

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Sociální epidemiologie



**Bc. Michaela Kalinová**

Časoprostorová analýza šíření hepatitidy v Česku  
Spatiotemporal analysis of spreading of hepatitis in Czechia

Typ závěrečné práce:

Diplomová práce

Vedoucí práce: RNDr. Pavlína Netrdová, Ph.D.

Praha, 2021

**Charles University**  
**Faculty of Science**

Study programme: Social epidemiology



**Bc. Michaela Kalinová**

Spatiotemporal analysis of spreading of hepatitis in Czechia  
Časoprostorová analýza šíření hepatitidy v Česku

Type of thesis:

Diploma thesis

Supervisor: RNDr. Pavlína Netrdová, Ph.D.

Prague, 2021



Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval/a samostatně a že jsem uvedl/a všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 30. 7. 2021

Bc. Michaela Kalinová

### **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala své vedoucí diplomové práce RNDr. Pavlíně Netrdové, Ph.D. za odborné vedení diplomové práce, pomoc při její tvorbě a nesčetné množství rad, bez kterých by tato práce nevznikla. Dále bych chtěla poděkovat MUDr. Michalu Koulovi, který mi byl nápomocen při tvorbě teoretické části. V neposlední řadě chci poděkovat své rodině a přátelům za jejich oporu a trpělivost nejen při tvorbě této práce, ale i během celého studia.

## ABSTRAKT

Virové hepatitidy jsou onemocnění, která postihují jaterní tkáň a vedou k závažným zdravotním komplikacím jedince. Každý z těchto virů je specifický svým přenosem, závažností a rozšířením jak ve světě, tak na regionální úrovni. Diplomová práce se zabývá epidemiologickou situací hepatitid A, B a C na území Česka od roku 2000 do roku 2019. Data pochází z Informačního systému infekčních nemocí ČR (ISIN), jsou anonymizovaná a agregovaná za okresy. Za sledované období bylo zaevidováno celkem 36 311 případů virové hepatitidy A, B a C. V rámci práce byly stanoveny tři dílčí cíle, teoretický, empirický a praktický, na jejichž základě je celá diplomová práce strukturovaná. Prvním teoretickým cílem je popsat epidemiologickou situaci a dosavadní poznatky o výskytu a šíření virových hepatitid ve světě, Evropě a Česku. Empirickým cílem práce je na základě podrobných dat o incidenci hepatitidy A, B a C v Česku na úrovni okresů provést analýzu a detailně popsat vývoj těchto onemocnění na našem území. Třetím praktickým cílem práce je přehledně získaná a analyzovaná data prezentovat v podobě online mapové aplikace. V práci je provedena podrobná rešerše především zahraniční literatury a na základě dostupných mezinárodních dat je představena incidence a vývoj onemocnění jednotlivých hepatitid ve světě i Česku. Na základě hodnot Moranova I virová hepatitida A, B i C vykazaly na úrovni okresů Česka pozitivní prostorovou autokorelaci a byla potvrzena jejich prostorová závislost. Shluková analýza LISA identifikovala ohniska u všech tří hepatitid. Ohniska hepatitidy A se mění v závislosti na druhu epidemie, ve většině případů se jedná o lokality, kde je vyšší podíl sociálně slabších obyvatel. Hepatitida B a C vykazují trvalá ohniska vysokého výskytu nákazy, které jsou spojeny s vyšší koncentrací uživatelů intravenózních drog. Tato diplomová práce analyzuje a popisuje základní prostorové vzorce chování hepatitid A, B a C v Česku. Byla prokázána závislost výskytu jednotlivých virových hepatitid na území České republiky a byla identifikována jejich ohniska. Provedené analýzy mohou být prvním krokem k hlubším analýzám, které by mohly více objasnit důvod chování hepatitid v Česku.

Klíčová slova: hepatitida, časoprostorová analýza, epidemiologie infekčních nemocí, lokální analýza LISA

## **ABSTRACT**

Viral hepatitis are diseases that affects the liver tissue and leads to serious health complications in the individual. Each of these viruses is specific in its transmission, severity and distribution both worldwide and regionally. This diploma thesis deals with the epidemiological situation of hepatitis A, B and C in Czechia from 2000 to 2019. The data come from the Information System of Infectious Diseases (ISIN) are anonymized and aggregated for districts. During the monitored period, a total of 36,311 cases of viral hepatitis A, B and C were registered. In this diploma thesis, three partial goals were set, theoretical, empirical and practical, on the basis of which the whole written work is structured. The theoretical goal is to describe the epidemiological situation and current knowledge about the occurrence and spread of viral hepatitis in the world, Europe and Czechia. The empirical goal is based on detailed data on the incidence of viral hepatitis A, B and C in Czechia at the district level to perform an analysis and describe in detail the development of these diseases in our territory. The practical goal of the work is to clearly present the data obtained and analyzed in the form of an online map application. The work is a detailed search of foreign literature and based on available international data which presents the incidence and development of diseases of individual viral hepatitis in the world and Czechia. Based on the values of Moran I, viral hepatitis A, B and C showed a positive spatial autocorrelation at the level of Czech districts and their spatial dependence was confirmed. LISA cluster analysis identified outbreaks in all three hepatitis. Outbreaks of hepatitis A vary depending on the type of epidemics; in most cases, these are always localities with socially disadvantaged populations. Hepatitis B and C show persistent outbreaks of the disease, which are associated with higher concentrations of intravenous drug users. This diploma thesis analyses and describes the basic spatial patterns of behavior of hepatitis A, B and C in Czechia. The dependence of the occurrence of individual hepatitis on the territory of Czechia was proved and their outbreaks were identified. It is an insight into the epidemiological situation of viral hepatitis in Czechia due to the limited amount of data and information. These analyses may be the first step towards deeper analyses that could further clarify the reason for the behavior of hepatitis in Czechia.

Key words: hepatitis, spatiotemporal analysis, epidemiology of infectious diseases, local LISA analysis

# OBSAH

<b>SEZNAM OBRÁZKŮ, GRAFŮ A TABULEK .....</b>	<b>9</b>
<b>SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK .....</b>	<b>11</b>
<b>1 ÚVOD.....</b>	<b>12</b>
<b>2 ETIOLOGIE HEPATITID .....</b>	<b>17</b>
2.1 Hepatitida A .....	17
2.2 Hepatitida B .....	19
2.3 Hepatitida C .....	23
2.4 Další hepatitidy .....	29
<b>3 EPIDEMIOLOGIE A ŠÍŘENÍ HEPATITID.....</b>	<b>32</b>
3.1 Epidemiologie hepatitid ve světě .....	32
3.2 Epidemiologie hepatitid v Evropě .....	35
3.3 Epidemiologie hepatitid v Česku .....	41
<b>4 VÝZKUMNÉ OTÁZKY .....</b>	<b>49</b>
<b>5 DATA .....</b>	<b>52</b>
5.1 Postup zpracování dat .....	53
5.2 Standardizace dat .....	55
<b>6 METODIKA.....</b>	<b>59</b>
6.1 Globální metody prostorové autokorelace .....	60
6.2 Lokální metody prostorové autokorelace .....	62
<b>7 VÝVOJ REGIONÁLNÍ DIFERENCIACE HEPATITID V ČESKU .....</b>	<b>63</b>
7.1 Globální analýza prostorové autokorelace.....	63
7.2 Lokální analýza LISA .....	65
<b>8 PŘEDSTAVENÍ MAPOVÉ APLIKACE O VÝSKYTU HEPATITID V ČESKU.....</b>	<b>72</b>
<b>9 DISKUSE.....</b>	<b>76</b>
<b>10 ZÁVĚR .....</b>	<b>83</b>
<b>SEZNAM LITERATURY.....</b>	<b>86</b>

## SEZNAM OBRÁZKŮ, GRAFŮ A TABULEK

Obrázek 1: Světová proočkovanost vakcínou proti HBV, rok 2018. ....	22
Obrázek 2: Prevalence HBsAg u dětí do pěti let věku (na 100 tisíc dětí) .....	33
Obrázek 3: Standardizovaná prevalence HAV v Evropě, rok 2019 .....	36
Obrázek 4: Počet akutních případů HBV v Evropě, rok 2019.....	38
Obrázek 5: Standardizovaná prevalence HCV v Evropě, rok 2019. ....	40
Obrázek 6: Prostorová autokorelace HAV. Zleva: rok 2000, 2008–2010, 2014–2017..	64
Obrázek 7: Prostorová autokorelace HBV. Zleva: roky 2000–2010, 2011–2019 .....	65
Obrázek 8: Prostorová autokorelace HCV. Zleva: roky 2000–2010, 2011–2019 .....	65
Obrázek 9: Výsledky analýzy LISA, HAV. Rok 2000.....	66
Obrázek 10: Výsledky analýzy LISA, HAV. Roky 2008–2010, 2014–2017.....	67
Obrázek 11: Výsledky analýzy LISA, HBV. Roky 2000–2019.....	68
Obrázek 12: Výsledky analýzy LISA, HBV. Roky 2000–2010, 2011–2019.....	69
Obrázek 13: Výsledky analýzy LISA, HCV. Roky 2000–2019.....	70
Obrázek 14: Výsledky analýzy LISA, HCV. Roky 2000–2010, 2011–2019.....	71
Obrázek 15: Tvorba mapové aplikace– úprava viditelnosti vrstev.....	73
Obrázek 16: Tvorba mapové aplikace – příprava grafů .....	74
Obrázek 17:Tvorba mapové aplikace -- úpravy finální vizualizace aplikace .....	75
Obrázek 18: Dynamika vývoje HAV v letech 2000–2019 pro jednotlivé kraje Česka..	80
Obrázek 19: Výsledky analýzy LISA, HCV, 2000–2019 s krajskými městy.....	81
Graf 1: Vývoj počtu případů HAV v letech 2007–2019, Evropa. ....	37
Graf 2: Vývoj počtu případů HCV v letech 2006–2019, Evropa .....	39
Graf 3: Vývoj počtu případů HCV ve vybraných zemích Evropy .....	40
Graf 4: Vývoj počtu případů HAV v Česku. ....	42
Graf 5: Věková struktura nakažených HAV v letech 2000–2019, Česko. ....	42
Graf 6: Příčiny nakažení HAV v letech 2000–2019, Česko .....	43
Graf 7: Incidence jednotlivých typů HBV v letech 2000–2019, Česko. ....	44
Graf 8: Věková struktura nemocných HBV v letech 2000–2019, Česko.....	45
Graf 9: Příčiny nakažení HBV v letech 2000–2019, Česko .....	46
Graf 10: Incidence jednotlivých typů HCV v letech 2000–2019, Česko .....	47
Graf 11: Věková struktura nemocných HCV v letech 2000–2019, Česko.....	47
Graf 12: Příčiny nakažení HCV v letech 2000–2019, Česko .....	48

Graf 13: Vymezení sledovaných období HAV pro analýzu .....	55
Graf 14: Porovnání hodnot prevalence HAV a standardizovaného počtu případů HAV. .....	56
Graf 15: Porovnání hodnot prevalence HAV a standardizované míry HBV.....	57
Graf 16: Porovnání hodnot prevalence HAV a standardizované míry HCV.....	57
Graf 17 Incidence hepatitid A, B, C dle věku v letech 2000–2019, Česko .....	76
Tabulka 1: Příčina nákazy HCV ve vybraných okresech Česka. ....	82

## SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK

ALT – Alaninaminotransferáza

anti-HAV – Protilátky proti antigenům HAV

CDC – Centrum pro kontrolu nemocí

ECDC – Evropské centrum pro kontrolu nemocí

EPIDAT – Informační systém pro evidenci epidemiologických údajů o infekčních onemocněních

GIS – Geoinformační systémy

HAV – Hepatitida A

HBsAg – Australský antigen (antigen HBV)

HBV Hepatitida B

HCV – Hepatitida C

HDV – Hepatitida D

HEV – Hepatitida E

HGV – Hepatitida G

HIV – Virus imunitní nedostatečnosti

IgM – Imunoglobuliny M

ISIN – Informační systém infekčních nemocí

LAU – Místní správní jednotka

MSM – Muži mající sex s muži

NANB – Non-A non-B hepatitida

NUTS Nomenklatura územních statistických jednotek

RNA – Ribonukleová kyselina

SZÚ – Státní zdravotní ústav

UNICEF – Dětský fond OSN

WHO – Světová zdravotnická organizace

# 1 ÚVOD

Virové hepatitidy jsou zánětlivá onemocnění jater, která způsobují řadu zdravotních problémů vedoucích k jaterní cirhóze, karcinomu jater a mohou být příčinou úmrtí. Dle WHO v současnosti celosvětově žije 325 milionů osob infikovaných virovou hepatitidou (WHO 2021). Hepatitida je tak nemocí, které je nutné věnovat patřičnou pozornost. Historie virových hepatitid sahá tisíce let do minulosti, kdy byly zaznamenány epidemie virových hepatitid na území Číny či Babylonu. Již Hippokrates (Pappas a kol. 2008), který je považován za otce moderní medicíny, ve svých dílech popisuje onemocnění projevující se žloutnutím kůže a sklér, s fulminantním průběhem, doprovázené průjmovitým onemocněním a vedoucí ke smrti jedince během několika dní. Díky historickým pramenům, které máme k dispozici, je možné velmi dobře zpětně detekovat epidemie, které se posléze podařilo identifikovat jako epidemie hepatitidou A. K velkým nárůstům případů onemocnění hepatitidou docházelo v minulosti především v obdobích velkých válek, kdy nebylo možné mj. dodržovat dostatečné hygienické podmínky a vhodně skladovat potraviny. Jen během 2. světové války bylo zaznamenáno téměř 16 milionů případů „žloutenky“ (Fonseca a kol 2010). K objevení jednotlivých hepatitid vedla velmi dlouhá cesta. Teprve ke konci 20. století (1967) došlo k objevení prvního viru, který způsobuje typicky se projevující onemocnění, viru hepatitidy B. Virus hepatitidy A byl objeven o několik let později. Hepatitida C, která byla nazývána non A non-B hepatitida, protože bylo jisté, že se nejedná o žádnou z doposud známých hepatitid, byla oficiálně popsána v roce 1989 (Oancea a kol. 2020). Na přelomu 20. a 21. století byly objeveny i zbývající druhy virových hepatitid.

Ačkoliv jsou již jednotlivé hepatitidy známy, jsou objasněny jejich příčiny a následky, neztrácí onemocnění virovými hepatitidami na svém významu. Stále stojí v popředí zájmu vědeckých komunit zabývajících se jejich kontrolou, epidemiologií a možnostmi, jak před nimi společnost chránit (Fonseca a kol 2010). Současné celosvětové statistiky nasvědčují, že i když se profil zastoupení jednotlivých hepatitid v populaci změnil, stále je aktuálním ohrožením společnosti a jsou jedny z nejčastěji přenášených infekčních onemocněních ve světě. V knize Hranice virové hepatitidy (Schinazi a kol. 2003), která shromažďuje dosavadní poznatky více než 40 předních světových hepatologů, je uvedeno, že virová hepatitida B je 50 až 100krát infekčnějším onemocněním než virus HIV. Jedná se o překvapující informaci vzhledem k tomu, jak velký důraz je kladen na problematiku šíření HIV ve světě a jak málo diskutovaným

onemocněním je právě hepatitida B. Nejedná se však pouze o hepatitidu B, která představuje velké zdravotní riziko pro společnost. Stejně velké riziko přináší i výskyt hepatitidy C a její šíření především ve vyspělých státech, kde je významným zdravotním problémem a vysokou ekonomickou zátěží společnosti. Prokázané případy hepatitidy B a hepatitidy C jsou však pouze okrajem ledovce poznaného množství případů onemocnění, protože se jedná o chronická onemocnění s dlouhodobou bezpříznakovou latencí, která leckdy uniká pozornosti lékařům celé roky od nakažení jedince. Je potřeba si zároveň uvědomit, že nerozpoznaná infekce výše zmíněnými viry, je rizikem nejen pro nakaženou osobu, ale zároveň pro společnost, kde se toto onemocnění může nevědomě dál šířit a ohrozit tak mnohem více obyvatel. Zcela jiný epidemiologický profil šíření, projevů a následků zaujímá virová hepatitida A. V roce 2016 byl průměrný počet nakažených jedinců 1,4 milionů případů s více než sedmi tisíci úmrtími (Castaneda a kol. 2021). Virová hepatitida A je velmi dobře identifikovatelná již pár dní po nákaze. Jedná se o geograficky specifické onemocnění, které se vyskytuje nejvíce v rozvojových zemích a zemích s nižšími hygienickými podmínkami a sanitací. Postihuje ve velké míře Asijské země, kde byla v roce 2016 identifikována více než polovina celosvětového počtu osob nakažených HAV. Ovšem je nutné zdůraznit, že s tímto onemocněním se setkávají i vyspělé země, ve kterých dochází k propuknutí infekce cyklicky (Wasley a kol. 2008), a výskyt je zpravidla vázán na komunity mladších osob, odkud se poté nákaza šíří dál. Dostupné informace o virových hepatitidách a jejich data poukazují na skutečnost, že se nejedná o virová onemocnění týkající se společnosti pouze z globálního hlediska, ale také z hlediska regionálního, kdy jsou zaznamenána výrazná lokální ohniska výskytu nákazy i v Česku. V letech 2016–2018 došlo k propuknutí významné epidemie hepatitidy A napříč světem s 294% nárůstem případů (Fonseca a kol 2010) oproti třem předchozím letem. Tato epidemie se promítla i do epidemiologické situace v Evropě včetně Česka, kde nárůst případů koreloval s nárůstem případů onemocnění ve světě. Stejně tak, jako je věnována pozornost ostatním globálním nemocem, z dlouhodobého hlediska je asi nejdiskutovanější vir HIV, je nutné se zaměřit právě na virové hepatitidy a jejich chování. Toto poznání mě přivedlo k tématu diplomové práce. Výskyt hepatitid v Česku je aktuálním tématem, o kterém je třeba diskutovat a věnovat mu pozornost. Epidemiologická situace hepatitid v Česku není dle mého názoru z epidemiologického pohledu dostatečně popsána. V současné době je pouze velmi málo zdrojů, z kterých lze

získat informace o situaci tohoto onemocnění v Česku a data nejsou veřejnosti běžně přístupná.

V diplomové práci se zaměřuji na časoprostorovou analýzu epidemiologických dat hepatitidy A, B a C v Česku. Hlavní metodou analýzy je prostorová analýza dat, která si v posledních desetiletích získává příznivce nejen v geografických oborech, ale těší se velkému rozmachu také v oblasti zdravotnictví a epidemiologie. Ačkoliv se po dlouhá desetiletí předpokládal vztah onemocnění k místu, kde k přenosu došlo, výzkum v oblasti nemocí se více zaměřoval na interakci osoby a času a prostorový atribut byl dlouho opomíjeným faktorem. Přitom již John Snow v roce 1854 prokázal souvislost mezi výskytem onemocnění a místem jeho výskytu (Cameron, Jones 1983). Medicínská geografie a epidemiologie byly dlouhé roky vědecké obory, jejichž společným cílem bylo porozumění procesům onemocnění a hledání postupů, jak zlepšit zdravotní podmínky ve společnosti, avšak s rozdílným přístupem k danému problému. K většímu rozvoji v přístupu ke zpracování zdravotních dat došlo až s nárůstem chronických degenerativních onemocnění v populaci (Glass 2000), které se vyznačují multifaktoriální etiologií, která mimo jiné obsahuje i příčiny sociální a geografické. Díky spojení geografie a epidemiologie je možné spojit dvě zdánlivě odlišné oblasti a lépe identifikovat, vysvětlit a analyzovat jevy, které by mnohdy ani nebylo možné identifikovat pouhým měřením. Velice dobrým příkladem využití a pochopení významnosti prostorové analýzy dat je výzkum Pleydella a kol. (2004), který se zabýval přenosem a výskytem vajíček parazita *Echinococcus multilocularis* a prokázal významný vliv prostorové distribuce parazita na výskyt onemocnění. Prostorovými analýzami lze identifikovat nejenom prostorovou závislost výskytu onemocnění, ale lze také analyzovat, v jaké míře k výskytu onemocnění v daném prostředí dochází, a identifikovat tzv. horká místa (místa s vysokým výskytem daného jevu oproti okolnímu prostředí). Velice dobrým příkladem využití metody je prostorová studie incidence hepatitidy A v Turecku (Dogru a kol. 2017), kde bylo ukázáno využití GIS jako účinné techniky pro detekci místních modelů hepatitidy A (dále HAV). Uvedený článek byl inspirací pro tuto práci.

Cílem diplomové práce je analyzovat výskyt hepatitidy A, B a C v Česku z pohledu prostoru a času a zhodnotit epidemiologickou situaci u nás za posledních 19 let. Každá z těchto virových hepatitid je specifická ve způsobu přenosu, geografické distribuci a závažnosti onemocnění. Stanoveny byly tři dílčí cíle, teoretický,

empirický a praktický, na jejichž základě je celá diplomová práce strukturovaná. Prvním teoretickým cílem je popsat epidemiologickou situaci a dosavadní poznatky o výskytu a šíření hepatitid ve světě, Evropě a Česku. V práci je provedena podrobná rešerše především zahraniční literatury a na základě dostupných mezinárodních dat je představena incidence a vývoj onemocnění jednotlivých hepatitid. Druhým empirickým cílem práce je na základě podrobných dat o incidenci hepatitidy A, B a C v Česku na úrovni okresů provést analýzu a detailně popsat vývoj těchto onemocnění na našem území. Třetím praktickým cílem práce je přehledně získaná a analyzovaná data prezentovat v podobě online mapové aplikace.

Empirická část diplomové práce je zaměřena na kvantitativní analýzu dat o incidenci hepatitidy A, B a C v Česku za roky 2000–2019. Jelikož se jedná o data infekčních onemocnění, spadají k povinnému hlášení Státnímu zdravotnímu ústavu České republiky. O data bylo zažádáno prostřednictvím oficiální žádosti na Státním zdravotním ústavu ČR, který spravuje informační systém infekčních onemocnění (ISIN). Pro analýzy bylo využito dat za hepatitidy A, B a C v celkovém počtu 36 311 případů. Data jsou zakódována pro jednotlivé okresy, pohlaví, datum nahlášení a souvislost při níž k přenosu infekce došlo. Data jsou analyzována zprvu základními exploračními analýzami a následně jsou využity metody prostorové analýzy. Základní explorační analýzy s daty jsou prováděny v programu IBM SPSS Statistics 25 a v programu MS Excel pro Mac. Pro prostorové analýzy je využit program ArcMap 10.3. Vybraná data nejprve jsou nejprve analyzována pomocí analýzy globální prostorové autokorelace, kdy je zjišťována míra prostorového shlukování jednotlivě u každé z hepatitid. Následně je provedena lokální analýza LISA, která umožňuje identifikovat místa s vyšší incidencí onemocnění. Získané výsledky jsou pro větší možnost sdílení a šíření prezentovány v online webové mapové aplikaci vytvořené pomocí nástroje ArcGIS Web App Builder od ESRI. Tato aplikace přibližuje v podobě kartogramů rozmístění hepatitid v prostoru i čase a díky doplňkovým vyskakovacím oknům umožňuje získat přesné informace o epidemiologické situaci hepatitid v každé územní jednotce.

Empirický výzkum zaměřený na detailní analýzu výskytu hepatitid v Česku se snaží zodpovědět čtyři výzkumné otázky. První výzkumnou otázkou je, za je výskyt hepatitid v Česku ovlivněn věkovou strukturou populace či nikoliv. Analýzy v této práci jsou prováděny na základě věkové standardizace a pro porovnání i metodou jednoduchého

přepočtu na incidenci, bez využití věkové struktury. Na základě těchto výsledků je hodnoceno, zda je v případě dat za hepatitidy vhodné využít věkovou standardizaci, či bude výsledek shodný s nestandardizovanými daty. Druhá výzkumná otázka se již týká vlastní prostorové analýzy, která se ptá, zda-li dochází k prostorové souvislosti výskytu jednotlivých hepatitid na úrovni okresů, či je jejich výskyt náhodný. Další dvě výzkumné otázky se již na základě výsledků prostorových analýz zaměřují na jednotlivé virové hepatitidy. V případě hepatitidy A, zda je možné identifikovat sezónní výkyvy výskytu hepatitidy A v Česku a zda je tento trend kopírován v okresech stejně tak, jako je tomu na základě prostudované literatury ze zahraničí. Poslední výzkumná otázka se snaží zjistit, v jakých oblastech Česka je možné identifikovat nejvyšší koncentraci případů hepatitidy C.

V souladu se stanovenými cíli je diplomová práce je rozdělena na teoretickou část založenou na rešerši odborné literatury a praktickou část vycházející z analýzy získaných dat o hepatitidách v Česku. Úvod teoretické části se věnuje epidemiologii jednotlivých hepatitid na základě rešerše studované literatury. Jednotlivé hepatitidy jsou popsány z klinického pohledu a shrnují jejich etiologii, projevy, způsoby přenosu a možnosti léčby. Druhá část teoretické práce je věnována epidemiologii hepatitid a jejich šíření ve světě, Evropě i Česku. Na základě dostupných dat, především z databází WHO a ECDC, je analyzován vývoj HAV, HBV, HCV a jsou popsány světové i regionální problémy, kterým je nutné v současné době čelit v rámci boji proti šíření hepatitid. Na základě zjištění v teoretické části práce jsou na jejím závěru formulovány výzkumné hypotézy, které budou v praktické části hodnoceny. V další části je představeno zpracování a úprava dat pro jednotlivé analýzy a metodika práce. Nejprve je zhodnocen význam prostorové analýzy v oblasti epidemiologických dat a dále jsou představeny konkrétní metody, které jsou v této práci využity. Praktická část je věnována z počátku exploračním analýzám za jednotlivé hepatitidy v Česku, jejich incidenci z pohledu času a prostoru. Navazují analýzy globální a lokální prostorové autokorelace, kdy jsou data analyzována za jednotlivé druhy hepatitid v daných časových obdobích. Součástí analytické části je i představení online webové mapové aplikace v programu ArcGIS Web App Builder, která přehledně a srozumitelně shrnuje mnou analyzovaná data a získané výsledky.

## 2 ETIOLOGIE HEPATITID

Virové hepatitidy jsou onemocnění postihující jaterní tkáň a vedoucí k závažným zdravotním komplikacím jedince. Každý z těchto virů je specifický svým přenosem, závažností a rozšířením ve světě. V následujících kapitolách jsou představeny hepatitidy A, B a C, jejich stručná historie, etiologie, diagnostika a způsoby léčby. Na závěr jsou pro úplnost zmíněny další hepatitidy, které však nebudou předmětem následné analytické části diplomové práce.

### 2.1 Hepatitida A

Hepatitida A je zánětlivé onemocnění jater způsobené RNA virem hepatitidy A. K jeho objevení došlo v roce 1973 dr. Feinstonem, který detekoval částice viru HAV ve stolici (Castaneda a kol. 2021). Jeho historie ale sahá daleko do historie před jeho poznáním. Hepatitida A je jedna z nejdéle poznanych onemocnění v lidských dějinách. Již tisíce let před naším letopočtem jsou zaznamenány vlny pandemie na území Číny či Babylonu (Fonseca a kol. 2010). V oněch časech samozřejmě nemůžeme hovořit o viru HAV jako takovém, nicméně ze studie historických pramenů, které popisují charakteristické rysy průběhu nemoci, bylo možné zpětně identifikovat a s vysokou pravděpodobností poukázat právě na virus HAV. Posuneme-li se dále do novodobější historie, největší pandemie HAV infekce se pojí s velkými válečnými konflikty. Nejvíce zaznamenaných případů je spojeno s 2. světovou válkou (Fonseca a kol. 2010), kdy za velkou prevalenci onemocnění stojí především zhoršené hygienické podmínky. V posledních desetiletích se profil příčin šíření HAV změnil. K přenosu onemocnění dochází především konzumací kontaminované potravy, jak tomu bylo například v Šanghaji v roce 1988 (Castaneda a kol. 2021), kdy se po konzumaci syrových krabů postupně nakazilo okolo 300 tisíc obyvatel. Tato pandemie je považována za největší v moderních dějinách. Ročně se virem HAV nakazí přes 1,4 milionů obyvatel, což způsobuje významný podíl morbidit ve světě především u osob ve vyšším věku (Stefan Mauss a kol. 2016).

Hepatitida A je infekční onemocnění, jehož průběh závisí na mnoha faktorech a může od mírných příznaků progredovat do závažných až život ohrožujících stavů. Oproti ostatním virovým hepatitidám, o kterých bude pojednáváno níže, je HAV typická akutním průběhem onemocnění, které jen ve velmi málo případech přechází do chronicity (Feldman a kol. 2015). Hepatitida A je infekce přenosná fekálně-orální

cestou. Striktně se nemusí jednat vždy o syrové potraviny, k přenosu dochází i v případě špatně tepelně opracovaných surovin, či kontaminovanou vodou. HAV se také objevuje v prostředí s nižšími hygienickými standardy, špatnou či chybějící sanitací, typickou především pro rozvojové státy světa. Jedná se o komunitní onemocnění, je tedy velice často také přenášeno prostým kontaktem osob včetně všech forem sexuálního kontaktu, nejčastěji u mužů majících sex s muži. Velmi zřídka je virus přenášen kontaminovanými krevními deriváty (Brundage 2006).

Po nakažení jedince jedním ze zvýše zmíněných vektorů, dochází k rozšiřování infekce v organismu. Po uplynutí inkubační doby, která je stanovena na přibližně 28 dnů, dochází k propuknutí onemocnění. Klinicky se infekce HAV může projevovat jak asymptomaticky, tak i symptomaticky, v závislosti na věku infikované osoby (Urbánek 2017; Feldman a kol. 2015). S rostoucím věkem nakažené osoby se zvyšuje pravděpodobnost symptomatického průběhu onemocnění. Například u dětí do šesti let věku dochází k symptomatické formě HAV pouze v necelých 50 % případech, ovšem u dospělých osob je to již více než v 70 % případů (Zakim a kol. 2006). Mezi typické symptomy můžeme zařadit především horečku, nauzeu, zvracení a abdominální bolest. Velice častým projevem onemocnění je ikterus kůže, který se projevuje ve více než polovině všech případů. Zároveň se stoupající pravděpodobností symptomatického průběhu onemocnění, stoupá společně s věkem i závažnost průběhu onemocnění. Stále závažnější průběh hepatitidy A u starších jedinců může být zapříčiněn nižší schopností regenerace jaterní tkáně, zvýšenou komorbiditou a sníženou imunitní funkcí jedinců (Feldman a kol. 2015). Tyto projevy onemocnění HAV mohou trvat týdny až měsíce, průměrný medián délky onemocnění se udává kolem 8 týdnů (Urbánek 2017).

Z počátku onemocnění je obtížné rozlišit HAV od jiných forem hepatitid. Nejspolehlivější detekcí tak již po mnoho let zůstává detekce viru v laboratoři. Diagnostika je založena na laboratorních metodách. Již pět dní před projevením symptomů je možné virus izolovat ze stolice nakažené osoby a zůstává detekovatelný až 14 dní po projevu ikteru, u dětí a imunosupresivních pacientů tato doba může být i delší (Mauss a kol. 2016). Na rozdíl od hepatitidy B a C nezpůsobuje HAV chronické jaterní onemocnění a pouze ve výjimečných případech má fatální následky. Pro mírnější formy akutní hepatitidy A je klíčová symptomatická terapie, dostatečný odpočinek, léčba nauzey a zvracení a hydratace. Ve většině případů není nutností během léčby

dodržovat dietní opatření. V těžších případech onemocnění, které se projevují mj. jaterní encefalopatií, je nutností hospitalizace v nemocnici a léčba specifickou medikací (Zakim a kol. 2006). Nicméně dle dostupných informací se jedná pouze o jednotlivé případy. Ve většině případů onemocnění hepatitidou A dochází ke spontánní eliminaci infekce, s doživotní imunitou pro jedince (WHO 2021).

Onemocnění hepatitidou A je v endemických oblastech světa stále nejrozšířenější infekcí a je hrozbou pro cestovatele, kteří si ji mohou přivést domů. Studie Julien Beauté a kol. (2018), která se zaměřila na hodnocení rizika nákazy hepatitidou A v zahraničí, prokázala, že v letech 2009 až 2015 si evropští turisté přivezli onemocnění virem HAV z endemických oblastí ve více než 5 tisících případech. Jedná se tedy o 27,8 % všech potvrzených případů infekční HAV ve sledovaném období a státech. Profylaxe vakcinací je proto jednou z nejdůležitějších praktik. Nejrozšířenější krátkodobou technikou vakcinace je pasivní imunizace pacienta HAV imunoglobulinem. Jedná se o jednorázové očkování poskytující krátkodobou, avšak účinnou ochranu cestovatele (Zakim a kol. 2006). Samozřejmostí na cestách je dostatečná bdělost, zvýšená hygienická péče, konzumace pouze očištěného či dostatečně uvařeného jídla apod.

Vakcinace proti hepatitidě A probíhá od roku 1995, kdy došlo ke schválení první vakcíny (Mauss a kol. 2016). Nejedná se o povinný krok, profylaxe je doporučována rizikovým skupinám obyvatel, např. cestovatelům do rizikových oblastí, uživatelům drog, HBV, HCV, HIV pozitivním jedincům aj. (Zakim a kol. 2006). V České republice je možné aplikovat vakcínu v dětství v rámci povinné imunizace. Účinnost vakcinace je téměř stoprocentní během jednoho měsíce po aplikaci, doporučeny jsou 2 dávky s doporučeným odstupem šest až osmnáct měsíců po první dávce (Mauss a kol. 2016). Celosvětově je rozšířeno podávání inaktivovaných vakcín, v Číně je běžně rozšířeno podávání aktivní vakcíny. Do května roku 2019 se do imunizace dětí v rizikových skupinách zapojilo či chystalo zapojit celkem 34 zemí (WHO 2021).

## **2.2 Hepatitida B**

Od objevení hepatitidy B uplynulo již 50 let, avšak s téměř 260 miliony nakažených jedinců ročně zůstává i nadále závažným zdravotním problémem ve světě. Se současným pokrokem medicíny je možné trvalou supresí viru snižovat morbiditu a mortalitu osob infikovaných hepatitidou B. Nicméně stále není v našich silách toto

onemocnění vyléčit (Paccoud a kol. 2019). Předpokládá se, že až 40 % mužů a 15 % žen, kteří se perinatálně virem hepatitidy B nakazili, zemřou na jaterní cirhózu či HCC. Od roku 1981 je dostupná efektivní vakcína, která způsobila znatelný úbytek nových případů HBV, ale i přes tuto účinnou profylaxi se odhaduje, že až u 30 % světové populace je možné sérologicky odhalit současnou či proběhlou infekce virem HBV (Trépo a kol. 2014).

Hepatitida B (dále také HBV) je parenterálně přenosné virové onemocnění postihující jaterní tkáň, vedoucí k chronickému jaternímu onemocnění. Jedná se o obalený DNA virus z čeledi Hepadnaviridae, dosud rozdělený do devíti genotypů. Genotypy jsou geograficky závislé, v evropských zemích se jedná především o genotypy A a C (Hůlek, Urbánek 2018). Stejně tak jako hepatitida C může vést v neléčené formě ke vzniku jaterní cirhózy s následným rozvojem hepatocelulárního karcinomu (WHO 2021). Vyskytuje se ve dvou formách – akutní a chronická.

Přenos hepatitidy B je charakteristický pro jednotlivé oblasti světa. Nejrozšířenějším způsobem přenosu HBV ve vyspělých státech je sdílení infekčních jehel a ostatního instrumentária mezi uživateli intravenózních drog a sexuální styk. V rozvojových zemích dochází nejčastěji k přenosu infekce z matky na dítě při porodu, tzv. vertikálně. Dále je zde rozšířen přenos HBV i cestou transfuzních přípravků, a to v souvislosti s nižším či chybějícím systémem kontroly krevních derivátů (Hůlek, Urbánek 2018). Virus je také možné přenést na jednice během zdravotních, chirurgických či dentálních výkonů, stejně tak jsou v riziku osoby podstupující tetování. Hepatitida B přechází v chronickou fázi u méně než 5 % infikovaných dospělých jedinců, nicméně infekce při porodu či v dětství vede ke chronicitě přibližně v 95 % případů. Perinatální přenos infekce HBV či přenos v pozdějším období je nejrizikovějším faktorem především ve vysoce endemických oblastech světa. WHO udává, že nejrizikovějším obdobím dítěte je prvních 5 let jeho života, kdy k přenosu dochází i v dětských kolektivech – z neinfekčního na infekční dítě (WHO 2021).

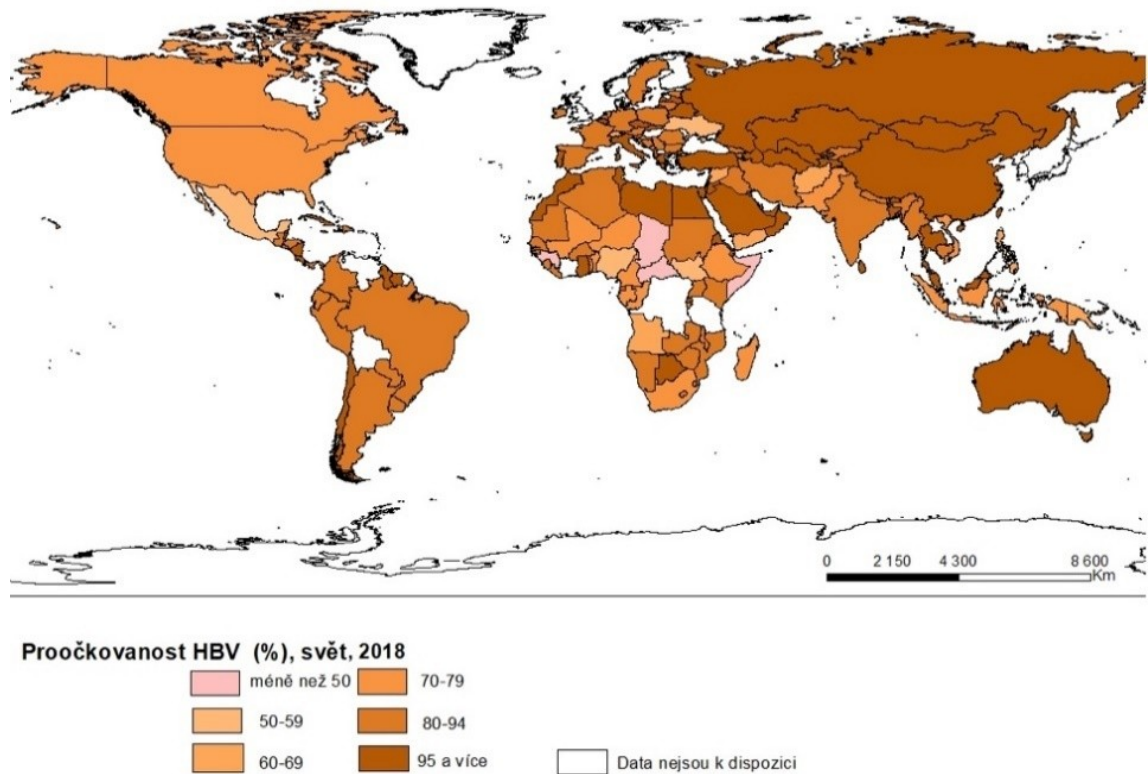
Projevy onemocnění hepatitidou B jsou závislé na průběhu onemocnění. Většina akutních onemocnění HBV je asymptomatická, u dospělých jedinců se projevuje ikterus kůže jen přibližně v 30 % (Aspinall a kol. 2011). HBV je tedy častěji bezpříznakovým onemocněním. U některých infikovaných jedinců však dochází k akutním projevům onemocnění propagujících se ikterem kůže a bělma, tmavou močí,

slabostí, nechutenstvím a abdominální bolestí (WHO 2021). Akutní fáze je většinou charakteristická mírným průběhem s vysokou pravděpodobností spontánní eliminace viru hepatitidy. Do chronické fáze, která je definována jako onemocnění probíhající déle než 6 měsíců, přechází hepatitida B cca ve 20 % neléčených případů, nejčastěji u pacientů se sníženou imunitou organismu a u novorozenců (Hůlek, Urbánek 2018).

Jak již bylo zmíněno výše, HBV je ve velké míře zprvu bezpříznakovým onemocněním, u nakaženého jedince dochází k detekci viru až v pozdějších fázích onemocnění, které jsou doprovázeny symptomy. V tu chvíli se však už ale jedná o rozvinuté jaterní onemocnění s postižením jaterní tkáně (WHO 2021). Detekce viru je stejně jako u hepatitidy A laboratorní záležitostí. V průběhu akutní infekce je možné laboratorně detekovat povrchový antigen HBsAg a antigen HBeAg, které jsou doprovázené zároveň zvýšením protilátek IgM. Při úspěšné odpovědi imunitního systému dochází k vymizení HBeAg, HBsAg a tvorbě protilátek na tyto antigeny. Pokud však antigeny HBsAg v séru přetrvávají i po dobu 6 měsíců po detekci viru, je zřejmé že tělo nedokázalo virus HBV eliminovat, a hovoříme již o chronické formě HBV (Aspinall a kol. 2011). Léčba HBV se odvíjí dle rozdílného průběhu onemocnění. Léčba akutní hepatitidy B nevyžaduje antivirotickou terapii, nejdůležitějším krokem je léčba symptomů, zajištění adekvátní výživy a tekutin jako prevence celkového kolapsu organismu (WHO 2021). Medikamentózní terapii vyžadují pouze specifické případy. Chronická HBV je léčena antivirotiky. Léčba chronické hepatitidy ovlivňuje další průběh onemocnění a zpomaluje rozvoj závažnějších postižení organismu (jaterní cirhóza a její dekompenzace či hepatocelulární karcinom) a z dlouhodobého hlediska zvyšuje naději dožití jedince. I včasná léčba neznamena úplné zbavení se viru, ale pouze potlačuje jeho replikaci v organismu a léčba tak probíhá po celý zbytek života nemocného (Hůlek a Urbánek 2018). Především v rozvojových zemích světa je léčba HBV ekonomicky náročnou záležitostí. V roce 2016 trpělo celosvětově HBV infekcí přibližně 27 milionů lidí, pouze čtyři a půl milionů nakažených však dostalo adekvátní terapií. V rozvojových zemích většina nemocných přežívá pouze několik měsíců od diagnostikování HBV, ve vysoce příjmových státech světa je prognóza o poznání lepší. Existuje několik možností, jak je možné následné poškození jater a přidružená onemocnění (nejčastěji hepatocelulární karcinom) řešit. Do úvahy se dostává chirurgické řešení, chemoterapie a v indikovaných případech transplantace jater, která může prodloužit život o několik let (WHO 2021).

Prevence hepatitidy B je dlouhodobě jedním z prioritních cílů WHO. Celosvětově probíhající kampaně o očkování jedinců snížily počet chronicky HBV pozitivních dětí do pěti let od narození z prevalence 5 % (roky 1980–2000, před začátkem vakcinace) na méně než 1 %, 2019 (WHO 2021).

Obrázek 1: Světová proočkovanosť vakcínou proti HBV, rok 2018.



Zdroj: WHO databáze, vlastní zpracování

Bezpečná vakcína obsahující inaktivovaný antigen HBsAg je dostupná od 80. let dvacátého století (Aspinall a kol. 2011). Dle doporučení WHO by mělo být očkování proti HBV zahájeno co nejdříve po narození, v ideálním případě do 24 hodin od porodu, následované dvěma dalšími dávkami v předem definovaných obdobích jedince. V roce 2019 bylo celosvětově pokryto třemi dávkami vakcíny celkem 85 % světové populace. Nicméně tuto úspěšně aplikovanou celosvětovou strategii zvyšují právě vyspělé státy, kdy ve stejném roce bylo pokryto počáteční dávkou 43 % novorozenců z celkového počtu vakcinací. Naproti tomu proočkovanosť afrického regionu v tomto roce dosahovala pouze 6 % (WHO 2019). Na obrázku č. 1 je znázorněna světová proočkovanosť proti HBV v roce 2018. Dle východisek a doporučení Světové zdravotnické organizace by měly být očkování přednostně rizikové skupiny obyvatel, do kterých se řadí osoby vyžadující léčebnou terapii krví a krevními deriváty,

pacienti podstupující hemodialyzační léčbu či osoby vyžadující transplantaci orgánu. Dále se jedná o osoby užívající návykové látky s parenterální aplikací, vězně a jedince s vyšší promiskuitou. V neposlední řadě by mělo být upřednostněno očkování zdravotnických pracovníků a ostatních zaměstnanců, kteří jsou ve svém povolání vystaveni riziku přenosu infekce. Do mnoha zemí je cestovatelům povolen vstup pouze po předložení potvrzení o absolvování plné vakcinace proti viru HBV (WHO 2021).

V Evropě již 27 zemí přijalo doporučení WHO ohledně vakcinace proti hepatitidě B v dětství. V roce 2017 pouze tři země neměly univerzální očkovací strategii (Dánsko, Finsko, Island) a jedna země (Švédsko) byla v tuto dobu ve fázi implementace programu. Důvodem, proč některé země zatím nepřijaly očkovací strategii, je velice nízký až endemický výskyt HBV ve společnosti. Pro tyto země by byly náklady spojené se zavedením národních očkovacích programů ekonomicky nevýhodné (Stasi a kol. 2020). Proočkovanost dosahovala v sedmi zemích hranice 95 %, což je zároveň hranice stanovená WHO pro vakcinaci proti HBV v evropských zemích do roku 2020 (ECDC 2021).

### **2.3 Hepatitida C**

První existence viru byla zaznamenána již v roce 1975, kdy již byly identifikovány hepatitidy A i B, ovšem mnoho případů posttransfuzních onemocnění nekorelovalo s dosud již známými viry. Nově objevený vir proto dostal název non-A non-B hepatitida. Později, v roce 1989, se podařilo vědcům Houghton a kol. popsat a identifikovat genom tohoto virového onemocnění, které dostalo oficiální název HCV virus. Zmínění vědci za tento objev v roce 2020 obdrželi Nobelovu cenu za fyziologii a medicínu (Oancea a kol. 2020). Od doby objevení hepatitidy C bylo možné zavést screening krevních preparátů, které do té doby tvořily nejsignifikantnější příčinu přenosu HCV. V posledních dekádách se profil infikovaných osob změnil a v současnosti je v největší míře rozšířená u uživatelů intravenózních drog a mužů praktikujících homosexuální sex (Westbrook, Dusheiko 2014). Hepatitida C je známá jako jedna z hlavních příčin vedoucích k chronickému jaternímu onemocnění. Je také hlavní příčinou vzniku rakoviny jaterních buněk (WHO 2021). V současnosti je HCV celosvětovým zdravotním problémem s více než 70 miliony chronicky infikovaných osob a 440 000 úmrtí ročně (Trépo 2021).

Projevy hepatitidy C se liší v závislosti na tom, zda se jedná o akutní či chronické onemocnění virem HCV. Za akutní hepatitidu C je považována infekce virem HCV do 6 měsíců před manifestací. Je diagnostikována jen vzácně (necelých 15 % z celkového počtu infekcí), protože u většiny případů probíhá asymptomaticky, případně jsou příznaky jen velmi mírné. Nespecifickými klinickými příznaky jsou únava, svalové bolesti, nechutenství aj. Ikterus se manifestuje v méně než 25 % akutní hepatitidy C (Mauss a kol. 2016). Pokud imunitní systém není schopen eliminovat akutní HCV do 6 měsíců po expozici virem, hovoříme již o chronické hepatitidě C. Tato forma onemocnění vyžaduje specifickou monitoraci a léčbu především z důvodu možného rizika vzniku jaterní cirhózy a dalších komplikací (Boldeanu a kol. 2020). U akutní HCV dochází ke spontánní eliminaci viru u menšiny případů. Benjamin Maasoumy a kol. uvádí, že u 54–86 % případů dospělých jedinců dochází ke konverzi akutní hepatitidy C do chronické formy. U chronické HCV ke spontánní eliminaci dochází velmi zřídka, vede k jaterní fibróze, progreduje v jaterní cirhózu, která se objevuje u 15–56 % pacientů s chronickou hepatitidou C (Maasoumy a kol. 2012). Chronická HCV je mnohem častější formou, ve velké míře bezpříznakovou, která se projeví až v pokročilých stádiích onemocnění jater (Hůlek, Urbánek, 2018).

Mezi rizikové faktory výše zmíněné progresy chronické hepatitidy C ve vážné, život ohrožující onemocnění je délka trvání infekce, stupeň fibrózy jater a věk. Pravděpodobnost progresy jaterní fibrózy v jaterní cirhózu je dlouhodobý proces, zvyšující se exponenciálně s rostoucím věkem (Seeff 2002). Stále však není jasně objasněno, proč je mechanismus progresy jaterní cirhózy rychlejší právě u starších pacientů. Nejvíce HCV pozitivních jedinců vyvine obraz jaterní cirhózy kolem 65. roku života. Mezi další faktory, které se podílí na rychlosti rozvoje jaterní cirhózy, patří genetika a pohlaví, kdy u žen dochází k pomalejší progresi jaterní fibrózy, nejspíše z hormonálních důvodů (Maasoumy a kol. 2012).

Dalšími faktory, které přispívají k závažnějšímu průběhu chronické HCV a její rychlejší progresi, jsou etnický původ nemocného, inzulinová rezistence a diabetes, nealkoholická steatohepatitida, steatóza jater, obezita a pohyb, duální infekce, konzumace alkoholu a konopí. Za jeden z hepatoprotektivních faktorů, o kterém se v posledních letech hodně diskutuje, je pití kávy (Urbánek 2017).

Hepatitida C patří mezi onemocnění přenášené krevní cestou. Mezi hlavní zdroje infekce až donedávna patřily krevní transfuze a její deriváty, stejně tak jako jiná léčiva z nich připravovaná. S příchodem povinného testování dárců krve na anti-HCV se tento typ přenosu rapidně snížil (Shiffman, 2018). V současné době je hlavním způsobem přenosu infekce nitrožilní užívání drog, které je především ve vyspělých zemích narůstajícím problémem. Za přenosem infekce nozokomiální cestou je nejčastěji znovu užívané, nedokonale sterilované instrumentarium, týká se to především rozvojových zemí. Je však nutné zdůraznit, že ve způsobech přenosu infekce HCV hrají významnou roli také geografické rozdíly a vyspělost jednotlivých států. Dále budou zmíněny pouze nejčastější mechanismy přenosu infekce. Perkutánním přenosem, kdy dochází k porušení kožní bariéry, je přenášeno v současnosti až 66 % všech případů HCV, a jedná se tak o nejefektivnější způsob přenosu (Urbánek, 2017). Mezi nejčastější mechanismy přenosu patří: přenos viru transfuzními přípravky, dialyzační léčba, nozokomiální přenos a nitrožilní užití drog. Mezi skryté parenterální přenosy pak můžeme zařadit různé invazivní techniky, např. tetováž při nedodržení základních hygienických opatření, akupunkturu, piercing aj.

Cesta přenosu infekce krevními deriváty byla až do 90. let minulého století nejrozšířenějším způsobem přenosu infekce. Nejspíš nejznámější generací osob nakažených HCV virem je takzvaná „baby boomer“ generace (Waridibo a kol. 2016). Jedná se o generaci lidí, kteří se narodili v USA mezi roky 1945–1965. Jedná se o kohortu osob, která byla vystavena vysokému riziku přenosu HCV krevními deriváty, stejně tak je možné sem zařadit uživatele intravenózních drog. Od srpna roku 2012 proto Centrum pro prevenci a kontrolu onemocnění (CDC, 2021) zavedlo povinný screening osob narozených v tomto období. Téměř 77 % všech infikovaných osob v USA je právě kohortou narozenou v tomto časovém rozmezí, přičemž se odhaduje, že až 60 % těchto infikovaných osob o svém onemocnění neví. Do 70. let minulého století tvořila posttransfuzní HCV 33 % celkového počtu zaznamenaných případů (Urbánek, 2017). Po zavedení povinného testování dárců krve na protilátky hepatitidy B (HBsAg) došlo ke snížení počtu případů posttransfuzní HCV (v té době ještě neznámá a označovaná non-A non-B hepatitida) o více než 20 % (Shiffman, 2018). K dalšímu snížení došlo s objevem HIV infekce a vyřazením rizikových skupin osob z dárcovství krve, stejně tak jako později zavedené povinné testování anti-HIV. V roce 1989 došlo k objevu HCV a riziko posttransfuzní infekce virem HCV se ještě

více snížilo. Důvodem tohoto poklesu případů bylo zavedeno testování na reaktivitu anti-HCV u všech dárců krevních přípravků (Urbánek, 2017). Screening transfuzních přípravků na anti-HCV reaktivitu byl u nás zaveden v roce 1992 a je uzákoněn vyhláškou 143/2008 Sb. (Zákony pro lidi 2018). V současnosti se v Česku přenos HVC transfuzní mi přípravky pohybuje u 0 % (Urbánek 2017). Naprosto opačná situace je zaznamenávána v rozvojových státech světa. Zde v důsledku několika faktorů, mezi které patří zejména vysoká prevalence hepatitidy C v populaci, nedostatečný až chybějící screeningový program dárců krve a malé množství dobrovolných dárců krve, dochází k tomu, že je přenos infekce HCV transfúzními přípravky stále rozšířený (Shiffman 2018).

Přenos HCV viru u dialyzovaných pacientů není ničím ojedinělým a zvyšuje riziko morbidity a mortality u nemocných osob. Dle prof. Urbánka je prevalence HCV přímo úměrná době jejich zařazení do hemodialyzačního procesu a množství krevních derivátů, které obdrželi (Urbánek 2017). Nicméně v současnosti takovýto přenos infekce stále klesá a je individuální pro jednotlivé regiony. Studie Michaela Jadouli a kolektivu publikovaná v roce 2019 se zaměřila na analyzování dialyzačních záznamů z let 1995 až 2015. Prevalence přenosu HCV za toto sledované období u hemodialyzovaných pacientů činila celkem 10 % z celkového počtu ošetřovaných osob a prevalence se pohybovala od 4 % v Belgii, přes 5 % v zemích severní Evropy, v Saudské Arábii dosahovala 30,3 % a v Egyptě až 71 %. Přenos HCV u hemodialyzovaných pacientů je způsoben buď vlastní procedurou, nebo uspořádáním a režimem hemodialyzačních prostor, kde je nutné oddělit pacienty HCV pozitivní a HCV negativní. Dále se může na přenosu infekce podílet ošetřující personál, který se často stává vektorem infikované krve mezi pacienty (Urbánek 2017).

Nozokomiální přenos infekce HCV má dlouhodobě klesající tendenci. Hlavním mechanismem přenosu HCV je nedodržování základních opatření vedoucích k zamezení kontaktu tělesných tekutin jednotlivých pacientů, ať už se jedná o nedokonale sterilizované přístroje a pomůcky, sdílené infuzní léky, roztoky, nedodržování užívání ochranných prostředků aj. (Urbánek 2017). Dále je nezbytné do této skupiny nozokomiálního přenosu infekce HCV zařadit také přenos infekce z pacienta na zdravotníka a opačně, ze zdravotnického pracovníka na pacienta. K takovému přenosu nemusí docházet pouze v nemocnicích, ale můžeme se s ním velmi často setkat v ordinacích zubních lékařů a na dentální hygieně. Americká studie,

kteřá hodnotila prevalenci HCV v pracovníků 13 zubních klinik, potvrdila přítomnost viru HCV u 4 % pracovníků z celkového počtu 196 vyšetřených osob (Kochlamazashvili a kol. 2019). Přenos infekce závisí na mnoha faktorech, například délce expozice, hloubce poranění či typu nástroje, který zranění způsobil. Nejeřektivnější přenosy infekce jsou spojeny s použitím dutých jehel většího kalibru, např. punkčních jehel (Urbánek 2017). Jak již bylo předesláno, přenos infekce ze zdravotníka na pacienta je vzácný a týká se pouze několika případů. V současnosti neexistuje zákon či nařizení, který by zakazoval HCV pozitivním zdravotníkům vykonávat jejich zaměstnání.

Infekce virem HCV u uživatelů nitrožilních drog patří mezi významný způsob přenosu. Dle prof. Urbánka dochází nejčastěji k přenosu infekce v prvním roce užívání nitrožilních drog. Tito uživatelé tvoří přibližně 70–80 % narkomanů z celkového počtu infikovaných uživatelů intravenózních drog. V roce 2017 se dle odhadů jednalo o 10 milionů infikovaných uživatelů intravenózních drog, především mladších jedinců, nicméně mnoho osob o svém nakažení ani neví (Taherkhani a Farshadpour 2017). S narůstajícím počtem případů užívání drog krevní cestou narůstá i důležitost screeningu rizikové populace a prevence onemocnění. Dle cílů WHO (2016) eliminovat výskyt hepatitidy B a C do roku 2030 je mj. hlavním úkolem zajistit uživatelům injekčních drog dostatek jednorázových sterilních prostředků k jejich aplikaci. Již v roce 2014 WHO odhadovala distribuci 20 sterilních jehel na osobu užívající drogy ročně. Do roku 2030 by to mělo být až 330 kusů. Dle modelové studie publikované v roce 2019 časopisem Lancet (Degenhardt a kol. 2016) byla celosvětová prevalence infikovaných osob užívajících intravenózní drogy 8 % a předpokládá se, že by se toto množství na základě cílů WHO eliminovat HCV do roku 2030 mohlo snížit o 43 % v závislosti na regionu. Ve vyspělých státech jsou tyto predikce velice slibné a očekává se 79% snížení počtu případů, v rozvojových státech se předpokládá snížení o 38 %. Je nutné doplnit, že přenos infekce neprobíhá pouze kontaminovanými injekčními stříkačkami. Zdrojem mohou být další komponenty a instrumentárium sloužící k přípravě injekční dávky.

Přenos HCV infekce z matky na dítě je v porovnání s ostatními přenosy velice nízký, pokud se však zaměříme výhradně na dětskou populaci, stal se tento přenos díky implementací screeningu krve a krevních derivátů jedním z nejsignifikantnějších mechanismů přenosu onemocnění u dětí (Roberts a Yeung, 2002). Prevalence infekce

HCV u těhotných žen je přibližně 0,1 % až 2,4 %, v závislosti na sledovaném regionu světa. Přenos infekce je ovšem možný pouze u infikovaných matek, u nichž dochází k akutní formě virémie a je možné detekovat HCV RNA virus v séru, nicméně i v tomto případě je podíl infikovaných potomků mezi 4 % a 7 % (Roberts, Yeung, 2002). K vyššímu riziku nákazy dochází v případě, že je u matky přítomna nejen infekce virem HCV, ale zároveň HIV, v takovémto případě je přibližně dvojnásobné. V Česku je v případě infekční rodičky dle standardu Evropské pediatrické společnosti prováděn porod císařským řezem (Urbánek, 2017).

Přenos infekce pohlavním stykem u heterosexuálních párů je velice ojedinělý. K vyššímu riziku přenosu infekce může docházet u sexuálního kontaktu s více partnery, praktikováním agresivního sexuálního kontaktu a nechráněným stykem, při kterém dochází k traumatizaci sliznice (Mauss a kol. 2016). I zde však lze identifikovat významnější rizikové skupiny. V posledním desetiletí byly zaznamenány významnější přenosy HCV při sexuálním kontaktu mužů majících sex s muži (MSM). Na základě prevalence protilátek HCV u MSM v Evropě bylo prokázáno, že sexuální kontakt mezi muži je významným rizikovým faktorem (Boesecke a kol. 2015).

Diagnóza akutní nebo chronické hepatitidy C vyžaduje obvykle testování přítomnosti dvou protilátek v séru HCV (anti-HCV) a HCV RNA. K rozlišení akutní a chronické formy HCV přispívá detekování hladiny sérového ALT, které je několikanásobně zvýšené. Dále při diagnostice záleží na klinické prezentaci onemocnění, přítomnosti symptomů. Pokud se jedná o akutní formu HCV, je možné detekovat HCV RNA již dva týdny po expozici viru HCV. Anti-HCV protilátky obvykle nejsou detekovatelné prvních 8–12 týdnů (Ghany a kol. 2009). Následným vyšetřením, které odhaluje míru poškození jater, jsou hojně využívána jaterní biopsie a neinvazivní transientní elastografie. Jaterní fibróza je velmi dobrým prekurzorem určujícím postižení jater a rozhodujícím o průběhu léčby a rozvoji následných komplikací. Vývoj fibrózy v jaterní cirhózu sebou nese mnoho rizik, především dekompenzaci jaterní cirhózy, která může být provázena jaterní encefalopatií, rizikem rozvoje portální hypertenze a následným krvácením z jícnových varixů, rozvojem ascitu či bakteriální peritonitidy a v neposlední řadě rozvojem hepatocelulárního karcinomu. Pětileté přežití pacientů s kompenzovanou jaterní cirhózou se pohybuje kolem 85–91 %, desetileté necelých 80 %. K dekompenzaci jaterní cirhózy dochází do 5 % případů ročně (Urbánek, 2017). Celosvětově se dostane léčby jen malému množství infikovaných osob. Dle McGowana

a kol. (2012) je za tímto zjištěním hned několik důvodů. Nejvýznamnější bariérou v léčbě HCV je nevědomost infikované osoby o nositelství HCV viru. Počet jedinců trpících chronickou hepatitidou C, kteří o svém onemocnění nevědí, je odhadován na 65–75 % z celkového počtu případů. Dalším z důvodů je odmítnutí léčby, kdy pacienti v mnoha případech po diagnostikování onemocnění nevyhledají pomoc odborníka. Mezi další důvody patří ekonomické důvody, sociální tlak, strach z léčby, psychické problémy nebo přetrvávající užívání intravenózních drog. U 55–58 % jedinců, kteří trpí akutní HCV, dochází k přetrvání viru v organismu, spontánní vyhojení je vzácné, spíše se vyskytující u dětí a mladých žen. U této skupiny nakažených jedinců při přetrvání viru v organismu dochází k rozvoji jaterní cirhózy pouze u jednoho až tří procent. U chronické HCV se zvyšuje riziko vzniku komplikací a následné gradace onemocnění s věkem jedince. Předpokládá se, že u jedinců, kteří se nakazí HCV ve vyšším věku, je 20% riziko rozvoje cirhózy jater během 20 následujících let (Ghany a kol. 2009; Seeff, 2002). Komplikací jaterní cirhózy je hepatocelulární karcinom, který se projeví přibližně v 1–4 % všech případů každý rok (Urbánek, 2017). Léčba HCV infekce je postavena na antivirotické terapii. V případě kladné odezvy organismu je tato léčba procentuálně vysoce účinnou a v mnoha případech je možné virus HCV v těle eliminovat úplně (Burstow a kol. 2017).

## **2.4 Další hepatitidy**

Mezi další hepatitidy, kterým se tato práce bude věnovat, patří hepatitida D, hepatitida E a poslední objevená hepatitida G.

HDV virus byl poprvé popsán v roce 1977 a ke své propagaci v organismu vyžaduje přítomnost viru hepatitidy B. HDV obsahuje ve svém lipoproteinovém obalu antigen HBsAg, který vyžaduje ke vstupu do hostitelské buňky přítomnost genu HBsAg, který je jedinečný právě pro HBV virus. Koinfekce virem HBV a HDV je závažnou formou virové hepatitidy, která může způsobovat nekrózu hepatických buněk a představuje vysokou mírou fatalitu (WHO 2021).

S adekvátní léčbou u dospělých jedinců často dochází k vyhojení této koinfekce, nicméně v případě superinfekce virem HDV dochází k perzistenci tohoto viru v organismu, která vede k progresi jaterní cirhózy a ke zvýšení rizika vzniku hepatocelulárního karcinomu, než by tomu bylo pouze u infekce samotným HBV virem

(Stockdale a kol. 2020). Virus je často přenášen stejně, jako vir HBV, tedy kontaktem s krví a tělními tekutinami, aplikací intravenózních drog, sexuálním kontaktem s infikovanou osobou či přenosem infekce z matky na dítě během porodu (WHO 2021). Skupinou nejnáchylnější k nakažení virem hepatitidy D jsou uživatelé intravenózních drog (Rizzetto a kol. 2021). Dle WHO virus hepatitidy D postihuje celosvětově asi pět procent osob nakaženým virem HBV. Geograficky lze identifikovat oblasti se zvýšeným výskytem tohoto viru, především se jedná o oblast Mongolska, Moldavsko a země západní a střední Afriky. Celosvětově však incidence viru HDV klesá se stoupající imunizací populace proti viru HBV (WHO 2021).

Hepatitida E je onemocnění přenášené fekálně-orální cestou, v mnoha ohledech velmi podobné hepatitidě A. Nicméně základním rozdílem mezi HAV a HEV je závažnost onemocnění a jeho morbidita v různých částech světa (Izopet a kol. 2019). Celosvětově se nakazí hepatitidou E přibližně 20 milionů osob, z čehož jen u 3,3 milionů osob dochází k symptomatickému průběhu (WHO, 2017) HEV je velmi často doprovázena závažnějším postižením jater než HAV, často komplikována cholestázou a koagulopatií (Izopet a kol. 2019). Dle WHO (2017) zemřelo na HEV v roce 2015 celkem 44 tisíc osob. K objevení hepatitidy B došlo v roce 1983 a v současnosti jsou známy 4 genotypy, které jsou geograficky specifické. Hepatitida E je ve většině případů zoonózou, tzv. vektorem přenosu tohoto onemocnění jsou zvířata. HEV RNA byla detekována ve výkalech divokých prasat, v některých endemických částech světa byla zaznamenána i u chovaných prasat a ovcí. HEV je endemickou v Asii, Africe, na Blízkém Východě a v centrální Americe, především v oblastech s neadekvátní sanitací, kde je hlavním zdrojem přenosu kontaminovaná voda. Riziko epidemií se zvyšuje během období monzunů a přenos mezi lidmi se vyskytuje méně často než u HAV. Za nebezpečnou se považuje infekce hepatitidou E u těhotných žen ve třetím trimestru, kdy je potvrzená mortalita 25 % a riziko postižení či smrt plodu je vysoká (Naoumov 2007). V evropských zemích je přenášena nejčastěji zvířaty a nedokonale zpracovaným masem, některé evropské studie také potvrdily přenos HEV krevními produkty (Izopet a kol. 2019).

Prevence hepatitidy E primárně závisí na hygienických podmínkách, dostupnosti čisté vody a sanitace. Některé studie potvrdily, že pasivní imunizace by mohla být cestou profylaxe, nicméně přenos lidské plazmy s protilátkami dosud nebyl úspěšným, protože množství protilátek v ní obsažené je velmi nízké na to, aby tento proces mohl

být efektivním. Možným řešením by mohla být vakcína proti hepatitidě E. Vývoj této vakcíny obsahující komprimovaný rekombinantní HEV protein byl potvrzen jako bezpečným a v současnosti podstupuje klinické testování (Naoumov 2007).

Virus hepatitidy G (HGV virus) je posledním dosud objeveným virem hepatitidy. Jedná se o jednovláknovou RNA strukturu patřící do čeledi Flaviridae, stejně tak jako je tomu v případě HCV. Epidemiologická data ukazují, že se jedná o virus přenášený krevní cestou/krevními produkty, dále pak pohlavním stykem a možný je i přenos vertikálně z matky na dítě (Wiwanitkit 2005). V současnosti není HGV stále plně popsán a je předmětem výzkumu. Z dosavadních poznatků, které o tomto viru máme, vyplývá, že onemocnění HGV je ve většině případů bezpříznakové, často s dlouhodobým trváním. U některých jedinců byl virus HGV prokázán i více než po 12 měsících od nákazy. Můžeme tedy konstatovat, že i tento druh hepatitidy může být chronickým. Na rozdíl od ostatních chronických forem hepatitid však HGV významným způsobem neporušuje strukturu jaterní tkáně a je tak v podstatě „neškodným“ virem (Lukáš a kol. 2007).

### 3 EPIDEMIOLOGIE A ŠÍŘENÍ HEPATITID

Virové hepatitidy způsobily v roce 2015 1,34 milionů úmrtí, což je srovnatelné s počtem úmrtí na tuberkulózu a více než na HIV, nicméně oproti zmiňovaným onemocněním incidence úmrtí na hepatitidy stále stoupá. Celosvětově žilo ve světě 257 milionů osob (rok 2015) trpících chronickou hepatitidou B a 71 milionů osob žijících s chronickou hepatitidou C. Dle WHO virová hepatitida B územně nejvíce postihuje africký region a západní pacifický region. Virová hepatitida C má nejvyšší hodnoty prevalence nákazy v evropském a WHO východního regionu (WHO 2017).

#### 3.1 Epidemiologie hepatitid ve světě

Následující kapitoly na základě rešerše odborné literatury představují epidemiologickou situaci hepatitid A, B a C ve světě.

##### **Hepatitida A**

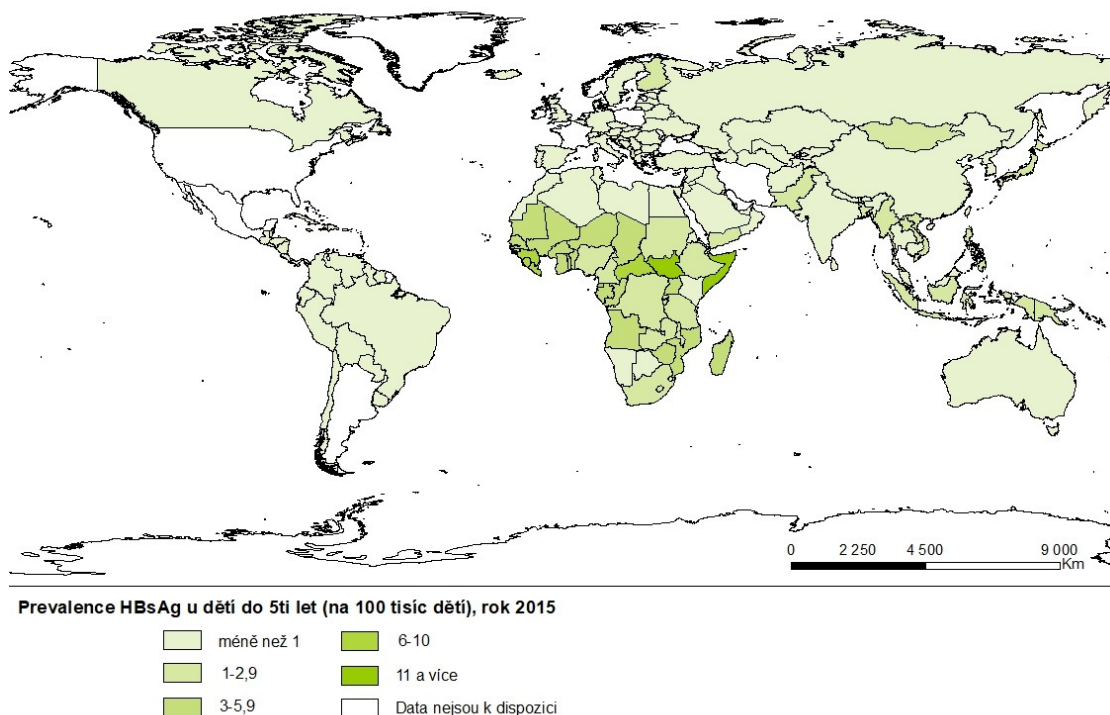
Geograficky onemocnění hepatitidou A vysoce koreluje se socioekonomickou situací daných zemí či regionů. Lze identifikovat místa s vysokou, střední a nízkou incidencí HAV. Mezi oblasti s vysokou incidencí se řadí především rozvojové státy a regiony s nízkým socioekonomickým statusem, se špatnými hygienickými podmínkami, nízkou sanitací a nedostatečným přístupem k čisté pitné vodě. Se zvyšující se socioekonomickou úrovní země klesá množství případů HAV (WHO 2021). Ve vyspělých státech se vyskytuje onemocnění HAV v epidemiích u rizikových skupin obyvatel, uživatelů injekčních drog, mužů majících sex s muži aj. Hepatitida A je také rozšířená u cestovatelů do endemických regionů, kde dochází nejčastěji ke kontaminaci orální cestou. Dle Zakima a kol. (2006) se nakazí na cestách hepatitidou A měsíčně v průměru 20 z 1000 cestujících.

Předpokládá se, že se ročně objeví více než 1,4 milionů případů HAV (Mauss a kol. 2016) s následnými 15 000 až 30 000 úmrtí ročně. Se zvyšující se kvalitou dostupnosti pitné vody, sanitací a vakcinací dochází dlouhodobě k poklesu incidence onemocnění, na druhou stranu se zvyšuje náchylnost k onemocnění v nižším a středním věku. Jak již bylo zmíněno výše, hepatitida A zanechává doživotní imunitu u jedince, který ji prodělal. Zvyšuje-li se však kvalita prostředí, snižuje se výskyt hepatitidy a s ní spojená doživotní imunita. Tento paradox se manifestuje snížením endemicity HAV z vysoké na středně závažnou, doprovázenou nárůstem počtu náchylných obyvatel k onemocnění a nižší imunitou v populaci (WHO 2019).

## Hepatitida B

Akutní hepatitida B zaznamenává klesající tendenci, která se v posledních letech ustálila. Důvodem tohoto poklesu je především celosvětová očkovací kampaň. V roce 2015 bylo celosvětové pokrytí vakcinací proti hepatitidě B 84 % napříč všemi věkovými skupinami, rapidně se snížil přenos infekce a výskyt nových případů HBV. I přes všechny protektivní kroky, pokrytí vakcinační dávkou proti HBV u dětí bylo stále nízké (obrázek č.2) a pohybovalo se pouze okolo 39 % (WHO 2017).

Obrázek 2: Prevalence HBsAg u dětí do pěti let věku (na 100 tisíc dětí)



Zdroj: WHO databáze, vlastní zpracování

Dle dostupných dat byla prevalence HBsAg ve světě v roce 2015 3,9 %, což odpovídá přibližně 291 992 000 infekcím, z toho 1,8 milionu infekcí připadá na děti do pěti let věku (The Polaris Observatory Collaborators, 2016). Nicméně prevalence hepatitidy B ve světě je velmi různorodá a pohybuje se od 0,1 % do 20 %, Tato variabilita je dle Weasleyho a kol. (2006) a Danielse a kol. (2009) vysvětlována vlivem věku jedince v momentě onemocnění, kdy se stoupajícím věkem stoupá riziko přechodu akutní HBV v chronickou. Nízká prevalence onemocnění, kdy hodnoty dosahují maximálně 2 %, je zaznamenána v západní Evropě, Spojených státech amerických, Kanadě, Austrálii a na Novém Zélandě. V těchto regionech je riziko setkání se s nákazou během

života nižší než 20 %. Oproti tomu vysoká prevalence HBV zahrnuje státy jihovýchodní Asie, Čínu, subsaharskou Afriku, kde dosahuje prevalence hodnot více než 8 % a riziko infekce během života je vyšší než 60 %. Incidence nových onemocnění klesá, což můžeme přikládat vlivu očkovací strategie ve světě, ale na druhou stranu stoupá počet komplikací spojených s onemocněním HBV (Zakim a kol. 2006).

### **Hepatitida C**

Světový report hepatitid WHO 2017 předpokládá, že v roce 2015 žilo s hepatitidou C celosvětově 71 milionů lidí, což reprezentuje 1 % populace, z čehož okolo 2,3 milionů osob trpělo koinfekcí HCV a HIV infekce. HCV onemocnění způsobilo více než 400 tisíc úmrtí, což je oproti roku 2000 nárůst o 22 %. HCV infekce není celosvětově rozložena stejnou měrou, ale lze identifikovat místa s vysokou, a naopak i nízkou prevalencí. Regiony blízkého východu dosahují předpokládané prevalence 2,3 %, následuje Evropa s 1,5 %, Afrika s 1 % a jihovýchodní Asie s hodnotami pod 1 %. Věkové rozložení HCV je také velmi různorodé (Calvaruso a kol. 2018). Na jednu stranu je spojována s rizikovými skupinami obyvatel, kteří jsou uživateli intravenózních drog a jsou zastoupeni převážně mladou generací jedinců (Zibbell a kol. 2015), na druhou stranu je možné identifikovat silné kohorty starších obyvatel (Waridibo a kol. 2016), kteří byli v minulosti infikováni především kvůli nekvalitní zdravotní péči. Nejčastěji se jednalo o kontaminaci znovu sterilizovaným materiálem či krevní převody. Zatímco v rozvinutých zemích se v posledních desítkách let daří snižovat výskyt nových případů onemocnění hepatitidou C, v rozvojových zemích je tomu spíše naopak. Autoři článku, který pojednává o problémem eradikace HCV v rozvojových a středně vyspělých státech světa, sumarizovali základní problémy související s vymýcením HCV ve společnosti (Graham, Swan 2015). V první řadě, se jedná o bezpečnost zdravotnické péče. Zatímco ve vyspělých zemích je zavedena kontrola zdravotnických prostředků (sterilizace jehel, jednorázové potřeby) a zaveden screening krevních derivátů, v rozvojových zemích je tomu naopak. Předpokládá se, že legální a nelegální péče poskytovaná zdravotně závadnými prostředky způsobuje 40 % globálních infekcí HCV. Dle WHO (2017), která provádí globální šetření, 20 % nízko a středně příjmových zemí neprovádí screening krevních derivátů. Druhým problémem, který je potřeba řešit, je dostupnost screeningu HIV, který je v rozvojových zemích velmi podporovaný. Díky celosvětové podpoře se hodnota jednoho testu pohybuje kolem jednoho dolaru, cena testování HCV je vysoká

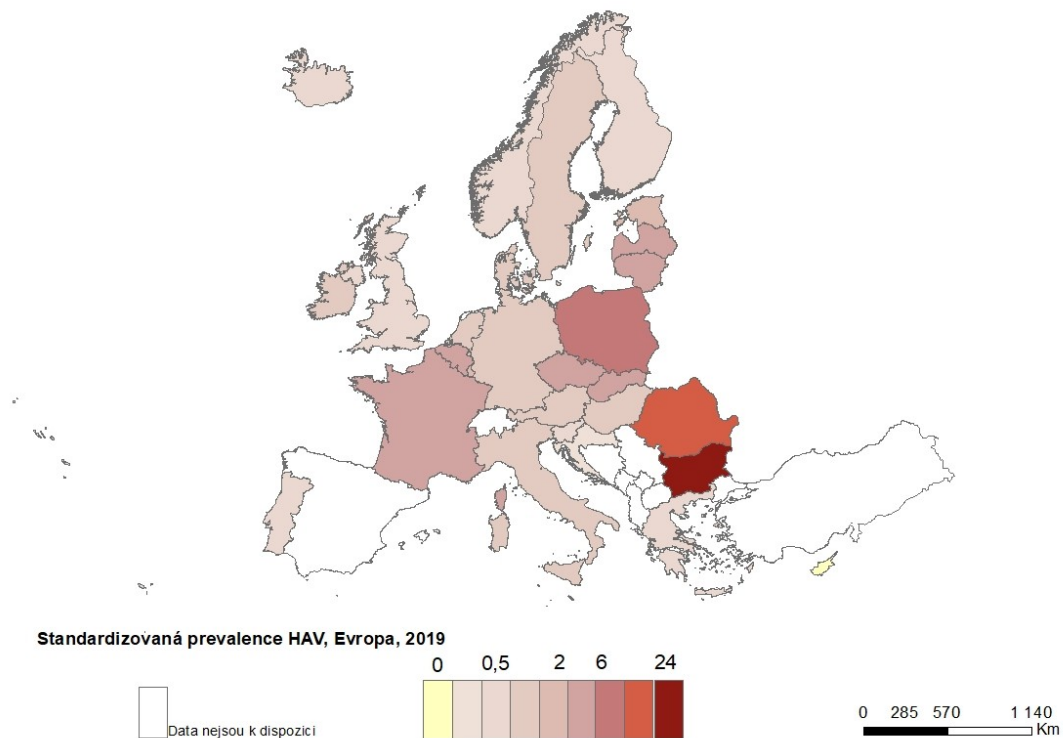
(od 10–25 dolarů za test) a v mnohých zemích nedostupná. Článek také dodává, že sice existují dostupnější testovací sady pro HCV, především v subsaharské Africe, nicméně v mnohem horší kvalitě, což vede k velkému množství falešně-positivních výsledků. Posledním problémem, který autoři zmiňují, je dostupnost léčby. Zatímco rozvinuté země mají dostupnou perorální antivirotickou léčbu, která působí v relativně krátké době a státy jsou schopné za ní zaplatit, nízkopříjmové země tuto možnost nemají. Zde se jedná o dlouhodobou léčbu s nižším procentem úspěšnosti a rostoucími náklady na hospitalizaci a další výlohy spojené s komplikacemi HCV.

### **3.2 Epidemiologie hepatitid v Evropě**

#### **Hepatitida A**

Hepatitida A se vyskytuje v evropských zemích nerovnoměrně, jak ukazuje obrázek č. 3. Další disproporční vlastností, kterou můžeme vztáhnout k výskytu hepatitidy A, je poměr nakažených mužů a žen. V Evropě dochází k nákaze HAV mnohem více u mužského pohlaví. V roce 2018 byl publikován výzkum (Ndumbi a kol. 2018), který se zaměřil na incidenci HAV v evropských zemích a potvrdil, že dochází k disproporčnímu vzestupu infekce u mužů majících sex s muži (MSM). Během posledních 20 let byly zaznamenány epidemie HAV mezi muži mající sex s muži napříč Austrálií, Severní Amerikou a Evropou. Posledním větším vzestupem této rizikové skupiny byla epidemie HAV v letech 2008 a 2009, kdy prvními zaznamenanými případy, od kterých se posléze nákaza šířila dál, byly právě MSM. V letech 2016 a 2017, kdy byl zaznamenán velký nárůst případů HAV, tvořili z celkového počtu 1400 případů vstupujících do studie z 93 % muži (do výzkumu přispěly všechny evropské země, vyjma Malty). 79 % z těchto případů spadalo do věkové skupiny 18–45 let. Pokud se zaměřím výhradně na rizikovou skupinu mužů, z celkového počtu mužských případů bylo 84 % mužů majících sex s muži, z nichž 49 % zná svůj status HIV pozitivního jedince (4,3 % z celkového počtu případů). Nejvíce hlášených případů HAV dle této studie připadalo Španělsku (52 %), Itálii (19 %) a Francii (7 %).

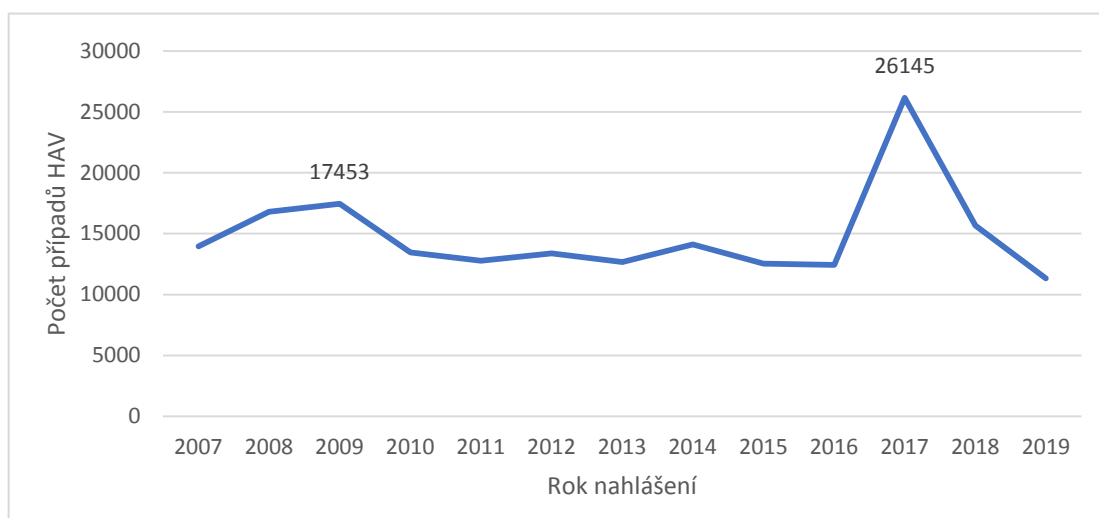
Obrázek 3: Standardizovaná prevalence HAV v Evropě, rok 2019



Zdroj: data z databáze ECDC, vlastní zpracování

Dle ECDC (2018) se mezi lednem roku 2017 a zářím roku 2018 nakazilo více než 25 tisíc HAV virem, což je více než čtyřnásobný nárůst než mezi roky 2012 až 2015 (graf č. 1). V této vlně případů převažovali muži, kdy poměr mužů a žen byl trojnásobný, klesající až na hodnotu 1,6 (muži/ženy) v srpnu 2018. ECDC se aktivně zapojila do zjišťování, co za tímto nečekaným nárůstem případů stojí. Německo, Nizozemsko a Španělsko během roku 2017 hlásily epidemii HAV způsobenou závadnou stravou a Anglie hlásila menší ohnisko nákazy mezi uživateli intravenózních drog. Ve většině ostatních případů se jednalo o šíření viru HAV v komunitách, podrobnější informace ale chybí.

Graf 1: Vývoj počtu případů HAV v letech 2007–2019, Evropa.



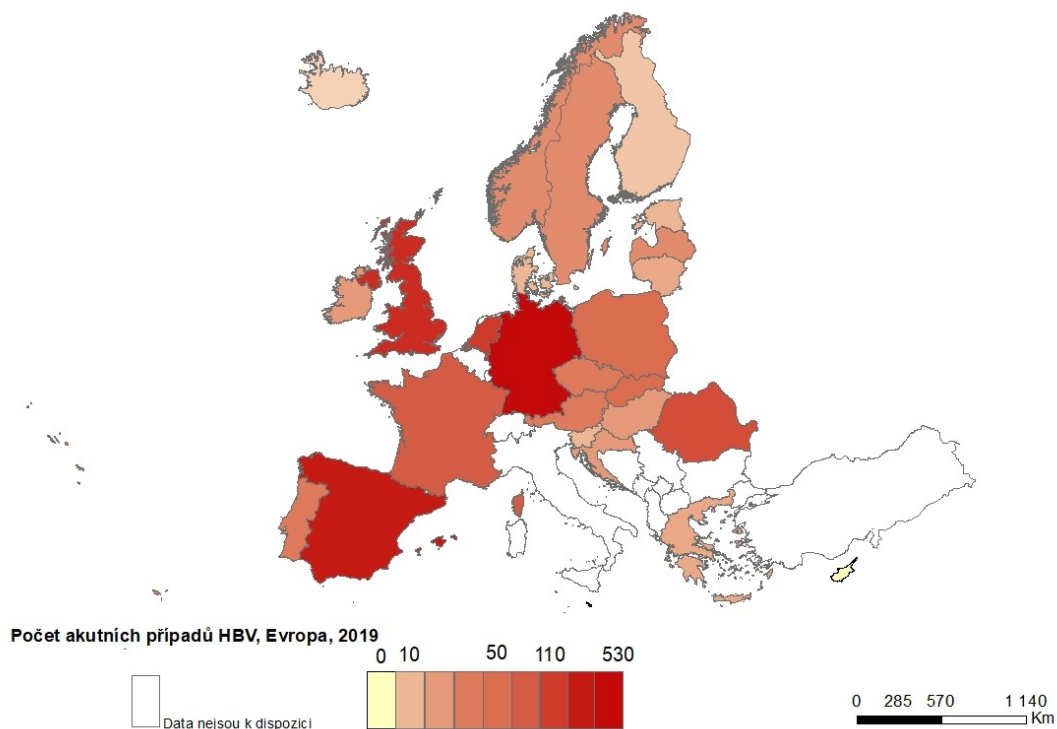
Zdroj: data z databáze ECDC, vlastní zpracování

## Hepatitis B

Dle WHO (WHO 2019) hepatitida B postihuje v Evropě okolo 15 milionů lidí, z nichž každý rok na tuto diagnózu 56 tisíc zemře. Většina všech osob, které onemocněly HBV virem v Evropě, jsou dospělí, kteří se narodili v 90. letech 20. století, tedy ještě před zavedením povinného očkování. V rámci evropského regionu se v roce 2019 49 z 53 zemí zapojilo nebo chystalo zapojit do očkovací kampaně, což je více než uspokojivý výsledek. Pokud se zaměříme na užší vymezení Evropy a budeme se zajímat pouze o členské státy Evropské unie, v roce 2018 byla dostupná data incidence akutní hepatitidy B pro celkem 27 zemí. Průměrná incidence onemocnění činila 0,5 případu na 100 tisíc obyvatel, přičemž incidence kolísá v závislosti na sledované zemi, např. Lucembursko nedatuje žádné případy, zatímco Litva 1,5 případů na 100 tisíc obyvatel (ECDC 2018). Níže uvádím obrázek incidence HBV v roce 2019 (obr. č.4), který se snaží přiblížit prostorové rozmístění tohoto onemocnění na území Evropy. Z dlouhodobějšího pohledu dochází k postupnému snižování incidence akutních případů hepatitidy B, v roce 2008 byla zaznamenána incidence 1 případ na 100 tisíc obyvatel, v roce 2015 již 0,68 na 100 tisíc obyvatel. Se zavedením vakcinace proti hepatitidě B dochází rovněž ke změně epidemiologické situace hepatitidy D. V současnosti jsou mladší věkové kategorie osob chráněny proti HBV a zároveň proti HDV, proto dochází k nejvýraznějšímu poklesu nemocných právě v mladších věkových kategoriích. Dle studie (Rizzetto a kol. 2021) došlo ve Španělsku k poklesu prevalence antigenu anti-HD u uživatelů IV drog z 30 % (90. léta 20. století) na 4,2 % v roce 2018. Studie realizovaná v Itálii v roce 2016

zaznamenala prevalenci u věkové kategorie pod třicet let nižší než 3,3 %, zatímco v kategorii 50 a více let byla prevalence 80,3 % (Stroffolini a kol. 2017). V Evropě zůstává HDV epidemická v Rumunsku, Moldově a identifikována byla i ohniska v Rusku (Rizzetto a kol. 2021). Značnou část případů pozitivních jedinců v Evropě tvoří imigranti, zatímco u domácí populace incidence klesá (Stroffolini a kol. 2017).

Obrázek 4: Počet akutních případů HBV v Evropě, rok 2019

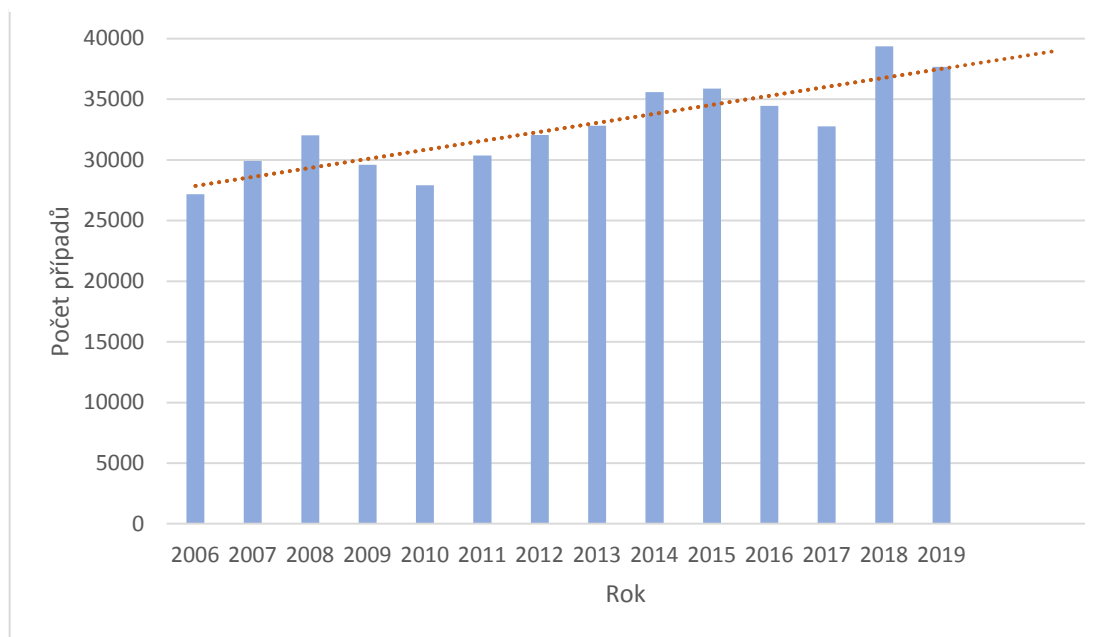


Zdroj: data z databáze ECDC, vlastní zpracování.

## Hepatitida C

V roce 2017 bylo diagnostikováno asi 26,8 % všech případů chronické HCV v Evropě (report 16 zemí). Předpokládaný počet osob infikovaných HCV infekcí v Evropě v roce 2015 byl 3 328 000 (CL 95 %) a stále stoupá (Graf.č.2). V roce 2014 byla zahájena léčba hepatitidy C v evropských zemích přímo účinnou antivirotickou terapií a již o rok později je odhad počtu léčených jedinců na HCV 4,6 % nemocných (The European Union HCV Collaborators, 2017). Incidence případů HCV stoupá s věkem, což dokládá i italská studie Andriulliho a kol. z roku 2018, kdy byla prokázána nejvyšší incidence HCV u starších věkových skupin.

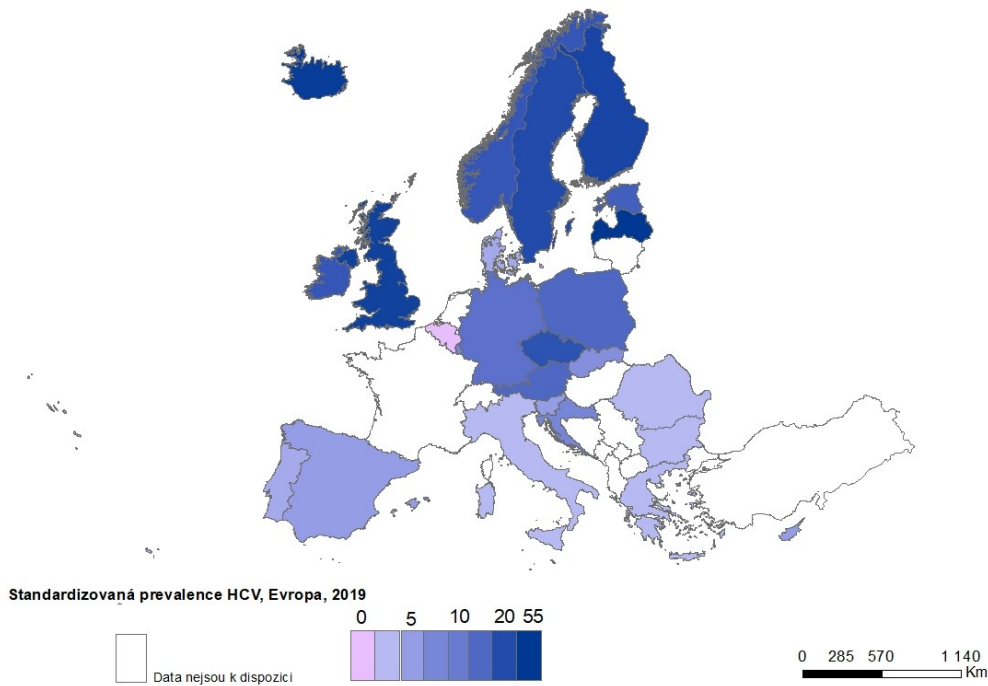
Graf 2: Vývoj počtu případů HCV v letech 2006–2019, Evropa



Zdroj: Data z databáze ECDC, vlastní zpracování.

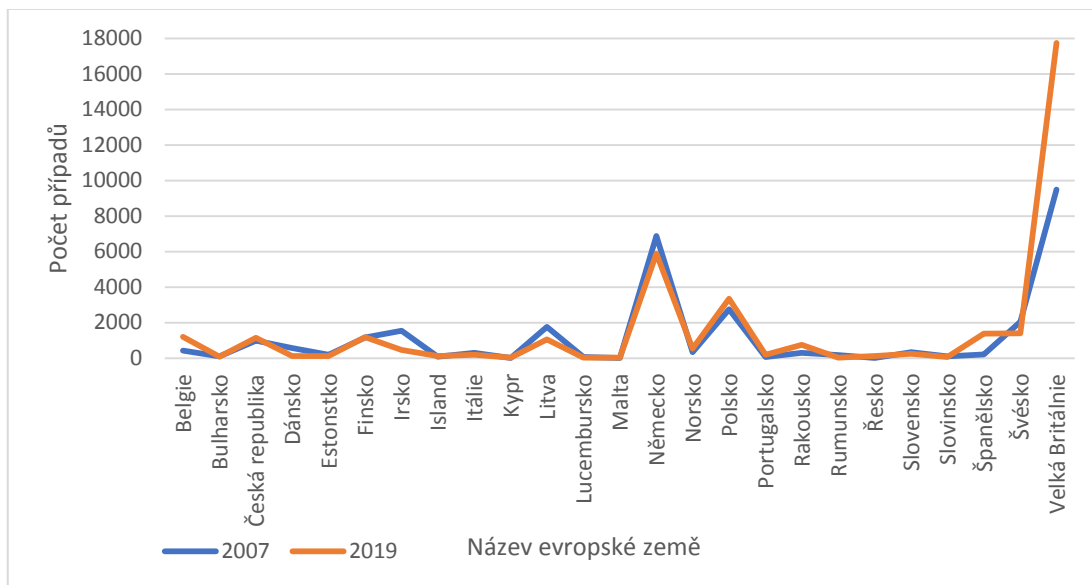
Článek *Flisiaka a kolektivu* (2020) shromažďuje nejnovější data o prevalenci hepatitidy C u vybraných centrálních evropských zemí a snaží se odhadnout, zda je možné naplnit cíl 3 WHO a OSN – eliminovat do roku 2030 hepatitidu C. Autoři se domnívají, že současná epidemiologická situace HCV infekce v Evropě není nijak závažná, protože každá ze zemí má prostředky a možnosti k léčbě těchto pacientů. Nicméně některé země mají s tímto problémy, především se nedaří podchytit počet uživatelů injekčních drog, kterých je např. na Slovensku mezi nakaženými HBV téměř polovina. Na obrázku č.5 je znázorněna epidemiologická situace hepatitidy C v Evropě, kde je patrné, že středoevropské země jsou zatíženy vysokou prevalencí HCV. Přitom však všechny středoevropské země mají k dispozici více než jeden druh léčby HCV a dostatek financí. Nicméně je potřeba podchytit aktivní uživatele injekčních drog a snížit konzumaci alkoholu. Autoři se dále pokouší predikovat, zda z těchto hodnot pro evropské státy bude možné dosáhnout cíle OSN a WHO eliminovat hepatitidu C do roku 2030. Dle odborníků nikoliv. K tomu, aby takového cíle bylo možné dosáhnout, je potřeba zavést národní screeningové programy, které ani jedna z těchto zemí nemá. Na grafu č. 3 je znázorněn počet případů HCV ve vybraných zemích Evropy v letech 2007 a 2019. Je patrné, že dochází k malému snižování počtu nových případů HCV téměř ve všech státech. Markantní výjimku tvoří Velká Británie, která za uplynulých 12 let zaznamenala téměř dvounásobný nárůst případů.

Obrázek 5: Standardizovaná prevalence HCV v Evropě, rok 2019.



Data z databáze ECDC, vlastní zpracování.

Graf 3: Vývoj počtu případů HCV ve vybraných zemích Evropy



Data z databáze ECDC, vlastní zpracování

Statistiky úmrtnosti na HBC a HCV v Evropě v souvislosti s progresí onemocnění virovou hepatitidou jsou dostupné pro rok 2015. V tomto roce zemřelo celkem 6 475 osob na chronickou HBV nebo HCV z nejasných příčin, přičemž 66,1 % všech úmrtí

případá na Itálii, Německo a Španělsko. Celkově v tomto roce zemřelo 23 833 nemocných v souvislosti s hepatocelulárním karcinomem. Hodnoty úmrtnosti na HCC na národních v Evropě se pohybovaly od 1,3 (Kypr) do 7,1 (Itálie). Chronické jaterní onemocnění bylo zodpovědné za úmrtí 41 146 osob (2015), a to s průměrnou mírou úmrtnosti 8 osob na 100 tisíc obyvatel. Téměř polovina všech úmrtí je reportována z Rumunska, Německa a Itálie (ECDC 2016).

### **3.3 Epidemiologie hepatitid v Česku**

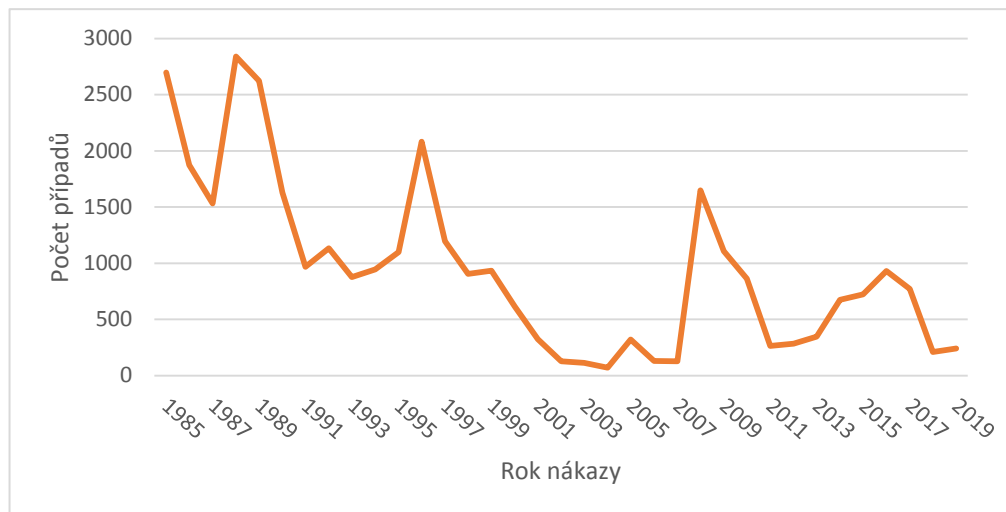
Následující odstavce se věnují epidemiologické situaci hepatitidy A, B a C na našem území. Vzhledem k tomu, že v současnosti není epidemiologie těchto onemocnění dostatečně analyzována, doplňuji informace o mnou zpracované explorativní statistiky nakažených hepatitidami v Česku.

#### **Hepatitida A**

Obecně je Česko považováno za zemi s nízkou prevalencí hepatitidy A v porovnání s jinými Evropskými zeměmi (Beran a kol. 1999). Za největší epidemii hepatitidy A na našem území je považována epidemie z roku 1979 na území tehdejšího Československa. Celkem se při této epidemii nakazilo dle zdravotnického reportu ČSSR (Ústav pro zdravotnickou statistiku 1979) přes 43 tisíc obyvatel, a to především v letních měsících. Původcem této nákazy se staly mražené jahodové nanuky polské výroby, které v době komunistického režimu byly na trhu ojedinělé. Rychlému šíření onemocnění v populaci napomohl i komunistický režim, který nebyl dostatečně sdílný ohledně informací o současném stavu pandemie. V 90. letech minulého století nemocnost klesala až do roku 1996, kdy byl zaznamenán nárůst nemocných HAV o dvojnásobek oproti předchozímu roku na 20,2 nemocných na 100 000 obyvatel, současně s prevalencí HAV stoupl i počet případů HBV (ÚZIS ČR 1997). Další významná pandemie HAV proběhla v letech 2007–2009, jak je možné vidět na grafu č.4. Jen během roku 2008 došlo k nárůstu nemocnosti, která se rovnala desetinásobku ročního průměru počtu nakažených z předchozích let. Nejvyšší prevalence onemocnění dosahovala věková skupina 20–24 let (Částková, Beneš 2008). Příčinou této pandemie bylo především rizikové chování komunit užívajících intravenózní drogy a nedostatečná hygiena vybraných skupin obyvatel

(ČSÚ, 2021). Posléze se začala infekce šířit i mezi běžnou dospělou populací. K nárůstu mezi dětmi došlo v na podzim, při zahájení školní výuky (Částková a Beneš, 2008).

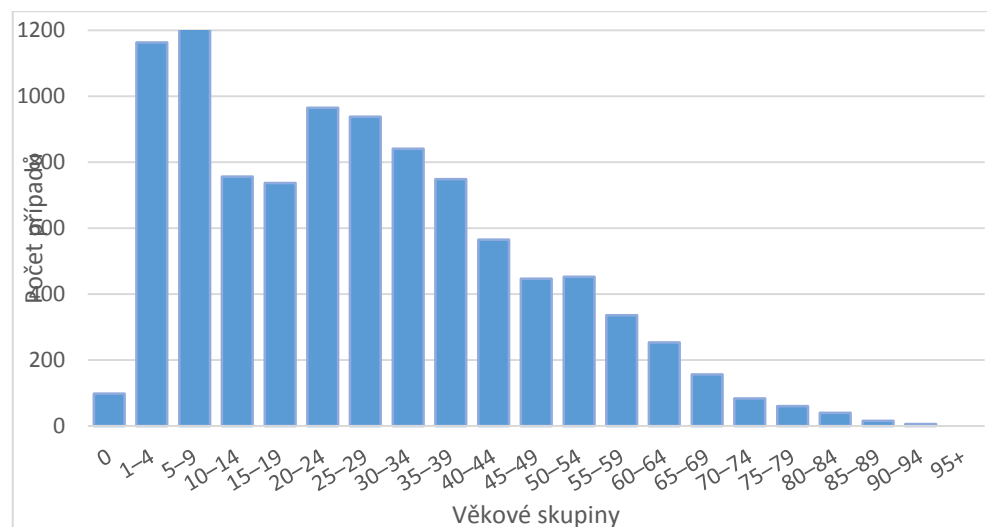
Graf 4: Vývoj počtu případů HAV v Česku.



Zdroj: databáze HFA (roky 1985–2003), SZÚ (roky 2004–2014), ISIN (roky 2015–2019), vlastní zpracování.

Preventabilním krokem v zamezení infekce HAV je očkování. V Česku toto očkování není povinné, je však doporučováno všem osobám pohybujícím se v rizikovém prostředí, cestovatelům, rizikovým skupinám apod. (Vakcíny.net 2021). Za posledních 19 let bylo nahlášeno v Česku celkem 9 896 případů HAV, z čehož 54 (8 %) tvořili muži. K nejsignifikantnější věkové skupině, kde docházelo mezi lety 2000 až 2019 k šíření HAV (graf č. 5), patřily děti do devíti let věku. Od desátého roku života incidence klesá, nárůst je zaznamenán opět ve věkové skupině 20+.

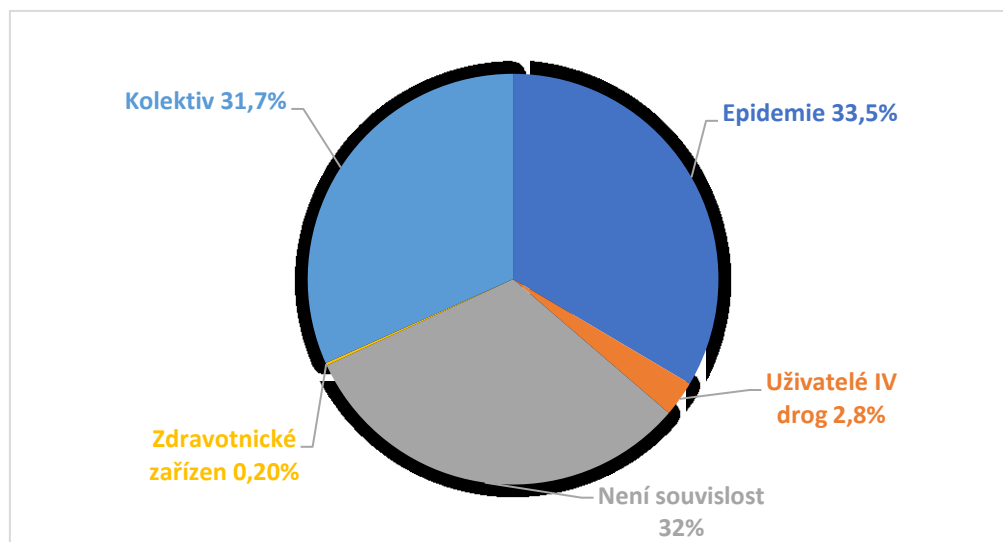
Graf 5: Věková struktura nakažených HAV v letech 2000–2019, Česko.



Data ISIN, vlastní zpracování.

Následný graf č. 6 představuje strukturu příčin nakažení hepatitidou A za posledních 19 let. Z příčin nákazy HAV v Česku dominuje nakažení v rámci epidemie (33,5 %) či přenos v kolektivu (práce, škola apod.). Nicméně ve většině případů nebylo možné hygienickými stanicemi dopátrat příčinu nákazy.

Graf 6: Příčiny nakažení HAV v letech 2000–2019, Česko



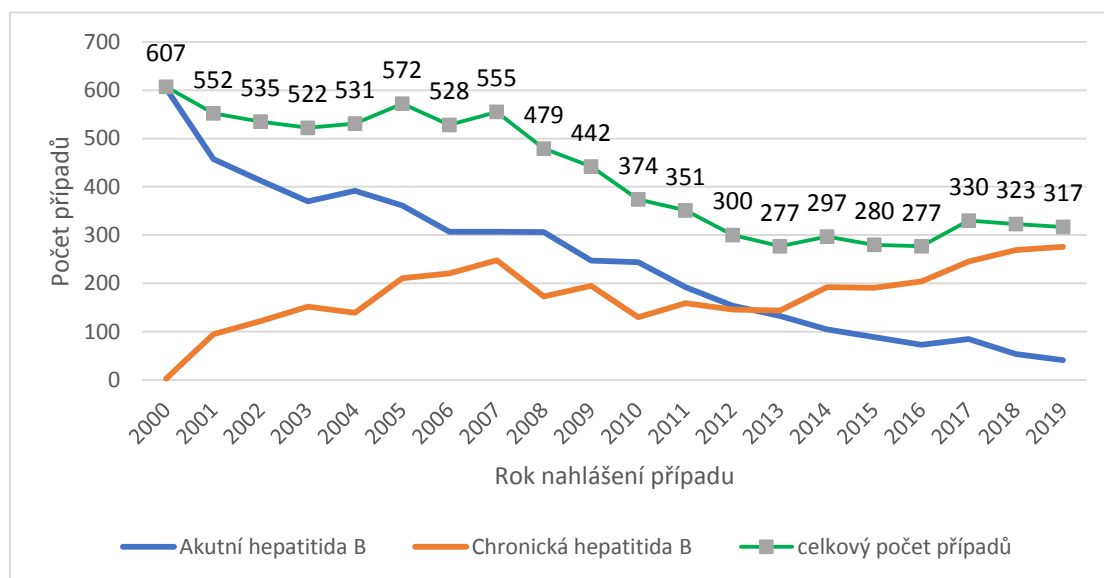
Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování.

## Hepatitida B

Výskyt onemocnění HBV v Česku kontinuálně klesá, jak je možné vidět na grafu č.7. Za sledované období 2000-2019 bylo zaznamenáno celkem 8449 případů HBV. Pokud se zaměříme na celkové počty nemocných HBV v Česku, můžeme konstatovat, že dochází jen k pomalému klesání případů onemocnění. Pokud se ovšem zaměříme na jednotlivé typy HBV, jsou již patrné rozdíly v incidenci HBV v rámci let. Počet chronických případů HBV postupně narůstá, zatímco počet nově zachycených akutních případů HBV signifikantně klesá (graf 7). K tomuto snižování případů HBV došlo nejprve v roce 1989, kdy byla v tuzemsku k dispozici první očkovací látka proti HB. V této době byly očkovány rizikové skupiny obyvatel, mezi které je možné zařadit například zdravotnický personál či pacienty podstupující pravidelně hemodialýzu či krevní transfuze (IKEM 2021). V České republice bylo zahájeno povinné očkování proti HBV pro všechny obyvatele v roce 2001, dále tak probíhá i povinné očkování rizikových skupin populace, které jsou zmíněny v předchozích odstavcích (Hůlek a Urbánek 2018). Od roku 2009 došlo k poklesu nemocnosti u věkových skupin do 19 let na nulové hodnoty. Ve věkové skupině 0 jsou v současnosti pouze hlášeny případy onemocnění pouze ojediněle, a to převážně u dětí matek cizích národností,

kde došlo k perinatálnímu přenosu infekce z důvodu nedostatečného podchycení infekce v perinatálních poradnách. Z těchto dat tedy vyplývá, že očkovací strategie je účinným krokem v eliminaci onemocnění. Nicméně HBV je dlouhodobě latentním onemocněním, dle informací o virové hepatitidě B uvedených v kapitole 2.2 můžeme tedy očekávat stále přírůstky chronických hepatitid B především ve vyšších věkových skupinách, u obyvatel, kteří se nakazili před začátkem očkování proti HBV. Dle doprovodných metadat poskytnutých SZÚ v rámci žádosti o zdravotnická data pro tuto práci celostátní proočkovanost proti HBV nyní přesahuje každoročně 95 %, a to v závislosti na krajích a okresech. V Česku se pravidelně kontrolují kohorty dětí s trvalým nebo dlouhodobým pobytem na území ČR podle zákona č. 258/2000 Sb. o ochraně veřejného zdraví. Další preventivní postupy vedoucí ke snižování incidence přenosu HBV jsou rutinní testování krevních preparátů a orgánů před transplantací, zavedení výměnných programů injekčních jehel pro uživatele intravenózních drog, používání adekvátní ochrany při sexuálním styku či testování těhotných žen na antigen HBsAg z důvodu včasné detekce viru a minimalizování rizika přenosu během porodu (Aspinall a kol. 2011).

Graf 7: Incidence jednotlivých typů HBV v letech 2000–2019, Česko.

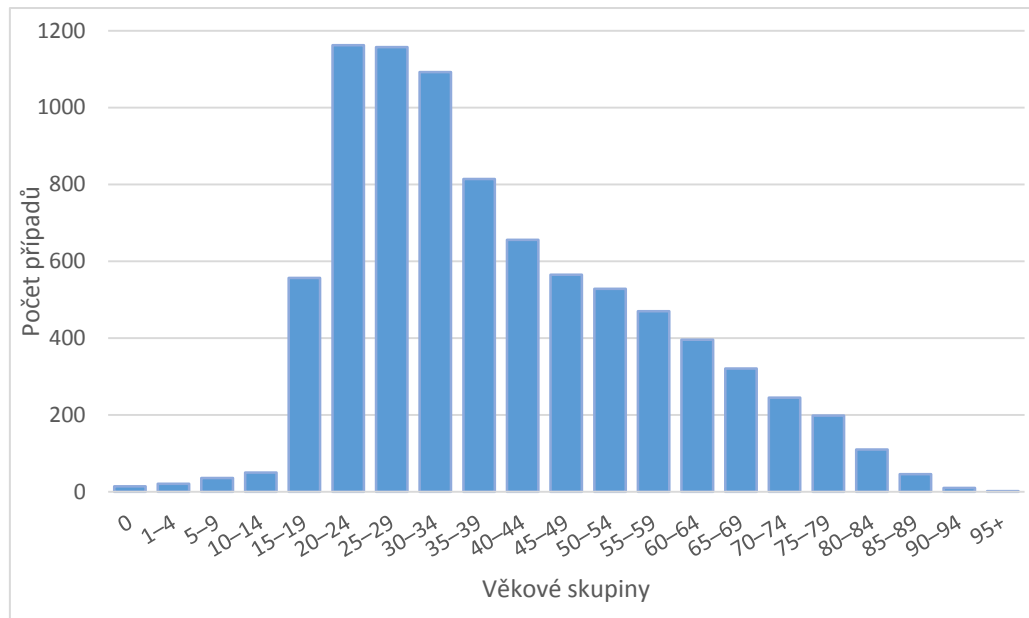


Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Zaměříme-li se na bližší charakteristiku nemocných virem HBV, dle pohlaví dominují muži (64 %), kteří tvoří celkem 5404 případů. Věkový profil nemocných ukazuje, že nejvíce nemocných je zachyceno ve věkové skupině 20–35 let (graf č.8).

Z celkového pohledu je více nemocných HBV infekcí v dospělé populaci, oproti populaci dětské.

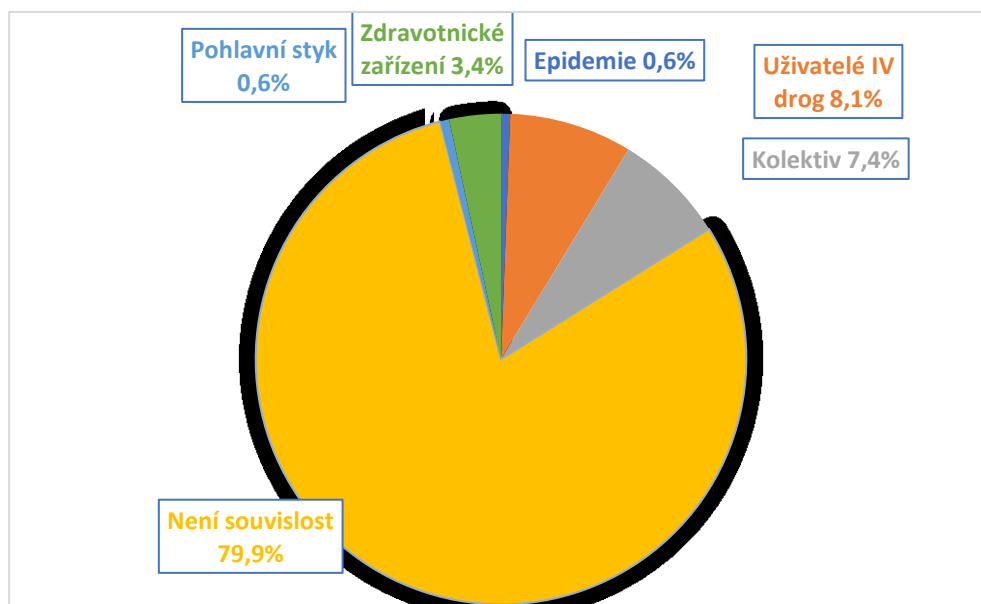
Graf 8: Věková struktura nemocných HBV v letech 2000–2019, Česko.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Zaměříme-li se na příčiny onemocnění HBV v Česku, které jsou znázorněny na grafu č. 9, vidíme, že dominuje jasně žlutá barva, která nevysvětluje souvislost nákazy. V téměř 80 % případů se nepodařilo dohledat její příčinu, což je způsobeno i dlouhodobou latencí viru, který se může projevit až po několika letech. Ze známých příčin jsou nejvíce zastoupeni uživatelé intravenózních drog, kteří tvoří přes 8 % všech případů. Oproti tomu pohlavní styk, který je hlavním způsobem přenosu infekce v Evropě (kapitola Epidemiologie hepatitid v Evropě), je zastoupen pouze v 0,6 % případů (56 osob).

Graf 9: Příčiny nakažení HBV v letech 2000–2019, Česko



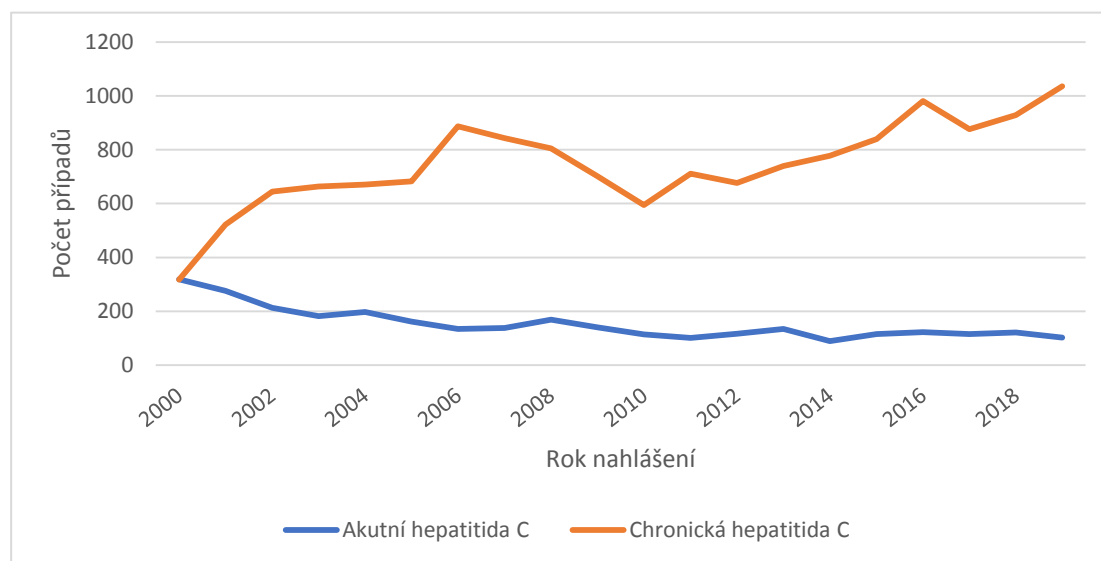
Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

## Hepatitida C

Infekce spojená s chronickou hepatitidou C je hlavní příčinnou jaterního onemocnění v Evropě. V porovnání s ostatními evropskými zeměmi, v Česku se začala epidemie HCV projevovat později díky geografickým bariérám, menší imigraci ze sousedních zemí a opoždějším nárůstem uživatelů injekčních drog (Fraňková a kol. 2019). Nicméně v posledních letech se infekce HCV a sní spojená jaterní nemoc staly hlavním důvodem transplantace jater u nás (Šperl a kol. 2013). I tak se ale řadíme mezi země s nízkou prevalencí onemocnění HCV, která se udává mezi 0,2–1 %. Česko je zemí, která zatím nemá zaveden celoplošný screeningový plán HCV. Kontrolovány jsou pouze rizikové skupiny obyvatel, mezi něž patří dárci krve (HCV prevalence 0,13 %), zdravotničtí pracovníci, hemodialyzovaní pacienti, vězni a uživatelé intravenózních drog, HCV prevalence je 58.6 % (Částková, 2021). Výzkum, který se zaměřil na předpověď budoucího vývoje počtu chronicky nakažených jedinců HCV v Česku (Fraňková a kol. 2019), předpovídá postupný nárůst případů HCV. Do predikce počtu případů byly implementovány cíle WHO i současný trend nárůstu léčených případů. Nicméně i přes všechny tyto kroky se předpokládá, že do roku 2030 v Česku stoupne počet úmrtí na jaterní onemocnění způsobených virem HCV o 70 %. Lehce pozitivnější předpovědí je růst počtu případů HCV, jehož vrchol se předpokládá v roce 2026, poté již bude mírně klesat. Od roku 2000 do roku 2019 bylo zaznamenáno v Česku celkem 17966 případů hepatitidy C. Chronická hepatitida C tvořila téměř pětkrát více

případů než akutní hepatitida C, která zaznamenává nepatrnou klesající tendenci (graf č.10).

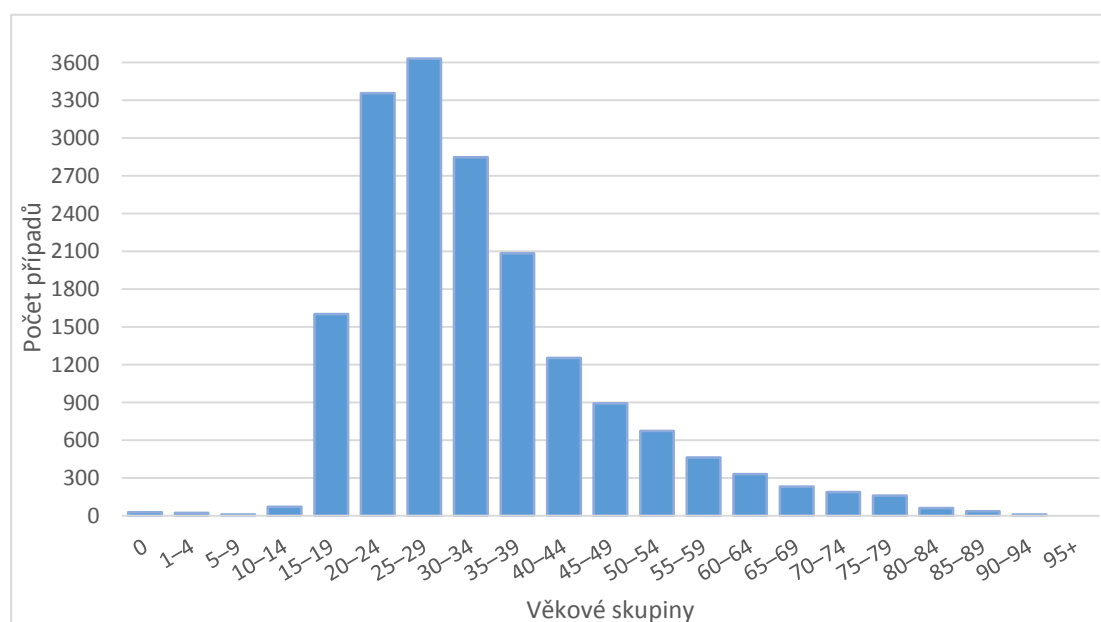
Graf 10: Incidence jednotlivých typů HCV v letech 2000–2019, Česko



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Věková struktura nakažených virem HCV v Česku (graf č.11) koresponduje více méně s epidemiologickou situací HCV v Evropě. Nejvíce nakažených osob se nachází mezi mladší dospělou kategorií, tzn. mezi 15. a 40. rokem života, kdy se také udává nejčastější abusus intravenózních drog, poté již prevalence onemocnění pozvolna klesá.

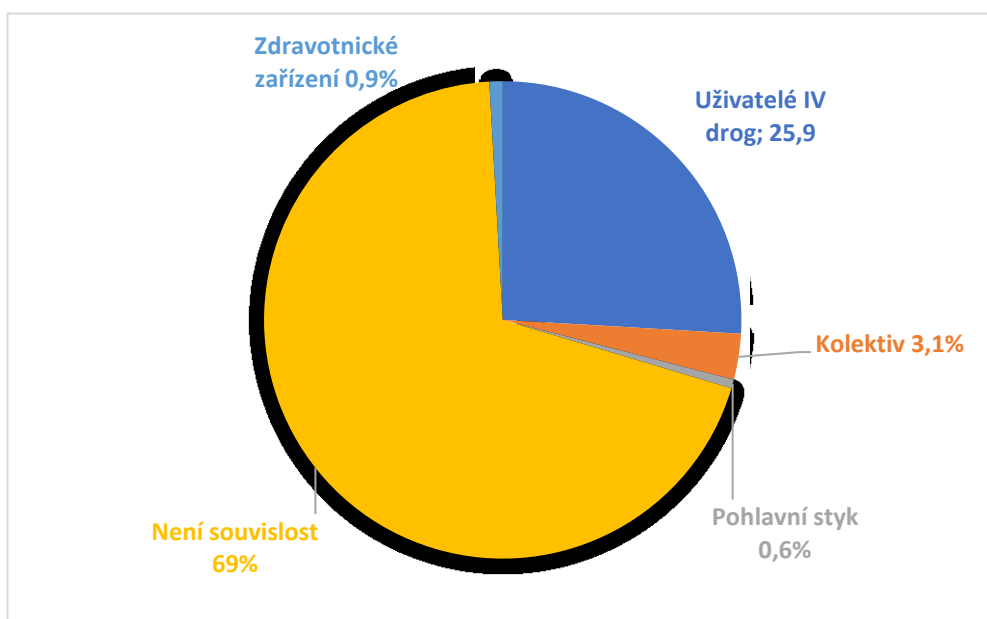
Graf 11: Věková struktura nemocných HCV v letech 2000–2019, Česko



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování.

Jako u předchozích hepatitid i zde tvoří nezjištěný původ nákazy nejvyšší podíl nemocných (69 %). Ze zjištěných příčin (graf č. 12) dominuje infekce virem HCV u uživatelů intravenózních drog, což je obecně nejvýznamnější rizikový faktor. Kolektiv, ve kterém se nakazily přes 3 % pacientů, zahrnuje i nákazu při porodu, a to u 17 novorozenců. Do kategorie „Zdravotnickém zařízení“ patří nákazy hepatitidou C skrze dialyzační léčbu, převody krevních derivátů či přenos kontaminované krve jiným způsobem. Tuto kategorii tvoří 161 případů HCV, což činí 0,9 % zjištěných příčin.

Graf 12: Příčiny nakažení HCV v letech 2000–2019, Česko



Data ISIN, vlastní zpracování

## 4 VÝZKUMNÉ OTÁZKY

Cílem této diplomové práce je analyzovat výskyt hepatitid různých typů v Česku z pohledu prostorového i časového a zhodnotit epidemiologickou situaci v Česku. Pro dosažení tohoto cíle jsem si stanovila celkem tři dílčí cíle – teoretický, empirický a praktický:

- A. Popsat epidemiologickou situaci a dosavadní poznatky o hepatitidách ve světě, Evropě a Česku.
- B. Na základě podrobných dat incidence hepatitidy A, B a C v Česku provést analýzy dat a detailně popsat vývoj těchto onemocnění na našem území. Dále zjistit, zda dochází k prostorové autokorelaci jednotlivých hepatitid A, B a C na úrovni okresů a v návaznosti na tyto výsledky se hlouběji zaměřit na prostorové chování jednotlivých hepatitid a identifikovat tzv. horká a chladná místa jejich výskytu.
- C. Prostřednictvím aplikace ArcGIS Appbuilder přehledně získaná a analyzovaná data prezentovat. Cílem je vytvořit produkt v podobě online mapové aplikace, která výstupy analyzovaných dat přehledně prezentuje.

Dílčí cíle jsem doplnila o výzkumné otázky, na které se snažím ve své práci odpovědět.

### *1. Je výskyt hepatitid v Česku ovlivněn věkovou strukturou populace?*

Domnívám se, že výskyt jednotlivých hepatitid v Česku je ovlivněn věkovou strukturou populace. Při studiu literatury o jednotlivých hepatitidách jsem identifikovala, že hepatitida A, B i C se liší způsobem přenosu a je možné identifikovat rizikové skupiny obyvatel, které mají vyšší pravděpodobnost onemocnění. Ve studii L. Verhoefa a kol. (2011), která se zabývala profilem rizikových skupin obyvatel, kteří se nakazili virem HAV v Nizozemí, bylo prokázáno, že věk je rizikovým faktorem onemocnění a je možné identifikovat věkové skupiny, kde dochází k vyššímu výskytu infekce HAV. Jacobsen a Koopman (2004) se ve své práci zaměřili v analýze výskytu HAV na séroprevalenci antigenu HAV z pohledu věku pozitivních osob rozdělených dle endemicity onemocnění. Zjistili, že v oblastech s vysokou nemocností dochází k nákaze HAV v nižším věku, naopak v oblastech s nízkým výskytem dochází k přenosu infekce v pozdějším věku. Předpokládám tedy, že i v Česku tomu nebude jinak a lze identifikovat věkové skupiny obyvatel, které častěji onemocní HAV, v tomto případě v pozdějším věku. I v případě HCV lze identifikovat věkové skupiny,

u kterých dochází k častějšímu výskytu infekčního onemocnění než u ostatních. Jedná se především o mladší věkové skupiny do 30 let věku, které korelují se zvýšeným užíváním nitrožilních drog (Zibbell a kol. 2015), což je považováno v současnosti za jednu z nejvýznamnějších příčin positivity na HCV. Otázka, kterou si však dále pokládám, je, do jaké míry věková struktura ovlivňuje výskyt jednotlivých hepatitid v Česku, zda jde o tak významné ovlivnění, že je vhodnějším postupem při analýze dat za jednotlivé hepatitidy přistoupit ke standardizaci dat dle věkové struktury, nebo zda jde o tak nepatrné či žádné ovlivnění věkovou strukturou, že k úpravě dat, se kterými bude prováděna analýza, postačí pouze přepočtení případů na prevalenci jednotlivých hepatitid.

## *2. Dochází k prostorové souvislosti výskytu jednotlivých hepatitid na úrovni okresů, či je jejich výskyt náhodný?*

Hepatitidy A, B a C jsou infekčními onemocněními, tudíž se předpokládá souvislost mezi výskytem onemocnění, množstvím koncentrace lidí i místem, kde k výskytu onemocnění dochází. Otázkou však je, zda je možné identifikovat takovou souvislost i v rámci regionů Česku. Po odborné rešerši literatury jsem dospěla k závěru, že u hepatitidy A jakožto komunitně přenášeného onemocnění nebude o prostorové souvislosti výskytu pochyb. Zajímá mě však, zda je tomu tak i v případě hepatitidy B. Dle jedné z brazilských studií (Vivaldini a kol. 2019), která se zabývala prostorovou souvislostí výskytu HBV v Brazílii, bylo dokázáno, že HBV vykazuje známky pozitivní prostorové autokorelace v jednotlivých regionech země. Otázkou však zůstává, zdali je tento jev přítomný i v Česku. Brazílie má v porovnání s naší zemí vyšší incidenci HBV a národní očkovací program byl zaveden do praxe mnohem později než u nás. Nicméně i přes minimální přírůstky nových nemocných HBV v Česku je možné, že k prostorovému shlukování docházet bude. Předpokládám, že výskyt hepatitidy C bude vykazovat známky prostorové autokorelace a zároveň bude možné identifikovat místa s vyšším výskytem infekce. K tomuto tvrzení mě přivedla studie Kauhla a kol. (2015), která zkoumala prostorovou distribuci HCV v Nizozemsku, kde byla prokázána souvislost s výskytem HCV v prostoru. Není tomu jinak ani u hepatitidy A, která má také tendenci shlukování v prostoru (Stoitsova a kol. 2015), a to především z důvodu, že se ve vyspělých zemích jedná o komunitní onemocnění přenášené kontaktem mezi jedinci.

*3. Je možné identifikovat sezónní výkyvy výskytu hepatitidy A v Česku a je tento trend kopírován v krajích?*

Je obecně známo, že výskyt hepatitidy A je v čase dynamický, resp. dochází k výkyvům počtu případů během let, jak dokazuje i studie zabývající se incidencí HAV v Bulharsku v letech 2003–2013 (Stoitsova a kol. 2015). Tato studie velice přehledně prokazuje dynamičnost HAV v průběhu let. Zmíněná dynamičnost se prokázala jak na úrovni i regionální. Předpokládám proto, že i v Česku bude možné identifikovat jednotlivé vlny, resp. epidemie, a to na celostátní úrovni i na úrovni krajů.

*4. V jakých oblastech Česka je možné identifikovat nejvyšší koncentraci případů hepatitidy C?*

K této otázce mě dovedla řada vědeckých studií, mimo jiné studie Trooskina (2005), která se zabývala aplikací prostorové analýzy dat hepatitidy C v Connecticutu. Bylo potvrzeno, že nejvyšší koncentrace případů hepatitidy C koresponduje s velkými metropolitními oblastmi. Celkem bylo ve studii identifikováno šest vysoce koncentrovaných míst nákazy, z toho čtyři v nejhustěji osídlených územích státu. Domnívám se, že bude možné identifikovat horká místa výskytu HCV v Česku. Dá se předpokládat, že se bude jednat o oblasti, kde se nachází vyšší koncentrace obyvatel, tedy okresy s krajskými městy.

## 5 DATA

Hepatitida A, B a C patří mezi virová infekční onemocnění, které podléhají povinnému hlášení dle vyhlášky č. 473/2008 Sb., o systému epidemiologické bdělosti pro vybrané infekce ve znění pozdějších předpisů (Vyhláška č. 275/2010 Sb. a Vyhláška č. 233/2011 Sb.), a vyhlášky č. 306/2012 Sb., o podmínkách předcházení vzniku a šíření infekčních onemocnění a o hygienických požadavcích na provoz zdravotnických zařízení a ústavů sociální péče. Informační systém infekčních nemocí (dříve EPIDAT) je webová aplikace sloužící k evidenci a analýze výskytu infekčních onemocnění na území České republiky. Do roku 2017 toto povinné hlášení spravoval program EPIDAT, jehož je ISIN nástupcem. Účelem tohoto systému je posouzení epidemiologické situace v Česku, kontrola šíření infekčních onemocnění a následné poskytování těchto informací příslušným orgánům na evropské i světové úrovni (OSN, WHO apod.). Výstupy z tohoto informačního systému jsou pravidelně zveřejňovány SZÚ. O vstupní data, která jsou spravována SZÚ, je možné zažádat oficiální žádostí přístupnou na stránkách zdravotního ústavu dle zákona č. 106/1999 Sb., o svobodném přístupu k informacím (SZÚ).

### **Charakteristika dat**

Data týkající se jednotlivých hepatitid pocházejí z evidence povinného hlášení, které je pod záštitou Státního zdravotního ústavu. O data bylo zažádáno oficiální cestou skrze formulář o poskytnutí dat spravovaných SZÚ, který je volně k dispozici na stránkách SZÚ. Obdržela jsem celkem dva soubory ve formátu Excel, které obsahovaly všechny zaznamenané případy infekčních hepatitid od roku 2000 do konce roku 2019. V prvním souboru byla data zaevidována v letech 2000–2017 systémem EPIDAT. V souboru druhém pak data ze systému ISIN za roky 2018–2019 včetně. Dále pracuji s daty obsahující věkové struktury ORP v letech 2000–2019, které mi byly poskytnuty z interní databáze Přírodovědecké fakulty Univerzity Karlovy. Tento soubor je zakódován podle jednotlivých okresů Česka, jednotlivě za každý rok, který jsem následně převedla pětileté na věkové skupiny. V práci jsou porovnávány jednotlivé okresy, využila jsem proto standard vyšší jednotky, tzv. evropský standard. Tento standard není limitován pohlavím a je možné využít totožné hodnoty pro muže i pro ženy. Data pro hepatitidy jsou anonymizovaná a individuální. Každý záznam je jedním zaevidovaným případem s několika proměnnými. Základními atributy jsou rok ohlášení případu a místo, kde byl tento případ zaevidován – krajská nebo okresní

hygienická stanice (kódování regionů dle NUTS4/LAU1). Dalšími atributy proměnných jsou pohlaví a věk v letech. Přesný druh hepatitidy je v datech zakódován kódem diagnózy dle MKN-10. Hepatitida A kódem B15, hepatitida B akutní B16, hepatitida B chronická B18.1, hepatitida C akutní B17.1, hepatitida C chronická B18.2 pro roky 2000-2017. S rokem 2018, kdy došlo ke změně systému pro evidování infekčních onemocnění, došlo k podrobnějšímu kódování hepatitid, které se od předchozího evidování liší. Hepatitida A byla rozdělena do podskupin B15.0 a B15.9 a hepatitida B do podskupin B16.1, B16.2, B16.9, B18.0. B18.1. Kódování hepatitidy C zůstalo totožné s předchozím kódováním. Posledním atributem dat, s kterým pracuji, je zaevidování souvislosti, při níž došlo k infekci jedince. Zde pod hesly IV-NARKO (data z let 2000–2017), iv. uživatel drog (data z let 2018–2019) v případech, kdy se jedinec nakazil při aplikaci intravenózních drog. Dalšími souvislosti jsou Epidemie, Rodinná souvislost, nezjistitelná souvislost či souvislost žádná. Za roky 2000–2019 bylo zaevidováno celkem 36 311 případů infekční hepatitidy. Hepatitida A za sledované období činila celkem 9 896 registrovaných případů, hepatitidy B bylo evidováno celkem 8 449 případů a hepatitida C byla zaznamenána v 17 966 případech.

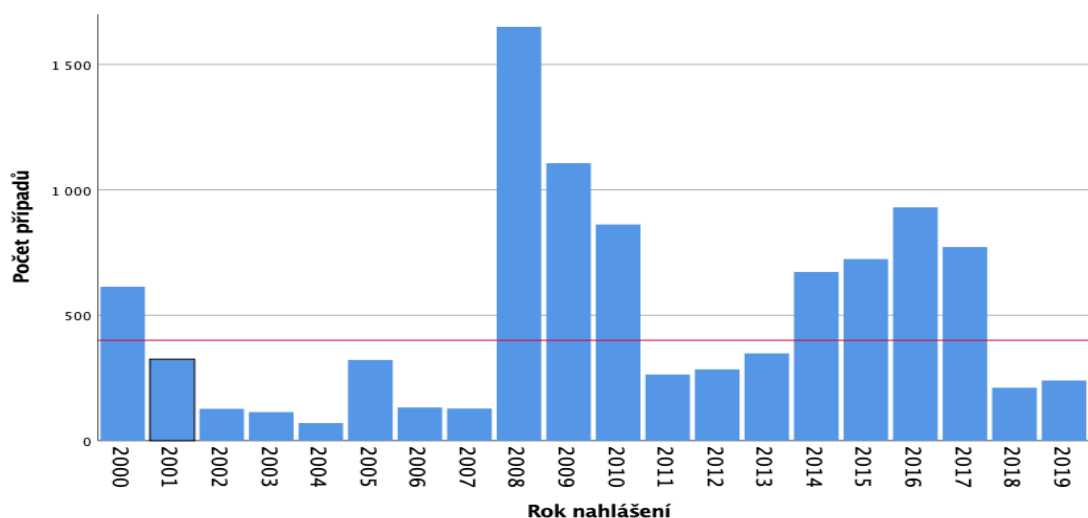
## **5.1 Postup zpracování dat**

Příprava dat pro další zpracování a následné analýzy byla provedena v programu Microsoft Excel 2010 a IBM SPSS Statistics 25. V prvním kroku bylo nutné sjednotit kódování jednotlivých hepatitid. Využila jsem doprovodná Meta data SZÚ, která mi byla zaslána. Kódování diagnóz MKN-10 jsem využila ve formátu z let 2000–2017, tedy z doby, kdy byla hepatitida B kódována pouze na B16 (akutní hep. B) a B18.1 (chronická hep. B). Druhým krokem, který bylo v přípravě dat nutné provést, bylo překódování proměnných pro krajské hygienické stanice a okresy. V prvním souboru dat bylo použito kódování dle NUTS4, zatímco v souboru druhém byla již tato místa zakódována pomocí LAU1. Kódování CZ-NUTS bylo ukončeno k 31. 12. 2007 a dále nahrazeno kódováním dle LAU1, který přinesl i další dodatečné změny. Dle LAU1 již nedochází k členění jednotlivých pražských částí, jako tomu bylo doposud, proto bylo nutné sjednotit všechny pražské části pod jeden společný kód CZ010-Hlavní město Praha. Dále došlo ke změně číslování pro Jihomoravský kraj a kraj Vysočina, které se promítlo i do změny kódů jednotlivých okresů (ČSÚ 2021).

Základní explorační analýzy byly prováděny s daty v základní úpravě, tzn. pouze překódovány pro příslušné hepatitidy a území, aby bylo možné přesně odhalit frekvence a trend výskytu hepatitid v Česku. V dalších analýzách, jako později v kartogramech popisující prostorové rozmístění onemocnění byla data přepočítána na prevalenci onemocnění – počet nemocných na 1000 obyvatel. Data do vlastní prostorové analýzy bylo třeba upravit tak, aby bylo možné validně hodnotit a analyzovat jednotlivé prostorové odchylky. Již první explorační analýzy odhalily, že výskyt hepatitid v populaci nejspíše nebude náhodným, ale pravděpodobně zde dochází k věkové diferenciaci mezi nemocnými. Frekvence počtu případů u jednotlivých hepatitid je rozdílná jak věkově, tak i územně, bylo tedy nutné vzít tuto skutečnost na vědomí a standardizovat data dle věkové struktury tak, aby bylo možné je porovnat mezi okresy. Jednotlivé okresy se liší svojí věkovou strukturou a v případě využití pouze hodnot hrubé míry nemocnosti by došlo ke zkreslení a chybné interpretaci získaných dat. Ač předpokládám, že data jsou ovlivněna věkovou strukturou, v rámci diplomové práce budu pracovat i s prostou prevalencí onemocnění bez věkové standardizace, aby bylo možné validně zhodnotit, zda je nutné při analýzách dat za infekční hepatitidy pracovat s věkovou strukturou, či budou výsledky shodné s pouhou prevalencí bez přihlédnutí k věkové struktuře.

K přípravě dat pro analýzy jsem přistupovala u každé z hepatitid jinak, protože každá je jedinečná svou charakteristikou i mírou výskytu v populaci. U hepatitidy A, u které se mi již v exploračních analýzách povedlo prokázat dynamický výskyt během sledovaných let, do analýzy vstupují celkem tři soubory dat. Tyto soubory dat jsou časovými úseky, kdy došlo na našem území k epidemii HAV a jejich počet prudce vzrostl oproti předchozím letem. Jako hraniční hodnotu jsem stanovila 400 nakažených osob v jednom kalendářním roce. Výsledkem tohoto třídění jsou právě tři časové úseky (graf č. 13), které považuji za významné a budou s nimi prováděny následné prostorové analýzy.

Graf 13: Vymezení sledovaných období HAV pro analýzu



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování.

Výskyt hepatitidy B dle prvních exploračních analýz klesá, zvolila jsem proto u tohoto onemocnění porovnání prostorových analýz za dvě časová období, výskyt hepatitidy do roku 2010 a výskyt onemocnění po roce 2010. Tímto způsobem vznikly dva datové soubory, které byly následně standardizovány dle věku pro vstup do dalších analýz. Analýzu budu provádět souhrnně za akutní i chronickou hepatitidu B, které dle exploračních analýz sice vykazují jiný průběh počtu nakažených (graf č. 7), nicméně pro moji prostorovou analýzu je klíčovým faktorem celkové zatížení jednotlivých okresů onemocněním HBV. V případě hepatitidy C mám k dispozici nejvíce dat a její výskyt během mnou zkoumaného časového období je značný. Zprvu jsem se rozhodla data analyzovat v rámci pětiletých průměrů, aby bylo možné porovnat časoprostorový vývoj. Nicméně analýza těchto dílčích částí ukázala, že takto zvolený časový úsek není nejvhodnějším. Ačkoliv HCV vykazuje známky prostorové autokorelace, její výskyt během let je kolísavý a skupiny jsou v následné analýze špatně porovnatelné. Výsledné hodnoty vycházejí velice různorodě, v mnoha případech jsou nesignifikantní i přes signifikantní hodnoty v podskupinách. Rozhodla jsem se proto analyzovat HCV za dvě časová období, stejně jako v případě HBV. Analýzu HCV budu souhrnně vytvářet za akutní i chronickou HCV.

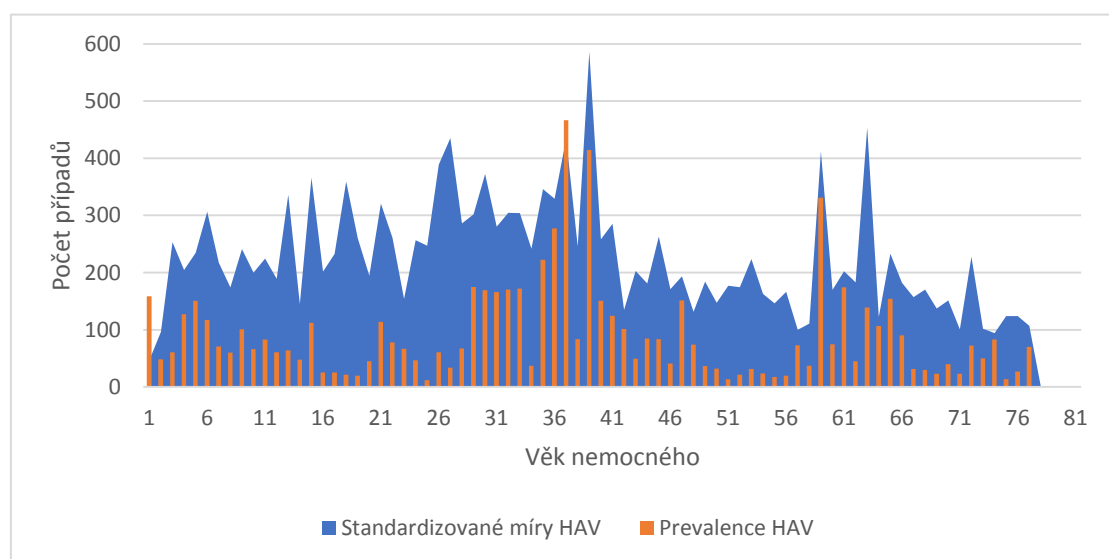
## 5.2 Standardizace dat

Standardizací se rozumí proces, při němž dochází k odstranění zkreslujícího vlivu dané struktury. To umožňuje u populací s rozdílnou strukturou (věk, pohlaví...) objektivně

porovnávat hodnoty. Standardizaci rozlišujeme na přímou a nepřímou. Přímou standardizaci volíme v případě, máme-li k dispozici data o rozložení nemocných dle věku, věkovou strukturu obyvatelstva a modelovou standardní populaci. Výběr vhodné standardní populace je libovolný dle preferencí výzkumníka, vždy se však doporučuje populace vyššího řádu, než jsou standardizovaná data – Evropský standard, standard WHO apod. (Kalibová 2001).

Prvním krokem, který mě zajímal před přistoupením k výběru vhodného typu standardizace bylo, zda jsou data incidence virových hepatitid v Česku natolik ovlivněná věkovou strukturou obyvatelstva, že je nutné ke standardizaci přistoupit. Pokud by tomu tak nebylo, postačila by pro účely popisu epidemiologické situace všech hepatitid, tedy A, B a C, v Česku pouze prevalence onemocnění. Pro dokázání této skutečnosti jsem porovnávala hodnoty prevalence onemocnění a věkově standardizovanou nemocnost na jednotlivé hepatitidy. Na grafech č. 14–16 je znázorněno porovnání hodnot hepatitid A, B a C za celé sledované období. Modrá část grafu prezentuje hodnoty získané prostřednictvím věkové standardizace, oranžová část pak znázorňuje prostou prevalenci onemocnění na 100 000 obyvatel. V případě hepatitidy A jde o významný rozdíl mezi jednotlivými technikami výpočtu onemocnění. V tomto případě není pochyb o tom, že standardizace dat dle věkové struktury významně ovlivňuje finální výsledky.

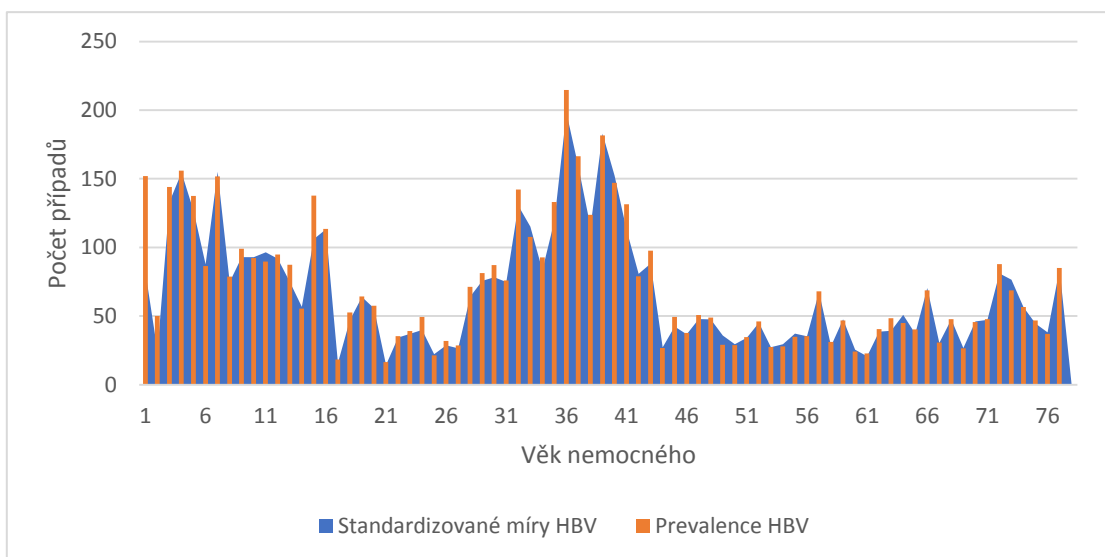
Graf 14: Porovnání hodnot prevalence HAV a standardizovaného počtu případů HAV.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

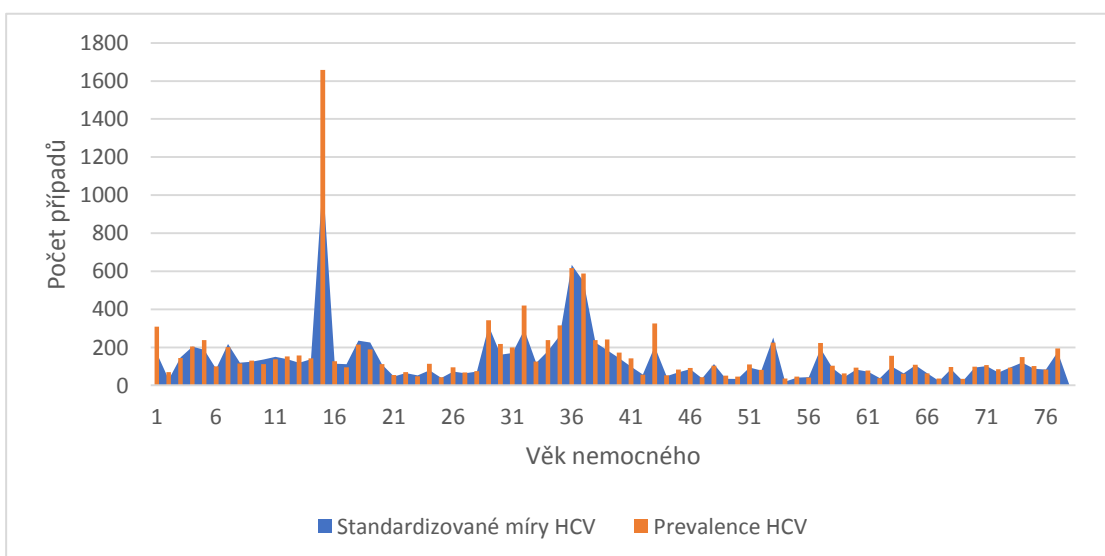
Na grafu č.15 a 16 je zobrazeno porovnání standardizovaných hodnot a prevalence hepatitid B a C. Je zřejmé, že hodnoty víceméně korelují a kopírují trend. Liší se významněji pouze ve věkových kategoriích, které jsou charakteristické nejvyšším podílem nemocných (viz HBC při narození a věková kategorie 35-40 let, HCV 16. rok). I přes velice podobné hodnoty však není pochyb, že rozložení hepatitid v Česku je ovlivněno věkovou strukturou populace a věková standardizace dat je nezbytným krokem při analýze epidemiologických dat za jednotlivé hepatitidy.

Graf 15: Porovnání hodnot prevalence HAV a standardizované míry HBV.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Graf 16: Porovnání hodnot prevalence HAV a standardizované míry HCV.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování.

Výpočet přímé standardizace:

$$hm\acute{u}_{pst} = \frac{\sum \acute{u}_x \times P_x^{st}}{\sum P_x^{st}}$$

$\acute{u}_x$  – míra nemocnosti ve věku x zkoumané populace.

$P^{st}$  = počet žijících osob X (k 1. červenci) standardní populace v dokončeném věku x.

Výhodou přímé standardizace je bezesporu konzistentnost při porovnávání určitého jevu v populaci, je možné ji s výhodou využít při analýze intenzity jevů v časovém intervalu, na základě stejného podílu obyvatel lze porovnávat míry přímo dle velikosti. Nevýhodou této standardizace však zůstává nevhodnost použití metody u řídké se vyskytujícího onemocnění, a především náročnost na vstupní data (Kalibová 2001). Nepřímá standardizace je využívána v případech, kdy chceme porovnávat naměřené a očekávané hodnoty. Přistupujeme k ní v případě, kdy máme k dispozici pouze strukturu obyvatelstva dle věku. Jedná se o metodu, která je nenáročná na vstupní data, ve srovnání s přímou metodou jsou výsledné hodnoty stabilnější díky užšímu intervalu spolehlivosti, menší směrodatné odchylce a minimalizaci rozptylu. Je vhodná pro menší populace a opačně, než tomu bylo u standardizace přímé, je nevhodná pro analýzu časových řad a porovnávání měr mezi populacemi (Kalibová 2001).

Vzhledem k dostatečnému množství všech potřebných dat bylo možné přistoupit k přímé věkové standardizaci, která pro svůj výpočet vyžaduje celkový počet nakažených jedinců v daném roce a střední stav populace, tzn. počet žijících obyvatel k 1. 7. daného roku. Poté jsem vypočetla hrubou míru nemocnosti pro jednotlivé roky, kterou jsem standardizovala vzorovou populací dle evropského standardu.

## 6 METODIKA

Data, která obsahují prostorový atribut, není vhodné analyzovat běžnými statistickými neprostorovými metodami, protože při takovéto analýze, bez přihlédnutí k prostorovým vlastnostem by mohlo docházet k zavádějícím výsledkům a mohli bychom se dopustit chybné interpretace. Prostorová data proto vyžadují odlišný přístup, založený na využití prostorových statistických metod.

Při práci s prostorovými daty je třeba věnovat pozornost problémům, které takováto analýza může přinést. Mezi ty nejvýznamnější patří agregace analyzovaných dat, prostorová nestacionarita, způsob vymezení prostorových jednotek a prostorová autokorelace (Spurná, 2008). Agregací prostorových dat se můžeme dopustit tzv. ekologické chyby, což znamená, že výsledné hodnoty získané na určitém stupni agregace není možné vztahovat a interpretovat na jiné úrovni agregace, či z nich odvodit individuální chování jedinců. U zobecňování výsledných hodnot je proto třeba být opatrný při jejich interpretaci. Nejvýhodnějším způsobem, jak se této chybě vyhnout, je analýza dat za co nejpodrobnější dostupné prostorové jednotky (Spurná 2008). S prostorovým vymezením analýz souvisí i další problém, kterým je prostorová nestacionarita a heterogenita, kdy dochází k rozdílnosti funkčních vztahů v různě prostorově vymezených oblastech. V tomto případě nám do analýzy zasahuje třetí proměnná, prostorový atribut, díky kterému můžeme získat rozdílné funkční vztahy. K takovému problému lze dojít několika způsoby. Analýza může být ovlivněna rozdílností datových souborů, nesprávně navrženým modelem či může jít o kontextuální důvod, kdy se analyzovaná data v prostoru skutečně mění. Jednou z možností, jak k takovéto analýze přistupovat, je metoda geograficky vážené regrese, kdy identifikujeme a zohledňujeme prostorovou nestacionaritu a na základě regresních vah vynášených do kartogramu ji dokážeme částečně potlačit (Spurná, 2008). Posledním specifickým jevem prostorových dat je prostorová autokorelace, při které nalzáme funkční vztah mezi výskytem daného jevu a jevy, které se nacházejí v prostorově blízkém okolí. Prostorovou autokorelaci rozlišujeme na pozitivní a negativní. V případě pozitivní prostorové autokorelace se vysoké hodnoty mají tendenci shlukovat v oblastech s vysokými hodnotami, a naopak nízké hodnoty se nalzájí v oblasti charakteristické nízkými sousedními hodnotami. Negativní prostorová autokorelace označuje jev, kdy dochází ke shlukování vysokých a nízkých hodnot v těsné blízkosti a jejich střídání. Pokud neexistuje žádný vztah mezi naměřenými hodnotami a jejich

rozmístění je v prostoru zcela náhodné, hovoříme o nulové (žádné) prostorové autokorelaci. Pro spojitá data je nejvýznamnějším a nejpoužívanějším nástrojem hodnocení prostorové autokorelace Moranovo I kritérium (Spurná 2008). Nezbytnou složkou, bez které by nebylo možné prostorové vlastnosti objektů zkoumat, jsou geografické informační systémy (GIS), které umožňují analýzu prostorových objektů, hledání prostorových vlastností objektů, jejich porovnávání a popisování nalezených fenoménů, analyzování jejich vzájemných interakcí či komplexní prostorové analýzy (Maguire 1991).

Vlastní prostorové analýzy provádím v programu ArcMap, jejíž cílem je najít prostorové vzorce a chování jednotlivých onemocnění. Využívám zde metody prostorové autokorelace Moranovo I, kde se snažím dokázat funkční vztah mezi výskytem daného jevu a jevy, které se nacházejí v prostorově blízkém okolí. Pro každou z hepatitid jsou analýzy prováděny specificky, aby bylo možné lépe zachytit povahu onemocnění. Pro lokální prostorové analýzy jsem zvolila analýzu LISA, která umožňuje podrobnější popis chování zkoumaného jevu. V rámci výstupu diplomové práce tvořím webovou mapovou aplikaci prostřednictvím nástroje ArcGIS Web App Builder, která přehledně a srozumitelně shrnuje mnou analyzovaná data a dodává jí ucelený rámeček.

## **6.1 Globální metody prostorové autokorelace**

Globální metody prostorové autokorelace jsou velmi hojně užívanými metodami k prokázání prostorových vlastností sledované proměnné. Všechny analýzy spadající do této kategorie vyžadují ke své analýze všechny či případně většinu bodů sledovaného jevu. Jedná se o jednu z nejpopulárnějších technik k měření prostorové autokorelace. Existuje množství technik, kterými je možné měřit prostorovou autokorelaci, v závislosti na tom, jakého měřítka zvolená proměnná je (Spurná 2008). V této práci je využito Moranova kritéria, které patří mezi nejpoužívanější. Metoda, využívající Moranova I kritérium byla formulována v roce 1953 Moranem (Dogru a kol. 2017) při analýze prostorové korelace počasí a pohybu populace. Jedná se o analýzu založenou na testování nulové hypotézy, která říká, že prostorová autokorelace proměnné je rovna nule. Pokud tuto hypotézu zamítáme, proměnná vykazuje známky prostorové autokorelace, tzn. je prokázán vztah mezi sledovaným jevem v prostoru a jevy okolními (Getis a kol. 1995). Od této doby se využití Moranova

I kritéria rozšířilo napříč mnoha vědními odvětvími a své místo našlo i v epidemiologickém výzkumu. Velice pěkným příkladem využití globálních metod prostorové autokorelace je výzkum geografické distribuce hepatitidy A v Turecku (Dogru a kol. 2017) za využití metody Moranova I. Tento článek byl opěrným bodem při tvorbě diplomové práce, proto je zde uveden jako článkem příkladovým. Bylo by možné citovat celou řadu článků a výzkumů, protože analýza globální prostorové autokorelace jakoukoliv metodou, je nezbytným krokem pro následné hlubší zkoumání prostorových jevů. Pokud dochází k prostorové autokorelaci, tzv. existuje vztah mezi sledovanými jevy, je možné analyzovat takováto data hlouběji a hledat detailnější prostorové uspořádání. Před přistoupením k analýze dat pomocí metody globální prostorové analýzy, je výběr vhodného vážícího schématu. Jedná se o nejdůležitější krok v prostorové analýze, protože výběr prostorového modelu ovlivňuje výsledek celé analýzy. Dle Spurné (Spurná, 2008) lze k výběru vážícího schématu přistoupit několika způsoby. Pro tyto analýzy lze zkonstruovat matici vah, která udává, do jaké míry jsou si sousední jednotky prostorově blízké. Dalším způsobem, jak definovat vhodný vážící model, je vymezení prostorově blízkých jednotek, které mohou být v těsném sousedství (případ věž), mohou mít společnou hranici a dotyk (případ královna) nebo se do těsné blízkosti sledovaného jevu mohou zařadit i blízké jednotky sousedních buněk (případ druhého řádu). Tyto přístupy se obecně nazývají topologickými přístupy. Dalším způsobem, jak vymežit blízké jednotky, je přístup na základě jejich vzdáleností. Jedná se o náročnější techniky, kterými je možné přesněji zachytit prostorové jevy sledovaných dat. Při těchto analýzách je nutné stanovit střed (geografický, populační), z něhož bude vzdálenost počítána. Metody, kterými lze zvolit vážící schéma je mnoho. Je třeba podotknout, že se jedná čistě o subjektivní výběr na základě rozhodnutí výzkumníka a povahy analyzovaných dat. V diplomové práci jsem aplikovala data na více prostorových vážících schémat, aby bylo možné vybrat nejvhodnější z nich. Zaměřila jsem se na vážící schéma dle fixní vzdálenosti a schéma královna, které uvažuje sousední jednotky. Pro výpočet vhodné fixní vzdálenosti jsem využila v programu ArcMap nástroj Incremental Spatial correlation, který na základě vstupních dat vyhledává fixní vzdálenost, pro kterou jsou nejvyšší hodnoty Z-skóre, výsledné hodnoty jsou signifikantní a Moranova I vykazuje nejvyšší známky prostorové autokorelace. Analyzovala jsem tak všechny podskupiny hepatitid. Následně jsem je porovnávala s hodnotami, na které jsem aplikovala vážící schéma královna. Hodnoty Z-skóre i signifikance se při využití fixní vzdálenost mezi jednotlivými hepatitidami

a analyzovanými roky velmi lišily. Oproti tomu vážící schéma královna se ukázalo jako stabilnější, v některých případech toto schéma vykazovalo silnější vztah než analýza na základě fixní vzdálenosti. Dále jsem se tedy rozhodla pracovat pouze s prostorovým schématem královna.

## **6.2 Lokální metody prostorové autokorelace**

Jak již bylo zmíněno výše, globálními statistikami získáme hodnotu určující míru prostorové autokorelace či shlukování pro celé území. Pokud bychom však chtěli tyto výsledky vztáhnout na jednotlivé části sledovaného území, můžeme velmi rychle dojít k chybě. Lokální analýzy nám umožňují podrobnější vhled do prostorového chování zkoumaného jevu a měří hodnotu přítomné prostorové autokorelace (Fortin a kol. 2009). Dále odhalují prostorové rozdíly a identifikují hot spoty, tzn. oblasti charakteristické výjimečnými hodnotami oproti oblastem okolním (Spurná 2008). Lokální indikátory prostorové asociace (LISA) jsou statistické metody, které každé zkoumané prostorové jednotce vypočítávají hodnoty prostorové autokorelace a zároveň každá z těchto jednotek je proporční vzhledem ke globální prostorové statistice. Lze tedy říct, že dekompozicí Moranova I získáme lokální indikátory, které jsou Moranově I hodnotě úměrné (Anselin, 1995). Jedná se o velmi výhodné metody, které umožňují podrobnější odhalení prostorových vzorců a je možné je na základě výsledků kategorizovat. Analýzou Lisa je výsledky možné zařadit do 4 kvadrantů dle Moranova diagramu na základě typu prostorové autokorelace. Kategorie vysoká-vysoká hodnota, označuje místa s vysokými hodnotami jak v centru sledovaného jevu, tak v jeho okolí. Další tři kategorie, vysoká-nízká, nízká-vysoká a nízká-nízká, jsou hodnoceny obdobně, v závislosti, kde se nachází vysoké či nízké hodnoty sledovaného jevu. Dobrým příkladem aplikace analýzy Lisa je korejská studie z let 2007–2011 (Chan, King 2011), která se zaměřila na regionální rozmístění případů hepatitidy C v Koreji. Onemocnění hepatitidou C v tomto případě potvrdilo známky prostorové autokorelace, kdy hodnota Moranova I vyšla signifikantní a rozdílná od nuly a zároveň se podařilo nalézt ohniska nákazy. V severní části země dominují oblasti s hodnotami nízká-nízká, což značí nízkou prevalenci onemocnění ve sledované oblasti i jejím okolí. Oproti tomu na jihu země byly detekovány patrná ohniska s hodnotou vysoká-vysoká, přičemž se nalézalo velké množství případů i v okolních oblastech.

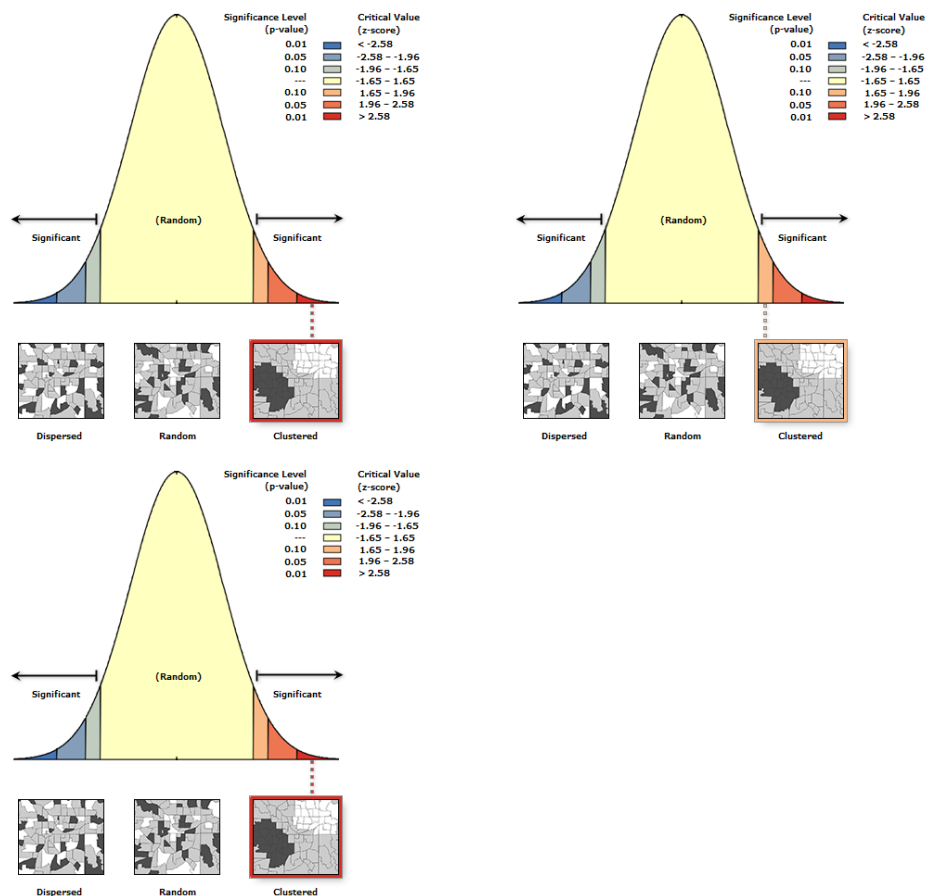
## 7 VÝVOJ REGIONÁLNÍ DIFERENCIACE HEPATITID V ČESKU

Tato kapitola se věnuje vlastní prostorové analýze hepatitid A, B a C v Česku. Analyzována byla data pro celkem 36 311 případů hepatitid za časové období 2000 až 2019. Explorační analýzy byly prováděny v aplikaci IBM SPSS a MS Excel 2010. Výstupem těchto analýz jsou grafy incidence jednotlivých hepatitid, věková struktura nakažených jedinců či grafy znázorňující zastoupení souvislostí, při nichž k nákaze došlo. Grafy jsou součástí kapitoly Epidemiologie hepatitid v Česku a dále budou představeny ve webové aplikaci, která je součástí diplomové práce. Časoprostorové analýzy jsem prováděla v programu Arc Map společnosti ESRI. Hepatitidy B a C jsem nejprve porovnávala za celé sledované období. U hepatitidy A jsem k této analýze nepřistoupila vzhledem k velké variabilitě dat, kdy některé sledované roky nevykazují téměř žádná zaznamenaná onemocnění. Po hromadných analýzách jsem přistoupila k analýzám jednotlivých podskupin hepatitid. Do analýzy vstupovala data věkově standardizovaná a rozčleněná na podskupiny, dle mého nadefinování.

### 7.1 Globální analýza prostorové autokorelace

Prvním krokem pro využití metody globální prostorové autokorelace bylo zvolení vhodného vážícího schématu. Tím bylo zvoleno vážící schéma královna, která vykazovalo nejvyšší hodnoty Z-skóre u všech hepatitid. V druhém kroku jsem provedla globální analýzu pomocí Moran I, která udává, zda ve sledovaném souboru dochází k autokorelaci či nikoliv. Hepatitida A (obrázek č. 6), vykazovala nejvyšší prostorovou autokorelaci v případě epidemie v roce 2000, kdy hodnota Moranova I dosahovala hodnoty 0,34 s p-hodnotou  $< 0,001$ . Epidemie z let 2014-2017 vykazovala také hodnoty odpovídající shlukování sledovaných jevů s hodnotou Moranova I 0,22 a p-hodnotou 0,001. Nejnižších hodnoty Moranova I dosahovala epidemie HAV z let 2008-2010 s hodnotou Moranova I 0,1 a hraniční p-hodnotou 0,05. V tomto případě hodnota Z-skóre dosáhla 1,86. Analýza však vyhodnotila, že stále dochází k autokorelaci a mohla jsem i s těmito daty podstoupit další analýzy. Obecně se tedy globální analýzou prostorové autokorelace HAV prokázalo, že se jedná o onemocnění prostorově specifické.

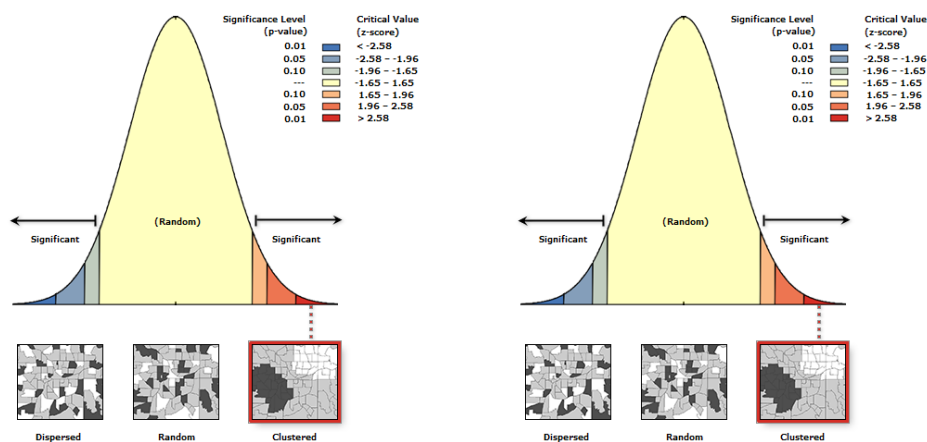
Obrázek 6: Prostorová autokorelace HAV. Zleva: rok 2000, 2008–2010, 2014–2017



Zdroj: program ArcMAP, vlastní analýza

Analýzy prostorové autokorelace hepatitidy B vykázaly nejvyšší známky prostorové závislosti ze všech tří sledovaných hepatitid jak v analýze za všechny roky dohromady, tak i v dílčích podskupinách. Všechna analyzovaná data dohromady potvrdila prostorovou autokorelaci s hodnotou Moranova I 0,53 (obr. č.7). První soubor dat z let 2000-2010 vykázal hodnotu Moranova indexu 0,45 a Z-skore 6,44 s p-hodnotou <0,001. Jedná se tedy o poměrně silnou prostorovou autokorelaci. Obdobně tomu bylo i u druhého souboru s daty za roky 2011-2019. Zde hodnota Moranova I dosáhla jen lehce nižších hodnot (0,4), taktéž s hodnou Z-skore přes 6.

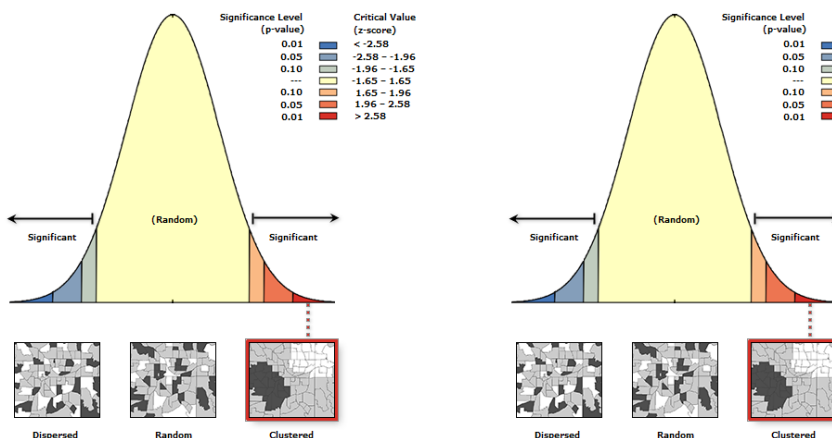
Obrázek 7: Prostorová autokorelace HBV. Zleva: roky 2000–2010, 2011–2019



Zdroj: program ArcMAP, vlastní analýza

Hepatitida C vykazuje při analýze prostorové autokorelace na úrovni všech dat signifikantní shlukování, s hodnotou Moranova I 0,25 (obr. č.8). Dílčí analýza dat za roky 2000-2019 prokázala také signifikantní známky prostorové autokorelace s velice podobnými hodnotami, jako v případě celého souboru. Jedná se o slabší

Obrázek 8: Prostorová autokorelace HCV. Zleva: roky 2000–2010, 2011–



prostorové autokorelace, než v případě hepatitidy B.

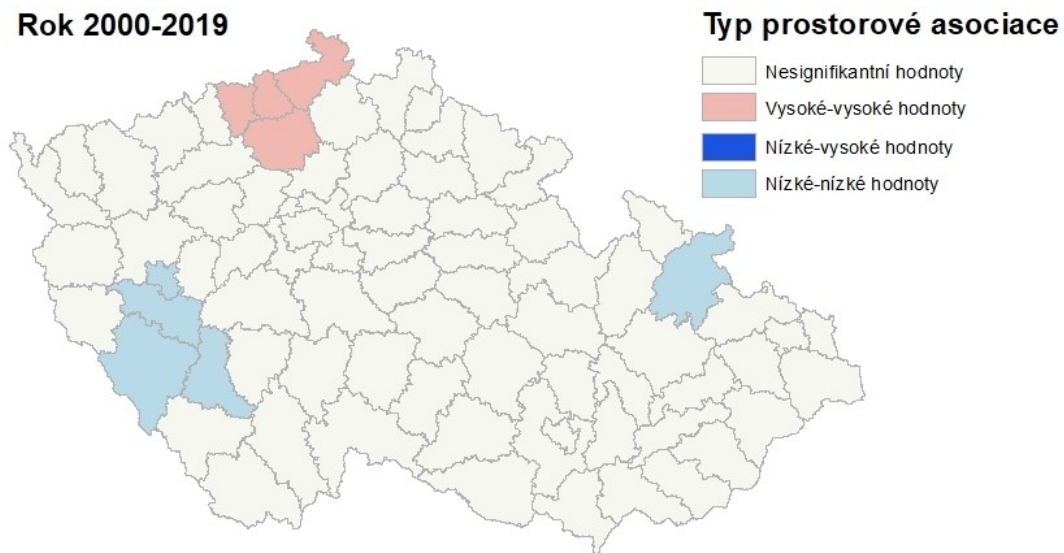
Zdroj: program ArcMAP, vlastní tvorba

## 7.2 Lokální analýza LISA

Po prokázání prostorové autokorelace u všech sledovaných hepatitid bylo možné přejít k lokálním analýzám. Zvolila jsem analýzu LISA, která analyzuje výskyt hepatitid na regionální úrovni a snaží se nalézt místa, kde dochází ke shluku vysokých či nízkých hodnot. Hepatitida A v roce 2000 (obr. č.9) vykazovala vysoký výskyt onemocnění

v Ústeckém kraji, v okrese s rozšířenou působností Litoměřice, Děčín, Ústí nad Labem a Teplice. Naopak nejnižšího počtu onemocnění dosahoval okres Bruntál v Moravskoslezském kraji a okresy v kraji Plzeňském – Plzeň-město, Plzeň-jih, Klatovy a Strakonice v kraji Jihočeském.

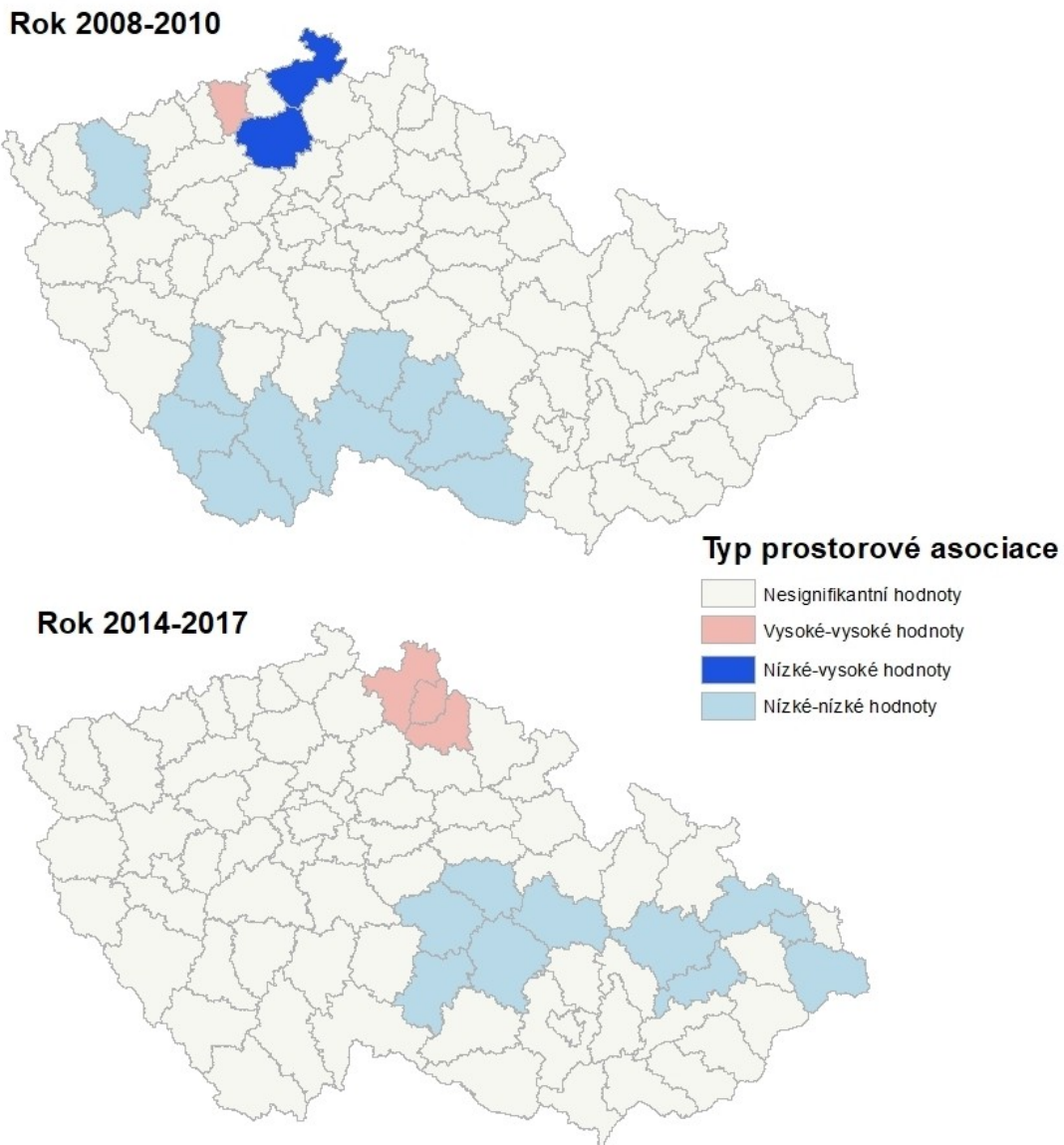
Obrázek 9: Výsledky analýzy LISA, HAV. Rok 2000.



Zdroj: Data ISIN, vlastní zpracování.

Naopak lokální analýza dat v letech 2008–2010 (obr. č.10) ukazuje, že epidemie virem HAV propukla pouze v okrese Teplice, zatímco okolní okresy vykazují nízké hodnoty nakažených. Nízké přírůstky nemocných zaznamenal také jih Česka, kraj Jihočeský, část kraje Jihomoravského a kraj Vysočina. Poslední epidemie hepatitidy A, která proběhla v letech 2014–2017 vykazuje územně úplně jiné vzorce než epidemie předešlé. Ústecký kraj, který dominoval na předešlých mapách, nyní nevykazuje žádné signifikantní shluky onemocnění. Naopak onemocnění zasáhlo ve velké míře kraj Liberecký, a to okres Liberec, Jablonec nad Nisou a Semily, kde dochází k signifikantnímu shlukování vysokých hodnot onemocnění. Okresy s rozšířenou působností Olomouc a Přerov z Olomouckého kraje, Frýdek-Místek, Opava a Ostrava-město z Moravskoslezského kraje, kraj Vysočina a část Pardubického kraje při této epidemii vykazoval nízké počty nemocných.

Obrázek 10: Výsledky analýzy LISA, HAV. Roky 2008–2010, 2014–2017.

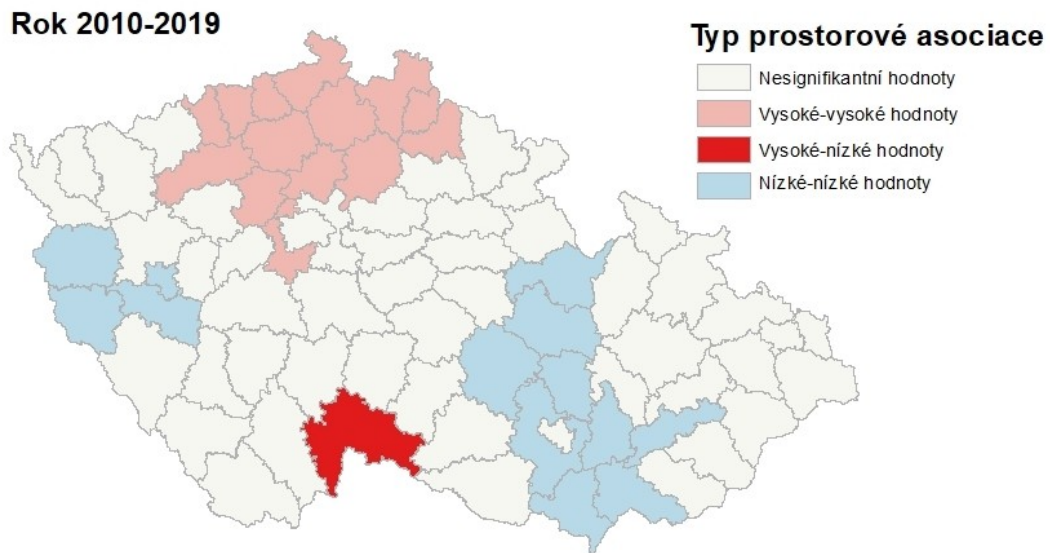


Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování.

Hepatitida B, která vykazovala vysoké shlukování hodnot na všech úrovních analýz a ukazuje o poznání zajímavější kartodiagram. Na obr. č. 11 je zobrazeno prostorové rozmístění hepatitidy HBV v Česku za roky 2000 až 2019. Signifikantní hluky případů HBV jsou detekovatelné na severovýchodě Česka. Nejpostiženějšími oblastmi jsou kraj Ústecký, Liberecký a Středočeský. Je zajímavé, že incidence HBV ve Středočeském kraji je soustředěna v okolí hlavního města Prahy, zatímco Praha samotná vykazuje nesignifikantní hodnoty onemocnění, tzv. není zde ani nízký, ani vysoký výskyt nemocných HBV. Shluk vysokých hodnot je naměřen také v okrese

Jindřichův Hradec. Nízké hodnoty se naopak vyskytují na pomezí Čech a Moravy a v Jihomoravském kraji.

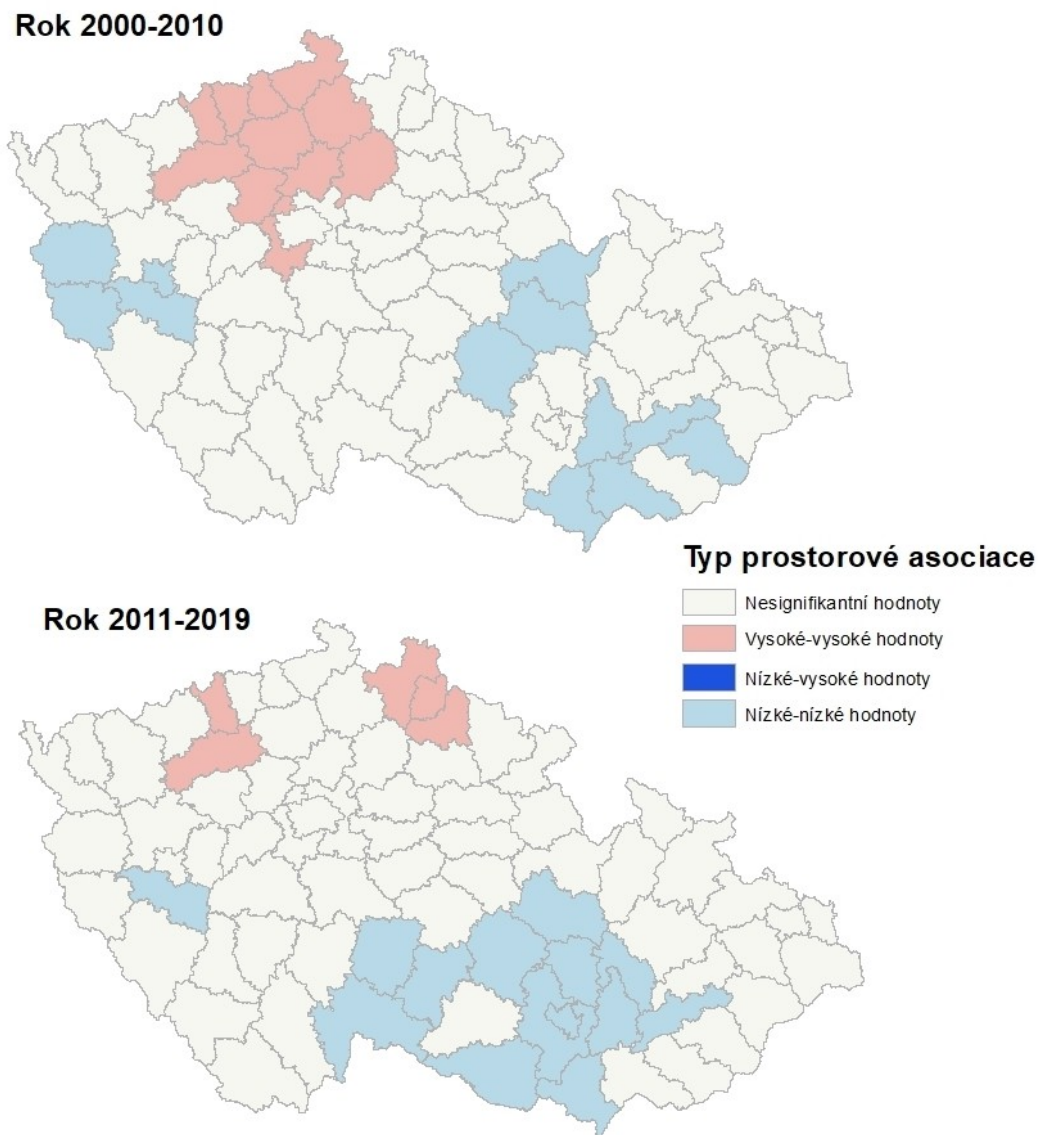
Obrázek 11: Výsledky analýzy LISA, HBV. Roky 2000–2019.



Zdroj: Data ISIN, vlastní zpracování

Oproti hepatitidě A trend výskytu hepatitidy B v celém rozsahu zkoumaného období je víceméně kopírován i v jednotlivých časových podskupinách. Ale jsou zde jsou znatelné změny v prostorovém uspořádání HBV. Při analýze dat za jednotlivá časová období se ukazuje, že výskyt vysokých hodnot již není tak intenzivní a v takovém rozsahu, jako je tomu při analýze všech dat dohromady (obr. č. 12). Trend vysokého počtu nakažených, tzn. shluky vysokých hodnot je kopírován v Ústeckém kraji a částečně v kraji Středočeském i Libereckém. Data ve sledovaném období 2011-2019 poukazují na pozvolnou klesající tendenci počtu případů HBV v Česku. Stále je nejsignifikantnější oblastí výskytu HBV severovýchodní část Česka, týká se to však pouze okresů Most a Louny. Naopak k nárůstu počtu nemocných hepatitidou B dochází v kraji Libereckém v severních Čechách. Jindřichův Hradec při podrobnější analýze již není horkým místem počtu nakažených HBV. Trend nízkých hodnot se i nadále drží v Jihomoravském kraji a na Vysočině.

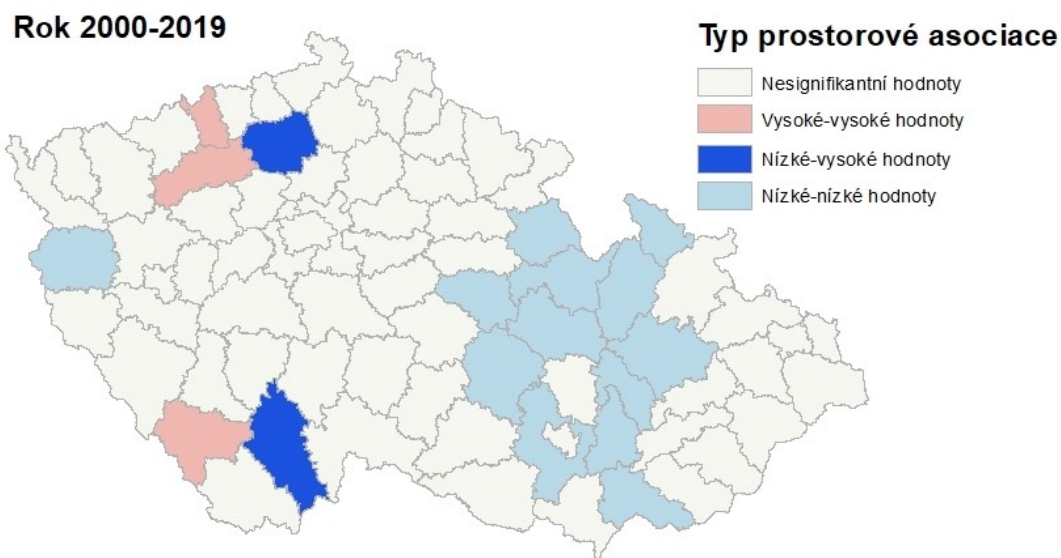
Obrázek 12: Výsledky analýzy LISA, HBV. Roky 2000–2010, 2011–2019.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Obrázek č. 13 ukazuje profil shluků hepatitidy C v Česku. Je vidět, že výskyt HCV na území Česka během celého zkoumaného období netvoří velká území vysokých hodnot. Jako u přechozích hepatitid, i zde setrvává trend vysokého počtu případů HCV v kraji Ústeckém, podrobněji v okrese Most a Louny. V okrese Litoměřice, v těsné blízkosti vysokých hodnot případů HCV, dochází naopak k výskytu malého množství případů. Vysoká prevalence hepatitidy C je taktéž zaznamenána v okrese Prachatice. Olomoucký, Pardubický, Jihomoravský a částečně i kraj Vysočina jsou vyznačeny světle modrou barvou, což značí, že ani zde nedošlo k naměření vysoké incidence případů HCV.

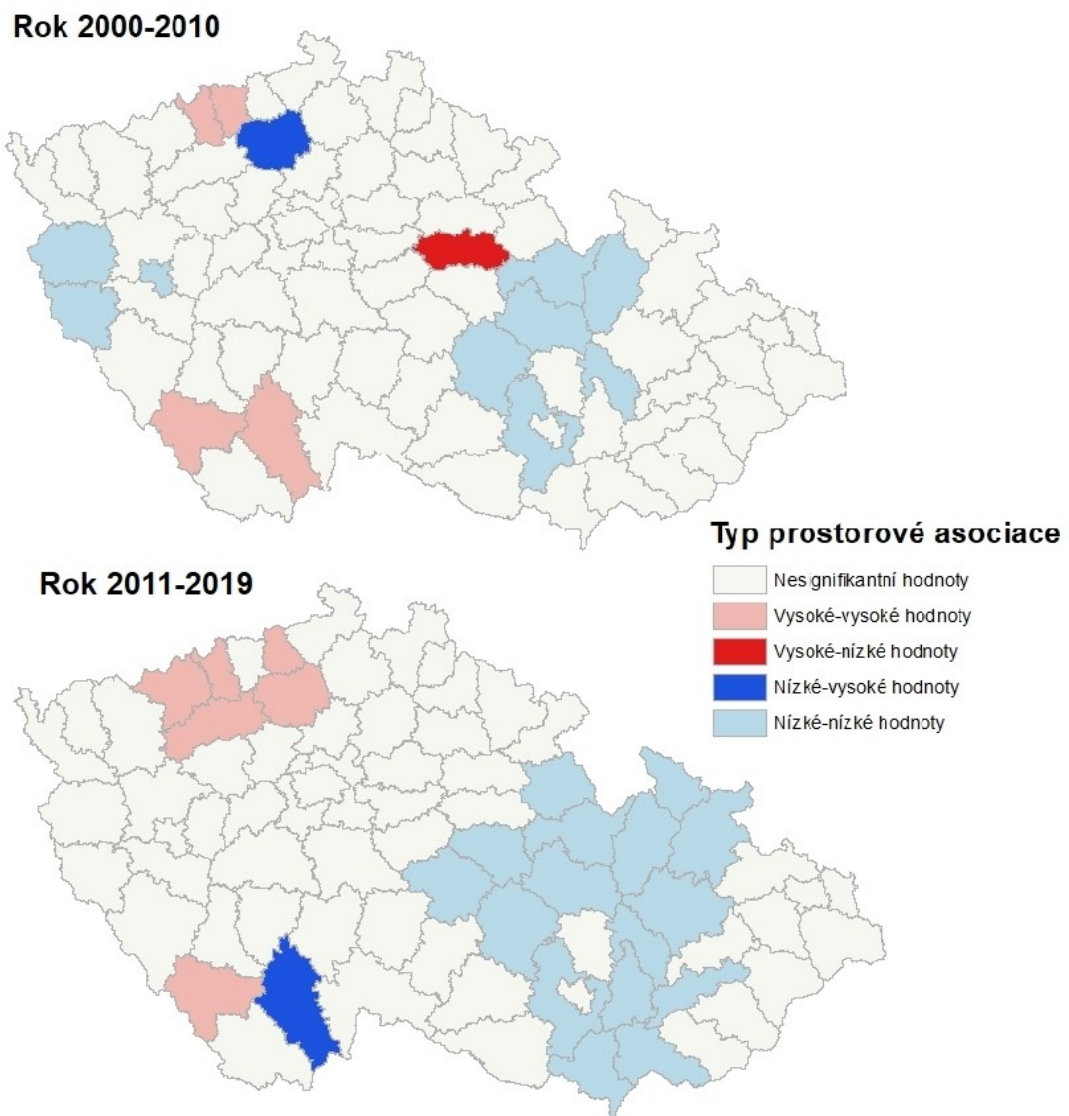
Obrázek 13: Výsledky analýzy LISA, HCV. Roky 2000–2019.



Zdroj: Data ISIN, vlastní zpracování.

Lokální prostorové analýzy incidence HCV prováděné jednotlivě za období 2000–2010 a 2011–2019 (obr. č. 14) drží některé charakteristické shluky hodnot, které se objevily v analýze HCV za celých 19 let. Kraj Pardubický, Olomoucký a část kraje Vysočina drží incidence shluků s nízkými hodnotami výskytu HCV. V Jihočeském kraji, v okrese Prachatice se drží vysoké shluky hodnot, ke kterému se ve druhém sledovaném období přidal i okres České Budějovice, který v letech 2000-2010 vykazoval velmi nízké hodnoty. Podobný jev můžeme vidět v analýze dat za roky 2011–2019 v Ústeckém kraji, kde se vysoký výskyt hepatitidy C rozšířil i do okolních krajů oproti předchozím obdobím.

Obrázek 14: Výsledky analýzy LISA, HCV. Roky 2000–2010, 2011–2019.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

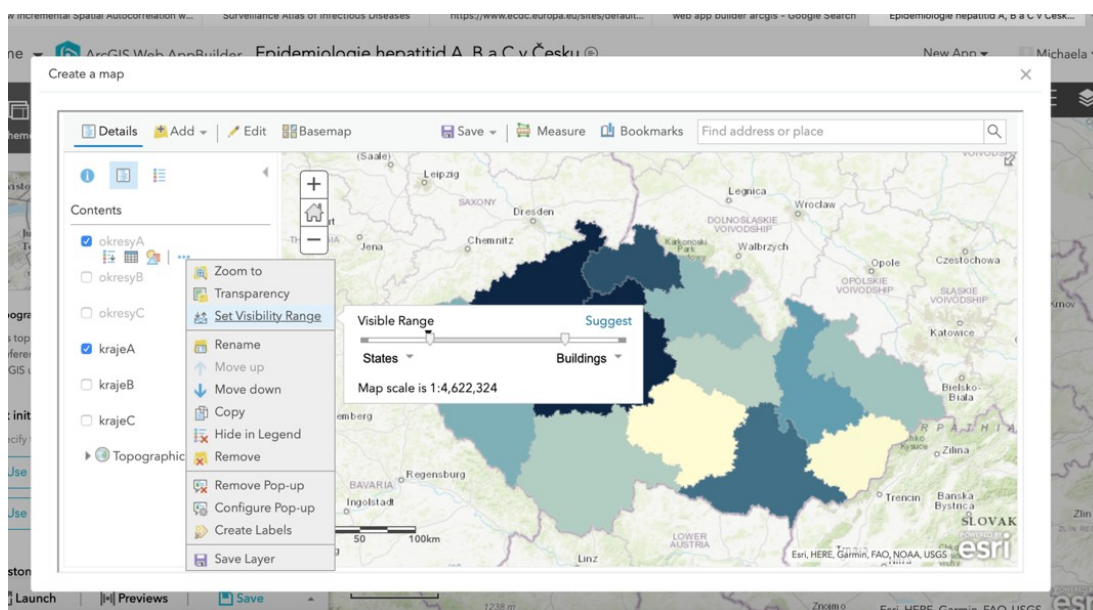
## **8 PŘEDSTAVENÍ MAPOVÉ APLIKACE O VÝSKYTU HEPATITID V ČESKU.**

ArcGIS Web AppBuilder je interaktivní webová aplikace, která umožňuje vytvořit vlastní webovou mapovou aplikaci. Pomocí nástrojů a funkcí lze vytvořit interaktivní mapy, které je možné sdílet v rámci platformy ArcGIS Online (ArcGIS 2016). Tato aplikace je uživatelsky přívětivá s intuitivním ovládáním a umožňuje vytvořit efektivní interaktivní mapu. K tvorbě aplikace jsem využila program ArcMap, kde jsem si připravila data s jednotlivými vrstvami. Ty jsem následně exportovala a vložila do webové aplikace.

Webová mapová aplikace je dle mého názoru jedním z nejpřehlednějších způsobů, jak prezentovat prostorová data. V současnosti se s nimi setkáváme velmi často v souvislosti s mapováním epidemiologické situace onemocnění COVID-19. Nicméně využívány jsou i při prezentování jiných onemocnění. Jako příklad bych ráda uvedla Atlas infekčních nemocí na stránkách Evropského centra pro kontrolu nemocí (ECDC), díky kterému je velmi jednoduché se zorientovat v jednotlivých onemocněních napříč Evropou, procházet zvolená období, za která byla data analyzována a následně data exportovat. Velkou inspirací pro tvorbu tohoto webu byly také již existující weby v rámci různých organizací napříč Přírodovědeckou fakultou Univerzity Karlovy, které se zabíraly výskytem chronických onemocnění v Česku a sociálními determinanty zdraví.

Prvním krokem po nahrání dat do aplikace byla úprava jejich vizualizace. Využity jsou dvě regionální úrovně, úroveň krajů (14 jednotek) a úroveň okresů (77 jednotek). U každé z regionálních úrovní bylo nastaveno odlišné rozmezí viditelnosti vrstvy (obr. 15). Chtěla jsem docílit efektu, kdy při postupném přibližování zkoumaného území přejde kartogram plynule z krajské úrovně na okresní úroveň, tedy dojde k automatickému „zoomování“. Pro obě regionální úrovně byla zvolena pro kartografickou vizualizaci metoda kartogramu, kdy je každá z hepatitid znázorněna prevalencí počtu případů na 100 tisíc obyvatel, souhrnně za roky 2000–2019. Pro lepší přehlednost je každý z virů barevně odlišen. Jako příklad uvedu hepatitidu A, která je laděna do modrozeleného profilu jak na krajské, tak na okresní úrovni.

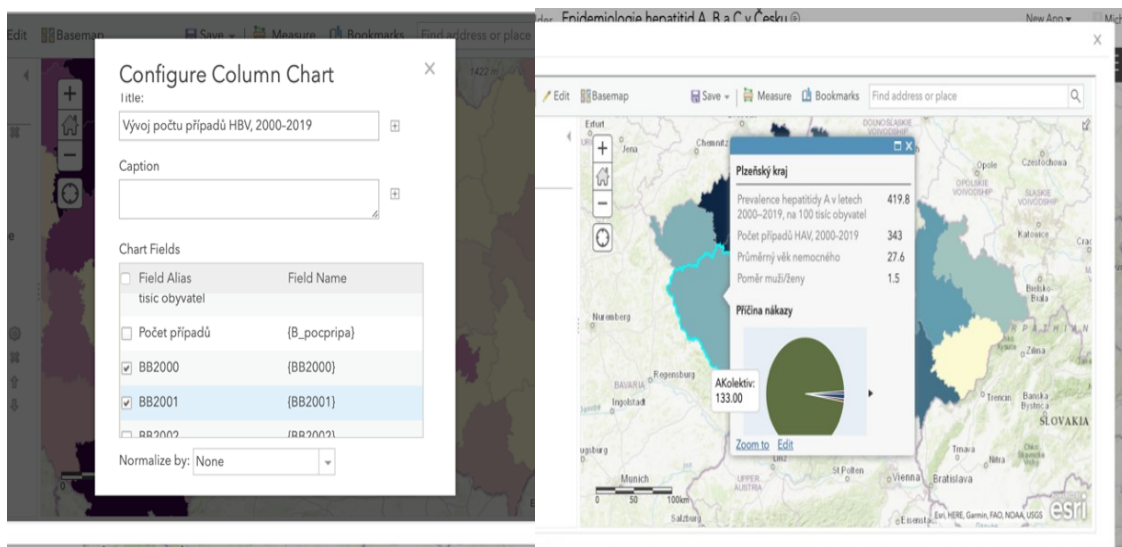
Obrázek 15: Tvorba mapové aplikace– úprava viditelnosti vrstev



Zdroj: vlastní tvorba

Druhým krokem v přípravě mapové aplikace byla tvorba doprovodných vyskakovacích oken, tzv. pop-up windows. Ty informují uživatele aplikace o základních charakteristikách onemocnění v jednotlivých regionech, tedy o počtu případů onemocnění za vybraný rok a jejich prevalenci ve společnosti, průměrný věk nakažených osob, poměr nakažených mužů a žen v jednotlivých regionech a doplňující grafy. Grafy poté znázorňují vývoj počtu případů jednotlivých hepatitid za celé sledované období, či představuje známé příčiny, při nichž k nákaze virem došlo. Všechna data, která jsem se rozhodla vložit do těchto oken, již byla předpřipravena v původní nahrané vrstvě, nebylo tedy nutné vkládat další doplňující tabulky a grafy. Pouhým výběrem hodnot v atributovém poli se uživateli zobrazí graf, který se pak automaticky vizualizuje ve všech regionech zvlášť, v závislosti na hodnotách incidence onemocnění (viz obr. 16).

Obrázek 16: Tvorba mapové aplikace – příprava grafů

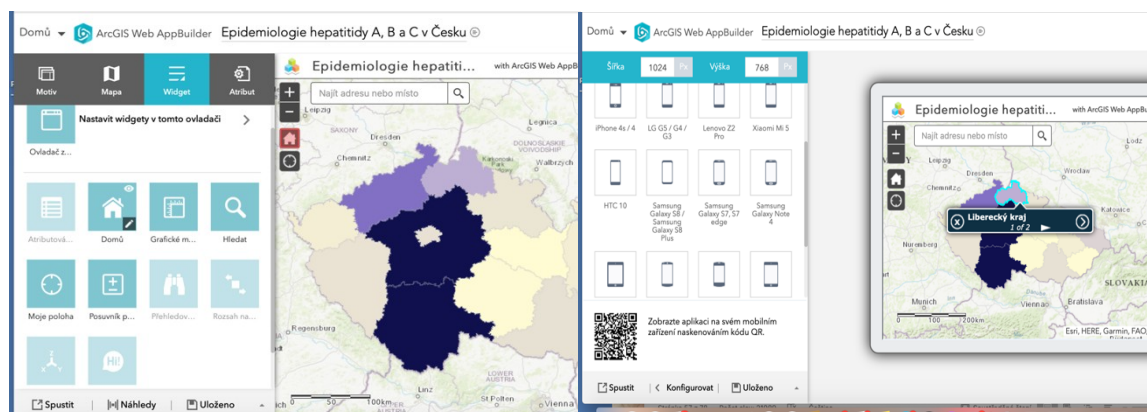


Zdroj: Vlastní tvorba

Na krajské úrovni jsem zvolila do doplňkových oken informace o hodnotě prevalence hepatitidy v daném kraji, souhrnný počet případů, průměrný věk nemocného jedince a poměr nemocných mužů a žen. V grafech jsem vizualizovala jednak vývoj počtu případů onemocnění za 19 let, ale také příčiny nákazy. Do doplňkových oken pro okresy jsem zvolila hodnotu souhrnné prevalence onemocnění, počet případů a také vývoj počtu případů za jednotlivé roky. Pro publikování rozdílných dat na úrovni krajů a okresů jsem se rozhodla především z důvodu, že incidence jednotlivých hepatitid je velmi rozdílná napříč regiony a v některých případech by bylo zbytečné prezentovat data v tak nízkých počtech případů v jednotlivých okresech. Naopak pro kraje, kde se již setkáváme s vyšším množstvím případů onemocnění, jsou data více relevantní.

Po všech potřebných konfiguracích a úpravách jsem následně mohla celý mapový soubor nahrát do webové aplikace. Zde jsem již pouze vybrala motiv aplikace a upravila grafické komponenty, například vyhledávání v mapě, možnosti tisku či výběr vrstev. V neposlední řadě jsem upravila grafiku tak, aby bylo možné aplikaci spustit bez problémů i na mobilních zařízeních (viz obr. 17).

Obrázek 17: Tvorba mapové aplikace – úpravy finální vizualizace aplikace



Zdroj: vlastní tvorba

Výhodou interaktivní webové aplikace v prostředí ArcGIS Web AppBuilder je její aktualizace, kdykoliv, jsou k dispozici aktuálnější data. Je tak zajištěna kontinuita informací při změnách rozložení onemocnění v populaci, čímž aplikace získává na své hodnotě. Jedná se o otevřený datový soubor, který může být k užítku mnoha cílovým skupinám obyvatel a organizací. Z dat výskytu hepatitid v Česku je možné čerpat a mohou být podkladem pro další analýzy. Stejně tak si myslím, že mohou být využity ve zdravotnictví při plánování preventivních kroků k zamezení šíření jednotlivých hepatitid na našem území, jsou využitelné v oblastech státní správy aj.

Dostupnost vytvořené webové aplikace Epidemiologie hepatitid A, B a C v Česku je na adrese: <https://arcg.is/1j0TK1>

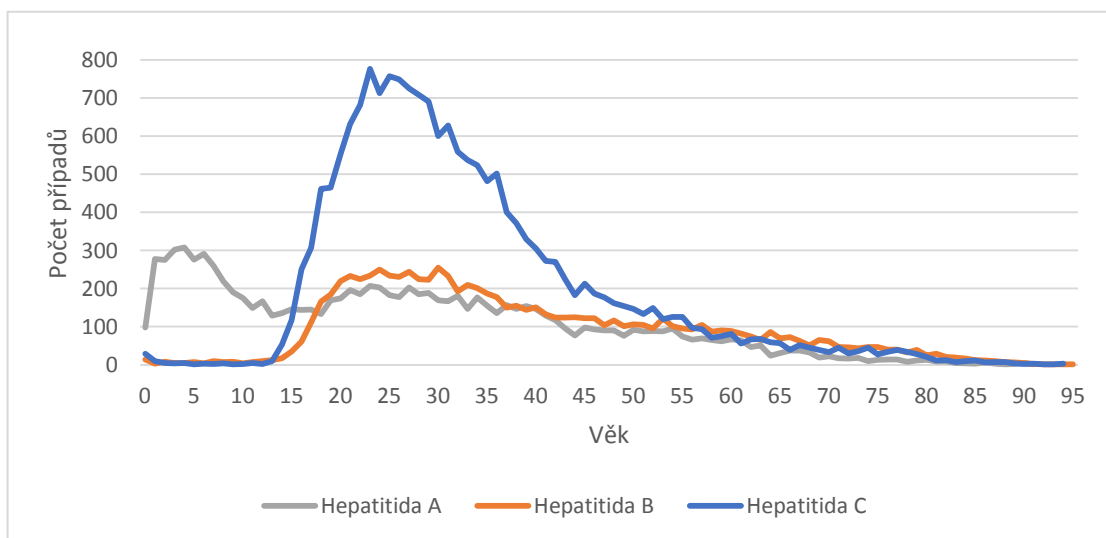
## 9 DISKUSE

V této části se zaměřím na stanovené výzkumné otázky a prostřednictvím diskuse nad získanými výsledky s literaturou zhodnotím výsledky a zodpovím je.

Výzkumná otázka č.1: *Je výskyt hepatitid v Česku ovlivněn věkovou strukturou populace?*

Jak již bylo zmíněno v kapitole etiologie onemocnění, hepatitidy jsou onemocnění, která se vyskytují charakteristicky v určitých věkových skupinách. Není tomu jinak ani v případě dat za Česko. Na grafu č.17 je znázorněna věková struktura nemocných osob pro hepatitidu A, B i C v Česku. Je zcela jasné, že ani u jedné ze tří hepatitid nemůžeme hovořit o náhodném rozložení věku nemocných. Hepatitida A postihuje nejvíce dětské věkové kategorie a poté je se její výskyt mírně zvyšuje mezi 20–30 lety života. Hepatitida B postihuje nejvíce dospělou populaci, nejvyšší koncentrace infikovaných osob je zaznamenán kolem 30. roku života. Hepatitida C strmě stoupá od 15. roku života a její maximum dosahuje kolem 25. roku jedince. života a její maximum dosahuje kolem 25. roku jedince.

Graf 17 Incidence hepatitid A, B, C dle věku v letech 2000–2019, Česko



Zdroj: data ISIN, zpracování vlastní

Na první pohled je tedy zřejmé, že výskyt hepatitid v Česku je ovlivněn věkovou strukturou populace. Kapitola 4.2 Standardizace dat se zaměřila hlouběji na porovnání hodnot prevalence onemocnění na jednotlivé hepatitidy a jejich standardizované hodnoty dle věkové struktury a jednoznačně prokázala vhodnost standardizovaných dat

pro tuto analýzu. Stejně tak, jako ve studii Zibbela a kol. (2015) je nejvíce nakažených jedinců virovou hepatitidou C ve věkové skupině okolo 30 let, která svou velikostí s přehledem zastíní všechny ostatní věkové kategorie téhož onemocnění. Není tomu jinak ani v případě zbylých hepatitid, z čehož vyplývá, že nevyužití věkové standardizace při práci s daty za hepatitidy A, B a C by nám přineslo zkreslené výsledky.

*Výzkumná otázka č. 2: Dochází k prostorové souvislosti výskytu jednotlivých hepatitid na úrovni okresů, či je jejich výskyt náhodný?*

Hepatitida A, B i C vykazuje známky statisticky významné prostorové autokorelace, jak vyplývá z analýz provedených v kapitole 6. Na základě jejich výsledku je prokázána souvislost mezi výskytem případů onemocnění a místem jejich zaznamenání. Podrobné analýzy podle předpokladů potvrdily prostorové vazby výskytu hepatitidy A na území Česka. Hodnoty prostorové autokorelace se však lišily v závislosti na sledované epidemii. Stejně tak se i lišilo prostorové rozmístění pozitivních a negativních shluků na území Česka. Nejvíce zasaženou oblastí v roce 2000 byl v případě hepatitidy A Ústecký kraj, který však následně při další epidemii vykazoval vysoké hodnoty počtu nakažených jenom v okrese Teplice, zatímco ostatní okresy udávaly hodnoty nízké. Epidemie z let 2014–2017 zase poukázala na vysoké šíření HAV v kraji Libereckém. Je přitom obtížné dohledat, proč tomu tak je. Komunitně přenášená onemocnění, jako je HAV se šíří řetězovou reakcí v populaci a leckdy není možné přesně trasovat důvod epidemické vlny. V Česku neexistují výzkumy, které by v minulosti pracovaly s daty HAV a snažily se nalézt souvislosti a příčiny. V Ústeckém deníku byla v říjnu roku 2009 uveřejněna zpráva (Roček 2009) o začátku pandemické vlny v tomto kraji. První zachycené případy byly lokalizovány v obytném domě s vysokou koncentrací obyvatel, ve vyloučené lokalitě se sociálně slabšími občany. Jelikož k přenosu onemocnění přispívá nedostatečná hygienická úroveň, právě vyloučené lokality jsou místy, kde je výskyt nejpravděpodobnější. Stejně tak toto tvrzení potvrdil článek Libereckého deníku z března roku 2011 (Minstrová, Pecárová 2011), kdy došlo k propuknutí epidemie HAV v Libereckém kraji. I zde se jednalo o sociálně slabé obyvatele.

Výsledky prostorové analýzy hepatitidy B v Česku pro mě byly velkým překvapením. Vzhledem ke klesajícímu počtu nemocných v Česku a charakteristice onemocnění jsem očekávala míru prostorové autokorelace velmi slabou či žádnou. Hepatitida B však

prokázala poměrně vysokou a statisticky významnou prostorovou autokorelaci stejně tak, jako tomu bylo v Brazílské studii Vivaldini a kol. (2019), která byla podkladem pro tuto výzkumnou otázku. Výsledné shluky HBV na naše území, které prokázala analýza LISA, je možné detekovat víceméně na stejných místech Česka i při analýze dat HBV celé období i věkové podskupiny. Logicky tím můžeme odvodit, že hepatitida B zřejmě není sezónním onemocněním, ale musí zde být úzké spojení s nějakou typickou charakteristikou daného území. V brazilské studii byla zaznamenána nejvyšší prevalence HBV na severu země, kterou obývají domorodí obyvatelé a dále pak také území s vysokou kohortou imigrantů. Pátrala jsem tedy po pravděpodobných příčinách, které by co možná nejvíce vystihovaly situaci i na našem území. Slovenská studie (Veselíny a kol. 2014) zaměřená na prevalence hepatitidy B v romské populaci by mohla přinést odpovědi. Výzkum, který byl prováděn mezi Romy poukázal na 12,5 % prevalenci HBsAg ve sledované populaci, což je mnohem vyšší hodnota než prevalence HBsAg ve slovenské populaci obecně. Jedním z možných důvodů tak vysoké incidence hepatitidy B u Romů může být i například velmi vysoká prevalence HBV-pozitivních matek romského původu, nebo rizikovějších chování sledované populace. Interaktivní mapa sociálně vyloučených ohrožených romských rodin v Česku, která je volně přístupná veřejnosti na internetu ([www.esfrcz.cz](http://www.esfrcz.cz)), nabízí možné vysvětlení mnou analyzovaného prostorového vzorce výskytu hepatitidy B. Místa vysoké prevalence HBV získané prostorovou analýzou korespondují více méně s vyloučenými lokalitami. Je tedy možné, že ke specifickému výskytu hepatitidy B na našem území přispívají právě komunity sociálně slabších obyvatel, především v oblasti Ústeckého kraje. Tato úvaha je však čistě hypotézou, která nabízí prostor pro možné výzkumné kroky do budoucna.

Virová hepatitida C vykazuje známky statisticky významné prostorové autokorelace a je možné identifikovat shluky vysokých a nízkých hodnot na území Česka. Jak je vidět z grafů lokálních analýz LISA pro hepatitidu C, jedná se o onemocnění, které se vyskytuje na mnoha odlišných místech Česka. Zároveň je ale možné identifikovat místa, kde se HCV objevuje v čase stále. Tato hepatitida je obecně velmi špatně detekovatelná, dokud nedojde k propuknutí příznakové infekce u nemocného jedince. Proto je i velmi těžké říci, co je příčinou výskytu velkého množství případů onemocnění HCV na těchto místech. Obecně je však největším prediktorem infekce užívání intravenózních drog a sdílení injekčních stříkaček. Možným vysvětlením

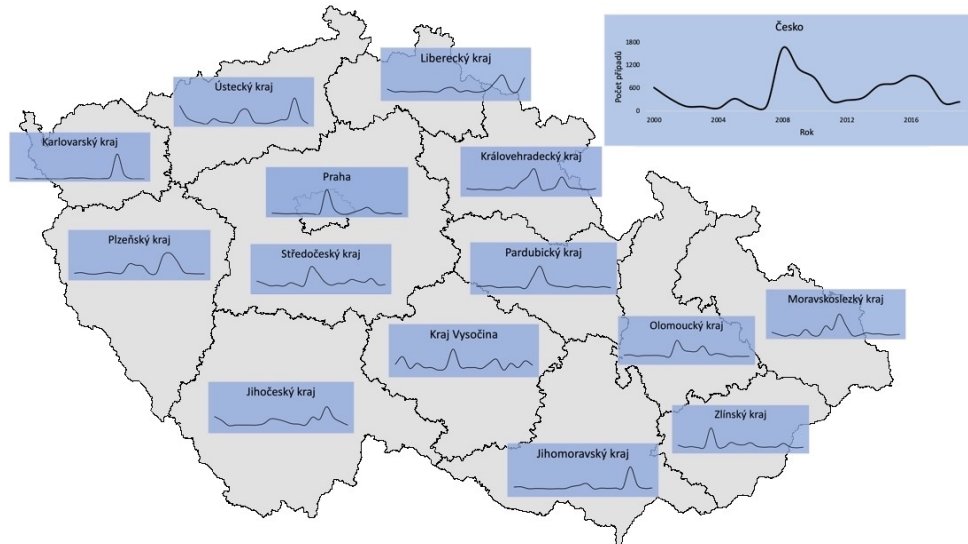
některých shluků, které se projevily v mé analýze, je report MUDr. Jozefa Dlhého a Ph.D. a MUDr. Čestmíra Beneše (2007), který shrnuje výskyt virových hepatitid u uživatelů intravenózních drog v Česku z let 1996–2005. U této sledované kohorty se prokázala HCV (akutní i chronická) nejvyšším kumulativním podílem případů (60 % a 58 %). Geografická distribuce za všechny zjištěné hepatitidy ukazuje na nejvyšší procento případů v Praze, Jihočeském kraji, Ústeckém kraji a Karlovarském kraji. Pro tuto práci je nejvýznamnější zjištěný podíl v kraji Jihočeském, kde jsem v rámci analýzy detekovala jedno z časově stabilních ohnisek HCV. Je tedy možné, že důvodem takto vysokých hodnot je právě vysoké procento uživatelů intravenózních drog. Otázkou zůstává, proč hlavní město Praha, které má vysoké počty případů hepatitidy C v analýze nevyšlo signifikantním. Jedním z možných vysvětlení by mohl být menší poměr uživatelů intravenózních drog ku celkovému počtu obyvatel daného místa. Jako u ostatních hepatitid, i zde však musím říct, že se jedná pouze o úvahy. Nedostatečné množství doplňujících informací nejen v této práci, ale i v Česku obecně, znemožňuje stanovit jasný závěr s jednou konkrétní odpovědí na danou otázku. Tento výzkum je kvalitativního charakteru, kdy pracuji se sekundárními daty a nemám přístup k bližším informacím o příčinách virových hepatitid. Proto mohu stanovit pouze hypotézu pro další epidemiologický výzkum.

Výzkumná otázka č. 3: *Je možné identifikovat sezónní výkyvy výskytu hepatitidy A v Česku a je tento trend kopírován v jednotlivých krajích?*

V Česku za sledovaných 19 let proběhly tři velké epidemické vlny hepatitidy A, mezi kterými došlo k dalším menším výkyvům v počtu případů onemocnění. Na obrázku č.18 jsou znázorněny křivky počtu případů hepatitidy A od roku 2000-2019 pro jednotlivé kraje Česka a zároveň křivka případů za celé Česko pro lepší porovnání epidemiologické situace. Lze tvrdit, že na našem území dochází ke kolísání počtu případů během let stejně tak, jako tou bylo v bulharské studii (Stoitsova a kol. 2020). Na úrovni krajů přitom dochází ke korelaci vln jednotlivých hepatitid méně než v případě příkladové studie. Jsou patrné společné vzestupy hodnot v jednotlivých krajích, nicméně s různou intenzitou. Například druhá epidemie HAV nebyla téměř zaznamenána v kraji Karlovarském, velice slabě v kraji Libereckém, Jihomoravském a Jihočeském, kde se počty nakažených pohybovaly v rámci jedinců až desítek. Lze tedy souhlasit s bulharskou studií, že epidemie má cyklický průběh a během let dochází ke vzestupu a poklesu hodnot, nicméně prevalence onemocnění HAV na úrovni

krajů Česka je individuální a nelze vztáhnout celorepublikový trend výskytu onemocnění na jednotlivé regiony.

Obrázek 18: Dynamika vývoje HAV v letech 2000–2019 pro jednotlivé kraje Česka

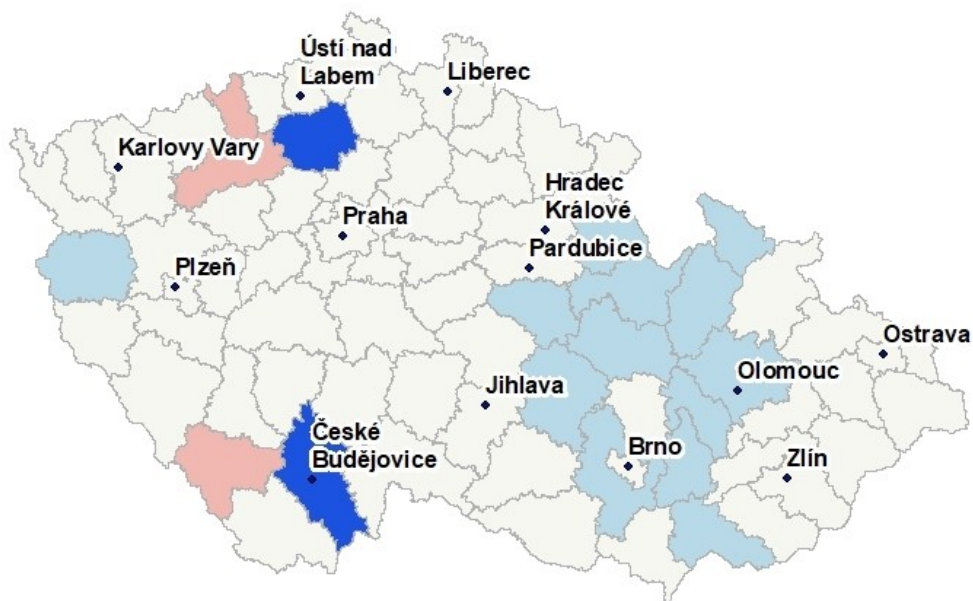


Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Výzkumná otázka č. 4: *Ve kterých oblastech Česka je možné identifikovat nejvyšší koncentraci případů hepatitidy C?*

Na základě literatury (Trooskin a kol. 2005) jsem předpokládala, že tato místa budou korespondovat s kraji, ve kterých se nachází krajská města. Stejně tak jako ve studii, kdy docházelo k největší koncentraci případů HCV ve velkých metropolitních oblastech Connecticutu. Na obrázku 19 jsem opět znázornila výsledky shlukové analýzy LISA pro hepatitidu C za celé sledované období, které jsem doplnila o lokalizaci krajských měst. Již na první pohled je patrné, že na tuto výzkumnou otázku musím odpovědět ne. V Česku nekoresponduje výskyt hepatitidy C s oblastmi, kde se nachází vybraná města. Toto tvrzení by platilo pouze v případě měst Hradec Králové a Jihlava, nicméně obecně není možné tuto skutečnost tvrdit.

Obrázek 19: Výsledky analýzy LISA, HCV, 2000–2019 s krajskými městy.



Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

Na druhou část výzkumné otázky lze v této práci odpovědět kladně. V Česku lze identifikovat místa s vyšším výskytem počtu případů HCV a tato místa se zdají být stabilní po celou dobu, za kterou data mám k dispozici. Za první ohnisko lze považovat Ústecký kraj, přesněji okresy – Teplice, Most, Litoměřice a Louny. Tyto okresy vykazují vysoké hodnoty případů HCV ve všech zkoumaných letech. Dle analýzy lze dále označit za okresy s vysokým výskytem Prachatice, Písek, Hradec Králové, Blansko a Jihlavu. V tabulce č. 1 jsem znázornila profil nemocných HCV v těchto okresech se zaměřením na příčinu této infekce. Na všech těchto územích vykazovala nejvyšších počtů nemocných kategorie IV. – aplikace drog. Je tedy možné předpokládat, že v místech, která jsou touto analýzou označena jako místa s vysokým výskytem HCV v této analýze, jsou koncentrace osob s rizikovým chováním a narkomanů vyšší než na zbylém území Česka.

Tabulka 1: Příčina nákazy HCV ve vybraných okresech Česka.

<b>ORP</b>	<b>IV aplikace drog</b>	<b>Kolektiv</b>	<b>Není souvislost</b>	<b>Pohl. Styk</b>	<b>Zdravot. zařízení</b>	<b>Epidemie</b>
<b>Prachatice</b>	55	6	54	1	1	
<b>Písek</b>	8		52			
<b>Teplice</b>	124	7	639	1	3	1
<b>Most</b>	281	9	97	12	2	
<b>Litoměřice</b>	15	2	77			
<b>Louny</b>	35	8	169		2	
<b>Blansko</b>	4	1	42	2		
<b>Hradec Králové</b>	6	3	91			
<b>Jihlava</b>	14	2	82		3	

Zdroj: data ISIN, vlastní zpracování

## 10 ZÁVĚR

Cílem diplomové práce bylo analyzovat výskyt hepatitidy A, B a C v Česku z pohledu prostoru a času a zhodnotit epidemiologickou situaci u nás za posledních 19 let. Každá z těchto hepatitid je specifická ve způsobu přenosu, geografické distribuci a závažnosti onemocnění. Stanoveny byly tři dílčí cíle, teoretický, empirický a praktický, na jejichž základě je celá diplomová práce strukturovaná. Prvním teoretickým cílem bylo popsat epidemiologickou situaci a dosavadní poznatky o výskytu a šíření hepatitid ve světě, Evropě a Česku. V práci je provedena podrobná rešerše především zahraniční literatury a na základě dostupných mezinárodních dat je představena incidence a vývoj onemocnění jednotlivých hepatitid. Druhým empirickým cílem práce bylo na základě podrobných dat o incidenci hepatitidy A, B a C v Česku na úrovni okresů provést analýzu a detailně popsat vývoj těchto onemocnění na našem území. Třetím praktickým cílem práce bylo přehledně získaná a analyzovaná data prezentovat v podobě online mapové aplikace

V prvním cíle jsem se zaměřila na podrobnou rešerši odborné literatury, na jejíž základě je popsána epidemiologická situace hepatitid ve světě, Evropě a Česku. Hepatitida A je komunitně přenášené onemocnění, které se šíří především v oblastech se sníženými hygienickými podmínkami a kontaminovanou stravou. Ve světě se tak jedná především o rozvojové země. V Evropě, kde se nachází rozvinuté země je profil hepatitidy A odlišný. Příčinou přenosu nákazy je nejen kontaminovaná strava a zhoršené hygienické podmínky, ale dominuje přenos v populaci u MSM, jenž jako zdroj nákazy nabývá během let na síle. Hepatitida B je celosvětovým problémem a prioritním cílem WHO. Rozšířením očkování proti viru HBV se však daří snižovat počty nových případů HBV. Není tomu jinak ani v Česku, kde dochází k výskytu nových případů HBV čím dál méně. Naopak se zvyšuje procento chronických případů HBV, jenž jsou tvořeny především osobami, které se narodily před zahájením povinného očkování na HBV. Hepatitida C kopíruje trend počtu případů ve světě, Evropě i Česku. Nejzatíženějšími oblastmi jsou především rozvinuté země a s nimi spojeno užívání intravenózních drog v populaci. Česko se dlouhodobě řadí mezi země s vysokou prevalencí HCV v Evropě. Existují programy, které se snaží podchytit tuto situaci, avšak hepatitida C i hepatitida B jsou dlouhodobě bezpříznaková onemocnění, jejichž šíření není dobře zachytitelné. Vlastní výzkumná část se zabývala šířením hepatitidy A, B a C za posledních 19 let. Byla využita data počtu nahlášených případů virových hepatitid A, B a C v Česku

od roku 2000 do roku 2019 na úrovni okresů, získaná prostřednictvím ISIN. První výzkumnou otázkou, na kterou jsem se snažila nalézt odpověď bylo, zda je incidence případů hepatitidy A, B a C v Česku ovlivněna věkovou strukturou. Bylo prokázáno, že věkový profil nakažených osob se liší mezi jednotlivými druhy hepatitid. Věkově standardizovaná data nemocných na hepatitidy byla porovnána s obecnou prevalencí onemocnění, kdy se v nejvíce inkriminovaných věkových skupinách nakažených jedinců výsledky viditelně lišily. Je tedy nutné při práci s daty za hepatitidy v Česku vždy přihlídnout k věkové struktuře obyvatelstva. Druhá výzkumná otázka se ptala, zda jednotlivé hepatitidy vykazují známky prostorové autokorelace, či je jejich výskyt v prostoru náhodným. Analýza byla prováděna v programu ArcMap, kde byly využity metody prostorové autokorelace pomocí Moranova I a lokální analýza LISA, která se snažila najít oblasti se zvýšenou koncentrací případů onemocnění. Analýzy prokázaly, že všechny tři druhy hepatitid vykazují známky prostorové autokorelace a bylo možné identifikovat místa s vyšší či nižší koncentrací případů. Hepatitida A, jež je komunitním onemocněním, dle předpokladů prokázala shlukování hodnot v prostoru. Každá z proběhlých epidemií vykazovala ohniska, ta se však v jednotlivých epidemických vlnách lišila. Nejvyšší počty případů byly prokázány v Ústeckém kraji a kraji Libereckém. Obě tyto oblasti zahrnují i vyloučené lokality, kde žijí sociálně slabší obyvatelé, jež dle doplňující literatury lze považovat za jeden z možných důvodů rozvoje HAV v těchto okresech. Jiné prostorové chování vykazovala hepatitida B, která se ukázala být silně vázanou na území a dosahovala silnější hodnoty prostorové autokorelace než virová hepatitida A. HBV se ukázala být více méně stálou v prostoru, proměny prostorového uspořádání ohnisek počtu nakažených se během let měnily jen lehce. Jedná se tedy o virovou infekci, která je mimo jiné úzce spjatá s lokalitami, kde je možné předpokládat výskyt osob, které jsou k získání virové hepatitidy B z nějakého důvodu náchylnější. V porovnání analýz za prvních a druhých deset let incidence HBV v Česku je však patrné postupné zmenšování lokalit, kde k incidenci HBV dochází. Jedná se o potěšující zprávu, která jen dokládá postupné ubývání akutních případů HBV na našem území.

Stejně jako hepatitida B, i hepatitida C se prokázala velmi stabilní v prostoru i čase. Hodnoty prostorové autokorelace potvrdily významné shlukování případů onemocnění na území Česka. Za místa s vysokým výskytem případů HCV lze označit okresy Teplice, Most, Litoměřice a Louny v Ústeckém kraji, kde také hodnoty případů HCV

převyšovaly ostatní okresy. Jako stabilní ohniska případů HCV se také prokázaly okresy Hradec Králové, Blansko a Jihlava, které hlásily vysoké počty případů v celém sledovaném období. Jihomoravský kraj prokázal vysokou variabilitu ve svých okresech, kdy bylo možné detekovat místa s vysokými i nízkými hodnotami případů HCV. V další výzkumné otázce se práce zaměřila na hledání odpovědi, zda se vysoké počty nakažených osob na virovou hepatitidu C nacházejí v okresech s krajskými městy. Výsledkem této analýzy výskytu HCV v Česku nebyl potvrzen výskyt vysokého počtu případů HCV v regionech s krajskými městy. S největší pravděpodobností je více spjato šíření hepatitidy C na našem území se skupinami obyvatel s rizikovým chováním než s vysokou koncentrací obyvatel ve velkých městech, jak jsem zprvu předpokládala.

Tato časoprostorová analýza přinesla základní vhled do chování hepatitid A, B a C na našem území. Přinesla cenné informace o jejich prostorové distribuci a vývoji. Přesné příčiny chování jednotlivých hepatitid v jednotlivých okresech, jejich vznik a průběh je však nad rámec této diplomové práce. Je možné odhadovat pravděpodobné determinanty, které ovlivňují popsany prostorový výskyt hepatitid na naše území, avšak data neumožňují podrobnější vhled do sledované situace. Tvrdím si však tvrdit, že tato práce může posloužit jako námět pro další analýzy, které by mohly přispět k porozumění šíření hepatitid na našem území.

## SEZNAM LITERATURY

ANDRIULLI ANGELO, STROFFOLINI TOMMASO a kol. (2018). Declining prevalence and increasing awareness of hepatitis C virus infection in Italy: a population-based, *Journal of Hepatology*, Volume 66, Issue 1, S268 - S269, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.02.015>.

ANSELIN L. (1995). Local Indicators of Spatial Association—LISA. *Geographical Analysis*, 27(2), S93-115. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00338.x>

ASPINALL E. J., HAWKINS G. a kol. (2011). Hepatitis B prevention, diagnosis, treatment and care: a review, *Occupational Medicine*, Volume 61, Issue 8, S531–540, <https://doi.org/10.1093/occmed/kqr136>

BEAUTÉ J, WESTRELL T a kol. (2018). Travel-associated hepatitis A in Europe, 2009 to 2015. *Euro Surveill.*; 23(22), <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.22.1700583>. PMID: 29871720; PMCID: PMC6152172.

BERAN JIŘÍ, PETR DOUDA A RUDOLF RYCHLÝ, (1999). Seroprevalence of viral hepatitis A in the Czech Republic. *European Journal of Epidemiology*. Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 1999, (15), S805-808. <https://doi.org/10.1023/A:1007625715665>

BOESECKE CHRISTOPH BOESECKE, GRINT DANIEL, GRINT A KOL. (2015). Hepatitis C seroconversions in HIV infection across Europe: which regions and patient groups are affected? *Liver Int*; 35: S2384– 91. <https://doi.org/10.1111/liv.12848>

BOLDEANU MIHAIL VIRGIR, SILOȘI ISABELA a kol. (2020). Host immune response in chronic hepatitis C infection: involvement of cytokines and inflammasomes. *Rom J Morphol Embryol*;61(1): S33–43. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.1.04>

BRUNDAGE STEPHANIE C (2006). Hepatitis A. *South Carolina: American Academy of Family Physicians*, 2006. S2162-2168. Online. <https://www.aafp.org/afp/2006/0615/p2162.html> (cit. 21. 5. 2021).

BURSTOW N. J., MOHAMED Z. a kol. (2017). Hepatitis C treatment: where are we now?. *International journal of general medicine*, 10, S39–52. <https://doi.org/10.2147/IJGM.S127689>

CALVARUSO VINCENZA, SALVATORE PETTA a kol. (2018). A. Is global elimination of HCV realistic? *Liver Int.*; 38(Suppl. 1): S40– 46. <https://doi.org/10.1111/liv.13668>

CAMERON DONALD CAMERON, JONES IAN G JONES (1983). John Snow, the Broad Street Pump and Modern Epidemiology, *International Journal of Epidemiology*, Volume 12, Issue 4, S393–396, <https://doi.org/10.1093/ije/12.4.393>

CASTANEDA DANIEL, ADALBERTO JOSE GONZALEZ a kol. (2021). From hepatitis A to E: A critical review of viral hepatitis. *World journal of gastroenterology*, 27(16), 1691–1715. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i16.1691>

ČÁSTKOVÁ J. Epidemiology of viral hepatitis B and C in the Czech Republic. Dostupné z: [https://www.ces-hep.cz/file/272/04\\_castkova.pdf](https://www.ces-hep.cz/file/272/04_castkova.pdf). (cit. 15. 3. 2021).

ČÁSTKOVÁ J., BENEŠ Č. (2008). Zvýšený výskyt virové hepatitidy A v České republice v roce 2008. *Zprávy EM (SZÚ, Praha)*; 18(1), str. 20-21 (cit. 11. 6. 2021).

ČÍSELNÍK OKRESŮ (2021). Český statistický úřad. Dostupné online z: [https://www.czso.cz/csu/czso/ciselnik\\_okresu\\_-okres\\_lau-](https://www.czso.cz/csu/czso/ciselnik_okresu_-okres_lau-) (cit. 16. 5. 2021).

ČSÚ (2021). OBCHÁZÍ EVROPU „ŽLUTÝ STRAŠÁK“? Století statistiky. Dostupné online z: <https://www.czso.cz/csu/stoletistatistiky/obchazi-evropu-zluty-strasak> (cit. 11. 7. 2021).

DANIELS D., GRYPDAL S. a kol. (2009). Surveillance for Acute Viral Hepatitis — United States, 2007. *Morbidity and Mortality Weekly Report: Surveillance Summaries*, 58(3), S1-27. <http://www.jstor.org/stable/24805750> (cit. 10. 7. 2021).

DEGENHARDT L, CHARLSON F a kol. (2016). Estimating the burden of disease attributable to injecting drug use as a risk factor for HIV, hepatitis C, and hepatitis B: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet Infect Dis*; 16(12): S1385–98. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30325-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30325-5). [PubMed: 27665254]

DLHÝ J., BENEŠ Č (2007). Hlášené virové hepatitidy u intravenózních narkomanů v ČR. *Interní Med.*, 2007, vol. 9, iss. 10, S462-464

DOGRU AHMET OZGUR, MAGANO DAVID a kol. (2017). GIS based spatial pattern analysis: Children with Hepatitis A in Turkey, *Environmental Research*, Volume 156. S349-357, ISSN 0013-9351, <https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.04.001>.

ECDC (2018). Epidemiological update: Hepatitis A outbreak in the EU/EEA mostly affecting men who have sex with men. the European Union 2018, <https://www.ecdc.europa.eu/en/news-events/epidemiological-update-hepatitis-outbreak-eueea-mostly-affecting-men-who-have-sex-men-2> (cit. 17. 6. 2021).

ESRI (2016). What is ArcMap? Environmental Systems Research Institute, Inc. [online]. United States of America.: Copyright © 1995–2020 Esri. Dostupné z: <https://desktop.arcgis.com/en/arcmap/10.3/main/map/what-is-arcmap-.htm> (cit. 20. 6. 2021).

FELDMAN MARK, LAWRENCE FRIEDMAN, LAWRENCE BRANDT (2015). Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. 10th edition. Philadelphia: Saunders. ISBN 978-1-4557-4692-7.

FLISIAK R., FRANKOVA, S. a kol. (2020). How close are we to hepatitis C virus elimination in Central Europe?. *Clinical and experimental hepatology*, 6(1), S1–8. <https://doi.org/10.5114/ceh.2020.93049>

FONSECA JOSÉ CARLOS FERRAZ DA. (2010.) Histórico das hepatites virais - History of viral hepatitis. Sao Paulo: Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822010000300022S0037-86822010000300022>.

FORTIN MARIE-JOSÉE, MARK R.T. DALE a kol. (2009). Spatial autocorrelation.. The SAGE Handbook of Spatial Analysis. 1. London, California, New Delhi, Singapore: SAGE, S89-103. ISBN 978-1-4129-1082-8.

FRAŇKOVÁ, S., URBÁNEK, P., a kol. (2019). Chronic hepatitis C in the Czech Republic: Forecasting the disease burden. *Cent Eur J Public Health*, 27, S93-8. <https://doi.org/10.21101/cejph.a5350>.

GETIS ARTHUR, ORD J.K. (1995). Local Spatial Autocorrelation Statistics: Distributional Issues and an Application. *Geographical Analysis*. 27(4), S286-306. ISSN 0016-7363. <https://doi.org/10.1111/j.1538-4632.1995.tb00912.x>

GHANY MARC G., STRADER, D. BORIS a kol. (2009), Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: An update. *Hepatology*, 49: S1335-1374. <https://doi.org/10.1002/hep.22759>

GLASS GREGORY E. (2000). Update: Spatial Aspects of Epidemiology: The Interface with Medical Geography, *Epidemiologic Reviews*, Volume 22, Issue 1, S136–139, <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a018010>

GRAHAM S. CAMILLA, TRACY SWAN (2015). A path to eradication of hepatitis C in low- and middle-income countries. *Antiviral Research*, (119), S89-96 DOI: 10.1016. ISSN 0166-3542. (cit. 3.4.2021)

HŮLEK, PETR A PETR URBÁNEK (2018). *Hepatologie*. 3. vydání. Praha: Grada Publishing. ISBN 978-80-271-0394-2.

CHAN TC., KING CC. (2011). Surveillance and Epidemiology of Infectious Diseases using Spatial and Temporal Clustering Methods. *Infectious Disease Informatics and Biosurveillance*. Integrated Series in Information Systems, vol 27. Springer, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6892-0\\_10](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-6892-0_10)

IKEM (2021). Hepatitida B. Dostupné z: <https://www.ikem.cz/cs/hepatitida-b/a-3618/> (cit. 6. 5. 2021).

IZOPET JACQUES, PAULINE TREMEAUX a kol. (2019). Hepatitis E virus infections in Europe. *Journal of Clinical Virology* [online]. (120), S20-26 [cit. 2021-5-4]. ISSN 1386-6532. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2019.09.004>

JACOBSEN, K., KOOPMAN, J. (2004). Declining hepatitis A seroprevalence: A global review and analysis. *Epidemiology and Infection*, 132(6), S1005-1022. doi:10.1017/S0950268804002857

JADOUL MICHEL JADOUL, BRIAN A. BIEBER a kol. (2019). Prevalence, incidence, and risk factors for hepatitis C virus infection in hemodialysis patients *Kidney International*, Volume 95, Issue 4, S939 – 947. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.038>

KALIBOVÁ, KVĚTA (2001). *Úvod do demografie*. 2. vydání. Praha: Karolinum. ISBN 80-246-0222-9.

KAUHL BORIS, HEIL JEANNE a kol. (2015). The Spatial Distribution of Hepatitis C Virus Infections and Associated Determinants—An Application of a Geographically Weighted Poisson Regression for Evidence-Based Screening Interventions in Hotspots. *PLOS ONE* 10 (9): e0135656. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135656>

- KOCHLAMAZASHVILI M, KAMKAMIDZE G a kol. (2019). Dental clinics: a reservoir for hepatitis c virus. *Georgian Med News*, (295): S114-118. PMID: 31804211.
- LUKÁŠ, KAREL, ALEŠ ŽÁK a kol. (2007). *Hepatitida G. Gastroenterologie a hepatologie*. Praha: Grada, s. 219. ISBN 978-80-247-6720-8.
- MAASOUMY B, WEDEMEYER H. (2012). Natural history of acute and chronic hepatitis C. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. Aug;26(4): S401-12. doi: 10.1016/j.bpg.2012.09.009. PMID: 23199500.
- MAGUIRE, DAVID J. (1991). "An overview and definition of GIS." *Geographical information systems: Principles and applications* (1); S9-20. In: Maguire, D.J., Goodchild, M.F. and Rhind, D.W., Eds., *Geographical Information Systems: Principles and Applications*, Wiley, Hoboken, Vol. 1, 9-20. ISBN: 978-0-471-73545-8
- STEFAN MAUSS, THOMAS BERG a kol. (2016). *Hepatology: A clinical textbook*. 7th edition. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2016. ISBN 978-3-941727-18-2.
- MAUSS, BERG, ROCKSTROH SARRAZIN a kol. (2016). *Hepatology: A clinical textbook*. 7th edition. Hamburg: Medizin Fokus Verlag, 2016. ISBN 978-3-941727-18-2.
- MCGOWAN C.E., FRIED, M.W. (2012). Barriers to hepatitis C treatment. *Liver Int*, 32: S151-156. <https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2011.02706.x>
- MINSTROVÁ ZUZANA, NATÁLIE PECÁROVÁ (2011). V kraji se teď daří žloutence. *Liberecký deník.cz*. Dostupné z: [https://liberecky.denik.cz/zpravy\\_region/v-kraji-se-ted-dari-zloutence20110324.html](https://liberecky.denik.cz/zpravy_region/v-kraji-se-ted-dari-zloutence20110324.html) (cit. 16. 7. 2021).
- NAOUMOV V NIKOLAI (2007). Hepatitis A and E. *Medicine* [online], Volume 35, S35-38. ISSN 1357-3039,. <https://doi.org/10.1053/j.mpmed.2006.10.004>. (cit. 5. 4. 2021).
- NDUMBI PATRICIA a kol. (2018). Hepatitis A outbreak disproportionately affecting men who have sex with men (MSM) in the European Union and European Economic Area, June 2016 to May 2017, *Eurosurveillance*, 23, 1700641, <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2018.23.33.1700641>

OANCEA C. N., BUTARU, A. E. a kol. (2020). Global hepatitis C elimination: history, evolution, revolutionary changes and barriers to overcome. Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie, 61(3), S643–653. <https://doi.org/10.47162/RJME.61.3.02>

PACCOUD O, SURGERS L a kol. (2019). Infection par le virus de l'hépatite B : histoire naturelle, manifestations cliniques et principes thérapeutiques [Hepatitis B virus infection: Natural history, clinical manifestations and therapeutic approach]. Rev Med Interne. 40(9): S590-598. French. <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2019.03.333>. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30982550.

GEORGIOS PAPPAS GEORGIOS, ISMENE J. KIRIAZE a kol. (2008). Insights into infectious disease in the era of Hippocrates, International Journal of Infectious Diseases, Volume 12, Issue 4, S347-350, ISSN 1201-9712, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2007.11.003>.

PLEYDELL D.R.J., RAOUL F. a kol. (2004). Modelling the spatial distribution of Echinococcus multilocularis infection in foxes, Acta Tropica, Volume 91, Issue 3, S253-265, ISSN 0001-706X, <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2004.05.004>.

MARIO RIZZETTO MARIO, SAEED HAMID a kol. (2021). The changing context of hepatitis D, Journal of Hepatology, Volume 74, Issue 5, S1200-1211, ISSN 0168-8278, <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.01.014>.

ROBERTS, E.A., YEUNG L. (2002). Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology, 36: S106-113. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36792>

ROBERTS EVE A, YEUNG LATIFA (2002). Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology, 36(5 Suppl 1): S106-13. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36792>. PMID: 12407583.

ROČEK FRANTIŠEK (2009). Na severu Čech začala epidemie žloutenky typu A. Ústecký deník.cz. Dostupné z: [https://ustecky.denik.cz/zpravy\\_region/20091029\\_ro\\_zloutenka\\_a\\_epidemie\\_usti.html](https://ustecky.denik.cz/zpravy_region/20091029_ro_zloutenka_a_epidemie_usti.html) (cit. 16. 7. 2021).

SEEFF LEONARD B. (2002), Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology, 36: S35-46. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36806>

SHIFFMAN L. MITCHELL (2018). The next wave of hepatitis C virus: The epidemic of intravenous drug use. *Liver Int.*; 38(Suppl. 1): S34– 39. <https://doi.org/10.1111/liv.13647>

SPURNÁ PAVLÍNA (2008). Geograficky vážená regrese: metoda analýzy prostorové nestacionarity geografických jevů. *GEOGRAFIE: Sborník České geografické společnosti*, 113(2), S125-139. ISSN 1212-0014.

SPURNÁ PAVLÍNA (2008). Prostorová autokorelace - všudypřítomný jev při analýze prostorových dat? *Sociologický časopis*, vol. 44, iss. 4, S767-788. <https://doi.org/10.13060/00380288.2008.44.4.08>.

STASI C, SILVESTRI C, VOLLER F. (2020). Hepatitis B vaccination and immunotherapies: an update. *Clin Exp Vaccine Res.*, Jan;9(1): S1-7. <https://doi.org/10.7774/cevr.2020.9.1.1>

STOCKDALE AJ, KREUELS B a kol. (2020). The global prevalence of hepatitis D virus infection: Systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.*;73(3): S523-532. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.04.008>. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32335166; PMCID: PMC7438974.

STOITSOVA SAVINA, GOMEZ BARROSO DIANA a kol. (2015). Spatial analysis of hepatitis A infection and risk factors, associated with higher hepatitis a incidence in Bulgaria: 2003-2013. *Comptes rendus de l'Académie bulgare des Sciences* 68, no. 8 (2015):<https://link.gale.com/apps/doc/A570688427/AONE?u=anon~9534605d&sid=googleScholar&xid=cc197768> (cit 27. 7. 2021).

STROFFOLINI, T., SAGNELLI, E. a kol. (2017). Hepatitis delta infection in Italian patients: towards the end of the story?. *Infection* 45, S277–281. <https://doi.org/10.1007/s15010-016-0956-1>

SZÚ (2021). Infekce v ČR - ISIN (dříve EPIDAT). Dostupné z <http://www.szu.cz/publikace/data/infekce-v-cr> (cit. 3. 4. 2021).

ŠPERL J, FRAŇKOVÁ S a kol. (2013). Liver transplantation for chronic C hepatitis, significance for antiviral treatments. *Gastroenterol Hepatol.* 67(5): S407-12.

TAHERKHANI R, FARSHADPOUR F. (2017). Global elimination of hepatitis C virus infection: Progresses and the remaining challenges. *World J Hepatol.*, 9(33): S1239-1252. <https://doi.org/10.4254/wjh.v9.i33.1239>

THE EUROPEAN UNION HCV COLLABORATORS (2017). Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 2, Issue 5, S325-336, ISSN 2468-1253, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(17\)30045-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30045-6).

THE POLARIS OBSERVATORY COLLABORATORS (2018). Global prevalence, treatment, and prevention of hepatitis B virus infection in 2016: a modelling study, *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, Volume 3, Issue 6, S383-403, ISSN 2468-1253, [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30056-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30056-6).

TRÉPO C, CHAN HL a kol. (2014). Hepatitis B virus infection. *Lancet*. 384(9959): S2053-63. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60220-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60220-8). Epub 2014 Jun 18. PMID: 24954675.

TRÉPO CHRISTIAN (2021). The 2020 Nobel prize of Medicine for three hepatitis C discovery pioneers: a medical history milestone, *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, Volume 45, Issue 3, 101689, ISSN 2210-7401, <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101689>.

TROOSKIN SB, HADLER J. a kol. (2005). Geospatial analysis of hepatitis C in Connecticut: a novel application of a public health tool. *Public Health*;119(11): S1042-7. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2005.03.016>. Epub 2005 Aug 8. PMID: 16084545.

URBÁNEK, PETR (2017). *Hepatitida C*. Praha: Mladá fronta. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4410-3.

ÚSTAV PRO ZDRAVOTNICKOU STATISTIKU (1980). Zpráva o rozvoji zdravotnictví 1979, ČSSR, Praha. Dostupné z: [https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/zdrroc1980\\_csr\\_zdravotnictvi.pdf](https://www.uzis.cz/sites/default/files/knihovna/zdrroc1980_csr_zdravotnictvi.pdf) (cit. 27. 6. 2021).

ÚZIS (1997). *Zdravotnická ročenka České republiky 1996*, Praha, ISSN 1210-9991 (cit. 6. 5. 2021).

VAKCÍNY.NET (2021). Očkování proti virové hepatitidě A. Dostupné z: [https://www.vakciny.net/doporucene\\_ockovani/hepa.htm](https://www.vakciny.net/doporucene_ockovani/hepa.htm) (cit. 23. 6. 2021).

- VERHOEF, L., BOOT, H. a kol. (2011). Changing risk profile of hepatitis A in The Netherlands: A comparison of seroprevalence in 1995–1996 and 2006–2007. *Epidemiology and Infection*, 139(8), S1172-1180. <https://doi.org/10.1017/S0950268810003043>
- VESELÍNÝ E., JANIČKO M. a kol. (2014). High Hepatitis B and Low Hepatitis C Prevalence in Roma Population in Eastern Slovakia. *Cent Eur J Public Health*, 2014, vol. 22, iss. Supplement, S51-56. <https://doi.org/10.21101/cejph.a3902>.
- VIVALDINI MONZANI SIMONE, FLAVIA KELLI ALVARENGA PINTO a kol. (2019). Exploratory spatial analysis of HBV cases in Brazil between 2005 and 2017. Sao Paulo: *Revista Brasileira de Epidemiologia*, 2019. <https://doi.org/10.1590/1980-549720190007.supl.1>.
- WARIDIBO E. ALLISON, WILLIAM CHIANG a kol. (2016). Hepatitis C virus infection in the 1945-1965 birth cohort (baby boomers) in a large urban ED, *The American Journal of Emergency Medicine*, Volume 34, Issue 4, S697-701, ISSN 0735-6757, <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.12.072>.
- WASLEY WASLEY ANNEMARIE, ANTHONY FIORE a kol. (2006). Hepatitis A in the Era of Vaccination, *Epidemiologic Reviews*, Volume 28, Issue 1, S101–111, <https://doi.org/10.1093/epirev/mxj012>
- WESTBROOK RACHEL H., DUSHEIKO GEOFFREY (2014). Natural history of hepatitis C, Volume 61, *Journal of Hepatology*, Sv. 1, S58-S68. ISSN 0168-8278.
- WHO (2016). Combating hepatitis B and C to reach elimination by 2030, *Advocacy Brief*, Dostupné z: <https://www.who.int/hepatitis/publications/hep-elimination-by-2030-brief/en/> (cit. 23. 4. 2021).
- WHO (2017). *Hepatitis global report* ISBN: 978-92-4-156545-5- Dostupné z: <https://www.who.int/hepatitis/publications/global-hepatitis-report2017/en/> (cit. 23. 4. 2021).
- WHO (2019). Access to hepatitis c testing and treatment for people who inject drugs and people in prisons — a global perspective: Policy brief. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312116/WHO-CDS-HIV-19.6-eng.pdf?ua=1> (cit. 23. 5. 2021).

- WHO (2019). Hepatitis B in the WHO European Region, 2019. Dostupné z: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0007/377251/Fact-Sheet-Hepatitis-B\\_2019-ENG.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0007/377251/Fact-Sheet-Hepatitis-B_2019-ENG.pdf) (cit. 26. 4. 2021).
- WHO (2019). Progress on household drinking water, sanitation and hygiene 2000-2017: special focus on inequalities. Dostupné z: <https://data.unicef.org/resources/progress-drinking-water-sanitation-hygiene-2019/> (cit. 27. 5. 2021).
- WHO (2019). Progress report on HIV, viral hepatitis and sexually transmitted infections 2019: accountability for the global health sector strategies 2016–2021. Dostupné z: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/324797> (cit. 23. 5. 2021).
- WHO (2019). WHO immunological basis for immunization series: module 18: hepatitis A, Update 2019. Dostupné z <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326501> (cit. 2. 7. 2021).
- WHO (2021). Hepatitis: Fact sheets. World Health Organization. Dostupné z: [https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/hepatitis#tab=tab_1), (cit. 15. 4. 2021).
- WIWANITKIT VIROJ (2005). Hepatitis G virus RNA positivity among the voluntary blood donors: a summary, *Annals of Hepatology*, Volume 4, Issue 1, S43-46, ISSN 1665-2681, [https://doi.org/10.1016/S1665-2681\(19\)32084-8](https://doi.org/10.1016/S1665-2681(19)32084-8).
- ZAKIM DAVID, BOYER THOMAS D. a kol. (2006). *Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease*. Vol. 1. 5th ed. Philadelphia, Pa.: Elsevier Saunders. ISBN 978-1-4160-3258-8.
- ZÁKONY PRO LIDI (2018). Vyhláška č. 143/2008 Sb. Praha: Zakony Pro lidi., 2018. 45/2008. <https://www.zakonyprolidi.cz/cs/2008-143> (cit. 15. 4. 2021).
- ZIBBELL, J. E., IQBAL, K a kol. (2015). Increases in hepatitis C virus infection related to injection drug use among persons aged  $\leq 30$  years - Kentucky, Tennessee, Virginia, 2006-2012. *Morbidity and mortality weekly report*, 64 (17), S453–458. PMID: 25950251 PMCID: PMC4584548

**Mapové zdroje**

ARCDATA PRAHA, ZÚ, ČSÚ (2014): ArcČR 500 - digitální geografická databáze, verze 3.2. [www.arcdata.cz](http://www.arcdata.cz) (cit. 18. 6. 2021).

EUROSTAT (2021). Gisco: Geographical information and maps. Countries 2020. <https://ec.europa.eu/eurostat/web/gisco/geodata/reference-data/administrative-units-statistical-units/countries> (cit. 24. 7. 2021).

**Zdroje dat**

ISIN (2021): Data poskytnutá oficiální žádostí pro diplomovou práci.

WHO database (2021): WHO Data collections. <https://www.who.int/data/collections> (cit. 27. 4. 2021).

European HFA database (2021): Morbidity, disability and hospital discharges. [www.gateway.euro.who.int](http://www.gateway.euro.who.int) (cit. 6. 5. 2021).

ECDC (2021): Surveillance Atlas of Infectious Disease. [www.atlas.ecdc.europa.eu](http://www.atlas.ecdc.europa.eu) (cit. 12. 6. 2021).