

Naučni institut za veterinarstvo Srbije

Branislav I. Kureljušić

Hepatitis E svinja

Monografija

Beograd, 2020.

Hepatitis E svinja

Autor:

**Dr sci. vet. med. Branislav I. Kureljušić, viši naučni saradnik
Naučni institut za veterinarstvo Srbije**

Recenzenti:

Prof. dr Jovan Bojkovski, redovni profesor Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Vladimir Kukolj, vanredni profesor Fakulteta veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Božidar Savić, viši naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd i vanredni profesor, Departman za veterinarsku medicinu, Poljoprivredni fakultet, Univerzitet u Novom Sadu

Dr sci. vet. med. Jadranka Žutić, viši naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

Dr sci. vet. med. Vesna Milićević, naučni saradnik, Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

Izdavač:

Naučni institut za veterinarstvo Srbije, Beograd

Za izdavača:

Dr sci. vet. med. Dobrila Jakić-Dimić, naučni savetnik

Urednik:

Dr sci. vet. med. Jasna Kureljušić, naučni saradnik

Lektura i korektura:

Višnja Aksić, master profesor jezika i književnosti (za srpski jezik)
Tanja Kovač, master profesor jezika i književnosti (za engleski jezik)

Tehnički urednik i priprema za štampu:

Prof. dr Vladimir Kukolj

Štampa:

„Naučna KMD”, Beograd, 2020.

Tiraž: 100 primeraka

ISBN 978-86-81761-62-5

Odlukom Naučnog veća Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije iz Beograda, broj 03-1408 od 24. 9. 2020. godine odobreno je izdavanje i objavljivanje monografije pod nazivom „Hepatitis E svinja” kao izdanje Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije.

Objavlivanje monografije „Hepatitis E svinja” finansiralo je Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije (evidencioni broj ugovora: 451-03-68/2020-14-200030 od 24. 1. 2020. godine).

Rezultati predstavljeni u ovoj monografiji deo su višegodišnjeg istraživanja autora u okviru projekata koje je finansiralo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije.

Mojoj Jagodi i mojoj Višnji

Predgovor

Virus hepatitisa E kod svinja u svetu je prvi put otkriven 1997. godine (Meng i sar., 1997). U Srbiji je pomenuti virus dokazan od strane Petrović i sar. 2008. godine, a do danas je u svim područjima sveta sa intenzivnom proizvodnjom svinja utvrđeno prisustvo virusa.

Hepatitis E kod svinja protiče kao supklinička infekcija i nije dokazan uticaj virusa na proizvodne rezultate. Imajući u vidu da je hepatitis E zoonotsko oboljenje i da svinje mogu biti izvor infekcije za ljude, pokušao sam da na koncizan način iznesem najnovije podatke iz sopstvenih istraživanja i istraživanja drugih autora vezanih za raširenost infekcije, etiopatogenezu, patološke manifestacije, mere kontrole i zoonotski potencijal virusa.

Istraživanja u Srbiji bila su usmerena na epizootiološka ispitivanja koja pokazuju prisutnost i raširenost virusa hepatitisa E kod domaćih i divljih svinja. Dalja istraživanja pokazala su da se patološki nalaz u jetri svinja prirodno inficiranih virusom hepatitisa E karakteriše akutnim limfocitno-plazmaćelijskim hepatitisom sa pojavom nekroze hepatocita. Nadalje, istraživanja su pokazala da je oštećenje hepatocita imunski posredovano i da nastaje kao posledica delovanja citotoksičnih T-limfocita. Ispitivanje biohemijskih parametara iz krvi, pre svega jetrinih enzima, može da ukaže na stepen oštećenja hepatocita. Posebno poglavlje posvećeno je merama koje se mogu primeniti za prevenciju i kontrolu ovog oboljenja. Na kraju, dat je i pregled literaturnih podataka vezanih za bezbednost hrane i potencijalnu kontaminaciju vode i životne sredine.

Monografija je napisana na osnovu rezultata istraživanja sprovedenih u okviru projekta „Savremene molekularne i imunске metode u dijagnostici oboljenja domaćih životinja”, finansiranog od strane Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja (TR20061). Dodatno, istraživanja su nastavljena i u okviru izrade moje doktorske disertacije pod nazivom „Ispitivanje imunofenotipa mononuklearnog ćelijskog infiltrata u jetri svinja prirodno inficiranih virusom hepatitisa E”.

Savremena proizvodnja svinja nameće pred veterinarsku profesiju veliki izazov u cilju zaštite zdravlja i dobrobiti svinja i proizvodnje zdravstveno bezbednih namirnica životinjskog porekla. U tom smislu, smatram da podaci koji su izneti u monografiji mogu doprineti boljem razumevanju infekcije svinja virusom hepatitisa E i biti vrlo korisno primenjeni u postupcima prevencije i kontrole ove infekcije.

Monografija je napisana u nadi da će biti od koristi doktorima veterinarske medicine, studentima doktorskih studija i istraživačima iz ove oblasti.

Posebnu zahvalnost želim da izrazim recenzentima, koji su mi korisnim sugestijama

i savetima znatno pomogli prilikom pisanja i na kraju dali pozitivnu recenziju rukopisa. Pored toga, veliku zahvalnost dugujem svojim učiteljima, profesorki Milijani Knežević i doktoru Vojinu Ivetiću, na znanju i iskustvu koje su mi nesebično preneli kao i ljudskoj i profesionalnoj pažnji koju su mi pružili prilikom stručnog usavršavanja.

Beograd, decembar 2020.

Autor

Summary

Hepatitis E virus (HEV), the pathogen causing acute hepatitis E, has become a worldwide public health concern. In pigs, HEV was firstly detected in the USA in 1997. HEV infection is a self-limited disease in immunocompetent patients, with a low mortality rate. The infection is considered an emerging human viral disease with many evidences of zoonotic nature of disease. In developing countries of Asia, Africa and Central America, hepatitis E is an enterically transmitted, waterborne acute viral infection. It is an important infection in humans of EU/EEA countries, and over the last 10 years, more than 21,000 acute clinical cases with 28 fatalities have been notified with an overall 10-fold increase in reported HEV cases. Autochthonous, sporadic cases of hepatitis E have been reported in the United Kingdom, France, Italy, Spain, the Netherlands, Greece, Hungary, Germany, Austria, Poland, and in various regions of the USA. Most of these human cases are caused by HEV genotype 3 which is common in swine and is considered a zoonosis of porcine origin. Contact with pigs or consumption of undercooked or raw pork meat are recognized as risk factors for transmission of infection, given the high seroprevalence observed in pig veterinarians, pig farmers, and in the populations that usually consume uncooked pork or pork raw liver products. Although HEV infection in pigs is subclinical, swine are the main reservoir of the virus. Besides pigs, HEV infection was proved serologically in many animal species including sheep, goats, cattle, horses, dogs, rabbits, chickens, rodents, deer and wild boars.

HEV infection is highly prevalent among the domestic pigs in Europe and also in all parts of the world where intensive pig farming exists. Recent studies from Serbia indicated HEV seroprevalence of 34.6% in backyard pigs and 55.33% in commercial pig herds. In addition, HEV infection is proved in wild boar population in Serbia with average seroprevalence 52.25%. In human population in Serbia, the prevalence of anti-HEV IgG among blood donors as representatives of the general population is 15%, which is higher in comparison to data from some other European countries.

Infection of pigs with the hepatitis E virus occurs through the fecal-oral route, through ingestion of food and water contaminated with the virus or by direct contact between infected and healthy animals. The pathogenesis of HEV infection in pigs differs from the pathogenesis of this infection in humans and has not been sufficiently investigated. Although hepatitis E in pigs is defined as a subclinical disease, some authors describe changes in the concentrations of some biochemical parameters in the blood serum of infected pigs. Histologically, acute hepatitis, with mild to moderate infiltration of lymphocytes and plasma cells and focal areas of hepatocyte necrosis are observed in the liver of infected pigs. There are indications that the hepatitis E virus, similar to other viruses, initiates hepatocyte apoptosis with the possible mediation of the cytokine TGF- β_1 . Studies in humans in which

cellular immune response to hepatitis E virus was monitored have shown that liver damage is immune-mediated and occurs most likely as a result of activation of cytotoxic T-lymphocytes and natural killer cells (NK cells). In addition, there is a possibility of direct damage of hepatocytes by the hepatitis E virus. Having in mind the modest knowledge about the prevalence of this disease in pigs in Serbia, as well as the pathogenesis and mechanism of hepatocyte damage in pigs infected with hepatitis E virus, the research in this monograph was focused in that direction.

SADRŽAJ

Uvod.....	1
1. Odbrambeni mehanizmi i odgovor ćelija jetre na oštećenje.....	3
2. Infektivni hepatitis svinja.....	6
3. Etiologija hepatitisa E.....	9
3.1. Istorijat.....	9
3.2. Familija <i>Hepeviridae</i>	9
3.3. Morfologija i organizacija genoma virusa hepatitisa E.....	10
3.4. Genotipovi i subtipovi virusa hepatitisa E.....	10
4. Epizootologija hepatitisa E.....	12
4.1. Izvori infekcije i faktori koji utiču na raširenost infekcije kod domaćih svinja.....	12
4.2. Raširenost infekcije kod domaćih svinja u Srbiji.....	13
4.3. Raširenost infekcije kod domaćih svinja u svetu.....	17
4.4. Raširenost infekcije u populaciji divljih svinja.....	20
4.5. Raširenost infekcije kod drugih vrsta životinja.....	23
5. Patogeneza.....	27
5.1. Nastanak infekcije i infektivna doza.....	27
5.2. Dinamika infekcije.....	28
5.3. Eksperimentalne infekcije - klinički nalaz, patološke promene i distribucija virusnog antigena.....	31
6. Patomorfološke promene.....	34
6.1. Makroskopski nalaz.....	34
6.2. Histopatološki nalaz.....	36
6.3. Mehanizmi oštećenja jetre.....	45
7. Značaj određivanja biohemijskih parametara krvi kod HEV infekcije.....	56
8. Imunski odgovor.....	64
9. Metode dijagnostike.....	66

10. Mere kontrole.....	70
10.1. Mere koje se preduzimaju na farmi.....	72
10.1.1. Pridržavanje principa dobre proizvođačke i higijenske prakse na farmama svinja.....	72
10.1.2. Sprovođenje biosigurnosnih mera.....	73
10.1.3. Ishrana svinja i primena imunomodulatora.....	73
10.1.4. Uklanjanje stajnjaka.....	74
10.1.5. Edukativni program.....	74
10.2. Mere koje se preduzimaju u klanici.....	74
10.2.1. Primena dobre proizvođačke i higijenske prakse na farmama svinja.....	74
10.2.2. Starosna kategorija svinja i postupci termičke obrade....	75
10.2.3. Termički tretman jetre.....	75
10.2.4. Neškodljivo uklanjanje krvi i organa za varenje.....	75
10.2.5. Sprovođenje edukativnih programa u klanicama.....	75
10.3. Rezultati preduzetih mera.....	76
11. Eksperimentalni modeli.....	77
12. Koinfekcije.....	80
13. Hepatitis E kod ljudi.....	83
13.1. Epidemiologija infekcije u Srbiji i regionu.....	84
13.2. Epidemiologija infekcije u svetu.....	85
13.3. Program kontrole infekcije u Evropi.....	85
13.4. Izvori i putevi infekcije.....	86
13.5. Klinički nalaz.....	87
13.6. Histopatološki nalaz.....	88
13.7. Terapija i imunoprofilaksa.....	88
13.8. Hepatitis E kao profesionalno oboljenje.....	90
13.9. Koncept jednog zdravlja.....	90
14. Bezbednost hrane.....	91
14.1. Nalaz virusa kod svinja za klanje u Srbiji.....	92
14.2. Nalaz virusa kod svinja za klanje u svetu.....	93
14.3. Nalaz virusa u proizvodima životinjskog porekla.....	94
14.4. Nalaz virusa kod beskičmenjaka.....	95
14.5. Metode inaktivacije virusa.....	95
15. Kontaminacija vode.....	97
16. Zaključak.....	99
17. Literatura.....	101

UVOD

Savremena proizvodnja svinja u potpunosti je tržišno orijentisana. Iako kod nas sa cikličnim oscilacijama obima proizvodnje, ona ipak ima sve karakteristike industrijske proizvodnje. U takvim uslovima često se zanemaruju biološke potrebe životinja, što rezultira negativnim posledicama po njihovo zdravlje. U intenzivnom uzgoju svinje su trajno izložene različitim infektivnim agensima, što je uzrok pojave niza bolesti različitih kliničkih manifestacija, a neke od njih vrlo je teško kontrolisati standardnim programima profilakse.

Savremeni programi u svinjarstvu razvijenih zemalja danas su usmereni na novi sistem gajenja svinja sa razdvojenim proizvodnim fazama (više-fazni sistem proizvodnje – *multi site system*) radi stvaranja tzv. MD (*Minimal Disease*) zapata, u kojima se toleriše minimalna pojava važnih uzgojnih bolesti. Cilj ovog sistema je postizanje zahtevnih normativa kvaliteta svinjskog mesa na svetskom tržištu u funkciji zaštite zdravlja stanovništva. Međutim, svedoci smo da i ovakvu proizvodnju opterećuju različite infektivne bolesti. Međusobnim interakcijama infektivne bolesti uzrokuju znatne gubitke u proizvodnji svinja, te su trajna opasnost za nesmetan tok tehnološkog procesa. Bolesti i patološka stanja svinja koje izazivaju različiti hepatotropni agensi protiču ili kao sistemске infekcije, pri čemu je hepatitis samo jedna od manifestacija sistemskog oboljenja, ili kao hepatopatije, koje imaju karakter samostalne nozološke jedinice. Hepatotropni agensi svojim patogenim efektima uzrokuju poremećaje u funkciji i promene u strukturi jetre delujući epiteliotropno, endoteliotropno ili dezmotropno. Na ovaj način morfogeneza topografskih oštećenja jetre postaje raznolika. Kod svinja se najčešće javljaju promene na jetri u sklopu različitih sistemskih, najčešće infektivnih bolesti – sekundarne hepatopatije.

Primarne hepatopatije kod svinja javljaju se relativno retko. Pored oštećenja koja se javljaju usled delovanja mikotoksina, kao posebno važne hepatoze ističu se masna jetra kod prasadi na sisi i nutritivna nekroza jetre kod svinja.

Više od 60% infektivnih agensa koji su otkriveni u poslednjih nekoliko decenija, a izazivaju oboljenja kod ljudi, vodi poreklo od životinja ili namirnica životinjskog porekla. Jedan od njih je i virus hepatitisa E, koji ne dovodi do pojave kliničkih simptoma oboljenja kod svinja niti do ekonomskih gubitaka, ali dobija sve više na značaju zbog zoonotskog potencijala, nedovoljnog poznavanja epizootologije i patogeneze bolesti.

Virus hepatitisa E (hepatitis E virus – HEV, engl.) prvi put je dokazan 1997. godine u SAD (Meng i sar., 1997). Raširen je u svim područjima sveta u kojima je prisutna intenzivna proizvodnja svinja. Za virus hepatitisa E prijemčive su različite vrste životinja, a infekcija uglavnom protiče asimptomatski. Sojevi virusa izolovani kod ljudi i svinja genetski su slični, što ukazuje na zoonotski karakter bolesti i mogućnost da su svinje obolele od hepatitisa E izvor infekcije za ljude. Iz ovih razloga Svetska zdravstvena organizacija i Centar za kontrolu i prevenciju bolesti u SAD ističu zoonotski potencijal ovog virusa. Do sada je u više slučajeva u svetu definitivno potvrđeno prenošenje ovog virusa sa životinja na ljude. U poslednjih nekoliko godina infekcija ljudi virusom hepatitisa E sve je učestalija u razvijenim zemljama, na šta ukazuju brojni autohtoni slučajevi infekcije ljudi koji nisu putovali u endemske regione. Tome je svakako doprinelo usavršavanje postojećih i pronalaženje novih dijagnostičkih postupaka u otkrivanju ovog oboljenja. Veterinari, odgajivači svinja i radnici u klanicama posebno su izloženi riziku od infekcije virusom hepatitisa E, što ovo oboljenje svrstava u grupu profesionalnih oboljenja. Poseban rizik od ove infekcije postoji pri ksenotransplantaciji organa od svinja donora, kada se ljudi koji dobijaju organ mogu inficirati i predstavljati izvor infekcije. Iz navedenih razloga sprovode se brojna istraživanja koja imaju za cilj pronalaženje izvora i nastanka infekcije ljudi.

U literaturi postoji dosta podataka o prevalenciji HEV infekcije kod svinja u različitim zemljama sveta (EFSA, 2017). Osim toga, brojna istraživanja bazirana su na molekularnoj epizootiologiji i genotipizaciji virusa hepatitisa E (De Deus i sar., 2008; Jemeršić i sar., 2017; De Sabato i sar., 2020). Ispitivanja prevalencije HEV infekcije kod svinja u našoj zemlji su ograničena, a neka su još uvek u toku (Petrović i sar., 2008; Kureljušić i sar., 2012).

Infekcija svinja virusom hepatitisa E nastaje orofekalnim putem, ingestijom hrane i vode kontaminirane virusom ili direktnim kontaktom između inficiranih i zdravih životinja. Patogeneza HEV infekcije kod svinja razlikuje se od patogeneze ove infekcije kod ljudi i nije u svemu dovoljno istražena. Mada je hepatitis E kod svinja definisan kao subkliničko oboljenje, pojedini autori opisuju promene u koncentracijama nekih biohemijskih parametara u krvnom serumu inficiranih svinja. Histološki se u jetri inficiranih svinja uočavaju blaga do umerena infiltracija limfocitima i plazma ćelijama, kao i fokalna područja nekroze hepatocita. Ima naznaka da virus hepatitisa E, slično kao i drugi virusi, pokreće apoptozu hepatocita uz moguće posredovanje citokina TGF- β_1 . Istraživanja u kojima je vršeno praćenje ćelijskog imunskog odgovora na infekciju virusom hepatitisa E kod ljudi pokazala su da je oštećenje jetre imunski posredovano i da nastaje najverovatnije kao posledica delovanja citotoksičnih T-limfocita i ćelija prirodnih ubica (NK ćelije). Osim toga, postoji i mogućnost direktnog oštećenja hepatocita virusom hepatitisa E.

Imajući u vidu skromna saznanja o raširenosti ovog oboljenja kod svinja u Srbiji, patogenezi i mehanizmu nastanka oštećenja hepatocita kod svinja inficiranih virusom hepatitisa E, istraživanja u ovoj monografiji bila su usmerena u tom pravcu.

Biografija

Dr Branislav Kureljušić, diplomirani veterinar, rođen je 1. 6. 1981. godine u Zrenjaninu, gde je završio osnovnu školu, a potom i gimnaziju. Školske 2000/2001. godine upisao je prvu godinu osnovnih studija na Fakultetu veterinarske medicine Univerziteta u Beogradu. Tokom studija je bio stipendista Ministarstva prosvete i Vlade Republike Srbije, kao i Univerzitetske fondacije „Dragoljub Marinković“. Od strane Nastavno-naučnog veća Fakulteta bio je pohvaljen za postignuti uspeh tokom treće i četvrte godine studija. Novembra 2006. godine diplomirao je kao student generacije sa prosečnom ocenom 9,54.

Školske 2006/2007. godine upisao je doktorske akademske studije na istom fakultetu, a doktorsku disertaciju odbranio 12. 6. 2012. Od 2006. do 2008. godine, kao istraživač-doktorand i stipendista Ministarstva za nauku i tehnološki razvoj, radio je na Katedri za patološku morfologiju Fakulteta veterinarske medicine u Beogradu. Od 4. 2. 2008. godine zaposlen je kao istraživač-pripravnik na Odeljenju za patološku morfologiju Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije, gde se bavi specijalističkim poslovima i istraživačkim radom. U periodu od 2014. do 2016. obavljao je dužnost šefa navedenog odeljenja. Trenutno je u zvanju višeg naučnog saradnika, u koje je izabran 27. 6. 2018. godine i radi na Odeljenju za epizootiologiju, kliničku patologiju, patološku morfologiju i reprodukciju. Od 2013. godine član je Naučnog veća Naučnog instituta za veterinarstvo Srbije. Od februara 2019. godine izabran je za predsednika Naučnog veća Instituta.

Kao stipendista Ministarstva poljoprivrede SAD, a po predlogu Instituta, boravio je na Katedri za patologiju Koledža veterinarske medicine u Ajovi na jednomesečnoj obuci iz oblasti veterinarske patologije. Tokom školske 2013/2014. godine pohađao je postdoktorske studije na Institutu za patologiju i sudsku veterinarsku medicinu Univerziteta veterinarske medicine u Beču u trajanju od četiri meseca (stipendija Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije).

Od 2007. godine bio je angažovan kao istraživač na projektima koje je finansiralo Ministarstvo prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije. Trenutno je angažovan na istraživanjima predviđenim planom naučnoistraživačkog rada Instituta u sklopu ugovora o realizaciji i finansiranju naučnoistraživačkog rada NIO u 2020. godini (ugovor broj 451-03-68/2020-14/200030). Učestvovao je na više međunarodnih skupova, uključujući i simpozijume organizovane 2007. i 2010. u Beogradu od strane Američke fondacije za obuku veterinarskih patologa „Charles Louis Davis“, kao i simpozijume Evropskog udruženja veterinarskih patologa u Beogradu, Leonu i Lionu. Član je Stručnog odbora Veterinarske komore Srbije, Savetodavnog odbora časopisa Veterinarski glasnik i Uređivačkog odbora časopisa Arhiv veterinarske medicine. Član je Srpskog veterinarskog društva, Udruženja veterinaru praktičara Srbije i Evropskog udruženja veterinarskih patologa.

CIP - Каталогизација у публикацији
Народна библиотека Србије, Београд

636.4.09:616.36-002

КУРЕЉУШИЋ, Бранислав, 1981-

Hepatitis E svinja : monografija / Branislav I. Kureljušić. - Beograd :
Naučni institut za veterinarstvo Srbije, 2020 (Beograd : Naučna KMD). - 122
str. : ilustr. ; 24 cm

Tiraž 100. - Biografija: str. [123]. - Summary. - Bibliografija: str.
101-122.

ISBN 978-86-81761-62-5

a) Свиње - Хепатитис Е

COBISS.SR-ID 27463433