



การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E infection)

ศุภพัชญ ศรียุทธนาพร

บทนำ

ไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E virus, HEV) เป็นหนึ่งในปัญหาสำคัญของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบในปัจจุบัน มีรายงานผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีมากกว่า 20 ล้านรายทั่วโลก และเป็นหนึ่งในสาเหตุการตายที่สำคัญในประเทศกำลังพัฒนา นอกจากนี้ยังมีรายงานการระบาดในพื้นที่ต่าง ๆ เพิ่มมากขึ้น โดยไวรัสตับอักเสบอีก่อให้เกิดปัญหาทั้งการติดเชื้อเฉียบพลัน (acute hepatitis E) และการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic hepatitis E) โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) บทความนี้จะนำเสนอข้อมูลล่าสุดเกี่ยวกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี แนวทางการวินิจฉัย แนวทางการรักษาและการดูแลเฉพาะด้านในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ ในปัจจุบัน

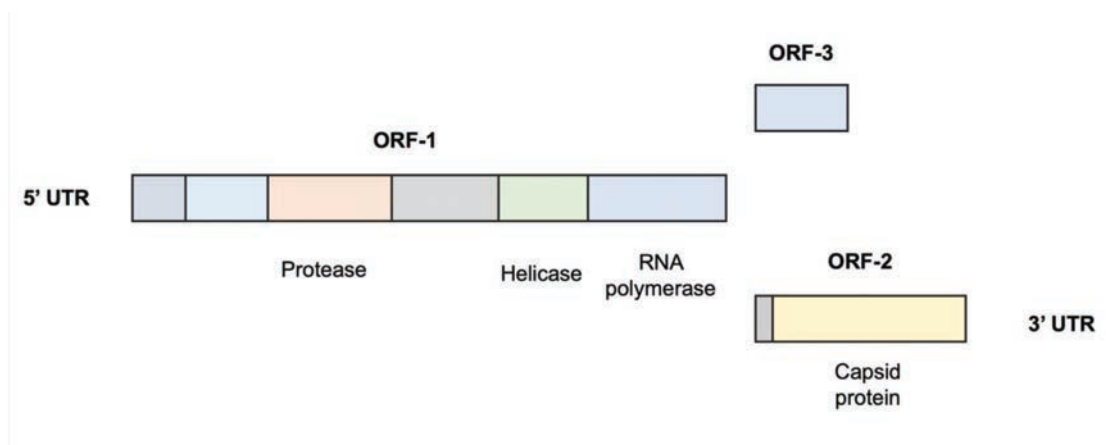
ข้อมูลทางจุลชีววิทยา

ไวรัสตับอักเสบอีถูกพบครั้งแรกช่วงต้น ค.ศ. 1980 ในช่วงที่มีการระบาดของโรคตับอักเสบในทหารรัสเซียที่ประจำการ ณ ประเทศอัฟกานิสถาน โดยเบื้องต้นตรวจหาเหตุไม่พบไวรัสตับอักเสบเอหรือไวรัสตับอักเสบบี (non-A, non-B hepatitis) จนกระทั่งนักวิทยาศาสตร์ชาวรัสเซียได้ค้นพบสาเหตุของการระบาดในอูจจาระโดยใช้กล้อง electron microscope⁽¹⁾ และภายหลังได้มีการศึกษาและตั้งชื่อว่าไวรัสตับอักเสบอี

ไวรัสตับอักเสบอีเป็นไวรัสชนิด RNA (single-stranded, positive-sense RNA virus) ที่ไม่มีปลอกหุ้ม (non-enveloped virus) อยู่ใน family Hepeviridae และ genus *Orthohepevirus* ซึ่งแบ่งออกได้เป็น 4 species (A-D) โดยไวรัสตับอักเสบอีที่ก่อโรคในมนุษย์จะเป็นชนิด A สารพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบอีมีความยาวของ genome 7.2 กิโลเบส (kb) ส่วน genome ประกอบ

ด้วย open reading frame (ORF) หลายตำแหน่งที่มีความสำคัญ ได้แก่^(2, 3)

1. ORF1 ใช้ถอดรหัส (encode) ในการสร้าง nonstructural protein เช่น RNA-dependent RNA polymerase, methyltransferase ของไวรัส^(3, 4)
2. ORF2 ใช้ถอดรหัสในการสร้างโปรตีน capsid ซึ่งเป็นส่วนที่มี immunogenicity สูง และพบว่าแอนติบอดี (antibody) ต่อโปรตีนส่วนนี้สามารถทำงานเป็น neutralizing antibody ได้ ทำให้เป็นเป้าหมายหลักในการพัฒนาวัคซีน⁽⁵⁾
3. ORF3 ใช้ถอดรหัสในการสร้าง functional ion channel ที่ใช้ในการปล่อยออกจากเซลล์ (release) ของไวรัส⁽⁶⁾
4. ORF4 ใช้ถอดรหัสในการทำงานของ RNA polymerase โดยพบจำเพาะในสายพันธุ์ที่ 1⁽⁷⁾

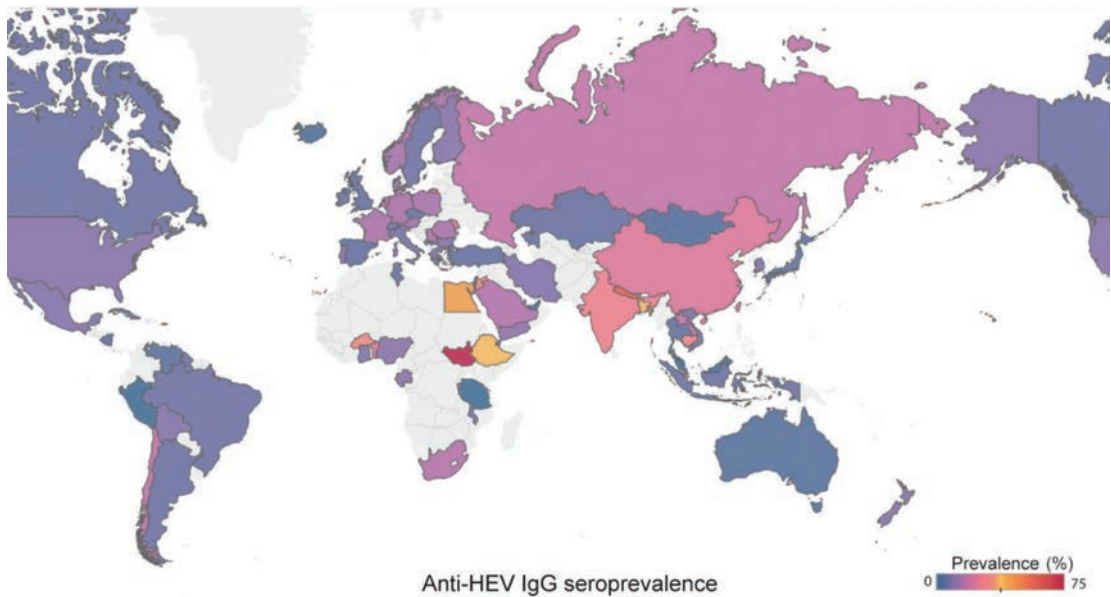


รูปที่ 1. ลักษณะโครงสร้างพันธุกรรมของไวรัสตับอักเสบอี

ในร่างกายมนุษย์ตรวจพบไวรัสตับอักเสบอี 2 รูปแบบ (form) โดยตรวจพบเป็น naked particle ในอุจจาระและพบเป็น enveloped virion ในเลือดของผู้ติดเชื้อ⁽⁸⁾

ระบาดวิทยา (epidemiology)(รูปที่ 2⁽¹⁰⁾)

ข้อมูลจากองค์การอนามัยโลกพบว่าในแต่ละปีมีผู้ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีประมาณ 20 ล้านราย เป็นการติดเชื้อแบบมีอาการประมาณ 3.3 ล้านราย มีรายงานยอดการเสียชีวิตจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีประมาณ 40,000 รายในปี พ.ศ. 2558⁽⁹⁾ โดยข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis ล่าสุดพบว่าความชุกของภูมิคุ้มกัน (seroprevalence) ต่อไวรัสตับอักเสบอีทั่วโลกอยู่ที่ร้อยละ 12.4⁽¹⁰⁾

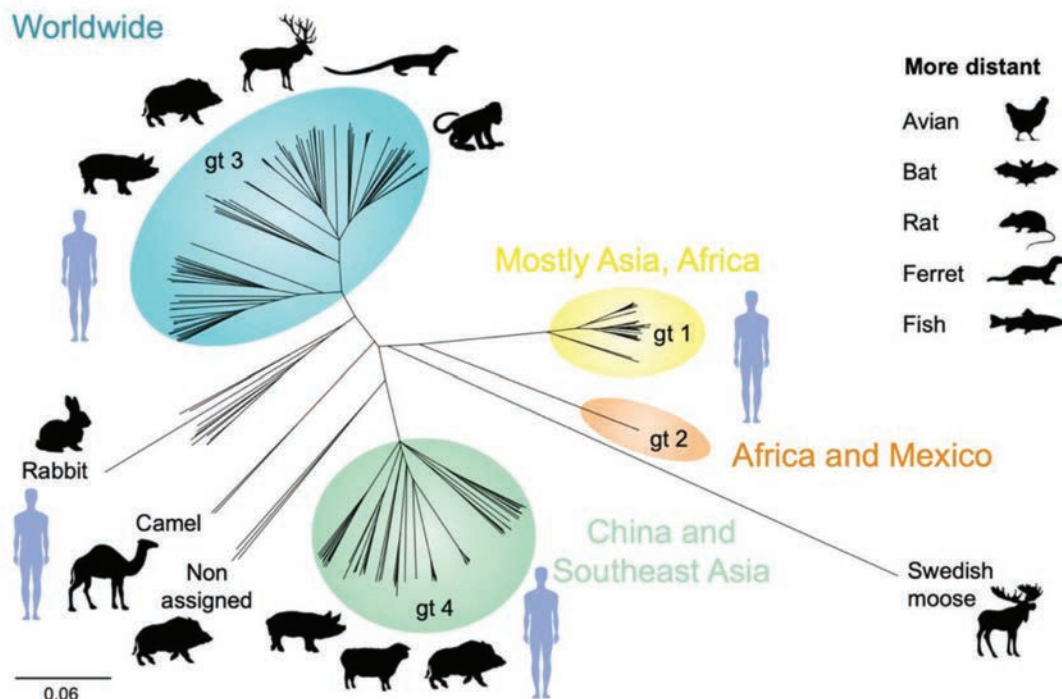


รูปที่ 2. ความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอี⁽¹⁰⁾

ในประเทศไทยพบความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีร้อยละ 14.0-29.7^(11, 12) โดยความชุกของภูมิคุ้มกันจะแตกต่างกันตามภูมิภาค และพบว่าภาคใต้มีระดับความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีต่ำกว่าภาคอื่น ๆ (ร้อยละ 14.2) โดยสัมพันธ์กับการเลี้ยงการบริโภคเนื้อหมู ซึ่งเป็นแหล่งรังโรค (animal reservoir) ของไวรัสตับอักเสบอีตามความเชื่อทางศาสนาของประชากรในพื้นที่ นอกจากนี้ พบว่าความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอี จะพบมากขึ้นในประชากรที่อายุมากขึ้น⁽¹¹⁾ สำหรับผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) จะพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีที่มากขึ้น

ในผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะ (solid organ transplant recipients) ซึ่งเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี ข้อมูลการศึกษาจาก meta-analysis พบความชุก (prevalence) ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีถึงร้อยละ 20 โดยพบความชุกสูงสุดในผู้ป่วยเปลี่ยนตับ (ร้อยละ 27) ผู้ป่วยปลูกถ่ายไต (ร้อยละ 12.8) และผู้ป่วยปลูกถ่ายหัวใจ (ร้อยละ 12.8) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบความชุกในประเทศที่มีรายได้ปานกลาง (middle-income country) มากกว่าในประเทศที่มีรายได้สูง (high-income country)⁽¹³⁾ จากการศึกษาในผู้ป่วยเปลี่ยนตับ โรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีร้อยละ 55.6⁽¹⁴⁾

ไวรัสตับอักเสบอีที่ก่อโรคในมนุษย์ อยู่ในกลุ่ม *Orthohepevirus A* และมีรายงานทั้งหมด 4 สายพันธุ์ ดังรูปที่ 3⁽¹⁵⁾ และตารางที่ 1



รูปที่ 3. สายวิวัฒนาการ (phylogenetic relationship) ของไวรัสตับอักเสบอี⁽¹⁵⁾

ไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 1 และ 2 ติดเชื้อผ่านการปนเปื้อนของไวรัสในอาหารและน้ำ (fecal-oral route) เป็นหลัก ประเมินการณ์ว่ามีผู้ป่วยที่ติดเชื้อสายพันธุ์นี้ทั่วโลกประมาณ 20.1 ล้านราย⁽¹⁶⁾ โดยเฉพาะประเทศในแถบเอเชีย แอฟริกาและอเมริกากลาง ปัจจุบันยังไม่มีรายงานการติดเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic hepatitis) หรือมีการสัตว์ที่เป็นรังโรคในไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 1 และ 2⁽²⁾

ไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 ติดต่อผ่านทางสัตว์สู่คน (zoonotic transmission) เป็นหลัก สัตว์ที่เป็นรังโรค ได้แก่ หมู หมูป่า กวาง กระต่าย แกะ แพะ เป็นต้น การบริโภคเนื้อสัตว์ที่ปรุงไม่สุกหรือสัมผัสใกล้ชิดสัตว์ที่พบเชื้อทำให้มีโอกาสติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้⁽¹⁷⁾ มีรายงานว่า การบริโภคอาหารที่ปนเปื้อนอุจจาระของสัตว์ที่เป็นรังโรคทำให้เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้เช่นเดียวกัน⁽¹⁸⁾ ไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 สามารถทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรังได้ โดยมักพบในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะ ผู้ป่วยเอชไอวี (HIV) เป็นต้น

ตารางที่ 1. ลักษณะของไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ต่าง ๆ

	สายพันธุ์ที่ 1 และ 2	สายพันธุ์ที่ 3 และ 4
ระบาดวิทยา	มักพบการระบาดใหญ่ ในประเทศกำลังพัฒนา (developing countries)	มักพบผู้ป่วยประปราย ในประเทศที่พัฒนาแล้ว (developed countries)
ผู้มีความเสี่ยงติดเชื้อ (affected person)	อายุน้อย	อายุมาก
สัตว์รังโรค (animal reservoir)	ไม่มี	หมู หมูป่า กวาง กระต่าย แกะ แพะ
การติดเชื้อเรื้อรัง (chronic infection)	ไม่มี	ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host)

การติดต่อ (transmission)

ไวรัสตับอักเสบอี สามารถติดต่อได้หลายวิธี⁽¹⁹⁾ ได้แก่

1. Fecal-oral transmission พบในไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 1 และ 2 โดยผู้ป่วยมักบริโภคน้ำหรืออาหารที่ปนเปื้อนไวรัสตับอักเสบอี

2. Zoonotic transmission พบในไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 โดยผู้ป่วยมีการสัมผัสหรือบริโภคเนื้อสัตว์ที่มีการติดเชื้อ เช่น หมู หมูป่า กวาง เป็นต้น

3. การติดต่ออื่น ๆ ที่พบได้ แต่พบในสัดส่วนน้อยกว่า เช่น

3.1. การติดต่อจากแม่สู่ลูก (vertical transmission)

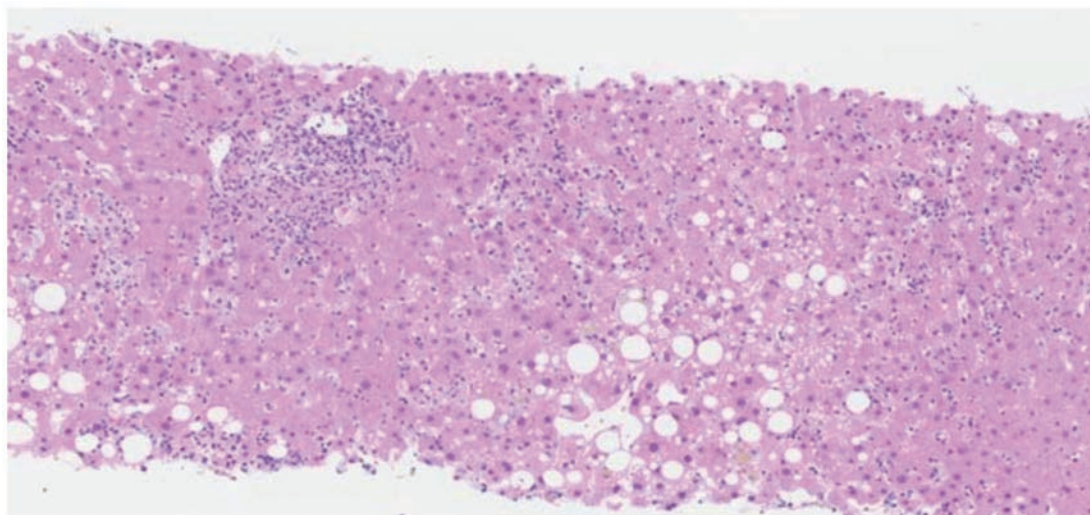
3.2. การติดต่อทางการได้รับเลือด (transfusion) ที่มีไวรัสตับอักเสบอี โดยการศึกษาในประเทศไทยพบว่าร้อยละ 0.086 ของผู้บริจาคโลหิตตรวจพบไวรัสตับอักเสบอี ซึ่งใกล้เคียงกับรายงานการศึกษาที่พบในยุโรป⁽²⁰⁾ อย่างไรก็ตาม พบว่าผู้ป่วยส่วนใหญ่ที่ได้รับเลือดที่มีไวรัสตับอักเสบอีมักไม่มีอาการ และสามารถสร้างภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีได้⁽²¹⁾

ในประเทศไทยสาเหตุของการติดต่อหลักมาจากการรับประทานเนื้อหมูที่ปนเปื้อนไวรัสตับอักเสบอี โดยข้อมูลจากการศึกษาพบว่าสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบอีที่พบมากในผู้ป่วย ได้แก่ สายพันธุ์ 3f ซึ่งเป็นสายพันธุ์ที่ใกล้เคียงกับไวรัสตับอักเสบอีที่พบในหมูที่เลี้ยงในประเทศไทย นอกจากนี้พบว่าผู้ป่วยประมาณหนึ่งในสามมีประวัติการรับประทานหมูดิบ และยังพบว่าความชุกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีน้อยลงในจังหวัดที่มีประชากรมุสลิมเป็นส่วนใหญ่อีกด้วย^(22, 23)

พยาธิสรีรวิทยา (pathophysiology)

พยาธิสรีรวิทยาของไวรัสตับอักเสบบีในการเกิดตับอักเสบบียังไม่ทราบแน่ชัด เชื่อว่าการอักเสบของตับเกิดจากการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันของร่างกายต่อไวรัส โดยไม่พบว่าไวรัสตับอักเสบบีมีผลทำลายเซลล์ตับโดยตรง (cytopathic effect) ข้อมูลการศึกษาทางภูมิคุ้มกันพบว่าผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีมีการตอบสนองของ $CD4^+$ และ $CD8^+$ T cell ซึ่งผลการตอบสนองที่แตกต่างกันอาจทำให้เกิดอาการทางคลินิกที่แตกต่างกัน รวมถึงการตอบสนองของ T-cell ยังเกี่ยวข้องกับการกำจัดไวรัสในผู้ป่วยที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังอีกด้วย⁽²⁴⁾

ผลพยาธิวิทยาของตับในผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีคล้ายคลึงกับตับอักเสบบีจากสาเหตุอื่น ๆ ซึ่งประกอบด้วย ballooning hepatocytes, acidophilic bodies, lobular disarray, focal parenchymal necrosis และมี inflammatory cells กระจายใน portal lobule และ portal tract อาจจะพบการคั่งของน้ำดี (cholestasis) ใน bile canaliculi และพบ $CD8^+$ T cell กระจายอยู่ทั่วไปในเนื้อตับ (รูปที่ 4)⁽²⁵⁾



รูปที่ 4. พยาธิวิทยา (pathology) ของตับในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบี พบ lobular disarray และมี portal and lobular inflammation⁽²⁵⁾

อาการทางคลินิก (clinical manifestation)

ส่วนใหญ่การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสามารถหายได้เอง (self-limiting) ภายในระยะเวลาไม่กี่สัปดาห์ ส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่มีอาการทางคลินิกที่ผิดปกติ (มากกว่าร้อยละ 95) โดยไวรัสตับอักเสบบีมีระยะเวลาฟักตัว (incubation period) ประมาณ 2-6 สัปดาห์^(26, 27) ผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกมักมีไข้ เบื่ออาหาร คลื่นไส้ อาเจียน ปวดเมื่อยตัว ตรวจร่างกายพบตับโต (hepatomegaly)

นอกจากนี้ร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่มีอาการจะตรวจพบดีซ่าน (jaundice) การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบอัตราการเสียชีวิตอยู่ที่ร้อยละ 0.5-4⁽²⁸⁾ โดยจะพบอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้นในผู้ป่วยตั้งครรภ์ (ร้อยละ 20-25) ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำและผู้ป่วยที่มีโรคตับเรื้อรังอยู่เดิม⁽²⁹⁾

อาการทางคลินิกของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีหลากหลาย โดยสามารถแบ่งออกได้เป็นกลุ่มหลัก ๆ ได้ ดังนี้

1. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเฉียบพลัน (acute hepatitis E)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักไม่มีอาการ (asymptomatic) หรือมีอาการเพียงเล็กน้อย สามารถพบภาวะดีซ่านได้ประมาณร้อยละ 5-30 ของผู้ติดเชื้อ⁽³⁰⁾ โดยผู้ป่วยมักมีอาการอ่อนเพลีย ปวดเมื่อยตัว คลื่นไส้ อาเจียน มีไข้ หรือ prodromal symptoms ได้ในช่วงประมาณ 1 อาทิตย์ก่อนที่จะมีอาการดีซ่าน ตรวจร่างกายพบตัวเหลืองตาเหลือง ตับโต ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการจะพบค่า total bilirubin และ transaminase สูงขึ้น อัลตราซาวด์พบตับโต มีการเพิ่มขึ้นของ echogenicity ในเนื้อตับและไม่พบการอุดตันของท่อน้ำดีในผู้ป่วยที่มีอาการดีซ่าน โดยไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 และ 2 มักมีอาการรุนแรงกว่าสายพันธุ์ที่ 3 และ 4⁽³¹⁾ นอกจากนี้มีผู้ป่วยส่วนหนึ่งที่เป็นโรคตับเรื้อรังจากสาเหตุอื่น ๆ อยู่เดิม อาจมีอาการรุนแรงจนเกิดภาวะ acute-on-chronic liver failure (ACLF) ซึ่งส่งผลให้มีอัตราการเสียชีวิตสูงขึ้น การศึกษาในประเทศเยอรมันพบว่า การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเป็นสาเหตุของภาวะตับวายคิดเป็นสัดส่วนร้อยละ 10 โดยในจำนวนนี้ผู้ป่วยเกือบครึ่งถูกวินิจฉัยผิดเป็น drug-induced liver injury (DILI)⁽³²⁾ ดังนั้นไวรัสตับอักเสบบีจึงเป็นสาเหตุหนึ่งของตับวายที่อาจต้องสืบค้นและแพทย์ทั่วไปอาจมองข้ามได้

2. การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรัง (chronic hepatitis E)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังเกิดจากไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 ผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) มักไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้โดยจะวินิจฉัยภาวะนี้เมื่อยังคงตรวจพบไวรัสตับอักเสบบีหลังจากการติดเชื้อเป็นระยะเวลา 3 เดือน⁽³³⁾ ผู้ป่วยเหล่านี้มีอาการที่หลากหลายตั้งแต่ไม่มีอาการ อ่อนเพลียเล็กน้อยจนถึงตับแข็งจากการอักเสบของตับอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

ข้อมูลของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังส่วนใหญ่ได้มาจากผู้ป่วยที่เปลี่ยนอวัยวะ (solid organ transplantation) โดยพบว่าผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะประมาณร้อยละ 20-50 จะมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเรื้อรังหากได้รับเชื้อไวรัสสายพันธุ์ที่ 3 โดยความเสี่ยงของการติดเชื้อเรื้อรังได้แก่ การได้รับยากกลุ่ม tacrolimus และการมีจำนวนเม็ดเลือดขาว lymphocyte ต่ำ โดยไม่ขึ้นกับปริมาณของไวรัส (viral load) นอกจากนี้พบว่าภายหลังการติดเชื้อเรื้อรังเป็นระยะเวลา 2-5 ปี ผู้ป่วยร้อยละ 10 จะตรวจพบภาวะตับแข็ง⁽³⁴⁾ สำหรับในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำอื่น ๆ เช่น ผู้ป่วยเอชไอวี โดยเฉพาะกลุ่มที่มี CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม. และผู้ป่วยที่ได้รับยาเคมีบำบัดหรือยา

กตภูมิคุ้มกันมีการดำเนินโรคคล้ายคลึงกับผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะ^(35, 36)

3. อาการทางคลินิกภายนอกตับ (extrahepatic manifestation)

นอกเหนือจากตับแล้ว ยังมีรายงานพบว่าสามารถตรวจพบไวรัสตับอักเสบอีได้ในอวัยวะอื่น ๆ ในร่างกายอีก เช่น ระบบประสาท ไต ม้าม กระเพาะอาหาร ลำไส้เล็ก ลำไส้ใหญ่ และต่อมน้ำเหลือง ซึ่งเป็นสาเหตุหนึ่งที่ทำให้เกิดอาการทางคลินิกภายนอกตับของไวรัสตับอักเสบอีในหลายระบบ⁽¹⁵⁾ (ตารางที่ 2⁽³³⁾) ได้แก่

3.1 ระบบประสาท

โรคทางระบบประสาทที่มีข้อมูลชัดเจนว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้แก่ Guillain-Barré syndrome, neuralgic amyotrophy และ encephalitis/myelitis โดยอาการที่พบบ่อยสัมพันธ์กับสายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบอี และพบได้ทั้งในการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน และการติดเชื้อแบบเรื้อรัง ผู้ป่วยส่วนใหญ่มักมีความผิดปกติของการทำงานของตับเพียงเล็กน้อย และไม่มีภาวะดีซ่าน พยาธิสรีรวิทยา และกลไกการเกิดโรคยังไม่ทราบชัดเจน เชื่อว่าส่วนหนึ่งอาจเกิดจากกลไกทางระบบภูมิคุ้มกัน (immune-mediated) เช่น molecular mimicry หรืออาจเกิดจาก cytopathic effect ของไวรัสตับอักเสบอีเองที่สามารถผ่าน blood-brain barrier และมีการขยายจำนวนในเซลล์ oligodendrocyte ได้^(37, 38)

การศึกษาโดย van den Berg และคณะพบว่าผู้ป่วย Guillain-Barré syndrome ตรวจพบว่ามี การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีประมาณร้อยละ 5 โดยมักพบการติดเชื้อก่อนหรือพร้อมกับอาการทางระบบประสาท⁽³⁹⁾ ส่วนอาการของ neuralgic amyotrophy ที่พบในผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบอีมักมีอาการของ brachial plexus ทั้งสองข้าง และอาจมีการทำลายของระบบประสาทอื่น ๆ เช่น phrenic nerve ร่วมด้วย⁽⁴⁰⁾

นอกเหนือจากโรคทางระบบประสาทที่กล่าวมาข้างต้น ยังมีรายงานการเกิด Bell's palsy, mononeuritis multiplex, myositis และ vestibular neuritis ด้วยเช่นกัน

3.2 ระบบเลือด

ภาวะเกล็ดเลือดต่ำ (thrombocytopenia) มีรายงานว่าสัมพันธ์กับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 1 และ 3 โดยส่วนใหญ่อาการไม่รุนแรง และไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาเพิ่มเติม กลไกการเกิดภาวะเกล็ดเลือดต่ำยังไม่ทราบแน่ชัด อาจเกิดจากการสร้างแอนติบอดีต่อเกล็ดเลือด (antiplatelet antibody) ซึ่งคล้ายกับการติดเชื้อไวรัสอื่น ๆ นอกจากนี้ผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะ autoimmune hemolytic anemia (AIHA), aplastic anemia และ monoclonal paraproteinemia ในไวรัสตับอักเสบสายพันธุ์ที่ 3⁽³³⁾

3.3 ระบบไต

ไวรัสตับอักเสบอีอาจทำให้เกิด glomerulonephritis ทั้งในผู้ป่วยปกติ และ

ผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำ มีรายงานการเกิด membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN), IgA glomerulonephritis และ membranous nephritis เป็นต้น กลไกเชื่อว่าเกิดจาก immune complex ของแอนติเจน (antigen) และแอนติบอดี (antibody) ซึ่งคล้ายคลึงกับในไวรัสตับอักเสบซี (HCV-associated glomerulonephritis) โดยพบว่าหลังจากกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ การทำงานของไตและปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ (proteinuria) จะค่อย ๆ ดีขึ้นตามลำดับ⁽⁴¹⁾

3.4 ระบบอื่น ๆ

ภาวะอื่น ๆ ที่มีรายงานว่าสัมพันธ์กับไวรัสตับอักเสบบี ได้แก่ ภาวะตับอ่อนอักเสบ ซึ่งมักมีรายงานในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 ภาวะกล้ามเนื้อหัวใจอักเสบ (myocarditis) และภาวะต่อมไทรอยด์อักเสบ (thyroiditis) เป็นต้น⁽⁴²⁾

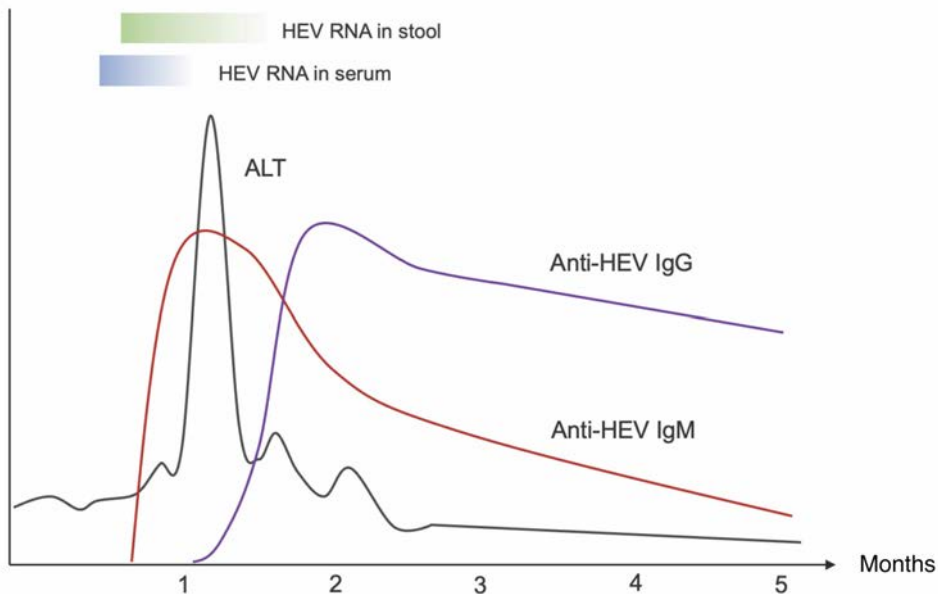
ตารางที่ 2. อาการทางคลินิกภายนอกตับ (extrahepatic manifestation) ของไวรัสตับอักเสบบี⁽³³⁾

ระบบอวัยวะ	ภาวะที่พบ
ระบบประสาท	Guillain-Barré syndrome Neuralgic amyotrophy Encephalitis/myelitis Mononeuritis multiplex Myositis Bell's palsy Vestibular neuritis
ระบบเลือด	Thrombocytopenia Monoclonal immunoglobulin Cryoglobulinemia Aplastic anemia Hemolytic anemia
ระบบไต	IgA nephropathy Membranoproliferative and membranous glomerulonephritis
ระบบอื่น ๆ	Acute pancreatitis Arthritis Autoimmune thyroiditis Myocarditis

การวินิจฉัย (diagnosis)

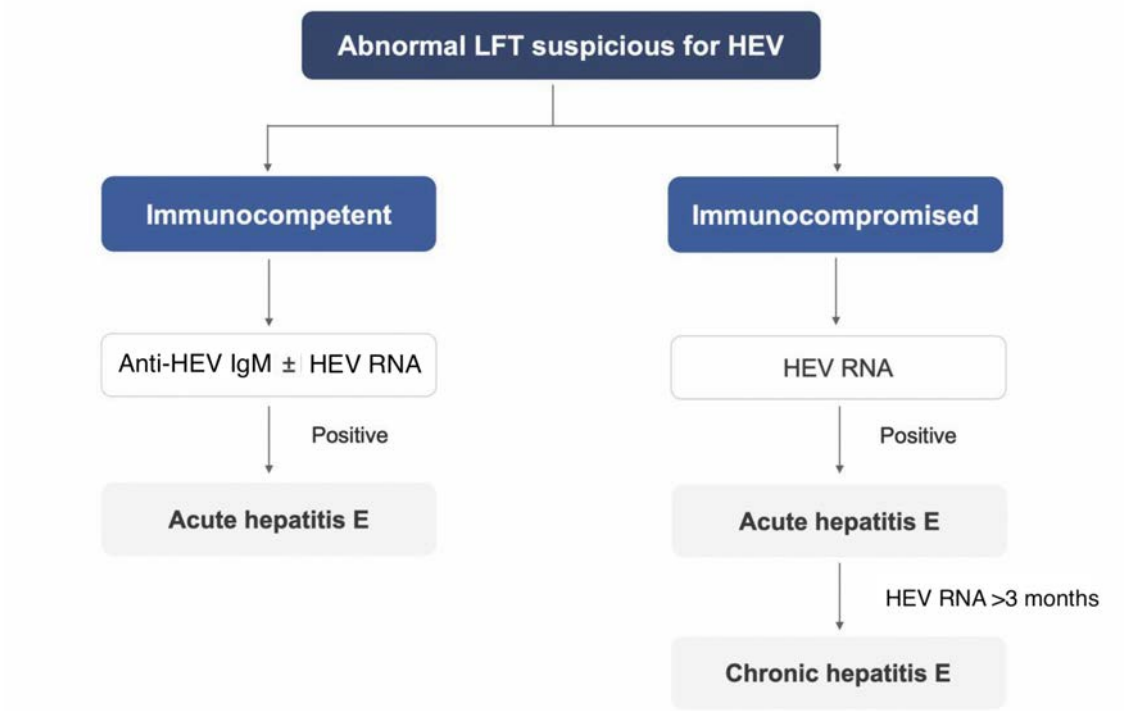
การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีอาศัยผลการตรวจทางภูมิคุ้มกัน ได้แก่ anti-HEV IgM และ anti-HEV IgG และการตรวจพบสารพันธุกรรม (HEV RNA) ในเลือดหรืออุจจาระเป็นหลักภายหลังการติดเชื้อจะตรวจพบไวรัสตับอักเสบอีในเลือดก่อน และพบเชื้อไวรัสในอุจจาระเพียงเล็กน้อย แต่จะตรวจพบไวรัสตับอักเสบอีในอุจจาระไปตลอดช่วงที่มีภาวะตับอักเสบ ช่วงที่ค่าเอนไซม์ตับสูงขึ้นมักเป็นช่วงเดียวกันที่ตรวจพบ anti-HEV IgM

โดยปกติ anti-HEV IgM จะให้ผลบวกนานประมาณ 3-4 เดือนหลังจากการติดเชื้อ และ anti-HEV IgG จะให้ผลบวกเป็นระยะเวลานานกว่า แต่อาจมีระดับลดลงเมื่อระยะเวลาผ่านไป⁽⁴³⁾ ส่วน HEV RNA มักตรวจพบในเลือดได้จนกระทั่ง 3 สัปดาห์หลังการติดเชื้อ แต่จะพบ HEV RNA ในอุจจาระของผู้ติดเชื้อได้นานถึง 4-6 สัปดาห์⁽³³⁾ (รูปที่ 5)



รูปที่ 5. การดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบอีเฉียบพลันและผลตรวจทางห้องปฏิบัติการ

ในผู้ป่วยทั่วไปจะวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีแบบเฉียบพลัน (acute hepatitis E) เมื่อตรวจพบ anti-HEV IgM เป็นบวกและหรือตรวจพบ HEV RNA ในเลือดหรืออุจจาระ ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ (immunocompromised host) จะใช้การวินิจฉัยจาก HEV RNA เป็นหลักทั้งจากในเลือดและอุจจาระ เนื่องจาก anti-HEV IgM และ anti-HEV IgG มีความไว (sensitivity) และความจำเพาะ (specificity) ลดลง นอกจากนี้อาจตรวจได้ผลลบลง (false negative) ในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ โดยหากตรวจพบ HEV RNA นานกว่าระยะเวลา 3 เดือนจะถือว่าผู้ป่วยมีภาวะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง (chronic hepatitis E)^(33, 44) (รูปที่ 6)



รูปที่ 6. แนวทางการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี (hepatitis E virus, HEV)

LFT: liver function test

ตารางที่ 3. ผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการในการวินิจฉัยไวรัสตับอักเสบอี

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี	ผลการตรวจที่เป็นบวก
การติดเชื้อแบบเฉียบพลัน (acute hepatitis E)	HEV RNA HEV RNA+anti-HEV IgM HEV RNA+anti-HEV IgG (กรณี recurrent infection) HEV RNA+anti-HEV IgM+anti-HEV IgG Anti-HEV IgM+anti-HEV IgG (ระดับ titer เพิ่มขึ้น)
การติดเชื้อแบบเรื้อรัง (chronic hepatitis E)	HEV RNA (±anti-HEV)>3 เดือน
การติดเชื้อในอดีต (past infection)	Anti-HEV IgG

ผู้ป่วยที่ควรตรวจเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี

ผู้ป่วยที่ควรได้รับการสืบค้นและตรวจเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีแบ่งได้ตามสถานะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย ดังตารางที่ 4⁽³³⁾

ตารางที่ 4. ผู้ป่วยที่ควรตรวจเพื่อวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี⁽³³⁾

สถานะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย	ผู้ป่วยที่ควรตรวจวินิจฉัย
Immunocompetent host	ผู้ป่วยที่มีผลการทำงานของตับผิดปกติ หรือ มีความเสี่ยงของการติดเชื้อ เช่น รับประทานเนื้อหมูดิบหรือปรุงไม่สุก มีประวัติเดินทางในพื้นที่ระบาดของไวรัสตับอักเสบบี ผู้ป่วยตับแข็งเดิมที่มีอาการทรุดลงอย่างรวดเร็ว เช่น acute-on-top chronic liver failure ผู้ป่วย neuralgic amyotrophy ผู้ป่วย Guillain-Barré syndrome ผู้ป่วย encephalitis ผู้ป่วยที่มีอาการทางระบบประสาทที่อธิบายสาเหตุไม่ได้ (unexplained neurological cause) และพบค่า transaminase ผิดปกติ
Immunocompromised host	ผู้ป่วยที่มีข้อบ่งชี้ข้างต้น ผู้ป่วยที่มีผลการทำงานของตับผิดปกติต่อเนื่องเป็นระยะเวลานาน

วินิจฉัยแยกโรค (differential diagnosis) (ตารางที่ 5⁽³³⁾)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการไม่แตกต่างกับไวรัสตับอักเสบบีอื่น ๆ ข้อมูลที่ใช้ประกอบในการวินิจฉัยขึ้นอยู่กับประวัติ ความเสี่ยงของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เช่น การรับประทานอาหารที่ปรุงไม่สุกโดยเฉพาะเนื้อหมูและประวัติการเดินทางไปในพื้นที่ที่มีการระบาดของไวรัสตับอักเสบบี รวมถึงต้องพิจารณาลักษณะสถานะทางภูมิคุ้มกันของผู้ป่วยร่วมด้วย โดยหากผู้ป่วยมีภูมิคุ้มกันต่ำ เช่น ผู้ป่วยหลังการเปลี่ยนอวัยวะ ผู้ป่วยมีโอกาสดำเนินการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีเร็วขึ้นได้ และต้องแยกโรคจากภาวะแทรกซ้อนของการเปลี่ยนอวัยวะ เช่น graft rejection หรือการเป็นซ้ำของโรคเดิมก่อนมีการเปลี่ยนอวัยวะด้วยเสมอ

ตารางที่ 5. วินิจฉัยแยกโรคของไวรัสตับอักเสบอี⁽³³⁾

การติดเชื้อ	วินิจฉัยแยกโรค
Acute hepatitis E	Viral hepatitis Hepatotropic virus: hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C Non-hepatotropic virus: EBV, CMV, HSV Drug-induced liver injury (DILI) Autoimmune hepatitis
Chronic hepatitis E	Graft rejection Recurrence of primary liver disease in liver transplant recipients Opportunistic infection: EBV, CMV, HSV Drug-induced liver injury (DILI)

การรักษา (treatment)

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีขึ้นอยู่กับอาการทางคลินิกของผู้ป่วย ซึ่งปัจจุบันมีแนวทางการรักษา ดังนี้

1. การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเฉียบพลัน (acute hepatitis E)

ผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอาการเพียงเล็กน้อยและหายเองได้โดยไม่ต้องใช้ยาในการรักษา อาจให้การรักษาแบบประคับประคอง (supportive treatment) และรักษาตามอาการ (symptomatic treatment) เช่น ให้ยาลดไข้ ยาแก้คลื่นไส้อาเจียนหรือยาแก้ปวด อย่างไรก็ตามมีผู้ป่วยบางส่วนอาจมีการดำเนินโรคที่รุนแรงขึ้นหรือเกิดภาวะตับวาย ผู้ป่วยกลุ่มนี้มีการศึกษาพบว่า การให้ยา ribavirin สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีและทำให้ผลการการทำงานของตับกลับเป็นปกติได้เร็วมากขึ้น โดยไม่มีผลข้างเคียงที่รุนแรงของ ribavirin^(45, 46) อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาควบคุมแบบสุ่ม (randomized control trial) ที่แสดงประสิทธิภาพของยา ribavirin ในการรักษาภาวะไวรัสตับอักเสบอีเฉียบพลัน

มีรายงานการใช้ corticosteroid ในการรักษาภาวะตับวายอย่างรุนแรง (fulminant liver failure) ที่เกิดจากไวรัสตับอักเสบอีโดยพบว่าช่วยทำให้ผลการการทำงานของตับดีขึ้น⁽³²⁾ อย่างไรก็ตามยังไม่มีข้อมูลเพียงพอในการแนะนำการใช้ corticosteroid ในการรักษาภาวะไวรัสตับอักเสบอีเฉียบพลัน

2. การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง (chronic hepatitis E) (รูปที่ 7^(33,57))

ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาแบบควบคุมในการรักษาไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง ข้อมูลส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาเชิงสังเกต (observational study) เป็นหลัก โดยแนวทางการรักษาแรก คือ การลดระดับการกดภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย โดยการลดขนาดของยากดภูมิคุ้มกัน (immunosuppressive agent) โดยเฉพาะยาในกลุ่มที่ยับยั้งการทำงานของ T lymphocyte จากผลการศึกษาพบว่า การลดระดับการกดภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะทำให้ผู้ป่วยสามารถกำจัดไวรัสตับอักเสบอีได้ถึงหนึ่งในสาม⁽⁴⁷⁾

ชนิดของยากดภูมิคุ้มกันมีผลต่อการดำเนินโรคของไวรัสตับอักเสบอีเช่นเดียวกัน การศึกษา in vitro พบว่ายากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mTOR inhibitors กระตุ้นการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบอี⁽⁴⁸⁾ ในขณะที่ยากดภูมิคุ้มกันกลุ่ม mycophenolate มีฤทธิ์ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบอี⁽⁴⁹⁾ การศึกษาในคนไข้ปลูกถ่ายหัวใจพบว่า การใช้ mycophenolate ลดความเสี่ยงของการเกิดไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง อย่างไรก็ตามผู้ป่วยที่ใช้ยากกลุ่มนี้ก็ยังคงมีโอกาสเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรังได้เช่นเดียวกัน⁽⁵⁰⁾

ในผู้ป่วยที่ไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้หลังจากลดระดับการกดภูมิคุ้มกันแล้ว การใช้ยา ribavirin เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน ทำให้ผู้ป่วยหายขาดจากไวรัสตับอักเสบอีได้ประมาณร้อยละ 78⁽⁵¹⁾ โดยการหายขาดจากไวรัสตับอักเสบอี หรือ sustained virological response (SVR) คือ การตรวจไม่พบไวรัสตับอักเสบอีในเลือดหรืออุจจาระหลังจากหยุดการรักษาแล้ว 3-6 เดือน

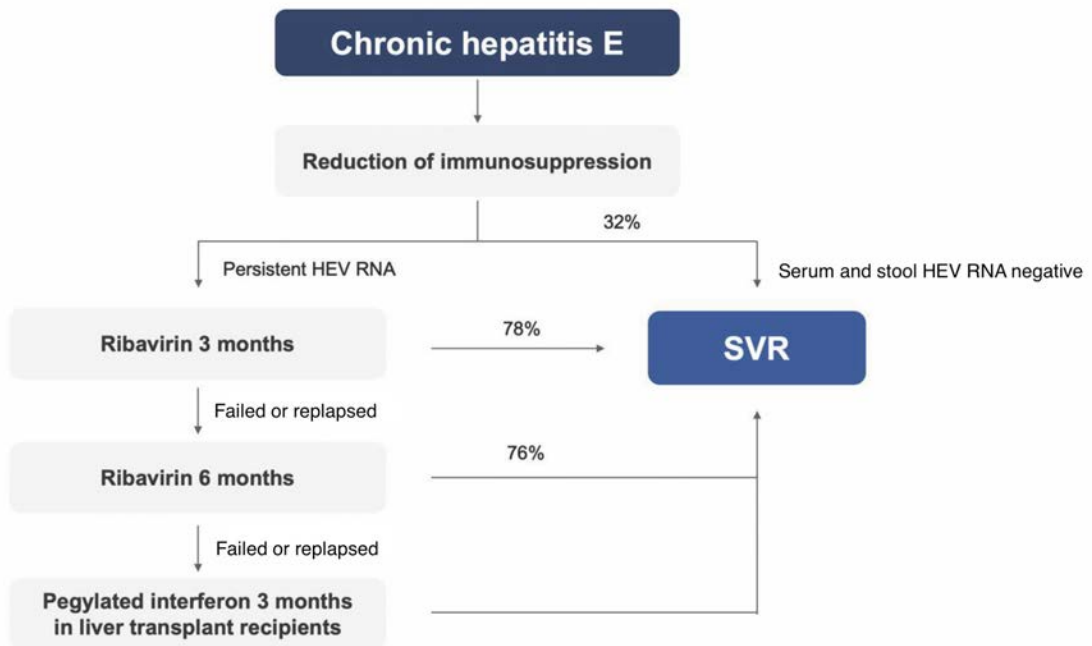
กลไกการออกฤทธิ์ยับยั้งไวรัสตับอักเสบอีของ ribavirin ยังไม่ทราบแน่ชัด โดยเชื่อว่า ribavirin ทำให้เกิดการลดลงของ guanosine triphosphate ซึ่งยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ inosine monophosphate dehydrogenase ทำให้เกิดการยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบอีในที่สุด⁽⁵²⁾ ผลข้างเคียงสำคัญที่พบได้ของ ribavirin ได้แก่ hemolytic anemia ซึ่งมีลักษณะเป็น dose-dependent นอกจากนี้ยังมีรายงานอาการไอหรือผื่นผิวหนังได้

อย่างไรก็ตามพบว่าในผู้ป่วยบางรายอาจมีภาวะดื้อต่อ ribavirin ซึ่งอาจสัมพันธ์กับ genetic variation ใน gene ของ HEV RNA polymerase โดยเฉพาะ G1634R และ Y1320H ทำให้รักษาไม่หายหรือพบการกลับเป็นซ้ำ (relapse) ของไวรัสตับอักเสบอี^(53, 54) การรักษาผู้ป่วยในกลุ่มนี้จึงอาจพิจารณาใช้ระยะเวลาการรักษาด้วย ribavirin เป็นระยะเวลา 6 เดือน

ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการหายของไวรัสตับอักเสบอีหลังจากรักษาด้วย ribavirin ได้แก่ ปริมาณ lymphocyte ที่สูงและการลดลงของไวรัสตับอักเสบอีที่มากกว่า 0.5 log ยูนิท/มล. ในวันที่ 7 หลังการรักษา^(26, 55) ส่วนการตรวจพบ HEV RNA ในอุจจาระของผู้ป่วยในวันสุดท้ายของการรักษาสัมพันธ์กับการกลับเป็นซ้ำ (relapse) เมื่อตรวจติดตามผู้ป่วยต่อไป⁽⁵⁶⁾

ข้อมูลจากการศึกษาแบบ meta-analysis ล่าสุดพบว่าการรักษาด้วย ribavirin ทำให้มีอัตราการหายขาด (SVR) ร้อยละ 78 โดยพบว่าเมื่ออัตราการกลับเป็นซ้ำร้อยละ 18 และในระหว่างการรักษามีผู้ป่วยที่ต้องปรับขนาดของ ribavirin หรือได้รับเลือดเนื่องจากมีภาวะซีดร้อยละ 37 และพบว่าการรักษาซ้ำ (re treatment) ด้วย ribavirin เป็นระยะเวลาสั้นขึ้นในกรณีรักษาไม่หายครั้งแรกสามารถทำให้มีอัตราการหายขาดได้ร้อยละ 76⁽⁵⁷⁾

นอกเหนือจาก ribavirin แล้ว ยังมีรายงานการใช้ pegylated interferon ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง โดยมีการใช้ในตัวผู้ป่วยเปลี่ยนตับและผู้ป่วยไตวายที่ได้รับการฟอกไต พบว่าสามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้หลังจากรักษาเป็นระยะเวลา 3 เดือน ข้อมูลล่าสุดจาก meta-analysis พบว่าการรักษาด้วย pegylated interferon ทำให้มีอัตราการหาย (SVR) ร้อยละ 85 อย่างไรก็ตาม pegylated interferon มีข้อห้ามใช้ (contraindication) ในผู้ป่วยผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะส่วนใหญ่ ยกเว้นผู้ป่วยเปลี่ยนตับ เนื่องจาก pegylated interferon จะกระตุ้นภูมิคุ้มกันและอาจทำให้เกิด graft rejection ได้⁽⁵⁷⁾



รูปที่ 7. แนวทางการรักษาไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง^(33, 57)

ยาอื่น ๆ ที่มีรายงานการใช้ในการรักษาไวรัสตับอักเสบอี

นอกเหนือจาก ribavirin และ pegylated interferon แล้ว ยังมีรายงานการใช้ยาอื่น ๆ ในการรักษาไวรัสตับอักเสบอีที่มีภาวะดื้อต่อ ribavirin ได้แก่ sofosbuvir โดยเป็นยากลุ่มที่ยับยั้ง NS5B polymerase ถูกขึ้นทะเบียนในการรักษาไวรัสตับอักเสบซี ปัจจุบันถูกนำมาใช้ในการรักษา

ไวรัสตับอักเสบบีที่ติดต่อ ribavirin อย่างไรก็ตามผู้ป่วยไวรัสตับอักเสบบีให้ผลตอบแทนต่อการรักษาด้วย sofosbuvir เพียงบางส่วนและผู้ป่วยส่วนใหญ่มีอัตราอาการกลับเป็นซ้ำ (relapse) สูง⁽⁵⁸⁾ นอกจากนี้การใช้ sofosbuvir ร่วมกับ ribavirin มีรายงานผลการรักษาที่ยังไม่สอดคล้องกัน⁽²⁾ อาจยังต้องรอผลการรักษาของ sofosbuvir ต่อไปในอนาคต

นอกจากนี้ยังมีรายงานการรักษาด้วยสารประกอบ 2'-C-methylguanosine สามารถออกฤทธิ์ยับยั้งไวรัสตับอักเสบบีได้ในหลอดทดลอง แต่ปัจจุบันยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์⁽⁵⁹⁾

การป้องกัน (prevention)

เนื่องจากในประเทศไทยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบียังเกิดขึ้นเป็นครั้งคราว การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจึงเน้นการหลีกเลี่ยงการรับประทานอาหารที่ไม่สุกสะอาด โดยเฉพาะเนื้อหมูที่อาจมีการปนเปื้อนของไวรัสตับอักเสบบี มีการศึกษาพบว่าการอุ่นอาหารด้วยความร้อนมากกว่า 70 องศาเซลเซียสเป็นเวลานานกว่า 20 นาทีเพียงพอที่จะกำจัดไวรัสตับอักเสบบีได้⁽¹⁹⁾

วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบี (HEV vaccine)

วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีเป็น recombinant vaccine ถูกพัฒนามาจากโปรตีนส่วน capsid ที่ถูกถอดรหัสมาจาก ORF2 ในไวรัสตับอักเสบบี p239 โดยสังเคราะห์ผ่านแบคทีเรียและทำมาจากไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 และ 4 ปัจจุบันมีการอนุญาตให้ใช้ได้เฉพาะในประเทศจีน มีชื่อการค้าว่า Hecolin® โดยฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (intramuscular injection) เป็นจำนวน 3 ครั้ง ที่ 0, 1 และ 6 เดือน

ในการศึกษาระยะที่ 3 (phase 3 study) ในประชากรจีนจำนวนกว่า 100,000 ราย ศึกษาเปรียบเทียบวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีกับยาหลอกเป็นระยะเวลาประมาณ 1 ปี พบว่าไม่พบผู้ป่วยที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในกลุ่มที่ได้รับวัคซีน แต่พบผู้ป่วยติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจำนวน 15 รายในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก โดยมีผลข้างเคียงจากการฉีดวัคซีนค่อนข้างน้อย เช่น อาการปวดบริเวณที่ฉีด เป็นต้น⁽⁶⁰⁾ และเมื่อติดตามไประยะยาวประมาณ 4.5 ปีหลังจากฉีดวัคซีน พบว่าวัคซีนดังกล่าวยังคงมีประสิทธิภาพในการป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ถึงร้อยละ 87⁽⁶¹⁾

เนื่องจากข้อมูลส่วนใหญ่ของวัคซีนยังจำกัดในไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 และ 4 เป็นหลัก การนำมาใช้ในพื้นที่ระบาดของสายพันธุ์อื่น ๆ ยังคงต้องมีการศึกษาข้อมูลต่อไป รวมถึงความปลอดภัยของวัคซีนในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ซึ่งเป็นกลุ่มเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ยังคงต้องรอข้อมูลต่อไปในอนาคต (clinicaltrials.gov, NCT02759991)

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยกลุ่มต่าง ๆ

1. ผู้ป่วยตั้งครรภ์

การติดเชื้อในผู้ป่วยตั้งครรภ์มีอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20 โดยเฉพาะการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 มักเกิดในไตรมาสที่ 3 (third trimester) ของการตั้งครรภ์ ผู้ป่วยมักมีภาวะครรภ์เป็นพิษ (eclampsia) ตับวายและภาวะเลือดออกผิดปกติ นอกจากนี้การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบียังสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด (preterm labor) และการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจากแม่สู่ลูกที่สูงขึ้น (vertical transmission)⁽⁶²⁾

มีข้อมูลจากการศึกษาพบว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์มีอัตราการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร้อยละ 17.3 ซึ่งสูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยหญิงที่ไม่ได้ตั้งครรภ์และผู้ป่วยชายที่พบอัตราการติดเชื้อเพียงร้อยละ 2.1 และ 2.8 ตามลำดับ นอกจากนี้ร้อยละ 22.2 ของผู้ป่วยตั้งครรภ์ยังเกิดภาวะตับวาย (fulminant hepatic failure) เมื่อเทียบกับผู้หญิงปกติซึ่งไม่พบภาวะดังกล่าวเลยและส่วนใหญ่เป็นไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 และ 2 ที่พบในประเทศกำลังพัฒนา⁽⁶³⁾

อย่างไรก็ตามข้อมูลทางคลินิกของผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีมีความแตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ โดยพบว่าในประเทศอินเดียตอนเหนือมีรายงานอัตราการเกิดภาวะตับวายและการเสียชีวิตที่สูง แตกต่างกับในประเทศอียิปต์ซึ่งพบอัตราการเสียชีวิตเพียงเล็กน้อยเท่านั้น ความแตกต่างนี้น่าจะมีผลมาจากปัจจัยอื่น ๆ ที่เกี่ยวข้องกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี เช่น ภาวะโภชนาการและการเข้าถึงบริการทางสาธารณสุขที่แตกต่างกันในแต่ละพื้นที่ นอกจากนี้อายุของผู้ป่วยขณะติดเชื้อก็เป็นปัจจัยหนึ่งที่ทำให้ลักษณะอาการทางคลินิกมีความแตกต่างกัน โดยพบว่าในประเทศอียิปต์ประชากรที่อายุมากกว่า 15 ปีตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีมากกว่าร้อยละ 90 แตกต่างกับในประเทศอินเดียที่ตรวจพบภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีเพียงร้อยละ 40 เท่านั้น ภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีที่สูงกว่าอาจทำให้รายงานการเสียชีวิตในประเทศอียิปต์น้อยกว่าในประเทศอินเดีย⁽⁶⁴⁾

เนื่องจากการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีระหว่างตั้งครรภ์มีอัตราการเสียชีวิตสูง พยาธิสรีรวิทยาของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีระหว่างตั้งครรภ์สามารถอธิบายกลไกที่แตกต่างจากการติดเชื้อในผู้ป่วยอื่น ๆ (รูปที่ 8) ดังนี้

1. ปัจจัยด้านภูมิคุ้มกัน

ระหว่างตั้งครรภ์ระบบภูมิคุ้มกันในผู้ป่วยจะมีการเปลี่ยนแปลงเพื่อปรับสมดุลระหว่างการติดเชื้อ และเพื่อป้องกันทารกที่มี alloantigen ซึ่งได้รับมาจากพ่อ การศึกษาในระหว่างตั้งครรภ์พบว่ามีปริมาณของ natural killer cell (NK cell) และ T lymphocyte ในขณะที่มีการเพิ่มจำนวนของ monocyte, granulocyte และ dendritic cell การเปลี่ยนแปลงนี้ทำให้ระบบภูมิคุ้มกันแบบ adaptive immunity ทำงานได้ลดลง⁽⁶⁵⁾ ในขณะที่ระบบภูมิคุ้มกันแบบ

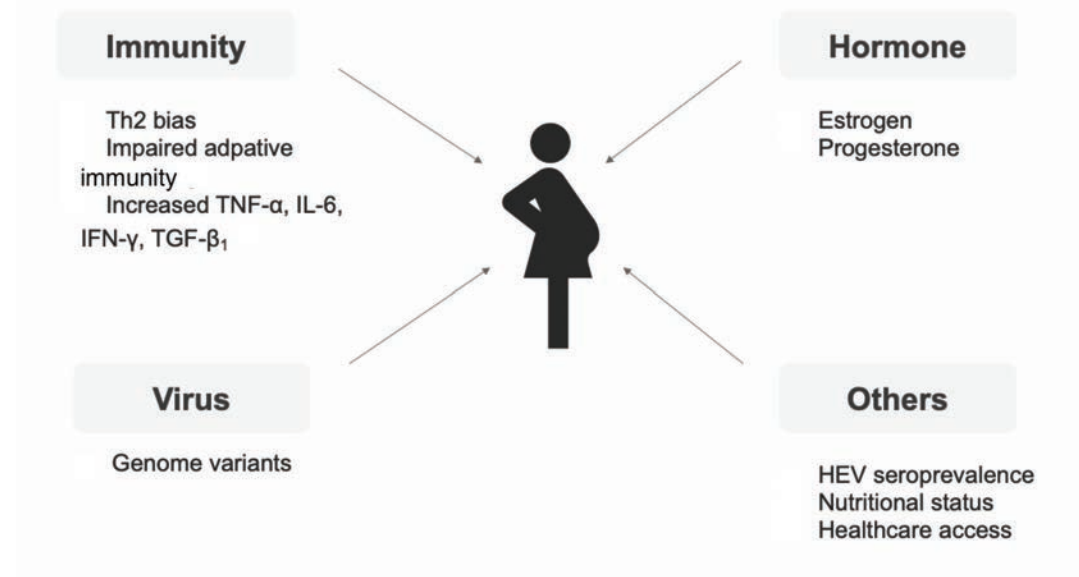
innate immunity ทำงานได้มากขึ้น นอกจากนี้ยังพบว่ามีการเปลี่ยนแปลงการควบคุมของระบบภูมิคุ้มกันที่ควบคุมหลักจาก T helper cell 1 (Th1) เป็นการตอบสนองโดยใช้ T helper cell 2 (Th2) เป็นหลัก ทำให้เกิดภาวะที่เรียกว่า Th2 bias ซึ่งส่งผลให้การทำงานของ adaptive immunity ลดลง⁽³⁾ การเปลี่ยนแปลงทั้งหมดนี้ทำให้ผู้ป่วยตั้งครรภ์มีความเสี่ยงในการติดเชื้อบางกลุ่มเพิ่มขึ้น เช่น HEV, cytomegalovirus (CMV), herpes simplex virus (HSV) และ severe acute respiratory syndrome (SARS) เป็นต้น ในส่วนของ innate immunity พบว่าผู้ป่วยที่มีอาการทางคลินิกที่รุนแรงมักมีการทำงานของ monocyte และ macrophage ผิดปกติและยังพบว่ามีการหลั่งไซโตไคน์ต่าง ๆ เพิ่มขึ้น เช่น tumor necrosis factor alpha (TNF- α), interleukin 6 (IL-6), interferon gamma (IFN- γ) และ tumor growth factor beta 1 (TGF- β_1) ซึ่งสัมพันธ์กับพยากรณ์โรคที่ไม่ดี⁽⁶⁶⁾

2. ปัจจัยด้านไวรัส

สายพันธุ์ของไวรัสตับอักเสบบีสัมพันธ์กับอาการที่รุนแรงทางคลินิก ไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 และ 2 ทำให้เกิดภาวะตับวายรุนแรง จากการศึกษาในระดับเซลล์เบื้องต้นพบว่าไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 1 สามารถแบ่งตัวในเซลล์จากเนื้อเยื่อกระดูกได้ดีกว่าสายพันธุ์ที่ 3 อย่างไรก็ดีตามยังข้อมูลดังกล่าวยังไม่มีการศึกษาในมนุษย์เพิ่มเติม⁽⁶⁷⁾

3. ปัจจัยด้านฮอร์โมน

การเปลี่ยนแปลงทางฮอร์โมนระหว่างตั้งครรภ์ส่งผลให้เกิดการเปลี่ยนแปลงในการควบคุมไวรัสตับอักเสบบี โดยพบว่าผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีจะมีระดับฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) และโปรเจสเตอโรน (progesterone) สูงกว่าเมื่อเทียบกับผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ไม่มีการติดเชื้อการเพิ่มขึ้นของเอสโตรเจนส่งผลต่อการทำงานที่เปลี่ยนแปลงของ T lymphocyte และส่งเสริมให้เกิดการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบบีที่เพิ่มมากขึ้นก่อให้เกิดอาการทางคลินิกที่รุนแรง นอกจากนี้ยังพบว่า การเพิ่มขึ้นของฮอร์โมนเอสโตรเจนยังสัมพันธ์กับการคลอดก่อนกำหนด น้ำหนักแรกเกิดที่ต่ำกว่าเกณฑ์ของทารกและอัตราการเสียชีวิตที่สูงขึ้นด้วยเช่นกัน⁽⁶⁸⁾



รูปที่ 8. กลไกการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยตั้งครรภ์

ปัจจุบันการรักษาไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยตั้งครรภ์ใช้การรักษาแบบประคับประคองและติดตามอย่างใกล้ชิดเป็นหลัก แม้ว่าในผู้ป่วยตั้งครรภ์อัตราการเสียชีวิตจะสูงขึ้นอย่างชัดเจน แต่การใช้ ribavirin และ pegylated interferon เป็นข้อห้ามในระหว่างการตั้งครรภ์ เนื่องจากมีรายงานของ teratogenic effect โดย ribavirin และ pegylated interferon จัดอยู่ใน category X และ C ตามลำดับ แม้ว่าในระยะหลังมีการศึกษาประสิทธิภาพของยาใหม่ ๆ เช่น sofosbuvir ในการรักษาไวรัสตับอักเสบบี แต่ยังไม่มีความชัดเจนในผู้ป่วยตั้งครรภ์⁽⁶⁷⁾

การป้องกันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวจึงเป็นแนวทางการในการดูแลที่สำคัญอีกอย่างหนึ่ง การศึกษาเบื้องต้น (preliminary study) โดย Wu และคณะพบว่าวัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบีมีความปลอดภัยในผู้ป่วยตั้งครรภ์ โดยไม่พบผลข้างเคียงที่รุนแรงและมีความปลอดภัยกับทั้งผู้ป่วยและเด็กในครรภ์⁽⁶⁹⁾ สำหรับข้อมูลความปลอดภัยที่แน่ชัดของวัคซีนในกลุ่มหญิงตั้งครรภ์ยังคงต้องรอข้อมูลต่อไปในอนาคต (clinicaltrials.gov, NCT02759991)

2. ผู้ป่วยเอชไอวี (HIV infection)

ปัจจุบันการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีพบมากขึ้นในผู้ป่วยที่ติดเชื้อเอชไอวี โดยการติดเชื้อในผู้ป่วยกลุ่มนี้มักทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเรื้อรังและมีโอกาสติดเชื้อซ้ำแม้ว่าหายขาดจากไวรัสตับอักเสบบีแล้ว นอกเหนือจากนี้ยังพบว่าหากมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีร่วมกับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีอื่น ๆ เช่น ไวรัสตับอักเสบบีหรือไวรัสตับอักเสบบีจะทำให้อาการทางคลินิกและพยากรณ์ของโรคแย่ลง

ความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเอชไอวีมีรายงานระหว่างร้อยละ 1-40 ขึ้นกับภูมิภาคและประชากรที่ศึกษา โดยจะพบความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีมากในภูมิภาคเอเชียและแอฟริกา นอกจากนี้พบความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยตั้งครรภ์ที่ติดเชื้อเอชไอวีร้อยละ 7.1-33.3 โดยพบมากในประเทศแถบแอฟริกา^(70, 71)

จากการศึกษาพบว่า การติดเชื้อเอชไอวีไม่ได้เป็นปัจจัยเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี โดยพบว่าความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเอชไอวีไม่แตกต่างกับผู้ป่วยที่ไม่ติดเชื้อเอชไอวี⁽⁷²⁾ ปริมาณไวรัสตับอักเสบอีในเลือดไม่มีความสัมพันธ์กับปริมาณไวรัสเอชไอวี (HIV viral load) และความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเอชไอวีไม่มีความแตกต่างกันระหว่างผู้ป่วยที่คุมไวรัสเอชไอวีได้ดีกับผู้ป่วยที่ยังคงตรวจพบไวรัสเอชไอวีในเลือด⁽⁷³⁾ อย่างไรก็ตามความสัมพันธ์ของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีกับระดับของ CD4 ยังมีผลการศึกษาที่ขัดแย้งกันอยู่ในปัจจุบัน⁽⁷¹⁾

การวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเอชไอวีใช้การตรวจพบ HEV RNA ในเลือดหรืออุจจาระเป็นหลัก เนื่องจากการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยเอชไอวีมีการตอบสนองทางภูมิคุ้มกันที่ช้ากว่าปกติในการสร้าง anti-HEV IgM การใช้เพียงแค่ anti-HEV IgM เพียงอย่างเดียวจึงไม่เพียงพอในการวินิจฉัย รวมถึงผู้ป่วยเอชไอวีอาจมีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีซ้ำ (recurrent infection) ได้หลังจากหายแล้ว การวินิจฉัยผู้ป่วยกลุ่มนี้จำเป็นต้องใช้การตรวจ HEV RNA ด้วยเช่นเดียวกัน⁽³³⁾

ถึงแม้ผู้ป่วยเอชไอวีที่ติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 3 และ 4 จะมีความเสี่ยงในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีแบบเรื้อรัง แต่รายงานจากหลายการศึกษาพบว่าในผู้ป่วยเอชไอวีเพียงร้อยละ 0.5 เท่านั้นที่มีการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีแบบเรื้อรัง โดยมักพบในผู้ป่วยเอชไอวีที่มีระดับ CD4 น้อยกว่า 200 เซลล์/ลบ.มม.⁽⁷¹⁾

การรักษาไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเอชไอวีมีข้อมูลค่อนข้างจำกัด ในการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเฉียบพลัน (acute hepatitis E) ผู้ป่วยเอชไอวีส่วนใหญ่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้ มีบางรายงานให้การรักษาด้วย ribavirin เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน

สำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง (chronic hepatitis E) การรักษาขึ้นอยู่กับภาวะภูมิคุ้มกันของผู้ป่วย โดยพบว่าผู้ป่วยบางรายสามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้เองหลังจากเริ่มยาด้านไวรัสเอชไอวี⁽⁷⁴⁾ ส่วนยาที่ใช้ในการรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรังมีการใช้ค่อนข้างหลากหลาย ทั้งการใช้ ribavirin เพียงอย่างเดียวหรือการใช้ ribavirin ร่วมกับ pegylated interferon ซึ่งผลการศึกษาส่วนใหญ่เป็นเพียงแค่รายงานการศึกษา ยังไม่มีการศึกษาแบบควบคุมในผู้ป่วยเอชไอวี^(71, 75)

การป้องกันไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเอชไอวีไม่มีความแตกต่างกับผู้ป่วยทั่วไป วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบบียังจำกัดวงใช้แค่ในประเทศจีนและยังไม่มีรายงานการศึกษาในกลุ่มผู้ป่วยเอชไอวี เนื่องจากผู้ป่วยกลุ่มนี้มีโอกาสที่จะเกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีซ้ำ ระดับของ anti-HEV IgG เพื่อป้องกันการติดเชื้ออาจจำเป็นต้องสูงถึง 7 WHO ounit/ml. ในผู้ป่วยภูมิคุ้มกันต่ำเมื่อเทียบกับระดับเพียง 2.5 WHO ounit/ml. ในผู้ป่วยปกติ⁽⁷⁶⁾

3. ผู้ป่วยเปลี่ยนตับ

ผู้ป่วยเปลี่ยนตับเป็นผู้ป่วยอีกกลุ่มหนึ่งที่มีความเสี่ยงต่อการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบี ผลการศึกษา meta-analysis ล่าสุดพบว่าความชุกทางภูมิคุ้มกันของไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเปลี่ยนตับอยู่ที่ร้อยละ 27.2⁽¹³⁾ ในขณะที่ข้อมูลผู้ป่วยเปลี่ยนตับในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์ พบความชุกของภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเปลี่ยนตับร้อยละ 55.6⁽¹⁴⁾

การติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะ (solid organ transplantation) มักสัมพันธ์กับการมีปริมาณไวรัสในเลือดที่นานกว่าปกติ (prolonged viremia) เนื่องจากมีการทำงานของระบบภูมิคุ้มกันแบบ humoral และ cellular ที่ลดลง ข้อมูลการดำเนินโรคของการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีในผู้ป่วยเปลี่ยนตับส่วนใหญ่ได้มาจากการศึกษาในผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะโดยรวม โดยพบว่าร้อยละ 70 ของผู้ป่วยที่ได้รับเชื้อไวรัสตับอักเสบบีสายพันธุ์ที่ 3 จะมีการติดเชื้อแบบเรื้อรัง และในระยะเวลา 1-5 ปีต่อมา ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 10 จะเกิดภาวะตับแข็ง⁽⁷⁷⁾ ในผู้ป่วยเปลี่ยนตับมักไม่มีอาการทางคลินิกที่ผิดปกติในขณะที่วินิจฉัย ผู้ป่วยส่วนใหญ่ได้รับการสืบค้น และตรวจเพิ่มเติมจากปัญหาดับอักเสบบีเรื้อรังที่ไม่ทราบสาเหตุ นอกจากนี้พบว่ายากดภูมิคุ้มกันแต่ละชนิดมีผลต่อการแบ่งตัวของไวรัสตับอักเสบบีแตกต่างกัน (ตารางที่ 6) การใช้ยากดภูมิคุ้มกันขนาดสูงทำให้ผู้ป่วยสามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบบีได้ลดลง รวมทั้งในผู้ป่วยเปลี่ยนตับสามารถพบอาการทางคลินิกภายนอกตับ (extrahepatic manifestation) เช่น Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis และ glomerulonephritis ได้เช่นเดียวกัน⁽⁷⁸⁾

ตารางที่ 6. ผลของยากดภูมิคุ้มกันต่อไวรัสตับอักเสบอี

ยากดภูมิคุ้มกัน	ผลในหลอดทดลอง (in vitro)	ผลในมนุษย์
Mycophenolate	ยับยั้งการแบ่งตัวของไวรัส	ไม่ชัดเจน
Calcineurin inhibitors	ส่งเสริมการแบ่งตัวของไวรัส	ยังไม่ชัดเจน มีรายงานอาจเป็นปัจจัยเสี่ยงให้เกิดการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง
mTOR inhibitors	ส่งเสริมการแบ่งตัวของไวรัส	พบระดับไวรัสตับอักเสบอี (HEV RNA) ที่สูงกว่าในผู้ป่วยที่ใช้ยา mTOR inhibitor
Corticosteroids	ไม่มีผลต่อการแบ่งตัวของไวรัส	ยังไม่มีข้อมูล

การวินิจฉัยโดยใช้ serology ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ยังเป็นข้อจำกัด เนื่องจากการตรวจ anti-HEV IgM และ anti-HEV IgG มีความไวและความจำเพาะไม่ดีนกและอาจมีผลลบลง (false negative) ได้ นอกจากนี้ยังอาจมี cross reactivity กับไวรัสอื่น ๆ⁽⁷⁹⁾ การตรวจ HEV RNA จึงเป็นการตรวจหลักในผู้ป่วยเปลี่ยนอวัยวะ การศึกษาในประเทศเนเธอร์แลนด์พบว่าระยะเวลาเฉลี่ยตั้งแต่เริ่มมีการติดเชื้อจนถึงการตรวจพบ anti-HEV IgG ใช้เวลานานถึง 32-124 วัน ข้อมูลนี้ยืนยัน และสนับสนุนว่าการตรวจ HEV RNA เป็นวิธีหลักในการวินิจฉัยการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีในผู้ป่วยเปลี่ยนตับ^(65, 78)

การศึกษาในประเทศไทยซึ่งตรวจพบไวรัสตับอักเสบอีสายพันธุ์ที่ 3 เป็นส่วนใหญ่ ผู้ป่วยเปลี่ยนตับจำนวน 108 รายในโรงพยาบาลจุฬาลงกรณ์มีการตรวจพบ anti-HEV IgG ร้อยละ 55.6 เมื่อติดตามผู้ป่วยกลุ่มนี้ต่อเป็นระยะเวลา 1 ปี โดยตรวจติดตามด้วยการตรวจ HEV RNA ในเลือดและอุจจาระทุก 4 เดือน พบว่าผู้ป่วยร้อยละ 7.7 มีการตรวจพบการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอี ซึ่งถือว่าเป็นอัตราที่สูงเมื่อเทียบกับรายงานจากประเทศอื่น ๆ อย่างไรก็ตามผู้ป่วยดังกล่าวไม่มีอาการผิดปกติ (subclinical infection) และไม่ต้องการการรักษาเพิ่มเติม⁽¹⁴⁾

การรักษาการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเฉียบพลัน (acute hepatitis E) อาจใช้วิธีการตรวจและติดตาม HEV RNA เป็นระยะ เนื่องจากผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 สามารถกำจัดเชื้อไปได้เอง (spontaneous clearance) อย่างไรก็ตามอาจพิจารณาการรักษาด้วยยา ribavirin ในผู้ป่วยที่มีภาวะตับอักเสบรุนแรงหรือมีภาวะตับวาย

สำหรับการติดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีเรื้อรัง (chronic hepatitis E) ในผู้ป่วยเปลี่ยนตับแนะนำให้เริ่มการรักษาเสมอเนื่องจากมีโอกาสทำให้เกิด graft dysfunction โดยแนะนำให้ปรับลดการกดภูมิคุ้มกันเป็นแนวทางแรก วิธีดังกล่าวจะทำให้ผู้ป่วยประมาณร้อยละ 30 สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้ แต่หากผู้ป่วยยังไม่สามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้พิจารณาให้การรักษาด้วยยา ribavirin เป็นระยะเวลา 3-6 เดือน นอกจากนี้ยังมีรายงานการใช้ pegylated interferon ในผู้ป่วยเปลี่ยนตับ โดยพบว่าสามารถกำจัดเชื้อไวรัสตับอักเสบอีได้หลังการรักษาเป็นระยะเวลา 3-12 เดือน อย่างไรก็ตาม pegylated interferon มีรายงานผลข้างเคียงสูงและอาจทำให้เกิด graft rejection ดังนั้นจึงต้องพิจารณาความเหมาะสมของผู้ป่วยเปลี่ยนตับที่จะรักษาด้วย pegylated interferon เป็นราย ๆ ไป⁽⁷⁸⁾

สรุป

ไวรัสตับอักเสบอีเป็นโรคอุบัติใหม่ที่สำคัญในปัจจุบัน สายพันธุ์ที่ก่อโรคในมนุษย์มีทั้งหมด 4 สายพันธุ์โดยสายพันธุ์ที่ 1 และ 2 มักมีการระบาดในประเทศกำลังพัฒนา มีการติดต่อทางการปนเปื้อนของไวรัสในอาหารและน้ำ (fecal-oral transmission) เป็นหลักและทำให้เกิดการติดเชื้อแบบเฉียบพลัน ในขณะที่สายพันธุ์ที่ 3 และ 4 ติดจากสัตว์สู่คน (zoonotic transmission) ทำให้มีการติดเชื้อแบบเฉียบพลันและการติดเชื้อแบบเรื้อรังในผู้ป่วยที่มีภูมิคุ้มกันต่ำ ไวรัสตับอักเสบอีมีระยะฟักตัวประมาณ 2-6 สัปดาห์ อาการทางคลินิกมีหลากหลายตั้งแต่ตับอักเสบจนถึงภาวะตับวาย โดยพบอัตราการเสียชีวิตสูงถึงร้อยละ 20 ในผู้ป่วยตั้งครรรภ์ การวินิจฉัยใช้การตรวจทาง serology (anti-HEV IgM และ anti-HEV IgG) และการตรวจสารพันธุกรรม (HEV RNA) ในเลือดและอุจจาระ การติดเชื้อแบบเฉียบพลันใช้การรักษาแบบประคับประคองเป็นหลัก ส่วนการติดเชื้อแบบเรื้อรังใช้การลดระดับการกดภูมิคุ้มกันเป็นแนวทางแรก โดยหากผู้ป่วยยังไม่สามารถกำจัดไวรัสได้อาจพิจารณาการรักษาโดยใช้ ribavirin การป้องกันการติดเชื้อยังคงต้องเน้นคุณภาพและความสะอาดของสาธารณูปโภคและหลีกเลี่ยงความเสี่ยงอื่น ๆ ในการติดเชื้อ นอกจากนี้วัคซีนป้องกันไวรัสตับอักเสบอียังมีข้อมูลการใช้ในวงจำกัด จำเป็นต้องรอข้อมูลที่ชัดเจนมากขึ้นในอนาคตต่อไป

เอกสารอ้างอิง

1. Balayan MS, Andjaparidze AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, et al. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology*. 1983;20(1):23-31.
2. Aslan AT, Balaban HY. Hepatitis E virus: Epidemiology, diagnosis, clinical manifestations, and treatment. *World J Gastroenterol*. 2020;26(37):5543-60.
3. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Chapuy-Regaud S, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E Pathogenesis. *Viruses*. 2016;8(8).
4. Holla RP, Ahmad I, Ahmad Z, Jameel S. Molecular virology of hepatitis E virus. *Semin Liver Dis*. 2013;33(1):3-14.
5. Xing L, Wang JC, Li TC, Yasutomi Y, Lara J, Khudyakov Y, et al. Spatial configuration of hepatitis E virus antigenic domain. *J Virol*. 2011;85(2):1117-24.
6. Ding Q, Heller B, Capuccino JM, Song B, Nimgaonkar I, Hrebikova G, et al. Hepatitis E virus ORF3 is a functional ion channel required for release of infectious particles. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017;114(5):1147-52.
7. Nair VP, Anang S, Subramani C, Madhvi A, Bakshi K, Srivastava A, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Induced Synthesis of a Novel Viral Factor Mediates Efficient Replication of Genotype-1 Hepatitis E Virus. *PLoS Pathog*. 2016;12(4):e1005521.
8. Goel A, Aggarwal R. Hepatitis E: Epidemiology, Clinical Course, Prevention, and Treatment. *Gastroenterol Clin North Am*. 2020;49(2):315-30.
9. WHO. Hepatitis E 2020 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e>].
10. Li P, Liu J, Li Y, Su J, Ma Z, Bramer WM, et al. The global epidemiology of hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *Liver Int*. 2020;40(7):1516-28.
11. Jupattanasin S, Chainuvati S, Chotiyaputta W, Chanmanee T, Supapueng O, Charoonruangrit U, et al. A Nationwide Survey of the Seroprevalence of Hepatitis E Virus Infections Among Blood Donors in Thailand. *Viral Immunol*. 2019;32(7):302-7.
12. Poovorawan Y, Theamboonlers A, Chumdermpadetsuk S, Komolmit P. Prevalence of hepatitis E virus infection in Thailand. *Ann Trop Med Parasitol*. 1996;90(2):189-96.
13. Hansrivijit P, Trongtorsak A, Puthenpura MM, Boonpheng B, Thongprayoon C, Wijarnpreecha K, et al. Hepatitis E in solid organ transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(12):1240-54.
14. Komolmit P, Oranrap V, Suksawatamnuay S, Thanapirom K, Sriphoosanaphan S, Srisoonthorn

- N, et al. Clinical significance of post-liver transplant hepatitis E seropositivity in high prevalence area of hepatitis E genotype 3: a prospective study. *Sci Rep*. 2020;10(1):7352.
15. Debing Y, Moradpour D, Neyts J, Gouttenoire J. Update on hepatitis E virology: Implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2016;65(1):200-12.
16. Rein DB, Stevens GA, Theaker J, Wittenborn JS, Wiersma ST. The global burden of hepatitis E virus genotypes 1 and 2 in 2005. *Hepatology*. 2012;55(4):988-97.
17. Doceul V, Bagdassarian E, Demange A, Pavio N. Zoonotic Hepatitis E Virus: Classification, Animal Reservoirs and Transmission Routes. *Viruses*. 2016;8(10).
18. Huang F, Li Y, Yu W, Jing S, Wang J, Long F, et al. Excretion of infectious hepatitis E virus into milk in cows imposes high risks of zoonosis. *Hepatology*. 2016;64(2):350-9.
19. Kamar N, Izopet J, Pavio N, Aggarwal R, Labrique A, Wedemeyer H, et al. Hepatitis E virus infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17086.
20. Intharasongkroh D, Thongmee T, Sa-Nguanmoo P, Klinfueng S, Duang-In A, Wasitthanasem R, et al. Hepatitis E virus infection in Thai blood donors. *Transfusion*. 2019;59(3):1035-43.
21. Hewitt PE, Ijaz S, Brailsford SR, Brett R, Dicks S, Haywood B, et al. Hepatitis E virus in blood components: a prevalence and transmission study in southeast England. *Lancet*. 2014;384(9956):1766-73.
22. Poovorawan K. JS, Treeprasertsuk S, Thongmee T, Theamboonlers A, Tangkijvanich P., Komolmit P., Poovorawan Y. Risk factors and molecular characterization of acute sporadic symptomatic hepatitis E virus infection in Thailand. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 2014;7(9):709-14.
23. Sa-nguanmoo P, Posuwan N, Vichaiwattana P, Wutthiratkowit N, Owatanapanich S, Wasitthanasem R, et al. Swine is a possible source of hepatitis E virus infection by comparative study of hepatitis A and E seroprevalence in Thailand. *PLoS One*. 2015;10(4):e0126184.
24. Shata MT, Barrett A, Shire NJ, Abdelwahab SF, Sobhy M, Daef E, et al. Characterization of hepatitis E-specific cell-mediated immune response using IFN-gamma ELISPOT assay. *J Immunol Methods*. 2007;328(1-2):152-61.
25. Lenggenhager D, Weber A. An Update on the Clinicopathologic Features and Pathologic Diagnosis of Hepatitis E in Liver Specimens. *Adv Anat Pathol*. 2018;25(4):273-81.
26. Hoofnagle JH, Nelson KE, Purcell RH. Hepatitis E. *N Engl J Med*. 2012;367(13):1237-44.
27. Kamar N, Bendall R, Legrand-Abravanel F, Xia NS, Ijaz S, Izopet J, et al. Hepatitis E. *Lancet*. 2012;379(9835):2477-88.
28. Mansuy JM, Abravanel F, Miedouge M, Mengelle C, Merviel C, Dubois M, et al. Acute

- hepatitis E in south-west France over a 5-year period. *J Clin Virol.* 2009;44(1):74-7.
29. Dalton HR, Kamar N, Izopet J. Hepatitis E in developed countries: current status and future perspectives. *Future Microbiol.* 2014;9(12):1361-72.
30. Lhomme S, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Kamar N. Clinical Manifestations, Pathogenesis and Treatment of Hepatitis E Virus Infections. *J Clin Med.* 2020;9(2).
31. Pischke S, Wedemeyer H. Hepatitis E virus infection: multiple faces of an underestimated problem. *J Hepatol.* 2013;58(5):1045-6.
32. Manka P, Bechmann LP, Coombes JD, Thodou V, Schlattjan M, Kahraman A, et al. Hepatitis E Virus Infection as a Possible Cause of Acute Liver Failure in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1836-42 e2; quiz e157-8.
33. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on hepatitis E virus infection. *J Hepatol.* 2018;68(6):1256-71.
34. Kamar N, Mansuy JM, Cointault O, Selves J, Abravanel F, Danjoux M, et al. Hepatitis E virus-related cirrhosis in kidney- and kidney-pancreas-transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(8):1744-8.
35. Pischke S, Peron JM, von Wulffen M, von Felden J, Honer Zu Siederdisen C, Fournier S, et al. Chronic Hepatitis E in Rheumatology and Internal Medicine Patients: A Retrospective Multicenter European Cohort Study. *Viruses.* 2019;11(2).
36. Colson P, Kaba M, Moreau J, Brouqui P. Hepatitis E in an HIV-infected patient. *J Clin Virol.* 2009;45(4):269-71.
37. Drave SA, Debing Y, Walter S, Todt D, Engelmann M, Friesland M, et al. Extra-hepatic replication and infection of hepatitis E virus in neuronal-derived cells. *J Viral Hepat.* 2016;23(7):512-21.
38. Shi R, Soomro MH, She R, Yang Y, Wang T, Wu Q, et al. Evidence of Hepatitis E virus breaking through the blood-brain barrier and replicating in the central nervous system. *J Viral Hepat.* 2016;23(11):930-9.
39. van den Berg B, van der Eijk AA, Pas SD, Hunter JG, Madden RG, Tio-Gillen AP, et al. Guillain-Barre syndrome associated with preceding hepatitis E virus infection. *Neurology.* 2014;82(6):491-7.
40. van Eijk JJJ, Dalton HR, Ripellino P, Madden RG, Jones C, Fritz M, et al. Clinical phenotype and outcome of hepatitis E virus-associated neuralgic amyotrophy. *Neurology.* 2017;89(9):909-17.

41. Taton B, Moreau K, Lepreux S, Bachelet T, Trimoulet P, De Ledinghen V, et al. Hepatitis E virus infection as a new probable cause of de novo membranous nephropathy after kidney transplantation. *Transpl Infect Dis*. 2013;15(6):E211-5.
42. Fousekis FS, Mitselos IV, Christodoulou DK. Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus: An overview. *Clin Mol Hepatol*. 2020;26(1):16-23.
43. Huang S, Zhang X, Jiang H, Yan Q, Ai X, Wang Y, et al. Profile of acute infectious markers in sporadic hepatitis E. *PLoS One*. 2010;5(10):e13560.
44. Kamar N, Rostaing L, Legrand-Abravanel F, Izopet J. How should hepatitis E virus infection be defined in organ-transplant recipients? *Am J Transplant*. 2013;13(7):1935-6.
45. Peron JM, Dalton H, Izopet J, Kamar N. Acute autochthonous hepatitis E in western patients with underlying chronic liver disease: a role for ribavirin? *J Hepatol*. 2011;54(6):1323-4; author reply 4-5.
46. Pischke S, Hardtke S, Bode U, Birkner S, Chatzikyrkou C, Kauffmann W, et al. Ribavirin treatment of acute and chronic hepatitis E: a single-centre experience. *Liver Int*. 2013;33(5):722-6.
47. Peron JM, Mansuy JM, Recher C, Bureau C, Poirson H, Alric L, et al. Prolonged hepatitis E in an immunocompromised patient. *J Gastroenterol Hepatol*. 2006;21(7):1223-4.
48. Zhou X, Wang Y, Metselaar HJ, Janssen HL, Peppelenbosch MP, Pan Q. Rapamycin and everolimus facilitate hepatitis E virus replication: revealing a basal defense mechanism of PI3K-PKB-mTOR pathway. *J Hepatol*. 2014;61(4):746-54.
49. Wang Y, Zhou X, Debing Y, Chen K, Van Der Laan LJ, Neyts J, et al. Calcineurin inhibitors stimulate and mycophenolic acid inhibits replication of hepatitis E virus. *Gastroenterology*. 2014;146(7):1775-83.
50. Pischke S, Stiefel P, Franz B, Bremer B, Suneetha PV, Heim A, et al. Chronic hepatitis e in heart transplant recipients. *Am J Transplant*. 2012;12(11):3128-33.
51. Kamar N, Izopet J, Tripon S, Bismuth M, Hillaire S, Dumortier J, et al. Ribavirin for chronic hepatitis E virus infection in transplant recipients. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1111-20.
52. Debing Y, Emerson SU, Wang Y, Pan Q, Balzarini J, Dallmeier K, et al. Ribavirin inhibits in vitro hepatitis E virus replication through depletion of cellular GTP pools and is moderately synergistic with alpha interferon. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(1):267-73.
53. Debing Y, Gisa A, Dallmeier K, Pischke S, Bremer B, Manns M, et al. A mutation in the hepatitis E virus RNA polymerase promotes its replication and associates with ribavirin treatment failure in organ transplant recipients. *Gastroenterology*. 2014;147(5):1008-11 e7; quiz e15-6.

54. Debing Y, Ramiere C, Dallmeier K, Piorkowski G, Traubad MA, Lebosse F, et al. Hepatitis E virus mutations associated with ribavirin treatment failure result in altered viral fitness and ribavirin sensitivity. *J Hepatol*. 2016;65(3):499-508.
55. Alric L, Bonnet D, Beynes-Rauzy O, Izopet J, Kamar N. Definitive clearance of a chronic hepatitis E virus infection with ribavirin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(8):1562-3.
56. Abravanel F, Lhomme S, Rostaing L, Kamar N, Izopet J. Protracted fecal shedding of HEV during ribavirin therapy predicts treatment relapse. *Clin Infect Dis*. 2015;60(1):96-9.
57. Gorris M, van der Lecq BM, van Erpecum KJ, de Bruijne J. Treatment for chronic hepatitis E virus infection: A systematic review and meta-analysis. *J Viral Hepat*. 2021;28(3):454-63.
58. Horvatits T, Schulze Zur Wiesch J, Lutgehetmann M, Lohse AW, Pischke S. The Clinical Perspective on Hepatitis E. *Viruses*. 2019;11(7).
59. Nishiyama T, Kobayashi T, Jirintai S, Nagashima S, Primadharsini PP, Nishizawa T, et al. Antiviral candidates against the hepatitis E virus (HEV) and their combinations inhibit HEV growth in in vitro. *Antiviral Res*. 2019;170:104570.
60. Zhu FC, Zhang J, Zhang XF, Zhou C, Wang ZZ, Huang SJ, et al. Efficacy and safety of a recombinant hepatitis E vaccine in healthy adults: a large-scale, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376(9744):895-902.
61. Zhang J, Shih JW, Xia NS. Long-term efficacy of a hepatitis E vaccine. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2265-6.
62. Naidu SS, Viswanathan R. Infectious hepatitis in pregnancy during Delhi epidemic. *Indian J Med Res*. 1957;45(Suppl.):71-6.
63. Khuroo MS, Teli MR, Skidmore S, Sofi MA, Khuroo MI. Incidence and severity of viral hepatitis in pregnancy. *Am J Med*. 1981;70(2):252-5.
64. Seth A, Sherman KE. Hepatitis E: What We Think We Know. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;15(Suppl 1):S37-S44.
65. Kraus TA, Engel SM, Sperling RS, Kellerman L, Lo Y, Wallenstein S, et al. Characterizing the pregnancy immune phenotype: results of the viral immunity and pregnancy (VIP) study. *J Clin Immunol*. 2012;32(2):300-11.
66. Kumar A, Devi SG, Kar P, Agarwal S, Husain SA, Gupta RK, et al. Association of cytokines in hepatitis E with pregnancy outcome. *Cytokine*. 2014;65(1):95-104.
67. Wu C, Wu X, Xia J. Hepatitis E virus infection during pregnancy. *Virol J*. 2020;17(1):73.
68. Singh S, Daga MK, Kumar A, Husain SA, Kar P. Role of oestrogen and its receptors in HEV-associated fetomaternal outcomes. *Liver Int*. 2019;39(4):633-9.

69. Wu T, Zhu FC, Huang SJ, Zhang XF, Wang ZZ, Zhang J, et al. Safety of the hepatitis E vaccine for pregnant women: a preliminary analysis. *Hepatology*. 2012;55(6):2038.
70. Abebe M, Ali I, Ayele S, Overbo J, Aseffa A, Mihret A. Seroprevalence and risk factors of Hepatitis E Virus infection among pregnant women in Addis Ababa, Ethiopia. *PLoS One*. 2017;12(6):e0180078.
71. Rivero-Juarez A, Lopez-Lopez P, Frias M, Rivero A. Hepatitis E Infection in HIV-Infected Patients. *Front Microbiol*. 2019;10:1425.
72. Rivero-Juarez A, Martinez-Duenas L, Martinez-Peinado A, Camacho A, Cifuentes C, Gordon A, et al. High hepatitis E virus seroprevalence with absence of chronic infection in HIV-infected patients. *J Infect*. 2015;70(6):624-30.
73. Keane F, Gompels M, Bendall R, Drayton R, Jennings L, Black J, et al. Hepatitis E virus coinfection in patients with HIV infection. *HIV Med*. 2012;13(1):83-8.
74. Andersson MI, Preiser W, Maponga TG, Heys I, Taljaard JJ, van Rensburg C, et al. Immune reconstitution hepatitis E: a neglected complication of antiretroviral therapy in Africa? *AIDS*. 2013;27(3):487-9.
75. Dalton HR, Keane FE, Bendall R, Mathew J, Ijaz S. Treatment of chronic hepatitis E in a patient with HIV infection. *Ann Intern Med*. 2011;155(7):479-80.
76. Abravanel F, Lhomme S, Chapuy-Regaud S, Mansuy JM, Muscari F, Sallusto F, et al. Hepatitis E virus reinfections in solid-organ-transplant recipients can evolve into chronic infections. *J Infect Dis*. 2014;209(12):1900-6.
77. Whitsett M, Feldman DM, Jacobson I. Hepatitis E Virus Infection in the United States: Current Understanding of the Prevalence and Significance in the Liver Transplant Patient Population and Proposed Diagnostic and Treatment Strategies. *Liver Transpl*. 2020;26(5):709-17.
78. Behrendt P, Steinmann E, Manns MP, Wedemeyer H. The impact of hepatitis E in the liver transplant setting. *J Hepatol*. 2014;61(6):1418-29.
79. Hyams C, Mabayoje DA, Copping R, Maranao D, Patel M, Labbett W, et al. Serological cross reactivity to CMV and EBV causes problems in the diagnosis of acute hepatitis E virus infection. *J Med Virol*. 2014;86(3):478-83.