětí nebyl v definicích jednotný. UKHSA a CDC definovaly případy jako děti staré 10 let a méně, na rozdíl od WHO a ECDC, ty měly věkové omezení 16 let a méně. To mohlo vést k tomu, že některé případy unikly identifikaci.

Cílem bylo též popsat symptomatologii onemocnění, který byl splněn. Jak vyplývá z kapitoly 3.7.1, jsou přítomny nejčastěji gastrointestinální příznaky současně s respiračními či systémovými. Ve většině případů se vyskytl ikterus, který byl také obvykle důvodem pro návštěvu lékaře.

Za celkem problematickou vnímám oblast testování případů. Na základě dostupných dat nebyly u všech případů testovány všechny doporučené patogeny, jejich výsledky nebyly u všech vždy zveřejňovány, případně se lišil testovaný typ vzorku (sputum, stolice, krev). Navíc u testů na SARS-CoV-2 nebývalo příliš často uvedeno, jakým testem byla jeho pozitivita či negativita prokázána. Domnívám se, že provedení

antigenního testu má nižší spolehlivost než PCR, to by mohlo vést k falešné pozitivitě či negativitě a v samotném důsledku k zavádějícím informacím k přítomnosti tohoto patogenu.

Za nejpravděpodobnějšího původce je aktuálně považován adenovirus. S cílem objasnit situaci a postoj činitelů veřejného zdraví, jsem prostřednictvím e-mailu kontaktovala Státní zdravotní ústav (SZÚ). Zde mi bylo sděleno, že se situace stále sleduje, nicméně publikace ustaly na základě vysoce pravděpodobného mechanismu vzniku onemocnění. Další publikace by tak již byly samoúčelné. Tento předpoklad přináší širší možnosti prevence i budoucí léčby. Nicméně adenoviry nebyly jako primární původci určeny s naprostou jistotou, proto si myslím, že je vhodné pokračovat v identifikaci i jiných potenciálních patogenů a neinfekčních příčin.

Seznam použité literatury

- ECDC. 2022. *TECHNICAL REPORT – Guidance for diagnostic testing of cases with severe acute hepatitis of unknown aetiology in children*. [online]. [Stockholm], [cit. 2023-11-25]. Dostupné z: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Guidance_Testing_Hepatitis_FINAL.pdf.
- ECDC. 2022. Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children: Situation update, 24 November 2022. ECDC. *European Centre for Disease Prevention and Control* [online]. [Stockholm], [cit. 2023-11-25]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2022a. *Increase in severe acute hepatitis cases of unknown aetiology in children*. ECDC. [online]. [Stockholm], [cit. 2023-11-25]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/increase-severe-acute-hepatitis-cases-unknown-aetiology-children>.
- EUROPEAN CENTRE FOR DISEASE PREVENTION AND CONTROL, 2022b. 2022. *Update: Hepatitis of unknown origin in children*. [online]. [Stockholm], [cit. 2023-11-25]. Dostupné z: <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/update-hepatitis-unknown-origin-children>.
- HO, Antonia, Richard ORTON, Rachel TAYLER, Patawee ASAMAPHAN, Vanessa HERDER et al. 2023. *Adeno-associated virus 2 infection in children with non-A–E hepatitis*. [online]. *Nature*. **617**, 555–563. Dostupné z: <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05948-2>.
- HORÁK, Jiří a Jiří EHRMANN, 2014. *Hepatologie do kapsy*. 1. vyd. Praha: Mladá fronta. ISBN 978-80-204-3299-5.
- HORÁKOVÁ, Dagmar a Jana VLČKOVÁ. 2010. *Očkování proti žluté zimnici* [online]. **7**(11), 406–407 [cit. 2023-11-27]. ISSN 1803-5310.
- HURYCH, Jakub a Roman ŠTÍCHA. 2021. *Lékařská mikrobiologie: repetitorium*. 3. vydání. Praha: Stanislav Juhaňák – Triton. ISBN 978-80-7553-976-2.
- HUSA, Petr. 2019. Current pharmacotherapy of viral hepatitis. *Klinická farmakologie a farmacie* [online]. 2019-4-25, **33**(1), 32-37 [cit. 2023-11-27]. ISSN 12127973. Dostupné z: [doi:10.36290/far.2019.005](https://doi.org/10.36290/far.2019.005)
- CHEN, Ying-Hu, Jin-Gan LOU, Zi-Hao YANG et al.. 2022. Diagnosis, treatment, and prevention of severe acute hepatitis of unknown etiology in children. *World Journal of Pediatrics* [online]. **18**(8), 538-544 [cit. 2023-11-27]. ISSN 1708-8569. Dostupné z: [doi:10.1007/s12519-022-00581-x](https://doi.org/10.1007/s12519-022-00581-x)
- ILIC, Irena a Milena ILIC. 2022. Multi-country outbreak of severe acute hepatitis of unknown origin in children. *Acta Paediatrica*. 2023. [online]. **112**(6), 1148-1156 [cit. 2023-11-27]. ISSN 0803-5253. Dostupné z: [doi:10.1111/apa.16685](https://doi.org/10.1111/apa.16685)

- KHADER, Susan, Isabel FOSTER, Andrew DAGENS, Alice NORTON a Louise SIGFRID. 2022. Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children—what is known? *BMC Medicine*. [online]. **20**(1) [cit. 2023-11-27]. ISSN 1741-7015. Dostupné z: doi:10.1186/s12916-022-02471-5
- LEISKAU, Christoph, Sofia TSAKA, Lena MEYER-RUHNKE, Frauke Elisabeth MUTSCHLER, Eva-Doreen PFISTER, Elke LAINKA a Ulrich BAUMANN. 2023. Acute severe non-A-E-hepatitis of unknown origin in children – A 30 year retrospective observational study from north-west Germany. *Journal of Hepatology*. [online]. **78**(5), 971-978 [cit. 2023-11-27]. ISSN 01688278. Dostupné z: doi:10.1016/j.jhep.2022.12.012
- MANDAL, Sema, Ruth SIMMONS, Georgina IRELAND et al. 2023. Paediatric acute hepatitis of unknown aetiology: a national investigation and adenoviraemia case-control study in the UK. *The Lancet Child & Adolescent Health*. [online]. **7**(11), 786-796 [cit. 2023-11-27]. ISSN 23524642. Dostupné z: doi:10.1016/S2352-4642(23)00215-8
- MARTIN, Niamh A., Gabriel GONZALEZ, Liam J. REYNOLDS, et al. 2023. Adeno-Associated Virus 2 and Human Adenovirus F41 in Wastewater during Outbreak of Severe Acute Hepatitis in Children, Ireland. *Emerging Infectious Diseases* [online]. **29**(4), 751–760 [cit. 2023-11-27]. ISSN 1080-6040. Dostupné z: doi:10.3201/eid2904.221878
- MATTHEWS, Philippa C., Cori CAMPBELL, Oana SĂNDULESCU et al. 2022. Acute severe hepatitis outbreak in children: A perfect storm. What do we know, and what questions remain? *Frontiers in Pharmacology*. [online]. 2022-11-25, **13** [cit. 2023-11-27]. ISSN 1663-9812. Dostupné z: doi:10.3389/fphar.2022.1062408
- NAMAKIN, Kosar, Alvand NASERGHANDI a Seyed Farshad ALLAMEH. 2023. Severe acute hepatitis of unknown etiology in children in 2022: A Narrative Review. *New Microbes and New Infections*. [online]. **51** [cit. 2023-11-27]. ISSN 20522975. Dostupné z: doi:10.1016/j.nmni.2023.101087
- NAVRÁTIL, Leoš. 2017. *Vnitřní lékařství pro nelékařské zdravotnické obory. 2., zcela přepracované a doplněné vydání*. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0210-5.
- OPAJSKÝ, Robert, Roman HERZIG a Petr KAŇOVSKÝ. 2008. Herpetické infekce centrální nervové soustavy. *Neurologie pro praxi* [online]. **9**(2), 87–90 [cit. 2023-11-27]. Dostupné z: <https://www.neurologiepropraxi.cz/pdfs/neu/2008/02/08.pdf>
- PATEL, Neil, Yashendra SETHI, Nirja KAKA, et al. 2023. Acute Hepatitis of Unknown Origin in Pediatric Age Group: Recent Outbreaks and Approach to Management. *Journal of Clinical Medicine*. [online]. **12**(1), 9 [cit. 2023-11-27]. ISSN 2077-0383. Dostupné z: doi:10.3390/jcm12010009
- POLÁKOVÁ, Tereza. 2016. *Horečka dengue*. Praha. Bakalářská práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta. Dostupné z: https://dspace.cuni.cz/bitstream/handle/20.500.11956/80374/BPTX_2014_1_11120_0_413832_0_158431.pdf?sequence=1
- RODRIGUEZ-FRIAS, Francisco, Ariadna RANDO-SEGURA a Josep QUER. 2023. Solved the enigma of pediatric severe acute hepatitis of unknown origin? [online]. **13** [cit. 2023-11-27]. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. Dostupné z: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2023.1175996>.

- SEDLÁČEK, Dalibor, Jiří DORT, Věra ŠTRUNCOVÁ a Mirka ŠVECOVÁ. 2005. Onemocnění vyvolaná lidskými herpetickými viry. *Pediatric pro praxi* [online]. **6**, 406-407 [cit. 2023-11-27]. ISSN 803-5264. Dostupné z: <https://www.solen.cz/pdfs/pe d/2005/06/15.pdf>
- SIVA, Nayanah. 2022. Hunt begins for the cause of acute hepatitis cases. *The Lancet*. [online]. **399**(10337), 1765 [cit. 2023-11-27]. ISSN 01406736. Dostupné z: doi:10.1016/S0140-6736(22)00818-2
- SQUIRES, James E., Estella M. ALONSO, Samar H. IBRAHIM, Vania KASPER, Mohit KEHAR, Mercedes MARTINEZ a Robert H. SQUIRES. 2022. North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Position Paper on the Diagnosis and Management of Pediatric Acute Liver Failure. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. [online]. **74**(1), 138–158 [cit. 2023-11-27]. ISSN 0277-2116. Dostupné z: doi:10.1097/MPG.00000000000003268
- UK HEALTH SECURITY AGENCY. 2022. *Investigation into acute hepatitis of unknown aetiology in children in England Technical briefing 4*. [online]. [cit. 2023-11-27]. UKHSA. Dostupné z: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1094573/acute-hepatitis-technical-briefing-4.pdf.
- WANG, Chao, Zhi-Yong GAO, Nick WALSH, Stephen HADLER, Qing-Bin LU a Fuqiang CUI. 2022. Acute hepatitis of unknown aetiology among children around the world. *Infectious Diseases of Poverty*. [online]. **11**(1), 112 [cit. 2023-11-27]. ISSN 2049-9957. Dostupné z: doi:10.1186/s40249-022-01035-2
- WANG, Pei, Jia YAN, Qiqing SHI et al. 2023. Relationship between Nonhepatic Serum Ammonia Levels and Sepsis-Associated Encephalopathy: A Retrospective Cohort Study. *Emergency Medicine International*. [online]. 2023-10-12, **2023**, 1-10 [cit. 2023-11-27]. ISSN 2090-2859. Dostupné z: doi:10.1155/2023/6676033
- WANG, Ran a Zhengde XIE. 2022. Non-hepatotropic viral hepatitis and its causative pathogens: The ongoing need for monitoring in children with severe acute hepatitis of unknown etiology. *Pediatric Investigation*. [online]. **6**(3), 151-155 [cit. 2023-11-27]. ISSN 2574-2272. Dostupné z: doi:10.1002/ped4.12340
- WHO. 2022. *Severe acute hepatitis of unknown aetiology in children CASE REPORT FORM (CRF)*. [online]. [cit. 2023-11-27]. Dostupné z: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-UnkHep-Clinical-CRF-2022.1>.
- YUE, Ming. 2023. Editorial: Unsolved challenges in hepatitis B and hepatitis C: from prevention to treatment. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. [online]. 2023-10-25, **13** [cit. 2023-11-27]. ISSN 2235-2988. Dostupné z: doi:10.3389/fcimb.2023.1321432
- ZHANG, Li-Ya, Li-Su HUANG, Yu-Hang YUE, Rima FAWAZ, Joseph K. LIM a Jian-Gao FAN. 2022. Acute Hepatitis of Unknown Origin in Children: Early Observations from the 2022 Outbreak. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. [online]. 2022-5-12, **10**(3), 522-530. [cit. 2023-11-27]. ISSN 2225-0719. Dostupné z: doi:10.14218/JCTH.2022.00281

Seznam tabulek

Tab. 1 Definice případu	25
Tab. 2 Přehled herpesvirů	34
Tab. 3 Neinfekční příčiny hepatitid	44
Tab. 4 Doporučený přístup k testování případů.....	45
Tab. 5 Preventivní strategie pro hepatitidu neznámé etiologie.....	51
Tab. 6 Příznaky při přijetí, Modul 1d.....	53
Tab. 7 Běžné laboratorní testy, Modul 2a.....	54

Seznam grafů

Graf 1 Věk případů ve Spojeném království, leden-červen 2022	29
Graf 2 Hlášené symptomy s počtem dětí ve Spojeném království, leden–červen 2022 .	29
Graf 3 Nejvyšší úroveň dosažené zdravotní péče u případů ve Spojeném království, leden–červen 2022	30