

PREGLEDNI RAD – REVIEW PAPER

DOI: 10.2298/VETGL1206449K

UDK 578.835.3:616.36-002:599.89:599.3-8

VIRUSNI HEPATITIS E – OBOLJENJE LJUDI I ŽIVOTINJA*
VIRAL HEPATITIS E – A DISEASE OF HUMANS AND ANIMALS**B. Kureljušić, V. Ivetić, B. Savić, Jasna Kureljušić, N. Jezdimirović****

Virus hepatitisa E je ubikvitaran u svim područjima sveta u kojima postoji proizvodnja svinja. Infekcija se javlja kod nekoliko životinjskih vrsta i uglavnom protiče asimptomatski. Sojevi virusa izolovani od svinja i ljudi su genetski slični, što ukazuje na potencijalni zoonotski karakter bolesti i mogućnost da su svinje, a možda i druge vrste životinja obolele od virusnog hepatitisa E izvor infekcije za ljude. Virus svinjskog hepatitisa E, koji je sličan virusu hepatitisa E kod ljudi, prvi put je izolovan i opisan u SAD 1997. godine. Infekcija svinja izazvana virusom hepatitisa E nastaje fekooralnim putem, ingestijom hrane i vode kontaminirane virusom ili direktnim kontaktom između inficiranih i zdravih životinja. Patogeneza hepatitisa E kod svinja se razlikuje od patogenezе ove infekcije kod ljudi i nije dovoljno istražena. Mada je virusni hepatitis E kod svinja definisan kao supkliničko oboljenje, neki autori opisuju promene u koncentracijama pojedinih biohemijskih parametara u krvnom serumu inficiranih svinja. Histološki se u jetri inficiranih svinja uočavaju blaga do umerena limfocitno-plazmaćelijska infiltracija i fokalna područja nekroze hepatocita.

Virusni hepatitis E je endemsko oboljenje ljudi u Aziji, Africi i Latinskoj Americi. U razvijenim zemljama hepatitis E se sporadično javlja kod ljudi, ali vremenom dobija na značaju naročito u Japanu, Severnoj Americi i Evropi, zbog putovanja stanovništva iz tih područja u endemske regione ili zbog konzumiranja termički netretiranog mesa divljih svinja kao i proizvoda od termički netretiranog mesa. Bezbednost hrane jeste veoma značajan aspekt u epidemiologiji virusnog hepatitisa E, s obzirom na to da meso i proizvodi od svinjskog mesa mogu biti kontaminirani virusom hepatitisa E. Dodatni pokazatelji zoonotskog potencijala virusa, a zbog čega se ovo oboljenje svrstava u grupu profesionalnih oboljenja farmera i doktora veterinarske medicine, jeste nalaz antitela na virus hepatitisa E kod farmera i doktora veterinarske

* Rad primljen za štampu 05. 03. 2012. godine

** Dr sc. med. vet. Branislav Kureljušić, istraživač-saradnik, dr sc. med. vet. Vojin Ivetić, viši naučni saradnik, dr sc. med. vet. Božidar Savić, naučni saradnik, Jasna Kureljušić, dr vet. med., istraživač-pripravnik, Nemanja Jezdimirović, dr vet. med., istraživač pripravnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

medicine koji rade na farmama svinja, a pri tome ne pokazuju kliničke znake oboljenja.

S obzirom na činjenicu da je virusni hepatitis E potvrđen na farmama svinja u Srbiji i zemljama u okruženju sa epizootiološkog i epidemiološkog stanovišta trebalo bi striktno poštovati biosigurnosne mere i pridržavati se principa dobre proizvođačke i higijenske prakse na farmama svinja. U budućnosti bi trebalo u zakonsku regulativu naše zemlje uvrstiti i ovo oboljenje u svrhu dobijanja higijenski bezbednih namirnica životinjskog porekla.

Ključne reči: hepatitis E, zoonoza, svinja

Uvod / Introduction

Više od 60% novootkrivenih infektivnih agenasa u poslednjih nekoliko decenija koji izazivaju oboljenja kod ljudi vode poreklo od životinja ili namirnica životinjskog porekla. Pored najpoznatijih, virusa humane imunodeficijencije i virusa influence, u ovu grupu spada i virus hepatitisa E (HEV), koji iako ne izaziva klinički manifestno oboljenje kod svinja i ekonomske gubitke, dobija sve više na značaju zbog njegovog zoonotskog potencijala, ali i nedovoljnog poznavanja epizootiologije i patogeneze oboljenja koje izaziva (Meng i Halbur, 2006).

Virus hepatitisa E je široko rasprostranjen u svim područjima sveta u kojima se gaje svinje. Pored svinja, infekcija se javlja i kod drugih životinjskih vrsta kod kojih protiče asimptomatski. Tako je oboljenje serološki dijagnostikovano kod ovaca, koza, goveda, konja, pasa, zečeva, kokošaka, glodara, jelena i divljih svinja (Meng, 2010).

Virus svinjskog hepatitisa E je prvi put izolovan i opisan u SAD 1997. godine (Meng i sar., 1997). On je sličan virusu hepatitisa E koji izaziva oboljenje kod ljudi. Infekcija svinja virusom hepatitisa E nastaje fekooralnim putem, ingestijom hrane ili vode kontaminirane virusom ili direktnim kontaktom između inficiranih i zdravih životinja (Kasorndorkbua i sar., 2004). Patogeneza hepatitisa E kod svinja se razlikuje od ove infekcije kod ljudi i nije dovoljno istražena (Meng i sar., 1997). Mada je hepatitis E kod svinja definisan kao supkliničko oboljenje, neki autori opisuju promene u koncentracijama AST i ALT u krvnom serumu inficiranih svinja (Bouwknegt i sar., 2009). Pored toga, histološki se u jetri kod inficiranih svinja uočavaju blaga do umerena limfocitno-plazmaćelijska infiltracija i fokalna područja nekroze hepatocita (Halbur i sar., 2001; Kureljušić i sar., 2011; Kureljušić i sar., 2012).

Bezbednost hrane jeste veoma značajan aspekt u epidemiologiji hepatitisa E, s obzirom na to da meso i proizvodi od svinjskog mesa mogu biti kontaminirani virusom hepatitisa E. Istraživanja u SAD su pokazala da je oko 11% svinjskih jetri koje se prodaju na tržištu kontaminirano virusom hepatitisa E. Međutim, ohrabrujuća je činjenica da virus može biti inaktivisan uobičajenim pos-

tupcima termičke obrade, mada temperatura od 56°C u toku jednog časa ne može da inaktivise virus (Feagins i sar., 2008).

Dodatni pokazatelj zoonotskog potencijala virusa, a koji svrstava ovo oboljenje u grupu profesionalnih oboljenja, jeste nalaz antitela na virus hepatitisa E kod farmera i veterinarara koji rade na farmama svinja, a pri tome ne pokazuju kliničke znake oboljenja (Galiana i sar., 2008).

U literaturi postoji dosta podataka o prevalenciji HEV infekcije kod svinja u različitim zemljama sveta. Osim toga, brojna istraživanja su bazirana na molekularnoj epizootiologiji i genotipizaciji virusa hepatitisa E. Međutim, podaci o patogenezu i mehanizmu nastanka oštećenja hepatocita kod svinja inficiranih virusom hepatitisa E su oskudni. Ovim radom sumirana su dosadašnja saznanja o infekciji izazvanoj virusom hepatitisa E kod ljudi i kod svinja i istaknut je zoonotski potencijal ovog virusa.

Osnovne karakteristike virusa hepatitisa E /

Basic characteristics of hepatitis E virus

Virus hepatitisa E je prvobitno bio klasifikovan u familiju *Caliciviridae*. Kasnije je izvršena reklasifikacija, pa je virus svrstan u familiju *Hepeviridae* i rod *Hepevirus*, čiji je za sada jedini član. Ovaj rod uključuje sve sojeve otkrivene kod ljudi i kod životinja (Emerson i Purcell, 2003). Kod ljudi je virus prvi put otkriven 1983. godine metodom imunske elektronske mikroskopije (Balayan i sar., 1983). Međutim, još je sredinom XX veka u Nju Delhiju, u Indiji, opisana (preko vode) velika epidemija hepatitisa koji nije ličio ni na A ni na B hepatitis pa je bio označen kao non-A, non-B hepatitis. Epidemija je nastala usled konzumiranja kontaminirane vode, a tek je 1980. godine, ispitivanjem zamrznutih seruma od obolelih osoba, serološki dokazano da se radi o novom oboljenju – hepatitisu E (Worm i sar., 2002). Virus svinjskog hepatitisa E, koji je sličan virusu hepatitisa E kod ljudi, prvi put je izolovan i opisan u SAD 1997. godine (Meng i sar., 1997). Virus hepatitisa E ne poseduje omotač, poseduje pozitivno orijentisanu jednolančanu RNK, a dijametar se kreće od 27 nm do 34 nm (Emerson i sar., 2004). Virusni genom sadrži tri „open reading frames“ (ORF) regiona. ORF1 se nalazi na 5' kraju i kodira nestrukturane proteine uključujući RNK zavisnu RNK polimerazu. U okviru ORF1 regiona se nalazi hipervarijabilni region bogat prolinom, za koji se smatra da je odgovoran za replikaciju virusa *in vitro* i *in vivo* uslovima, mada biološki i patogenetski značaj ovog regiona i dalje ostaje nepoznat. ORF2 se nalazi na 3' kraju i kodira proteine kapsida, a ORF3 se nalazi između ORF1 i ORF2 regiona i kodira jedan mali protein sa nejasnom funkcijom (Lu i sar., 2005; Li i sar., 2006; Meng, 2010).

Postoje četiri genotipa virusa hepatitisa E, čije su osnovne karakteristike date u tabeli 1. Kao što se može videti iz tabele 1, genotipovi 1, 3 i 4 inficiraju i ljude i životinje, dok genotip 2 inficira isključivo čoveka. Uprkos razlikama koje postoje u sekvencama nukleotida kod ova četiri genotipa virusa, ne postoji mogućnost serološkog razlikovanja i epitopi pokazuju unakrsnu reaktivnost (Li i sar., 2005).

Tabela 1. Prikaz osnovnih karakteristika genotipova virusa hepatitisa E
Table 1. Basic characteristics for genotypes of hepatitis E virus

Genotip / <i>Genotype</i>	Broj suptipova / <i>Number of subtypes</i>	Prijemčiva vrsta / <i>Susceptible species</i>	Geografska distribucija / <i>Geographic distribution</i>
Genotip 1 / <i>Genotype 1</i>	5	čovjek, svinja / <i>humans, pig</i>	Azija, Afrika / <i>Asia, Africa</i>
Genotip 2 / <i>Genotype 2</i>	2	čovjek / <i>humans</i>	Azija, Afrika, Čad, Meksiko, Nigerija / <i>Asia, Africa, Chad, Mexico, Nigeria</i>
Genotip 3 / <i>Genotype 3</i>	10	čovjek, svinja, divlja svinja, jelen / <i>Humans, pig, wild boar, deer</i>	Severna Amerika, Evropa, Japan / <i>North America, Europe, Japan</i>
Genotip 4 / <i>Genotype 4</i>	7	čovjek, svinja, divlja svinja, jelen / <i>Humans, pig, wild boar, deer</i>	Azija / <i>Asia</i>

Postoji i virus hepatitisa E patogen za ptice, koji je prvi put izolovan u SAD 2001. godine iz žuči pilića obolelih od hepatitis-splenomegalija sindroma (Huang i sar., 2004).

Epidemiologija – epizootologija virusnog hepatitisa E / *Epidemiology – epizootiology of viral hepatitis*

Epidemiološka ispitivanja su pokazala da je infekcija virusom hepatitisa E endemski prisutna u Srbiji, s obzirom na činjenicu da je u humanoj populaciji ustanovljena seroprevalencija od 14,4% (78/538). Naime, seroprevalencija HEV infekcije u zemljama u kojima ona nije endemična kreće se od 1,1% do 3% (Delić i sar., 2003.). U Srbiji je ustanovljena naročito visoka seroprevalencija anti-HEV IgG kod muških homoseksualaca i kod prostitutki, što se objašnjava stilom života i odsustvom preventivnih higijenskih mera. Otkrivena je i visoka seroprevalencija kod dobrovoljnih davalaca krvi 16,9% (35/206), što se objašnjava lošim ekonomskim prilikama, ali i niskim stepenom lične i kolektivne higijene, kao i neregulisanim snabdevanjem pijaćom vodom u nekim ruralnim područjima. Pored toga, navodi se da je hepatitis E kod ljudi samoograničavajuća bolest i da vrlo često protiče u supkliničkoj formi (Delić i sar., 2003).

U Srbiji su 2008. godine, a potom i 2010. objavljeni rezultati ispitivanja koji ukazuju na to da je HEV prisutan i u populaciji svinja u Srbiji (Petrović i sar., 2008; Savić i sar., 2010; Kureljušić i sar., 2010b; Lupulovic i sar., 2010). Prisustvo HEV RNK je utvrđeno RT-PCR metodom, kako u zbirnim uzorcima fecesa tako i u zbirnim uzorcima tkiva (slezina, jetra i mezenterijalni limfni čvorovi). Devet (30%) od 30 ispitanih zbirnih uzoraka fecesa sa 3 farme i 9 (45%) od 20 ispitanih uzoraka tkiva sa dve farme su bili pozitivni na prisustvo genoma virusa hepatitisa E. Prisustvo HEV RNK nije utvrđeno u 10 zbirnih uzoraka fecesa divljih svinja, kao ni u 15 zbirnih uzoraka tkiva svinja iz seoskih dvorišta (Petrović i sar., 2008). U drugom ispitivanju od ukupno 4 ispitane farme infekcija virusom hepatitisa E je us-

tanovljena na dve (50%). Ukupno je ispitano 233 svinje, od kojih je kod 12 u fecesu metodom RT-PCR dokazana HEV RNK (5,15%). Prevalencija ekskrecije virusa fecesom se kretala od 7,5% do 7,96% u zavisnosti od farme. Ni kod jednog praseta na sisi, kao ni kod jedne ispitane krmače nije dokazano izlučivanje virusa. U kategoriji prasadi u odgoju od ukupno 61 ispitano praseta kod 9 je dokazana HEV RNK u fecesu (14,75%), dok je u kategoriji svinja u tovu od ukupno 92 ispitane svinje kod 3 utvrđeno izlučivanje virusa fecesom (3,26%) (Kureljušić i sar., 2010b). Drugi autori su ispitujući serume svinja iz individualnih gazdinstava ELISA metodom ustanovili seroprevalenciju od 34,6% (Lupulović i sar., 2010).

U epizootiologiji HEV infekcije svinja značajnu ulogu imaju i divlje svinje za koje je dokazano da su rezervoari različitih virusa, bakterija i parazita, te tako mogu biti inficirane i virusom hepatitisa E (Takahashi i sar., 2004). U jednom ispitivanju je RT-PCR metodom dokazano da je 2,5% ispitanih jetri poreklom od ustreljenih divljih svinja bilo pozitivno na prisustvo nukleinske kiseline hepatitisa E virusa (Takahashi i sar., 2004). Ovo je naročito značajno kada je u pitanju slobodno držanje u ekstenzivnom gajenju svinja. U takvoj situaciji divlje svinje dolaze u direktan kontakt sa domaćim svinjama, ponekad se čak i međusobno pare, tako da postoji mogućnost prenošenja infekcije putem krvi ili fekooralnim putem. Sa ovog aspekta u našoj zemlji bi bilo interesantno područje Srema, gde je i dalje zastupljeno ekstenzivno gajenje svinja u šumama pored reke Save i gde domaće svinje dolaze u direktan kontakt sa divljim svinjama. Međutim, preliminarnim ispitivanjima zastupljenosti HEV infekcije kod divljih svinja u Srbiji, u kojima su metodom RT-PCR ispitani uzorci tkiva (slezina, jetra i mezenterijalni limfni čvorovi), ova infekcija nije potvrđena u populaciji divljih svinja (Petrović i sar., 2008). U našem istraživanju ispitani smo serume poreklom od 36 divljih svinja iz različitih delova Srbije i ustanovili seroprevalenciju od 27,78% (nepublikovani rezultati).

Patogeneza i klinička slika virusnog hepatitisa E /

Pathogenesis and clinical picture of viral hepatitis E

Infekcija svinja virusom hepatitisa E, slično kao kod ljudi, nastaje fekooralnim putem ingestijom hrane i vode kontaminirane virusom ili direktnim kontaktom između inficiranih i zdravih životinja (Kasorndorkbua i sar., 2004). U prilog ovome govori i peroralna eksperimentalna infekcija svinja, gde je dokazano da se virus hepatitisa E prenosi na zdrave svinje koje su u kohabitaciji sa eksperimentalno inficiranim svinjama (Casas i sar., 2008). Patogeneza HEV infekcije kod svinja se razlikuje od patogeneze ove infekcije kod ljudi i nije dovoljno istražena (Meng i sar., 1997). Period koji protekne od momenta infekcije do pojave virusa u fecesu varira i iznosi od 1 do 4 nedelje, a izlučivanje virusa traje do 7 nedelja (Halbur i sar., 2001; Meng i sar., 1998). U eksperimentalnim ispitivanjima je utvrđeno da se posle kontaktne infekcije virus može ustanoviti u fecesu 7. dana, a viremija nastaje 20. dana od momenta infekcije i traje oko 10 dana. Izlučivanje virusa prema drugim podacima može trajati oko 3 nedelje (Bouwknegt i sar., 2009; Kasorndorkbua i sar., 2004). Vrhunac ekskrecije virusa se javlja najčešće kod svinja

u porastu, odnosno u periodu od 10 do 12 nedelja starosti (Meng i sar., 1997). Razlog ovome je verovatno postojanje protektivnog prirodnog pasivnog imuniteta kod prasadi u prvim nedeljama života koji stiču putem kolostruma (Martelli i sar., 2008). Nasuprot tome, drugo istraživanje je pokazalo da i prasad mlađa od 2 meseca takođe mogu oboleti. Naime, od ispitanih 40 uzoraka jetre metodom RT-PCR, kod 18 prasadi na sisi (54,5%) ustanovljena je nukleinska kiselina virusa hepatitisa E (Lee i sar., 2007). Ovakav nalaz se može objasniti niskim nivoima kolostralnih antitela kod krmača ili zakasnelim uzimanjem kolostruma u dovoljnoj količini od strane prasadi.

Infekcija virusom hepatitisa E kod svinja protiče uglavnom asimptomatski (Halbur i sar., 2001; Lee i sar., 2008a). Ispitivanja koja potvrđuju ovu činjenicu sprovedli su istraživači u Holandiji, pri čemu su RT-PCR metodom ispitali fecese poreklom od 9 svinja sa dijarejom pri čemu ni kod jedne svinje nije ustanovljena nukleinska kiselina virusa hepatitisa E u fecesu (van der Poel i sar., 2001). U drugom istraživanju kod eksperimentalno inficirane prasadi stare 3 nedelje, nije bilo kliničkih simptoma oboljenja izuzev kod 1 jedinke. Obolelo prase je imalo blagu dijareju, a kod ostalih jedinki koje nisu ispoljavale kliničku sliku bolesti, pri patoanatomskom pregledu jedino je ustanovljeno blago uvećanje mezenterijalnih limfnih čvorova (Lee i sar., 2008b). Histološki se u jetri kod eksperimentalno inficiranih svinja uočavaju blaga limfocitno-plazmaćelijska infiltracija i fokalna područja nekroze hepatocita. Distribucija virusa hepatitisa E u tkivima je praćena metodom *in situ* hibridizacije, pri čemu je jetra pokazivala najveći stepen pozitivne reakcije. Pozitivan signal je uočen u citoplazmi hepatocita, zatim u Kupferovim ćelijama, epitelnim ćelijama žučnih kanalića i limfocitima. Pozitivan signal nije uočen u degenerisanim hepatocitima. Sa mnogo manje učestalosti svinjski HEV je nađen u ekstrahepatičnim tkivima kao što su limfni čvorovi, tonzile, slezina, tanko i debelo crevo. Veća količina virusne cDNK koja se eksprimira u hepatocitima ukazuje na to da su ove ćelije glavno mesto replikacije virusa hepatitisa E (Lee i sar., 2008b). Međutim, druga ispitivanja u kojima je sprovedena ekperimentalna infekcija svinja svinjskim i humanim sojem virusa, a potom RT-PCR metodom praćena distribucija virusne RNK, ukazala su na to da su ćelije žučnih kanala, žučne kese i intestinalnog sistema mesta gde se replikacija virusa odvija vrlo intenzivno (Halbur i sar., 2001). Pretpostavlja se da se primarna ekstrahepatična replikacija virusa hepatitisa E odvija u ćelijama gastrointestinalnog sistema, a da tek potom virus pri primarnoj viremiji stiže u jetru. Posle replikacije u jetri, virus se oslobađa u žuč i fecesom izlučuje u spoljašnju sredinu (Meng i Halbur, 2006). Patogeneza virusnog hepatitisa E je vrlo složena i do danas nedovoljno jasna kako kod ljudi tako i kod svinja.

Generalno uzevši, oštećenje ćelija jetre virusima može nastati kao posledica direktnog delovanja virusa ili indirektno, usled antivirusnog imunskog odgovora domaćina ili kombinacijom jednog i drugog. Moguće je da snažan imunološki odgovor dovodi do efikasnog uklanjanja virusa i oštećenja jetre različitog stepena, a slabiji imunološki odgovor dovodi do perzistencije virusa i oštećenja

jetre slabijeg intenziteta (Srivastava i sar., 2007). Mehanizmi koji regulišu intenzitet imunološkog odgovora su verovatno od ključnog značaja u odbrani organizma i od ovog virusa. Istraživanja u kojima je praćen ćelijski imunološki odgovor na infekciju virusom hepatitisa E kod ljudi pokazala su da je oštećenje jetre imunološki posredovano i da nastaje najverovatnije kao posledica delovanja citotoksičnih T-limfocita i ćelija prirodnih ubica (NK ćelije) (Prabhu i sar., 2011). Imunofenotipizacijom mononuklearnog ćelijskog infiltrata u jetri svinja prirodno inficiranih virusom hepatitisa E ustanovljeno je da dominantnu ćelijsku populaciju u mononuklearnom ćelijskom infiltratu čine CD3 pozitivni limfociti (T-limfociti). Populacija CD79 pozitivnih limfocita (B-limfociti) manje je zastupljena (Kureljušić i sar., 2010a).

Patomorfološki nalaz kod virusnog hepatitisa E /

Pathomorphological finding for viral hepatitis E

U literaturi koja se odnosi na stepen i tip oštećenja hepatocita virusom hepatitisa E postoje različiti podaci, ali s obzirom na to da je ovo oboljenje novijeg datuma, nema mnogo podataka koji se odnose na patomorfološke promene. U jednom ispitivanju su 4 praseta prirodno inficirana svinjskim virusom hepatitisa E obdukovana tokom akutnog stadijuma infekcije. Patoanatomske promene nisu uočene na jetri kao ni na ostalih 18 ispitanih tkiva i organa tokom obdukcije. Međutim, kod sva 4 praseta, histopatološkim pregledom je ustanovljen hepatitis, koji se karakterisao blagim do umerenim multifokalnim i periportalnim limfocitno-plazmaćelijskim infiltratom, sa područjima blage fokalne nekroze hepatocita (Meng i sar., 1997). Ovakve histopatološke nalaze u jetri potvrđuju i drugi autori (Halbur i sar., 2001; Lee i sar., 2007; de Deus i sar., 2007; Kureljušić i sar., 2010a). Pored hepatitisa, kod sva 4 praseta je uočen blagi multifokalni limfocitno-plazmaćelijski intersticijalni nefritis (Meng i sar., 1997).

Pri jednoj eksperimentalnoj infekciji svinja makroskopske promene nisu uočene prilikom obdukcije, dok su histopatološke promene uočene u jetri, žučnoj kesici, ileumu i limfnim čvorovima. Histološki, uočen je multifokalni limfocitni hepatitis 28. dana posle infekcije, a u žučnoj kesici slabo izražen limfocitni infiltrat lokalizovan subepitelno kod 3 svinje. Osim toga, blaga do umerena hiperplazija Pajerovih ploča je uočena kod svih ispitanih, izuzev kod 1 svinje. Blaga do srednje izražena hiperplazija u limfnim čvorovima je uočena kod 4 od 12 ispitanih svinja. Kod 4 svinje je uočeno povećanje aktivnosti enzima AST i ALT koji ukazuju na proces napredovanja oštećenja jetre tokom HEV infekcije (Bouwknegt i sar., 2009).

Hepatitis E kod ljudi / *Hepatitis E in humans*

Prvo saznanje da je hepatitis E potencijalna zoonoza potiče još iz 1990. godine, kada je uspela eksperimentalna infekcija svinja u centralnoj Aziji sa humanim sojem virusa (Balayan i sar., 1990). Od tada pa do danas, veliki je broj slučajeva kod kojih postoji opravdana sumnja na prenošenje infekcije sa životinja

na ljude, kao i prenošenje virusa preko namirnica životinjskog porekla, ali je mali broj potvrđenih slučajeva (Takahashi i sar., 2004).

Virus svinjskog hepatitisa E je ubikvitaran virus kod svinja širom sveta i ima zoonotski potencijal. Stoga, postoje dva ključna problema kada je u pitanju HEV: 1. Infekcija virusom hepatitisa E je infekcija visokorizičnih grupa kao što su doktori veterinarske medicine, zatim odgajivači svinja i 2. Svinjski virus hepatitisa E prenosi se putem svinjskih ksenograftova u ljudske recipijente pri ksenotransplantaciji, a time i na druge ljude. Potencijalni ksenozoonotski rizik se može prevenirati adekvatnim ispitivanjem i striktnim poštovanjem procedure za svinje donore (Meng, 2003; Meng i Halbur, 2006).

Infekcija kod ljudi protiče akutnim tokom, a u literaturi se navodi da 0,5%-3% obolelih ima fulminantnu formu hepatitisa E, koja može imati i letalan ishod (Milošev-Žilović i sar., 2003). Hepatitis E kod ljudi je sličan hepatitisu A, jer ne dovodi do hroničnog oboljenja jetre i ciroze, što nije slučaj sa hepatitisom B i C (Mast i Krawczynski, 1996). Međutim, novija ispitivanja su pokazala da infekcija virusom hepatitisa E može biti i hroničnog toka kod imunokompromitovanih pacijenata obolelih od sindroma stečene humane imunodeficijencije (AIDS), kod pacijenata kod kojih je urađena transplantacija kao i kod pacijenata sa hematološkim malignim oboljenjima (Kamar i sar., 2008; Ollier i sar., 2009; Dalton i sar., 2009).

Virus hepatitisa E je uzročnik hepatitisa E kod ljudi i predstavlja veoma važan zdravstveni problem u mnogim nerazvijenim zemljama Azije i Afrike. Infekcija nastaje orofekalnim putem, mada su opisani i slučajevi prenošenja virusa i preko transfuzije krvi. Klinički se oboljenje kod ljudi karakteriše žuticom, hepatomegalijom, anoreksijom, abdominalnim bolom, povraćanjem i povišenom temperaturom i uglavnom protiče akutnim tokom. Osim u kliničkoj, oboljenje se može javiti i u supkliničkoj formi kada nema izraženih simptoma infekcije. Inkubacioni period iznosi od 15 do 40 dana, a povećanje aktivnosti jetrinih enzima se javlja u dva perioda tokom trajanja kliničkih simptoma sa jednim međuperiodom u trajanju od oko nedelju dana sa normalizacijom njihove aktivnosti. Povišena aktivnost alanin-aminotransferaze (ALT) može trajati od 1 do 2 nedelje posle nestanka klinički vidljivih znakova oboljenja. IgM antitela se pojavljuju tokom akutne faze i nestaju za 3 do 6 meseci, dok IgG antitela perzistiraju od 2 do 13 godina. Histološki se u jetri kod ljudi obolelih od hepatitisa E uočava portalni triaditis,olestaza, inflamacija lobulusa i degeneracija hepatocita. Stopa mortaliteta od ove infekcije je niska (manje od 1%) ali može biti značajna kod trudnica i dostizati 25% (Balayan, 1997; Jameel, 1999; Worm i sar., 2002; Emerson i Purcell, 2003).

Vakcinacija kao metod kontrole ove bolesti u humanoj populaciji će u budućnosti verovatno biti dostupna, s obzirom na to da se radi na razvijanju rekombinantne vakcine za ljude. Nemogućnost efikasne kultivacije virusa hepatitisa E na ćelijskim kulturama u velikoj meri ograničava razumevanje biologije i mehanizama delovanja virusa i usporava napredak u razvoju same vakcine (Meng, 2010).

Metode dijagnostike hepatitisa E / *Diagnostic methods for hepatitis E*

Pošto je kod svinja infekcija virusom hepatitisa E asimptomatska, dijagnostika se rutinski ne sprovodi. Međutim, razvijene su brojne metode dijagnostike pre svega u naučnoistraživačke svrhe. U dijagnostici HEV infekcije kod svinja se mogu koristiti indirektna i direktna metode dijagnostike. Indirektna metode su zasnovane na dokazivanju serokonverzije odnosno imunoglobulina klase G i klase M. Ove serološke metode se primenjuju širom sveta u cilju utvrđivanja seroprevalencije HEV infekcije u humanoj populaciji kao i u populaciji različitih vrsta domaćih i divljih životinja. Najčešće korišćena serološka metoda za utvrđivanje serokonverzije je indirektna ELISA (de Deus i sar., 2007; Casas i sar., 2008). S obzirom na to da je zasnovana na dokazivanju serokonverzije, odnosno antitela, indirektna ELISA smatra se nepouzdanom metodom u dijagnostici u akutnoj fazi bolesti, kada još nije došlo do sinteze antitela. Pouzdanim se smatraju direktna metode, koje utvrđuju antigen virusa hepatitisa E direktno u uzorku. Mada je u literaturi opisana izolacija virusa u kulturi tkiva i njegov citopatogeni efekat, izolacija svinjskog virusa hepatitisa E u kulturi tkiva je vrlo teška, tako da se preporučuje upotreba drugih dijagnostičkih postupaka (Jameel, 1999). Od direktnih metoda u dijagnostici HEV infekcije mogu se koristiti RT-PCR, *in situ* hibridizacija i imunohistohemijske metode.

Zaključak / *Conclusion*

Pojava akutnog hepatitisa E kod ljudi u razvijenim zemljama se možda potcenjuje zbog toga što se javljaju sporadični slučajevi koji se često ne dijagnostikuju kao hepatitis E. Pored toga, infekcija virusom hepatitisa E kod ljudi često protiče asimptomatski. Odgovarajuća lična higijena i, uopšte, primena higijenskih mera na javnim mestima, zatim farmama svinja, može smanjiti rizik od prenošenja ovog virusa. Ukoliko se sporadični slučajevi hepatitisa E kod ljudi i dalje budu javljali kao rezultat konzumiranja nedovoljno termički obrađenog svinjskog mesa, trebalo bi, u tom slučaju, raditi na eliminaciji virusa hepatitisa E u komercijalnoj svinjarskoj proizvodnji.

Pošto je hepatitis E dokazan i na farmama svinja u Srbiji, kao i u zemljama u okruženju, sa epizootičkog i epidemiološkog stanovišta trebalo bi striktno poštovati biosigurnosne mere i pridržavati se principa dobre proizvodnjačke i higijenske prakse na farmama svinja. U budućnosti bi svakako trebalo očekivati da se u zakonsku regulativu naše zemlje uvrsti i ovo oboljenje, kako bi se mogao obavljati odgovarajući monitoring svinja na farmama, kao i zaklanih svinja na klanicama u svrhu dobijanja higijenski bezbednih namirnica životinjskog porekla.

ZAHVALNICA / *ACKNOWLEDGEMENT* :

Rad je realizovan po projektima III 46009 i TR 31062 koji se finansiraju od strane Ministarstva prosvete i nauke Republike Srbije / *The work was realized within projects III 46009 and TR 31062 which are financed by the Ministry of Education and Science of the Republic of Serbia.*

Literatura / References

1. Balayan MS, Andjaparadize AG, Savinskaya SS, Ketiladze ES, Braginsky DM, Savinov AP, Poleschuk VF. Evidence for a virus in non-A, non-B hepatitis transmitted via the fecal-oral route. *Intervirology* 1983; 20(1): 23-31.
2. Balayan MS, Usmanov RK, Zamyatina NA, Djumalieva DI, Karas FR. Brief report: Experimental hepatitis E infection in domestic pigs. *J Med Virol* 1990; 32(1): 58-9.
3. Balayan MS. Type E hepatitis: State of the art. *Int J Infect Dis* 1997; 2(2): 113-20.
4. Bouwknegt M, Rutjes SA, Reusken C BEM, Stockhofe-Zurwieden N, Frankena K, de Jong M CM, de Roda Husman M, van der Poel W Hm. The course of hepatitis E virus infection in pigs after contact-infection and intravenous inoculation. *BMC Vet Res* 2009; 5: 7.
5. Casas M, Pina S, de Deus N, Peralta B, Martin M, Segales J. Pigs orally inoculated with swine hepatitis E virus are able to infect contact sentinels. *Proceedings of the 20th IPVS Congress, Durban, South Africa, 22-26 June 2008*: 6.
6. Dalton HR, Bendall RP, Keane FE, Tedder RS, Ijaz S. Persistent carriage of hepatitis E virus in patients with HIV infection. *N Engl Med* 2009; 361(10): 1025-7.
7. de Deus N, Seminati C, Pina S, Mateu E, Martin M, Segales J. Detection of hepatitis E virus in liver, mesenteric lymph node, serum, bile and faeces of naturally infected pigs affected by different pathological conditions. *Vet Microbiol* 2007; 119(2-4): 105-14.
8. Delić D, Nešić Z, Žerjav S, Pešić I, Popović N, Simonović J. Hepatitis E virus infection in Serbia: Epidemiology and clinical features. *Arch gastroenterohepatol* 2003; 22(3-4): 53-6.
9. Emerson SU, Anderson D, Arankalle A, Meng XJ, Purdy M, Schlauder GG, Tsarev SA. Hepatitis E virus. In: Fauquet CM, Mayo MA, Maniloff J, Desselberger U, Ball LA, (Eds), *Virus Taxonomy: VIII Report of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV)*. Elsevier, Academic Press, London, United Kingdom, 2004: 851-5.
10. Emerson SU, Purcell RH. Hepatitis E virus. *Rev Med Virol* 2003; 13(3): 145-54
11. Feagins AR, Opriessnig T, Guenette DK, Halbur PG, Meng XJ. Inactivation of infectious hepatitis E virus present in commercial pig livers sold in local grocery stores in the United States. *Int J of Food Microbiol* 2008; 123(1-2): 32-7.
12. Galiana C, Fernandez-Barredo S, Garcia A, Gomez MT, Perez-Gracia MT. Occupational exposure to hepatitis E virus (HEV) in swine workers. *Am J Trop Med Hyg* 2008; 78(6): 1012-5.
13. Halbur PG, Kasornrorkbua C, Gilbert C, Guenette D, Potters MB, Purcell RH, Emerson SU, Toth ME, Meng XJ. Comparative pathogenesis of infection pigs with hepatitis E viruses recovered from a pig and a human. *J Clin Microbiol* 2001, 39(3): 918-23.
14. Huang FF, Sun ZF, Emerson SU, Purcell RH, Shivaprasad HL, Pierson FW, Toth TE, Meng XJ. Determination and analysis of the complete genomic sequence of avian hepatitis E virus (avian HEV) and attempts to infect rhesus monkeys with avian HEV. *J Gen Virol* 2004; 85 (Pt 6): 1609-18.
15. Jameel S. Molecular biology and pathogenesis of hepatitis E virus. *Expert Rev Mol Med* 1999: 1-16.
16. Kamar N, Silves J, Mansuy JM, Ouezzani L, Peron JM, Guitard J, Cointault O, Esposito L, Abravanel F, Danjoux M, Durand D, Vinel JP, Izopet J, Rostaing L. Hepatitis E

- virus and chronic hepatitis in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 2008; 358(8): 811-7.
17. Kasornrak C, Guenette DK, Huang FF, Thomas PJ, Meng XJ, Halbur PG. Routes of transmission of swine hepatitis E virus in pigs. *J Clin Microbiol* 2004; 42(11): 5047-52.
 18. Kureljušić B, Ivetić V, Savić B, Kukolj V, Milićević V, Aleksić-Kovačević S. Immunohistochemical study of the inflammatory infiltrate associated with swine hepatitis E virus infection. *J Comp Path* 2010a; 143(4): 322
 19. Kureljušić B, Ivetić V, Savić B, Kureljušić J, Jezdimirović N, Milićević V, Knežević M. Hepatitis E – people and animal disease. Book of abstracts, Second International Epizootiology Days, Belgrade, 18-21. April, 2012: 77-9.
 20. Kureljušić B, Ivetić V, Savić B, Maksimović J, Prodanović R, Knežević M. Prevalencija hepatitis E virusne infekcije svinja u farmskim uslovima proizvodnje. Zbornik radova osmog simpozijuma Zdravstvena zaštita, selekcija i reprodukcija svinja, Srebrno jezero, Srbija, 3-5. jun 2010b: 50-6.
 21. Kureljušić B, Ivetić V, Savić B, Prodanović R, Kureljušić J, Maksimović Zorić J, Milićević V, Radanović O, Knežević M. Histopatološki nalaz u jetri svinja prirodno inficiranih virusom hepatitisa E. Zbornik radova i kratkih sadržaja, Prvi internacionalni epizootiološki dani. Sijarinska banja, Lebane, 6-9. april, 2011: 18-9.
 22. Lee SH, Kang SC, Kim DY, Bae JH, Kim JH. Detection of swine hepatitis E virus in the porcine hepatic lesion in Jeju Island. *J Vet Sci* 2007; 8(1): 51-5.
 23. Lee YH, Ha Y, Ahn KK, Chae C. Localisation of swine hepatitis E virus in experimentally infected pigs. *Vet J* 2008a; 179(3): 417-21
 24. Lee YH, Ha Y, Ahn KK, Cho KD, Lee BH, Kim SH, Chae C. Comparison of a new synthetic, peptide-derived, polyclonal antibody-based, immunohistochemical test with in situ hybridisation for detection of swine hepatitis E virus in formalin-fixed, paraffin-embedded tissues. *Vet J* 2008b; 182(1): 131-5.
 25. Li SW, Zhang J, Li YM, Ou SH, Huang GY, He ZQ, Ge SX, Xian YL, Pang SQ, Ng MH, Xia NS. A bacterially expressed particulate hepatitis E vaccine: antigenicity, immunogenicity and protectivity on primates. *Vaccine* 2005; 23(22): 2893-901.
 26. Li X, Kamili S, Krawczynski K. Quantitative detection of hepatitis E virus RNA and dynamics of viral replication in experimental infection. *J Viral Hepat* 2006; 13(12): 835-9.
 27. Lu L, Li C, Hagedorn CH. Phylogenetic analysis of global hepatitis E virus sequences: genetic diversity, subtypes and zoonosis. *Rev Med Virol* 2005; 16 (1): 5-36.
 28. Lupulović D, Lazić S, Prodanov-Radulović J, Jimenez de Oya N, Escribano-Romero E, Saiz JC, Petrović T. First serological study of hepatitis E virus infection in backyard pigs from Serbia. *Food Environ Virol* 2010; 2: 110-3.
 29. Martelli F, Toma S, Di Bartolo I, Inglese N, Caprioli A, Ruggeri FM, Lelli D, Bonci M, Ostanello F. Epidemiology of hepatitis E virus (HEV) strains identified in Italian pigs affected by different pathological conditions. Proceedings of the 20th International Pig Veterinary Society Congress, Durban, South Africa, 22-26 June 2008: 1: 5.
 30. Mast EE, Krawczynski K. Hepatitis E: An overview. *Annu Rev Med* 1996; 47: 257-66.
 31. Meng XJ, Halbur PG, Shapiro MS, Govindarajan S, Bruna JD, Mushahwar IK, Purcell RH, Emerson SU. Genetic and experimental evidence for cross-species infection by swine hepatitis E virus. *J Virol* 1998, 72(12): 9714-21.

32. Meng XJ, Halbur PG. Swine hepatitis E virus, In: Straw BE, Zimmerman JJ, D Allaire S, Taylor DJ editors. Diseases of swine. 9th ed. Blackwell Publishing, Oxford, 2006: 537-45.
33. Meng XJ, Purcell RH, Halbur PG, Lehman JR, Webb DM, Tsarevam TS, Haynes JS, Thacker BJ, Emerson SU. A novel virus in swine is closely related to the human Hepatitis E virus. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94(18): 9860-5.
34. Meng XJ. Hepatitis E virus: Animal reservoirs and zoonotic risk. Vet Microbiol 2010; 140(3-4): 256-65.
35. Meng XJ. Swine hepatitis E virus: Cross species infection and risk in xenotransplantation. Curr Top Microbiol Immunol 2003; 278: 185-216.
36. Milošev-Žilović D, Marković M, Maksin J. Fulminantni tok hepatitisa E – prikaz bolesnika. Praxis Medica 2003; 31(1-2): 83-5.
37. Ollier L, Tieulie N, Sanderson F, Heudier P, Giordanengo V, Fuzibet JG, Nicand E. Chronic hepatitis after hepatitis E virus infection in a patient with non-Hodgkin lymphoma taking rituximab. Ann Intern Med 2009; 150(6): 430-1.
38. Petrović T, Prodanov J, Došen R, Lazić S. Hepatitis E virusna infekcija kao potencijalna nova zoonoza. Zbornik radova i kratkih sadržaja 20. savetovanja veterinarara Srbije (sa međunarodnim učešćem), Zlatibor, Srbija, 24-27. septembar 2008: 150-1.
39. Prabhu SB, Gupta P, Durgapal H, Rath S, Gupta SD, Acharya SK, Panda SK. Study of cellular immune response against hepatitis E virus (HEV). J Viral Hepat 2011; 18(8): 587-94.
40. Savić B, Milićević V, Bojkovski J, Kureljušić B, Ivetić V, Pavlović I. Detection rates of the swine torque teno viruses (TTVs), porcine circovirus type 2 (PCV2) and hepatitis E virus (HEV) in the livers of pigs with hepatitis. Vet Res Commun 2010; 34(7): 641-8.
41. Srivastava R, Aggarwal R, Jameel S, Puri P, Gupta VK, Ramesh VS, Bhatia S, Naik S. Cellular immune responses in acute hepatitis E virus infection to the viral open reading frame 2 protein. Viral Immunol 2007; 20(1): 56-65.
42. Takahashi K, Kitajima N, Abe N, Mishiro S. Complete or near-complete nucleotide sequences of hepatitis E genome recovered from a wild boar, a deer, and four patients who ate the deer. Virology 2004, 330(2): 501-5.
43. van der Poel WHM, Verschoor F, van der Heide R, Herrera M-I, Vivo A, Kooreman M, de roda Husman AM. Hepatitis E virus sequences in swine related to sequences in humans, the Netherlands. Emerg Infect Dis 2001; 7(6): 970-6.
44. Worm HC, Schlauder GG, Brandstatter G. Hepatitis E and its emergence in non-endemic areas. Wien Klin Wochenschr 2002; 114(15-16): 663-70.

ENGLISH

VIRAL HEPATITIS E – A DISEASE OF HUMANS AND ANIMALS

B. Kureljušić, V. Ivetić, B. Savić, Jasna Kureljušić, N. Jezdimirović

The hepatitis E virus is ubiquitous in all parts of the world where pig production exists. The infection occurs in several animal species and its course is mostly asymptomatic. Viral strains isolated from pigs and humans are genetically similar, which indicates a

potential zoonotic nature of the disease, and the possibility that pigs, and perhaps also other species of animals diseased with viral hepatitis E are a source of infection to humans. The pig hepatitis E virus, which is similar to the hepatitis E virus in humans, was isolated and described for the first time in the USA in 1997. The infection of pigs with hepatitis E virus occurs through faeco-oral transmission, by ingestion of feed and water contaminated with the virus, or through direct contact between infected and healthy animals. The pathogenesis of this infection in pigs differs from its pathogenesis in humans and it has not been sufficiently examined in all its aspects. Even though viral hepatitis E in pigs has been described as a subclinical disease, some authors describe changes in the concentration of certain biochemical parameters in blood serum of the infected pigs. Histologically, a mild to moderate lymphocytic-plasma cellular infiltration is observed in livers of infected pigs, as well as focal areas of hepatocyte necrosis.

Viral hepatitis E is an endemic disease of humans in Asia, Africa, and Latin America. In developed countries, hepatitis E sporadically occurs in humans, but it is becoming of increasing importance in particular in Japan, North America, and Europe, because the populations of these areas travel extensively to the endemic regions or as a result of the consumption of thermally untreated meat of wild boar and products made from thermally untreated meat. Pork products can be contaminated with hepatitis E virus. Further proof that indicates the zoonotic potential of this virus and places this disease among the group of professional diseases of farmers and veterinarians is the finding of antibodies to hepatitis E virus in farmers and veterinarians who work on pig farms without showing any clinical signs of the disease.

Having in mind the fact that viral hepatitis E has been proven in pig farms in Serbia and neighboring countries, there should be strict respect of biosecurity measures from the epidemiological and epidemiological aspects, and the principle of good production and hygiene practice should be adhered to on pig farms. This disease should in future also be included in the legal regulations of our country in order to ensure the production of products of animal origin that are safe from the aspect of hygiene.

Key words: hepatitis E, zoonosis, pig

РУССКИЙ

ВИРУСНЫЙ ГЕПАТИТ E - ЗАБОЛЕВАНИЕ ЛЮДЕЙ И ЖИВОТНЫХ

В. Курелюшич, В. Иветич, Б. Савич, Ясна Курелюшич, Н. Ездимирович

Вирус гепатита E везде суший во всех районах мира в которых существует производство свиней. Инфекция является у несколько животных видов и главным образом протекает асимптоматически. Штаммы вируса, изолированные от свиней и людей генетически сходные, что указывает на потенциальный зоонозный характер болезни и возможность, что свиньи, а может быть и другие виды животных заболевшие вирусным гепатитом E источник инфекции для людей. Вирус свиного гепатита E, который сходный вирусу гепатита E людей, впервые изолирован и описан в США 1997. года. Инфекция свиней вирусом гепатита E возникает фекально-оральным путём, внесением корма и воды, контаминированных вирусом или прямым контактом среди инфицированных и здоровых животных. Патогенез этой инфекции у свиней различается от патогенеза у людей и не во всём достаточно исследован. Хотя вирусный гепатит E у свиней определен как подклиническое заболевание, не-

которые авторы описывают изменения в концентрациях отдельных биохимических параметров в кровяном сыворотке инфицированных свиней. Гистологически в печени инфицированных свиней замечается мягкая до умеренно лимфоцитно-плазматочная инфильтрация и фокальные области некроза гепатоцитов.

Вирусный гепатит E эндемическое заболевание людей в Азии, Африки и Латинской Америки. В развитых странах гепатит E спорадически является у людей, но временем получает на значении особенно в Японии, Северной Америке и Европе, из-за поездки населения из этих районов в эндемические регионы или из-за поездки населения из этих районов и эндемические регионы или из-за потребления термически нетретированного мяса диких кабанов словно и продуктов от термически нетретированного мяса. Безопасность пищи есть очень значительный аспект в эпидемиологии вирусного гепатита E, принимал во внимание, что мясо и продукты из свиного мяса могут быть контаминированные вирусом гепатита E. Дополнительное доказательство, указывающее на зоонозный потенциал вируса и распределяет это заболевание в группу профессиональных заболеваний фермеров и ветеринаров - результаты антител на вирус гепатита E у фермеров и ветеринаров, работающие на фермах свиней, а при этом не показывают клинические знаки заболевания.

Имея в виду факт, что вирусный гепатит E доказан на фермах свиней в Сербии и странах в окружении, словно и в странах в окружении, с эпизоотологической и эпидемиологической точки зрения нужно было бы пунктуально уважать биобезопасные меры и придерживаться принципов хорошей производственной и гигиенической практики на фермах свиней. В будущем бы нужно было в законную регулятиву нашей страны включить и это заболевание с целью получения гигиенически безопасных пищевых продуктов животного происхождения.

Ключевые слова: гепатит E, зооноза, свинья