

WIRUSOWE ZAPALENIA WĄTROBY

Błażej Rozpłochowski

Katedra i Klinika Chorób Zakaźnych, Hepatologii
i Nabytych Niedoborów Odporności
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Oddział Zakaźny
Wielospecjalistyczny Szpital Miejski im. J. Ślusia w Poznaniu

HAV - epidemiologia

- Głównie w krajach o niższym standardzie sanitarnym
- Człowiek jedynym rezerwuarem
- Głównie u dzieci (10-14 r.ż) ważne źródło zakażenia - dorośli mają Ab
- 40% WZW w Europie, 50% WZW na świecie

HAV - zakaźność

- Drogi zakażenia:
 - Pokarmowa – „choroba brudnych rąk”, owoce morza, skorupiaki i ostrygi
 - Kontakty seksualne, skażone igły
- Wydalany z kałem 1-2 tygodnie przed i ok. 1 tydzień po wystąpieniu objawów klinicznych

HAV - patogeneza

- Replikacja w hepatocytach → (żółć) → przewód pokarmowy → stolec
- Uszkodzenie hepatocytów przez Ab → prawie bezobjawowy przebieg u dzieci (nieodjrzały układ odpornościowy)

In highly endemic countries, almost all persons are asymptotically infected with HAV in childhood, which effectively prevents clinical hepatitis A in adolescents and adults. In these countries, large-scale vaccination programmes are not recommended.



HAV - przebieg

1 faza – inkubacja	• 2-6 tygodni
2 faza – prodromalna	• 3-10 dni, objawy ogólne • Typowa niechęć do nikotyny • Najbardziej burzliwy przebieg ze wszystkich WZW
3 faza – ostra	• Ciemny mocz, acholia stolca • Ból w prawym podżebrzu • Zażółcenie (objawy gwałtownie ustępują - łgorączki)
4 faza – zdrowienia	• kilka-kilkanaście tygodni

HAV – objawy ogólne

- Męczliwość, nudności, wymioty, ból brzucha, mięśni i stawów
- W postaci cholestatycznej – świąd skóry
- Umiarkowanie powiększona i tklia wątroba (ew. śledziona)

HAV - przebieg

- ALT $\uparrow 10\times$ (czasem 2000 U/L)
- $\uparrow$ BIL – postać żółtaczkowa
- $\uparrow$ ALP, GGTP – postać cholestatyczna
- Wydłużenie PT o $>5s$ (INR $>1,5$) i $\downarrow$ albumin – sugeruje rozwijającą się ostrą niewydolność wątroby

HAV - postaci

- Beżółtaczkowa (gł.), z żółtaczką cholestatyczną
- Może przebiegać b/o ale też piorunująco – z zagrożeniem życia!
- Postać nietypowa
 - Nawracająca (u 10-15%) – nawroty do 3. miesiąca od pierwszego epizodu
- U 40 % chorych – stan przedżółtaczkowy
 - (BIL 2-3 mg%)

HAV - diagnostyka

- Badania immunoserologiczne
 - W surowicy anty HAV – IgM
- (ew. izolacja RNA wirusa ze stolca)

HAV - leczenie

- Ciężki przebieg $\rightarrow$ hospitalizacja
- Dieta lekkostrawna (70% - węglowodany)
 - Powrót do zwykłej diety w ciągu pół roku
- Abstynencja alkoholowa
 - przez pół roku
- Odpoczynek
 - Unikanie wysiłku do miesiąca po ustąpieniu ostrych objawów
- Unikanie leków metabolizowanych w wątrobie i wywołujących cholestazę (np. tiazydy, makrolidy, tetracykliny)
- Świąd – kwas urodeoksycholowy, cholestyramina

HAV - powikłania

- Cięższy przebieg u osób starszych, z chorobami wątroby i u niedożywionych (trzykrotnie zwiększone ryzyko zapalenia wątroby)
- Potencjał do prowokowania chorób autoimmunizacyjnych $\rightarrow$ AZW
- Rzadko – uszkodzenie nerek przez kompleksy immunologiczne
- Nie przechodzi w postać przewlekłą
- Nie ma nosicielstwa

HAV - szczepionka

- Zalecana:
 - Osobom wyjeżdżającym do krajów o wysokiej i pośredniej endemiczności zachorowań na WZW typu A.
 - Osobom zatrudnionym przy produkcji i dystrybucji żywności, usuwaniu odpadów komunalnych i płynnych nieczystości oraz przy konserwacji urządzeń służących temu celowi.
 - Dzieciom w wieku przedszkolnym, szkolnym i młodzieży, które nie chorowały na WZW typu A.

Program Szczepień Ochronnych na rok 2016

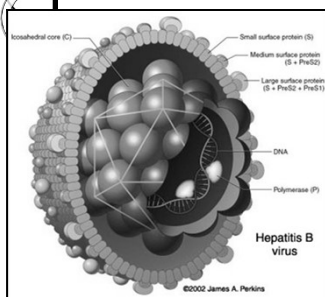
HAV - szczepionka

- Szczepionka inaktywowana
- Wieloletnia odporność (co najmniej 25 lat)
- Rekomendowane dwie dawki: dawka przypominająca – 6 – 12m-cy po pierwszej, max 5 lat po pierwszej
- Podróżni – 1. dawka 2-4tyg przed wyjazdem
- Zalecana po 1 rz
- Droga podania i.m., można s.c.
- Obecność przeciwciał anti-HAV nie stanowi p-wskazania

HAV – postępowanie poekspozycyjne

- Po kontakcie nieuodpornionej osoby z chorym na WZW typu A (np. WZW A u współdomownika lub inny bliski kontakt z chorym w ciągu minionych 2 tygodni):
 - ≤40 rż – rozpocznij szczepienie jak najszybciej (maks. w ciągu 14 dni od pierwszych objawów u osoby będącej źródłem zakażenia)
 - >40 rż – raczej rozważ podanie immunoglobuliny (Gamma Globulina ludzka, 0,15 g/ml) i.m. 0,02 ml/kg mc.

HBV



- W Polsce przeważa genotyp A
- Zakażenie głównie krwiopochodne
- Wystarczy 1 µg krwi
- W suchej kropki krwi może przetrwać nawet 2 lata!!!

HBV - epidemiologia

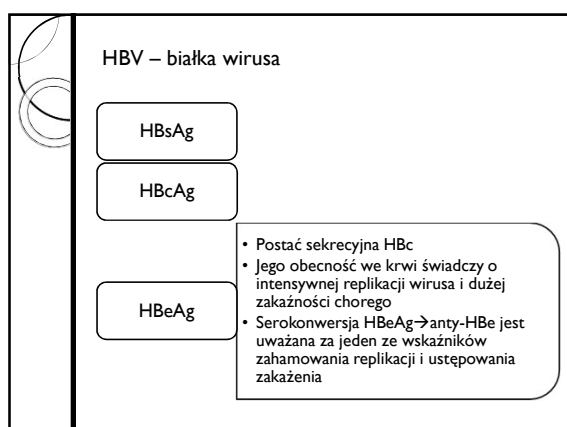
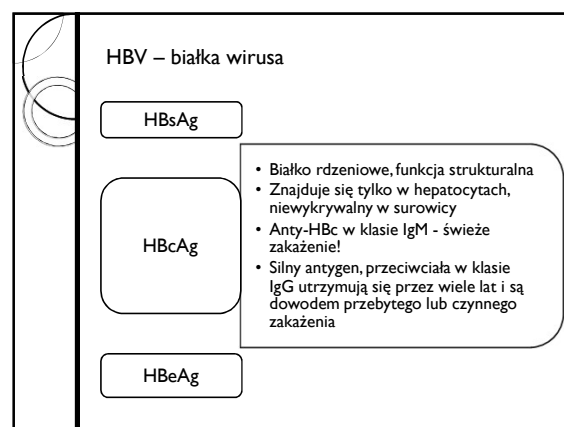
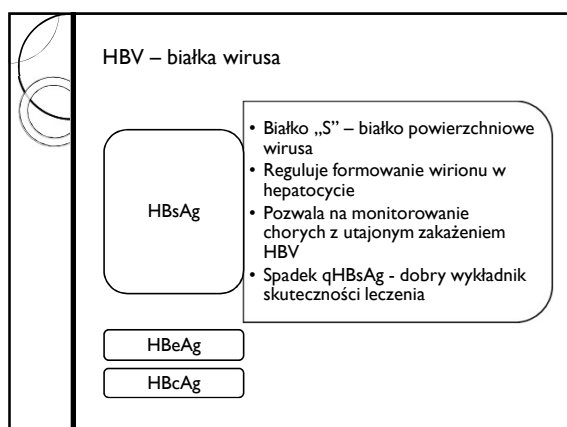
- Ok. 240 mln ludzi na świecie – zakażonych przewlekłe
- 780 000 ludzi na świecie umiera każdego roku z powodu WZW t. B

HBV - epidemiologia

- Szacunkowo ok. 500tys Polaków jest zakażonych

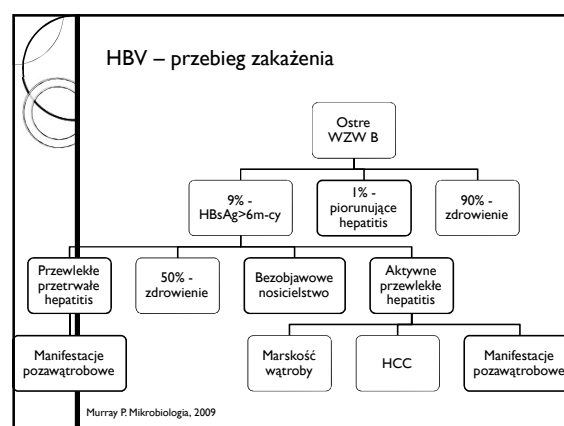
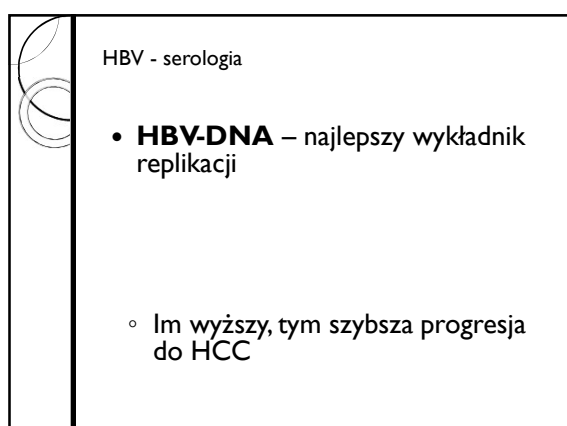
HBV – źródła zakażenia

- Droga seksualna i iv narkomania – ludzie młodzi
- Droga jatrogenna – powyżej 60r. życia
- Gabinety kosmetyczne i fryzjerskie
- Warunki domowe
- Droga wertykalna



Markery serologiczne HBV

Faza infekcji	HBsAg	Anty-HBs	Anty-HBc		HBeAg	Anty-HBe
			IgM	IgG		
Ostre WZW	+	-	+	+	+/-	-
Nosiciel	+	-	-	+++	-	+/-
Przewlekłe WZW	+	-	+/-	+++	+/-	+/-
Przebyte WZW	-	+/-	+/-	++	-	+/-
Szczepiony	-	+	-	-	-	-



WZW B – obraz kliniczny

- Okres wylegania 6 tyg. do 6 mies.
- Złe samopoczucie
- Utrata łaknienia
- Żółtaczka
- Najczęściej bezobjawowo

Leczenie ostrego WZW t. B

- Brak jednoznacznych wyników badań nad efektywnością terapii AN ostrego WZW B.
- Leczenie rozważamy tylko u chorych o piorunującym przebiegu, których kwalifikujemy do przeszczepienia wątroby.

Leczenie przewlekłego WZW B

- Cel ostateczny:
 - Eradykacja HBV – obecnie nieosiągalna z powodu postaci cccDNA niedostępnej leczeniu (odpowiedzialna za nawroty zakażenia)
- Podstawowy cel terapii:
 - **Zanik HBV DNA – potwierdzony testem PCR o wysokiej czułości**
 - Eliminacja antygenu HBe
- Pożądany (bardzo rzadki) cel terapii:
 - Serokonwersja HBs → anty-HBs

HBV - leki

- Interferony (o działaniu pośrednim):
 - Naturalne
 - Alfa2a i alfa2b
 - Pegylowany alfa2a
- Analogi (o działaniu bezpośrednim):
 - Nukleozydowe: lamiwudyna, entekawir
 - Nukleotydowe: adenofowir, tenofowir

Rezultaty skutecznego leczenia

- Hamowanie (cofanie się?) włóknienia wątroby
- Normalizacja ALT i AST
- Zmniejszenie ryzyka HCC
- Przedłużenie życia
- Przetrwanie przeszczepu wątroby
- Poprawa jakości życia
- Zahamowanie/cofnięcie się zmian pozawątrobowych
- Ograniczenie transmisji HBV

Powikłania PWZW B

- Marskość wątroby
- Powikłania spowodowane kompleksami immunologicznymi
- HCC

PWZW B – marskość wątroby

- Rozwija się w ciągu 5 lat u 8-20% chorych na PWZW B
- Czynniki ryzyka:
 - Intensywna replikacja HBV
 - Towarzyszące zakażenie HCV i HIV
 - Średni/starszy wiek
 - Płeć męska
 - Mała aktywność ALT
 - Spożywanie alkoholu

Manifestacje pozawątrobowe WZW B

Zespół	Objawy
Serum sickness—like syndrome	Gorączka > 39°C, rumień, wysypka, bóle mięśni i stawów, męczliwość
Kłębuszkowe zapalenie nerek	Błoniaste KZN, błoniasto-rozplamowe KZN, nefropatia IgA
Zapalenie stawów	Ostre stany zapalne stawów, symetryczne; poranna sztywność
Guzkowe zapalenie tętnic	Pierwotne układowe martwice zapalenie naczyń, wysoka gorączka, osłabienie, utrata masy ciała i apetytu
Zmiany skórne	Pemfigoid pęcherzowy, liszaj płaski, Choroba Gianottiego-Crostiego
Krioglobulinemia	Często: objaw Raynauda, zapalenie stawów, Zespół Sjögrena Rzadko: powikłania nerkowe, neurologiczne, naczyniowe
Zmiany neurologiczne/psychologiczne	Zespół Guillain-Barré, otępienie, depresja, psychoza

Udział czynników ryzyka na świecie w powodowaniu HCC

Region	HBV	HCV	Alkohol	Inne
Europa	10-15%	60-70%	20%	10%
Ameryka Północna	20%	50-60%	20%	10%
Azja (bez Japonii)	70%	20%	10%	10%
Japonia	10-20%	70%	10%	10%
Afryka	70%	20%	10%	10%

HCC – badania przesiewowe

- Ryzyko zachorowania:
 - U chorych z marskością 2,2-10%/rok, bez marskości 0,1%/rok
- USG co 6 miesięcy
 - Jeśli obecna zmiana < 1 cm, USG co 3 m-ce
 - Wzrost, zmiana charakteru – TK lub NMR
 - Jeśli obecna zmiana > 1 cm, TK lub NMR.
 - Wzmoczone unaczynienie guza w fazie tętniczej z następowym wypłukaniem kontrastu w fazie żyłnej – rozpoznanie HCC
 - Inne – biopsja zmiany
- Brak dostatecznej czułości i swoistości AFP
 - Przydatna przy kwalifikacji do zabiegu i ocenie skuteczności

PWZW – objawy dekompensacji

- Wodobrzusze niereagujące na leczenie
- Spontaniczne bakteryjne zapalenie otrzewnej (SBP)
- Krwawienie z przewodu pokarmowego
- Wyniszczenie białkowo-kaloryczne
- Encefalopatii wątrobowe
- Ciężka metaboliczna choroba kości
- Utrzymujące się i ciężkie zaburzenia krzepnięcia
- Niekontrolowana posocznica z punktem wyjścia z dróg żółciowych
- Zespół wątrobowo-płucny
- Zespół wątrobowo-nerkowy

HBV – szczepionka

- Od '94-96 w programie szczepień obowiązkowych od pierwszej doby życia
- Schemat podstawowy – 0, 1, 6 miesięcy
- Schemat przyspieszony – 0, 7, 21 dni i 12 miesięcy
 - 1 miesiąc po 3. dawce seroprotekcja u 75–83% szczepionych, a po 2 miesiącach u 90–97%;
- Noworodki 2000g – 0, 1, 2, 12 miesięcy

HBV - szczepienia

- Obowiązkowe dla nieszczepionych wcześniej:
 - studentów uczelni medycznych
 - osób wykonujących zawód medyczny narażonych na zakażenie
 - osób szczególnie narażonych na zakażenie w wyniku styczności z osobą zakażoną HBV
 - osób zakażonych wirusem HCV
 - PChN GFR < 30ml/min i dializowani

Program Szczepień Ochronnych na rok 2016

HBV - szczepienia

- Zalecane:
 - Osobom, które ze względu na tryb życia lub wykonywane zajęcia są narażone na zakażenia związane z uszkodzeniem ciągłości tkanek lub poprzez kontakt seksualny
 - Przewlekłe chorym o wysokim ryzyku zakażenia
 - Przewlekłe chorym o wysokim ryzyku zakażenia: z chorobami przebiegającymi z niedoborem odporności, w tym leczonych immunosupresyjnie, chorym z cukrzycą oraz pacjentom dializowanym
 - Chorym przygotowywanym do zabiegów operacyjnych
 - Dzieciom i młodzieży, nieobjętym dotąd szczepieniami obowiązkowymi
 - Osobom dorosłym, zwłaszcza w wieku starszym
 - Osobom chorym na nowotwory układu krwiotwórczego

Program Szczepień Ochronnych na rok 2016

HBV - szczepienia

- Rewakynacja po szczepieniach podstawowych jest wskazana u:
 - chorych z cukrzycą lub niedoborem odporności, gdy po szczepieniach podstawowych stężenie przeciwciał anty HBs jest <10 j.m./l, zaleca się podanie kolejnych 1–3 dawek szczepionki; gdy stężenie przeciwciał jest nadal <10 j.m./l, nie wykonuje się dalszych szczepień;
 - pacjentów z nowotworami w trakcie leczenia immunosupresyjnego oraz pacjentów po przeszczepieniu narządów, zaleca się utrzymanie poziomu przeciwciał >100 j.m./l.; kontrola przeciwciał odbywa się co 6 miesięcy, gdy stężenie spada poniżej 100 j.m./l należy podać podwójną dawkę szczepionki
 - PChN GFR < 30ml/min i dializowani – kontrola przeciwciał co 6–12 m-cy, utrzymywanie HBs > 10 j.m./l

Program Szczepień Ochronnych na rok 2016

Brak odpowiedzi na szczepienie

- Anty Hbs < 10 j.m./l po ok. 3mcah od szczepienia – nie zapewnia ochrony
- Brak odpowiedzi u ok. 10% zdrowych osób
- U zdrowych bez odp na szczepienie – jeszcze raz powtarzamy cały schemat → 50-70% odpowie
- O osób przewlekłe chorych, z niedoborami immunolog. – podwójna dawka szczepionki, schemat 0-1-2-6mcy; oznaczamy antyHBs po 12mcah + dawka przypominająca
- U dializowanych – co 6-12m-cy oznaczanie anty-HBs i ew. dawki przypominające

HBV – bierna profilaktyka zakażenia

- Ludzkie przeciwciała anty-HBs
- Bierna profilaktyka dorosłych i dzieci nieszczepionych, po ekspozycji na HBV
 - Dorosli 1000j i.m., dzieci zależnie od m.c.
- Bierna profilaktyka noworodków matek, które są nosicielkami HBsAg
 - 200j, do 12h po urodzeniu
- T ½ - 3-4 tyg.
- Podajemy do 48 (max 72h) po ekspozycji

HBV - ekspozycja

- Ekspozycja wątpliwa –
 - Śródskórne lub powierzchowne skałeczenie igłą zawierającą mat. biolog.
 - Kontakt powierzchniowej lub wcześniej nabytej rany z mat. biolog.
- Ekspozycja prawdopodobna
 - Śródskórne lub powierzchowne skałeczenie igłą zakażoną mat.biolog.
 - Zanieczyszczenie błon śluzowych krwią
- Ekspozycja ewidentna
 - Przechodzące przez skórę uszkodzenie igłą/sprzętem medycznym zanieczyszczonym mat.biolog.
- Ekspozycja maszynowa
 - Przetoczenie krwi, wstrzyknięcie krwi lub innego mat. biolog.

Profilaktyka przedekspozycyjna

- Stosowanie rękawic lateksowych
 - Zakłucie igłą do iniekcji – ryzyko mniejsze o 46-63%
 - Zakłucie igłą chirurgiczną – ryzyko mniejsze o 86%
- Fartuchy ochronne, maseczki gogle
- Umieszczanie zużytego sprzętu w odpowiednich pojemnikach
- Antyseptyka, aseptyka
- Szczepienia ochronne
- Szkolenia pracowników

Profilaktyka poekspozycyjna - postępowanie nieswoiste

- Nie tamować krwi, ale i jej nie wyciskać
- Przemyc ranę pod bieżącą wodą (można z mydłem)
- Zachłapane błony śluzowe przemyć kilkukrotnie wodą/solą fizjologiczną
- Ekspozycja zawodowa – zgłosić przełożonemu i odnotować w dokumentacji
- Jak najszybciej zgłosić się do ośrodka specjalistycznego celem wykonania badań i kwalifikacji do profilaktyki swoistej
- Jeżeli źródło ekspozycji jest znane – zabezpieczyć krew do badań (za pisemną zgodą)

Profilaktyka poekspozycyjna – postępowanie swoiste

- Zalecane badania
 - Ekspozowany
 - HBsAg
 - anty-HBcAg
 - anty-HBsAg (u szczepionych w przeszłości)
 - Źródło
 - HBsAg

Profilaktyka poekspozycyjna – postępowanie swoiste

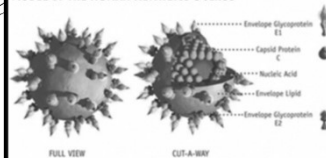
- Czas rozpoczęcia profilaktyki:
 - szczepienie – do 7 dni (w przypadku zastosowania profilaktyki czynno-biernej – jednocześnie z immunoglobuliną)
 - immunoglobulina – zgodnie z ChPL:
 - Gamma anty-HBs 1000j.m. do 48 godzin; w przypadku partnerów osób z ostrym WZW B – do 14 dni;
 - Hepatect CP 0,16-0,2 ml/kg mc – w ciągu 24-72 godzin)

Profilaktyka poekspozycyjna – postępowanie swoiste

Stan uodpornienia ekspozowanego	Status źródła		
	HBsAg (+)	HBsAg (-)	Nieznane
HBsAg (+)	-	-	-
Nieszczepiony	Pełne szczepienie + 1 dawka immunoglobuliny anti-HBs	Zlecić pełne szczepienie	Pełne szczepienie
Szczepiony, Anty-HBs < 10IU/ml	Dawka przypominająca szczepionki + 1 dawka Ig anti-HBs	-	Dawka przypominająca szczepionki
Szczepiony wielokrotnie z potwierdzonym brakiem odpowiedzi poszczepiennej	2 dawki Ig anti-HBs w odstępie miesiąca	-	- lub 2 dawki Ig anti-HBs w odstępie miesiąca
Szczepiony, Anty-HBs > 10IU/ml	-	-	-

HCV

MODEL OF THE HUMAN HEPATITIS C VIRUS



- Polska - genotypy
 - 1b ~ 75%
 - 1a ~ 5%
 - 3a ~ 17%
 - 4c+d < 1%

Rejon superzmienny,
dużo błędów

HCV w Polsce

- Największa zapadalność – wiek 65-74 lata
- Szacuje się, że w Polsce zakażone jest 1,4% populacji
- Zdiagnozowanych obecnie 20-50 tysięcy

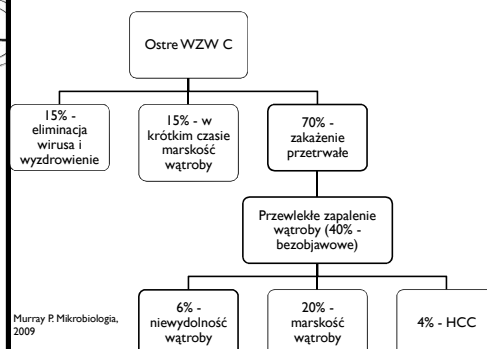
HCV - transmisja

- Przez uszkodzoną skórę, krew, rzadziej drogą seksualną i z matki na płód
- 20% - zakażenia poza zakładami służby zdrowia
- 80% - zakażenia w warunkach szpitalnych

HCV

- Im krótszy czas od zakażenia wirusem, tym większe szanse skutecznej eliminacji HCV:
Wczesne wykrycie = skuteczniejsza terapia

HCV - przebieg



Fałszywie dodatni wynik anty-HCV

- U pacjentów z obniżoną odpornością np. u PChN, krioimmunoglobulinemia, szpiczak mnogi
- Koinfekcja HIV, HBV
- CLL i inne choroby nowotworowe
- RZS
- Autoimmunologiczne zapalenie wątroby
- Toczeń
- Hemosyderoz, hemochromatoza
- Po szczepieniu p-ko grypie
- W przewlekłej steroidoterapii
- Ciężarne

HCV – postępowanie poekspozycyjne

- Badania na pierwszej wizycie:
 - Źródło – anty-HCV
 - Ekspozowany – anty-HCV
- Badania w 3. i 6. miesiącu po ekspozycji
 - anty-HCV i ALT
- Alternatywnie
 - HCV-RNA po 6 tygodniach od ekspozycji

HCV – terapia ostrego zakażenia

- HCV RNA wykrywalne po 1-3 tyg od zakażenia
- anty-HCV po 4-10 tyg, a czasem wcześnie
- Terapia – jeśli w 12tyg od wystąpienia objawów klinicznych lub laboratoryjnych HCV RNA jest nadal wykrywalne
 - Monoterapia PegIFNα przez 24tyg
 - Skojarzenie IFN+RBV i chorych HIV+
 - Bardzo dobre wyniki leczenia (90% skuteczności)

Ostre WZW C – przejście w postać przewlekłą

- Czynniki ryzyka rozwoju PWZW C:
 - Zakażenie po przetoczeniu krwi
 - Bezobjawowy przebieg ostrej fazy
 - Wielofazowy przebieg aktywności ALT
 - Płeć męska
 - Wiek >40 lat w chwili zakażenia
 - Immunosupresja

Przewlekłe WZW t. C

- Rozpoznanie przewlekłego WZW C
 - Utrzymywanie się HCV RNA co najmniej 6m-cy
 - Wykładniki choroby wątroby lub pozawątrobową manifestacja zakażenia (najczęściej krioglobulinemia)
- Kwalifikacja do leczenia
 - Genotyp wirusa
 - Stopień włóknienia wątroby

PWZW C - powikłania

- Marskość wątroby w zależności od przebiegu choroby:
 - Łagodny – w ciągu 10 lat u 10%
 - Umiarkowany – 44%
 - Ciężki – 100%
- Czynniki ryzyka rozwoju marskości:
 - Alkohol, papierosy, nadwaga, otyłość
 - Cukrzyca, stłuszczenie wątroby
 - Płeć męska, zakażenie >40rż
 - Zwiększone stężenie żelaza
 - Stłuszczenie wątroby
 - Zakażenie genotypem 3
 - Zakażenie HIV/HBV

PWZW C - powikłania

- Choroby autoimmunologiczne i spowodowane kompleksami immunologicznymi
 - AZW
 - Zap. tarczycy
 - 40-90% - krioglobuliny
 - Układowe zapalenie naczyń
 - Błoniasto-rozplemowe lub błoniaste KZN

PWZW C - powikłania

- HCC
 - W ciągu 20 lat u 3-5% chorych
 - Większe ryzyko u chorych z marskością
 - Czynniki ryzyka:
 - Wiek >60rż
 - ↑AFP
 - ↓PLT

HCV – terapia przewlekłego zakażenia

- Monitorowanie skuteczności leczenia
 - Oznaczenia HCV RNA
 - Terapia z IFN – 24tyg po zakończeniu leczenia powinno być niewykrywalne
 - Terapia bezinterferonowa – ocena w 12, 48 i 96 tygodniu po zakończeniu leczenia

HCV – dostępne leki

- Interferony
- Rybawiryna (RBV)
- Bezpośrednio działające środki p-wirusowe (DAA)
 - Telaprewir, boceprewir, symeprewir – (refundowane) - Inhibitory proteazy I generacji
 - Sofosbuiwir, daklataswir i inne
 - Monoterapia niedopuszczalna – ryzyko selekcji szczepów opornych

Terapia przetrwałego HCV

- Im krótszy czas od zakażenia wirusem tym większe szanse skutecznej eliminacji HCV,
- W zaawansowanej marskości wątroby farmakoterapia jest nieskuteczna

Zalety nowych leków anty-HCV [DAA]

- Wysokie wartości SVR (do 100%)
- Wybitnie skrócony czas terapii (12-24 tygodnie)
- Nieliczne objawy niepożądane
- Stosowanie doustne

HDV

- Ma sam kapsyd wirusowy, do rozwoju potrzebuje otoczki HBV
- Endemicznie w Basenie M. Śródziemnego
- Koinfekcja
 - Poważne ostre zachorowania
 - Niskie ryzyko przewlekłego WZW
- Superinfekcja
 - Zwykle rozwija przewlekłe WZW

HEV

- Wirus RNA, rodzina *Hepeviridae*
- Zakażenie drogą fekalno – oralną
- Endemicznie – Azja SE, Ameryka Środkowa
- Samoograniczające się zapalenie wątroby o łagodnym przebiegu
- Niebezpieczne u ciężarnych (III trymestr) - przebiega jako *hepatitis fulminans*, wysoka śmiertelność